

# Эффективность сопроводительной терапии адеметионином при проведении противоопухолевой лекарственной терапии

Н.А. Огнерубов✉

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза, Россия

## Аннотация

Повреждения печени, вызванные лекарственной противоопухолевой терапией, представляют частое заболевание у больных, страдающих злокачественными новообразованиями. Это обусловлено внедрением в лечебный процесс новых инновационных препаратов, существенно увеличивающих продолжительность и качество жизни, но также и частоту побочных эффектов с поражением печени различной степени тяжести. Диапазон гепатотоксичности при проведении химиотерапии колеблется от 5 до 100%. Спектр морфологических изменений печени при этом многообразен, характеризуется развитием острого и хронического поражения печени с повреждением гепатоцитов и исходом в фиброз. Рассмотрены клинические особенности диагностики различных типов, вариантов и фенотипов лекарственно-индуцированного повреждения печени при химиотерапии солидных опухолей и гемобластозов. Статья содержит обзор литературы, посвященной вопросам сопроводительной терапии с применением адеметионина с целью уменьшения метаболических нарушений, печеночной токсичности, обусловленной проведением цитотоксической терапии. Клинические и биохимические эффекты при этом сохраняются длительно по окончании лечения. Подробно изложены результаты применения адеметионина в коррекции клинических симптомов, таких как усталость. Представленные материалы позволят практикующим врачам пересмотреть роль сопроводительной терапии с использованием адеметионина для предупреждения и уменьшения проявлений гепатотоксичности, индуцированной полихимиотерапией. Такое решение позволяет реализовать персонализированный подход к пациентам со злокачественными заболеваниями, тем самым значимо улучшить медицинскую помощь, а также увеличить продолжительность и качество жизни.

**Ключевые слова:** лекарственные повреждения печени, гепатотоксичность, полихимиотерапия, сопроводительная терапия, адеметионин

**Для цитирования:** Огнерубов Н.А. Эффективность сопроводительной терапии адеметионином при проведении противоопухолевой лекарственной терапии. Consilium Medicum. 2024;26(6):351–361. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202857

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## REVIEW

## Efficacy of concomitant therapy with ademetionine in antitumor drug therapy: A review

Nikolai A. Ognerubov✉

Penza Institute for Advanced Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

## Abstract

Liver injury caused by antitumor therapy is a common disorder in patients with malignancies. It is due to the introduction of new innovative drugs into the treatment, which significantly increases the duration and quality of life, but also the frequency of side effects with liver damage of varying severity. The rate of hepatotoxicity during chemotherapy ranges from 5% to 100%. The spectrum of morphological changes in the liver is diverse and includes acute and chronic liver injury with damage to hepatocytes and outcome in fibrosis. The clinical features of the diagnosis of various types, variants, and phenotypes of drug-induced liver injury in the chemotherapy of solid tumors and hematological malignancies are addressed. The article reviews the literature on concomitant treatment with ademetionine to reduce metabolic disorders and hepatic toxicity caused by cytotoxic therapy. Clinical and biochemical effects persist for a long time after treatment. The results of using ademetionine to correct clinical symptoms such as fatigue are described in detail. The presented data supports a practical revision of the role of concomitant therapy with ademetionine to prevent and reduce the manifestations of hepatotoxicity induced by polychemotherapy. This approach contributes to a personalized approach to patients with malignancies, thereby significantly improving medical care and increasing the duration and quality of life.

**Keywords:** drug-induced liver injury, hepatotoxicity, polychemotherapy, concomitant therapy, ademetionine

**For citation:** Ognerubov NA. Efficacy of concomitant therapy with ademetionine in antitumor drug therapy: A review. Consilium Medicum. 2024;26(6):351–361. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202857

## Введение

Гепатотоксичность представляет собой относительно распространенный и потенциально опасный побочный эффект при проведении специальной противоопухолевой терапии [1, 2]. В литературе существуют различные термины, применяемые при поражениях печени, обусловленных

воздействием различных лекарственных препаратов: гепатотоксичность, токсическое поражение печени, лекарственное поражение печени (ЛПП), лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП). Однако Советом международных организаций по медицинским наукам (CIOMS) согласован термин для описания нежелательных

## Информация об авторе / Information about the author

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии и урологии Пензенского ИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; SPIN-код: 3576-3592

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Penza Institute for Advanced Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

реакций на лекарственные средства «лекарственное повреждение печени», поскольку чаще всего не бывает гистологического исследования ткани печени [3]. Мы отдаем предпочтение термину «гепатотоксичность».

Известно, что печень является основным «игроком» в метаболизме лекарственных противоопухолевых средств и особенно потенциально токсичных их метаболитов. В связи с этим решающее значение в клинической практике имеет выявление больных с риском гепатотоксичности на догоспитальном этапе планирования противоопухолевого лечения путем оценки функционального состояния печени, поскольку у них она играет важную роль предиктора продолжительности и качества жизни [4, 5].

Первые случаи повреждения печени, связанные с химиотерапией (ХТ), описаны в 1955 г. J. Colsky и соавт. у 5 детей с острым лейкозом при лечении антиметаболитами фолиевой кислоты. Диагноз был поставлен на основании клинических и лабораторных признаков фиброза печени [6].

Клинические проявления гепатотоксичности многообразны: от остро проходящего повышения уровня трансаминаз, билирубина, креатинина до длительных проявлений заболевания, таких как цирроз печени и печеночная недостаточность [7].

Печень особенно восприимчива к повреждениям, вызванным лекарствами, включая цитотоксическую ХТ. Гепатотоксичность традиционных групп ХТ-препаратов, составляющих основу схем противоопухолевой терапии, известна давно, оценивается как проявление нежелательных явлений (НЯ) при изучении эффективности и безопасности любого специфического лекарственного агента.

В последние годы ХТ злокачественных опухолей претерпела значительные изменения – от цитотоксических до новых биологических препаратов, действующих избирательно на определенные молекулы, играющие важную роль в механизмах пролиферации, дифференцировки и апоптоза раковых клеток. К таким новым лекарственным опциям относятся таргетные препараты и ингибиторы контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа. Их использование, включая комбинированные схемы с цитостатиками, а также длительность терапии способствуют значительному увеличению продолжительности жизни пациентов, а следовательно, и нарушению паренхимы печени, получившему название «повреждение печени, связанное с ХТ» (CALI) [8]. Оно проявляется широким спектром клинических заболеваний, от незначительных биохимических нарушений до острой печеночной недостаточности, вызванных лекарствами, их метаболитами, растительными препаратами, биологическими добавками, а также экзогенными химическими веществами [9]. При этом наряду с известными НЯ появились новые, специфические, обусловленные особенностями механизма действия (табл. 1).

Так, за последнее десятилетие показания к применению ИКТ существенно расширены как при солидных новообразованиях, так и гемобластозах. Среди НЯ при их применении следует отметить усталость, сыпь, колит, пневмониты. Однако гепатит является важным побочным эффектом, развитие которого довольно часто приводит к изменению схемы лечения, включая перенос начала последующего цикла, снижение дозы, вплоть до отмены [10]. Частота гепатотоксичности по данным клинических исследований (КИ) достигает 15%, а при ретроспективных исследованиях – 64% [11, 12]. Данные КИ свидетельствуют о более высокой частоте гепатотоксичности у пациентов, получающих комбинированные схемы, по сравнению с моноХТ. Из ИКТ применение ипилимумаба сопровождалось более высоким риском гепатотоксичности [13, 14].

Морфологические исследования показывают, что, несмотря на наличие множества вариантов повреждения печени при использовании ИКТ, гепатоцеллюлярный тип является наиболее распространенным [15].

Таблица 1. Новые противоопухолевые препараты, вызывающие гепатотоксичность ([5] с изм.)

