

PARP-ИНГИБИТОРЫ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ: ПРОФИЛЬ ТОКСИЧНОСТИ

Сегодня роль генетического фактора в этиологии рака яичников не вызывает сомнения. Генетические нарушения при низкодифференцированной серозной аденокарциноме яичников примерно в 50% случаев наблюдаются в виде дефицита гомологичной репарации ДНК. Около 2/3 этих случаев связано с мутацией в генах *BRCA*. Применение PARP-ингибиторов является перспективным направлением в лечении *BRCA*-ассоциированного рака яичников, и уже в ряде исследований доказано их преимущество. Но так как их используют в поддерживающем режиме, одним из основных требований, предъявляемых к этой группе препаратов, является профиль токсичности. Наиболее частые осложнения при приеме PARP-ингибиторов – тошнота, утомляемость, рвота, анемия, тромбоцитопения. Из всех PARP-ингибиторов, известных сегодня в лечении рака яичников, самым низким спектром токсичности обладает олапариб.

Ключевые слова: рак яичников, PARP-ингибиторы, токсичность.

S.V. KHOKHLOVA, PhD in medicine, O.A. SHILKINA

Blokhin Russian Oncologic Scientific Center of the Ministry of Health of Russia

PARP INHIBITORS IN OVARIAN CANCER: TOXICITY PROFILE

Today, the role of the genetic factor in the etiology of ovarian cancer is unquestionable. Genetic disorders in low-differentiated serous adenocarcinoma of ovaries in about 50 per cent of cases occur in the form of a lack of homologous DNA reparation. About 2/3 of these cases are associated with mutations in *BRCA* genes. The use of PARP inhibitors is a promising direction in the treatment of *BRCA*-mutated ovarian cancer, and a number of studies have proven their advantage. But because they are used in supporting mode, one of the basic requirements for this group of drugs is the toxicity profile. The most common complications in taking PARP-inhibitors are nausea, fatigue, vomiting, anaemia, thrombocytopenia. Olaparib has the lowest toxicity range of all the PARP inhibitors known today in the treatment of ovarian cancer.

Keywords: Ovarian cancer; PARP inhibitors; toxicity.

В России, по данным 2015 г., в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин рак яичников (РЯ) занимает 9-е место (4,4%), а в структуре смертности – 7-е место (5,6%). За 2005–2015 гг. прирост заболеваемости раком яичников в РФ составил 8,11% [1]. Таким образом, проблема лечения рака яичников по-прежнему занимает чрезвычайно важное место в клинической онкологии.

Сегодня роль генетического фактора в этиологии рака яичников не вызывает сомнения. По данным крупнейшего исследования генетических нарушений при высокозлокачественном серозном раке яичников, примерно в 50% случаев наблюдается дефицит гомологичной репарации ДНК. Около 2/3 этих случаев связано с мутацией в генах *BRCA*, причем как с герминальной мутацией, так и с соматической [2]. Белки, кодируемые геном *BRCA*, участвуют в репарации двуниевых разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации, обеспечивая целостность генома. Мутации в генах *BRCA1/2* приводят к нарушению *BRCA*-ассоциированного механизма репарации ДНК [3]. В репарации однониевых разрывов ДНК участвуют белки суперсемейства PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимераза). Наиболее изученным из них является белок PARP1. При возникновении однониевых разрывов ДНК PARP1 связывается с местами разрывов за счет так называемых «цинковых пальцев», расположенных в ДНК-связывающем домене, и одновременно синтезирует олиго- или поли(АДФ)-рибозные цепочки, ковалентно связываемые с разными акцепторными белками или с

собственной молекулой путем перемещения единицы АДФ-рибозы от NAD⁺ (окисленная форма никотинамиддениндуклеотида, кофермента, участвующего в окислительно-восстановительных реакциях). В результате в месте разрыва происходит деконденсация хроматина, что облегчает доступ ферментов репарации [4]. Блокада PARP вызывает нарушение репарации однониевых разрывов ДНК. Во время репликации ДНК они переходят в двуниевые разрывы. Восстановления двуниевых разрывов в условиях нарушения функции *BRCA1/2*, следовательно, и нарушенного процесса гомологичной рекомбинации не происходит, что ведет к генетической нестабильности клетки и в конечном итоге ее апоптозу [4]. Таким образом, применение PARP-ингибиторов является перспективным направлением в лечении *BRCA*-ассоциированного рака яичников.

