

- ssants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(1): 71-79.
- [4] 柏愚,李延青,任旭,等.应激性溃疡防治专家建议(2015年版)[J].中华医学杂志,2015,95(20):1555-1557.
- [5] 中华医学会老年医学分会《中华老年医学杂志》编辑委员会.老年人质子泵抑制剂合理应用专家共识[J].中华老年医学杂志,2015,34(10):1045-1052.
- [6] 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组.抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识:2012 更新版[J].中华内科杂志,2013,52(3):264-270.
- [7] 杜兰芳.ACCF/ACG/AHA2008 降低抗血小板治疗及应用非甾体类抗炎药物胃肠道风险的专家共识[J].心血管病学进展,2009,30(1):2-4.
- [8] 湖南省临床用药质量控制中心.湖南省质子泵抑制剂的临床应用指导原则(试行)[J].中南药学,2016,14(7):673-683.
- [9] KATHRYN L V, AN M A, PORTIA N D. A pharmacist-led medication use evaluation of proton-pump inhibitors [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017, 5: 864-868.
- [10] WANGR Y, METHOT M, MISTRY M. Evaluation of a pharmacist-led proton pump inhibitor deprescribing process in an acute care hospital [D]. Toronto: University of Toronto, 2018.
- [11] REBEKAH A W, RANDAL L S, RACHEL E H, et al. Outcomes from a pharmacist-led proton pump inhibitor stewardship program at a single institution [J]. *Hospital Pharmacy*, 2018, 53(1): 59-67.
- [12] 高卫东.临床药师对于质子泵抑制剂注射剂合理使用的干预效果[J].临床合理用药,2015,8(4):24-25.
- [13] 王宏琴.临床药师干预对注射用质子泵抑制剂不良反应发生率的影响[J].北方药学,2017,14(1):144-145.
- [14] 徐宁.临床药师干预质子泵抑制剂在 3 种 I 类切口手术中的应用效果[J].现代实用医学,2016,28(5):679-680.
- [15] 谭昀,杜熙,蔡佳,等.六城市医疗机构质子泵抑制剂药物使用分析[J].中国药理学杂志,2015,50(9):821-823.

## 食物对小分子靶向药物生物利用度的影响

赵德华<sup>1</sup>, 楚明明<sup>2</sup>, 陈静<sup>1</sup>, 贾霖<sup>1</sup>, 韩建军<sup>1</sup>, 何霞<sup>1</sup>, 龙小庆<sup>1</sup>, 王继生<sup>1</sup>

(1.四川省绵阳市第三人民医院、四川省精神卫生中心临床药学科, 绵阳 621000; 2.陆军军医大学第二附属医院临床药学科, 重庆 400037)

**摘要** 目的 探讨食物对小分子靶向药物体内生物利用度的影响。方法 检索并整理食物影响小分子靶向药物生物利用度的相关文献, 检索 Pubmed、EMbase、Cochrane Library、中国知网、维普数据库、万方数据库。结果 食物可影响一部分小分子靶向药物的生物利用度, 受到影响较为显著且具有临床意义的药物主要包括厄洛替尼、埃克替尼、拉帕替尼、尼洛替尼、凡德他尼、阿法替尼、依维莫司、索拉非尼、瑞戈非尼、色瑞替尼以及帕唑帕尼。结论 应重视食物与小分子靶向药物之间的相互作用, 选择合理的服药时间, 以避免增加药物不良反应或降低药物疗效。

**关键词** 食物; 小分子靶向药物; 生物利用度; 药物不良反应

中图分类号 R969.2

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)06-0796-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.06.025

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



小分子靶向药物多为酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI), 与传统化疗药物比较, 具有疗效确切、毒副反应小及使用方便等优点, 已经成肿瘤内科治疗的重要手段之一。目前, 已有多种小分子靶向药物成功应用于临床<sup>[1]</sup>, 该类物质显示出显著的疗效和

良好的耐受性, 提高肿瘤患者的无疾病进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。由于小分子靶向药物多为口服制剂, 而口服制剂的生物利用度容易受到食物的影响<sup>[2-3]</sup>, 为探讨食物与小分子靶向药物生物利用度之间的关系, 笔者对相关文献进行检索并整理, 以期对临床用药提供参考, 促进合理用药。

### 1 小分子靶向药物分类

按照作用信号通路, 可将小分子靶向药物分为 7 类<sup>[1,4]</sup>: ①EGFR-TKI 通路, 相关药物有埃克替尼、吉非替尼、厄洛替尼、奥希替尼; ②ALK-TKI 通路, 相关药物

