

1 例吉非替尼与华法林相互作用的案例报道及文献分析

朱延焱^a, 楼建^b, 谢艳茹^b, 张霞燕^a, 田伟强^a(丽水市中心医院, a.药学部, b.肿瘤内科, 浙江 丽水 323500)

摘要: 目的 结合实际案例, 对吉非替尼与华法林联用时华法林的剂量调整进行文献检索和分析, 为给药方案的优化提供参考。方法 报道 1 例病例, 同时查阅国内外相关文献并进行综述分析。结果 本例患者在合并使用吉非替尼 26 d 后, INR 值明显升高(5.23), 停药后调整华法林剂量, 将 INR 值控制在目标范围内。文献综述分析提示, 吉非替尼及表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂与华法林联用时, 有一部分人群可能会出现 INR 值升高, 出血风险增加。结论 华法林和表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂联合使用时, 建议在启用以及停药后, 增加 INR 的监测频率, 及时调整华法林剂量。

关键词: 吉非替尼; 华法林; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; INR; 相互作用

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)11-1395-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.11.017

引用本文: 朱延焱, 楼建, 谢艳茹, 等. 1 例吉非替尼与华法林相互作用的案例报道及文献分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(11): 1395-1398.

Drug Interaction Induced by Warfarin and Gefitinib: A Case Report and Review of the Literature

ZHU Yanyan^a, LOU Jian^b, XIE Yanru^b, ZHANG Xiayan^a, TIAN Weiqiang^a(Lishui Municipal Central Hospital a.Pharmacy Department, b.Oncology Department, Lishui 323500, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To report an actual case and review about the interaction of warfarin and gefitinib to provide a regimen about the combination of the two drugs. **METHODS** Described a case and analyzed it, while access to relevant literature review. **RESULTS** With concomitant administration of gefitinib and warfarin, 26 d later the patient's INR values increased to 5.23, then discontinued the two drugs, the patient's warfarin dosage was adjusted to reach the target INR values when reused the two drugs. According to the literature analysis, when combination between gefitinib or epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor(EGFR-TKI) with warfarin, some patients' INR values increased, and also the risks of bleeding. **CONCLUSION** Concomitant administration of EGFR-TKI and warfarin, closer INR monitoring and dose adjustments of warfarin may be necessary when EGFR-TKI initiated and discontinued.

KEYWORDS: gefitinib; warfarin; epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor(EGFR-TKI); INR; drug interaction

吉非替尼是一种选择性表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI), 通过靶向中断信号表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR), 是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) EGFR 突变的一线治疗药物^[1-2]。华法林是一种香豆素类抗凝剂, 通过抑制体内维生素 K 参与的凝血因子 II、VII、IX、X 在肝脏的合成而发挥抗凝作用。华法林治疗窗窄, 个体差异大, 与食物、药物之间的相互作用多^[3]。目前, 华法林与吉非替尼以及 EGFR-TKI 药物之间的相互作用的文献报道较少。本研究通过对 1 例肺癌伴房颤患者治疗中联用吉非替尼与华法林致抗凝作用增强的病例进行报道, 并进行文献检索与分析, 为 EGFR-TKI 类小分子靶向药物与华

法林联用的剂量调整与药学监护提供参考。

1 案例报道

患者女性, 79 岁, 左上肺腺癌术后, 10 年前全麻下行“左上肺叶切除+淋巴结清扫术”。术后病理:“左上肺结节型高-中分化腺癌, 累及脏层胸膜, 并转移至左上叶支气管旁(2/3)、肺门(1/5)、汇总区(0/1)、下肺韧带旁(0/1)、主动脉窗(1/1)淋巴结; 支气管切缘阴性”。术后分期: pT2N2M0(III A 期)(参照 NCCN 指南临床分期)^[1]。术后行 GP 方案化疗 1 周期, 具体用药: 第 1, 8 天吉西他滨注射液 1.4 g, 第 1~3 天顺铂注射液 30 mg, q21d。后患者拒绝化疗和放疗。术后 2 个月, 未行基因检测下自行服用“吉非替尼片(印度版)250 mg qd”靶向治疗, 服用 6 年间, 定期复查均未发现肿瘤转移。后自行改用“吉非替尼片 250 mg qod”靶

基金项目: 丽水市科技计划项目(2016GYX40)

