

# 伊马替尼药动学相关的药物相互作用研究进展

陈江飞(宁波市第一医院, 宁波 315010)

**摘要:** 伊马替尼是治疗慢性粒细胞白血病的一线药物, 它在体内经多种 CYP450 代谢酶和转运体作用, 临床多种合用药物可能通过不同的相互作用机制改变其在体内的过程, 甚至引起显著的临床意义。本文综述并探讨了不同种类药物对伊马替尼药代动力学的影响, 促进伊马替尼的临床安全、有效用药。

**关键词:** 伊马替尼; 药代动力学; 药物相互作用

中图分类号: R969.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)12-1596-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.12.029

引用本文: 陈江飞. 伊马替尼药动学相关的药物相互作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12): 1596-1599.

## Advances in Drug-drug Interaction Related to Pharmacokinetics of Imatinib

CHEN Jiangfei(Ningbo NO.1 Hospital, Ningbo 315010, China)

**ABSTRACT:** Imatinib, the first line treatment of chronic myelocytic leukemia, is affected by various CYP450 metabolic enzymes and transporters in pharmacokinetic process. Many clinical combination drugs may change its process *in vivo* by different drug-drug interaction, and even cause significant clinical significance. This article reviews and discusses the effects of different kinds of drugs on the pharmacokinetics of imatinib, so as to ensure the clinical safety and effectiveness of imatinib.

**KEYWORDS:** imatinib; pharmacokinetics; drug-drug interaction

伊马替尼是第一代小分子特异性酪氨酸激酶抑制剂, 具有高选择性, 临床疗效显著且安全性良好, 为治疗慢性髓性白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)的一线用药。它通过抑制 Bcr-Abl 酪氨酸激酶, 选择性抑制 Bcr-Abl 阳性细胞系细胞、费城染色体阳性的 CML 和急性淋巴细胞白血病患者的新鲜细胞的增殖并诱导其凋亡, 此外还可抑制胃肠道间质肿瘤细胞的增殖, 并诱导其凋亡, 临床主要用于治疗费城染色体阳性的慢性髓性白血病的慢性期、加速期或急变期以及不能切除和(或)发生转移的恶性胃肠道间质肿瘤的成人患者。

伊马替尼具有良好的药动学特性<sup>[1]</sup>, 口服绝对生物利用度达 98%, 在体内经 CYP450 酶广泛代谢, 其中 CYP3A4/5 为主要代谢酶, 同时 CYP1A2、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19 等酶也参与体内代谢, 主要循环代谢产物是 *N*-去甲基哌嗪衍生物, CYP2C8 酶也参与了伊马替尼 *N*-去甲基代谢过程<sup>[2]</sup>, 伊马替尼同时也是 CYP3A4、CYP3A5、CYP2C9 和 CYP2D6 酶的竞争性抑制剂<sup>[1]</sup>, 导致 CYP3A4 底物如辛伐他汀、环孢素、西地那非、波生坦等

药物的血药浓度增加<sup>[3-5]</sup>。另有研究证实<sup>[6-7]</sup>, 伊马替尼为外排转运体 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药相关蛋白 4、乳腺癌耐药蛋白以及有机阴离子转运多肽 1A2 的底物, 因此伊马替尼在临床用药治疗过程中, 具有潜在的多机制药动学相互作用风险, 现对相关报道文献作一综述。

### 1 消化系统药物

临床研究显示<sup>[8]</sup>, 抗酸药(含 1.6 g 氢氧化铝和 1.6 g 氢氧化镁)未影响伊马替尼在体内的吸收过程, 不会改变机体暴露量(area under curve, AUC), 质子泵抑制剂奥美拉唑对它的药动学过程同样没有显著性影响<sup>[9]</sup>。另有动物研究显示<sup>[10-11]</sup>, P-gp 抑制剂泮托拉唑显著增加伊马替尼的 AUC, 降低清除率, 同时促进透过血脑屏障的药物量, 但尚缺乏相关的临床报道。

