

中图分类号: R95; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)15-0118-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.15.023



奥拉帕利致不良反应文献分析*

龙葵英, 石 英, 刘 丹, 冉 婕, 林晓芳, 刘吉芳[△]

(中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院, 重庆 400038)

摘要:目的 总结奥拉帕利致药品不良反应(ADR)的发生规律及特点,为临床安全用药提供参考。方法 采用计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、中国知网、万方、维普数据库中自建库起至 2024 年 5 月 31 日收录的奥拉帕利致 ADR 的病例报道,采用 Excel 软件进行统计与分析,采用《国际医学用语词典》(MedDRA)27.0 版 ADR 术语集中的系统器官分类(SOC)对 ADR 进行分类,并总结 ADR 的发生特点、处置方法及预后转归情况。结果 纳入奥拉帕利致 ADR 的个案报道 22 篇,涉及患者 24 例;患者年龄 35~80 岁,平均 60.95 岁;男 4 例(16.67%),女 20 例(83.33%);ADR 发生时间为用药后 3 d 至 13 个月,其中约有 58.33% 的 ADR 发生在用药后 3 个月内;ADR 累及系统/器官有呼吸系统、胸廓及纵隔,血液与淋巴系统,皮肤及皮下组织,肝胆等。24 例患者的处置与转归情况中,20 例经停药、减少用药剂量、使用糖皮质激素或对症支持治疗后均好转;1 例一般状况恶化,用药后 5 个月死亡;1 例经治疗后未缓解;2 例出现骨髓增生异常综合征,其中 1 例停用奥拉帕利 4 周后未缓解而行骨髓移植,另 1 例停药 47 d 后死亡。结论 奥拉帕利致 ADR 可累及多个系统/器官,女性患者多见,临床使用过程中应加强用药监护,一旦出现 ADR 应及时给予有效干预,以降低用药风险。

关键词:奥拉帕利;药品不良反应;病例报道;文献分析

Literature Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Olaparib

LONG Kuiying, SHI Ying, LIU Dan, RAN Jie, LIN Xiaofang, LIU Jifang

(The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China 400038)

Abstract: **Objective** To summarize the occurrence pattern and characteristics of adverse drug reactions (ADRs) induced by olaparib, and to provide a reference for safe clinical drug use. **Methods** Case reports of olaparib-induced ADRs in the PubMed, Embase, Web of Science, CNKI, WanFang, and VIP databases were searched from the inception of each database to May 31, 2024. Excel software was used for statistical analysis, and the systemic organ classification (SOC) of the ADR terminology in MedDRA 27.0 was used to classify ADRs. The occurrence characteristics, treatment methods, and prognosis of ADR were summarized. **Results** A total of 22 case reports of ADR induced by olaparib were included, involving 24 patients. Among the 24 patients, the age was in the range of 35-80 years old, with an average of 60.95 years old; there were four males (16.67%) and twenty females (83.33%); ADR occurred from 3 d to 13 months after medication, with approximately 58.33% of ADRs occurring within 3 months after medication; the systems/organs involved in ADRs included the respiratory system, chest and mediastinum, blood and lymphatic system, skin and subcutaneous tissue, liver and gallbladder, etc. In the treatment and outcome of 24 patients, 20 cases improved after discontinuing medication, reducing dosage, using glucocorticoids, or symptomatic supportive treatment, one case deteriorated in general condition and died 5 months after medication, one case did not improve after treatment, two cases developed myelodysplastic syndrome, with one case undergoing bone marrow transplantation after discontinuing olaparib for 4 weeks without relief, and the other case died after 47 d of discontinuing olaparib. **Conclusion** Olaparib-induced ADRs can involve multiple systems/organs, and are more common in female patients. Drug monitoring should be strengthened during clinical use, and effective intervention should be given in time once ADR occurs to reduce the patient's medication risk.

