

УДК: 616.36:615.065:618.19-006:618.11-006:616-08

Тактика ведения пациентов с онкологическими заболеваниями и лекарственными поражениями печени

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова

Clinical management of cancer patients and drug-induced liver disease

I.L. Klyarytskaya, E.V. Maksymova

*Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь***Ключевые слова:** гепатотоксичность, лекарственные поражения печени, химиотерапия, гепатопротекторы

Актуальность темы

Лекарственные поражения печени (ЛПП) – одна из серьезных проблем гепатологии. Это обусловлено тем, что потенциальная гепатотоксичность возможна при применении всех лекарственных препаратов при введении их в терапевтических дозах, клиническое течение и исходы ЛПП непредсказуемы [1].

Лидирующие позиции по частоте и тяжести вызываемых ими гепатотоксических реакций занимают средства противоопухолевой химиотерапии (ХТ), в частности цитостатики [2]. Побочные эффекты противоопухолевых лекарственных средств обусловлены низкой селективностью большинства цитостатиков [3], спецификой противоопухолевого эффекта препаратов [4], а также необходимостью поддерживать достаточно высокую терапевтическую дозу [5].

Возникновение гепатотоксичности в период противоопухолевой терапии диктует необходимость более активных лечебных мероприятий, направленных на профилактику и лечение данного осложнения. С точки зрения доказательной медицины, к

числу наиболее эффективных препаратов для лечения ЛПП, внутрипеченочного холестаза относятся препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и адеметионин [6-10], так как они обладают многогранным спектром действия, который обеспечивает терапевтические возможности их использования.

До настоящего времени определение препарата выбора в лечении токсических поражений печени остается предметом изучения в связи со сложностью и разнообразием патогенетических механизмов, которые привели к развитию гепатотоксичности. Кроме того, даже в случаях назначения терапии сопровождения гепатопротекторами при проведении ХТ не учитывается тип развившегося ЛПП, что может служить ограничением в достижении максимального терапевтического эффекта.

Цель работы

Изучить влияние гепатопротекторов разных групп на проявления гепатоцеллюлярного и холе-

¹95006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail crimtj@mail.ua

Шкала гепатотоксичности по Шапошникову

Показатель	Баллы при различных отношениях к норме (превышение нормы в разы)			
	1 б. (1, 2,5-2,5)	3 б. (>2,5-5)	6 б. (>5-10)	9 б. (>10)
АЛТ	1 б. (1, 2,5-2,5)	3 б. (>2,5-5)	6 б. (>5-10)	9 б. (>10)
ЩФ	1 б. (1, 2,5-2,5)	2 б. (>2,5-5)	3 б. (>5-10)	4 б. (>10)
Билирубин	1 б. (>1-1,5)	4 б. (>1,5-2,5)	8 б. (>2,5-5)	12 б. (>5)

Степень ГТ оценивалась в баллах: 0 степень = 0-3 балла; I степень = 3-8 баллов; II степень = 9-14 баллов; III степень = 15-20 баллов; IV степень = 21-25 баллов. При этом биохимические параметры и клинические проявления оценивались до начала лечения (на 0 неделе), а затем на 4 и 8 неделе. Остальные показатели определялись исходно (на 0 неделе) и по окончании исследования (на 8 неделе).

статического типов ЛПП у больных раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников (РЯ).

Материал и методы

В исследование было включено 100 пациенток с РМЖ и РЯ, у которых химиотерапия (ХТ) впервые сопровождалась развитием гепатотоксичности (ГТ). Пациентки находились на стационарном лечении в КРУ «Клинический онкологический диспансер» в городе Симферополь в 2008-2010 гг. Возраст больных – от 39 до 68 лет. Средний возраст составил $50,4 \pm 2,2$ года.

Диагноз ЛПП устанавливался на основании следующих критериев: анамнез (четкая временная связь между началом проведения ХТ и клинико-лабораторной картиной заболевания, регресс симптоматики после ее отмены), исключение другой возможной этиологии поражения печени (исключение вирусных и наследственных заболеваний печени, исключение употребления алкоголя в клинически значимых дозах), данные клинико-лабораторных методов исследования (гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный тип поражения печени в зависимости от повышения уровня АЛТ и щелочной фосфатазы (ЩФ)). Так, гепатоцеллюлярным считалось ЛПП при отношении АЛТ/ЩФ > 5 или изолированном повышении АЛТ более 2 норм, холестатическим – при АЛТ/ЩФ < 2 или изолированном повышении ЩФ более 2 норм и смешанным – при АЛТ/ЩФ > 2, но < 5.

В зависимости от зависимости от выбранной стратегии лечения пациенты были разделены на следующие группы:

1) в 1 группу (n=35) вошли пациенты с холестатическим вариантом ЛПП, которые получали терапию оригинальным препаратом УДФК – Урсофальком из расчета 23 мг/кг массы тела в течение 2 месяцев (суточная доза препарата делилась на 3 приема – утро, обед, вечер);

2) во 2 группу (n=32) мы включили пациентов с гепатоцеллюлярным типом ЛПП, которые в качестве терапии сопровождения получали S-аденозилметионин (оригинальный препарат, зарегистрированный на нашем рынке – «Гептрал») per os в дозе 400 мг x 3 раза в день в течение 2 месяцев;

3) в 3 группу (n=33) – группу контроля – вошли пациенты с гепатоцеллюлярным типом ЛПП, ко-

торые во время проведения курсов химиотерапии не получали гепатопротекторную терапию.