В настоящее время существуют лишь общие понятия о возможных механизмах развития осложнений при использовании PARP-ингибиторов. Практически все существующие ингибиторы PARP1 являются миметиками никотинамида, т. е. ориентированы на связывание с каталитическим доменом PARP1 и конкуренцию с NAD⁺. Но соединения, ингибирующие связывание NAD⁺, имеют довольно низкую специфичность к PARP1, следовательно, они блокируют и другие ферментативные пути с участием NAD⁺. Следует отметить, что NAD⁺ является кофактором, который взаимодействует со многими ферментами, вовлеченными в ряд клеточных процессов, поэтому конкуренция с NAD⁺ может приводить к выраженной токсичности [3].

Таблица 1. Показания к назначению олапариба при раке яичников

Показания согласно FDA	Рецидивы рака яичников после 3 режимов химиотерапии при условии наличия герминальной мутации BRCA
Показания согласно EMA	Поддерживающая терапия при платиночувствительном рецидиве высокозлокачественного серозного рака яичников с герминальной или соматической мутацией BRCA 1 или 2 и объективным ответом на последнюю платиносодержащую химиотерапию
Показания согласно RUSSCO	Поддерживающая терапия при платиночувствительном рецидиве высокозлокачественного серозного рака яичников с герминальной или соматической мутацией BRCA 1 или 2 и объективным эффектом после последней платиносодержащей химиотерапии

ОЛАПАРИБ (ЛИНПАРЗА) – ПЕРВЫЙ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЙ PARP-ИНГИБИТОР

Олапариб (Линпарза) – первый пероральный PARP-ингибитор, который был одобрен в качестве поддерживающей монотерапии для лечения платиночувствительных рецидивов BRCA-ассоциированного серозного рака яичников [5]. В 2014 г. олапариб был зарегистрирован в Европе и США. Показания к его назначению у них различаются. Единственным показанием к назначению олапариба, согласно директиве FDA (Food and Drug Administration), является лечение рецидивов рака яичников, прогрессирующих после трех и более режимов химиотерапии при условии наличия герминальной мутации BRCA 1 или 2. Единственным показанием к олапарибу, согласно EMA (European Medicines Agency), является поддерживающая терапия при платиночувствительном рецидиве высокозлокачественного серозного рака яичников с герминальной или соматической мутацией BRCA 1 или 2 и объективным ответе после последней платиносодержащей химиотерапии [6]. В России олапариб был зарегистрирован в 2016 г. Единственным показанием к его назначению, согласно инструкции по медицинскому применению и рекомендациям RUSSCO, является поддерживающая терапия при платиночувствительном рецидиве высокозлокачественного (G2-G3) серозного рака яичников с герминальной или соматической мутацией BRCA 1 или 2 и объективным эффектом после последней платиносодержащей химиотерапии (табл. 1) [7].

Подтверждение эффективности олапариба основано на результатах рандомизированного исследования II фазы (Исследование 19) [8]. В Исследование 19 были включены 265 пациенток в возрасте 18 лет и старше с платиночувствительным рецидивом серозного рака яичников, фаллопиевых труб или первичного рака брюшины высокой степени злокачественности (G2–G3), которые получили два и более курса платиносодержащей химиотерапии, причем при проведении последней платиносодержащей химиотерапии отмечался объективный ответ. Пациентки были рандомизированы в отношении 1:1 в группу, получающую олапариб в дозе 400 мг (8 капсул по