收稿日期 2018-01-15 修回日期 2018-05-16

**作者简介** 赵德华(1987-), 男, 四川什邡人, 药师, 硕士, 研究方向: 临床药理学抗肿瘤方向。ORCID: 0000-0002-5434-7398。电话: 0816-2278591, E-mail: zhaodehua1000@163.com。

**通信作者** 王继生(1974-), 男, 四川中江人, 主任药师, 博士, 研究方向: 药理学(蛋白质组学)。电话: 0816-2278591, E-mail: 519425004@qq.com。

有克唑替尼、色瑞替尼;③VEGFR-TKI 通路,相关药物有阿昔替尼、阿帕替尼;④EGFR/HER2-TKI 通路,相关药物有拉帕替尼、阿法替尼、达克替尼;⑤BCR-ABL-TKI 通路,相关药物有伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼;⑥mTOR 激酶抑制剂,如依维莫司;⑦多靶点(VEGFR,PDGFR,FLT3)TKI,相关药物有索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、瑞戈非尼、乐伐替尼、帕唑替尼。

## 2 食物与小分子靶向药物之间的相互作用关系

食物可通过影响胃肠血流、胃排空、肠蠕动、胃肠 pH 值以及 P-蛋白来影响小分子靶向药物的吸收,进而影响药物的口服生物利用度。然而影响程度却不尽相同,部分药物受到影响较小,或受到一定的影响却无临床意义,而另一部分药物受到的影响较为显著,且具有临床意义。

### 2.1 食物影响较少或无临床意义的小分子靶向药物

**2.1.1 达沙替尼** 食物可提高达沙替尼的口服生物利用度,一项来自于健康受试者的研究结果表明<sup>[5-6]</sup>,在服用达沙替尼前 30 min 食用高脂饮食,达沙替尼的血药浓度-时间曲线下面积(AUC)可增加 14%,而低脂饮食可使达沙替尼的 AUC 增加 21%,虽然食物可增加达沙替尼的生物利用度,但却对其临床疗效和毒副作用无影响,即无临床意义,故服用达沙替尼时可不用考虑进餐的影响,即空腹服用或与食物同用均可。

**2.1.2 伊马替尼** 高脂饮食可轻微降低伊马替尼的吸收,使药物的 AUC 和血药浓度峰值( $C_{\max}$ )分别降低 7.4%和 11%,但差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示伊马替尼的服用时间不受进餐影响<sup>[7-8]</sup>。

**2.1.3 吉非替尼** 健康人体试验结果表明,食物可影响吉非替尼的吸收与生物利用度<sup>[9]</sup>,与食物同服,吉非替尼的 AUC 和  $C_{\max}$  分别增加 32%和 37%,但其临床疗效与毒副作用却未受到影响,即无临床意义。因此,吉非替尼的服用时间不受进餐影响。

**2.1.4 奥希替尼** 高脂饮食可增加奥希替尼的生物利用度<sup>[10]</sup>,与食物同服,奥希替尼的 AUC 和  $C_{\max}$  分别增加 19%和 14%,但却无临床意义,提示奥希替尼的服用时间不受进餐影响。

**2.1.5 克唑替尼** 相关文献报道<sup>[11]</sup>高脂肪食可使克唑替尼的 AUC 和  $C_{\max}$  均降低约 14%,但对临床疗效却无影响,提示服用克唑替尼时,可不考虑进餐因素,即空腹服用或与食物同服均可。

**2.1.6 阿昔替尼** 食物可影响阿昔替尼的生物利用度<sup>[12]</sup>,但不同热量的食物,其影响程度也不同,如中度脂肪饮食可使其 AUC 降低 10%,而高脂肪饮食可使其 AUC 增加 19%,但两者均对阿昔替尼的临床疗效和毒

副反应无显著影响,提示阿昔替尼的服用时间不受进餐影响。

**2.1.7 阿帕替尼** 相关研究在转移性实体瘤患者中考察食物对阿帕替尼吸收的影响<sup>[13]</sup>,结果表明,食物对阿帕替尼的生物利用度影响不显著,差异无统计学意义,提示阿帕替尼的服用时间不受进餐影响。

**2.1.8 舒尼替尼** 食物可影响舒尼替尼的  $C_{\max}$ ,但不影响其 AUC,一项以健康受试者为研究对象的 I 期临床试验结果表明,食物可使舒尼替尼的  $C_{\max}$  降低 23%,但其 AUC 变化不明显<sup>[14]</sup>,提示舒尼替尼的服用时间不受进餐影响。

