

Эффективность сопроводительной терапии адеметионином (гептралом) при проведении противоопухолевой лекарственной терапии у больных с онкологическими заболеваниями различной локализации

А. Н. КАЗЮЛИН, Л. З. ВЕЛЬШЕР, М. Ю. БЯХОВ, И. А. КОРОЛЕВА

В статье описываются литературные данные о частоте, механизмах, факторах риска гепатотоксичности при проведении противоопухолевой лекарственной терапии у больных различными онкологическими заболеваниями. Представлено обоснование и клинический опыт, позволяющий сделать вывод о высокой эффективности использования адеметионина (Гептрала) для преодоления данного осложнения полихимиотерапии. Представлены результаты собственного трехэтапного исследования, позволяющие сделать вывод о высокой частоте гепатотоксичности при проведении полихимиотерапии; проведен анализ значимости ряда факторов риска. Доказано, что сопроводительная терапия адеметионином (Гептралом) у больных метастатическими формами рака с факторами риска ГТ способствует удержанию уровня синдромов холестаза и цитолиза, позволяющего у большинства больных продолжить проводимую схему полихимиотерапии.

In the article are described literary given about the frequency, the mechanisms, the factors of the risk of chemotherapy-induced liver injury with conducting of antitumorigenic medicinal therapy for patients with different oncologic diseases. Is represented the substantiation and the clinical experience, which makes it possible to make a conclusion about the high efficiency of the use of ademethionin (Heptral) for overcoming this complication of polychemotherapy. Are represented the results of their own three-stage study, which make it possible to make a conclusion about the high frequency of chemotherapy-induced liver injury with conducting of polychemotherapy, the analysis of the significance of the number of the factors of the risk is carried out. It is proven that the accompanying therapy by ademethionin (Heptral) in the patients with the metastatic forms of cancer with the factors of risk of chemotherapy-induced liver injury contributes to the retention of the level of the syndromes of cholestasis and cytolysis at the levels, which make it possible in the majority of patients to continue the conducted treatment regimen of polychemotherapy.

Ключевые слова: лекарственная терапия, сопроводительная терапия, адеметионин, гептрал

Контактная информация:

А. Н. Казюлин — ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, aldoc1@rambler.ru.

Л. З. Вельшер — ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии.

М. Ю. Бяхов — ГБУЗ МКНЦ Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор.

И. А. Королева — Самарский областной клинический онкологический диспансер, д.м.н., заведующая отделением, sod1@samtel.ru

Противоопухолевая лекарственная терапия достоверно увеличивает безрецидивную и в ряде случаев общую выживаемость онкологических больных [1; 2]. Однако, необходимость достаточно длительного лечения, большое число его

осложнений и, как следствие, ухудшение качества жизни у таких пациентов с потерей трудоспособности, ограничением достижения максимального эффекта, возможностью летального исхода ставят проблему преодоления токсиче-

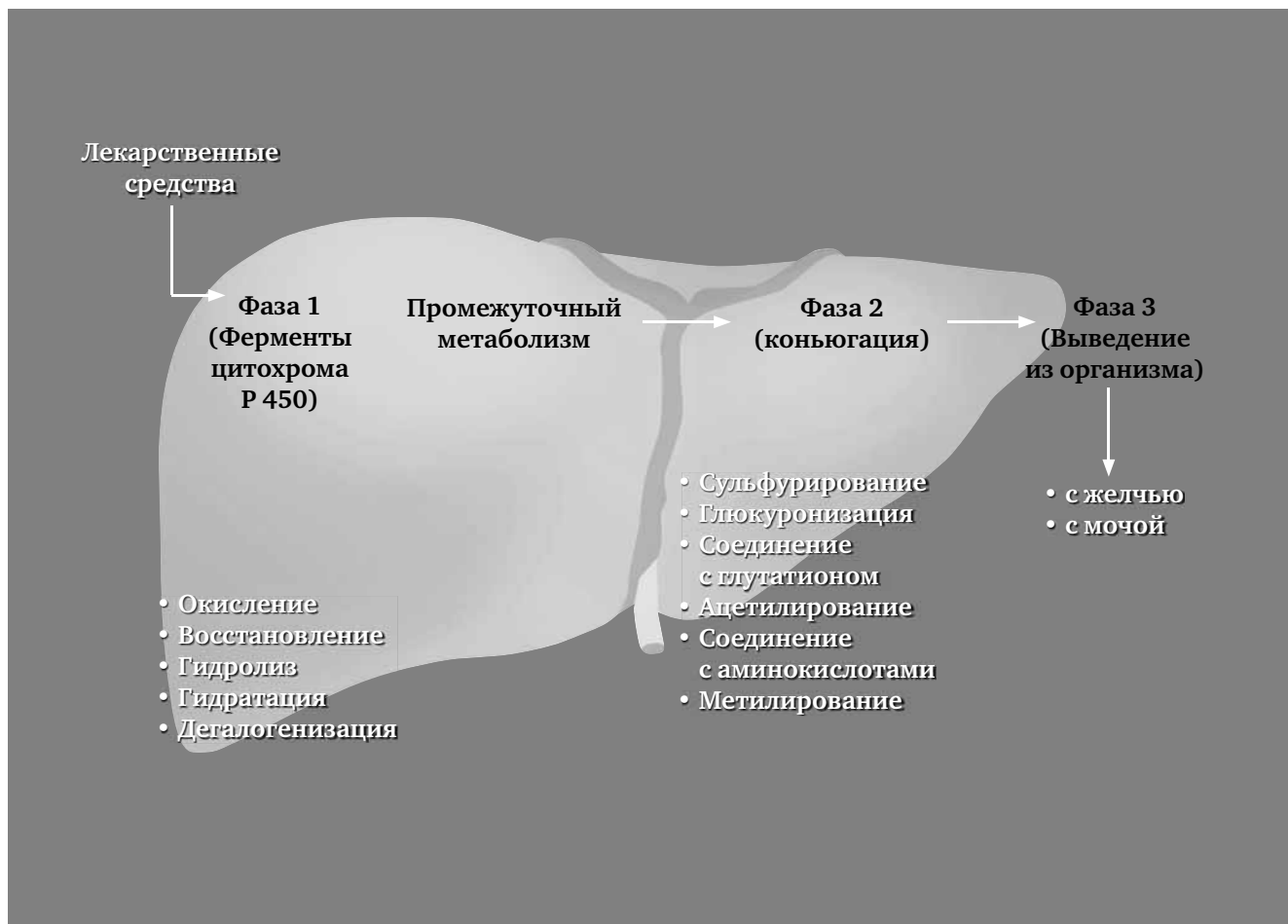


Рисунок 1. Метаболизм лекарственных веществ в печени

ских реакций у больных, получающих полихимиотерапию, в ряд первоочередных медицинских и социально значимых проблем [3-6].

Печень является одним из главных органов-мишеней для токсического воздействия химиотерапевтических средств, что обусловлено рядом факторов.

Печень, расположенная между абсорбирующей поверхностью желудочно-кишечного тракта и лекарственными мишенями по всему телу, занимает центральное место в метаболизме практически всех инородных веществ [7]. Это приводит к тому, что лекарственные средства, особенно обладающие выраженным эффектом «первого пассажа», часто в высокой концентрации попадают непосредственно в печень. Метаболизм лекарственных веществ в печени можно, хотя и несколько условно, разделить на три фазы: I фаза — метаболизм ле-

карств с участием системы микросомальной фракции гепатоцитов, монооксигеназ, цитохромом С – редуктазы и цитохрома Р 450. II фаза — биотрансформация, которой подвергаются лекарства или их метаболиты. III фаза — активный транспорт и экскреция биотрансформированных продуктов с желчью и мочой [7; 9-12] (рис. 1). Причем токсическое воздействие препаратов и/или их метаболитов может осуществляться на любом из этих этапов.

Адаптировано по: Grant D. M. Detoxification pathways in the liver. *Inherit Metab. Dis.* // 1991. — Vol. 14. №4. — P. 421-430 [8].

К настоящему времени изучены и иные механизмы повреждения печени при приеме лекарственных препаратов, например, механизм иммунной гепатотоксичности (ГТ). Лекарственное вещество или его метаболит могут оказаться гаптенем для белков пече-

ночной паренхимы, вызывая ее иммунное повреждение [8; 10; 13]. При поражении печени лекарственными препаратами, метаболизирующимися в ней, возникает эффект «обратной связи», когда вследствие нарушения функции гепатоцитов в плазме крови повышается концентрация используемого препарата, что усиливает ГТ. Особую опасность приобретает это поражение при использовании цитостатических средств, выделяющихся с желчью [14; 15]. Значительную роль в повреждении печени играет синдром «лизиса опухоли» под влиянием цитостатической терапии с эндогенной интоксикацией [4], а также сопутствующие интоксикации за счет вирусной, грибковой, бактериальной инфекции и др.

