



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации по коррекции
гепатотоксичности индуцированной противоопухолевой
химиотерапией**

**Утверждено
на Заседании правления Ассоциации онкологов России**

Москва 2014

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):

Ларионова В.Б., Громова Е.Г., Снеговой А.В.

Представленные рекомендации составлены с учетом консенсуса экспертов, рекомендаций профессионального общества онкологов-химиотерапевтов России от 2014 года и данных непосредственных и отдаленных результатов крупных рандомизированных и ретроспективных исследований.

I. Определение

Лекарственные поражения печени или гепатотоксичность - патологические процессы, которые развиваются в печени при применении лекарственных агентов в терапевтических дозах.

II. Факторы риска лекарственного повреждения печени

1. Токсический потенциал лекарства

- реактивные метаболиты
- митохондриальные эффекты
- истощение детоксицирующих молекул (глутатиона) и т.д.

2. Генетические факторы

- метаболизм лекарств
- детоксикация
- транспорт и т.д.

3. Факторы окружающей среды

- исходное состояние функции печени
- возраст
- пол
- количество принимаемых лекарств
- фоновые системные заболевания

III. Диагностика гепатотоксичности при химиотерапии

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

- a) тщательный сбор информации о принимаемых препаратах, включая дозировку и длительность приема,
- b) исключение вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита и других патологических состояний требует выполнения комплекса лабораторных и инструментальных методов диагностики, при этом всегда необходимо помнить о возможности наложения действия лекарства на уже имеющееся заболевание печени,
- c) динамический морфологический контроль.

Однако морфологическое исследование печени удаётся провести далеко не всем онкологическим больным. Поэтому, для проведения дифференциальной диагностики и определения формы патологии печени анализируются лабораторные показатели, по которым можно судить о тяжести патологического процесса в печени, прогнозировать течение заболевания, а также оценить эффективность проводимой терапии.

В 1989-1990г. Советом международных медицинских научных организаций (CIOMS - Council for International Organizations of Medical Sciences) были предложены критерии для диагностики повреждения печени лекарственной этиологии, которые не подразумевают ни морфологического, ни специального инструментального исследования. Эти критерии до настоящего времени не изменены и широко используются в практике врача-онколога при первичной диагностике гепатотоксичности:

- **Гепатоцеллюлярный тип повреждения печени** (отечественный термин-печёночный цитолиз) - повышение АЛТ > 2 x ВГН либо повышение АЛТ > 2 x ВГН сочетается с повышением ЩФ, но при этом соотношение АЛТ/ЩФ составляет не менее 5. При вычислении соотношения АЛТ и ЩФ учитываются не абсолютные значения активности ферментов, а их относительные к высшей границы нормы (ВГН) величины. Этот тип лекарственной гепатотоксичности встречается в 2/3 случаях.
- **Холестатический тип повреждения печени** – изолированное увеличение ЩФ > 2 x ВГН либо АЛТ/ЩФ < 2,

- **Смешанный тип повреждения печени** – повышение АЛТ (АЛТ > 2 x ВГН) и ЩФ, причём соотношение АЛТ/ЩФ > 2 < 5.
- **Острое повреждение печени** – изменения печёночных тестов нормализуются менее чем за 3 месяца,
- **Хроническое повреждение печени** – (не путать с хроническими заболеваниями печени, диагностика которого требует морфологической верификации) изменения печёночных тестов нормализуются более чем за 3 месяца.
- **«Изменение уровня печёночных тестов»** - этим термином определяют изолированное повышение активности АЛТ, ЩФ, уровня общего билирубина даже более чем вдвое от ВГН, либо сочетанное повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ или уровня общего билирубина, при котором уровень АЛТ < 2 x ВГН

Повышение активности аминотрансфераз (АЛТ) в 1,5-5 раз по сравнению с верхней границей нормы рассматривается как умеренная гиперферментемия, в 6-10 раз — как гиперферментемия средней степени, и более чем в 10 раз — как высокая. При лекарственно-индуцированных заболеваниях печени повышение АЛТ является наиболее чувствительным тестом ранней диагностики, чаще отмечается умеренное повышение уровня аминотрансфераз. При митохондриальных гепатоцитопатиях значительно повышается активность аспартатаминотрансферазы (АСТ). При коэффициенте де Ритиса (АСТ/АЛТ) меньше 1 повышение трансаминаз трактуется как воспалительный тип ответа, больше 1 — как некротический тип. При благоприятном течении активность АЛТ нормализуется в течение нескольких недель после отмены гепатотоксичного препарата. Повторное или прогрессирующее повышение активности аминотрансфераз свидетельствует о прогрессировании заболевания.