Key words: olaparib; adverse drug reactions; case reports; literature analysis

奥拉帕利(Olaparib)是一种多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂,2014年获美国食品和药物监督管理局(FDA)批准用于治疗卵巢癌,成为首个获批上市的PARP抑制剂^[1]。2018年8月,奥拉帕利在中国上市,并被广泛应用于携带胚系或体细胞乳腺癌相关基因(BRCA)突变(gBRCAm或sBRCAm)的上皮性卵巢癌、

输卵管癌、原发性腹膜癌及既往治疗失败的转移性去势抵抗性前列腺癌的成人患者,其安全性备受关注。目前,关于奥拉帕利致ADR的研究大多源于临床试验数据及国家药品监督管理局ADR呈报系统,其ADR主要包括贫血、中性粒细胞减少、恶心、呕吐、腹泻、疲乏、虚弱等,本研究中针对已发表的奥拉帕利相关ADR病例

*基金项目:重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发[2021]52号]。

第一作者:龙葵英,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)lky94121@tmmu.edu.cn。

[△]通信作者:刘吉芳,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)liujifang@tmmu.edu.cn。

报告进行汇总分析,总结其发生特点、处置方法及预后转归情况,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

病例资料收集:以“奥拉帕利”“利普卓”“不良反应”“不良事件”“副作用”“病例”为检索词,检索中国知网、万方、维普数据库;以“Olaparib”“LYNPARZA”“adverse effect”“adverse reaction”“case”为检索词,检索PubMed,Embase,Web of Science数据库。检索时限为自数据库建库起至2024年5月31日。收集奥拉帕利相关ADR的病例报道文献。

纳入标准:ADR与奥拉帕利相关;国内外公开发表的病例报道;患者信息、发生情况等资料相对完整;文献语种仅限中文和英文。

排除标准:临床研究、动物研究、综述性文献等非病例报道文献;重复发表或含重复病例;病例信息不完整或不能获取全文;非中、英文文献。

1.2 方法

采用回顾性分析方法,由2位研究者独立审阅并交

叉筛选、核对文献,若有分歧则通过小组讨论决定是否纳入。详细阅读文献,并采用Excel软件提取、汇总和分析文献信息,包括患者的性别、年龄、原发性疾病、奥拉帕利治疗方案及ADR的发生时间、临床表现、处置方法、预后转归等。同时,使用《国际医学用语词典》(MedDRA)27.0版ADR术语集中的系统器官分类(SOC)对ADR累及系统/器官进行分类。文献中未进行严重程度分级及关联性评价的ADR,根据美国卫生及公共服务部常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0版进行ADR严重程度分级,采用Naranjo’s评估量表进行关联性评价。