Группа	Гепатотоксический эффект
<b>Ингибиторы HER2</b> трастузумаб лапатиниб	<ul style="list-style-type: none"> <li>• повышение АЛТ</li> <li>• синдром синусоидальной обструкции</li> <li>• гепатит</li> </ul>
<b>Маломолекулярные ингибиторы протеинкиназ и ингибиторы VEGF</b> иматиниб вемурафениб эрлотиниб гефитиниб кризотиниб сорафениб бозутиниб лапатиниб нилотиниб пазопаниб регорафениб сунитиниб	<ul style="list-style-type: none"> <li>• повышение АЛТ</li> <li>• гепатит</li> <li>• холестатический гепатит</li> <li>• гранулематозный гепатит</li> <li>• гепатоцеллюлярное поражение печени</li> <li>• острая печеночная недостаточность</li> </ul>
<b>ИКТ иммунного ответа</b> ниволумаб пембролизумаб атезолизумаб дурвалумаб авелумаб тремелимумаб ипилимумаб	<ul style="list-style-type: none"> <li>• повышение АЛТ</li> <li>• гепатит</li> <li>• холестатическое поражение печени</li> <li>• гепатоцеллюлярное поражение печени</li> </ul>
<b>CAR-T-клетки</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• повышение АЛТ</li> </ul>

Результаты медицинских методов визуализации при гепатотоксичности неспецифичны и, как правило, коррелируют с тяжестью проявления гепатита в зависимости от уровня аминотрансфераз [16].

По данным I. Tsung и соавт. (2019 г.) гепатотоксичность наблюдалась у 14,3% пациентов, получавших иммунотерапию пембролизумабом, в среднем через 62 дня после начала лечения. Она чаще наблюдалась у больных с метастатическим поражением печени. В процессе динамического наблюдения у больных с повреждением печени реже наступала ремиссия опухоли – в 40,4% случаев против 10%, а летальность была более высокой – 67,1 и 33,7% соответственно. При этом значительно чаще наблюдался гепатоцеллюлярный вариант поражения печени – 65%. Авторы считают, что пациенты с гепатотоксичностью имеют худшие результаты в процессе наблюдения [17].

В настоящее время в мире проблема печеночной токсичности, обусловленной применением различных лекарственных препаратов в медицине, особенно в онкологии, является весьма актуальной. Токсический гепатит – главный побочный эффект, поскольку его возникновение может привести к смене протокола лечения, удлинению интервала следующего цикла, снижению дозового режима, вплоть до прекращения специального лечения [10]. Сообщается, что более 900 лекарств, токсинов и трав вызывают повреждение печени, причем на лекарственные препараты приходится 20–40% всех случаев острой печеночной недостаточности. При этом есть данные о том, что применение амоксициллина-клавуланата – одна из самых частых причин развития токсического повреждения печени [18].

На международном уровне частота поражения печени у населения в целом остается неизвестной. В 2019 г. опубликованы результаты общенационального ретроспективного исследования по эпидемиологии ЛПП в материковом Китае, основанного на анализе 25 927 случаев в 308 медицинских центрах. Согласно полученным данным чаще всего наблюдались гепатоцеллюлярный вариант повреждения печени – 51,4%, затем смешанный – 28,3%, а холестатические повреждения выявлены у 20,3% больных. Среди причин на первом месте были традиционные китайские лекарства, растительные и пищевые добавки – 26,8%,

Таблица 2. Типы ЛИПП

Типы	АЛТ	ЩФ	R
Гепатоцеллюлярный	>2 ВГН	<ВГН	≥5
Холестатический	<ВГН	>2 ВГН	≤2
Смешанный	>2 ВГН	>2 ВГН	2–5

противотуберкулезные лекарственные препараты – 22%, у 1,1% пациентов развилась печеночная недостаточность. По данным авторов, годовая заболеваемость ЛПП среди населения составила 23,8 на 100 тыс., что превосходит аналогичные показатели западных стран [19].

В другом проспективном популяционном исследовании, проведенном в Исландии, среднегодовой уровень заболеваемости ЛПП составил 19,1 на 100 тыс. населения. В 75% случаев оно было вызвано одним лекарственным препаратом, пищевыми добавками – у 16% больных и несколькими препаратами в 9% случаев [2]. Аналогичные показатели частоты ЛПП – 14–19 на 100 тыс. населения – приводят другие авторы [7].

В последние годы интерес к ЛПП значительно повысился. Вероятно, это обусловлено достижениями научно-технического прогресса, особенно в области молекулярных исследований. Появились систематические обзоры и метаанализ данных литературы по различным аспектам представленной проблемы, включая лечение. Так, M. Benić и соавт. (2022 г.) опубликовали систематический обзор по новым методам терапии ЛПП. С этой целью авторы провели поиск по базам данных, реестрам КИ и соответствующим веб-сайтам за период с 1946 по август 2021 г. В исследование включены 28 публикаций. Причины ЛПП были связаны с передозировкой парацетамола, противотуберкулезных препаратов, статинов, резерпина, алкоголя, традиционных китайских лекарств, различных антибиотиков, сердечно-сосудистых препаратов, противовоспалительных препаратов, гормонов, различных ХТ-препаратов (бевацизумаб + оксалиплатин, капецитабин, оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил), а также парацетамола одновременно с бензодиазепином, димедролом, салицилатом, ибупрофеном или лоперамидом [20]. Авторы приходят к выводу, что ЛПП является редким, но потенциально тяжелым процессом. Оно становится растущим бременем для общественного здравоохранения и остается недостаточно изученным состоянием.

**Вероятность развития ЛПП** рассматривается в совокупности нескольких факторов риска, таких как гепатотоксичность лекарственных препаратов, генетическая предрасположенность, наличие соматической патологии и факторов внешней среды.

К факторам риска развития гепатотоксического поражения печени при проведении ХТ относят расу, пол, существующие у пациентов болезни печени, например хронический вирусный гепатит, курение, злоупотребление алкоголем, пожилой возраст, а также генетические факторы (генетические различия ферментов р-450 могут привести к необычным, аномальным реакциям на лекарства) [21–24]. Более неблагоприятный прогноз для эффективности полиХТ ассоциирован с хроническим вирусным гепатитом, а меньше влияние оказывает пожилой возраст. На фоне хронического вирусного гепатита частота развития гепатотоксичности колеблется от 55,6 до 68,6%. Ее наличие является основанием для вынужденного изменения протокола лечения у 42,4–100% пациентов, вплоть до полной его отмены в 18,2–51,4% случаев [24].

**Проявления гепатотоксичности** весьма разнообразны. В клинической практике под повреждением печени понимают увеличение верхней границы уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или конъюгированного билирубина

более чем в 2 раза или комбинированное увеличение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего билирубина при условии, что уровень одного из этих показателей превышает верхнюю границу нормы (ВГН) в 2 раза [3].

Различают 3 типа ЛИПП с учетом показателей функционального состояния печени и коэффициента R (табл. 2) [3]. Характер поражения печени диагностируется с использованием коэффициента R. Он определяется как отношение ВГН АЛТ к ВГН ЩФ.

При гепатоцеллюлярном повреждении печени отмечается повышение уровня АЛТ более чем в 2 раза относительно верхнего предела референсного значения, а уровень ЩФ находится в пределах референсного диапазона или минимально повышен. Соотношение концентрации АЛТ к ЩФ (R) составляет 5 и более.

При холестатическом повреждении печени отмечается повышение концентрации ЩФ в 2 раза и более относительно ВГН с гипербилирубинемией или обычно без нее, а коэффициент R составляет 2 и меньше. При остром внутривенном холестазах различают холестаза без гепатоцеллюлярного повреждения и холестаза с различным повреждением гепатоцитов [1, 25].

