

酪氨酸激酶抑制剂相关治疗药物监测的研究进展[△]

张晓旭*,郭志焯,缴万里,褚智君,刘晓红,侯林中[△](唐山市工人医院药学部,河北唐山 063000)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)01-0121-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.01.22

摘要 目的:了解酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)在治疗药物监测(TDM)方面的研究进展,为促进其临床合理用药提供参考。方法:以“酪氨酸激酶抑制剂”“治疗药物监测”“血药浓度”“Tyrosine kinase inhibitors”“Therapeutic drug monitoring”“Concentrations”等为关键词,在中国知网、万方数据库、维普网、PubMed等数据库中组合检索2000年7月—2020年7月发表的相关文献,从药理学/药效学、药物相互作用、暴露与疗效/毒性和常用检测方法等方面对主要TKIs相关TDM的现有证据进行总结。结果与结论:TKIs主要包括伊马替尼、厄洛替尼、吉非替尼、索拉非尼、达沙替尼、舒尼替尼、尼洛替尼、拉帕替尼、阿帕替尼等药物。TKIs的药理学在个体间差异较大,且饮食、吸烟、性别等因素均会影响其药理学参数;药物之间的相互作用可能会引起TKIs药物暴露量的变化,导致患者出现TKIs血药浓度过高或过低的情况。多数TKIs药物将谷浓度(c_{min})值作为其监测浓度,权衡疗效与毒性反应。虽然TKIs的暴露量与疗效/毒性之间具有相关性,但确切关系尚不清楚。TKIs常用的定量分析方法为高效液相色谱结合紫外检测、液相色谱串联质谱和酶联免疫吸附测定法等。目前,对TKIs的TDM研究仍处于探索阶段,仍需要进一步研究以确定其治疗窗口,以实现TKIs的常规监测并制订相关共识指南,从而促进其临床合理用药。

关键词 酪氨酸激酶抑制剂;治疗药物监测;血药浓度;药理学;药效学;药物相互作用

酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)是在20世纪90年代初发展起来的一类能抑制酪氨酸激酶活性的化合物,如伊马替尼作为第一个TKIs,用于治疗慢性粒细胞白血病(CML),彻底改变了对CML的治疗效果,大大提高了机体的存活率^[1]。TKIs作为一种靶向治疗药物,临床获益巨大,但由于其耐药性和毒性而导致的治疗失败时有发生报道^[2]。研究表明,TKIs表现出较高的药理学差异性,可能是由于食物摄入、联合用药、疾病或其他因素所致,这种药物暴露水平的变化将导致药物毒性的产生或治疗效果不佳,故TKIs的血药浓度比给药剂量更能预测治疗反应^[2]。越来越多的药理学/药效学研究表明,血药浓度与临床结果之间存在相关性。治疗药物监测(TDM)被认为是评估临床结果和指导个体化给药的重要技术。许多研究强调TDM对TKIs的临床应用非常有益,故TDM可能为TKIs个体化治疗和通过剂量调整改善临床反应提供一个有用的工具^[3]。因此,笔者以“酪氨酸激酶抑制剂”“治疗药物监测”“血药浓度”“Tyrosine kinase inhibitors”“Therapeutic drug monitoring”“Concentrations”等为关键词,在中国知网、万方数据库、维普网、PubMed等数据库中组合检索2000年7月—2020年7月发表的相关文献,从药理学/药效学、药物相互作用、暴露与疗效/毒性和常用检测方法等方面对常用TKIs相关TDM的现有证据进行总结,以期更好地定义TKIs的浓度-效应关系,最大限度地提高TKIs的疗效并减少其毒性,从而促进其临床合理使用。

1 TKIs

TKIs是以受体酪氨酸激酶为靶点的小分子药物,其作用机制是与三磷酸腺苷(ATP)竞争性地结合激酶域的ATP结合位点,来阻止或减少酪氨酸激酶的磷酸化,最终实现抵抗肿瘤增殖的作用。TKIs与传统细胞毒类抗癌药比较,具高选择性、不良反应少等特点,广泛用于CML、胃肠间质瘤(GIST)、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、肝细胞癌(HCC)、肾癌(RCC)等的治疗^[4]。目前,小分子TKIs在癌症的治疗中已经取得了巨大的进展,并有望克服肿瘤多药耐药性,实现安全、个体化的给药,在癌症治疗领域发挥更重要的作用^[5]。

2 TDM

TDM最初仅用于分析临床毒物,现在已经逐步发展为指导临床合理用药的重要工具。其可对治疗指数窄、毒性作用强、个体差异大的药物进行血液或其他体液的药物浓度监测,以指导临床制订个体化给药方案,提高药物治疗水平,达到临床安全、有效、合理用药的目的。目前,临床上开展TDM的药物主要有免疫抑制剂类药物、精神类药物、抗肿瘤类药物、心血管类药物、抗真菌类药物及抗生素等,TDM为这些药物的临床合理使用提供了重要依据^[6]。

TDM的临床应用主要建立在药物的药理学和药理学研究基础之上。TDM通过及时监测患者的血药浓度[主要参数包括坪浓度、峰浓度(c_{max})、谷浓度(c_{min})以及血药浓度-时间曲线下面积(AUC)等],能更早判断患者是否存在治疗失败、疗效不佳或过量中毒的风险,并通过明确的量效(毒)关系,建立血药浓度与疗效/毒性之间的关系;同时还要考虑联合用药时,药物的相互作用对药物疗效及毒性的影响;其核心是利用光谱法、色谱

△ 基金项目:河北省医学适用技术跟踪项目(No.G2018122)

* 主管药师,硕士。研究方向:治疗药物监测。电话:0315-3722840。E-mail:zhangxiaoxu198909@126.com

通信作者:主任中药师,硕士。研究方向:药物分析、治疗药物监测。电话:0315-3722618。E-mail:915580685@qq.com

法和免疫法等现代分析技术检测如血液、唾液和尿液中药物或代谢产物的浓度^[6]。

3 主要 TKIs 药物的 TDM

3.1 伊马替尼

伊马替尼于2001年经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,主要用于CML、GIST和SCLC的治疗;其口服生物利用度可高达98%,且不受进食影响,给药后2~4 h血药浓度可达到 c_{\max} ^[7]。伊马替尼主要经体内细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4和CYP3A5代谢,其由CYP3A4代谢为主要活性代谢物*N*-去甲基代谢物(CGP74588),后者的体外效力与伊马替尼相似^[8]。伊马替尼和去甲基伊马替尼的半衰期分别约为18 h^[9]和40 h^[10]。

