

DOI:10.3724/zdxbyxb-2022-0284

· 指南与实践 ·

多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂不良反应管理 指导意见

浙江省医学会妇产科学分会,浙江省医学会泌尿外科学分会,浙江省抗癌协会乳腺癌专业委员会,浙江省抗癌协会肿瘤临床药学专业委员会(筹),浙江省数理医学学会泌尿专业委员会

[摘要] 多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂的常见不良反应包括血液系统不良反应、消化系统不良反应和疲劳等。血液系统不良反应防治要点包括定期监测血常规,在常规治疗无效时转至血液科就诊,警惕骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病的发生;消化系统不良反应防治重点包括服药时间正确、食物清淡、饮水适量,及时对症处理、预期性恶心呕吐预防等;疲劳的原因多样,在处理前应充分评估原因,并根据需要给予按摩疗法、心理社会干预等非药物治疗和哌甲酯、西洋参等药物治疗。此外,尼拉帕利和氟唑帕利会导致高血压、高血压危象及心悸,使用过程应注意监测血压、心率,及时对症处理,必要时进行多学科会诊。当患者用药期间出现咳嗽、呼吸困难时,应行高分辨率CT、支气管镜等检查排查肺炎,必要时停止PARP抑制剂,给予糖皮质激素和抗菌药物治疗。最后,还应重视PARP抑制剂的药物相互作用管理、患者自我管理和定期监测随访,以最大程度降低不良反应的风险和危害。



[关键词] 多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂;PARP;不良反应;临床管理;专家意见
[中图分类号] R969.2 **[文献标志码]** A

Guidance on the management of adverse reactions induced by poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors

Society of Obstetrics and Gynecology of Zhejiang Medical Association, Society of Urology of Zhejiang Medical Association, Committee of Breast Cancer of Zhejiang Anticancer Association, Committee of Clinical Pharmacy on Oncology of Zhejiang Anticancer Association (preparation), Committee of Urology of Zhejiang Society for Mathematical Medicine

Corresponding author: HUANG Ping, E-mail: huangping1841@zjcc.org.cn, <https://orcid.org/0000-0002-5195-7369>

[Abstract] The common adverse reactions caused by poly (ADP-ribose) polymerase

收稿日期:2022-06-01 接受日期:2022-12-12

基金项目:国家自然科学基金(82003189);浙江省“万人计划”(2020R52029);浙江省卫生高层次人才培养工程[浙卫办(2022)32号,浙卫办(2020)18号]

通信作者:黄萍,主任药师,博士生导师,主要从事临床药学研究;E-mail:huangping1841@zjcc.org.cn; <https://orcid.org/0000-0002-5195-7369>

(PARP) inhibitors include hematological toxicity, gastrointestinal toxicity and fatigue. The main prevention and treatment of hematological toxicity include: regular blood tests, referral to hematology department when routine treatment is ineffective, and being alert of myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. The key points to deal with gastrointestinal toxicity include: taking medicine at the right time, light diet, appropriate amount of drinking water, timely symptomatic treatment, prevention of expected nausea and vomiting, and so on. For fatigue, full assessment should be completed before treatment because the causes of fatigue are various; the management includes massage therapy, psychosocial interventions and drugs such as methylphenidate and *Panax quinquefolius* according to the severity. In addition, niraparib and fluzoparib can cause hypertension, hypertensive crisis and palpitation. Blood pressure and heart rate monitoring, timely symptomatic treatment, and multidisciplinary consultation should be taken if necessary. When cough and dyspnea occur, high resolution CT and bronchoscopy should be performed to exclude pneumonia. If necessary, PARP inhibitors should be stopped, and glucocorticoid and antimicrobial therapy should be given. Finally, more attention should be paid to drug interaction management, patient self-management and regular monitoring to minimize the risk and harm of adverse reactions of PARP inhibitors.

[**Key words**] Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors; PARP; Adverse reaction; Clinical management; Expert opinion

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2022, 51(6): 765-774.]

[**缩略语**] 多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP];不良事件通用术语标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE);骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS);急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML);计算机断层扫描(computed tomography, CT);丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT);天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)

目前, PARP抑制剂被美国国立综合癌症网络和中国临床肿瘤学会指南推荐用于卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌等多种肿瘤的治疗。我国已有奥拉帕利、尼拉帕利、氟唑帕利、帕米帕利四个PARP抑制剂在临床应用。深入了解PARP抑制剂的不良反应,对减少PARP抑制剂的不良反应、提高患者的依从性和用药安全具有重要意义。

在国外,卵巢癌中应用PARP抑制剂相关指南中已有针对PARP抑制剂的不良反应处理指导意见,但未涉及我国药品氟唑帕利、帕米帕利^[1-3]。在国内,虽已有《PARP抑制剂不良反应管理的中国专家共识》,但该共识也仅基于卵巢癌的数据^[4],而PARP抑制剂在各类肿瘤中不良反应的特点不同,随着PARP抑制剂在其他肿瘤中的应用越来越

广泛,亟须基于多种肿瘤数据的PARP抑制剂不良反应处理意见。鉴于此,我们组建由肿瘤内科、妇科、泌尿外科、乳腺肿瘤内科、血液科、药学部专家组成的多学科团队,系统梳理PARP抑制剂不良反应相关文献资料,按确定提纲、撰写初稿、文稿查重、专家函审、专家会审、稿件审定流程,形成了对PARP抑制剂不良反应处理原则、各系统不良反应处理措施、PARP抑制剂不良反应预防监测的推荐意见,以期临床PARP抑制剂不良反应的规范化处理提供参考。本共识在国际实践指南注册与透明化平台(www.guidelines-registry.cn)注册(注册号PREPARE-2022CN696)。

