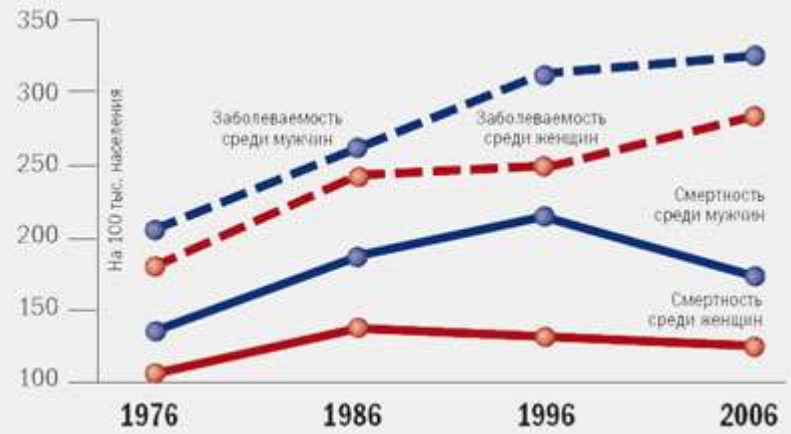
Поражение печени противоопухолевыми препаратами и возможные методы коррекции

Елена Владимировна Лузина
Кафедра терапии ФПК и ППС
Читинская государственная медицинская академия

Владивосток, 26 мая 2016 г.

Проблемы:

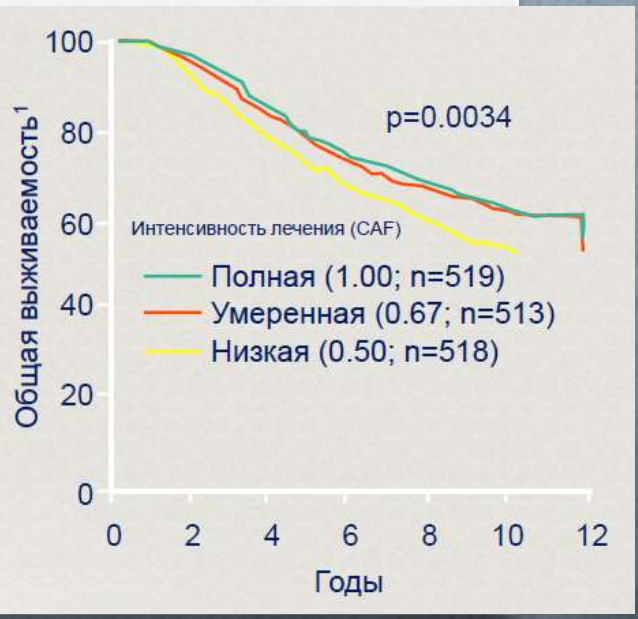


1. Рост заболеваемости (ВОЗ: к 2020 г. онкопатология выйдет на 1-е место)

2. Рост доли молодых больных

3. Полихимиотерапия – ведущее место в лечении онкологических больных

4. Развитие лекарственно-индуцированных поражений печени



От состояния печени зависит успех и сама возможность лечения

Peto R. The causes of cancer. European Journal of Cancer. — 1999. — Vol. 35, Suppl. 4. — P. 125
Bonneterre et al. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 2686-2693

Гепатотоксичность – это патологические процессы, которые развиваются в печени при введении лекарственных препаратов в терапевтических дозах

Нет достоверной информации

Анализ базы данных проводимых исследований по нежелательным и серьезным нежелательным явлениям компании GSK за 1958-2007 **гг.**

- Всего зарегистрировано 36795 случаев НЯ/СНЯ, связанных с гепатотоксичностью, из них:
- 24% - антибиотики
- 10% - антагонисты Н2-рецепторов
- 8% - антагонисты 5-НТ3-рецепторов
- 8% - химиотерапия (n=368)
- 26-50% - для онкологических больных



Ларионова В.Б. Лекарственное поражение печени при проведении химиотерапии. www.internist.ru

Предсказуемая гепатотоксичность противоопухолевых препаратов (Russian Society of Clinical Oncology – RUSSCO, 2014)

Препараты	Частота гепатотоксичности, %
Цитарабин	44-100
Оксалиплатин	до 80
CMF (циклофосфамид+метотрексат+5-фторурацил)	до 77
Нитрозомочевина (кармустин, ломустин)	15-67
Таксаны (паклитаксел, доцетаксел), фторпиримидины, иринотекан	до 47
Гемтузумаб	31
Метотрексат	10-30
Пентостатин	19
Препараты платины	до 15
Аналоги цитидина (гемцитабин)	до 10
Винкаалкалоиды	до 7-8
Антрациклины	до 5

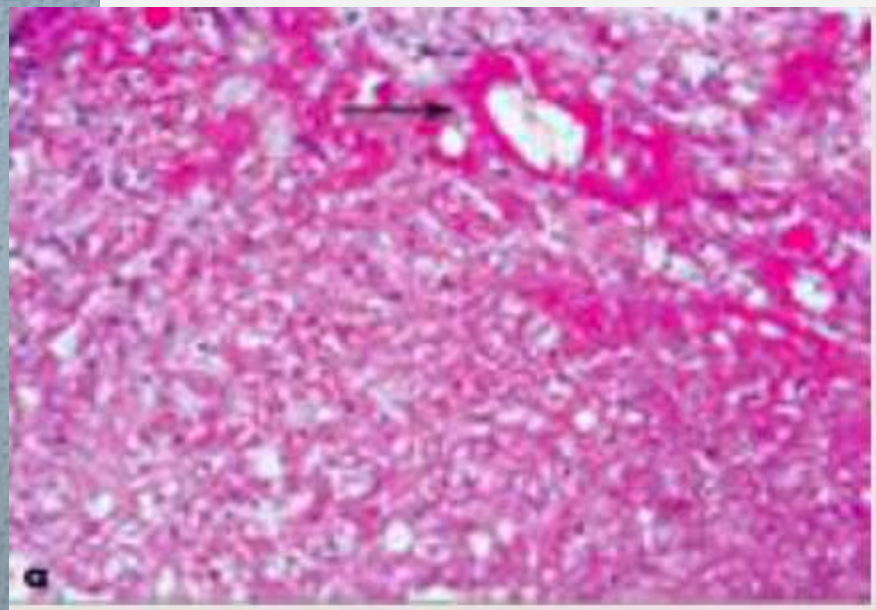
Варлан Г.В., Гальцова С.Е. Лечение гепатотоксических реакций на фоне химиотерапии у больных колоректальным раком. Consilium medicum 2015; 17 (8): 25-37

Формы поражения печени на фоне приема противоопухолевых препаратов

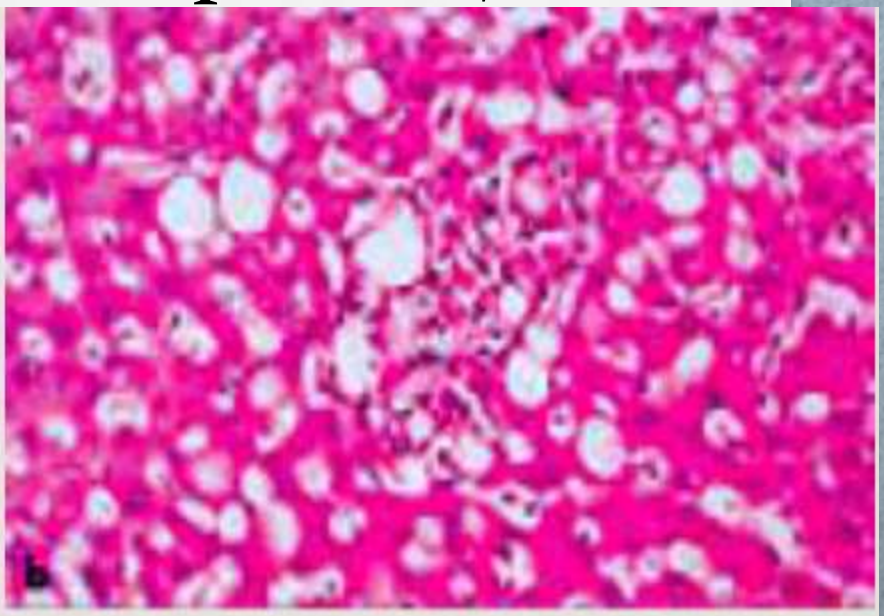
Морфологические изменения	Цитостатик	
Некроз гепатоцитов (гепатит)	L-аспарагиназа Кармустин Цитарабин Этопозид	6-Меркаптопурин Стрептозотозин Митамицин
Внутрипеченочный холестаз	6-Меркаптопурин 5FudR	
Стеатоз с развитием фиброза	Метотрексат L-аспарагиназа	Азатиоприн Ара-С
Опухоли печени	Андрогены Эстрогены Гестаген	
Венозные окклюзии	6-Тиогуанин Митомицин С 6-Меркаптопурин	Декарбазин Циклофосфамид Цитарабин

Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г., Буеверов А.О. и др. Возможности коррекции нарушений печеночного метаболизма при химиотерапии онкогематологических больных. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2008; 5: 9-15

Синусоидальная дилатация, воспаление, некроз ГЦ



Фибриноидный некроз

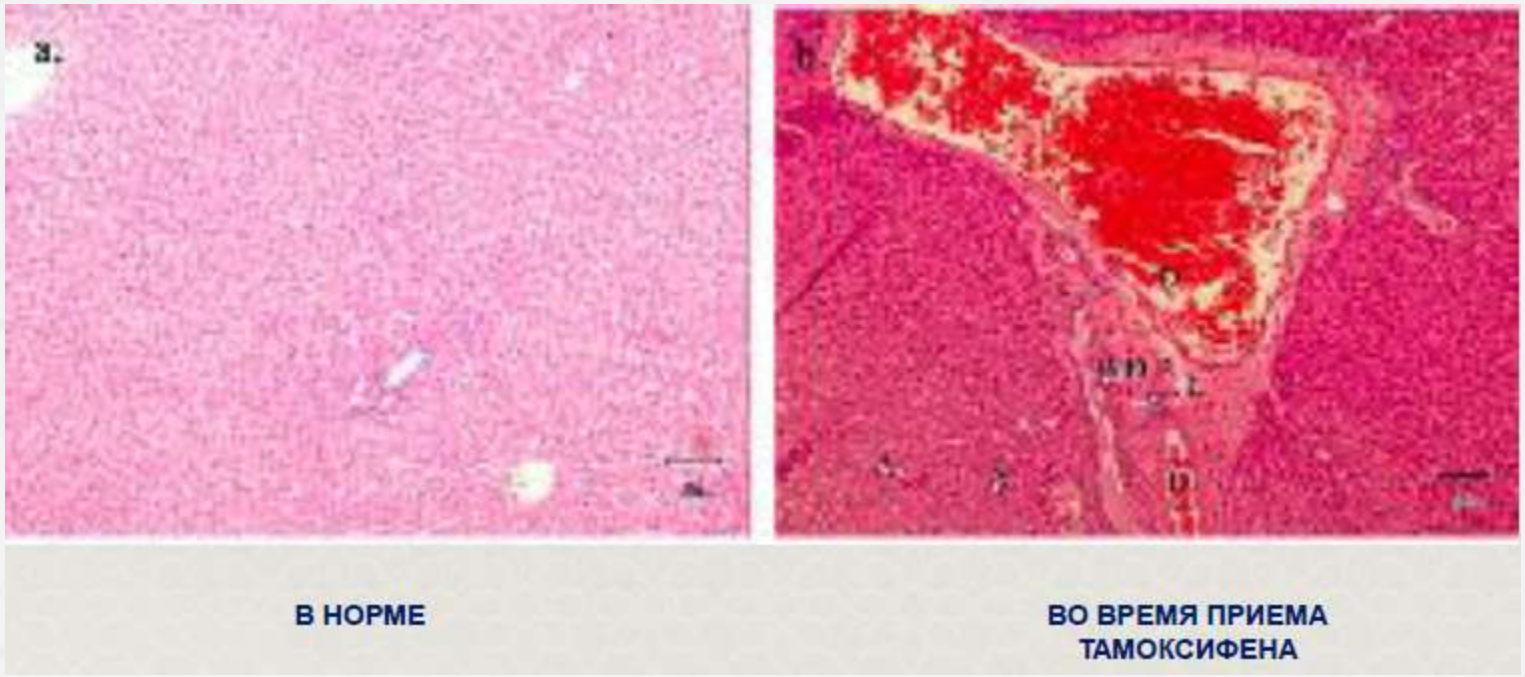


Воспаление дольки

Антиметаболиты (цитарабин, меркаптопурин, метотрексат), бевацизумаб (авастин), производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин)

Field KM, Dow C, Michael M. Part I: Liver function in oncology: biochemistry and beyond. Lancet Oncol 2008;9(11):1092–101

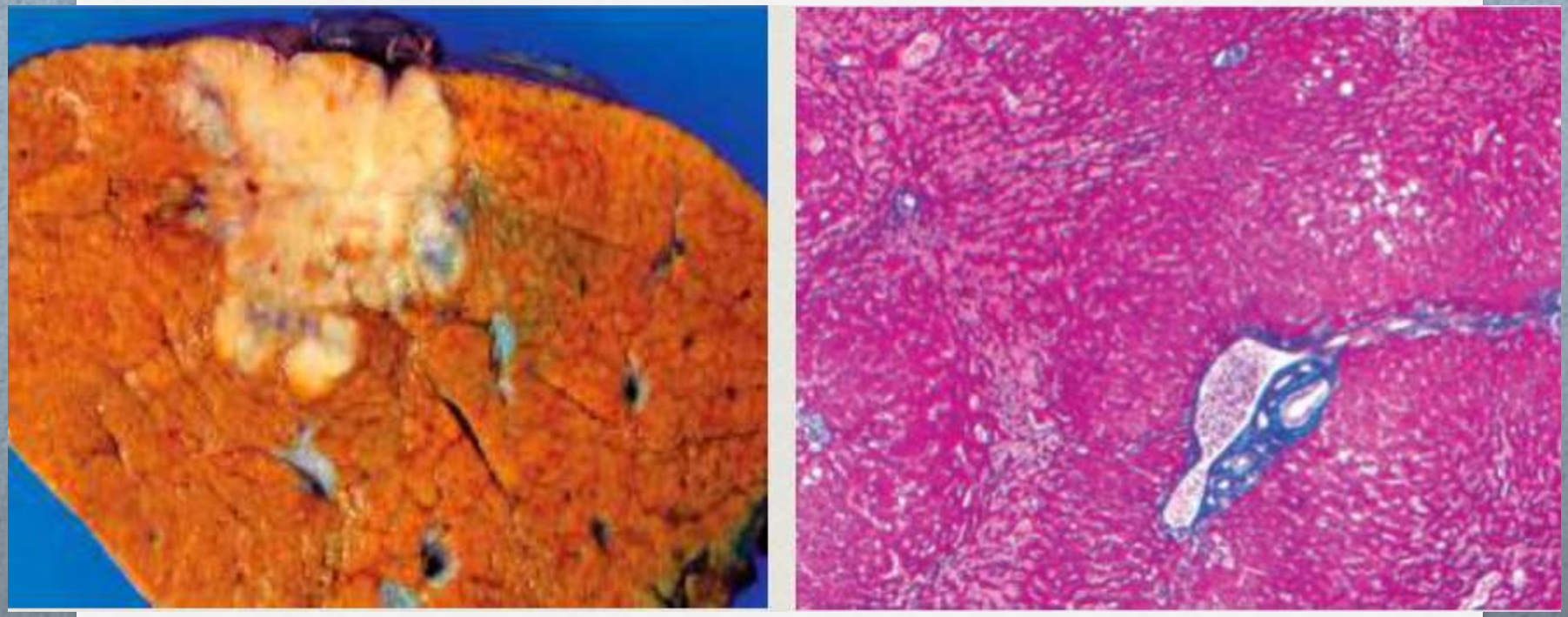
Холестаз



Тамоксифен, антиандрогены, меркаптопурин

Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Эффективность гептрала в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией. Фарматека 2010; 6: 56-61

