

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.02.035

P450 酶介导的 EGFR - TKIs 药物与其他药物的相互作用*

柳迎华,赵丽艳,付青姐[△]

(中国人民解放军海军第九七一医院药剂科,山东 青岛 266071)

摘要:目的 探讨细胞色素 P450 酶介导的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR - TKIs)与其他药物的相互作用。方法 查阅文献,统计国家药品监督管理局批准用于治疗晚期非小细胞肺癌的 7 个 EGFR - TKIs 与 P450 酶相关的药物相互作用。结果 7 个 EGFR - TKIs 中,阿法替尼的代谢不经过 P450 酶途径,也并非 CYP 酶系的诱导剂或抑制剂;其余 EGFR - TKIs 主要经 CYP3A4 酶、CYP2D6 酶及 CYP1A2 酶代谢,并可明显抑制 CYP2D6 酶、CYP3A4 酶、CYP2C8 / 9 酶的活性,药物相互作用较多。结论 EGFR - TKIs 类药物中,除阿法替尼与 P450 酶底物发生相互作用的概率较低外,其余药物对 P450 酶均可产生明显的抑制作用,临床医师应结合患者病情合理选用该类药,避免不合理合用。

关键词:P450 酶;表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂;药物相互作用;合理用药

中图分类号:R969.2;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)02-0128-06

Drug - Drug Interactions of EGFR - TKIs Mediated by P450 Enzyme

LIU Yinghua, ZHAO Lian, FU Qingjie

(Department of Pharmacy, No. 971 Hospital of the Navy of Chinese People's Liberation Army, Qingdao, Shandong, China 266071)

Abstract: Objective To investigate the drug - drug interaction of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR - TKIs) mediated by cytochrome P450 enzyme. **Methods** By searching the literature, the drug - drug interaction between seven EGFR - TKIs approved by the National Medical Products Administration (NMPA) for the treatment of advanced non - small - cell lung cancer (NSCLC) and P450 enzyme was counted. **Results** Among the seven EGFR - TKIs, the metabolism of afatinib did not pass through P450 enzyme pathway, nor was it an inducer or inhibitor of CYP enzyme system. Other EGFR - TKIs were mainly metabolized by CYP3A4 enzyme, CYP2D6 enzyme and CYP1A2 enzyme, and could significantly inhibit the activities of CYP2D6 enzyme, CYP3A4 enzyme and CYP2C8 / 9 enzyme, and had many drug - drug interactions. **Conclusion** Among EGFR - TKIs, except for the low probability of interaction between afatinib and P450 enzyme - substrate, other drugs can significantly inhibit P450 enzyme. Clinicians should reasonably select these drugs in combination with the patient's condition to avoid unreasonable use.

Key words: P450 enzyme; EGFR - TKIs; drug - drug interactions; rational drug use

*基金项目:山东省自然科学基金[ZR2017MH118]。

第一作者:柳迎华,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为抗肿瘤临床药学,(电子信箱)liueryh@163.com。

[△]通信作者:付青姐,女,博士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)qingjiefu@163.com。

Hypertension, 2002, 39(6): 1095 - 1100.

- [7] TOUYZ RM, HERRMANN S, HERRMANN J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies - Focus on Hypertension and Arterial Thrombotic Events[J]. J Am Soc Hypertens, 2018, 12(6): 409 - 425.
- [8] PANDEY AK, SINGHI EK, ARROYO JP, et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor - Associated Hypertension and Vascular Disease[J]. Hypertension, 2018, 71(2): e1 - e8.
- [9] BRINDA BJ, VIGANEGO F, VO T, et al. Anti - VEGF - Induced Hypertension: A Review of Pathophysiology and Treatment Options[J]. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine, 2016, 18(5): 33.
- [10] PLUMMER C, MICHAEL A, SHAIKH G, et al. Expert recommendations on the management of hypertension in patients with ovarian and cervical cancer receiving bevacizumab in the UK[J]. British Journal of Cancer, 2019, 121(2): 1 - 8.
- [11] 中国老年医学学会高血压分会, 国家老年疾病临床医学研

究中心中国老年心血管病防治联盟. 中国老年高血压管理指南 2019[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 1 - 23.