本文中常见不良反应指发生率10%及以上者;严重不良反应指因使用药品引起以下损害情形之一者:①导致死亡;②危及生命;③致癌、致

畸、致出生缺陷;④导致显著或永久的人体伤残或器官功能损伤;⑤导致住院或住院时间延长;⑥导致其他重要医学事件,如不进行治疗可能出现上述所列情况。不良反应分级采用CTCAE5.0进行评估。

1 PARP抑制剂不良反应发生机制及特点

1.1 PARP抑制剂不良反应发生机制

人PARP酶家族包括PARP1、PARP2、PARP3、PARP4、PARP10、PARP12、PARP14、PARP15、PARP16、TNKS1/2等共17个成员,分别参与DNA修复、细胞周期调节、转录调节、抗病毒、炎症及代谢调节等生物学过程^[5]。PARP抑制剂主要通过抑制PARP1、PARP2和PARP3,抑制DNA损伤修复,从而发挥抗肿瘤作用^[6-9]。PARP抑制剂引起不良反应的机制主要有:①抑制正常细胞的目标PARP(PARP1、PARP2、PARP3),如通过抑制PARP2导致贫血;②抑制非目标PARP,影响正常生理学功能^[10-11]。

1.2 PARP抑制剂不良反应特点

PARP抑制剂不良反应常发生于治疗最初3~4个月,通常为轻中度,重度不良反应发生率为39.0%~70.5%,一般会随着时间的推移恢复^[3-4]。PARP抑制剂最常见的不良反应均为血液系统不良反应(贫血、中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少)、消化系统不良反应(恶心、呕吐、腹泻)及疲乏等。不同的PARP抑制剂也存在特有不良反应,如尼拉帕利导致高血压;氟唑帕利导致高脂血症、高血糖症、蛋白尿;帕米帕利导致高尿酸血症等^[6-9]。

PARP抑制剂不良反应的发生还呈现出一定的肿瘤种类和种族差异。奥拉帕利的血液系统

不良反应、恶心、呕吐等发生率卵巢癌均高于其他肿瘤;而疲乏的发生率卵巢癌、胰腺癌高于其他肿瘤^[12-17]。亚洲人群中奥拉帕利3级及以上的贫血发生率较高,但中性粒细胞数减少、疲乏的发生率较低^[18]。亚洲人群中尼拉帕利3级及以上中性粒细胞数减少发生率较高、血小板数减少和贫血的发生率较低^[19-20]。

2 PARP抑制剂不良反应处理原则

PARP抑制剂不良反应处理流程如下:①患者出现不适症状、体征或相关指标异常时,应先排除原发疾病、肿瘤复发转移等其他原因;②按我国国家药监局《个例药品不良反应收集和报告指导原则》中的关联性评价标准或Naranjo评估法等进行关联性评价;③根据CTCAE5.0或最新版进行不良反应分级;④根据不良反应分级进行处理。总体处理原则:出现1~2级不良反应一般可继续PARP抑制剂治疗,如症状无改善或患者无法耐受可考虑药物减量或暂停,特殊不良反应如间质性肺炎、MDS/AML等应立即停药;出现3~4级不良反应须暂停PARP抑制剂,待症状缓解后减量或继续原剂量治疗,但再次出现3~4级不良反应时应减量恢复,若最低剂量时仍发生3~4级不良反应或经治疗28 d无效,需考虑永久停药。具体减量停药方法见表1^[1-4,6-9]。

3 各系统不良反应的处理

3.1 血液系统不良反应处理

血液系统不良反应是PARP抑制剂的常见不良反应,主要包括贫血、中性粒细胞减少、血小板减少等(发生率见附表1),通常出现于用药早期。其防治要点包括定期监测血常规,在常规治疗无

表 1 PARP抑制剂减量停药方法
Table 1 Principles of PARP inhibitors dose reduction and withdrawal

药 物	起始剂量	第1次减量	第2次减量	第3次减量
奥拉帕利*	300 mg 每天两次	250 mg 每天两次	200 mg 每天两次	停药
尼拉帕利 [#]	300 mg 每天一次	200 mg 每天一次	100 mg 每天一次	停药
尼拉帕利 [△]	200 mg 每天一次	100 mg 每天一次	停药	—
氟唑帕利	150 mg 每天两次	100 mg 每天两次	50 mg 每天两次	停药
帕米帕利	60 mg 每天两次	40 mg 每天两次	20 mg 每天两次	停药

*某些地区仅有150 mg规格时可采用早300 mg、晚150 mg或早150 mg、晚300 mg减量方法;[#]针对复发性卵巢癌维持治疗和体重77 kg及以上且基线血小板计数150×10⁹/L及以上的卵巢癌一线维持治疗;[△]针对体重77 kg以下或基线血小板计数150×10⁹/L以下的卵巢癌一线维持治疗。—,无相关资料。PARP:多腺苷二磷酸核糖聚合酶。

效时转至血液科就诊,警惕MDS/AML的发生等。

3.1.1 贫血 贫血总发生率为23.0%~69.1%, 3~4级发生率为7.0%~34.7%,帕米帕利的贫血发生率最高^[6-9]。贫血处理推荐如下^[6-9, 21-22]:发生1~2级贫血患者可在监测血常规的情况下继续使用PARP抑制剂;发生3~4级贫血患者应暂停使用PARP抑制剂,直至血红蛋白恢复至80 g/L以上(帕米帕利要求恢复至90 g/L以上),停药28 d内未恢复或减量至最低剂量血红蛋白仍再次低于80 g/L应永久停用;必要时可使用促红细胞生成素、红细胞输注、铁剂(铁蛋白30 μg/L及以下且转铁蛋白饱和度0.2以下时使用)等进行对症治疗;常规治疗无效时,建议转至血液科治疗或多学科会诊。

