

Противоопухолевые ЛС и лекарственно-индуцированные поражения печени с холестазом

А. П. Переверзев, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹

О. Д. Остроумова, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

Antineoplastic drugs and drug-induced liver damage with cholestasis

A.P. Pereverzev, O.D. Ostroumova

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

Количество случаев лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП) растет начиная с 1990-х годов. Ежегодно ЛИПП становятся причиной до 40 тыс. летальных исходов. Одними из лидеров по числу ЛИПП являются лекарственные средства для лечения злокачественных новообразований, такие как алкилирующие агенты, антиметаболиты, таргетные препараты, моноклональные антитела и др. Одной из наиболее эффективных и безопасных стратегий лечения и профилактики ЛИПП является назначение ЛС-гепатопротекторов. В настоящее время на российском рынке зарегистрирован лекарственный препарат, по своей структуре принципиально отличающийся от других представителей данной группы, – Гептронг® (не имеет международного непатентованного наименования), который обладает противовоспалительной, антиоксидантной активностью и способностью к стабилизации и уменьшению проницаемости мембран гепатоцитов, подавлением активности 5-липоксигеназы, снижением синтеза лейкотриена В₄, интерлейкина-1, интерлейкина-6, являющихся провоспалительными цитокинами. Препарат активирует антиоксидантную функцию печени, улучшает ее белок- и липидсинтезирующую функции. Гептронг® нивелирует процессы воспаления в печени, тем самым уменьшая выраженность клинических проявлений ЛИПП.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, лекарственно-индуцированные поражения печени с холестазом, фармакотерапия, противоопухолевые лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции.

Summary

The number of cases of drug-induced liver injury (DILI) has been increasing since the 1990s. DILIs cause up to 40,000 deaths each year. One of the leaders in the number of DILIs are antineoplastic drugs, such as alkylating agents, antimetabolites, targeted drugs, monoclonal antibodies, etc. One of the most effective and safe strategies for the treatment and prevention of DILI is to use hepatoprotective drugs. Currently, on the market of the Russian Federation, is available novel drug Heptron® (does not have an International Non-proprietary Name), which has anti-inflammatory, antioxidant activity and the ability to stabilize and reduce the permeability of hepatocyte membranes, suppress the activity 5-lipoxygenase, a decrease in the synthesis of leukotriene B₄, interleukin-1, interleukin-6, which are pro-inflammatory cytokines. The drug activates the antioxidant function of the liver, improves its protein- and lipid-synthesizing functions. Heptron® neutralizes the processes of inflammation in the liver, thereby reducing the severity of the clinical manifestations of drug-induced lesions.

Key words: drug-induced liver injuries, drug-induced liver disease with cholestasis, pharmacotherapy, antineoplastic drugs, adverse drug reaction.

Введение

Количество случаев лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП) неуклонно растет начиная с 1990-х годов, что было выявлено, в частности, по данным анализа международной базы данных нежелательных реакций Vigibase [1, 2]. Лидерами среди лекарственных средств (ЛС) – виновников поражения печени являются парацетамол, антиретровирусные средства, вальпроаты, анальгетики, а также противоопухолевые средства [1, 2]. Частота развития ЛИПП оценивается в 1–19 случаев на 100 тыс. человек в год, при этом

госпитализация требуется 2–5 % пациентов с холестатическим типом поражения и приблизительно 10 % – с лекарственным гепатитом [3, 4]. У 11 % пациентов ЛИПП печени являются причиной острой печеночной недостаточности и ежегодно становятся причиной до 40 тыс. летальных исходов [5–8]. Только в США выполняется около 2 тыс. операций пересадки печени по причине развития ЛИПП [9].

На основании клинико-лабораторной характеристики выделяют несколько типов ЛИПП – гепатоцеллюлярный, холестатический и сме-

шанный [3, 10]. Холестатический тип ЛИПП характеризуется хроническим течением, повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ) выше двух верхних границ нормы (ВГН) или соотношение аланинаминотрансфераза (АЛТ) / ЩФ ≤ 2 [3, 10]. Холестатический тип диагностируется приблизительно у 20–40 % пациентов с ЛИПП [11–13]. В Российской Федерации ЛИППХ наблюдается у 2,7 % стационарных пациентов, и многие из них вызваны приемом препаратов для химиотерапии злокачественных новообразований [14].

Таблица

Противоопухолевые средства, прием которых ассоциирован с развитием ЛИППХ [11, 12–28]

