

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
"Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова"
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4
Отделение противоопухолевой терапии
тел.отделения
Заведующий д.м.н. Хохлова С.В.

Телефон: (495) 438-8507
Факс: (495) 438-8507



ОТЧЕТ

По использованию лекарственного препарата «ГЕПТРОНГ»

Цель:

Оценить эффективность препарата «Гептронг» у онкологических пациентов (в том числе беременных; с хроническими заболеваниями печени; перенесших большие хирургические вмешательства; пациентов после ранее проведенной лучевой терапии), получавших противоопухолевую лекарственную терапию с препаратами различной гепатотоксичности.

Методы:

Препарат «Гептронг» назначался в дозе 6мл\сутки в\м, в течение 5-ти дней, начиная с 1-го дня противоопухолевого лечения, далее в дозе 3мл\сутки в течение 10 дней, курс повторялся после цикла химиотерапии. Контроль динамики биохимических показателей оценивался каждые 7 дней, и перед каждым курсом химиотерапии.

Актуальность проблемы:

Гепатотоксичность — это повреждение печени, вызванное чужеродными веществами (ксенобиотиками). Частным случаем гепатотоксичности является лекарственное поражение печени (ЛПП) — повреждение, вызванное приёмом лекарственных препаратов. Клинические проявления ЛПП могут быть представлены как острым, так и хроническим поражением печени, а по тяжести варьировать от бессимптомного повышения печёночных аминотрансфераз до развития фульминантной печёночной недостаточности. Отличительной особенностью подавляющего большинства препаратов, применяемых в химиотерапии онкологических заболеваний, является их

исходная цитотоксичность. Это в значительной степени определяет гепатотоксический потенциал противоопухолевых препаратов, принимая во внимание центральную роль печени в их метаболизме.

Существуют факторы риска ЛПП определяемые организмом: пожилой возраст, женский пол, беременность, генетическая предрасположенность, фоновые заболевания печени, особенности иммунного статуса, сопутствующие системные заболевания, количество принимаемых препаратов, пищевые факторы. Так же существуют факторы определяемые препаратом: суточная доза, метаболический профиль, риск взаимодействия с другими препаратами (особенно при полипрагмазии), липосомальные препараты.

По клинико-морфологической картине выделяют следующие формы ЛПП: Гепатоцеллюлярные (цитолитические) поражения печени, холестатические поражения печени, смешанный тип поражения, сосудистые поражение печени, лекарственно индуцированный стеатоз/стеатогепатит, гранулематозный тип поражения

Пациенты с онкологическими заболеваниями помимо противоопухолевой терапии получают ряд лекарственных препаратов, направленных на коррекцию осложнений химиотерапии и лечение сопутствующих заболеваний (обезболивающие, противорвотные, противосудорожные и т.д.), что повышает риск лекарственных взаимодействий. Наиболее важен фармакокинетический тип взаимодействия — когда один препарат влияет на абсорбцию, распределение, метаболизм или экскрецию другого препарата. Поскольку большинство лекарственных препаратов метаболизируются при участии системы цитохромов P450, а определённые лекарственные вещества могут быть индукторами или ингибиторы цитохромов данной системы, риск развития нежелательных явлений возрастает.

Спектр клинических проявлений ЛПП варьирует от бессимптомного повышения печёночных аминотрансфераз до развития желтухи, холестаза, обструкции синусоидов, прогрессирования фиброза и развития фульминантной печёночной недостаточности. Тщательный анализ всех факторов риска, контроль сопутствующих заболеваний, подбор оптимальной терапии позволяет снизить вероятность возникновения ЛПП. Однако в большинстве случаев повреждение печени протекает по механизму идиосинкразии, что в значительной степени затрудняет оценку риска его развития.

