

Б. Винченци, Д. Сантини, А.М. Фрецца, П. Бертини, У. Веспасьяни, А. Пикарди, Дж. Тонини, Италия

Роль S-аденозилметионина в профилактике FOLFOX-индуцированной гепатотоксичности: ретроспективный анализ у пациентов с резецированным колоректальным раком, получавших адьювантную терапию по схеме FOLFOX

Гепатотоксичность развивается при применении большинства химиотерапевтических средств, при этом выраженность и тип повреждения печени зависят от используемых препаратов, дозировки и схемы лечения.

В настоящее время адьювантная химиотерапия при колоректальном раке (КРР) основана на 5-фторурациле (5-ФУ) с добавлением оксалиплатина, и оба эти препарата ассоциируются с известной гепатотоксичностью.

Развитие стеатоза, индуцированного химиотерапией, впервые было описано у пациентов с КРР, получавших химиотерапию на основе 5-ФУ [1]. На сегодня известно, что эту форму поражения печени вызывают все препараты, применяющиеся в лечении КРР, без каких-либо различий в частоте для разных схем химиотерапии. Сочетанное использование 5-ФУ и иринотекана может вызывать прогрессирование от простого стеатоза до стеатогепатита. Развитие стеатогепатита у пациентов, получавших химиотерапию до хирургического лечения, ассоциировалось с достоверным повышением 90-дневной послеоперационной летальности по сравнению с соответствующим показателем у больных, которые такой терапии не получали (14,7 vs 1,6%) [2].

В свою очередь, основной формой повреждения печени вследствие лечения оксалиплатином является дилатация синусоидов, сопровождающаяся развитием билиарных осложнений вплоть до печеночной недостаточности [3]. Оксалиплатин также может вызывать спленомегалию – потенциальную причину тромбоцитопении, персистирующей после завершения терапии препаратом [4].

Механизмы, приводящие к повреждению печени вследствие лечения 5-ФУ и оксалиплатином, до конца не изучены, тем не менее основными факторами, по-видимому, являются кислородные радикалы и истощение запасов глутатиона. Последний выступает главным протекторным агентом в печени [5].

S-Аденозилметионин (Гептрал, SAdMe) – основной донатор метиловых групп, необходимых для синтеза белков и нуклеиновых кислот. Кроме того, эта молекула также играет ведущую роль в синтезе полиаминов и является донатором цистеина, который используется для синтеза глутатиона

На экспериментальных моделях была продемонстрирована эффективность Гептрала в лечении поврежденной печени, индуцированной четыреххлористым углеродом, D-галактозаминном, парацетамолом, алкоголем и ишемией-реперфузией. В клинических исследованиях у пациентов с алкогольной болезнью печени Гептрал отсрочивал необходимость в трансплантации печени и улучшал выживаемость. Гептрал также проявлял благоприятные эффекты при внутрипеченочном холестазах, ассоциированном с беременностью, и при хронических заболеваниях печени неалкогольной этиологии. Кроме того, Гептрал продемонстрировал эффективность в лечении гепатотоксичности, индуцированной химиотерапией.

Результаты исследования, проведенного нами ранее, указали на потенциальную роль дополнительного назначения Гептрала в ведении печеночной токсичности, связанной с химиотерапией. Лечение Гептралом ассоциировалось с достоверным снижением уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) на 70%, а также с более низкой частотой отсрочивания химиотерапии и модификации дозы вследствие повышения трансаминаз [6].

Учитывая эти многообещающие результаты, мы осуществили ретроспективный анализ пациентов с резецированным КРР, получавших адьювантную терапию по схеме FOLFOX, с целью оценить эффективность Гептрала в профилактике повреждения печени, индуцированного химиотерапией. На момент проведения исследования единственным одобренным показанием для назначения S-аденозилметионина было лечение депрессивного синдрома. Рекомендованная доза препарата составляет 400 мг 2-3 р/сут; в настоящем исследовании было принято решение использовать минимальную эффективную дозу (400 мг 2 р/сут).

