

Лечение гепатотоксических реакций на фоне химиотерапии у больных колоректальным раком

Г.В.Варлан, С.Е.Гальцова✉

ГБУЗ Городская клиническая больница №5 Департамента здравоохранения г. Москвы. 107014, Россия, Москва, ул. Стромьнка, д. 7

В 2013 г. в России выявлено на 15,0% больше случаев злокачественных новообразований по сравнению с 2003 г. В общей структуре заболеваемости колоректальный рак занимает 5-е место и выявляется чаще всего уже при распространенных формах болезни, при которых химиотерапия (ХТ) является необходимым этапом лечения. Гепатотоксичность – один из наиболее частых побочных эффектов ХТ. В статье оценивается эффективность адеметионина в лечении гепатотоксичности у больных колоректальным раком на фоне проведения ХТ. Согласно результатам проведенного нами исследования и данных литературы адеметионин является эффективным гепатопротектором.

Ключевые слова: колоректальный рак, лекарственная гепатотоксичность, адеметионин, химиотерапия.

✉rocalla@list.ru

Для цитирования: Варлан Г.В., Гальцова С.Е. Лечение гепатотоксических реакций на фоне химиотерапии у больных колоректальным раком. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 35–37.

Treatment of hepatotoxic reactions to chemotherapy in patients with colorectal cancer

G.V.Varlan, S.E.Galtsova✉

City clinical hospital №5 of the Department of Health of Moscow. 107014, Russian Federation, Moscow, ul. Stromynka, d. 7

In 2013, in Russia were found 15.0% more cases of malignancies as compared to 2003. In the overall structure of the incidence of colorectal cancer is the 5th place and revealed often already at common forms of the disease, for which chemotherapy (CT) is necessary stage of treatment. Hepatotoxicity – one of the most common side effects of chemotherapy. The article assesses the effectiveness ademetonine in the treatment of liver toxicity in patients with colorectal cancer on the background of chemotherapy. According to the results of our study and literature data ademetonine is an effective hepatoprotector.

Key words: colorectal cancer, drug hepatotoxicity, ademetonine chemotherapy

✉rocalla@list.ru

For citation: Varlan G.V., Galtsova S.E. Treatment of hepatotoxic reactions to chemotherapy in patients with colorectal cancer. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 35–37.

В 2013 г. в России выявлено 535 887 новых случаев злокачественных новообразований (54,2% – у женщин, 45,8% – у мужчин), что на 15,0% больше по сравнению с 2003 г. (455 375). В общей структуре заболеваемости колоректальный рак занимает 5-е место. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак ободочной кишки стоит на 5-м месте (5,9%) у мужчин, у женщин – на 4-м (7,0%).

Средний возраст заболевших в 2013 г. составил 64,0 года: для мужчин – 64,2; женщин – 63,8.

В структуре смертности населения России злокачественные новообразования занимают 2-е место (15,4%) после болезней системы кровообращения (53,5%), опережив травмы и отравления (9,9%).

В свою очередь, среди злокачественных новообразований как причин смерти рак ободочной кишки составляет 7,6% и прямой кишки – 5,8%.

Выявляемость рака на ранних (I, II) стадиях – залог успешного лечения и сохранения высокого качества жизни у пациента; на ее реализацию направлено большинство скрининговых мероприятий. Тем не менее колоректальный рак обнаруживается чаще всего уже при распространенных формах болезни, при которых химиотерапия (ХТ) является необходимым этапом лечения.

Противоопухолевая цитостатическая терапия – системное лечение, которое оказывает повреждающее действие на разные органы и системы. Гепатотоксичность – один из наиболее частых побочных эффектов ХТ и зависит от препарата, доз и схем его применения, а также сопутствующих хронических заболеваний печени. Патология печени требует изменения режима терапии, удлинения интервалов между курсами, что снижает эффективность проводимого лечения, а в ряде случаев – прекращения лекарственного лечения (см. таблицу).

Метаболизм лекарственных препаратов в печени проходит несколько основных этапов: I – с участием системы цитохрома P450, монооксигеназ и других ферментов; II – биотрансформация, конъюгация метаболитов с эндогенными молекулами; III – транспорт и экскреция продуктов биотрансформации. Важную роль в развитии токсического повреждения печени играют реактивные метаболиты и свободные радикалы. Реактивные метаболиты связываются с белками и липидами мембран, вызывая их перекисное окисление. Это ведет к развитию структурных и функциональных нарушений, повышающих активность аминотрансфераз и вызывающих гибель гепатоцитов.

Цитостатики могут вызывать любые известные повреждения печени, включая некроз, стеатоз, фиброз, холестаз и поражение сосудов. До 90% проявлений гепатотоксичности включают:

- 1) острый гепатоцеллюлярный гепатит;
- 2) острый холестатический гепатит;
- 3) смешанный гепатит.

По критериям доказательной медицины к числу наиболее эффективных препаратов относится S-аденозил-L-метионин (адеметионин).