Лекарственно-индуцированный стеатоз морфологически может быть представлен как крупнокапельной, так и мелкокапельной жировой инфильтрацией гепатоцитов. Поражение развивается в результате нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях. Клинически стеатоз протекает бессимптомно и может быть выявлен с помощью лучевых методов диагностики. Присоединение воспалительной реакции ведёт к лекарственно-индуцированному стеатогепатиту, который характеризуется повышением уровня печёночных аминотрансфераз и может приводить к развитию фиброза и цирроза печени. Важным аспектом снижения риска развития ЛПП является обследование пациента с целью исключения существующей патологии печени до назначения противоопухолевой химиотерапии. При выявлении фонового заболевания печени необходимо определить его значение для жизненного прогноза больного, возможность

проведения противоопухолевой химиотерапии. Нарушение функции печени влияет на фармакокинетику и фармакодинамику многих химиопрепаратов.

Материалы:

В анализ включено 40 пациенток проходивших лечение в отделении. Характеристика больных представлена в таблице.

Число больных	40
Возраст, медиана (годы)	53 (39-72)
Состояние по шкале ECOG до начала ХТ	0-1
Диагнозы:	
Рак яичников	15 (37,5%)
Рак молочной железы	15 (37,5%)
Рак шейки матки	4 (10%)
Рак тела матки	4 (10%)
Особая группа пациентов - рак и беременность	2 (5%)
Пациенты после операции	25 (63%)
Пациенты до операции	11 (27%)
Пациенты после лучевой терапии	4 (10%)
Пациенты с хроническим вирусным гепатитом С	1 (2,5%)

В наблюдение было включено 40 пациенток с разными характеристиками:

15 (37,5%) пациенток с диагнозом рак яичников, после расширенных циторедуктивных полостных операции, получавших химиотерапию препаратами паклитаксел и карбоплатин. 7 (17,5%) пациенток получали внутривенный режим по схеме паклитаксел 175мг/м², карбоплатин АUC 6 в/в капельно, курс 21 день, 6 курсов, и 8 (20%) пациенток получали внутривенный режим паклитаксел 135 мг/м² в/в в 1й день, карбоплатин АUC6 внутривенно на 2й день, паклитаксел 60 мг/м² внутривенно на 8й день каждые 3 нед, 6 курсов; у одной из пациенток отмечался хронический вирусный гепатит С, в стадии ремиссии.

4 (10%) пациентки с диагнозом рак тела матки после лапароскопических операций получали режим паклитаксел 175мг/м², карбоплатин АUC 6 в/в капельно курс 21 день, 6 курсов.

4 (10%) пациентки с диагнозом рак шейки матки, после лучевой терапии в анамнезе, получали режим химиотерапии паклитаксел 175мг/м², цисплатин 75мг/м² в/в капельно курс 21 день, 6 курсов

15 (37,5%) пациенток с диагнозом рак молочной железы, 2 из них рак на фоне беременности, получали химиотерапию по схеме доксорубин 60 мг/м² в/в в 1й день, циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла. 12 введений паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно.

Пациентки были включены в наблюдение после регистрации повышения печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) выше 2-3 норм (АЛТ 0-40 Ед\л, АСТ 0-40 Ед\л), максимальное повышение было до 250 ед/л АЛТ и 270 ед/л АСТ. У пациентки с хроническим гепатитом С отмечалось изначальное повышение АЛТ и АСТ до 60 и 75 ед/л соответственно.

Ниже представлены графики динамики снижения АЛТ и АСТ соответственно.

