Міністерство охорони здоров'я України
Академія медичних наук України
Український центр науково-медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ГЕПАТОТОКСИЧНИХ РЕАКЦІЙ, ЯКІ ВИНИКАЮТЬ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ХЕМОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Методичні рекомендації

Полтава – 2010

Установа-розробник:
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

Затверджено проблемною комісією “Медична радіологія”
протокол №2 від 30.06. 2010

Укладачі:

- д.мед.н., професор зав. кафедри променевої діагностики, променевої терапії та радіаційної медицини ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» **Почерняєва Вікторія Федорівна;**
- д.мед.н., професор кафедри онкології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» **Чорнобай Анатолій Валентинович;**
- к.мед.н., доцент кафедри експериментальної та клінічної фармакології з курсом імунології та алергології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» **Муляр Лариса Анатоліївна**.
- зав. відділенням променевої терапії Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру **Лимар Людмила Олексіївна;**
- асистент кафедри променевої діагностики, променевої терапії та радіаційної медицини ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» **Васько Лариса Миколаївна**.
- асистент кафедри променевої діагностики, променевої терапії та радіаційної медицини ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» **Жукова Тетяна Олександрівна.**

Рецензенти:

- головний науковий співробітник відділу променевої терапії ДУУМР ім. С. П. Григор’єва НАН України, професор, д.мед.н. **Сухіна Олена Миколаївна.**
- професор кафедри експериментальної та клінічної фармакології з курсом алергології та імунології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», д.мед.н. **Дев’яткіна Тетяна Олексіївна.**

Список умовних скорочень:
МУП – медикаментозне ураження печінки
НАДФ (Н) – нікотинамідаденіндинуклеотид фосфат окислений
АФК – активні форми кисню
ВРПО – вільнорадикальне перекисне окислення
НАД – нікотинамідаденіндинуклеотид
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
ФНП – фактор некрозу пухлин
ЛЗ – лікарський засіб
НСТ – нітросиній тетразолій
АО – антиоксидант
АсАТ – аспартатамінотрансфераза
АлАТ – аланінамінотрансфераза
ЛФ – лужна фосфатаза
АТФ – аденозинтрифосфорна кислота
ІЛ – інтерлейкін
ЦИК – циркуючі імунні комплекси
Ig – імуноглобулін
ПХТ – поліхемотерапія
ПН – печінкова недостатність
ПЕ – печінкова енцефалопатія

Зміст стор.

Вступ……4
І.Біохімічні константи печінки та оцінка її функціонального стану…….....5
ІІ.Основні протипухлинні препарати та механізми їх дій……10
ІІІ.Механізми хемопроменевого ураження печінки……...13
IV.Основні гепатопатичні синдроми при проведенні хемопроменевої терапії……...…..15
V.Чинники, що визначають реакцію печінки на ліки……16
VI.Діагностика хемопроменевого ураження печінки……17
VII.Гепатопротектори в терапії супроводу онкологічних хворих……...19
1. Класифікація сучасних гепатопротекторів.
2. Антигомотоксична протипухлинна терапія
3. Покрокова діагностика і лікування найбільш частих гепатопатій, які виникають при проведенні хемопроменевої терапії.
Заключення.
Література…….27

Вступ.

Печінка – основний орган метаболізму в людини, що виконує понад 70 функцій. Усі вони здійснюються гепатоцитами.

Одна з основних функцій печінки – бар'єрна, що робить її клітини особливо чутливими до ушкоджуючої дії екзогенних чинників хімічної природи. У 7% людей, які приймали лікарські засоби, виникають ураження печінки та жовчовивідних шляхів. Приблизно 2-3% гострих захворювань печінки пов'язано з впливом хімічних сполук. Все частіше спостерігається ураження печінки в осіб, які знаходяться в екстремальних умовах (проведення специфічної терапії (променевої, хіміотерапії), оперативне втручання, інфаркт міокарду та ін.)

Пацієнти онкологічного профілю являють собою особливий контингент хворих. Це зумовлено декількома факторами: нерідко латентним перебігом пухлинних ушкоджень печінки; токсичною дією поліхіміотерапії (ПХТ); глибокою імуносупресією, обумовленою як самою пухлиною, так і лікуванням; часто неадекватною трактовкою клінічної симптоматики і клініко лабораторних показників на фоні інфікування вірусами гепатитів.

Розвиток пухлинного процесу в організмі супроводжується порушенням всіх видів метаболізму. Однією із основних причин структурно-функціональних порушень гепатоцитів є синдром ендотоксикоза, який розвивається в результаті пухлинної інтоксикації, приєднаних бактеріальних і вірусних інфекцій, а також масованого лізису пухлинної тканини у відповідь на введення протипухлинних препаратів. Однією з основних функцій печінки є метаболізм ксенобіотиків в тому числі цитостатиків інактивація аміаку, активізація ферментної фракції цитохрому P_{450}, що в сукупності забезпечує детоксикуючу та бар'єрну функцію.

Літературні дані свідчать про значну роль монооксигеназ печінки в метаболізмі цитостатиків. Зниження ефективності цієї ферментної ситеми приводить до збільшення токсичності цитостатиків. Негативною стороною використання протипухлинних препаратів є і те, що більшість із них має низьку селективність дії, що обумовлює виникнення побічних ефектів і обмежує досягнення максимальної лікувальної дії. Слід відзначити, що цитостатики можуть у багато разів посилювати чутливість до ендотоксину. Оскільки можливість виведення шкідливих для печінки речовин в цих умовах достатньо проблематична, протипухлинні агенти здатні мати кумулятивну токсичну дію на її функціональний стан.

Крім того, слід мати на увазі, що хемопроменева терапія в онкології проводиться у хворих на фоні вже стимульованого злоякісною пухлиною процесу ПОЛ.

Враховуючи викладене, реабілітаційні заходи при проведенні хемопроменевої терапії онкологічним хворим мають на меті наступне:

- ❖ метаболічну реабілітацію хворих;
- ❖ зниження токсичної дії на організм хіміотерапевтичних препаратів при достатній їх ефективності.

Подальші дослідження в цьому напрямку можуть не тільки розширити межі толерантності організму – пухлиноносія до спеціальних методів лікування підвищити ефективність вже існуючих способів хіміопроменевої терапії, але і дозволять збільшити разові і сумарні дози променевої і хіміотерапії з метою подальшого підвищення ефективності лікування онкологічних хворих.

І. Біохімічні константи печінки та оцінка її функціонального стану

Показники вуглеводного обміну		
Глюкозотолерантний тест	Капілярна кров	Натще > 5,55 ммоль/л; через 120 хв і 7,8 ммоль/л
Сіалові кислоти		2,0-2,33 ммоль/л 135-200 ум. од.
Зв'язані з білком гексози		5,8-6,6 ммоль/л
з них із серомукоїдом		1,2-1,6 ммоль/л
Глікозильований гемоглобін		4,5-6,1 молярних %
Молочна кислота		0,99-1,75 ммоль/л
Показники ліпідного обміну		
Загальний холестерол		3,6-5,2 ммоль/л
Холестерол а-ліпопротеїдів		> 0,9 ммоль/л
Холестерол р-лінопротеїдів		< 4,9 ммоль/л
Коефіцієнт атерогенності		до 3,0 од.
Бета-ліпопротеїди		35-55 опт. од.
Тригліцериди		0,5-2,1 ммоль/л
Неетерифіковані жирні к-ти		400-800 мкмоль/л
Показники білкового обміну		
Загальний білок		65-85 г/л
Альбумін		35-50 г/л
Тимолова проба		0-5 од. SH
Серомукоїд		0,13-0,2 од.
Гаптоглобін		0,9-1,4 г/л
Креатинін	кров сеча	44-115 мкмоль/л 4,4-17,7 ммоль/добу
Сечовина	кров сеча	4,2-8,3 ммоль/л 230-580 ммоль/л
Клубочкова фільтрація		80-120 мл/хв.
Канальцева реабсорбція		97- 99%
Сечова кислота	кров: жін. чол. сеча	0,16-0,4 ммоль/л 0,24-0,46 ммоль/л 2,4-6,0 ммоль/добу
Рівень середніх молекул	кров сеча	0,22-0,26 од. 0,3-0,33 од.