Пациенты и методы

В исследование включили 105 пациентов с резецированным КРР, получавших лечение в Университетском кампусе Bio-Medico (г. Рим, Италия) в период с января 2005 по декабрь 2009 года. Исходные характеристики пациентов приведены в таблице 1. Исследование было одобрено Этическим комитетом по исследованиям у человека Университетского кампуса Bio-Medico, и каждый пациент предоставил письменное информированное согласие на участие. Сорок пять пациентов, включенных в период с января 2005 по декабрь 2007 года, получали адьювантную терапию по схеме FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м² в/в, лейковорин 200 мг/м² в/в инфузионно, 5-ФУ 400 мг/м² в/в болюсно и 5-ФУ 600 мг/м² в/в в виде 22-часовой инфузии в 1-й день; лейковорин 200 мг/м² в/в инфузионно, 5-ФУ 400 мг/м² в/в болюсно и 5-ФУ 600 мг/м² в/в в виде 22-часовой инфузии во 2-й день; всего 12 циклов) без применения Гептрала. Шестьдесят пациентов, включенных в период с января 2008 по декабрь 2009 года, получали терапию по этой же схеме плюс дополнительный прием Гептрала (400 мг 2 р/сут) начиная с 1-го дня химиотерапии и до ее завершения. Сбор данных осуществляли ретроспективно из проспективной базы данных. В исследование включали пациентов с нарушенной печеночной функцией (повышением АСТ и/или АЛТ до 2,5 раз от верхней границы нормы), оцененной после резекции первичной опухоли в пределах недели до начала первого цикла FOLFOX. По другим сопутствующим препаратам, в т. ч. антиэметикам, эпозитам и колониестимулирующим факторам, и по исходному индексу массы тела различия между группами терапии отсутствовали. Пациенты с синдромом Жильбера и положительной серологией в отношении хронических инфекций HBV и/или HCV к участию не допускались. Уровни общего билирубина и печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, лактатдегидрогеназы – ЛДГ, γ -глутамилтрансферазы – γ -ГТ, щелочной фосфатазы – ЩФ) определяли до начала лечения (исходные показатели) и затем после каждого цикла химиотерапии; в обеих группах рассчитывали медианы уровней билирубина и печеночных ферментов во время лечения. Гепатотоксичностью считали первое повышение одной или обеих трансаминаз не менее чем в 2,5 раза от верхней границы нормы). Кроме того, печеночную токсичность оценивали для каждого цикла химиотерапии в соответствии с критериями NCI-CTCAE (версия 3), при этом регистрировали случаи отсрочивания курса, снижения дозы и отмены химиотерапии вследствие гепатотоксичности.

Результаты

При оценке медиан уровней общего билирубина и печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ, γ -ГТ и ЩФ) было установлено значительное их снижение в группе пациентов с резецированным КРР, которые получили 12 циклов адьювантной терапии по схеме FOLFOX с дополнительным приемом Гептрала (табл. 2, рис.). Уровни АСТ (123,87 vs 56,05 Ед./л; $p < 0,001$), АЛТ (114,48 vs 46,30 Ед./л; $p = 0,003$), общего (1,30 vs 0,8 мг/дл; $p = 0,04$) и γ -ГТ (128 vs 67 Ед./л; $p = 0,002$) были значительно ниже у пациентов, получавших Гептрал, по сравнению с таковыми у больных, которые этот препарат не принимали. Следует отметить, что различия по исходным показателям печеночной функции между группами отсутствовали.

Кроме того, у пациентов с резецированным КРР, получавших адьювантную терапию по схеме FOLFOX с премедикацией S-аденозилметионином, наблюдавшаяся гепатотоксичность была более низкой степени (по критериям NCI-CTCAE, версия 3) (табл. 3). Так, в группе с дополнительным приемом Гептрала гепатотоксичность G0 отмечалась чаще (70 vs 33%), а токсичность G3 – реже (0 vs 6%); различия по этим показателям между группами были статистически значимыми ($p = 0,002$). Случаи гепатотоксичности степени G4 ни в одной из групп не регистрировались.

Наконец, дополнительный прием Гептрала достоверно уменьшал потребность в отсрочивании курсов химиотерапии (11 vs 47%; $p < 0,0001$) и снижении дозы (3 vs 18%; $p = 0,03$) (табл. 4). Различия по частоте прекращения химиотерапии (0 с Гептралом vs 6% без Гептрала) не достигло статистической значимости.

Обсуждение

Гепатотоксичность – один из самых частых побочных эффектов, ассоциирующихся с назначением химиопрепаратов, а также основная причина снижения дозы и/или отсрочивания химиотерапии.

Для некоторых противоопухолевых средств известен характер токсического влияния на печень. 5-ФУ вызывает стеатоз печени, а оксалиплатин может обуславливать повреждение синусоидов, проявляющееся в виде дилатации последних и часто сопровождающееся билиарными осложнениями вплоть до печеночной недостаточности и узловой регенераторной гиперплазии [4, 7].