Риск 1. АЛТ



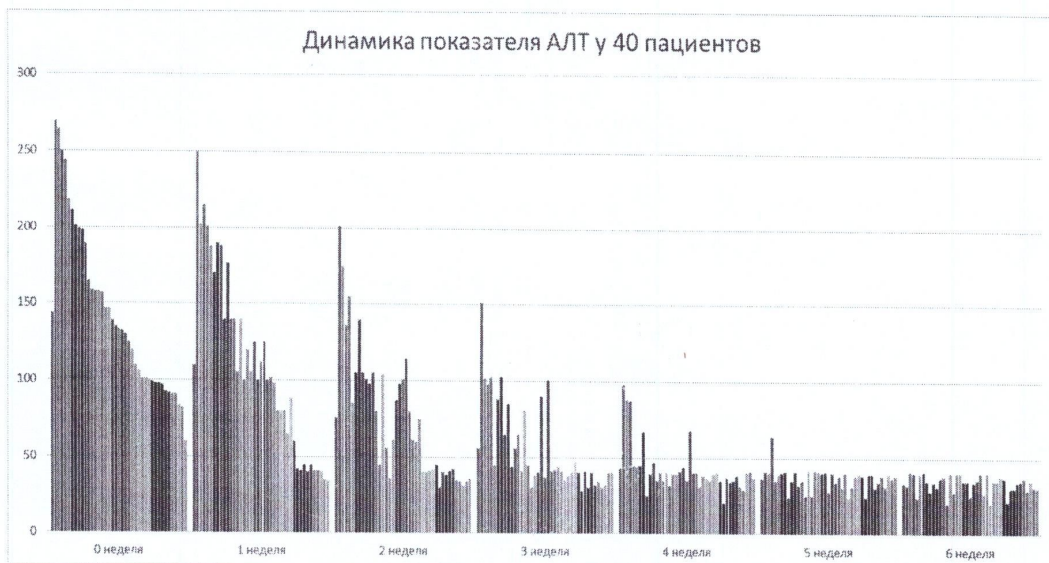
На данном рисунке представлены динамика снижения АЛТ, пациенты разделены по группам в соответствии с уровнями повышения АЛТ.

Рис. 2 АЛТ



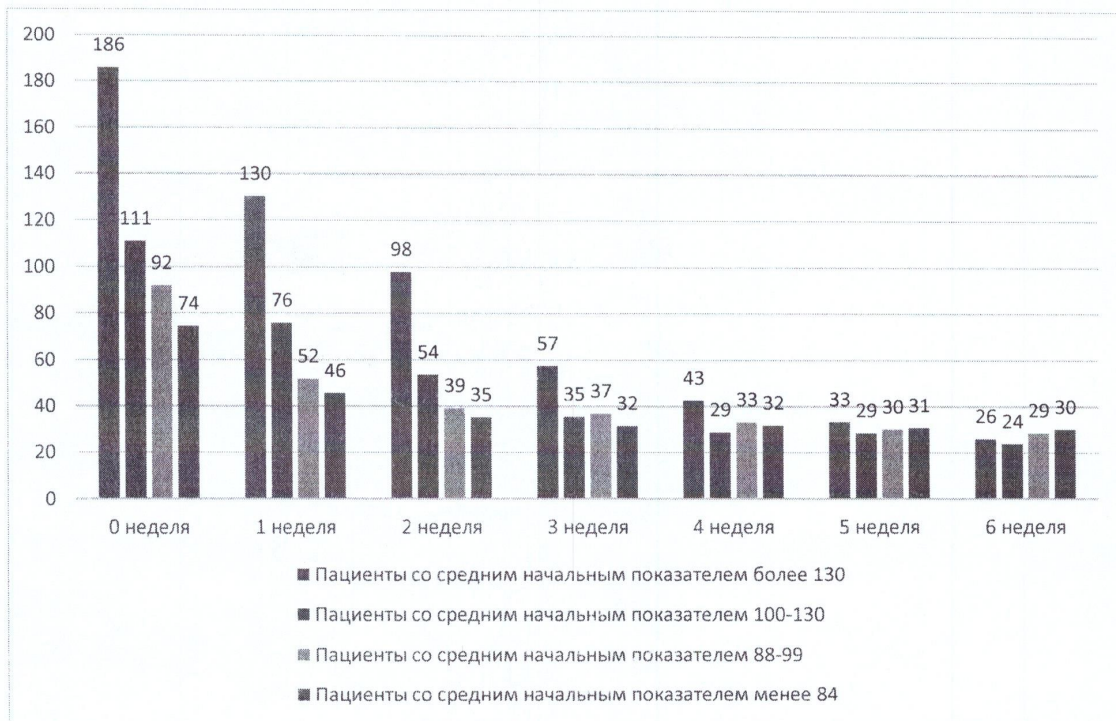
На данном рисунке представлена динамика снижения АЛТ, взято среднее значения по 40 пациентам.