3.1.2 血小板减少症 血小板减少症总发生率为31.9%~66.0%, 3~4级发生率为1.0%~39.0%,尼拉帕利血小板减少症发生率最高^[6-9]。血小板减少症的处理推荐如下^[6-9, 23]:①发生奥拉帕利、氟唑帕利、帕米帕利导致的1~2级血小板减少症时,患者可在监测血常规下继续使用PARP抑制剂;发生3~4级血小板减少症时,患者应暂停使用PARP抑制剂,直至血小板恢复至规定水平(奥拉帕利 $75 \times 10^9/L$ 及以上、氟唑帕利 $50 \times 10^9/L$ 及以上、帕米帕利 $75 \times 10^9/L$ 及以上或基线水平)。②发生尼拉帕利导致的任何级别血小板减少症时,患者均应暂停尼拉帕利,直至血小板恢复至 $100 \times 10^9/L$ 以上,如停药28 d内未恢复或减量至最低剂量仍未恢复应永久停用。③必要时可给予促血小板生成素、输注血小板等治疗。④常规治疗无效时,建议转至血液科治疗或多学科会诊。

3.1.3 中性粒细胞减少症 中性粒细胞减少症总发生率为16.0%~50.8%, 3~4级发生率为4.0%~26.8%,帕米帕利的中性粒细胞减少症发生率较高^[6-9]。中性粒细胞减少症的处理推荐如下^[6-9, 23]:发生1~2级中性粒细胞减少症时,患者可在监测血常规下继续使用PARP抑制剂;发生3~4级中性粒细胞减少症时,患者应暂停使用PARP抑制剂,直至中性粒细胞恢复至 $1.5 \times 10^9/L$;必要时可给予粒细胞集落刺激因子治疗;常规治疗无效时建议转至血液科治疗或多学科会诊。不推荐患者在PARP抑制剂治疗期间连续使用粒细胞集落刺激因子,如需要在发热性中性粒细胞减少症时连续使用,则应在重新开始PARP抑制剂前至少停用24 h^[3, 20, 24]。

3.1.4 MDS/AML 使用PARP抑制剂会增加发生MDS/AML的风险^[25]。发生MDS/AML的潜在致病因素包括既往接受铂类、其他DNA损伤剂和放疗^[6-9]。如果血液学指标在4周内未恢复,应考虑转诊至血液科以排除MDS/AML。一旦确诊,应立即停药,并进行适当治疗。

3.2 循环系统不良反应处理

循环系统不良反应主要集中在心血管系统,如高血压、心悸、心动过速等,大多较轻微,通常发生在治疗早期,对症处理或剂量调整后,绝大部分患者都可继续PARP抑制剂治疗^[26-28]。循环系统不良反应重点关注高血压和心悸。防治要点包括监测患者血压、心率;及时对症处理;必要时进行多学科会诊或转诊至心内科。

3.2.1 高血压 尼拉帕利(300 mg 每日一次)和氟唑帕利的高血压总发生率分别为19.3%和6.2%, 3级及以上高血压发生率分别为8.0%和4.4%,其他PARP抑制剂尚未见报道^[24, 29]。PARP抑制剂治疗前,应充分控制患者已存在的高血压。使用尼拉帕利、氟唑帕利的患者治疗期间应定期监测血压和心率。发生PARP抑制剂相关性高血压的处理推荐如下^[6-9, 30-32]:发生1~2级PARP抑制剂相关性高血压患者可在对症降压的基础上,继续使用PARP抑制剂;发生3级及以上PARP抑制剂相关性高血压患者应暂停PARP抑制剂,血压恢复后减量用药;降压方案根据高血压程度,选择单药或联合治疗,单药治疗推荐噻嗪类利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂或钙通道阻滞剂;如对最大剂量单药治疗无反应或血压持续升高,建议联合另一种机制的降压药,包括β受体阻滞剂。高血压的管理需要注重多学科会诊。使用钙通道阻滞剂时,应注意其与PARP抑制剂的相互作用,注意监测评估。

3.2.2 心悸 尼拉帕利心悸总发生率为10.4%,一般为1~2级。心悸往往由心动过速导致,可以短阵发作,也可以持续存在^[33]。持续存在者主要针对病因采用最佳治疗,症状明显或有加重趋势可转心内科就诊^[34]。

3.3 呼吸系统不良反应处理

呼吸系统不良反应主要包括咳嗽、鼻咽炎、肺炎等,咳嗽、鼻咽炎发生率为10%~20%;肺炎发生率为0.79%,中位发生时间为81 d, 87%的PARP抑制剂相关肺炎发生在用药6个月内^[35-36]。呼吸系

统不良反应的处理推荐如下:患者出现咳嗽、呼吸困难时,应进行全面评估,并对其潜在的其他疾病进行治疗;如考虑PARP抑制剂相关性肺炎,应停止PARP抑制剂治疗,并行高分辨率CT、支气管镜等检查,必要时给予糖皮质激素和抗菌药物治疗;出现鼻咽炎的患者可酌情给予苯海拉明、氯雷他定等治疗,症状严重也可考虑使用氟替卡松鼻喷雾剂^[6-10, 19, 35]。

3.4 消化系统不良反应处理

消化系统不良反应以胃肠道毒性为主,还包括肝脏相关实验室指标异常^[6-9]。消化系统不良反应防治重点包括:服药时间正确、食物清淡、饮水适量、及时对症处理、预期性不良事件的预防等。