50 мг) 2 р/день, и в группу плацебо. В исследование включались больные вне зависимости от наличия мутации в генах BRCA1/2. Медиана времени до прогрессирования у больных в исследуемой группе составила 8,4 мес. в сравнении с группой плацебо – 4,8 мес. (CI 0,25–0,49; $p < 0,001$). Ретроспективно у 95,8% пациентов был определен BRCA-статус (254/265), в 11 случаях из 265 данные отсутствовали. Из этих 254 случаев мутация в генах BRCA1/2 на основе опухолевых образцов и образцов крови была обнаружена у 136 из 265 пациенток (51,3%), тогда как дикий тип BRCA1/2 определялся в 44,5% случаев (118/265). У больных с мутацией в генах BRCA1/2 медиана времени до прогрессирования статистически значимо оказалась выше в группе получавших олапариб по сравнению с подгруппой плацебо: 11,2 и 4,3 мес. соответственно ($p < 0,00001$, HR = 0,18). У больных без мутации BRCA1/2 также отмечено увеличение выживаемости без прогрессирования: медиана времени до прогрессирования 7,4 мес. в группе получавших олапариб и 5,5 мес. для группы плацебо ($p = 0,0075$, HR = 0,54) [9–12].

Наиболее часто у больных с мутациями BRCA на фоне монотерапии олапарибом отмечались следующие нежелательные явления: тошнота (71%), утомляемость (52%), рвота (35%). Эти осложнения возникали в течение первых 4–8 недель лечения и были преимущественно 1-й и 2-й степени. Из нежелательных явлений 3-й и 4-й степени при терапии олапарибом преимущественно отмечались утомляемость (8%) и анемия (6%) (табл. 2).

Блокада PARP вызывает нарушение репарации одностранных разрывов ДНК, во время репликации ДНК они переходят в двустранные разрывы. Восстановления двустранных разрывов в условиях нарушения функции BRCA1/2, следовательно, и процесса гомологичной рекомбинации не происходит, что ведет к генетической нестабильности клетки и в конечном итоге ее апоптозу

У 2 пациенток (<1%) на фоне приема олапариба развился миелодиспластический синдром [13, 14].

На конгрессе ASCO в 2016 г. были представлены новейшие результаты Исследования 19. Медиана наблюдения по данному исследованию составила 5,9 лет. 15 пациенток (11%) до сих пор получают олапариб, из них 13% пациенток принимают олапариб в поддержке уже более 5 лет. Общая выживаемость (ОВ) у BRCA-мутированных пациенток раком яичников составила 34,9 мес. против 30,2 мес. (HR 0,62, 95% ДИ 0,41–0,94; $p = 0,02480$) благодаря олапарибу, при этом в 23% случаях больные после прогрессирования на плацебо получали PARP-ингибитор [15]. Анализ с исключением центров, в которых был кроссовер, подтвердил увеличение ОВ на 8,3 месяца. Никаких новых, значимо отличающихся от предыдущих, данных о безопасности олапариба получено не было. Из 32 пациентов, которые получали олапариб в течение 2 и более лет, 30 (94%) имели как минимум одно осложнение, при этом у 15 (46%) отмечалась токсич-

Таблица 2. Нежелательные явления, вызванные приемом олапариба (Исследование 19)

Нежелательное явление	Общее число пациентов, n = 136	
	Все степени, n (%)	3–4-я степень, n (%)
Тошнота	96 (71)	3 (2)
Утомляемость	73 (52)	11 (8)
Рвота	48 (35)	3 (2)
Диарея	37 (27)	3 (2)
Боль в животе	35 (26)	3 (2)
Запор	30 (22)	1 (1)
Анемия	29 (21)	8 (7)
Снижение аппетита	29 (21)	0
Головная боль	29 (21)	0

ность 3-й и 4-й степени. Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов, получавших олапариб в поддержке 2 года и более, были тошнота легкой степени (75%), утомляемость (56%), рвота (38%) и анемия (25%). В общей популяции исследования (136 пациенток) наиболее частыми осложнениями 3-й и 4-й степени при приеме олапариба были утомляемость (8%) и анемия (6%). У 34 пациенток (25%) из 136 в связи с токсичностью была редуцирована доза олапариба. Прекратить прием олапариба в связи с нежелательными явлениями пришлось 8 пациенткам (6%) из 136. Новых случаев миелодиспластического синдрома зарегистрировано не было [16].