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Характеристики пациентов	FOLFOX с Гептралом	FOLFOX без Гептрала	P
Общее количество	45	60	-
Мужчины/женщины	21/24	27/33	0,977
Возраст (лет)			
Медиана	61	64	0,831
Диапазон	34-75	41-77	
Функциональный статус			
Медиана	0	0	0,910
Диапазон	0-2	0-2	
Локализация первичной опухоли			
Толстая кишка	29	41	0,834
Прямая кишка	26	19	
Стадия T			
2	3	4	0,993
3	25	34	
4	17	22	
Стадия N			
0	9	12	0,615
1	21	33	
2	15	15	
Гистологическая степень (G)			
2	13	16	0,868
3	24	35	
4	8	9	

Таблица 2. Медианы уровней билирубина и печеночных ферментов у пациентов с резецированным КРР, получавших адьювантную терапию по схеме FOLFOX

	FOLFOX без Гептрала (45 пациентов)	FOLFOX с Гептралом (60 пациентов)	p
АСТ (Ед./л)	123,87 (77,06-210,22)	56,05 (23,45-76,98)	<0,001
АЛТ (Ед./л)	114,48 (88,43-187,40)	46,30 (21,02-69,29)	0,003
ЛДГ (Ед./л)	589,00 (340,46-739,75)	421,56 (239,00-543,69)	н/з
Общий билирубин (мг/дл)	1,3 (0,98-1,92)	0,8 (0,76-1,09)	0,04
γ -ГТ (Ед./л)	128 (97,56-219,07)	67,0 (43,81-85,00)	0,002
ЩФ (Ед./л)	195 (146,03-310,45)	143,38 (98,44-177,29)	н/з

Примечание: н/з – разница статистически не значима.

Таблица 3. Гепатотоксичность в соответствии с критериями NCI-CTCAE (версия 3) у пациентов с метастатическим КРР, получавших адьювантную терапию по схеме FOLFOX

	FOLFOX без Гептрала (45 пациентов)	FOLFOX с Гептралом (60 пациентов)	p
G0	15 (33%)	42 (70%)	0,002
G1	15 (33%)	13 (22%)	
G2	12 (27%)	5 (8%)	
G3	3 (6%)	-	
G4	-	-	

Таблица 4. Изменения в лечении, потребовавшиеся вследствие гепатотоксичности, у пациентов с резецированным КРР, получавших адьювантную терапию по схеме FOLFOX

	FOLFOX без Гептрала (45 пациентов)	FOLFOX с Гептралом (60 пациентов)	p
Отсрочивание курсов	21 (47%)	7 (11%)	<0,0001
Снижение дозы	8 (18%)	2 (3%)	0,031
Отмена химиотерапии	3 (6%)	0	н/з

Примечание: н/з – разница статистически не значима.

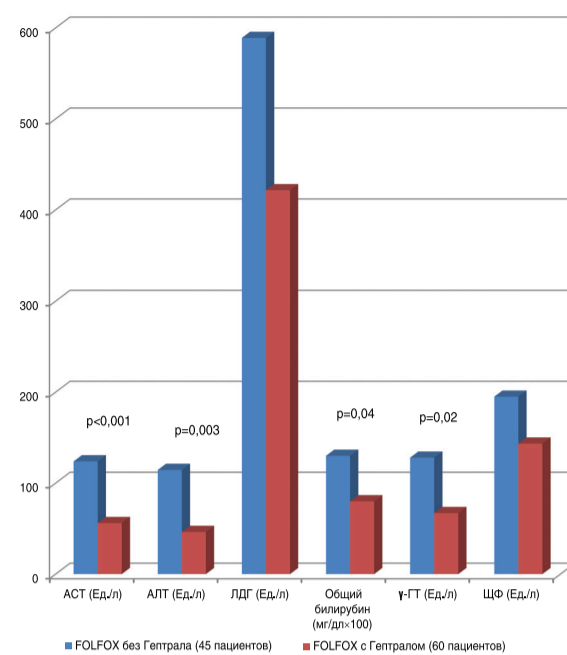


Рис. Медианы уровней билирубина и печеночных ферментов у пациентов с резектуемым КРР, получавших адьювантную терапию по схеме FOLFOX

Специфический механизм, опосредующий повреждение печени, до конца не выяснен, однако имеющиеся данные указывают на то, что первоочередная роль в этом процессе принадлежит продукции кислородных радикалов и истощению запасов глутатиона [6]. Кроме того, появляется все больше доказательств, свидетельствующих о том, что нарушенный метаболизм фолатов, выражающийся, в частности, в сниженных уровнях S-аденозилметионина, может вызывать различные формы повреждения печени [8].