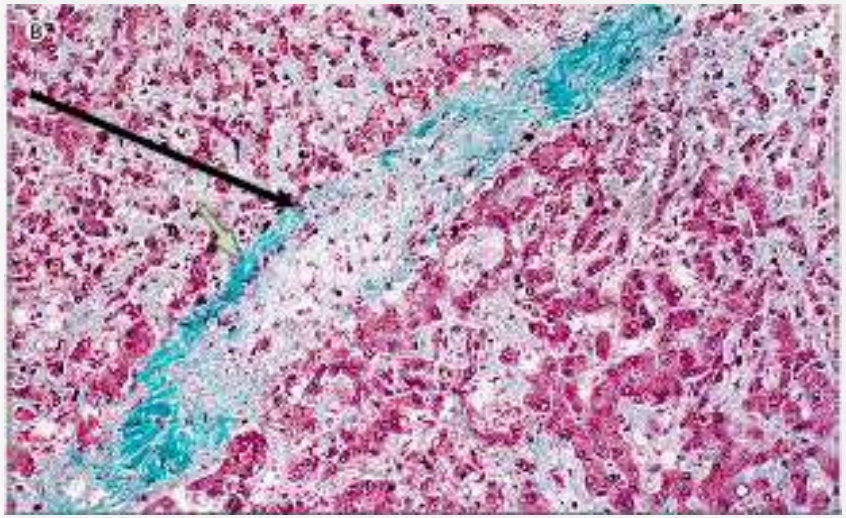
Венооклюзионная болезнь

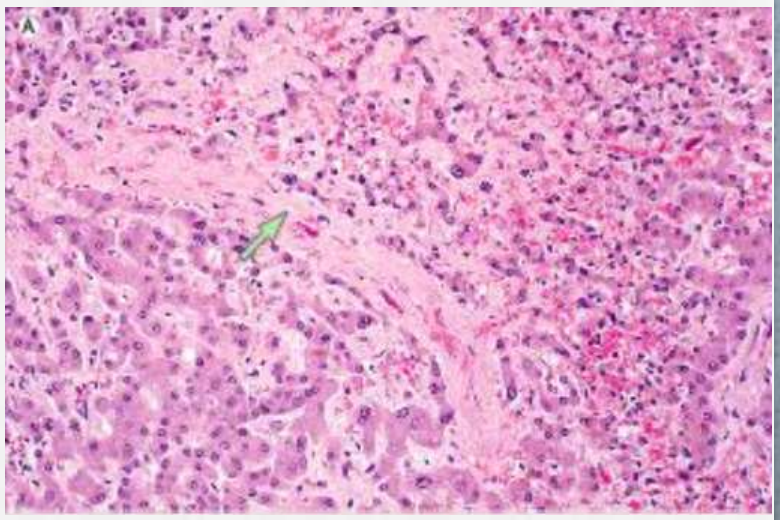


Фторурацил, меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин

Field KM, Dow C, Michael M. Part I: Liver function in oncology: biochemistry and beyond. Lancet Oncol 2008;9(11):1092–101

Фиброз

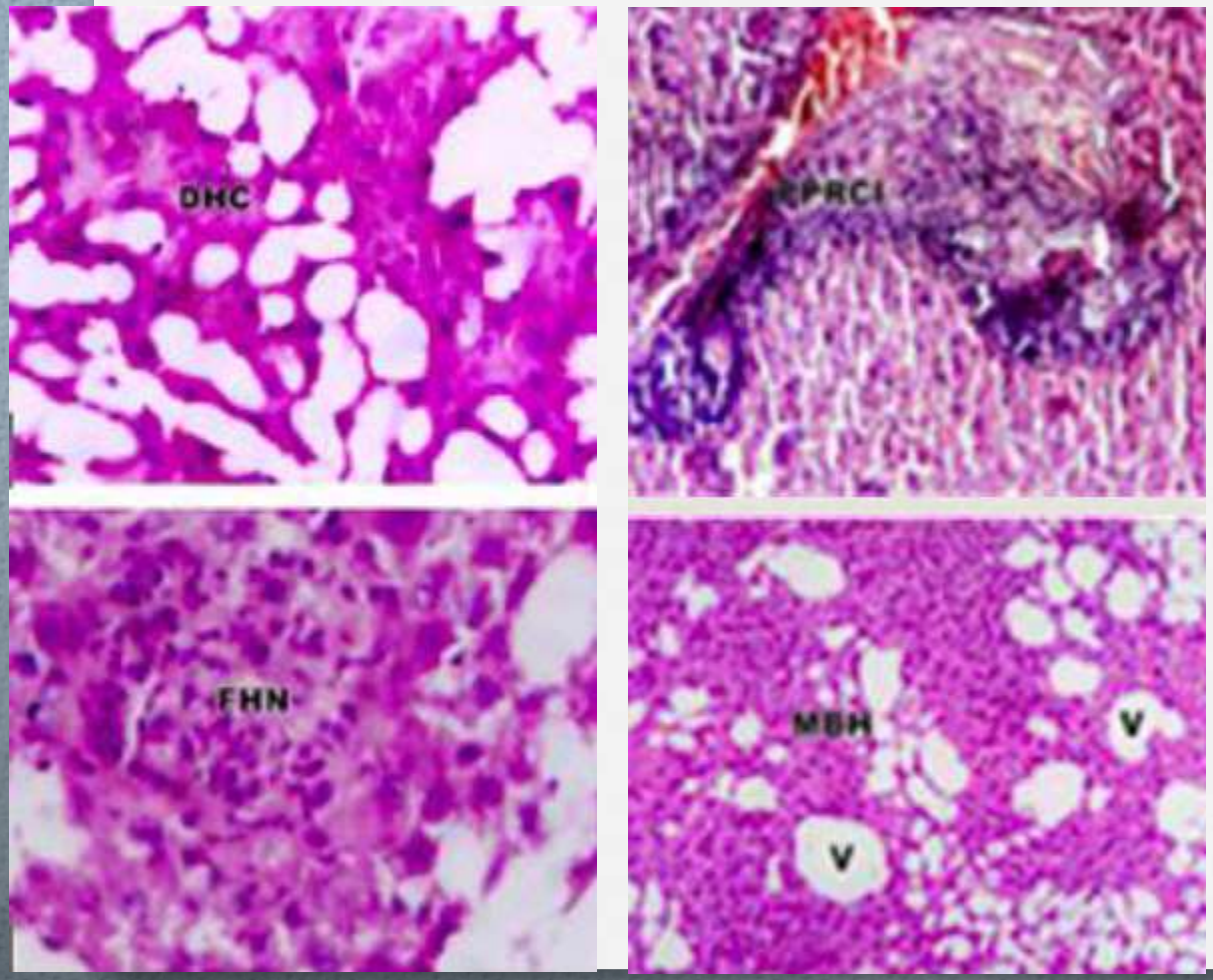




5-фторурацил, ингибиторы топоизомеразы (этопозид иринотекан топотекан) – за счет метаболита SN-38

Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Эффективность гептрала в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией. Фарматека 2010; 6: 56-61

Стеатоз, стеатогепатит



Производные платины, доксорубицин и др. антибиотики, винкаалкалоиды, таксаны

Field KM, Dow C, Michael M. Part I: Liver function in oncology: biochemistry and beyond. Lancet Oncol 2008;9(11):1092–101

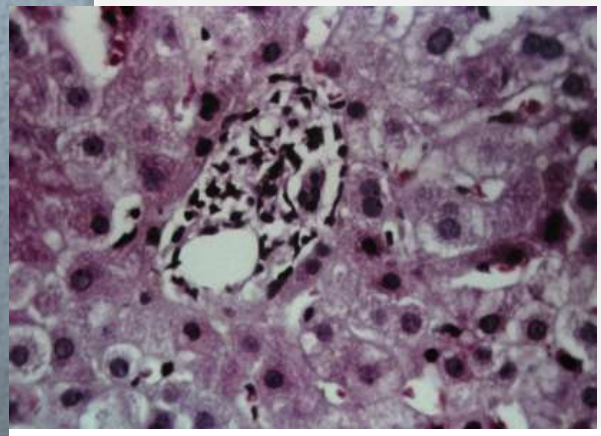
Факторы риска гепатотоксичности

- Существующие заболевания печени (вирусные гепатиты B, C) – 22,4% против 6,9%
- Генетический полиморфизм ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов (цитохром P450 2E1, глутатион-S-трансфераза)
- Возраст старше 60 лет
- Женский пол
- Доза, длительность приема и комбинации препаратов
- Прием алкоголя
- Концентрация сывороточного альбумина менее 35 г/л

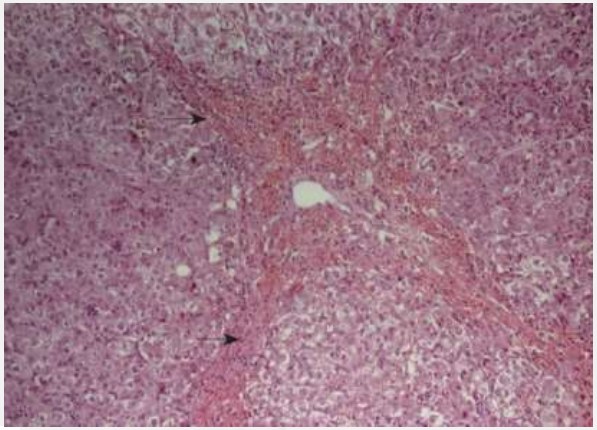
Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview. Expert Opin Drug Saf. 2007; 6 (6): 673-84
David S, Hamilton JP. Drug-induced Liver Injury. US Gastroenterol Hepatol Rev. 2010 1; 6: 73-80
Мухин Н.А., Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность. Клинич. гепатология 2010; 2: 3-7

Основные типы лекарственных поражений печени

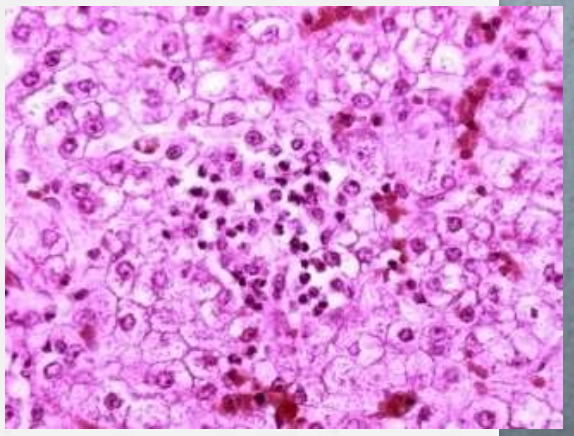
Тип поражения	АЛТ	ЩФ	Соотношение АЛТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный	> 2	норма	Высокое (> 5)
Холестатический	норма	> 2	Низкое (< 2)
Смешанный	> 2	> 2	2-5



