

**ОБЗОРНИ СТАТИИ  
REVIEW ARTICLES****ПОТЕНЦИАЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ  
ПРИ ЛЕЧЕНИЕ С ТИРОЗИН КИНАЗНИ ИНХИБИТОРИ**

*Мая Радева-Илиева<sup>1</sup>, Богдан Кирилов<sup>2</sup>, Каляян Георгиев<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Катедра по фармакология, токсикология и фармакотерапия, Факултет „Фармация“,  
Медицински университет – Варна*

*<sup>2</sup>Катедра по социална медицина и организация на здравеопазването,  
Факултет „Обществено здравеопазване“, Медицински университет – Варна*

*<sup>3</sup>Катедра по фармацевтични технологии, Факултет „Фармация“, Медицински университет – Варна*

**POTENTIAL DRUG-DRUG INTERACTIONS  
WITH TYROSINE KINASE INHIBITORS**

*Maya Radeva-Ilieva<sup>1</sup>, Bogdan Kirilov<sup>2</sup>, Kaloyan Georgiev<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy,  
Medical University of Varna*

*<sup>2</sup>Department of Social medicine and Organization of Healthcare, Faculty of Public healthcare,  
Medical University of Varna*

*<sup>3</sup>Department of Pharmaceutical Technologies, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna*

**РЕЗЮМЕ**

През последните години се наблюдава голям напредък при лечението на туморните заболявания поради въвеждането на нови фармакологични подходи като таргетната терапия и имунотерапията. Таргетната терапия се състои в потискане активността на специфични таргетни молекули в туморните клетки, необходими за клетъчния им растеж, диференциация и оцеляване. Особен интерес представляват инхибиторите на тирозин киназите, протеини, които играят основна роля в клетъчната сигнализация, тъй като свръхекспресия или мутантни форми на голям брой тирозин кинази са открити при множество тумори. Тирозин киназните инхибитори блокират активността на тирозин киназите и нарушават вътреклетъчната сигнална трансдукция, като по този начин потискат растежа и развитието на раковите клетки. Лечението с тирозин киназни инхибитори се понася добре, като един от основните проблеми при приложението им е повишеният риск от възникване на лекарствени взаимодействия при едновременен прием с други лекарства.

В настоящия обзор са описани потенциалните лекарствени взаимодействия, които биха могли да възникнат при лечение с някои тирозин киназни инхибитори (ALK инхибитори, TRK инхибитори, EGFR инхибитори, FGFR инхибитори), използвани за лечение на редки и агресивни форми на рак. Необходимо е внимателно подбиране на лекарствата, които се приемат едновременно с тирозин киназните инхибитори с цел да се избегнат промени в плазмените им концентрации, които могат да рефлектират върху терапевтичните и токсичните им ефекти.

**Ключови думи:** таргетна терапия, тирозин киназни инхибитори, лекарствени взаимодействия

**ABSTRACT**

There has been great progress in the treatment of tumors in recent years due to the introduction of new pharmacological approaches such as targeted therapy and immunotherapy. Targeted therapy is associated with suppressing the activity of specific targeting molecules in the cancer cells necessary for their growth, differentiation and survival. Of particular interest are tyrosine kinase inhibitors, proteins that play a major role in cell signaling, since overexpression or mutant forms of a large number of tyrosine kinases have been found in multiple tumors. Tyrosine kinase inhibitors block the activity of tyrosine kinases and disrupt intracellular signal transduc-

tion, thereby inhibiting the growth and development of cancer cells. Treatment with tyrosine kinase inhibitors is well tolerated and one of the main problems with their administration is the increased risk of drug interactions when co-administered with other drugs.

This review describes the potential drug-drug interactions that may occur during the treatment with certain tyrosine kinase inhibitors (ALK inhibitors, TRK inhibitors, EGFR inhibitors, FGFR inhibitors) used to treat rare and aggressive tumors. Careful selection of drugs that are co-administered with tyrosine kinase inhibitors is needed in order to avoid changes in their plasma concentrations that may lead to changes in their therapeutic and toxic effects.

**Keywords:** targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, drug interactions

## ВЪВЕДЕНИЕ

Лечението на онкологичните заболявания представлява огромен проблем за съвременната медицина в световен мащаб и непрекъснато се търсят нови методи за терапия и нови лекарствени молекули, които да потискат растежа и развитието на туморните клетки. Съществуват няколко основни типа лечение на туморните заболявания според метода, по който се унищожават раковите клетки или се повлиява техният растеж. Това са най-общо: хирургично лечение, химиотерапия, лъчелечение, таргетна терапия, хормонална терапия, имунотерапия, трансплантация на стволови клетки. Най-често пациентите получават комбинирана терапия с цел подобър контрол и успешно лечение на заболяването (1) (Arguebo, 2011 #33). През последните години все по-важно място в борбата срещу туморите заема таргетната терапия.

## ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ

Таргетната (прицелна) терапия се осъществява чрез два основни вида молекули – моноклонални антитела и малки молекули инхибитори. Моноклоналните антитела обикновено имат големи молекули и не проникват в туморните клетки, насочени са към екстрацелуларни компоненти на сигналните пътища, като лиганди и рецептори. Освен това могат да носят токсични молекули към прицелните клетки (т.нар. конюгирани моноклонални антитела). Моноклоналните антитела са протеини и не могат да се приемат перорално, защото се разграждат в стомашно-чревния тракт, поради което се прилагат интравенозно. Те не претърпяват чернодробен метаболизъм и обикновено не съществува риск от значими лекарствени взаимодействия. Малките молекули, от друга страна, навлизат в туморните клетки и повлияват вътреклетъчни сигнални пътища. Най-често инхибират протеин кинази, които имат основна роля в клетъчната сигнална трансдукция. Прилагат се перорално и се метаболизират в черния дроб ос-

новно от цитохром P450 изоензимите, поради което съществува риск от възникване на лекарствени взаимодействия (2).

Таргетната терапия с тирозин киназни инхибитори през последните години води до огромен успех при лечението на някои туморни заболявания (например недребноклетъчен карцином на белия дроб), като се забавя прогресията на заболяването и се удължава продължителността на живота на пациента. Свъръхекспресия на тирозин кинази се наблюдава при множество тумори, поради което непрекъснато се търсят нови молекули, които биха могли да повлияят активността на тези протеини. Много нови тирозин киназни инхибитори са на различни етапи от предклиничните и клинични изследвания (3). Един от основните проблеми при приложението на тирозин киназни инхибитори е появата на лекарствени взаимодействия при едновременното приложение с други лекарства. Повечето тирозин киназни инхибитори се подлагат на интензивен метаболизъм в черния дроб от CYP450 (главно CYP3A4), като обикновено инхибират активността на един или повече цитохроми. Също така са субстрати и/или инхибитори на транспортни протеини от суперфамилията ATP-binding cassette (ABC), главно на P-гликопротеин (P-gp; ABCB1) и Breast Cancer Resistance Protein (BCRP; ABCG2). Тези мембранни транспортни протеини представляват ефлуксни помпи, чиято основна роля е извеждането на ксенобиотици, вкл. лекарства от клетките, и свъръхекспресията им в туморните клетки има важно значение за развитието на множествена лекарствена резистентност при лечението на туморни заболявания. При едновременното приложение на тирозин киназните инхибитори с индуктори или инхибитори на цитохромите или на P-gp съществува риск от възникване на лекарствени взаимодействия, които могат да доведат до промяна в бионаличността им и понижаване на техния терапевтичен ефект или усилване на нежеланите им ефекти. Освен това, ако се приемат с лекарства, субстрати на CYP450 е възможно

да повлияят тяхната фармакокинетика и съответно терапевтичния им ефект. От друга страна, едновременното приложение на някои тирозин киназни инхибитори с инхибитор на P-гр води до достигане на по-високи концентрации на лекарството в туморните клетки и може да повиши ефикасността на лечението (4-7). Тирозин киназните инхибитори повлияват активността на една или повече тирозин кинази като EGFR и HER2/neu (рецептори за епидермалния растежен фактор), ALK (anaplastic lymphoma kinase), AKT (protein kinase B), TRK (tropomyosin receptor kinase), ROS1, VEGFR (рецептор за съдовия ендотелен растежен фактор), Vcr-Abl фузионен протеин и други. По този начин се прекъсва сигналната трансдукция и съответно се потиска растежът, пролиферацията и диференциацията на туморните клетки (2,3,8,9).

### ALK инхибитори

Anaplastic lymphoma kinase (ALK) е трансмембранен тирозин киназен рецептор, който се кодира от гена за ALK и се състои от екстрацелуларен и интрацелуларен домен. След свързване на лиганд към екстрацелуларния домен настъпва димеризация и последващо фосфорилиране на вътреклетъчния домен и активиране на различни сигнални каскади като фосфолипаза C $\gamma$  (PLC $\gamma$ ), JAK/STAT, PI3K/AKT/mTOR, RAS/MAPK и др. Свърхекспресия на ALK или атипични форми са открити при анапластичен едроклетъчен лимфом (ALCL), недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC), невробластом и др. в резултат на образуване на фузионни протеини (NPM-ALK, EML4-ALK и др.), генна амплификация или мутация. Активирането на ALK в туморните клетки и последващото активиране на сигнални пътища води до стимулиране на клетъчния растеж и пролиферация и потискане на апоптозата. ALK тирозин киназни инхибитори (ceritinib, crizotinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib) се прилагат като таргетна терапия при пациенти с ALK-позитивни тумори (10,11).

