



Заболевания печени у онкологических больных: междисциплинарные аспекты

Как известно, между поражениями печени и онкологическими заболеваниями существует довольно тесная связь, причем вектор «причина – следствие» в данной связке может быть направлен как в одну, так и в другую сторону. Так, онкологические заболевания печени нередко являются результатом инфицирования онкогенным вирусом, например HCV. С другой стороны, агрессивная химиотерапия онкологических заболеваний часто приводит к развитию лекарственного гепатита.

Однако независимо от того, является ли поражение печени первичным или возникло в результате лечения онкозаболевания, пациент должен получать гепатопротекторы. Специалисты рекомендуют отдавать предпочтение высококачественным препаратам, эффективность и безопасность которых доказана в результате клинических исследований, – таким как Гептрал производства компании «Эбботт». Роли данного средства в комплексной терапии онкологических заболеваний был посвящен симпозиум, прошедший 12 октября 2011 г.



К.м.н.
П.О. Богомолов

Практикующим специалистам хорошо известно, что вирусные гепатиты у онкологических больных являются отнюдь не редким явлением. Однако официальная статистика, как отметил в начале своего выступления заведующий гепатологическим отделением КДО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, к.м.н. П.О. БОГОМОЛОВ, на сегодняшний день располагает очень ограниченными данными, согласно ко-

Хронические вирусные инфекции у онкологических больных

торым 15% пациентов с гемобластомами страдают также хроническим гепатитом С. К сожалению, данных по распространенности HCV у пациентов, страдающих раком легких, желудка, поджелудочной железы и других органов, на сегодняшний день не существует, что затрудняет определение роли HCV и HBV в онкогенезе.

Каков же должен быть алгоритм действий лечащего врача при обнаружении у онкологического пациента вирусного гепатита того или иного типа? Павел Олегович Богомолов так ответил на этот вопрос: для начала врач должен определить, является ли пациент курабельным. Если да, необходимо назначить лечение, не зависящее от наличия у больного вирусной инфекции. Дело в том, что на лечение гепатита, как правило, просто нет времени, поэтому врач

должен ограничиться определением функционального состояния печени.

Заниматься лечением вирусной инфекции или нейтрализацией вредного воздействия химиотерапии имеет смысл лишь в тех случаях, когда онкологический пациент благополучно перенес радикальное лечение и готов к следующему этапу терапии. К тому же не следует забывать, что любые лечебные мероприятия должны назначаться с учетом влияния имеющихся заболеваний на прогноз (рис. 1).

Так, пациенты, инфицированные вирусом гепатита В, могут находиться в одном из трех состояний: носительство HBsAg (небольшое повышение уровня трансаминаз или его отсутствие, отрицательный результат анализа на HBsAg и низкая, менее 10^4 коп/мл, вирусная нагрузка), иммуноактивный

«На перекрестке проблем: заболевания печени в онкологической практике»

гепатит В (уровень АЛТ более чем в два раза превышает верхнюю границу нормы, в крови обнаруживается более 10^4 коп/мл вирусной ДНК) и иммунотолерантный гепатит В (АЛТ повышена не более чем в 2 раза, однако результаты анализа на HBsAg положительные, а вирусная нагрузка превышает 10^4 коп/мл).

При этом следует помнить, что при определенных условиях данные «фазы» гепатита В могут переходить одна в другую. К сожалению, химиотерапия (особенно с применением глюкокортикостероидов (ГКС)) является фактором, способствующим превращению «неактивного» носительства HBsAg в хронический гепатит (рис. 2). Более того, известен механизм активации репликации вируса гепатита В на фоне иммуносупрессии ГКС (рис. 3). Взаимосвязь между активностью вируса (величиной вирусной нагрузки) и вероятностью развития цирроза печени и других неблагоприятных последствий заболевания считается доказанной, а значит, мы имеем полное право относить химиотерапию с ГКС к факторам риска развития цирроза.

Эксперты очень авторитетной профессиональной организации гепатологов – American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) – рекомендуют проведение всем онкологическим больным, являющимся носителями HBsAg, профилактической противовирусной терапии синтетическими нуклеотидами и нуклеозидами параллельно с курсом химиотерапии с целью уменьшения вероятности реактивации вируса гепатита В в организме пациента.

Осветив вопросы лечения онкологических больных с HBV, П.О. Богомолов обратился к проблемам терапии пациентов, инфицированных HCV. Классической ошибкой, допускаемой при ведении таких больных, по мнению докладчика, является назначение противовирусной терапии еще до начала лечения у онколога.