Гепато-каналикулярный холестаз, связанный с дуктопенией



Острый гепатит



Микровезикулярный стеатогепатит

Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview. Expert Opin Drug Saf. 2007; 6 (6): 673-84

Степень гепатотоксичности

Рекомендации ВОЗ

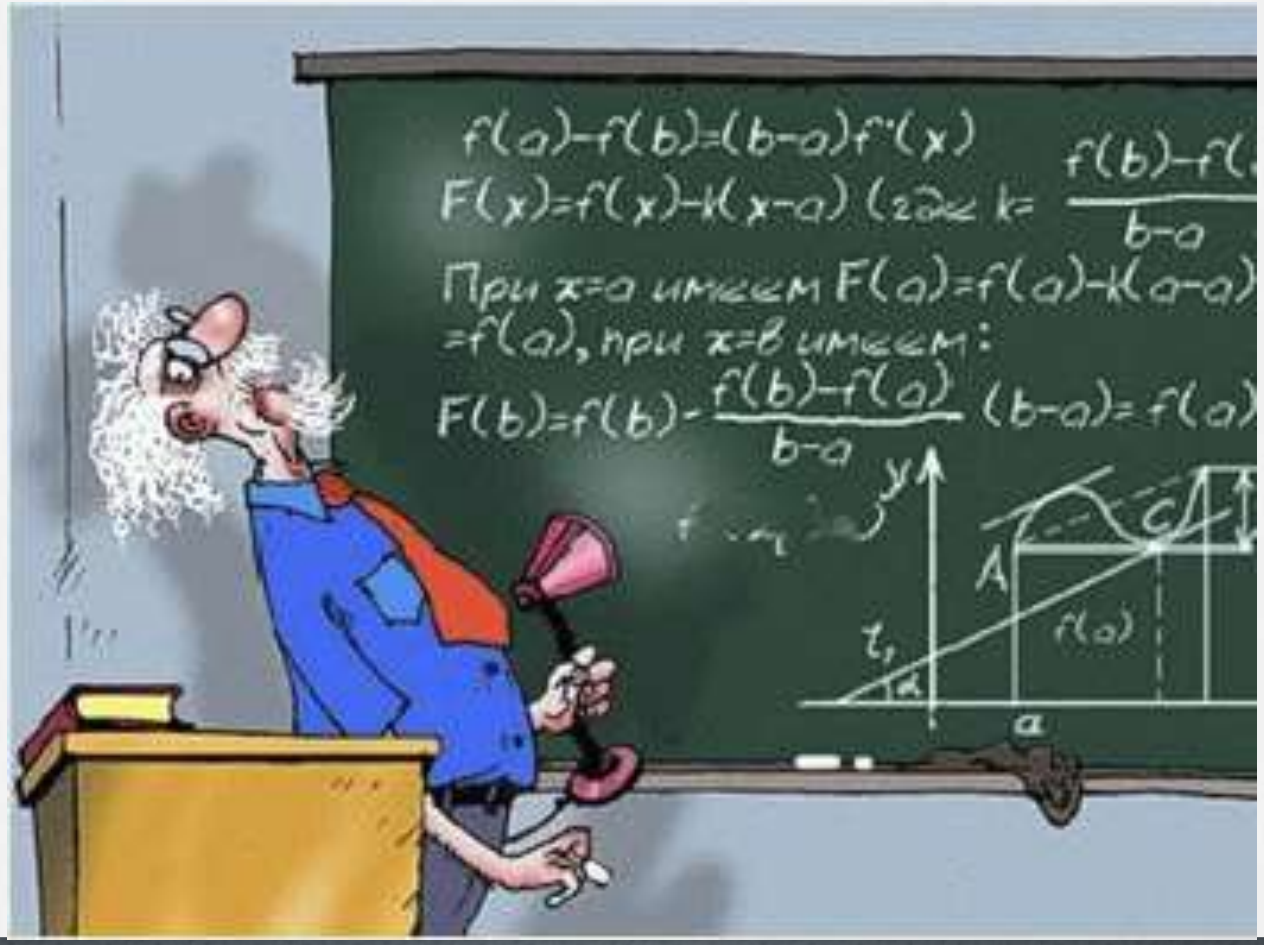
Показатели	Степень 0	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Билирубин	1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	> 10 x N
Трансаминазы (АЛТ, АСТ)	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	> 10 x N
Щелочная фосфатаза	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	> 10 x N

По шкале NCIC-CTC

Показатель	Степень 0	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
ЩФ	норма	< 2,5 x N	2,6-5,0 x N	5,1-20,0 x N	> 20,0 x N
АЛТ	норма	< 2,5 x N	2,6-5,0 x N	5,1-20,0 x N	> 20,0 x N
АСТ	норма	< 2,5 x N	2,6-5,0 x N	5,1-20,0 x N	> 20,0 x N
Билирубин	норма	-	< 1,5 x N	1,5-3,0 x N	> 3,0 x N
ЛДГ	норма	< 2,5 x N	2,6-5,0 x N	5,1-20,0 x N	> 20,0 x N
Клиника	нет	-	>	прекома	кома
Другие	нет	слабые	умеренные	сильные	Угрожающие жизни

Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Гепатотоксичность в онкологии. Интернет-издание Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология 2010; 323. www.mif-ua.com

Механизмы повреждения печени ПОП очень сложные



Механизмы поражения клеток печени

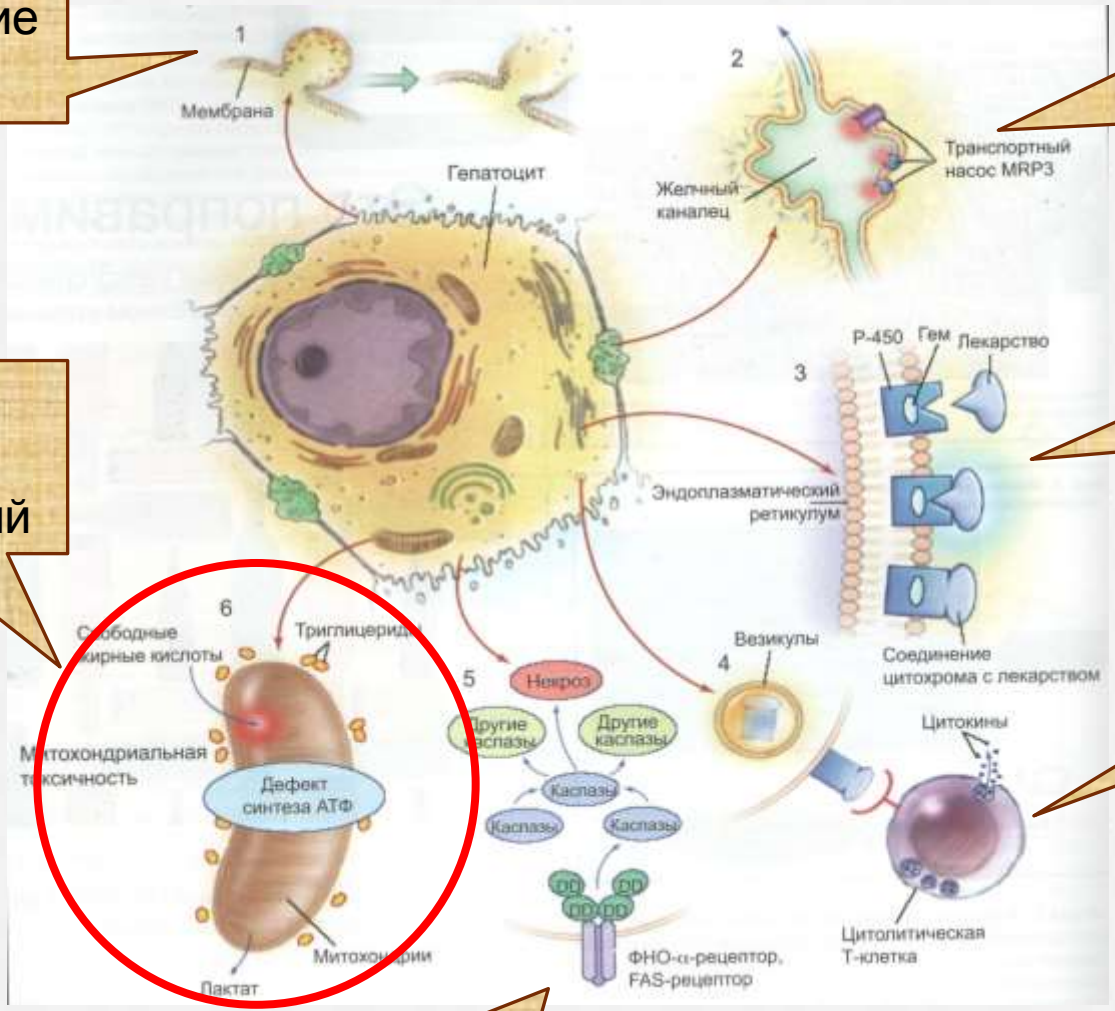
Повреждение мембраны

Блокада каналикулярного транспорта компонентов желчи

Блокада функций митохондрий

Активация цитохрома Р450

Иммунный ответ



Активация ФНО-α

Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003; 349: 474-85

Противоопухолевые препараты → Цитохром P450 → **Метаболиты противоопухолевых препаратов**

