

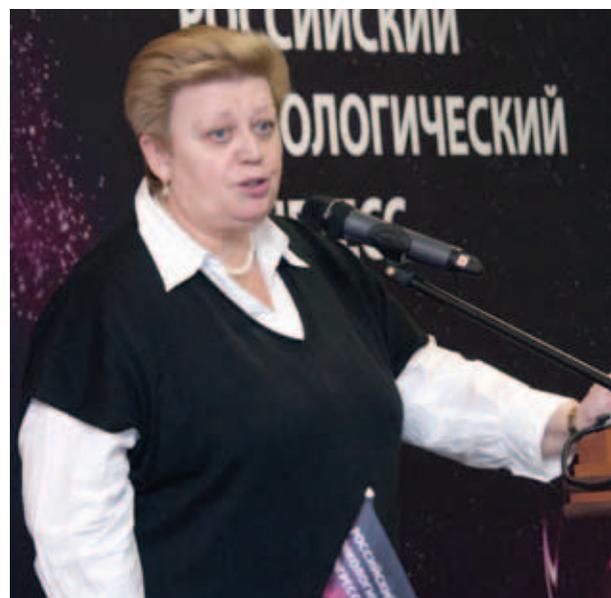


# Актуальные и дискуссионные вопросы лекарственной гепатотоксичности в онкологии

*Развитие печеночной недостаточности, особенно в условиях агрессивных режимов терапии, применяемых, в частности, в современной онкологии, опасно для жизни пациентов и вынуждает врача корректировать схемы химиотерапии или полностью прекращать лечение, что существенно снижает эффективность противоопухолевой терапии. Проблеме возникновения гепатотоксичности при проведении химиотерапии у больных онкологического профиля, а также мерам ее предупреждения и лечения был посвящен сателлитный симпозиум компании «Эбботт» «Актуальные и дискуссионные вопросы лекарственной гепатотоксичности в онкологии», состоявшийся в рамках XVI Российского онкологического конгресса. В ходе дискуссии участники симпозиума имели возможность поделиться опытом и обсудить практические рекомендации по лечению больных с лекарственным поражением печени. Докладчики симпозиума высоко оценили возможности применения современного гепатопротектора адеметионина (препарат Гептрал) для восстановления функций печени у больных онкологического профиля.*

## Современный взгляд на проблему гепатотоксичности при химиотерапии

**В**едущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, д.м.н., профессор Вера Борисовна ЛАРИОНОВА подчеркнула, что сегодня, особенно в развитых странах, проблема лекарственного воздействия на печень становится все более актуальной. Частота возникновения клинически значимого поражения печени составляет от 1:10 000 до 1:100 000 всех случаев применения лекарственных средств. Лекарственное поражение печени наблюдается у 2–10% госпитализированных больных. Как отметила докладчик, удельный вес лекарственной гепатотоксичности в структуре острой печеночной недостаточности (ОПН) достаточно велик – около 50% случаев ОПН в США. По данным Московского городского центра трансплантации печени, причиной возникновения ОПН фульминантного течения



Профессор В.Б. Ларионова

Мнения докладчиков могут не совпадать с точкой зрения компании «Эбботт». Компания «Эбботт» не рекомендует применение своих препаратов способами, не указанными в инструкции. Перед назначением препаратов, упоминающихся в данной статье, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению, предоставленной производителем.



## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

в 11,1% случаев является именно лекарственное поражение печени<sup>1</sup>.

Понятие «лекарственная гепатотоксичность» подразумевает патологические процессы, развивающиеся в печени при приеме лекарственных средств в терапевтических дозах. Пациенты с онкологическим заболеванием одновременно принимают большое количество лекарственных средств, что затрудняет возможность выделить препарат, непосредственно вызвавший лекарственную гепатотоксичность. Тем не менее именно она часто служит лимитирующим фактором, определяющим возможности проведения адекватного специфического лечения больных онкологическими заболеваниями при использовании программ полихимиотерапии.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), насчитывается более 20 видов побочных действий противоопухолевой терапии, ведущее место среди которых принадлежит гепатотоксичности.

Профессор В.Б. Ларионова указала также на отсутствие документальной регистрации гепатотоксичности при проведении химиотерапии, отсутствие рекомендаций по гепатотоксичности ведущих мировых научных организаций. В литературных источниках информация об элементах сопроводительной терапии лекарственных поражений печени при терапии онкологических заболеваний недостаточно систематизирована, что усложняет ее проведение.

Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов обусловлена низкой селективностью действия большинства цитостатиков, приводящей к повреждению нормальных клеток токсическими агентами. Это вызывает разнообразные поражения печени, сопровождается функциональными нарушениями различных органов. Развитие гепатотоксичности является причиной нарушения протоколов противоопухолевого лечения, поскольку вызывает необходимость снижения дозировки препаратов и отсрочки курсов химиотерапии, что приводит к ухудшению результатов лечения.

Механизмы лекарственного поражения печени при химиотерапии включают нарушение метаболических процессов в гепатоцитах, токсическую деструкцию субклеточных структур, индукцию иммунных реакций, канцерогенез, нарушение кровоснабжения гепатоцитов, обострение ранее имевшихся гепатоцеллюлярных нарушений. Лекарственное поражение печени может развиваться как в результате попадания в организм гепатотоксинов прямого действия, приводящих к тотальному или парциальному повреждению клеток печени, так и по комбинированному механизму, когда парциальное пов-

Различные схемы применения Гептрала во многих случаях позволяют проводить полноценные протоколы химиотерапии препаратами с высоким профилем гепатотоксичности без снижения доз или сокращения продолжительности химиотерапии.

реждение клеток печени вызывают гепатотоксины опосредованного действия, поражающие гепатоциты в процессе метаболизма. Наиболее часто встречается идиосинкразическая гепатотоксичность (развивается под действием гепатотоксинов опосредованного действия вследствие реакций идиосинкразии иммунопатологического или метаболического типа). Несмотря на различия в механизмах развития гепатотоксичности, процесс в любом случае приводит к некрозу гепатоцитов и развитию холестаза.

Наиболее частыми лекарственными повреждениями печени при химиотерапии являются стеатогепатит и поражение сосудов (синдром синусоидальной обструкции, пелиоз, веноокклюзионная болезнь). Как правило, с этими осложнениями врачи сталкиваются при проведении высокодозных режимов химиотерапии. Кроме того, возможно развитие канальцевого холестаза и склерозирующего холангита.

К числу противоопухолевых препаратов, характеризующихся предсказуемой гепатотоксичностью, относятся цитарабин, флуорудезоксиуридин, препараты нитрозомочевины, таксаны и др. Как отметила профессор В.Б. Ларионова, гепатотоксичность полихимиотерапии выше, чем монохимиотерапии, кроме того, токсичность химиотерапии повышается с увеличением числа курсов, полученных пациентом.

Профессор В.Б. Ларионова обратила внимание слушателей на проблему диагностики и оценки степени гепатотоксичности, с которой сталкиваются врачи в повседневной практике, отметив, что специфические биомаркеры для постановки диагноза «лекарственное повреждение печени» при химиотерапии отсутствуют. Чувствительность традиционных функциональных проб очень низка, они малополезны в оценке метаболического и экскреторного потенциала печени. Диагностика гепатотоксичности должна включать сбор лекарственного анамнеза, исключение других причин поражения печени, оценку динамики печеночных тестов на фоне отмены «причинного» препарата. По словам

<sup>1</sup> Андрейцева О.И., Журавель С.В. Ведение пациентов в листе ожидания трансплантации печени (потенциальных реципиентов) // Consilium Medicum. 2007. Приложение 2. С. 66–70.



Таблица. Роль адеметионина в профилактике гепатотоксичности

Режим терапии	Количество пациентов, нуждавшихся в модификации основной терапии, чел. (%)		
	Отсрочка очередного курса	Снижение дозы	Отмена терапии
FOLFOX IV (n = 45)	21 (47%)	8 (18%)	3 (6%)
FOLFOX IV + адеметионин (n = 60)	7 (11%)	2 (3%)	0
p	< 0,0001	0,031	Не значимо

докладчика, ситуация осложняется тем, что «причинный» препарат у больных онкологическими заболеваниями не всегда можно отменить, поскольку в данном случае речь идет о лекарственном средстве, препятствующем прогрессированию опухолевых процессов.