AUC可作为伊马替尼治疗反应的重要预测因子。伊马替尼的AUC、 c_{\max} 和 c_{\min} 相互关联, c_{\min} 随时间的变化较小(与 c_{\max} 比较),且比AUC更容易监测,故应监测其 c_{\min} ^[11]。伊马替尼在至少连续服药29 d后达到稳态^[12],在稳态条件下,于给药后(24±2) h取血,所测浓度即为其 c_{\min} ^[13]。目前,伊马替尼有效浓度范围尚未明确,有报道称,治疗CML时其 c_{\min} >1 000 ng/mL、治疗GIST时其 c_{\min} >1 100 ng/mL的临床疗效更佳,可参考TDM结果进行用药剂量的调整^[14]。伊马替尼的 c_{\min} 与眶周和肢体水肿、贫血和皮疹显著相关^[13],当 c_{\min} >3 180 ng/mL时,Ⅲ/Ⅳ级不良反应发生率较高^[15]。故有研究认为,伊马替尼 c_{\min} 的最佳目标浓度范围应为1 000~3 000 ng/mL^[16]。而1项研究认为, c_{\min} 上限应为1 500 ng/mL,建议治疗血药浓度范围为1 000~1 500 ng/mL,但这一结论需要进一步的验证,以达成伊马替尼 c_{\min} 耐受性阈值的共识^[17]。

伊马替尼的TDM结果可指导CML患者用药:对于 c_{\min} >1 000 ng/mL但疗效不佳者,建议更换为第二代TKIs(如尼罗帕尼或达沙帕尼)治疗;对于 c_{\min} <1 000 ng/mL、疗效不佳且无明显不良反应者,建议将伊马替尼日剂量上调至500~800 mg;对于 c_{\min} <1 000 ng/mL但出现水肿、皮疹等严重不良反应的患者,建议更换为第二代TKIs治疗;对于 c_{\min} >1 000 ng/mL且出现严重不良反应的患者,建议其日剂量逐次下调100 mg或200 mg,或调整给药间隔时间,从而降低不良反应的发生率^[16]。

食物对伊马替尼的吸收无显著影响,但接受胃切除术的患者伊马替尼血药浓度显著降低,可能与胃肠系统转运时间减少或胃酸分泌不足有关^[8]。CYP3A4代谢药物可与伊马替尼发生相互作用,从而影响伊马替尼的血药浓度,例如利福平、苯妥英可通过诱导CYP3A4使伊马替尼药物暴露减少;CYP3A4抑制剂酮康唑可提高伊马替尼暴露量,使后者 c_{\max} 和AUC分别升高了26%和40%^[18]。

目前,伊马替尼的血药浓度的检测手段主要有高效液相色谱结合紫外检测(HPLC-UV)、液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)和酶联免疫吸附测定(ELISA)等定量分析方法,要求其质量浓度的线性范围为25~5 000 ng/mL^[19]。

3.2 厄洛替尼

厄洛替尼于2004年经美国FDA批准上市,主要用于转移性NSCLC和晚期、不可切除或转移性胰腺癌的治疗;其口服后吸收良好,给药后2~4 h达到 c_{\max} ;由于厄洛替尼的吸收可能受食物的影响,其生物利用度从60%~100%不等;厄洛替尼具有较高的亲脂性,血浆蛋白的结合率约为95%,因此同时给予具有较高的血浆蛋白结合药物可导致未结合的厄洛替尼血药浓度改变;其主要由CYP3A4和CYP3A5代谢,主要药理活性代谢物为OSI-420^[20-21]。

有研究建议厄洛替尼应监测其 c_{\min} ^[22]。为确保血液样品为稳态 c_{\min} 样品,多在厄洛替尼第1次给药26~30 d后的下次给药前收集患者的血液样本^[23]。有研究显示,厄洛替尼的疗效与其血药浓度呈正相关^[24],同时其导致皮疹的发生和严重程度也与血药浓度的增加有关^[25]。有研究提出了厄洛替尼最小的血药浓度阈值,在治疗NSCLC时,500 ng/mL被认为是其靶向作用的 c_{\min} ,但仍需进一步研究探索其血药浓度有效范围^[26]。

与非吸烟患者比较,吸烟患者的厄洛替尼 c_{\min} 明显降低,故建议患者在用药期间停止吸烟^[27]。研究显示,癌症患者常将厄洛替尼与镇痛剂对乙酰氨基酚合用,对乙酰氨基酚能显著增强厄洛替尼暴露量,使其 c_{\max} 和AUC分别增加了87.7%和31.1%^[28]。与胃酸抑制剂合用时,厄洛替尼血药浓度降低,这一药物相互作用是由于厄洛替尼肠道吸收减少所引起的。合用质子泵抑制剂(PPI)较之用H₂受体拮抗剂(H2RA)时,厄洛替尼血药浓度降幅更明显,故建议当需要联合使用胃酸抑制剂,特别是PPI时,需要在TDM指导下调整厄洛替尼的剂量^[29]。合用CYP3A4诱导剂或抑制剂时,可改变厄洛替尼的生物利用度,其中抑制剂可降低厄洛替尼代谢,使其血药浓度升高,相反诱导剂会使其血药浓度降低,因此在使用厄洛替尼治疗期间应避免联合上述诱导剂或抑制剂^[20]。

目前,厄洛替尼血药浓度主要的检测手段有HPLC-UV或LC-MS/MS等定量分析方法,要求其质量浓度线性范围为25~5 000 ng/mL^[20]。

3.3 吉非替尼

吉非替尼于2003年经美国FDA批准上市,主要用于常规化疗药物失败后的晚期(ⅢB)或转移性NSCLC的治疗;其口服生物利用度为60%,血浆蛋白结合率为90%,给药后3~7 h内达到 c_{\max} ,平均消除半衰期($t_{1/2}$)为48 h^[30]。吉非替尼主要由CYP3A4和CYP2D6代谢,由CYP2D6代谢产生的*O*-去甲基吉非替尼(M523595)是其代谢产物^[31]。