Рис. 1. Последовательность действий при сочетании HBV/HCV-инфекции и онкологического заболевания

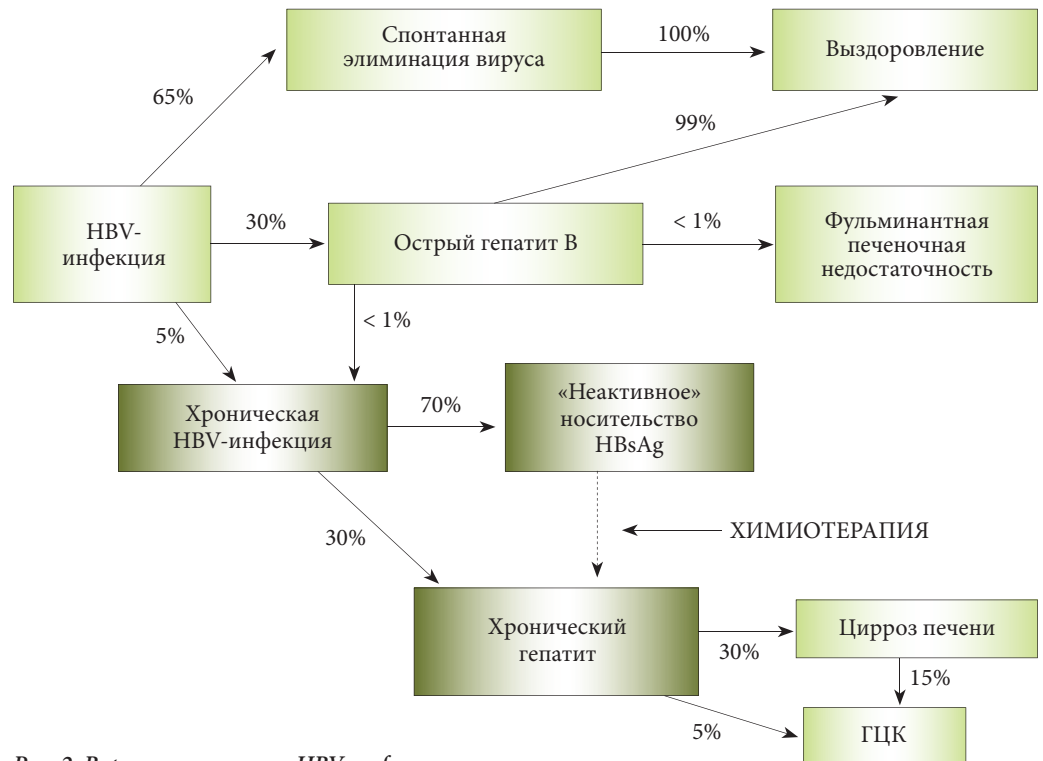


Рис. 2. Варианты течения HBV-инфекции

При выборе терапии для онкологического больного с HCV следует помнить, что в случае с данным вирусом уровень вирусной нагрузки не коррелирует с активностью воспалительных процессов в ткани печени. Более того, не установлена взаимосвязь между

генотипом вируса, вирусной нагрузкой и риском развития цирроза печени.

К сожалению, на сегодняшний день нет данных, позволяющих однозначно судить о том, как химиотерапия влияет на естественное течение гепатита С, ускоря-

