

治疗镰状红细胞病新药 voxelotor

朱慧东 白秋江 李庚

(南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院 南京 210046)

摘要 镰状细胞病(SCD)是一种由 β -珠蛋白基因突变引起的常染色体隐性遗传病,受损的红细胞阻塞毛细血管并发生溶血,贫血、组织缺血、痛性血管闭塞危象(VOC)、血管损伤和器官损伤。Voxelotor为镰状血红蛋白(HbS)聚合抑制剂,通过调节血红蛋白对氧的亲合力,从而抑制HbS聚合,改善溶血性贫血和血管阻塞的下游不良反应来治疗SCD。临床试验显示 voxelotor 治疗SCD安全、有效,不良反应轻微。本文就其药理作用、药动学、临床试验、不良反应及药物相互作用进行综述。

关键词 Voxelotor; 镰状细胞病; 药理学; 药动学; 临床试验; 药品不良反应; 药物相互作用

中图分类号: R973⁺.3 **文献标识码**: A **文章编号**: 1005-0698(2020)08-0576-04

Voxelotor, A New Drug for Sickle Cell Disease

Zhu Huidong, Bai Qiujiang, Li Geng

Affiliated Taikang Xianlin Drumtower Hospital, Medical College of Nanjing University, Nanjing 210046, China

ABSTRACT Sickle cell disease (SCD) is an autosomal-recessive disorder caused by a mutation of the β -globin gene. Damaged RBCs block capillaries and result hemolysis, anemia, tissue ischemia, painful vaso-occlusive crisis (VOC), vascular injury, and organ damage. Voxelotor is an inhibitor of sickle hemoglobin (HbS) polymerization for SCD by regulating the affinity of hemoglobin to oxygen, thereby inhibiting HbS aggregation and improving downstream adverse reactions of hemolytic anemia and vascular obstruction. This article reviews its pharmacology, pharmacokinetics, clinical trials, drug interaction and adverse reactions.

KEY WORDS Voxelotor; Sickle cell disease; Pharmacology; Pharmacokinetics; Clinical trials; Adverse drug reactions; Drug interaction

2019年11月25日,美国食品药品监督管理局(FDA)加速批准 voxelotor 上市,用于治疗成人和12岁及以上儿童的镰状细胞疾病(sickle cell disease, SCD)。SCD是一种以血液流变学异常、溶血性贫血和血管阻塞为特征的遗传性疾病,可导致镰状血红蛋白(HbS)的产生,HbS经脱氧后聚合,使红细胞变形成镰刀状,并造成永久性细胞膜损伤^[1]。此前,羟基脲是FDA唯一批准用于治疗SCD的上市药物,可改善红细胞的镰状,用于治疗疼痛和减轻某些患者对输血的需要,但并非对所有患者都有效。临床迫切需要新的治疗方法和治疗药物。Voxelotor为HbS聚合抑制剂,是一种新型的SCD治疗药物,临床试验表明该药可迅速改善SCD患者症状,耐受性良好^[2]。本文就其药理作用、药动学、临床试验、不良反应及药物相互作用进行综述,报道如下。

1 药理作用

SCD患者HbS的聚合导致刚性、无变形能力的

镰状红细胞形成,红细胞变形能力丧失,镰状和不可逆的膜损伤使血液流变学异常,黏度增加,导致血管阻塞和其他SCD的病理生理学改变^[1]。脱氧血红蛋白S(deoxy HbS)的聚合是SCD发病的必要步骤^[3,4]。红细胞变形能力对SCD的血液流变学和血流动力学有重要影响。当红细胞的厚度为2~5 μm ,直径为6~8 μm 时,红细胞必须保持可变形性,才能有效地穿过通常直径为5~10 μm 的组织毛细血管^[4]。Voxelotor为HbS的聚合抑制剂,在体内以1:1比例与HbS结合,并与红细胞优先结合,增加Hb对氧的亲合力,表现出对HbS聚合的剂量依赖性抑制。非临床研究表明,voxelotor可抑制红细胞镰状变形,改善红细胞变形能力,降低全血黏度^[5]。

Dufu等^[6]以红细胞可过滤性作为红细胞变形能力的考察指标,在体外实验中证明,voxelotor可在缺氧条件下改善镰状红细胞的变形性,增强镰状红细胞通过凝胶过滤树脂的能力,降低镰状红细胞通过聚碳酸酯过滤器所需的压力。此外,voxelotor还