多数患者在连续使用7 d后,其血药浓度会达到稳态^[32]。吉非替尼无明确的血药浓度范围,但其血药浓度与功效和毒性有关^[33]。有研究显示,吉非替尼 c_{\min} ≥200 ng/mL的患者比 c_{\min} <200 ng/mL的患者发生皮疹的比例更高^[34],故200 ng/mL被认为是吉非替尼的目标 c_{\min} ,但

这一结论仍需研究验证。还有研究显示,较高的吉非替尼暴露量可能与腹泻和肝毒性的发生有关^[32]。

研究发现,用大剂量雷尼替丁预处理后,吉非替尼的AUC和 c_{max} 分别下降至60%和30%^[35]。CYP3A4诱导剂和抑制剂对吉非替尼的暴露也有很大的影响,如CYP3A4抑制剂伊曲康唑可使吉非替尼的AUC显著增加78%,而相反地,CYP3A4诱导剂利福平联用会降低吉非替尼的AUC^[31]。CYP3A4抑制剂增加了吉非替尼暴露量,可能提高其治疗效果,但使其毒性潜力亦增加;另一方面,CYP3A4诱导剂可能使吉非替尼的疗效降低,故应注意或避免吉非替尼与CYP3A4抑制剂或诱导剂联合用药^[31]。

目前,吉非替尼血药浓度的检测手段主要有HPLC-UV或LC-MS/MS等定量分析方法,要求其质量浓度的线性范围为4~800 ng/mL^[19]。

3.4 索拉非尼

索拉非尼于2005年经美国FDA批准上市,主要用于治疗各种实体性肿瘤,如晚期肾细胞癌、不可切除或转移的肝细胞癌、放射性碘治疗失败后局部复发或转移、进行性和分化的甲状腺癌;其口服生物利用度较低(28%~49%),受高脂饮食影响,血浆白蛋白结合率高达98%, $t_{1/2}$ 为25~48 h^[36]。其经CYP3A4代谢后会产生索拉非尼N-氧化物、N-去甲基索拉非尼、N-羟甲基索拉非尼等代谢产物,其中索拉非尼N-氧化物的含量最高,且活性与原型药相当^[37]。

索拉非尼至少在用药7 d后才可达到稳态浓度,在下次给药前收集血液样本可确定其 c_{min} ^[38]。索拉非尼的暴露量与其严重毒性之间存在联系,但尚未确定其特定的目标浓度^[36]。索拉非尼血药浓度的增加与除皮疹外的所有不良反应(如手足综合征、腹泻、高血压、疲劳和腹痛)的发生显著相关;在严重不良反应患者中,索拉非尼的血药浓度高达10 000 ng/mL,应减少剂量或停药,使其血药浓度下降到5 000~8 000 ng/mL^[36]。根据临床研究,当索拉非尼 c_{min} 为3 750~4 300 ng/mL时,被证明是有临床疗效的^[38],但仍需进一步确定索拉非尼的治疗窗口,以用于其常规TDM。

进食条件下,索拉非尼在个体间的变异性较高,故推荐患者空腹给药^[39]。CYP3A4抑制剂可导致索拉非尼过度暴露,引发严重毒性^[40],例如对乙酰氨基酚分别使索拉非尼及索拉非尼N-氧化物 c_{max} 增加60%和83%^[41];与新霉素联合给药会干扰其解偶联,使索拉非尼全身暴露量降低>50%^[39]。

目前,索拉非尼血药浓度的检测手段主要有HPLC-UV和LC-MS/MS等定量分析方法,要求其质量浓度的线性范围为25~5 000 ng/mL^[19]。

3.5 达沙替尼

达沙替尼于2006年经美国FDA批准上市,主要用于成人的适应证包括慢性期的费城染色体阳性慢性髓细胞性白血病(Ph+CML)和费城染色体阳性的急性淋巴

细胞白血病(Ph+ALL),也可用于治疗小儿患者慢性期Ph+CML;其到达 c_{max} 的时间为0.5~3 h^[42],并主要由CYP3A4代谢,主要代谢产物有羟基化代谢物(M20和M24)、N-去烷基化代谢物(M4)、N-氧化物(M5)、酸化代谢物(M6),其中具有活性的代谢物为M4、M5和M6^[43]。

达沙替尼的血药浓度在治疗28 d后达稳态^[44],服药后2 h的血药浓度(c_{2h})能够在较短的时间内准确地预测其AUC,并可用于预测疗效^[45]。前期研究多选择测定 c_{min} 和 c_{max} (或 c_{2h})来确定达沙替尼的治疗效果^[46]。研究显示,达沙替尼的 c_{min} 与患者的胸腔积液不良反应显著相关,其 c_{min} 每增加1.0 ng/mL,则发生不良反应的危险比增加1.22倍以上,故其 c_{min} 不应超过2.5 ng/mL;而其 c_{max} 与临床疗效有关,故达沙替尼需较高的 c_{max} 或 c_{2h} (>50 ng/mL)以获得临床反应,且需较低的 c_{min} (<2.5 ng/mL)以避免胸腔积液的发生^[45]。

达沙替尼的吸收受饮食影响,但变化并不明显,其单剂量给予100 mg后,高脂餐受试者的平均AUC增加14%^[47]。有研究表明,患者每天口服CYP3A4抑制剂酮康唑400 mg可使达沙替尼的 c_{max} 和AUC分别增加4倍和5倍^[48]。目前,尚无关于达沙替尼与CYP3A4诱导剂之间相互作用的药动学数据,但仍不推荐其与CYP3A4诱导剂联合用药^[49]。胃肠道中的酸碱环境也会影响达沙替尼的吸收,例如与H2RA联合用药可使达沙替尼的AUC和 c_{max} 分别下降61%和63%;与PPI联合用药可使达沙替尼的AUC和 c_{max} 分别下降43%和42%^[45]。有研究表明,健康受试者服用达沙替尼后再服用法莫替丁,可使达沙替尼的AUC减少约60%;而服用达沙替尼2 h后再服用法莫替丁,对达沙替尼的暴露无影响^[50]。因此,使用达沙替尼时应避免与抑酸药(如H2RA、PPI)联用或间隔服用来减少对其吸收的影响^[50]。

目前,达沙替尼血药浓度的检测手段主要为LC-MS/MS方法;临床上推荐达沙替尼的检测定量下限为0.1 ng/mL^[51],要求其质量浓度的线性范围为0.1~200 ng/mL^[19]。