Darbalaei 等<sup>[12]</sup>报道止吐药阿瑞匹坦在大鼠体内对伊马替尼的药动学影响研究。与空白对照组比较, 试验组的伊马替尼血药浓度降低, 清除率增加、生物利用度显著下降, 同时测得 P-gp 和肝脏 CYP3A1 在 mRNA 和蛋白质水平上均升高, 表明阿瑞匹坦通过调节 P-gp 和 CYP3A1 酶活性引起

基金项目: 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目(2016ZYY25); 宁波市自然科学基金(2017A610257)

作者简介: 陈江飞, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: (0574)87085034 E-mail: chenjiangfei@163.com

药物相互作用。

## 2 抗微生物药物

Beumer 等<sup>[13]</sup>评估 4 种抗微生物药物在人肝细胞中与伊马替尼的药物相互作用, 酮康唑、利托那韦分别使伊马替尼的清除率下降 4.0, 2.8 倍, 而利福平、依法韦仑分别提高 2.9, 2.0 倍清除率, 体外研究证明 CYP 酶诱导剂(抑制剂)对伊马替尼的代谢的影响。临床研究证实<sup>[14-15]</sup>, 利福平相互作用导致伊马替尼的  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$  分别下降 54% 和 68%, 清除率增加 385%, 而 CYP3A4 强效抑制剂酮康唑引起伊马替尼的  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$  分别增加 26% 和 40%, 提示利福平等 CYP3A 诱导剂或 CYP3A4 抑制剂可能导致伊马替尼血药浓度降低或升高, 进而产生相应的临床效果。

但另一项研究发现<sup>[16]</sup>, CYP3A4 强效抑制剂利托那韦不影响伊马替尼的稳态血药浓度和系统暴露量, 通过体外研究发现伊马替尼本身为 CYP3A4 抑制剂, 在 CYP3A4 酶表达系统中利托那韦完全抑制伊马替尼的代谢, 但在人肝微粒体中仅部分抑制, 表明其他家族肝药酶参与了 CYP3A4 抑制后的代谢, 研究者认为依赖于替代的代谢消除途径可能是导致强效 CYP3A4 酶抑制剂对稳态伊马替尼不敏感的原因。Filppula 等<sup>[17]</sup>评价了不同 CYP450 酶在伊马替尼药动学中的定量意义, 通过体外研究发现伊马替尼经重组 CYP3A4 和 CYP2C8 酶广泛代谢, 而其他异构酶影响轻微; 采用 *in silico* 技术模拟伊马替尼的药动学过程, 在初始给药时测得 CYP2C8 和 CYP3A4 酶介导的肝清除率分别约为 40% 和 60%, 而多次给药后测得通过 CYP2C8 的肝清除率上升至 65% 或 75%, 经 CYP3A4 的肝清除率仅约 35% 或 25%, 表明伊马替尼抑制了其自身 CYP3A4 介导的代谢, 导致 CYP2C8 成为主要消除途径, 因此对于具有自身抑制且多途径代谢消除的伊马替尼, 仅研究单剂量给药的药物相互作用可能不适用于长期用药, 而影响 CYP2C8 酶活性的药物相互作用以及基因遗传多态性, 是可能引起伊马替尼多次给药后暴露量和治疗效应显著个体差异的重要原因。已有研究<sup>[18-19]</sup>证实上述结果, CYP2C8\*1/\*4 携带者的伊马替尼血药浓度比 CYP2C8\*1/\*1 和 CYP2C8\*3 携带者高 50%, 而 CYP2C8 抑制剂吉非贝齐使人体内伊马替尼的  $C_{max}$  降低 35%, 未对 AUC 产生影响, 但主要代谢物 *N*-去甲基伊马替尼的  $C_{max}$ 、AUC 分