Эффективность выбранных стратегий лечения оценивалась по следующим параметрам: влияние 8-недельного курса лечения исследуемым препаратом на клинические проявления токсических поражений печени; изменение качества жизни (КЖ) по опроснику EORTC – QLQ – C 30; изменение степени гепатотоксичности (по шкале Шапошникову) (табл. 1); динамика биохимических показателей (АЛТ и ЩФ); динамика степени печеночной энцефалопатии (по данным теста на критическую частоту мельканий); возможность проведения курса химиотерапии в полном объеме/перенос курса на более поздний срок /снижение дозы химиопрепаратов/ отмена химиотерапии в связи с гепатотоксичностью.

Результаты и их обсуждение**Клинические проявления**

До начала лечения в обеих группах примерно с одинаковой частотой встречались астено-вегетативный, диспептический и болевой синдромы (табл.2). При объективном обследовании обращали на себя внимание бледность кожных покровов (более чем у половины пациентов во всех исследуемых группах) и гепатомегалия (59,38% в группе 2 против 48,57% и 51,52% в группе 2 и группе контроля). Кроме того, во всех исследуемых группах до начала лечения были отмечены изменения психического состояния в основном в виде чувства подавленности и беспокойства.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, симптомы астено-вегетативного синдрома (общая слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности) имели тенденцию к снижению (на 4 неделе) и почти полностью исчезли к окончанию лечения (на 8 неделе) в группе пациентов, получавших, помимо ХТ, дополнительно терапию сопровождения гепатопротекторами (Урсофальком и Гептралом), по сравнению с группой контроля. Схожая тенденция наблюдалась и в отношении диспептического синдрома: к моменту окончания лечения тошнота беспокоила пациенток в группе 1 в 2,13 раз реже, а в группе 2 – в 2,57 раз реже, чем на 0 неделе, по сравнению с группой контроля, в которой частота встречаемости тошноты на 8 неделе осталась практически на прежнем уровне.

Табл. 2

Клинические симптомы	1 группа (n=35)						2 группа (n=32)						3 группа (n=33)					
	0 нед.		4 нед.		8 нед.		0 нед.		4 нед.		8 нед.		0 нед.		4 нед.		8 нед.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Общая слабость	24	68,57	11	31,43	4	11,43	25	78,13	12	37,50	3	9,38	23	69,69	20	60,61	21	63,64
Повышенная утомляемость	27	77,14	13	37,14	5	11,29	28	87,50	12	37,50	4	12,50	25	75,76	22	66,67	22	66,67
Снижение работоспособности	23	65,71	11	31,43	3	8,57	25	78,13	11	34,38	3	9,38	24	72,73	22	66,67	22	66,67
Снижение аппетита	19	54,29	15	42,86	6	17,14	17	53,13	13	40,63	5	15,63	18	54,55	18	54,55	17	51,52
Тошнота	17	48,57	13	37,14	8	22,86	18	56,25	14	43,75	7	21,88	18	54,55	17	51,52	17	51,52
Кожный зуд	22	62,86	9	25,71	1	2,86	11	34,38	9	28,13	7	21,88	12	36,36	12	36,36	10	30,30
Боли в правом подреберье	25	71,43	10	28,57	2	5,71	24	75,00	12	37,50	1	3,13	24	72,73	26	78,79	28	84,85
Бледность кожных покровов	20	57,14	18	51,43	15	42,86	19	59,38	17	53,13	14	43,75	20	60,61	21	63,64	23	69,69
Увеличение печени	17	48,57	10	28,57	3	8,57	19	59,38	11	34,38	3	9,38	17	51,52	17	51,52	17	51,52
Напряженность	13	37,14	4	11,43	1	2,86	12	37,50	5	15,63	2	6,25	13	39,39	12	36,36	12	36,36
Беспокойство	26	74,23	12	34,23	4	11,43	27	84,37	9	28,13	2	6,25	26	78,79	29	87,88	29	87,88
Раздражение	3	8,57	1	2,86	0	0	2	6,25	0	0	0	0	5	15,15	5	15,15	5	15,15
Подавленность	28	80,00	10	28,57	4	11,43	27	84,37	7	21,88	1	3,13	26	78,79	27	81,82	29	87,88

Оценка качества жизни у больных РМЖ и РЯ до и после лечения (по опроснику EORTC - QLQ - C 30)

Точки контроля	Стат. показатель	1 группа (n=35) (Урсофальк)		2 группа (n=32) (Гептрал)		3 группа (n=33) (группа контроля)	
		Баллы	%	Баллы	%	Баллы	%
0 неделя	M±m	90,74±1,42	72,02±1,13	88,41±1,64	70,17±1,30	87,33±1,88	69,31±1,49
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05		
	p1	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05		
8 неделя	M±m	109,17±1,15	86,64±0,91	107,44±1,04	85,27±0,83	85,76±1,60	68,06±1,27
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		
	p1	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05		
	p2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05

Примечания: p – достоверность различий с группой контроля; p1 – достоверность различий между показателями в 1 и 2 группе; p2 – достоверность различий между показателями в начале лечения и на 8 неделе