3.4.1 胃肠道不良反应 胃肠道不良反应主要包括恶心、呕吐、便秘和腹泻等^[6-9, 37],发生率见附表2。具体处理推荐如下^[11, 19, 38]:①患者清淡饮食,30~60 min后服药或睡前服药,服药后多饮水,针对预期性恶心呕吐使用止吐药,有利于预防恶心、呕吐发生;发生恶心呕吐后可使用胃肠动力药(如多潘立酮等)或止吐药物(如甲氧氯普胺、丙氯拉嗪、异丙嗪、吩噻嗪、奥氮平、劳拉西泮、屈大麻酚、氟哌啶醇、东莨菪碱透皮贴剂等)治疗;因存在药物相互作用,服用奥拉帕利和氟唑帕利时应避免使用阿瑞匹坦;使用5-羟色胺3受体拮抗剂可增加便秘风险,应注意监测,并及时处理;3~4级恶心呕吐建议暂停PARP抑制剂治疗,症状恢复后减量用药。②患者出现便秘时,评估是否存在其他加重便秘的因素,如有,应尽量解除;使用乳果糖、番泻叶、开塞露等对症治疗,严重患者可考虑灌肠治疗;视便秘严重程度和持续时间,酌情采取减量或暂停用药等治疗方案调整。③患者出现腹泻时,排除感染性腹泻后,根据腹泻严重程度,给予患者饮食调节、补液、止泻药、纠正电解质紊乱等必要措施;患者出现严重腹泻或持续性腹泻时,应考虑减量或暂停用药。

3.4.2 肝脏相关实验室检查指标异常 肝脏相关实验室检查指标异常主要包括一过性转氨酶升高(发生率见附表2)、血清胆固醇升高等。一过性ALT、AST升高是PARP抑制剂初始治疗中的常见不良反应,一般为自限性,不伴肝毒性,通常在3~4个治疗周期内恢复正常,处理推荐如下^[6-9]:发生1~2级ALT/AST升高时,对患者进行观察监测,继续PARP抑制剂治疗;发生3级ALT/AST升高,如胆

红素正常且碱性磷酸酶低于3倍正常上限,可考虑在密切监测下继续治疗;如在2周内没有下降,则应中断治疗直至恢复到2级及以下,继而以原剂量或减量恢复治疗;发生4级ALT/AST升高时,患者应暂停用药,直至恢复到2级及以下,继而减量恢复治疗,并每周监测,持续监测3周。持续性血清胆固醇升高患者应采用适当的他汀类药物治疗。

3.5 泌尿系统不良反应处理

泌尿系统不良反应主要为血清肌酐值升高,一般为轻度^[6-9]。如血清肌酐值显著升高,应排除其他原因并行肾扫描检查以评估肾小球滤过率,如肾小球滤过率正常,应避免PARP抑制剂剂量调整或治疗中断^[39]。

3.6 神经精神系统不良反应处理

神经精神系统不良反应主要包含疲劳、头痛、失眠、头晕等,疲劳是PARP抑制剂常见的不良反应之一,发生率见附表3^[6-9]。临床实践中偶见患者服用PARP抑制剂出现手脚麻木的症状。神经精神系统不良反应处理要点:在处理前应充分评估原因;及时采取药物及非药物对症治疗;必要时转诊至心理科、康复科等相关科室。

3.6.1 疲劳 疲劳总发生率为49.0%,3~4级发生率为4.3%^[40]。卵巢癌患者发生风险高于非卵巢癌患者。疲劳的原因多样,既可能是癌症本身或癌症治疗的副作用导致,也可能是贫血、电解质紊乱、睡眠障碍、疼痛、营养失衡、抑郁、焦虑等引起^[41]。因此,在处理前应充分评估原因。疲劳的处理推荐如下^[42-43]:发生1级疲劳,患者可继续PARP抑制剂治疗,同时可采取非药物治疗(包括适当体力活动、按摩疗法、心理社会干预、营养咨询、治疗失眠等);发生2级及以上疲劳,患者应暂停PARP抑制剂,给予前述非药物治疗及药物治疗(精神兴奋剂如哌甲酯,西洋参等;成人晚期患者可短期使用糖皮质激素),必要时转诊至康复科、心理科等科室治疗。

3.6.2 头痛、失眠和头晕 头痛、失眠和头晕发生率见附表3,大多数症状并不严重^[6-9]。可根据头痛频次、强度等指标判断严重程度和对生活的干扰程度,采取降低PARP抑制剂剂量及对症药物治疗等,通常可缓解^[39]。难治性患者可采取睡眠卫生教育、认知行为治疗等方式^[44]。注意若发生上述症状,应先排除中枢神经系统受累、内分泌疾病等其他原因。

3.7 运动系统不良反应处理

运动系统不良反应包括背痛、关节或肌肉骨骼疼痛等,发生率见附表4,如果疼痛难忍,可根据疼痛程度选择镇痛药物治疗^[6-9]。

3.8 生殖系统不良反应处理

动物生殖研究证明,PARP抑制剂会致畸,有胚胎-胎儿毒性并可能导致胎儿死亡,因此在怀孕期间应避免使用。此外,女性患者在治疗期间和最后一剂PARP抑制剂后6个月内应避孕。虽然尚无母乳中PARP抑制剂浓度相关数据,但由于其潜在的严重不良事件,不应在治疗期间或最后一剂PARP抑制剂后1个月内进行母乳喂养^[6-9,45]。男性患者建议在治疗期间以及最后一次给药后3个月内避孕,并且不能捐献精子。

