

细数前列腺癌治疗药物的相互作用

文 / 首都医科大学附属北京安贞医院 李晴



2024年是我在门诊药房工作的第13年。这些年来，“看病贵”一直是广大群众最挂怀的问题之一，而“看病贵”有一部分原因是因为药品贵。毋庸置疑，取消药品加成

是缓解群众“看病贵”问题的重要方式。

随着国家医保与集采新政的稳步实施，老百姓用药难、用药贵的问题在很大程度上得到了解决。

其中，广大癌症患者的经济负担减少得最为明显——比如前列腺癌患者。我院治疗前列腺癌的药物种类不断扩增，从最初只有比卡鲁胺片可供选择，到现在可以根据患者不

同的特点针对性地进行用药。个中变化,值得回味与探讨。

前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,我国近年来前列腺癌的发病率呈逐年上升趋势,亟待引起重视。在前列腺癌的治疗中,药物治疗居于重要地位。因此,了解这些治疗药物的特点以及与其他药物的相互作用(可能减弱治疗效果,也可能增加毒副作用),非常有必要。在此,笔者简单汇总了前列腺癌常见内分泌治疗药物的相互作用,供大家参考。

一、前列腺的病因与筛查

前列腺癌的病因及发病机制十分复杂,其确切病因尚不明确——病因学研究显示,前列腺癌与遗传、年龄、环境因素、饮食习惯等都有一定的关系。筛查方面,统计数据显示,美国前列腺癌的死亡率在近些年有所下降,这与广泛而严格的前列腺癌筛查政策不无关系。以上成功经验对我们也有借鉴和指导意义,包括:

(1) 前列腺癌筛查: 对于50岁以上或有前列腺癌家族史的45岁以上男性,在充分告知筛查风险的前提下,推荐进行以前列腺特异性抗原检测为基础的前列腺癌筛查。由于我国未曾进行过大规模的前列腺癌筛查,可想而知,人群中应该存在着相当数量的高侵袭性或晚期前列腺癌病例。因此,前列腺癌筛查大有可为。

(2) 基因检测: 越来越多的证据支持,在前列腺癌的早期诊断以及晚期肿瘤综合治疗阶段,基因检测具有非常重要的作用,

推荐有意愿的受检者进行基因检测。不同病情和治疗阶段前列腺癌患者的基因特征各异,基因检测可以为临床治疗和药物选择提供更多的指导。

二、内分泌治疗药物

常见的内分泌治疗药物包括:

①激素拮抗药(如比卡鲁胺、阿帕他胺、达罗他胺、恩扎卢胺、氟他胺、瑞维鲁胺等);②促性腺素释放激素类似物(如戈舍瑞林、曲普瑞林等);③其他药物(如阿比特龙)。

1. 激素拮抗药

(1) 比卡鲁胺片: 该药是CYP3A4抑制剂,对CYP2C9、CYP2C19和CYP2D6活性也有一定的抑制作用。因此,与环孢素和硝苯地平、氨氯地平、非洛地平等钙通道阻滞剂联合应用需谨慎,同时注意监测环孢素的血药浓度。与西咪替丁合用时,可能导致比卡鲁胺血药浓度增加,需注意监测相应的不良反应。与华法林同时使用时,可能导致抗凝作用增强,增加出血风险。

(2) 阿帕他胺片: 阿帕他胺是CYP3A4和CYP2C19的强效诱导剂,也是CYP2C9的弱效诱导剂。不宜与奈玛特韦/利托那韦合用,否则可能导致奈玛特韦的暴露量降低,影响抗病毒作用。另外,阿帕他胺与华法林同时使用时,可能导致华法林代谢加快,抗凝活性减弱,容易诱发血栓事件而危及生命;如果合用,必须监测相应指标,及时调整剂量。

(3) 达罗他胺片: 达罗他胺在体内经CYP3A4代谢,也是肠道P-gp的底物。因此,不推荐在使用

达罗他胺治疗期间合用强效或中效的CYP3A4诱导剂和P-gp诱导剂(如卡马西平、苯巴比妥、圣约翰草提取物、苯妥英和利福平等)。达罗他胺是乳腺癌耐药蛋白(BCRP)和P-gp的抑制剂,而瑞舒伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀、甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶等是BCRP和P-gp底物药物,与达罗他胺合用会导致血药浓度显著升高,需要监测可能发生的不良反应。

(4) 恩扎卢胺软胶囊: 恩扎卢胺是CYP3A4的强效诱导剂,也是CYP2C9和CYP2C19的中效诱导剂,可以加快经过CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19代谢的药物在体内的消除,导致疗效降低。这些药物包括但不限于镇痛药(如对乙酰氨基酚、芬太尼、曲马多)、抗菌药(如克拉霉素、多西环素)、抗炎药(如秋水仙碱)、抗精神病药(如阿立哌唑、氟哌啶醇)、抗癫痫药(如卡马西平、氯硝西泮、苯妥英、扑米酮、丙戊酸)、抗凝药(如醋硝香豆素、华法林、氯吡格雷、达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班)、抗肿瘤药(如多西他赛、卡巴他赛、阿那曲唑、哌柏西利、依西美坦)、 β -受体阻滞剂(如比索洛尔、普萘洛尔)、抗疟药(如本芴醇、蒿甲醚)、质子泵抑制剂(如奥美拉唑)、钙通道阻滞剂(如地尔硫卓、非洛地平、尼卡地平、硝苯地平、维拉帕米)、强心苷类(如地高辛)、糖皮质激素(如地塞米松、泼尼松龙)、抗HIV药(如茚地那韦、利托那韦)、镇静催眠药(如地西泮、咪达唑仑、唑吡坦)、甲状腺激素药(如左甲状腺素)、免疫抑制