2 结果

2.1 文献筛选结果

检索后,按纳入与排除标准筛选文献,最终纳入文献22篇,其中中文文献7篇,英文文献15篇,涉及患者24例。

2.2 患者性别与年龄分布

涉及24例患者中,发生ADR的年龄为35~80岁,平均60.95岁,以女性患者居多(20例,83.33%)。详见表1。

表1 奥拉帕利不良反应发生情况

Tab. 1 Incidence of the adverse drug reactions induced by olaparib

SOC	患者编号	性别	年龄(岁)	原发疾病	初始剂量	不良反应	发生时间	临床表现	严重程度	处置方法	预后与转归	相关性
呼吸、胸廓及纵隔疾病	1 ^[2]	男	67	前列腺癌	500 mg/d	间质性肺炎	2个月	高热和呼吸困难,CT示双侧肺野有磨玻璃影	3级	停药,美国静脉冲治疗	肺炎症状改善,一般状况恶化,用药后5个月死亡	可能
	2 ^[3]	女	72	卵巢癌	600 mg/d	间质性肺炎	4个月	发热和疲劳,CT示类似于过敏性肺炎的苍白毛玻璃影	2级	停药,泼尼松龙0.6 mg/kg治疗,并在3个月内逐渐减量、停药	好转	可能
	3 ^[3]	女	51	卵巢癌	600 mg/d	间质性肺炎	8个月	发热和全身不适,CT示类似于过敏性肺炎的苍白毛玻璃影	2级	停药	好转	很可能
	4 ^[3]	女	78	卵巢癌	600 mg/d	间质性肺炎	3周	咳嗽,发热,运动时呼吸困难,CT示非特异性间质性肺炎和机化性肺炎样阴影	4级	停药,甲基强的松龙1 000 mg/d,他唑巴坦/哌拉西林、阿奇霉素抗菌化学治疗,3 d后予泼尼松龙60 mg/d并逐渐减量	好转	很可能
	5 ^[4]	女	74	卵巢癌	未提及	间质性肺炎	13个月	发热(高达38℃),CT示弥漫性毛玻璃影	2级	停药,短期30 mg/d泼尼松龙治疗	好转	很可能
	6 ^[5]	男	61	前列腺癌	300 mg,每日2次(bid)	间质性肺炎	106 d	咳嗽,咳白痰,伴发热,CT示双肺支气管炎伴左肺上叶舌段炎性改变,较前新发	3级	停药,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg,每日1次(qd),静脉给药,9 d后停用;调整奥拉帕利剂量为300 mg(早)、150 mg(晚)	好转	肯定
	7 ^[6]	男	61	前列腺癌	300 mg,bid	嗜酸粒细胞增多性肺炎	5个月	低热、咳嗽、胸闷、气促,嗜酸性粒细胞计数 $0.85 \times 10^9/L$,CT示双肺支气管炎伴左肺上叶舌段炎性改变	2级	停药,甲泼尼龙40 mg,qd,静脉滴注,美罗培南抗感染	好转	很可能
皮肤及皮下组织类疾病	8 ^[7]	男	70	前列腺癌	600 mg/d	紫癜性皮炎	1个月	指尖出现弥漫性、轻微紫癜,麻木,但不伴疼痛	2级	减量用药(300 mg/d),并局部使用保湿剂和生育酚软膏	好转	很可能
	9 ^[8]	女	53	卵巢癌	600 mg/d	皮肤动脉炎	4 d	前臂背侧和大腿内侧出现了多个略微凸起的红斑,活检示皮下动脉坏死性血管炎	2级	联用局部皮质类固醇4个月仍观察到新病变,停药1周后皮疹消失	好转	很可能
	10 ^[9]	女	80	卵巢癌	40 mg/d	皮肤血管炎	1个月	左小腿出现多发性紫癜,继而出现双小腿肿胀和皮下硬结,C反应蛋白水平升高(0.89 mg/dL),血管周围大量炎性细胞浸润	2级	单用皮质类固醇未改善,停药1周后紫癜及皮下硬结消失	好转	很可能

续表 1 奥拉帕利不良反应发生情况
Continued Tab. 1 Incidence of the adverse drug reactions induced by olaparib

SOC	患者编号	性别	年龄(岁)	原发疾病	初始剂量	不良反应	发生时间	临床表现	严重程度	处置方法	预后与转归	相关性
血液与淋巴系统疾病	11 ^[10]	女	69	乳腺癌	600 mg/d	结节性红斑	4 d	双侧小腿伸肌面出现多个以剧烈压痛和浸润为特征的红斑,行走困难	2级	停药,同时开始口服泼尼松龙20 mg/d	好转	很可能
	12 ^[11]	女	70	卵巢癌	600 mg/d	皮疹伴疼痛	11个月	左手手背和指关节周围有多处触痛性红斑溃疡,手指活动受限	2级	停药,并外用美国醇软膏和口服抗组胺药	好转	很可能
	13 ^[12]	女	45	乳腺癌	300 mg,bid	皮疹,结节性红斑	3 d	皮疹、红斑结节,伴疼痛并限制了行走、双下肢水肿、发热和寒战	2级	苯海拉明治疗未缓解,停药,非甾体抗炎药和对乙酰氨基酚治疗。好转后减量使用奥拉帕利并缓慢增加剂量至300 mg,bid,复发,使用泼尼松治疗后缓解并维持200 mg,bid,未复发	好转	很可能
	14 ^[13]	女	51	卵巢癌	300 mg,bid	Ⅳ度骨髓抑制	2个月余	头晕、乏力,Ⅳ度骨髓抑制	4级	停药,重组人促红素纠正贫血,予重组人血小板生成素升血小板,重组人粒细胞刺激因子升白细胞,肾衰宁胶囊改善肾功能,输注红细胞悬液;好转后减量使用,早300 mg,晚150 mg	好转	很可能
	15 ^[14]	女	55	卵巢癌	300 mg,bid	血小板减少症	48 d	血小板减少	2级	根据血小板的量个性化调整奥拉帕利剂量,且服用艾曲泊帕(增加血小板生成),碳酸钙D ₃ 片	好转	肯定
	16 ^[15]	女	69	卵巢癌	300 mg,bid	免疫性血小板减少症	14 d	血小板减少,血小板相关免疫球蛋白检查呈阳性	4级	停药,予重组人血小板生成素、免疫球蛋白、艾曲泊帕、甲泼尼龙治疗	未缓解	很可能
	17 ^[16]	女	61	卵巢癌	未提及	严重叶酸缺乏	5周	血红蛋白、平均红细胞体积、血小板计数减少,血清叶酸水平低至1.6 ng/mL	4级	减量,输血,补充叶酸	好转	很可能
	18 ^[17]	女	35	乳腺癌	未提及	骨髓增生异常综合征	6个月	白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、血小板减少	2级	停药,服用阿扎胞苷,即将进行同种异体骨髓移植	未缓解	很可能
	19 ^[18]	女	58	卵巢癌	300 mg,bid	骨髓增生异常综合征	25 d	牙龈出血,全血细胞减少,血小板低至2×10 ⁹ /L	2级	减量用药13个月,出现全血细胞减少,停药并输注悬浮红细胞、新鲜单采血小板,升白细胞、补铁、升血小板等治疗	未缓解,停药47 d后死亡	很可能
	20 ^[19]	女	56	卵巢癌	300 mg,bid	免疫介导的肝损伤	3.5个月	重度急性肝细胞性肝损伤,黄疸(总胆红素11.4 mg/dL),国际标准化比值升高(2.1),右上腹轻微压痛	3级	停药,口服泼尼松60 mg/d,4周后逐渐减量	好转	很可能
肝胆疾病	21 ^[20]	女	61	卵巢囊腺瘤	400 mg,bid	免疫性肝损伤	16周	肝酶、胆红素升高	3级	停药2周,肝功能恶化,开始使用泼尼松50 mg/d,几周后开始逐渐减量	好转	很可能
	22 ^[21]	女	45	卵巢癌	300 mg,bid	肝损伤	33 d	肝酶升高	3级	停药,还原型谷胱甘肽及甘草酸二铵保肝治疗	好转	可能
	23 ^[22]	女	>60	卵巢癌	600 mg/d	肾功能不全出现进展	2个月	双下肢轻度水肿,尿素氮、肌酐升高	2级	未提及	好转	很可能
肾脏和泌尿系统疾病	24 ^[23]	女	60	卵巢癌	未提及	血清阴性关节炎	6个月	左腕关节和踝关节疼痛、肿胀、活动受限和晨僵,急性期反应物(红细胞沉降率、C反应蛋白)升高	2级	小剂量糖皮质激素和羟氯喹治疗	好转	可能