Ферменти

Аспартатамінотрансфераза(АсАТ) оптимізований оптичний тест Метод Райтмана- Френкеля		До 40 МО ((37') або до 666 нмоль/(с-л) 0,1-0,45 мкмоль/(год-л) або 28 -155 нмоль/(с-л)
Аланінамінотрансфераза (АлАТ) Метод Райтмана-Френкеля		до 40 МО (37') або до 666 нмоль/(с-л) 0,1-0,68 мкмоль/(год-л) або 28-190 нмоль/(с-л)
а-амілаза Метод Каравея	кров сеча дуоденальний вміст	3,3-8,9 мг/(с-л)(37') або 12-32 мг/(год-мл) до 44мг/(сл) (37') або 120 мг/(год-мл) 1,7-4,4 г/(с-л) (37') або 6-16 г/(год-мл)
а-гідроксібутират дегідрогеназа		до 180 МО (37') або до 3000 нмоль/(с-л)
у-глутамілтранспептидаза		жін. до 35 МО (37') або 580 нмоль/(с-л) чол.до48МО(37) або 800 нмоль/(с-л)
Креатинкіназа субстрат-креатин, субстрат-креатин-фосфат (NAC-актив.)		до 6 МО (37") або до 1000 нмоль/(с-л) до 180 МО (37) або до 3000 нмоль/(с-л)
Креатиифосфокіназа		24-170 ОД/л
Ліпаза Субстрат - оливкова олія		0-28 МО (37') або до 0-470 нмоль/(с-л)
Кисла фосфатаза субстрат-п-нітрофеніл-фосфат, тартратлабільна фракція		до 10 МО (37') або до 167 нмоль/(с-л) до 1 МО (37') або до 16,7 нмоль/(с-л)
Лактатдегідрогеназа **оптимізований оптичний тест по реакції з 2,4-динітрофенілгідразином**		до 460 МО (37') або до 7668 нмоль/(с-л) 220-1100 нмоль/(с-л)(37') або 0-4,0 мкмоль(год-л)
Лужна фосфатаза **оптимізований метод, ДЕА-буфер** **оптимізований метод, АМП-буфер** **гліциновий буфер**		до 280 МО (37') або до 4666 нмоль/(с-л) до 85 МО (37') або до 1417 нмоль/(с-л) до 50 МО (37') або до 830 нмоль/(с-л)
Холінестераза **субстрат-бутирилтіохолінйодод** **субстрат-ацетилхолінхлорид**		4600-14100 МО (37') або 77000-240000 нмоль/(с-л) 2700-5700 МО (37') або 45000-95000 нмоль/(с-л)

Показники водно-сольового та мінерального обміну, важкі метали, токсичні речовини

Натрій	плазма, сеча	130-156 ммоль/л, до 340 ммоль/добу
Калій	плазма,сеча	3,4-5,3 ммоль/л, до 100 ммоль/добу
Кальцій	плазма	2,3-2,75 ммоль/л
Кальцій іонізований	плазма	1,0 -1,15 ммоль/л
Магній	плазма	0,7 -1,2 ммоль/л
Хлориди	плазма, сеча	97-108 ммоль/л, 150-250 ммоль/добу
Неорганічний фосфор	плазма, сеча	1-2 ммоль/л, 25-48 ммоль/добу
Залізо з феразином з бетафенантроліном	жін. чол.	7,16-26,85 мкмоль/л 8,95-28,64 мкмоль/л 11,6-31,3 мкмоль/л
Залізозв'язуюча здатність	сироватки	45-75 мкмоль/л
Ферритин сироватки	чол. жін.	15-200 мкг/л 12-150 мкг/л
Коефіцієнт насичення трансферину залізом		20-50 %
Мідь	жін. чол.	13-24 кмоль/л 11-22 мкмоль/л
Церулоплазмін		1,5-2,3 г/л
Оксалати	сеча	діт. 8-20 мг/добу, дор. 25-30 мг/добу
Ртуть	сеча	до 50 нмоль/л
Свинець	кров сеча	до 1,9 мкмоль/л до 0,19 мкмоль/л
Літій %	кров	0,3-1,3 мкмоль/л
Хром	кров	0,7-0,86 мкмоль/л
Берилій	кров сеча	до 0,002 мкмоль/л до 0,044 мкмоль/л
Фтор	сеча	до 10^5 моль/л
Метгемоглобін	кров	до 2 г% , 9,3-37,2 мкмоль/л
Сульфгемоглобін		0-0,1% від загальної кількості
Копропорфірин	сеча	30,5-122 нмоль/г креатиніну
б-аміиолевулінова кислота	сеча	3,9-19 мкмоль/г креатиніну
Дегідратаза 6-амінолевулінової кис-ти		233-850 нмоль/(с-л)

Пігменти

Загальний білірубін	8,5-20,5 мкмоль/л
Прямий білірубін	0-5,1 мкмоль/л
Непрямий білірубін	до 16,5 мкмоль/л

Показники системи гемостазу

Час кровотечі	до 3 хв.
Час згортання - венозної крові - капілярної крові Тривалість кровотечі	6-8 хв. поч.: 30с-2хв. кін.: 3-5хв. не більше 4 хв.
Активований час рекальцифікації крові	50-70 с
Активований частковий (парціальний) тромбопластнновий час (АЧТЧ)	30-40 с
Антитромбін III (АТ-III)	80-120%
Протромбіновий індекс	80-105%
Тромбіновий час	12-30 с
Фібриноген: гравіметричний метод колориметричний метод	2 -4 г/л 2,5 -3 г/л
Паракоагуляційні тести: етаноловий о-фенантроліновий протамінсульфатний	негативний негативний негативний
Фактор XIII	70-130 %

Велике клініко-діагностичне значення має визначення у сироватці крові активності наступних печінкових ензимів:

❖ Ферменти цитоплазми – лактатдегідрогеназа (ЛДГ), альдолаза і сорбітол (ідитол) дегідрогеназа (відповідають за гліколіз і обмін фруктози); аргіназа, карбамілтранефераза (синтез сечовини), аланінамінотрансфераза (АлАТ);

❖ Ферменти ендоплазматичної мережі – ß-глюкуронидаза, УДФ – глюкуронилтрансфераза, глюкозо-6-фосфатаза;

❖ Ферменти мітохондрій – глютаматдегідрогеназа, алькогольдегідрогеназа;

❖ Ферменти лізосом-кисла фосфатаза, пептидаза, рибонуклеаза, інші гідролази;

❖ Змішану (мітохондріальну та цитоплазматичну) локалізацію мають: аспартатамінотрансфераза (АсАТ), малатдегідрогеназа, генсокіназа;

❖ Секреційні ферменти утворюються в гепатоцитах і виходять у плазму крові (фактори зсідання крові);

❖ Екскреторні ферменти – лужна фосфатаза (ЛФ), лейцинамінопептидаза;

❖ Індикаторні ферменти – утворюються і функціонують тільки в печінці і в нормі у плазму крові не виходять – орнітинкарбамілтрансфераза, уроканіказа, аргіназа, урокіназа, сорбітолдегідрогеназа.