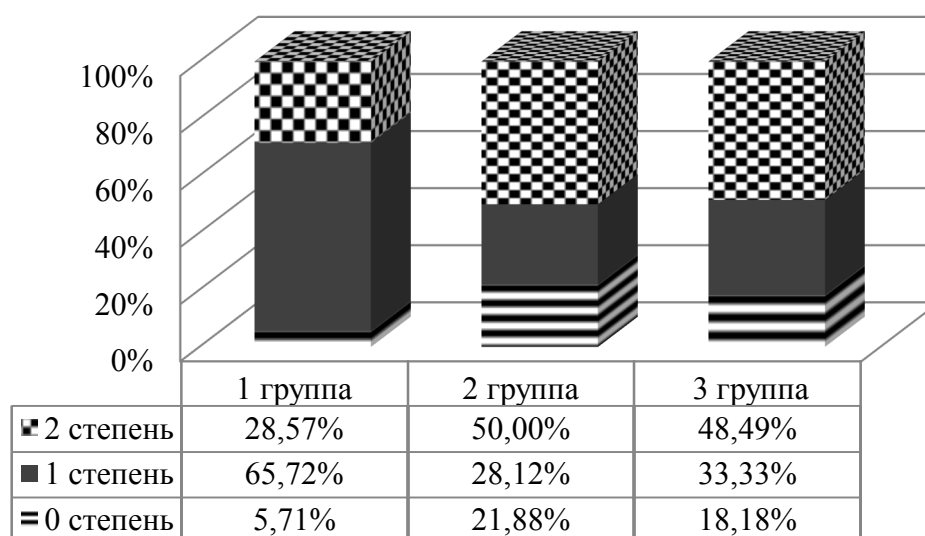


Рис. 1 Распределение степеней ГТ по группам у больных РМЖ и РЯ до начала лечения

Динамика средних значений АЛТ (ммоль/л) по группам у больных РМЖ и РЯ в процессе лечения

Точки контроля	Статистический показатель	1 группа (n=35) (Урсофальк)	2 группа (n=32) (Гептрал)	3 группа (n=33) (группа контроля)
0 неделя	M±m	1,20±0,07	2,95±0,10	2,89±0,11
	p	<0,001	>0,05	
	p1	<0,001	<0,001	
4 неделя	M±m	0,86±0,05	1,47±0,08	2,98±0,11
	p	<0,001	<0,001	
	p1	<0,001	<0,001	
	p2	<0,001	<0,001	>0,05
8 неделя	M±m	0,54±0,03	0,63±0,04	3,03±0,09
	p	<0,001	<0,001	
	p1	>0,05	>0,05	
	p3	<0,001	<0,001	>0,05
	p4	<0,001	<0,001	>0,05

Примечания: p – достоверность различий с группой контроля; p1 – достоверность различий между показателями в 1 и 2 группе; p2 – достоверность различий между показателями в начале лечения и на 4 неделе; p3 – достоверность различий между показателями в начале лечения и на 8 неделе; p4 – достоверность различий между показателями на 4 неделе и на 8 неделе лечения

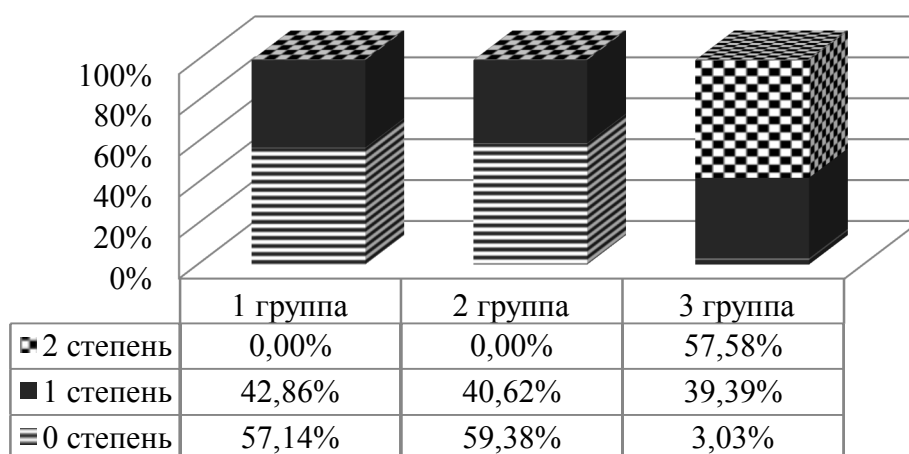


Рис.2 Распределение степеней гепатотоксичности по группам у больных РМЖ и РЯ после лечения

Чувство беспокойства сохранялось к моменту окончания терапии гепатопротекторами лишь у 6,25% пациентов, получавших дополнительно Гептрал, и у 11,43% больных, принимавших Урсофальк, по сравнению с 90,91% пациентов в контрольной группе. Подавленность на 8 неделе исследования отмечали всего 1 пациент (3,13%) 2 группы, 4 пациента (11,43%) в 1 группе и большинство пациентов группы контроля (29 человек – 87,88%), что подчеркивает необходимость терапии гепатопротекторами во время проведения курсов химиотерапии.

Качество жизни

В ходе проведенного исследования мы оценивали КЖ (по опроснику EORTC – QLQ – С 30) у пациентов исходно (на 0 неделе), а затем по окончании терапии гепатопротекторами (на 8 неделе).

На 0 неделе у пациенток всех исследуемых групп наблюдалось снижение КЖ: до 72,02±1,13% в 1-й группе, 70,17±1,30% во 2 группе и 69,31±1,49% в

группе контроля. После окончания лечения (на 8 неделе) показатель КЖ в 1 группе превышал соответствующий показатель в контрольной группе на 18,58% ($p < 0,001$) и составлял 86,64±0,91%, что было достоверно выше, чем исходно, на 0 неделе лечения ($p < 0,001$) (табл.3). Схожая тенденция отмечалась и в отношении динамики показателя КЖ во 2 группе: так, к моменту окончания лечения он превышал соответствующий показатель в группе контроля на 17,21% ($p < 0,001$) и был достоверно выше показателя КЖ в своей группе на момент начала лечения (85,27±0,83% против 70,17±1,30%, $p < 0,001$). В контрольной группе не было обнаружено достоверных отличий между показателем КЖ на 0 и 8 неделе исследования.