可剂量依赖性降低缺氧条件下镰状血液的黏度。用 voxelotor 纯化的 HbS 与胎儿的血红蛋白一样能有效延迟 HbS 的聚合^[5]。在 SCD 患者血液样本中进行的体外研究,与在动物体内的研究表明,voxelotor 对血红蛋白具有高度特异性,且有良好半衰期,每天仅需服用一次^[7]。此外,研究还表明,voxelotor 可增加血红蛋白与氧的亲合力,减少镰状红细胞形成,纠正镰状红细胞畸形,延长血红蛋白半衰期,表现出良好的线性药动学与药效学关系^[8]。

2 药动学

2.1 吸收

Voxelotor 口服后 T_{max} 为 2 h,在血浆和红细胞中浓度分别在 6h 和 18h 达峰值。药动学呈线性。口服 1 次,在 8 d 内达稳态。与空腹服用的 AUC 和 C_{max} 相比,高脂肪餐会使本品 AUC 增加 42%, C_{max} 增加 45%^[8]。

口服 voxelotor 1.5g 后的药动学参数见表 1。

表 1 口服 voxelotor 1.5g 后的药动学参数

	药动学参数	几何平均值(变异系数,%)
血浆	$AUC_{0-24h}(\mu g \cdot h \cdot ml^{-1})$	246(27.7)
	$C_{max}(\mu g \cdot ml^{-1})$	12.6(24.8)
	$t_{1/2}(h)$	35.5(25)
全血	$AUC_{0-24h}(\mu g \cdot h \cdot ml^{-1})$	3820(35)
	$C_{max}(\mu g \cdot ml^{-1})$	179(33.1)

2.2 分布

吸收后,voxelotor 优先结合于血红蛋白而主要分布于红细胞中。中央室和周围室的表观分布容积分别为 338 L 和 72.2 L。体外蛋白结合率为 99.8%。SCD 患者的血液-血浆比约为 15:1^[8]。

2.3 代谢

体外和体内研究表明,voxelotor 广泛通过 I 相(氧化和还原)、II 相(葡糖醛酸化)和 I 和 II 相代谢的组合代谢。本品的氧化主要是由 CYP3A4 介导,CYP2C19、CYP2B6 和 CYP2C9 的贡献较小^[8]。

2.4 消除

SCD 患者终末消除 $t_{1/2}$ 的几何平均值为 35.5 h(变异系数为 25%),血浆、全血和红细胞中浓度平行下降。SCD 患者血浆清除率为 6.7l/h。在给予放射性标记的本品后,大约 62.6%的给药剂量随粪便排泄(33.3%为原药),35.5%随尿排泄(0.08%为原药)^[8]。

3 临床试验

I/II 期临床试验为同时进行的随机、双盲、安

慰剂对照试验,随后是一项单臂、开放标签的扩展研究,旨在评价血红蛋白基因型 SCD(HbSS)患者应用 voxelotor(500~1 000 mg·d⁻¹)治疗效果。主要纳入年龄 18~60 岁、入组时体重>50 kg 的 SCD 患者。有生育能力的女性和所有男性都必须采取避孕措施。对于已接受羟基脲治疗的患者,在筛查前,剂量必须稳定 3 个月以上,在研究期间不必进行剂量调整。主要排除标准包括 Hb 水平<60 或>104 g·L⁻¹,或在入组后 30d 进行过输血或住院治疗。其他排除标准包括 ALT 或 AKP>3 倍正常值上限或 AST>4 倍正常值上限。在 28 d 的研究中,38 例患者被随机分成 4 组:500 mg 组($n=10$)、700 mg 组($n=12$)、1 000 mg 组($n=6$)和安慰剂组($n=10$)。在 90 d 的研究中,16 例患者随机接受 700 mg·d⁻¹($n=6$)、900 mg·d⁻¹($n=6$)或安慰剂($n=4$)治疗。此外,随机试验接受 900 mg·d⁻¹治疗的 4 例患者在扩展研究中继续接受 900 mg 治疗,累积治疗时间为 6 个月,其中 1 例患者在随机试验中接受安慰剂,在扩展研究中接受 900 mg·d⁻¹的治疗 6 个月。结果显示,SCD 患者服用 voxelotor 500~1 000 mg·d⁻¹,血红蛋白与氧的亲合力呈剂量依赖性增加,溶血和外周血镰状红细胞呈现显著和持久降低,网织红细胞降低 20%,致密红细胞降低 30%,镰状红细胞降低 70%。患者 Hb 水平从使用 voxelotor 治疗后的第 4 天开始迅速增加,并在 90d 治疗期间持续改善,几乎一半的患者 Hb 水平改善 $\geq 100 g \cdot L^{-1}$ 。本研究中同时接受羟基脲治疗的患者数量很少,而无论是否同时联合羟基脲治疗,患者的情况均有显著改善,且 voxelotor 对血液学参数的益处似乎是羟基脲疗效的补充^[9]。

