

# Медикаментозно-індуковані ураження печінки в онкології

У сучасному світі проведення численних клінічних досліджень не дає змоги уникнути потрапляння на фармацевтичний ринок засобів із гепатотоксичними ефектами. З одного боку, існує проблема безконтрольного вживання рослинних засобів і харчових добавок, які, як показують сучасні дані, чинять негативну дію на печінку. З іншого боку, гепатотоксичність виникає на тлі застосування необхідних для пацієнтів лікарських препаратів, зокрема протипухлинних. Проте у цьому випадку небажане явище є передбачуваним, і лікарі мають настороженість щодо його появи. Основна проблема гепатотоксичності засобів, які застосовуються в онкології, полягає в тому, що тяжке ураження органа часто є показанням до редукції дози препарату чи до припинення лікування основного захворювання.

Президент Української гастроентерологічної асоціації, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник (м. Полтава) у рамках науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією «UkraineOncoGlobal 2020» представив доповідь «Медикаментозно-індуковані ураження печінки: аспекти доказовості, лікування та профілактики».

Медикаментозно-індуковані ураження печінки (МІУП) є недооціненою проблемою сучасної медицини. Останні епідеміологічні дані не відображають реальної поширеності захворювання, а отримані показники є заниженими. Натомість, за даними М.А. Shapiro та співавт. (2007), пошкодження печінки становить до 10% усіх побічних ефектів лікарських засобів. Однією з причин такої статистики є те, що лікарі у діагнозі часто не зазначають МІУП (наприклад, у Швеції близько 52-68% лікарів не вказують, що захворювання печінки індуковане прийомом гепатотоксичного препарату).

Незважаючи на те що фармакологічні препарати проходять низку досліджень щодо визначення їх безпечності, усі ліки є потенційно токсичними, тому кожне призначення має бути обґрунтованим.

Виділяють такі види МІУП:

- гепатоцелюлярний: ↑ рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) >2, лужна фосфатаза (ЛФ) – норма, АЛТ/ЛФ >5;
- холестатичний: АЛТ – норма, ЛФ >2, АЛТ/ЛФ <2;
- змішаний: АЛТ >2, ЛФ >2, <2 АЛТ/ЛФ <5.

У 2019 р. Європейською асоціацією з вивчення печінки (EASL) були розроблені нові клінічні настанови, присвячені МІУП (R. Andrade et al., 2019).

Ризик МІУП:

- лікарі можуть розглядати рослинні засоби, біологічно активні добавки як потенційні причинні фактори розвитку МІУП;
- жіноча стать є фактором ризику МІУП, що пов'язано із застосуванням певних препаратів;
- наявність компонентів метаболічного синдрому слід розглядати як фактори ризику виникнення та тяжкості медикаментозно-індукованого ожиріння печінки у пацієнтів, які отримують метотрексат і тамоксифен;
- хронічний гепатит С та В можуть розглядатися як фактори ризику МІУП у пацієнтів, котрі отримують антиретровірусну та протитуберкульозну терапію;
- пероральні контрацептиви можуть розглядатися як фактори ризику розвитку аденоми печінки;
- андрогени й андрогенні стероїди, особливо в контексті лікування недостатності кісткового мозку, можуть розглядатися як фактори ризику розвитку пухлин печінки.

Діагностика МІУП:

- стандартними дослідженнями для встановлення ураження печінки та печінкової дисфункції при МІУП є визначення рівня АЛТ, ЛФ та загального білірубину (ЗБ);
- активність аспартатамінотрансферази (АСТ) може використовуватися як достовірний маркер для визначення характеру ураження органа у випадку, коли дослідження АЛТ недоступне; рівень гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) є менш достовірною альтернативою ЛФ;
- стійке підвищення вмісту ЗБ та ЛФ через 2 міс після виявлення МІУП має використовуватися як маркер хронічного МІУП.

У настановах EASL (2019) окремі положення стосуються ураження печінки, індукованого імунотерапією раку. У значній частині хворих інгібітори контрольних точок можуть спричинити гепатотоксичність, пов'язану з імунітетом, при цьому інгібітори глікопротеїнів цитотоксичних Т-лімфоцитів 4 (CTLA-4), наприклад іпіліумаб, є більш гепатотоксичними, ніж анти-PD-1 препарати, наприклад ніволумаб. Комбіноване лікування також зумовлює вищий ризик для пацієнта.

