DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-11

Цитирование: Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т. и соавт. Нефротоксичность. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):184–201.

НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ

Коллектив авторов: Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А., Сомонова О.В.

Ключевые слова: нефротоксичность, почечная недостаточность, синдром лизиса опухоли, гемолитикоуремический синдром, синдром Фанкони, электролитные нарушения

Более чем у четверти пациентов успешное лекарственное противоопухолевое лечение ассоциировано с развитием почечной токсичности, потенцирующей побочные эффекты ксенобиотиков, лимитирующей продолжение эффективной противоопухолевой терапии, ухудшающей качество жизни, а в ряде случаев сокращающей её продолжительность. Палитра повреждения почек включает водно-электролитные нарушения, паранеопластические острые гломерулярные расстройства, нарушения азотистого баланса, синдром острого лизиса опухоли и др. Патогенетически обоснованная профилактика нефротоксичности, своевременное её выявление и коррекция дают возможность продолжения программы противоопухолевого лечения и улучшают прогноз. Эффективность многих противоопухолевых лекарственных средств коррелирует с их дозой, увеличение которой практически всегда ведёт к усилению нефротоксического действия и является причиной развития острого и хронического повреждения почек. Степень повреждения почек зависит от дозы препаратов, межлекарственного взаимодействия (при использовании комбинированных режимов и лекарственных средств сопроводительной терапии), длительности и числа курсов химиотерапии, а также от исходного функционального состояния почек. Опухолевая инфильтрация почек со снижением функциональных показателей может явиться начальным клиническим и лабораторным проявлением злокачественного процесса и представлять большие трудности для выбора клиницистами оптимального алгоритма и тактики лечения.

Оценка исходного функционального состояния почек обязательна для поиска и поддержания баланса между эффективностью противоопухолевых лекарственных средств и органной токсичностью, определения интенсивности лечения и выбора в случае необходимости лекарственных средств с меньшим нефротоксическим потенциалом.

Важность контроля функции почек в процессе и по окончании противоопухолевого лечения определяется следующими фактами:

1. Элиминация большинства противоопухолевых препаратов опосредована почками, поэтому фармакокинетика таких лекарственных средств и, как следствие, их системная токсичность, напрямую зависит от функции почек.
2. Некоторые злокачественные новообразования (главным образом, гематологические) или осложнения их лечения, паранеопластические синдромы, лекарственные средства,

применяемые в диагностическом процессе, противоопухолевой или сопроводительной терапии, могут негативно влиять на функцию почек, вызывая разнообразные нарушения, в том числе острое почечное повреждение (ОПП) или хроническую болезнь почек (ХБП). Восстановление функции почек и общая выживаемость у онкологических пациентов с перенесенным в процессе лечения ОПП ниже, чем в целом в популяции.

3. У пациентов, перенесших в процессе противоопухолевого лечения ОПП, существенно увеличивается частота развития ХБП, которая нередко и относительно быстро прогрессирует до терминальной стадии.

Факторы риска развития нефропатии при противоопухолевом лечении: пожилой возраст, сопутствующее острое или хроническое повреждение почек, фармакогенетические факторы, предрасполагающие к лекарственной токсичности, гиповолемия, почечная гипоперфузия, индуцированная химиотерапией кардиомиопатия, злокачественный асцит, плеврит, наличие токсических опухолевых протеинов (у больных множественной миеломой), гипопротеинемия, гипоальбуминемия, специфическая опухолевая инфильтрация почечной паренхимы при лимфоме, канцер-ассоциированные гломерулопатии, одновременное назначение лекарственных средств с побочным нефротоксическим эффектом и потенцированием нефротоксического действия противоопухолевой лекарственной терапии (нестероидные противовоспалительные средства, ангиотензин-превращающий фермент, некоторые антибактериальные препараты и т. п.).

Нефротоксичность противоопухолевых лекарственных средств реализуется чаще всего на уровне проксимальных, реже — дистальных канальцев и клубочков и морфологически представлена острым канальцевым некрозом, различными вариантами тубулопатии, обструктивной кристаллической нефропатией. Нередки варианты острого и хронического интерстициального нефрита. Гломерулярные повреждения чаще всего представлены тромботической микроангиопатией, мембранопролиферативным гломерулонефритом, фокально-сегментарным гломерулосклерозом и проч.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Препараты, обладающие нефротоксическим действием:

- Алкилирующие агенты:
  - комплексные соединения платины (цисплатин, карбоплатин);
  - хлорэтиламины (циклофосфамид, ифосфамид и др.);
  - производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин и др.).
- Антиметаболиты:
  - антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат);
  - антагонисты пиримидина (цитарабин, гемцитабин);
  - ингибиторы рибонуклеозидредуктазы (гидроксимочевина).
- Противоопухолевые антибиотики:
  - антрациклины (даунорубицин, доксорубицин);
  - прочие противоопухолевые антибиотики (митомицин С).