III 期临床试验共纳入 2017 年 1 月~2018 年 5 月的 274 例患者,其中 90 例患者进入 1 500 mg 组,92 例患者纳入 900 mg 组,92 例进入安慰剂组。3 组患者基线特征基本平衡,大多数患者有 HbSS 或 HbS/ β 地中海贫血基因型(90%),接受羟基脲治疗的患者占 65%。患者中位年龄为 24 岁(12~64 岁)。平均基线血红蛋白值为 85 g·L⁻¹(5.9~108 g·L⁻¹)。在入组前 12 个月内,115 例(42%)发生 1 次痛性血管闭塞危象(painful vaso-occlusive crisis, VOC)事件,159 例(58%)有 2~10 次 VOC 事件。截至 2018 年 10 月 31 日(主要终点分析的数据截止日期),1 500 mg 组的中位随访时间为 42.3 周(范围 0.1~73.3 周),900 mg 组为 38.1 周(范围 4.0~72.4 周),安慰剂组为 37.2 周。

疗效定义为 Hb 增加 $>100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。结果治疗 24 周时, 1 500 mg 组有效率为 51.1% (46/90), 而安慰剂组为 6.5% (6/92) ($P < 0.001$)。与安慰剂组相比, 各剂量组患者急性贫血发作 (定义为试验期间任何时候血红蛋白水平较基线水平下降 $>20 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) 的年化发病率, 1 500 mg 组降低至安慰剂组的 1/3 (每人每年 0.06 次 vs. 0.18 次), 900 mg 组则降低至安慰剂组的 2/9 (每人每年 0.04 次 vs. 0.18 次)。

意向治疗分析结果显示, 从基线到治疗第 24 周, 1 500 mg 组的血红蛋白平均变化为 $11 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ (95%CI: 0.9, 1.4; $P < 0.001$), 900 mg 组为 $6 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ (95%CI: 0.3, 0.8), 安慰剂组为 $-1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ (95%CI: $-0.3, 0.2$)。结果提示 voxelotor 可持续改善 SCD 患者的血红蛋白水平, 减少患者贫血状况^[10]。

Shet 等^[11]的病例报告结果说明, voxelotor 治疗 SCD 患者伴严重贫血取得良好效果, 所有患者的血红蛋白水平均有迅速升高, 大多数患者在开始治疗后 2 周内出现。与治疗前相比, 治疗 24 周后患者输血次数减少了 60%, 血氧饱和度提高到 98%~99%, 部分患者停止长期吸氧。患者的步行距离、步行后脉搏和步行后氧分压等指标均有稳定改善, 因 VOC 疼痛而住院人数减少了 67%。另外, Telfer 等^[12]也报道 1 例使用 voxelotor 的患者, 治疗后不但改善了 SCD 的贫血症状, 且黄疸症状也明显改善。

4 药品不良反应

Voxelotor 的不良反应较为轻微, 常见不良反应包括头痛、腹泻、腹痛、恶心、疲乏、皮疹、发热、肝酶升高、四肢痛、腰痛, 少见过敏反应^[9-13]。导致停药的最常见原因为腹痛^[7]。I/II 期临床试验中发生的不良反应严重程度为 1~2 级, 常见不良反应包括头痛 (39%)、腰痛 (22%)、四肢痛 (10%)、腹泻 (15%)、咳嗽 (12%)、皮疹 (12%)、镰状细胞贫血危象 (22%) 等^[9]。III 期临床试验中常见不良反应为头痛 (26%)、腹泻 (20%)、腹痛 (19%)、恶心 (17%)、疲乏 (14%)、皮疹 (14%)、发热 (7%) 等^[10]。

5 药物相互作用

Voxelotor 是 CYP3A4 抑制药, 但对 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2C8 或 CYP2D6 无抑制作用^[8]。