- [12] CURWEN JO, MUSGROVE HL, KENDREW J, et al. Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor - A Signaling Induces Hypertension: Examining the Effect of Cediranib (Recentin; AZD2171) Treatment on Blood Pressure in Rat and the Use of Concomitant Antihypertensive Therapy [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(10): 3124 - 3131.
- [13] 李向荣, 李 萍, 刘晓丽. 贝伐珠单抗联合 TPLF 方案治疗晚期胃癌临床观察[J]. 中国药业, 2019, 28(22): 44 - 46.
- [14] 郭 英, 郑 峥, 邹长鹏, 等. 贝伐珠单抗联合 XELOX 方案对胃癌患者 T 细胞亚群水平的影响[J]. 中国药业, 2021, 30(3): 28 - 30.
- [15] RAPSOMANIKI E, TIMMIS A, GEORGE J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life - years lost, and age - specific associations in 1.25 million people[J]. Lancet, 2014, 383(9932): 1899 - 1911.

(收稿日期: 2021 - 04 - 23; 修回日期: 2021 - 07 - 11)

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)多用于治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC),在体内主要经P450酶代谢,能影响P450酶的活性,从而干扰其他药物的体内代谢。该药为口服剂型,使肿瘤居家治疗成为可能,但相当一部分居家用药肿瘤患者在服用EGFR-TKIs的同时会联用其他药物,不恰当的联用会引起药物与药物间的相互作用(DDI),从而影响药物疗效,产生严重不良反应。为此,总结了EGFR-TKIs的代谢途径、相关酶抑制剂/诱导剂对EGFR-TKIs的影响、EGFR-TKIs对P450酶活性的影响及对相关底物的干扰,为临床合理联合用药提供参考。

1 EGFR-TKIs 药物及 P450 酶

EGFR-TKIs主要作用于EGFR蛋白酪氨酸激酶,与三磷酸腺苷竞争性结合酪氨酸激酶功能区,从而阻止EGFR下游信号通路的激活。截至2021年5月6日,国家药品监督管理局(NMPA)共批准了7个EGFR-TKIs药物用于治疗晚期NSCLC,包括第1代的吉非替尼、盐酸厄洛替尼和盐酸埃克替尼,属可逆性EGFR-TKI,广泛应用于EGFR敏感突变的晚期NSCLC治疗;第2代的阿法替尼、达可替尼,为不可逆的EGFR-TKI;第3代的甲磺酸奥希替尼、甲磺酸阿美替尼等,能不可逆地抑制EGFR,且对T790M突变阳性有较好的治疗作用。

EGFR-TKIs在体内主要经肝P450酶代谢。肝内常见代谢酶包括CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4^[1]。研究表明,50%以上的药物经CYP3A4代谢,约25%的药物经CYP2D6代谢,15%的药物经CYP2C9及CYP2C19代谢^[1]。P450酶的活性受遗传因素或药物因素的影响,从而影响底物药物的代谢。在药物的代谢性相互作用中,由酶的抑制作用而引起的占全部药物相互作用的70%,由酶的诱导而引起的占23%^[2]。EGFR-TKIs与P450酶抑制剂合用可增加EGFR-TKIs的血药浓度,加大不良反应的发生可能,严重者可导致治疗中断或延迟;而与P450酶诱导剂合用可增加EGFR-TKIs的代谢,导致药效下降,造成疾病进展或复发。此外,EGFR-TKIs也可对P450酶产生诱导或抑制作用,影响其他酶底物的代谢。故了解P450酶在EGFR-TKIs代谢过程中的作用对于临床合理用药尤为重要。

2 P450 酶介导的 EGFR-TKIs 与其他药物的 DDI

2.1 吉非替尼

吉非替尼为首个应用于临床的EGFR-TKIs,于2015年被NMPA批准单药用于具有EGFR基因敏感突变的局部晚期或转移性NSCLC的治疗。与传统含铂化学治疗(简称化疗)相比,吉非替尼可显著延长中位无

进展生存期(PFS),但不能显著延长平均总生存时间(OS),主要应用于EGFR突变阳性的晚期NSCLC的一线治疗。

吉非替尼在体内主要经CYP3A4快速、大量代谢,少量经CYP2D6及CYP3A5代谢^[3]。人血浆中共检测到8种吉非替尼代谢产物,主要产物O-去甲基-吉非替尼含量较少,且仅有较弱的抗肿瘤活性。吉非替尼原形及代谢产物主要经胆汁排泄^[3]。

