

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЕМЕТИОНИНА ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, Н.Ю. Николенко  
ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом  
Департамента здравоохранения города Москвы»

### THE EFFECTIVENESS OF ADEMETIONINE WHEN THE DRUG TO LIVER DAMAGE ON THE BACKGROUND OF ANTI-TB CHEMOTHERAPY

D.A. Ivanova, S.E. Borisov, N.Yu. Nikolenko

Развитие лекарственного поражения печени (ЛПП) при проведении противотуберкулезной химиотерапии ведет к длительным перерывам в лечении, ухудшает прогноз. Необходимо совершенствование методов коррекции, позволяющих добиться более быстрого восстановления функции печени, и возобновление химиотерапии при развитии ЛПП. С целью оценки эффективности адеметионина при коррекции ЛПП у впервые выявленных больных туберкулезом в ходе ретроспективного исследования сравнили сроки нормализации печеночных ферментов в группах пациентов, получавших только базисную терапию (30 чел.) и адеметионин (800 мг/сут внутривенно в течение 10–14 дней) на фоне базисной терапии (40 чел.). Введение данного препарата в 2,25 раза (95%ДИ 1,18–4,29) повышало вероятность необходимого снижения трансаминаз ( $< 2N$ ) и возобновления противотуберкулезной химиотерапии к 14-му дню наблюдения по сравнению с пассивной тактикой (только базисной терапией), что показывает целесообразность применения препарата при ЛПП у больных туберкулезом.

**Ключевые слова:** лекарственное поражение печени, адеметионин, противотуберкулезная химиотерапия

#### Введение

Лекарственное поражение печени (ЛПП) является одним из наиболее частых осложнений противотуберкулезной химиотерапии. Среди всех типов нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП) именно ЛПП ассоциируется с высоким риском прерывания химиотерапии, удлинением сроков лечения, прямым влиянием на риск летального исхода [9, 10, 12].

Согласно рекомендациям Американского торакального общества, в связи с высоким риском жизнеугрожающих осложнений развитие ЛПП с повышением аланиновой и/или аспарагиновой трансаминазы более чем в 5 раз от верхней границы нормы ( $\geq 5N$ ) или более чем в 3 раза от верхней границы нормы ( $\geq 3N$ ) в сочетании с клиническими симптомами гепатита и/или гипербилирубинемией требует отмены противотуберкулезных препаратов [10]. Возобновление их приема возможно только при снижении уровня ферментов печени (в первую очередь аланиновой трансаминазы, АЛТ) до уровня, менее чем в 2 раза превышающего верхнюю границу нормы (АЛТ  $\leq 2N$ ) [9, 10]. Согласно международным рекомендациям, отмена ПТП является единственным методом коррекции ЛПП. В отечественных Федеральных клинических

Drug-induced liver injury (DILI) induced by anti-tuberculosis drug often leads to prolonged discontinuations of anti-tuberculosis therapy (ATT) and worsens prognosis. New methods are needed to accelerate liver recovery process and to reduce an interruption period in DILI cases. The role of Ademetionine in DILI treatment among new tuberculosis patients was assessed in retrospective study of two groups: 40 pts with DILI received IV Ademetionine 800 mg per day during 10–14 days, after anti-tuberculosis drugs withdrawal; 30 pts were controls. Patients received Ademetionine had increased chances of liver tests recovery (lowering of alanine aminotransferase to  $2N$ ) and ATT re-starting to 14th day of treatment comparatively to control group (OR 2.25, 95%CI 1.18–4.29). Ademetionine seems to be effective in the treatment of ATT-induced DILI after anti-tuberculosis drugs withdrawal.