2.3 原发性疾病与用药情况

24例患者中,原发性疾病分别为卵巢癌(17例,70.83%),前列腺癌(4例,16.67%),乳腺癌(3例,12.50%)。奥拉帕利说明书推荐,片剂给药剂量为每次300 mg,每日2次;胶囊剂给药剂量为每次400 mg,每日2次。本研究中纳入患者的奥拉帕利给药剂量为40~800 mg/d,其中4例未提及给药剂量,17例按600 mg/d给药,1例按800 mg/d给药,2例低于推荐剂量(分别为

500,40 mg/d)。详见表1。

2.4 累及系统/器官与临床表现

按MedDRA 27.0版ADR术语集中的SOC对ADR进行分类,奥拉帕利所致ADR共涉及6个SOC,包括呼吸、胸廓及纵隔疾病(7例),血液与淋巴系统疾病(6例),皮肤及皮下组织类疾病(6例),肝胆疾病(3例),肌肉骨骼和结缔组织疾病(1例),肾脏和泌尿系统疾病(1例)。详见表1。

2.5 发生时间

本研究中收集了使用奥拉帕利后 ADR 的发生时间,最短为首次用药后 3 d 出现皮疹、结节性红斑,最长为用药后 13 个月发生了间质性肺炎,其中 14 例(58.33%)发生在用药后 3 个月内。详见表 1。

2.6 严重程度分级

对 24 例患者发生 ADR 的严重程度进行分级,其中 4 级 4 例(16.67%),包括呼吸、胸廓及纵隔疾病 1 例,血液与淋巴系统疾病 3 例;3 级 5 例(20.83%),包括肝胆疾病 3 例,呼吸、胸廓及纵隔疾病 2 例;其余 15 例(62.50%)严重程度分级均为 2 级。详见表 1。