- Ингибиторы ангиогенеза:
  - бевацизумаб.
- Интерфероны
- Прочие: этопозид, иринотекан, топотекан.

Применение простых классификаций основных причин, вариантов и выраженности нарушений функции почек во многих случаях позволяет онкологу:

- осознанно проводить первичную диагностику и коррекцию ОПП;
- определять риск дальнейшего ухудшения функции почек;
- оценить целесообразность изменения схемы противоопухолевого лечения;
- определять необходимость и сроки привлечения к диагностическому поиску и лечению пациента иных специалистов (нефролога, уролога и т. п.);
- правильно использовать и интерпретировать современную терминологию.

В клинической практике редко возникает необходимость определения СКФ по клиренсу эндогенного креатинина и, тем более, по клиренсу экзогенных веществ. В большинстве случаев, в том числе при определении стадии ХБП или коррекции дозы лекарственных препаратов, достаточно расчётного определения СКФ. При этом желательно пользоваться формулами CKD-EPI (2009 г., 2011 г.), обеспечивающими лучшую, чем традиционно применяемая формула Cockcroft–Gault, точность в широком диапазоне значений СКФ и отклонения массы тела пациента от нормальной. В отличие от формулы Cockcroft–Gault, формулы CKD-EPI определяют значение СКФ в размерности (мл/мин/1,73 м^2), то есть уже «приведённое» к «нормальной» площади поверхности тела (табл. 1).

Таблица 1. Рекомендуемая формула расчёта скорости клубочковой фильтрации (CKD-EPI, 2009–11 гг.)

Пол	Креатинин крови	Расчётная СКФ (CKD-EPI, 2009–11) (мл/мин./1,73 м^2)
Европейцы		
Женщины	< 62 мкмоль/л	144 × (0,993) Возраст × (креатинин крови/62) – 0,328
	≥ 62 мкмоль/л	144 × (0,993) Возраст × (креатинин крови/62) –1,210
Мужчины	< 80 мкмоль/л	141 × (0,993) Возраст × (креатинин крови/80) – 0,412
	≥ 80 мкмоль/л	141 × (0,993) Возраст × (креатинин крови/80) –1,210
Азиаты		
Женщины	< 62 мкмоль/л	151 × (0,993) Возраст × (креатинин крови/62) – 0,328
	≥ 62 мкмоль/л	151 × (0,993) Возраст × (креатинин крови/62) –1,210
Мужчины	< 80 мкмоль/л	149 × (0,993) Возраст × (креатинин крови/80) – 0,412
	≥ 80 мкмоль/л	149 × (0,993) Возраст × (креатинин крови/80) –1,210

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Острое почечное повреждение

Острое почечное повреждение — синдром, проявляющийся снижением СКФ, разнообразными нарушениями функции почек и изменениями гомеостаза. Для диагностики ОПП достаточно наличия одного из трёх следующих критериев:

- Повышение креатинина крови более чем на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов;
- Повышение креатинина крови не менее, чем в 1,5 раза в течение 7 дней;
- Диурез менее 0,5 мл/кг/час на протяжении 6 часов (при условии нормоволемии).

Для диагностики и стадирования ОПП могут быть использованы критерии RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal failure), AKIN (Acute Kidney Injury Network), KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

Критерии диагностики ОПП представлены в табл. 2.

