

多靶点酪氨酸激酶抑制剂——帕唑帕尼

刘俏^{1,2}, 张静^{1,2}, 彭六保^{1*}, 易利丹^{1,2}, 阳巧凤^{1,2}, 曾小慧^{1,2} (1. 中南大学湘雅二医院药学部, 长沙 410011; 2. 中南大学湘雅医学院药学院, 长沙 410013)

关键词: 帕唑帕尼; 合成; 作用机制; 药动学; 临床评价; 不良反应; 药物相互作用

中图分类号: R979.1 文献标志码: E 文章编号: 1001-2494(2011)14-1133-02

帕唑帕尼 (Pazopanib, GW786034) 是由葛兰素史克公司研发的一种血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 的酪氨酸激酶抑制剂, 于 2006 年被欧洲药品管理局 (EMA) 授予孤儿药资格, 并于 2009 年 10 月被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市, 用于治疗晚期肾癌^[1-2]。

1 临床药理学

1.1 作用机制

帕唑帕尼是一种 VEGFR 的酪氨酸激酶抑制剂, 通过选择性抑制 VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3^[3], 与 ATP 竞争性结合胞外的配体结合位点, 阻断分子内酪氨酸的自身磷酸化, 抑制 VEGFR 激活, 从而加速细胞凋亡, 抑制血管生成, 抑制肿瘤浸润和转移。在体外实验中, 帕唑帕尼能有效地抑制小鼠肺的血管内皮生长因子诱导的 VEGFR 磷酸化以及血管生成。

帕唑帕尼同时还特异性作用于血小板衍生长因子受体 (PDGFR) α 和 PDGFR β , 成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) -1 和 -3, 干细胞因子受体 (Kit), 受体诱导 T 细胞激酶 (Itk), 白细胞特异性蛋白酪氨酸激酶 (Lck), 以及跨膜糖蛋白受体酪氨酸激酶 (cFms)。

1.2 药效动力学与药动学

1.2.1 药效动力学 在帕唑帕尼的用药过程中, 已经观察到血压的升高, 血压升高程度与血浆中药物稳态浓度有关, 并可能潜在地引起 QT 间期延长。体外和体内研究中, 帕唑帕尼都对多发性骨髓瘤 (MM) 细胞显示了强大的抗肿瘤活性。

1.2.2 药动学 ①吸收: 人体临床实验表明, 帕唑帕尼口服给药 800 mg 2~4 h 后可达到峰浓度, 并观测到血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC) 和峰浓度 (ρ_{max}) 的平均值分别为 $1\,037\,\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $58.1\,\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (相当于 $132\,\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[4]。一项帕唑帕尼一期临床药动学研究发现^[5], 当帕唑帕尼的给药剂量为 800 mg·d⁻¹, 每天一次给药, 就能达到预期的稳态血药浓度。

单剂量给予帕唑帕尼粉末 400 mg 与帕唑帕尼片剂相比, 其 AUC_{0-72} 增加了 46%, ρ_{max} 近似增加了 2 倍, 而达峰时间 t_{max} 缩短了 2 h。这些结果表明, 将帕唑帕尼片剂压碎成粉末后, 其生物利用度和口服吸收速度将提高^[6]。

摄食能促进帕唑帕尼的吸收。当摄食高脂肪或低脂肪膳食时, 服用帕唑帕尼, 将导致帕唑帕尼的 AUC 和 ρ_{max} 近似提高 2 倍, 因此, 帕唑帕尼应该至少在饭前 1 h 或饭后 2 h 服用^[7]。

②分布: 大鼠体内实验中, 对帕唑帕尼相关物质进行放射性标记, 单剂量口服给药后, 帕唑帕尼相关的放射性物质广泛分布于大鼠体内, 并且在时间点 t_{max} 附近, 各组织中放射性物质的浓度也达到最高, 表明帕唑帕尼在体内分布广且较快。由于帕唑帕尼半衰期较短, 口服给药 3 d 后, 大部分组织中已经检测不到放射性物质, 但含黑色素的组织例外 (如眼、皮肤、脑膜), 这表明帕唑帕尼相关物质与含黑色素的组织选择性相关^[8]。

帕唑帕尼的表观分布容积较低, 为 $0.3\,\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[8]。帕唑帕尼静脉给药后, 在人体内其分布容积相当于体内总水分量 22%~31%。帕唑帕尼可通过血脑屏障进入脑内, 但含量较低, 蛋白结合实验表明, 在人及各种动物体内, 帕唑帕尼与血浆蛋白的结合率大于 99.5%, 能与人血清白蛋白 (>95%) 和 α_1 酸性糖蛋白 (>99%) 高度结合^[6]。当帕唑帕尼的血药浓度在 10~100 mg 之间时, 血药浓度与血浆蛋白的结合率具有浓度依赖性。体外研究表明, 脂肪酸的存在 (如软脂酸盐) 可影响帕唑帕尼与蛋白的结合率。