别降低 56% 和 48%, 表明 CYP2C8 显著参与伊马替尼在人体内的代谢, 同时某种肠道转运体参与并影响了伊马替尼的吸收, 其具体机制有待进一步研究。

唑类抗真菌药包括伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑等均为 CYP3A4 酶抑制剂, 显著增加免疫抑制剂环孢素、他克莫司、西罗莫司的暴露量<sup>[20]</sup>, Luo 等<sup>[21]</sup>比较了 5 种抗真菌药在人肝微粒体中对伊马替尼代谢的影响, 抑制效应分别为酮康唑>伊曲康唑>泊沙康唑>伏立康唑>氟康唑, 但远低于对探针药物咪达唑仑的抑制作用, 研究者认为唑类抗真菌药通过抑制 CYP3A 酶活性对伊马替尼的暴露量影响可能有限。与临床研究<sup>[15]</sup>结果类似, 大鼠体内酮康唑引起伊马替尼的  $C_{max}$ 、AUC 分别增加 28.8% 和 63.4%, 伏立康唑引起  $C_{max}$  增加 36.8%, 而伊曲康唑未影响伊马替尼的药动学过程, 证实了不同唑类抗真菌药对 CYP3A 的抑制作用强弱各不相同, 但潜在的药物相互作用风险应引起临床重视<sup>[22]</sup>。

Tan 等<sup>[23]</sup>研究小鼠体内甲硝唑对伊马替尼的影响, 甲硝唑合用的研究组与空白对照组相比, 研究组伊马替尼的  $C_{max}$ 、AUC 分别降低 38% 和 14%, 达峰时间( $T_{max}$ )提前 50%, 而肝、肾和脑组织的 AUC 分别增加 1.7, 2.1, 2.3 倍, 表明甲硝唑降低了伊马替尼的系统暴露, 同时增加组织渗透性, 通过抑制 P-gp 或其他外排转运体是导致药物相互作用的可能机制。

## 3 抗癫痫药物

抗癫痫药物卡马西平、奥卡西平、苯妥英、苯巴比妥等具有 CYP450 酶诱导作用, 通过加快药物代谢而显著影响其他药物的药动学过程, Wen 等<sup>[24]</sup>研究发现这些药物降低恶性胶质瘤患者的伊马替尼暴露量达 68.5%, 并分别引起  $C_{max}$  降低 61%, 清除率增加 3.6 倍,  $t_{1/2}$  缩短 35.6%, 稳态血药浓度降低 79%。

Pursche 等<sup>[25]</sup>进一步将不同抗癫痫药物进行分组对比伊马替尼谷浓度的监测结果。其中, 卡马西平、苯妥英是 CYP3A4 酶强诱导剂, 奥卡西平和托吡酯为弱诱导剂, 归入诱导剂组; 左乙拉西坦、拉莫三嗪和丙戊酸钠为非诱导剂组; 对照组为未使用抗癫痫药物。结果显示, 非诱导剂组、对照组的平均伊马替尼谷浓度分别为 1 374, 1 404 ng·mL<sup>-1</sup>, 2 组间没有统计学差异, 而诱导剂

组谷浓度仅为  $477 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，与前 2 组间比较显著下降约 68%。在诱导剂组中，苯妥因降低伊马替尼谷浓度最显著(至  $380 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )，其次卡马西平使其降至  $473 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，奥卡西平、托吡酯分别降至  $534, 722 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，诱导剂组降低伊马替尼谷浓度范围为 48%~73%。研究表明，伊马替尼应避免与具有 CYP450 酶诱导作用的抗癫痫药物合用，可以选择不影响其血药浓度的左乙拉西坦、拉莫三嗪、丙戊酸钠。如果必须合用，应增加给药剂量，且密切监测血药浓度。

#### 4 天然药物

贯叶金丝桃对 CYP3A 酶具有诱导作用，在健康受试者体内与伊马替尼进行药物相互作用研究<sup>[26-27]</sup>。结果显示，伊马替尼的清除率增加 43%，AUC 降低约 30%，同时导致  $C_{\max}$  降低和  $t_{1/2}$  延长，提醒临床应尽量避免两者合用，若合用须增加伊马替尼给药剂量以保证疗效。

Wang 等<sup>[28]</sup>通过体外肝微粒体研究显示，水飞蓟宾对伊马替尼代谢有抑制效应，进一步进行大鼠体内研究发现，水飞蓟宾无论单次还是多次给药，均显著增加伊马替尼的 AUC， $t_{1/2}$  延长，研究者认为两者相互作用是由于水飞蓟宾抑制了 CYP3A4 酶活性，建议临床应予关注。该研究团队又分别报道了芹菜素、染料木黄酮对伊马替尼在大鼠体内药动学的影响<sup>[29-30]</sup>，结果显示芹菜素短期给药后对伊马替尼的代谢有抑制作用，长期给药反而加速代谢，而染料木黄酮多次使用后对伊马替尼的代谢有诱导作用。