Таблица 2. Критерии диагностики и стадии острого почечного повреждения

Стадия	Повышение уровня креатинина сыворотки крови	Диурез
1	в 1,5–1,9 раза выше исходного в течение недели ИЛИ более, чем на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов	Менее 0,5 мл/кг/час в течение 6–12 часов
2	в 2,0–2,9 раза выше исходного в течение нескольких дней	Менее 0,5 мл/кг/час в течение более 12 часов
3	в 3,0 раза выше исходного в течение нескольких дней ИЛИ более 354 мкмоль/л ИЛИ[1] расчётная СКФ менее 35 мл/мин/1,73 м²	Менее 0,3 мл/кг/час в течение суток и дольше

[1] *Применимо для пациентов младше 18 лет.*

2.2. Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек — синдром, характеризующийся стойким уменьшением массы действующих нефронов или их повреждением и проявляющийся изменением состава мочи, протеинурией и/или снижением СКФ на протяжении 3 и более месяцев. Критерием диагноза ХБП является наличие любого из следующих маркёров повреждения почек:

- необратимых структурных изменений, выявленных методами медицинской визуализации или при морфологическом исследовании почечного биоптата;
- выраженного изменения состава мочи или протеинурии, сохраняющихся при повторных исследованиях в течение не менее 3 месяцев;
- стойкого снижения СКФ до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м².

Стадии ХБП в зависимости от величины СКФ представлены в табл. 3.

Таблица 3. Стадии хронической болезни почек в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации

СКФ, мл/мин/1,73 м²	Мочевой синдром или изолированная протеинурия	Стадия ХБП
Выше 90	Есть	1
60–89	Есть	2
45–59	Не обязательно	3а
30–44	Не обязательно	3б
15–29	Не обязательно	4
Ниже 15	Не обязательно	5

2.3. Диагностический алгоритм при подозрении на лекарственную нефропатию

Нарушение функции почек у пациентов, получающих противоопухолевое лекарственное лечение, как правило, является многофакторным; в большинстве случаев после несложного обследования удаётся установить (предположить) ведущий механизм ОПП. Острое почечное повреждение на фоне лекарственного противоопухолевого лечения может иметь преренальный, ренальный и постренальный механизм, часто представлены смешанные варианты. Непосредственная нефротоксичность противоопухолевых препаратов связана преимущественно с ренальным уровнем поражения.

Для выявления ОПП необходимыми и достаточными являются определение уровня сывороточного креатинина и диуреза; для диагностики ХБП могут также потребоваться анализ мочи (общий анализ с микроскопией мочевого осадка и определение уровня суточной протеинурии/альбуминурии) и/или инструментальные исследования почек. Для выявления лекарственно-индуцированных почечных причин нарушений водно-электролитного состава крови требуются дополнительные исследования крови и мочи (например, определение электролитов, pH и осмолярности), как правило — повторные. Основные варианты нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами, представлены в табл. 4.

Таблица 4. Варианты нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами и сопровождающиеся острым почечным повреждением, хронической болезнью почек или выраженным изменением водно-электролитного баланса

Преимущественные зоны (локализация) поражения почки	Вариант нефропатии (заболевания или синдрома)	Лекарственное средство
Гломерулопатии	Болезнь минимальных изменений	ИФН, бисфосфонаты (памидронат)
	Очаговый (фокальный, очаговый и сегментарный) гломерулосклероз	ИФН, бисфосфонаты (памидронат, золедронат)

Преимущественные зоны (локализация) поражения почки	Вариант нефропатии (заболевания или синдрома)	Лекарственное средство
Тубулоинтер- стициальные нефропатии	Острый тубулярный (канальцевый) некроз	Цисплатин, бисфосфонаты (золедронат), ифосфамид, иматиниб, пеметрексед
	Тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственный, острый)	Сорафениб, сунитиниб
	Тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственный, хронический)	Метотрексат
Тубулопатии	Фанкони-подобный синдром (в отличие от классического наследственного синдрома Фанкони) редко сопровождается почечным канальцевым ацидозом проксимального типа)	Цисплатин, ифосфамид, 5-азацитидин, иматиниб, пеметрексед
	Сольтеряющая почка с развитием тяжёлой гипонатриемии	Цисплатин, 5-азацитидин
	Нефрогенный несахарный диабет	Ифосфамид, пеметрексед
	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	Циклофосфамид, винкристин
	Нарушение реабсорбции магния с развитием выраженной гипомагниемии	Цисплатин, цетуксимаб, панитумумаб
Поражение мелких кровеносных сосудов почек	«Синдром капиллярной утечки»	ИЛ 2
	Тромботическая микроангиопатия (почек)	Бевацизумаб, ингибиторы тирозинкиназы, гемцитабин, цисплатин, митомицин С, ИФН

3. НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И МЕТОДЫ ЕЁ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Цисплатин