③代谢: 体内体外研究表明, 帕唑帕尼在人体肝脏微粒体和培养肝细胞中能进行较低程度的氧化代谢, 帕唑帕尼在人体内的氧化代谢主要是通过 CYP3A4 途径, 小部分经过 CYP1A2 和 CYP2C8 途径代谢^[7]。

帕唑帕尼的体内代谢, 可能是通过单加氧酶氧化成羧酸, 在体外培养的肝细胞中也可检测到单氧化酶代谢产物的葡糖醛酸结合物, 但研究者并未在肝脏微粒体或培养的肝细胞中检测到人类特有的 I 相代谢产物^[6], 目前帕唑帕尼在体

作者简介: 刘俏, 女, 硕士研究生 研究方向: 临床药理学和药物经济学研究 * 通讯作者: 彭六保, 教授, 主任药师, 博士生导师 研究方向: 药剂学、临床药理学和药物经济学研究 Tel: (0731) 85292128 E-mail: pengliubao@126.com

内的具体代谢过程以及代谢产物还未见文献报道。

排泄 由于帕唑帕尼的代谢程度较低, 因此主要以原药形式排出, 大部分从粪便中排出, 仅有小部分通过尿液清除, 在人类粪便中, 帕唑帕尼相关的放射性物质约为给药剂量的 83%, 而其代谢产物仅占给药剂量的 10%, 尿液中, 帕唑帕尼相关的放射性物质约为给药剂量的 3%, 但清除的代谢产物还不到给药剂量的 1%。此外, 性别不会引起代谢速度和代谢量之间的显著性差异^[9]。

帕唑帕尼口服给药推荐剂量 800 mg 时, 帕唑帕尼的半衰期平均约为 30.9 h。口服帕唑帕尼制剂, 其主要排泄途径是肠道, 肌酐清除率不影响帕唑帕尼的清除。但中度肝功能损害患者, 其帕唑帕尼清除率将减少 50%。

1.4 药物基因组学

帕唑帕尼能增加血清总胆红素水平, 体外研究表明, 帕唑帕尼抑制 UGT1A1 基因, 该基因能编码尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶, 使胆红素葡萄糖苷酸化消除。一项对 236 位白人肾癌患者的药物基因组学研究, 评价了在帕唑帕尼治疗期间 UGT1A1 基因 TA 的重复多态性和高胆红素血症中的内在联系^[3]。在这项研究中, 与高胆红素血症发生率的显著提高相关联的 (TA) 7/(TA) 7 基因型 (UGT1A1 * 28 / * 28) (吉尔伯特综合征潜在的易感基因), 与 (TA) 6/(TA) 6 和 (TA) 6/(TA) 7 基因型有关。

2 适应证

帕唑帕尼是一种 VEGFR 的酪氨酸激酶抑制剂, 适应于晚期肾细胞癌患者^[9]。

3 剂量和给药方法

不宜与食物一起服用, 可在进食前 1 h 或进食后 2 h 口服给药 800 mg·d⁻¹。中度肝损伤的患者, 口服剂量下调为 200 mg·d⁻¹, 严重肝损伤患者不建议使用^[5]。

4 临床评价

临床试验数据表明, 帕唑帕尼组与安慰剂对照组相比, 对于多数晚期肾癌患者的肾透明细胞癌转移灶有显著的抑制作用, 并可使患者的死亡风险降低 54%, 并可显著延长患者的病情无进展中位生存时间, 帕唑帕尼受试组用药后, 患者病情无进展中位生存时间可达到 9.2 个月, 而安慰剂对照组仅为 4.2 个月, 此外帕唑帕尼受试组在试验期间内未导致患者的生活质量降低。并且在用药 12 周后具有良好的疾病控制率, 可达到 100%, 说明帕唑帕尼能迅速发挥出抑制肿瘤生长的作用从而病情进展得到有效控制^[10]。

帕唑帕尼相关的不良反应较常见, 发生率约 80%, 主要包括: 腹泻、毛发脱色、高血压、恶心等, 但不良反应的级别均不高, 无症状的实验室检查结果异常为: 白细胞减少, 肝功异常和微量蛋白尿等。多数程度轻, 可以耐受, 说明帕唑帕尼具有良好的安全性, 帕唑帕尼存在着潜在的肝毒性, 并可

