

Современные подходы к профилактике и лечению гепатотоксичности у онкологических больных, получающих химиотерапию

Я порой прислушивался к печени, но моя печень молчала...

Чарльз Буковски

16 апреля при поддержке Министерства здравоохранения Украины и Национального института рака (г. Киев) и под эгидой компании **Abbott** состоялся научно-практический семинар с международным участием «Лекарственные поражения печени, индуцированные химиотерапией», который проходил в форме телемоста. Помимо киевских онкологов в семинаре приняли участие специалисты из г. Львова, Донецка, Харькова, Запорожья, Днепропетровска, Полтавы, Одессы, Ужгорода, Винницы, Луганска и Черкасс. В рамках прямого включения из г. Рима (Италия) один из ведущих специалистов в области изучения лекарственных поражений печени поделился своим опытом с украинскими врачами.



Доктор медицинских наук Бруно Винченци (Университетский госпиталь Био-Медико, г. Рим, Италия) представил украинским коллегам научные данные о связи гепатотоксичности (ГТ) и химиотерапии, о современных возможностях профилактики пораженной печени.

По его словам, помимо токсического потенциала препаратов, применяемых в терапии рака, существуют другие известные предикторы развития ГТ, которые должны быть определены еще до начала химиотерапии. Среди них такие факторы, как наличие у пациента заболеваний печени, системных сопутствующих заболеваний, вредных привычек (табакокурения и употребления алкоголя), ожирения; преклонный возраст, женский пол, прием значительного количества лекарственных препаратов. Большое внимание уделяется генетическим факторам (особенностям метаболизма лекарственных препаратов, детоксикации, функционировании транспортных систем и т.д.). Одним из важных предикторов является перенесенный вирусный гепатит С — как известно, на фоне химиотерапии возможно его возобновление, поэтому медикаментозную профилактику заболевания необходимо начинать еще до начала лечения. Возможно влияние иммунных факторов на развитие ГТ: недавно учеными была определена роль полиморфизма аллелей HLA (человеческого лейкоцитарного антигена) в индукции развития ГТ у онкологических пациентов (С. Spraggs et al., 2011), однако прогностическая ценность исследования полиморфизма HLA ограничена.

Терапия онкологической патологии может обуславливать несколько видов поражений печени, механизмы и патогенез которых к настоящему времени полностью не раскрыты. Известно, что собственно онкологическое заболевание неблагоприятно влияет на функции печени за счет повышения уровней цитокинов, высвобождения значительного количества свободных радикалов и т.д. Так, несколько лет

назад были опубликованы данные экспериментального исследования, в котором продемонстрирована репрессия цитохрома P450 под воздействием онкологического заболевания, которая, в свою очередь, будет способствовать развитию лекарственного поражения

печени. В связи с этим авторы подчеркивают, что необходимо проведение дополнительных фармакокинетических исследований *in vivo* у пациентов с распространенными формами рака (К.А. Charles et al., 2006). Кроме того, показано, что модуляция активности цитохрома P450 может быть вызвана повышением продукции IL-6, связанного с развитием острой фазы воспаления.

Помимо широко известных лабораторных маркеров, ассоциирующихся с поражением печени, таких как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и билирубин, существуют другие значимые клинические параметры, в частности гипертрофия печени, кровоток в воротной вене. Необходимо учитывать, что у примерно 3% пациентов аномальные исходные показатели АСТ и АЛТ, являющиеся специфической особенностью конкретного человека.

Говоря о токсическом потенциале химиотерапевтических средств, докладчик отметил, что каждый препарат имеет свои характерные особенности и механизмы развития ГТ. Так, терапия капецитабином или 5-фторурацилом (5-ФУ) относительно часто сопряжена с развитием гипербилирубинемии и повышением уровней АЛТ и АСТ — указанные нарушения встречаются примерно у 25% больных, получавших такое лечение. Известно, что неоадьювантная химиотерапия 5-ФУ ассоциируется с обструкцией синусоидальных капилляров или дилатационным синдромом. Оксалиплатин выводится в основном через почки, не подвергается печеночному метаболизму и реже обуславливает поражение печени, однако при развитии таких поражений их выраженность часто бывает интенсивной. Поэтому пациенты, получающие терапию с участием указанных препаратов, нуждаются в особенно тщательном мониторинге уровней печеночных маркеров, чтобы поражение данного органа было выявлено на как можно более ранних этапах. Гемцитабин может быть ассоциирован с транзиторными, но иногда выраженными повышениями уровней АСТ, АЛТ и билирубина, редко ассоциируется с ГТ. Такой препарат, как гекситиниб, приводит к повышению уровней аминотрансфераз, а также может вызывать идеосинкратическую ГТ (Р. Carlini et al., 2006).