Одно из наиболее часто употребляемых противоопухолевых лекарственных средств, особенно при солидных опухолях. Содержит тяжёлый металл — двухвалентную платину (в окружении ионов хлора и аммония в cis-позиции), который обладает сходными свойствами с бифункциональными алкилирующими средствами. Противоопухолевое действие препарата обусловлено избирательным подавлением синтеза ДНК. Активные метаболиты цисплатина могут повреждать митохондрии клеток, блокировать клеточный цикл, ингибировать активацию АТФ, изменять клеточный транспорт и на конечном этапе вызывать гибель клеток. Основные механизмы ОПП — оксидативное повреждение, обусловленное гидролизом ионов хлорида и образо-

ванием гидроксильных радикалов, повреждение микроциркуляторного русла почек и непосредственный апоптоз клеток через активацию рада сигнальных путей. Описаны 4 патофизиологических варианта цисплатин-индуцированного повреждения почек: 1) тубулярная токсичность, связанная с прямым повреждением эпителиальных клеток; 2) повреждение мелких и средних артерий в связи со снижением почечного кровотока, обусловленного обструкцией и/или воспалением; 3) гломерулярные повреждения; 4) интерстициальное повреждение, развивающееся при длительном применении цисплатина.

Нефротоксичность цисплатина дозозависима. Одноразовое введение препарата в дозе менее 50 мг/м² обычно не вызывает почечную недостаточность, тогда как при суммарной курсовой дозе более 850 мг развивается почечная недостаточность вследствие повреждения клубочков и проксимальных отделов канальцев. У одной трети пациентов цисплатин-индуцированное повреждение почек развивается после введения первой дозы. Симптомы поражения клубочков появляются на 3–5–21-й дни после введения препарата и более чем у 50% больных характеризуются отсутствием олигурии, нарушением концентрационной функции и неспособностью к реабсорбции ионов магния. Цисплатин-индуцированной нефропатии свойственна недостаточная секреция антидиуретического гормона (вазопрессина), повышающего, путём встраивания аквапоринов-2 в апикальную мембрану эпителиальных клеток дистальных каналов и собирательных трубочек, их проницаемость для воды; наряду с тубулярной дисфункцией это клинически проявляется глюкозурией, гипермагнийурией, аминоацидурией, гипокалиемией, гипомагнийемией, гипонатриемией, гипокальциемией и гипохлоремией.

Индуцированная цисплатином гипонатриемия может персистировать в течение 6 лет и более.

В течение первых 4 месяцев монотерапии и при комбинации цисплатина с блеомицином и винкристином могут наблюдаться симптомы гемолитикоуремического синдрома: азотемия, анемия, повышение активности ЛДГ и тромбоцитопения.

Факторы риска развития цисплатин-индуцированной нефротоксичности: возраст более 60 лет, женский пол, афро-американское происхождение, недостаточный нутритивный и волемический статус, предсуществующая ПН (СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м²).

Функция почек восстанавливается на 2–4-й неделе, в некоторых случаях — через несколько месяцев после отмены препарата.

Для профилактики нефротоксичности цисплатина необходимы следующие мероприятия:

- Разделить суммарную дозу цисплатина на 5 дней, общая доза (за 5 дней) не должна превышать 120 мг/м²;
- Обеспечить гидратацию в период введения препарата: гидратация должна быть начата за 12–24 часа (предпочтительно — за 3 часа) до начала введения цисплатина из расчёта 0,5–1,5–2,0 л/м²0,9% раствора NaCl; объём рассчитывается индивидуально, в зависимости от волемического статуса и кардиореспираторных особенностей пациента;
- Проводить мониторинг суточного диуреза: при задержке жидкости более 1 литра назначить маннитол до введения цисплатина, при этом СКФ должна составить

125 мл/мин. При применении цисплатина в дозе более 60 мг/м² введение маннитола в дозе 8 г/м² обязательно, диурез должен составить не менее 250 мл за 30 мин;
- Назначить нефропротекторы (амифостин и тиофосфат).

Не существует эффективных методов лечения повреждения почек, вызванного цисплатином, но применение средств, защищающих структуры почек от токсического воздействия препарата, позволяет уменьшить риск этого осложнения. Аналог глютатиона амифостин и тиофосфат уничтожают свободные радикалы и связываются с цисплатином, кроме того, амифостин ингибирует про-апоптоз в клетках канальцев и тем самым защищает их от повреждающего действия цисплатина. Указанные препараты не уменьшают противоопухолевого действия цисплатина.