При смешанном варианте отмечается повышение сыровороточного уровня как АЛТ, так и ЩФ. Соотношение АЛТ/ЩФ (R) находится в пределах 2–5 (см. табл. 2).

По данным K. Imoto и соавт. (2019 г.) гепатоцеллюлярный вариант наблюдается у 19,6% пациентов, получающих иммунотерапию ИКТ 2-го типа. Холестатическое или смешанное поражение отмечалось в 60,7% наблюдений [26].

Различают острое и хроническое повреждение печени. При остром указанные изменения продолжаются до 3 мес, в то время как при хроническом длительность изменений сохраняется более 3 мес. Данные положения основаны на том, что фиброз печени формируется через 3 мес при гепатоцеллюлярном лекарственном повреждении печени, а при холестатическом варианте – при длительности заболевания 6 мес и более [3].

В настоящее время диагностика ЛПП от бессимптомного повышения активности печеночных ферментов до острой печеночной недостаточности базируется на лабораторных показателях функциональной оценки печени, а именно определении уровня в сыворотке крови АЛТ, АСТ, общего и конъюгированного билирубина, лактатдегидрогеназы, γ-глутамилтранспептидазы (ГГТ), ЩФ. Некоторые лекарственные опции вызывают бессимптомное повышение уровня ферментов печени без прогрессирования, несмотря на длительный период лечения (CAR-T-терапия).

Повышение АСТ, но ниже уровня АЛТ, обычно наблюдается при вирусном гепатите, в то время как повышение АСТ выше чем АЛТ предполагает алкогольный гепатит. При лекарственном и вирусном гепатите уровень АСТ и АЛТ постоянно повышается и достигает пика в диапазоне от нескольких тысяч единиц в течение 7–14 дней [1, 25].

Для клинической практики разработана **шкала причинно-следственных взаимоотношений – RUCAM** [27]. Она представлена критериями, по которым отдельно оцениваются гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные типы ЛПП. Шкала RUCAM включает следующие параметры:

- интервал между началом заболевания и началом применения лекарственного препарата;
- течение заболевания после отмены препарата;
- наличие специфических факторов риска;
- применение других потенциально гепатотоксических лекарств;
- исключение других заболеваний печени;
- известная потенциальная гепатотоксичность предполагаемого препарата;
- реакция при повторном применении предполагаемого препарата.

Степень тяжести	Ферменты крови	
	DILIN	СТСАЕ
1	Уровни АСТ и/или ЩФ повышены Общий билирубин <2,5 мг/дл и отсутствие коагулопатии (МНО<1,5)	ЩФ<2,5 ВГН Общий билирубин <1,5 ВГН ГГТ<2,5 ВГН АСТ<2,5 ВГН АЛТ<2,5 ВГН Печеночная недостаточность – нет Портальный кровоток – норма
2	Уровни АСТ и/или ЩФ повышены Общий билирубин ≥2,5 мг/дл или коагулопатия (МНО≥1,5) без повышения билирубина	ЩФ 2,5–5 ВГН Общий билирубин 1,5–3 ВГН АЛТ 2,5–5 ВГН АСТ 2,5–5 ВГН ГГТ 2,5–5 ВГН Печеночная недостаточность – нет Портальный кровоток снижен
3	Уровни АСТ и/или ЩФ повышены Общий билирубин ≥2,5 мг/дл и длительная госпитализация из-за ЛПП	ЩФ>5–20 ВГН Общий билирубин 3–10 ВГН ГГТ 5–20 ВГН АСТ 5–20 ВГН АЛТ 5–20 ВГН Печеночная недостаточность, астериксис (порхающий тремор) Портальный кровоток – ретроградный кровоток, ВРВП/асцит
4	Уровни АСТ и/или ЩФ повышены Уровень общего билирубина ≥2,5 мг/дл и один из следующих признаков: признаки печеночной декомпенсации (МНО≥1,5, асцит, энцефалопатия) или недостаточность других органов	ЩФ>20 ВГН Общий билирубин >10 ВГН ГГТ>20 ВГН АСТ>20 ВГН АЛТ>20 ВГН Печеночная недостаточность – тяжелая энцефалопатия, кома Портальный кровоток – состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение, ВРВП – варикозно-расширенные вены пищевода.

Каждый признак оценивается в баллах, итоговая сумма которых позволяет оценить гепатотоксичность как маловероятную, возможную и высоковероятную. После установления гепатотоксичности необходимо выбрать или лучше разработать оптимальный терапевтический подход. Прежде всего нужно установить этиологическую связь определенного лекарственного препарата с таким повреждением печени (клиническая картина и лабораторная оценка функции печени), исключая при этом альтернативную этиологию, оценить причинно-следственную связь (RUCAM) и принять окончательное решение по дальнейшему лечению. Прежде всего речь идет о риске продолжения или прекращения приема соответствующего препарата в сочетании с поддерживающим лечением [7].

Для оценки гепатотоксичности большинство авторов используют общие критерии НЯ СТСАЕ [11]. Кроме того, для этой цели Сетью по изучению лекарственно-индуцированных поражений печени (США) разработаны критерии DILIN с учетом функционального состояния печени начиная с сентября 2004 г. (табл. 3) [28].

Согласно рекомендациям CIOMS выделяют 3 типа ЛПП (табл. 4) [7].

Латентный период при прямой гепатотоксичности начинается через 1–5 дней после приема высоких или сверхтерапевтических доз, при умышленной или случайной передозировке. Идиосинкразический тип вызывается агентами, которые обладают незначительной внутренней токсично-

Типы	Параметры				
	Частота	Дозозависимость	Предсказуемость	Воспроизводимость в эксперименте	Латентный период
Прямая	Высокая	Да	Да	Да	Короткий, 1–5 дней
Идиосинкразическая	Редкая	Нет	Нет	Нет	Изменчивый, дни – годы
Косвенная	Средняя	Нет	Частично	Как правило, нет	Отсроченный, мес

стью. Косвенная гепатотоксичность обусловлена действием самого препарата. Чаще всего это противоопухолевые лекарства, глюкокортикоиды, моноклональные антитела против фактора некроза опухоли, CD20, контрольных точек иммунного ответа, ингибиторы протеинкиназы [7]. Указанные типы ЛПП проявляются различными клиническими и морфологическими особенностями, получившими название фенотип (табл. 5) [29].

Гистопатология токсического повреждения печени является особо сложной. Сеть по изучению лекарственно-индуцированных поражений печени (DILIN, США) включает 18 различных вариантов. Среди них наиболее часто встречаются острый и хронический гепатит, на долю которых приходится 21 и 14% соответственно, острый и хронический холестаз – 9 и 10%, холестатический гепатит – 29%. Другие морфологические варианты, а именно гранулематозный, макро- и микровезикулярный стеатоз, стеатогепатит, зональный некроз, повреждение сосудов, гепатоцеллюлярные изменения, узловая гиперплазия и другие, диагностируются значительно реже [30].

Таким образом, современные знания позволили понять патофизиологию, а также гисто- и молекулярную патологию ЛПП. Это способствовало совершенствованию прогнозирования гепатотоксичности при применении лекарственных препаратов, включая выявление факторов риска, а также клиническую диагностику, профилактику и лечение [31].

### Адеметионин как средство коррекции гепатотоксичности на фоне ХТ

Адеметионин был открыт в 1952 г. итальянским ученым Джулио Кантони, он является природным соединением, которое синтезируется в печени из метионина [32]. Адеметионин участвует во многих клеточных реакциях – трансметилировании, транссульфурации и аминопропилировании. Как предшественник синтеза глутатиона он является основным донором метила в метилтрансферазных реакциях, модифицирующих ДНК и РНК, гистоны и другие белки, и играет решающую роль в поддержании структуры и функции клеточных мембран [33, 34].