**Key words:** drug-induced liver injury, ademetionine, anti-tuberculosis therapy

рекомендациях [6] указана также возможность назначения гепатотропных препаратов, или гепатопротекторов – лекарственных средств, призванных повышать устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливать ее обезвреживающую функцию, стимулируя активность ферментных систем, и способствовать восстановлению ее функций при различных повреждениях [2]. Группа этих препаратов весьма обширна, данные по их эффективности и безопасности разнородны и часто сомнительны; опыт клинических исследований ограничен. Одним из препаратов, активно используемых при коррекции ЛПП различной степени тяжести у больных туберкулезом, является адеметионин.

Адеметионин (S-аденозилметионин, SAdMe) – производное незаменимой аминокислоты метионина и аденозинтрифосфата. Гепатотропный эффект препарата подтвержден по данным рандомизированных клинических исследований и метаанализов у больных с синдромом внутривнутрипеченочного холестаза различной этиологии, алкогольной болезнью печени, при острых гепатитах [2, 7, 8]. Данные клинических исследований при ЛПП на фоне противоопухолевой терапии [11, 13] позволили включить препарат в практические рекомендации по химиотерапии злокачественных

опухолей [4]. Назначение адеметионина позволяло сократить сроки вынужденной отмены химиотерапии, способствовало значимому уменьшению клинико-лабораторных симптомов ЛПП. Как отмечают Э.В. Бирон и М.В. Калинина [1], принципы химиотерапии больных туберкулезом во многом аналогичны таковым при терапии опухолевых заболеваний (длительность и непрерывность лечения, комбинированное применение гепатотоксичных лекарств, узкий спектр эффективных препаратов), что позволяет предполагать эффективность использования адеметионина при ЛПП, ассоциированном с приемом ПТП. Данные сравнительных рандомизированных исследований Д.С. Суханова (2013) и А.В. Мордык (2015) подтверждают эффективность препарата в отношении холестатического, в меньшей степени – цитолитического синдромов при легких и среднетяжелых формах ЛПП без отмены препаратов [3, 5].

Целью настоящего исследования стало изучение эффективности адеметионина при купировании лекарственного поражения печени в условиях отмены противотуберкулезных препаратов.

### Материал и методы исследования

В сравнительное ретроспективное исследование включили 35 впервые выявленных больных ТБ органов дыхания, госпитализированных в терапевтические отделения ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в 2010–2015 гг., 57 женщин (81,4%) и 11 мужчин (19,6%) в возрасте  $37,6 \pm 15,6$  лет (медиана 33,5 года).

Критериями включения являлись: впервые выявленный туберкулез органов дыхания, возраст 18 лет и старше; развитие ЛПП на фоне интенсивной фазы химиотерапии; случаи ЛПП определяли по критериям Американского торакального общества (см. выше); диапазон повышения АЛТ от 5 до 20N; мониторинг печеночных тестов (АЛТ, АСТ и билирубин) на фоне ЛПП не реже чем раз в 7 дней. Критериями не включения служили диссеминированный туберкулез легких, внелегочный туберкулез, ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, беременность и лактация, хронический алкоголизм, хроническая патология печени, длительность клинико-лабораторного мониторинга менее 14 дней.

Пациентам контрольной группы (30 чел.) после отмены ПТП проводили только базисную терапию (инфузии кристаллоидных растворов, симптоматическая терапия по показаниям); пациенты основной группы (40 чел.) в дополнение к базисной терапии получали адеметионин («Гептор», ОАО «Верофарм», Россия) внутривенно капельно в суточной дозе 800 мг ежедневно в течение 10–14 дней. Сбор данных проводили с помощью ретроспективного анализа историй болезни.

Основные характеристики сравниваемых групп (с потенциальным влиянием на динамику печеночных тестов) представлены в таблице 1. Значимых межгрупповых различий не обнаружено, кроме пикового уровня АСТ, отражающего степень некроза печеночных клеток. Данные различия были учтены при анализе результатов исследования. Преобладали пациенты с ЛПП средней

степени тяжести, согласно классификации Международной группы экспертов по ЛПП (2011) [9].