Препараты платины второго (карбоплатин), третьего (оксалиплатин) и последующих (недаплатин) поколений и ассоциированы с меньшей нефротоксичностью благодаря, главным образом, отсутствию в их молекулах ионов хлора.

3.2. Гемцитабин

При лечении гемцитабином может наблюдаться повышение АД, дисфункция печени и почек, развитие гемолитической анемии, тромбоцитопении и гемолитикоуремического синдрома в 2,5% случаях. Гемодиализ позволяет снизить концентрацию препарата в крови, и в большинстве случаев удаётся восстановить или улучшить функцию почек, но в 25% случаев отмечается прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии. Ввиду того, что до 89% токсичных метаболитов препарата выводится почками, для оценки функционального состояния почек до начала лечения целесообразно определение СКФ, в процессе лечения необходима гидратация сбалансированными электролитными растворами из расчёта 30–40 мл/кг/сут.

3.3. Метотрексат

Нефротоксичность метотрексата зависит от дозы препарата и скорости элиминации. При введении в больших дозах (1 г/м²) в условиях кислой реакции мочи происходит преципитация кристаллов метаболитов внутри канальцев, и через 1–2 дня развивается кристалл-индуцированная неолигурическая и непротеинурическая почечная недостаточность. При наличии у пациента мутации гена SLCO1B1 выведение метотрексата задерживается. Известно, что при высокой концентрации метотрексата в крови (1–12 г/м²) в 47% случаях СКФ снижается почти в два раза. Препарат вызывает гипокалиемический ацидоз и гипокальциурию, а также токсическое поражение печени, миелосупрессию. Экстраренальные осложнения могут наблюдаться в течение в среднем 7 дней после введения метотрексата. Факторами риска, вызывающими повышение метотрексат-опосредованной нефротоксичности, являются пожилой возраст, мужской пол, высокие дозы препарата, параллельная терапия некоторыми антибиотиками, ингибиторами протонной помпы. С целью снижения риска нефротоксичности метотрексата рекомендуется:

- Проводить гипергидратацию сбалансированными по электролитному составу и осмолярности растворами в дозе 40–60 мл/кг/сут и ощелачивание мочи вве-

дением гидрокарбоната натрия (реакция должна быть щелочной в день введения и в последующие 2–3 дня). Для этого в/в (капельно) вводят смесь из 40 мл 4,2% раствора натрия гидрокарбоната (NaHCO3) и 400–800 мл изотонического раствора NaCl накануне, в день лечения и в последующие 2–3 дня. Лечение метотрексатом в повышенных и высоких дозах (2–15 г/м²) сочетают с усиленной гидратацией (до 2 л жидкости в сутки). При выявлении ацидоза необходимо устранение дефицита оснований гидрокарбонатом натрия из расчёта (BE × масса тела)/2 = X мл 5% раствора NaHCO3 под контролем КЩС крови (BE — отклонение концентрации буферных оснований от нормального уровня);

- Назначить «петлевые» диуретики;
- При назначении высоких доз метотрексата (2–15 г/м²) необходимо в/в введение лейковорина (кальция фолината, представляющего собой восстановленную форму фолиевой кислоты и позволяющего нормализовать нарушенный процесс биосинтеза ДНК, РНК и белков; защитное действие проявляется только в отношении здоровых клеток) в дозе от 100 до 1000 мг/м² каждые 3 и 6 ч после введения метотрексата;
- Назначение кальция фолината необходимо также при выявлении высоких сывороточных концентраций метотрексата: при концентрации метотрексата > 0,2 мкмоль/л через 72 часа и 0,05 мкмоль — через 96 часов после его введения назначается кальция фолинат внутрь, в/м или в/в в дозе 15 мг каждые 6 часов до тех пор, пока концентрация метотрексата не снизится до уровня < 0,05 мкмоль/л. При сохранении высоких сывороточных концентраций метотрексата (≥ 50 мкмоль/л —через 24 часа, ≥ 5 мкмоль/л — через 48 часов) или увеличении содержания креатинина в плазме на ≥ 100% в течение 24 часов после введения метотрексата назначается кальция фолинат в дозе 150 мг в/в через каждые 3 часа до снижения концентрации метотрексата до уровня < 1 мкмоль/л, затем — в/в, в дозе 15 мг через каждые 3 часа до снижения концентрация метотрексата в плазме до уровня < 0,05 мкмоль/л.
- Мониторировать уровень креатинина и концентрацию метотрексата в крови в течение первых 24–48 ч после введения, что позволят своевременно организовать необходимые экстренные меры, включающие назначение лейковорина и тимидина в дозе 8 г/м²/сут., и позволяющие значительно снизить системную токсичность и нефротоксичность;
- При сохранении высокой концентрации метотрексата в крови вне зависимости от уровня азотемии показано проведение высокопоточного гемодиализа или гемо (диа) фильтрации с расчётом индивидуального клиренса, в зависимости от уровня сывороточного метотрексата. При проведении вышеуказанной экстракорпоральной гемокоррекции уровень метотрексата уменьшается в среднем на 75% (в пределах от 42 до 94%);
- Степень элиминации препарата возрастает при увеличении продолжительности каждой процедуры гемо (диа) фильтрации и увеличении кратности процедур, вне зависимости от уровня азотемии. При возможности интенсивной экстракорпоральной детоксикации доза метотрексата может не снижаться, в остальных случаях доза определяется индивидуально При проведении активной гидратации и ощелачивания мочи ингибируется образование кристаллов, и токсичность метотрексата может быть

