

Хіміоіндукована гепатотоксичність в онкологічних хворих і сучасні погляди на її корекцію

Епідеміологічна ситуація в світі загалом та в Україні зокрема дала поштовх для широкого впровадження дистанційних освітніх заходів. Науково-практична конференція з онлайн-трансляцією UkraineOncoGlobal-2020, що відбулася 15 липня (м. Київ), є черговим прикладом втілення концепції безперервного професійного розвитку в сучасних умовах. У рамках заходу було представлено доповіді провідних вітчизняних фахівців, які висвітлювали різноманітні актуальні питання лікування онкологічних хворих. Серед них було розглянуто питання проявів гепатотоксичності у пацієнтів, які отримують протипухлинну терапію, та підходи до її коригування. Доповідь, присвячена цьому аспекту, була представлена Наталією Миколаївною Отченаш (лікар-онколог КНП «Обласний центр онкології», м. Харків).



Н.М. Отченаш

Гепатотоксичність, або ураження печінки лікарськими засобами, — це патологічний процес, який розвивається у печінці при використанні лікарських агентів у терапевтичних дозах. Важливо зазначити, що у 47% онкологічних хворих гепатотоксичність є причиною відтермінування хіміотерапії (D. Santini et al., 2003; V. Vincenzi et al., 2011), що, у свою чергу, може призвести до гірших результатів лікування. Загалом частота розвитку гепатотоксичності під час проведення системної протипухлинної терапії варіює від 14,3 до 100% (J. Floyd et al., 2006; E. Petit et al., 2008; F.A. Rodrigues-Frias et al., 2007; A. Tannapfel et al., 2008). При цьому у клінічній практиці під час проведення хіміотерапії лікарі діагностують лише 50,6% випадків гепатотоксичності, а відповідне лікування з приводу гепатотоксичних проявів отримують лише 30,4% пацієнтів (A.H. Kozulyn et al., 2010). Це свідчить, на жаль, про недостатню настороженість лікарів щодо цієї патології.

Виділяють такі фактори ризику uszkodження печінки лікарськими засобами:

- токсичний потенціал лікарського засобу (реактивні метаболіти, мітохондріальні ефекти, виснаження молекул, які беруть участь у детоксикації, наприклад глутатіону);
- генетичні фактори, що впливають на метаболізм лікарських засобів, детоксикацію, транспорт і т.ін.;
- фактори навколишнього середовища (початковий стан функції печінки, вік, стать, кількість лікарських засобів, які отримує пацієнт, фонові системні захворювання).

Лікарські засоби можуть мати два варіанти ушкоджувальної дії на печінку. Пряма гепатотоксична дія виникає внаслідок безпосереднього uszkodження клітинних структур (мітохондрії, мікрофіламенти тощо), блокади транспортних насосів, денатурації білків. Окрім цього, для прямого гепатотоксичного ефекту наявна залежність ризику uszkodження від дози, а також короткий з встановленими строками період манифестації. Непряма гепатотоксична дія виникає внаслідок дії метаболітів або імунореактивного ураження печінки, не залежить від дози та характеризується непрогнозованою тривалістю манифестації.

Встановлені механізми uszkodження печінки лікарськими засобами. До них належать руйнування мембрани гепатоцитів, актинових волокон жовчних проток (що призводить до порушення секреції жовчі), розладу транспортного насоса MRP3 (з подальшим порушенням ескреції у білірубін органічних сполук лікарського препарату), вплив на цитохром P450, який забезпечує метаболізм лікарських засобів, активацію каспаз і блокування функції мітохондрій.

Причинами розвитку токсичного гепатиту в онкологічних хворих можуть бути не лише протипухлинні лікарські засоби, а й хірургічні втручання на печінці та хронічне ураження органа. Різноманітні протипухлинні засоби зумовлюють різну гепатотоксичність, але слід пам'ятати, що всі вони тією чи іншою мірою чинять гепатотоксичний вплив.