В настоящее время также используются критерии гепатотоксичности Национального института изучения рака (NCCN, CTC) США.

Критерии гепатотоксичности (NCCN, CTC)

Параметр	Степени гепатотоксичности			
	I	II	III	IV

Щелочная фосфатаза (ЩФ)	< 2,5 раз выше нормы	2,5-5 раз выше нормы	> 5-20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
Билирубин	1,5 раза выше нормы	> 1,5-3 раза выше нормы	> 3-10 раз выше нормы	> 10 раз выше нормы
Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)	< 2,5 раз выше нормы	> 2,5-5 раз выше нормы	> 5-20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
АСТ	< 2,5 раз выше нормы	2,5-5 раз выше нормы	> 5-20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
АЛТ	< 2,5 раз выше нормы	2,5-5 раз выше нормы	> 5-20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
Гипоальбуминемия	> 3 г/дл	3-2 г/дл	< 2 г/дл	-
МНО*	> 1-1,5	> 1,5 – 2,0	> 2,0	-
Дисфункция/печеночная недостаточность	Нет	Нет	Астериксис (порхающий тремор)	Энцефалопатия или кома
Портальный кровоток	Норма	Снижен	Реверсивный/ретроградный кровоток	-

*Cancer Therapy Evaluating Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events. Ver.3.0 (CTCAE). March 31, 2003. <http://ctep.cancer.gov>

IV. Профилактика и лечение гепатотоксических реакций у онкологических больных

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований демонстрируют терапевтический эффект при

лекарственно-ассоциированных заболеваниях печени некоторых препаратов из группы гепатопротекторов. Само понятие «гепатопротекторы» достаточно произвольно трактуется разными специалистами. В наиболее распространенном понимании - это класс препаратов, которые независимо от механизма действия повышают функциональную способность клеток печени к синтезу, детоксикации и выведению различных биологических продуктов, поддерживают устойчивость гепатоцитов к различным патогенным воздействиям. Цель назначения гепатопротекторов при лекарственно-индуцированных заболеваниях печени - восстановление и/или поддержание гомеостаза печеночных клеток. Гепатопротекторы - это разнородная группа лекарственных средств, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов. Гепатопротекторы повышают устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливают ее детоксикационную функцию путем повышения активности ферментных систем (включая цитохром P450 и другие микросомальные ферменты), а также способствуют поддержанию функций гепатоцитов на фоне приема лекарственных агентов.

Выбор гепатопротектора должен основываться в первую очередь на принципах доказательной медицины. Согласно результатам ряда работ, с точки зрения доказательной медицины к числу наиболее эффективных гепатопротекторов относится S-аденозил-L-метионин.

Это физиологический метаболит, дефицит которого наблюдается при всех патологиях печени, в том числе при лекарственной гепатотоксичности у онкологических больных, выполняет важную роль в метаболических процессах (трансметилирование, транссульфирование, аминопропилирование) и обеспечивает следующие эффекты в организме: детоксикационный, антиоксидантный, холеретический, холекинетический, антидепрессивный, нейропротективный, регенерирующий.

- Рациональный подход предупреждения гепатотоксичности лекарственных агентов при невозможности их отмены – предшествующее и/или одновременное назначение препарата Гептрал, что позволяет у многих пациентов проводить полноценные протоколы химиотерапии (препаратами с высоким профилем гепатотоксичности без снижения доз или сокращения