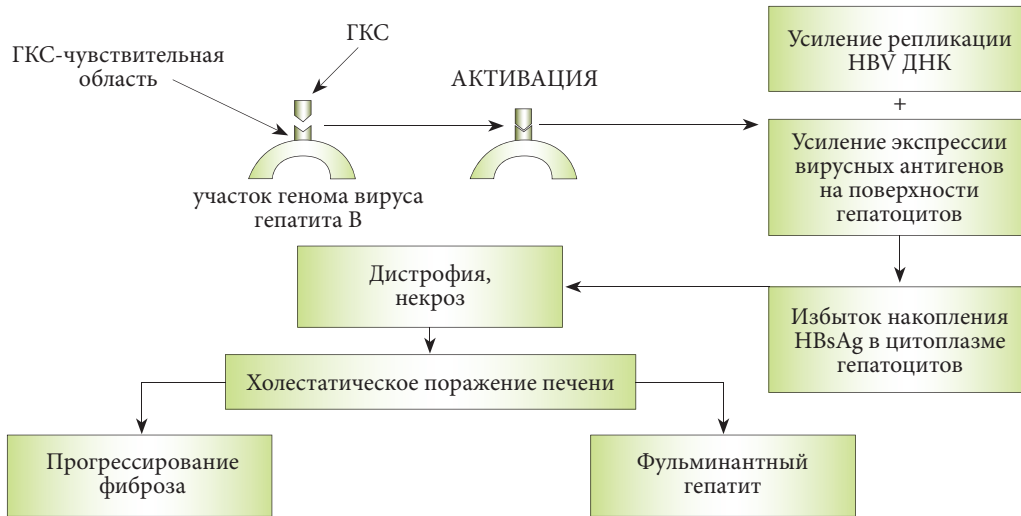
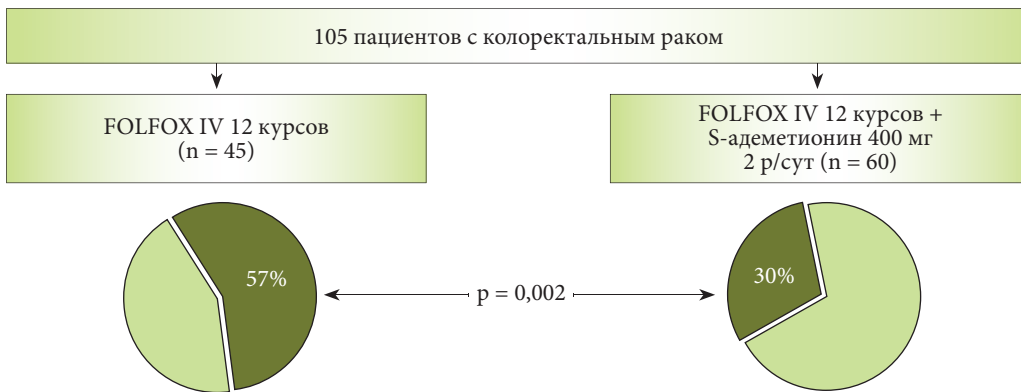


Рис. 3. Механизмы глюкокортикоидного поражения печени на фоне латентной HBV-инфекции



Модификация основной терапии			
	FOLFOX IV	FOLFOX IV + АдеМет	P
Отсрочка курса	21 (47%)	7 (11%)	< 0,0001
Снижение дозы	8 (18%)	2 (3%)	0,031
Отмена терапии	3 (6%)	0	не значимо

FOLFOX IV – 5-фторурацил, оксалиплатин, лейковорин, элоксатин; АдеМет – S-адметионин.

Рис. 4. Роль S-адметионина в профилактике FOLFOX-индуцированной гепатотоксичности*

* Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., Tonini G. 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.

ет ли она процесс формирования цирроза печени или нет. В этой связи четких клинических рекомендаций по ведению онкологических больных с HCV до сих пор не разработано ни в нашей стране, ни за рубежом. Тем не менее

в профессиональном сообществе распространена точка зрения, согласно которой у пациентов, страдающих гепатитом С, при прохождении химиотерапии преобладают признаки лекарственного поражения печени.

Назначение противовирусной терапии пациентам с гепатитом С П.О. Богомолов назвал нецелесообразным. По его словам, сразу после оперативного вмешательства по поводу основного заболевания таким пациентам должна назначаться химиотерапия, сопровождающаяся биохимическим мониторингом функции печени и активности гепатита. При нарастании тяжести поражения печени дозы иммуносупрессоров должны по возможности титроваться.

В настоящее время практикуются два подхода к устранению нежелательных явлений, возникающих в ходе химиотерапии: профилактика развития лекарственных поражений печени и лечение уже возникших. По мнению Павла Олеговича Богомолова, более обоснованным является профилактический подход, поскольку применение средств, защищающих печень, позволяет провести химиотерапию в полном дозном режиме с сохранением продолжительности курса.

Однако, назначая препараты для защиты печени, следует помнить, что далеко не все средства с заявленным гепатопротективным действием рекомендованы к применению у онкологических больных. Одним из немногих гепатопротекторов, обладающих доказанной эффективностью в профилактике гепатотоксичности, индуцированной препаратами для химиотерапии, является S-адметионин (Гептрал®). В подтверждение своих слов П.О. Богомолов привел результаты исследования, проведенного Бруно Винченци (B. Vincenzi) и соавт., в котором приняли участие 105 пациентов с колоректальным раком (рис. 4).

Применение адметионина не только снижало частоту развития лекарственного поражения печени почти в 2 раза, но и позволяло избежать отсрочки курса химиотерапии, снижения дозы химиотерапевтических препаратов или вынужденной их отмены, что является крайне важным, поскольку



«На перекрестке проблем: заболевания печени в онкологической практике»

своевременное проведение курса химиотерапии в полном объеме улучшает жизненный прогноз пациента. Резюмируя свое выступление, П.О. Богомолов еще раз подчер-

кнул нецелесообразность назначения противовирусных препаратов онкологическим пациентам, у которых обнаружен гепатит С, поскольку на сегодняшний день отсутствуют достовер-

ные данные о влиянии химиотерапии на течение гепатита. Для профилактики и лечения лекарственного гепатита у таких больных можно использовать адеметионин.