西柚汁具有抑制 CYP3A4 酶作用，引起硝苯地平、环孢素、咪达唑仑等药物的血药浓度增加，Kimura 等<sup>[31]</sup>研究了受试者服用西柚汁对伊马替尼稳态浓度的影响，但结果显示伊马替尼的药动学过程并未改变。研究者推测，由于西柚汁主要影响肠道 CYP3A4 酶，对肝 CYP3A4 酶影响有限，而伊马替尼本身绝对生物利用度近 100%，因此西柚汁抑制肠道 CYP3A4 酶不会进一步增加伊马替尼的吸收。

#### 5 结语

伊马替尼作为 CML 治疗的一线用药，已在国内外上市多年，但直接研究伊马替尼药动学相关的药物相互作用临床研究并不多，且多集中于早期的研究报道。伊马替尼在体内经多种 CYP450 代谢酶和转运体作用，在合并用药过程中易发生药动

学的相互作用，其机制主要集中于对 CYP3A4、CYP2C8 酶及 P-gp 的影响，药物相互作用对伊马替尼药动学的影响非常复杂，同时它还受自体介导的 CYP3A4 酶抑制效应、多条的代谢消除途径、机体的基因多态性等多重影响因素，因此仅仅通过体外代谢酶或转运体机制研究，很难完全预测体内可能发生的药物相互作用结果。因此需要更多伊马替尼与临床常用药物在体内的药物相互作用研究报道，进一步完善可能影响伊马替尼疗效的临床资料，并通过开展治疗药物监测，保障伊马替尼临床用药的安全、有效。

#### REFERENCES

- [1] PENG B, LLOYD P, SCHRAN H. Clinical pharmacokinetics of imatinib [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(9): 879-894.
- [2] NEBOT N, CRETOL S, D'ESPOSITO F, et al. Participation of CYP2C8 and CYP3A4 in the N-demethylation of imatinib in human hepatic microsomes [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 161(5): 1059-1069.
- [3] O'BRIEN S G, MEINHARDT P, NOND E, et al. Effect of imatinib mesylate (STI571, Glivec) on the pharmacokinetics of simvastatin, a cytochrome P450 3A4 substrate, in patients with chronic myeloid leukaemia [J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(10): 1855-1859.
- [4] ATIQ F, BROERS A E C, ANDREWS L M, et al. A clinically relevant pharmacokinetic interaction between cyclosporine and imatinib [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(7): 719-723.
- [5] RENARD D, BOUILLON T, ZHOU G, et al. Pharmacokinetic interactions among imatinib, bosentan and sildenafil, and their clinical implications in severe pulmonary arterial hypertension [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(1): 75-85.
- [6] HAMADA A, MIYANO H, WATANABE H, et al. Interaction of imatinibmesilate with human P-glycoprotein [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 307(2): 824-828.
- [7] HU S, FRANKE R M, FILIPSKI K K, et al. Interaction of imatinib with human organic ion carriers [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(10): 3141-3148.
- [8] SPARANO B A, EGORIN M J, PARISE R A, et al. Effect of antacid on imatinibabsorption [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63(3): 525-528.
- [9] EGORIN M J, SHAH D D, CHRISTNER S M, et al. Effect of a proton pump inhibitor on the pharmacokinetics of imatinib [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68(3): 370-374.
- [10] BREEDVELD P, PLUIM D, CIPRIANI G, et al. The effect of Bcrp1 (Abcg2) on the in vivo pharmacokinetics and brain penetration of imatinibmesylate (Gleevec): implications for the use of breast cancer resistance protein and P-glycoprotein inhibitors to enable the brain enetration of imatinib in patients [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(7): 2577-2582.
- [11] OOSTENDORP R L, BUCKLE T, BEIJNEN J H, et al. The effect of P-gp (Mdr1a/1b), BCRP (Bcrp1) and P-gp/BCRP inhibitors on the in vivo absorption, distribution, metabolism and excretion of imatinib [J]. *Invest New Drug*, 2009, 27(1): 31-40.
- [12] DARBALAEI S, ZHANG X, WANG N, et al. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of imatinib and its main metabolite in rats [J]. *Pharmazie*, 2018, 73(6): 329-334.