**2.1.9 乐伐替尼** 食物对乐伐替尼生物利用度的影响较小,高脂食物可使乐伐替尼的 AUC 增加 6%,使  $C_{\max}$  下降 5%,但影响均无临床意义<sup>[15]</sup>,提示乐伐替尼的服用时间不受进餐影响。

**2.1.10 达克替尼** 一项来自健康受试者的临床研究表明<sup>[16]</sup>,食物可增加达克替尼的生物利用度,使 AUC 和  $C_{\max}$  分别增加 14%和 24%,但这种影响无临床意义,提示达克替尼可以空腹服用也可以与食物同服。

### 2.2 食物影响具有临床意义的小分子靶向药物

**2.2.1 尼洛替尼** 食物可增加尼洛替尼的口服生物利用度,与空腹相比,低脂饮食后 2 h 服用尼洛替尼,则尼洛替尼的 AUC 和  $C_{\max}$  分别增加 15%和 33%,而餐后 30 min 服药,则尼洛替尼的 AUC 和  $C_{\max}$  分别增加 29%和 55%<sup>[17]</sup>;而高脂饮食后 30 min 服药,则尼洛替尼的 AUC 和  $C_{\max}$  分别增加 82%和 112%<sup>[17]</sup>。但随着尼洛替尼生物利用度的增加,其毒副作用如皮疹、腹泻以及肺毒性等的发生率和严重程度也随之增加。故为避免增加药物的毒副作用,应在餐前 1 h 或餐后 2 h 服用尼洛替尼。

**2.2.2 厄洛替尼** 相关研究表明<sup>[16]</sup>,食物可增加厄洛替尼的生物利用度,可使其 AUC 和  $C_{\max}$  分别增加 40%和 34%,但其毒副作用也随之增加。故为了用药安全性,推荐在餐前 1 h 或餐后 2 h 服用厄洛替尼<sup>[18-19]</sup>。

**2.2.3 埃克替尼** 高能量食物能显著影响埃克替尼的吸收,可使其 AUC 和  $C_{\max}$  分别增加 79%和 59%。此外,食物还影响埃克替尼的表观分布容积和血浆清除率,空腹服药和餐后服药,其平均分布容积分别为 355 和 113 L,而血浆清除率分别为 46 和 22 L·h<sup>-1</sup><sup>[20]</sup>。为避免食物对埃克替尼的药动力学造成的影响,应避免将埃克替尼与食物同服。

**2.2.4 凡德他尼** 食物可降低凡德他尼的生物利用度,高脂肪饮食可使凡德他尼 AUC 和  $C_{\max}$  分别降低 10%和 17%,提示应避免将凡德他尼与食物同用<sup>[21]</sup>。

**2.2.5 拉帕替尼** 食物可增加拉帕替尼的生物利用度<sup>[22]</sup>,低脂饮食(5%脂肪,约2095 J)和高脂饮食(50%脂肪,约4190 J)分别使拉帕替尼的AUC增加3和4倍; $C_{\max}$ 增加2.5和3倍<sup>[23]</sup>。随着暴露量的增加,其不良反应的发生率和严重程度也显著增加,如皮疹和腹泻<sup>[20-21]</sup>。故为避免出现严重毒副反应,应避免将拉帕替尼与食物同服,适宜给药时间应为餐前1 h<sup>[23]</sup>。

**2.2.6 阿法替尼** 食物可降低阿法替尼的生物利用度,与高脂肪食物同服,阿法替尼的AUC和 $C_{\max}$ 分别降低39%和51%<sup>[24]</sup>,提示应避免将阿法替尼与食物同服,适宜的服用时间应为餐前1 h或餐后2 h<sup>[24]</sup>。

**2.2.7 依维莫司** 食物可降低依维莫司的暴露量,根据一项健康受试者的研究表明,高脂肪饮食可使依维莫司的AUC和 $C_{\max}$ 分别降低22%和54%;而低脂饮食可使依维莫司的AUC和 $C_{\max}$ 分别降低32%和42%<sup>[25]</sup>。为避免降低药物疗效,故推荐依维莫司宜在餐前1 h或餐后2 h服用,不宜与食物同服。