NAD → **NADH**



КРЕБС
Ханс Адольф
1900-1981

Гликолиз

Пировиноград-ная кислота (3) ⇌ Молочная кислота (3)

Ацетил-КоА (2)

Лимонная кислота (6)

Изолимонная кислота (6)

α-кетоглутаровая кислота (5)

Сукцинил-КоА (4)

Янтарная кислота (4)

Фумаровая кислота (4)

Яблочная кислота (4)

Щавелевоуксусная кислота (4)

NAD

NAD

NAD

$FADH_2$

FAD

GDF

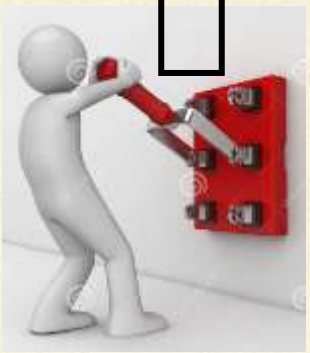
GTF

2М АТФ

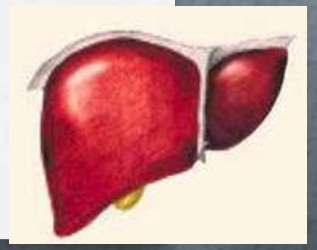
1М АТФ

Активация ПОЛ, образование реактивных форм O_2

Некроз ГЦ







Boelsterli UA, Lim PL. Mitochondrial abnormalities–a link to idiosyncratic drug hepatotoxicity? Toxicol Appl Pharmacol. 2007; 220 (1): 92-107

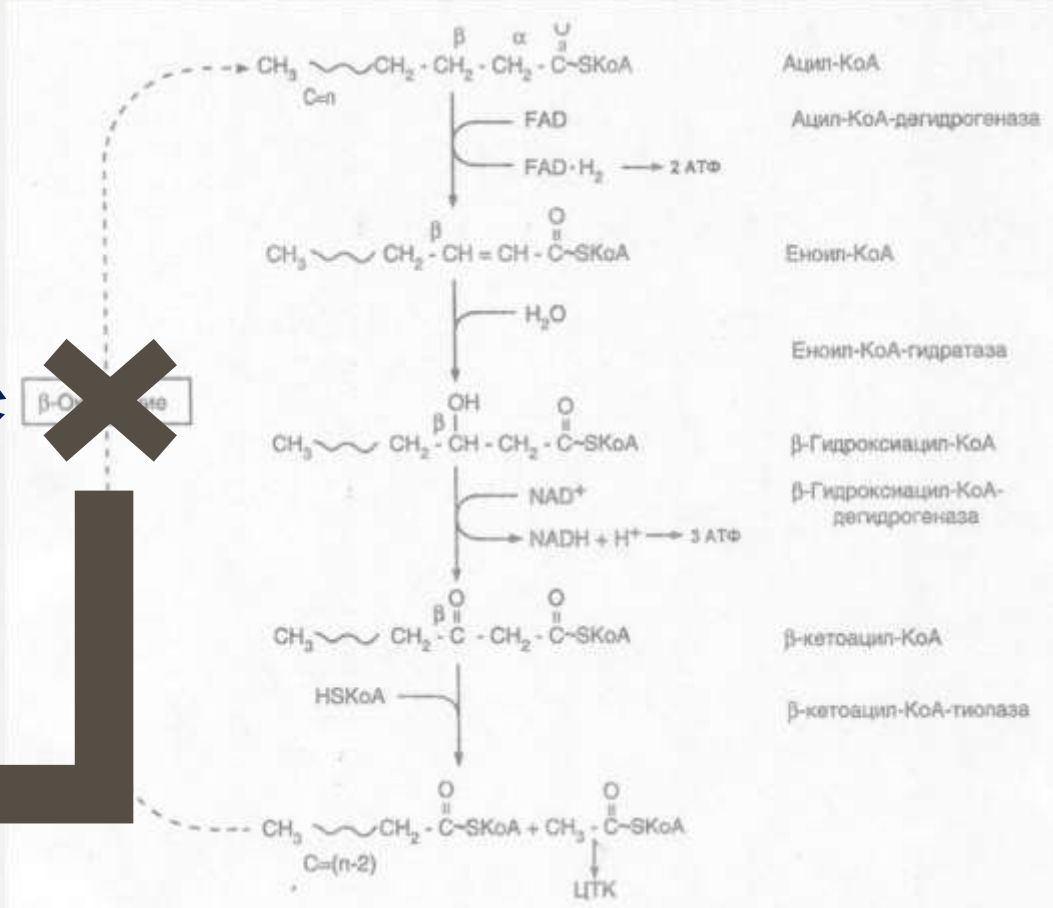
Блокада β-окисления жирных кислот

Препараты и их метаболиты

TNFα



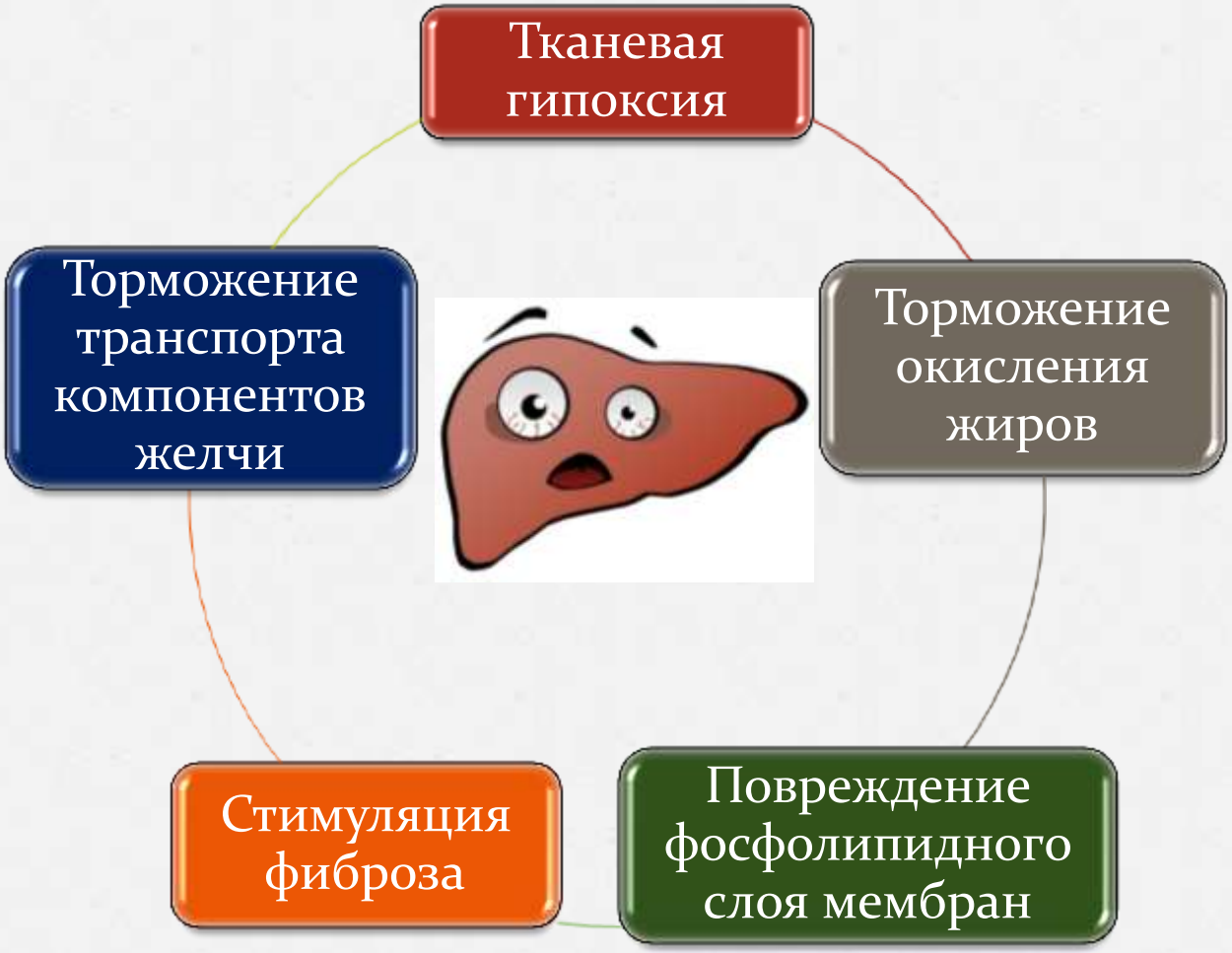
Отложение жира в ГЦ



Clark I, Whitten R, Molynex M, Taylor T. Saicylates, nitric oxide, malaria, and Reye,s syndrome. Lancet 2001; 357 (9256): 625–7