Несколько лет назад были опубликованы данные исследования, в котором у пациентов с колоректальным раком и метастазами в печени сравнивались эффективность и безопасность резекции печени с таковыми резекции печени с предшествующей химиотерапией (J.N. Vauthey et al., 2006). Было показано, что осуществление неоадьювантной химиотерапии приводило к некоторому повышению смертности по сравнению с проведением только хирургического лечения. В группе больных, получавших химиотерапию (иринотеканом или оксалиплатином), в среднем у 20% лиц на фоне лечения развивалось поражение печени (соответственно, расширение синусоидальных капилляров либо стеатогепатит). Авторы исследования подчеркивают, что именно среди этих пациентов был отмечен достоверно более высокий уровень 90-дневной летальности после хирургического вмешательства (14,7 по сравнению с 1,6%).

При ранее развивавшейся ГТ повторные курсы химиотерапии также всегда будут сопровождаться токсическими реакциями. В этом случае замена одного препарата на другой (при их взаимозаменяемости) может помочь избежать развития ГТ.

Спленомегалия сегодня рассматривается как новый признак для определения ГТ при терапии оксалиплатином. В исследовании M.J. Overman и соавт. (2010) выявлено, что у пациентов, получавших лечение данным препаратом, наблюдалось увеличение размеров селезенки, что четко ассоциировалось с развитием синусоидального поражения и тромбоцитопенией. Определение изменений в селезенке может способствовать раннему выявлению ГТ.

В последние несколько лет показана значимая роль адеметионина (Гептрал) в профилактике и терапии лекарственных поражений печени. Данный препарат обладает следующими эффектами:

- предотвращает развитие печеночной энцефалопатии при циррозе печени;
- восстанавливает уровни глутатиона;
- предупреждает повреждение мембран гепатоцитов;
- нормализует текучесть мембраны гепатоцитов, регулирует их рост и выживаемость.

Таким образом, адеметионин обеспечивает детоксикационный, антиоксидантный, холеретический, холекинетический, антидепрессивный, нейропротекторный и регенерирующий эффекты. Данный препарат ингибирует действие активных форм кислорода и препятствует снижению уровня глутатиона, т. е. влияет на основные механизмы патогенеза ГТ.

Остаются открытыми вопросы о применении адеметионина у онкологических больных, в частности при метионинзависимых опухолях. В экспериментальных исследованиях показано, что ограничение концентрации метионина тормозило рост и даже приводило к гибели клеток некоторых опухолей. Таким образом, терапия адеметионином при таких опухолях гипотетически может повышать выживаемость клеток метионинзависимого рака. В то же время большой интерес вызывают опубликованные в прошлом году данные исследования Z. Hussain и соавт., в котором показано, что под воздействием адеметионина у высокоинвазивных клеток колоректального рака резко снижалась пролиферативная активность и изменялась кинетическая фаза клеточного цикла G2/M.

Сегодня доказано, что применение адеметионина эффективно в профилактике ГТ у больных, получающих химиотерапию. Б. Винченци представил данные собственного исследования (Vincenzi et al., 2011), в котором определялись различия в развитии ГТ у онкологических больных, получавших режим FOLFOX с добавлением адеметионина и без него. В исследовании показано, что применение адеметионина приводило к существенному уменьшению проявлений ГТ, снижению частоты отсрочек лечения (11 против 47% в исследуемой и контрольной группах соответственно) или дозировки химиопрепаратов (3 против 18%). Схожие результаты были показаны при добавлении

адеметионина (одно введение 800 мг внутривенно) к режиму бевацизумаб + XELOX. Отмечена существенная разница в необходимости отсрочки терапии (19 против 39%), уменьшения дозировки препаратов (12,5 против 44%) и прерывания химиотерапии (6 против 13%). Уровни АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и билирубина были также существенно снижены у пациентов, получивших адеметионин. Не было выявлено значительных отличий по уровням лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в группе адеметионина и контрольной группе. У больных, которых лечили адеметионином, отмечалась более низкая степень ГТ согласно оценке по шкале NCI-CTCAE (версия 3).

