

Демидов Д.А.^{1,2}, Демидов С.М.^{1,2}, Абунагимов В.М.³, Ноздрина А.В.¹, Лан С.А.^{1,2}

Лекарственные поражения печени при проведении цитостатической терапии пациенток с раком молочной железы

1 - ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург; 2 - Муниципальное автономное учреждение городская клиническая больница № 40, г. Екатеринбург; 3 - Окружная клиническая больница, г. Сургут

Demidov S.M., Lan S.A., Abunagimov V.M., Nozdrina A.V., Demidov D.A.

Drugs during the risk of liver cytostatic therapy patients with breast cancer

Резюме

Все цитостатические препараты в большей или меньшей степени токсичны для гепатоцитов. Гепатотоксичность является актуальным фактором, снижающим качество жизни и возможность использования адекватных доз цитостатиков у пациенток с раком молочной железы. Частота её встречаемости в отделении онкомаммологии МАУ ГКБ № 40 – 61% (90 из 146 женщин). Наиболее часто встречающаяся степень гепатотоксичности: АЛТ (I – 68,8%, II – 17,7%), АСТ (I – 55,5%, II – 10%). Гепатотоксическое действие лекарственных препаратов требует контроля и коррекции и выявленные нами степени гепатотоксичности указывают на то, что лекарственные поражения печени — одна из важнейших проблем.

Ключевые слова: лекарственная гепатотоксичность, химиотерапия, рак молочной железы

Summary

All cytotoxic drugs to a greater or lesser extent toxic to hepatocytes. Hepatotoxicity is a relevant factor that reduces the quality of life and the use of adequate doses of cytostatics in patients with breast cancer, the incidence of micro albuminuria in office oncomammology GKB № 40 - 61% (90 of 146 women). The most common extent of hepatotoxicity: ALT (I - 68, 8%, II - 17, 7 %), AST (I - 55, 5%, II - 10%). The hepatotoxic action of medicinal preparations requires control, correction, and the degrees of hepatotoxicity exposed by us specify on that medicinal defeats of liver — one of major problems.

Keywords: drug hepatotoxicity, chemotherapy, breast cancer

Введение

Возникновение гепатотоксичности (ГТ), особенно в условиях агрессивных режимов терапии, применяемых, в частности, в современной онкологии, опасно для жизни пациентов и вынуждает врача корректировать схемы химиотерапии или полностью прекращать лечение, что существенно снижает эффективность противоопухолевой терапии [1]. Пациенты с онкологическими заболеваниями принимают большое количество лекарственных средств, что затрудняет возможность выделить препарат, непосредственно вызвавший лекарственную ГТ [1]. В Западной Европе острые лекарственные гепатиты составляют 15–20 % молниеносных гепатитов, в Японии — 10 %, в России — 5 % [2].

При проведении комбинированной химиотерапии ГТ отмечается в 15% случаев и может быть обусловлена повреждением паренхиматозных клеток с жировой дистрофией, развитием гепатоцеллюлярного некроза или фиброза, протоковыми нарушениями с холестазом [3]. Более часто они проявляются у пациентов с синдромом Жильбера,

перенесших гепатит, имеющих незначительное повышение активности АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, уровня билирубина [3]. Гепатотоксический эффект противоопухолевых препаратов включает: нарушение метаболических процессов в гепатоцитах, активацию и распад большинства противоопухолевых лекарственных препаратов, нарушение гомеостаза, накопление токсических продуктов обмена, негативное влияние на течение биохимических процессов, обострение ранее имевшихся гепатоцеллюлярных нарушений, возникновение серьезных побочных эффектов химиотерапии [4]. В зависимости от вида повреждения, продолжительности и интенсивности повреждающего воздействия выделены многочисленные морфологические варианты лекарственных поражений печени: острый гепатоцеллюлярный гепатит, острый холестатический гепатит, смешанный гепатит [5]. 001; 6; 162-176

Цит. по: National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria, Vers.2.0. - 1999. [Http://ctep.info.nih.gov](http://ctep.info.nih.gov)

Таблица 1. Общие критерии гепатотоксичности

Параметр	Степени ГТ			
	I	II	III	IV
Щелочная фосфатаза	<2,5 раз выше нормы	2,5-5 раз выше нормы	> 5-20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
Билирубин	1,5 раз выше нормы	>1,5-3 раз выше нормы	> 3-10 раз выше нормы	> 10 раз выше нормы
АСТ	<2,5 раз выше нормы	2,5-5 раз выше нормы	> 5-20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
АЛТ	<2,5 раз выше нормы	2,5-5 раз выше нормы	> 5-20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)	<2,5 раз выше нормы	> 2,5-5 раз выше нормы	> 5-20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
Гипоальбуминемия	> 3 г / дл	3-2 г / дл	< 2 г / дл	-
Портальный кровоток	Норма	Снижен	Реверсивный ретроградный кровоток	-