Группа ЛС / препарат	Типы ЛИПП	Предполагаемый (-ые) механизм (-ы) гепатотоксичности	Уровень доказательности
Алкилирующие агенты			
Ифосфамид	Холестатический гепатит	Неизвестен	D
Ломустин	Повышение «печеночных» трансаминаз, ЩФ. Холестатический гепатит	Неизвестен	D
Темозоломид	Повышение «печеночных» трансаминаз, ЩФ. Наиболее характерен холестатический тип ЛИПП, но возможно также развитие смешанного и гептоцеллюлярного типов	Неизвестен	Не классифицирован
Антиметаболиты			
Азатиоприн	Наиболее характерен холестатический тип, возможен также и смешанный тип ЛИПП и синдром «исчезающих желчных протоков»	Идиосинкразический. Предположительно, аллергическая реакция по типу гиперчувствительности к продукту его метаболизма – нитроимизалоу	A
Меркапто-пурин	Различные типы ЛИПП, в том числе холестатический	В случае острого холестатического гепатита – идиосинкразический	A
Тиогуанин	Наиболее часто смешанный тип, но описаны случаи и холестатического ЛИПП	В случае холестатического типа – идиосинкразический, иммуноопосредованная реакция на его метаболиты	A
Цитарабин	Холестатический и гепатоцеллюлярный типы ЛИПП	Прямое токсическое действие на гепатоциты	C
Гемцитабин	Холестатический тип ЛИПП с прогрессирующим течением и печеночной недостаточностью, как правило, после нескольких циклов химиотерапии у пациентов с уже имеющимися хроническими заболеваниями печени (гепатит С, алкогольная болезнь печени и др.) или множественными метастазами в печень	Неизвестен	C
Ингибиторы протеинкиназ			
Бортезомиб	Холестатический тип ЛИПП	Возможно токсическое воздействие метаболитов	C
Иматиниб	Характерен гепатоцеллюлярный тип, но описаны также и холестатический, и смешанный типы ЛИПП	Предположительно, иммуноаллергические реакции	B
Висмодегиб	Имеется описание единственного клинического случая – холестатического типа ЛИПП	Предположительно, аллергическая реакция по типу гиперчувствительности	C
Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов			
Ципротерон	Описано большое количество случаев ЛИПП на фоне приема ципротерона, в подавляющем большинстве случаев гепатоцеллюлярного типа. Однако описаны смешанный и холестатический типы	Предположительно, идиосинкразический (на метаболиты ципротерона)	B
Флутамид	В большинстве случаев тип ЛИПП – гепатоцеллюлярный, но описано много случаев с холестатическим и смешанным типами ЛИПП	Токсическое действие метаболита флутаидина	A
Эксеместан	Редко вызывает ЛИПП, однако описаны несколько случаев ЛИПП с клиническими проявлениями, паттерн изменения печеночных ферментов – холестатический	Идиосинкразический (на метаболиты эксеместана)	C
Ралоксифен	Описаны всего 2 клинических случая ЛИПП на фоне ралоксифена, в обоих случаях имел место холестатический гепатит	Идиосинкразический. Аллергическая реакция по типу гиперчувствительности	C
Тамоксифен	Редко вызывает ЛИПП. Описаны несколько клинических случаев, тип ЛИПП различен (холестатический, смешанный, гепатоцеллюлярный)	Предположительно, идиосинкразический (на метаболиты тамоксифена)	Не классифицирован
Леналидомид	Тип ЛИПП различен, в том числе холестатический. Имеется описание случаев затяжного течения ЛИППХ, напоминающие синдром исчезающих желчных протоков	Возможно, обусловлен с активностью препарата в снижении продукции ФНО-α	B

Примечание: ЛИПП – лекарственно-индуцированное поражение печени, ЛИППХ – лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом, ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, ЩФ – щелочная фосфатаза. Оценка вероятности [15]: А – хорошо установленная (доказанная и документированная) причина повреждения печени с клиническими проявлениями; В – весьма вероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; С – вероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; D – возможная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; E – маловероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; E* – недоказанная, но подозреваемая причина повреждения печени с клиническими проявлениями.

С развитием холестатического типа ЛИПП ассоциирован прием ряда лекарственных препаратов для терапии онкологических заболеваний, см. табл. [11, 12–28].

Современный арсенал ЛС применяемых для химиотерапии злокачественных новообразований насчитывает более сотни наименований, и этот список постоянно увеличивается. По данным АО «Группа ДСМ» (DSM Group), в первом полугодии 2019 года противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы показали максимальный прирост закупок (на 102,4%) в госпитальном сегменте, преимущественно за счет моноклональных антител пембролизумаб (+1 107,4%), пертузумаб (+768,9%) и ниволумаб (+575,7%) [17]. Таким образом, мы наблюдаем увеличение потребления противоопухолевых средств и, следовательно, можем ожидать повышения частоты развития осложнений лекарственной терапии, в том числе со стороны печени.

На основании химической структуры, механизма действия и источника происхождения все противоопухолевые ЛС принято классифицировать на:

- алкилирующие агенты;
- антиметаболиты;
- антибиотики;
- вещества природного (преимущественно растительного) происхождения;
- таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты;
- моноклональные антитела;
- гормоны, агонисты и антагонисты гормонов;
- другие противоопухолевые средства (ЛС, которые не могут быть отнесены ни к одной из перечисленных групп) [18].

Применение любых ЛС для химиотерапии злокачественных новообразований преследует лишь одну конечную цель: угнетение пролиферации клеток и апоптоз опухолевых клеток за счет воздействия на различные фармакологические мишени (ДНК; РНК; ферменты, участвующие в процесс репликации и репарации ДНК; внутриклеточные

сигнальные пути; митотический аппарат клетки и т.д.) при этом некоторые ЛС могут воздействовать сразу на несколько мишеней [18].

Противоопухолевые ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИППХ

Алкилирующие агенты. Механизм противоопухолевого действия алкилирующих агентов преимущественно обусловлен образованием меж- и внутрицепочных сшивок в молекуле ДНК и, таким образом, нарушением ее репликации [18, 19]. Данные ЛС используются для лечения рака шейки матки, молочной железы, легкого, поджелудочной железы, лимфогранулематоза, неходжкинских лимфом, саркомы мягких тканей [19].

Ифосфамид. Имеется ограниченное количество случаев клинически значимого повреждения печени на фоне приема ифосфамида преимущественно холестатического типа, которые возникали в течение нескольких недель после приема препарата, как правило, в сочетании с другими противоопухолевыми средствами [15, 20]. Точный механизм развития поражения печени неизвестен. Известно, что ифосфамид интенсивно метаболизируется системой цитохрома Р450 печени, и к настоящему времени идентифицировано более 150 метаболитов, но их фармакокинетика и токсичность точно не определены [15, 21].