Данные о частоте гепатотоксичности (ГТ) при проведении химиотерапии варьируют от 14,3 до 100% [14; 16-19]. Подобные существенные различия в выявлении данного побочного эффекта могут быть обусловлены различными механизмами действия цитостатических агентов, в т.ч. их повреждающим действием на печень, отличиями в методиках и критериях выявления ГТ. Затруднению определения этиологического фактора поражения печени при проведении химиотерапии способствует массивная сопутствующая терапия, наличие метастатического поражения печени, иммунодепрессия, обусловленная как самой опухолью, так и проводимым лечением, инфицирование вирусами гепатита, злоупотребление алкоголем, фоновый стеатоз печени и многое другое [20].

Необходимо отметить, что различные химиотерапевтические средства потенциально могут вызвать различные виды поражения печени [21-23]:

Алкилирующие агенты (циклофосфан, иофосфамид, мелфаланорамбуцил). Могут приводить к развитию центрлобулярного или перипортального повреждения, холестаза, в ряде случаев на фоне холестаза развивается воспаление;

Антиметаболиты (фторурацил, меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин). Способны вызывать развитие веноокклюзионной болезни, холестаза и оказывают непосредственное цитотоксическое действие на гепатоциты;

Производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин). Приводят к истощению внутрипеченочных запасов глутатиона, что увеличивает риск оксидативного повреждения печени;

Противоопухолевые антибиотики (доксорубин, блеомицин, митомицин, дактиномицин, митоксантрон). Способны повреждать мембрану гепатоцитов с образованием свободных радикалов;

Винкаалкалоиды, таксаны. Потенциально вызывают различные токсические повреждения печени, включая НАСГ;

Производные платины. Способны вызывать жировой гепатоз, НАСГ, веноокклюзионную болезнь;

Интерфероны, интерлейкины. Активируют Т-киллеры и увеличивают экспрессию провоспалительных цитокинов, а также могут оказывать прямое токсическое повреждение гепатоцитов;

Гормонотерапия (тамоксифен, антиандрогены). Может привести к развитию холестаза;

Таргетная терапия (бевацизумаб). Способна вызвать синусоидальную дилатацию.

К препаратам, в наибольшей степени оказывающим токсическое воздействие на печень, относятся метотрексат, циклофосфамид, фторурацил, доксорубин, эпирубицин [14; 15].

ГТ на фоне проведения химиотерапии, являясь безусловным проявлением лекарственной ГТ, имеет свои особенности. Анализ литературных и собственных данных позволил выделить следующие факторы риска ГТ [4; 9; 11; 12; 23; 24-29]:

Полипрагмазия. Если пациент принимает одновременно шесть или более препаратов, вероятность побочного действия у него достигает 80%;

Табакокурение. Приводит к снижению легочного метаболизма ксенобиотиков;

Употребление алкоголя. Повышает риск ГТ при сочетании химиотерапии и алкогольной болезни печени и индукцию ферментов, участвующих в метаболизме препаратов;

Ожирение. Приводит к метаболическому синдрому, неалкогольному стеатогепатиту (снижению функциональных способностей гепатоцитов);

Преклонный возраст (старше 65 лет). Вследствие прогрессивного снижения функциональных способностей гепатоцитов, массы печени, полиморбидности (доказано только для женщин);

Вирусный гепатит. 30-40% пациентов с острым лекарственным гепатитом страдают одновременно вирусным и/или алкогольным заболеваниями печени;

Исходное повышение уровня билирубина. Повышает вероятность развития ГТ вне зависимости от причины;

Исходное повышение уровня щелочной фосфатазы. Повышает вероятность развития ГТ вне зависимости от причины;

Исходное повышение уровня АЛТ. Повышает вероятность развития ГТ вне зависимости от причины;

Дозирование препарата без учета индивидуальных особенностей больного. Необходим учет сопутствующих заболеваний и тяжести состояния больного;

Высокая кумулятивная доза. Прослеживается отчетливая корреляционная связь;

Одновременное употребление ряда продуктов и лекарственных препаратов. Совместный прием химиопрепаратов, лекарств и пищевых средств, являющихся индукторами и ингибиторами, влияет на метаболизм химиопрепаратов в печени;

Тяжелые заболевания сердечно — сосудистой системы, почек. Приводят к снижению элиминации ксенобиотиков;

Бедное белками питание. Способствует снижению уровня белков-носителей, нарушению путей метаболизма;

Метастазы в печени. Уменьшают функциональный объем печени, вызывают перифокальное воспаление.

Соответственно, с учетом высокого риска развития ГТ на фоне проведения полихимиотерапии онкологических заболеваний, заведомо ухудшающей прогноз эффективности лечения, и, соответственно, уменьшающей качество жизни, длительность безрецидивного периода и общую выживаемость, крайне актуальным стал вопрос поиска оптимальных схем сопроводительной терапии, позволяющей преодолеть данное лекарственное поражение печени.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований демонстрируют значимый терапевтический эффект при использовании препаратов из группы гепатопротекторов при лекарственной ГТ [9; 14; 15]. В наиболее распространенном понимании, это класс препаратов, которые независимо от механизма действия повышают функциональную способность клеток печени к синтезу, дезинтоксикации и выведению различных биологических продуктов, поддерживают устойчивость гепатоцитов к различным

патогенным воздействиям и стимулируют регенерацию гепатоцитов. Эффект применения некоторых препаратов изучался в исследованиях по влиянию на объективные показатели функционального состояния печени. Однако действие ряда препаратов изучалось в неконтролируемых исследованиях с использованием недостаточно объективных критериев. Более того, некоторые из препаратов, которые производители относят к гепатопротекторам, являются потенциально вредными и способны оказывать гепатотоксический эффект [9; 11-13; 25-28; 30; 31].

Большинство поражений печени приводит к снижению активности S-аденозилметионинсинтетазы, что закономерно влечет за собой нарушения продукции адеметионина и биологических реакций. Адеметионин — природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина. Это кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп. Впервые был описан в Италии Г.Л. Кантони в 1952 г. S-аденозилметионин образуется из АТФ и метионина ферментом метионин аденозилтрансферазой.

Выделяют 7 эффектов действия адеметионина: детоксикационный, антиоксидантный, холеретический, холекинетический, антидепрессивный, нейропротективный, регенерирующий [32-36]. Адеметионин участвует в трех наиболее важных метаболических процессах: трансметилировании, транссульфурировании и аминопропилировании (Рис. 2).

Цит. по: Stramentinoli G., 1987 [38]; Friedel H. A. et al., 1989 [39] в адаптации Ларионовой В.Б. и Горожанской Э.Г., 2010 [35].

Соответственно, как следует из данных проведенных исследований [32-35; 40-46] в случаях лекарственной ГТ с позиций доказательной медицины к числу наиболее эффективных препаратов относится S-аденозил-L-метионин. Причем, особую значимость имеют работы, посвященные коррекции лекарственных поражений печени при лечении онкологических больных, когда отмена препарата, вызвавшего лекарственную ГТ, значительно ухудшает эффективность лечения, прогноз для жизни.

В отечественном открытом клинико-биохимическом исследовании, проведенном в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН наблюдались 44 больных с гемобластозами с ГТ. В схемы