强效 CYP3A4 抑制药如氟康唑会使本品 AUC

升高 42%~83%, 可能导致毒性增加, 应避免合用^[8]。强效或中效 CYP3A4 诱导药预计可使本品血药浓度降低 $>60\%$, 可能导致疗效降低, 应避免合用^[8]。本品可升高咪达唑仑 (一种敏感的 CYP3A4 底物) 的全身暴露量, 应避免与敏感的、治疗指数较窄的 CYP3A4 底物合用, 如不可避免, 应降低 CYP3A4 底物的剂量^[8]。本品可能会干扰高效液相色谱 (HPLC) 法检测 Hb 亚型 (HbA、HbS 和 HbF), 如果需要 Hb 进行精确定量, 应在患者未接受本品治疗时进行^[14]。奥美拉唑不影响本品的药理学, 本品对地高辛的药理学无影响^[8]。

6 小结

SCD 是一种终生的遗传性血液疾病, 目前治疗方法有限。Voxelotor 是首个被批准直接抑制 HbS 聚合的治疗药物, 是治疗 SCD 的新型药物, 临床试验表明其安全性高, 常见头痛、腰痛、四肢痛、腹泻、咳嗽、皮疹等不良反应, 多可以耐受, 临床效果显著, 不但能改善 SCD 患者血红蛋白水平, 减少患者贫血状况, 而且能迅速改善患者的症状, 提高患者的幸福感。每天只需服用一次。Voxelotor 为 SCD 患者提供了种全新的治疗方法, 弥补了 SCD 治疗方法不足。

参 考 文 献

- 1 Kjellander C, Sennström MK, Stiller V, et al. Sick cell anemia causes varied symptoms and high morbidity. Serious prognosis in the most common genetic disease in the world [J]. Lakartidningen, 2015, 112:DCPM
- 2 Hannah AB. Voxelotor: First Approval [J]. Drugs, 2020, 80(2):209-215
- 3 Vekilov PG. Sick cell haemoglobin polymerization: is it the primary pathogenic event of sickle cell anaemia? [J]. Br J Haematol, 2007, 139(2):173-184
- 4 Strouse J. Sick cell disease [J]. Handb Clin Neurol, 2016, 138:311-324
- 5 Ferrone FA. Sick cell disease: A molecular view [J]. Microcirculation, 2004, 11(2):115-128
- 6 Dufu K, Patel M, Oksenberg D, et al. GBT440 improves red blood cell deformability and reduces viscosity of sickle cell blood under deoxygenated conditions [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2018, 70(1):95-105
- 7 Jeremie HE. Voxelotor (GBT 440), a first-in-class hemoglobin oxygen-affinity modulator, has promising and reassuring preclinical and clinical data [J]. Am J Hematol, 2018, 93(3):326-329

· 病例报道 · 病案分析 ·

布洛芬致 6-磷酸葡萄糖脱氢酶 缺乏症患者急性溶血 1 例

杜秀¹ 曹云²

(1. 广西中医药大学第一附属医院药学部 南宁 530023;
2. 广西中医药大学中医医史文献教研室)

关键词 布洛芬;6-磷酸葡萄糖脱氢酶;急性溶血;药品
不良反应

中图分类号:R971⁺.1 **文献标识码:**B
文章编号:1005-0698(2020)08-0579-02

1 病例资料

患者,男,71岁,因“咳嗽咳痰”于2019年12月21日入
住我院呼吸内科。既往有高血压和糖尿病病史20余年,均
未规律服药,控制不佳;有慢性胃炎病史,具体诊治不详;
3年前开始反复咳嗽咳痰,多次在社区门诊治疗(具体不
详),症状反复。无食物药物过敏史,个人史及家族史无特
殊。入院体检:T 36.4℃,R 20次/min,P 119次/min,BP
188/111 mmHg;双肺叩诊音清,两肺呼吸音稍粗,未闻及干
湿啰音;精神一般。入院血常规及肝肾功能检查无异常,糖
化血红蛋白9.70%,随机血糖12.34 mmol·L⁻¹,肺炎支原体
抗体阴性。胸部CT平扫:两肺叶慢性炎症。入院诊断:
①慢性支气管炎急性发作期;②高血压病3级(极高危组);
③2型糖尿病。12月21~26日先后给予注射用头孢美唑钠
2 g+0.9%氯化钠注射液100 ml, ivd, q12h 抗感染治疗;硝
苯地平缓释片(Ⅱ)20 mg, po, bid,硝酸甘油注射液10 mg+