Біохімічний аналіз крові при підозрі на патологію печінки проводиться по індикаторним показникам, але більшість параметрів не є специфічними, тому доцільно проводити комплексну оцінку функцій печінки.

Індикаторами цитолітичного синдрому (розриву мембран і виходу ферментів цитоплазми у кров) є підвищення у сироватці крові активності АлАТ і АсАТ, з гамаглютамілтрансферази, глютаматдегідрогенази, орбітолдегідрогенази, лактатдегідрогенази і в меншій мірі - орнітинкарбамілтрансферази, альдолази, малатдегідрогенази, ізоцитратдегідрогенази, алькогольдегідрогенази, вмісту заліза, білірубіну, катепсину Д.

Індикаторами гепатодепресивного синдрому (печінково-клітинна недостатність, пригнічення біохімічного функціонування клітин печінки) є бромсульфалеїнова, індоціанова, антипіринова проби (остання характеризує дезінтоксикаційну функцію печінки), галактозна, кофеїнова та проба Квіка, час фібринолізу, вміст фібриногену, загального комплемента, α-антитрипсину, церулоплазміну, холестерину, білірубіну, активності холінестерази у сироватці крові.

Індикаторами мезенхімально-запального синдрому (запалення паренхіми печінки з інфільтрацією лейкоцитами синусоїдів) можуть бути тимолова та сулемова проби, вміст імуноглобулінів, γ-глобулінів, гаптоглобуліну, загального білку, білірубіну, фібриногену у сироватці крові, вільний та зв'язаний оксипролін сироватки крові та сечі, виявлення антитіл до нуклеїнових кислот, а також ШОЕ, вміст орозомукоїда, α_2–макоглобуліна.

Індикаторами холестатичного синдрому (уповільнення руху жовчі по вивідним шляхам) є активність лужної фосфатази, 5-нуклеотіази, лейцинамінопептидази, гама-глютамилтрансферази, глютаматдегідрогенази, вміст жовчних кислот, міді, біліарного глікопротеїну, холестерину, фракцій білірубіну, у сироватці крові.

Індикаторами шунтування печінки (кров іде в обхід печінки) є вміст аміаку та його похідних (амонійні солі) у крові та сечі, фенолів, циклічних і сіркумістних амінокислот, коротколанцюгових жирних кислот.

Індикаторами регенерації та пухлинного процесу є підвищення концетрації у сироватці крові альфа-фетопротеїну, карциноембріонального антигену.

Маркерами вірусних гепатитів є наявність антигенів і антитіл до вірусів гепатиту А (HAAg, anti-HAV, anti-HAV, IgM або IgG), В (HBsAg, anti-HBs, HBsAg, anti-HBs, те ж з IgM або G, HbeAg, anti-HbeAg, ДНК вірусу), С, Д.

Морфологічні маркери захворювань печінки виявляються дослідженням біоптатів при забарвленні гематоксиліном і еозином для загального огляду. Глікоген, ліпіди та інші біополімери виявляються забарвленням спеціальними барвниками.

II. Основні протипухлинні препарати та механізм їх дії. Протипухлинні препарати

I. Алкілюючі агенти (утворюють ковалентні звязки з ДНК)

- **Хлоретиламіни** – ембіхін, лейкеран, сарколізин, циклофосфан, фосфамід;
- **Азиридини –** тіотепа, фторбензотеф, іміфос;
- **Ефіри дисульфонових кислот** – бусульфан (мієлосан);
- **Похідні нітрозосечовини** – кармустин, ломустин, лізомустин;
- **Комплексні сполуки платини** – цисплатин, карбоплатин;
- **Тріазини** – дакарбазин, прокарбазин.

Найбільш широка група протипухлинних засобів представлена алкілюючими агентами, які утворюють ковалентні зв'язки з ДНК. В результаті порушення реплікації ДНК виникають мутації та загибель клітин. Відповідно алкілатори мають не тільки протипухлинну, але й мутагенну і тератогенну дію.

II. Антиметаболіти

- **Антагоністи фолієвої кислоти –** метотрексат, триметрексат;
- **Інгібітори тимідилатсинтетази** – ралтитрексид;
- **Антагоністи піримідина** – фторурацил, капецитабін, цитарабін;
- **Антагоністи пуринів** – меркаптопурин, пентостатин;
- **Інгібітори рибонуклеозидредуктази** – гідроксисечовина.

Протипухлинна активність антиметаболітів базується на структурній або функціональній подібності їх метаболітам, які приймають участь в синтезі нуклеїнових кислот. В результаті нерозпізнавання і включення в обмін пухлинної клітини антиметаболіти блокують функцію ферментів, які приймають участь в синтезі нуклеїнових кислот, порушуючи їх код, що веде до загибелі клітин.

III. Протипухлинні атибіотики

- **Актиноміцини** – дактиноміцин;
- **Антрацикліни** – даунорубіцин (рубоміцин), доксорубіцин (адріаміцин), карміноміцин;
- **Антрацендіони** – мітоксантрон;
- **Флеоміцини** – блеоміцин, блеоміцетин;
- **Похідні ауреолової кислоти** – оливоміцин, плікаміцин;
- **Інші антибіотики** – брунеаміцин, мітоміцин.

Протипухлинні антибіотики – продукти життєдіяльності грибів – пригнічують синтез нуклеїнових кислот і діють на рівні ДНК матриці. Утворюють з ДНК комплекси, визивають одиночні розриви ДНК; деякі зних (мітоміцин) по механізму дії близький до алкілаторів.

IV. Препарати рослинного походження

- **Інгібітори мітоза –** вінбластин, вінкристин, віндезин, паклітаксел (таксол), доцетаксел (таксотер);
- **Інгібітори топоізомераз ДНК** – топотекан (гікамтин), іринотекан (кампто), етопозид (вепезид), тенипозид (вумон).

Механізм дії цієї групи препаратів зводиться до денатурації тубуліна – білку, який входить до складу мікротрубочок мітотичного веретена, що призводить до зупинки мітозу.

V. Ферментні препарати

Аспарагіназа (4-аспарагіназа)

Клітини окремих пухлин не синтезують аспарагін, а використовують аспарагін крові і лімфи. При введенні аспарагінази відбувається тимчасовий розпад аспарагіна і клітини, які мають в ньому потребу, гинуть. Але і деякі нормальні клітини не можуть синтезувати аспарагін (наприклад лімфоцити).

VI. Гормони і антигормони

- **Андрогени –** тестотерона пропіонат, пролотестон, метилтестостерон;
- **Естрогени та їх похідні** – синестрол, поліестрадіола фосфат (естразурин);
- **Прогестини** – медроксипрогестерон (провера), мегестрол (мегейс), гестонорон (депостат);
- **Кортикостироїди** – дексаметазон, преднізолон, метилпреднізолон;
- **Антиестрогени** – тамоксифен, фульвестрант (фазлодекс);
- **Антиандрогени** – бікалутамід (касодекс), нітуламід (анандрон), ципротерон (андрокур);
- **Аналоги сомастостатина** – онкреотид (сандостатин);
- **Супресори кори наднирників** – мітотан;
- **Гормони щитовидної залози** – ліотиронін, левотироксин;
- **Гормоноцитостатики** – естрамустин, преднімустин.