Ломустин. Терапия ломустином в большинстве случаев ассоциирована с кратковременными преходящими клинически незначимыми повышениями уровней «печеночных» аминотрансфераз или ЩФ, характерными для холестатического типа поражения, обычно они появлялись через 3–4 месяца после начала терапии и не требовали коррекции дозы препарата [15, 22]. Однако тяжесть поражения печени варьирует от незначительного повышения «печеночных» трансаминаз до самоограничивающегося холестатического поражения печени умеренной выраженности [22]. Неизвестно, имеют ли пациенты с острым повреждением печени, вызванным приемом ломустина, перекрестную чувствитель-

ность с другими алкилирующими агентами. Случаи тяжелого поражения печени редки. Ломустин часто назначается в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами, многие из которых также являются гепатотоксичными, поэтому влияние ломустина на повреждение печени часто бывает трудно оценить. Точный механизм поражения печени неизвестен, препарат метаболизируется системой цитохрома Р450 печени [15, 21].

Темозоломид. Чаще всего на фоне приема темозоломида наблюдается повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке крови, характерное для смешанного типа ЛИПП, но описаны случаи и ЛИППХ, который наблюдается приблизительно у 12% пациентов и развивается в течение 1–7 месяцев после начала приема темозоломида [15, 23]. Течение, как правило, благоприятное, не требующее коррекции дозы или отмены препарата. Признаков гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, эозинофилия) и образования аутоантител выявлено не было [15]. При гистологическом исследовании печени было также выявлено повреждение желчных протоков. Темозоломид не метаболизируется под действием цитохрома Р450 печени, и точный механизм поражения печени неизвестен [15, 21].

Антиметаболиты – ЛС, которые близки по химической структуре к физиологическим метаболитам и (или) ферментами (например, тимидилат-синтаза). Они вступают с ними в конкурентные взаимодействия в биохимических реакциях, регулирующих синтез, репарацию и репликацию ДНК, вследствие чего происходит их нарушение и апоптоз клетки [18, 19]. Данная группа ЛС применяется у пациентов с раком легкого, молочной железы, мочевого пузыря, яичников. Азатиоприн применяется также в лечении ревматоидного артрита, системной красной волчанки, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, псориаза, болезни Крона и ряда других заболеваний [19].

Азатиоприн. Применение азатиоприна ассоциировано с несколькими типами гепатотоксических реакций, включая как незначительное, вре-

менное и бессимптомное повышение уровня «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, характерное для острого холестатического поражения печени, развивающееся, как правило, в течение первого года лечения, так и печеночную пурпуру, веноокклюзионную болезнь или узловую регенеративную гиперплазию, характерные для хронического повреждения печени, возникающего через 1–5 лет после начала приема азатиоприна. Поражения печени на фоне приема азатиоприна встречается нечасто – примерно один случай на тысячу пролеченных пациентов [15, 24]. Острое холестатическое повреждение, вызванное азатиоприном, обычно клинически проявляется утомляемостью и желтухой через 2–12 месяцев после начала терапии. Уровни АЛТ и ЩФ в сыворотке крови в большинстве случаев повышены умеренно. Сыпь, лихорадка и эозинофилия встречаются редко, а аутоантитела, как правило, не обнаруживаются. Биопсия печени обычно выявляет внутрипеченочный холестаз с очаговым гепатоцеллюлярным некрозом и слабовыраженным воспалением, указывающим на холестатический гепатит. Повреждение печени обычно быстро проходит после прекращения лечения, но сообщалось о продолжительном холестазе, а в некоторых случаях прием азатиоприна был ассоциирован с развитием синдрома исчезающих желчных протоков, который может прогрессировать и в конечном итоге приводить к летальному исходу. Эта форма гепатотоксичности азатиоприна является идиосинкразической и наряду с другими внепеченочными реакциями гиперчувствительности (лихорадка, сыпь, васкулит), возможно, связана с нитроимидазольным компонентом азатиоприна [15, 22].

Как острый холестаз, так и хроническая узловая регенерация, вызванные терапией азатиоприном, регрессируют после прекращения приема препарата, однако имеется описание случаев прогрессирования печеночной недостаточности, несмотря на прекращение приема азатиоприна. Специфических методов лечения гепатотоксических проявлений

азатиоприна нет. Повторный прием азатиоприна обычно приводит к рецидиву поражения печени в течение нескольких дней или недель и потому не рекомендуется [15].

Меркаптопурин входит в двадцатку ЛС, наиболее часто вызывающих ЛИПП, а в сочетании со случаями, вызванными азатиоприном (пролекарством меркаптопурина), – в 10 наиболее частых при ЛИПП. Поражение печени на фоне приема меркаптопурина, как правило, проходящее, проявляется повышением уровня трансаминаз или ЩФ в сыворотке крови, в большинстве случаев бессимптомное, однако в ряде случаев, особенно при введении в высоких дозах, может развиваться желтуха [15, 22, 24]. Но у некоторых пациентов прием меркаптопурина может привести к острому, выраженному холестатическому или смешанному типу повреждения печени, проявляющемуся утомляемостью и желтухой, а также значительным повышением уровня «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, обычно, через 1–6 месяцев после начала терапии. Сыпь, лихорадка и эозинофилия встречаются редко, аутоантитела, как правило, не обнаруживаются. Биопсия печени обычно выявляет смешанное гепатоцеллюлярно-холестатическое повреждение с холестазом, очаговым гепатоцеллюлярным некрозом, повреждением желчных протоков и воспалением различной степени выраженности [15, 24]. Повреждение является идиосинкразическим и похоже на холестатический гепатит, ассоциированный с приемом азатиоприна. Повреждение печени обычно проходит после прекращения лечения меркаптопурином, но сообщалось о продолжительном холестазе, который в ряде случаев закончился летальным исходом. В основе механизма развития лекарственного поражения печени лежит, как правило, прямое гепатотоксическое действие меркаптопурина. Специфических методов лечения меркаптопурин-индуцированного ЛИПП нет. Повторное введение меркаптопурина обычно приводит к рецидиву поражения печени (в течение нескольких дней или недель), поэтому в случае разви-