По данным литературы, гепатотоксичность при проведении ХТ колоректального рака достигает 70%, а анти-EGFR-терапии – до 52% (таргетная терапия).

Для диагностики токсического повреждения печени используются клинические и лабораторные данные, дополнительно можно применять инструментальные методы (компьютерную, магнитно-резонансную томографии и др.), биопсию.

По соотношению показателей аспартатаминотрансфераза/аланинаминотрансфераза (АСТ/АЛТ) можно судить о характере гиперферментемии. В норме отношение АСТ/АЛТ ближе к 1,0. При отношении АСТ/АЛТ < 0,7 подтверждается

печеночный характер гиперферментемии. Если отношение АСТ/АЛТ > 1,3, имеет место гиперферментемия внепеченочного генеза.

Коррекция доз цитостатиков при гепатотоксичности в основном ориентирована на уровень повышения общего билирубина и трансаминаз.

Разработка новых подходов и интенсификации режимов ХТ – один из путей достижения успехов в современной онкологии. Однако негативной стороной ХТ становятся побочные эффекты противоопухолевых препаратов, обусловленные низкой селективностью действия большинства из них.

Адеметионин относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Восполняет дефицит S-аденозил-L-метионина (адеметионина) и стимулирует его выработку в организме, содержится во всех средах организма.

В реакциях трансметилирования адеметионин донирует метильную группу для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, белков, гормонов и др.

У лиц с диффузными заболеваниями печени (цирроз, гепатит) с синдромом внутрипеченочного холестаза адеметионин снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в том числе уровня прямого билирубина, активности щелочной фосфатазы (ЩФ), аминотрансфераз и др.

Цель нашего исследования: оценка эффективности адеметионина в профилактике и лечении гепатотоксичности у больных колоректальным раком на фоне проведения ХТ.

Материал и методы

За период с мая 2014 г. по май 2015 г. в отделении ХТ ГБУЗ ГКБ №5 г. проведено лечение 30 пациентов с колоректальным раком. До начала терапии биохимические показатели крови были в пределах нормы у всех больных.

Применялись следующие режимы ХТ:

- FOLFOX 6: оксалиплатин 85 мг/м², лейковорин 400 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² болюсно, 5-фторурацил 2400 мг/м² 46-часовая инфузия 1 раз в 2 нед.
- XELOX: оксалиплатин 130 мг/м² 1 день, капецитабин 2000 мг/м² 1–14-й день; начало очередного курса на 22-й день.
- FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м², лейковорин 200 мг/м² 1–2-й день, фторурацил – 400 мг/м² 1–2-й день, фторурацил – 1200 мг/м² 48-часовая инфузия, интервал – 14 дней.

К комбинациям цитотоксических препаратов у лиц с метастатическими стадиями заболевания по показаниям добавлялась таргетная терапия (анти-VEGF и анти-EGFR).

На фоне 2–3-го курса ХТ у 17 (56,7%) пациентов развились признаки лекарственной гепатотоксичности.

Характеристика пациентов, включенных в исследование:

- Возраст больных составлял от 41 до 79 лет: 41–60 лет – 12 (70,6%); 61–79 лет – 5 (29,4%) человек. Общее состояние оценивалось по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG): 1 – 11 пациентов; 2 – 6 больных.
- Из 17 пациентов: у 3 имелся вирусный гепатит С в неактивной стадии, 2 – являлись вирусоносителями гепатита В, 2 – имели длительный алкогольный анамнез, 3 – страдали ожирением 3-й степени.
- У всех пациентов отмечался печеночный цитолиз АЛТ > 2 верхних границ нормы (ВГН) либо повышение

Предсказуемая гепатотоксичность противоопухолевых препаратов (Russian Society of Clinical Oncology – RUSSCO, 2014)

Препараты	Частота гепатотоксичности, %
Цитарабин	44–100
Оксалиплатин	до 80
CMF (циклофосамид + метотрексат + 5-фторурацил)	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

АЛТ > 2 ВГН в сочетании с увеличением ЩФ, но при этом соотношение АЛТ/ЩФ составляло менее 5.

- У 5 пациентов отмечался смешанный тип повреждения печени.
- Увеличение уровня общего билирубина в 1,5 раза выше нормы наблюдалось у 4 больных. Уровень общего белка у всех пациентов был в пределах нормы (от 60 до 80 г/л).
- Адеметионин назначался внутрь по 400 мг 2 раза в день ежедневно в течение минимум 4 нед на фоне ХТ. Оценка динамики уровня трансаминаз проводилась через 2, 3, 4 нед и более от начала применения препарата в одной лаборатории.
- Первая степень гепатотоксичности (критерии гепатотоксичности National Comprehensive Cancer Network – NCCN) имела место после 2–3 курсов ХТ у 10 больных; 2-я – у 5; 3-я – у 2 (RUSSCO, 2014).

Результаты

Уровень АСТ и АЛТ через 2 нед лечения адеметионином существенно не изменился ни у одного пациента.