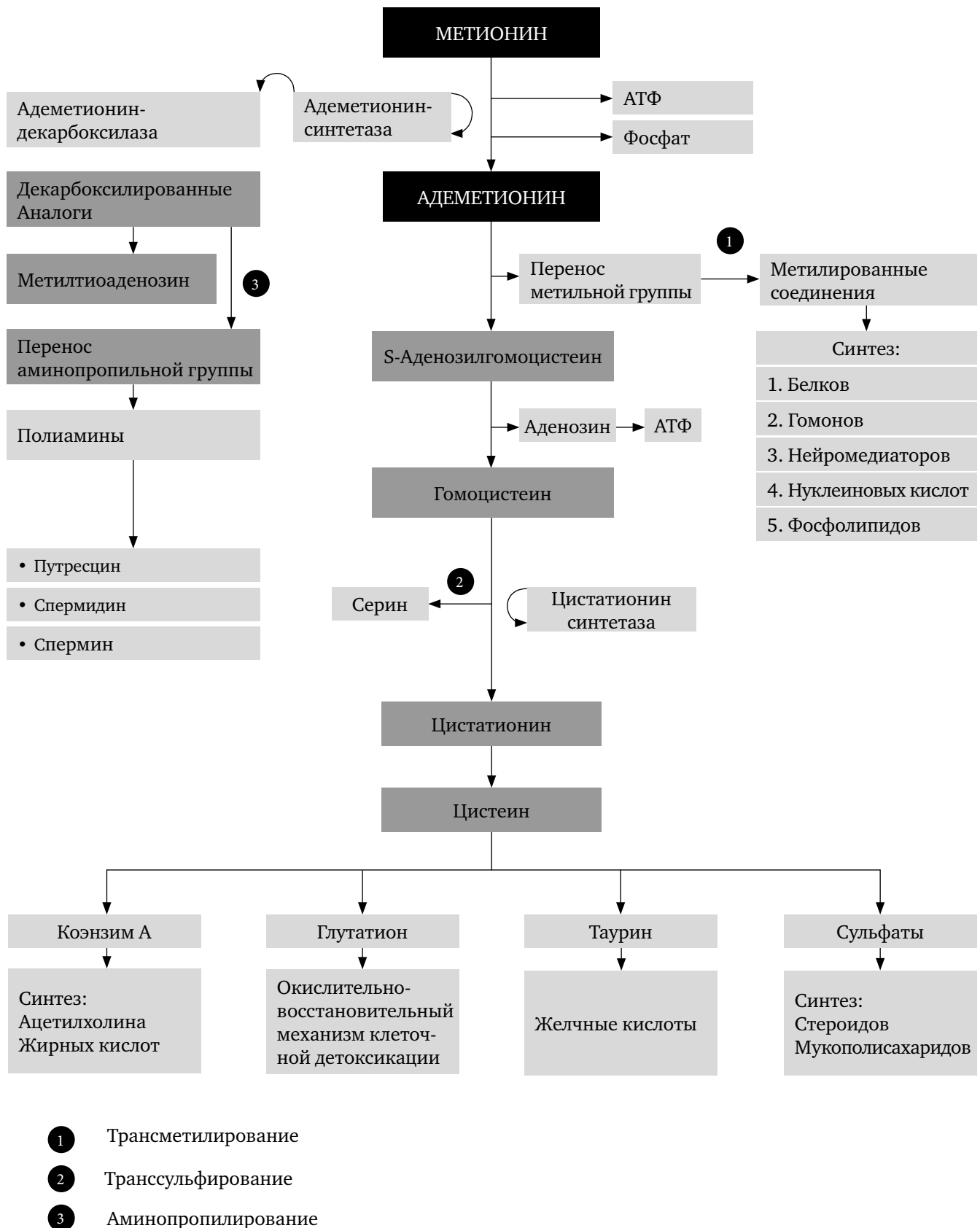


Рисунок 2. Основные метаболические пути с участием адеметиона

лечения был включен S-аденозил-L-метионин (Гептрал) в дозе 400-800 мг внутривенно либо внутримышечно или по 400-800 мг перорально 2 раза в сутки до устойчивой нормализации функционального состояния печени, продолжительность курса лечения составляла не менее 30 дней. Пациентам с факторами риска ГТ препарат назначали на весь период химиотерапии. В период восстановления гемопоэза отмечалась тенденция к снижению маркеров синдромов холестаза и цитолиза, нормализация уровня маркеров оксидативного стресса, уменьшение проявлений энцефалопатии [32-34]. Защитное действие адеметионина (Гептрала) позволяет сокращать число вынужденных изменений протоколов полихимиотерапии, связанных с поражением печени.

Полученный эффект позволил данному коллективу продолжить исследование на группе из 60 больных с увеличением дозы адеметионина (Гептрала) до 800-1600 мг внутривенно или внутримышечно либо перорально в суточной дозе 800/1200-1600 мг. Назначение способствовало нормализации редоксного состояния крови, достоверному снижению маркеров цитолиза и холестаза [35].

В дальнейшем в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН был оценен эффект применения препарата в группе из 19 пациентов с исходным нормальным уровнем трансаминаз. Из них колоректальный рак был у 12 пациентов, рак молочной железы — у 3, рак желудка — у 2, рак яичников — у 1, рак правого надпочечника — у 1. Адеметионин (Гептрал) назначался при развитии ГТ внутрь по 400 мг 2 раза в день в течение минимум 4 недель. Результаты лечения продемонстрировали, что препарат нормализует уровень АСТ у 100% пациентов с 1-й степенью ГТ за 4-6 недель без изменения схем полихимиотерапии. У больных со 2-й степенью ГТ назначение препарата позволяло поддерживать уровень трансаминаз на уровне, не требовавшем изменения схем полихимиотерапии [21].

Доказательной является серия работ, проведенных итальянскими исследователями. Описаны результаты открытого исследования эффективности использования адеметионина (Гептрала) по 400 мг 2 раза в сутки у 50 больных с колоректальной карциномой (38) и раком молочной железы (12) и впервые развившейся ГТ на фоне лечения комбинацией ралтитрекседа и оксиплатина, схемы FOLFIRI или схемы CMF.

К концу 2 недели на лечение ответили 70% больных, у которых отмечено достоверное снижение уровня АСТ, АЛТ, ЛДГ вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов в печень. Защитный эффект сохранялся на протяжении последующих курсов химиотерапии, значительно снижая частоту переноса курсов или снижения дозы химиотерапевтических препаратов [44].

В 2011 г. опубликованы результаты исследования роли S-аденозил-L-метионин в профилактике FOLFOX-индуцированной ГТ у 105 пациентов с колоректальным раком, получавших адьювантную терапию FOLFOX (лейковорин, оксиплатин, 5-фторурацил). Больные были рандомизированы на 2 группы: в группе сравнения больные получали только полихимиотерапию, в интервенционной группе 60 пациентов в первые сутки очередного этапа лечения однократно получали перорально *per os* 400 мг 2 раза в/сутки адеметионина (Гептрала). ГТ регистрировалась значительно и достоверно реже, выраженность ее была ниже в группе, получавшей данный препарат, чем в группе сравнения. Соответственно перенос курса, снижение дозы препаратов или отмена лечения отмечалась у 71% в группе больных, получающих сопроводительную терапию адеметионином (Гептралом) [45] и только у 14% в группе сравнения.

Подобный дизайн исследования применялся при наблюдении за 78 больными с метастатическим колоректальным раком. Больные были рандомизированы на 2 группы. 46 пациентов получали бевацизумаб + режим XELOX (оксиплатин + капецитабин) в течение 3 недель и 32 — дополнительно получали адеметионин (Гептрал) по 400 мг 2 раза в/сутки. Гептрал назначался с первого дня ПХТ на протяжении всего курса лечения. Так же, как и в вышеописанном исследовании, ГТ регистрировалась достоверно реже в группе, получавшей гепатопротектор, причем тяжесть ее в данной группе была значительно ниже, чем в группе сравнения. Изменение протокола лечения в виде переноса курса, снижения дозы, отмены химиотерапии в первой группе регистрировалась у всех 100% больных против 37,5% во второй группе [46].

В то же время остаются недостаточно изученными вопросы значимости различных факторов риска острой ГТ у онкологических больных, получающих полихимиотерапевтическое лечение; не уточнены факторы риска поздней ГТ.



Рисунок 3. Схемы комбинированного/комплексного лечения

Крайне важным является выработка рекомендаций по проведению сопроводительной терапии при полихимиотерапии у больных с онкологической патологией, имеющих факторы риска развития острой ГТ.

С целью решения данных вопросов сотрудниками кафедр онкологии и лучевой терапии и пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО Московского государственного медико-стоматологического университета проведено трехэтапное исследование проблем ГТ у онкологических больных.

Первым этапом являлось проведение ретроспективного мультицентрового «случай-контроль» исследования на модели комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы. В исследование «Комплексная оценка состояния внутренних органов

при химиотерапии рака молочной железы» были включены 1643 больных в 4 клиниках г. Москвы и г. Самары за период 1993-2003 гг., пролеченных/проконсультированных в соответствии с медико-экономическими стандартами РМЖ. Результаты данного исследования обсуждались нами ранее [4; 25-29].

Возрастной диапазон больных был 28-72 года, 66,9% находилось в возрастной группе от 41 до 55 лет. Согласно протоколу исследования нами оценивалась токсичность только у тех пациенток, которые смогли окончить курс комбинированного и комплексного лечения РМЖ. То есть, явления ГТ не должны были превышать степень 1 и 2 во время плановых визитов. Схема комбинированного и комплексного лечения РМЖ и дизайн исследования отражены на рисунках 3 и 4.