тия ЛИПП рекомендуется избегать повторных курсов приема препарата. В ряде случаев переключение на азатиоприн или тиогуанин или снижение дозы меркаптопурина при одновременном введении аллопуринола позволяло продолжить лечение пациентов без признаков повторного нарушения функции печени. Тем не менее в случаях тяжелого поражения печени меркаптопурином целесообразно рассмотреть переключение пациента на структурно неродственный антиметаболит или иммунодепрессант [15].

Цитарабин редко вызывает ЛИПП, которое развивается, как правило, спустя несколько циклов химиотерапии. Тип поражения варьирует от холестатического до печеночно-клеточного. Иммуноаллергические и аутоиммунные механизмы не характерны. Имеются отдельные описания случаев острой печеночной недостаточности, но связь с приемом цитарабина не всегда очевидна. Прием цитарабина не ассоциируется с развитием хронического гепатита или синдрома исчезающих желчных протоков. Информация о перекрестной чувствительности цитарабина с другими аналогами пиримидина к повреждению печени отсутствует. Механизм развития ЛИПП на фоне приема цитарабина – прямое гепатотоксическое действие препарата, в том числе за счет образования токсических метаболитов в печени [15, 22].

Гемцитабин. ЛИПП, вызванное приемом гемцитабина, встречается редко, носит кратковременный проходящий характер и характеризуется повышением уровня билирубина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови [15, 22]. Несмотря на широкое применение, гемцитабин редко вызывает острое повреждение печени с желтухой, и большинство опубликованных случаев описывают случаи хронического поражения печени. Необходимость изменения дозы или прекращения приема возникает редко. Тем не менее описано несколько случаев летального исхода у пациентов, принимавших гемцитабин [22, 25]. Все случаи тяжелого повреждения печени имели место у пациентов с наличием заболеваний печени в анамнезе

или обширными метастазами в печень. В связи с этим следует проявлять большую осторожность при лечении гемцитабином пациентов с заболеваниями печени в анамнезе (гепатит С, алкогольная болезнь печени и т. д.). Кроме того, рекомендуется проводить регулярный контроль печеночных ферментов – исходно, перед началом терапии и далее во время лечения гемцитабином. В случае возникновения желтухи или клинически значимого повреждения печени следует отменить препарат. Об опыте повторного назначения гемцитабина после клинически значимого ЛИПП не сообщалось. Отсутствуют данные о перекрестной чувствительности между гемцитабином и другими антиметаболитами или аналогами цитозина, такими как цитабин и капецитабин. Механизм поражения печени: прямое токсическое действие гемцитабина [15].

Ингибиторы протеинкиназ. Протеинкиназы – подкласс ферментов киназ, которые модифицируют другие белки путем фосфорилирования остатков аминокислот. Протеинкиназы регулируют клеточный цикл, рост и дифференцировку клеток, апоптоз [26]. Ингибирование данных ферментов приводит к нарушению клеточного гомеостаза и апоптозу. Данные препараты применяются для лечения множественной миеломы и лимфом [19].

Бортезомиб. Применение бортезомиба потенциально может быть ассоциировано с клинически выраженным поражением печени, включая острую печеночную недостаточность, которая, однако, во многих случаях развивалась у пациентов, принимавших сразу несколько ЛС, что не позволяет с абсолютной достоверностью судить о роли бортезомиба в развитии ЛИПП [15, 22]. Преимущественно поражение печени развивалось в течение первого цикла химиотерапии и, как правило, повторялось при повторном лечении. Пациентам, получающим терапию бортезомибом, рекомендуется регулярно проводить мониторинг уровня печеночных ферментов в сыворотке крови [15, 19].

Точный механизм повреждения печени неизвестен. Бортезомиб метаболизируется в печени через СYP3A4,

и повреждение печени может быть связано с образованием токсичного промежуточного соединения. Возможно изменение токсичности бортезомиба вследствие межлекарственного взаимодействия с ингибиторами или индукторами СYP3A4 в печени. Перекрестная чувствительность бортезомиба и ингибиторов тирозинкиназы и ингибиторов протеасом, таких как карфилзомиб, изучена недостаточно [15, 19, 21].

В случае повышения уровня аминотрансфераз в сыворотке более 5 ВГН необходимо снизить дозу или временно прекратить прием препарата. При развитии тяжелого повреждения печени следует немедленно прекратить прием бортезомиба [15].

