

Профилактика лекарственных поражений печени у онкологических больных

Задать трудный вопрос легко.

Уистен Хью Оден

Под эгидой компании Abbott в г.Киеве (апрель 2013 г.) состоялся совет экспертов по вопросам профилактики и лечения лекарственных поражений печени у онкологических пациентов. В мероприятии приняли участие ведущие отечественные специалисты в области гастроэнтерологии, гепатологии, химиотерапии, гематологии.



Собственную позицию относительно этой неоднозначной и широко обсуждаемой проблемы представили заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор **Сергей Михайлович Ткач**; врач-химиотерапевт **Михаил Юрьевич Климанов** (Национальный институт рака, г. Киев); врач-гематолог **Евгений Викторович Кушевой** (Национальный институт рака, г. Киев); руководитель научно-исследовательского отделения адъювантных методов лечения, кандидат медицинских наук **Анна Александровна Губарева** (Национальный институт рака, г. Киев); заведующая отделением терапии Научно-практического центра профилактической и клинической медицины Государственного управления делами (г. Киев) **Лариса Александровна Луганская**; врач-химиотерапевт, старший научный сотрудник отдела механизмов противоопухолевой терапии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (г. Киев), кандидат медицинских наук **Ольга Владимировна Пономарева**; врач-гематолог, заведующая отделением радиационной гематологии Научного центра радиационной медицины НАМН Украины (г. Киев), кандидат медицинских наук **Зоя Владимировна Мартина**.

Взгляд гастроэнтеролога



Профессор **С.М. Ткач** акцентировал внимание присутствующих на актуальности проблемы токсических поражений печени.

— Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 20 лет наметилась отчетливая тенденция к увеличению числа случаев заболеваний печени: в настоящее время в общемировой популяции количество пациентов с гепатобилиарной патологией оценивают в 2 млрд, в Украине распространенность хронических гепатитов и цирроза за последние 10 лет возросла в 2,5 раза. В нашей стране на диспансерном учете состоят более 280 тыс. пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии (652 на 100 тыс. населения) и свыше 40 тыс. больных циррозом (128 на 100 тыс. населения). Лекарственно-индуцированные поражения печени представляют собой разнородную группу клинико-морфологических поражений печени в результате воздействия фармпрепаратов, доля которой в структуре гепатопатологии составляет около 5%. Это ведущая причина острой печеночной недостаточности (13–25% случаев), острого гепатита у пациентов старше 40 лет (40% случаев). Некоторые лекарственные средства при приеме в терапевтических дозах вызывают некроз гепатоцитов и характеризуются дозозависимой гепатотоксичностью (ГТ), в ряде случаев регистрируется идиосинкразия (непереносимость вне зависимости от дозы).

Дозозависимая ГТ свойственна таким препаратам:

- парацетамол (при приеме более 10 г/сут; у лиц с алкогольной зависимостью негативный эффект на печень могут оказывать и низкие дозы парацетамола);
- тетрациклины (доза свыше 4 мг/сут);
- анаболики;
- галотан (рекомендуемые перерывы между приемами — не менее 6 нед);

- метотрексат;
 - никотиновая кислота.
- Выделяют 3 типа лекарственно-индуцированных поражений печени: гепатоцеллюлярные (уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2 раза превышает норму, щелочной фосфатазы (ЩФ) — в пределах нормы, соотношение АЛТ/ЩФ >5), холестатические (АЛТ в пределах нормы, ЩФ более чем в 2 раза превышает нормальные значения, соотношение АЛТ/ЩФ <2) и смешанные (АЛТ и ЩФ >2, АЛТ/ЩФ 2–5).