При хронических заболеваниях печени происходит снижение синтеза адеметионина, а его истощение способствует клеточной пролиферации и росту клеток, что играет отрицательную роль. При введении его извне адеметионин быстро метаболизируется, улучшая при этом общий гомеостаз печени, ослабляя последствия ее повреждения за счет облегчения синтеза глутатиона. Адеметионин уменьшает выраженность воспаления путем ингибирования фактора некроза опухоли и регуляции интерлейкина-10 [35, 36].

Лекарственный препарат адеметионин может вводиться парентеральным способом – внутримышечно и внутривенно, а также пероральным путем. Эти три способа введения, судя по данным литературы, имеют сопоставимую эффективность в течении 8 нед по окончании лечения. В то же время В. Ивашкин и соавт. (2018 г.) сообщили, что

**Таблица 5. Фенотипы ЛПП ([29] с изм.)**

Фенотип	Тип поражения	Ферменты крови
Острый некроз печени	Прямой	Выраженное повышение уровня АЛТ, умеренное повышение АЛТ и билирубина
Повышение уровня ферментов	Прямой	Легкое или умеренное повышение уровня АЛТ или ЩФ
Острый гепатит	Идиосинক্রазия, косвенный	Выраженное повышение АЛТ, ЩФ
Холестатический гепатит	Идиосинক্রазия	Выраженное повышение ЩФ, умеренное повышение АЛТ
Смешанный гепатит	Идиосинক্রазия	Умеренное повышение АЛТ и ЩФ
Хронический гепатит	Идиосинক্রазия, косвенный	Умеренное повышение АЛТ с повышением билирубина
Смешанный холестаза	Неизвестно, возможно, идиосинক্রазия	Умеренное повышение АЛТ, умеренное повышение ЩФ
Острая жировая дистрофия печени, лактоацидоз и печеночная недостаточность	Прямой	Лактоацидоз, умеренное повышение АЛТ, печеночная недостаточность
Неалкогольное поражение печени	Непрямой, прямой	Умеренное повышение АЛТ и ЩФ
Синдром синусоидальной обструкции	Прямой	Переменные уровни ферментов
Узловая регенеративная дистрофия	Прямой	Минимальное повышение АЛТ и ЩФ

улучшение показателей ЩФ и ГГТ по окончании лечения через 8 нед было более выражено у больных, изначально получавших адеметионин в виде внутривенного введения, чем у тех, кто принимал его перорально [37]. Судя по опубликованным результатам исследований, выбор пути введения адеметионина определяется тяжестью ЛПП. При этом авторы отдают предпочтение парентеральному пути при более тяжелых функциональных и структурных нарушениях печени.

В нескольких КИ установлен благоприятный профиль переносимости адеметионина<sup>1</sup>. Это в совокупности с высокой клинической эффективностью обеспечивает более широкое применение препарата для лечения ЛПП вне зависимости от этиологии и степени тяжести.

Учитывая то, что адеметионин принимает участие в синтезе основного эндогенного гепатопротекторного вещества – глутатиона, была оценена его возможность в коррекции гепатотоксичности у больных, получающих полиХТ. Гепатотоксичность, индуцированная лекарственной противоопухолевой терапией, является распространенным НЯ. С целью уменьшения ее проявлений в клинической практике часто применяют снижение дозы, отсрочку проведения очередного цикла ХТ, изменение схемы лечения, включая ее отмену. Такой подход оказывает неблагоприятное влияние на выживаемость больных, особенно при распространенном и метастатическом опухолевом процессе [38].

Так, М. Zainal Abidin и соавт. (2022 г.) опубликовали результаты ретроспективного обсервационного исследования по влиянию изменений режима паллиативной ХТ по схеме FOLFOX у 96 пациентов с метастатическим колоректальным раком (КРР). Авторы использовали относительную интенсивность дозы с целью сравнения общей полу-

ченной дозы с рекомендуемой клинической практикой. Оказалось, что у лиц с низкой (<70%) относительной интенсивностью дозы риск смерти был в 1,5 раза выше, чем в группе с высокой (>70%) интенсивностью дозы. Кроме того, разница как в общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования между группами была статистически значимой. Так, 2-летняя общая продолжительность жизни при высокой и низкой интенсивности дозы составила 26,1 и 12,2%, а медиана – 9,1 и 16 мес соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования при высокой и низкой относительной интенсивности дозы была равна 7,7 и 3,2 мес соответственно. Авторы считают, что поддержание полной относительной интенсивности дозы при метастатическом КРР улучшает результаты лечения, включая увеличение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [39].

В другом исследовании авторы оценили влияние начала неoadъювантной полиХТ на общую выживаемость у больных раком молочной железы (РМЖ). В исследование включены 5137 пациентов с заболеванием I–III стадий. В зависимости от времени начала проведения неoadъювантной полиХТ после постановки диагноза пациенты были разделены на 3 подгруппы: до 30, 31–60 и ≥61 дня. Первичной конечной точкой в исследовании была общая выживаемость. Медиана наблюдения составила 6,5 года, 5-летняя выживаемость в указанных подгруппах составляла 87, 85 и 83%. При многофакторном анализе выявлено, что задержка начала проведения неoadъювантной ХТ ≥61 день была связана с повышенным риском смерти – относительный риск 1,28, а при задержке 31–60 дней относительный риск составил 1,05.

Результаты этого исследования показали, что задержка времени начала проведения неoadъювантной лекарственной терапии при РМЖ увеличивает риск смерти, поэтому усилия врачей должны быть направлены на раннее начало полиХТ, которое должно быть приоритетным у этой когорты больных [40].

В наблюдательном проспективном исследовании 50 пациентам с метастатическим КРР проводилась комбинированная противоопухолевая ХТ по 3 схемам. Больные получали адеметионин по 400 мг 3 раза в день перорально. Уровни АЛТ, АСТ и лактатдегидрогеназы, зафиксированные на момент гепатотоксичности, значительно достоверно снизились уже через неделю применения адеметионина. Этот факт подтвердился и через 2 нед; влияние на показатели данных ферментов сохранилось и при последующих курсах ХТ. Это позволило проводить запланированные курсы ХТ с минимальным снижением дозы или отсрочками введения. Значимых побочных эффектов не наблюдалось [41].

В 2016 г. А.В. Снеговой и соавт. представили результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования по оценке распространенности в России больных с ЛИПП вследствие ХТ. Кроме того, они оценивали эффективность применения оригинального адеметионина у данной когорты лиц. В исследование включены 99 пациентов с хроническими заболеваниями печени, обусловленными применением ХТ, с лабораторными и клиническими проявлениями внутрипеченочного холестаза, среди которых преобладали лица женского пола – 66,7%. Общая длительность наблюдения составила 27 мес.

Всем больным проводилась противоопухолевая и таргетная терапия в различных режимах. Среди нозологических вариантов преобладали опухоли лимфоидной ткани (37%), РМЖ (15%) и шейки матки (15%). Для оценки функционального состояния печени определяли лабораторные показатели – уровни общего и конъюгированного билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ. Структура ЛИПП была представлена чаще всего гепатитом – 21,2%, внутрипече-

<sup>1</sup>Abbott Established Pharmaceuticals Division. Transmetil 500 mg tablet package insert, 2017.

ночным холестазом – 17,2%, холангитом – 15,2% и вирусным гепатитом – 9,1% больных.

Оригинальный адеметионин назначали в дозе 400–800 мг/сут внутримышечно или внутривенно с последующей поддерживающей терапией 800–1600 мг/сут перорально на протяжении 4 нед. Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась на 14 и 42-й день визита. Снижение уровней всех лабораторных показателей функционального состояния печени отмечалось через 42 дня от начала лечения, причем статистически значимые различия получены для показателей АЛТ, АСТ и общего билирубина уже на 14-й, а также 42-й день, для ГГТ – на 14-й день.

