

Эффективность Гептрала® в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией

А.В. Снеговой, Л.В. Манзюк
ГУ РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Снеговой Антон Владимирович a_snegovoi@list.ru

У 19 пациентов с различными злокачественными опухолями проведена оценка эффективности препарата Гептрал® (адеметионин) при лечении гепатотоксичности, индуцированной химиотерапией. Показано, что при 4-недельном приеме Гептрала® внутрь по 400 мг 2 раза в день уровень трансаминаз снизился до нормы у 10 из 12 пациентов с I степенью гепатотоксичности. Для нормализации уровня трансаминаз при II степени гепатотоксичности потребовался более длительный прием Гептрала® (от 2 до 4 мес). Режим химиотерапии в период применения Гептрала® не менялся.

Ключевые слова: химиотерапия, гепатотоксичность, трансаминаза, адеметионин

Efficacy of Heptral® in the treatment of hepatic toxicity induced by cytostatic chemotherapy

A.V. Snegovoy, L.V. Manzuyk

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The efficacy of Heptral® (ademethionine) was evaluated in the treatment of chemotherapy-induced hepatotoxicity in 19 patients with various malignancies. Four-week administration of oral Heptral® 400 mg twice daily was shown to reduce the level of transaminases to normal values in 10 of 12 patients with grade 1 toxicity. Longer (2-to-4 month) use of Heptral® was required to normalize the level of transaminases in grade 2 hepatotoxicity. The chemotherapy regimen was not changed during the use of this drug.

Key words: chemotherapy, hepatotoxicity, transaminase, ademethionine

Противоопухолевая цитостатическая терапия обычно оказывает повреждающее действие на различные органы и системы организма. Гепатотоксичность является одним из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и зависит от препарата, доз и схем применения, а также сопутствующих хронических заболеваний печени [1]. В связи с печеночной токсичностью могут потребоваться изменение режима лечения, удлинение интервалов между курсами, а в ряде случаев прекращение лекарственного лечения. Все это негативно сказывается на психическом состоянии пациентов и результатах лечения.

На сегодняшний день все механизмы токсического повреждения печени цитостатиками до конца не изучены, а в современной отечественной литературе не так много работ, посвященных этой проблеме.

Эффективность гепатопротекторов зависит от их правильного и своевременного назначения, в то время как на практике применение последних зачастую бывает непоследовательным и неадекватным.

Метаболизм лекарственных препаратов в печени проходит несколько основных этапов: первый – с участием системы цитохрома P450, монооксигеназ и других ферментов; второй – биотрансформация, конъюгация метаболитов с эндогенными молекулами; третий – транспорт и экскреция продуктов биотрансформации. Важную роль в развитии токсического повреждения печени играют реактивные метаболиты и свободные радикалы. Реактивные метаболиты связываются с белками и липидами мембран и вызывают их перекисное окисление [2]. Это ведет к развитию структурных и функциональных нарушений, которые повышают активность аминотрансфераз и вызывают гибель гепатоцитов [3].

Цитостатики могут вызывать любые известные повреждения печени, включая некроз, стеатоз, фиброз, холестаз и поражение сосудов [4, 5]. До 90% проявлений гепатотоксичности включают в себя:

- 1) острый гепатоцеллюлярный гепатит;
- 2) острый холестатический гепатит;
- 3) смешанный гепатит [6].

На рис. 1 представлена морфологическая картина индуцированного цитостатиками стеатоза, которая характеризуется наличием больших капель жира в гепатоцитах. В среднем частота стеатоза составляет 30%.

В 1920 г. впервые была описана обструкция и дилатация печеночных синусов (веноокклюзионное заболевание) как летальная интоксикация в результате употребления ядовитых растений [7]. Данная морфологическая форма характеризуется повреждением синусоидальных эндотелиальных клеток вследствие активации металлопротеиназ и оксидативного стресса [7].

Стеатогепатиты связаны с оксидативным стрессом, следствием которого является повреждение митохондрий гепатоцитов.