Механізм дії препаратів цієї групи складний і пов'язаний як з їх здатністю змінювати гормональні співвідношення в організмі, так і з можливістю беспосередньо впливати на пухлинні клітини. Наявність специфічних рецепторів гормонів у пухлинних клітинах лежить в основі їх чутливості до препаратів цієї групи. Дія антагоністів гормонів визначається їх конкуренцією з відповідними гормонами на рівні клітинних рецепторів.

VII. Таргетні (молекулярно-націлені) препарати

- **Моноклональні антитіла** – трастузумаб (герцептин), цетуксимаб (ербітукс), бевацізумаб (авастин), ритуксимаб (мабтера), іматиніб (глівек).

З розвитком біотехнологій з'явилися реальні можливості створення препаратів, які направлено діють на білки, що приймають участь у канцерогенезі і визначають здатність пухлини до прогресування і метастазування.

Конкретними мішенями цих препаратів є рецептори факторів росту, білки, які здійснюють проведення мітогенних сигналів від рецепторних молекул, молекули, які контролюють апоптоз і ангіонез.

VIII. Модифікатори біологічних реакцій

- **Цитокіни+колоніестимулюючі фактори –** філграстим (нейпоген), молграмостим (лейкомакс), еритропоетини (епрекс);
- **Неспецифічні імуномодулятори -** імунофан, рибомуніл, поліоксиданій, тимоген, левамізол, лікопід.

Модифікаторами біологічних реакцій називають агенти, які мають здатність змінювати біологічну реакцію організма-носія на пухлину таким чином, що це призводить до позитивного терапевтичного ефекту.

Цитокіни

- інтерферони – ИФН-λ (Интрон А, Роферон А, Реаферон)
- інтерлейкіни – алдезлейкін (ІЛ -2, Пролейкін)

IX. Бісфофосфати

- ❖ Золедронова кислота (зомета),
- ❖ памідронат натрія (ареіда),
- ❖ клодронат натрія (бонефос).

Механізм дії полягає у інгібіції резорбції кісткової тканини. Селективна дія відбувається на високому спорідненні до мінеральних компонентів кісток. Гальмують надходження попередників остеокластів в кісткову тканину і їх подальше перетворення у зрілі остеокласти, які відповідають за резорбцію цієї тканини. При наявності гіперкальціємії, яка викликана пухлиною, знижують рівень кальцію і фосфора у сироватці крові та зменшують їх виведення, а також виведення гідроксипроліна з сечею.

III. Механізми хемопроменевого ураження печінки

В модельних системах було показано, що іонізуюча радіація сприяє утворенню радикалів ненасичених жирних кислот, які з киснем дають перекисні радикали, котрі у свою чергу реагують з негативними жирними кислотами і утворюють гідроперекиси, тобто ініціюється ланцюгова реакція окислення у присутності кисню.

Взаємодія радикалів може сприяти утворенню полімерів ліпідів, білок – ліпідних «зшивок», що приводить до порушення ліпідної фази біомембран. Викликане опроміненням підвищення концентрації в тканинах вільних радикалів (ВР) та ініціація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) приводять до пошкодження клітинних мембран і гальмування синтезу ДНК, що, вочевидь, приводить до втрати проліферації.

Експериментальні дослідження по вивченню механізмів токсичної дії хемопрепаратів на організм дозволили встановити, що спільним механізмом пошкоджуючої дії цитостатиків (даунаміцин, адріаміцин, циклофосфан, мітоміцин, циспластин тощо) також є ініціація вільнорадикального окислення і ПОЛ з наступним ушкодженням клітинних мембран і ДНК.

Основний удар приймає на себе печінка, оскільки вона є основною ланкою біотрансформації ксенобіотиків та метаболізму радіотоксинів. Як свідчить офіційна медична статистика приблизно 2-3% гострих захворювань печінки пов’язано з впливом хімічних сполук.

Цитостатики відносяться до ядів прямої дозозалежної гепатоксичної дії III класу токсичності. Більшість протипухлинних засобів блокують поділи клітин у всіх локусах організму, особливо в тих, де іде активна проліферація: в пухлині, червоному кістковому мозку, ростовому шарі шкіри та епітелію кишечника, і, звісно, у периферичних гепатоцитах. Цей процес знижує кількість нових гепатоцитів і ослаблює функції печінки.

Головна мішень гепатотоксичності на клітинному рівні – це мітохондріальний апарат, а мітохондріальна дисфункція визнана визначальною в реалізації гепатотоксичності, що приводить до порушення енергоутворення, руйнування цитоскелета і виведення кальцію. Безпосередньою причиною некрозу є окислювальний стрес, посилення процесів ВР ПОЛ з пошкодженням мембран і формуванням гігантських мітохондрій.

Альдегіди - продукти ПОЛ – здатні активувати зірчасті клітини печінки, які є основними продуцентами колагену. Внаслідок цих пошкоджень виникають фібрози, апоптози, дистрофії, запалення у вигляді різних гепатопатичних синдромів. Виникає медикаментозний гепатит подібний до алкогольного або хімічного. Внаслідок зниження проліферативної здатності печінки клітини, які загинули, не замінюються гепатоцитами, а замість них відкладаються волокна сполучної тканини (фіброз).

Внаслідок ушкодження печінки гальмуються всі її функції і особливо детоксикаційна. Цитостатики блокують функцію детоксикації і регенерації клітин, а це спричиняє накопиченню ЛЗ і посилення ушкоджуючої дії на печінку.

Особливу увагу в плані гепатотоксичності необхідно звернути на 6-меркаптопурин, метотрексат, циклофосфан, адріаміцин та інші протипухлинні антибіотики.

IV. Основні гепатопатичні синдроми при проведенні хемопроменевої терапії.

За даними онкологів Новосибірської медичної академії у віддалений період ремісії порушення функціонально-морфологічного стану печінки визначають у **100% хворих.**

Причиною є ряд факторів:

1. Токсичний вплив хемотерапії.
2. Ушкодження паренхіми печінки внаслідок власне онкологічного процесу.
3. Вірусна інфекція, особливо у хворих з онкогематологічними захворюваннями, чому сприяє висока частота парентеральних втручань і масивне гемотрансфузійне навантаження.

Гепатопатичні синдроми, що виникають при проведенні хемопроменевої терапії.

1. **Цитолітичний синдром** (виявляється у 65% онкохворих які отримали хемопроменеву терапію).

⦿ ***Індикатори*** – підвищення активності АлАТ, АсАТ, а також збільшення концентрації заліза сироватки крові.

2. **Синдром мезенхімального запалення** (запалення паренхіми печінки з інфільтрацією лейкоцитами синусоїдів) 62% онкохворих

⦿ ***Маркери:*** тимолова та сулемова проби, підвищення імуноглобулінів, **γ** - глобулінів, рівнів загального білку, фібриногену, а також ШОЕ.

3. **Холестатичний синдром** (55% онкохворих)

⦿ ***Маркери:*** підвищення рівнів загального холестерину, тригліцеридів, загального білірубіну, лужної фофатази ГГТП (гама-глютамінлтрансферази)

4. Гепато-депресивний синдром 22% онкохворих (печінково-клітинна недостатність, пригнічення біохімічного функціонування клітин печінки).Зниження вмісту холестерину, білірубіну, фібриногену, церулоплазміну, зниження протромбінового індексу.

5. **Індикаторами шунтування печінки** (кров іде в обхід печінки) є підвищений вміст аміаку та його похідних у крові та сечі.