Степени гепатотоксичности

Согласно рекомендациям ВОЗ, выделяют пять степеней интенсивности побочного действия противоопухолевых препаратов, в частности, проявляе-

Табл. 5

Динамика средних значений ЩФ (е/л) по группам в процессе лечения

Точки контроля	Статистический показатель	1 группа (n=35)	2 группа (n=32)	3 группа (n=33)
0 неделя	M±m	594,35±33,39	231,78±21,07	264,24±18,23
	p	<0,001	>0,05	
	p1	<0,001	<0,001	
4 неделя	M±m	244,74±20,14	115,12±9,95	266,39±18,31
	p	>0,05	<0,001	
	p2	<0,001	<0,001	
8 неделя	M±m	124,91±5,47	85,99±6,16	267,49±14,13
	p	<0,001	<0,001	
	p1	<0,001	<0,001	
	p3	<0,001	<0,001	>0,05
	p4	<0,001	<0,001	>0,05

Примечания: p – достоверность различий с группой контроля; p1 – достоверность различий между показателями в 1 и 2 группе; p2 – достоверность различий между показателями в начале лечения и на 4 неделе; p3 – достоверность различий между показателями в начале лечения и на 8 неделе; p4 – достоверность различий между показателями на 4 неделе и на 8 неделе лечения

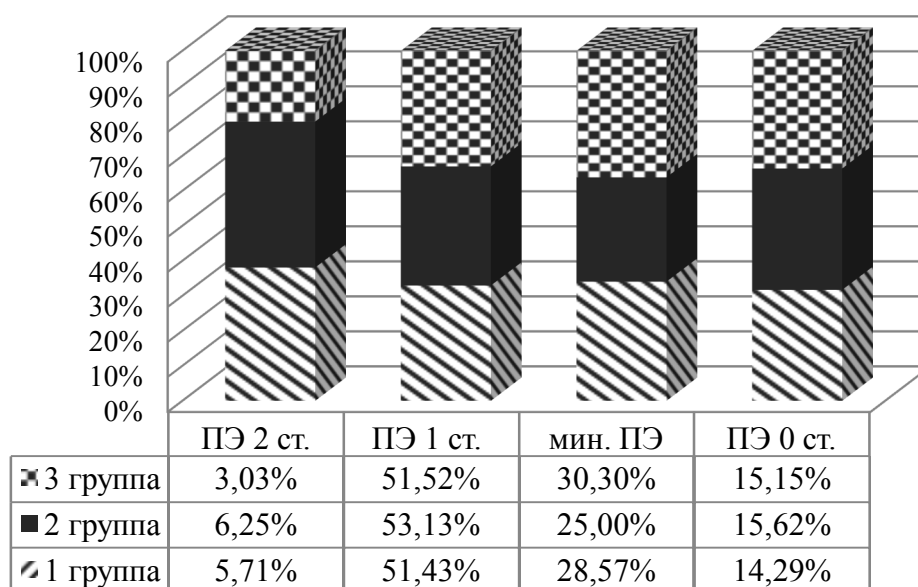


Рис. 3. Распределение степеней печеночной энцефалопатии по группам у больных РМЖ и РЯ до лечения

ний ГТ: от 0 степени, что соответствует отсутствию проявлений, до 4 степени, что соответствует печеночной коме. Определение степени гепатотоксичности при проведении ХТ у онкологических больных является очень важным параметром, с учетом которого принимается решение о возможности проведения ХТ в полном объеме, необходимости в снижении доз химиопрепаратов либо отмены проводимого курса ХТ.

Как следует из рис.1, до начала лечения степени ГТ по группам распределились следующим образом: в 1 группе преобладали пациенты с 1 степенью ГТ (65,72%). Во 2 и 3 группе примерно у половины пациентов (у 50,00% в группе 2 и 48,49% в контрольной группе) была зарегистрирована ГТ 2 степени.

После 8 недель терапии сопровождения гепатопротекторами (рис.2) ни у одной из исследуемых пациенток в группе 1 и 2 не была зарегистрирована ГТ 2 степени по сравнению с группой контроля, в которой у большинства пациенток сохранялась выявленная на 0 неделе исследования 2 степень ГТ. В 1 и 2 группе к моменту окончания исследования в большинстве случаев определялось отсутствие ГТ (у 57,14% больных в группе 1 и у 59,38% пациенток в группе 2, соответственно).

Динамика биохимических показателей

До начала лечения во всех исследуемых группах отмечалось повышение среднего значения уровня

АЛТ, причем, в группах с гепатоцеллюлярным типом ЛПП это среднее значение ($2,95 \pm 0,10$ ммоль/л в группе 2 и $2,89 \pm 0,11$ ммоль/л в группе контроля) было достоверно выше, чем в группе 1 – с холестатическим типом ЛПП, среднее значение АЛТ в которой составило $1,20 \pm 0,07$ ммоль/л. К 4 неделе исследования в 1 группе исследования средний уровень АЛТ снизился в 1,4 раза ($p < 0,001$), а к 8 неделе – в 2,22 раза по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$). В группе 2 в период с 0 по 8 неделю произошло снижение среднего значения АЛТ в 2 раза ($p < 0,001$), а в период с 4 по 8 неделю – в 4,68 раз ($p < 0,001$). В группе контроля не только не возникло уменьшения среднего значения показателя АЛТ к 8 неделе исследования, но, наоборот, была отмечена отрицательная динамика, заключающаяся в повышении среднего значения АЛТ, однако это повышение было статистически недостоверным ($p > 0,05$).