Crizotinib е първа генерация ALK инхибитор, който блокира също и с-MET и ROS1 тирозин киназите. Ceritinib, alectinib и brigatinib се отнасят към втора генерация ALK инхибитори, като brigatinib инхибира и рецептора за епидермалния растежен фактор (EGFR), а lorlatinib е трета генерация ALK инхибитор и инхибитор на ROS1 (12). Инхибиторите на ALK тирозин киназата се приемат перорално, свързват се във висока степен с плазмените протеини (>90%), с изключение на lorlatinib (66%), подлагат се на чернодробен метаболизъм предимно от CYP3A субфамилията (CYP3A4/5) и се елиминират

главно с фекалиите (13). Поради риск от поява на лекарствени взаимодействия е желателно да се избягва едновременното приложение на ALK инхибитори със силни инхибитори и силни индуктори на CYP3A4 (Табл. 1). Това може да доведе съответно до повишаване плазмените нива на ALK инхибиторите и засилване на нежеланите им ефекти или намаляване на плазмените им концентрации, а в резултат на това и на терапевтичния им ефект (14,15).

Crizotinib инхибира активността на CYP3A4 и трябва да се избягва едновременният му прием със субстрати на CYP3A4, които имат тесен терапевтичен индекс (alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus), тъй като това може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарства и поява на странични ефекти. Ако не може да се избегне едновременното приложение на crizotinib със субстратите на CYP3A4, следва да се намали дозата им с цел намаляване риска от поява на нежелани ефекти. Crizotinib инхибира CYP2B6 *in vitro* и би могъл да повиши плазмените нива на лекарства, метаболизиращи предимно от CYP2B6 (bupropion, efavirenz) при едновременно приложение (14, 16). Ceritinib инхибира активността на CYP3A4 и CYP2C9, поради което е желателно да се избягва едновременната употреба с лекарства, метаболизиращи предимно от CYP3A4 (astemizole, ciclosporin, ergotamine, fentanyl, tacrolimus, alfentanil, sirolimus и др.) и CYP2C9 (phenytoin, warfarin), които имат тесен терапевтичен индекс. Ако това не е възможно, може да се наложи редукция на дозата на лекарствата, субстрати на тези ензими. Освен това, ceritinib инхибира CYP2A6 и CYP2E1 *in vitro* и трябва да се прилага с повишено внимание, ако е необходимо да се приема с лекарства, метаболизиращи главно от тези ензими, тъй като може да повиши плазмените им нива (15,17). Brigatinib индуцира CYP3A4 *in vitro*, а lorlatinib – *in vitro* и *in vivo*, което може да доведе до намаляване на плазмените нива на лекарства, които се метаболизират основно от този ензим (18,19). Все още не са проведени клинични проучвания за установяване на лекарствени взаимодействия между brigatinib и субстрати на CYP3A4 (18). Alectinib инхибира CYP3A4 *in vitro*, но това не води до клинично значими лекарствени взаимодействия (20). Lorlatinib индуцира CYP2B6 *in vitro* и едновременното му приложение с лекарства, метаболизиращи от този ензим (bupropion, efavirenz) може да доведе до понижаване на плазмените им нива (19).

Crizotinib, ceritinib и brigatinib са субстрати на P-gp, а brigatinib и на BCRP (21,22). Ако бъдат приемани заедно с лекарства, инхибитори (ketokonazole) или индуктори на P-gp (rifampicin), може да се наблюдава съответно увеличаване или понижаване на плазмените им нива, поради което трябва да се прилагат с повишено внимание. От друга страна, едновременното приложение с инхибитор на P-gp би могло да се използва с цел постигане на по-високи концентрации на ALK инхибиторите в туморните клетки, както и в мозъчната тъкан с оглед лечението на мозъчни тумори или метастази. Crizotinib инхибира P-gp *in vitro*, а ceritinib, alectinib, brigatinib и lorlatinib инхибират P-gp и BCRP, поради което биха могли да повишат плазмените нива на лекарства, субстрати на P-gp (digoxin, dabigatran, colchicine, pravastatin) и BCRP (rosuvastatin, methotrexate, topotecan, sulfasalazine) и да доведат до поява на нежелани реакции, ако бъдат приемани заедно (14,15,18-20). Crizotinib инхибира и OAT1 и OAT2 (органичен катионен транспортер 1 и 2) *in vitro*, а brigatinib и lorlatinib инхибират OAT1 и могат да повишат плазмените нива на лекарства, субстрати на тези транспортери (metformin и др.) (14,18,19).

Разтворимостта на crizotinib и ceritinib е рН-зависима и намалява при високо рН, поради което лекарства, намаляващи стомашната киселинност, трябва да се прилагат с повишено внимание (14,15). Въпреки това едновременното приложение на crizotinib с инхибитор на протонната помпа не води до клинично значима промяна в плазмената концентрация на crizotinib (14,16).

Инхибиторите на ALK тирозин киназите се прилагат главно за лечение на ALK позитивен недребноклетъчен карцином на белия дроб. Основните им нежелани ефекти са зрителни смущения, гадене, повръщане, диария, периферни отоци, умора, хепатотоксичност, неутропения и други (16).