作者简介: 朱延焱, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0578)2285717

E-mail: zhuyanyan304@126.com

向治疗。1年后停用吉非替尼片,服用中成药进行抗肿瘤治疗。停药2年后复查肿瘤进展,出现左胸壁及左侧背部阵发性疼痛;左侧胸腔大量包裹性积液;头颅MRI:右侧镰旁富血供结节,脑膜瘤可能大,不完全除外转移,入院治疗。患者“房颤”20余年,长期服用“华法林片0.83 mg qd”抗凝;“高血压病2级”10年未服用降压药物。入院诊断:左上肺腺癌术后 pT2N2M0(IIIA 期),基因状态不明。

治疗经过:入院后行胸腔穿刺置管负压引流术。胸水细胞学:见散在成堆分布的肿瘤细胞。予胸腔灌注化疗控制胸腔积液:顺铂针60 mg,白介素2针1 000 000 U。胸水EGFR基因检测:EXON-19 19-Del 突变。再次予以吉非替尼片250 mg qd 分子靶向治疗。加用吉非替尼片靶向治疗26 d后出现严重凝血功能异常。检测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)为5.23,考虑出血风险高,立即停用华法林片,同时皮下注射维生素K1注射液,临时用一次,严密观察患者出血倾向。在此期间,患者用药无变化,饮食稳定。停用华法林期间,每天检测凝血功能,INR在3.09~4.95之间波动。考虑吉非替尼与华法林可能相互作用,第29天后停用吉非替尼片。停用吉非替尼6 d后凝血功能基本恢复正常。于第34天开始服用华法林片0.625 mg qd 抗凝,缓慢增加剂量。复查凝血功能在1.5左右波动。于第46天再次开始服用吉非替尼片250 mg qd 靶向治疗,密切监测INR,并注意出血倾向。患者INR稳定在目标范围内,未见明显出血倾向,患者出院后,定期随访2年,INR稳定在2.0左右。具体见图1。

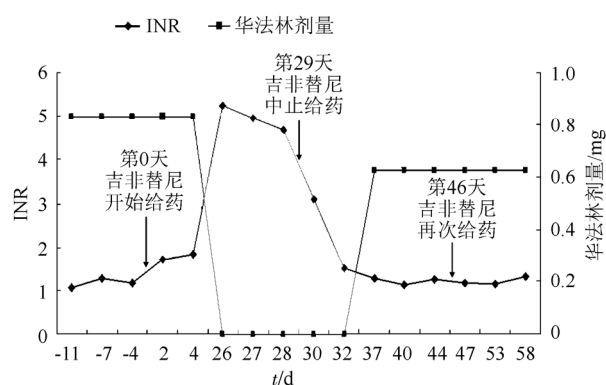


图1 吉非替尼与华法林相互作用致INR升高的时间关系
Fig. 1 Time-dependent diagram of INR elevation caused by interaction of gefitinib with warfarin

2 案例分析

2.1 吉非替尼与华法林相互作用及其机制分析

影响华法林抗凝作用的因素较多,包括以下几个方面:①维生素K含量丰富的食物;②影响华法林吸收与肝肠循环的药物;③肝药酶诱导剂或抑制剂;④血浆蛋白结合率高的药物等。华法林给药期间,应监测INR,目标范围为2.0~3.0。当INR>1.5有抗凝效果,INR>3.0则出血风险增加。当INR稳定后(达到目标值2日以上),还需定期复查INR。

该患者为女性,79岁,房颤20年,长期服用“华法林片0.83 mg qd”抗凝。10年前肺腺癌,术后化疗2周期后,盲目服用吉非替尼片(印度版)250 mg qd,后改为250 mg qod,后自行停药,2年后肿瘤进展,入院治疗,胸水检测EGFR外显子19突变,给予吉非替尼250 mg qd 靶向治疗。用药26 d后,INR值为5.23,无出血相关事件,但考虑出血风险较大,立即停药,同时给予维生素K1治疗后,INR波动仍然在3.09~4.95,第29天停用吉非替尼,华法林及吉非替尼两药均停药6 d后INR恢复正常。再次起用华法林0.625 mg (1/4片)每日1次抗凝治疗。第46天重新加用吉非替尼片250 mg qd,严密监测INR值及出血倾向,后INR一直稳定在目标范围内。