Лікування. Для різних форм МІУП EASL рекомендує застосовувати конкретні методи лікування:

- короткотривале призначення холестираміну може використовуватися для зменшення гепатотоксичності, спричиненої лише окремими препаратами (лефлуномід і тербінафін);
- карнітин можна призначати для зниження гепатотоксичності при терапії вальпроатами;
- ефективність N-ацетилцистеїну у зменшенні тяжкості ураження печінки при прийомі лікарських засобів, крім парацетамолу, не обґрунтована;
- ефективність урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у зменшенні тяжкості МІУП недостатньо обґрунтована.

При веденні пацієнта з МІУП насамперед необхідно визначити тип і тяжкість пошкодження печінки, виключити інші причини (аутоімунний, вірусний гепатит). Тому алгоритм обстеження пацієнтів з підозрою на МІУП включає

клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, лактатдегідрогеназа – ЛДГ, ЛФ, ГГТП, білірубін, альбумін, холестерин, холінестераза), коагуляційні та серологічні тести (у тому числі визначення аутоантитіл), вірусні маркери (анти-HAV IgM, HBsAg, IgM-HBc, анти-HCV, HBV-DNA, HCV-RNA), ультразвукове дослідження, оцінку фіброзу печінки.

Тяжкість пошкодження печінки визначається за шкалою DILIN, за якою виділяють легкий, помірний, помірно-тяжкий, тяжкий і фатальний ступінь пошкодження. З метою покращення діагностики та лікування пацієнтів з МІУП були створені зручні для використання інтернет-ресурси Livertox (розроблено у США у 2012 р.) та HepaTox (розроблено в Китаї у 2014 р.), на яких зібрана актуальна інформація із цих питань.

Міжнародні стандарти фармакотерапії при МІУП та доказова база. На сьогодні існують різні точки зору щодо лікування пацієнтів з МІУП. Тактика лікування насамперед залежить від типу ураження. Китайські колеги при середньотяжкому МІУП із переходом у тяжку форму гепатоцелюлярного або змішаного типу використовують засоби на основі лимоннику китайського (X. Li et al., 2014; N.H. Chu et al., 2015). У разі холестатичного типу МІУП рекомендоване застосування адеметіоніну (P. Zhao et al., 2011; B. Vincenzi et al., 2011) та УДХК (R.A. Nathwani et al., 2006; L.D. Ni et al., 2009). У пацієнтів із гострою печінковою недостатністю з енцефалопатією, тяжкими порушеннями коагуляції та декомпенсованим цирозом може розглядатися проведення трансплантації печінки (D.G. Reuben et al., 2017).

Багатьом хіміотерапевтичним препаратам властива гепатотоксичність, яка часто стає причиною зниження дози або відтермінування хіміотерапії (ХТ). У клінічному дослідженні 50 онкологічних пацієнтів, у яких вперше виникла гепатотоксичність на тлі ХТ, додатково був призначений адеметіонін. Через 2 тижні лікування спостерігалось значне зниження рівня АСТ, АЛТ і ЛДГ. Слід зазначити, що у надані показники печінкових ензимів були сталими, завдяки чому пацієнти змогли продовжити ХТ з мінімальною потребою у зниженні дози чи відтермінування протипухлинного лікування. Наявність метастазів не впливала на ефективність лікування адеметіоніном (D. Santini et al., 2003).

В іншому дослідженні оцінювали ефективність додаткового призначення адеметіоніну хворим на колоректальний рак, які отримували ад'ювантну ХТ за схемою FOLFOX (12 курсів). Було виділено дві групи: у 1-й групі (n=45) не було призначено адеметіонін, а у 2-й групі пацієнти (n=60) разом із основним лікуванням отримували цей гепатотропний засіб у дозі 400 мг 2 р/добу. У кінці дослідження учасники 2-ї групи мали значно нижчий рівень АЛТ (p=0,003), АСТ (p<0,001), ЗБ (p=0,04), ГГТП (p=0,002) порівняно з 1-ю групою. У пацієнтів, котрі отримували адеметіонін, був нижчий ступінь гепатотоксичності (p=0,002), у них рідше виникала потреба у зниженні дози протипухлинних препаратів (p=0,031) та відтермінуванні курсів ХТ (p<0,0001). Завдяки додатковому призначенню адеметіоніну 100% пацієнтів пройшли повний курс ХТ (B. Vincenzi et al., 2011).