При хронических заболеваниях печени неалкогольной этиологии (неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольном стеатогепатите) [9], алкогольной болезни печени [9, 10], повреждении печени, обусловленном беременностью [11, 12] или приемом парацетамола [13, 14], назначение S-аденозилметионина ассоциировалось с улучшением симптомов и биохимических показателей крови, и в настоящее время этот препарат используется в лечении вышеуказанных расстройств.

Несмотря на растущую доказательную базу высокой гепатопротекторной активности Гептрала, роль препарата в профилактике гепатотоксичности, индуцированной химиотерапией, ранее не изучалась.

Ранее в проспективном исследовании [6] мы продемонстрировали эффективность и безопасность Гептрала (400 мг 2 р/сут) в лечении печеночной токсичности у 50 больных раком, у которых этот синдром развился впервые на фоне лечения протитопухоловыми средствами. Результаты показали значительное снижение уровней АСТ, АЛТ и ЛДГ у пациентов, дополнительно получавших Гептрал, по сравнению с больными, которые этот препарат не принимали. Протекторный эффект Гептрала сохранялся и на протяжении последующих курсов химиотерапии, обеспечивая более низкую частоту отсрочивания курса и снижения дозы вследствие повышения трансаминаз. Гептрал был одинаково эффективным у пациентов с печеночными метастазами и без таковых.

В настоящем исследовании впервые было проанализировано результаты лечения 105 пациентов с КРР, которые после хирургической резекции получали адьювантную терапию по схеме FOLFOX. Шестьдесят больных принимали Гептрал 400 мг 2 р/сут, и 45 пациентов этот препарат не получали.

По сравнению с больными контрольной группы у пациентов, получавших Гептрал, были зафиксированы достоверно более низкие уровни АСТ, АЛТ, γ -ГТ и билирубина при отсутствии значимых различий по уровням ЛДГ и ЩФ. Объяснением данных результатов может служить тот факт, что уровни АСТ, АЛТ, γ -ГТ и билирубина являются более специфичными показателями функции печени, в то время как на уровни ЩФ и ЛДГ может оказывать влияние множество других факторов, особенно у больных злокачественными новообразованиями. У пациентов, получавших Гептрал, наблюдаемая гепатотоксичность была более низкой степени в соответствии с критериями NCI-CTCAE (версия 3).

При оценке изменений в лечении, потребовавшихся вследствие гепатотоксичности, было установлено значительное уменьшение случаев отсрочивания курсов и снижения дозы в группе приема Гептрала без существенных различий в отношении случаев отмены химиотерапии (табл. 3).

Ценность настоящего исследования ограничена его ретроспективным дизайном и отсутствием радиологической, хирургической и патологической оценки изменений в печеночной паренхиме, развивающихся после применения схемы FOLFOX. С этой точки зрения, огромный научный интерес будет иметь исследование с участием пациентов, которые получают неадьювантную

химиотерапию на основе FOLFOX с последующей резекцией печени по поводу метастатического КРР – в обоих случаях с сопутствующим применением Гептрала и без него.

Имеющиеся на сегодня результаты опубликованных работ указывают на эффективность Гептрала в профилактике и лечении повреждений печени, индуцированных химиотерапией. С учетом этих данных мы планируем изучить Гептрал в плацебо контролируемом исследовании III фазы.

Заявление о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. При подготовке данной статьи авторы какой-либо оплаты не получали.

Литература

1. Peppercorn P.D., Reznick R.H., Wilson P. et al. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil based therapy for advanced colorectal cancer. Br J Cancer 1998; 77: 2008-11.
2. Vauthey J.N., Pawlik T.M., Ribero D. et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol 2006; 24: 2065-72.
3. Rubbia-Brandt L., Audard V., Sartoretti P. et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2004; 15: 460-6.
4. Overmann M.J., Maru D.M., Charnsangavej C. et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. J Clin Oncol 2010; 28: 2549-55.