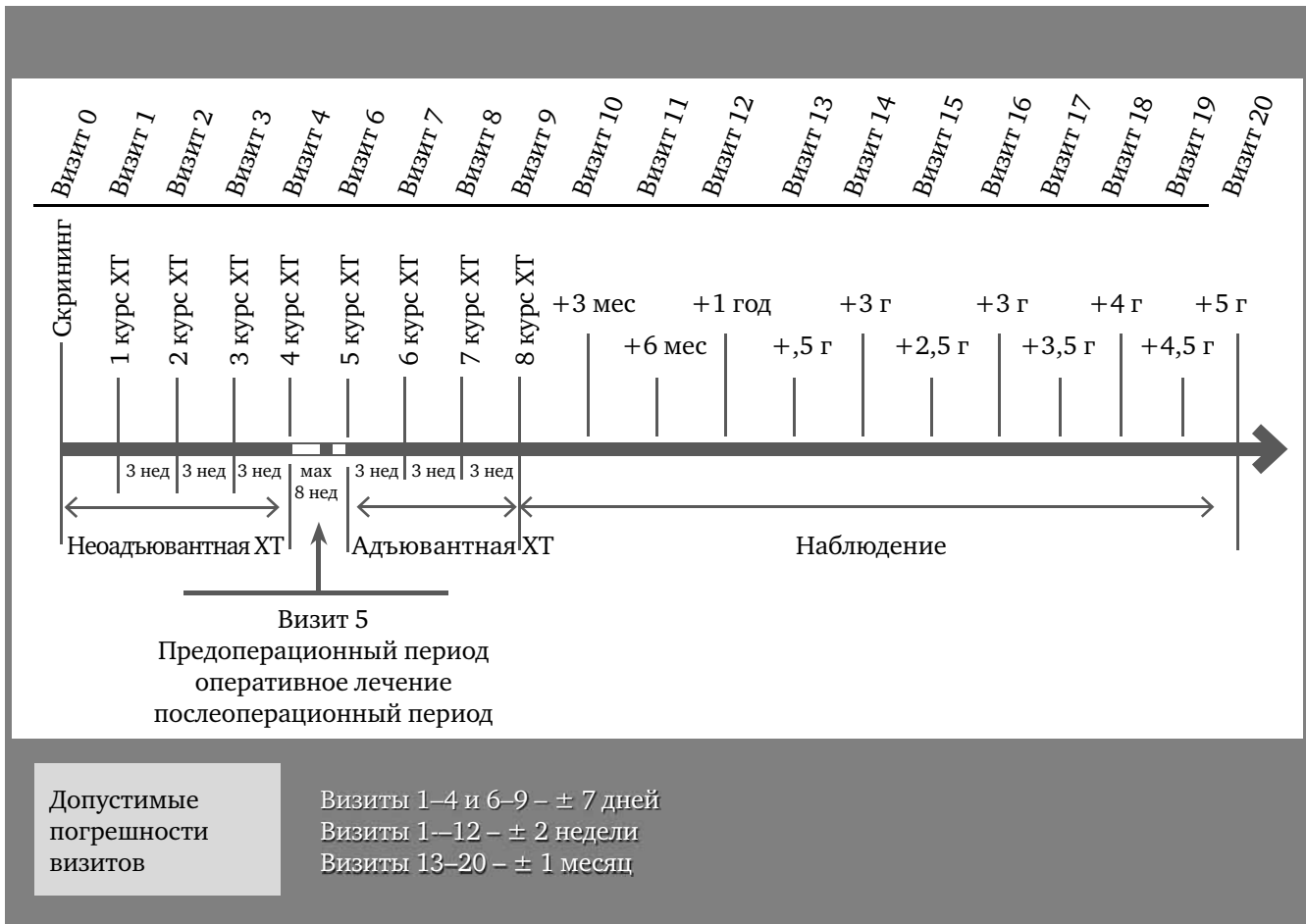


Рисунок 4. Схема протокола исследования

В числе различных видов токсичности проводилась оценка частоты острой ГТ, в соответствии с критериями Национального ракового института США (National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program: Toxicity Criteria) [47], которая выявлялась при обязательных визитах у 439 ($26,7 \pm 1,2\%$) из всех больных. Дополнительно к плановым визитам зарегистрированы дополнительные визиты, связанные как с развитием или усугублением токсических реакций, так и в связи с наличием фоновой патологии. Частота острой ГТ с учетом внеплановых визитов была выше и составляла $39,1 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$). Данный прирост происходил в основном за счет увеличения частоты 2 степени ($2,4 \pm 0,4$ и $7,9 \pm 0,7\%$, соответственно, $p < 0,05$) и появления ГТ 3 степени (в 4,2% случаев). Причина подобных отличий, на наш взгляд, очевидна: согласно стандартной процедуре обследования больного, получаю-

щего химиотерапевтического лечение, особенно в амбулаторных условиях или в условиях дневного стационара, контрольное клинико-инструментальное исследование осуществляется, как правило, перед проведением курса полихимиотерапии. Подобная тактика определенно помогает принять решение о возможности продолжения лечения в контрольные сроки и/или необходимости изменения доз препаратов, исходя из площади тела и/или изменения схемы лечения. В то же время, частота реальной ГТ на внеплановых визитах была значительно выше, так как определялась после проведения курса полихимиотерапии.

Следует отметить, что из 439 случаев с критериями острой ГТ, используемыми в нашем ретроспективном исследовании, только в 222 случаях (50,6%) в анализируемых историях болезни и амбулаторных картах мы встретили записи лечащего врача либо консуль-

танта-гастроэнтеролога о наличии у больных лекарственной ГТ. В остальных случаях данное осложнение полихимиотерапии не привлекло внимание лечащих врачей.

При проведении корреляционного анализа нами был получен неожиданный эффект: возраст и масса тела не являлись факторами риска ГТ в наблюдаемой группе женщин с раком молочной железы при назначении полихимиотерапии с использованием таксанов и доксорубина, что противоречит литературным данным и требует дальнейшего изучения вопроса.

Нами проведен анализ риска развития ГТ у лиц с исходно повышенными уровнями отдельных биохимических маркеров крови по сравнению с лицами с исходно нормальными серологическими показателями. При этом за критерий ГТ у лиц с изначально повышенными уровнями ферментов сыворотки крови принималось такое повышение их уровня, при котором изменялась степень ГТ. Риск развития ГТ оценивался за весь период наблюдения в целом.

Как видно из таблицы 1, исходно повышенные уровни АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и билирубина являлись независимыми факторами риска развития ГТ.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, наличие жирового гепатоза у пациентов не влияло существенным образом на развитие признаков ГТ. Шансы на развитие подобных признаков существенно увеличивались (ОШ составило 6,87%) при наличии у пациентов исходно признаков неалкогольного стеатогепатита. Наличие вирусного поражения печени вне зависимости от биохимической активности вирусного поражения являлось независимым фактором значительного увеличения риска развития ГТ у наших больных.

У всех больных с отмеченной острой ГТ были зарегистрированы признаки гемато-, кардио- и панкреатоксичности. Это явилось основанием для проведения корреляционного анализа, который продемонстрировал наличие обратных корреляционных связей между уровнями маркеров острой ГТ и числом нейтрофилов, лейкоцитов, эритроцитов в периферической крови и маркерами ГТ (таблица 3); показателями глобальной систолической и диастолической функций левого желудочка и маркерами ГТ; значениями панкреатической амилазы крови и маркерами ГТ (таблица 4).

Таким образом, по данным 1 этапа исследования наличие исходно повышенных уровней АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и би-

Таблица 1. Анализ риска развития ГТ у пациентов с исходно имеющимися отклонениями биохимических маркеров по сравнению с больными без таковых и отношение шансов ГТ между этими группами

	Исходно нормальные уровни М [95%ДИ]	Исходно увеличенные уровни М [95%ДИ]	Отношение шансов М [95%ДИ]
АЛТ	22,6% [20,61%–24,73%]	91,53% [81,65%–96,33%]	36,99 [14,68-93,15]
АСТ	22,5% [20,56%–24,52%]	81,08% [65,8%–95,62%]	14,73 [6,41-33,80]
ЩФ	27,59% [25,47%–29,82%]	86,96% [67,87%–95,46%]	17,49 [5,17-59,16]
Билирубин	3,44% [2,65%–4,46%]	47,22% [36,13%–58,60%]	25,12 [14,69-42,95]

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2. Риск развития ГТ у больных раком молочной железы на фоне применения терапии таксанами и доксорубином в зависимости от наличия исходно существующих состояний

	Количество пациентов	Отношение шансов развития гепатологической токсичности ОШ [95%ДИ]
Жировой гепатоз	550	1,0942 [0,8526-1,4043]
Неалкогольный стеатогепатит	42	6,8735 [3,4873-13,5479]
Хронические вирусные гепатиты В и С.	17	20,5991 [4,6915-90,4448]

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Данные корреляционного анализа уровня маркеров острой гепатотоксичности и острой гематотоксичности

	Уровень гемоглобина	Уровень лейкоцитов	Уровень гранулоцитов
АЛТ	$r = -0,558$ ($p < 0,05$)	$r = -0,563$ ($p < 0,05$)	$r = -0,577$ ($p < 0,05$)
АСТ	$r = -0,523$ ($p < 0,05$)	$r = -0,544$ ($p < 0,05$)	$r = -0,526$ ($p < 0,05$)
ЩФ	$r = -0,568$ ($p < 0,05$)	$r = -0,596$ ($p < 0,05$)	$r = -0,566$ ($p < 0,05$)
Билирубин	$r = -0,527$ ($p < 0,05$)	$r = -0,508$ ($p < 0,05$)	$r = -0,515$ ($p < 0,05$)

Таблица 4. Данные корреляционного анализа уровня маркеров острой гепатотоксичности и других видов острой токсичности

	Уровень ФВ	Уровень V_e/V_a	Уровень панкреатической амилазы
АЛТ	$r = -0,589$ ($p < 0,05$)	$r = -0,623$ ($p < 0,05$)	$r = -0,562$ ($p < 0,05$)
АСТ	$r = -0,543$ ($p < 0,05$)	$r = -0,574$ ($p < 0,05$)	$r = -0,534$ ($p < 0,05$)
ЩФ	$r = -0,588$ ($p < 0,05$)	$r = -0,566$ ($p < 0,05$)	$r = -0,545$ ($p < 0,05$)
Билирубин	$r = -0,551$ ($p < 0,05$)	$r = -0,534$ ($p < 0,05$)	$r = -0,532$ ($p < 0,05$)

Примечание: ФВ – фракция выброса левого желудочка; V_e/V_a – соотношение скоростей в фазы раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка.