Бруно Винченци

Виды лекарственных поражений печени на фоне химиотерапии колоректального рака

чение гепатотоксичности, индуцированной химиотерапией. Повышение уровня печеночных ферментов при раке, отметил доктор Б. Винченци, может носить смешанный характер и зависеть как от токсических эффектов самой опухоли, так и от сопутствующих заболеваний и, разумеется, от приема различных гепатотоксических препара-

тов, в том числе средств для химиотерапии (рис. 5). Вероятность развития гепатотоксичности зависит от наличия факторов риска: табакокурения, употребления алкоголя, ожирения, метаболического синдрома, кроме того, риск повышается, если пациент относится к старшей возрастной группе или страдает вирусным гепатитом.

Следующий доклад был зачитан зарубежным гостем, доктором Бруно ВИНЧЕНЦИ (Bruno Vincenzi) из Университетской клиники «Био-Медико» (Рим, Италия). Доктор Б. Винченци сразу же отметил, что проблема гепатотоксичности при химиотерапии включает много различных аспектов, поэтому он детально остановится лишь на некоторых из них, таких как этиопатогенез гепатотоксичности, гепатотоксичные химиотерапевтические препараты, методы диагностики и прогнозирования повреждений печени, ле-

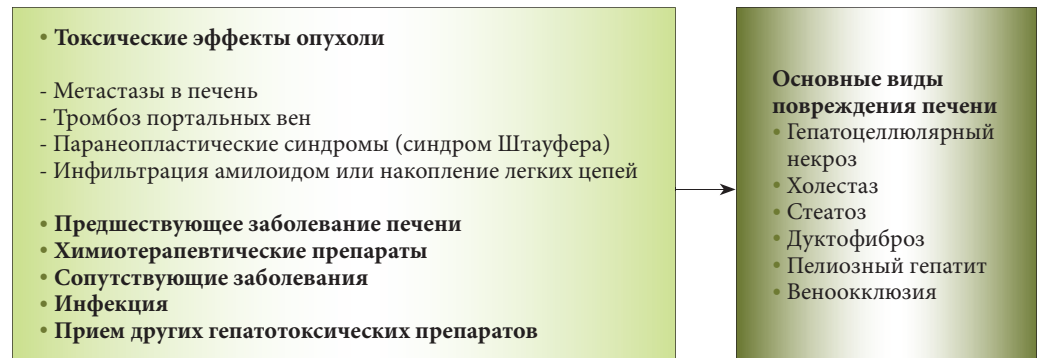


Рис. 5. Этиология повышения уровня печеночных ферментов при раке*

* Floyd J., Mirza I., Sachs B., Perry M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy // Semin. Oncol. 2006. Vol. 33. № 1. P. 50–67.

Таблица 1. Традиционные функциональные пробы для оценки гепатотоксичности*

Щелочная фосфатаза	в границах нормы	> ВГН – 2,5% ВГН	> 2,5–5% ВГН	> 5–20% ВГН	> 20% ВГН
Билирубин	в границах нормы	> ВГН – 1,5% ВГН	> 1,5–3% ВГН	> 3–10% ВГН	> 10% ВГН
ГГТ	в границах нормы	> ВГН – 2,5% ВГН	> 2,5–5% ВГН	> 5–20% ВГН	> 20% ВГН
Увеличение печени	abs	–	–	есть	–
Гипоальбуминемия	в границах нормы	< НГН – 3 г/дл	≥ 2 – <3 г/дл	< 2 г/дл	–
Дисфункция/печеночная недостаточность	норма	–	–	астериксис (порхающий тремор)	энцефалопатия или кома
Портальный венозный кровоток	норма	–	снижен	реверсивный ретроградный кровоток	–
SGOT (АСТ)	в границах нормы	> ВГН – 2,5% ВГН	> 2,5–5% ВГН	> 5–20% ВГН	> 20% ВГН
SGPT (АЛТ)	в границах нормы	> ВГН – 2,5% ВГН	> 2,5–5% ВГН	> 5–20% ВГН	> 20% ВГН

* По шкале токсичности NCI CTC.



XVII Российская гастроэнтерологическая неделя Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

В настоящее время проводятся исследования по изучению роли наследственной предрасположенности в развитии гепатотоксичности. Предполагается, что определенную роль в повреждении печени химиотерапевтическими препаратами может играть генетически детерминированная гиперчувствительность. Однако до сих пор не разработано надежных методов, которые могли бы использо-

ваться в широкой клинической практике.