уменьшена на 15%. Введение «петлевых» диуретиков и раствора хлорида натрия позволят поддерживать высокий уровень клубочковой фильтрации и нетоксический уровень метотрексата (менее 0,1 ммоль/л).

3.4. Доксорубицин

Обладает значительной кардиотоксичностью, особенно при суммарной дозе 560 мг/м². Снижение сердечного выброса приводит к развитию преренальной почечной недостаточности, которая может проявиться в сроки от 1 до 6 мес. после последнего введения препаратов. Антрациклиновая нефропатия характеризуется ранними повреждениями клубочков и отсроченными повреждениями канальцев. Клубочковые и особенно канальцевые изменения возникают вследствие повреждения митохондрий, т. к. выявлено снижение соотношения цитохрома С и оксидаз подтипов I и IV. Поскольку препарат частично (около 5–12% в течение 5 дней) выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов, в качестве профилактики нефропатии, помимо соблюдения кумулятивной дозы и кардиопротективной терапии, показана инфузионная терапия 0,9% раствором NaCl в дозе 20–30 мл/кг/сут. в течение 5–7 дней.

3.5. Митомицин С

При достижении кумулятивной дозы 40–60 мг/м² за период лечения на 4–8-й неделе после введения последней дозы препарата у 2–28% пациентов может развиться тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитикоуремический синдром, имеющий неблагоприятный прогноз. Большинство больных с подобным осложнением в течение 4 месяцев умирает от почечной или дыхательной недостаточности. Меры специальной профилактики неизвестны; при развитии тяжёлой формы гемолитико-уремического синдрома больной должен находиться под наблюдением нефролога, стационар должен располагать возможностью выполнения заместительной почечной терапии.

3.6. Ифосфамид

Является синтетическим изомером циклофосфамида. Острая и хроническая почечная недостаточность развивается в 18–28% случаях при лечении ифосфамидом. Нефротоксичность ифосфамида представлена канальцевым повреждением и обусловлена высокой экспрессией цитохрома р450, ответственного за метаболизм ифосфамида в токсичные субстраты, в частности, хлорацетальдегид, количество которого 40-кратно превышает таковое при применении циклофосфамида. Возможно развитие синдрома Фанкони. Метаболит ифосфамида акролеин оказывает повреждающее действие на эпителий мочевыводящих путей и вызывает развитие геморрагического цистита. Ифосфамид повреждает проксимальный отдел канальцев, вызывает делецию митохондриальной ДНК и ингибирование окислительного фосфорилирования, что проявляется вторичным синдромом Фанкони (аминоацидурия, гипофосфатурия, глюкозурия без гипергликемии,

неанионный метаболический ацидоз). У большинства больных, получавших ифосфамид, развивается умеренная тубулопатия, которая проявляется преходящей ферментопатией и временным повышением экскреции белка. Повышение активности антидиуретического гормона после применения ифосфамида приводит к развитию гипонатриемии. Возможны повреждения дистальных отделов канальцев, приводящие к почечному диабету. Токсической кумулятивной дозой препарата является 100 и более г/м² за период лечения. Риск нефротоксичности ифосфамида значительно возрастает с возрастом, у детей менее 4–5 лет, при наличии сопутствующего заболевания почек и в случае предшествовавшего либо одновременного применения цисплатина. При комбинации ифосфамида с аллопуринолом или сульфинпиразоном повышается концентрация мочевой кислоты в крови, что увеличивает риск нефропатии и усиливает миелотоксическое действие препарата. Для предотвращения нефротоксичности препарата и развития геморрагического цистита необходимо:

- Введение физиологического раствора из расчёта 25–30 мл/кг/сут до введения ифосфамида
- В период введения ифосфамида необходимо назначение месны, являющейся антидотом акролеина и метаболитов оксазафосфоринов (циклофосфамида и ифосфамида). Разовая доза месны для взрослых составляет 20% от дозы цитостатика, первое введение проводят одновременно с первым введением ифосфамида, второе и третье — через 4 и 8 часов после первого введения. У детей разовая доза месны составляет 60% дозы цитостатика, введение препарата продолжают каждые 3 часа. При непрерывной 24-часовой инфузии ифосфамида или циклофосфамида месну следует вводить в дозе 20% от дозы цитостатика в начале инфузии, затем — в дозе 100% от дозы цитостатика в виде 24-часовой инфузии; по окончании введения цитостатика введение месны продолжают ещё 6–12 часов в той же дозе. В случае применения оксазафосфоринов в очень высоких дозах, например, перед трансплантацией костного мозга, общая доза месны может быть увеличена до 120–160% от дозы оксазафосфорина. Анализ утренней мочи на наличие крови рекомендуется выполнять каждый день
- При появлении симптомов токсического поражения почек следует прекратить введение препарата.

3.7. Циклофосфамид

Препарат может вызывать геморрагический цистит, гипонатриемию. Причиной гипонатриемии является нарушение экскреции почками воды. Механизм этого явления, вероятнее всего, связан с непосредственным влиянием циклофосфамида на дистальные отделы канальцев, а не с повышением уровня антидиуретического гормона. Гипонатриемия обычно развивается остро и разрешается после прекращения введения препарата, приблизительно через 24 ч. Для профилактики этого осложнения перед введением циклофосфамида рекомендуется провести инфузию физиологического раствора из расчёта 25–30 мл/кг/сут.

3.8. Бисфосфонаты

Памидронат и золедроновая кислота применяются в составе комбинированной терапии гиперкальциемии, вызванной злокачественной опухолью. Памидронат может вызывать локальный сегментарный склероз и сегментарный гломерулосклероз, клинически проявляющий нефротическим синдромом и почечной недостаточностью. В 2–10% случаев развивается острый канальцевый некроз. У 9–15% пациентов, которые получали золедроновую кислоту, отмечено развитие дисфункции почек с повышением уровня креатинина и развитием ОПН. При назначении бисфосфонатов больным с распространённым опухолевым процессом или после длительной терапии НПВС возрастает риск их нефротоксичности. При в/в введении бисфосфонатов необходимо мониторирование функции почек. При ухудшении функции почек лечение прерывается. После восстановления функции почек при повторных курсах дозу препаратов следует снизить на 10% или назначить препарат в минимальной дозе. Не следует назначать золедроновую кислоту при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин.

3.9. Бевацизумаб

В основе механизма действия лежит селективное угнетение биологической активности VEGF, который секретируется подоцитами клубочков и регулирует клубочковую васкуляризацию, клубочковый барьер и фильтрацию. При дефиците VEGF происходит лизис эндотелия гломерул, развивается аваскуляризация, а при избыточной его секреции усиливается васкуляризация и индуцируется опухолевая пролиферация. Бевацизумаб снижает васкуляризацию и тем самым угнетает рост опухоли. При применении препарата отмечено увеличение частоты повышения АД и протеинурии. Описаны случаи развития тромботической микроангиопатии и гломерулопатиии с минимальными изменениями, клинически проявляющиеся нефротическим синдромом и острой почечной недостаточностью. В этих случаях рекомендуется прервать противоопухолевое лечение и назначить комплексную терапию, включающую высокие дозы глюкокортикостероидов (1–2 мг/кг/сут), введение свежезамороженной плазмы, плазмаферез и др.) под наблюдением нефролога.