2.2 EGFR-TKI 与华法林相互作用文献报道

查阅中国知网、万方数据库、PubMed、Springer等数据库,吉非替尼/EGFR-TKI与华法林的相互作用报道5篇,共17例,除1篇为回顾性研究外,其余均为个案报道。其中吉非替尼与华法林相互作用15例,厄洛替尼与华法林相互作用1例,埃克替尼与华法林相互作用1例^[4-8]。EGFR-TKI与华法林之间的相互作用,表现为凝血酶原标准化比率(PT-INR)升高,部分患者有出血表现。存在个体差异,联用后,部分患者表现为INR值升高,而另一部分患者则无明显表现^[8]。一项回顾性研究表明,在296例接受吉非替尼靶向治疗的非小细胞肺癌患者中,12例接受华法林治疗(4.1%),有50%的患者(6例)PT-INR升高。发生时间最短的在第4天,最长的在第120天。经过华法林剂量调整以及密切监测INR值后,均可将INR控制在目标范围内。具体文献资料总结见表1。

表 1 EGFR-TKI 与华法林相互作用文献总结^[4-8]

Tab. 1 Summarized of the interaction between EGFR-TKI and warfarin in the literatures^[5-9]

序号	作者及 发表年份	病例数/ 例	年龄/ 岁	性别	EGFR-TKI 药物及剂量	联合用药前 华法林剂量	联合用药后 INR 变化时间	联合用药后 华法林剂量调整	出血/血栓 相关事件
1	武云花等 ^[4] , 2013	1	76	女	吉非替尼 250 mg qd	3.75 mg·d ⁻¹	/	3 mg qd(下降 20%)	无
2	郭丽等 ^[5] , 2014	1	35	女	埃克替尼 125 mg tid	2.5 mg·d ⁻¹	4 d	0.625 mg(下降 75%)失访	无
3	Arai 等 ^[8] , 2009	12	53~76	男女 各半	吉非替尼 250 mg qd	3 mg·d ⁻¹	2 周(6 例, 另外 6 例 INR 无明显变化)	2 mg·d ⁻¹ (下降 33.3%)	无
4	Onode 等 ^[6] , 2005	2	74	女	吉非替尼 250 mg·m ⁻²	4 mg·d ⁻¹	50 d	2.5 mg·d ⁻¹ (下降 60%)	无
			56	女	吉非替尼 250 mg·m ⁻²	5 mg·d ⁻¹	110 d	3→4→5 mg·d ⁻¹ 最后稳定在 5 mg·d ⁻¹	无
5	THOMAS 等 ^[7] , 2010	1	47	男	厄洛替尼 150 mg qd	2.5 mg·d ⁻¹	7 d(升高, 最高为 9.1)	/	肘部血肿

2.3 EGFR-TKI 与华法林相互作用的影响因素与作用机制

EGFR-TKI 与华法林相互作用存在个体差异。Arai 等^[8]回顾性研究表明, 12 例同时联用吉非替尼与华法林的患者, 其中 5 例发生 INR 值升高, 发生率为 50%。对 PT-INR 值升高具有潜在影响因素(包括年龄、性别、是否吸烟、是否有肝转移、体力状况(performance status, PS)评分、肝功能损伤以及对治疗的反应等 7 个因素)进行统计分析, 结果发现只有肝功能损伤对 PT-INR 升高具有统计学意义。

EGFR-TKI 与华法林导致 INR 升高的机制目前尚不明确。目前研究最多的机制是与肝药酶 P450 代谢相关。华法林是一种消旋化合物, 有对映体 S-华法林与 R-华法林, S-华法林是主要的活性异构体, 经肝脏 P450 酶 CYP2C9 代谢。R-华法林由 CYP3A4、CYP2C19、CYP1A2 及 CYP1A1 酶代谢^[9]。吉非替尼经肝药酶 CYP3A4 代谢, 两药联用时, 抑制 CYP3A4 酶, 导致 R-华法林体内水平升高。尽管 S-华法林是体内的活性形式, 但体内 R-华法林与 S-华法林存在相互限制与联系, R-华法林水平的升高会限制 CYP2C9, 影响 S-华法林代谢, 从而间接导致抗凝作用增强^[3]。厄洛替尼经 CYP3A4 代谢, 埃克替尼经 CYP2C19、CYP3A4 代谢, 对 CYP3A4、CYP2C9 有明显抑制作用, 厄洛替尼与埃克替尼与华法林的相互作用也有文献报道^[6,8]。体内 R-华法林与 S-华法林这种相互限制与联系存在个体差异, 可能与基因状态有关。这就很好地解释了为什么 EGFR-TKI 与华法林相互作用存在个体差异。EGFR-TKI 与华法林相互作用