## TRK инхибитори

Тропомиозин рецепторните кинази (TRKs) са тирозин киназни рецептори (TRKA, TRKB и TRKC), които се кодират съответно от гените NTRK1, NTRK2 и NTRK3. Ендогенните лиганди за TRK рецепторите са невротрофините (растежни фактори). След свързването им с рецепторите настъпва рецепторна димеризация, фосфорилиране и последващо активиране на сигнални каскади чрез PI3K, RAS/MAPK/ERK и PLC $\gamma$ . Свърхекспресия на TRK или образуване на фузионни протеини в резултат на хромозомни аберации, включващи NTRK гените, са открити при много видове тумори и са причина за

усилен растеж, пролиферация и диференциация и за оцеляването на туморните клетки. Инхибитори на TRK се прилагат при тумори, при които са открити NTRK генни сливания. (23,24).

Larotrectinib е АТФ-компетитивен инхибитор на TRKA, TRKB и TRKC. Прилага се перорално, има кратък плазмен полуживот и се свързва с плазмените протеини (70%). Подлага се на чернодробен метаболизъм главно от CYP3A4 и се елиминира с фекалиите и урината. Поради риск от възникване на лекарствени взаимодействия е необходимо да се избягва едновременното приложение на larotrectinib със силни инхибитори и индуктори на CYP3A4 (Табл. 1), тъй като това може да доведе съответно до увеличаване на плазмените му нива и поява на нежелани реакции или до понижаване на плазмените нива и намалена ефикасност. Налага се съответно редуция или увеличаване на дозата на larotrectinib, ако не може да бъде избегната едновременната му употреба с инхибитори и индуктори на CYP3A4.

Таблица 1. Примери за силни инхибитори и индуктори\* на CYP3A4

Силни инхибитори на CYP3A4	Силни индуктори на CYP3A4
Clarithromycin	Carbamazepine
Cobicistat	Dexamethasone
Darunavir	Efavirenz
Indinavir	Nevirapine
Itraconazole	Phenobarbital
Posaconazole	Phenytoin
Ritonavir	Rifampicin
Saquinavir	
Voriconazole	
Сок от грейпфрут	Жълт кантарион

\*Силни инхибитори – увеличават  $\geq 5$  пъти AUC на чувствителни субстрати по дадения метаболитен път (в случая CYP3A4)  
Силни индуктори – намаляват  $\geq 80\%$  AUC на чувствителни субстрати по дадения метаболитен път (в случая CYP3A4)

Larotrectinib повлиява активността на CYP3A4 и може да повиши плазмената концентрация на лекарства, субстрати на CYP3A4 (midazolam), чувствителни към промени в активността му, ако бъдат прилагани заедно. Larotrectinib не повлиява активността на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 *in vitro*, следователно не се очаква да настъпят лекарствени взаимодействия на ниво метаболизъм със субстрати на тези ензими. Larotrectinib е субстрат на P-gp и BCRP и едновременното му приложение със силен инхибитор или индуктор на P-gp

може да доведе съответно до повишаване или понижаване на плазмените му концентрации.

Показания за лечение с larotrectinib са солидни тумори с NTRK сливания (недребноклетъчен рак на белия дроб; гастроинтестинален стромален тумор, мекотъканен сарком и др.). Основните нежелани ефекти са гадене, повръщане, замаяност, невротоксичност, хепатотоксичност, анемия и други (24-26).

В процес на клинични изпитвания са и други TRK инхибитори, като entrectinib (RXDX-101; инхибитор на TRKA/B/C, ALK и ROS1), repotrectinib (TPX-0005; инхибитор на TRKA/B/C, ALK и ROS1), selitrectinib (LOXO-195; инхибитор на TRKA/B/C) и други (27,28).

### EGFR инхибитори

Рецепторът за епидермалния растежен фактор (EGFR; ErbB-1; HER1) представлява трансмембранен протеин, чиито лиганди са екстрацелуларни протеини, членове на фамилията епидермални растежни фактори. EGFR е тирозин киназен рецептор и е член на ErbB фамилията, състояща се от 4 тясно свързани рецептора – EGFR (ErbB-1), HER2/neu (ErbB-2), HER3 (ErbB-3) и HER4 (ErbB-4) (29). Тези рецептори са експресирани при тумори на гърдата, белия дроб, езофагуса, главата и врата, дебелото черво, яйчниците и други. Активирането на EGFR сигналния път се инициира при свързването на EGFR със специфични лиганди (EGF, TGF- $\alpha$  и др.), които индуцират димеризация на рецепторите, в резултат на което настъпва автофосфорилиране на няколко тирозинови остатъци в C-терминалния домен на EGFR. Фосфорилираните тирозин киназни остатъци служат като свързващи места за ефекторни протеини, които активират няколко сигнални каскади като MAPK, PI3K/Akt и др., водещи до синтез на ДНК и клетъчна пролиферация. Освен това, активирането на EGFR може да стимулира синтеза и секрецията на редица фактори, регулиращи ангиогенезата, като съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) и други (29,30). Сигналните пътища, активирани от EGFR, имат огромно значение за растежа, оцеляването, пролиферацията и диференциацията на клетките. Свърхекспресията на EGFR в туморните клетки, както и мутации в рецептора, се свързват с непрекъснатия растеж и пролиферация на тези клетки. Това прави EGFR подходяща мишена за противотуморните лекарства, т.нар. EGFR тирозин киназни инхибитори (EGFR-TKIs), които потискат неговата активност и прекъсват сигналната тран-