Исследование 24 было посвящено сравнению биодоступности капсул и таблетированной формы олапариба, где на основании фармакокинетики была определена оптимальная доза препарата в таблетках 300 мг 2 р/день и по эффективности, и по приемлемой токсичности. Далее таблетированная форма олапариба стала изучаться в III фазе исследования SOLO-2 [22].

Практически все существующие ингибиторы PARP1 являются миметиками никотинамида, т. е. ориентированы на связывание с каталитическим доменом PARP1 и конкуренцию с NAD+. NAD+ является кофактором, который взаимодействует со многими ферментами, вовлеченными в ряд клеточных процессов, поэтому конкуренция с NAD+ может приводить к высокой токсичности

В марте 2017 г. на конференции Американского Общества Онкогинекологов (Society of Gynecologic Oncology, SGO) были представлены результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы SOLO-2, в рамках которого изучалась эффективность применения PARP-ингибитора олапариба (Линпарза, AstraZeneca) в качестве поддерживающей терапии у пациенток с платиночувствительными рецидивами рака

яичников. В исследование SOLO-2 были включены 295 пациенток с платиночувствительными рецидивами BRCA-ассоциированного РЯ, которые получили как минимум 2 линии платиносодержащей химиотерапии, при этом на фоне последней проведенной линии химиотерапии с использованием препаратов платины (карбоплатина или цисплатина) была отмечена частичная или полная регрессия опухоли. В течение 8 недель с момента завершения последнего курса химиотерапии больные рандомизировались в соотношении 2:1 в группу олапариба в дозе 300 мг 2 р/сут внутрь ежедневно (195 пациента) или в группу соответствующего ему плацебо (99 пациента).

Согласно результатам исследования SOLO-2, применение олапариба значительно улучшает результаты лечения пациенток с рецидивирующим раком яичников

Следует отметить, что режим дозирования и лекарственная форма олапариба, использованные в этом исследовании (таблетки 300 мг x 2 раза в день), отличаются от одобренных в настоящее время (капсулы 400 мг x 2 р/день). Лечение препаратом проводилось до выявления прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Вторичные конечные точки включали общую выживаемость (ОВ) пациенток, профиль безопасности препарата и качество жизни пациенток. По результатам исследования было выявлено, что применение олапариба значительно улучшает результаты лечения пациенток с рецидивирующим РЯ. Медиана ВБП в группе исследуемого препарата составила 19,1 мес. по сравнению с 5,5 мес. в группе плацебо (HR 0,30; p < 0,0001). При оценке данных независимыми рентгенологами были выявлены еще более выраженные различия, медиана ВБП составила 30,2 и 5,5 мес. (HR 0,25; p < 0,0001). Данные по ОВ пациенток на данный момент не представлены в связи с недостаточным количеством событий для анализа [17]. 51% пациенток были без прогрессирования в течение 18 месяцев в группе олапариба в сравнении с 16% в группе плацебо. Данные по выживаемости без прогрессирования в исследовании SOLO-2 (таблетированная форма) и Исследовании 19 представлены на рисунке.

Наиболее частыми осложнениями на фоне приема олапариба были тошнота (75,9%), утомляемость (65,6%), анемия (43,6%). При этом наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4-й степени были анемия (19,5%), нейтропения (5,1%), усталость (4,1%) (табл. 3).

Миелодиспластический синдром на фоне приема олапариба развился у 4 пациентов (2,1%).

Учитывая частоту развития осложнений на фоне приема олапариба, перед началом поддерживающей терапии пациенты должны быть осведомлены о возможном риске развития нежелательных явлений и о методах борьбы с ними. Тактика лечения возникшего осложнения зависит от

степени его выраженности. Необходимо предупредить пациента о возможности приостановки терапии или редукции дозы олапариба при развитии выраженной токсичности. Рекомендуемая редуцированная доза на 1-й уровень составляет 200 мг (4 капсулы по 50 мг) 2 раза в день, на 2-й уровень – 100 мг (2 капсулы по 50 мг) 2 р/день [5].