CYP3A4强抑制剂可明显抑制吉非替尼的代谢及清除,吉非替尼与CYP3A4强抑制剂伊曲康唑联用时,峰浓度(C_{max})增加51%,药时曲线下面积(AUC)增加78%^[4]。目前尚无相关专家推荐吉非替尼与CYP3A4强抑制剂联用时需调整吉非替尼的剂量。药品说明书推荐联用,但应严密监测吉非替尼的药品不良反应。

CYP3A4强诱导剂可明显降低吉非替尼的暴露量,且这一改变具有临床意义。吉非替尼与CYP3A4强诱导剂利福平合用时, C_{max} 降低65%,AUC降低83%^[5]。吉非替尼与CYP3A4中效诱导剂苯妥英合用时, C_{max} 降低26%,AUC降低47%^[5]。临床中含中药成分如人参的药物使用较多,应注意避免吉非替尼与其联用^[6]。药品说明书及文献资料均推荐,与CYP3A4中、强效诱导剂(如利福平、苯妥英、卡马西平、圣约翰草等)合用时,若未出现严重不良反应,吉非替尼剂量可增至500 mg/d。终止CYP3A4诱导剂7 d后,重新按原剂量(250 mg/d)给药^[7]。

CYP2D6参与O-去甲基-吉非替尼的生成,在CYP2D6慢代谢人群中,吉非替尼的平均暴露量增加了2倍,但研究者认为该变化可能不具有临床意义^[8]。目前,使用吉非替尼前不建议进行CYP2D6基因型检查,CYP2D6弱表达患者也无须调整吉非替尼剂量。但考虑CYP2D6抑制剂可能增加吉非替尼的血药浓度,建议联用CYP2D6强抑制剂时,密切监测吉非替尼的药品不良反应^[7]。

体外研究表明,吉非替尼有弱酶诱导作用,可有限抑制CYP2D6(43%)及CYP2C19(24%)^[9]。SWAISLAND等^[4]的试验中,吉非替尼与CYP2D6底物(美托洛尔)合用,美托洛尔的暴露量增加35%,但不认为这一改变具有临床相关性^[4]。吉非替尼与其他治疗窗较窄的CYP2D6底物联用时,仍建议密切监测CYP2D6底物相关不良反应,必要时调整剂量^[7]。

2.2 厄洛替尼

厄洛替尼与吉非替尼具有相似的临床功效与应用,于2006年被NMPA批准单药用于EGFR具有敏感突

变的局部晚期或转移性NSCLC的治疗,包括一线治疗、维持治疗或既往接受过至少1次化疗进展后的二线及以上治疗。

厄洛替尼主要经肝内CYP3A4/5代谢,肝外途径(包括肠内的CYP3A4、肺内的CYP1A1、肿瘤组织的CYP1B1)对厄洛替尼的代谢也有一定作用^[10-12]。其主要代谢产物为O-去甲基-厄洛替尼,具有与厄洛替尼相似的抗肿瘤活性。厄洛替尼原形及代谢产物主要经胆汁排泄。

CYP3A4强抑制剂可显著增加厄洛替尼的暴露量。厄洛替尼与CYP3A4强抑制剂酮康唑联用时, C_{max} 增加69%,AUC增加67%;与CYP3A4和CYP1A2的共同抑制剂环丙沙星合用时, C_{max} 增加17%,AUC增加39%,活性代谢产物的AUC增加60%(数据来自OSI制药公司2014年发布的厄洛替尼处方信息)。目前还未明确该暴露增加的临床相关性。提示厄洛替尼应尽量避免与CYP3A4强抑制剂、CYP3A4/1A2共同抑制剂、强效CYP1A2抑制剂(如氟伏沙明)合用,若必须合用,应严密监测不良反应,一旦发现毒性反应,建议以50 mg的梯度进行减量^[7]。

CYP3A4强诱导剂可明显降低厄洛替尼的暴露量。厄洛替尼与CYP3A4强诱导剂利福平合用时,AUC减少58%(数据来自OSI制药公司2014年发布的厄洛替尼处方信息)。故应尽量避免厄洛替尼与CYP3A4强诱导剂合用,若必须联用,厄洛替尼可在密切关注不良反应的前提下加量至300 mg/d,若能良好耐受2周以上,可考虑进一步增量至450 mg/d,并密切监测药品不良反应。当停用相关诱导剂时,厄洛替尼剂量减少至初始量^[7]。CYP3A4的其他诱导剂如苯妥英、卡马西平、巴比妥、圣约翰草等,也应尽量避免与厄洛替尼合用,如必须合用,应考虑调整厄洛替尼的用药剂量。