Причинами гепатотоксичного ефекту протипухлинних препаратів є активація і розпад більшості цитостатиків у печінці. Окрім цього, метаболіти справляють прямий токсичний вплив на цей орган. Морфологічні зміни печінки, що виникають у результаті цитолізу, супроводжуються функціональними змінами.

Механізми гепатотоксичності протипухлинних препаратів мають відмінності. Алкілувальні засоби призводять до розвитку центральнолобулярного чи перипортального uszkodження, холестаза, на фоні якого у низці випадків розвивається запалення. Антиметаболіти спричиняють розвиток венооклюзійної хвороби, холестаз і чинять пряму цитотоксичну ушкоджувальну дію на гепатоцити. Похідні нітрососечовини призводять до виснаження внутрішньопечінкових запасів глутатіону, що істотно підвищує ризик окисного uszkodження печінки. Протипухлинні антибіотики ушкоджують мембрану гепатоцитів з утворенням вільних радикалів. Алкалоїди барвінку й таксани викликають токсичне uszkodження печінки, в тому числі неалкогольний стеатогепатит. Препарати платини спричиняють жировий гепатоз, неалкогольний стеатогепатит і венооклюзійну хворобу. Інтерферони й інтерлейкіни активують Т-кілери та підвищують експресію прозапальних цитокинів, можуть чинити прямий токсичний вплив на гепатоцити. Гормональні засоби можуть призводити до розвитку холестаза. Таргетна терапія здатна спричинити синусоїдальну дилатацію.

Гепатотоксичність нерідко має тривалий латентний період і проявляється ізольованим підвищенням активності сироваткових трансаміназ. Тому uszkodження печінки може

діагностуватися лише при поглибленому обстеженні й часто у віддалений термін. У зв'язку з цим необхідно ретельно збирати інформацію щодо лікарських засобів, які приймає пацієнт, включаючи дозування та тривалість терапії. Важливо з'ясувати, чи наявні захворювання печінки, оскільки дія препарату може їх обтяжити.

Діагностичний мінімум при підозрі на гепатотоксичний вплив лікарського засобу включає визначення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), білірубіну, міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), клінічний аналіз крові та ультразвукове дослідження печінки. Необхідно виключити наявність вірусних, шемічного й аутоімунного гепатитів, алкогольного ураження печінки, обструктивних захворювань жовчних шляхів, пухлинного ураження печінки. Важливо ретельно зібрати анамнез щодо прийому лікарських засобів і визначити домінуючий тип ураження печінки.

Розроблені шкали для встановлення й оцінки взаємозв'язку між прийомом препарату та розвитком ураження печінки (RUCAM, DILIN та ін.). Критерії діагностики uszkodження печінки наведені в таблиці.

Тип ураження печінки лікарським засобом	Рівень АЛТ	Рівень ЛФ	АЛТ/ЛФ від верхньої межі норми
Гепатоцелюлярне ураження 2/3 випадків	>2 норм	Норма або підвищений	≥5
Холестатичне ураження	Норма	>2 норм	<2
Змішане ураження	>2 норм	>2 норм	2-5 норм
Гостре ураження	Нормалізація менше ніж за 3 місяці		
Хронічне ураження	Нормалізація більше ніж за 3 місяці		

Пункційна біопсія печінки не потрібна, якщо ураження печінки лікарським засобом доведено та відбувається нормалізація функціональних показників печінки протягом 6 місяців. У разі тяжкого й прогресуючого перебігу пункційну біопсію печінки можна виконувати з метою диференційної діагностики від аутоімунного гепатиту.

Діагностика гепатотоксичності під час проведення системної протипухлинної терапії має певні особливості. Підвищення рівня АЛТ — найчутливіший тест для ранньої діагностики uszkodження печінки лікарськими засобами. Підвищення вмісту АСТ виникає при мітохондріальних гепатоцитопатіях. Якщо коефіцієнт де Рітца (АСТ/АЛТ) становить <1, то підвищення рівня трансаміназ трактується як запальний тип відповіді, >1 — як некротичний тип. Нормалізація рівня АЛТ при сприятливому перебігу відбувається протягом декількох тижнів. Повторне чи прогресуюче підвищення рівня трансаміназ свідчить про прогресування ураження печінки.