Тошнота и рвота – одни из наиболее частых осложнений, вызванных приемом олапариба (71 и 35% соответственно) [14]. В Исследовании 19 они были чаще легкой и умеренной степени, и только у 4% пациенток суммарно наблюдалась тошнота и рвота 3-й и 4-й степени. Первая степень данных осложнений не требует симптоматической терапии. Начиная со 2-й степени для купирования тошноты и рвоты необходимы стандартные пероральные антиэметики (метоклопрамид, прохлорперазин). Применение антиэметиков из группы антагонистов нейрокининовых рецепторов 1-го типа, таких как апрепитант, фосапрепитант, не рекомендовано. Препараты данной группы являются ингибиторами СYP3A, это может повлиять на концентрацию олапариба к плазме крови. Если стандартная антиэметическая терапия неэффективна, необходимо приостановить прием олапариба. Когда выраженность тошноты и рвоты уменьшится до ≤ 1 степени, лечение олапарибом можно возобновить в той же или в сниженной дозе [5].

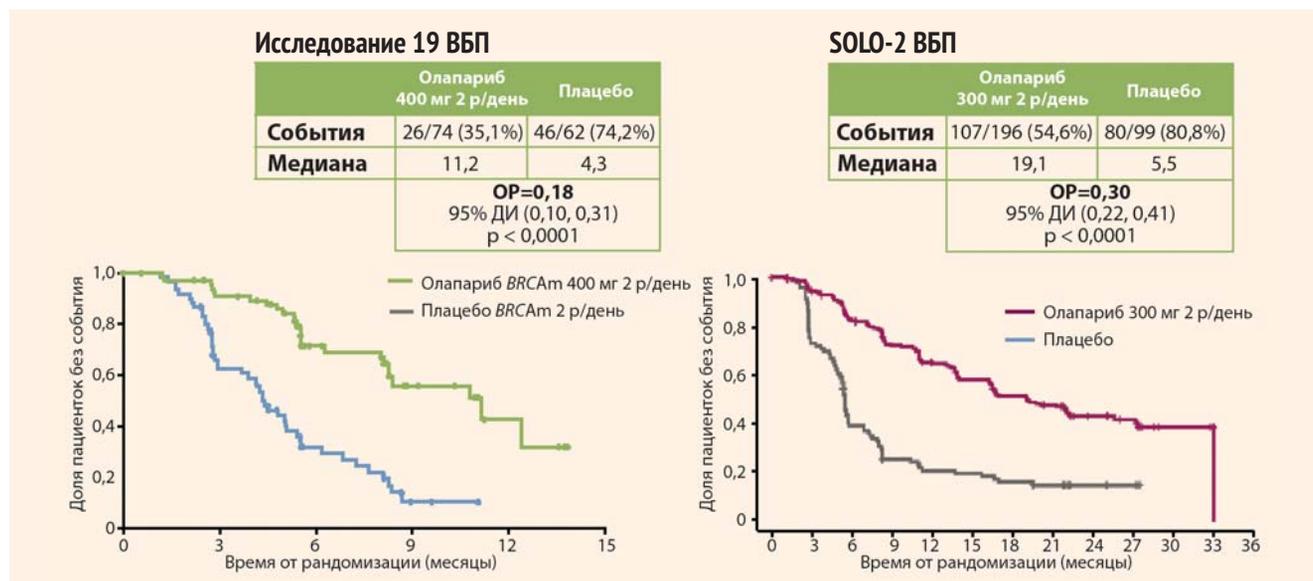
Вторым по частоте осложнением при приеме олапариба является утомляемость. Появление данного симптома может быть связано с предыдущей химиотерапией, а олапариб усиливает степень его выраженности. В Исследовании 19 утомляемость была отмечена у 52% пациенток [14]. Так же как тошнота и рвота, утомляемость чаще была выражена в легкой и умеренной степени. В случае появления утомляемости необходимо исключить иные причины данного осложнения, например анемию, инсомнию, депрессию, повышенную тревожность, гипотиреозидизм, которые требуют специфического лечения. Если причина утомляемости не установлена, то необходимо