Таблица 1. Характеристика основных клинико-демографических показателей в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n = 40)	Контрольная группа (n = 30)	P*
Пол	- мужской	8 (20,0%)	0,75
	- женский	32 (80,0%)	
Возраст	33,5 (24,8–51,3)	31 (23,0–35,0)	0,18
Инфильтративный туберкулез	30 (75,0%)	15 (53,3%)	0,18
Симптомы интоксикации при поступлении	16 (40,0%)	10 (33,3%)	0,12
Дефицит питания	23 (57,5%)	14 (46,7%)	0,29
Латентный период ЛПП**, дни	16 (10–50)	18 (10–23)	0,82
<b>Препараты-«виновники» ЛПП:</b>			
- изониазид	8 (20,0%)	6 (20,0%)	0,12
- рифампицин	31 (77,5%)	15 (50,0%)	0,08
- пиразинамид	15 (37,5%)	13 (43,3%)	0,26
- другие	2 (5,0%)	4 (13,3%)	0,23
АЛТ при поступлении, ед/л	35,0 (24,0–40,9)	27,2 (22,8–43,0)	0,33
АСТ при поступлении, ед/л	21,1 (19,0–30,3)	26,0 (15,3–31,7)	0,72
Пиковый уровень АЛТ, ед/л	306 (240–568)	360 (280–532)	0,11
Пиковый уровень АСТ, ед/л	<b>310,8 (204,5–521,6)</b>	172 (132–224)	<b>0,002</b>
Холестатический компонент	14 (34,3%)	12 (40,7%)	0,38
Клинические симптомы ЛПП	24 (60,0%)	16 (53,35)	0,31
Иммуноаллергический синдром	12 (30,0%)	10 (33,3%)	0,55
<b>Степень тяжести ЛПП***</b>			
- легкая	15 (37,5%)	25 (62,5%)	0,96
- средняя	13 (43,3%)	17 (56,7%)	

Показатели представлены в виде числа и доли больных (в %) для качественных показателей, медианы и интерквартильного размаха – для количественных.

\* По критерию  $\chi^2$  или критерию Манна-Уитни.

\*\* Время от начала лечения до развития симптомов.

\*\*\* По критериям Международной группы экспертов по ЛПП [9].

ЛПП – лекарственное поражение печени, АЛТ – аланиновая трансаминаза, АСТ – аспарагиновая трансаминаза.

У всех пациентов в течение первых 14 дней после развития ЛПП проводили регулярный мониторинг клинических симптомов и печеночных тестов: АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), общего и прямого билирубина. В качестве первичных «переменных интереса» оценивали: 1) долю пациентов с нормализацией АЛТ к 14 суткам наблюдения (АЛТ14 = N); 2) долю пациентов с АЛТ 2N и менее к 14 суткам наблюдения (АЛТ14 ≤ 2N); 3) сроки нормализации АЛТ. Второй показатель был выбран в качестве порогового для безопасного возобновления ПТП [379]. Период наблюдения составлял 60 дней.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 11.5 for Windows. Для сравнения групп по качественным признакам использовали тест  $\chi^2$  (точный критерий Фишера), по количественным – критерий Манна-Уитни. При сравнении групп рассчитывали показатели абсолютного и относительного риска; для оценки межгрупповых различий по вероятности наступления события за определенный период времени использовали лог-ранговый критерий с предварительным построением кривых Каплана-Мейера. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

На фоне отмены ПТП и проводимых лечебных мероприятий максимальная доля пациентов с достижением порогового уровня и/или нормализацией АЛТ к концу 14-дневного курса лечения зарегистрирована в группе адеметионина (см. таблицу 2)

Таблица 2. Доля пациентов с положительной динамикой АЛТ (достижением порогового уровня/полной нормализацией) на разных сроках от начала наблюдения

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа (n = 40)	p*
АЛТ7 ≤ 2N	0%	5,0%	0,191
АЛТ14 ≤ 2N	26,7%	60,0%	0,014
АЛТ14 = N	0%	10,0%	0,037
АЛТ ≤ 2N (на любом сроке)	73,3%	90,0%	0,228
АЛТ = N (на любом сроке)	60,0%	80,0%	0,294

\* По точному критерию Фишера. АЛТ7 и АЛТ14 – уровень аланиновой трансаминазы, соответственно, через 7 и 14 дней от начала наблюдения; ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды.