продолжительности терапии),

- Назначение Гептрала «по факту печёночной токсичности» целесообразно для препаратов с низкой вероятностью развития гепатотоксических реакций (табл.1). Стандартная схема применения адеметионина (гептрала) предусматривает двухэтапный курс лечения. На первом этапе для достижения быстрого и стойкого результата препарат вводят внутривенно капельно или струйно медленно **в высокой дозе 1600 мг/сут** (до устойчивой нормализации функционального состояния печени, обычно 2-3 недели) с последующим переходом на оральный приём в стандартной (800 мг/сут) или высокой (1600мг/сут) дозе.
- При хронической печеночной недостаточности в период ремиссии необходимо принимать курсовые дозы **Гептрала 400-800-1600 мг/сутки**, которые можно повторять (продолжительность курса лечения определяется врачом индивидуально).
- Следует отметить, что назначение адеметионина патогенетически обосновано при затяжном течении лекарственного гепатита даже в отсутствие клинико-биохимического синдрома холестаза. Курсовые дозы гептрала 400 – 800 мг/сут, продолжительность курса не менее 30 дней. С целью повышения биодоступности рекомендуется принимать препарат между приемами пищи. Максимальный курс приема не ограничен. При необходимости возможно продление или повторение курса. Гептрал не обладает серьезными побочными эффектами. Возможно применения гептрала как в монорежиме, так и в сочетании с УДХК (урсодезоксихолевой кислотой) по 10-15 мг/кг в сутки до разрешения холестаза.
- Несмотря на современные возможности лечения гепатотоксичности, могут быть клинические ситуации, требующие редукции дозы химиопрепаратов (табл. 2 и 3).

Табл.1

Предсказуемая гепатотоксичность противоопухолевых препаратов

Препараты	Частота гепатотоксичности (%)
цитарабин	44-100%
флуородезоксиуридин	42-100%
оксалиплатин	до 80%
СМФ (циклофосфамид+метотрексат+5фторурацил)	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%

Табл.2

Редукция дозы химиопрепаратов в зависимости от уровня биохимических показателей

Уровень биохимических изменений	Тактика
Общий билирубин >1,2 до 2,5 Н Трансаминазы >2 до 5 Н	Уменьшение дозы антрациклинов на 50%, других цитостатиков – на 25%
Общий билирубин >2,6 до 5 Н Трансаминазы >5 до 10 Н	Уменьшение дозы антрациклинов на 75%, других цитостатиков – на 50%
Общий билирубин >5 Н Трансаминазы > 10 Н	Отмена противоопухолевой терапии

Табл.3

Препараты требующие обязательной редукции дозы при развитии гепатотоксичности

Препараты требующие обязательной редукции дозы при развитии гепатотоксичности
Доцетаксел, Эрлотиниб, Гемцитабин, Иматиниб, Иринотекан, Паклитаксел, Сорафениб, Топотекан, Винорельбин

V. Терапия печеночной энцефалопатии

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

Классификация печёночной энцефалопатии (ПЭ) в зависимости от причин её развития можно представить следующим образом:

- А. ПЭ в результате острой печёночной недостаточности
- В. Портосистемное шунтирование в отсутствие цирроза печени
- С. ПЭ у больных циррозом печени

Формы ПЭ при хронических заболеваниях печени

- Минимальная (ранее носившая название латентной ПЭ)
- Хроническая персистирующая
- Хроническая рецидивирующая

Необходимо подчеркнуть особую важность своевременного распознавания и лечения **минимальной печёночной энцефалопатии (МПЭ)**, которая отмечается у 32% - 85% пациентов:

- во-первых, МПЭ может быть стадией, которая является предвестником последующего развития клинически выраженной печёночной энцефалопатии;
- во-вторых, психомоторные нарушения, обнаруживаемые при МПЭ, оказывают отрицательное влияние на качество жизни пациентов.

Диагностика печёночной энцефалопатии основывается на оценке: клинического статуса пациента - сознания, интеллекта, поведения, нейромышечных нарушений (табл.4); когнитивного статуса, неврологических исследований (ЭЭГ), лабораторных тестов для выявления провоцирующего фактора - анемии, уровня креатинина, показателей трансаминаз и др.

Терапия печёночной энцефалопатии осуществляется по ступенчатой схеме:

1. Устранение этиологического фактора поражения печени
2. Устранение провоцирующих и отягощающих факторов печёночной энцефалопатии
3. Санация кишечника проводится для удаления азотсодержащих субстанций