2.7 临床处置与转归

纳入 24 例 ADR 患者中,20 例(83.33%)患者经停药、减量、使用糖皮质激素或对症支持治疗后均好转。1 例(4.17%)发生间质性肺炎的患者经停药并使用类固醇治疗后肺炎症状改善,但一般状况恶化,用药后 5 个月死亡。1 例(4.17%)出现免疫性血小板减少的患者经治疗后依然反复出现血小板减少。2 例(8.33%)出现骨髓增生异常综合征的患者中,1 例停用奥拉帕利 4 周后未缓解,开始服用阿扎胞苷,并将进行异体骨髓移植;另 1 例在将奥拉帕利减量并持续用药 13 个月后出现全血细胞减少,停药并输注悬浮红细胞、新鲜单采血小板,升白细胞、补铁、升血小板等治疗,但效果不佳,停药 47 d 后死亡。详见表 1。

2.8 关联性评价

采用 Naranjo's 评估量表评价 ADR 与奥拉帕利的关联性,评分标准见表 2。根据评估结果,将 ADR 与药物间的因果关系划分为肯定(总分 ≥ 9 分)、很可能(总分 5~8 分)、可能(总分 1~4 分)、可疑(总分 ≤ 0 分)4 类。通过评价,纳入 24 例患者中,结果为“肯定”的 2 例(8.33%),为“很可能”的 18 例(75.00%),为“可能”的 4 例(16.67%)。详见表 1。

3 讨论

3.1 奥拉帕利致 ADR 基本情况

本研究发现,奥拉帕利相关 ADR 患者中,女性明显多于男性,这可能与奥拉帕利获批适应证和获批时间有关,其前列腺癌适应证于 2019 年在欧盟及美国获批,而此前奥拉帕利已于 2014 年在卵巢癌、输卵管癌及乳腺癌患者中使用。纳入分析的 24 例患者中, ≥ 60 岁的老年患者居多(62.50%)。大部分患者发生 ADR 的严重程度较轻,且约有 83.33% 的患者经停药、减量、使用糖皮质激素或对症支持治疗后均好转,故认为奥拉帕利在使用过程中较安全,且耐受性较好。

3.2 ADR 与给药时间的关系

本研究中,奥拉帕利致 ADR 的发生时间跨度较大

表 2 Naranjo's 评估量表评分标准

Tab. 2 Scoring criteria for Naranjo's Causal Relationship

Assessment Scale		评分(分)		
序号	相关问题	是	否	未知
1	该 ADR 先前是否有结论性报告	+1	0	0
2	该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的	+2	-1	0
3	该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解	+1	0	0
4	该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现	+2	-1	0
5	是否存在其他原因能单独引起该 ADR	-1	+2	0
6	该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现	-1	+1	0
7	药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度	+1	0	0
8	该 ADR 是否随剂量的增加而加重,或随剂量的减少而缓解	+1	0	0
9	患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应	+1	0	0
10	是否存在任何客观证据证实该反应	+1	0	0

(用药后 3 d 至 13 个月),除 1 例间质性肺炎外,其余 23 例均发生在给药后 1 年内,特别是给药后 3 个月内(58.33%)。故建议临床加强奥拉帕利使用后的药学监护,特别是用药后的前 3 个月,以便及时发现 ADR,并采取干预措施,避免 ADR 进展。

3.3 ADR 分析

本研究中纳入病例的 ADR 涉及呼吸、胸廓及纵隔疾病,血液与淋巴系统疾病,皮肤及皮下组织类疾病,肝胆疾病等 6 个系统的疾病,其中皮肤与血液系统相关的 ADR 较常见,而肝损伤、间质性肺炎、关节炎等 ADR 在药品说明书中未提及,用药过程中需予以关注。

呼吸、胸廓及纵隔疾病:本研究中有 7 例奥拉帕利致呼吸、胸廓及纵隔系统病例,包括 6 例间质性肺炎及 1 例嗜酸粒细胞增多性肺炎,通过停药或加用类固醇激素治疗后好转。FDA 发出过警告,PARP 抑制剂可能会引起肺炎。一项关于接受 PARP 抑制剂治疗的癌症患者发生肺炎风险的随机对照试验荟萃分析指出,PARP 抑制剂增加了肺炎的发生风险,治疗组全级别肺炎的发病率为 0.79%,其中 50% 为严重 ADR,且奥拉帕利相关肺炎发生风险与剂量相关^[24]。HE 等^[25]研究了 PARP 抑制剂治疗与间质性肺炎发生的关系,指出 PARP 抑制剂特别是奥拉帕利相关的间质性肺炎报告数增加。基于 FDA 不良事件报告系统(FAERS)的研究也同样证实了奥拉帕利与间质性肺炎的发生显著相关^[24,26]。故在使用奥拉帕利的患者中有新的或加重的呼吸系统症状或胸部影像学结果异常时应尽早进行鉴别诊断和处置。