В клинической практике для установления степени гепатотоксичности используется ряд показателей, в частности, уровни щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и альбумина в крови. В настоящее время используются критерии диагностики видов повреждения печени лекарственной этиологии (гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный), разработанные Советом международных медицинских научных организаций (Council of International Organizations of the Medical Sciences – CIOMS) в 1980–1990 гг., которые не подразумевают ни морфологического, ни специального инструментального исследования, учитываются не абсолютные значения активности ферментов, а только их уровни относительно верхней границы нормы. Эта система вполне применима, тем более что у больных онкологического профиля проведение пункционной биопсии печени не всегда возможно.

В рамках контроля органной токсичности полихимиотерапии одной из основных задач является защита клеток печени от воздействия химиотерапии. По мнению профессора В.Б. Ларионовой, среди гепатопротекторов S-адеметионин (препарат Гептрал) характеризуется наиболее многофункциональным воздействием на различные звенья метаболизма в печени, а его выбор основывается на принципах доказательной медицины. Существует широкая доказательная клиническая база применения этого препарата.

S-адеметионин представляет собой физиологический метаболит, дефицит которого наблюдается при всех видах нарушений функции печени, в том

числе при ее лекарственном поражении. S-адеметионин является химически активным соединением, играющим ключевую роль в таких метаболических процессах, как трансметилирование, транссульфирование, аминопропилирование, и оказывает детоксикационное, антиоксидантное, антидепрессивное, нейропротекторное, регенерирующее, холеретическое и холекинетическое действие в организме. S-адеметионин синтезируется в печени из аденозина и метионина, содержится во всех средах организма. Ежедневно образуется около 8 г эндогенного адеметионина<sup>2</sup>.

Препарат включается в естественный метаболизм при заболеваниях печени, в синтез эндогенного адеметионина печени, абсолютно не оказывая токсического действия.

У пациентов с онкологическими заболеваниями Гептрал применяется парентерально, перорально, а также в рамках ступенчатой терапии. Профессор В.Б. Ларионова отметила, что различные схемы применения Гептрала во многих случаях позволяют проводить полноценные протоколы химиотерапии препаратами с высоким профилем гепатотоксичности без снижения доз или сокращения продолжительности химиотерапии.

Схема применения препарата Гептрал «по факту печеночной токсичности» предусматривает внутривенное капельное введение (до 800 мг/сут) длительностью до двух недель до устойчивой нормализации функционального состояния печени с последующим переходом на пероральный прием в стандартной дозе (800–1600 мг/сут). Назначение Гептрала «по факту печеночной токсичности» целесообразно и в случае приема препаратов, характеризующихся низкой вероятностью развития гепатотоксических реакций (антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, статины и др.).

Согласно данным ретроспективного анализа эффективности применения препарата Гептрал у больных раком толстой кишки, после 12 курсов химиотерапии в группе Гептрала у 70% больных не была выявлена

<sup>2</sup> Волчкова Е.В., Лопаткина Т.Н., Сиволап Ю.П. Поражение печени в наркологической практике. М.: Анахарсис, 2002. 92 с.

Онкология



## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

гепатотоксичность, в группе сравнения признаки гепатотоксичности отсутствовали у 33% пациентов ( $p=0,002$ ). В исследовании приняли участие 105 пациентов, получавших химиотерапию по схеме FOLFOX (5-фторурацил, оксалиплатин, лейковорин, элоксатин), 60 из этих пациентов дополнительно к противоопухолевому лечению принимали S-адметионин (препарат Гептрал) в дозе 400 мг 2 раза в сутки. Кроме того, при использовании Гептрала изменение режимов химиотерапии потребовалось в гораздо меньшем числе случаев, чем в группе пациентов, не получавших Гептрал (3% против 18% соответственно) (табл.)<sup>3</sup>.

Профессор В.Б. Ларионова подчеркнула важность своевременного распознавания и лечения такого осложнения, как минимальная печеночная энцефалопатия (МПЭ), поскольку оно может быть предвестником клинически выраженной печеночной энцефалопатии, а психомоторные нарушения, отмечаемые при МПЭ, снижают качество жизни и работоспособность пациентов.