Glasgow JF, Middleton B, Moore R. et al. The mechanism of inhibition of beta–oxidation by aspirin metabolites in skin fibroblasts fron Reye s syndrome patients and control. Biochim Biophys Acta 1999; 1454 (1): 115–25

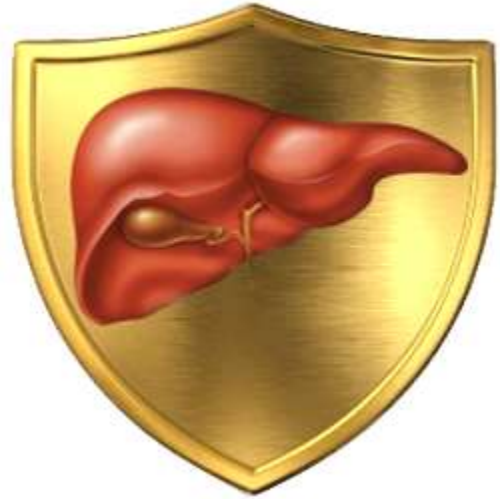
Последствия действия ПОП на печень



Pessayre D, Mansouri A, Haouzi D, Fromenty B. Hepatotoxicity due to mitochondrial dysfunction. Cell Biol Toxicol. 1999;15(6):367-73.
Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени. Cjnsilium mtdicum. Гастроэнтерология 2009; 1: 27-31

Патогенетические подходы к лечению

Редукция доз ПОП



Кожока Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. М., 2007.- 136 с.

Редукция доз противоопухолевых препаратов

Уровень биохимических изменений	Тактика
Общий билирубин >1,2 до 2,5 Н Трансаминазы >2 до 5 Н	Уменьшение дозы антрациклинов на 50%, других цитостатиков – на 25%
Общий билирубин >2,6 до 5 Н Трансаминазы >5 до 10 Н	Уменьшение дозы антрациклинов на 75%, других цитостатиков – на 50%
Общий билирубин >5 Н Трансаминазы > 10 Н	Отмена противоопухолевой терапии

Препараты требующие обязательной редукции дозы при развитии гепатотоксичности
Доцетаксел, Эрлотиниб, Гемцитабин, Иматиниб, Иринотекан, Паклитаксел, Сорафениб, Топотекан, Винорельбин

Paul D., et al., Hepatotoxicity of chemotherapy. The Oncologist, 2001; 6; 162-176

Патогенетические подходы к лечению

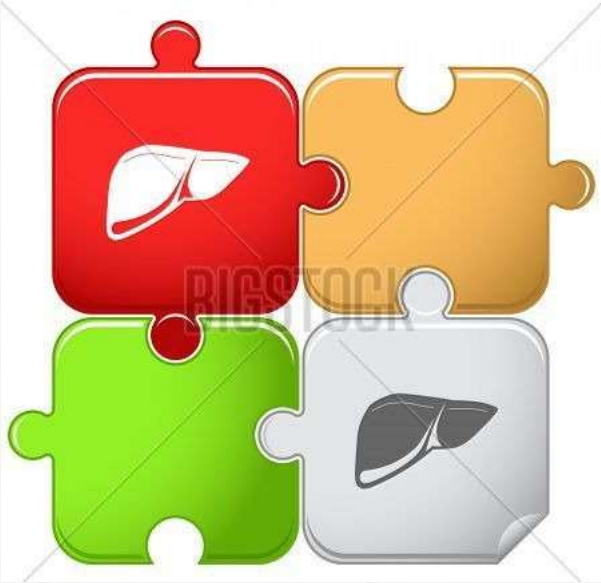
Редукция доз ПОП



Гепатопротекторы

Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени. Consilium mtdicum. Гастроэнтерология 2009; 1: 27-31

Гепатопротекторы



Собирательное название лекарственных препаратов, положительно влияющих на функцию печени. В том числе к этой группе относят препараты, способные «защищать» клетки паренхимы печени (гепатоциты) от каких-либо повреждений

https://ru.wikipedia.org/wiki/Гепатопротекторы

Точки приложения гепатопротекторов

Эссенциальные фосфолипиды

Альфа-липоевая кислота

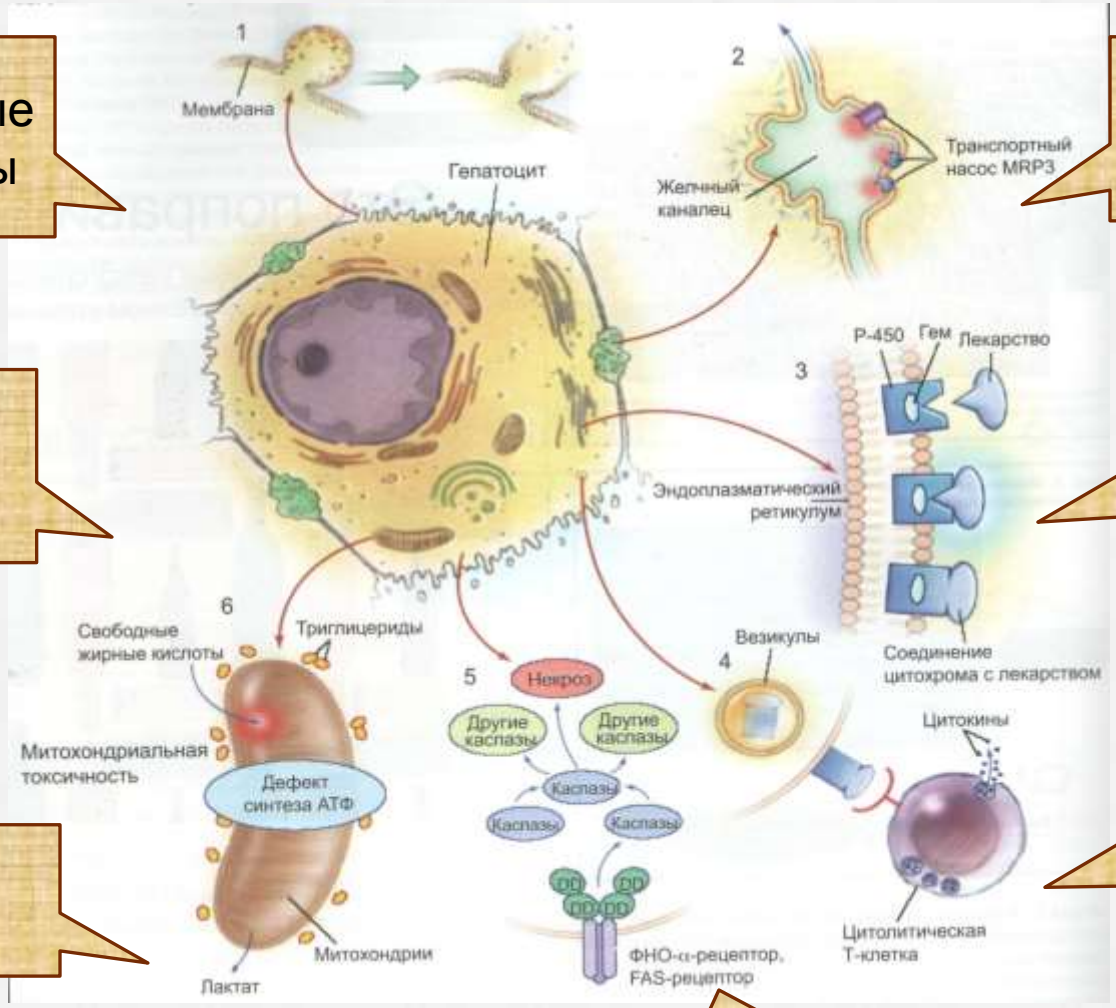
Витамин Е

Метадоксин

Адеметионин

УДХК

Флавоноиды расторопши



Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003; 349: 474-85

Патогенетические подходы к лечению

Редукция доз ПОП



Гепатопротекторы + антигипоксанты

Гепатопротекторы

Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени. Cjnsilium mtdicum. Гастроэнтерология 2009; 1: 27-31



Антигипоксанты

Действующие вещества Ремаксола	
Метионин	**0,75 г**
Янтарная кислота	**5,280 г**
Инозин (рибоксин)	**2,0 г**
Никотинамид	**0,25 г**

Вспомогательные вещества:

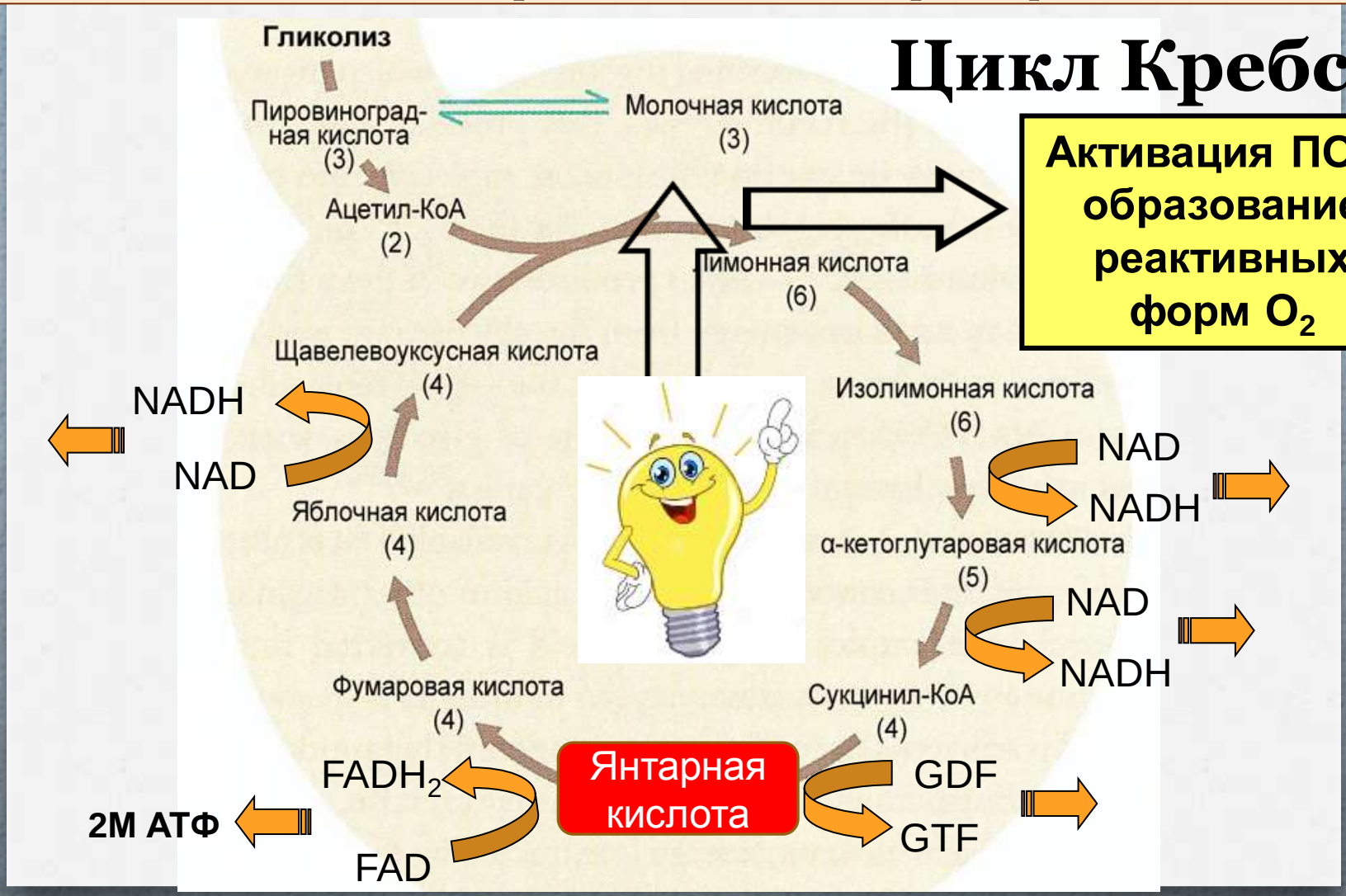
N-метилглюкамин – 8,725 г
Натрия хлорид – 6,0 г
Калия хлорид – 0,3 г
Магния хлорид – 0,12 г
Натрия гидроксид – 1,788 г
Вода д/инъекций до 1 л



Нормоосмолярный, сбалансированный по ионам, комплексный, инфузионный препарат

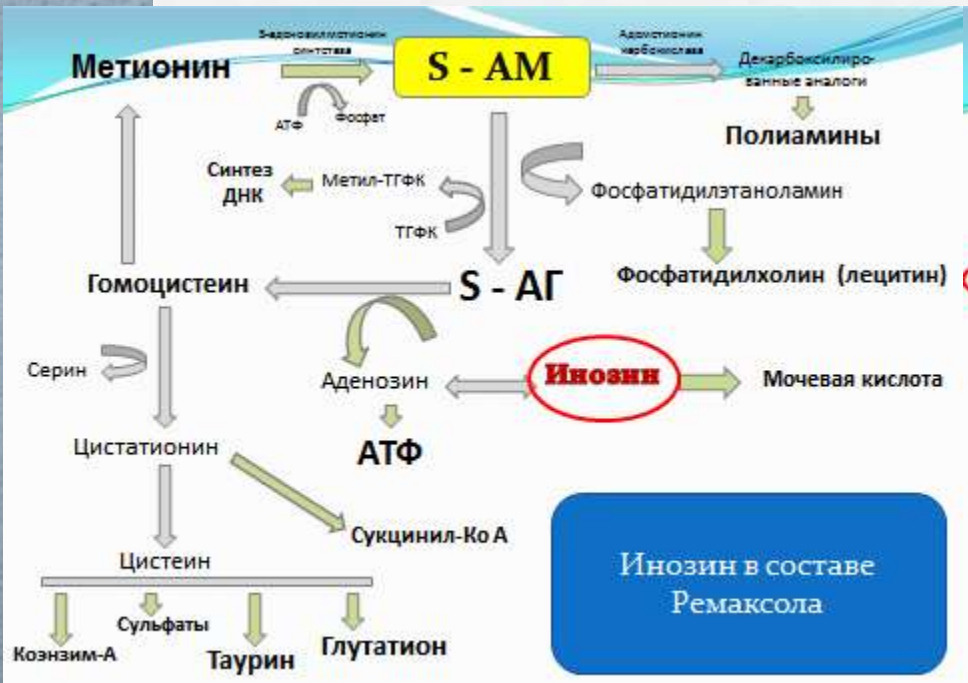
Инструкция по медицинскому применению

Сукцинат (в составе Ремаксола) – это один из важнейших метаболитов цикла Кребса и дыхательной цепи, что обусловливает возможности его использования при любых видах энергодефицита



Ивницкий Ю.Ю., Головко А.И., Софронов Г.А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма. СПБ, «Лань», 1998, 82 с.