5. Chun Y.S., Laurent A., Maru D. et al. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. Lancet Oncol 2009; 10: 278-86.
6. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. Anticancer Res 2003; 23 (6D): 5173-9.
7. Mehta N.N., Ravikumar R., Coldham C.A. et al. Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastasis. Eur J Surg Oncol 2008; 34: 782-6.
8. Purohit V., Abdelmalek M.F., Barve S. et al. Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. Am J Clin Nutr 2007; 86: 14-24.
9. Porticasa P., Grattagliano I., Palmieri V.O. et al. Current pharmacological treatment of nonalcoholic fatty liver. Curr Med Chem 2006; 13: 2889-900.
10. Mato J.M., Camara J., Ortiz P. et al. S-adenosylmethionine in the treatment of alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre clinical trial. J Hepatol 1999; 30: 1081-9.
11. Geenes V., Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol 2009; 15: 2049-66.
12. Binder T., Salaj P., Zima T. et al. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Perinatol 2006; 34: 383-913.
13. Terneus M.V., Brown J.M., Carpenter A.B. et al. Comparison of S-Adenosyl-L-methionine (SAME) and N-Acetylcysteine (NAC) protective effects on hepatic damage when administered after acetaminophen overdose. Toxicology 2008; 244: 25-43.
14. Brown J.M., Ball J.G., Hogsett A. et al. Temporal study of acetaminophen (APAP) and S-adenosyl-L-methionine (SAME) effects on subcellular hepatic SAME levels and methionine adenosyltransferase (MAT) expression and activity. Toxicol Appl Pharmacol 2010; 247: 1-9.

Expert Opinion in Drug Safety. 2011; 10 (3): 345-349

Перевел с англ. Алексей Терещенко



ГЕПТРАЛ®

адеметионин

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ

Регистрационное удостоверение: № UA/6993/01/01, № UA/6993/02/01

Состав. 1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержит 760 мг адеметионина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 400 мг катиона адеметионина;

Лекарственная форма. Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, влияющие на систему пищеварения и процессы метаболизма. Код АТС A16A A02.

Показания. Внутрипеченочный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени; внутрипеченочный холестаз беременных; депрессивные синдромы.

Противопоказания. Генетические дефекты, которые влияют на метиониновый цикл и/или вызывают гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемии (например, недостаточность цистатионин бета-синтазы, дефект метаболизма витамина B12). Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата.

Способ применения и дозы. Лечение обычно начинают с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределять на 2-3 приема.

Таблетку препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. Если таблетки имеют иной цвет, кроме от белого до желтоватого, необходимо отказаться от их применения.

Начальная терапия.

Парентерально: рекомендованная доза составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки.

Обычная начальная доза составляет 400 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 800 мг/сут.

Перорально: рекомендованная доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки.

Длительность начальной парентеральной терапии составляет 2 недели при лечении заболеваний печени и 15-20 дней при лечении депрессивных синдромов.

Поддерживающая терапия.

По 2-4 таблетки в сутки (800-1600 мг/сут). Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально.

Побочные реакции. По данным 22-х проведенных клинических исследований лечения адеметионином побочные реакции наблюдались у 7,2% от общего числа пациентов. Наиболее часто сообщалось о тошноте, боли в животе, диарее. В клинических исследованиях сообщалось о развитии следующих побочных явлений, причинную связь которых с препаратом не всегда было возможным установить: инфекции мочевыводящих путей; спутанность сознания, бессонница; головокружение, головная боль, парестезии; приливы, поверхностный флебит; вздутие живота, боль в животе, диарея, сухость во рту, диспепсия, эзофагит, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечное кровотечение, тошнота, рвота; печеночная колика, цирроз печени; гипергидроз, зуд, кожная сыпь; артралгия, мышечные судороги; астения, озноб, реакции в месте введения, гриппоподобные симптомы, слабость, периферические отеки, гипертермия. При постмаркетинговом применении наблюдались анафилактические реакции, отек гортани, реакции в месте введения (очень редко с некрозом кожи), сыпь, ангионевротический отек.

Применение в период беременности или кормления грудью. Применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызывало каких-либо побочных реакций. Адеметионин в I и II триместре беременности следует применять только после тщательной оценки врачом соотношения польза для матери / риск для плода. В период кормления грудью адеметионин применяют только тогда, когда польза от его применения превышает риск для младенца.

Дети. Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены.

Взаимодействие. Было сообщение о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя роль адеметионина в данном случае дискутируется, следует с осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан.

Категория отпуска. По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании.

PR-UA-HEP-56(02/13)

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «Абботт Лабораториз С.А.» в Украине: 01032, г. Киев, ул. Жиланская, 110, 2 этаж тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

Abbott
A Promise for Life