Современные научные представления о патогенезе гепатотоксичности содержат больше вопросов, чем ответов, тем не менее в практике врача сегодня имеется набор тестов для оценки данного явления (табл. 1). Впрочем, как отметил доктор Б. Винченци, чувствительность этих проб очень низка, к тому же они помогают диагности-

ровать имеющуюся патологию, но не позволяют оценить экскреторный потенциал печени.

Очевидно, что вероятность развития гепатотоксичности и характер поражения зависят не только от наследственных факторов, но и от используемого препарата (табл. 2). Доктор Б. Винченци рассказал об исследованиях, проведенных в клинике «Био-Медико». В одном исследовании пациенты с колоректаль-

Таблица 2. Гепатотоксичность, индуцированная химиотерапией*

	Характер поражения печени	С предшеств. ХТ	Без предшеств. ХТ	Значение p
Оксалиплатин	Расширение синусов	18,9%	1,9%	< 0,001
Иринотекан	Стеатогепатит	20,2%	4,4%	< 0,001



Показатели 90-дневной смертности у пациентов со стеатогепатитом были выше, чем у пациентов без стеатогепатита (14,7% vs 1,6%)

* Vauthey J.N., Pawlik T.M., Ribero D., Wu T.T., Zorzi D., Hoff P.M., Xiong H.Q., Eng C., Lauwers G.Y., Mino-Kenudson M., Risio M., Muratore A., Capussotti L., Curley S.A., Abdalla E.K. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 13. P. 2065–2072.

Таблица 3. Снижение гепатотоксичности, индуцированной адъювантной терапией FOLFOX, на фоне лечения адеметионином*

Гепатотоксичность по NCI-CTCAE (версия 3)				Изменение программы лечения в связи с токсичностью			
	FOLFOX без адеметионина (n = 45)	FOLFOX с адеметионином (n = 60)	P		FOLFOX без адеметионина (n = 45)	FOLFOX с адеметионином (n = 60)	p
G0	15 (33%)	42 (70%)	0,002	Отсрочка лечения	21 (47%)	7 (11%)	< 0,0001
G1	15 (33%)	13 (22%)		Снижение дозы	8 (18%)	2 (3%)	0,031
G2	12 (27%)	5 (8%)		Отмена химиотерапии	3 (6%)	0	не значимо
G3	3 (6%)	–					
G4	–	–					

* Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., Tonini G. 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.

Таблица 4. Снижение гепатотоксичности, индуцированной терапией бевацизумабом и оксалиплатином, на фоне лечения адеметионином*

Гепатотоксичность по NCI-CTCAE (версия 3)				Изменение программы лечения в связи с токсичностью			
	В-XELOX без адеметионина (n = 46)	В-XELOX с адеметионином (n = 32)	P		В-XELOX без адеметионина (n = 46)	В-XELOX с адеметионином (n = 32)	p
G0	19 (41%)	21 (65,5%)	0,046	Отсрочка лечения	18 (39%)	6 (19%)	0,007
G1	17 (37%)	7 (22%)		Снижение дозы	16 (44%)	4 (12,5%)	0,04
G2	10 (22%)	4 (12,5%)		Отмена химиотерапии	6 (13%)	2 (6%)	не значимо
G3	–	–					
G4	–	–					

* Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., Tonini G. The role of S-adenosyl methionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen // Support Care Cancer. 2011 Jan 14. [Epub ahead of print].



«На перекрестке проблем: заболевания печени в онкологической практике»

ным раком получали адъювантную химиотерапию FOLFOX, в другом больные принимали бевацизумаб и препараты оксалиплатина. В обоих исследованиях пациенты делились на 2 группы: больные первой группы получали комплексное лечение, включавшее химиотерапевтические препараты, средства для контроля химиоиндуцированной тошноты и рвоты, эпоэтин, коло-

ниестимулирующие факторы и др.; участники второй группы помимо перечисленных препаратов получили 800 мг адеметионина в/в в первый день химиотерапии. В обоих случаях прием адеметионина достоверно снижал гепатотоксичность, уменьшилось количество пациентов, которые нуждались в коррекции программы лечения (табл. 3, 4).

В заключение доктор Б. Винченци отметил, что S-аденозилметионин можно считать эффективным препаратом для предотвращения развития гепатотоксичности, хотя для более широкого внедрения препарата в практику лечения раковых больных, возможно, потребуются проведение дополнительных исследований с целью валидации его применения.