3.6 舒尼替尼

舒尼替尼于2006年经美国FDA批准上市,主要用于治疗晚期或转移性RCC、GIST和神经内分泌肿瘤(NET);其口服吸收缓慢,不受食物影响,口服后6~12 h内可达到 c_{max} ^[52]。舒尼替尼主要的代谢酶为CYP3A4,在其作用下可生成有活性的代谢产物N-去乙基舒尼替尼(SU012662);SU012662和舒尼替尼具有相似的生物活性,两者的半衰期分别为80~110 h和40~60 h^[53]。

舒尼替尼至少需要给药2周后才能达到药动学稳态,在最后一次给药后11~38 h采集血样可获得 c_{min} ,以衡量暴露量与疗效/毒性间的关系^[54]。SU012662作为舒尼替尼的一种等效活性代谢物,在很大程度上有助于维持稳定状态下的总暴露量,故舒尼替尼总 c_{min} 是由舒尼替尼和SU012662血药浓度的总和表示^[55]。有研究通过对I~III期临床试验的患者进行回顾性汇总数据分析,

建立了舒尼替尼间歇给药时 c_{\min} 为 50~87.5 ng/mL 和连续给药时 c_{\min} 为 37.5~75 ng/mL 的治疗窗口^[55]。在实际临床的 RCC 或 GIST 患者中,舒尼替尼的暴露毒性阈值低于临床试验中的患者,因此建议在患者中使用 37.5~60 ng/mL 作为舒尼替尼间歇给药的治疗窗口,将 50~80 ng/mL 作为其连续给药的治疗窗口^[54]。

有研究表明,健康志愿者合用单剂量舒尼替尼与强效 CYP3A4 抑制剂酮康唑,导致(舒尼替尼+N-去乙基舒尼替尼)的 c_{\max} 和 AUC 分别增加了 60% 和 85%;与强效 CYP3A4 诱导剂利福平合用,舒尼替尼的 c_{\max} 和 AUC 分别减少了 22% 和 47%^[56]。

目前,舒尼替尼血药浓度的检测手段主要有 HPLC-UV 和 LC-MS/MS 等定量分析方法;检测时应注意舒尼替尼对光非常敏感,所有的样品都应该在严格的光保护条件下进行制备和分析^[57];方法要求舒尼替尼质量浓度的线性范围为 1~200 ng/mL^[19]。

3.7 尼洛替尼

尼洛替尼于 2007 年经美国 FDA 批准上市,主要用于治疗耐药或不耐受的慢性期或加速期 CML;其生物利用率为 30%,其中 98% 会与血浆蛋白结合^[58]。尼洛替尼的 $t_{1/2}$ 约为 16 h,在给药 3 h 后达到 c_{\max} ,主要由 CYP3A4 代谢^[59-60]。

c_{\min} 作为尼洛替尼的暴露指标,在给药 8 d 后可达稳态^[60]。尼洛替尼初始给药为 600 mg/d 时,建议其稳态 c_{\min} 为 800 ng/mL;初始给药为 300~400 mg/d 时,建议其稳态 c_{\min} 为 500 ng/mL。尼洛替尼的较高暴露量与胆红素升高不良反应的发生率显著相关,当其 c_{\min} 为 800 ng/mL 时,严重高胆红素血症的发生率约为 50%,故建议使用 500 ng/mL 为尼洛替尼目标 c_{\min} 来平衡其疗效和毒性,以防止患者发生胆红素水平升高^[45]。此外,尼洛替尼与浓度依赖性心电图 QT 间期延长有关,对于患有 QT 间期延长或可能出现 QT 间期延长的患者,应减少或暂时停用尼洛替尼,且避免同时使用延长 QT 间隔的药物^[60]。

尼洛替尼的暴露量受患者性别影响,而其他因素(如年龄、体质量和民族)不改变其药动学参数^[61]。女性患者尼洛替尼的暴露量比男性患者高约 20%^[62]。食物,尤其是高脂膳食,能增加尼洛替尼的生物利用度(c_{\max} 和 AUC):患者在服药前 30 min 进食高脂饮食,可使尼洛替尼的 AUC 和 c_{\max} 分别增加 82% 和 112%;服药前 30 min 进食低脂饮食,其 AUC 和 c_{\max} 分别增加 33% 和 55%;给药前 2 h 进食低脂饮食,其 AUC 和 c_{\max} 分别增加 15% 和 29%^[60]。有研究发现,尼洛替尼在给药前 2 h 至给药后 1 h 的时间窗口内是需要禁食的,但不建议患者食用高脂饮食以减少尼洛替尼的剂量,因为该方法尚未得到验证^[60]。

与尼洛替尼单独给药比较,与强 CYP3A4 诱导剂利福平联合用药可使尼洛替尼暴露显著减少(c_{\max} 减少 64%,AUC 减少 80%),与酮康唑(CYP3A 抑制剂)联合用药可使尼洛替尼的 AUC 增加 3 倍^[63]。此外,尼洛替尼

与西柚汁(CYP3A4 抑制剂)合用时,其暴露量增加(c_{\max} 增加 60%,AUC 增加 29%)^[64]。与咪达唑仑(CYP3A 底物)联合用药的研究显示,尼洛替尼使口服咪达唑仑的全身暴露量和 c_{\max} 分别增加了 2.6 倍和 2 倍^[65]。尼洛替尼作为一种弱碱性药物,其吸收速度取决于在胃酸性环境中的溶解情况:合用 PPI 埃索美拉唑时,能导致胃内 pH 增加,使尼洛替尼的 c_{\max} 降低 27%、AUC 降低 34%^[66];而法莫替丁在尼洛替尼服药前 10 h 或 2 h 后给药,或在尼洛替尼服药前 2 h 或 2 h 后给药,对尼洛替尼的暴露量无显著影响^[67]。

目前,尼洛替尼血药浓度的检测手段主要有 HPLC-UV、LC-MS/MS 和 ELISA 等定量分析方法,要求其质量浓度的线性范围为 25~5 000 ng/mL^[19]。

3.8 拉帕替尼

拉帕替尼于 2007 年经美国 FDA 批准上市,其与卡培他滨联合用药可用于治疗人表皮生长因子受体 2 (HER2) 过表达/扩增乳腺癌,与来曲唑联合用药可作为绝经后妇女以及共同表达激素受体和 HER2 的转移性乳腺癌的一线治疗;其在 1 250 mg/d 剂量下的药动学参数如达峰时间(t_{\max})、 c_{\max} 和 AUC 分别为 3~4 h、2.43 $\mu\text{g/mL}$ 和 36.2 $\text{mg}/(\text{h}\cdot\text{L})$ ^[68]。拉帕替尼主要由 CYP3A4 和 CYP3A5 代谢,发生 O-脱烷基、N-脱烷基、N-羟基化 3 种主要途径的代谢,还有一些 C-羟基化反应^[69]。