Также в ходе исследования мы определяли динамику средних значений ЩФ по группам (табл.5). Так, на 0 неделе исследования во всех группах отмечалось повышение среднего значения ЩФ, однако в группе с холестатическим типом ЛПП оно было достоверно выше ($p < 0,001$), чем в группах 2 и 3 – с гепатоцеллюлярным типом ЛПП, и составило $594,35 \pm 33,39$ е/л.

В процессе лечения (на 4 неделе) была отмечена положительная динамика в группах 1 и 2, заключающаяся в снижении среднего значения уровня ЩФ

Табл. 6.

Необходимость коррекции режима химиотерапии по группам у больных РМЖ и РЯ

	1 группа (n=35) Урсофальк		2 группа (n=32) Гептрал		3 группа (n=33) Группа контроля	
	п	%	п	%	п	%
Отсрочивание курсов ХТ	1	2,86	1	3,13	3	9,09
Снижение доз химиопрепаратов	2	5,71	1	3,13	8	24,24
Химиотерапия в полном объеме	32	91,43	30	93,74	22	66,67

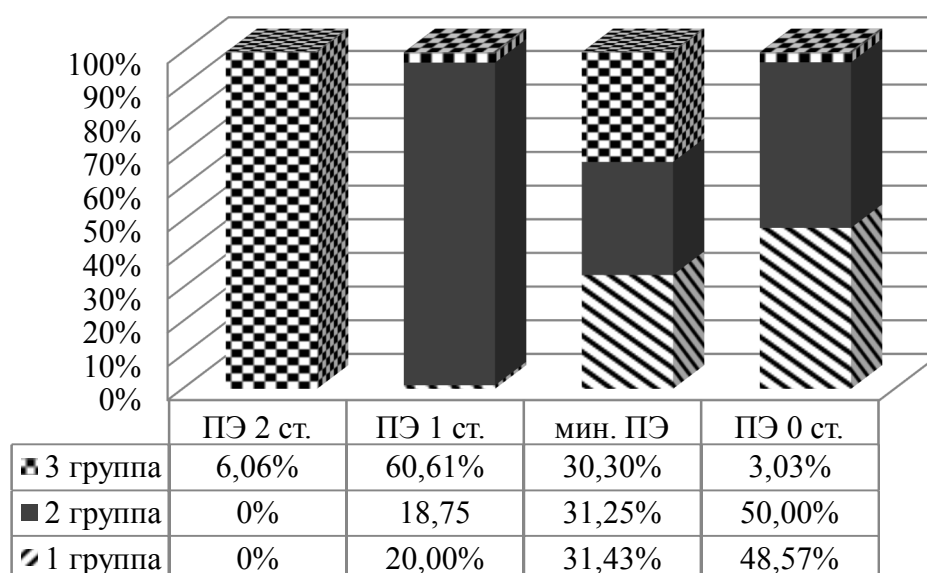


Рис. 4. Распределение степеней печеночной энцефалопатии по группам после лечения

в группе 1 – в 2,43 раза ($p < 0,001$), а в группе 2 – в 2,01 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями в данных группах. В последующие 4 недели лечения (с 4 по 8 неделю исследования) также было выявлено снижение среднего уровня ЩФ, более выраженное в группе 1. Так, в 1 группе произошло снижение уровня ЩФ в 1,96 раз ($p < 0,001$), а в группе 2 – в 1,34 раза ($p < 0,001$) по сравнению со значениями, полученными на 4 неделе исследования. В контрольной группе ни на 4, ни на 8 неделе не было зарегистрировано статистически достоверных различий с исходными уровнями ЩФ, полученными на 0 неделе исследования.

Степени печеночной энцефалопатии

По результатам теста на критическую частоту мельканий в начале исследования (на 0 неделе) было выявлено практически одинаковое распределение степеней ПЭ по группам (рис.3). Так, у большинства пациенток во всех группах была зарегистрирована ПЭ 1 степени (у 51,52% – в 1 группе и у 53,13% и 51,43% в группах 2 и 3, соответственно). Примерно у трети больных была выявлена минимальная ПЭ (рис.3).

Повторный тест на критическую частоту мельканий мы провели на 8 неделе исследования, результаты которого представлены на рис.4.

Так, после лечения (на 8 неделе) примерно у половины пациентов в группах, которые дополнительно получали терапию гепатопротекторами, были получены нормальные результаты теста на критическую частоту мельканий, что говорит об отсутствии ПЭ (у 48,57% пациенток 1 группы и у 50,00% 2 группы). Кроме того, ни у одной из исследуемых пациенток группы 1 и 2 к моменту окончания терапии не было зарегистрировано 2 степени ПЭ. Если говорить о контрольной группе, то лишь у 1 пациентки (3,03%) результаты теста на критическую частоту мельканий свидетельствовали об отсутствии ПЭ, а у большинства (60,61%) пациенток была зарегистри-

рована 1 степень ПЭ.

Кроме того, мы определили соотношение пациенток по группам, которые нуждались в изменении режима ХТ, отмене курса ХТ или необходимости снижения дозы химиопрепаратов (табл. 6).