剂(如他克莫司)以及经CYP3A4酶代谢的他汀类药物(如阿托伐他汀、辛伐他汀)等。

(5) 氟他胺片: 具体药物相互作用目前尚不详细,但是氟他胺能增强华法林的抗凝活性,临床合用时需要监测华法林的INR,以便及时调整华法林的剂量。

(6) 瑞维鲁胺片: 该药是CYP3A4和CYP2C19的强效诱导剂,也是CYP2C8、CYP2C9和CYP2B6的中效诱导剂,会显著加快他汀类、瑞格列奈、华法林、氯吡格雷、安非他酮、奥美拉唑等药物的代谢,导致疗效降低。同时,瑞维鲁胺是BCRP和P-gp抑制剂,与P-gp底物药物(如地高辛、达比加群酯、非索非那丁)或BCRP底物(如瑞舒伐他汀、柳氮磺胺吡啶)合用,可能增加它们的暴露量。因此,合用时需谨慎。

2.促性腺素释放激素类似物

(1) 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂: 该药治疗期间会导致QT间期延长,与一些药物(如大环内酯类抗菌药物、抗心律失常药物、促胃动力药物)合用,可能会诱导尖端扭转型室性心动过速。与白介素-2合用,会增加骨髓毒性。与表柔比星、雄激素合用,会导致心脏或肝脏功能损害。与丙戊酸镁、丙戊酸钠、丙戊酰胺、多柔比星、呋喃妥因合用有肝脏中毒的危险,需定期检查肝功能。与氟胞嘧啶、氯喹合用,会增加造血系统的不良反应。与氨基糖苷类合用,会增加耳毒性或肾毒性。与亚硝胺类(如雷莫司汀、尼莫司汀)、去氧氟尿苷合用,会加重骨髓抑制。与七叶皂苷合用,可

导致急性肾衰竭。与胺碘酮、丙吡胺、多非利特、达卡巴嗪、恩替卡韦、甲氧苄啶、奎尼丁、氯氮平、来氟米特、螺内酯、两性霉素B、美沙酮、莫西沙星、索他洛尔、伊布利特、左甲状腺素等有相互作用,合用时注意观察。

(2) 注射用双羟萘酸曲普瑞林: 该药与胺碘酮、奎尼丁、普鲁卡因胺、索他洛尔等存在严重的不良相互作用。与尿促性素合用,会引起腹腔和盆腔疼痛。与他莫昔芬合用,会产生中度反应。

3.其他药物

醋酸阿比特龙是CYP3A4底物,所以应该避免与强效CYP3A4诱导剂(如苯妥英钠、卡马西平、利福平、利福布汀、利福喷丁、苯巴比妥、圣约翰草)同用。阿比特龙治疗期间会导致QT间期延长,与一些药物(如大环内酯类抗菌药

物、抗心律失常药物、抗精神病药物)合用,可能诱导尖端扭转型室性心动过速。此外,有研究发现,螺内酯可与雄激素受体结合产生部分激动作用,并可能增加前列腺特异性抗原(PSA)水平,因此不推荐与阿比特龙(抗性激素药物)联合使用。

三、小结

本文列举了前列腺癌内分泌治疗药物常见的相互作用。作为患者,看病时应告知医生正在服用的药物,让医生主动避免可能会出现药物相互作用;作为医生,需经常翻阅药物说明书,不断更新大脑中的知识,减少患者药物治疗过程中出现的不良反应;作为药师,应该熟知这些药物相互作用,提醒医生,也告诫患者,为安全用药保驾护航。 **药物与人**

运动: 前列腺癌的“克星”

运动是预防前列腺癌的重要一环。有研究表明,适当的运动可以提高身体免疫力,促进新陈代谢,有助于减少体内炎症反应和激素失衡等。并且,运动还能帮助减轻压力,改善睡眠质量,进一步维护男性健康。在此,我们为大家推荐几项前列腺癌的“克星”运动。

(1) 慢跑与快走: 这两项运动简单易行,适合各年龄段的男士。不仅提高心肺功能,还能促进身体排毒。

(2) 游泳: 游泳是全身性的运动,能够锻炼身体各个部位;在水中运动,还可以减轻关节的负担。

(3) 瑜伽与太极: 这两项运动强调呼吸与身体的协调,能够调节内分泌系统,缓解压力,对于改善前列腺癌患者的身心状况有很好的效果。