拉帕替尼在给药后 6~7 d 内达到稳态,在下次服药前(上次给药后 8~24 h)可检测稳态 c_{\min} ;其治疗浓度范围尚未确定,但有研究认为将其 c_{\min} 保持在 550 ng/mL 是安全有效的^[70]。拉帕替尼引起的不良事件(如皮疹、腹泻)的毒性血药浓度范围目前尚不清楚,但有研究显示拉帕替尼引起的皮疹可能与其全身暴露有关,当其血药浓度范围在 539~1 899 ng/mL 时引起皮疹的频率较高^[71]。研究表明,拉帕替尼的血药浓度与经 Fridericia 校正的 QTc 间隔(QTcF)变化呈正相关^[72]。

食物可提高拉帕替尼的血药浓度,故应饭前 1 h 或饭后 2 h 服用拉帕替尼;拉帕替尼在进食状态下的 c_{\max} 比禁食状态下高 1.60 倍^[73]。研究表明,低脂饮食可使拉帕替尼的 AUC 增加 1.8 倍;此外,在低脂饮食和高脂饮食组中,拉帕替尼的 c_{\max} 分别比禁食组高 1.90 倍和 2.66 倍,故建议在禁食状态下服用拉帕替尼^[74]。食物可以增加拉帕替尼的血药浓度,但未发现显著增加药物相关毒性的证据^[74]。

1 项临床研究表明,联合使用 CYP3A4 抑制剂酮康唑可使拉帕替尼的 AUC 增加 3.6 倍、 $t_{1/2}$ 增加 1.7 倍;CYP3A4 诱导剂卡马西平可使拉帕替尼的 AUC 降低 72%,因此应避免使用强效 CYP2C8 和 CYP3A4 抑制剂(如葡萄柚、克拉霉素、唑类抗真菌药和抗逆转录病毒药),以降低拉帕替尼血药浓度升高的风险^[68]。使用强效 CYP3A 抑制剂可能会增加拉帕替尼的全身暴露量,并导致心律失常等不良反应^[72]。对乙酰氨基酚是最常见的解热镇痛药物之一,其与拉帕替尼合用可使拉帕替

尼的 c_{\max} 和药物暴露显著增加,但在长期联合治疗时,也会使拉帕替尼的肝毒性风险更高^[75]。

目前,拉帕替尼血药浓度的检测手段主要有HPLC-UV和LC-MS/MS等定量分析方法,要求其质量浓度的线性范围为25~5 000 ng/mL^[19]。

3.9 阿帕替尼

阿帕替尼于2014年经我国国家药品监督管理局(NMPA)批准上市,主要用于治疗晚期胃癌,包括胃食管腺癌(GEA)或其他晚期癌症(如NSCLC、乳腺癌、HCC和甲状腺癌等);其血药浓度在给药3~4 h左右可达到 c_{\max} , $t_{1/2}$ 约为9 h;其主要由CYP3A4或CYP3A5代谢,主要可生成9种代谢产物,其中大多数为活性代谢产物^[76]。主要代谢物包括E-3-羟基-阿帕替尼(M1-1)、Z-3-羟基-阿帕替尼(M1-2)、阿帕替尼-25-N-氧化物(M1-6)和E-3-羟基-阿帕替尼-O-葡萄糖醛酸(M9-2)^[77-78]。

阿帕替尼的 c_{\max} 在一定程度上可反映其药效的强度:该药的口服剂量为500~850 mg,服药第1天血药浓度的 t_{\max} 为3~4 h,第28天 t_{\max} 为4~4.7 h^[79]。为方便研究和比较,可将阿帕替尼服药后4 h作为 t_{\max} ^[79]。阿帕替尼的合理治疗窗还有待研究,前期I期临床药动学研究显示,500~850 mg剂量阿帕替尼的 c_{\max} 为1.521~2.833 $\mu\text{g/mL}$,但个体差异显著,变异系数达55.9%~90%^[80]。

阿帕替尼在大鼠体内药动学的研究结果显示,联用酮康唑或伏立康唑可显著增加其 c_{\max} 和AUC;而联用伊曲康唑对其药动学参数无显著影响^[76]。也有研究显示,阿帕替尼联用伊曲康唑可导致其血浆清除率下降40%、暴露量增加75%^[81],但该发现的临床意义仍有待确定。阿帕替尼联合CYP3A4诱导剂利福平可使其血浆清除率增加5.6倍、AUC降低83%^[77]。

目前,阿帕替尼血药浓度的检测手段主要有HPLC-UV、LC-MS/MS等定量分析方法,亦有研究建立了分辨力好和灵敏度高的二维液相色谱法(2D-LC)对阿帕替尼进行定量分析;方法要求其质量浓度的线性范围为1.00~1 000 ng/mL^[78]。

4 结语

TKIs绝大多数是口服药物,其药动学在个体差异间较大,导致药物暴露量存在巨大差异。除伊马替尼和舒尼替尼外,多数TKIs的吸收受饮食的影响,故多推荐空腹给药(应饭前1 h或饭后2 h服药);除饮食外,其他因素(吸烟、性别等)也能影响TKIs药物的药动学参数,如吸烟能显著降低厄洛替尼的血药浓度,性别可影响尼洛替尼的暴露量。

大多数TKIs可经CYP酶系代谢,特别是CYP3A4,TKIs与经CYP代谢的药物相互作用可能会引起药物暴露量的大幅变化。与CYP3A诱导剂联合使用可能导致TKIs疗效降低,与CYP3A抑制剂联合使用可能导致TKIs高度暴露而使其毒性增加,故应注意或避免TKIs药物与CYP3A4抑制剂或诱导剂之间的药物相互作用。多数TKIs为弱碱性药物,其吸收速度取决于在胃酸

性环境中的溶解,其溶解度随着pH值的增加而降低^[66];与胃酸抑制剂(PPI和H2RA)合用时,大多数TKIs的血药浓度会降低,故需要在TDM指导下进行剂量调整。