Профессор В.Б. Ларионова

Проблеме гепатотоксичности противоопухолевых препаратов был посвящен доклад профессора В.Б. ЛАРИОНОВОЙ (д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н. Блохина). Как отметила Вера Борисовна, это ключевая проблема, поскольку именно гепатотоксичность нередко становится фактором, ограничивающим проведение противоопухолевого лечения.

По статистике ведущих западных стран, лекарственное повреждение печени имеет высокий удельный вес в структуре острой печеночной недостаточности, при этом результаты лечения малоутешительны: 20% пациентов, у которых наблюдалась тяжелая лекарственная печеночная токсичность, погибают, а при острой печеночной недостаточности, обусловленной приемом лекарств, эта цифра увеличивается до 75%.

Возможности лечения и профилактики лекарственного поражения печени у онкологических больных. Российский опыт

По мнению В.Б. Ларионовой, в клинической практике диагноз «лекарственное поражение печени», к сожалению, ставится неоправданно редко, что обусловлено как намеренным сокрытием врачами побочных эффектов лекарств, так и недостаточной осведомленностью о возможности развития тех или иных нежелательных явлений. Хотя получить точные статистические данные в силу вышеизложенных причин на сегодняшний день не представляется возможным, исследователи полагают, что лекарственное поражение той или иной степени тяжести развивается у 2–10% госпитализированных больных.

Прием большого количества лекарственных средств увеличивает риск развития поражения печени: данное расстройство наблюдается у 5% пациентов при приеме более 6 лекарственных препаратов и у 40% – на фоне приема 15 препаратов и более.

Особенно актуальна проблема гепатотоксичности в онкологии, поскольку многие из цитостатиков, используемых для лечения раковых больных, отличаются низкой селективностью и повреждают наряду с раковыми нормальные клетки.

Какова же должна быть тактика врача-онколога при обнаружении лекарственной печеночной недостаточности у пациента, получающего химиотерапию? Во-первых, необходимо уточнить этиологию, после чего следует выяснить, каковы морфологические изменения в печени на фоне развившейся печеночной недостаточности. Для правильной постановки диагноза врач должен детально изучить субъективные симптомы и результаты клинических обследований, при необходимости назначив дополнительные исследования, такие как компьютерная томография или сцинтиграфия печени. После этого можно перейти к подбору оптимальной терапии.

Гепатопротективный препарат должен обладать, насколько это возможно, универсальным действием, защищающим гепатоциты от различных повреждающих факторов.

К таким средствам можно отнести адеметионин (Гептрал).



XVII Российская гастроэнтерологическая неделя Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

Выбирая лекарственный препарат, следует помнить, что механизмы повреждения печени могут быть различными, а значит, и гепатопротективный препарат должен обладать, насколько это возможно, универсальным действием, защищающим гепатоциты от различных повреждающих факторов. К таким средствам можно отнести адеметионин (Гептрал).

Адеметионин является физиологическим метаболитом, содержащимся во всех средах организма. Он синтезируется в печени из аденозина и метионина, в сутки в организме образуется около 8 г данного вещества. При всех заболеваниях печени, характеризующихся внутрипеченочным холестазом, отмечается дефицит адеметионина.

Гептрал оказывает целый ряд эффектов, среди которых можно вы-

делить детоксикационный, антиоксидантный, антидепрессивный, нейропротективный, регенерирующий, холеретический и холекинетирующий. При приеме внутрь адеметионин хорошо абсорбируется, кроме того, для него характерен эффект первого прохождения через печень. В.Б. Ларионова особо отметила способность Гептрала предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений, снижать воспаление и подавлять образование соединительной ткани.

Профессор В.Б. Ларионова также привела результаты собственного исследования, выполненного совместно с коллегами в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. В работу были включены 44 пациента с гемобластозами, они получали Гептрал на протяжении как минимум 30 дней в дозировке 400–800 мг/сут.

В ходе исследования проводился постоянный мониторинг целого ряда биохимических показателей (табл. 5).

По завершении работы исследователи сделали ряд важных выводов. В частности, были выявлены нарушения регуляции окислительно-восстановительных процессов. Одним из механизмов защитного действия Гептрала явилось увеличение синтеза глутатиона, что сопровождалось нормализацией показателей работы глутатион-пероксидазной системы. Возможно, в этом и заключается важный механизм, посредством которого адеметионин защищает клетки печени и снижает окислительный стресс в биологических системах.