皮肤及皮下组织类疾病:本研究中纳入的奥拉帕利致皮肤及皮下组织类疾病主要包括皮疹、结节性红斑、皮肤动脉炎等,其中皮疹、结节性红斑出现较早,主要在首次用药后 3 d 至 1 个月出现,但也可能在用药较长时间(11 个月)后发生。故用药时间较长的患者如出

现皮疹等皮肤症状,仍需考虑是否为奥拉帕利所致。结节性红斑为奥拉帕利相关的罕见 ADR,是一种迟发型超敏反应的脂膜炎,临床表现为对称地发生于胫前的红斑性压痛性结节,其可能诱因包括感染、药物、妊娠、恶性肿瘤、炎症疾病等,其中约有 3%~10% 的结节性红斑由药物引起,女性的发生率高于男性^[27]。结节性红斑常具有自限性,其治疗方法主要为基于治疗基础疾病及停用致病药物的对症治疗,如抬高患肢、加压和休息,以及予非甾体抗炎药(NSAID),以减轻症状和快速缓解轻度结节性红斑,碘化钾可快速消除结节性红斑,对于 NSAID 和碘化钾无效或重度结节性红斑的患者可使用全身性糖皮质激素治疗^[28]。

血液与淋巴系统疾病:血液毒性是 PARP 抑制剂的常见 ADR,包括贫血、血小板减少、中性粒细胞减少等,一般为轻中度(1~2 级),常发生在治疗的前 3 个月,但也可能出现重度(3 级及以上)血液毒性,如骨髓增生异常综合征^[29]。本研究中纳入 2 例奥拉帕利致骨髓增生异常综合征患者的临床转归均较差,1 例停药 4 周后血液毒性仍未缓解,即将进行同种异体骨髓移植,另 1 例患者停用奥拉帕利并对症治疗后效果不明显,于停药 47 d 后死亡。已有关于 PARP 抑制剂致患者骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病的研究表明,与安慰剂相比,PARP 抑制剂增加了骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病的风险,发生率虽不高,但可能是致命的,且可能发生在数月后^[30-31]。故在服用奥拉帕利期间了解血液毒性并加强 ADR 监测尤为重要。专家建议在使用奥拉帕利的第 1 个月应每周监测全血细胞,第 1 年应每月监测。如用药期间出现 3 级以上骨髓抑制,应每周监测,直至血常规恢复正常^[32]。

肝胆疾病:本研究中纳入了 3 例奥拉帕利致肝损伤的病例,其临床表现主要为肝酶升高,可能类似于自身免疫性肝炎,应注意辨别^[19]。奥拉帕利主要通过细胞色素 P450 同工酶在肝脏代谢,会形成大量活性代谢产物。有研究推测,免疫介导的药物性肝损伤可能与药物在肝脏中的代谢过程有关,代谢过程中产生的某些产物可能会特异性地结合肝细胞上的细胞蛋白或大分子,进而触发免疫反应,导致自身抗体与肝脏特异性抗原反应,或直接对肝细胞产生毒性作用^[33]。值得注意的是,尽管奥拉帕利等 PARP 抑制剂可能导致肝损伤,但在其他研究中表现出对特定肝脏疾病的保护作用。如 MUKHOPADHYAY 等^[34]的研究表明,PARP 抑制剂可减轻由高脂肪或酒精引发的肝损伤。故奥拉帕利致肝损伤的发病机制尚需更多研究进一步验证。

肾脏和泌尿系统疾病:本研究中纳入了 1 例奥拉帕利致肾损害病例,其 Naranjo's 评估量表评估为很可能,

表明该患者出现肾功能不全进展很可能由使用奥拉帕利导致。一项来自真实世界的研究表明,PARP 抑制剂可能导致 20% 患者的肾小球滤过率短暂下降和急性肾损伤,同时有 2.2% 患者的持续、有临床意义的急性肾损伤与 PARP 抑制剂相关^[35]。基于 FAERS 数据库的研究发现,奥拉帕利导致肾功能损害的相关信号,如肾小球滤过率降低、肾肌酐清除率降低等^[36-38]。一项关于奥拉帕利在肾功能损伤患者中的药代动力学研究表明,奥拉帕利在轻度肾功能损害患者的暴露量增加了 24%,而在中度肾功能损害患者中的暴露量增加了 44%,因此在中度肾功能损害患者中使用需调整剂量,并关注其安全性,不推荐用于严重肾功能损害或终末期肾病患者^[39]。故临床医师在使用奥拉帕利时需密切关注其在肾功能方面的 ADR,谨慎用于肾功能不全患者,并定期评估患者的肾功能。