Завершая выступление, докладчик подчеркнул, что для прогнозирования ГТ недостаточно определения традиционных сывороточных биомаркеров, отражающих функции печени. Необходимо также учитывать клинические параметры, в том числе увеличение размеров селезенки, которое сегодня рассматривается как ценный биомаркер в прогнозировании ГТ поражения у больных, получающих химиотерапию. Актуален поиск новых методов оценки функции печени во время лечения химиотерапевтическими препаратами. Адеметионин на сегодняшний день может считаться препаратом, предотвращающим развитие ГТ; необходимо проведение дальнейших исследований для раскрытия всех его возможностей при сопроводительной терапии у онкологических пациентов.



Руководитель научно-исследовательского отделения химиотерапии солидных опухолей Национального института рака, доктор медицинских наук Любовь Андреевна Сивак рассмотрела современные взгляды на причины, механизмы развития, профилактику и лечение ГТ, вызванной химиотерапией.

Докладчица напомнила, что неспецифичность действия химиопрепаратов ассоциируется с поражением клеток не только опухоли, но и нормальных тканей, что обуславливает появление осложнений. Развитие токсических реакций значительно снижает эффективность лечения, поскольку требует уменьшения дозы химиопрепаратов, увеличения интервалов между курсами терапии, а это, в свою очередь, повышает вероятность сохранения резидуального клеточного клона опухоли.

Под лекарственными поражениями печени рассматриваются морфологические и функциональные изменения печеночной ткани, вызванные приемом медикаментов в неправильной дозировке, а также при применении их в терапевтической дозе. По данным клинических исследований, частота лекарственных поражений печени колеблется от 10 до 80%, однако официальная статистика отсутствует (во многом в связи с затрудненностью дифференциальной диагностики ГТ).

К настоящему времени достаточно хорошо изучены причины гепатотоксического воздействия цитостатиков и других препаратов, используемых в терапии рака. Так, алкилирующие агенты (циклофосфан, ифосфамид, хлорамбуцил и др.) могут приводить к развитию центрлобулярного или перипортального повреждения, вызывать холестаз. Кроме того, при применении алкилирующих агентов на фоне холестаза может развиваться воспаление. Антиметаболиты (5-фторурацил, 6-меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин) ассоциируются с веноокклюзионной болезнью, холестазом и прямым цитотоксическим повреждением гепатоцитов. Производные нитрозомочевины вызывают истощение внутрипеченочных запасов глутатиона, что, в свою очередь, увеличивает риск окислительного повреждения печени. Применение противоопухолевых антибиотиков (доксорубин, блеомицин, митомицин и др.) приводит к повреждению мембран гепатоцитов и образованию свободных радикалов. Интерфероны, интерлейкины индуцируют активацию Т-киллеров и цитокинов, а также прямое токсическое повреждение клеток печени. Гормональное лечение (тамоксифеном, антиандрогенами) может приводить к развитию холестаза. Таргетная терапия в ряде случаев ассоциируется с синусоидальной дилатацией (P.D. King et al., 2001).

В целом, сегодня выделяют три механизма развития лекарственных поражений печени:

- прямое токсическое воздействие препарата на гепатоциты;
- токсический эффект метаболитов лекарственных средств;
- иммуноаллергическое поражение печени.

Диапазон клинических проявлений лекарственных поражений печени разнообразен: от небольшого повышения уровня аминотрансфераз, не сопровождающегося развитием клинической симптоматики, до стремительного развития гепатитов и цирроза печени. Клинические проявления ГТ поражения могут быть схожими с таковыми почти всех существующих заболеваний печени. Лекарственные

гепатиты, которые сопровождаются желтухой, могут протекать по цитолитическому, холестатическому или смешанному варианту. В ряде случаев развивается псевдохирургическая симптоматика (боли в животе, желтуха, лихорадка, увеличенный желчный пузырь).