В группе 1, которая получала в качестве терапии сопровождения «Урсофальк», всего одной пациентке (2,86%) пришлось отсрочить курс ХТ, 2 (5,71%) пациентки нуждались в снижении доз химиопрепаратов. В группе 2, получавших «Гептрал» в качестве гепатопротектора, 1 (3,13%) пациентке пришлось прервать курс ХТ и 1 (3,13%) пациентке – снизить дозы химиопрепаратов, в то время как в группе контроля, которая не принимала дополнительно гепатопротекторы, у 3 (9,09%) пациенток ХТ пришлось прервать и отложить в связи с гепатотоксичностью и побочными эффектами, а 8 (24,24%) пациенток нуждались в снижении доз химиопрепаратов.

Выводы

1. Препарат УДХК «Урсофальк» и адеметионин («Гептрал») оказались эффективными средствами для медикаментозной коррекции ЛПП у пациенток с онкологическими заболеваниями, оказывая положительное влияние на КЖ больных и способствуя более быстрому устранению симптомов астено-вегетативного, диспептического и болевого синдромов.
2. Терапия сопровождения гепатопротекторами («Урсофальком» и «Гептралом») приводит к снижению степени гепатотоксичности химиотерапии, а также к снижению степени печеночной энцефалопатии.
3. Гепатопротекторная терапия во время химиотерапии способствует улучшению психического состояния больных, что выражается в уменьшении частоты встречаемости чувства тревоги и подавленности.
4. Использование Гептрала при гепатоцеллю-

лярном типе ЛПП и препаратов УДХК («Урсофалька») при холестатическом типе ЛПП на протяжении 8 недель в качестве сопроводительной терапии у пациентов с раком молочной железы и раком яичников позволяет достичь быстрого снижения уровня биохимических показателей (АЛТ, ЩФ) и провести запланированную химиотерапию без отклонений от протокола.

Литература

1. Ушкалова Е.А. Лекарственные поражения печени / Е.А. Ушкалова // *Врач.* – 2007. – № 3. – С. 22–26.
2. Ларионова В. Б. Гепатотоксичность лекарственных препаратов у онкологических больных / В. Б. Ларионова, Э.Г. Горюжанская, О.А. Коломейцев // *Вестник интенсивной терапии.* – 2004. – № 3 (Интенсивная терапия в онкологии). – С.1 – 10.
3. Floyd J. Hepatotoxicity of chemotherapy / J. Floyd, I. Mirza, B. Sachs, M.C. Perry // *Semin. Oncol.* – 2006. – Vol.33 (1). – P. 50 – 67.

4. Семизлазов В.Ф. Адьювантное химиолучевое лечение рака молочной железы / В.Ф. Семизлазов, В.В. Семизлазов // *Практическая онкология.* – 2008. – № 1. – С.9– 15
5. Казюлин А.Н. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой химиотерапии онкологических заболеваний и возможности ее коррекции / А.Н. Казюлин, А.З. Вельшер, Н.Н. Данилевская, Е.А. Маевская // *Фарматека.* – 2012. – № 8. – С. 37 – 44.
6. Буверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты / А.О. Буверов // *Consilium medicum.* – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 28–34.
7. Снеговой А.В. Эффективность Гептрала в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией / А.В. Снеговой, А.В. Манзюк // *Фарматека.* – 2010. – № 6. – С. 1–5.
8. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis / U. Beuers // *Nat. Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – Vol. 3. – P.318 – 328.
9. Fiorelli G. S-adenosylmethionine in treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: A field trial. / G. Fiorelli // *Curr Ther Res.* – 1999. – Vol. 60 (6). – P. 335 – 348.
10. Larazidis K.N. Ursodeoxycholic acid: «mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders» / K.N. Larazidis, G.J. Gores, K.D. Lindor // *J. Hepatology.* – 2001. – Vol. 35. – P. 134 – 136.

Тактика ведения пациентов с онкологическими заболеваниями и лекарственными поражениями печени

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова

Ключевые слова: гепатотоксичность, лекарственные поражения печени, химиотерапия, гепатопротекторы

Актуальность темы. Возникновение гепатотоксичности в период противоопухолевой терапии диктует необходимость более активных лечебных мероприятий, направленных на профилактику и лечение данного осложнения. С точки зрения доказательной медицины, к числу наиболее эффективных препаратов для лечения лекарственных поражений печени (луп), внутрипеченочного холестаза относятся препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и адеметионин.

Цель: изучить влияние гепатопротекторов различных групп на проявления гепатоцеллюлярного и холестатического типов луп у больных раком молочной железы (РМЖ) и рак яичников (РЯ).

Материал и методы. В исследование было включено 100 пациенток с РМЖ и РЯ, в которых химиотерапия (ХТ) впервые сопровождалась развитием гепатотоксичности.

В зависимости от выбранной стратегии лечения пациенты были разделены на следующие группы: в 1 группу (n = 35) вошли пациенты с холестатическим вариантом луп, получавших терапию урсофальк из расчета 23 мг / кг массы тела в течение 2 месяцев; в 2 группу (n = 32) мы включили пациентов с гепатоцеллюлярной типом луп, которые в качестве терапии сопровождения получали S-аденозилметионин per os в дозе 400 мг 3 раза в день в течение 2 месяцев; в 3 группу (n = 33) – группу контроля – вошли пациенты с гепатоцеллюлярной типом ЛПП, которые во время проведения курсов химиотерапии не получали гепатопротекторную терапию.

Эффективность выбранных стратегий лечения оценивалась по следующим параметрам: клинические проявления, изменения качества жизни по опроснику EORTC – QLQ – С 30; изменения степени гепатотоксичности (ГТ); динамика биохимических показателей (АлАТ и ЩФ) динамика степени печеночной энцефалопатии (по данным теста на критическую частоту мелькания), возможность проведения курса ХТ в полном объеме.