лирубина, неалкогольного стеатогепатита и сопутствующей инфекции вирусными гепатитами В и С является фактором риска развития ГТ. ГТ часто сочетается с гематологической, кардиологической и панкреатической токсичностью, что следует учитывать при назначении курсов полихимиотерапии с использованием таксанов и доксорубина у женщин с раком молочной железы. Сложность анализа роли факторов риска и трактовки маркеров ГТ определяет необходимость установления диагноза токсичности и назначения корректирующей и поддерживающей терапии онкологами совместно с гастроэнтерологами, гепатологами.

Только у 158 (36,0%) больных с наличием острой ГТ во время плановых визитов были приняты меры по ее коррекции. Данным больным с момента выявления маркеров ГТ на весь срок лечения назначались препараты растительного происхождения перорально (33 больных), эссенциальные фосфолипиды с пероральным и парентеральным применением в соответствии с имеющимися рекомендациями (66 больных) и S-аденозил-L-метионин (Гептрал) с парентеральным и пероральным применением в соответствии с имеющимися рекомендациями (59

больных). Препараты урсодезоксихолевой кислоты не назначались из-за опасений усиления диарейного синдрома и тошноты, часто сопровождающих химиотерапевтическое лечение.

Ретроспективный анализ маркеров острой ГТ выявил отсутствие положительного влияния применения препаратов растительного происхождения, более того, у 12 из 33 больных было отмечено небольшое увеличение уровня маркеров ГТ. Данный эффект, вероятно, объясняется возможностью усиления холестаза при применении препаратов расторопши [Полунина Т. Е., 2009; 2011]. В то же время мы выявили положительный эффект применения эссенциальных фосфолипидов и адеметионина.

Для анализа эффективности применения гепатопротекторов при ГТ больные были разделены на 3 группы. В группу 1 были включены: а) больные РМЖ с признаками ГТ, выявленными нами, но которым диагноз ГТ не был поставлен во время лечения ($n = 217$); б) пациенты, у которых диагноз ГТ был установлен, но лечение не назначалось ($n = 64$); в) лица, которым проводилось лечение препаратами растительного происхождения ($n = 33$). Всего в данную группу были включены 314 женщин

Таблица 5. Основные биохимические показатели крови у больных раком молочной железы с ГТ к моменту окончания полихимиотерапии

Показатель	Единица измерения	КГ M±m	1 группа (M±m)	2 группа (M±m)	3 группа (M±m)
Общий белок	г/л	82,9±0,1	59,8±0,54* 2,3	64,2±0,17* 1, 3	77,8±0,9* 1,2
Альбумин	г/л	42,3±0,9	29,9±0,2* 1, 2	34,1±0,1* 1, 3	39,1±0,1* 1,2
Билирубин общий	мкмоль/л	11,6±0,4	17,1±0,9*	16,9±1,0*	13,1±1,71,2
Билирубин прямой	мкмоль/л	3,2±0,3	4,5±0,09*	4,0±0,04*	3,7±0,17
Холестерин	ммоль/л	4,8±0,2	5,2±0,6	5,1±0,4	4,82±0,9
АСТ	ед/л	21,4±3,4	71,9±4,9* 2,3	58,2±4,8*1, 3	43,6±5,2* 1,2
АЛТ	ед/л	19,4±1,2	63,9±3,1* 2,3	42,70±2,7*1,3	25,6±2,0* 1,2
ГГТП	ед/л	24,4±5,6	136,9±6,17* 2, 3	75,2±5,02* 1, 3	45,8±3,12* 1, 2
Щелочная фосфатаза	ед/л	174,5±5,6	261,7±10,2*2,3	228,6±10,7* 1	198,5±13,1 1
Креатинин	мкмоль/л	68,31±1,5	69,2±2,3	68,6±1,58	68,5±3,69
Мочевина	ммоль/л	4,58±0,2	5,21±0,8	4,91±0,8	4,36±0,3

Примечание: * - достоверность отличия от величины в КГ (p<0,05); 1- достоверность отличия от величины в 1 группе (p<0,05); 2- достоверность отличия от величины во 2 группе (p<0,05); 3- достоверность отличия от величины в 3 группе (p<0,05).

с РМЖ. В группу 2 вошли 66 больных, получавших по поводу ГТ эссенциальные фосфолипиды, в группу 3-59 пациенток, получавших S-аденозил-L-метионин (Гептрал). Все 3 группы были близки по половому составу, возрасту, частоте фоновых заболеваний печени, уровню маркеров цитолиза и холестаза.

По данным обязательных визитов, как видно из таблицы 5, в группе 1 средний уровень маркеров ГТ к окончанию проведения химиотерапии стойко превышал показатели в контрольной группе, в то же время в группах 2 и 3 мы отметили тенденцию к нормализации уровня маркеров к концу лечения, значительно более отчетливую в группе 3. Диспротеинемия была достоверно наибольшей (p<0,05) в группе 1 и достоверно наименьшей (p<0,05) — в группе 3. Уровень маркеров холестаза к концу лечения в группе 3 нормализовался, достоверно отличаясь от величин анализируемых маркеров в группах 1 и 2. В группе 2 величины маркеров холестаза испытали тенденцию к снижению по сравнению с группой 1, но продолжали отличаться от контрольных значений. Величины показателей холестаза в группе 1 к концу лечения значительно превышали уровни в контрольной

группе и группе 3. Значения маркеров цитолиза достоверно (p<0,05) снизились в группах 2 и 3, причем в группе 3 они были достоверно (p<0,05) более низкими по сравнению с группами 1 и 2, хотя и продолжали несколько превышать уровни в контрольной группе.

Полученные на 1 этапе данные позволили сделать вывод о высокой частоте лекарственной ГТ при проведении химиотерапевтического лечения у онкологических больных (26,7% по данным обязательных визитов и 39,1% с учетом дополнительных визитов), что настоятельно требует сопроводительной терапии гепатопротекторами при полихимиотерапевтическом лечении данных больных. Получены доказательства высокой эффективности применения S-аденозил-L-метионина (Гептрала) у данных больных, согласующиеся с результатами отечественных и зарубежных работ. Причем наиболее эффективным, по-видимому, является двухэтапное назначение препарата: вначале внутривенное введение с последующим переходом на пероральный длительный прием, предложенный сотрудниками ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН [Снеговой А. В., 2010; Ларионова В. Б., 2008; 2008; 2008; 2010]

На 2 этапе исследования мы провели анализ факторов риска поздней ГТ, а также роли назначения гепатопротекторов на фоне острой ГТ в прогнозе поздней ГТ. Эффект назначения гепатопротекторов оценивался нами у 607 пациенток, истории болезни и амбулаторные карты которых были прослежены нами в течение всего 5-летнего периода наблюдения.

У 46 из 607 пациенток, истории болезни которых были прослежены за 5 лет, были признаки поздней ГТ. Все эти больные перенесли острую ГТ на фоне химиотерапии. Среди 98 пациенток, отнесенных на этапе 1 к группе 1, признаки поздней ГТ во время различных визитов были в 40 случаях (40,8%). Среди 24 больных, отнесенных на этапе 1 к группе 2, поздняя ГТ во время 10-16 визитов (в первые 3 года наблюдения) регистрировалась у 5 пациенток (20,8%). Из 25 лиц, отнесенных на этапе 1 к группе 3, биохимические признаки поздней ГТ были в 1 случае (4,3%), выявленные на 10-12 визитах (в первый год наблюдения). Средняя частота поздней ГТ среди больных, отнесенных к группе 1, была достоверно выше, чем в группах 2 и 3, и она выявлялась за весь 5-летний период наблюдения. Отмечена отчетливая тенденция к более низкой частоте и быстрой редукции поздней ГТ в группе 3 по сравнению с группой 2. Отсутствие статистической достоверности отличия частоты ГТ между группами 2 и 3 связано, очевидно, с небольшим количеством прослеженных больных в рамках данного ретроспективного исследования.

Данные этапа 2 позволили сделать вывод, что фактором риска поздней ГТ является перенесение острой ГТ. Причем сопроводительная двухэтапная терапия адеметионином (Гептралом) во время проведения полихимиотерапии позволяет в наибольшей степени минимизировать риск поздней ГТ, что подтверждает наше предположение, что ведение онкологических больных, получающих полихимиотерапию и имеющих факторы риска ГТ должно проводиться онкологами совместно с гастроэнтерологами, гепатологами.