3.9 皮肤系统不良反应处理

皮肤系统不良反应主要表现为皮肤光敏反应、瘙痒、皮疹和外周水肿等,大多数症状并不严重(1~2级)。氟唑帕利可能导致色素沉着,出现皮肤相关症状后,对症处理即可,如日常注意防晒并做好皮肤保湿、局部使用糖皮质激素和抗组胺药物等,必要时转诊皮肤科治疗^[6-9]。

4 不良反应预防和监测

4.1 患者教育要点

因PARP抑制剂大部分在院外使用,因此,患者的自我管理非常重要。医务人员应告知患者出院后用药管理的要点^[6-9]:①氟唑帕利推荐进餐后服用,奥拉帕利、尼拉帕利、帕米帕利在进餐或空腹时服用均可,推荐在每日大致相同的时间点整片吞服,不应咀嚼、压碎、溶解、掰断药片或打开胶囊;②发生漏服或呕吐,不应补服;③避免食用葡萄柚、西柚汁,使用其他药物前应先咨询医生或药师;④用药前几个月通常会有恶心、疲劳等不良反应,一般可以控制,如出现无力、疲乏、头晕等症状应谨慎驾驶或操作机械;⑤如用药期间出现新的不适症状或原有症状加重或怀疑药物过量,应尽快联系医生或就近就诊;⑥治疗期间应按医嘱监测血常规等;⑦药物有胚胎毒性,应注意避孕。

4.2 应避免用药的人群

大部分PARP抑制剂通过肝脏细胞色素P450代谢,为肝、肾双通道排泄,因此,重度肝功能不全患者、重度肾功能不全患者不建议使用。因PARP抑制剂具有胚胎-胎儿毒性,妊娠、哺乳期妇女不

建议使用。

4.3 应避免同时服用的药物和食物

奥拉帕利、氟唑帕利、帕米帕利经过细胞色素P450代谢;尼拉帕利通过羧酸酯酶代谢,为P糖蛋白底物。合并使用相关抑制剂/诱导剂会影响PARP抑制剂的药时曲线下面积,从而导致其毒性增加或疗效下降^[6-9,46-48]。此外,某些含有呋喃香豆素成分的中药,如白芷、前胡、当归等,也可抑制细胞色素P450酶,导致药物代谢下降,毒性增加,因此,PARP抑制剂应尽量避免与含呋喃香豆素成分的中药合用^[49]。如需合用,条件允许情况下推荐监测PARP抑制剂血药浓度。PARP抑制剂药物相互作用见表2。

4.4 定期随访监测

随访监测包括疾病控制情况和药物不良反应两个方面。疾病控制情况依据常规血液学检查、肿瘤指标和影像学检查结果等。药物不良反应依据定期监测血常规;因尼拉帕利可导致3~4级高血压及高血压危象,还须定期监测血压和心率。各药具体监测推荐见表3^[6-9,35,50]。

本文附表见电子版。



参与本意见制订人员(按姓氏音序排列):

陈雅卿 中国科学院大学附属肿瘤医院
程晓东 浙江大学医学院附属妇产科医院
丁国庆 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
方美玉 中国科学院大学附属肿瘤医院
黄建 浙江大学医学院附属第二医院
黄萍 浙江省人民医院
金百冶 浙江大学医学院附属第一医院
蓝建平 浙江省人民医院
李恭会 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
林观样 温州医科大学附属第一医院
龙慧民 宁波市医疗中心李惠利医院
吕卫国 浙江大学医学院附属妇产科医院
潘宗富 浙江省人民医院
钱建华 浙江大学医学院附属第一医院
沈源明 浙江大学医学院附属妇产科医院
寿华锋 浙江省人民医院
宋飞凤 浙江省人民医院

表 2 PARP抑制剂与药物和食物相互作用一览
Table 2 Interactions of PARP inhibitors with drugs and foods

药 物	代谢酶	作用药物	作用后果	处理建议
奥拉帕利	CYP3A	强效CYP3A抑制剂	奥拉帕利毒性增加	不推荐合并使用,如必须合用,推荐奥拉帕利减量至100 mg,每日两次
		中效CYP3A抑制剂	奥拉帕利毒性增加	不推荐合并使用,如必须合用,推荐奥拉帕利减量至150 mg,每日两次
		抑制CYP3A的食物	奥拉帕利毒性增加	避免食用
		强/中效CYP3A诱导剂	奥拉帕利疗效下降	不推荐合并使用
尼拉帕利	羧酸酯酶	强效P糖蛋白抑制剂	尼拉帕利毒性增加	新增或停止强效P糖蛋白抑制剂时,应更密切监测尼拉帕利的药理反应,必要时调整剂量
		强效P糖蛋白诱导剂	尼拉帕利疗效下降	新增或停止强效P糖蛋白诱导剂时,应更密切监测尼拉帕利的药理反应,必要时调整剂量
氟唑帕利	CYP3A4	强效CYP3A4抑制剂	氟唑帕利毒性增加	避免合用,如必须使用,可以停用氟唑帕利,在停用CYP3A4强抑制剂5~7个半衰期后,可恢复氟唑帕利
		中效CYP3A4抑制剂	氟唑帕利毒性增加	建议下调氟唑帕利剂量至50 mg
帕米帕利	CYP2C8、CYP3A	CYP3A强/中/弱抑制剂	无显著后果	允许合用,无需调整剂量
		强效CYP3A诱导剂	帕米帕利疗效下降	谨慎合用
		强效CYP2C8抑制剂	帕米帕利毒性增加	谨慎合用
所有PARP抑制剂	上述代谢酶	促红细胞生成素	血栓风险增加	谨慎合用
		抗血小板或抗凝药	出血风险增加	谨慎合用
		骨髓抑制剂	骨髓抑制风险增加	谨慎合用
		免疫抑制剂	感染风险增加	谨慎合用