Результаты и их обсуждение. Симптомы астено-вегетативного и диспептического

синдромов имели тенденцию к снижению (на 4 недели) и почти полностью исчезли до окончания лечения (на 8 неделе) в 1 и 2 группах пациентов), по сравнению с группой контроля. Чувство беспокойства и подавленность к моменту окончания исследования почти не беспокоила пациенток 1 и 2 групп.

В группах 1 и 2 отмечалось статистически достоверное увеличение показателя качества жизни ($86,64 \pm 0,91\%$ против $72,02 \pm 1,13\%$, $p < 0,001$ – в 1 группе $85,27 \pm 0,83\%$ против $70,17 \pm 1,30\%$, $p < 0,001$ – во 2 группе на 8 и 0 неделях, соответственно) по сравнению с группой контроля, в которой не было выявлено достоверных различий между показателем качества жизни на 8 и 0 неделях исследования.

На 8 неделе в одной из исследуемых пациенток в группе 1 и 2 не была зарегистрирована ГТ 2 степени по сравнению с группой контроля, в которой у большинства пациенток сохранялась обнаружена на 0 неделе исследования 2 степень ГТ. В 1 и 2 группе к моменту окончания исследования в большинстве случаев определялось отсутствие ГТ (в 57,14% больных в группе 1 и в 59,38% пациенток в группе 2, соответственно).

Использование в качестве терапии сопровождения препаратов «Урсофальк» и «Гептрал» позволило достичь нормального уровня АЛТ до 8 недели лечения в 77,14% в группе 1 и в 71,87% в группе 2. Достоверное снижение уровня ЛФК и нормализация этого показателя наблюдалась в 85,71% пациентов в группе 1 и в 87,50% в группе 2.

По результатам теста на критическую частоту мелькания, на 0 неделе у большинства пациенток во всех группах была зарегистрирована печеночная энцефалопатия (ПЭ) 1 степени. После лечения у 48,57% пациенток 1 группы и у 50,00% 2 группы были получены нормальные результаты теста на критическую частоту мелькания, что говорит об отсутствии ПЭ.

Химиотерапию в полном объеме смогли провести 91,43% пациентов 1 группы и 93,74% пациентов 2 группы против 66,67% пациентов группы контроля ($p < 0,05$).

Выводы: Препарат УДХК «Урсофальк» и адеметионин («Гептрал») оказались эффективными средствами для медикаментозной коррекции луп у больных раком молочной железы и рак яичников, что позволило провести запланированную химиотерапию без отклонений от протокола.

Тактика ведення пацієнтів з онкологічними захворюваннями та лікарськими ураженнями печінки

І.Л. Клярітська, О.В. Максимова

Актуальність теми. Виникнення гепатотоксичності в період протипухлинної терапії диктує необхідність більш активних лікувальних заходів, спрямованих на профілактику та лікування даного ускладнення. З точки зору доказової медицини, до числа найбільш ефективних препаратів для лікування лікарських уражень печінки (ЛУП), внутрішньопечінкового холестазу відносяться препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) і адеметионін.

Мета: вивчити вплив гепатопротекторів різних груп на прояви гепатоцелюлярного і холестатичного типів ЛУП у хворих на рак молочної залози (РМЗ) і рак яєчників (РЯ).

Матеріали і методи. У дослідження було включено 100 пацієток з РМЗ і РЯ, у яких хіміотерапія (ХТ) вперше супроводжувалася розвитком гепатотоксичності.

Залежно від обраної стратегії лікування пацієнти були розділені на наступні групи: в 1 групу ($n = 35$) увійшли пацієнти з холестатичним варіантом ЛУП, які отримували терапію Урсофальком з розрахунку 23 мг/кг маси тіла протягом 2 місяців; в 2 групу ($n = 32$) ми включили пацієнтів з гепатоцелюлярним типом ЛУП, які в якості терапії супроводу отримували S-аденозілметіонін per os в дозі 400 мг х 3 рази на день протягом 2 місяців; у 3 групу ($n = 33$) – групу контролю – увійшли пацієнти з гепатоцелюлярним типом ЛУП, які під час проведення курсів хіміотерапії не отримували гепатопротекторну терапію.

Ефективність обраних стратегій лікування оцінювалася за наступними параметрами: клінічні прояви; зміни якості життя за опитувальником EО-RTС – QLQ – С 30; зміни ступеня гепатотоксичності (ГТ); динаміка біохімічних показників (АЛТ і ЛФ); динаміка ступеня печінкової енцефалопатії (за даними тесту на критичну частоту миготіння); можливість проведення курсу ХТ в повному обсязі.

Результати та їх обговорення. Симптоми астено-вегетативного і диспептичного синдромів мали тенденцію до зниження (на 4 тижня) і майже повністю зникли до

закінчення лікування (на 8 тижні) в 1 і 2 групах пацієнтів), у порівнянні з групою контролю. Почуття неспокою і пригніченість до моменту закінчення дослідження майже не турбувала пацієток 1 та 2 груп.

У групах 1 і 2 відзначалося статистично достовірне збільшення показника якості життя ($86,64 \pm 0,91\%$ проти $72,02 \pm 1,13\%$, $p < 0,001$ – в 1 групі $85,27 \pm 0,83\%$ проти $70,17 \pm 1,30\%$, $p < 0,001$ – у 2 групі на 8 і 0 тижнях, відповідно) у порівнянні з групою контролю, в якій не було виявлено достовірних відмінностей між показником якості життя на 8 і 0 тижнях дослідження.