сдукция, в резултат на което се забавят растежът и развитието на тумора (29,31).

Erlotinib и Gefitinib (първа генерация EGFR-TKIs) се конкурират обратимо с аденозин трифосфат (АТФ) за свързване към вътреклетъчния домен на EGFR тирозин киназата и по този начин инхибират автофосфорилирането и последващата сигнализация. Afatinib и Dacomitinib се отнасят към втора генерация EGFR-TKIs и инхибират необратимо EGFR и HER2/neu тирозин киназите, а Dacomitinib блокира и ErbB4. Osimertinib е трета генерация тирозин киназен EGFR инхибитор, който също инхибира необратимо мутантни форми на EGFR (32). Прилагат се перорално, имат добро тъканно разпределение и се свързват във висока степен с плазмените протеини (90-98%). Притежават сравнително дълъг плазмен полуживот (T<sub>1/2</sub>). Повечето се подлагат на екстензивен чернодробен метаболизъм от цитохромите и се елиминират главно с фекалиите. Erlotinib, gefitinib и osimertinib се метаболизират главно от CYP3A4 и едновременно им приложение с лекарства, които са силни инхибитори и силни индуктори на CYP3A4 (Табл. 1), може да доведе съответно до повишаване плазмените им нива и засилване на нежеланите ефекти или намаляване на плазмените концентрации и отслабване на терапевтичния ефект. За osimertinib клинично значение имат само лекарствените взаимодействия със силни индуктори на CYP3A4. (33-35). В по-малка степен erlotinib се метаболизира от CYP1A1 и CYP1A2, поради което едновременно приложение с лекарства, индуктори на CYP1A2, или тютюнопушенето могат да доведат до понижаване на плазмените му нива (цигареният дим индуцира CYP1A1 и CYP1A2). Желателно е да се спре тютюнопушенето по време на лечението, в противен случай е възможно да се наложи увеличаване на дозата на erlotinib (33,36,37). Биотрансформацията на Dacomitinib се осъществява главно от CYP2D6 и в по-малка степен от CYP3A4. Едновременно приложение с инхибитори и индуктори на CYP2D6 и CYP3A4 не води до клинично значими лекарствени взаимодействия (38). Afatinib не се метаболизира от цитохромите и не модулира активността им, поради което не съществува риск от възникване на лекарствени взаимодействия с други лекарства на ниво метаболизъм.

Erlotinib инхибира активността на CYP1A1 и CYP3A4 и едновременно му приложение с лекарства, метаболизирани основно от CYP3A4, може да доведе до възникване на лекарствени взаимодействия и поява на нежелани лекарствени реакции (37,39). Gefitinib и Dacomitinib инхибират CYP2D6,

което може да доведе до повишаване на плазмените нива на лекарства, които се метаболизират от тези ензими (metoprolol) (34,38). Osimertinib индуцира CYP1A2, в резултат на което могат да възникнат потенциални лекарствени взаимодействия със субстрати на този ензим (35).

Gefitinib е субстрат на P-gp, а erlotinib, afatinib, dacomitinib и osimertinib са субстрати на P-gp и BCRP. Това е предпоставка за възникване на лекарствени взаимодействия при едновременното им приложение с инхибитори и индуктори на транспортните протеини. Основно значение имат инхибиторите (ritonavir, cyclosporine A, ketoconazole, itraconazole, erythromycin, verapamil, quinidine, tacrolimus, nelfinavir, saquinavir, amiodarone) и индукторите на P-gp (rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, жълт кантарион), които, ако се прилагат заедно с EGFR тирозин киназни инхибитори, е възможно съответно да се повишат плазмените им концентрации и това да доведе до поява на нежелани реакции или да понижат плазмените им нива. Също така, лекарствените взаимодействия с инхибитор на P-gp могат да се използват с цел подобро навлизане на тирозин киназните инхибитори в туморните клетки и преодоляване на лекарствената резистентност, вследствие на ефлукс на лекарствата от P-gp. Erlotinib, afatinib и dacomitinib са инхибитори на P-gp и BCRP, а gefitinib и osimertinib са инхибитори на BCRP. Ако бъдат приемани едновременно с лекарства, субстрати на P-gp и BCRP, може да се наблюдава повишаване на плазмените нива на тези лекарства и поява на нежелани ефекти (35-41). Dacomitinib инхибира и OCT1 и може да повиши плазмените нива на лекарства, субстрати на този транспортер, ако се приемат заедно (напр. metformin) (38).