Схема терапии МПЭ предусматривает курсовое применение стандартных доз препаратов, корректирующих нарушения метаболических процессов и усиливающих обезвреживание аммиака в печени, при котором режим применения препаратов и продолжительность курса лечения определяются на основании индивидуального подхода, при этом курс может быть повторен: Гептрал в дозе 400–800 мг/сут перорально, L-орнитина L-аспар-

тат (препарат Гепта-Мерц) (гипоаммониемический препарат, действие которого направлено на снижение синтеза аммиака) по 6–9 г 3 раза в сутки перорально, лактулоза (действие направлено на нейтрализацию аммиака) по 20–50 мл 3 раза в сутки перорально.

При хронической печеночной недостаточности в период ремиссии необходимо принимать курсовые дозы Гептрала по 400–800 мг/сут (курс может быть повторен, продолжительность курса определяется индивидуально для каждого пациента).

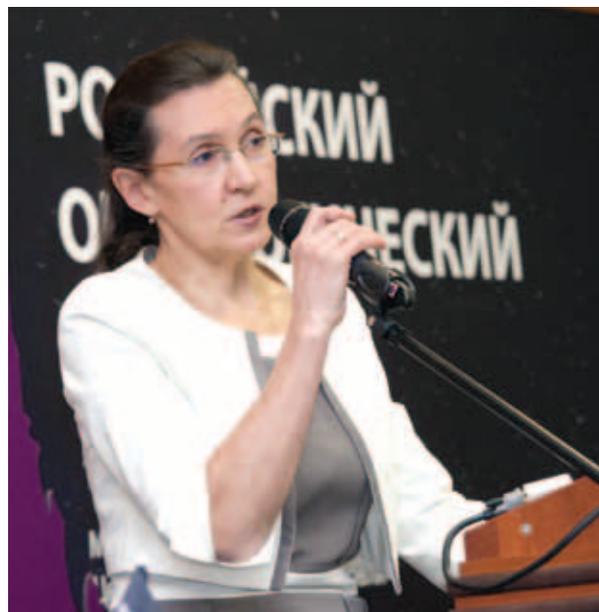
Таким образом, применение Гептрала в программах сопроводительной терапии онкологических заболеваний при лекарственном поражении печени, сопровождающемся внутривенным холестаазом, повышает эффективность химиотерапии, а также улучшает субъективное состояние и качество жизни больных.

Завершая выступление, профессор В.Б. Ларионова отметила широкие перспективы применения Гептрала в программах сопроводительной терапии отделений реанимации и интенсивной терапии. «Возможности Гептрала, – подчеркнула докладчик, – заслуживают глубокого экспериментального и клинического изучения, а разработка методов лечения лекарственной гепатотоксичности представляет собой важную задачу не только в онкологии, но и в реаниматологии. Решение этой задачи позволит значительно повысить качество жизни пациентов в период лечения и реабилитации».

### Место гепатопротекторов в интенсивной терапии онкологических больных с печеночной недостаточностью

**В** докладе руководителя отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, д.м.н., профессора Елены Георгиевны ГРОМОВОЙ изложена точка зрения врача-реаниматолога на возможности применения гепатопротекторов в интенсивной терапии ОПН у онкологических больных.

ОПН представляет собой острое нарушение функции печени, развивающееся в среднем в течение 26 недель с момента воздействия «причинного» фактора и характеризующееся нарастающей желтухой, печеночной энцефалопатией и/или гепаторенальным синдромом / мультиорганной дисфункцией. Согласно современной классификации, ОПН может быть сверхострой (возникает в течение  $\leq 7$  дней от момента воздействия причинного фактора), острой (развивается в течение



Профессор Е.Г. Громова

<sup>3</sup> Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M. et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen // Expert Opin. Drug Saf. 2011. Vol. 10. № 3. P. 345–349.

Онкология



8–28 недель от момента воздействия причинного фактора) и подострой (проявляется позднее чем через 28 недель от момента воздействия причинного фактора)<sup>4</sup>. При лечении онкологических больных проблема ОПН приобретает особое значение, поскольку печень является главным органом на пути гематогенного распространения опухоли. ОПН выявляется у 50–60% пациентов, поступающих на лечение в отделения реанимации и интенсивной терапии. В большинстве случаев причинами развития ОПН являются: собственно патология печени; полипрагмазия; состояния, возникающие после массивных резекций печени; инфекции; парентеральное питание.

Существуют и другие факторы гепатотоксичности: прием препаратов, не связанных с противоопухолевым лечением; вредные привычки пациентов – алкоголизм и табакокурение, существенно снижающие легочный компонент метаболизма токсических веществ; нарушения обмена веществ, в первую очередь ожирение и метаболический синдром; возраст больного (как юный, до 10 лет, так и преклонный, свыше 60 лет); наличие вирусного гепатита.