6. **Індикаторами** регенерації та пухлинного процесу є підвищення концентрації у сироватці крові **α** - фетопротеїну карциноембріонального антигену

7. **Маркерами** вірусних гепатитів є наявність антигенів і антитіл до вірусів гепатитів (імуноферментний аналіз).

V. Чинники, що визначають реакцію печінки на ліки

Частота гепатотоксичних реакцій різна. Вона залежить не тільки від потенціалу гепатотоксичності конкретного препарату, але й від широти його медичного використання і факторів ризику.

- генетична схильність
- вік, стать
- трофологічний статус
- вагітність
- доза і тривалість прийому препарату
- медикаментозні взаємодії
- поліморфізм ферментів
- фонове захворювання печінки
- фонове системне захворювання

Вірусна інфекція відіграє значну роль у розвитку патологічних змін у печінці, ризик розвитку яких обумовлений частим переливанням компонентів крові при використанні цитостатиків. Наявність вірусної інфекції може суттєво ускладнити проведення поліхемотерапії (ПХТ) і розвитку важких наслідків.

Зокрема, частота вірусних гепатитів В і С, які зустрічались до початку лікування гемабластоза складає 5,9%, в період ремісії після проведення ПХТ-18,5%, а у віддаленому періоді лікування 72%.

Ушкодження печінки у поєднанні із запальними змінами жовчних шляхів можуть розвинутись і при інших вірусних інфекціях, таких як герпетична і цитомегаловірусна. В меншій мірі ці ускладнення характерні для варіцелла-зостер-вірусної інфекції, аденовірусної і ентеровірусної інфекції. Відповідно, віруси-збудники цих інфекцій не розглядаються як гепатотропні, але у імунокомпрометованих осіб (сюди можна віднести майже всіх хворих онкологічного профілю) саме вони відіграють ведучу роль у розвитку патологічного процесу у печінці і можуть провокувати форми ушкодження як без жовтяниці, так і з жовтяницею.

VI. Діагностика хемопроменевого ураження печінки.

Досі не розроблено специфічних діагностичних тестів медикаментозного ураження печінки (МУП). Проте розроблені критерії оцінки МУП, які можуть бути використані в повсякденній практиці (American Association for the Study of Liver Diseases - Guidelines in the Recognition and Prevention of Hepatotoxicity in Clinical Practic, 2001).

1. Часовий інтервал між прийомом препарату і розвитком гепатотоксичної реакції:

- можливий - від 5 до 90 днів;
- сумнівний - 90 днів і більш.

2. Виключення альтернативної причини МУП шляхом ретельного обстеження, включаючи біопсію печінки.

3. Перебіг реакції після відміни препарату:

- «можливе МУП» - зниження рівня печінкових ферментів на 50% від початкового протягом 8 днів;
- «визначене МУП» - зниження рівня печінкових ферментів на 50 % протягом 30 днів - для гепатоцелюлярного і 180 днів - для холестатичного ураження печінки.

4. Позитивна відповідь на повторне уведення препарату - підвищення рівня ферментів в 2 і більше разів.

Припускаючи гепатотоксичність ЛЗ, необхідно перш за все провести дослідження функціональних проб печінки і правильно їх інтерпретувати. Найчастіше в діагностиці МУП доводитися звертати увагу на зміну таких показників, як трансамінази і білірубін, оскільки доведено, що якщо рівень трансміназ підвищений на 2-3 %, то білірубін перевищує 1,5 N ("Hy's Law").

Підтвердженням печінково-клітинної недостатності також буде підвищення рівнів трансаміназ, порушення екскреторної функції печінки - рівня білірубіну, біліарної обструкції - рівня лужної фосфатази (ЛФ). Підвищення рівня трансаміназ (3N або вище), білірубіну і ЛФ служить підставою, при сукупності анамнестичних даних, припустити МУП. Слід зазначити, що у деяких пацієнтів дані про МУП можуть включати тільки підвищення рівня білірубіну без ознак біліарної обструкції (підвищення рівня ЛФ).

Оптимальним вважається проводити моніторинг функціональних проб печінки впродовж 2-4 тижнів. Істотне підвищення рівнів трансаміназ (у 8-10 разів і вище) вимагає контролю всіх параметрів гемостазу.

Використання протипухлинних препаратів у 40-50 % випадків супроводжується розвитком гепатотоксичних реакцій. Ступінь гепатотоксичності визначається згідно рекомендаціями ВООЗ і NCIC (табл.6).

Лікарська тактика при проведенні хіміотерапії складається із заходів профілактики розвитку побічних реакцій з боку печінки і корекції токсичності, яка розвинулась і вирішення питання про необхідність модифікації режима хіміотерапії.

Згідно рекомендаціям ВООЗ, виділяють п'ять ступенів інтенсивності побічної дії протипухлинних препаратів, в тому числі і проявів гепатотоксичності від 0- відсутність проявів до 4- печінкова кома.

З врахуванням цього розроблена наступна **корекція доз цитостатиків** в залежності від збереження функції печінки:

1. Зменшення дози антрациклінів на 50%, інших цитостатиків на 25% при підвищенні рівня загального білірубіну в 1,26 - 2,5 рази, трансаміназ – у 2-5 разів.
2. Зниження дози антрациклінів на 75%, інших цитостатиків – на 50% при підвищенні рівня загального білірубіну в 2,6 - 5 раз, трансаміназ – в 5,1.

При подальшому відхиленні лабораторних показників від нормального рівня рекомендується припинення протипухлинної терапії.

Шкала гепатотоксичності (Common Toxicity Criteriia NCIC)

ступінь / показник	0	1	2	3	4
Лужна фосфатаза	ВМН	≤ 2,5 × вН	2,6-5,0 × вН	5,1-20,0× вН	> 20,0× вН
АлАт	ВМН	≤ 2,5 × вН	2,6-5,0 × вН	5,1-20,0× вН	> 20,0× вН
АсАт	ВМН	≤ 2,5 × вН	2,6-5,0 × вН	5,1-20,0× вН	> 20,0× вН
Білірубін	ВМН	-	< 5 × вН	1,5-3,0 × вН	>3,0× вН
ЛДГ	ВМН	≤ 2,5 × вН	2,6-5,0 × вН	5,1-20,0× вН	> 20,0× вН
Клініка	-	-	-	прекома	печінкова кома

Примітка: ВМН – в межах норми, вН – верхня межа норми

Модифікація доз цитостатиків при порушенні функції печінки (таблиця Beretta, 1991)

Показник		Доксо-рубі-цин	Дау-но рубі-цин	Вінбла-стин Вінкрис-тин Етопозид	Циклофосфамід метот-рескат	5-ФУ	Пакли-Таксел (доза мг/м^2)	Доцетак-сел (таксотер)
Білірубін (N)	АсАт Од/л							
<1,5	**<60**	**100%**	**100%**	**100%**	**100%**	**100%**	**<135мг/м^2**	**100%**
1,5-3,0	**60-180**	**50%**	**75%**	**50%**	**100%**	**100%**	**<75мг/м^2**	**75%**
3,1-5,0	**>180**	**25%**	**50%**	**відміна**	**75%**	**100%**	**<50мг/м^2**	**відтерміну вання введення 2тижні (75%)**
5,0		**Відмі-на**	**Відмі-на**	**Відміна**	**Відміна**	**Відмі-на**	**Відміна**	**Відміна**

VII . Гепатопротектори в терапії супроводу онкологічних хворих

1. Класифікація сучасних гепатопротекторів

Гепатопротектори – це група лікарських засобів із різними механізмами дії, спрямованими на нормалізацію функціональної активності печінки, зниження активності процесів фібротизації, ініціювання репаративно-регенеративних процесів, відновлення гомеостазу та підвищення резистентності печінки до дії патогенних факторів: вірусних, хімічних, радіаційних, алкогольних, медикаментозних.

