

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственные поражения печени или гепатотоксичность – патологические процессы, которые развиваются в печени при применении лекарственных агентов в терапевтических дозах.

II. ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ

1. Токсический потенциал лекарства
 - реактивные метаболиты
 - митохондриальные эффекты
 - истощение детоксицирующих молекул (глутатиона) и т.д.
2. Генетические факторы
 - метаболизм лекарств
 - детоксикация
 - транспорт и т.д.
3. Факторы окружающей среды
 - исходное состояние функции печени
 - возраст
 - пол
 - количество принимаемых лекарств
 - фоновые системные заболевания

III. ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ

Диагностика лекарственного поражения печени часто затруднена и основывается на следующих принципах:

- а) тщательный сбор информации о принимаемых препаратах, включая дозировку и длительность приема,

б) исключение вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита и других патологических состояний требует выполнения комплекса лабораторных и инструментальных методов диагностики, при этом всегда необходимо помнить о возможности наложения действия лекарства на уже имеющееся заболевание печени,

с) динамический морфологический контроль.

Однако морфологическое исследование печени удаётся провести далеко не всем онкологическим больным. Поэтому, для проведения дифференциальной диагностики и определения формы патологии печени анализируются лабораторные показатели, по которым можно судить о тяжести патологического процесса в печени, прогнозировать течение заболевания, а также оценить эффективность проводимой терапии.

В 1989-1990 г. Советом международных медицинских научных организаций (CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences) были предложены критерии для диагностики повреждения печени лекарственной этиологии, которые не подразумевают ни морфологического, ни специального инструментального исследования. Эти критерии до настоящего времени не изменены и широко используются в практике врача-онколога при первичной диагностике гепатотоксичности:

- **Гепатоцеллюлярный тип повреждения печени** (отечественный термин – печёночный цитолиз) – повышение АЛТ $> 2 \times$ ВГН либо повышение АЛТ $> 2 \times$ ВГН сочетается с повышением ЩФ, но при этом соотношение АЛТ/ЩФ составляет не менее 5. При вычислении соотношения АЛТ и ЩФ учитываются не абсолютные значения активности ферментов, а их относительные к высшей границы нормы (ВГН) величины. Этот тип лекарственной гепатотоксичности встречается в 2/3 случаях.
- **Холестатический тип повреждения печени** – изолированное увеличение ЩФ $> 2 \times$ ВГН либо АЛТ/ЩФ < 2 ,
- **Смешанный тип повреждения печени** – повышение АЛТ (АЛТ $> 2 \times$ ВГН) и ЩФ, причём соотношение АЛТ/ЩФ $> 2 < 5$.
- **Острое повреждение печени** – изменения печёночных тестов нормализуются менее чем за 3 месяца,
- **Хроническое повреждение печени** – (не путать с хроническими заболеваниями печени, диагностика которого требует морфологической верификации) изменения печёночных тестов нормализуются более чем за 3 месяца.
- **«Изменение уровня печёночных тестов»** – этим термином определяют изолированное повышение активности АЛТ, ЩФ, уровня общего билирубина даже более чем вдвое от ВГН, либо сочетанное повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ или уровня общего билирубина, при котором уровень АЛТ $< 2 \times$ ВГН

Повышение активности aminотрансфераз (АЛТ) в 1,5-5 раз по сравнению с верхней границей нормы рассматривается, как умеренная гиперферментемия, в 6-10 раз – как гиперферментемия средней степени, и более чем в 10 раз – как высокая. При лекарственно-индуцированных заболеваниях печени повышение АЛТ является наиболее чувствительным тестом ранней диагностики, чаще отмечается умеренное повышение уровня aminотрансфераз. При митохондриальных гепатоцитопатиях значительно повышается активность аспартатаминотрансферазы (АСТ). При коэффициенте де Ритиса (АСТ/АЛТ) меньше 1 повышение трансаминаз трактуется как воспалительный тип ответа, больше 1 – как некротический тип. При благоприятном течении активность АЛТ нормализуется в течение нескольких недель после отмены гепатотоксичного препарата. Повторное или прогрессирующее повышение активности aminотрансфераз свидетельствует о прогрессировании заболевания.