У больных онкологическими заболеваниями основными причинами возникновения ОПН являются лучевая терапия, химиотерапия, хирургическое лечение, сопутствующая патология, сепсис. Кроме того, к развитию ОПН достаточно часто приводят инфильтрация опухолевыми клетками при солидном опухолевом поражении печени (как первичном, так и метастатическом), паранеопластический синдром, токсические эффекты опухоли, гипоперфузия и метаболические заболевания печени, электролитные нарушения (гипокалиемия) и высокобелковая диета. Ключевыми факторами, запускающими развитие ОПН у пациентов отделений интенсивной терапии, являются истощение запасов глутатиона и внутрипеченочный холестаза.

Особое внимание профессор Е.Г. Громова уделила проблеме стеатоза (стеатогепатита), часто приводящего к развитию ОПН. У больных онкологического профиля стеатоз-ассоциированная печеночная недостаточность обусловлена приемом химиотерапевтических препаратов с предсказуемой гепатотоксичностью: 5-фторурацила, лейковорина, оксалиплатина, иринотекана и др. Список препаратов пополняется за счет новых противоопухолевых препаратов, и особенности побочного действия этих средств выясняются в ходе их клинического применения.

Одним из важнейших проявлений тяжелой печеночной недостаточности является печеночная энцефалопатия. Среди причин, вызывающих это осложнение, важное место занимают прием лекарственных препаратов, развитие гепатоцеллюлярной карциномы, прогрессирование хронических заболеваний печени и ряд других.

По данным Лондонского королевского госпиталя (King's College Hospital criteria for liver transplantation in acute liver failure) за 2010 г., критериями отрицательного прогноза при острой печеночной недостаточности, вызванной приемом ацетаминофена (ацетаминофен-индуцированная ОПН), являются рН артериальной крови < 7,3 после инфузионной терапии, а также одно из следующих условий: протромбиновое время > 100 (международное нормализованное отношение (МНО) > 6,5); уровень креатинина в сыворотке крови > 259 мкмоль/л (3,4 мг/дл); 3–4-я стадии энцефалопатии. Критериями неблагоприятного прогноза при неацетаминофен-индуцированной ОПН служат протромбиновое время > 100 (МНО > 6,5) а также одно из следующих условий: вирусный гепатит (кроме гепатита А и В); лекарственная этиология ОПН; интервал между появлением желтухи и развитием энцефалопатии > 7 дней; возраст пациента менее 10 и более 40 лет; протромбиновое время > 50 (МНО > 3,5); уровень билирубина в сыворотке крови > 297,6 ммоль/л (17,4 мг/дл).

Профессор Е.Г. Громова обратила внимание собравшихся на то, что многие из этих показателей не выглядят жизнеугрожающими, зачастую в клинической практике встречаются и более значительные отклонения от нормы, не вызывающие тяжелых последствий для пациента. Однако в данном случае ситуация иная и требует немедленного вмешательства, иначе будет упущено время, в течение которого больные с ОПН имеют шансы на успешное лечение. Одним из ключевых факторов развития ОПН у больных реанимационного профиля является внутрипеченочный холестаза. При избыточной концентрации желчи в печени клинические проявления могут отсутствовать; эти изменения не выявляются и инструментальными методами. У таких пациентов не обнаруживается расширения внутрипеченочных желчных протоков. В результате развития внутрипеченочного холестаза повреждаются митохондрии и мембраны гепатоцитов, блокируется синтез аденозинтрифосфата (АТФ), происходит еще целый ряд изменений, в частности, накопление цитозольного кальция и свободных радикалов, активация каспаз и апоптоз клеток билиарного эпителия. В основе внутрипеченочного холестаза лежит снижение активности фермента S-аденозилметилсинтазы, участвующего в синтезе эндогенного адеметионина, в результате продукция эндогенного адеметионина снижается. Нехватка эндогенного адеметионина приводит к нарушению обменных процессов, как следствие – снижается содержание фосфолипидов, служащих «строительным материалом» для укрепления клеточных мембран гепатоцитов, и происходит очень быстрая гибель последних.