参考药品说明书、Medscape、Drugbank、ddinter药物相互作用数据库。①强效CYP3A/3A4抑制剂:克拉霉素、泰利霉素、异烟肼、伊曲康唑、酮康唑、泊沙康唑、伏立康唑等抗菌药物;洛匹那韦、利托那韦、洛匹那韦/利托那韦、替拉那韦、奈非那韦、茚地那韦、沙奎那韦、考比司他等抗人类免疫缺陷病毒药物;波西普韦、特拉匹韦;抗抑郁药奈法唑酮等抗丙型肝炎药物;西柚(葡萄柚)、西柚汁、酸橙和酸橙汁等食物;其他如考尼伐坦、米非司酮、尼卡地平等。②中效CYP3A/3A4抑制剂:环丙沙星、多西环素、红霉素、氟康唑、甲硝唑、四环素等抗菌药物;克唑替尼、色瑞替尼、比卡鲁胺、伊马替尼、拉帕替尼等抗肿瘤药物;安瑞那韦、阿扎那韦、达芦那韦、达芦那韦/利托那韦、福沙那韦等抗人类免疫缺陷病毒药物;阿瑞匹坦、奈妥匹坦/帕洛诺司琼等止吐药;西咪替丁等抑酸药;胺碘酮、决奈达隆、维拉帕米等抗心律失常药物;其他如氯氮平、环孢素、地尔硫卓、氟哌啶醇、舍曲林、地昔帕明、利多卡因、替格瑞洛、齐留通等。③强效CYP3A4/3A4诱导剂:苯妥英、磷苯妥英、利福平、利福布丁、利福喷汀、卡马西平、艾司利卡西平、奥卡西平、地塞米松、米托坦、苯巴比妥、戊巴比妥、扑米酮、恩扎卢胺、圣约翰草(贯叶连翘)等。④中效CYP3A4诱导剂:波生坦、依非韦伦等。⑤强效P糖蛋白抑制剂:胺碘酮、卡马替尼、地尔硫卓、螺内酯、维拉帕米、环孢素、决奈达隆、利托那韦、艾沙康唑、伊曲康唑、酮康唑、奈非那韦、奎尼丁、泰利霉素、图卡替尼、托伐普坦等。⑥强效P糖蛋白诱导剂:卡马西平、恩杂鲁胺、磷苯妥英、苯巴比妥、苯妥英、扑米酮、利福平、圣约翰草(贯叶连翘)等。

陶 刚	浙江医疗健康集团杭州医院	郑 松	杭州市第一人民医院
王晓稼	中国科学院大学附属肿瘤医院	郑小春	浙江省人民医院
王新宇	浙江大学医学院附属第一医院	郑小卫	浙江省人民医院
谢艳茹	丽水市中心医院	周 峰	浙江大学医学院附属第一医院
杨建华	浙江大学医学院附属邵逸夫医院	周建维	浙江大学医学院附属第二医院
杨秀丽	浙江省人民医院	朱 滔	中国科学院大学附属肿瘤医院
应杰儿	中国科学院大学附属肿瘤医院	朱笕青	中国科学院大学附属肿瘤医院
张 瑾	浙江大学医学院附属邵逸夫医院	朱绍兴	中国科学院大学附属肿瘤医院
张大宏	浙江省人民医院	邹小舟	浙江省人民医院
张轶雯	浙江省人民医院	组 长	吕卫国、朱笕青、张大宏、丁国庆、金百冶、 王晓稼、张 瑾
张英丽	中国科学院大学附属肿瘤医院		
赵红琴	温州医科大学附属第一医院		
赵建国	绍兴市人民医院	执行组长	黄 萍
赵玲军	宁波市妇女儿童医院	执笔者	郑小卫、沈源明、张英丽、周 峰

表 3 PAPP抑制剂使用期间监测推荐

Table 3 Recommendation for monitoring during the use of PARP inhibitors

药 物	监测项目	监测方法
奥拉帕利	血常规*	第1年每月1次,之后定期监测
尼拉帕利	血常规*	第1个月每周1次,第2~12个月每月1次,之后定期监测
	血压、心率	第1~2个月每周1次,第3~12个月每月1次,之后定期监测
氟唑帕利	血常规*	第1~3个月每周1次,第4~12个月每月1次,之后定期监测
	血脂	每月1次,如检查无异常可适当降低频率
帕米帕利	血常规*	第1~3个月每周1次,第4~12个月每月1次,之后定期监测
所有PARP抑制剂	肝肾功能	每月1次,如检查无异常可适当降低频率
	血液毒性,4周末恢复	考虑MDS/AML,转诊至血液科进骨髓检查
	新的或加重的呼吸系统症状	考虑间质性肺炎,暂停PARP抑制剂,立即行胸部CT、血常规、C反应蛋白等检查
	癫痫、头痛、精神状态改变、视力障碍或皮质盲	考虑可逆性后部脑病综合征,行脑部成像,首选MRI
	其他新的不适症状和体征	相关专科检查

*若发生3~4级血液学不良反应,应考虑每周进行血液检查,直至恢复正常。PARP:多腺苷二磷酸核糖聚合酶;MDS:骨髓增生异常综合征;AML:急性髓系白血病;CT:计算机断层扫描;MRI:磁共振成像。