Таблица 3. Нежелательные явления, вызванные приемом олапариба (SOLO-2)

Нежелательное явление	Общее число пациентов, n = 195	
	Все степени, n (%)	3–4-я степень, n (%)
Тошнота	148 (75,9)	5 (2,6)
Утомляемость	128 (65,6)	8 (4,1)
Анемия	85 (43,6)	38 (19,5)
Рвота	73 (37,4)	5 (2,6)
Диарея	64 (32,8)	2 (1,0)
Дисгевзия	52 (26,7)	0
Головная боль	49 (25,1)	1 (0,5)
Боль в животе	47 (24,1)	5 (2,6)
Снижение аппетита	43 (22,1)	0
Запор	40 (20,5)	0
Нейтропения	38 (19,5)	10 (5,1)
Тромбоцитопения	27 (13,8)	2 (1,0)

рекомендовать пациентам ограничивать физические нагрузки, получать адекватное питание, это приводит к накоплению энергии. Дополнительно можно назначить лечебную физкультуру. Кроме того, положительное влияние оказывает послеобеденный сон или отдых, особенно в первые 4–6 недель лечения олапарибом. Если вышеизложенные мероприятия не привели к уменьшению утомляемости, рекомендуется приостановить прием олапариба до улучшения состояния и далее возобновить лечение в прежней или редуцированной дозе в зависимости от степени выраженности данного осложнения [5].

Рисунок. Выживаемость без прогрессирования в исследовании SOLO-2 и в Исследовании 19



Для олапариба, как и для большинства противоопухолевых препаратов, характерна гематологическая токсичность. В Исследовании 19 наиболее часто из данной группы осложнений встречалась анемия (21%). В основном анемия была представлена в легкой и умеренной степени. Однако у 7% пациенток отмечена анемия 3-й и 4-й степени [14]. Для контроля показателей крови рекомендуется проведение общего анализа крови 1 раз в месяц в течение первого года приема олапариба, далее – каждые 3 месяца в случае отсутствия отклонений. Возможным методом лечения при развитии анемии является применение гемотрансфузий, что не требует временной отмены олапариба. При анемии 3-й и 4-й степени рекомендуется приостановить лечение олапарибом. Если в течение 28 дней показатели крови восстановились до анемии ≤1-й степени, поддерживающую терапию олапарибом можно продолжить, но в редуцированных дозах. В случае отсутствия восстановления показателей крови в течение 28 дней с момента отмены олапариба, а также если доза препарата уже была редуцирована до 2-го уровня, лечение олапарибом не следует возобновлять [5].

Наиболее частыми осложнениями при приеме PARP-ингибиторов являются тошнота, утомляемость, рвота, анемия, тромбоцитопения. Нежелательные явления 3–4-й степени чаще возникают при приеме нирапариба, реже – при приеме олапариба

Пациенты, которым показана поддерживающая терапия олапарибом, должны быть осведомлены о вероятности развития миелодиспластического синдрома или острой миелоидной реакции. Эти осложнения редки. Согласно Исследованию 19, они развиваются у ≤1% пациенток, получающих олапариб. При развитии подобных осложнений прием олапариба прекращается. Пациенты должны быть насторожены и в случае появления таких симптомов, как усталость, слабость, лихорадка, потеря веса, частые инфекции, частые кровотечения, одышка, появление крови в моче, обязательно связаться с лечащим врачом [5].

Кроме того, олапариб обладает фетотоксическим действием. В связи с чем он не рекомендован для применения у беременных и кормящих женщин [5].