В настоящее время также используются критерии гепатотоксичности Национального института изучения рака (NCCN, CTC) США.

Критерии гепатотоксичности (NCCN, CTC)

Параметр	Степени гепатотоксичности			
	I	II	III	IV
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	< 2,5 раз выше нормы	2,5-5 раз выше нормы	> 5-20 раза выше нормы	> 20 раза выше нормы
Билирубин	1,5 раза выше нормы	> 1,5-3 раза выше нормы	> 3-10 раза выше нормы	> 10 раза выше нормы
Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)	< 2,5 раз выше нормы	> 2,5-5 раза выше нормы	> 5-20 раза выше нормы	> 20 раза выше нормы
АСТ	< 2,5 раз выше нормы	2,5-5 раза выше нормы	> 5-20 раза выше нормы	> 20 раза выше нормы
АЛТ	< 2,5 раз выше нормы	2,5-5 раза выше нормы	> 5-20 раза выше нормы	> 20 раза выше нормы
Гипоальбуминемия	> 3 г/дл	3-2 г/дл	< 2 г/дл	–
МНО*	> 1-1,5	> 1,5-2,0	> 2,0	–
Дисфункция/печеночная недостаточность	Нет	Нет	Астериксис (порхающий тремор)	Энцефалопатия или кома
Портальный кровоток	Норма	Снижен	Реверсивный/ретроградный кровоток	-

* Cancer Therapy Evaluating Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events. Ver.3.0 (CTCAE). March 31, 2003. <http://ctep.cancer.gov>

IV. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований демонстрируют терапевтический эффект при лекарственно-ассоциированных заболеваниях печени некоторых препаратов из группы гепатопротекторов. Само понятие «гепатопротекторы» достаточно произвольно трактуется разными специалистами. В наиболее распространенном понимании – это класс препаратов, которые независимо от механизма действия повышают функциональную способность клеток печени к синтезу, детоксикации и выведению различных биологических продуктов, поддерживают устойчивость гепатоцитов к различным патогенным воздействиям. Цель назначения гепатопротекторов при лекарственно-индуцированных заболеваниях печени – восстановление и/или поддержание гомеостаза печеночных клеток. Гепатопротекторы – это разнородная группа лекарственных средств, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов. Гепатопротекторы повышают устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливают ее детоксикационную функцию путем повышения активности ферментных систем (включая цитохром P450 и другие микросомальные энзимы), а также способствуют поддержанию функций гепатоцитов на фоне приема лекарственных агентов.

Выбор гепатопротектора должен основываться в первую очередь на принципах доказательной медицины. Согласно результатам ряда работ, с точки зрения доказательной медицины к числу наиболее эффективных гепатопротекторов относится S-аденозил-L-метионин.

Это физиологический метаболит, дефицит которого наблюдается при всех патологиях печени, в том числе при лекарственной гепатотоксичности у онкологических больных, выполняет важную роль в метаболических процессах (транسمетилирование, транссульфирование, аминопропилирование) и обеспечивает следующие эффекты в организме: детоксикационный, антиоксидантный, холеретический, холекинетический, антидепрессивный, нейропротективный, регенерирующий.

- Рациональный подход предупреждения гепатотоксичности лекарственных агентов при невозможности их отмены – предшествующее и/или одновременное назначение препарата Гептрал, что позволяет у многих пациентов проводить полноценные протоколы химиотерапии (препаратами с высоким профилем гепатотоксичности без снижения доз или сокращения продолжительности терапии),
- Назначение Гептрала «по факту печёночной токсичности» целесообразно для препаратов с низкой вероятностью развития гепатотоксических реакций (табл. I). Стандартная схема применения адеметионина (гептрала) предусматривает двухэтапный курс лечения. На первом этапе, для достижения быстрого и стойкого результата, препарат вводят внутривенно капель-

но или струйно медленно в высокой дозе 1600 мг/сут (до устойчивой нормализации функционального состояния печени, обычно 2-3 недели), с последующим переходом на оральный приём в стандартной (800 мг/сут) или высокой (1600мг/сут) дозе.