Критерії відміни препарату, що спричинив гепатотоксичність, при гепатоцелюлярному типі включають:

- підвищення вмісту АЛТ більш ніж у 8 разів за норму в будь-який момент від початку прийому препарату;
- підвищення рівня АЛТ більш ніж у 5 разів за норму протягом більше 2 тижнів;
- підвищення вмісту АЛТ більш ніж у 3 рази за норму у поєднанні з підвищенням більш ніж у 2 рази рівнем білірубіну;
- підвищення МНВ більш ніж у 1,5 рази від норми.

Критеріями холестатичного типу гепатотоксичних проявів будуть підвищення вмісту білірубіну більш ніж у 3 рази за норму та збільшення протромбінового часу і МНВ більш ніж у 1,5 рази за норму.

Профілактика та лікування при гепатотоксичних реакціях у онкологічних хворих включає призначення гепатотропної терапії — лікарських засобів, які перешкоджають руйнуванню клітинних мембран і стимулюють регенерацію гепатоцитів, тим самим позитивно впливаючи на функцію печінки. Гепатотропні препарати підвищують стійкість печінки до патологічних факторів, посилюють її дезінтоксикаційну функцію шляхом підвищення активності ферментних систем і сприяють відновленню її функції при різних uszkodженнях (у тому числі токсичного характеру).

Основними вимогами до ефективного та безпечного гепатотропника є достатньо повна абсорбція, наявність ефекту

першого проходження через печінку, виражена здатність зв'язувати або запобігати утворенню високоактивних ушкоджувальних сполук, зменшувати надмірно виражене запалення, пригнічувати фіброгенез, стимулювати регенерацію печінки, природний метаболізм при патології печінки, екстенсивну ентерогепатичну циркуляцію, а також відсутність токсичності.

Вибір гепатотропного препарату має відбуватися у першу чергу з урахуванням принципів доказової медицини. Слід зважати, що всі хронічні захворювання печінки супроводжуються дефіцитом адеметіоніну, який є обов'язковим компонентом метаболізму гепатоцита. Адеметіонін синтезується в організмі з метіоніну й аденозину за допомогою ферменту адеметіонін-синтетази, функція якого порушується при захворюваннях печінки. Дефіцит адеметіоніну відіграє ключову роль у патогенезі захворювань печінки. Зниження рівня адеметіоніну погіршує ураження печінки, що призводить до запальних процесів, а згодом — і до незворотних структурних і дистрифічних змін печінки.

Адеметіонін — основний учасник процесів метилювання в організмі, який є основним донором метильних груп для понад сотні біохімічних реакцій метилювання. Первинний синтез адеметіоніну відбувається у печінці, а основними споживачами є печінка та мозок. При нестачі адеметіоніну змінюються характеристики клітинних мембран. Порушення метаболізму при дефіциті адеметіоніну призводить до дефіциту метилфолату і, відповідно, до дефіциту глутатіону — основного антиоксидантного й антитоксичного агента. Дефіцит адеметіоніну може спричинити розвиток патологічної втоми та когнітивних порушень у пацієнтів із захворюваннями печінки. Однією з причин цього є те, що при зниженні рівня адеметіоніну в головному мозку порушується синтез нейромедіаторів (серотоніну, дофаміну, нордреналіну). Встановлено, що антидепресанти не ефективні за наявності холестатичних захворювань печінки.

