

КРАТКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

Коллектив авторов: Ларионова В. Б., Громова Е. Г., Зейналова П. А., Снеговой А. В.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-410-417

Ключевые слова: поддерживающая терапия, гепатотоксичность при химиотерапии, трансаминазы, общий билирубин.

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.

Цитирование: Ларионова В.Б., Громова Е.Г., Зейналова П.А., Снеговой А.В. КРАТКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 410–417

III. ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ

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

- a) тщательный сбор информации о принимаемых препаратах, включая дозировку и длительность приема;
- b) 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;
- c) динамический морфологический контроль.

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:

- **Гепатоцеллюлярный тип повреждения печени** (отечественный термин – печеночный 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, причем соотношение АЛТ/ЩФ $> 2 < 5$.
- **Острое повреждение печени** – изменения печеночных тестов нормализуются менее чем за 3 месяца.
- **Хроническое повреждение печени** (не путать с хроническими заболеваниями печени, диагностика которых требует морфологической верификации) – изменения печеночных тестов нормализуются более чем за 3 месяца.
- **«Изменение уровня печеночных 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 ВГН.

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 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
Билирубин	1,5 раза выше нормы	> 1,5–3 раза выше нормы	> 3–10 раз выше нормы	> 10 раз выше нормы
Гамма-глутамилтранс-пептидаза (ГГТП)	< 2,5 раз выше нормы	> 2,5–5 раз выше нормы	> 5–20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
АСТ	< 2,5 раз выше нормы	2,5–5 раз выше нормы	> 5–20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
АЛТ	< 2,5 раз выше нормы	2,5–5 раз выше нормы	> 5–20 раз выше нормы	> 20 раз 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. URL: <http://ctep.cancer.gov>.

IV. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Цель назначения гепатопротекторов при лекарственно индуцированных заболеваниях печени – восстановление и/или поддержание гомеостаза печеночных клеток.

К числу наиболее эффективных гепатопротекторов относятся S-аденозил-L-метионин.

Стандартная схема применения S-аденозил-L-метионина предусматривает двухэтапный курс лечения.

- На первом этапе для достижения быстрого и стойкого результата препарат вводят внутривенно, капельно или струйно, медленно **в высокой дозе 1600 мг/сут** (до устойчивой нормализации функционального состояния печени, обычно 2–3 недели) с последующим переходом на оральный прием в стандартной (800 мг/сут) или высокой (1600 мг/сут) дозе.
- При хронической печеночной недостаточности в период ремиссии необходимо принимать курсовые дозы S-аденозил-L-метионина **400–800–1600 мг/сутки**,

которые можно повторять (продолжительность курса лечения определяется врачом индивидуально).

- Следует отметить, что назначение S-аденозил-L-метионина патогенетически обосновано при затяжном течении лекарственного гепатита даже в отсутствие клинико-биохимического синдрома холестаза. Курсовые дозы – **400–800 мг/сут**, продолжительность курса не менее 30 дней.
- Возможно применения S-аденозил-L-метионина как в монорежиме, так и в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой **10–15 мг/кг в 2–3 приема** до разрешения холестаза.

Несмотря на современные возможности лечения гепатотоксичности, могут быть клинические ситуации, требующие редукции дозы химиопрепаратов (прил. I). Препараты, требующие обязательной редукции дозы при развитии гепатотоксичности:

1. доцетаксел,
2. эрлотиниб,
3. гемцитабин,
4. иматиниб,
5. иринотекан,
6. паклитаксел,
7. сорафениб,
8. топотекан,
9. винорельбин.

V. ТЕРАПИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

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

Классификацию печеночной энцефалопатии (ПЭ) в зависимости от причин ее развития можно представить следующим образом:

- А. ПЭ в результате острой печеночной 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 печеночной энцефалопатии (МПЭ)**, которая отмечается у 32–85% пациентов.

Диагностика печеночной 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 печеночной энцефалопатии осуществляется по ступенчатой схеме:

1. Устранение этиологического фактора поражения печени.
2. Устранение провоцирующих и отягощающих факторов печеночной энцефалопатии.
3. Санация кишечника – для удаления азотсодержащих субстанций.
4. Диетотерапия, направленная 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), так как 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 (лактолоза, 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 антагонистов бензодиазепиновых рецепторов;
 - **препараты, улучшающие обезвреживание аммиака в печени (ОА):**
 1. лактулоза 30–45 мл 3–4 раза в сутки, затем – индивидуально подобранная поддерживающая доза так, чтобы мягкий стул был максимально 2–3 раза в день;