НИРАПАРИБ

Другим ингибитором PARP, показавшим высокую эффективность при BRCA-ассоциированном раке яичников, является нирапариб. В 2016 г. на конгрессе ESMO были представлены результаты исследования NOVA – мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования 3-й фазы, которое сравнило результаты поддерживающей терапии нирапарибом против плацебо у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников. В исследование были включены 553 пациентки, которые получили не менее 2 линий платиносодержащей

химиотерапии. Пациентки были разделены на 2 когорты: с наличием герминальной мутации BRCA и без нее. В каждой когорте пациентки были рандомизированы в отношении 2:1 на группу, получающую нирапариб 300 мг в день (n = 367), и на группу плацебо (n = 179). Нирапариб показал увеличение выживаемости без прогрессирования и в группе с мутацией BRCA1/2 – 21 мес. против 5,5 мес. (HR 0,27, 95% ДИ 0,173–0,410; p < 0,0001), и в группе без мутации – 9,3 мес. против 3,9 мес. (HR 0,45, 95% ДИ 0,338–0,607; p < 0,0001).

Наиболее часто прием нирапариба осложнялся тошнотой (73,6%), тромбоцитопенией (61,3%), утомляемостью (59,4%). При этом наиболее частыми осложнениями 3–4-й степени были гематологические (тромбоцитопения – 33,8%, анемия – 25,3%, нейтропения – 19,6%) (табл. 4).

Кроме того, у 5 пациентов при лечении нирапарибом развился миелодиспластический синдром [18].

В марте 2017 г. FDA одобрило препарат нирапариб (Зеджуло) для использования в качестве поддерживающей терапии взрослых пациентов с рецидивирующим эпителиальным раком яичников и фаллопиевых труб, а также первичным раком брюшины, у которых был получен полный или частичный ответ на химиотерапию препаратами платины [19].

РУКАПАРИБ

На ESMO в 2016 г. был представлен объединенный анализ 2 исследований II фазы (исследование 10 и ARIEL2), которые изучают применение рукапариба при раке яичников. В обоих исследованиях II фазы рукапариб продемонстрировал клиническую активность при BRCA-ассоциированном высокозлокачественном раке яичников. Данные этих исследований были объединены для изучения эффективности и безопасности рукапариба у пациенток с BRCA-ассоциированным высокозлокачественным раком яичников, которые получили не менее 2 линий химиотерапии. В группу по изучению эффективности рукапариба были отобраны 106 пациенток с раком яичников с герминальной или соматической мутацией BRCA, которые получили не менее 2 линий химиотерапии, из которых не менее 2 – платиносодер-

Таблица 4. Нежелательные явления, вызванные приемом нирапариба (NOVA)

Нежелательное явление	Общее число пациентов, n = 367	
	Все степени, n (%)	3–4-я степень, n (%)
Тошнота	270 (73,6)	11 (3,0)
Тромбоцитопения	223 (61,3)	124 (33,8)
Утомляемость	218 (59,4)	30 (8,2)
Анемия	184 (50,1)	93 (25,3)
Нейтропения	111 (30,2)	72 (19,6)
Гипертензия	71 (19,3)	30 (8,2)

Таблица 5. Нежелательные явления, вызванные приемом рукапариба (исследование 10 и ARIEL2)

Нежелательное явление	Общее число пациентов, n = 377	
	Все степени, n (%)	3–4-я степень, n (%)
Тошнота	290 (76,9)	19 (5,0)
Астения/утомляемость	289 (76,7)	41 (10,9)
Рвота	174 (46,2)	15 (4,0)
Анемия	165 (43,8)	94 (24,9)
Повышение АЛТ/АСТ	156 (41,4)	41 (10,9)
Запор	150 (39,8)	6 (1,6)
Снижение аппетита	148 (39,3)	10 (2,7)
Извращение вкуса	148 (39,3)	1 (0,3)
Диарея	130 (34,5)	9 (2,4)
Боль в животе	119 (31,6)	13 (3,4)
Диспноэ	81 (21,5)	2 (0,5)
Тромбоцитопения	79 (21,0)	17 (4,5)
Повышение уровня креатинина в крови	79 (21,0)	2 (0,5)

жащие режимы. Эта группа пациентов получала рукапариб в дозе 600 мг 2 р/день. Медиана времени до прогрессирования в этой группе составила 10 мес. (95% ДИ 7,3–12,5), причем 41% пациентов в течение 1 года не имели прогрессирования заболевания. Частота объек-

тивных ответов в этой группе составила 53,8% (95% ДИ 43,8–63,5).