- При хронической печеночной недостаточности в период ремиссии необходимо принимать курсовые дозы Гептрала 400-800-1600 мг/сутки, которые можно повторять (продолжительность курса лечения определяется врачом индивидуально).
- Следует отметить, что назначение адеметионина патогенетически обосновано при затяжном течении лекарственного гепатита даже в отсутствие клинко-биохимического синдрома холестаза. Курсовые дозы гептрала 400-800 мг/сут, продолжительность курса не менее 30 дней. С целью повышения биодоступности рекомендуется принимать препарат между приемами пищи. Максимальный курс приема не ограничен. При необходимости возможно продление или повторение курса. Гептрал не обладает серьезными побочными эффектами. Возможно применения гептрала как в монорежиме, так и в сочетании с УДХК (урсодезоксихолевой кислотой) по 10-15 мг/кг в сутки до разрешения холестаза.
- Несмотря на современные возможности лечения гепатотоксичности, могут быть клинические ситуации, требующие редуции дозы химиопрепаратов (табл. 2 и 3).

Таблица. I. Предсказуемая гепатотоксичность противоопухолевых препаратов.

Препараты	Частота гепатотоксичности (%)
цитарабин	44-100%
флуорозедоксиуридин	42-100%
оксалиплатин	до 80%
CMF (циклофосамид+метотрексат+5фторурацил)	до 77%
нитрозомочевина	15-67%
таксаны, фторпиримидины, иринотекан	до 47%
гемтузумаб	31%
метотрексат	10-30%
пентостатин	19%
препараты платины	до 15%
аналоги цитидина (гемцитабин)	до 10%
винкаалколоиды	до 7-8%
антрациклины	до 5%

Таблица.2. Редукция дозы химиопрепаратов в зависимости от уровня биохимических показателей.

Уровень биохимических изменений	Тактика
Общий билирубин >1,2 до 2,5 Н Трансаминазы >2 до 5 Н	Уменьшение дозы антрациклинов на 50%, других цитостатиков – на 25%
Общий билирубин >2,6 до 5 Н Трансаминазы >5 до 10 Н	Уменьшение дозы антрациклинов на 75%, других цитостатиков – на 50%
Общий билирубин >5 Н Трансаминазы > 10 Н	Отмена противоопухолевой терапии

Таблица.3. Препараты требующие обязательной редукции дозы при развитии гепатотоксичности.

Доцетаксел, Эрлотиниб, Гемцитабин, Иматиниб, Иринотекан, Паклитаксел, Сорафениб, Топотекан, Винорельбин
--

V. ТЕРАПИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Печеночная энцефалопатия – комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печёночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови.

Классификация печёночной энцефалопатии (ПЭ) в зависимости от причин её развития можно представить следующим образом:

- А.** ПЭ в результате острой печёночной недостаточности
- В.** Портосистемное шунтирование в отсутствие цирроза печени
- С.** ПЭ у больных циррозом печени

Формы ПЭ при хронических заболеваниях печени

- Минимальная (ранее носившая название латентной ПЭ)
- Хроническая персистирующая
- Хроническая рецидивирующая

Необходимо подчеркнуть особую важность своевременного распознавания и лечения **минимальной печёночной энцефалопатии (МПЭ)**, которая отмечается у 32% – 85% пациентов:

- во-первых, МПЭ может быть стадией, которая является предвестником последующего развития клинически выраженной печёночной энцефалопатии;
- во-вторых, психомоторные нарушения, обнаруживаемые при МПЭ, оказывают отрицательное влияние на качество жизни пациентов.

Диагностика печёночной энцефалопатии основывается на оценке: клинического статуса пациента – сознания, интеллекта, поведения, нейромышечных нарушений (табл.4); когнитивного статуса, неврологических исследований (ЭЭГ), лабораторных тестов для выявления провоцирующего фактора – анемии, уровня креатинина, показателей трансаминаз и др.