Гептрал® — це аналог ендogenous адеметіоніну. Схема застосування препарату Гептрал® залежить від показань. Двоетапний курс лікування з метою досягнення швидкого і стійкого результату включає внутрішньовенне чи внутрішньом'язове введення препарату у дозі 500-1000 мг на добу протягом 14 днів (до стійкої нормалізації функціонального стану печінки) з подальшим переходом на пероральний прийом по 1 таблетці 500 мг 2-3 рази на добу між вживанням їжі. За наявності хронічної печінкової недостатності з внутрішньопечінковим холестазом у період ремісії курсові дози становлять 500-1000-1500 мг на добу перорально. При затяжному перебігу гепатиту, спричиненого лікарськими засобами, який супроводжується внутрішньопечінковим холестазом, патогенетично обґрунтоване призначення курсових доз 500-1000 мг на добу з тривалістю лікування щонайменше 2 місяці. Можливе додаткове призначення урсодезоксихолевої кислоти 10-15 мг/кг маси тіла за 2-3 рази до розрешення холестаза.

Аналіз даних 16 клінічних досліджень (понад 3400 пацієнтів), у яких вивчали вплив адеметіоніну на патологічну втому та астеною, показав, що патологічна втома була характерна для 80% пацієнтів із захворюваннями печінки, а ефективність адеметіоніну відзначалась вже з 7-го дня терапії. Адеметіонін має опосередковану (дезінтоксикаційна й антиоксидантна функція) та пряму нейропротекторну дію (активує процеси метилювання в головному мозку і підвищує синтез нейромедіаторів та нейросинаптичну передачу). Гептрал® є аналогом ендogenous адеметіоніну, завдяки чому він сприяє швидкому (з 7-го дня) відновленню рівня адеметіоніну при захворюваннях печінки, структури та функції гепатоцитів зі швидким клінічним результатом. Препарат характеризується високим рівнем терапевтичної активності при застосуванні як в ін'єкційній, так і в таблетованій формах.

Онкологічні хворі, які отримують системну протипухлинну терапію, мають періодично проходити біохімічний моніторинг та отримувати відповідну супровідну терапію. При значних проявах гепатотоксичності необхідно відкласти чи відмінити застосування препаратів, що її спричинили. Поліпрагмазія має бути зведена до мінімуму, слід враховувати взаємодію всіх лікарських засобів, які отримує пацієнт. Гептрал® — гепатотропна патогенетична терапія, яка продемонструвала свою ефективність у клінічних дослідженнях, забезпечує окрім цього ще й виражений нейропротекторний ефект, що не менш важливо для онкологічних хворих, які отримують хіміотерапію.

Підготувала **Олена Поступаленко**



Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

Швидкий результат при лікуванні захворювань печінки^{2,3}

Швидкість у дії – відчуття бадьорості

Гептрал® швидко нормалізує рівень печінкових ферментів, знижує симптоми втоми, уповільнює прогресування хронічного гепатиту*,¹⁻⁴

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

Реєстраційні посвідчення МОЗ України. Гептрал 500 мг таблетки: № UA/6993/01/02 дійсне до 18.05.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: UA/6993/02/02 дійсне до 21.06.2021. **Склад.** 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфонату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамонемії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметионіну. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметионіном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати імунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатися з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Початкова терапія.**

Перорально (внутрішньо): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. **Внутрішньовенно або внутрішньом'язово:** рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг (для парентерального введення застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником). **Підтримуюча терапія.** Застосовувати внутрішньо 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметионіну потрібно ділі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно впродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. Пацієнти літнього віку. Лікування таких пацієнтів рекомендується розпочинати з найменшої рекомендованої дози. Побічні реакції. Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про біль у животі, діарею та нудоту, астеною, головний біль, тривожність безсоння та свербіж шкіри. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметионіном у I триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметионін застосовують тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність

застосування адеметионіну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 06.02.2020 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 17.02.2020.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних установ.

* у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки з ВПХ; * ВПХ – внутрішньопечінковий холестаз.

Література: 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Therap. Res. 1999; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosyl-methionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Kharchenko NV. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective, post-marketing observational study (PMOS). Contemporary Gastroenterology. 2013; 73: 60-68.