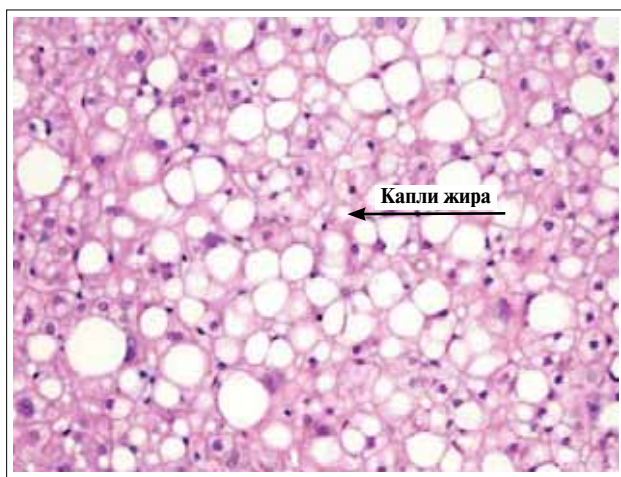


Рис. 1. Стеатоз, индуцированный инфузией 5-фторурацила [7]

Ниже представлены варианты токсического повреждения печени в зависимости от группы препаратов [8].

1. Алкилирующие агенты (циклофосфан, иофосфамид, мелфалан, хлорамбуцил и др.) могут приводить к развитию централобулярного или перипортального повреждения, холестаза, в ряде случаев на фоне холестаза развивается воспаление.

2. Антиметаболиты (5-фторурацил — 5-ФУ, 6-меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин) вызывают развитие веноокклюзионной болезни, холестаза и прямое цитотоксическое повреждение гепатоцитов.

3. Производные нитрозомочевины (BCNU, CCNU) приводят к истощению внутрипеченочных запасов глутатиона, что увеличивает риск окислительного повреждения печени.

4. Противоопухолевые антибиотики (доксорубин, блеомицин, митомицин, дактиномицин, митоксантрон) повреждают мембрану гепатоцита с образованием свободных радикалов.

5. Винкаалколоиды и таксаны вызывают различные токсические повреждения печени, включая стеатогепатиты.

6. Ингибиторы топоизомеразы I (этопозид, иринотекан, топотекан) при биотрансформации образуют токсический метаболит SN-38.

7. Производные платины вызывают стеатозы, стеатогепатиты, венообструктивную болезнь.

8. Интерфероны, интерлейкины приводят к активации Т-киллеров и цитокинов и прямому токсическому повреждению гепатоцитов.

9. Гормонотерапия (тамоксифен, антиандрогены) может приводить к развитию холестаза.

10. Таргетная терапия (бевацизумаб) в ряде случаев ассоциируется с синусоидальной дилатацией.

Таким образом, в большей или меньшей степени, но каждая группа препаратов, используемых в современном лекарственном лечении злокачественных опухолей, сказывается на функциональном состоянии печени.

Для оценки тяжести гепатотоксичности применяют следующие клинико-лабораторные показатели (табл. 1) [8].

Для диагностики токсического повреждения печени дополнительно используют инструментальные методы (компьютерная, магнитно-резонансная томография и др.), биопсию. По соотношению показателей аспартатаминотрансферазы (АСТ)/аланинаминотрансферазы (АЛТ) можно судить о характере гиперферментемии [8]. В норме соотношение АСТ и АЛТ ближе к 1. При соотношении АСТ и АЛТ $< 0,7$ подтверждается печеночный характер гиперферментемии. Если соотношение АСТ и АЛТ составляет $> 1,3$, то гиперферментемия имеет внепеченочный генез.

Тактика коррекции доз при гепатотоксичности в основном ориентирована на уровень повышения общего билирубина и трансаминаз [8].

1. При повышении уровня общего билирубина в 1,2–2,5 раза, трансаминаз — в 2–5 раз дозы антрациклинов уменьшают на 50%, а других цитостатиков — на 25%.

2. При повышении уровня общего билирубина в 2,6–5 раз, трансаминаз — в 5–10 раз дозы антрациклинов уменьшают на 75%, а других цитостатиков на 50%.

3. Если отмечается дальнейшее увеличение лабораторных показателей, противоопухолевая терапия прекращается.

Специфическим антидотом при дозозависимой гепатотоксичности служит N-ацетилцистеин и другие доноры сульфгидрильной группы [9]. Лекарственная гепатотоксичность чаще всего приводит к прекращению лечения или отсрочке применения гепатотоксичного препарата, иногда назначают симптоматическое лечение.