Риск. 3 АЛТ



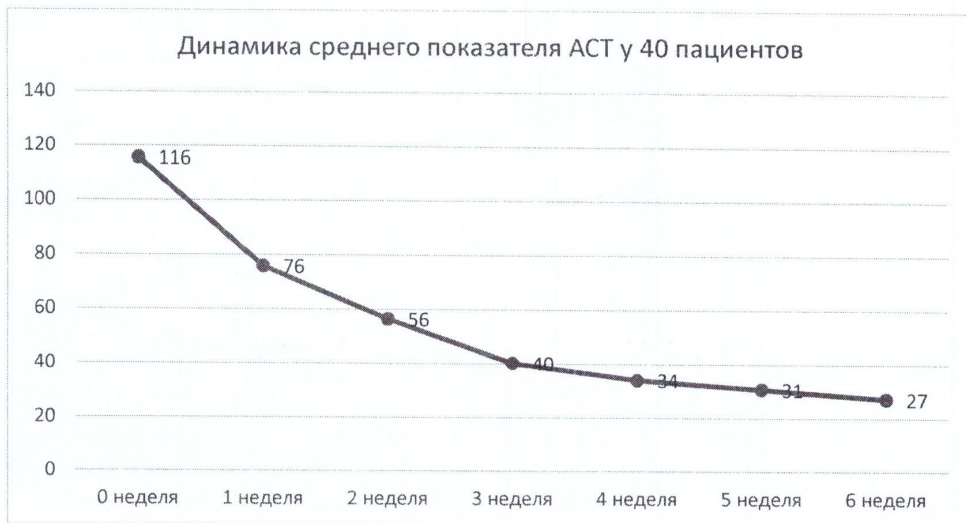
На данном рисунке представлена диаграмма динамики снижения АЛТ по каждому пациенту.

Рис. 4 АСТ



На данном рисунке представлены динамика снижения АСТ, пациенты разделены по группам в соответствии с уровнями повышения АСТ.

Рис. 5 АСТ



На данном рисунке представлены динамика снижения АСТ, взято среднее значения по 40 пациентам.

Рис. 6 АСТ



На данном рисунке представлена диаграмма динамики снижения АСТ по каждому пациенту.

Пациенткам назначался «Гептронг» в дозе 6мл/сутки в/м, в течение 5-ти дней, начиная с 1-го дня противоопухолевого лечения, далее в дозе 3мл/сутки в течение 10 дней. Контроль динамики биохимических показателей оценивался каждые 7 дней, и перед каждым курсом химиотерапии. Нормализация показателей печеночных ферментов наступила через 2-6 недель. Далее пациенты продолжили получать препарат профилактически до конца лечения. Повторных подъемов ферментов не зарегистрировано.

Выводы:

На основании полученных данных препарат «Гептронг» может быть рекомендован к применению в клинической практике с целью профилактики и терапии печеночной токсичности на фоне химиотерапии. Особенно в следующих группах пациентов: после обширных полостных операций, после лучевой терапии, после внутривенных введений химиопрепаратов, у пациенток на фоне беременности.

Аллергических реакций не было отмечено. Препарат переносился без побочных эффектов, также отмечено улучшение общего самочувствия на фоне лечения.

Применение препарат «Гептронг» является одним из факторов улучшения соматического состояния пациентов и позволяет не прерывать курсы химиотерапии.

Учитывая наблюдаемую положительную динамику, препарат «Гептронг» может быть рекомендован к дальнейшему применению в клинической практике с целью снижения гепатотоксичности противоопухолевых препаратов и улучшения соматического состояния пациентов.

Врач-химиотерапевт



Заркуа Варлам Тенгизович