В этой же группе отмечены наименьшие сроки восстановления функциональных проб печени, приведенные в таблице 3.

Таблица 3. Сроки достижения порогового уровня/нормализации трансаминаз в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа (n = 40)	p*
Сроки снижения трансаминаз до 2N	15 (10,5–20,3)	13 (11–19)	0,017
Сроки до нормализации трансаминаз	26,5 (21,3–39,5)	23 (17–30)	0,038

Данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха).\* По критерию Манна-Уитни.

Темпы восстановления уровня аланиновой трансаминазы (до клинически значимого порога) представлены на рисунке с использованием кривых Каплана-Мейера. С помощью лог-рангового критерия подтверждено наличие статистически значимых межгрупповых различий ( $p = 0,014$ ).

Введение адеметионина в 2,25 раза повышало вероятность необходимого снижения АЛТ (до 2N) и возобновления противотуберкулезной химиотерапии к 14-му дню наблюдения по срав-

нению с контрольной группой (относительный риск 2,25, 95%ДИ 1,18–4,29). Зависимости «переменных интереса» от исходного уровня АСТ в группах не выявлено. В дальнейшем у шести человек отмечали рецидив гепатита после попытки возобновления ПТХ (в четырех случаях – при введении пиразинамида, в одном из них после курса инфузий адеметионина пациент продолжал получать препарат перорально).

У части пациентов в ходе наблюдения отмечали симптомы диспепсии, однако уточнить их генез (нежелательный эффект адеметионина, проявление собственно ЛПП) не представлялось возможным. Значимых межгрупповых различий по частоте диспепсии не отмечено. Случаев отмены адеметионина в связи с плохой переносимостью не было.

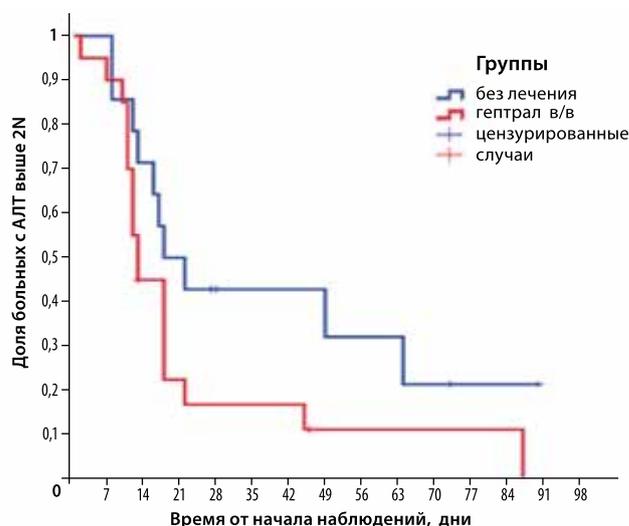


Рисунок. Темпы достижения порогового уровня АЛТ (< 2N) в основной и контрольной группах. Синей линией представлена динамика в контрольной группе, красной – среди больных, получавших адеметионин

## Обсуждение результатов

Данное исследование имеет ряд ограничений ввиду ретроспективного характера, риска неоднородности когорт, небольшого объема выборки. Тем не менее оно может рассматриваться в качестве пилотного, предваряющего сравнительные исследования эффективности гепатотропной терапии ЛПП более высокого уровня доказательности.

Обращает на себя внимание преобладание лиц женского пола в исследуемой выборке; с одной стороны, это дополнительно ограничивает репрезентативность полученных данных, с другой – отражает больший риск ЛПП у женщин [9, 10].