Наряду со снижением биохимических показателей, характеризующих цитолиз и синдром холестаза, отмечалось улучшение общего самочувствия больных, исчезновение апатии, напряжения, кроме того, увеличивалась доля пациентов «без депрессивного состояния». Констатировано уменьшение или исчезновение таких клинических проявлений, как желтуха, зуд и утомляемость.

Авторы приходят к выводу, что адеметионин оказывает положительное влияние на биохимические и клинические показатели пациентов при ЛИПП, включая внутрипеченочный холестаз. Такая многофункциональность адеметионина делает значимым его применение в клинической практике [42].

В 2020 г. представлены отечественные результаты применения оригинального адеметионина у 45 больных с опухолями системы крови, которым проводилась полихимио- и таргетная терапия. ЛИПП наблюдались у 85,9% пациентов, внутрипеченочный холестаз – 18,2%, а вирусный гепатит – 4%. Всем пациентам в вводной фазе назначали оригинальный адеметионин в дозе 400–1200 мг/сут внутримышечно или внутривенно с последующей поддерживающей терапией 800–1600 мг 4 нед. Функциональную активность печени оценивали с помощью ряда показателей, таких как общий и конъюгированный билирубин, ЩФ, ГГТ, АЛТ, АСТ в динамике на 14 и 42-й день.

Согласно полученным данным снижение уровня всех биохимических показателей получено к 14 и 42-му дню. При этом различия по уровню общего билирубина, АСТ, АЛТ были статистически достоверными на эти сроки, а уровень ГГТ достоверно снижался уже на 14-й день после начала терапии адеметионином. Кроме того, отмечалось улучшение клинического состояния пациентов через 6 нед от начала терапии, уменьшение или исчезновение симптомов внутрипеченочного холестаза – желтухи, зуда и слабости. Число пациентов без депрессивного настроения увеличилось на 14 и 42-й день, причем эффективность лечения зависит от длительности приема адеметионина. Оказалось, что снижение уровня конъюгированного билирубина связано с уменьшением депрессивного настроения, а общего билирубина, АЛТ и АСТ – с уменьшением желтухи.

Проведенный анализ показал, что улучшение лабораторных показателей при лечении адеметионином сопровождается исчезновением клинических симптомов проявления ЛИПП и внутрипеченочного холестаза. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения адеметионина с целью восстановления функциональных свойств гепатоцитов [43].

Клинические данные рандомизированных и нерандомизированных исследований свидетельствуют о том, что адеметионин значительно снижает уровень ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, а также клинические проявления внутрипеченочного холестаза в течение первых 8 нед лечения. Наряду с этим он обладает клинической эффективностью и в первые 2 нед лечения, а также долгосрочной эффективностью при заболеваниях печени. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе литературы показано, что терапия адеметионином способствует значительному улучшению некоторых биохимических параметров печени [44].

Скорость наступления эффективности адеметионина является важным фактором для клиницистов, поскольку она определяет функциональное состояние печени, а также устраняет тягостные клинические симптомы, такие как усталость и сильная слабость. Это особенно актуально для пациентов с внутрипеченочным холестазом. Эффективность адеметионина на первой неделе лечения у больных с хроническими заболеваниями печени была представлена в нескольких КИ [37, 45, 46]. Быстрая реализация эффекта адеметионина объясняется фармакокинетическими особенностями препарата.

Таким образом, в настоящее время результаты данных литературы свидетельствуют об эффективности применения адеметионина для лечения токсического поражения печени, обусловленного ХТ. Адеметионин может применяться с целью уменьшения риска отсрочек проведения ХТ или снижения дозы препаратов.

**Дозирование.** С учетом зарубежного и отечественного опыта созданы рекомендации по лечению ЛИПП при проведении ХТ с включением в схемы терапии адеметионина. Препарат назначается в дозе 800 мг/сут парентерально в течение 2 нед с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800–1600 мг/сут курсом длительностью от 4 нед. Общая продолжительность терапии может составлять от 3 до 6 мес. Эффективность ее необходимо оценивать по степени снижения уровня печеных аминотрансфераз [39, 47, 48]. Тактика ведения больных с токсическим повреждением печени вследствие ХТ представлена в табл. 6.

### Утомляемость у пациентов с ЗНО и адеметионин

Усталость в настоящее время признана одним из наиболее распространенных побочных эффектов при злокачественных новообразованиях (ЗНО) [49–51]. Усталость, обусловленная злокачественными опухолями, определяется как неприятное стойкое субъективное чувство физического, эмоционального и/или когнитивного истощения, которое непропорционально нарушает недавнюю физическую активность [49]. Для характеристики утомляемости разработаны показатели, которые оценивают ее тяжесть, начиная от одного признака до многомерных шкал, оценивающих различные ее компоненты – тяжесть, продолжительность, психическое, физическое и эмоциональное состояние [52].

Утомляемость встречается у 25–99% пациентов, страдающих ЗНО [53, 54]. Частота ее увеличивается при патологических состояниях, сопровождающихся воспалением [55]. При болезнях печени, независимо от этиологии, усталость является распространенным и клинически значимым симптомом [56]. Она может наблюдаться на различных этапах течения опухолевого процесса, включая лечение с использованием современных методов, а также в процессе диспансерного наблюдения.

Усталость негативно влияет на качество жизни, включая физическую активность – 73%, семейную жизнь – 57% и работу – 30% [50, 57]. Усталость может сохраняться длительное время после прекращения лечения. Так, больные РМЖ, получившие адъювантную терапию, сообщают о сохраняющейся усталости в течение 10 лет по окончании лечения [58].

В литературе опубликованы результаты оценки усталости у выживших больных КРР в течение 10 лет после постановки диагноза и проведенного лечения по данным популяционного реестра PROFILES в Нидерландах. Согласно полученным данным 39% больных, выживших после лечения, сообщали о чувстве усталости (в стандартной популяции – 22%). Различия статистически достоверны, причем самые высокие средние показатели утомляемости наблюдали в срок менее 5 лет после постановки диагноза у лиц, живших более 5 лет. Кроме того, авторы выявили, что лица с первичной множественностью опухолевого процесса страдают более сильной усталостью, чем пациенты с одиночной опухолью. При этом

Таблица 6. Тактика ведения больных с гепатотоксичностью в зависимости от степени тяжести

Степень гепатотоксичности	1-я	2-я	3-я	4-я
Клинические признаки	Нет	Нет	Есть	Тяжелая энцефалопатия, кома; состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства
Кровоток в воротной вене	Норма	Снижение скорости	Ретроградный	Ретроградный
Ведение пациентов без назначения адеметионина	Можно продолжить ХТ, мониторинг показателей крови 1–2 раза в неделю	Возможно уменьшение дозы или отмена химиопрепарата, мониторинг показателей крови 1 раз в 3–4 дня	Временная или полная отмена химиопрепарата, мониторинг показателей крови 1 раз в 2 дня	
Ведение пациентов с назначением адеметионина	Снижение печеночных показателей с 7-го дня терапии; нормализация сывороточных трансаминаз к 6-й неделе	Возможность продолжать ХТ без снижения доз; снижение степени гепатотоксичности 2→1; снижение печеночных показателей крови с 7-го дня терапии	Уменьшение клинических симптомов гепатотоксичности; снижение степени гепатотоксичности 3→2→1	Нет подтверждающих данных исследований при 4-й степени гепатотоксичности
Длительность лечения	От 1 мес	От 2 мес	От 4 мес	
Схема терапии <sup>1-3</sup>	800 мг/сут парентерально в течение 2 нед с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800–1600 мг/сут от 4 нед			

<sup>1</sup>Общая характеристика лекарственного препарата Гептрал® 400 мг таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, ЛП-№(004983)-(РГ-РУ).