肌肉骨骼和结缔组织疾病:本研究中还纳入了 1 例奥拉帕利致关节炎的病例,患者在使用奥拉帕利 6 个月后发现关节疼痛、肿胀、活动受限和晨僵,经评估诊断为奥拉帕利致关节炎。奥拉帕利致关节炎在药品说明书中未提及,为新的 ADR。一项关于奥拉帕利片的双盲、随机、安慰剂对照临床 III 期试验结果显示,奥拉帕利组的关节痛发生率为 16%^[40]。奥拉帕利致关节炎的作用机制尚不清楚,据推测可能与免疫检查点抑制剂引起的关节炎机制类似,即与免疫系统失调,引发促炎细胞因子级联反应,B 细胞重新激活有关^[23,41]。但也有研究指出,PARP 抑制剂可减少炎性介质的产生和类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞的增殖,从而减轻肿瘤坏死因子引起的炎症反应,表明 PARP 抑制剂可能对类风湿关节炎具有治疗益处^[42]。故奥拉帕利与关节炎的相关性有待进一步研究。

3.4 药学监护要点

奥拉帕利作为首个上市的 PARP 抑制剂,被临床广泛应用,但其用药过程中的 ADR 也应引起重视。本研究中纳入 ADR 涉及多个系统/器官,且多为轻中度(1~2 级),通过停药、减量、使用糖皮质激素或对症支持治疗后均好转,整体安全性良好,但也可能出现罕见、严重的 ADR,如间质性肺炎、骨髓增生异常综合征、免疫介导的药物性肝损伤等,故临床应加强患者用药后 1 年内特别是 3 个月内的药学监护,包括患者的临床症状、全血细胞、肝功能、肾功能等检查,及时发现由药物引起的 ADR,并采取必要措施干预,以降低用药风险。

参考文献

- [1] WOLFORD JE, BAI J, MOORE KN, et al. Cost-effectiveness of niraparib, rucaparib, and olaparib for treatment of platinum-resistant, recurrent ovarian carcinoma [J]. Gynecol Oncol,