Гепатоцеллюлярные поражения чаще отмечаются на фоне приема парацетамола, хлорзоксазона, кокаина, галотана, изониазида, метилдопы, ловастатина, гидралазина, кетоконазола. С учетом увеличения распространенности онкопатологии возрастает значимость проблемы

ГТ лекарственных средств, использующихся для лечения новообразований. Например, на фоне терапии 6-меркаптопурином может иметь место холестаз с желтухой или повреждение гепатоцитов, сопровождающееся повышением уровня трансаминаз, при гистологическом исследовании обнаруживаются некроз печеночной ткани и стаз желчи; зарегистрированы случаи ГТ при применении данного препарата в любой дозе, но в большей степени указанный эффект характерен для приема 6-меркаптопурина >2 мг/кг (>75 мг/м²) в сутки.

У 42–87% больных, получающих аспарагиназу, развивается холестаз с желтухой и повреждением гепатоцитов (ассоциируется с повышением концентраций печеночных ферментов, ЩФ, билирубина); у 50% пациентов диагностируется холестаз без желтухи, но с повреждением гепатоцитов; у 87% лекарственная терапия обуславливает жировую инфильтрацию печени. Нарушение функции печени с изменением уровней печеночных трансаминаз характерно для 10% пациентов, получающих блеомицин. Терапия с использованием капецитабина провоцирует появление холестатического гепатита у 20–40% больных, печеночной недостаточности — у 10%. Гепатотоксический эффект реализуют также интерлейкин-2, мелфалан, метотрексат, митоксантрон, паклитаксел.

Многие практические врачи и пациенты считают, что гепатопротекторы, особенно растительные, абсолютно безопасны и могут применяться без каких-либо ограничений, даже если их эффективность сомнительна. Между тем работы ряда исследователей (Schiano, 1998; Seeff et al., 2001; Shaw et al., 1997) доказывают противоположное: многие растительные комплексы и пищевые добавки гепатотоксичны и вступают в опасные взаимодействия с традиционными препаратами. В обзоре National Poison Information Service за 2001–2005 гг. зафиксировано 985 случаев нежелательных реакций, достоверно или предположительно связанных с использованием растительных средств; доминировали среди них поражения печени.

В американском испытании DILIN (2008), посвященном изучению факторов риска и возможных исходов лекарственно-индуцированных поражений печени, показано, что чаще всего последние были обусловлены приемом антибиотиков и нейротропных средств, развивались преимущественно у женщин (60%) среднего возраста; в 217 из 300 случаев ГТ вызывалась использованием одного лекарственного препарата. Зарегистрированы следующие исходы поражений печени: выздоровление — 75%, прогрессирование патологии — 14%, летальный исход — 6%, потребность в трансплантации печени — 3%; на исход заболевания не оказывали влияния возраст, пол и характер поражения, однако отмечалась ассоциация с наличием сахарного диабета.

Практический алгоритм выявления и предотвращения развития лекарственно-индуцированных поражений печени включает 4 шага (V.J. Navarro, 2007):

- шаг 1 — анализ симптомов (при приеме лекарственных средств необходимо обращать внимание на такие клинические признаки, как тошнота, анорексия, астения, дискомфорт в правом квадранте живота, зуд, желтуха и др., — они могут быть проявлением ГТ);
- шаг 2 — тщательное изучение анамнеза (с указанием времени начала приема фармакологических средств, режима дозирования);
- шаг 3 — отмена препаратов, предположительно реализующих гепатотоксический эффект;
- шаг 4 — оценка тяжести состояния и выбор лечебной тактики (например, интенсивная желтушная окраска кожи и слизистых оболочек требует срочной госпитализации больного в стационар для консультации профильного специалиста и уточнения причины указанного проявления).

К диагностическим критериям лекарственно-индуцированных поражений печени относят:

- прием потенциально опасных для гепатобилиарной системы лекарств в течение последних 3 мес;
- исключение злоупотребления алкоголем, острого вирусного гепатита в анамнезе;
- отсутствие серологических маркеров вирусных и аутоиммунных гепатитов;
- наличие биохимических нарушений (повышение уровня печеночных ферментов, билирубина, тимоловой пробы, диспротеинемия, гипергаммаглобулинемия);
- гистологическое подтверждение воспалительного процесса в биоптатах печени.