На 8 тижні у жодній з досліджуваних пацієток у групі 1 і 2 не була зареєстрована ГТ 2 ступеня у порівнянні з групою контролю, в якій у більшості пацієток зберігалася виявлена на 0 тижні дослідження 2 ступінь ГТ. У 1 і 2 групі до моменту закінчення дослідження в більшості випадків визначалося відсутність ГТ (у $57,14\%$ хворих в групі 1 і у $59,38\%$ пацієток у групі 2, відповідно).

Використання в якості терапії супроводу препаратів «Урсофальк» і «Гептрал» дозволило досягти нормального рівня АЛТ до 8 тижня лікування у $77,14\%$ у групі 1 і у $71,87\%$ в групі 2. Достовірне зниження рівня ЛФ і нормалізація цього показника спостерігалася у $85,71\%$ пацієнтів у групі 1 і у $87,50\%$ в групі 2.

За результатами тесту на критичну частоту миготіння, на 0 тижні у більшості пацієток у всіх групах була зареєстрована печінкова енцефалопатія (ПЕ) 1 ступеня. Після лікування у $48,57\%$ пацієток 1 групи і у $50,00\%$ 2 групи були отримані нормальні результати тесту на критичну частоту миготіння, що говорить про відсутність ПЕ.

Хіміотерапію в повному обсязі змогли провести $91,43\%$ пацієнтів 1 групи і $93,74\%$ пацієнтів 2 групи проти $66,67\%$ пацієнтів групи контролю ($p < 0,05$).

Висновки: Препарат УДХК «Урсофальк» і адеметіонін («Гептрал») виявилися ефективними засобами для медикаментозної корекції ЛУП у хворих на рак молочної залози та рак яєчників, що дозволило провести заплановану хіміотерапію без відхилень від протоколу. Ключові слова: гепатотоксичність, лікарські ураження печінки, хіміотерапія, гепатопротектори

Clinical management of cancer patients and drug-induced liver disease

I.L. Klyarytskaya, E.V. Maksymova

Background. Occurrence of liver toxicity during cancer therapy necessitates a more active therapeutic measures aimed at prevention and treatment of this complication. From the point of view of evidence-based medicine, the most effective drugs for the treatment of DILD and intrahepatic cholestasis are Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine.

Aim: To study the effect of different hepatoprotectors on manifestations of hepatocellular and cholestatic types of DILD in patients with breast cancer (BC) and ovarian cancer (OC).

Materials and methods. We included 100 patients with BC and OC who had chemotherapy first followed by the development of hepatotoxicity in the study.

Depending on the chosen strategy of treatment, patients were divided into the following groups: Group 1 ($n = 35$) included patients with cholestatic type of DILD, who had been receiving Ursodeoxycholic acid 23 mg/kg for 2 months; Group 2 ($n = 32$) included patients with hepatocellular type of DILD, who had been receiving S-adenosylmethionine per os 400 mg 3 times a day for 2 months; Group 3 ($n = 33$) – the control group – consisted of patients with hepatocellular type of DILD, who did not receive hepatoprotectors during the course of chemotherapy.

The effectiveness of the treatment strategies was assessed by the following parameters: clinical manifestations, changes in quality of life (QL) by questionnaire EORTC – QLQ – C 30, changes in the degree of hepatotoxicity (HT), the dynamics of biochemical parameters (ALT and ALP), the dynamics of the degree of hepatic encephalopathy (HE) (according to the test on the critical flicker frequency), possibility to hold chemotherapy in full.

Results. Symptoms of astheno-vegetative and dyspeptic syndromes tended to decrease (on week 4) and almost completely disappeared by the end of treatment (on week 8) in groups 1 and 2, compared with control group. Anxiety and depression was not registered in groups 1 and 2 by the end of the study.

There was a statistically significant increase in QL in groups 1 and 2 ($86,64 \pm 0,91\%$ vs. $72,02 \pm 1,13\%$, $p < 0.001$ – in group 1; $85,27 \pm 0,83\%$ vs. $70,17 \pm 1.30\%$, $p < 0.001$ – in group 2, and 0 for 8 weeks, respectively) compared with the control group, with no significant differences between QL on 0 and 8 weeks of the study. 2 degree of HT was

registered in none of the studied patients in group 1 and 2 on 8 week vs. control group, in which 2 degree of HT was registered in the majority of patients. Absence of HT was determined in most patients in groups 1 and 2 by the end of the study (in 57.14% of patients in group 1 and 59.38% of patients in group 2, respectively).

Maintenance therapy with Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine allowed to achieve normal ALT levels in 77.14% patients in group 1 and 71.87% patients in group 2 on 8 week of treatment. Significant decrease in alkaline phosphatase, and the normalization of this parameter was observed in 85.71% of patients in group 1 and 87.50% in group 2.

1 degree of HE was registered in most patients in all groups on 0 week according to results on the critical flicker frequency test. Normal test results and the absence of HE were observed in 48.57% of patients in group 1 and 50.00% of patients in group 2 after treatment.

91.43% of the patients in group 1 and 93.74% in group 2 vs. 66.67% patients of the control group ($p < 0.05$) were able to hold chemotherapy in full.

Conclusions: Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine have been effective tools for medical correction of DILD in patients with breast cancer and ovarian cancer, which allowed holding courses of chemotherapy without deviation from protocol.

Keywords: liver toxicity, drug-induced liver disease (DILD), chemotherapy, hepatoprotectors