吸烟可诱导CYP1A1/2的活性^[13],而厄洛替尼部分经CYP1A1/2代谢,故吸烟也可导致厄洛替尼血药浓度变化^[14]。在实体瘤患者中,厄洛替尼的血浆清除率较已戒烟者及从未吸烟者高24%^[15]。健康志愿者中,厄洛替尼的AUC增加2.8倍, C_{max} 增加1.5倍,24 h血浆浓度增加9倍^[14]。已证实正吸烟NSCLC患者的厄洛替尼最大耐受量为300 mg,但与标准剂量(150 mg)相比,300 mg剂量在化疗失败后的二线治疗中未显示疗效提高。建议服用厄洛替尼的患者在用药前就开始戒烟。

厄洛替尼为CYP1A1的强抑制剂及CYP3A4/2C8的中效抑制剂。在CYP1A1弱表达患者中,厄洛替尼的影响尚未明确。厄洛替尼与典型的CYP3A4底物(如咪

达唑仑、红霉素)及CYP3A4/2C8底物(如紫杉醇^[16])合用时,相关药物的清除率未受影响,故认为与其他CYP3A4底物清除间的相互作用也不可能发生。但厄洛替尼与CYP3A4底物华法林合用时,有大出血及国际标准化比值(INR)升高可能^[17];与辛伐他汀合用时可增加辛伐他汀浓度,诱发横纹肌溶解症,与苯妥英合用加重其药品不良反应^[18-19]。因此,对于治疗窗较窄的CYP3A4底物,厄洛替尼与之合用时仍需注意监测药品不良反应。

2.3 埃克替尼

埃克替尼为我国自主研发,于2011年被NMPA批准用于EGFR突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC的一线治疗。

参与埃克替尼代谢的酶包括CYP3A4/5、CYP2C19、CYP1A2^[20]等6个途径,共检测到19种I相代谢产物。代谢产物与原形药主要经胆汁排泄。

80%以上的埃克替尼经CYP3A4/5代谢^[20],埃克替尼与强效CYP3A4抑制剂酮康唑合用时,AUC增加3.22倍;而与强效CYP3A4诱导剂利福平合用时,AUC降低0.55倍^[20]。目前尚无文献建议埃克替尼与CYP3A4强诱导剂或抑制剂合用时需调整埃克替尼的剂量,但应充分意识到合用的风险。

3.7%~7.5%的埃克替尼经CYP1A2代谢^[20],此酶代谢的药物底物不多,但吸烟能诱导CYP1A2酶的活性,对埃克替尼的药动学及药效学参数产生影响,建议使用埃克替尼且吸烟的患者及时戒烟。

埃克替尼对CYP2C9和CYP3A4有明显的抑制作用。据报道,埃克替尼与CYP3A4底物西罗莫司合用会诱发间质性肺炎^[21],与CYP2C9底物华法林合用时出血风险增加^[22]。提示埃克替尼与治疗窗较窄的酶底物合用时,应监测药品不良反应。

2.4 阿法替尼

阿法替尼于2017年被NMPA批准用于治疗EGFR敏感突变的晚期NSCLC。其在体内的代谢非P450途径,其主要代谢产物为蛋白质共价加合物。此外,阿法替尼也并非CYP酶系的诱导剂或抑制剂,故不太可能与P450酶底物发生相互作用^[23]。

2.5 达可替尼

达可替尼于2019年5月被NMPA批准用于EGFR 19号外显子缺失突变或EGFR 21号外显子L858R置换突变的局部晚期或转移性NSCLC的一线治疗。与第1代EGFR-TKIs相比,达可替尼延长了治疗失败的时间(TTF),升高了客观缓解率(ORR),并有延长OS的趋势。

达可替尼主要经肝脏代谢,包括氧化作用及谷胱甘肽结合反应。氧化作用主要由肝脏CYP2D6完成,生成与达可替尼药理作用相似的O-去甲基-达可替尼^[15]。CYP3A4参与其他次要氧化代谢物的生成^[24],代谢产物及原形主要经胆汁排泄。