Результати власного клінічного дослідження, проведеного на базі Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, продемонстрували ефективність застосування препарату Гептрал® для лікування уражень печінки у пацієнтів з гострим лейкозом у динаміці поліхіміотерапії. У дослідженні взяли участь 44 хворих на вперше встановлений гострий лейкоз: 34 – на гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) та 10 – на гострий лімфобластний лейкоз

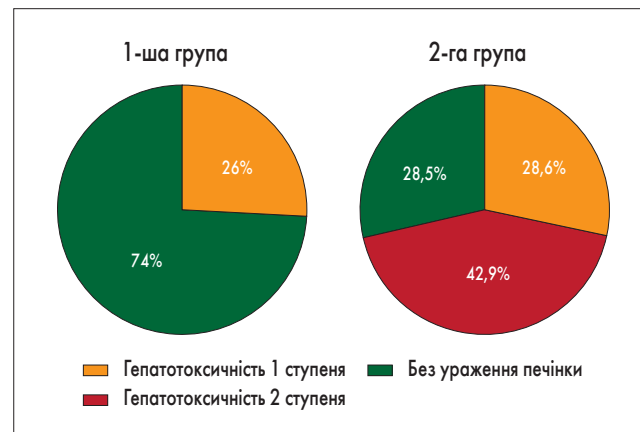


Рис. Частота гепатотоксичності у пацієнтів з гострим лейкозом на тлі хіміотерапії з профілактичним застосуванням адеметіоніну та без нього (І. Скрипник, Г. Маслова, 2018)



І.М. Скрипник

(ГЛЛ). Їх розділили на дві групи: пацієнтам 1-ї групи (n=23) призначили ХТ + адеметіонін (1000 мг/добу), 2-ї групи (n=21) – ХТ. Функцію печінки оцінювали за рівнем печінкових ензимів (АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП, ЗБ, зальний білок). У пацієнтів 1-ї групи частота й тяжкість гепатотоксичності була нижчою порівняно з 2-ю групою (рис).

Захисний ефект адеметіоніну пов'язаний в тому числі із поліпшенням пластичності мембран гепатоцитів та активності антиоксидантної системи. Рекомендована доза препарату – 1000-1500 мг/добу для перорального застосування або 500-1000 мг/добу парентерально.

Нині в медичній спільноті активно обговорюється проблема надлишкової маси тіла та ожиріння як фактора ризику вищої частоти та сильнішого пошкодження печінки в онкогематологічних пацієнтів на тлі ХТ. Наш досвід свідчить, що додаткове призначення хворим на гострий лейкоз препарату Гептрал® на фоні індукційної ХТ покращує показники функціонального стану печінки та запобігає розвитку МІУП.

Вивчення ролі надлишкової маси тіла й ожиріння у розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на хронічний лімфоцитарний лейкоз було метою ще одного вітчизняного клінічного дослідження. Учасників дослідження розділили на дві групи за індексом маси тіла (ІМТ): до 1-ї групи були включені хворі (n=47) з нормальним ІМТ (18,5-25,0 кг/м²), до 2-ї – пацієнти (n=26) з ІМТ >25 кг/м². Гепатотоксичні реакції після 2-го курсу ХТ виникли у 23,4% хворих 1-ї групи та у 30,7% – 2-ї групи, після 4 курсів – у 15,4% пацієнтів 2-ї групи (в 1-й групі не зафіксовано). Підвищений рівень АЛТ виявлено у 12,7% хворих 1-ї групи та 46,2% – 2-ї, ГГТП – у 6,4 та 15,4% відповідно, знижений рівень ЗБ – у 4,2 та 3,8% пацієнтів відповідно. Таким чином, надлишкова маса тіла та наявність неалкогольного стеатогепатиту є провідними чинниками гепатотоксичних реакцій, які характеризуються зростанням їх ступеня тяжкості паралельно зі збільшенням кумулятивної дози хіміопрепаратів (І. Скрипник, Г. Маслова, 2019).