虽然AUC曲线是评价血药浓度的最佳方法,但临床多次采血会对患者造成损伤。多数TKIs将 c_{\min} 值作为其监测血药浓度,用以权衡疗效与毒性反应:伊马替尼的建议 c_{\min} 治疗质量浓度范围为1 000~1 500 ng/mL;厄洛替尼的靶向作用 c_{\min} 被认为是500 ng/mL;吉非替尼的靶向作用 c_{\min} 被认为是200 ng/mL;索拉非尼 c_{\min} 为3 750~4 300 ng/mL被证明是有临床疗效的;尼洛替尼 c_{\min} 建议为500 ng/mL;舒尼替尼的治疗窗口为间歇给药时 c_{\min} 为50~87.5 ng/mL和连续给药时 c_{\min} 为37.5~75 ng/mL;拉帕替尼 c_{\min} 保持在550 ng/mL是安全有效的。而达沙替尼的TDM方法是测定患者的 c_{\min} 和 c_{\max} (或 $c_{2\text{h}}$)来确定治疗效果,用于预测疗效与不良反应: c_{\max} 或 $c_{2\text{h}}$ 需到达50 ng/mL以上以获得临床反应,而 c_{\min} 需小于2.5 ng/mL以避免胸腔积液的发生。阿帕替尼需测定 c_{\max} ,前期I期临床药动学研究显示,剂量为500~850 mg时其 c_{\max} 为1.521~2.833 $\mu\text{g/mL}$ 。

TKIs常用的定量分析方法为HPLC-UV法、LC-MS/MS法和ELISA法等。由于HPLC-UV法简单且具成本效益,故此方法较为普遍;但其灵敏度较低,达不到某些TKIs药物最低定量限的灵敏度,如达沙替尼(检测定量下限为0.1 ng/mL)等的定量分析中仅能采用灵敏度更高的LC-MS/MS法进行血药浓度检测^[51]。

TKIs作为一种靶向药物,在其靶点上发挥作用的浓度过低或过高均可能导致治疗无效或新的不良反应,甚至引起药物相关性疾病,因此应根据临床实际制订有效和安全的个性化治疗方案^[36]。TDM基于药物的血药浓度,可将结果与预定目标水平进行比较,通过平衡药物的临床疗效和毒性来个性化给予适当的药物剂量。为了避免药物不良反应和控制个体间的药动学波动,在患者服用TKIs后应根据TDM结果寻找到理想的药物剂量。

TDM可能是平衡药物临床疗效与不良反应的有效方法,但到目前为止,对于TKIs的TDM研究仍处于探索阶段,虽然多数TKIs药物的血药浓度与其疗效/毒性之间具有相关性,但暴露量与疗效/毒性之间的确切关系尚不清楚,需要进一步的研究以确定TKIs治疗窗口,以期实现TKIs的常规监测并制订相关共识指南,从而促进这类药物的临床合理用药。

参考文献

- [1] O'BRIEN SG, GUILHOT F, LARSON RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2003, 348(11):994-1004.
- [2] HE Y, ZHOU L, GAO S, et al. Development and validation of a sensitive LC-MS/MS method for simultaneous determination of eight tyrosine kinase inhibitors and its application in mice pharmacokinetic studies[J]. J Pharm

- Biomed Anal, 2018. DOI:10.1016/j.jchromb.2014.01.017.
- [3] YU HX, STEEGHS N, NIJENHUIS CM, et al. Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: focus on the pharmacokinetic targets[J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(4):305-325.
- [4] 丁珏芳, 钟大放. 小分子酪氨酸激酶抑制剂的临床药代动力学研究进展[J]. 药学学报, 2013, 48(7):1080-1090.
- [5] 宋艳宁, 张赫然, 尹东东, 等. 小分子酪氨酸激酶抑制剂在癌症靶向治疗的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(3):165-171.
- [6] 刘敬张, 张艳华. 抗肿瘤治疗药物监测与合理应用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(16):1916-1920.
- [7] PENG B, LLOYD P, SCHRAN H. Clinical pharmacokinetics of imatinib[J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44(9):879-894.
- [8] WIDMER N, BARDIN C, CHATELUT E, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two: targeted therapies[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(12):2020-2036.
- [9] AMI EB, DEMETRI GD. A safety evaluation of imatinib mesylate in the treatment of gastrointestinal stromal tumor[J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(4):571-578.
- [10] 罗兴献, 黄琳, 李泰峰, 等. 高效液相色谱法同时测定伊马替尼及主要代谢物去甲基伊马替尼的血药浓度[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(10):1159-1164.
- [11] 杨龙伟, 张军. 胃肠道间质瘤患者伊马替尼血药浓度的监测及意义[J]. 医学信息, 2019, 32(9):51-53.
- [12] MIURA M, TAKAHASHI N. Therapeutic drug management of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor for chronic myeloid leukemia patients[J]. Rinsho Ketsueki, 2013, 54(10):1720-1729.
- [13] XIA YZ, CHEN SL, LUO MJ, et al. Correlations between imatinib plasma trough concentration and adverse reactions in Chinese patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. Cancer, 2020. DOI:10.1002/cncr.32751.
- [14] 赵曼, 李国飞, 肇丽梅. 伊马替尼血药浓度影响因素研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(6):647-650.
- [15] GUILHOT F, HUGHES TP, CORTES J, et al. Plasma exposure of imatinib and its correlation with clinical response in the tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity trial[J]. Haematologica, 2012, 97(5):731-738.
- [16] 黄玲玲, 姚媛, 沈成银, 等. 伊马替尼疗效相关血药浓度和基因多态性研究进展[J]. 肿瘤药学, 2019, 9(4):544-549, 571.
- [17] GARCÍA-FERRER M, WOJNICZ A, MEJÍA G, et al. Utility of therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib in chronic myeloid leukemia: a systematic review and Meta-analysis[J]. Clin Ther, 2019, 41(12):2558-2570.
- [18] 徐泽宽, 徐皓. 甲磺酸伊马替尼血药浓度监测对指导胃肠道间质瘤治疗及评估预后临床意义[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(4):387-390.
- [19] MERIENNE C, ROUSSET M, DUCINT D, et al. High throughput routine determination of 17 tyrosine kinase inhibitors by LC-MS/MS[J]. J Pharm Biomed Anal, 2018. DOI:10.1016/j.jpba.2017.11.060.
- [20] GRUBER A, CZEJKA M, BUCHNER P, et al. Monitoring of erlotinib in pancreatic cancer patients during long-time administration and comparison to a physiologically based pharmacokinetic model[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 81(4):763-771.
- [21] REDDICK SJ, CAMPAGNE O, HUANG J, et al. Pharmacokinetics and safety of erlotinib and its metabolite OSI-420 in infants and children with primary brain tumors[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 84(4):829-838.
- [22] GAO B, YEAP S, CLEMENTS A, et al. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(32):4017-4025.
- [23] LIAO DH, LIU ZG, ZHANG YC, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and transporters contribute to the individual variations of erlotinib steady state trough concentration, treatment outcomes, and adverse reactions in epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer patients[J]. Front Pharmacol, 2020. DOI:10.3389/fphar.2020.00664.
- [24] 李晓琴, 王秀丽, 朱红革, 等. 厄洛替尼在大鼠脑脊液和血浆中浓度与其疗效的相关性研究[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(3):353-355.
- [25] LIAO DH, YAO DW, LIU N, et al. Correlation of plasma erlotinib trough concentration with skin rash in Chinese NSCLC patients harboring exon 19 deletion mutation[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 82(3):551-559.
- [26] HIDALGO M, SIU LL, NEMUNAITIS J, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(13):3267-3279.
- [27] HAMILTON M, WOLF JL, RUSK J, et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib[J]. Clin Cancer Res, 2006. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-05-2235.
- [28] KARBOWNIK A, SZĄLEK E, SOBAŃSKA K, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction between erlotinib and paracetamol: a potential risk for clinical practice[J]. Eur J Pharm Sci, 2017. DOI:10.1016/j.ejps.2017.02.028.
- [29] OHGAMI M, KABURAGI T, KUROSAWA A, et al. Effects of proton pump inhibitor coadministration on the plasma concentration of erlotinib in patients with non-small cell lung cancer[J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(6):699-704.
- [30] SOLASSOL I, PINGUET F, QUANTIN X. FDA and EMA approved tyrosine kinase inhibitors in advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer: safety, tolerability, plasma concentration monitoring, and management[J]. Biomolecules, 2019. DOI:10.3390/biom9110668.