研究显示,合用时暴露量会增加,但无临床意义。在健康志愿者中与CYP2D6强抑制剂帕罗西汀合用时,达可替尼的暴露量增加37%,达可替尼与其代谢产物总AUC增加约6%。该结果不认为具有临床相关性^[25]。CYP2D6慢代谢型患者的代谢与其他人群相似或最多增加10%,也无临床意义^[25]。故临床合用达可替尼与CYP2D6强抑制剂时,暂不需调整达可替尼的剂量。

对于CYP2D6诱导剂与达可替尼合用暂无文献报道,建议尽量避免合用,以免降低疗效。

达可替尼为CYP2D6的强效抑制剂。达可替尼与CYP2D6底物右美沙芬合用时,右美沙芬的 C_{max} 增加9.7倍,AUC增加9.6倍,而达可替尼的浓度未发生改变^[24]。建议CYP2D6的底物(尤其是治疗窗较窄的底物)与达可替尼合用时,应调整药物的剂量或使用其他替代药物。

2.6 奥希替尼

奥希替尼于2017年被NMPA批准用于既往EGFR-TKI治疗进展、T790M突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者。奥希替尼作为二线治疗药物仍可显著提高T790M阳性患者PFS及脑转移患者无病进展率,目前各指南推荐用于晚期NSCLC患者的一线治疗。

奥希替尼主要经CYP3A代谢^[26],还可能不存在并未完全明确的其他代谢途径。临床前研究共检测到AZ7550和AZ5104这两种具有药理活性的代谢产物。

肝药酶抑制剂可导致奥希替尼的代谢减少,但认为这一改变可能无临床意义。一项在晚期NSCLC中展开的研究表明,与CYP3A4的强抑制剂伊曲康唑合用时,奥希替尼的 C_{max} 减少20%,AUC增加24%,代谢产物AZ5104的暴露量无明显改变^[27-28]。提示CYP3A4强抑制剂可能不会显著影响奥希替尼的代谢。

肝药酶的诱导剂可导致奥希替尼的暴露量明显减少。晚期NSCLC患者合用奥希替尼和CYP3A4的强诱导剂利福平时,奥希替尼的AUC下降78%,AZ5104的AUC下降82%、 C_{max} 下降78%^[27-28]。提示应避免同时使用奥希替尼与CYP3A4强诱导剂,阿期利康制药有限公司发布的2019年版甲磺酸奥希替尼药品说明书建议,若必须合用,奥希替尼的剂量可增至160 mg/d,停止服用CYP3A4强诱导剂3周后,恢复至原剂量80 mg/d。中

效CYP3A4诱导剂也可降低奥希替尼的暴露量^[27],也应慎用,尽量避免合用;奥希替尼与中效及低效CYP3A4诱导剂合用时,暂无相关剂量的调整要求。

体外研究表明,奥希替尼是CYP3A4/5的竞争性抑制剂。奥希替尼与CYP3A4底物(辛伐他汀)合用时,辛伐他汀的 C_{max} 增加23%,AUC增加9%^[29],但这一改变无临床意义。因此认为奥希替尼与CYP3A4的底物合用时,相互作用的临床意义并不显著^[27]。

2.7 阿美替尼

阿美替尼为全球第2个第3代EGFR-TKI,是我国自主研发的创新药物,也是全球首个中位PFS超过1年(二线用药)的第3代EGFR-TKI。于2020年3月被NMPA批准用于既往经EGFR-TKIs治疗时或治疗后出现疾病进展,且经检测确认存在EGFR T790M突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者。临床研究表明,阿美替尼在疾病控制方面与奥希替尼相似,但对颅脑症状的控制效果略逊于奥希替尼。

阿美替尼目前仅有I期临床数据尚未开展大型的代谢性临床研究。江苏豪森药业集团有限公司发布的2020年版阿美替尼药品说明书提示,该药物在血浆中主要以原形存在,部分由肝脏CYP3A酶代谢。CYP3A4强抑制剂可导致阿美替尼AUC增加3.1~4.0倍,应慎与大环内酯类抗菌药物、伊曲康唑等强CYP3A4抑制剂合用,目前无相关合用剂量调整的建议,建议尽量避免合用,若必须合用,严密监测不良反应。CYP3A强诱导剂则可能导致阿美替尼AUC减少约90%,故阿美替尼治疗期间应慎用利福平、卡马西平、苯妥英钠、圣约翰草等CYP3A强诱导剂。

3 常见EGFR-TKIs比较

常见EGFR-TKIs的代谢途径及酶抑制剂/诱导剂对其的影响,EGFR-TKIs对P450酶活性的影响及药物相互作用,常见P450酶敏感底物及其对其活性的影响见表1至表3。