До гепатопротекторів належать такі лікарські засоби:

- препарати біофлавоноїдного походження (на основі розторопші плямистої, куркуми довгої, рутки лікарської, артишоку польового, філантусу-легалон, карсил, гепарсил, гепабене, гепатофальк планта, фебіхол, хофітол, піфламін);
- препарати фосфатидилхоліну (ессенціале Н, ліволін форте, ліпін, ліолів)
- препарати – донатори тіолових сполук (адеметіонін, гептрал, ліпоєва кислота);
- препарати, що містять природні амінокислоти (глутаргін, цитраргінін, гепамерц, орніцетил);
- препарати урсодезоксихолевої кислоти (урсофальк, урсосан, урсохол);
- синтетичні гепатопротектори (антраль, тіотриазолін, тіоктацид);
- інгібітори функціональної активності купферівських клітин (біцеклол);
- препарати з опосередкованим гепатопротекторним ефектом (лактулоза, вітаміни в лікувальних дозах, імуномодулятори, наприклад галавіт);
- гомеопатичні препарати, антигомотоксичні препарати (галстена, гепар – композитум, хепель).

У низці досліджень розглянуто роль ушкоджувальної дії вільних радикалів, продуктів перекисного окислення ліпідів у патогенезі МУП, а також обгрунтовано можливість застосування препаратів антиоксидантної дії. Серед прямих класичних антиоксидантів виділяють ферментні та неферментні захисні системи: супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, глутатіонпероксиназу, токоферол.

До непрямих антиоксидантів належать вітаміни групи В, іони міді та заліза, каротини, каротиноїди, аскорбінова кислота, які стимулюють білоксинтетичні та енергетичні процеси, окисне фосфорилювання в мітохондріях гепатоцитів, усувають гіпоксичні явища, мають іминомодулюючу активність.

Насьогодні в Україні зареєстровано понад 80 різних препаратів, які віднесені до групи гепатопротекторів. Загалом налічується 88 гепатопротекторів (297 торгових назв, які випускаються 160 фірмами виробниками лікарських засобів). Найбільшу частку іноземних гепатопротекторних засобів традиційно виробляють фірми Німеччини та Індії.

Порівняльна характеристика гепатопротекторів, представлених на ринку України

Препарат (INN)	Фармакологічні ефекти							
	а/т	м/с	жовч.	а/о	реп.	п/з	с/п	і/м
Адеметіонін	+			+	+	+		
Антраль	+	+	+	+		+		+
Бетаїн цитрат			+					
Галстена	+	+	+			+	+	
Гепабене	+	+	+	+	+		+	
Гепар композитум	+	+			+	+	+	
Гепатофальк планта	+	+	+	+	+	+	+	
Гепатофіт	+	+	+	+		+	+	
Глутаргін	+	+		+	+	+		
Глутоксим		+		+	+			
Лецитин	+	+		+		+		
Лів-52	+	+	+		+	+	+	
Ліволін форте	+	+			+	+		
Ліолів	+	+	+	+	+	+		+
Ліпін	+	+	+	+	+	+		
Ліпофен	+	+						
Метіонін	+	+			+			
Орнітин	+				+			
Розторопша композитум	+	+	+			+	+	
Силібінін	+	+	+	+		+		
Симепар	+				+			
Сирепар	+				+			
Солярен	+		+			+	+	
Тіотриазолін	+	+		+	+	+		+
Урсодезоксихолева кислота		+	+	+		+		+
Хепель	+		+		+		+	+
Холе-гран	+	+	+			+	+	
Хофітол	+		+	+	+			
Цинарин	+		+				+	
Цитраргінін	+	+			+			
Ербісол		+		+	+			+
Есел форте	+	+		+	+			
Есенціалє	+	+		+	+			

Примітка: а/т - антитоксичний; м/с - мембраностабілізувальний; жовч. - жовчогінний, а/о - антиоксидантний, реп. - репаративний, п/з - протизапальний, с/п - спазмолітичний, і/м - імуномодулюючий ефект.

Особливості використання гепатопротекторів у хворих із патологією печінки.

Назва	Показання	Особливості
Ліпін, ліолів	Хронічні токсичні, вірусні гепатити; алкогольна хвороба печінки (всі стадії); цирози печінки	Внутрішньовенно № 10-20 Обережно призначати хворим із холестазом.
Ессенціале, ессель, ліволін	Хронічні токсичні гепатити; алкогольна хвороба печінки (стадія стеатозу, стеатогепатиту)	2-3 г на добу протягом 2-6 міс. Обережно хворим із холестазом
Урсофальк (УДХК)	Хронічні гепатити із синдромом холестазу; ПБЦ; склерозуючий холангіт; АІГ; хронічний вірусний гепатит С	Доза при хронічних гепатитах - 10-12мг на 1кг маси тіла. При ПБЦ - 15-18 мг/кг. Темін лікування залежить від тяжкості захворювання – від 1-2 міс. До півроку і більше
Хофітол	Хронічні токсичні гепатити; алкогольна хвороба печінки	Завдяки дезінтоксикаційній та діуретичній дії ефективний. у разі патології нирок як препарат супроводу під час лікування антибіотиками
Глутаргін (аргінін, глутамінова кислота)	Гострі алкогольні гепатити; цирози печінки; хронічні токсичні гепатити	За рахунок зв'язування аміаку ефективний у профілактиці та лікуванні хворих з ознаками енцефалопатії
Препарати розторопші	Хронічні токсичні гепатити	Необхідно тривале застосування
Гептрал	Хронічні токсичні гепатити; алкогольна хвороба печінки	Чинить антидепресивну дію
Цитраргінін	Профілактика алкогольного ураження печінки; хронічні токсичні препарати	Можна використовувати як додаткове лікування хворих із печінковою енцефалопатією
Гепатофальк	Хронічні гепатити різної етітології, хронічні холецестити з гіпертонічною дискінезією жовчного міхура та сфінктера Одді	Чинить спазмолітичну дію. Обережно застососувати у хворих із дуоденогастральним рефлюксом

Особливості використання гепатопротекторів у хворих із патологією печінки

Назва	Показання	Особливості
Ліпін, ліолів	Хронічні токсичні, вірусні гепатити; алкогольна хвороба печінки (всі стадії); цирози печінки	Обережно призначати хворим із холестазом. Внутрішньовенно № 10-20
Ессенціале, ессель, ліволін	Хронічні токсичні гепатити; алкогольна хвороба печінки (стадія стеатозу, стеатогепатиту)	2-3 г на добу протягом 2-6 міс. Обережно хворим із холестазом
Урсофальк (УДХК)	Хронічні гепатити із синдромом холестазу; ПБЦ; склерозуючий холангіт; АІГ; хронічний вірусний гепатит С	Доза при хронічних гепатитах -10-12мг на 1кг маси тіла,. При ПБЦ -15-18 мг/кг. Темін лікування залежить від тяжкості захворювання –від 1-2 міс. до півроку і більше
Хофітол	Хронічні токсичні гепатити; алкогольна хвороба печінки	Завдяки дезінтоксикаційній та діуретичній дії ефективний у разі патології нирок як препарат супроводу під час лікування антибіотиками
Глутаргін (аргінін, глутамінова кислота)	Гострі алкогольні гепатити; цирози печінки; хронічні токсичні гепатити	За рахунок зв'язування аміаку ефективний у профілактиці та лікуванні хворих з ознаками енцефалопатії
Препарати розторопші	Хронічні токсичні гепатити	Необхідно тривале застосування
Гептрал	Хронічні токсичні гепатити; алкогольна хвороба печінки	Чинить антидепресивну дію
Цитраргінін	Профілактика алкогольного ураження печінки; хронічні токсичні гепатити.	Можна використовувати як додаткове лікування хворих із печінковою енцефалопатією
Гепатофальк	Хронічні гепатити різної етітології, хронічні холецестити з гіпертонічною дискінезією жовчного міхура та сфінктера Одді	Чинить спазмолітичну дію. Обережно застососувати у хворих із дуоденогастральним рефлюксом