致命^[11]。

5 禁忌证与不良反应

无禁忌证。帕唑帕尼最常见的不良反应为腹泻、高血压、毛发变白、恶心、呕吐及厌食。53% 的患者报道出现 ALT 和 AST 不同程度的升高。并可导致 QT 延长和尖端扭转型室速、出血事件、动脉血栓栓塞事件和胃肠道穿孔和瘘管^[19]。

6 药物相互作用

帕唑帕尼具有显著的药动学和药效学相互作用。

CYP3A4 抑制剂: 避免使用 CYP3A4 强抑制剂, 如酮康唑、利托那韦、克拉霉素等, 当帕唑帕尼与 CYP3A4 强抑制剂同时服用时, 应考虑降低剂量。

CYP3A4 诱导剂: 避免与 CYP3A4 诱导药物同时服用, 如利福平, 因为 CYP3A4 诱导剂可加快帕唑帕尼在体内的代谢。

CYP 底物: 由于 CYP3A4、CYP2C8 或 CYP2D6 底物药治疗窗狭窄, 所以不建议帕唑帕尼与该类药物同时使用。

另外帕唑帕尼可能会影响依赖 UGT1A1 或 OATP1B 基因进行代谢的药物的血药浓度, 该类药物同时使用时, 应监测其血药浓度。

REFERENCES

[1] LANG JM, HARRISON MR. Pazopanib for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma [J]. Clin Med Insights Oncol 2010 1(4): 95-105

[2] CLARK P E. Rationale for targeted therapies and potential role of pazopanib in advanced renal cell carcinoma [J]. Biologics 2010 9(4): 187-97

[3] TAILOR TD, HANNA G, YARMOLENKO P S Y, et al. Effect of pazopanib on tumor microenvironment and liposome delivery [J]. Mol Cancer Ther June 2010, 9 (6): 1798 -1808

[4] HURWITZ H J, DOWLATI A, SANI S, et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer [J]. Clin Cancer Res 2009 15(12): 4220-4227

[5] Votrent Glaxo smithkline EB/OL. http://us.gsk.com/Product/assess/us_votrent/Pdf 2010-04

[6] Votrent Tablets Product information EB/OL. www.medicines.org.au/files/gsp/votrent 2010-06-22

[7] HEATH E J, CHIDREAN E G, SWEENEY C J, et al. A Phase I study of the pharmacokinetic and safety profiles of oral pazopanib with a high fat or low fat meal in patients with advanced solid tumors [J]. Clin Pharmacol Ther 2010, 27(10): 1-6

[8] HURWITZ H J, DOWLATI A, SAVAGE S. Safety, tolerability and pharmacokinetics of oral administration of GW-786034 in pts with solid tumors [J]. Clin Oncol 2005 23(16): 3012-3023

[9] SANFORD M, KEATING GM. Pazopanib in advanced renal cell carcinoma [J]. Biologics 2010, 24(5): 279-286

[10] WARD JE, STADLER W M. Pazopanib in renal cell carcinoma [J]. Clin Cancer Res 2010, 16 (24): 5923-5927

[11] KEISNER S V, SHAN S R. Pazopanib: the newest tyrosine kinase inhibitor for the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma [J]. Drugs 2011, 71(4): 443-454

(收稿日期: 2010-12-10)

《中国药学杂志》2011年第 14期

国家级继续医学教育试题



- 1 脂质体的优点不包括
A 良好的生物相容性 B 可降解性 C 高稳定性 D 靶向性 E 缓释性
- 2 我国自主研发并已上市的脂质体药物是
A 多柔比星 B 两性霉素 B C 阿糖胞苷 D 紫杉醇 E 长春新碱
- 3 下列脂质体制备技术中较适合热敏感药物的是
A 薄膜分散法 B 注入法 C 复乳法 D 冷冻干燥法 E 热熔法
- 4 对厌氧菌活性较强的喹诺酮类药物是
A 莫西沙星 B 环丙沙星 C 氧氟沙星 D 左氧氟沙星 E 诺氟沙星
- 5 罕用药可及性评价的关键指标不包括
A 可获得性 B 可利用性 C 可供应性 D 可负担性 E 法律保障性
- 6 可作为细胞衰老重要指标的物质是
A NO B MDA C SOD D IL-2 E IL-6
- 7 帕唑帕尼的作用靶点是
A 血管内皮生长因子受体 B 叶酸还原酶 C 微管 D 二磷酸腺苷受体 E 拓扑异构酶
- 8 帕唑帕尼的适应证是
A 白血病 B 肾癌 C 肺癌 D 肝癌 E 胰腺癌
- 9 帕唑帕尼的主要代谢酶是
A CYP1A2 B CYP2C8 C CYP2D6 D CYP3A4 E CYP3A5
- 10 被称为细胞的“生物钟”的是_____