4 合理用药建议

EGFR-TKIs能显著延长NSCLC患者PFS,OS等生存数据,从而成为EGFR基因突变阳性患者的首选治疗方案。但EGFR-TKIs在体内主要经P450酶代谢,并能对其产生抑制作用,这使得伴有一些基础疾病的老年患者在长期合用其他药物时会产生一系列的DDI。临床常用的经CYP3A4代谢的他汀类、环孢素、卡马西平等,经CYP2D6代谢的美托洛尔、普



表 1 常见 EGFR – TKIs 的代谢途径及酶抑制剂 / 诱导剂对其的影响

Tab. 1 Metabolic pathways of common EGFR – TKIs and effect of enzyme inhibitors / inducers on them

药物	代谢酶	酶抑制剂合用	酶诱导剂合用
吉非替尼	主要: CYP3A4	慎与强效抑制剂合用	中强效诱导剂: 若未出现重度药品不良反应, 可加量至 500 mg / d
	少量: CYP2D6	可合用, 严密监测吉非替尼不良反应	
厄洛替尼	主要: CYP3A4 / 5	慎与强效抑制剂合用, 若必须合用, 发生不良反应时, 以 50 mg 的梯度减量	强效诱导剂, 可加量至 300 mg / d, 若能耐受 2 周, 可加量至 450 mg / d; 中效诱导剂, 尽量避免合用, 若必须合用, 考虑厄洛替尼减量
	少量: CYP1A1 / 2	同上	吸烟者戒烟
埃克替尼	CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2	防范、监测药品不良反应	暂无调整剂量的建议; 吸烟者戒烟
达可替尼	主要: CYP2D6 少量: CYP3A	暂不需调整剂量	暂无相关文献报道, 建议尽量避免联用
奥希替尼	CYP3A	暂无建议调整剂量	强效诱导剂, 尽量避免合用, 若不可避免, 奥希替尼加量至 160 mg / d, 停用诱导剂后 3 周恢复至 80 mg / d; 中效诱导剂, 尽量避免或慎用
阿美替尼	CYP3A	尽量避免合用	尽量避免合用

表 2 EGFR – TKIs 对 P450 酶活性的影响及药物相互作用
Tab. 2 Effect of EGFR – TKIs on the activity of P450 enzyme and drug – drug interactions

药物	对酶活性的影响	与相关酶底物合用时的临床建议
吉非替尼	轻度抑制 CYP2D6	一般不需调整剂量; 治疗窗较窄的药物建议调整
厄洛替尼	高度抑制 CYP1A1 中度抑制 CYP3A4 / 2C8	一般不需调整剂量; 部分治疗窗较窄的药物避免合用(如他汀类、苯妥英)
埃克替尼	中高度抑制 CYP2C9 和 CYP3A4	合用时注意监测相关药品不良反应
达可替尼	高度抑制 CYP2D6	避免合用, 必须合用时调整相关药物剂量
奥希替尼	竞争性抑制 CYP3A4 / 5	一般不影响 CYP3A4 底物
阿美替尼	尚无相应资料	

蔡洛尔、氟西汀等, 在慢性病老年患者中使用率较高, 且治疗窗较窄, 不适当合用的药品不良反应发生率极高。

EGFR – TKIs 主要经 CYP3A, CYP2D6, CYP1A2 代谢, 当与酶诱导剂或抑制剂合用时, 可能使药效下降或不良反应加重, 如厄洛替尼及埃克替尼均经 CYP1A2 代谢, 吸烟可诱导 CYP1A2 的活性, 从而降低药物的疗效, 故建议此类患者戒烟; 西咪替丁为 CYP3A4 及 CYP2D6 的抑制剂, 大多数 EGFR – TKIs 经此两酶代谢, 若合用可加重药品不良反应。EGFR – TKIs 不仅经 P450 酶代谢, 同时也抑制了相关酶的活性, 当一些敏感底物合用时, 可使相应血药浓度升高, 从而导致严重药品不良反

表 3 常见 P450 酶敏感底物及其对其活性的影响
Tab. 3 Common P450 enzyme sensitive – substrates and the effect of different drugs on their activity