志 谢 《浙江大学学报(医学版)》编辑部沈敏编审提出修改建议

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FRIEDLANDER M, BANERJEE S, MILESHKIN L, et al. Practical guidance on the use of olaparib capsules as maintenance therapy for women with *BRCA* mutations and platinum-sensitive recurrent ovarian cancer[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016, 12(4): 323-331.
- [2] O'CEARBHAILL R E. Using PARP inhibitors in advanced ovarian cancer[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2018, 32(7): 339-343.
- [3] TEW W P, LACCHETTI C, ELLIS A, et al. PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(30): 3468-3493.
- [4] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. PARP抑制剂不良反应管理的中国专家共识(2021年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(11): 1119-1130. Gynecological Oncology Committee of China Cancer Association. The Chinese expert consensus for the management of adverse events of PARP inhibitors (2021)[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2021, 37(11): 1119-1130. (in Chinese)
- [5] BAI P. Biology of poly (ADP-ribose) polymerases: the factotums of cell maintenance[J]. *Mol Cell*, 2015, 58(6): 947-958.
- [6] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. LABEL: LYNPARZA—olaparib tablet, film coated[EB/OL]. (2022-10-27)[2022-12-15]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=741ff3e3-dc1a-45a6-84e5-2481b27131aa>.
- [7] GlaxoSmithKline LLC. LABEL: ZEJULA—niraparib capsule[EB/OL]. (2022-12-14)[2022-12-15]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c15c7b7e-4b7f-4489-bbbc-884caeee0669>.
- [8] 江苏恒瑞医药股份有限公司. 氟唑帕利说明书[EB/OL]. (2021-04-30)[2022-12-15]. <http://zy.yaozh.com/instruct/sms20220307/19.pdf>. Jiangsu Hengrui Medicine Co.,Ltd. Product information for fluzoparib[EB/OL]. (2021-04-30)[2022-12-15]. <http://zy.yaozh.com/instruct/sms20220307/19.pdf>. (in Chinese)
- [9] 百济神州. 帕米帕利说明书[EB/OL]. [2022-12-15]. <http://drugs.dxy.cn/drug/11aW3n5I8mepepmxImZz8-M4ujqw==>. BeiGene. Product information for pamiparib[EB/OL]. [2022-12-15]. <http://drugs.dxy.cn/drug/11aW3n5I8mepepmxImZz8M4ujqw==>. (in Chinese)
- [10] LAFARGUE C J, DAL MOLIN G Z, SOOD A K, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): e15-e28.
- [11] ANTOLIN A A, AMERATUNGA M, BANERJI U, et al. The kinase polypharmacology landscape of clinical PARP inhibitors[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2585.
- [12] ROBSON M E, TUNG N, CONTE P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline *BRCA* mutation and *HER2*-negative metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(4): 558-566.
- [13] DE BONO J, MATEO J, FIZAZI K, et al. Olaparib for

- metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. **N Engl J Med**, 2020, 382(22): 2091-2102.
- [14] FRIEDLANDER M, MOORE K N, COLOMBO N, et al. Patient-centred outcomes and effect of disease progression on health status in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation receiving maintenance olaparib or placebo (SOLO1): a randomised, phase 3 trial[J]. **Lancet Oncol**, 2021, 22(5): 632-642.
- [15] PENSON R T, VALENCIA R V, CIBULA D, et al. Olaparib versus nonplatinum chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation (SOLO3): a randomized phase III trial[J]. **J Clin Oncol**, 2020, 38(11): 1164-1174.
- [16] POVEDA A, FLOQUET A, LEDERMANN J A, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. **Lancet Oncol**, 2021, 22(5): 620-631.
- [17] GOLAN T, HAMMEL P, RENI M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer[J]. **N Engl J Med**, 2019, 381(4): 317-327.
- [18] IM S A, XU B, LI W, et al. Olaparib monotherapy for Asian patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer: OlympiAD randomized trial subgroup analysis[J]. **Sci Rep**, 2020, 10(1): 8753.
- [19] WU X H, ZHU J Q, YIN R T, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial[J]. **Ann Oncol**, 2021, 32(4): 512-521.
- [20] GONZÁLEZ-MARTÍN A, POTHURI B, VERGOTE I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. **N Engl J Med**, 2019, 381(25): 2391-2402.
- [21] 史艳侠, 邢锴元, 张俊, 等. 中国肿瘤化疗相关贫血诊治专家共识(2019年版)[J]. **中国肿瘤临床**, 2019, 46(17): 869-875.
SHI Yanxia, XING Puyuan, ZHANG Jun, et al. The Chinese expert consensus for diagnosis and treatment of anemia which related to cancer chemotherapy (2019)[J]. **Chinese Journal of Clinical Oncology**, 2019, 46(17): 869-875. (in Chinese)
- [22] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Hematopoietic growth factors[EB/OL]. (2022-12-02)[2022-12-15]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf.
- [23] 史艳侠, 邢锴元, 张俊, 等. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019版)[J]. **中国肿瘤临床**, 2019, 46(18): 923-929.
SHI Yanxia, XING Puyuan, ZHANG Jun, et al. The Chinese expert consensus for diagnosis and treatment of thrombocytopenia which related to cancer chemotherapy (2019)[J]. **Chinese Journal of Clinical Oncology**, 2019, 46(18): 923-929. (in Chinese)
- [24] MOORE K, COLOMBO N, SCAMBIA G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. **N Engl J Med**, 2018, 379(26): 2495-2505.
- [25] MORICE P M, LEARY A, DOLLADILLE C, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database[J/OL]. **Lancet Haematol**, 2021, 8(2): e122-e134.
- [26] ISON G, HOWIE L J, AMIRI-KORDESTANI L, et al. FDA approval summary: niraparib for the maintenance treatment of patients with recurrent ovarian cancer in response to platinum-based chemotherapy[J]. **Clin Cancer Res**, 2018, 24(17): 4066-4071.
- [27] PERROTTA I, BRUNELLI E, SCIANGULA A, et al. iNOS induction and PARP-1 activation in human atherosclerotic lesions: an immunohistochemical and ultrastructural approach[J]. **Cardiovasc Pathol**, 2011, 20(4): 195-203.
- [28] WANG Y, WANG L, ZHANG F, et al. Inhibition of PARP prevents angiotensin II-induced aortic fibrosis in rats[J]. **Int J Cardiol**, 2013, 167(5): 2285-2293.
- [29] MIRZA M R, MONK B J, HERRSTEDT J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer[J]. **N Engl J Med**, 2016, 375(22): 2154-2164.
- [30] XU B, YIN Y, DONG M, et al. Pamiparib dose escalation in Chinese patients with non-mucinous high-grade ovarian cancer or advanced triple-negative breast cancer[J]. **Cancer Med**, 2021, 10(1): 109-118.
- [31] WHELTON P K, CAREY R M, ARONOW W S, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines[J/OL]. **Circulation**, 2018, 138(17): e426-e483.
- [32] CHOBANIAN A V. Guidelines for the Management of Hypertension[J]. **Med Clin N Am**, 2017, 101(1): 219-227.