Механизм действия Ремаксола



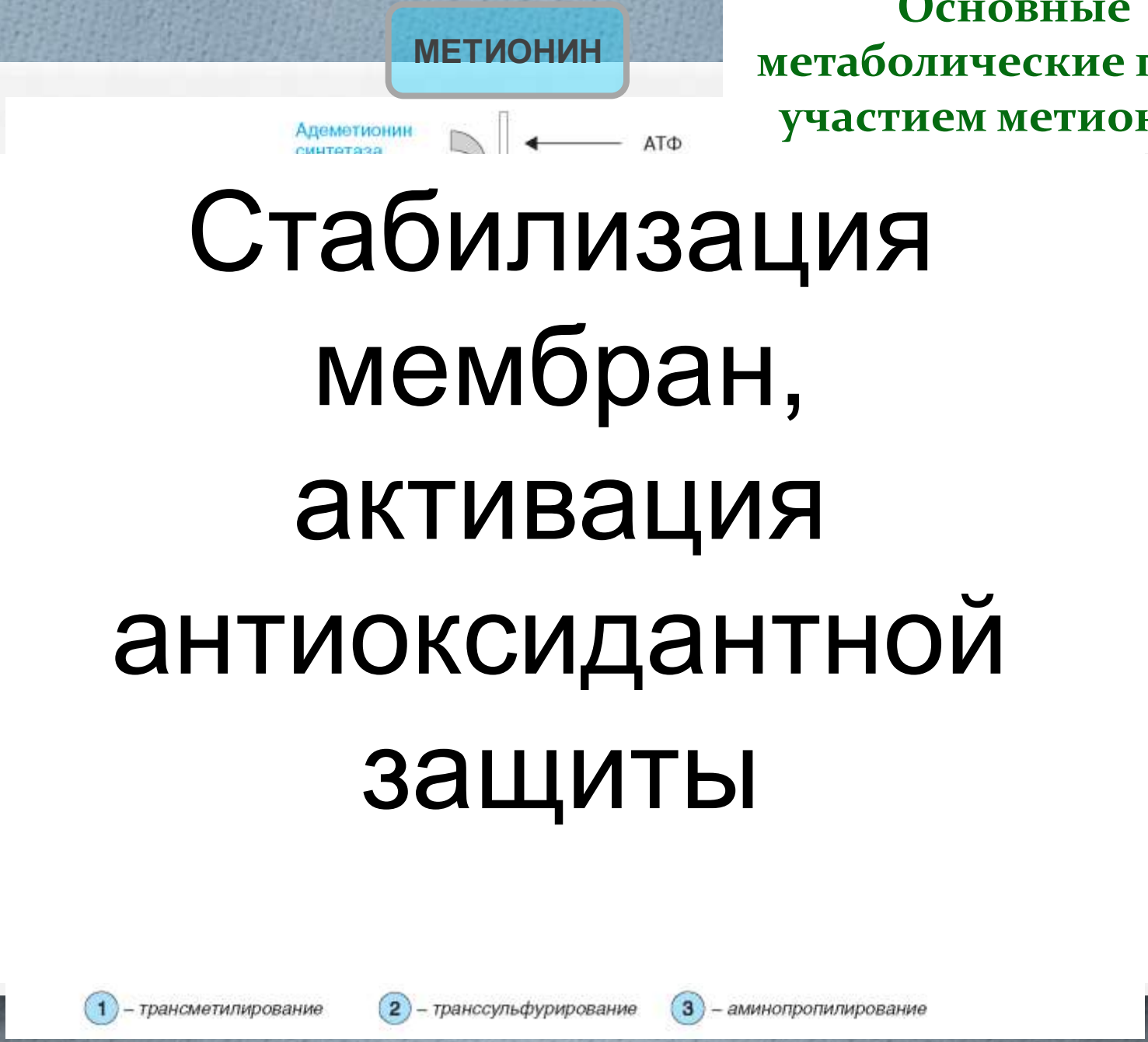


Является структурным предшественником АТФ

Гликолиз (без которого невозможен цикл Кребса)
НАД-зависимый участок дыхательный цепи

Кожока Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. М., 2007.- 136 с.
Виницкая Е.В. Алкогольная болезнь печени: клиническое течение, терапия. Фарматека 2007; 13: 53-58

Основные метаболические пути с участием метионина



Стабилизация мембран, активация антиоксидантной защиты

По Friedel и соавт., 1989; Stramentinoli и соавт., 1997

Опыт клинического применения препарата Ремаксол в онкологии

1. Оценка эффективности и безопасности препарата «Ремаксол» в профилактике токсического поражения печени **у онкологических больных на фоне полихимиотерапии (колоректальный рак, рак молочной железы, рак яичников, рак легкого)**
ОКОД, Великий Новгород

2. Оценка эффективности и безопасности препарата «Ремаксол» **при обширных резекциях печени у больных с множественными метастазами в печень, ранее оперированных по поводу колоректального рака**
ФГУ МНИОН им. Герцена, Москва

3. Оценка эффективности и безопасности препарата «Ремаксол» у онкологических больных **с нарушением функции печени в послеоперационном периоде**
НИИ онкологии им. Петрова, Санкт-Петербург

4. Оценка эффективности и безопасности препарата «Ремаксол, раствор для инфузий» в комплексной периоперационной терапии больных **с механическими желтухами, являющихся осложнением злокачественных новообразований гепатобилиарной области**
ГУЗ «Нижегородская ОКБ им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород

5. Оценка эффективности и безопасности препарата Ремаксол в качестве средства фармакологической коррекции печеночной дисфункции и эндотоксикоза **у больных раком яичников в послеоперационном периоде**
ФГБУ Ростовский научно-исследовательский научный институт МЗ РФ, Ростов-на-Дону

Оценка эффективности и безопасности препарата «РЕМАКСОЛ» в профилактике токсического поражения печени у онкологических больных на фоне полихимиотерапии

- **База исследования**: ГОБУЗ Новгородский Областной клинический онкологический диспансер
- **Число пациентов**: 240 больных
  - Колоректальный рак (стадия IIIa-IV)
  - Рак молочной железы (стадия IIb-IV)
  - Рак яичников (II-IV стадия)
  - Рак легкого (IIb-IIIb стадии)

Группа 1 (n=100): РЕМАКСОЛ в/в капельно по 400 мл х 1 раз в сутки в течение 5 дней до введения химиотерапевтических препаратов и ежедневно вместе с курсом ПХТ

Группа 2 (n=40): курс химиотерапии без гепатопротектора

СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ

Рак легкого схема ЕР (1,3,5 дни):
Этопозид 120 мг/ м2
Цисплатин 60 мг/ м2

Рак яичников схема САР (введение всех препаратов в один день):
Циклофосфан 800-1000 мг/ м2
Адриабластин 40-50 мг/ м2
Платидиам 80 мг/ м2

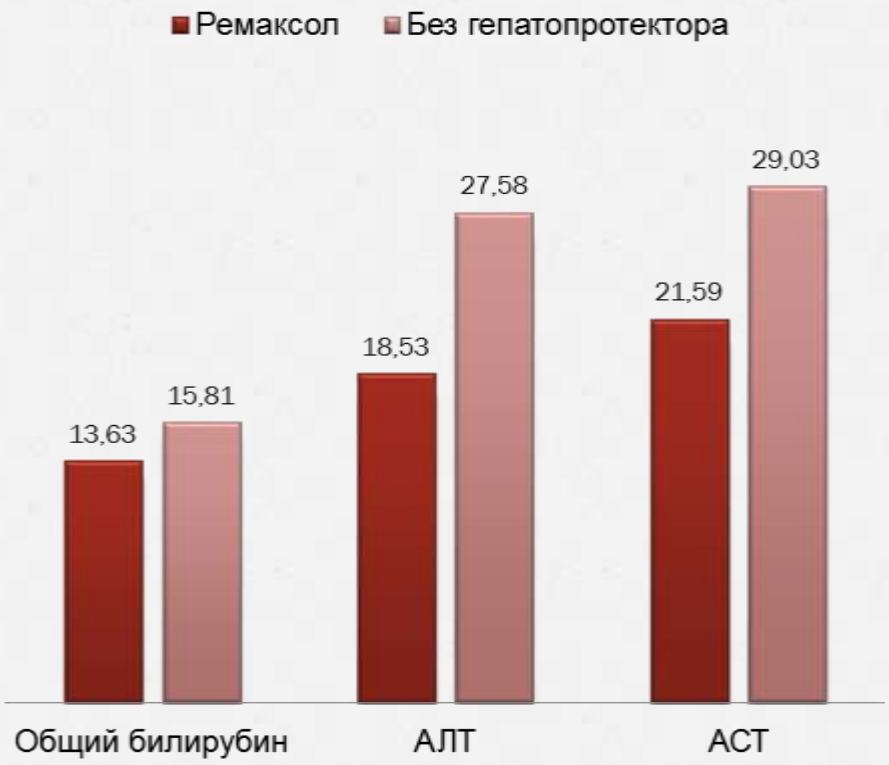
Рак кишечника схема FOLFOX4:
Оксалиплатин 85 мг/м2 1 день
Лейковорин 200 мг/м2 1,2 день
5ФУ 200 мг/м2 в/в струйно1,2 день + 5ФУ 600 мг/м2 в/в кап в течение 22 часов 1,2 день

Рак молочной железы схема CAF (введение всех препаратов в один день):
Циклофосфан 500 мг/ м2
Адриабластин 50 мг/ м2
5ФУ 500 мг/ м2

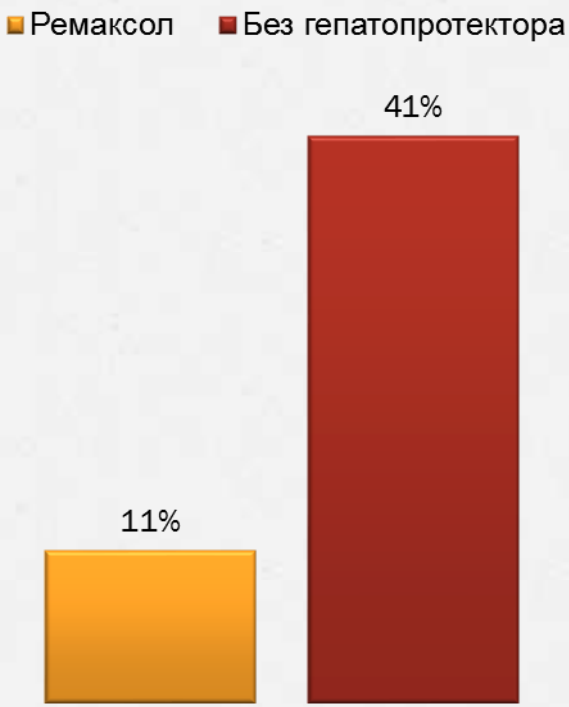
Возможности «ремаксола» для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных/в.Г.Черенков и соавт.//Вопросы онкологии. - №3. – 2013.

Результаты применения Ремаксола

На 11-й день применения



Частота развития токсических эффектов на печень после ПХТ всех локализации



Вопросы онкологии. – 2013. - №3.

РЕМАКСОЛ в профилактике токсического поражения печени у онкологических больных



сы онкологии. - №3. – 2013.

Благодарю за внимание!!!