类别	常见药物
CYP3A4 敏感底物	阿芬太尼、丁螺环酮、达芦那韦、依巴斯汀、依维莫司、洛伐他汀、咪达唑仑、尼索地平、沙奎那韦、辛伐他汀、西罗莫司、他克莫司、三唑仑、伐地那非、布地奈德、非洛地平、西地那非、替格瑞洛、托伐普坦
CYP3A4 抑制剂	强效: 克拉霉素、茚地那韦、伊曲康唑、酮康唑、利托那韦、沙奎那韦 中效: 阿瑞匹坦、西咪替丁、环丙沙星、环孢素、地尔硫革、红霉素、氟康唑、奈妥吡坦帕洛诺司琼、维拉帕米、伏立康唑
CYP3A4 诱导剂	巴比妥类、卡马西平、依非韦仑、糖皮质激素类、莫达非尼、奈韦拉平、奥卡西平、苯妥英、吡格列酮、利福布汀、利福平、圣约翰草
CYP2D6 敏感底物	托莫西汀、右美沙芬、奋乃静、托特罗定、文拉法辛、美托洛尔
CYP2D6 抑制剂	强效: 安非他酮、西那卡塞、氟西汀、帕罗西汀、奎尼丁 中效: 度洛西汀、舍曲林、特比萘芬、西咪替丁、氟伏沙明
CYP2D6 诱导剂	地塞米松、利福平
CYP1A2 敏感底物	阿洛司琼、咖啡因、度洛西汀、茶碱
CYP1A2 抑制剂	强效: 环丙沙星、氟伏沙明、依诺沙星 中效: 甲氧沙林、美西律、口服抗凝药
CYP1A2 诱导剂	卡马西平、胰岛素、莫达非尼、茶多酚、奥美拉唑、特立氟胺
CYP2C9 敏感底物	塞来昔布
CYP2C9 抑制剂	强效: 无 中效: 胺碘酮、氟康唑、咪康唑、巯嘌呤
CYP2C9 诱导剂	阿瑞匹坦、卡马西平、恩杂鲁胺、利福平、利托那韦

应, 如达可替尼可高度抑制 CYP2D6 的活性, 若联用治疗窗较窄的美托洛尔、右美沙芬、可待因、普罗帕酮合用时, 可增加这些药品不良反应。厄洛替尼可抑制 CYP3A4 的活性, 部分他汀类调脂药经 CYP3A4 代谢, 若合用, 建议选用不经 CYP3A4 代谢的瑞舒伐他汀。

综上所述, 临床医师在制订肺癌靶向治疗方案时, 也应充分考虑患者是否同时合并其他基础疾病, 是否使用相关药物, 合理设计药物方案, 减少不必要的 DDI, 减少药源性疾病的发生, 提高药物疗效。临床药师应协助医师提供药物相互作用的药物信息, 做好用药监护, 共同保障患者的治疗效果及用药安全。

参考文献

[1] 刘治军, 韩红蕾. 药物相互作用基础与临床[M]. 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 23 – 28.
[2] 魏春燕, 吴逢波, 徐 珽, 等. CYP450 与药物相互作用[J]. 中国药业, 2014, 23(6): 17 – 20.
[3] MCKILLOP D, MCCORMICK AD, MILLAR A, et al. Cytochrome P450 – dependent metabolism of gefitinib[J]. Xenobiotica, 2005, 35(1): 39 – 50.
[4] SWAISLAND HC, RANSON M, SMITH RP, et al. Pharmacokinetic drug interactions of gefitinib with rifampicin, itraconazole and metoprolol[J]. Clin Pharmacokinetics, 2005, 44(10): 1067 – 1081.