Иматиниб. Применение иматиниба ассоциировано с клинически значимым острым повреждением печени, сопровождающимся желтухой, хотя эти случаи редки [15, 22]. Манифестация симптоматики может варьировать от 6 дней до нескольких лет с момента начала лечения, но обычно она появляется в период 2–6 месяцев после начала лечения иматинибом. Тип поражения печени обычно гепатоцеллюлярный, хотя также сообщалось о холестатических и смешанных формах. Описаны случаи острой печеночной недостаточности и смерти, а также тяжелого хронического гепатита с развитием на его фоне цирроза печени. Иммуноаллергические признаки (сыпь, лихорадка и эозинофилия) встречаются нечасто, но у некоторых пациентов может наблюдаться незначительное повышение аутоантител. При длительном приеме иматиниба имеются сообщения о случаях возникновения хронического гепатита. Имеется положительный опыт улучшения состояния пациентов после терапии преднизолоном. При повторном введении препарата наблюдаются часты рецидивы симптоматики со стороны печени, хотя одновременный прием преднизолона может способствовать профилактике рецидив ЛИПП и, в некоторых случаях, это позволяет продолжить терапию, иматинибом, в том числе и у ряда пациентов с предшествующим тяжелым поражением печени.

Поражения печени на фоне иматиниба носит как правило иммунологически опосредованный характер [15, 19, 21].

Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов. Некоторые злокачественные новообразования, такие как рак молочной железы, рак эндометрия и предстательной железы, являются гормонозависимыми опухолями. Подавление активности гормонов (преимущественно половых) способствует замедлению и регрессированию опухоли [15, 19, 27].

Ципротерон. Прием ципротерона приводит к повышению уровня «печеночных» трансаминаз приблизительно у 10–14 % пациентов, несущему, как правило, временное и легкое течение, не требующее коррекции дозы [15, 22, 28]. При этом часто данный препарат вызывает клинически значимое ЛИПП, сопровождающееся желтухой. Время от начала приема препарата до манифестации клинических проявлений ЛИПП варьирует от нескольких месяцев до года, но обычно наступает в течение первых 3–6 месяцев. Тип повреждения печени почти всегда гепатоцеллюлярный с умеренным или заметным повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке крови и незначительны повышением ЩФ. Смешанный и холестатический тип повреждения печени на фоне приема ципротерона характеризуются благоприятным прогнозом, но описаны отдельные случаи тяжелого ЛИППХ, ассоциированные с приемом ципротерона, в том числе с летальным исходом. Имеется перекрестная чувствительность между ципротероном и другими антиандрогенами. Точный механизм ципротерон-ассоциированного ЛИПП неизвестен, но, по всей видимости, обусловлен реакциями идиосинкразии на его метаболиты [15, 22, 28].

Ралоксифен. В крупных предрегистрационных исследованиях частота повышения «печеночных» трансаминаз на фоне терапии ралоксифеном была менее 1 %. Кроме того, не сообщалось об эпизодах гепатита или поражения печени с клиническими проявлениями. Повышение уровня «печеночных» трансаминаз в сыворот-

ке крови во время терапии ралоксифеном возникает редко и, как правило, не требует снижения дозы препарата. Однако имеется несколько сообщений о случаях ЛИПП, ассоциированного с приемом ралоксифена, среднетяжелого течения, протекавших с желтухой. Перекрестной чувствительности с селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов или другими препаратами для лечения остеопороза не выявлено [15].

Описаны единичные случаи холестатического гепатита, возникшего через месяц после начала приема ралоксифена, который разрешился после прекращения лечения. Нарушение функции печени при этом сопровождалось легкими иммуноаллергическими проявлениями без формирования аутоантител [15].

Механизм ЛИПП на фоне терапии ралоксифеном неизвестен. Для своевременного выявления ранних признаков поражения печени рекомендуется проведение УЗИ или других методов визуализации. В случае развития клинически выраженного поражения печени, повторный прием ралоксифена не рекомендуется [15].

Тамоксифен. Прием тамоксифена ассоциирован с редкими случаями идиосинкразического ЛИПП с выраженными клиническими проявлениями, симптомы обычно возникали в течение первых 6 месяцев лечения данным препаратом, тип ЛИПП был различен – холестатический, смешанный или гепатоцеллюлярный [15, 22]. Иммуноаллергические признаки (лихорадка, сыпь, эозинофилия) встречаются редко, как и аутоантитела. Описаны случаи тяжелого ЛИПП на фоне приема тамоксифена, с признаками печеночной недостаточности, однако в большинстве случаев симптомы ЛИПП проходят самостоятельно и не требуют дополнительной коррекции. Точный механизм тамоксифен-индуцированного поражения печени неизвестен, но, по всей видимости, оно обусловлено идиосинкразическими реакциями на метаболиты препарата [15].

Леналидомид. Повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови у пациентов, принимающих леналидомид, наблюдается приблизительно

в 8–15 % случаев, преимущественно на фоне высоких доз ЛС. Как правило, это легкие нарушения функции печени, которые редко требуют отмены препарата [15, 22]. Тем не менее описаны случаи острого тяжелого повреждения печени, в том числе с развитием острой печеночной недостаточности и летальным исходом. Как правило, развитие острого патологического процесса отмечается у пациентов с предрасполагающими заболеваниями печени, например хроническими гепатитами В или С. Гистологическая картина у таких пациентов характеризуется гепатоцеллюлярным некрозом, сопровождающимся инфильтрацией воспалительными клетками и некоторых случаях синдромом исчезающих желчных протоков. Обычно патологические изменения развиваются от 1 до 8 недель после начала приема препарата, тип ЛИПП – гепатоцеллюлярный или холестатический. Иммуноаллергические и аутоиммунные проявления встречаются нечасто. Регресс клинической симптоматики отмечается в течение недели после прекращения приема препарата, хотя зафиксированы эпизоды и длительно персистирующей желтухи. Повторное назначение препарата возможно рассмотреть у пациентов с легкими формами ЛИПП при отсутствии альтернативных методов лечения при условии регулярного мониторинга функции печени и соблюдении иных мер профилактики. Механизм гепатотоксичности леналидомида до конца не изучен, однако он, по всей видимости, связан со снижением продукции ФНО- α , мощного воспалительного цитокина, который активирует Т-клетки и способствует воспалению, но также необходим для нормальной регенерации печени [15].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Диагностика ЛИППХ на фоне приема противоопухолевых ЛС может представлять определенные трудности из-за большого количества патологических состояний, которые потенциально могут приводить к развитию похожей симпто-