- 2020, 157(2): 500 – 507.
- [2] KAITSUMARU M, SHIOTA M, TAKAMATSU D, et al. Interstitial pneumonia after regression by olaparib for neuroendocrine prostate cancer with BRCA1 mutation: a case report [J]. *Int Cancer Conf J*, 2023, 12(2): 131 – 136.
- [3] ISHIMOTO H, SAKAMOTO N, KIDO T, et al. Drug – induced interstitial lung disease caused by olaparib: three case reports and review of the Japanese Adverse Drug Event Report database and literature [J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 289.
- [4] SAITO Y, YAMAGUCHI R, SUZUKI T, et al. Interstitial lung disease with prolonged fever that occurred during long – term administration of olaparib in a 74 – year – old ovarian cancer patient: Radiological features and considerations for preventing delayed diagnosis [J]. *Radiol Case Rep*, 2024, 19(6): 2100 – 2105.
- [5] 司倩, 毛新奇, 李文杰, 等. 临床药师参与1例前列腺癌患者应用奥拉帕利致间质性肺炎伴发热的治疗实践 [J]. *中国合理用药探索*, 2024, 21(3): 50 – 56.
- [6] 孙红玲. 奥拉帕利致嗜酸粒细胞增多性肺炎 [J]. *药物不良反应杂志*, 2024, 26(1): 53 – 55.
- [7] SEKINE M, TERUI H, FUJIMURA T, et al. Olaparib – Induced Purpuric Drug Eruption in a Patient with Castration – Resistant Prostate Cancer [J]. *Case Rep Oncol*, 2023, 16(1): 419 – 421.
- [8] IINUMA S, TAKAHASHI C, NEGISHI H, et al. Cutaneous arthritis during olaparib treatment for ovarian cancer [J]. *J Dermatol*, 2021, 48(3): e140 – e141.
- [9] FUKUI M, SHIRAISHI K, YOSHIDA S, et al. Olaparib – induced cutaneous vasculitis in a patient with recurrent ovarian cancer [J]. *Eur J Dermatol*, 2022, 32(5): 655 – 656.
- [10] SAITO M, FUJII K, BANNO H, et al. Development of Erythema Nodosum After Olaparib Treatment in a Patient with Recurrent Breast Cancer and BRCA2 Mutation: A Case Report [J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e44864.
- [11] GOU R, HORIKAWA N, KOSAKA K. Olaparib – induced cutaneous side effects in a patient with recurrent ovarian cancer [J]. *BMJ Case Rep*, 2022, 15(4): e249177.
- [12] WHEELDEN M, CREAM L, SIVIK J, et al. A Novel Adverse Event Associated with Olaparib Therapy in a Patient with Metastatic Breast Cancer [J]. *Case Rep Oncol Med*, 2018, 2018: 9529821.
- [13] 王祺茹, 左丽, 杜琼, 等. 1例奥拉帕利致IV度骨髓抑制患者的药学监护 [J]. *中国药物警戒*, 2023, 20(10): 1176 – 1180.
- [14] 王燕婷, 李一帆, 杨珺, 等. 1例铂敏感复发卵巢癌患者服用奥拉帕利致血小板减少症的药学监护 [J]. *中国药学杂志*, 2021, 56(20): 1659 – 1663.
- [15] 袁梦, 杨春艳, 武元竹, 等. 奥拉帕利致免疫性血小板减少症 [J]. *药物不良反应杂志*, 2022, 24(10): 549 – 551.
- [16] SHAMMO JM, USHA L, RICHARDSON KJ, et al. Olaparib – Induced Severe Folate Deficiency in a Patient with Advanced Ovarian Cancer [J]. *J Oncol Pract*, 2019, 15(7): 405 – 407.
- [17] SARI M, SAIP P. Myelodysplastic Syndrome After Olaparib Treatment in Heavily Pretreated Ovarian Carcinoma [J]. *Am J Ther*, 2019, 26(5): e632 – e633.
- [18] 姚海荣, 刘世凯. 奥拉帕利相关骨髓增生异常综合征 [J]. *药物不良反应杂志*, 2023, 25(11): 702 – 704.
- [19] ALSHELLEH M, PARK J, JOHN V, et al. Olaparib – Induced Immune – Mediated Liver Injury [J]. *ACG Case Rep J*, 2022, 9(1): e00735.
- [20] TUFONI M, SERENA RICCI C, ZACCHERINI G. A Case of Immune – Mediated Liver Injury Induced by Olaparib [J]. *Hepatology*, 2018, 68(5): 2039 – 2041.
- [21] 徐银莹, 姜孙旻. 奥拉帕尼片致肝损伤1例 [J]. *中国药物警戒*, 2019, 16(12): 762 – 764.
- [22] YAMANO Y, MINAKATA T, TSUJI T, et al. A Case of Recurrent Ovarian Cancer with Renal Dysfunction Associated with the Use of Olaparib [J]. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2023, 5: 51.
- [23] KOBAK S. Olaparib – related seronegative inflammatory arthritis: first report in the literature [J]. *Scand J Rheumatol*, 2021, 50(1): 74 – 75.
- [24] 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.
- [25] HE ZC, MO J, JIANG W, et al. Interstitial lung disease in patients treated with poly (ADP – ribose) polymerase inhibitors (PARPi): analysis of results from clinical trials and the FDA Adverse Events Reporting System database [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33(8): 1237 – 1246.
- [26] TIAN X, CHEN L, GAI D, et al. Adverse Event Profiles of PARP Inhibitors: Analysis of Spontaneous Reports Submitted to FAERS [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 851246.
- [27] SCHWARTZ RA, NERVI SJ. Erythema nodosum: a sign of systemic disease [J]. *Am Fam Physician*, 2007, 75(5): 695 – 700.
- [28] WEBER V, WEIMANN K, KOLM I, et al. Erythema nodosum [J]. *Z Rheumatol*, 2024, 83(8): 641 – 649.
- [29] LAFARGUE CJ, DAL MOLIN GZ, SOOD AK, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): e15 – e28.
- [30] MORICE P, 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]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(2): e122 – e134.
- [31] BRUIN M AC, SONKE GS, BEIJNEN JH, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of PARP Inhibitors in Oncology [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2022, 61(12): 1649 – 1675.