Освен това разтворимостта на някои EGFR-TKIs е рН-зависима като намалява при повишаване на рН и едновременният прием на лекарства, понижаващи стомашната киселинност, забавя резорбцията им и понижава бионаличността (37,9). Едновременното приложение на erlotinib, gefitinib и dacomitinib с инхибитори на протонната помпа трябва да се избягва, ако е възможно, поради намаляване на бионаличността (33,34,38).

Инхибиторите на EGFR се прилагат при напреднал или метастазирал недребноклетъчен карцином на белия дроб с мутации в EGFR (42), а erlotinib се използва и за лечение на метастазирал рак на панкреаса. Основните им нежелани реакции са сходни – кожни обриви, диария, загуба на апетит, гадене и повръщане, паронихия, стоматит, мукозно възпале-

ние на гастроинтестиналния тракт (ГИТ), интерстициална белодробна болест и др. (32,36,40,41).

В процес на изпитване са няколко нови EGFR тирозин киназни инхибитори от трета генерация като: rociletinib (CO-1686), olmutinib (HM61713), nazartinib (EGF816), naquotinib (ASP8273), mavelertinib (PF-0647775) и AC0010 (43).

## FGFR инхибитори

Рецепторите за фибробластния растежен фактор (FGFRs) са фамилия рецепторни тирозин кинази (FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4), разположени трансмембранно. Ендогенните лиганди за FGFRs са фибробластните растежни фактори (FGFs), които след свързване с рецептора индуцират рецепторна димеризация, автофосфорилиране и активиране на вътреклетъчни сигнални пътища (RAS/MAPK, PI3K/AKT, PLC $\gamma$ , STAT), свързани с пролиферацията, диференциацията, миграцията и оцеляването на клетките. Свърхекспресия на FGFR или мутации в рецептора са открити при много тумори (уротелиален карцином, хепатоцелуларен карцином, рак на пикочния мехур, рак на яйчниците, белодробен аденокарцином и др.), поради което FGFR представлява мишена при лечението на различни видове рак (44,45).

Erdafitinib е първият одобрен FGFR инхибитор. Той се свързва и инхибира ензимната активност на FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4, както и на други тирозин кинази (RET, VEGFR2, FLT4 и др.). Прилага се перорално, свързва се в много висока степен с плазмените протеини (99,8%) и има дълъг плазмен полуживот (59 часа). Метаболизира се в черния дроб основно от CYP2C9 и CYP3A4 и се елиминира предимно с фекалиите. Едновременното приложение на erdafitinib със силни инхибитори на CYP2C9 (напр. fluconazole) и CYP3A4 (напр. itraconazole) води до повишаване на плазмената му концентрация и повишен риск от поява на нежелани ефекти. Едновременният прием на erdafitinib със силни индуктори на CYP2C9 и CYP3A4 (напр. rifampicin) води до понижаване на плазмената му концентрация, в резултат на което е възможно отслабване на терапевтичния ефект. Erdafitinib е показал инхибиция и индукция на CYP3A4 *in vitro*, но ефектът му при едновременна употреба с чувствителен субстрат на CYP3A4 не е проучен, поради което трябва да се прилага с повишено внимание при съпътстващо лечение с лекарства, субстрати на CYP3A4. Erdafitinib е субстрат и инхибитор на P-gp. Едновременното приложение на erdafitinib със силни инхибитори и индуктори на P-gp може да доведе съответно до

повишаване или понижаване на плазмените му концентрации. Освен това приложението на erdafitinib с лекарства, субстрати на P-gp, може да доведе до увеличаване на плазмените им нива и поява на нежелани реакции. Erdafitinib инхибира и OCT2 и може да повиши плазмените нива на лекарства, субстрати на този транспортер и да увеличи тяхната токсичност, ако се приемат заедно (напр. metformin). При лечение с erdafitinib се повишават плазмените нива на фосфат, в резултат от инхибицията на FGFR, поради което трябва да се избягва едновременната употреба на други лекарства, които променят серумните нива на фосфат. Erdafitinib е показан за лечение на напреднал или метастазирал уротелиален карцином. Основните нежелани ефекти са гадене, повръщане, диария, хиперфосфатемия, зрителни нарушения, стоматит, умора, промени в лабораторните показатели, паронихия, остър миокарден инфаркт и други (46).