Профессор В.Б. Ларионова подчеркнула важность приема Гептрала. Многие положительные эф-

Таблица 5. Методы определения биохимических показателей*

Исследуемый показатель	Материал для исследования, единицы измерения	Методика определения
МДА	Плазма крови, мкмоль/л	Метод M. Uchiyama (1978), основанный на образовании окрашенного триметинового комплекса в реакции МДА с тиобарбитуровой кислотой
СОД	Эритроциты, ед мл эр	Метод J. Fridovitch (1971), генерирование супероксидного радикала кислорода на ферментативную систему ксантиноксидазы
Каталаза	Эритроциты, ед мл эр	Метод R. Beers, J. Sister (1953), активность каталазы определяли по уменьшению концентрации перекиси водорода
α-токоферол, ретинол	Плазма крови, мкмоль/л	Метод Р.Ч. Черняускине и соавт. (1984), токоферол и ретинол одновременно извлекаются гексаном и сравниваются с флюоресценцией стандартного раствора токоферола и ретинола
Глутатион	Эритроциты, мкмоль/мл эр	Метод W.W. Kay, R.C. Murfitt (1960), основанный на образовании комплекса глутатиона с аллоксаном
Глутатионредуктаза	Эритроциты, мкмоль/мл эр/мин	Метод Л.Б. Юсуповой (1989), основанный на спектрофотометрическом определении активности фермента по скорости окисления НАДФ в присутствии окисленного глутатиона
Глутатионпероксидаза	Эритроциты, мкмоль/мл эр/мин	Метод D. Paglia, W. Valentine (1967), основанный на спектрофотометрическом определении фермента по скорости окисления НАДФ в сопряженной реакции с глутатионредуктазой в присутствии восстановленного глутатиона
Глутатионтрансфераза	Эритроциты, мкмоль/мл эр/мин	Метод W.H. Habigs, W. Jacoby (1981). Активность фермента определяют по скорости образования конъюгатов GSH с 1-хлор-2,4-динитробензолом

Все измерения проводились на автоматическом анализаторе Multiskan Spectrum фирмы ThermoLabsystems. В работе использовали реактивы фирмы Sigma.

* Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г. Перспективы применения Гептрала при гемобластозах // Общая реаниматология. 2008. № 4. С. 65–74.



«На перекрестке проблем: заболевания печени в онкологической практике»

фекты препарата не проявляются на 2–3-й неделе приема, а развиваются несколько позже, однако в среднем улучшение наступало уже на 8–14-й день приема препарата. Выраженное снижение таких биохимических показателей, как щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтрансфераза, наблюда-

лось у 75% пациентов, уменьшалась и концентрация сывороточного билирубина, также снижалась активность АЛТ и АСТ, что позволило провести запланированный курс химиотерапии без изменения протоколов лечения. По мнению профессора В.Б. Ларионовой, назначение Гептра-

ла должно предварять прием потенциально гепатотоксичных препаратов или сопровождать его. Если же у пациента наблюдается хроническая печеночная недостаточность, в период ремиссии ему следует принимать Гептрал в суточной дозировке 400–800 мг.

Таблица 6. Основные формы лекарственного повреждения печени

Гепатоцеллюлярное (повышение АЛТ)	Сочетанное (повышение АЛТ и ЩФ)	Холестатическое (повышение ЩФ, билирубина)
Акарбоза, ацетаминофен аллопуринол, амиодарон	Амитриптилин, азатиоприн, верапамил, карбамазепин	Амоксициллин/клавулановая кислота, анаболические стероиды
ВААРТ, НПВП	Клиндамицин	Трициклические антидепрессанты
Изониозид	Сульфониламиды	Клопидогрел
Лозартан	Триметоприм-сульфаметизол	Хлорпромазин
Метотрексат	Каптоприл	Оральные контрацептивы
Омепразол	Фенобарбитал	Эритромицин
Сертралин	Фенитоин	Эстрогены
Статины	Эналаприл	Фенотиазины

Лекарственное поражение печени: клиническое наблюдение

Завершило работу сателлитного симпозиума выступление профессора М.В. МАЕВСКОЙ (зав. отделением гепатологии клиники им. В.Х. Василенко МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н.), в котором она привела данные клинического наблюдения за пациенткой Г., 47-летней женщиной, перенесшей секторальную резекцию молочной железы в связи с онкологическим заболеванием. После операции больная приняла Тамоксифен и Золадекс, однако за некоторое время до обращения в клинику оба препарата были отменены.