- [31] ZHAO C, HAN SY, LI PP, et al. Pharmacokinetics of gefitinib: roles of drug metabolizing enzymes and transporters[J]. *Curr Drug Deliv*, 2017, 14(2):282-288.
- [32] KOBAYASHI H, SATO K, NIIOKA T, et al. Effects of polymorphisms in CYP2D6 and ABC transporters and side effects induced by gefitinib on the pharmacokinetics of the gefitinib metabolite, O-desmethyl gefitinib[J]. *Med Oncol*, 2016. DOI:10.1007/s12032-016-0773-5.
- [33] ZHAO YY, LI S, ZHANG Y, et al. The relationship between drug exposure and clinical outcomes of non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. *Med Oncol*, 2011, 28(3):697-702.
- [34] XIN S, ZHAO YY, WANG XD, et al. The Dissociation of gefitinib trough concentration and clinical outcome in NSCLC patients with EGFR sensitive mutations[J]. *Sci Rep*, 2015. DOI:10.1038/srep12675.
- [35] YASUMURO O, UCHIDA S, KASHIWAGURA Y, et al. Changes in gefitinib, erlotinib and osimertinib pharmacokinetics under various gastric pH levels following oral administration of omeprazole and vonoprazan in rats[J]. *Xenobiotica*, 2018, 48(11):1106-1112.
- [36] MAI HX, HUANG J, ZHANG YY, et al. In-vivo relation between plasma concentration of sorafenib and its safety in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma: a single-center clinical study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26):43458-43469.
- [37] 史蕤, 李然, 赵冰清, 等. 索拉非尼血药浓度与疗效和不良反应的关系以及在肝细胞癌治疗应用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(17):1793-1795.
- [38] THOMAS S, THANKAPPAN AP, PADMA UD. Therapeutic drug monitoring of sorafenib in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Ther Drug Monit*, 2020, 42(2):345-347.
- [39] KAWAHARA D, OZAWA S, KIMURA T, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of transarterial chemoembolization and targeted therapies in hepatocellular carcinoma[J]. *Phys Med*, 2016, 32(4):557-561.
- [40] BA HL, MBATCHI L, GATTACCECA F, et al. Pharmacogenetics and pharmacokinetics modeling of unexpected and extremely severe toxicities after sorafenib intake[J]. *Pharmacogenomics*, 2020, 21(3):173-179.
- [41] KARBOWNIK A, SOBAŃSKA K, GRABOWSKI T, et al. In vivo assessment of the drug interaction between sorafenib and paracetamol in rats[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(6):1039-1048.
- [42] 徐怀友, 束超, 邵凤, 等. LC-MS/MS法测定人血浆中达沙替尼的浓度及两种片剂的生物等效性研究[J]. *中国药房*, 2016, 27(8):1051-1054.
- [43] CHRISTOPHER LJ, CUI DH, WU CY, et al. Metabolism and disposition of dasatinib after oral administration to humans[J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(7):1357-1364.
- [44] MIZUTA S, SAWA M, TSURUMI H, et al. Plasma concentrations of dasatinib have a clinical impact on the frequency of dasatinib dose reduction and interruption in chronic myeloid leukemia: an analysis of the DARIA 01 study[J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(5):980-988.
- [45] MIURA M. Therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia[J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(5):645-654.
- [46] HOŘÍNKOVÁ J, ŠÍMA M, SLANAŘ O. Pharmacokinetics of dasatinib[J]. *Prague Medical Report*, 2019, 120(2):52-63.
- [47] 张昕怡, 侯珂, 贾月萍, 等. 治疗药物监测指导下达沙替尼个体化给药的病例分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(3):341-343.
- [48] JOHNSON FM, AGRAWAL S, BURRIS H, et al. Phase 1 pharmacokinetic and drug-interaction study of dasatinib in patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer*, 2010, 116(6):1582-1591.
- [49] LEVÊQUE D, BECKER G, BILGER K, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dasatinib[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(7):849-856.
- [50] TAKAHASHI N, MIURA M, NIIOKA T, et al. Influence of H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors on dasatinib pharmacokinetics in Japanese leukemia patients[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(4):999-1004.
- [51] MIURA M, TAKAHASHI N. Routine therapeutic drug monitoring of tyrosine kinase inhibitors by HPLC-UV or LC-MS/MS methods[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2016, 31(1):12-20.
- [52] MOTZER RJ, HOOSEN S, BELLO CL, et al. Sunitinib malate for the treatment of solid tumours: a review of current clinical data[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2006, 15(5):553-561.
- [53] MENDEL DB, LAIRD AD, XIN X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(1):327-337.
- [54] WESTERDIJK K, KRENS SD, VAN DER GRAAF WT, et al. The relationship between sunitinib exposure and both efficacy and toxicity in real-world patients with renal cell carcinoma and gastrointestinal stromal tumour[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020. DOI:10.1111/bcp.14332.
- [55] HOUK BE, BELLO CL, POLAND B, et al. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic Meta-analysis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66(2):357-371.
- [56] RAHAVENDRAN SV, PITHAVALA YK, BELLO C, et al. Comparison of clinical drug-drug interaction study results for sunitinib and axitinib with an in silico tool[J].