2. Антигомотоксична протипухлинна терапія

Біотерапія рака повинна призначатися не пізніше того момента, коли після оперативного видалення пухлини повинні виконувати свої задачі опромінення та цитостатичні препарати. Біологічна терапія проводиться як засіб, що доповнює та посилює ефект останніх. Антигомотоксична терапія не тільки приводить до збільшення власних захисних сил організма і, таким чином, до посилен-

ня захисту від пухлини, а також сприяє зменшенню побічних ефектів променевої та цитостатичної терапії.

Рекомендовано дренажні препарати на будь-якому етапі лікування онкотатології:

- ❖ Лімфоміозот - 8 тижнів 6 разів на день по 10 кр.
- ❖ Галіум - хель - 8 тижнів 4 рази на день по 10 кр.
- ❖ Псоринохель - 8 тижнів 3-4 рази на день по 10 кр.

Дані препарати приймають до їжі всі разом за один прийом.

Процес детоксикації може перебігати тільки при достатній кількості енергії та при нормальному функціонуванні печінки та нирок.

За рахунок використання каталізаторів цикла лимонної кислоти препаратів Коензим-композитум та Убіхінон-композитум можна спробувати надати необхідну енергію для процесів океидативнош фоефорилювання, з метою ліквідації потоку інформації, яка сприяє патологічному клітинному поділу.

Препарати каталізаторів цикла лимонної кислоти дозволяють корегувати обмін речовин, активуючи тканинне дихання та окислювально-відновні процеси в організмі на рівні цикла Кребса і неспецифічних каталізаторів. Фармакологічна дія на організм курсу послідовних ін'єкцій можна оцінити як метаболічну та дезинтоксикаційну. Препарати сприяють швидкому відновленню роботи заблокованих нутрішньоклітинних ферментних систем, активації рівня тканинного метаболізме та енергозбереження.

Для усунення підвищеної кислотності середовища проводяться інфузії бікарбонату натрія. Але так як він сам по собі не може порушити білкову захисну оболонку навколо ракової клітини, в інфузію додатково вводять прокаш, який порушує захисну оболонку, внаслідок чого імунокомпонентні клітини мають змогу знову активізувати свою дію на неї, також необхідно здійснити дренажну дію на ушкоджену основну субстанцію, а також активізувати метаболізм фіброцитів і макрофагів. Любі засоби, які діють на лімфатичну систему, активують фазу реакції шляхом дії на лейкоцитарну систему. Спочатку активуються дренажні органи, потім мобілізуються накопичені і депоновані токсини.

Особливе значення має виявлення ракових клітин і підтримка діяльності здорових клітин перед (і після) оперативного втручання, променевою або хемотерапією. Клінічний досвід свідчить, що найбільший терапевтичний ефект дає наступна схема терапії.

Схема антигомотоксичної терапії

Каталізатори циклу лимонної кислоти (2 рази на тиждень підшкірно):

1-ша ін'єкція - Maiesium-Mariganum-phosphoricum-Injeel
Natrium pyruvicum-liijeel
Natrium oxalaceticum-lnjeel

2-а ін'єкція - Acidum atricum-lnjeel
Acidum cis-aconitum-lnjeel

3-я ін'єкція - Ватушп oxalsuccmicum-mjeel
Acidum aifa-ketoglutaricum-Injeei

4-а ін'єкція - Acidum succinicum-lnjeel
Acidum mmaricum-lnjeel

Acidum DL-malicum-Injeel
Після цього - 1 раз на тиждень по 1 ампулі Гліоксаль-композитум підшкірно

Прокаїново-лужні інфузії - 500 мл фізіологічного розчину
40-120 мл гідрокарбоната натрія (8.4%)
20-50 мл прокаїна (1,0%)
1 ампула Галіум-Хеель

Додатково призначаються: для інфузії - І ампула Коензим- композитум
1 ампула Убіхінон- композитум
1 ампула Солідаго- композитум С
І ампула Гепар- композитум
1 ампула Нукс- воміка-Гомаккорд

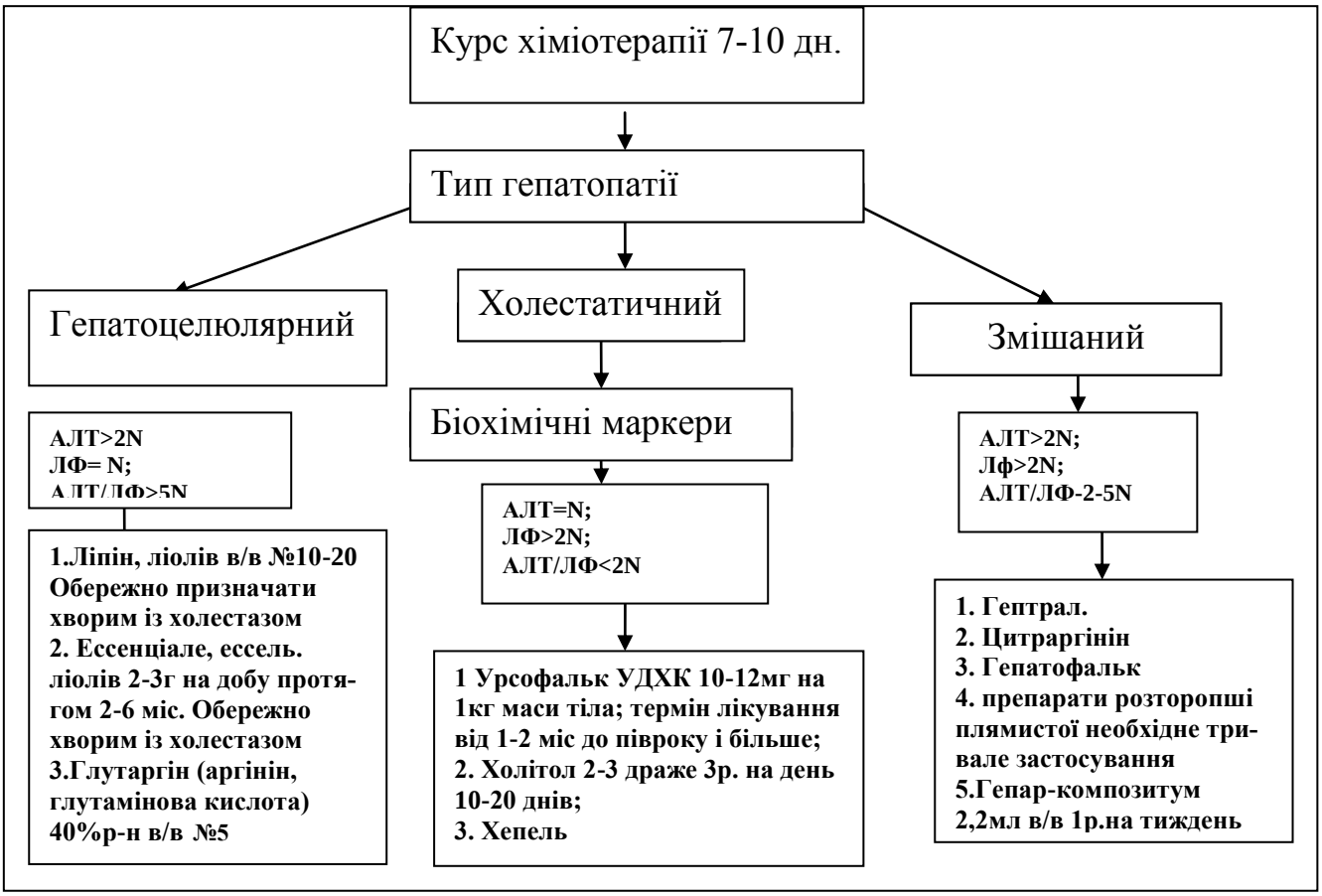
Інфузія вітаміну С - 15 г на 250 мл фізіологічного розчину.