Основной принцип лечения лекарственно-индуцированных поражений печени заключается в немедленной отмене лекарств, обусловивших данное нарушение. В случае наличия

признаков прогрессирующего поражения печени экстренно используются специфические антидоты (например, N-ацетилцистеин при отравлении парацетамолом). Показано полноценное диетическое питание с исключением продуктов, представляющих нагрузку для печени (жареных, копченых блюд, продуктов с высоким содержанием жиров), рекомендуется ограничение потребления белка на фоне печеночной энцефалопатии.

Назначаются гепатопротекторы (адemetионин, урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды), метилпреднизолон (при дисфункции, обусловленной терапией метилдолой, нитрофурантоином, миноциклином, а также на фоне выраженной аутоиммунной патологии). Обсуждается также вопрос целесообразности применения дезинтоксикационной терапии, лактулозы.

Позиция онколога-химиотерапевта



Созвучный по тематике доклад, посвященный проблеме ГТ в онкологии, представил **М.Ю. Климанов**.

— Термином «гепатотоксичность» определяют патологические процессы, возникающие в печени, на фоне терапии лекарственными препаратами в терапевтических дозах. Диагностическая трудностью, свойственной именно онкологической отрасли, является сложность идентификации препарата, вызвавшего патологическую реакцию со стороны печени, в силу многокомпонентности терапевтических режимов (специфическое лечение, препараты сопровождения). Возникновение ГТ может потребовать отмены химиотерапии (ХТ), увеличения длительности лечения.

В соответствии с данными различных клинических исследований частота эпизодов ГТ составляет около 10%, в реальной практике данный показатель ниже (приблизительно 2%), что объясняется недостаточной информированностью медиков о проблеме ГТ и низкой настороженностью относительно изменения у онкобольных уровня печеночных ферментов и т. д.

Наряду с токсическим потенциалом препарата в реализации негативного воздействия на печень играют роль генетические факторы, исходное состояние органа, возраст (дисфункция развивается преимущественно в пожилом возрасте), пол (чаще у женщин), количество используемых медикаментов. Ни один из международных согласительных документов не содержит рекомендаций относительно ГТ; факт ее наличия оговаривается, но конкретные алгоритмы не разработаны.

Ретроспективное многоцентровое исследование по типу «случай-контроль» на модели комбинированного и комплексного лечения рака грудной железы (РГЖ), выполненное российскими учеными А.Н. Казюлиным, Л.З. Вельшером, Н.Н. Данилевской, Е.А. Мавеской, предполагало анализ свыше 4200 архивных историй болезни и 2900 амбулаторных карт больных РГЖ в 4 клиниках гг. Москвы и Самары за 1993–2003 гг.

В испытании приняли участие свыше 1600 пациенток. ГТ была зарегистрирована у 439 больных (26,7% от общего числа участниц), только у 158 из них (39%) были предприняты меры по коррекции данного состояния.

База компании GSK по тяжелым нежелательным явлениям в рамках клинических испытаний (ведется с 1952 г.) содержит более 36 тыс. сообщений о явлениях ГТ, причиной которых в 24% случаев стали антибиотики, в 10% — блокаторы H₂-рецепторов, в 8% — антагонисты 5-HT₃-рецепторов, в 8% — химиотерапевтические средства. Частота встречаемости нарушений со стороны печени у онкологических больных варьирует от 26 до 50%.

К механизмам ГТ относят:

- разрушение мембраны гепатоцита;
- разрушение актиновых волокон гепатоцита;
- повреждение транспортной помпы MRP3;
- нарушение работы цитохрома P450;
- блокирование функций митохондрий.