У больной наблюдалось повышение АЛТ и АСТ, развившееся на фоне химиотерапии (рис. 6), однако на момент госпитализации пациентка не предъявляла жалоб. По имеющимся на сегодняшний день данным, гепатотоксичность на фоне приема Тамоксифена или Золадекса встречается редко, поэтому диагноз не был очевиден с самого начала. Профессор М.В. Маевская сделала небольшое отступление, посвященное особенностям гепатотоксичности разных групп препаратов (табл. 6). Действительно, лекарственные средства по-разному влияют на



Профессор М.В. Маевская

печень, что проявляется в изменении лабораторных показателей. В целях определения типа повреждения печени рассчитывается коэффициент R по формуле:



Рис. 6. Динамика уровня АЛТ и АСТ пациентки Г., 47 лет, на фоне химиотерапии гормоноактивного рака молочной железы

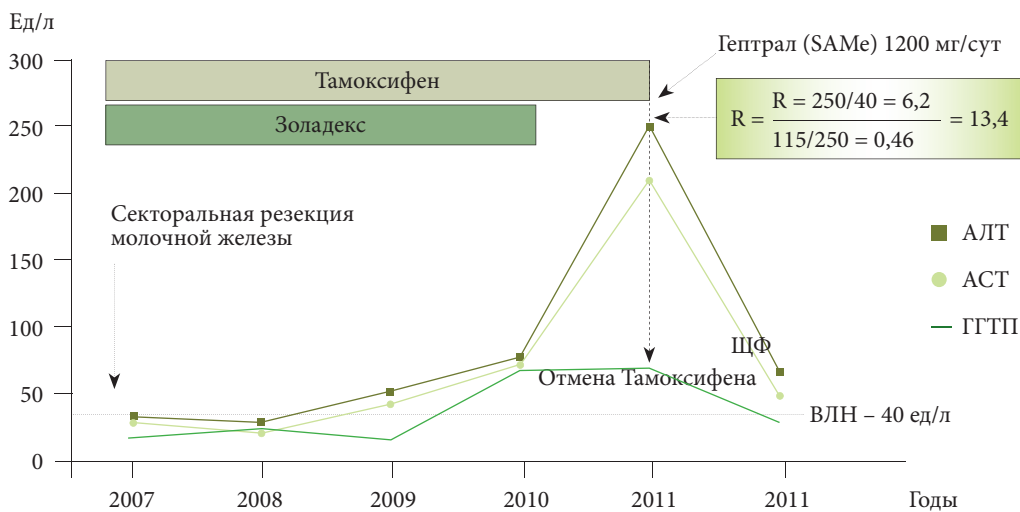


Рис. 7. Динамика уровня сывороточных трансаминаз пациентки Г., 47 лет, на фоне химиотерапии гормоноактивного рака молочной железы

$$R = \frac{\text{АЛТ ед/л} / \text{АЛТ ВЛН}}{\text{ЩФ ед/л} / \text{ЩФ ВЛН}}$$

$R \geq 5$ – гепатоцеллюлярное повреждение;
 $R \leq 2$ – холестатическое повреждение;
 $5 < R < 2$ – сочетанный тип повреждения печени.

У пациентки, случай которой разбирался на симпозиуме, коэффициент R составил 3,2, что в сочетании с другими данными позволило лечащему врачу поставить диагноз «лекарственный гепатит, вызванный Тамоксифеном; сочетанный тип повреждения печени».

После отмены Тамоксифена и назначения Гептрала в суточной дозировке 1200 мг уровень сывороточных трансаминаз у больной резко снизился (рис. 7).

Профессор М.В. Маевская завершила свое выступление рекомендациями по профилактике и диагностике лекарственной гепатотоксичности в клинической практике. Чтобы уменьшить риск развития и прогрессирования гепатотоксичности, необходимо:

- проанализировать клинические симптомы;
- тщательно изучить историю заболевания;
- немедленно отменить препарат, вызвавший токсическую реакцию;
- помнить о том, что сочетание выраженного гепатоцеллюлярного поражения ($\text{АЛТ} > \text{N}^*3$) и желтухи ($\text{о. билирубин} > \text{N}^*3$), называемое термином *Hu's Law*, ассоциировано с плохим прогнозом, уровень летальности превышает 10%;
- сообщить о лекарственной токсичности в соответствующую инстанцию.

Заключение

Сателлитный симпозиум «На перекрестке проблем: заболевания печени в онкологической практике» привлек внимание большого количества специалистов: благодаря онлайн-трансляции помимо аудитории в зале доклады прослушали врачи из Краснодара, Самара, Том-

ска, Екатеринбурга и многих других городов. Все присутствовавшие отметили высокий профессионализм докладчиков и большую ценность представленной в ходе симпозиума информации. К сожалению, по мере появления на фармацевтическом рынке новых

препаратов (в том числе для терапии онкологических заболеваний) проблема лекарственных поражений печени становится все более острой. Хорошие новости заключаются в том, что одновременно с гепатотоксичными препаратами на рынке появляются и эффективные гепатопротекторы, помогающие сохранить функцию печени, а в ряде случаев – и продлить жизнь пациентам. ☺