В процес на клинични изпитвания са няколко нови FGFR тирозин киназни инхибитори - AZD4547, LY2874455, CH5183284, NVP-BGJ398, Rogaratinib, INCB054828 и други (44).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таргетната терапия с тирозин киназни инхибитори показва безспорен успех при лечението на онкологични заболявания, като забавя прогреса на болестта, удължава преживяемостта и подобрява качеството на живот на пациентите. Внимателният подбор на лекарствата, приемани едновременно с тирозин киназните инхибитори, както и коригирането на дозите на тези лекарства и/или на тирозин киназните инхибитори, свежда до минимум възможността за поява на лекарствени взаимодействия и нежеланите им последици. Потенциалните лекарствени взаимодействия *in vivo* за някои от новите тирозин киназни инхибитори са слабо проучени, което налага задълбочени клинични проучвания за да се установи реалната опасност от възникване на лекарствени взаимодействия и тяхното предотвратяване.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Arruebo M, Vilaboa N, Sáez-Gutiérrez B, Lambea J, Tres A, Valladares M et al. Assessment of the evolution of cancer treatment therapies. *Cancers (Basel)*. 2011;3(3):3279-330. doi:10.3390/cancers3033279.
2. Gerber DE. Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. *American Family Physician*. 2008;77(3):311-9.
3. Bhullar KS, Lagarón NO, McGowan EM, Parmar I, Jha A, Hubbard BP et al. Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges and future directions. *Mol Cancer*. 2018;17(1):48-. doi:10.1186/s12943-018-0804-2.
4. van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar H-J. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treatment Reviews*. 2009;35(8):692-706. doi:https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.08.004.
5. Roninson IB. The role of the MDR1 (p-glycoprotein) gene in multidrug resistance in vitro and in vivo. *Biochemical Pharmacology*. 1992;43(1):95-102. doi:https://doi.org/10.1016/0006-2952(92)90666-7.
6. Nakanishi T, Ross DD. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2): its role in multidrug resistance and regulation of its gene expression. *Chin J Cancer*. 2012;31(2):73-99. doi:10.5732/cjc.011.10320.
7. Li W, Sparidans RW, Wang Y, Lebre MC, Beijnen JH, Schinkel AH. Oral coadministration of elacridar and ritonavir enhances brain accumulation and oral availability of the novel ALK/ROS1 inhibitor lorlatinib. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019;136:120-30. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.01.016.
8. Lheureux S, Denoyelle C, Ohashi PS, De Bono JS, Mottaghy FM. Molecularly targeted therapies in cancer: a guide for the nuclear medicine physician. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(Suppl 1):41-54. doi:10.1007/s00259-017-3695-3.
9. Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW, Hochhaus A, Griffin JD. Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7:345. doi:10.1038/nrc2126.
10. Della Corte CM, Viscardi G, Di Liello R, Fasano M, Martinelli E, Troiani T et al. Role and targeting of anaplastic lymphoma kinase in cancer. *Mol Cancer*. 2018;17(1):30-. doi:10.1186/s12943-018-0776-2.
11. Huang H. Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Receptor Tyrosine Kinase: A Catalytic Receptor with Many Faces. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3448. doi:10.3390/ijms19113448.
12. Wu J, Savooji J, Liu D. Second- and third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer. *Journal of Hematology & Oncology*. 2016;9(1):19. doi:10.1186/s13045-016-0251-8.
13. Muller IB, de Langen AJ, Giovannetti E, Peters GJ. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in metastatic non-small cell lung cancer: clinical impact of alectinib. *Onco Targets Ther*. 2017;10:4535-41. doi:10.2147/OTT.S109493.
14. Pfizer Labs. FULL PRESCRIBING INFORMATION. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/202570s0211bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202570s0211bl.pdf); Reference ID: 4127887; 2017.
15. Novartis Pharma GmbH. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zykadia-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zykadia-epar-product-information_en.pdf) 2017.
16. Rothenstein JM, Letarte N. Managing treatment-related adverse events associated with Alk inhibitors. *Curr Oncol*. 2014;21(1):19-26. doi:10.3747/co.21.1740.
17. Nix NM, Brown KS. Ceritinib for ALK-Rearrangement-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2015;6(2):156-60.
18. Takeda Pharma A/S. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_en.pdf) 2018.
19. Pfizer Labs. FULL PRESCRIBING INFORMATION [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210868s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210868s0001bl.pdf) Reference ID: 4344940; 2018.