Практически все группы химических агентов, используемых в онкологии, в той или иной степени оказывают токсическое действие. В частности, поражения печени способны вызывать алкилирующие средства (циклофосфан, фосфамид), антимаболиты (5-фторурацил, метотрексат, гемцитабин), производные нитрозомочевины, противоопухолевые антибиотики (доксорубин, блеомицин, митомицин), таксаны, производные платины, гормональные средства. У 30% больных колоректальным раком, получающих ХТ с включением 5-фторурацила, обнаруживаются жировые включения в печени; у пациентов, принимающих метотрексат, часто выявляют фиброз печени.

В настоящее время большинство химиотерапевтов придерживаются мнения, что ГТ 0–2 ст. не является противопоказанием к проведению лечения, коррекцию доз/режимов, как правило, производят при ГТ 3–4 ст.

На базе нашей клиники было проведено исследование, цель которого заключалась в улучшении результатов ХТ и качества жизни больных РМЖ путем коррекции ГТ. Проведен анализ лечения 130 пациенток с РГЖ (возраст 38–71 год), перенесших 4–6 курсов стандартного лечения. Проявления ГТ имели место у 41 (31,5%) пациентки: I ст. — у 32 (78%), II ст. — у 8 (19,5%), III ст. — показание к незамедлительной отмене ХТ — у 1 участницы (2,4%).

Нами был разработан следующий алгоритм лечения.

1. При легкой и умеренной ГТ, не требующей отмены ХТ (АСТ, АЛТ ≤5 норм, нормальные уровни γ-глутамилтранспептидазы, γ-глобулинов) рекомендуются эссенциальные фосфолипиды перорально по 2 капсулы 3 р/день до нормализации биохимических параметров.

2. Если уровни АСТ, АЛТ, иммуноглобулинов, γ-глобулинов увеличены и составляют ≥1,5 норм, назначают кортикостероиды (преднизолон 30 мг/сут в 1-ю неделю, 20 мг/сут на 2-й неделе, 10 мг/сут на 3-й неделе) и урсодезоксихолевую кислоту (10–15 мг/кг/сут курсом 2 мес).

3. В случае выраженного гепатотоксического воздействия (уровни АСТ, АЛТ ≥5 норм, наличие признаков Hy's Rule) рациональны отмена ХТ, применение преднизолона (60–30 мг), адemetионина (400–800 мг внутривенно курсом 5 дней с переходом на пероральный прием 400 мг 2 р/сут до нормализации биохимических показателей).

! Частота возникновения ГТ в период проведения противоопухолевой терапии диктует необходимость более активных лечебных мероприятий, направленных на предотвращение данного осложнения. Проведение профилактики в группах пациентов, которые получают ХТ, ассоциирующуюся с высокой вероятностью осложнений со стороны печени, улучшит непосредственные и отдаленные результаты лечения онкопатологии.

Продолжение на стр. 28.



ГЕПТРАЛ®

Адеметионин/Адеметионін



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ

Регистрационные удостоверения: № 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. Внутривенное введение 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 применением таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределить 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, сердечно-сосудистые расстройства, зуд, кожные реакции; артралгия, мышечные судороги; астения, озноб, реакции в месте введения, гриппоподобные симптомы, слабость, периферические отеки, гипертермия.

При постмаркетинговом применении: анафилактические или анафилактические реакции, тревога, отек гортани, реакции в месте введения, ангионевротический отек, аллергические кожные реакции. Редко были сообщения о суицидальных мыслях/поведении.

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 пользы для матери/риска 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 сообщено 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.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ»: 01032, г. Киев, ул. Жилинская, 110, 2 этаж, тел.: +380 (44) 498 60 80, факс: +380 (44) 498 60 81

Abbott
A Promise for Life

Профилактика лекарственных поражений печени у онкологических больных

Продолжение. Начало на стр. 26.