<sup>2</sup>Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гептрал® 500 мг таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, ЛП-004269.

<sup>3</sup>Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гептрал® 400 мг лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, П N011968/02.

комбинация оперативного вмешательства с химиолучевой терапией была независимо связана с усталостью, тревогой и симптомами депрессии [51].

Проблема борьбы с усталостью, включая профилактику и лечение при различных заболеваниях, в настоящее время далека от решения. Имеются лишь сообщения и литературный анализ по некоторым препаратам, причем наиболее перспективным видится адеметионин [50, 55].

В 2019 г. К. Райхельсон и соавт. опубликовали результаты систематического обзора по существующим базам литературных данных PubMed, EMBASE, Medline, elibrary, посвященного применению адеметионина в лечении повышенной усталости при заболеваниях печени [50]. Всего выявлено 16 работ с участием 2820 пациентов с различными заболеваниями печени. Адеметионин назначался парентерально или перорально в различных дозах и с разной продолжительностью. Наибольшее количество источников посвящено пациентам с внутрипеченочным холестазом, как правило, они представлены в форме многоцентровых открытых наблюдательных исследований.

В большом количестве работ проведенный авторами анализ показал положительное влияние молекулы адеметионина на гепатогенную хроническую усталость и слабость. При этом показано дозозависимое действие адеметионина. Так, G. Fiorelli (1999 г.) в многоцентровом проспективном открытом исследовании 640 больных с внутрипеченочным холестазом назначал адеметионин по 500 мг/сут внутримышечно или 800 мг внутривенно на протяжении 2 нед. Уменьшение более чем на 50% интенсивности усталости и слабости или их исчезновение отмечены у 72 и 69% пациентов в обеих группах, т.е. эффект практически одинаков и не зависит от дозы [45].

По результатам систематического обзора авторы указывают на эффективность приема адеметионина короткими – 2–3 нед – и средней продолжительности – 1 мес и более – курсами. Возможные варианты длительного применения – 4–6 мес [59]. Авторы указывают на достоверное последствие адеметионина на повышенную утомляемость при токсических поражениях печени. Как следует из обзора, серьезные негативные явления при применении адеметионина не отмечены ни в одной работе. Заслуживает внимания статья авторов из Италии, опубликованная в

2021 г. В период с января 2006 по 2009 г. в университетском кампусе Био-Медико в Риме наблюдали 145 пациентов с КРР. Среди них адъювантная полиХТ по схеме FOLFOX проведена 91 больному, а паллиативная – 54 пациентам (у 40 из них отмечались метастазы в печень) – бевацизумаб + XELOX. Всего 76 больных одновременно принимали адеметионин по 400 мг 2 раза в день. Оценка распространенности усталости проводилась с использованием опросника функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT-F) через 3 и 6 мес после начала специального лечения.

Среди пациентов, получающих ХТ на основе оксалиплатина в обоих режимах, всего через 3 мес от начала по разделам опросника общий балл был выше у лиц, получающих адеметионин, составляя 16,5 против 8,27;  $p=0,021$ . Это сопровождается снижением усталости, а значительная разница остается и после 6 мес ХТ [60]. Полученные результаты свидетельствуют о снижении выраженности усталости у больных КРР на фоне ХТ с использованием адеметионина.

Несмотря на распространенность этого симптома, врачи в повседневной клинической практике недооценивают его отрицательное влияние на качество жизни пациентов, а следовательно, не проводят адекватное лечение.

В литературе имеются результаты применения адеметионина для лечения различных клинических проявлений заболеваний печени, в том числе усталости. Этот симптом сопровождает различные варианты и фенотипы лекарственного повреждения печени. Тем не менее наибольшее количество работ посвящено пациентам с внутрипеченочным холестазом [37, 61–64]. Сводные результаты эффективности его применения представлены в табл. 7.

Так, M. Frezza и соавт. (1990 г.) продемонстрировали достоверное снижение выраженности усталости в многоцентровом рандомизированном КИ относительно плацебо на 1 и 2-й неделе перорального приема адеметионина в суточной дозе 1600 мг. Исходно гепатогенная усталость в исследовательской группе отмечалась у 59% пациентов и у 54,5% в группе плацебо. После короткого приема адеметионина отмечалось значительное снижение интенсивности усталости в соответствии с Визуальной аналоговой шкалой с  $5,5\pm 0,3$  см до  $3,5\pm 0,2$  см через 1 нед и до  $2,6\pm 0,2$  см через 2 нед [62].

Таблица 7. Эффективность адеметионина при лечении гепатогенной усталости

Источник	Тип исследования	Фенотип	Доза, путь введения	Длительность курса, нед	Система подсчета баллов	Адеметионин	Контроль	Адеметионин	Контроль	P
						до лечения		после лечения		
М. Frezza и соавт. (1990) [62]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	Хронические заболевания печени, ВПХ, n=220	1600 мг, перорально	2	Визуальная аналоговая шкала 0–10 см	5,5±0,3 см	5,3±0,3 см	3,5±0,2 см – 1-я неделя; 2,6±0,2 см – 2-я неделя	5,0±0,3 см – 1-я неделя; 4,8±0,3 см – 2-я неделя	<0,001
А.В. Снеговой и соавт. (2016) [42]	Многоцентровое проспективное несравнительное наблюдение	ЛПП вследствие ХТ, n=99	400–800 мг в/в или в/м – 2 нед, далее 800–1600 мг/сут – 4 нед	6	–	42,4%	–	25,3% – 14-й день, 17,2% – 42-й день	–	Нет данных
В.Т. Ивашкин и соавт. (2018) [37]	Многоцентровое проспективное открытое исследование	Алкогольная болезнь печени с ВПХ, n=72	400–800 мг в/в – 2 нед, далее 1600 мг/сут перорально – 6 нед	8	–	18,1% (без усталости)	–	49,2% (без усталости)	–	Нет данных
М. Virukalpattigopalratnam и соавт. (2013) [61]	Многоцентровое проспективное несравнительное наблюдательное исследование	Неалкогольная жировая болезнь печени с ВПХ, n=255	800–1200 мг/сут, путь не указан	6	–	75,8%	–	32,5%	–	0,0001
Ю.Н. Перламутров и соавт. (2014) [64]	Многоцентровое проспективное несравнительное наблюдательное исследование	ЛПП, n=105	400–800 мг/сут в/в или в/м – 2 нед, затем 800–1600 мг/сут перорально – 4 нед	6	–	81%	–	29,5% – 14-й день, 11,4% – 42-й день	–	Нет данных

Примечание. ВПХ – внутрипеченочный холестаз, в/в – внутривенно, в/м – внутримышечно.

Аналогичные результаты получены в следующих четырех нерандомизированных исследованиях. Так, М. Virukalpattigopalratnam и соавт. (2013 г.) достигли статистически значимого разрешения усталости на 6-й неделе приема адеметионина [61]. Другие авторы констатировали снижение выраженности усталости на 6 и 8-й неделе соответственно, однако статистические результаты не представлены (см. табл. 7) [37, 64].

В российском многоцентровом исследовании оценивали «степ»-терапию адеметионином в течение 8 нед у 72 пациентов. По окончании лечения доля больных с отсутствием усталости увеличилась на 31,1%, составив 49,2%. Интенсивность усталости в 3 балла до начала лечения отмечали 30 больных, а после – только 1 пациент. Кроме того, оценена частота депрессии, при этом доля пациентов без депрессии увеличилась с 16,7% исходно до 73% по окончании [37].

Отсутствие депрессивного настроения, по данным Ю. Перламутрова и соавт. (2014 г.), по окончании лечения адеметионином увеличилось: с 12,4% пациентов до лечения до 50,5% пациентов на 14-й день и 74,3% на 42-й день относительно контроля [64].