С учетом данных, полученных на этапах 1 и 2, нами был проведен этап 3, представляющий собой проспективное многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование «Эффективность сопроводительной терапии адеметионином (Гептралом) при проведении противоопухолевой лекарственной терапии у больных с впервые

выявленными метастатическими онкологическими заболеваниями различной локализации». В исследование были включены 250 больных с впервые выявленным метастатическим раком в 2 клиниках г. Москвы и г. Самары за период 2011-2013 гг., пролеченных в соответствии с медико-экономическими стандартами. В данной работе мы докладываем о предварительных результатах анализа полученных данных: 119 женщин с раком молочной железы, со средним возрастом $55,1 \pm 1,3$ года получали схему лечения FAC (фторурацил 500 мг/м^2 в/в, доксорубицин 50 мг/м^2 в/в, циклофосфан 500 мг/м^2 в/в, повторение курса каждые 21 день). 82 больным с раком толстого кишечника со средним возрастом $57,5 \pm 1,7$ лет назначалась схема лечения XELOX (оксалиплатин 130 мг/м^2 в/в инфузия в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м^2 с 1 по 14 день в два приема). 25 пациентам с раком легких со средним возрастом $56,5 \pm 1,9$ лет проводилось лечение этопозидом — по 120 мг/м^2 в/в 1, 3 и 5-й день и цисплатин — 80 мг/м^2 1-й день, повторение курса каждые 21 день. 24 лицам с раком желудка со средним возрастом $58,5 \pm 2,0$ лет назначалась схема лечения ELF (этопозид 120 мг/м^2 в/в 1, 2, 3 дни, лейковорин 150 мг/м^2 в/в 1, 2, 3 дни и фторурацил 500 мг/м^2 в/в 1, 2, 3 дни).

Критериями включения были:

- Впервые выявленный верифицированный метастатический рак молочной железы, кишечника, легких, желудка;
- Отсутствие метастатического поражения головного мозга;
- Лечение больных с одной локализацией опухоли по единым стандартам;
- Получение не менее 6 курсов химиотерапии;
- Близость потенциальной ГТ при применяемых схемах лечения.

Критериями исключения были:

- Первично-множественный рак;
- Тяжелое сопутствующее соматическое или психическое заболевание, требующее специального лечения, включая тяжелые инфекционные заболевания в активной форме на момент включения;
- Беременность.

За критерий ГТ у лиц с изначально повышенными уровнями ферментов сыворотки крови принималось такое повышение их уров-

ня, при котором изменялась степень гепатотоксичности по этому маркеру в соответствии с рекомендациями Национального ракового института США.

Среди 250 пациентов у 76 (30,4%) имелся такой фактор риска острой ГТ, как наличие хронического вирусного гепатита (ХВГ) с минимальной активностью. Они были рандомизированы на 2 группы: группа 1 ХВГ (41 больной) и группа 2 ХВГ (35 больных).

Попытка выделить отдельные группы больных с такими факторами риска ГТ, как курение и злоупотребление алкоголем, не удалась, т.к. у пациентов было одновременное пристрастие к обоим психоактивным факторам, что не явилось неожиданностью, т.к. хорошо известно, что высокое потребление алкоголя, кофе и крепкого чая присуще курильщикам обоих полов.

Соответственно нами были выделены 104 пациента (41,6%), не прекративших курение и злоупотребляющих алкоголем, которые также были рандомизированы на 2 группы: группа 1 КА (53 больных) и группа 2 КА (51 больной). На 1 этапе исследования, в отличие от литературных данных, не было выявлено влияния возраста на риск ГТ, что, возможно, объяснялось искусственным селекционированием выборки. Данный эффект требовал дальнейшего изучения и мы включили в анализируемую группу 70 больных старше 60 лет, рандомизированных на 2 группы: группа 1 П (37 лиц) и группа 2 П (33 лица). Все три пары групп были сопоставимы по полу, возрасту, уровню биохимических маркеров холестаза и цитолиза, которые являлись независимыми факторами риска ГТ на этапе 1 исследования.

Больные групп 1 (основных) наряду с химиотерапией получали сопроводительную терапию адеметионином (Гептралом) по схеме 800 мг в сутки внутривенно капельно с первого дня химиотерапии первые 2 недели, затем перорально в суточной дозе 800 мг до окончания курса лечения. В группах 2 (контрольных) проводилась только химиотерапия.

Конечными точками наблюдения являлись стабилизация или частичная регрессия процесса, а также необходимость отмены лечения, переноса курса либо снижения дозы вследствие развившейся выраженной токсичности. Результаты анализа полученных данных представлены в таблицах 6-8.

Как видно из полученных данных у больных хроническим вирусным гепатитом В исходно

имелись несколько повышенные уровни маркеров холестаза и цитолиза, что соответствовало минимальной активности гепатита. Проведение полихимиотерапии в группе 2 ХВГ привело к значительному и достоверному повышению уровня данных маркеров, что трактовалось нами как проявление лекарственной ГТ, выявлявшейся в 68,6% случаев, что, очевидно, и является истинной частотой ГТ у больных онкологическими заболеваниями и фоновой патологией в виде вирусного гепатита В, причем отмечалась значительная частота 2 и 3 степени токсичности. Развитие ГТ сочеталось со 100% необходимостью изменения схемы лечения, вплоть до ее отмены у половины пациентов, что является крайне неблагоприятным прогностическим фактором.

В то же время сопроводительная терапия адеметионином (Гептралом), благодаря своему гепатопротекторному эффекту, препятствовала прогрессированию синдромов холестаза и цитолиза, с достоверно ($p < 0,05$) более низким уровнем их маркеров по сравнению с контрольной группой. При этом ГТ в основной группе развилась только у 26,8%, больных, что существенно и достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. Соответственно отсутствие и более легкое течение ГТ у больных основной группы (в большинстве 1 степень токсичности при отсутствии 3 степени) позволили 63,4% больных завершить схему лечения с положительным эффектом. Причем необходимость отмены лечения (9,8% пациентов) также была существенно и достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в контрольной группе.

У больных, не прекративших курение и злоупотребляющих алкоголем, также отмечалось небольшое, но достоверное повышение уровня маркеров холестаза и цитолиза, что, очевидно, обусловлено токсическим действием этанола. На фоне проведения полихимиотерапии в группе 2 КА также, как и в группе 2 ХВГ, отмечено существенное усиление процессов холестаза и цитолиза с выраженным и достоверным ($p < 0,05$) повышением их маркеров. Частота ГТ к моменту окончания анализа в контрольной группе составляла 60,8%, что, по-видимому, и являлось истинной частотой ГТ у больных онкологическими заболеваниями, не прекративших курение и злоупотребляющих алкоголем при достаточно высокой частоте 2 и 3 степени токсичности. Соответственно, в данной подгруппе в 51% случаев потребовалось изменение

Эффективность сопроводительной терапии адеметионином (гептралом) при проведении противоопухолевой лекарственной терапии у больных с онкологическими заболеваниями различной локализации

Таблица 6. Выраженность гепатотоксичности и необходимость изменения режима лечения в связи с ее развитием у больных онкологическими заболеваниями и фоновой патологией в виде хронического вирусного гепатита В.

Параметр	Ед. измерения	КГ n-30	Группа 1 ХВГ n – 41		Группа 2 ХВГ n-35	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Возраст	годы	56,6±5,8	54,1±5,9		53,5±5,1	
мужчины	%	53,3	51,2		48,6	
женщины	%	46,7	48,8		51,4	
Билируб. об.	мкмоль/л	11,8±1,8	17,2±1,9*	18,1±1,6*	17,4±1,5	32,6±3,9 *1, 2
Билируб. пр.	мкмоль/л	3,1±0,2	4,9±0,3*	5,1±0,4*	4,8±0,3*	6,4±0,4 *1, 2
ЩФ	ед/л	173,3±5,8	225,2±21,4 *	231,3±19,7*	219,9±20,4 *	291,8±18,1 *1, 2
ГТП	ед/л	24,1±2,7	47,7±4,7*	49,8±4,9*	48,1±4,7*	137,7±4,3 *1, 2
АСТ	ед/л	22,4±2,6	44,2±3,5*	55,6±5,3*	45,5±3,9*	133,9±8,9 *1, 2
АЛТ	ед/л	19,9±1,4	31,2±3,5*	47,6±5,1*	33,7±3,6*	124,6±8, 2 *1, 2
ГТ-0 ст.	%	-	100	73,2±5,1	100	31,4±7,8 1, 2
ГТ-1 ст.	%	-	0	19,5±6,2	0	28,6±7,6 2
ГТ-2 ст.	%	-	0	7,3±4,1	0	28,6±7,6 2
ГТ-3 ст.	%	-	0	0	0	11,4±5,4 2
ГТ-4 ст.	%	-	0	0	0	0
Изменение схемы лечения в целом	%	-	-	36,6±7,5		1002
Перенос курса	%	-	-	17,1±5,9	-	22,9±7,1
Снижение дозы	%	-	-	9,8±4,6	-	25,7±7,4
Отмена химиотерапии	%	-	-	9,8±4,6	-	51,4±8,4 2

Примечание: * - достоверность отличия от величины в КГ (p<0,05); 1- достоверность изменения величины показателя в группе на фоне полихимиотерапии (p<0,05); 2- достоверность отличия от величины показателя в группе 1 ХВГ и группе 2 ХВГ (p<0,05).