<sup>4</sup> *Jalan R., Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options // Blood Purif. 2002. Vol. 20. № 3. P. 252–261.*



## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

По мнению профессора Е.Г. Громовой, помочь пациенту в этой ситуации может введение синтетического экзогенного адеметионина, что способствует восполнению дефицита S-AdoMet (S-аденозил-L-метионина). Известна эффективность применения адеметионина в лечении хронической печеночной недостаточности и цирротических изменений печени.

Профессор Е.Г. Громова указала два возможных метода прерывания каскада патологических реакций при печеночной недостаточности, применяемых в современных схемах лечения больных онкологическими заболеваниями: патогномоничную лекарственную терапию и экстракорпоральную гемокоррекцию. Она подчеркнула, что больным с ОПН, находящимся в отделении реанимации,

в первую очередь следует создать все необходимые условия для коррекции внутрипеченочного холестаза и обеспечить нормальное функционирование клеток печени, по возможности добиться расщепления жирных кислот до молекул минимальных размеров, которые затем удаляют с помощью тех или иных методов детоксикации. Докладчик отметил, что любые реанимационные технологии, даже самые совершенные, могут помочь пациенту только при условии сохранения не менее 30% действующей паренхимы печени. В этой связи, по мнению профессора Е.Г. Громовой, именно адеметионин является препаратом выбора, способным поддержать жизнеспособность гепатоцитов у пациентов реанимационного профиля с ОПН.

### Гепатотоксичность при лекарственной терапии солидных новообразований

Старший научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств дневного стационара амбулаторной химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, к.м.н. Антон Владимирович СНЕГОВОЙ отметил, что вопросы, связанные с лекарственной терапией солидных новообразований и обусловленной ею гепатотоксичностью, относятся к числу наиболее важных для практикующего врача-онколога. Согласно результатам недавнего ретроспективного анализа эффективности применения адеметионина в терапии пациентов с метастатическим колоректальным раком, подтверждена его эффективность в предупреждении DILI у онкологических больных<sup>5</sup>. В исследовании приняли участие пациенты, получавшие комбинированную терапию по схеме XELOX (капецитабин, оксалиплатин) с добавлением бевацизумаба, у которых уровни АСТ или АЛТ превышали нормальные значения в 2,5 раза. Установлено, что в группе из 46 больных, получавших только противоопухолевое лечение, удлинение интервалов между курсами потребовалась 20 (43%) пациентам. Для сравнения, в группе из 32 больных, дополнительно к основной терапии получавших адеметионин в дозе 400 мг дважды в сутки, удлинение интервалов между курсами было необходимо только 6 (19%) пациентам ( $p=0,042$ ). Редукция дозы противоопухолевых препаратов потребовалась 16 (44%) и 4 (12,5%) больным из этих групп соответственно ( $p=0,051$ ). По словам А.В. Снегового, уменьшение числа пациентов, нуждающихся в удлинении интервалов между курсами химиотерапии и снижении дозы противоопухолевых препаратов, особенно важно в свете оценки результатов лечения, поскольку интенсифи-



К.м.н.  
А.В. Снеговой

Ключевую роль в нормальной работе печени играют S-адеметионин и глутатион-S-трансфераза. Повышение запасов S-адеметионина в организме способствует апоптозу опухолевых клеток и увеличивает эффективность противораковой терапии. На сегодняшний день экзогенный S-адеметионин (Гептрал) является единственным препаратом, применение которого с этой целью патогенетически обосновано.

<sup>5</sup> Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M. et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen // Support Care Cancer. 2012. Vol. 20. № 1. P. 135-139.



ность химиотерапии напрямую влияет на выживаемость пациентов (уменьшение доз препаратов на 20% сопровождается снижением частоты ответов на терапию на 50%). Кроме того, редукция доз может быть причиной развития резистентности<sup>6</sup>.

Негативное влияние гепатотоксичности на результаты лечения больных онкологического профиля выражается в увеличении частоты возникновения послеоперационных осложнений и периоперационных гемотрансфузий, а также в росте смертности пациентов после оперативного вмешательства. А.В. Снеговой отметил, что периоперационная гемотрансфузия несет дополнительный риск инфекционных и тромботических осложнений.