4. Диетотерапия направлена на устранение процессов катаболизма, уменьшение образования аммиака в толстой кишке, чтобы снизить степень выраженности гипераммониемии:
- ограничение поступления белка с пищей (до 1- 1,5 г/кг), который в рационе больного должен быть представлен белками растительного происхождения;
 - энергетическая ценность пищи (1800 – 2500 ккал/день) должна обеспечиваться адекватным поступлением жиров (не менее 70 - 140 г.) и углеводов (до 280 – 325 г), т.к. углеводы обеспечивают уменьшение концентрации аммиака и триптофана в плазме;
 - назначение пациенту постельного режима способствует уменьшению образования аммиака в мышцах.
5. Медикаментозная терапия - все применяемые лекарственные средства можно разделить на несколько групп:
- препараты, уменьшающие образование и абсорбцию аммиака и других токсинов, образующихся в толстой кишке (лактолоза, антибиотики);
 - препараты, связывающие аммиак в крови (натрия бензоат и натрия фенилацетат) с образованием гиппуровой кислоты. Другим механизмом действия, по-видимому, является активирование ими обмена глутамат/бензоат в перивенозных гепатоцитах;
 - препараты, действие которых направлено на уменьшение тормозных процессов в ЦНС - флумазенил (0,2-0,3мг струйно в/в, затем 5 мг/час, при улучшении состояния внутрь 50 мг/сут), который относится к группе антагонист бензодиазепиновых рецепторов;
 - препараты, улучшающие обезвреживание аммиака в печени (ОА):
- ✓ дюфалак 30 - 45 мл 3-4 раза в сутки, затем переходят на индивидуально подобранную поддерживающую дозу так,

чтобы мягкий стул был максимально 2-3 раза в день;

- ✓ антибиотики – рифаксимин по 600 мг каждые 8 часов или 1200 мг – каждые 8-12 часов (для подавления аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры) не более 5-7 дней;
- ✓ препараты, корригирующие нарушения метаболических процессов - Гептрал - 800-1600 мг/сутки, Гепта-Мерц - от 20 - 40 г / день в/в (5 г/час) или 3 раза в день по 6-9 г внутрь (per os). Режимы использования гепатопротекторов определяются степенью тяжести печёночной энцефалопатии.

Терапия минимальной печёночной энцефалопатии – предмет дискуссии. Можно рекомендовать курсовые стандартные дозы препаратов, корригирующих нарушения метаболических процессов и усиливающих обезвреживание аммиака в печени (режим применения и продолжительность курса лечения определяются врачом индивидуально, могут повторяться):

- ✓ Гептрал - 400-800 мг/сут per os,
- ✓ Гепта-Мерц - 3 x 6-9 г/сут per os,
- ✓ лактулоза - 3 x 20-50 мл /день per os

Табл.4

Степени тяжести печёночной энцефалопатии

Стадия ПЭ	Сознание / интеллект	Поведение	Нейромышечные симптомы
Минимальная (латентная)	Без значимых клинических проявлений, но имеются отклонения в психометрических тестах	Нет изменений	Нет изменений
I стадия (лёгкая)	Снижение концентрации и времени реакции, нарушения сна, сомноленция (нарушение vigильности)	Личностные изменения	Нарушение тонких двигательных функций
II стадия (средней степени тяжести)	Заторможенность, сонливость (апатия)	Значительные изменения личности	Астериксис, смазанная речь
III стадия (тяжёлая)	Дезориентация, сомноленция, ступор	Странности в поведении, параноя	Гипо- и гиперрефлексия, астериксис, спастичность
IV (кома)	Сознание и реакция на боль отсутствуют	Отсутствует	Арефлексия, низкий тонус

VI. Депрессия у онкологических больных

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

По данным NCI, 15-25% онкологических больных страдают выраженной депрессией, 55% пациентов признают наличие депрессивных расстройств различной степени выраженности, 64% больных расценивают своё состояние как тревожное. Депрессивные расстройства у онкологических больных часто затрудняют и снижают эффективность противоопухолевого лечения и требуют своевременной диагностики и адекватного лечения.

По современным представлениям, расстройства настроения связаны с

многофакторными нарушениями регуляции системы биогенных аминов. Патофизиологическая основа большинства неврологических, психиатрических и депрессивных расстройств состоит в дисбалансе процессов трансметилирования с последующей дисрегуляцией системы синтеза/инактивации в ЦНС ключевых нейромедиаторов: норадреналина, адреналина, серотонина, допамина, гистамина, нуклеиновых кислот, фосфолипидов. У большинства больных шизофренией, периферической нейропатией, миелопатией, выявляется сывороточный дефицит S-аденозил-метилсинтазы (SAM) фолиевой кислоты, витамина B12. У страдающих депрессией пациентов (особенно при эндогенной – наиболее трудной для лечения форме депрессии) обнаружено снижение в сыворотке крови концентрации SAM, а в спинно-мозговой жидкости – уровня адеметионина. При лечении депрессий, сопутствующих токсическим повреждениям печени, *Гептрал*® выступает в роли «атипичного» антидепрессанта. Препарат:

- проникает через гематоэнцефалический барьер,
- стимулирует активность дофаминэргических и серотонинэргических систем (стимулирует синтез нейромедиаторов, в то время как обычные антидепрессанты увеличивают доступность нейромедиаторов в синаптической щели, предотвращая их разрушение или удаление посредством обратного захвата),
- оказывает стабилизирующее влияние на уровень нейротрансмиттеров,
- повышает чувствительность рецепторов.