的机制还有以下几种可能: ①大部分 EGFR-TKI 具有较高的血浆蛋白结合率, 与华法林可能存在竞争血浆蛋白结合, 使游离的华法林增加, 从而增强抗凝作用。②EGFR-TKI 对胃肠道的毒性可能也影响华法林以及富含维生素 K 食物的吸收, 导致华法林抗凝作用增强。③吉非替尼片中的其他辅料与华法林的相互作用, 影响华法林的抗凝效果, 本案例患者使用印度版吉非替尼时, 与华法林未发生相互作用, 但使用正版吉非替尼后出现 INR 升高。但由于影响华法林的因素较多, 除客观因素外, 个体因素也可能影响 INR 值, 因此, 对华法林与 EGFR-TKI 相互作用的机制还有待进一步的研究。

3 小结

本例患者肺腺癌伴房颤, 长期使用华法林片 0.83 mg(1/3 片)抗凝治疗。由于肺癌进展, EGFR 基因检测显示外显子 19 突变, 给予吉非替尼片 250 mg qd 靶向治疗, 26 d 后出现 INR 升高, 通过调整华法林剂量(0.625 mg, 1/4 片), 将 INR 值控制在目标范围内。临床药师在该患者诊治过程中查阅大量国内外文献资料, 分析患者 INR 升高, 吉非替尼与华法林的相互作用, 为临床医师用药调整提供依据与文献支持。另外, 随着恶性肿瘤靶向药物的应用逐渐增多, 靶向药物与华法林的相互作用也突显出来, 药师在查阅文献时发现, 口服靶向药物阿西替尼、克唑替尼等与华法林也存在相互作用^[10-11]。因此, 在恶性肿瘤靶向药物治疗同时联用华法林时, 在用药期间(尤其是用药初期), 以及停用靶向药物时, 应增加 INR 监测频率, 及时调整华法林剂量至 INR 目标范围内。

REFERENCES

- [1] DAVID S, ETTINGER, DOUGLAS, et al. Non-small cell lung cancer (version 6) [S]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2018: 8.
- [2] ZHAO J, CHEN J Y, TANG J C, et al. Research progress on the mechanism of gefitinib resistance and treatment in non-small cell lung cancer [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(6): 923-927.
- [3] MILLER G P. Warfarin therapy: how the less interesting half just got interesting [J]. J Thromb Haemost, 2010(8): 2705-2707.
- [4] 武云花, 李丽华, 寿涛, 等. 吉非替尼治疗合并肺栓塞的肺癌患者 1 例[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(12): 2324-2325.
- [5] GUO L, HOU J, LIU Y, et al. Drug interaction induced by incotinib and warfarin in one patient [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2014, 33(7): 551-552.
- [6] ONODA S, MITSUFUJI H, YANASE N, et al. Drug interaction between gefitinib and warfarin [J]. Jpn J Clin Oncol, 2005, 35(8): 478-482.
- [7] THOMAS K S, 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.
- [8] ARAI S, MITSUFUJI H, NISHII Y, et al. Effect of gefitinib on warfarin antithrombotic activity [J]. Int J Clin Oncol, 2009, 14(4): 332-336.
- [9] FANG S J, LIN W W, LIN R F, et al. Relationship of *VKORC1-3673G>A*, *CYP2C9*3*, *CYP4F2 rs2108622* and *CYP2C19*2* genetic polymorphisms and maintenance warfarin dose requirement in Han-Chinese patients with atrial fibrillation [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(9): 1379-1384.
- [10] PRIMEAUX B, BURTON B, SHUEY S. Supratherapeutic INR resulting from the initiation of warfarin in a patient receiving axitinib [J]. J Oncol Pharm Pract, 2018, 24(1): 74-75.
- [11] KUBOMURA Y, LSE Y, WAKO T, et al. A drug interaction between crizotinib and warfarin in non-small-cell lung cancer: a case report [J]. J Nippon Med Sch, 2017, 84(6): 291-293.

收稿日期: 2018-10-22

(本文责编: 蔡珊珊)