Как известно, согласно шкале осложнений противоопухолевой терапии специалисты ВОЗ выделяют четыре степени интенсивности поражения печени (I-IV). При нарушениях III-IV степени выраженности, когда отмечается значительное ухудшение самочувствия и побочные реакции могут представлять угрозу для жизни больного, необходимо симптоматическое лечение, отсрочка или снижение дозы химиопрепаратов.

С целью уменьшения токсического воздействия химиопрепаратов на жизненно важные органы, улучшения результатов химиотерапевтического лечения и качества жизни онкологических больных применяется терапия сопровождения, разработке новых подходов к которой в последние годы уделяется особое внимание. Терапия ГТ предполагает воздействие сразу на целый ряд патологических процессов и включает:

- профилактику разрушения структурных компонентов печени путем стабилизации мембранных компонентов гепатоцитов и предотвращения накопления липидов в их цитоплазме;
- снижение степени выраженности воспалительных и иммунологических реакций и нормализации окислительно-восстановительного баланса в гепатоцитах;
- подавление избыточной продукции коллагеновых волокон путем воздействия на процессы фиброгенеза.

В тяжелых случаях ГТ (при наличии выраженного гепатита, иммуноопосредованных реакций) возможно назначение глюкокортикостероидов.

В настоящее время для улучшения функции печени применяются лекарственные средства природного происхождения – эссенциальные фосфолипиды, аминокислоты и их дериваты, витамины, витаминоподобные препараты и др. Адеметионин представляет собой физиологический метаболит, дефицит которого наблюдается при всех патологических состояниях печени, в том числе при лекарственной ГТ у онкологических больных. Для адеметионина характерна высокая скорость ответа на терапию. По данным G. Fiorelli (1999), при применении адеметионина у пациентов (n=640) с циррозом печени в суточной дозе 800 мг внутривенно в течение 15 дней биохимический ответ на терапию уже на 7-е сутки был отмечен у 43% больных, а к окончанию курса – у 62% пациентов. Кроме того, у 69% лиц проведенное лечение вызывало уменьшение астенизации и кожного зуда.

В открытом рандомизированном исследовании, в котором участвовали пациенты со стеатогепатитом, показано, что при применении адеметионина (Гептрал) в течение 4 мес эффективность терапии в группах, получавших перорально суточные дозы, соответственно, 1200 и 800 мг (в 3 приема), к концу курса оказалась сопоставимой. В то же время в группе, получавшей адеметионин в дозировке 1200 мг, клинический эффект (нормализация уровней печеночных маркеров) наступал быстрее. Немаловажно, что достигнутый эффект сохранялся в обеих группах и через 6 мес после окончания лечения, что свидетельствует о пролонгированном действии препарата.



Руководитель научно-исследовательского отделения адьювантных методов лечения Национального института рака, кандидат медицинских наук Анна Александровна Губарева представила результаты научно-исследовательской работы, проведенной на базе отделения в 2011-2013 гг. и посвященной терапии сопровождения химиотерапевтического лечения больных раком грудной железы (РГЖ) с учетом клинико-лабораторных факторов прогноза токсичности.

По ее словам, химиотерапию получают 85,4% пациенток с РГЖ. В настоящее время наиболее часто используемой схемой является FAC, которая по токсичности сопоставима с большинством схем полихимиотерапии, применяемых в онкологии. Известно, что токсичность консервативного лечения РГЖ существенно повышается с увеличением количества получаемых препаратов, в то же время уровень объективного ответа опухоли при многокомпонентных схемах становится выше. По мнению исследователей, определение факторов прогноза токсичности стандартной химиотерапии у больных РГЖ может существенно улучшить результаты лечения.

В исследовании принимали участие 146 пациенток с РГЖ I-IV стадии в возрасте от 27 до 72 лет (средний возраст 49,8±9,8 года). Всем больным было проведено 4-6 курсов полихимиотерапии по стандартным схемам FAC, AT, PT и VP (всего 778 курсов). Проявления токсичности химиотерапии исследовали на 7-й, 14-й и 21-й день каждого курса химиотерапии по критериям NCI-CTC.

В общей группе пациенток отмечена умеренная (I-III) степень токсичности по шкале NCI-CTC. Доминировали проявления гастроинтестинальной (74,3% случаев) и печеночной токсичности (16,1% случаев); также имела место кардиоваскулярная (9,8% случаев) и гематологическая (1,6% случаев) токсичность.