В группу по анализу безопасности рукапариба вошли 377 пациентов с раком яичников (62 из исследования 10, 315 – из ARIEL2), которые получали рукапариб в дозе 600 мг 2 р/день. Наиболее частыми осложнениями при приеме рукапариба были тошнота (76,9%), астения (76,7%), рвота (46,2%), анемия (43,8%), повышение уровня АЛТ/АСТ (41,4%), при этом самыми частыми нежелательными явлениями 3-й и 4-й степени были анемия (24,9%), астения (10,9%) и повышение уровня трансаминаз (10,9%) (табл. 5).

Миелодиспластический синдром был зарегистрирован в <1% случаев [20].

ВЫВОДЫ

Сопоставление профилей токсичности олапариба, нирапариба и рукапариба показало, что наиболее частыми осложнениями при приеме PARP-ингибиторов являются тошнота, утомляемость, рвота, анемия, тромбоцитопения. Нежелательные явления 3–4-й степени чаще возникают при приеме нирапариба, реже – при приеме олапариба.

Использование таргетных агентов, таких как ингибиторы PARP, в терапии рака яичников является биологически обоснованным, перспективным как с научной, так и с практической стороны [8]. При применении препаратов данной группы нужно учитывать вероятность развития нежелательных явлений. Из всех PARP-ингибиторов, известных сегодня в лечении рака яичников, самым низким спектром токсичности обладает олапариб. 

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*, 2011, 474: 609-615.
- Хохлова С.В., Горбунова В.А., Любченко Л.Н., Имянитов Е.Н. BRCA-ассоциированный рак яичников (опыт отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). *Современная онкология*, 2016, 1: 37-44.
- Малюченко Н.В., Котова Е.Ю., Кулаева О.И., Кирпичников М.П., Студитский В.М. Ингибиторы PARP1: разработка противоопухолевых препаратов. *Acta Naturae*, 2015, 7, 3(26): 31-41.
- Friedlander M, Banerjee S, Mileskin L, Scott C, Shannon C, Goh J. Practical guidance on the use of olaparib capsules as maintenance therapy for women with BRCA mutations and platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2016, 12: 323–331.
- Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Новые препараты и комбинации в лечении опухолей женской репродуктивной системы. *Практическая онкология*, 2015, 16(1): 13-20.
- Моисеев В.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». 2016. С. 131.
- Жордания К.И., Паянди Ю.Г., Гокадзе Н.Н., Калиничева Е.В. Рак яичников, мутации BRCA и ингибиторы PARP. *Онкогинекология*, 2017, 1: 37-44.
- Lederman J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366: 1382-1392.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 852–861.
- Тюляндина А.С. Существует ли персонализация лекарственного лечения в онкогинекологии? *Практическая онкология*, 2013, 14(4): 223-231.
- Тюляндина А.С. Современные тенденции в системном лечении онкогинекологических больных. *Практическая онкология*, 2013, 14(1): 43-50.
- Ledermann JA, et al. PARP-inhibitors in ovarian cancer. What are the next steps? ESMO 2016. Источник: www.esmo.org.
- Lheureux S, Bowering V, Karakasis K, Oza AM. Safety evaluation of olaparib for treating ovarian cancer. *Expert opinion. Drug safety evaluation*, 2015, 14(8): 1-12.
- Ledermann JA, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) receiving olaparib maintenance monotherapy: An interim analysis. ASCO, 2016. Abstract 5501.
- Ledermann JA, Harter P, Gourley C et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, doubleblind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1579-1589.
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Penson RT et al. Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Results from the Phase III SOLO2 study. Presented at SGO Annual Meeting on Women's Cancer 2017, March 14, 2017.
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 2016, 375(22): 2154-64.
- <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm548948.htm>.
- Kristeleit RS, et al. Clinical activity of the poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor rucaparib in patients (pts) with high-grade ovarian carcinoma (HGOC) and a BRCA mutation (BRCAmut): Analysis of pooled data from Study 10 (parts 1, 2a, and 3) and ARIEL2 (parts 1 and 2). ESMO 2016. Abstract 8560.