Терапия печёночной энцефалопатии осуществляется по ступенчатой схеме:

1. Устранение этиологического фактора поражения печени
2. Устранение провоцирующих и отягощающих факторов печёночной энцефалопатии
3. Санация кишечника проводится для удаления азотсодержащих субстанций
4. Диетотерапия направлена на устранение процессов катаболизма, уменьшение образования аммиака в толстой кишке, чтобы снизить степень выраженности гипераммониемии:
 - ограничение поступления белка с пищей (до 1-1,5 г/кг), который в рационе больного должен быть представлен белками растительного происхождения;
 - энергетическая ценность пищи (1800-2500 ккал/день) должна обеспечиваться адекватным поступлением жиров (не менее 70-140 г) и углеводов (до 280-325 г), т.к. углеводы обеспечивают уменьшение концентрации аммиака и триптофана в плазме;
 - назначение пациенту постельного режима способствует уменьшению образования аммиака в мышцах.
5. Медикаментозная терапия – все применяемые лекарственные средства можно разделить на несколько групп:
 - препараты, уменьшающие образование и абсорбцию аммиака и других токсинов, образующихся в толстой кишке (лактuloза, антибиотики);
 - препараты, связывающие аммиак в крови (натрия бензоат и натрия фенилацетат) с образованием гиппуровой кислоты. Другим механизмом действия, по-видимому, является активирование ими обмена глутамат/бензоат в перивенозных гепатоцитах;
 - препараты, действие которых направлено на уменьшение тормозных процессов в ЦНС – флумазенил (0,2-0,3 мг струйно в/в, затем 5 мг/час, при улучшении состояния внутрь 50 мг/сут), который относится к группе антагонист бензодиазепиновых рецепторов;
 - препараты, улучшающие обезвреживание аммиака в печени (ОА):
 - дюфалак 30-45 мл 3-4 раза в сутки, затем переходят на индивидуально подобранную поддерживающую дозу так, чтобы мягкий стул был максимум 2-3 раза в день;
 - антибиотики – рифаксимин по 600 мг каждые 8 часов или 1200 мг – каждые 8-12 часов (для подавления аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры) не более 5-7 дней;
 - препараты, корригирующие нарушения метаболических процессов – Гептрал – 800-1600 мг/сутки, Гепта-Мерц – от 20-40 г/день в/в (5 г/час) или 3 раза в день по 6-9 г внутрь (per os). Режимы использования гепатопротекторов определяются степенью тяжести печёночной энцефалопатии.

Терапия минимальной печёночной энцефалопатии – предмет дискуссии.

Можно рекомендовать курсовые стандартные дозы препаратов, корректирующих нарушения метаболических процессов и усиливающих обезвреживание аммиака в печени (режим применения и продолжительность курса лечения определяются врачом индивидуально, могут повторяться):

- Гептрал – 400-800 мг/сут per os,
- Гепта-Мерц – 3 x 6-9 г/сут per os,
- лактулоза – 3 x 20-50 мл/день per os

Таблица.4. Степени тяжести печёночной энцефалопатии.

Стадия ПЭ	Сознание / интеллект	Поведение	Нейромышечные симптомы
Минимальная (латентная)	Без значимых клинических проявлений, но имеются отклонения в психометрических тестах	Нет изменений	Нет изменений
I стадия(лёгкая)	Снижение концентрации и времени реакции, нарушения сна, сомнолencia (нарушение vigильности)	Личностные изменения	Нарушение тонких двигательных функций
II стадия (средней степени тяжести)	Заторможенность, сонливость (апатия)	Значительные изменения личности	Астериксис, смазанная речь
III стадия (тяжёлая)	Дезориентация, сомнолencia, ступор	Странности в поведении, параноя	Гипо- и гиперрефлексия, астериксис, спастичность
IV (кома)	Сознание и реакция на боль отсутствуют	Отсутствует	Арефлексия, низкий тонус

VI. МОНИТОРИНГ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Мониторинг биохимических показателей проводится согласно клинической ситуации. Обычно биохимическое исследование «печеночных» показателей: общего и прямого билирубина, АЛПТ, АСАТ, ЩФ обязательно повторяют через 7-14 дней от момента начала лечения гепатотоксичности, по необходимости выполняют коррекцию лечения, а далее исследование проводят с интервалом 14-21 день.

Результаты лечения гепатотоксичности зависят от многих факторов: распространенности заболевания, интенсивности противоопухолевого лечения, степени гепатотоксичности, дозы и длительности терапии гепатотоксических реакций. Реализация эффекта используемых гепатопротекторов может занимать от 7-14 дней до нескольких месяцев.