Цель исследования - оценить частоту и динамику повышения трансаминаз (АсАТ, АлАТ) при проведении химиотерапии у пациенток с раком молочной железы. Выявить наиболее встречаемые степени гепатотоксичности

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ биохимических показателей крови (трансаминаз – АсАТ, АлАТ, билирубин) у 146 больных РМЖ в период с 01. 01.2012 г. по 01.01.2013 г. на базе городского маммологического центра г.Екатеринбурга МАУГКБ № 40. Общее количество курсов проведенной химиотерапии 880: CMF (132), AC (88), CAF (175), Герцептин (133), Герцептин/FINHER (45), Таксаны (132), Винкаалкалоиды (70), Комплексные соединения платины (105). Возраст пациенток составил – 42±5,7 лет. Пациентки были обследованы согласно стандартам: маммография, ультразвуковое исследование молочных желез, морфологическая верификация (цитологическое и гистологическое исследование). Распространенность заболевания укладывалась в рамки I-III стадий. Всем пациенткам проведено комплексное лечение РМЖ согласно стадии. В состав комплексного лечения входят: хирургический метод, химиотерапия, лучевая терапия. Хирургический метод включает: мастэктомию по Маддену, радикальную резекцию. Лучевое лечение заключалось в дистанционной гамма или мегавольтной терапии. Суммарная очаговая доза на основании молочной железы составляла 60 Гр, на зоны регионарного лимфооттока 45–48 Гр. Химиотерапия проводилась в неoadъювантном и адъювантном режимах. Расчет производился на длительность лечения 6 месяцев, которое включает 6-8 курсов. Наиболее часто применялись схемы комбинированной химиотерапии: таксаны (паклитаксел – 175 мг/м² в еженедельном режиме, доцетаксел – 100 мг/м² в режиме 3 недели интервал), CAF (циклофосфамид -500 мг/м², доксорубин 50 мг/м², фторурацил 500 мг/м²) - повторение цикла каждые 3 недели, AC (доксорубин -60 мг/м²,

циклофосфамид – 500 мг/м²) – повторение цикла каждые 14-21 день, CMF (циклофосфамид – 100 мг/м² № 14, метотрексат 50 мг/м², фторурацил 500 мг/м²) – повторение цикла каждые 2-3 недели. Трастузумаб - годовой протокол (нагрузочная доза 8 мг/кг, поддерживающая доза – 6 мг/кг 1 раз в 21 день), протокол FINHER (нагрузочная доза 4 мг/кг №1, поддерживающая доза – 2 мг/кг 1 раз в 7 дней №9), винкаалкалоиды (винорельбин – 30 мг/м² еженедельно). До и во время проведения химиотерапии всем пациенткам было проведено биохимическое исследование крови (АлАТ, АсАТ, билирубин общий, билирубин прямой, билирубин непрямой) и клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, цветовой показатель, гематокрит, тромбоциты, лейкоциты, миелоциты, палочкоядерные нейтрофилы, сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы, СОЭ). Всем пациенткам имеющим лекарственную гепатотоксичность проводилась коррекция гепатопротекторами в терапевтических дозах следующими препаратами – ремаксол, гептрал, фосфоглиф, эссенциале форте.

Результаты и обсуждение

Всего, как отмечалось, в исследование включено 146 пациенток. У всех пациенток, включенных в исследование наблюдалась биохимическая картина печеночной дисфункции. Прежде всего это проявлялось увеличением обследуемых основных маркеров: повышение активности ферментов АлАТ, АсАТ, гипербилирубинемия. Получены следующие результаты-по данным АлАТ: I степень – 62 человека, II степень - 16 человек, III степень – 5 человек, IV степень – 1 человек. По данным АсАТ: I степень – 50 человек, II степень – 9 человек, III степень – 2 человека, IV степень – 0. Наиболее часто встречающаяся степень гепатотоксичности: АЛТ (I – 68,8%, II-17,7%), АСТ (I – 55,5%, II – 10 %). (Таблица 2 Рис.2,3)