Таблица 7. **Выраженность гепатотоксичности и необходимость изменения режима лечения в связи с ее развитием у больных онкологическими заболеваниями не прекратившими курение и злоупотребление алкоголем.**

Параметр	Ед. измерения	КГ n-30	Группа 1 КА n – 53		Группа 2 КА n-51	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Возраст	годы	56,6±5,8	57,3±5,4		58,1±5,2	
мужчины	%	53,3	58,5		62,9	
женщины	%	46,7	41,5		37,1	
Билируб. об.	мкмоль/л	11,8±1,8	16,8±1,6*	17,9±2,0*	16,7±1,3*	29,1±2,5 *1, 2
Билируб. пр.	мкмоль/л	3,1±0,2	4,1±0,3*	4,4±0,4*	4,3±0,2*	5,7±0,4 *1, 2
ЩФ	ед/л	173,3±5,8	216,2±17,0 *	222,1±17,4*	215,9±18,3 *	279,5±18,0 *1, 2
ГТП	ед/л	24,1±2,7	36,7±4,6*	44,8±4,4*	37,7±4,2*	124,6±4,1 *1, 2
АСТ	ед/л	22,4±2,6	36,2±3,4*	44,8±3,5*	36,6±3,3*	74,8±6,9 *1, 2
АЛТ	ед/л	19,9±1,4	33,3±3,1*	41,6±3,3*	33,7±3,6*	66,7±6, 2 *1, 2
ГТ-0 ст.	%	-	100	75,5±5,9	100	39,2±6,8 1, 2
ГТ-1 ст.	%	-	0	18,9±5,4	0	37,3±6,8 1, 2
ГТ-2 ст.	%	-	0	5,6±3,2	0	17,6±5,3 1, 2
ГТ-3 ст.	%	-	0	0	0	11,4±5,4 1, 2
ГТ-4 ст.	%	-	0	0	0	0
Изменение схемы лечения в целом	%	-	-	32,0±6,4	-	51,0±7,02
Перенос курса	%	-	-	15,1±4,9	-	15,7±5,1
Снижение дозы	%	-	-	9,4±4,0	-	11,8±4,5
Отмена химиотерапии	%	-	-	7,5±3,6	-	23,5±5,9 2

Примечание: * - достоверность отличия от величины в КГ (p<0,05); 1- достоверность изменения величины показателя в группе на фоне полихимиотерапии (p<0,05); 2- достоверность отличия от величины показателя в группе 1 КА и группе 2 КА (p<0,05).

Эффективность сопроводительной терапии адеметионином (гептралом) при проведении противоопухолевой лекарственной терапии у больных с онкологическими заболеваниями различной локализации

Таблица 8. Выраженность гепатотоксичности и необходимость изменения режима лечения в связи с ее развитием у пожилых больных онкологическими заболеваниями.

Параметр	Ед. измерения	КГ n-30	Группа 1 П n – 37		Группа 2 П n-33	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Возраст	годы	56,6±5,8	66,4±6,4		67,3±5,2	
мужчины	%	53,3	40,5		42,4	
женщины	%	46,7	59,5		57,6	
Билируб. об.	мкмоль/л	11,8±1,8	13,8±1,5	15,1±2,2	13,5±1,6	25,1±2,7 *1, 2
Билируб. пр.	мкмоль/л	3,1±0,2	3,3±0,3	3,8±0,4	3,2±0,2	5,2±0,4 *1, 2
ЩФ	ед/л	173,3±5,8	185,1±18,2	199,1±17,4	183,3±17,8	259,8±19,9 *1, 2
ГТП	ед/л	24,1±2,7	30,7±3,6	44,9±4,9*	31,1±3,2	75,2±6,2 *1, 2
АСТ	ед/л	22,4±2,6	30,2±3,8	41,9±4,9*	29,9±3,9	61,2±7,3 *1, 2
АЛТ	ед/л	19,9±1,4	23,3±3,2	34,6±3,3*	24,9±3,6	52,1±6, 3 *1, 2
ГТ-0 ст.	%	-	100	78,4±6,7	100	44,4±8,6 1, 2
ГТ-1 ст.	%	-	0	18,9±6,4	0	33,3±8,2 2
ГТ-2 ст.	%	-	0	2,7±2,7	0	16,2±6,4 2
ГТ-3 ст.	%	-	0	0	0	6,1±4,2 1, 2
ГТ-4 ст.	%	-	0	0	0	0
Изменение схемы лечения в целом	%	-	-	16,2±6,1	-	42,4±7,02
Перенос курса	%	-	-	8,1±4,5	-	12,1±5,7 2
Снижение дозы	%	-	-	5,4±3,7	-	12,1±5,7 2
Отмена химиотерапии	%	-	-	2,7±2,7	-	18,2±6,7 1,2

Примечание: * - достоверность отличия от величины в КГ ($p < 0,05$); 1- достоверность изменения величины показателя в группе на фоне полихимиотерапии ($p < 0,05$);

2- достоверность отличия от величины показателя в группе 1 П и группе 2 П ($p < 0,05$).

схемы лечения, причем в 23,5% случаев полихимиотерапия была отменена вовсе. Хотя данные цифры в 2 раза ниже, чем у больных группы 2 ХВГ, тем не менее они свидетельствуют о выраженной роли курения и злоупотребления алкоголем в отношении прогноза онкологических больных.

Сопроводительная терапия адеметионином (Гептралом) и у данной категории онкологических больных препятствовала выраженному нарастанию холестаза и цитолиза, с достоверно ($p < 0,05$) более низким уровнем их маркеров по сравнению с контрольной группой. При этом ГТ выявлялась только в 24,5% случаев, что достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в группе 2КА и протекание ее было существенно мягче (в основном в виде 1 степени токсичности и отсутствии 3 степени). Закономерно, что этот эффект способствовал достоверно ($p < 0,05$) более низкой частоте необходимости изменения схемы лечения, при этом отмена полихимиотерапии была необходима только в 7,5% случаев, что существенно и достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в группе 2КА и 2ХВГ и была близка к таковой у больных группы 1ХВГ (9,8%).

У пожилых лиц с онкологическими заболеваниями показатели цитолиза и холестаза до начала лечения были в пределах вариаций нормы. В то же время на фоне полихимиотерапии в группе 2П (контрольной) отмечено достоверное повышение маркеров холестаза и цитолиза, правда не столь выраженное, как в выше рассмотренных группах, что нашло свое отражение в несколько меньшей частоте ГТ (55,6%), причем она была представлена, в основном, 1 и 2 степенями токсичности. Соответственно в 42,4% случаев лечащие врачи были вынуждены изменить схему лечения, вплоть до полной отмены химиотерапии у 18,2% больных. Несмотря на то, что частота ГТ, ее тяжесть, приводящие к изменению схемы лечения были ниже, чем в вышеанализируемых группах, тем не менее необходимость вынужденных изменений протоколов полихимиотерапии, связанных с поражением печени почти в половине случаев является крайне неблагоприятным прогностическим фактором у данных больных.

В группе 1П сопроводительная терапия адеметионином (Гептралом) при незначительном усилении процессов холестаза и цитолиза позволяла удерживать уровни их маркеров на уровнях, не требующих изменения схем лечения. Так ГТ выявлялась только в 21,6% случаев, что существенно и достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в группе 2П, причем токсичность была представлена, в основном, 1 ст. Благодаря этому изменение протокола лечения потребовалось только в 16,2% случаев, что существенно и достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в группе 2П, при этом отмена полихимиотерапии потребовалась только у 1 из 37 пациентов.

Предварительный анализ результатов третьего этапа исследования позволил сделать ряд выводов:

1. Наличие ХВГ, курение, злоупотребление алкоголем, пожилой возраст являются факторами риска развития ГТ при проведении полихимиотерапии, причем наихудший прогноз для эффективности полихимиотерапии представляет собой ХВГ, сравнительно наименьший — пожилой возраст. Частота ГТ у больных с данными факторами риска составляет 68,6%; 60,8%; 55,6% соответственно;

2. Наличие ГТ сочетается с высокой частотой вынужденного изменения протокола лечения (в 100%; 51%; 42,4% случаев соответственно), вплоть до его полной отмены в 51,4%; 23,5%; 18,2% случаев соответственно. Данный нежелательный побочный эффект, очевидно, ухудшает прогноз у больных онкологическими заболеваниями;

3. Сопроводительная терапия адеметионином (Гептралом) у больных метастатическими формами рака с факторами риска ГТ препятствует развитию ГТ или поддержанию ее уровня, в первую очередь внутрипеченочного холестаза, на уровне, позволяющем у большинства больных продолжить проводимую схему полихимиотерапии;

4. Двухэтапная схема сопроводительной терапии адеметионином (Гептралом), является, очевидно, оптимальной у данной категории больных, и ее следует рекомендовать для введения в схему полихимиотерапии у больных различными онкологическими заболеваниями.