В результате многочисленных исследований была доказана высокая антидепрессивная активность этого препарата, а по данным А.Б. Смулевич (Научный центр психологического здоровья РАМН, Москва), суммарный положительный эффект лечения препаратом регистрируется у 72% больных. По своей антидепрессивной активности препарат не уступает эталонным трициклическим тимоаналептикам, а по таким показателям, как благоприятный профиль переносимости и безопасности (которые столь важны при выборе препаратов для онкологических пациентов), превосходит трициклические антидепрессанты, применение которых сопряжено с

возникновением побочных эффектов.

В ряде двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований выявлен значительный антидепрессивный эффект адеметионина (при суточной дозе 1600 мг) по сравнению с плацебо, а также равнозначный (а в ряде случаев более выраженный) антидепрессивный эффект адеметионина (400 мг/сут в/м или 1600 мг/сут внутрь) и классического трициклического антидепрессанта имипрамина (150 мг/сут). Назначение экзогенного адеметионина коррелировало с повышением его сывороточного уровня (у ряда больных – в комбинации с традиционными трициклическими антидепрессантами), что сопровождалось снижением выраженности симптомов депрессии. При парентеральное введении адеметионина антидепрессивный эффект отмечается в среднем на 3-7 дней раньше, чем при приёме трициклических антидепрессантов, а развитие побочных эффектов – значительно реже. Адеметионин эффективен при лечении больных с тяжёлыми формами депрессий и когнитивных расстройств, не отвечающих на терапию селективными ингибиторами обратного нейронального захвата серотонина (СИОЗС), и рассматривается в качестве единственного и безальтернативного средства лечения больных с резистентными формами депрессий.

Онкологическим больным, страдающим чаще всего эндогенной формой депрессии, отягощённым психосоматическими факторами, рекомендуется назначение адеметионина

при лёгкой форме депрессии - 400 мг/сут в/в или 800 мг/сут per os;

при средней форме депрессии - 800 мг/сут в/в или 1600 мг/сут per os;

при тяжёлой форме депрессии –1600-3200 мг/сут в/в или 3200 мг/сут per os.

Продолжительность лечения определяется клиническими показаниями и составляет от 2 до 12 недель. Возможно сочетание препарата с другими антидепрессивными средствами. Клинические признаки улучшения в процессе терапии отмечаются со второй недели лечения, что выражается редукцией соматизированных расстройств и депрессии. Субъективно действие препарата можно описать, как способность нормализовать мышечный тонус, повышать

активность и улучшать переносимость нагрузок, а также поднимать настроение и способность испытывать удовольствие. Гептрал® – одно из средств выбора при соматизированной дистимии.

При необходимости интенсивной терапии следует соблюдать этапность лечения:

на 1 этапе лечения - 400-800 мг/сут в/в или в/м в течении 2-3-х недель,

на 2 этапе лечения - поддерживающая терапия 800 – 1600 мг/сут от 2–4 недель до 3-х и более месяцев. Таблетки следует принимать в первой половине дня, глотать целиком не разжёвывая.

VII. Мониторинг биохимических показателей и оценка эффективности лечения.

Мониторинг биохимических показателей проводится согласно клинической ситуации. Обычно биохимическое исследование «печеночных» показателей: общего и прямого билирубина, АЛАТ, АСАТ, ЩФ обязательно повторяют через 14 дней от момента начала лечения гепатотоксичности, по необходимости выполняют коррекцию лечения, а далее исследование проводят с интервалом 14-21 день.

Результаты лечения гепатотоксичности зависят от многих факторов: распространенности заболевания, интенсивности противоопухолевого лечения, степени гепатотоксичности, дозы и длительности терапии гепатотоксических реакций. Реализация эффекта используемых гепатопротекторов может занимать от 7-14 дней до нескольких месяцев.