- [5] CHHUN S, VERSTUYFT C, RIZZO - PADOIN N, et al. Gefitinib - phenytoin interaction is not correlated with the C - erythromycin breath test in healthy male volunteers [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68(2): 226 - 237.
- [6] HWANG SW, HAN HS, LIM KY, et al. Drug interaction between complementary herbal medicines and gefitinib [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(8): 942 - 943.
- [7] PETERS S, ZIMMERMANN S, ADJEI AA, et al. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non - small cell lung cancer: comparative pharmacokinetics and drug - drug interactions [J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2014, 40(8): 917 - 926.
- [8] SWAISLAND HC, CANTARINI MV, FUHR R, et al. Exploring the relationship between expression of cytochrome P450 enzymes and gefitinib pharmacokinetics [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45(6): 633 - 644.
- [9] SCHEFFLER M, DI GION P, DOROSHYENKO O, et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on 4 - anilinoquinazolines [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(6): 371 - 403.
- [10] LING J, JOHNSON KA, MIAO Z, et al. Metabolism and excretion of erlotinib, a small molecule inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in healthy male volunteers [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(3): 420 - 426.
- [11] LI J, ZHAO M, HE P, et al. Differential metabolism of gefitinib and erlotinib by human cytochrome P450 enzymes [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(12): 3731 - 3737.
- [12] European Medicines Agency. Tarceva (erlotinib) Assessment Report [EB/OL]. (2005 - 07) [2021 - 04 - 11]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/erlotinib-accord>.
- [13] PETROS WP, YOUNIS IR, FORD JN, et al. Effects of tobacco smoking and nicotine on cancer treatment [J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 32(10): 920 - 931.
- [14] HAMILTON M, WOLF JL, RUSK J, et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(7 pt 1): 2166 - 2171.
- [15] LU JF, EPPLER SM, WOLF J, et al. Clinical pharmacokinetics of erlotinib in patients with solid tumors and exposure - safety relationship in patients with non - small cell lung cancer [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 80(2): 136 - 145.
- [16] TRAN HT, ZINNER RG, BLUMENSCHNIG JR GR, et al. Pharmacokinetic study of the phase III, randomized, double - blind, multicenter trial (TRIBUTE) of paclitaxel and carboplatin combined with erlotinib or placebo in patients with advanced non - small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(3): 499 - 505.
- [17] THOMAS KS, BILLINGSLEY A, AMARSHI N, et al. Elevated international normalized ratio associated with concomitant warfarin and erlotinib [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, 67(17): 1426 - 1429.
- [18] GRENADER T, GIPPS M, SHAVIT L, et al. Significant drug interaction: phenytoin toxicity due to erlotinib [J]. *Lung Cancer*, 2007, 57(3): 404 - 446.
- [19] VEERAPUTHIRAN M, SUNDERMEYER M. Rhabdomyolysis resulting from pharmacologic interaction between erlotinib and simvastatin [J]. *Clin Lung Cancer*, 2008, 9(4): 232 - 234.
- [20] CHEN J, LIU D, ZHENG X, et al. Relative contributions of the major human CYP450 to the metabolism of icotinib and its implication in prediction of drug - drug interaction between icotinib and CYP3A4 inhibitors / inducers using physiologically based pharmacokinetic modeling [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(6): 857 - 868.
- [21] ZHAO Q, WANG Y, TANG Y, et al. Icotinib combined with rapamycin in a renal transplant recipient with epidermal growth factor receptor - mutated non - small cell lung cancer: A case report [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(1): 171 - 176.
- [22] 郭丽, 侯娟, 刘宇, 等. 埃克替尼与华法林药物相互作用 1 例 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2014, 33(7): 551 - 552.
- [23] STOPFER P, MARZIN K, NARJES H, et al. Afatinib pharmacokinetics and metabolism after oral administration to healthy male volunteers [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(4): 1051 - 1061.
- [24] BELLO CL, LABADIE RR, NI G, et al. The effect of dacomitinib (PF - 00299804) on CYP2D6 activity in healthy volunteers who are extensive or intermediate metabolizers [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(4): 991 - 997.
- [25] RUIZ - GARCIA A, GIRI N, LABADIE RR, et al. A phase I open - label study to investigate the potential drug - drug interaction between single - dose dacomitinib and steady - state paroxetine in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(5): 555 - 562.
- [26] PILLA REDDY V, WALKER M, SHARMA P, et al. Development, verification, and prediction of osimertinib drug - drug interactions using PBPK modeling approach to inform drug label [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2018, 7(5): 321 - 330.
- [27] European Medicines Agency. Tagrisso (osimertinib) Summary of Product Characteristics [EB/OL]. [2021 - 04 - 22]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/CTX/Tagrisso>.
- [28] VISHWANATHAN K, DICKINSON PA, SO K, et al. The effect of itraconazole and rifampicin on the pharmacokinetics of osimertinib [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(6): 1156 - 1169.
- [29] HARVEY RD, ISAMBERT N, RAFIFI S, et al. Effect of multiple - dose osimertinib (AZD9291) on the pharmacokinetics (PK) of simvastatin and rosuvastatin [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15 Suppl): e14098.

(收稿日期: 2021 - 05 - 06; 修回日期: 2021 - 08 - 23)