**2.2.8 索拉非尼** 食物可降低索拉非尼的生物利用度<sup>[26]</sup>,高脂肪饮食(50%脂肪,约3771 J)可使索拉非尼的AUC和 $C_{\max}$ 分别降低29%和38%,而中度脂肪饮食(30%脂肪,约2933 J)可使索拉非尼的AUC和 $C_{\max}$ 分别降低14%和17%。为避免降低药物疗效,故推荐索拉非尼的服用时间应在餐前1 h或餐后2 h<sup>[26-27]</sup>。

**2.2.9 瑞戈非尼** 不同热量的食物对瑞戈非尼的生物利用度有着不同的影响,高脂饮食可使瑞戈非尼的AUC增加48%,但同时也可降低其代谢产物(M-2, M-5)的AUC,分别降低20%和51%;而低脂饮食可使瑞戈非尼、M-2和M-3的AUC分别增加36%,40%和23%,同时未观察到显著的毒副反应<sup>[28]</sup>,故推荐将瑞戈非尼与低脂饮食同时服用。

**2.2.10 色瑞替尼** 食物对色瑞替尼的生物利用度有显著影响<sup>[29]</sup>,且不同食物的影响也不同,高脂饮食可使色瑞替尼的AUC和 $C_{\max}$ 分别增加58%和43%;低脂饮食可使色瑞替尼的AUC和 $C_{\max}$ 分别增加73%和41%;零食可使色瑞替尼的AUC和 $C_{\max}$ 分别增加54%和45%,而随着生物利用度的增加,色瑞替尼的毒副反应也随之增加,如丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)显著上升。故推荐应在空腹服用色瑞替尼。

**2.2.11 帕唑替尼** 食物对帕唑替尼的生物利用度影响较为明显<sup>[30]</sup>,药动学研究表明食物可使帕唑替尼的AUC和 $C_{\max}$ 均增加200%<sup>[31]</sup>,故推荐应将帕唑替尼与食物相间隔服用,即餐前1 h或餐后2 h。

### 3 结束语

由上述的临床研究可知,食物可影响一部分小分子靶向药物的生物利用度,具体表现为增加或降低其AUC和 $C_{\max}$ ,其中受到影响较为显著且具有临床意义的药物主要包括厄洛替尼、埃克替尼、拉帕替尼、尼洛替尼、凡德他尼、阿法替尼、依维莫司、索拉非尼、瑞戈非尼、色瑞替尼以及帕唑替尼。当药物的生物利用度增加时,其毒副反应的发生率和严重程度也可能随之增加;当药物的生物利用度降低时,则其疗效可能会下降,故在服用上述小分子靶向药物时,应注意服用时间,以避免降低药物疗效或增加药物毒副反应。

#### 参考文献

- [1] 张伯阳,许重远.肿瘤分子靶向治疗药物的研究与应用进展[J].中国临床药理学杂志,2015,31(12):1213-1217.
- [2] 张师,王明霞,冯章英,等.靶向抗肿瘤药物的药理学相互作用研究进展[J].中国药房,2016,27(20):2871-2874.
- [3] 周虹,付国斌,张文,等.酪氨酸激酶抑制剂的药物相互作用研究进展[J].中国新药与临床杂志,2016,35(12):854-860.
- [4] 陈晓媛,张虹,高晨燕,等.小分子靶向抗肿瘤药物临床研究策略探讨及案例分析[J].中国新药杂志,2013,22(3):269-273.
- [5] GION P D, KANEFENDT F, LINDAUER A, et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors [J]. Clin Pharmacok, 2011, 50(9):551-603.
- [6] US Food and Drug Administration. Dasatinib (Sprycel)—Summary Basis of Approval (2006) [A].
- [7] LOU Y, WANG L, QIAN Q, et al. Preclinical pharmacokinetics and tissue distribution of a novel multikinase inhibitor BZG by validated UPLC-MS/MS assay [J]. J Pharm Biomed Anal, 2016, 121:107-113.
- [8] PENG B, LLOYD P, SCHRAN H. Clinical pharmacokinetics of imatinib [J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44(9):879-894.
- [9] SWAISLAND H C, SMITH R P, LAIGHT A, et al. Single-dose clinical pharmacokinetic studies of gefitinib [J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44(11):1165-1177.
- [10] VISHWANATHAN K, DICKINSON P A, BUI K, et al. The Effect of food or omeprazole on the pharmacokinetics of osimertinib in patients with non-small-cell lung cancer and in healthy volunteers [J]. J Clin Pharmacol, 2018, 58(4):474-484.
- [11] Food and Drug Administration. Product reviews and labels [EB/OL]. (2016-10-04) [2016-10-10]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>.