Мнение гематолога



Е.В. Куцевой подчеркнул, что отношение медицинской общест-венности к проблеме ГТ двоякое: у некоторых специалистов присутствует дефицит знаний в этой области, тогда как в ряде случаев, напротив, наблюдается гиперболизация проблемы ме-диками. Как отметил докладчик, несмотря на то что ГТ не отно-сится к первостепенным трудностям в клинической практике химиотерапевта, ее развитие может обусловить драматические последствия, ценой которых являются здоровье и жизнь паци-ентов.

К сожалению, характерна для украинских реалий и ситуация отказа онколога прово-дить терапию больным с сопутствующим вирусным гепатитом. Между тем лечить таких пациентов можно и нужно, о чем свидетельствует представленный Е.В. Куцевым клини-ческий случай, посвященный лечению пациента с диффузной В-крупноклеточной лим-фомой на фоне вирусного гепатита С (ВГС).

— Пациент М., 41 год, диагноз: «Неходжгинская диффузная В-крупноклеточная лим-фома, 3А ст., средненизкая группа риска (PI=2). Хронический вирусный гепатит С (антиHCV+, РНК HCV+), фаза репликации вируса, 3 генотип, умеренная активность». Уровни трансоминаз не изменены.

В этой связи необходимо отметить, что в настоящее время роль ВГС в развитии лим-фом активно обсуждается как отечественными, так и зарубежными исследователями.

! Согласно К. Matsuo (2004), ВГС является этиологическим фактором неходжгинских лимфом. L. Anderson (2008) и L. Arcaini (2004) указывают, что среди неходжгинских лимфом наиболее часто ассоциированы с ВГС лимфома маргинальной зоны, макроглобулине-мия Вальденстрема, диффузная В-крупноклеточная лимфома; относительный риск развития диффузной В-крупноклеточной лимфомы при ВГС составляет 2,24 (S. de Sanjose, 2008). Сочетание онко- и гепатопатологии связано с определенными трудностями, поскольку неко-торые препараты, применяющиеся как стандарт специфического лечения, обладают токсич-ским влиянием на печень.

Несмотря на риск возникновения лимфоцитопении и, как следствие, иммуносуп-рессии на фоне схемы лечения, включающей ритуксимаб, мы решились на назначение пациенту терапевтического режима R-CHOP (ритуксимаб 700 мг, циклофосфан 1600 мг, винкристин 2 мг, доксорубин 100 мг), 4 курса; в качестве сопутствующей терапии после консультации врача-инфекциониста использовались адеметионин (Гептрал), тиоктовая кислота, диоксид кремния; противовирусная терапия не реко-мендована.

Анализ динамики уровня трансаминаз в процессе лечения показал существенное повы-шение данных параметров к 4-му месяцу терапии, что обусловило необходимость пере-смотрa терапевтической тактики. С помощью дополнительных диагностических исследо-ваний были исключены факторы, свидетельствующие в пользу иных гепатитов, кроме токсического. В результате мы оказались перед непростым выбором — необходимостью продолжать терапию у пациента с недоленной агрессивной лимфомой (по данным КТ и позитронно-эмиссионной терапии достигнут частичный ответ) и ВГС на фоне доста-точно значимого повышения уровня трансаминаз, которое не совсем уверенно, но трак-товалось нами как проявление токсического гепатита.

! В настоящее время выделяют несколько механизмов ГТ ВГС на фоне ХТ, среди кото-рых — усиленная репликация вируса, иммунная реактивация вируса после лечения, по-вышенная лекарственная токсичность вследствие нарушения метаболизма цитостатиков в пе-чени (K. Sidonie, 2012). Не всегда нарушения связаны только с изменением метаболизма фар-макотерапевтических препаратов в печени: на сегодня известны далеко не все аспекты взаи-модействия «лекарство — печень» в условиях опухолевого процесса.