матики, а также неспецифического характера симптомов или их полного отсутствия.

Пациенты с ЛИППХ могут предъявлять жалобы утомляемость, слабость, повышение температуры тела, отсутствие аппетита, потерю массы тела, тошноту, рвоту, абдоминальную боль, зуд, кожную сыпь, желтуху (изменения цвета кожи и слизистых, кала, мочи), кровотечения различной локализации [10, 29].

При расспросе пациента рекомендуется уточнить аллергологический анамнез, наличие и отсутствие нежелательных реакций на ЛС, принимаемые пациентом, и биологически активные добавки (БАД), наличие предшествующей хронической патологии печени, сопутствующие заболевания и состояния, употребляет ли пациент алкоголь и если да, то как часто и в какой дозе, а также другие значимые для постановки диагноза особенности [10, 29, 30].

Во время объективного исследования необходимо оценить окрас и влажность кожных покровов на предмет желтушности, кровоизлияний, расчесов, отеков; провести перкуссию и пальпацию органов дыхательной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем [10, 29, 30]. В ряде случаев определяется псевдохирургическая симптоматика (боли в животе, лихорадка, желтуха, увеличенный желчный пузырь) [10, 29].

Лабораторная диагностика включает клинический анализ крови, мочи, биохимических показателей крови, коагулограмму, серологические исследования маркеров вирусных гепатитов [10, 29].

Инструментальная диагностика (УЗИ, либо КТ, либо МРТ органов брюшной полости, эндоскопическая ретроградная холангиография) рекомендуется для проведения дифференциальной диагностики с конкретными желчного протока либо злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной системы [10, 29].

Биопсия печени может быть рекомендована в случае подозрения на аутоиммунный гепатит с последующим проведением иммуносупрессивной терапии, при отсутствии положительной динамики на фоне отмены подо-

зреваемого ЛС; в случаях отсутствия снижения ЩФ более чем на 50 %, через 180 дней после развития холестатического типа ЛИПП после отмены подозреваемого ЛС [1, 3], а также тем пациентам, которым через полгода предполагается повторное применение подозреваемого ЛС [1, 4].

Для оценки причинно-следственной связи между приемом ЛС и ЛИППХ рекомендуется использование шкалы RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), оценивающей временной интервал между началом заболевания и началом применения ЛС, течение заболевания после отмены препарата, наличие специфических факторов риска, применение других потенциально гепатотоксических ЛС, исключение других причин заболевания печени, известную потенциальную гепатотоксичность предполагаемого препарата; реакцию на повторное применение предполагаемого препарата. Если в ЛИППХ подозреваются несколько препаратов, то данную шкалу следует использовать отдельно для каждого препарата [10, 29].

ЛИППХ – диагноз исключения, поэтому дифференциальную диагностику следует производить с большим количеством заболеваний: острый вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, синдром Бадда–Киари, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, желчекаменная болезнь, онкологические заболевания и др. [10, 29, 30].

Лечение ЛИППХ, вызванных приемом противоопухолевых средств

Главным общим принципом лечения ЛИПП, в том числе ЛИППХ, является немедленное прекращение введения или уменьшение дозировки в случае невозможности прекращения лечения ЛС, обладающих гепатотоксическим действием. Не рекомендуется повторное назначение ЛС, подозреваемых в развитии гепатотоксичности, особенно если имело место тяжелое нарушение функции печени (например, повышение печеночных ферментов более 5 ВГН, закон Хая либо развитие желтухи). Исключением

можно считать лишь невозможность проведения альтернативного лечения у пациентов, которые находятся в тяжелом, жизнеугрожающем состоянии. Если применение ЛС, которое обладает потенциальным гепатотоксическим действием, жизненно необходимо, для принятия решения о его отмене следует руководствоваться следующими уровнями биохимических маркеров:

- АЛТ или АСТ сыворотки > 8 ВГН;
- АЛТ или АСТ > 5 ВГН длительно 2 недели и более;
- АЛТ или АСТ > 3 ВГН, билирубин > 2 ВГН или МНО > 1,5;
- АЛТ или АСТ > 3 ВГН, в совокупности с прогрессирующей слабостью, усталостью, симптомами желудочно-кишечной диспепсии и (или) повышенным процентом эозинофилов (> 5 %) [10].

О случаях тяжелого ЛИПП следует обязательно сообщать в центр трансплантации печени для принятия решения об оперативном лечении [29].

Для медикаментозной терапии ЛИППХ, ассоциированных с приемом противоопухолевых средств, применяются ЛС из группы гепатопротекторов: N-ацетилцистеин (NAC), бицикллол, левокарнитин, холестирамин, а также глицирризин, глюкокортикостероиды, силимарин, S-аденозилметионин, L-орнитина L-аспартат (LOLA), урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды и др. [10, 29].