2. 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:**
 1. S-аденозил-L-метионин – 800–1600 мг/сутки;
 2. орнитатекс – от 20 до 40 г/сут в/в (максимальная скорость инфузии – 5 г/час). На первом этапе для достижения быстрого и стойкого результата препарат вводят внутривенно, капельно (до устойчивой нормализации функционального состояния печени, обычно 2–3 недели). Рекомендуется растворять не более 30 г орнитина в 500 мл инфузионного раствора. Продолжительность терапии препаратом орнитатекс определяется в каждом случае индивидуально, исходя из патологии и тяжести состояния пациента. При тяжелых нарушениях функции печени необходим строгий мониторинг состояния пациента и коррекция скорости введения препарата для предупреждения развития тошноты и рвоты. В дальнейшем возможен переход на оральный прием орнитина 3 раза в день по 6–9 г после еды. Противопоказан при выраженных нарушениях функции почек.

Режимы использования гепатопротекторов определяются степенью тяжести печеночной энцефалопатии (табл. 1).

Терапия минимальной печеночной энцефалопатии. Режим применения и продолжительность курса лечения определяются врачом индивидуально, могут повторяться):

- S-аденозил-L-метионин – 400–800 мг/сут per os;
- орнитин – 3 x 6–9 г/сут per os;
- лактулоза – 3 x 20–50 мл/день per os.

Таблица 1. Степени тяжести печеночной 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 (легкая)	Снижение концентрации и скорости реакции, нарушения сна, сомнолencia (нарушение внимательности)	Личностные изменения	Нарушение тонких двигательных функций
II стадия (средней степени тяжести)	Заторможенность, сонливость (апатия)	Значительные изменения личности	Астериксис, смазанная речь
III стадия (тяжелая)	Дезориентация, сомнолencia, ступор	Странности в поведении, паранойя	Гипо- и гипер-рефлексия, астериксис, спастичность
IV (кома)	Сознание и реакция на боль отсутствуют	Отсутствует	Арефлексия, низкий тонус

VI. ДЕПРЕССИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Известие о заболевании, химиотерапии, побочных эффектах лечения провоцируют развитие депрессивных расстройств. Развитие гепатотоксичности сопровождается снижением защитных функций печени (астенический синдром встречается у 75–100% больных с токсическими гепатитами, а депрессивный синдром – у 45–65% пациентов). В результате этого лекарства оказывают токсическое воздействие на головной мозг и в итоге уменьшается выработка серотонина – нейромедиатора, отвечающего за ясность восприятия и позитивное отношение к жизни, а дефицит серотонина и нарушение синаптических связей способствуют еще большему угнетению эмоционального состояния больного и углублению депрессии.

При лечении депрессий, сопутствующих токсическим повреждениям печени, S-аденозил-L-метионин выступает в роли «атипичного» антидепрессанта. По своей антидепрессивной активности препарат не уступает эталонным трициклическим тимоаналептикам, а по таким показателям, как благоприятный профиль переносимости и безопасности (которые столь важны при выборе препаратов для онкологических пациентов), превосходит трициклические антидепрессанты, применение которых сопряжено с возникновением побочных эффектов.

Онкологическим больным, страдающим чаще всего эндогенной формой депрессии, отягощенным психосоматическими факторами, рекомендуется назначение S-аденозил-L-метионина:

- при легкой форме депрессии – 400 мг/сут в/в или 800 мг/сут per os;
- при средней форме депрессии – 800 мг/сут в/в или 1600 мг/сут per os;
- при тяжелой форме депрессии – 1600–3200 мг/сут в/в или 3200 мг/сут per os.

Продолжительность лечения определяется клиническими показаниями и составляет от 2 до 12 недель. Возможно сочетание препарата с другими антидепрессивными средствами. Клинические признаки улучшения в процессе терапии отмечаются со второй недели лечения, что выражается редукцией соматизированных расстройств и депрессии.

При необходимости интенсивной терапии следует соблюдать этапность лечения:

- на 1-м этапе лечения – 400–800 мг/сут в/в или в/м в течение 2–3 недель;
- на 2-м этапе лечения – поддерживающая терапия 800–1600 мг/сут от 2–4 недель до 3 и более месяцев. Таблетки следует принимать в первой половине дня, глотать целиком, не разжевывая.

VII. 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 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.

Приложение 1.

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

Предсказуемая гепатотоксичность противоопухолевых препаратов

Препараты	Частота гепатотоксичности
Цитарабин	44–100%
Флуорозедоксиуридин	42–100%
Оксалиплатин	До 80%
СМФ (циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил)	До 77%
Нитрозомочевина	15–67%
Таксаны, фторпиримидины, иринотекан	До 47%
Метотрексат	10–30%
Препараты платины	До 15%
Аналоги цитидина (гемцитабин)	До 10%
Винкаалколоиды	До 7–8%
Антрациклины	До 5%