20. Roche Pharma AG. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_en.pdf) 2017.
  21. Hirota T, Muraki S, Ieiri I. Clinical Pharmacokinetics of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Pharmacokinetics*. 2019;58(4):403-20. doi:10.1007/s40262-018-0689-7.
  22. Katayama R. Drug resistance in anaplastic lymphoma kinase-rearranged lung cancer. *Cancer Science*. 2018;109(3):572-80. doi:10.1111/cas.13504.
  23. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, Ku N, Tuch BB, Ebata K et al. A Next-Generation TRK Kinase Inhibitor Overcomes Acquired Resistance to Prior TRK Kinase Inhibition in Patients with TRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Cancer Discov*. 2017;7(9):963-72. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0507.
  24. Khotskaya YB, Holla VR, Farago AF, Mills Shaw KR, Meric-Bernstam F, Hong DS. Targeting TRK family proteins in cancer. *Pharmacology & Therapeutics*. 2017;173:58-66. doi:https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.006.
  25. Ricciuti B, Genova C, Crinò L, Libra M, Leonardi GC. Antitumor activity of larotrectinib in tumors harboring NTRK gene fusions: a short review on the current evidence. *Oncotargets Ther*. 2019;12:3171-9. doi:10.2147/OTT.S177051.
  26. Loxo Oncology. FULL PRESCRIBING INFORMATION. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/210861Orig1s000\\_21171Orig1s000Lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210861Orig1s000_21171Orig1s000Lbl.pdf). Reference ID: 4354324; 11.2018.
  27. Akamine T, Toyokawa G, Tagawa T, Yamazaki K, Seto T, Takeo S et al. Lorlatinib for the treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Drugs of Today*. 2019;55:107. doi:10.1358/dot.2019.55.2.2927983.
  28. Sparidans RW, Li W, Schinkel AH, Beijnen JH. Bioanalytical assay for the novel TRK inhibitor selitrectinib in mouse plasma and tissue homogenates using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 2019;1122-1123:78-82. doi:https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.05.026.
  29. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 2004;59(2, Supplement):S21-S6. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.11.041.
  30. Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, Jain M, Ganti AK, Batra SK. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2012;16(1):15-31. doi:10.1517/14728222.2011.648617.
  31. Oda K, Matsuoka Y, Funahashi A, Kitano H. A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling. *Mol Syst Biol*. 2005;1:2005.0010-2005.0010. doi:10.1038/msb4100014.
  32. Takeda M, Nakagawa K. First- and Second-Generation EGFR-TKIs Are All Replaced to Osimertinib in Chemo-Naive EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer? *Int J Mol Sci*. 2019;20(1):146. doi:10.3390/ijms20010146.
  33. OSI Pharmaceuticals Inc. FULL PRESCRIBING INFORMATION [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021743s14s16lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021743s14s16lbl.pdf) 2010.
  34. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. FULL PRESCRIBING INFORMATION [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/206995s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206995s003lbl.pdf) Reference ID: 4310729 2018.
  35. AstraZeneca Pharmaceuticals. FULL PRESCRIBING INFORMATION. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/208065s008lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208065s008lbl.pdf) 2018.
  36. Smith J. Erlotinib: Small-molecule targeted therapy in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Clinical Therapeutics*. 2005;27(10):1513-34. doi:https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.10.014.
  37. Kucharczuk CR, Ganetsky A, Vozniak JM. Drug-Drug Interactions, Safety, and Pharmacokinetics of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2018;9(2):189-200.
  38. Pfizer Europe MA EEIG. FULL PRESCRIBING INFORMATION [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/211288s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211288s000lbl.pdf) Reference ID: 4327054 2018.
  39. Peters S, Zimmermann S, Adjei AA. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: Comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Cancer Treatment Reviews*. 2014;40(8):917-26. doi:https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.010.
  40. Gao X, Le X, Costa DB. The safety and efficacy of osimertinib for the treatment of EGFR T790M mutation positive non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(4):383-90. doi:10.1586/14737140.2016.1162103.
  41. Wind S, Schnell D, Ebner T, Freiwald M, Stopfer P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Afatinib. *Clinical pharmacokinetics*. 2017;56(3):235-50. doi:10.1007/s40262-016-0440-1.
  42. Getov I, Grigorov E, Naseva E, Kojnov K. Model Pharmacoeconomic Study on Iressa® (Gefitinib) as a First Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer at Stage IIIB/IV in EGFR Mutation Positive Bulgarian Patients. *Biotechnol & Biotechnol Eq*. 2013;27(1):3586-94. doi:10.5504/bbeq.2012.0050.
  43. Murtuza A, Bulbul A, Shen JP, Keshavarzian P, Woodward BD, Lopez-Diaz FJ et al. Novel Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors and Strategies to Overcome Therapeutic Resistance in Lung Cancer. *Cancer Research*. 2019;79(4):689. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-1281.
  44. Dai S, Zhou Z, Chen Z, Xu G, Chen Y. Fibroblast Growth Factor Receptors (FGFRs): Structures and Small Molecule Inhibitors. *Cells*. 2019;8(6):614. doi:10.3390/cells8060614.
  45. Ornitz DM, Itoh N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2015;4(3):215-66. doi:10.1002/wdev.176.
  46. Janssen Pharmaceutical. FULL PRESCRIBING INFORMATION [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/212018s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212018s000lbl.pdf) Reference ID: 4418725; 2019.
- ✉ **Адрес за кореспонденция:**  
ас. маг.-фарм. *Мая Радева-Илиева*  
Факултет „Фармация“  
Медицински университет – Варна  
Бул. „Цар Освободител“ 84  
Варна 9000  
e-mail: [maya.radeva@mu-varna.bg](mailto:maya.radeva@mu-varna.bg)