В настоящее время на рынке Российской Федерации зарегистрирован лекарственный препарат, по своей структуре принципиально отличающийся от других представителей данной группы, – Гептронг® (не имеет международного непатентованного наименования; ООО «КсеалМед»). Лекарственный препарат представляет собой раствор низкомолекулярных сахаров, полученных из меда (Н-пентоза, глюкоза, сахароза, манноза, галактоза, фруктоза, лактоза) и может применяться в составе комплексной терапии для лечения не только лекарственных и токсических поражений печений, но также неалкогольного стеатогепатита, алкогольной болезни печени и циррозов печени в стадии компенсации и субкомпенсации [19, 31, 32].

Механизм действия Гептронга® до конца не изучен. Наблюдаемые положительные эффекты со стороны печени, клинически проявляющиеся снижением уровней АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, а также снижением воспалительной активности, подтвержденной результатами морфологических исследований (биопсия печени) в ходе II и III фаз клинических исследований, по всей видимости, обусловлены антиоксидантной активностью и способностью к стабилизации и уменьшению проницаемости мембран гепатоцитов, подавлением активности 5-липоксигеназы, снижением синтеза лейкотриена В₄, интерлейкина-1, интерлейкина-6, являющихся провоспалительными цитокинами [31, 32]. Также было показано, что Гептронг® за счет способности пентозных сахаров проникать внутрь клетки запускает процессы репарации внутри гепатоцитов за счет возобновления репликации ДНК без помощи затравки (короткого участка РНК) посредством «мостика» из пентозных сахаров [31, 32].

Препарат активирует антиоксидантную функцию печени, улучшает ее белок- и липидосинтезирующую функцию. Гептронг® нивелирует процессы воспаления в печени, тем самым уменьшая выраженность клинических проявлений холестаза (ускорение разрешения желтухи, нормализации уровня билирубина и ЩФ в сыворотке крови), диспепсии, а также астеновегетативного и цитолитического синдромов [31, 32].

При ЛИПП рекомендована следующая схема введения Гептронга®: внутримышечное введение препарата по 6 мл в первые 6 дней с дальнейшим уменьшением дозы до 3 мл. Длительность терапии определяется индивидуально, но обычно достижение клинической ремиссии наступает в течение 3 недель лечения [31, 32]. В большинстве случаев Гептронг® хорошо переносится, редко препарат может вызывать бессонницу и повышение аппетита [19].

Профилактика ЛИППХ, вызванных приемом противоопухолевых средств

Универсальных мер профилактики ЛИППХ, вызванных приемом противоопухолевых средств, нет. Для

этой цели возможно рекомендовать проведение следующих мероприятий [10, 29, 33]:

- точное следование предписаниям инструкции по медицинскому применению ЛС (особенно в аспекте режима дозирования и кратности их введения);
- учитывать возможные взаимодействия между ЛС, повышающие риск развития ЛИППХ;
- избегать полипрагмазии и, по возможности, оптимизировать количество принимаемых пациентом ЛС;
- регулярно осуществлять контроль уровней биохимических маркеров функции печени в сыворотке крови (ЩФ, ГГТ, АСТ, АЛТ).
- в случае высоких рисков развития ЛИПП проводить анализ полиморфизма генов ферментных систем, участвующих в метаболизме ЛС, обладающих высокой гепатотоксичностью.

Также при назначении ЛС, имеющих высокий риск развития реакций гепатотоксичности, возможно профилактическое назначение различных препаратов-гепатопротекторов [29]. Выбор конкретного ЛС – гепатопротектора базируется на степени тяжести ЛИПП, его типе, фармакокинетических и фармакодинамических характеристиках подозреваемого ЛС. Уникальная структура, механизм действия и плейотропные эффекты Гептронга® делают его одним из препаратов выбора комплексного лечения ЛИПП, в том числе ЛИППХ, ассоциированных с приемом противоопухолевых ЛС [19, 31, 32].

Заключение

Таким образом, ЛИППХ, вызванное приемом противоопухолевых средств, – нередкое осложнение фармакотерапии, которое может возникать на фоне приема любого препарата для лечения злокачественных новообразований. Своевременное выявление и коррекция поражения печени путем назначения комплекс-

ной терапии будут способствовать улучшению состояния пациента и профилактике развития дальнейших осложнений.

Работа выполнена без спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Список литературы