0.9%氯化钠注射液50 ml(微泵1 mg·h⁻¹持续给药,累计剂
量30 mg),注射用硝普钠25 mg+0.9%氯化钠注射液50 ml
(微泵持续给药,根据血压调整速度,累计剂量175 mg,持续
48 h)降血压治疗;甘精胰岛素注射液10 u, ih, qn,门冬胰
岛素注射液10 u, ih, tid(三餐前)降血糖治疗;强力枇杷露
(无糖型)20 ml,po, tid,福多司坦胶囊0.4 g, po, tid 止咳化
痰治疗。治疗后患者自诉咳嗽咳痰较前好转。12月24日
中午患者诉头痛,18:00临时给予布洛芬片(广东特一药业
集团股份有限公司,批号:11190803)0.1 g,po 止痛。12月
25日下午患者开始发热,最高38.6℃,18:30再次临时给予
布洛芬片0.2 g,po 解热治疗。12月26日早查房发现患者
全身皮肤巩膜轻度黄染,总胆红素(TBil)353.9 μmol·L⁻¹,
直接胆红素(DBil)221.8 μmol·L⁻¹,ALT 97 U·L⁻¹,AST
48 U·L⁻¹,Hb 120 g·L⁻¹。6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G6PD)活
性:15.90 U·L⁻¹(正常值参考范围:>25.5 U·L⁻¹)。患者
甲乙丙戊型肝炎抗体、抗双链DNA抗体、抗核抗体、抗ENA
抗体及肝胆影像学均无异常,Coomb's 试验阴性。肝病科及
血液内科会诊后考虑为药物所致急性溶血性黄疸。结合患
者用药史,考虑为布洛芬所致。立刻停用所有药物,由呼吸
内科转入肝病科继续治疗。转科后给予地塞米松磷酸钠注
射液10 mg, iv, qd 稳定细胞膜阻断溶血治疗;注射用丁二
磺酸腺苷蛋氨酸1 g+0.9%氯化钠注射液100 ml, ivd, qd 退
黄治疗;注射用还原型谷胱甘肽1.8 g+0.9%氯化钠注射液
100 ml, ivd, qd 护肝治疗;注射用头孢哌酮/舒巴坦2 g+
0.9%氯化钠注射液100 ml, ivd, q12h 抗感染治疗;硝苯地
平缓释片(Ⅱ)20 mg, po, bid,奥美沙坦酯片20 mg, po, qd
降血压治疗;甘精胰岛素注射液12 u, ih, qn,门冬胰岛素注
射液12 u, ih, tid(三餐前)降血糖治疗;福多司坦胶囊
0.4 g, po, tid,吸入用布地奈德混悬液1 mg+吸入用异丙
托溴铵溶液0.25 mg+0.9%氯化钠注射液4 ml, 雾化吸入, qd
化痰止咳治疗。12月28日,患者无发热,皮肤巩膜黄染,解

通讯作者:曹云 Tel: 18169646981 E-mail: 172129081@qq.com

8 Hutchaleelaha A, Patel M, Washington C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of voxelotor (GBT440) in healthy adults and patients with sickle cell disease[J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(6):1290-1302

9 Howard J, Hemmaway CJ, Telfer P, et al. A phase 1/2 ascending dose study and open-label extension study of voxelotor in patients with sickle cell disease[J]. Blood, 2019, 133(17):1865-1875

10 Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al. A phase 3 randomized trial of voxelotor in sickle cell disease [J]. N Engl J Med, 2019, 381(6):509-519

11 Shet AS, Mendelsohn L, Harper J, et al. Voxelotor treatment of a patient with sickle cell disease and very severe anemia

[J]. Am J Hematol, 2019, 94(4):E88-E90

12 Telfer P, Agodoa I, Fox KM. Impact of voxelotor (GBT440) on unconjugated bilirubin and jaundice in sickle cell disease [J]. Hematol Rep, 2018, 10(2):7643

13 Blyden G, Bridges KR, Bronte L. Case series of patients with severe sickle cell disease treated with voxelotor (GBT440) by compassionate access [J]. Am J Hematol, 2018, doi: 10.1002/ajh.25139[Epub ahead of print]

14 Rutherford NJ, Thoren KL, Shajani-Yi Z, et al. Voxelotor (GBT440) produces interference in measurements of hemoglobin S[J]. Clin Chim Acta, 2018, 482:57-59

(2020-02-06 收稿 2020-06-30 修回)