Докладчик выразил мнение о том, что положительную роль в своевременной диагностике проявлений гепатотоксичности могло бы сыграть наличие четких критериев лекарственного повреждения печени, специфических биомаркеров, применимых для ранней диагностики гепатотоксичности и выявления групп риска.

На сегодняшний день в клинической практике с этой целью могут использоваться критерии гепатотоксичности Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и виды повреждения печени, определяемые по степени повышения уровней АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, билирубина и альбумина в крови пациентов относительно верхней границы нормы. Принято, что превышение уровня трансаминаз в 3 и более раз по сравнению с верхней границей нормы является признаком увеличения риска развития тяжелой печеночной недостаточности. Одновременное увеличение уровня билирубина и трансаминаз в отсутствие других причин, объясняющих данное состояние, является маркером гепатотоксичности. Кроме того, любое изолированное повышение уровня билирубина является прогностическим маркером печеночной недостаточности<sup>7</sup>.

Докладчик отметил, что функция печени является предиктором эффективности лечения рака молочной железы. В исследовании, в котором приняли участие 825 больных, получавших терапию доцетакселом в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> (медиана продолжительности наблюдения 17,9 месяца), установлено, что при нормальном уровне билирубина и трансаминаз время до прогрессирования заболевания составило 4,3 месяца, при повышении уровня трансаминаз и нормальном уровне билирубина – 2,3 месяца, а в том случае, если повышены оба показателя, время до прогрессирования составило всего 0,9 месяца. По словам докладчика, эта

зависимость и, в особенности, последняя цифра, показывающая, что у больных с нарушением функции печени прогрессирование происходит даже на фоне противоопухолевой терапии, свидетельствуют о том, что при лекарственном поражении печени больных средства основной терапии становятся неэффективными<sup>8</sup>.

Ключевую роль в нормальной работе печени играют S-адметионин и глутатион-S-трансфераза. Введение метионина пациентам в качестве биологически активной добавки неэффективно, поскольку метаболизм метионина в адметионин определяется активностью адметионин-синтазы, для адекватного функционирования которой необходим S-адметионин.

Как подчеркнул А.В. Снеговой, большинство генов, управляющих работой печени, являются S-адметионин-зависимыми метилтрансферазами<sup>9</sup>. Таким образом, по мнению докладчика, никакие растительные или синтетические гепатопротекторы не будут эффективны, если в организме пациента не будет достаточного количества S-адметионина.

Установлено также, что S-адметионин играет важную роль в синтезе глутатиона, управляющего окислительно-восстановительным механизмом клеточной детоксикации. Повышение запасов S-адметионина в организме способствует апоптозу опухолевых клеток<sup>10</sup> и увеличивает эффективность противораковой терапии. «На сегодняшний день экзогенный S-адметионин (Гептрал) является единственным препаратом, применение которого с этой целью патогенетически обосновано», – подчеркнул А.В. Снеговой.

### Заключение

Несмотря на то что основным принципом проведения химиотерапии у больных онкологическими заболеваниями, особенно солидными опухолями, является неуклонное соблюдение схем терапии, не допускающее изменения дозировки препаратов и увеличения интервалов между курсами, в клинической практике эти постулаты достаточно часто приходится нарушать, в том числе по причине гепатотоксичности химиотерапии. В этой связи применение препарата Гептрал, обладающего широким спектром действия и доказанной высокой эффективностью, является большим шагом вперед в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями, поскольку дает возможность более точного соблюдения схем химиотерапевтического лечения и уменьшает токсичность противораковой терапии. ☺

<sup>6</sup> Cancer Principles and Practice of oncology / Ed. by V.T. De Vita, S. Hellrnan, S.A. Rosenberg. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wikins, 2001. P. 2012–2069.

<sup>7</sup> Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. July 2009. Drug Safety.

<sup>8</sup> Alexandre J, Bleuzen P, Bonnetterre J. et al. Factors predicting for efficacy and safety of docetaxel in a compassionate-use cohort of 825 heavily pretreated advanced breast cancer patients // J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 18. № 3. P. 562–573.

<sup>9</sup> Mato J.M., Corrales F.J., Lu S.C. et al. S-Adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function // FASEB J. 2002. Vol. 16. № 1. P. 15–26.

<sup>10</sup> Lu S.C., Mato J.M. S-Adenosylmethionine in cell growth, apoptosis and liver cancer // J. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 23. Suppl. 1. P. S73–S77.