Результаты исследования несколько отличаются от ранее полученных при лечении ЛПП без отмены противотуберкулезных препаратов; в частности, полная нормализация АЛТ в группе адеметионина отмечена у 80%, в то время как в работе А.В. Мордык и соавторов – в 94,7% случаев [3], что может быть связано с различиями в тяжести ЛПП, большей выраженностью «стартовых» клинико-лабораторных симптомов в данном исследовании.

Следует отметить, что в основной группе преобладали пациенты с высоким пиковым уровнем АСТ (и, соответственно, более высоким коэффициентом де Ритиса), отражающим степень некроза печеночных клеток; тем не менее, даже в таких условиях адеметионин продемонстрировал клинически и статистически значимый эффект. Полученные данные позволяют рекомендовать адеметионин (парентеральное введение препарата в суточной дозе 800 мг в течение 10–14 дней) в качестве средства медикаментозной коррекции лекарственного поражения печени у больных туберкулезом (легкой и средней степени тяжести, требующего отмены противотуберкулезных препаратов).

### Заключение

Показана эффективность и безопасность применения адеметионина в качестве средства медикаментозной коррекции лекарственного поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания, требующего отмены противотуберкулезных препаратов. Введение данного препарата (парентерально в суточной дозе 800 мг в течение 10–14 дней) в 2,25 раза (95%ДИ 1,18–4,29) повышает вероятность необходимого снижения трансаминаз и возобновления противотуберкулезной химиотерапии к 14-му дню наблюдения по сравнению с пассивной тактикой (только базисной терапией).

### Литература

1. Бирон Э.В., Калинина М.В. Лекарственные поражения у больных туберкулезом и возможности их коррекции // Фарматека. – 2013. – № 4. – С. 84–92.
2. Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. – Симферополь: ИТ «Ариал», 2013. – 384 с.
3. Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А. и др. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 9. – С. 47–52.
4. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / Под ред. В.М. Моисеенко. – М.: Общество онкологов-химиотерапевтов, 2013. – 384 с.
5. Суханов Д.С., Павлова М.В., Виноградова Т.И. Клиническая эффективность инфузионных растворов на основе янтарной кислоты в терапии поражений печени, вызванных противотуберкулезными препаратами // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т. 90. – № 8. – С. 50–56.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.; Тверь: «Триада», 2014. – 72 с. 3. – 28 с.
7. Coltorti M., Bortolini M., Di Padova C. A review of the studies on the clinical use of S-adenosylmethionine (SAME) for the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 1990. – Vol. 12. – № 1. – P. 69–78.
8. Mato J. M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double blind, multicenter clinical trial // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 30. – № 6. – P. 1081–1089.
9. Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management // J. Clin. Exp. Hepatology. – 2012. – Vol 3. – № 1. – P. 37–49.
10. Saukkonen J. J., Cohn D. L., Jasmer, R. M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – № 8. – P. 935–52.
11. Santini D., Vincenzi B., Massacei C. et al. S-adenosylmethionine supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury // Anticancer Res. – 2003. – Vol. 23. – № 6D – P. 5173–5179.
12. Van't Boveneind-Vrubleuskaya N., Daskapan A., Kosterink J.G.W. Predictors of prolonged TB treatment in a Dutch outpatient setting // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11. – № 11 [Электронный ресурс] – Режим доступа: doi.org/10.1371/journal.pone.0166030 (дата обращения 24.10.2017).
13. Vincenzi B., Daniele A., Frezza M. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen // Support Care Cancer. – 2012. – Vol. 20. – №1. – P. 135–139.

### Сведения об авторах

**Иванова Диана Александровна** – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. + 7 (499) 269-14-10, факс + 7 (495) 964-86-37  
e-mail: d-ivanova@list.ru

**Борисов Сергей Евгеньевич** – заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. + 7 (903) 777-06-56  
e-mail: sebarsik@gmail.com

**Николенко Николай Юрьевич** – научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. + 7 (916) 970-61-16  
e-mail: nko\_mnpс@mail.ru