У недавньому клінічному дослідженні за участю 58 хворих на гострий лейкоз із супутнім ожирінням оцінювали ефективність препарату Гептрал® (по 1000 мг/добу протягом 28 днів) для профілактики МІУП. Хворих було розділено на групи: 1а – пацієнти з ГЛЛ, які отримували ХТ, 1б – хворі на ГЛЛ, що отримували ХТ + Гептрал®, 2а – пацієнти з ГМЛ, які отримували ХТ, 2б – хворі на ГМЛ, що отримували ХТ + Гептрал®. До проведення ХТ у пацієнтів з ГЛЛ був виявлений високий кореляційний зв'язок між активністю аргінази та ЛФ, з ГМЛ – між активністю аргінази та ГГТП; після ХТ у хворих на ГЛЛ виявлений високий кореляційний зв'язок між ІМТ і концентрацією аргініну, у хворих на ГМЛ – між активністю орнітиндекарбоксилази та концентрацією аргініну (І. Скрипник, Г. Маслова, 2020).

У результаті відзначено, що застосування адеметіоніну на фоні ХТ у пацієнтів з ГМЛ і ГЛЛ зменшує прояви цитолітичного й холестатичного синдромів та ефективно перешкоджає розвитку гепатотоксичних реакцій. Проведення ХТ у пацієнтів з ГЛЛ і ГМЛ призводить до зниження активності аргінази у 1,3 та 1,2 разу відповідно, зниження рівня орнітиндекарбоксилази – у 1,7 та 1,8 разу відповідно, а також не впливає на вміст аргініну.

Отже, у сучасних реаліях важливим напрямом медичної науки та практики є профілактика гепатотоксичних реакцій. Першим та основним кроком є ідентифікація гепатотоксичності в передреєстраційних дослідженнях нових лікарських речовин для клінічної практики. Далі лікарям необхідно проводити контроль небажаних явищ з боку печінки у конкретних хворих (моніторинг рівнів печінкових ензимів, при виявленні порушень – своєчасна відміна лікування), додатково призначати гепатотропні засоби (Гептрал®), особливо при гепатитах з внутрішньопечінковим холестазом на фоні прийому ізоніазиду, антиретровірусних чи протипухлинних препаратів.

Підготувала Ілона Цюпа



# Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

Швидкий результат при лікуванні захворювань печінки<sup>2,3</sup>

## Швидкість у дії – відчуття бадьорості

Гептрал® швидко нормалізує рівень печінкових ферментів, знижує симптоми втоми, уповільнює прогресування хронічного гепатиту<sup>\*, 1-4</sup>

### КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

**Реєстраційні посвідчення МОЗ України.** Гептрал 500 мг таблетки: № UA/6993/01/02 дійсно до 18.05.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: UA/6993/02/02 дійсно до 21.06.2021. **Склад.** 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфонату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамонемії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметионіну. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметионіном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати імунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатись з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Початкова терапія.**

**Перорально (внутрішньо):** рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. **Внутрішньовенно або внутрішньом'язово:** рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг (для парентерального введення застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником). **Підтримуюча терапія.** Застосовувати внутрішньо 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметионіну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно впродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. Пацієнти літнього віку. Лікування таких пацієнтів рекомендується розпочинати з найменшої рекомендованої дози. Побічні реакції. Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про біль у животі, діарею та нудоту, астеною, головний біль, тривожність безсоння та свербіж шкіри. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметионіном у I триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметионін застосовують тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність

застосування адеметионіну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 06.02.2020 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 17.02.2020.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних установ.

\* у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки з ВПХ; \* ВПХ – внутрішньопечінковий холестаз.

**Література:** 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Therap. Res. 1999; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosyl-methionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Kharchenko NV. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective, post-marketing observational study (PMOS). Contemporary Gastroenterology. 2013; 73: 60-68.