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели оценки тяжести гепатотоксичности

Показатели	Значения по степеням				
	0	I	II	III	IV
Основные:					
щелочная фосфатаза	Норма	до 2,5 ВГН	> 2,5 до 5 ВГН	> 5 до 20 ВГН	> 20 ВГН
общий билирубин	Норма	от 1 до 1,5 ВГН	> 1,5 до 3 ВГН	> 3,0 до 10 ВГН	> 10 ВГН
гамма-глутамилтрансфераза	Норма	до 2,5 ВГН	> 2,5 до 5 ВГН	> 5 до 20 ВГН	> 20 ВГН
увеличение печени	Нет	Нет	Нет	Есть	Есть
уровень АСТ	Норма	до 2,5 ВГН	> 2,5 до 5 ВГН	> 5 до 20 ВГН	> 20 ВГН
уровень АЛТ	Норма	до 2,5 ВГН	> 2,5 до 5 ВГН	> 5 до 20 ВГН	> 20 ВГН
гипоальбуминемия	Норма	от НГН до 30 г/л	от 20–30 г/л	от 20–10 г/л	< 10 г/л
Дополнительные:					
клинические признаки гепатотоксичности	Нет	Нет	Нет	Есть	Есть
кровоток в воротной вене	Норма	Норма	Снижение скорости кровотока	Ретроградный	Ретроградный

Примечание. ВГН — верхняя граница нормы; например 2,5 ВГН = до 2,5 величины верхней границы нормы. НГН — нижняя граница нормы.

Эффективность применения кортикостероидов при иммуноаллергическом гепатите и урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк) при холангите убедительно не доказана [10, 11].

Е. Hirata и соавт. продемонстрировали важность метилирования для обеспечения функции и целостности мембран гепатоцитов [12]. Глутатион выполняет ряд существенных функций, включая нейтрализацию свободных кислородных радикалов, обмен тиосульфида, хранение и перенос цистеина, конъюгацию и нейтрализацию реактивных метаболитов при биотрансформации ксенобиотиков [13]. Недостаточное содержание глутатиона приводит к повышению восприимчивости к окислительному стрессу. В печеночных клетках недостаток его вызывает также инактивацию адеметионинсинтазы, что служит причиной дальнейшего истощения глутатиона в печени [14].

Адеметионин (Гептрал®) — это основной эндогенный донор метильной группы в биологических реакциях трансметилирования [15]. Он участвует в синтезе нуклеиновых кислот и белка, играет основную роль в синтезе полиаминов и является источником цистеина, необходимого для образования глутатиона — основного эндогенного гепатопротектора [15].

В экспериментальных исследованиях продемонстрирована эффективность использования адеметионина в лечении поражения печени, вызванного тетрагалидом углерода, D-галактозамином,

ацетоаминофеном, алкоголем и др. [16–20]. В клинических исследованиях применение адеметионина позволяло отложить трансплантацию печени и увеличить выживаемость у больных с алкогольным поражением печени [21]. Кроме того, препарат дает благоприятный эффект при внутрипеченочном холестазае, развивающемся у беременных, и хроническом неалкогольном поражении печени.

Цель исследования — оценка эффективности препарата Гептрал® (адеметионин) при лечении гепатотоксичности, индуцированной ХТ.

Мы использовали Гептрал® (адеметионин) в таблетках по 400 мг (фармацевтическая компания «Эббот»).

Материалы и методы

В исследование включено 19 пациентов с различными злокачественными опухолями: с колоректальным раком — 12, раком молочной железы (РМЖ) — 3, раком желудка — 2, раком яичников — 1, раком правого надпочечника — 1.

Возраст больных составил от 41 года до 80 лет: 41–60 лет — 14 (73%), 61–80 — 7 (27%) пациентов. Общее состояние оценивалось по шкале ECOG: 1 — 10 пациентов, 2 — 9 больных. Большинство пациентов — 14 (73,6%) из 19 — получали несколько линий предшествующей ХТ.

Метагастазы в печень исходно были у 7 (36,8%) из 19 пациентов. Незначительное повышение уровня общего билирубина (от 21 до 22 мкмоль/л) выявлено у 4 больных с метастазами в печень, но не тре-

бывало выполнения дренирующих хирургических пособий. Уровень общего белка у всех пациентов был в пределах нормы (от 60 до 80 г/л).

Проводились следующие режимы ХТ:

- ФАС: доксорубин 50 мг/м², 5-ФУ 500 мг/м², циклофосфан 500 мг/м², 1 раз в 3 нед.
- Митомин С 6 мг/м² + томудекс 3 мг/м², 1 раз в 3 нед.
- Паклитаксел 135 мг/м² + карбоплатин АUC-5, 1 раз в 3 нед.
- Блеомицин 10 мг/м² (1, 2, 3-й день) + 5-ФУ 500 мг/м² (1, 2, 3-й день) + лейковорин 30 мг/м² (1, 2, 3-й день), интервал 3 нед.
- FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м², лейковорин 200 мг/м² 1–2-й день, 5-ФУ – 400 мг/м² 1–2-й день, 5-ФУ – 1200 мг/м² инфузия 48 ч, интервал 14 дней.