На початковому етапі інфузії проводяться 2 рази на тиждень протягом 10 тижнів почергово. Далі інтервали між ін'єкціями можна збільшити. В період проведення хемотерапії або променевої терапії проводяться тільки лужно-прокаїнові інфузії до 4 інфузій на тиждень.

Доцільно підключати до даної схеми і високі дози аскорбінової кислоти. Інфузії повинні закінчуватися (як і починатися) з інтервалом не менше 2-х діб до (або після) променевої або хемотерапії.

3. Покрокова діагностика і лікування найбільш частих гепатопатій, які виникають при проведенні хемопроменевої терапії.

Покрокова діагностика і лікування найбільш частих гепатопатій, які виникають при використанні хіміотерапевтичних ЛЗ



Профілактики і лікування токсичного ушкодження печінки при проведенні хемопроменевої терапії.

1. **Визначення режиму проведення хемопроменевої терапії.**
   - медикаментозне лікування проводиться до початку променевої терапії;
   - хемотерапія проводиться одночасно з опромінюванням. Звернути увагу на періодичність введення і дозу хемопрепаратів.
2. **Підготовчий період (1 тиждень)**

2.1 Дренажні препарати

Лімфоміозот та Галіум-хеель – по 15 крапель 3 рази на день протягом 5 – ти тижнів

2.2. Нормалізація енергетичного обміну

Коензим – композитум, Убіхінон, Гепар – композитум – в одному шприці в\м 1 раз на тиждень протягом 5 – ти тижнів.

2.3. Активізація детоксикаційної системи печінки.

Глутаргін 4% – 20мл (4 ампули) на 200,0 фізіологічного розчину № 5 в\в крапельно.

3. Проведення хемопроменевої терапії (2 – 5-й тиждень)

3.1. 1-й, 8-й, 15-й день введення хемопрепаратів (двотижневий курс)

- Гепа –мерц (10 г/добу в/в крапельно) 3-й, 5-й, 10-й, 12-й, 16-й дні.
- Коензим композитум, убіхінон, гепар – композитум – в одному шприці в\в або в\м 1 раз на тиждень.
- Лімфоміозотот та Галіум – хеель по 15 кр. 3 рази на день.

3.2. Використання хемопрепаратів як радіомодифікаторів.

Введення триває протягом всього курсу опромінення малими дозами.

- Гепа –мерц (10 г/добу в/в крапельно) 2 р. на тиждень протягом всього курсу лікування.
- Коензим композитум, убіхінон, гепар – композитум – в одному шприці в\в або в\м 1 раз на тиждень.
- Лімфоміозотот та Галіум – хеель по 15 кр. 3 рази на день.

4. Реабілітаційний період (можливо проведення амбулаторно або на денному стаціонарі)

- Гепа –мерц (10 г\добу) в\в крапельно № 3
- Реосорбілакт 200,0 в\в крапельно №5
- Гептрал (якщо розвивається холестаз) (400 мг) в\в або в\м 7 днів
- Коензим – композитум, Убіхінон, Гепар- композитум в\в або в\м 1р. на тиждень
- Лімфоміозот та Галіум – хеель по 15 кр. 3р на день.

Список використаної літератури:

1. Бабак О.Я. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики // Ліки України. – 2008. -№ 2. – С. 96-99.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей /Под ред. В. Т. Ивашкина. — М.: ООО "Издат. дом "М. — Вести", 2002. — 416 с.
3. Горбаков В. В. и соавт. Опыт применения гептрала в лечении диффузных заболеваний печени // Терапевт, арх. — 1998. — №10. — С. 82—86.
4. Демина Н.Б., Луняк Н.К., Бабанов А.А., Виноградов Д.В. Фармакотерапия заболеваний гепатобилиарной системы // Российский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 43-46.
5. Дроговоз С.М. Гепатопротекгоры - сегодня и завтра в Украине (В помощь врачу, провизору) // Методические указания. — 2003. — 12 с.
6. Королева Л.Р. Современные гепатопротекторы // Российский медицинский журнал. – 2005. – №2. – С. 35-37
7. Ларионова В.Б., Рябухина Ю.Е., Косухина Н.В. Возможности лечения и профилактики печеночной токсичности у онкологических больных // Онкология. – 2006. – № 2. – С. 2-4.
8. Любшина О. В., Гречко В. Е., Верткин А. Л., Маев И. В. Эффективность различных гепатопротекторов при печеночной энцефалопатии // Клин, медицина. - 1999. –Т. 77, №10. – С. 17-21.
9. Немченко А.С., Грицик А.Р. Дослідження вітчизняного ринку гепатотропних засобів // Ліки України. – 2008. – №2. – С. 102 – 105
10. Подымова С. Д., Надинская М. Ю. Оценка эффективности препарата гептрал у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза // Клин, медицина. — 1998. — №10. – С. 45-48.
11. Ролик И.С. Биологические препараты в реабилитации больных раком / Руководство для врачей. – М .: Арнебия, 2000. – 282с.
12. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой. – М.: Практическая медицина, 2005. – 704с.
13. Севастьянова Т.В. Характеристика сучасних гепатозахисних засобів (огляд літератури) // Вісник Харк. Нац. Ун-ту. – 2004. – №639. – С 83-89
14. Харченко Н.В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів // Вісник фармакології та фармації. — 2001. — № 3—4. — С. 18—25.
15. Харченко Н.В. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих із хронічними ураженнями печінки // Ліки України. — 2004. — №3. — С. 14—18.
16. Харченко Н. В., Харченко В. В. Применение антигомотоксических препаратов в лечении больных хроническими гепатитами//Биологическая терапия. – 2003. – №2. – С. 17-20.
17. Ушкалова Є. Лекарственные поражения печени // Врач. – 2007. – № 3. – С. 22-26.
18. Ballet F. Hepotofoxicity in drug development: detection, significance and solutions// J Hepatol. 1997. – 26. – Suppl 2. – 26-36.
19. Chitturi S., Farrell G. C Drug-induced cholestasis // Semin. Gastrointest. Dis. – 2001. –№ 122. – P.113-124

20. Farwell G. C The clinicopathological spectrum of drug-induced liver diseases. Drug-induced liver disese, ed by GC Farewell, Churchill Livingstone, London. –1994. –P. 101.
21. Gores GJ. Mechanisms of cell injury and death in cholestasis and hepatoprotection by ursodeoxycholic acid // J. Hepatol. – 2000. –Vol. 32. –P. 11-13.