- Drug Metabolism Reviews, 2009, 41(S3):82.
- [57] POSOCCO B, BUZZO M, GIODINI L, et al. Analytical aspects of sunitinib and its geometric isomerism towards therapeutic drug monitoring in clinical routine[J]. J Pharm Biomed Anal, 2018. DOI:10.1016/j.jpba.2018.08.013.
- [58] 王童, 李彩霞, 陈晓晨, 等. 慢性髓系白血病患者尼洛替尼血药浓度与临床疗效相关性的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(1):116-120.
- [59] KAGAN M, TRAN P, FISCHER V, et al. Safety, pharmacokinetics (PK), metabolism, and mass balance of [14C]-AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of Bcr-Abl tyrosine kinase, in healthy subjects[J]. Blood, 2005. DOI: org/10.1182/blood.V106.11.4887.4887.
- [60] TIAN XB, ZHANG HF, HEIMBACH T, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic overview of nilotinib, a selective tyrosine kinase inhibitor[J]. J Clin Pharmacol, 2018, 58(12):1533-1540.
- [61] GILES FJ, YIN OQ, SALLAS WM, et al. Nilotinib population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69(4):813-823.
- [62] LARSON RA, YIN OQ, HOCHHAUS A, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(5):723-733.
- [63] TANAKA C, YIN OQ, SMITH T, et al. Effects of rifampin and ketoconazole on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants[J]. J Clin Pharmacol, 2011, 51(1):75-83.
- [64] YIN OQ, GALLAGHER N, LI A, et al. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants[J]. J Clin Pharmacol, 2010, 50(2):188-194.
- [65] ZHANG HF, SHENG J, KO JH, et al. Inhibitory effect of single and repeated doses of nilotinib on the pharmacokinetics of CYP3A substrate midazolam[J]. J Clin Pharmacol, 2015, 55(4):401-408.
- [66] YIN OQ, GILES FJ, BACCARANI M, et al. Concurrent use of proton pump inhibitors or H₂ blockers did not adversely affect nilotinib efficacy in patients with chronic myeloid leukemia[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 70(2):345-350.
- [67] YIN OQ, BÉDOUCHA V, MCCULLOCH T, et al. Effects of famotidine or an antacid preparation on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy volunteers[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71(1):219-226.
- [68] LIAO JL, GALLAS M, PEGRAM M, et al. Lapatinib: new opportunities for management of breast cancer[J]. Breast Cancer: Dove Med Press, 2010. DOI: 10.2147/BCTT.S5929.
- [69] TOWLES JK, CLARK RN, WAHLIN MD, et al. Cytochrome P450 3A4 and CYP3A5-catalyzed bioactivation of lapatinib[J]. Drug Metab Dispos, 2016, 44(10):1584-1597.
- [70] FUMOLEAU P, KOCH KM, BRAIN E, et al. A phase I pharmacokinetics study of lapatinib and tamoxifen in metastatic breast cancer EORTC 10053 Lapatam study[J]. Breast, 2014, 23(5):663-669.
- [71] BURRIS HA, TAYLOR CW, JONES SF, et al. A phase I and pharmacokinetic study of oral lapatinib administered once or twice daily in patients with solid malignancies[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(21):6702-6708.
- [72] COKER SA, HURWITZ HI, SHARMA S, et al. The effects of lapatinib on cardiac repolarization: results from a placebo controlled, single sequence, crossover study in patients with advanced solid tumors[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 84(2):383-392.
- [73] BENICE AK, ANDERSON EB, HALEPOTA MA, et al. Phase I pharmacokinetic studies evaluating single and multiple doses of oral GW572016, a dual EGFR-ErbB2 inhibitor, in healthy subjects[J]. Invest New Drugs, 2005, 23(1):39-49.
- [74] XU F, LEE K, XIA W, et al. Administration of lapatinib with food increases its plasma concentration in Chinese patients with metastatic breast cancer: a prospective phase II study[J]. Oncologist, 2020, 25(9):e1286-e1291.
- [75] KARBOWNIK A, SZĄLEK E, SOBAŃSKA K, et al. The concomitant use of lapatinib and paracetamol: the risk of interaction[J]. Invest New Drugs, 2018, 36(5):819-827.
- [76] LOU D, CUI X, BAO SS, et al. Effects of ketoconazole, voriconazole, and itraconazole on the pharmacokinetics of apatinib in rats[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2019, 45(4):689-693.
- [77] LIU XY, ZHANG YF, CHEN Q, et al. Pharmacokinetic drug interactions of apatinib with rifampin and itraconazole[J]. J Clin Pharmacol, 2018, 58(3):347-356.
- [78] GUAN SX, SHI W, ZHAO ZR, et al. Determination of apatinib and its three active metabolites by UPLC-MS/MS in a phase IV clinical trial in NSCLC patients[J]. Bioanalysis, 2019, 11(22):2049-2060.
- [79] 范芳, 余炜, 刘捷, 等. 真实世界中阿帕替尼血药浓度研究[J]. 临床合理用药, 2020, 13(2):117-118.
- [80] LI J, ZHAO XM, CHEN L, et al. Safety and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor YN968D1 in patients with advanced malignancies[J]. BMC Cancer, 2010. DOI: 10.1186/1471-2407-10-529.
- [81] SCOTT LJ. Apatinib: a review in advanced gastric cancer and other advanced cancers[J]. Drugs, 2018, 78(7):747-758.

(收稿日期:2020-07-22 修回日期:2020-12-10)
(编辑:罗 瑞)