Адьювантное лечение получали 3 пациентки с РМЖ после радикальных операций, остальные 16 больных имели диссеминированный процесс и получали лечебную ХТ. Дизайн исследования показан на рис. 2.

Критерием гепатотоксичности являлось увеличение активности одной или обеих аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) на фоне ХТ. Степень гепатотоксичности определялась по наибольшему уровню одной из них. Уровень щелочной фосфатазы и других печеночных ферментов лабораторно рутинно не определялся и нами не оценивался. Активность ферментов определяли в одной лаборатории. В исследовании не было контрольной группы.

Распределение больных по степени гепатотоксичности на момент включения в исследование было следующим (табл. 2): I – 12 больных, II – 6 III – 1 больная. Из 7 больных с метастазами в печень у 2 установлена I степень гепатотоксичности, у 4 – II степень. У 1 больной зарегистрирована развившаяся остро III степень гепатотоксичности, что потребовало прекращения ХТ.

Результаты

Как указывалось выше, эффективность терапии препаратом Гептрал® анализировали на основании динамики активности аминотрансфераз через 2, 3 и 4 нед и более после начала лечения. Статистическая обработка данных не применялась в связи

с небольшим количеством наблюдений. Уровень билирубина нами контролировался, но не оценивался, так как не являлся критерием для оценки и оставался незначительно повышенным у 4 пациентов с метастазами в печень на фоне положительной динамики активности трансаминаз. Напомним, что больные с гепатотоксичностью I и II степени получали Гептрал® на фоне ХТ.

Уровень АСТ и АЛТ через 2 нед лечения существенно не изменился ни у одного пациента (рис. 3).

Через 3 нед в группе пациентов с I степенью гепатотоксичности уровень АСТ восстановился до нормы (< 37 ЕД/л) у 3 человек, АЛТ (< 40 ЕД/л) – у 2. В группе пациентов со II и III степенью гепатотоксичности через 3 нед лечения уровень трансаминаз оставался стабильным (см. рис. 3).

Через 4 нед печеночные показатели восстановились до нормы еще у 5 пациентов с I степенью гепатотоксичности. Также отмечено снижение показателей АСТ и АЛТ у всех пациентов со II степенью гепатотоксичности, в среднем до 100 Ед/л, т. е. до нижней границы этой группы (см. рис. 3).

На рис. 3 наглядно представлена динамика активности аминотрансфераз на фоне лечения Гептралом®, за 100% принято число больных в каждой группе.

Таким образом, через 4 нед уровень трансаминаз восстановился до нормы у 10 из 12 пациентов с I степенью гепатотоксичности (эффективность Гептрала® – 83,3%). При II степени гепатотоксичности показатели снизились до нижнего предела нормы трансаминаз у всех больных этой группы, но не достигли уровня I степени гепатотоксичности.

Продолжение приема Гептрала® еще в течение 2 нед (до 6 нед) позволило добиться нормализации аминотрансфераз у остальных 2 пациентов с I степенью гепатотоксичности.

Для нормализации аминотрансфераз при II степени гепатотоксичности потребовалось более длительное время приема Гептрала®: у 2 пациентов – 2 мес, у 1 – 3 мес, у 3 – 4 мес (ХТ продолжалась без изменения доз).

У пациентки с III степенью гепатотоксичности, имевшей метастазы в печень, на фоне приема Гептрала® динамика снижения трансаминаз до I

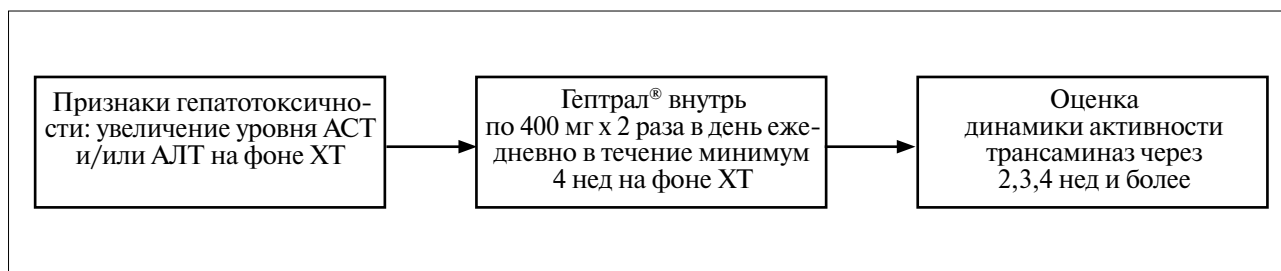


Рис. 2. Дизайн исследования

Таблица 2. Распределение больных по уровню трансаминаз АСТ, АЛТ (n=19)