1. Yu YC, Mao YM, Chen CW, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int*. 2017; 11 (3): 221–241. DOI: 10.1007/s12072-017-9793-2.
2. Hillman L, Gottfried M, Whitsett M, et al. Clinical Features and Outcomes of Complementary and Alternative Medicine Induced Acute Liver Failure and Injury [published correction appears in *Am J Gastroenterol*. 2016 Oct; 111 (10): 1504]. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111 (7): 958–965. DOI: 10.1038/ajg.2016.114.
3. Галимова С. Ф. Лекарственные поражения печени (часть I). *Трансплантология*. 2011. № 1. С. 13–22.
4. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109 (7): 950–967. DOI: 10.1038/ajg.2014.131.
5. Leone A, Nie A, Brandon Parker J, et al. Oxidative stress/reactive metabolite gene expression signature in rat liver detects idiosyncratic hepatotoxicants. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014; 275 (3): 189–197. DOI: 10.1016/j.taap.2014.01.017.
6. Lo Re V 3rd, Haynes K, Forde KA, et al. Risk of Acute Liver Failure in Patients With Drug-Induced Liver Injury: Evaluation of Hy's Law and a New Prognostic Model. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13 (13): 2360–2368. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.020.
7. Bunchornatavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37 (1): 3–17. DOI: 10.1111/apt.12109.
8. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002; 137 (12): 947–954. DOI: 10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007.
9. Björnsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2014; 34 (2): 115–122. DOI: 10.1055/s-0034-1375953.
10. Лазебник А. Б., Голованова Е. В., Хлынова О. В., Алексеенко С. А., Арямкина О. Л., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Барановский А. Ю., Бондаренко О. А., Варганова А. Н., Волкова Т. В., Воложанина Л. Г., Волчерогский И. А., Демичева Т. П., Долгушина А. И., Маев И. В., Минушкин О. Н., Райхельсон К. Л., Смирнова Е. Н., Тарасова А. В., Цыганова Ю. В. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174 (2): 29–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54.
11. Laura Morales M., Natalia Vélez L., Octavio Germán Muñoz M. Hepatotoxicity: A Drug-Induced Cholestatic Pattern. *Rev Col Gastroenterol*. 2016; 31 (1): 34–45.
12. Bhamidimarri KR, Schiff E. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2013; 17 (4): 519–vii. DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.015.
13. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (44): 6774–6785. DOI: 10.3748/wjg.14.6774.
14. Райхельсон К. Л., Пальгова А. К., Кондрашина Э. А., Марченко Н. В., Барановский А. Ю. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей. СПб. 2017. 116 с.
15. LiverTox® – ресурс для специалистов практического здравоохранения по вопросам ле-

карственного поражения печени. Available at: <https://livertox.nih.gov/Phenotypes/Lact.html> (дата обращения: 10.09.2020).

16. James E. Tisdale, Douglas A. Miller. *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. Am J Pharm Educ. 2018. 3rd edition. ISBN: 978-1-58528-530-3.
17. Журнал «Новости GMP». Available at: <https://gmpnews.ru/2019/09/dsm-group-predstavlyaet-obzor-gospitalnykh-zakupok-zai-polugodie-2019-goda/> (дата обращения: 10.09.2020).
18. Д. Б. Корман. Противоопухолевые препараты, применяемые для лечения злокачественных опухолей органов пищеварения: механизмы действия и фармакокинетика. Available at: <http://www.oncology.ru/cathedra/lecture/lec/08.pdf> (дата обращения: 10.09.2020).
19. Государственный реестр лекарственных средств. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 10.09.2020).
20. Grigorian A, O'Brien CB. Hepatotoxicity Secondary to Chemotherapy. *J Clin Transl Hepatol*. 2014; 2 (2): 95–102. DOI: 10.14218/JCTH.2014.00011.
21. Информационный ресурс для специалистов практического здравоохранения Drugbank. Available at: <https://www.drugbank.ca> (дата обращения: 10.09.2020).
22. Информационный ресурс Vigiaccess™ по вопросам нежелательных реакций, собранным в международной базе данных нежелательных реакций VigiBase®. Available at: <http://www.vigiaccess.org> (дата обращения: 10.09.2020).
23. Dixit S, Hingorani M, Afzal P, Campbell AP. Temozolomide induced liver injury. *Acta Neurol Belg*. 2011; 111 (3): 249–251.
24. Björnsson ES, Gu J, Kleiner DE, et al. Azathioprine and 6-Mercaptopurine-induced Liver Injury: Clinical Features and Outcomes. *J Clin Gastroenterol*. 2017; 51 (1): 63–69. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000568.
25. Robinson K, Lambiasi L, Li J, Monteiro C, Schiff M. Fatal cholestatic liver failure associated with gemcitabine therapy. *Dig Dis Sci*. 2003; 48 (9): 1804–1808. DOI: 10.1023/a:1025415616592.
26. Kannaiyan R, Mahadevan D. A comprehensive review of protein kinase inhibitors for cancer therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018; 18 (12): 1249–1270. DOI: 10.1080/14737140.2018.1527688.
27. Peddi PF. Hormone receptor positive breast cancer: state of the art. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018; 30 (1): 51–54. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000424.
28. Bessone F, Lucena MI, Roma MG, et al. Cyproterone acetate induces a wide spectrum of acute liver damage including corticosteroid-responsive hepatitis: report of 22 cases. *Liver Int*. 2016; 36 (2): 302–310. DOI: 10.1111/liv.12899.
29. Ивашкин В. Т., Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Пальгова А. К., Маевская М. В., Кондрашина Э. А. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29 (1): 101–31 <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
30. Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Переверзев А. П., Кочетков А. И., Остроумова Т. М., Клепикова М. В., Аляудинова И. А., Голобородова И. В. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека*. 2020; 27 (6): 113–126. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>
31. Информационный ресурс для специалистов здравоохранения «Vidal». Available at: https://www.vidal.ru/drugs/geptrong_24139 (дата обращения: 10.09.2020).
32. Официальный сайт препарата Гептронг. Available at: <https://www.geptrong.com/geptrong/> (дата обращения: 10.09.2020).
33. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel; Chair; Panel members; EASL Governing Board representative; EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019; 70 (6): 1222–1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.

Для цитирования: Переверзев А. П., Остроумова О. Д. Противоопухолевые ЛС и лекарственно-индуцированные поражения печени с холестазом. *Медицинский алфавит*. 2020; (19): 47–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-47-54>.

For citation: Pereverzev A. P., Ostroumova O. D. Antineoplastic drugs and drug-induced liver damage with cholestasis. *Medical alphabet*. 2020; (19): 47–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-47-54>.