- [12] SCHINDLER E, AMANTEA M A, KARLSSON M O, et al. A pharmacometric framework for axitinib exposure, efficacy and safety in metastatic renal cell carcinoma patients[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2017, 6(6): 373–382.
- [13] YU M, GAO Z, DAI X, et al. Population pharmacokinetic and covariate Analysis of apatinib, an oral tyrosine kinase inhibitor, in healthy volunteers and patients with solid tumors [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 56(1): 65–76.
- [14] BELLO C L, SHERMAN L, ZHOU J, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of sunitinib malate (SU11248), a multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor: results from a phase I study in healthy subjects [J]. *Anticancer Drugs*, 2006, 17(3): 353–358.
- [15] SHUMAKER R, ALURI J, FAN J, et al. Evaluation of the effects of formulation and food on the pharmacokinetics of lenvatinib (E7080) in healthy volunteers [J]. *Int J Clin Pharmacol Therap*, 2014, 52(4): 284–291.
- [16] RUIZ-GARCIA A, MASTERS J C, MENDES DA COSTA L, et al. Effect of food or proton pump inhibitor treatment on the bioavailability of dacomitinib in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(2): 223–230.
- [17] LI C H, SHERER E A, LEWIS L D, et al. Clinical trial simulation to evaluate population pharmacokinetics and food effect: capturing abiraterone and nilotinib exposures [J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(5): 556–562.
- [18] 程刚. 靶向治疗药物特罗凯的药代动力学优势 [J]. *中国肺癌杂志*, 2009, 12(6): 619–622.
- [19] LING J, FETTNER S, LUM B L, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of erlotinib, an orally active epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitor, in healthy individuals [J]. *Anticancer Drugs*, 2008, 19(2): 209–216.
- [20] LIU D, JIANG J, ZHANG L, et al. Clinical pharmacokinetics of icotinib, an anti-cancer drug: evaluation of dose proportionality, food effect, and tolerability in healthy subjects [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(4): 721–727.
- [21] MARTIN P, OLIVER S, KENNEDY S J, et al. Pharmacokinetics of vandetanib: three phase I studies in healthy subjects [J]. *Clin Therap*, 2012, 34(1): 221–237.
- [22] KOCH K M, REDDY N J, COHEN R B, et al. Effects of food on the relative bioavailability of lapatinib in cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(8): 1191–1196.
- [23] DEVRIESE L A, KOCH K M, MERGUI-ROELVINK M, et al. Effects of low-fat and high-fat meals on steady-state pharmacokinetics of lapatinib in patients with advanced solid tumours [J]. *Investigational New Drugs*, 2014, 32(3): 481–488.
- [24] YAP T A, VIDAL L, ADAM J, et al. Phase I trial of the irreversible EGFR and HER2 kinase inhibitor BIBW 2992 in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(25): 3965–3972.
- [25] CHEUNG W, LIGIA C, JAPPE A, et al. Pharmacokinetic (PK) profile of a single dose of everolimus (10 mg) administered with a low- or high-fat meal and under fasting conditions in healthy subjects [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 2696–2696.
- [26] KIM G M, KIM M D, KIM D Y, et al. Transarterial chemo-embolization using sorafenib in a rabbit VX2 liver tumor model: pharmacokinetics and antitumor effect [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27(7): 1086–1092.
- [27] STRUMBERG D, RICHLY H, HILGER R A, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(5): 965–972.
- [28] GERISCH M, HAFNER F T, LANG D, et al. Mass balance, metabolic disposition, and pharmacokinetics of a single oral dose of regorafenib in healthy human subjects [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81(1): 195–206.
- [29] LAU Y Y, GU W, LIN T, et al. Effects of meal type on the oral bioavailability of the ALK inhibitor ceritinib in healthy adult subjects [J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(5): 559–566.
- [30] WILLEMSSEN A E, LUBBERMAN F J, TOL J, et al. Effect of food and acid-reducing agents on the absorption of oral targeted therapies in solid tumors [J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(6): 962–976.
- [31] VERHEIJEN R B, BEIJNEN J H, SCHELLENS J H, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of pazopanib: towards optimized dosing [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(9): 987–997.