Показатель	Степень гепатотоксичности		
	I (38–92,5 ЕД/л)	II (93–185 ЕД/л)	III (186–740 ЕД/л)
АСАТ число больных			
n=10:	43,3	109	—
I степень – 7 больных	46,3	148	
II степень – 3 больных	49,6	183	
	54,6		
	63,8		
	72,2		
	82,4		
	в среднем 58,8	в среднем 146,6	
АЛАТ число больных			
n=9:	44,8	120,1	193
I степень – 5 больных	54,4	153,2	
II степень – 3 больных	70	158	
III степень – 1 больной	71,5		
	82,1		
	в среднем 64,16	в среднем 143,7	
Всего (n=19)...	12 больных	6 больных	1 больной

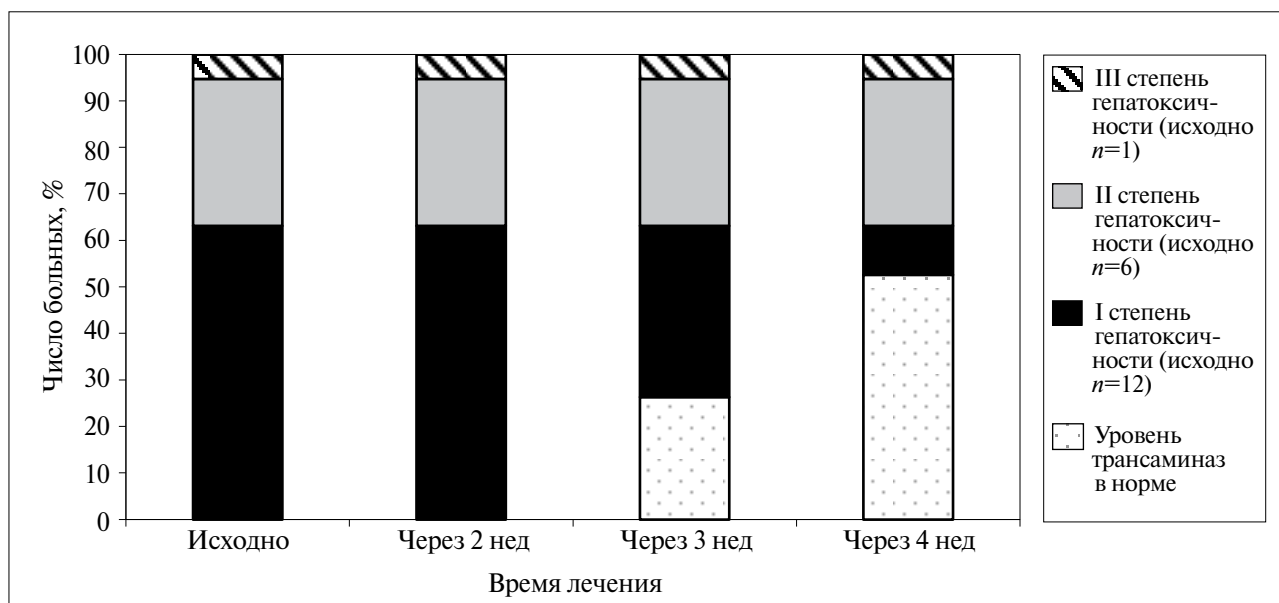


Рис. 3. Динамика снижения степени гепатотоксичности (по уровню трансаминаз) на фоне терапии Гептралом®. Уровень трансаминаз через 4 нед снизился до нижего значения нормы у всех пациентов в группе со II степенью гепатотоксичности

степени (89 ЕД/л) была длительной, > 4 мес, все это время она продолжала принимать Гептрал®.

Прием Гептрала® в режиме по 400 мг внутрь 2 раза в день не вызывал каких-либо побочных реакций у пациентов.