- [33] JAMES P A, OPARIL S, CARTER B L, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults[J]. **JAMA**, 2014, 311(5): 507-520.
- [34] 郑黎晖. 欧洲心律协会2011年心悸诊疗专家共识解读[J]. **心血管病学进展**, 2012, 33(2): 161-163.
ZHENG Lihui. Interpretation of the European heart rhythm association expert consensus on diagnosis and treatment of palpitations in 2011[J]. **Advances in Cardiovascular Diseases**, 2012, 33(2): 161-163. (in Chinese)
- [35] MADARIAGA A, BOWERING V, AHRARI S, et al. Manage wisely: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) treatment and adverse events[J]. **Int J Gynecol Cancer**, 2020, 30(7): 903-915.
- [36] MA Z, SUN X, ZHAO Z, et al. Risk of pneumonitis in cancer patients treated with PARP inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials and a pharmacovigilance study of the FAERS database[J]. **Gynecol Oncol**, 2021, 162(2): 496-505.
- [37] SUN W, LI J, ZHANG Z, et al. Gastrointestinal events with PARP inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of phase II/III randomized controlled trials[J]. **J Clin Pharm Ther**, 2021, 46(2): 241-255.
- [38] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Antiemesis[EB/OL]. (2022-03-23)[2022-12-15]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
- [39] 李玲, 林安, 林亮, 等. PARP抑制剂在卵巢癌维持治疗中非血液学不良反应的管理[J]. **现代妇产科进展**, 2020, 29(10): 783-787.
LI Ling, LIN An, LIN Liang, et al. Management of non-hematologic adverse events of PARP inhibitors in maintenance therapy of ovarian cancer[J]. **Current Advances in Obstetrics and Gynecology**, 2020, 29(10): 783-787. (in Chinese)
- [40] LI J, ZHANG Z. Risk of fatigue with PARP inhibitors in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of 29 phase II/III randomized controlled trials[J]. **J Chemother**, 2021, 33(7): 452-461.
- [41] BERGER A M, MOONEY K, ALVAREZ-PEREZ A, et al. Cancer-related fatigue, version 2.2015[J]. **J Natl Compr Canc Netw**, 2015, 13(8): 1012-1039.
- [42] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Cancer-Related Fatigue[EB/OL]. (2022-12-05)[2022-12-15]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf.
- [43] 鹿欣, 姜洁, 李宁, 等. 卵巢癌PARP抑制剂临床应用指南[J]. **中国医学前沿杂志(电子版)**, 2020, 12(5): 29-37.
LU Xin, JIANG Jie, LI Ning, et al. Guidelines for clinical application of PARP inhibitors in ovarian cancer[J]. **Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version)**, 2020, 12(5): 29-37. (in Chinese)
- [44] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Palliative care[EB/OL]. (2022-03-08)[2022-12-15]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf.
- [45] OZA A M, MATULONIS U A, MALANDER S, et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial[J]. **Lancet Oncol**, 2018, 19(8): 1117-1125.
- [46] PILLA REDDY V, BUI K, SCARFE G, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling for olaparib dosing recommendations: bridging formulations, drug interactions, and patient populations[J]. **Clin Pharmacol Ther**, 2019, 105(1): 229-241.
- [47] MU S, LIN C, SKRZYPCZYK-OSTASZEWICZ A, et al. The pharmacokinetics of pamiparib in the presence of a strong CYP3A inhibitor (itraconazole) and strong CYP3A inducer (rifampin) in patients with solid tumors: an open-label, parallel-group phase 1 study[J]. **Cancer Chemother Pharmacol**, 2021, 88(1): 81-88.
- [48] CHEN X, YANG F, ZHAO J, et al. Effect of fluconazole on the pharmacokinetics of fuzuloparib: an open-label, crossover study in Chinese healthy male volunteers[J]. **Cancer Chemother Pharmacol**, 2022, 89(1): 141-148.
- [49] 杨少林, 熊友健, 方平飞, 等. 呋喃香豆素类化合物对CYP450酶系影响的研究进展[J]. **中南药学**, 2011, 9(1): 45-49.
YANG Shaolin, XIONG Youjian, FANG Pingfei, et al. Research progress on the effects of furanocoumarins on CYP450 enzymes[J]. **Central South Pharmacy**, 2011, 9(1): 45-49. (in Chinese)
- [50] BEREK J S, MATULONIS U A, PEEN U, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib[J]. **Ann Oncol**, 2018, 29(8): 1784-1792.

[本文编辑 沈敏 刘丽娜]