Через 3 нед в группе лиц с 1-й степенью гепатотоксичности уровень АСТ снизился до нормы (<37 ЕД/л) у 3 человек, АЛТ (<40 ЕД/л) – у 2. В группе больных со 2 и 3-й степенями гепатотоксичности через 3 нед лечения отмечалось только незначительное снижение уровня трансаминаз.

Через 4 нед приема адеметионина печеночные показатели снизились до нормы еще у 7 пациентов с 1-й степенью гепатотоксичности. Кроме того, отмечено снижение показателей АСТ и АЛТ у всех пациентов со 2-й степенью гепатотоксичности до нижней границы значений, характеризующих эту степень поражения печени.

Таким образом, через 4 нед уровень трансаминаз снизился до нормы у всех лиц с 1-й степенью гепатотоксичности. При 2-й степени гепатотоксичности показатели трансаминаз также снизились, но не достигли уровня, характерного для 1-й степени.

На фоне приема адеметионина еще в течение 2 нед (всего 6) продолжали снижаться трансаминазы у пациентов 2–3-й степени гепатотоксичности.

Для нормализации уровня трансаминаз при 2-й степени гепатотоксичности потребовался более длительный прием адеметионина: у 2 пациентов – 2 мес, у 3 – 3 мес.

У пациентов с 3-й степенью гепатотоксичности уровень трансаминаз снизился до 1-й степени (89 ЕД/л) после 4 мес приема адеметионина.

Прием адеметионина в режиме по 400 мг внутрь 2 раза в день в течение всего срока терапии способствовал уменьшению степени выраженности симптомов депрессии и астенического синдрома, что сопровождалось положи-

тельным эмоциональным напряжением, исчезновением апатии и заторможенности. Препарат не вызывал каких-либо побочных реакций у пациентов, что свидетельствует о его благоприятном профиле безопасности.

Заключение

Проведенное исследование показало эффективность адеметионина при лечении гепатотоксичности, обусловленной поли-ХТ (ПХТ):

- В дозировке 400 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед на фоне ПХТ позволяет полностью устранить появление синдрома цитолиза без изменения схемы ПХТ у всех пациентов с 1-й степенью лекарственной гепатотоксичности.
- Стабилизирует уровень трансаминаз независимо от степени гепатотоксичности, что позволяет больным получить ПХТ в полном объеме и в запланированные сроки.
- Не вызывает побочных реакций при длительном применении.

Выводы

Согласно результатам проведенного нами исследования и данным литературы адеметионин в настоящее время является эффективным препаратом для лечения гепатотоксичности при проведении ХТ.

Литература/References

1. Bodingbauer M, Tamandl D, Schmid K et al. Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94: 1133–8.
2. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3–20.
3. 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): 82–90. / Kaziulin A.N., Vel'sher L.Z., Koroleva I.A. Problemy gepatotoksichnosti pri provedenii protivoopukholevoi khimioterapii raka molochnoi zhelezy i metody ee korrektsii. *Farmateka*. 2010; 17 (211): 82–90. [in Russian]
4. 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: 66–72. / Kaziulin A.N., Vel'sher L.Z., Koroleva I.A. Vozmozhnosti preodoleniya gepatotoksichnosti pri provedenii kombinirovannogo i kompleksnogo lecheniya raka molochnoi zhelezy. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2011; 3: 66–72. [in Russian]
5. 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. / Butorova L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F. *Leкарstvennye porazheniya pecheni. Uchebno-metodicheskoe posobie. Institut usovershenstvovaniia vrachei. FGU «NMXЦ im. N.I. Pirogova»*. M., 2010. [in Russian]
6. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349: 474–85.
7. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandes MC et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129 (2): 512–21.
8. Floyd J, Mirza I, Sachs B et al. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 2006; 33 (1): 50–67.
9. Rodriguez-Frias EA, Lee WM. Cancer chemotherapy I: hepatocellular injury. *Clin Liver Dis* 2007; 11 (3): 641–62.
10. Lioriot 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; 5 (5): 268–78.
11. Ларионова В.Б., Зейналова П.А., Снеговой А.В. и др. Предварительные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы оценки популяции пациентов с ЛИПП вследствие химиотерапии, получающих Гептрал в РФ. Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина. 2015; 26: 41–7. / Larionova V.B., Zeinalova P.A., Snegovoi A.V. i dr. Predvaritel'nye rezul'taty prospektivnoi mnogotsentrovoy nabludatel'noi programmy otsenki populiatsii patsientov s LIPP vsledstvie khimioterapii, poluchaiushchikh Geptral v RF. Vestn. RONTs im. N.N.Blokhina. 2015; 26: 41–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Варлан Геннадий Валентинович – д-р мед. наук, врач-онколог, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ ГКБ №5
Гальцова Светлана Евгеньевна – врач-онколог ГБУЗ ГКБ №5. E-mail: rocalla@list.ru