Заключение

Проведенное исследование показало эффективность применения Гептрала® при лечении гепатотоксичности, обусловленной ХТ.

1. Применение Гептрала® в дозировке 400 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед у пациентов с I степенью гепатотоксичности на фоне поли-ХТ (ПХТ) позволяет полностью устранить проявления цитолиза у 83,3% пациентов без изменения схем ПХТ. Продление курса терапии еще на 2 нед обеспечивает нормализацию сывороточных трансаминаз у 100% пациентов данной группы.

2. Использование Гептрала® в дозе 400 мг 2 раза в сутки стабилизирует уровень АЛТ и АСТ у больных со II степенью гепатотоксичности, удерживая уровень трансаминаз на нижней границе в данной группе. Это позволяет пациентам получать ПХТ в полном объеме и в запланированные сроки.

3. Для нормализации сывороточных трансаминаз у пациентов со II степенью гепатотоксичности необходимо продление курса терапии Гептралом® до 2–4 мес отклонений от режима ПХТ не требуется.

4. Гептрал® при приеме внутрь по 400 мг 2 раза в день не вызывает побочных реакций и хорошо переносится больными.

Таким образом, Гептрал® может быть рекомендован в качестве сопроводительной терапии при лечении гепатотоксичности, возникшей в процессе проведения цитостатической ХТ.

ЛИТЕРАТУРА

- King P.D., Perry M.C. Hepatoxicity of chemotherapy. *The Oncologist* 2001;6:162–76.
- DeLeve L.D., Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:787–810.
- Dansette P.M., Bonierbale E., Minoletti C. et al. Drug-induced immunotoxicity. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998;23: 443–51.
- Kaplowitz N., Aw T.Y., Simon F.R., Stolz A. Drug-induced hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1986; 104: 826–39.
- Ishak K.G., Zimmerman H.J. Morphologic spectrums of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24: 759–86.
- Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000;32: 77–88.
- Zorti D. et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery* 2007; 94: 274–86.
- Paul D. King et al. Hepatotoxicity of chemotherapy. *The Oncologist* 2001;6:162–76.
- O'Grady J.G. Paracetamol-induced acute liver failure: prevention and management. *J Hepatol* 1997;26: 41–6.
- Strieker B.H. Drug-induced Hepatic Injury. 2nd edn. Amsterdam: Elsevier, 1992.
- Pessayre D., Larrey D., Biour M. Drug-induced liver injury. In: Bircher J., Benhamou J.P., Mcintire N., Rizzetto M., Rodes J., editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, 2nd edn, Vol 2, 1999, Oxford University Press, p. 1261–315.
- Hirata F., Viveros O.H., Diliberto E.J.Jr., Axelrod J. Identification and properties of two methyltransferases in conversion of phosphatidylethanolamine to phosphatidylcholine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75: 1718–21.
- Kretschmar M., Klinger W. The hepatic glutathione system influences of xenobiotics. *Exp Pathol* 1990;38:145–64.
- Cabrero C., Duce A.M., Ortiz P. et al. Specific loss of the high-molecular-weight form of S-adenosyl-L-methionine synthetase in human liver cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8:1530–4.
- Cantoni G.L. The nature of the active methyl donor formed enzymically from L-methionine and adenosine triphosphate. *J Am Chem Soc* 1952;74: 2942–3.
- Dunne J.B., Davenport M., Williams R., Tredger J.M. Evidence that S-adenosylmethionine and N-acetylcysteine reduce injury from sequential cold and warm ischaemia in the isolated perfused rat liver. *Transplantation* 1994; 57: 1161–8.
- Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999;30:1081–9.
- Giudici G.A., Le Grazie C., Di Padova C. The use of ademetionine (S-AdMe) in the treatment of cholestatic liver disorders: meta-analysis of clinical trials. In: Mato JM, Lieber C, Kaplowitz N, Caballero A, editors. *Methionine Metabolism: Molecular Mechanism and Clinical Implications*. Madrid: CSIC Press, 1992; p. 67–9.
- Feliu J., Mel J.R., Camps C. et al. Raltitrexed in the treatment of elderly patients with advanced colorectal cancer. An active and low toxicity regimen. *Eur J Cancer* 2002;38: 1204–11.
- Cascinu S., Graziano F., Ferrau F. et al. Raltitrexed plus oxaliplatin (TOMOX) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. A phase II study of the Italian Group for the Study of Gastrointestinal Tract Carcinomas (GISCAD). *Ann Oncol* 2002;13: 716–20.