- [13] BEUMER J H, PILLAI V C, PARISE R A, et al. Human hepatocyte assessment of imatinib drug-drug interactions-complexities in clinical translation [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(5): 1097-1108.
- [14] BOLTON A E, PENG B, HUBERT M, et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, ST1571) in healthy subjects [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2004, 53(2): 102-106.
- [15] DUTREIX C, PENG B, MEHRING G, et al. Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec) in healthy subjects [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2004, 54(4): 290-294.
- [16] VAN ERP N P, GELDERBLUM H, KARLSSON M O, et al. Influence of CYP3A4 inhibition on the steady-state pharmacokinetics of imatinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(24): 7394-7400.
- [17] FILPPULA A M, NEUVONEN M, LAITILA J, et al. Autoinhibition of CYP3A4 leads to important role of CYP2C8 in imatinib metabolism: variability in CYP2C8 activity may alter plasma concentrations and response [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(1): 50-59.
- [18] FILPPULA A M, TORNIO A, NIEMI M, et al. Gemfibrozil impairs imatinib absorption and inhibits the CYP2C8-mediated formation of its main metabolite [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(3): 383-393.
- [19] BARRATT D T, COX H K, MENELAOU A, et al. CYP2C8 genotype significantly alters imatinib metabolism in chronic myeloid leukaemia patients [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(8): 977-985.
- [20] GROLL A H, TOWNSEND R, DESAI A, et al. Drug-drug interactions between triazole antifungal agents used to treat invasive aspergillosis and immunosuppressants metabolized by cytochrome P450 3A4 [J]. *Transpl Infect Dis*, 2017, 19(5). doi: 10.1111/tid.12751. Epub 2017 sep 28.
- [21] LUO X, LI T, YU Z, et al. The impact of azole antifungal drugs on imatinib metabolism in human liver microsomes [J]. *Xenobiotica*, 2019, 49(7): 753-761.
- [22] LIN G, WANG C, QIU X, et al. Differential effects of ketoconazole, itraconazole and voriconazole on the pharmacokinetics of imatinib and its main metabolite GCP74588 in rat [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(12): 1616-1622.
- [23] TAN S Y, KAN E, LIM W Y, et al. Metronidazole leads to enhanced uptake of imatinib in brain, liver and kidney without affecting its plasma pharmacokinetics in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(7): 918-925.
- [24] WEN P Y, YUNG W K, LAMBORN K R, et al. Phase I/II study of imatinib mesylate for recurrent malignant gliomas: North American Brain Tumor Consortium Study 99-08 [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(16): 4899-4907.
- [25] PURSCHE S, SCHLEYER E, VON BONIN M, et al. Influence of enzyme-inducing antiepileptic drugs on trough level of imatinib in glioblastoma patients [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2008, 3(3): 198-203.
- [26] FRYE R F, FITZGERALD S M, LAGATTUTA T F, et al. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 76(4): 323-329.
- [27] SMITH P F, BULLOCK J M, BOOKER B M, et al. The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate [J]. *Pharmacotherapy*, 2004, 24(11): 1508-1514.
- [28] WANG L, WANG Z, XIA M M, et al. Inhibitory effect of silybin on pharmacokinetics of imatinib in vivo and in vitro [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(11): 961-964.
- [29] LIU X Y, XU T, LI W S, et al. The effect of apigenin on pharmacokinetics of imatinib and its metabolite N-desmethyl imatinib in rats [J]. *Biomed Res Int*, 2013: 789184. Published online 2013 Nov 28. Doi: 10.1155/2013/789184.
- [30] WANG Z, WANG L, XIA M M, et al. Pharmacokinetics interaction between imatinib and genistein in rats [J]. *Biomed Res Int*, 2015: 368976. Published online 2015 Jan 5. Doi: 10.1155/2015/368976.
- [31] KIMURA S, KAKO S, WADA H, et al. Can grapefruit juice decrease the cost of imatinib for the treatment of chronic myelogenous leukemia? [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(1): e11-e12.

收稿日期: 2018-10-22  
(本文责编: 蔡珊珊)