Поскольку дальнейшее проведение ХТ было признано невозможным, пациента пере-вели на лучевую терапию, что способствовало снижению уровней печеночных фермен-тов, однако опухоль по-прежнему оставалась активной (регистрировалась остаточная ме-таболическая активность в забрюшинных лимфатических узлах). Было принято решение о проведении еще 2 курсов терапии в режиме R-CHOP (на фоне нормальных значений АЛТ и 6-кратного увеличения уровня АСТ); в результате достигнут полный ответ на лече-ние, фатальные осложнения не зафиксированы.

! Мнения ученых относительно влияния ВГС на исходы терапии больных с лимфомами противоречивы: L. Arcaini (2010) приводит сведения о снижении безрецидивной выжи-ваемости (почти в 2 раза) и общего ответа на лечение (56 vs 80% у пациентов, не имеющих по-ражения печени), тогда как D. Ennishi (2010) утверждает, что ВГС и ГТ не ухудшают прогноз лимфом.

По моему мнению, ошибочно рассматривать лекар-ственную ГТ изолированно, без учета распространен-ности опухолевого процесса, сопутствующей патоло-гии, режима ХТ, терапии сопровождения и др. Абсо-лютно неправомерно называть ГТ противопо-казанием к лечению и отправлять больного умирать домой. Нередко именно опухоль вы-ступает причиной поражения печени, и в та-ком случае назначение ХТ — оптимальный способ решения проблемы.

Нередко онкологические пациенты под-вергаются оперативным вмешательствам, предполагающим влияние средств для общего обезболивания, массивную антибиотикотера-пию и др., что также имеет следствием нега-тивное влияние на печень.

Резолюция Совета экспертов

по вопросу профилактики и лечения лекарственных поражений печени у онкологических пациентов.

24 апреля 2013 г.

При поддержке компании «Абботт» в г.Киеве прошло заседание Совета экспертов, посвященное лекарственным поражениям печени у пациентов, которым проводится химиотерапия.

Поражение печени, возникающее в результате приема медикаментов (различные типы холестатического лекарственного поражения печени), является одной из важнейших проблем медикаментозного лечения. Учитывая роль печени в метаболизме химических веществ, можно утверждать, что не существует лекарств, которые при определенных условиях не вызывали бы повреждения печени. Многочисленные данные литературы по гепатотоксическому действию практически всех цитостатических препаратов позволяют сделать вывод, что медикаментозные поражения печени — одна из важнейших проблем клинической медицины. Средства противоопухолевой химиотерапии занимают ведущее место по частоте и тяжести гепатотоксических осложнений. Статистика медикаментозных гепатитов сейчас исследована недостаточно, что обусловлено сложностью дифференциальной диагностики проявлений основного заболевания и побочных эффектов лечения. По данным разных авторов, частота медикаментозных гепатитов (гепатозов) составляет от 1 до 28 % от всех побочных эффектов химиотерапии. Так, согласно данным клиники Мейо (США), побочные эффекты лекарственных препаратов выступают в роли основной причины желтухи у 2-5 % стационарных больных. По тем же данным, 40 % гепатитов (гепатозов) у пациентов старше 40 лет и 25 % случаев fulminantной печеночной недостаточности обусловлены медикаментозной гепатотоксичностью. В Западной Европе острые лекарственные гепатиты составляют 15 — 20 % fulminantных гепатитов, в Японии — 10 %, в России — 5 %.

На данном заседании участники Совета поделились своим опытом в профилактике и лечении лекарственного поражения печени. Также были рассмотрены результаты клинических исследований.

Совет экспертов рекомендует:

1. Учитывая отсутствие стандартов диагностики и лечения лекарственного поражения печени в Украине, необходимо создать Рабочую группу в составе гастроэнтерологов, инфекционистов, химиотерапевтов, гематологов с целью разработки рекомендаций алгоритма диагностики, профилактики и лечения поражений печени у онкологических пациентов.
2. Подготовить и разослать в специализированные и общелечебные учреждения Украины Информационное письмо по проблеме гепатотоксичности у пациентов, противоопухолевую медикаментозную терапию (диагностика, профилактика, лечение).
3. Рекомендовать больным, получающим противоопухолевую химиотерапию и имеющим риск развития лекарственного поражения печени, назначение гепатопротекторной терапии сопровождения.
4. Учитывая отсутствие в Украине и в мире (на сегодняшний день) клинических рекомендаций по гепатопротекторной терапии, с целью профилактики и лечения токсических поражений печени необходимо применение препаратов с соответствующим механизмом действия, с учетом результатов имеющихся клинических исследований.