Литература

1. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. Адъювантное химиолучевое лечение рака молочной железы // Практич. онкол. — 2008. — № 1. — С. 9-15.
2. Rutgers E. Guidelines to assure quality in breast cancer // EJSO. — 2005. — Vol. 31. — P. 568-576.
3. Ушкалова Е. А. Менеджмент желудочно-кишечных побочных реакций, индуцированных противоопухолевыми средствами // Фарматека. — 2002. — № 12. — С. 45-53.
4. Королева И. А. Комплексная оценка состояния внутренних органов при химиотерапии рака молочной железы. Автореф дисс. докт. М. — 2010. — 51 с.
5. Quiñones Ribas C., Pontón Sivillá J. L., Margelí Vila M. et al. Dose intensity received in breast cancer treatment with chemotherapy // Farm. Hosp. — 2007. — Vol. 31 (5). — P. 270-275.
6. Richardson L. C., Wang W., Hartzema A. G., Wagner S. The role of health-related quality of life in early discontinuation of chemotherapy for breast cancer // Breast J. — 2007. — Vol. 13 (6). — P. 581-587.
7. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 474-485.
8. Grant D. M. Detoxification pathways in the liver. Inherit Metab. Dis. // 1991. — Vol. 14. — № 4. — P. 421-430.
9. Буторова Л. И., Калинин А. В., Логинов А. Ф. Лекарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие. Институт усовершенствования врачей. ФГУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова». М.: 2010. — 64 с.
10. Никитин И. Г., Сторожаков Г. И. Лекарственные поражения печени // В кн.: Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. Под ред. В. Т. Ивашкина. — М.: ООО «Издат. Дом «М-Вести», 2002. — 416 с.
11. Полунина Т. Е., Маев И. В., Полунина Е. В. Гепатология для практического врача: Руководство для врачей. М.: Авторская Академия; Товарищество научных изданий КМК, 2009, 354 с.
12. Полунина Т. Е., Маев И. В. Лекарственные поражения печени // Фарматека. — 2011. — С. 54-60.
13. Моисеев С. В. Лекарственная гепатотоксичность // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — Том 14. — № 1. — С. 1-4.
14. Floyd J., Mirza I., Sachs B., Perry M. C. Hepatotoxicity of chemotherapy // Semin. Oncol. — 2006. — Vol. 33 (1). — P. 50-67.
15. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. /Под. ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. — М.: ГЕОТАР-МЕД, 2002. — 864 с.
16. Rodriguez-Frias E. A., Lee W. M. Cancer chemotherapy I: hepatocellular injury // Clin Liver Dis. — 2007. — Vol. 11 (3). — P. 641-662.
17. Lorient Y., Perlemuter G., Malka D. et al. Drug insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy // Nat. Clin. Pract. Oncol. — 2008. — Vol. 5 (5). — P. 268-278.
18. Petit E., Langouet S., Akhdar H. et al. Differential toxic effects of azathioprine, 6-mercaptopurine and 6-thioguanine on human hepatocytes // Toxicol In Vitro. — 2008. — Vol. 22 (3). — P. 632-642.
19. Tannapfel A., Reinacher-Schick A. Chemotherapy Associated Hepatotoxicity in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer // Z. Gastroenterol. — 2008. — Bd. 46 (5). — S. 435-440.
20. Zorzi D., Laurent A., Pawlik T. M. et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases // Br. J. Surg. — 2007. — Vol. 94 (3). — P. 274-286.
21. Снеговой А. В., Манзюк Л. В. Эффективность Гептрала в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией // Фарматека. — 2010. — № 6. — С. 1-5.
22. Paul D. et al. Hepatotoxicity of chemotherapy // The oncologist. — 2001. — Vol. 6. — P. 162-176.
23. Field K. M. Michael M. Part I: Part II: Liver function in oncology: towards safer chemotherapy use. Lancet Oncol. 2008. — Vol. 9 (11). — P. 1081-1190.
24. Вельшер Л. З., Маев И. В., Казюлин А. Н. и др. Гепатотоксичность при проведении противоопухолевой терапии рака молочной железы (обзор литературы). Паллиативная медицина и реабилитация. 2008; 3: 46-51.
25. Казюлин А. Н., Вельшер Л. З., Королева И. А. Проблемы гепатотоксичности при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы и методы ее коррекции // Фарматека. — 2010. — № 17 (211). — С. 82-90.
26. Казюлин А. Н., Вельшер Л. З., Королева И. А. Возможности преодоления гепатотоксичности при проведении комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы. // Эффективная фармакотерапия. — 2011. — № 3. — С. 66-72.

27. Казюлин А. Н., Вельшер Л. З., Данилевская Н. Н., Маевская Е. А. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой химиотерапии онкологических заболеваний и возможности ее коррекции // Фарматека. — 2012. — № 8. — С. 37-44.
28. Казюлин А. Н., Переяслова Е. В. Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике // Медицинский совет. — 2012. — № 9. — С. 37-45.
29. Koroleva I., Kasulin A., Kucheryavyy J., Vyahov M. Hepatotoxicity in patients with breast cancer during and after taxan-antracyclin-based neoadjuvant chemotherapy. 21-st International Congress on Anti — Cancer Treatment. Paris, France. 2010; 198-199.
30. Никитин И. Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности // Фарматека. — 2007. — № 13. — С. 14-18.
31. Ткач С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины // Здоров'я України. — 2009. — № 6/1. — С. 7-10.
32. Ларионова В. Б., Горожанская Э. Г. Печеночная недостаточность у онкогематологических больных. Возможности и перспективы применения Гептрала // Фарматека (онкология), № 2, 2008.
33. Ларионова В. Б., Горожанская Э. Г. Перспективы применения Гептрала при гемобластозах // Общая реаниматология. — 2008. — № 4. — С. 3-12.
34. Ларионова В., Горожанская Э. Г., Буеверов А. О. и др. Возможности коррекции нарушений печеночного метаболизма при химиотерапии онкогематологических больных // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2008. — № 5. — С. 1-7.
35. Ларионова В. Б., Горожанская Э. Г. Возможности Гептрала в коррекции нарушений механизмов антиоксидантной защиты у онкологических больных. Методические рекомендации. — М.: 2010. — С. 49.
36. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside-molecular basis of a pleiotropic molecule // Am. J Clin Nutr. — 2002. — Vol. 76 (5). — P. 1151S — 1157S.
37. Boelsterli U. A. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity. Focus on nimesulide // Drug Saf. — 2002. — Vol. 25. — P. 633-48.
38. Stramentinoli G. Pharmacologic aspects of S-adenosylmethionine. Pharmacokinetics and pharmacodynamics // Am. J. Med. — 1987. — Vol. 83 (5A). — P. 35-42.
39. Friedel H. A., Goa R. L., Benfield P. S-adenosyl-L-methionine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism // Drugs. — 1989. — Vol. 38 (3). — P. 389-416.
40. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C. et al. 5-аденозилметионин (гептрал) в лечении поражения печени, вызванного химиотерапией // Фарматека. — 2007. — Онкология ASCO. — С. 1-5.
41. Wang X., Cederbaum A. L. S-adenosyl-L-methionine decreases the elevated hepatotoxicity induced by Fas agonistic antibody plus acute ethanol pretreatment in mice // Arch. Biochem. Biophys. — 2008. — Vol. 477 (1). — P. 1-11.
42. Lu S. C., Mato J. M. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer // Physiol. Rev. — 2012. — Vol. 92 (4). — P. 1515-1542.
43. Mato J. M., Martinez-Chantar M. L., Lu S. C. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease // Ann. Hepatol. — 2013. — Vol. 12 (2). — P. 183-189.
44. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C. S-Adenosylmethionine supplementation for treatment of chemotherapy-induced Liver Injury // Anticancer Reseach. — 2003 — P. 5173-5180.
45. Vincenzi B., Santini D., Frezza A. M. et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen // Expert Opin Drug Saf. — 2011. — Vol. 10 (3). — P. 345-349.
46. Vincenzi B., Daniele S. Frezza A. M. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen // Support Care Cance. — 2012. — Vol. 20 (1). — P. 135-139.
47. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 (CTCAE). — March 31, 2003. [Http://ctep.cancer.gov](http://ctep.cancer.gov)