В 2016 г. группа авторов РОНЦ им. Н.Н. Блохина представила результаты применения адеметионина в режиме «степ»-терапии 99 больных с ХТ-поражением печени по схеме: 400–800 мг/сут внутривенно или внутримышечно – 2 нед, а затем 800–1600 мг/сут перорально в течение 4 нед. В начале исследования доля пациентов с усталостью/слабостью составила 42,4%, через 14 и 42 дня – 25,3 и 17,2% соответственно [42].

Приведенные результаты КИ доказали эффективность и безопасность применения адеметионина для лечения депрессивного расстройства в качестве монотерапии и в дополнение к другим антидепрессантам, причем по своей

эффективности он сравним с некоторыми антидепрессантами нового поколения.

Пациенты с депрессией имеют множество сопутствующих заболеваний, для лечения которых одновременно применяется большое количество лекарственных препаратов на протяжении длительного времени. Такое лечение увеличивает вероятность развития как скрытой гепатотоксичности в виде незначительного повышения уровня АЛТ, так и гепатотоксичности с клиническими проявлениями лекарственного повреждения печени. Как показано ранее, адеметионин обладает высокой эффективностью в коррекции явных проявлений гепатотоксичности, поэтому его назначение может предотвратить НЯ у больных с психическими расстройствами.

### Адеметионин как противоопухолевый агент

С учетом биологических особенностей адеметионина, в частности влияния на рост и пролиферацию клеток, в литературе имеются сообщения по изучению его потенциальных возможностей в качестве противоопухолевого агента [65].

В процессе канцерогенеза гипометилирование ДНК воздействует на различные сигнальные пути, участвующие в росте и метастазировании опухоли. В эксперименте была предпринята попытка использования адеметионина как универсального донора метильных групп с целью блокирования пролиферации, роста и метастазирования РМЖ *in vitro* с использованием клеточных линий РМЖ человека. При этом обнаружено, что применение адеметионина вызвало дозозависимое снижение пролиферации клеток, инвазии и миграции. Полученные результаты представили убедительные доказательства терапевтических возможностей применения адеметионина у больных РМЖ в целях снижения заболеваемости и смертности [65].



## Заключение

Гепатотоксичность является распространенным клиническим явлением при применении различных специальных методов лечения злокачественных опухолей, включая лекарственную терапию. Клинические и морфологические проявления, а также методы ее диагностики, профилактики и стратегию лечения необходимо учитывать широкому кругу практических врачей, особенно внедряющих в практическую плоскость новые группы лекарственных препаратов.

У пациентов, страдающих ЗНО, на этапе планирования противоопухолевого лечения, включая лекарственную и лучевую терапию, необходимо оценить функциональное состояние печени с целью выявления риска развития гепатотоксичности.

Гепатотоксичность, обусловленную ХТ, необходимо контролировать с помощью тщательного мониторинга показателей функциональной активности печени на этапах лечения и диспансерного наблюдения.

Адемeтионин показал значимую эффективность как при краткосрочном, так и длительном применении в различных дозах при разнообразных клинических и морфологических проявлениях гепатотоксичности. Следует подчеркнуть, что в подавляющем большинстве российских и зарубежных работ исследовались эффекты адемeтионина в составе оригинального препарата.

Для лечения ЛПП, ассоциированного с ХТ, применяется оригинальный адемeтионин как самостоятельно, так и в терапевтическом комплексе. Он назначается в дозе 800 мг/сут парентерально в течение 2 нед с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800–1600 мг/сут от 4 нед. Продолжительность лечения – в диапазоне от 3 до 6 мес.

Защитный эффект адемeтионина сохраняется на протяжении всех последующих циклов с наименьшим количеством отсрочек начала проведения специальной терапии и/или снижения дозы. Адемeтионин одинаково эффективен как при метастатическом поражении печени, так и при его отсутствии.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that he has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

- Mehta N, Ozick LA, Lisa Anne Ozck, Gbadehan E. Drug-Induced Hepatotoxicity. Jul 08, 2022. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/169814-overview?form=fpf>. Accessed: 28.04.2024.
- Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, Presentation, and Outcomes in Patients With Drug-Induced Liver Injury in the General Population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419-25, 1425.e1-3; quiz e19-20. DOI:10.1053/j.gastro.2013.02.006
- Reporting adverse drug reactions definitions of terms and criteria for their use. Geneva: CIOMS, 1999. 146 p.
- Periáñez-Párraga L, Martínez-López I, Ventayol-Bosch P, et al. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104(4):165-84. DOI:10.4321/s1130-01082012000400002
- Mudd TW, Guddati AK. Management of hepatotoxicity of chemotherapy and targeted agents. *Am J Cancer Res*. 2021;11(7):3461-74.

- Colsky J, Greenspan EM, Warren TN. Hepatic fibrosis in children with acute leukemia after therapy with folic acid antagonists. *AMA Arch Pathol*. 1955;59:198-206.
- Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury – Types and Phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381(3):264-73. DOI:10.1056/NEJMra1816149
- Sharma A, Houshyar R, Bhosale P, et al. Chemotherapy induced liver abnormalities: an imaging perspective. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(3):317-26. DOI:10.3350/cmh.2014.20.3.317
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-Induced Liver Injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222-61. DOI:10.1016/j.jhep.2019.02.014
- Almutairi AR, McBride A, Slack M, et al. Potential Immune-Related Adverse Events Associated With Monotherapy and Combination Therapy of Ipilimumab, Nivolumab, and Pembrolizumab for Advanced Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10:91. DOI:10.3389/fonc.2020.00091
- Cho YA, Han JM, Kang SY, et al. Analysis of Risk Factors for Hepatotoxicity Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *J Immunother*. 2021;44(1):16-21. DOI:10.1097/CJI.0000000000000347
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34. DOI:10.1056/NEJMoa1504030
- Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-8. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3923
- Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):155-64. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70334-1
- Cohen JV, Dougan M, Zubiri L, et al. Liver biopsy findings in patients on immune checkpoint inhibitors. *Mod Pathol*. 2021;34(2):426-37. DOI:10.1038/s41379-020-00653-1
- Thomas R, Sebastian B, George T, et al. A review of the imaging manifestations of immune checkpoint inhibitor toxicities. *Clin Imaging*. 2020;64:70-9. DOI:10.1016/j.clinimag.2020.04.007
- Tsung I, Dolan R, Lao CD, et al. Liver injury is most commonly due to hepatic metastases rather than drug hepatotoxicity during pembrolizumab immunotherapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(7):800-8. DOI:10.1111/apt.15413
- Andrade RJ, Lucena MJ, Fernández 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.
- Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2230-41.e11. DOI:10.1053/j.gastro.2019.02.002
- Benić MS, Nežić L, Vujić-Aleksić V, Mititelu-Tartau L. Novel Therapies for the Treatment of Drug-Induced Liver Injury: A Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2022;12:785790. DOI:10.3389/fphar.2021.785790
- Sakamori Y, Kim YH, Yoshida H, et al. Effect of liver toxicity on clinical outcome of patients with non-small-cell lung cancer treated with pemetrexed. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(2):334-40. DOI:10.3892/mco.2014.452
- Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*. 2007;76(3):391-6.
- Larrey D, Pageaux GP. Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity. *J Hepatol*. 1997;26(Suppl. 2):12-21. DOI:10.1016/S0168-8278(97)80492-8
- Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Бяхов М.Ю., Королева И.А. Эффективность сопроводительной терапии адемeтионином (гептралом) при проведении противоопухолевой лекарственной терапии у больных с онкологическими заболеваниями различной локализации. *Злокачественные опухоли*. 2013;(3):16-34 [Kazyulin AN, Vel'sher LZ, Byakhov MYu, Koroleva IA. Efficiency of accompanying medication with ademetionine (HEPTRAL) during anticancer therapy in patients with cancer of various localization. *Malignant Tumours*. 2013;(3):16-34 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2013-3-16-34
- Björnsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(6):521-8. DOI:10.1016/j.cpt.2006.02.012
- Imoto K, Kohjima M, Hioki T, et al. Clinical Features of Liver Injury Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Japanese Patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;2019:6391712. DOI:10.1155/2019/6391712
- Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):14.
- Da Cunha T, Wu GY, Vaziri H. Immunotherapy-induced Hepatotoxicity: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(6):1194-204. DOI:10.14218/JCTH.2022.00105
- LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda, MD: National Institutes of Health. Available at: <https://www.LiverTox.nih.gov>. Accessed: 28.04.2024.
- Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. 2014;59:661-70.
- Stine JG, Lewis JH. Current and Future Directions in the Treatment and Prevention of Drug-Induced Liver Injury: a Systematic Review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10:517-36. DOI:10.1586/17474124.2016.1127756
- Mato JM, Lu SC. Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury. *Hepatology*. 2007;45(5):1306-12. DOI:10.1002/hep.21650

33. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*. 2012;57(5):1097-109. DOI:10.1016/j.jhep.2012.04.041
34. Lu SC, Mato JM. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. *Physiol Rev*. 2012;92(4):1515-42. DOI:10.1152/physrev.00047.2011
35. Testino G, Leone S, Fagoonee S, Pellicano R. The role of adenosyl-methionine in alcoholic liver disease and intrahepatic cholestasis. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(3):187-9. DOI:10.23736/S1121-421X.18.02484-4
36. Mora SI, García-Román J, Gómez-Nañez I, García-Román R. Chronic Liver Diseases and the Potential Use of S-Adenosyl-L-Methionine as a Hepatoprotector. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30:893-900. DOI:10.1097/MEG.0000000000001141
37. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Kobalava ZD, et al. Open-label study of ademetionine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(3):208-19. DOI:10.23736/S1121-421X.18.02461-3
38. Vincenzi B, Daniele S, Frezza AM, et al. 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 Cancer*. 2012;20(1):135-9. DOI:10.1007/s00520-010-1078-4
39. Zainal Abidin MN, Omar MS, Islahudin F, et al. The survival impact of palliative chemotherapy dose modifications on metastatic colon cancer. *BMC Cancer*. 2022;22(1):731. DOI:10.1186/s12885-022-09831-7
40. De Melo Gagliato D, Lei X, Giordano SH, et al. Impact of Delayed Neoadjuvant Systemic Chemotherapy on Overall Survival Among Patients with Breast Cancer. *Oncologist*. 2020;25(9):749-57. DOI:10.1634/theoncologist.2019-0744
41. Santini D, Vincenzi B, Massacesi C, et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res*. 2003;23(6D):5173-9.
42. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А., и др. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы P12-717 (применение Гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2016;27(2):142-56 [Snegovoy AV, Larionova VB, Zeynalova PA, et al. Final Results Prospective, Multicenter Program P12-717 (Same Application In Chronic Liver Disease, Conditionality Of Drug-Induced Liver Injury Due To Chemotherapy). *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2016;27(2):142-56 (in Russian)].
43. Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Возможности коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови. *Онкогематология*. 2020;15(4):65-81 [Larionova VB, Snegovoy AV. Correction possibilities of drug-induced liver toxicity in the treatment of patients with blood system tumors. *Oncohematology*. 2020;15(4):65-81 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2020-15-4-65-81
44. Guo T, Chang L, Xiao Y, Liu Q. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122124. DOI:10.1371/journal.pone.0122124
45. Fiorelli G. S-Adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Curr Ther Res*. 1999;60:335-48.
46. Горбаков В.В., Галик В.П., Кириллов С.М. Опыт применения гептрала в лечении диффузных заболеваний печени. *Терапевтический архив*. 1998;70(10):82-6 [Gorbakov VV, Galik VP, Kirillov SM. Experience in heptrel treatment of diffuse liver diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1998;70(10):82-6 (in Russian)].
47. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Коррекция гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):69-82 [Tkachenko PE, Ivashkin VT, Maevskaia MV. Korrektsiia gepatotoksichnosti, indutsirovannoi protivoopukhlovoi terapii. *Malignant Tumours*. 2023;13(3s2):69-82 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-69-82
48. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 4-е изд., перераб. и доп. М.: АБВ-пресс, 2020 [Protokoly klinicheskikh rekomendatsii podderzhivaiushchei terapii v onkologii. 4-e izd., pererab. i dop. Moscow: ABV-press, 2020 (in Russian)].
49. Bower JE. Cancer-related fatigue – mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(10):597-609. DOI:10.1038/nrclinonc.2014.127
50. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А. Адеметинион в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):134-42 [Raikhelson KL, Kondrashina EA. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(2):134-42 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000130
51. Thong MS, Mols F, Wang XS, et al. Quantifying fatigue in (long-term) colorectal cancer survivors: a study from the population-based patient reported outcomes following initial treatment and long term evaluation of survivorship registry. *Eur J Cancer*. 2013;49(8):1957-66. DOI:10.1016/j.ejca.2013.01.012
52. Minton O, Stone P. A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). *Ann Oncol*. 2009;20(1):17-25. DOI:10.1093/annonc/mdn537
53. Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, et al. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004;(32):40-50. DOI:10.1093/jncimonographs/lgh027
54. Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer*. 2002;38(1):27-43. DOI:10.1016/s0959-8049(01)00332-x
55. Swain MG, Jones DEJ. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches. *Liver Int*. 2019;39(1):6-19. DOI:10.1111/liv.13919
56. Jopson L, Dyson JK, Jones DE. Understanding and Treating Fatigue in Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2016;20(1):131-42. DOI:10.1016/j.cld.2015.08.007
57. Cauch-Dudek K, Abbey S, Stewart DE, Heathcote EJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1998;43(5):705-10. DOI:10.1136/gut.43.5.705
58. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer*. 2006;106(4):751-8. DOI:10.1002/cncr.21671
59. Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, Barbier O, et al. Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018;27(3):273-9. DOI:10.15403/jgld.2014.1121.273.icz
60. Onorato A, Napolitano A, Spoto S, et al. S-Adenosylmethionine Supplementation May Reduce Cancer-Related Fatigue: A Prospective Evaluation Using the FACT-F Questionnaire in Colon Cancer Patients Undergoing Oxaliplatin-Based Chemotherapy Regimens. *Chemotherapy*. 2021;66(5-6):161-8. DOI:10.1159/000517376
61. Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptrel (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J Indian Med Assoc*. 2013;111(12):856-9.
62. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1990;99:211-15.
63. Ларионова В.Б., Зейналова П.А., Снеговой А.В. Предварительные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы оценки популяции пациентов с ЛИПП вследствие химиотерапии, получающих гептрал в РФ. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2015;26:41-50 [Larionova VB, Zeynalova PA, Snegovoi AV. Predvaritel'nye rezul'taty prospektivnoi mnogotsentrovoy nabljudatel'noi programmy otsenki populiatsii patsientov s LIPP vsledstvie khimioterapii, poluchaushchikh geptral v RF. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2015;26:41-50 (in Russian)].
64. Perlamutov Y, Bakulev A, Korsunskaya I, et al. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *IJPSR*. 2014;5(12):5163-9. DOI:10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-69
65. Mahmood N, Cheishvili D, Arakelian A, et al. Methyl donor S-adenosylmethionine (SAM) supplementation attenuates breast cancer growth, invasion, and metastasis in vivo; therapeutic and chemopreventive applications. *Oncotarget*. 2017;9(4):5169-83. DOI:10.18632/oncotarget.23704

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.07.2024



OMNIDOCTOR.RU