Сивак Любовь Андреевна, дмн
Ткач Сергей Михайлович, проф.
Губарева Анна Александровна, кмн
Климанов Михаил Юрьевич
Куцевой Евгений Викторович
Луганская Лариса Александровна
Мартина Зоя Владимировна, кмн
Пономарева Ольга Владимировна, кмн

Совет экспертов: Ткач Сергей Михайлович — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии НМУ им. Богomoльца; Сивак Любовь Андреевна — д.м.н., зав. научно-исследовательского отделения химиотерапии солидных опухолей Национального института рака; Губарева Анна Александровна — к.м.н., старший научный сотрудник, руководитель научно-исследовательского отделения адъювантных методов лечения Национального института рака; Мартина Зоя Владимировна — к.м.н., врач-гематолог, зав. отделением радиационной гематологии Научного центра радиационной медицины; Пономарева Ольга Владимировна — к.м.н., врач-химиотерапевт, старший научный сотрудник отдела механизмов противоопухолевой терапии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого; Климанов Михаил Юрьевич — врач-химиотерапевт, аспирант Национального института рака; Куцевой Евгений Викторович — врач-гематолог высшей категории, Национальный институт рака; Луганская Лариса Александровна — врач-терапевт, зав. отделением терапии ДУС ранее — главный онколог ДУС.

Трагические последствия характерны для приверженцев «знахарей», «целителей», нетрадиционных методов лечения. Так, причиной смерти одного из пациентов в нашей практике стал токсический гепатит, вызванный лечением болиголовом и чистотелом в до-машних условиях.

! Четких руководств относительно возможности проведения ХТ на фоне повышения уровней печеночных ферментов нет; эксперты нашего отделения в качестве предела для назначения ХТ приняли 3-кратное увеличение содержания трансаминаз.

Действенными профилактическими мероприятиями в отношении лекарственного ге-патита представляются обдуманное назначение сопутствующей терапии, цитостатичес-кая терапия с учетом органной патологии, обеспечение безопасности трансфузий, взве-шенный, а не автоматически-ремесленнический подход к диагностике.

Необходимо ли рутинное назначение гепатопротекторов пациентам с онкопатологией? Думаю, нет — с учетом полипрагмазии и ограниченной доказательной базы применение указанных препаратов наиболее рационально в качестве целевой профилактики у паци-ентов, у которых доказана лекарственная природа поражения печени (исключены другие причины). Также есть потребность в выполнении локальных испытаний с адекватным ди-зайном, оценивающих эффективность таких методов.

Длительные аргументированные дискуссии участников совета экспер-тов, в ходе которых рассматривалась проблема ГТ в когорте пациентов онкологи-ческого профиля с позиций онколога, химиотерапевта, гематолога, терапевта, гастроэн-теролога, подтверждают, что ее решение и в Украине, и в мире находится в зачаточном со-стоянии: в настоящее время отечественные врачи выбирают лечебную тактику относительно назначения гепатопротекторов на свой страх и риск, так как согласительные документы, регла-ментирующие этот момент, не разработаны.

Первоочередной задачей, которую ставят перед собой эксперты, является обобщение имеющихся в этой сфере данных с целью выработки единого подхода к гепатопротекции у онкологических боль-ных с последующим его обсуждением на законодательном уровне.

Подготовила **Ольга Радучич**



Статья опубликована под эгидой компании Абботт Лабораториз ГмбХ