Исследователями были выделены следующие факторы прогноза ГТ: возраст ≥50 лет, наличие хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей, предшествующее специализированное лечение (≥3 курсов полихимиотерапии), повышенный исходный уровень АЛТ, АСТ и общего билирубина.

На основании этих факторов была определена группа больных с высоким риском проявления ГТ, в которой отмечена умеренно-высокая (II-IV) степень токсичности (по шкале Common Toxicity Criteria NCI). При этом выраженность гастроинтестинальной (80,5%), печеночной (45,9%) кардиоваскулярной (39,2%) и гематологической (36,5%) токсичности в этой группе была резко повышена по сравнению с таковой в общей группе пациентов.

Разработан алгоритм профилактики и лечения ГТ, развивающейся на фоне химиотерапии, в основу которого положены разные режимы применения гепатопротектора (адеметионина) в зависимости от выраженности токсических проявлений по шкале CTC NCI:

- при 0 степени выраженности токсичности (АЛТ, АСТ и общий билирубин в пределах нормальных показателей) рекомендуется назначение адеметионина (Гептрала) по 400 мг в день перорально на весь период химиотерапии;
- при I-II степени токсичности (АЛТ, АСТ ≤5 норм, нормальный уровень общего билирубина) рекомендуется адеметионин по 400-800 мг перорально 2 раза в день до нормализации показателей, в течение не менее 2 нед;
- при I-II степени токсичности (АЛТ, АСТ ≤5 норм, общий билирубин ≥1,5 норм) показан преднизолон по 30 мг/сут внутримышечно в 1-ю неделю, по 20 мг/сут внутримышечно или перорально – во 2-ю неделю, по 10 мг/сут перорально – в 3-ю неделю, а также адеметионин по 800 мг 1-2 раза в день внутривенно 3-5 дней, затем перорально в течение 2 и более месяцев;
- при III-IV степени токсичности (АЛТ, АСТ ≥5 норм, любое повышение билирубина) показаны редукция доз или отмена химиотерапии, а также прием преднизолона по 60-30 мг/сут с постепенным снижением дозы и адеметионина по 800-1600 мг/сут внутривенно в течение 5 дней, затем по 400 мг 2 раза в день перорально до нормализации биохимических показателей.

Указанный алгоритм применялся в рамках сопровождающей терапии в основной группе больных. В контрольную группу вошли пациенты, не получавшие сопровождающей терапии гепатопротектором либо получавшие гепатопротекторы других групп. Показано, что профилактическая терапия адеметионином приводила к снижению проявлений ГТ (39,2% в основной группе против 75,0% в контрольной). Кроме того, степень выраженности токсичности в основной группе была намного ниже – III степень ГТ, требующая редукции доз химиопрепаратов и специального лечения отмечалась исключительно в контрольной группе (7 случаев; 12,9%; p<0,05).

Вследствие обеспечения низкой токсичности путем применения адеметионина была достигнута возможность придерживаться оптимального режима химиотерапии без необходимости отсрочки или редукции доз. В результате количество объективных ответов (частичных и полных) на лечение у больных РГЖ удалось увеличить с 29,4 до 47,7%. Этот результат свидетельствует о возможной роли гепатопротекторной терапии в обеспечении общего успеха лечения.

Таким образом, профилактическая гепатотропная терапия предупреждает постхимиотерапевтические изменения структуры печени, улучшает переносимость лечения и обеспечивает более высокое качество жизни пациентов, получающих химиотерапию (в том числе за счет антидепрессивного действия препарата Гептрал).

Представленные в рамках мероприятия научные данные свидетельствуют о значимой роли гепатопротекторной терапии не только в профилактике лекарственных поражений печени, индуцированных химиопрепаратами, но и в обеспечении общего успеха лечения рака – за счет снижения частоты отмены терапии или редукции доз.

В заключение приятно отметить высокий организационный уровень проведения мероприятия и тот факт, что телемост символически объединил специалистов-онкологов из 13 городов Украины. Участники обменялись профессиональными вопросами и мнениями, а также выразили веру в то, что гуманность, общечеловеческие ценности и высокий профессионализм позволят преодолеть любые сложности как медицинского, так и геополитического характера.

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото автора