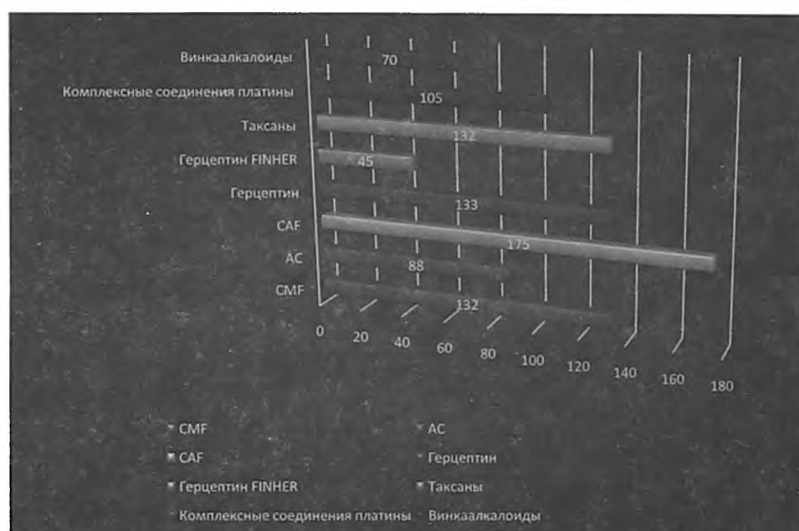


Рис.1. Показатели использования схем лечения.

Таблица 2. Структура гепатотоксичности по степеням после проведения шести курсов химиотерапии.

Всего (90)	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
АЛТ	62 (68,8%)	16 (17,7%)	5 (5,5 %)	1 (1,1%)
АсАТ	50 (55,5%)	9 (10%)	2 (2,2 %)	0

Рис 2. Частота повышения АЛТ.

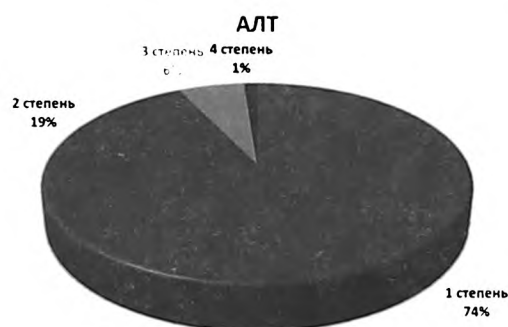
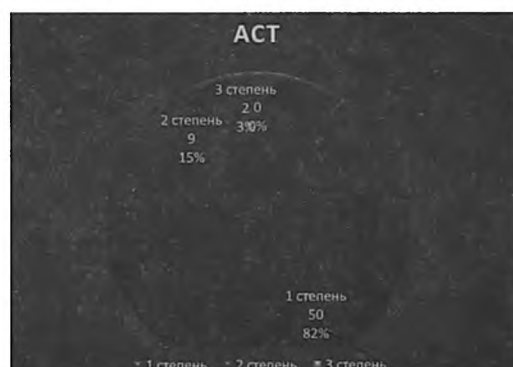


Рис 3. Частота повышения АсАТ.



Выводы

1. Частота встречаемости гепатотоксичности – 61% (90 из 146 женщин), что является актуальным фактором, снижающим качество жизни и возможность использования адекватных доз цитостатиков у пациенток с раком молочной железы,

2. Наиболее часто встречающаяся степень гепатотоксичности: АЛТ(I – 68,8%, II-17,7%), АСТ (I – 55,5%, II – 10 %).■

Демидов Д.А. – к.м.н. ассистент кафедры онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Миасского РФ, врач отделения онкомаммологии МАУ ГКБ 40г. Екатеринбург; *Демидов С.М.* – д.м.н. профессор, заведующий кафедрой онкологии и медицинской ра-

диологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Миасского РФ, заведующий отделением онкомаммологии МАУ ГКБ 40, г. Екатеринбург; *Абулгизов В.М.* – заведующий онкологическим отделением БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры окружная клиническая больница ХМАО-Югра, Тюменская обл., г. Сургут; *Наздрин А.В.* – студентка 6-й курс лечебно-профилактического факультета ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Миасского РФ, г. Екатеринбург; *Лан С.А.* – заведующая кабинетом внутривенного фармакологического контроля МАУ ГКБ 40, лаборант кафедры онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Миасского РФ, г. Екатеринбург.; Автор, ответственный за переписку Демидов Д.А. г. Екатеринбург 620102 ул. Волгоградская 189, телефон 8(343)2669751 e-mail: p18193@gmail.com.

Литература:

1. Актуальные и дискуссионные вопросы лекарственной гепатотоксичности в онкологии. Режим доступа: <http://eftj.ru/arhiv/2013/6/87.pdf>.
2. А.И. Хазанов, С.П., Плюснин А.П., Васильев. Клинические особенности острых лекарственных гепатитов. Режим доступа: <http://www.gastro-j.ru/article/15-klinicheskie-osobennosti-ostryih-lekarstvennyih-gepatitov/>.
3. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний/ Под ред. Н.И. Переводчиковой – 3-е изд./ доп и пер.- М.: Практическая медицина, 2011. – 512с.
4. Lorient Y. et al, Nat. Clin. Pract. Oncol. – 2008
5. Larrey D. Drug-induced liver diseases. J 6. Hepatol 2000; 32:77–88.