3.10. Кармустин, ломустин, стрептозотоцин и семустин

Представляют собой жирорастворимые производные нитрозомочевины, применяемые при опухолях головного мозга. Точный механизм нефротоксичности этих препаратов до конца не известен. Нефротоксичность семустина реализуется при достижении суммарной курсовой дозы 1200 мг/м². Применение семустина в высоких дозах приводит к прогрессирующему снижению функции почек и выраженной почечной недостаточности через 3–5 лет. Характерным морфологическим признаком поражения почек является гломерулярный склероз в сочетании с фиброзом. У 65–75% больных, длительно получавших стрептозотоцин, также могут наблюдаться признаки нефротоксичности. Первым признаком повреждения почек часто оказывается протеинурия, затем появляются при-

знаки поражения проксимальных отделов канальцев: фосфатурия, глюкозурия, аминоацидурия, урикозурия и бикарбонатурия. При появлении указанных симптомов следует отменить препарат. Симптомы поражения почек могут сохраняться примерно 2–3 нед. Меры профилактики не разработаны.

3.11. Гидроксимочевина

Является мощным ингибитором синтеза ДНК и выводится главным образом почками. В некоторых исследованиях на фоне лечения гидроксимочевиной отмечено появление протеинурии, гематурии, лейкоцитурии, умеренное снижение клиренса креатинина либо повышение содержание мочевины в крови. Эти явления развиваются чаще при увеличении дозы препарата выше 600 мг/м². При появлении симптомов нефротоксичности следует уменьшить дозу или отменить препарат.

3.12. Флударабин

Часто приводит к почечной дисфункции и почечной недостаточности вследствие развития синдрома лизиса опухоли, который чаще всего наблюдается у гематологических пациентов с большой опухолевой массой (массивная лимфаденопатия, спленомегалия, лейкоцитоз > 100,0 × 109 л, опухолевое поражение почек) и высокой чувствительностью опухоли к лекарственной терапии. Лабораторными критериями синдрома лизиса опухоли являются гиперурикемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия и гипокальциемия, клиническими — острая почечная недостаточность, судорожный синдром, нарушение ритма сердца вплоть до внезапной смерти.

С целью профилактики синдрома лизиса опухоли необходимо:

- обеспечить хороший венозный доступ и постоянный кардиомониторинг;
- проводить гидратацию в объёме не менее 2 л/м²/сут., что позволит увеличить диурез и выведение мочевой кислоты и фосфатов; гидратация должна начинаться за 24–48 часов до начала химиотерапии и продолжаться ещё 48–72 часов после её завершения;
- назначить аллопуринол или бензбромарон в дозе 300 мг/м²/сут. за 2–3 дня до начала ХТ и в период ХТ;
- при развитии острой почечной недостаточности следует начать заместительную почечную терапию (гемодиализ) как можно скорее.

3.13. Нефротоксичность при применении таргетной противоопухолевой терапии

Риск развития нефротоксичности при применении данной группы лекарственных средств обусловлен, как правило, их кумулятивным эффектом, длительностью применения и высокими дозами.

Клинические проявления нефротоксичности таргетных средств представлена в табл. 5

Таблица 5. Нефротоксичность противоопухолевых таргетных средств

Класс ЛС	Примеры ЛС	Почечная токсичность
Антиангиогенная терапия	Бевацизумаб, сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, эверолимус	Гипертензия, протеинурия, тромботическая микроангиопатия, острое почечное повреждение
Рецептор эпидермального фактора роста	Цетуксимаб, эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб, панитумумаб	Гипомагнезиемия, гипокалиемия
Мультифункциональные ингибиторы тирозинкиназы	Иматиниб, дазатиниб, понатиниб, бозутиниб	Острое почечное повреждение, хроническая почечная недостаточность, протеинурия, тромботическая микроангиопатия

Таким образом, многие противоопухолевые лекарственные средства вызывают токсическое поражение почек, проявляющееся развитием почечной недостаточности, гемолитико-уремического синдрома, синдрома Фанкони, почечного диабета, электролитных нарушений, синдрома лизиса опухоли и др. Исходно вовлечённые в опухолевый процесс почки наиболее уязвимы для токсического воздействия лекарственных препаратов.

4. ТАКТИКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И НЕОБХОДИМОСТЬЮ В ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

При проведении противоопухолевой лекарственной терапии больным с сопутствующей почечной недостаточностью необходима коррекция дозы многих лекарственных средств в зависимости от клиренса эндогенного креатинина. У пациентов, страдающих терминальной хронической почечной недостаточностью (тХПН) и находящихся на программном гемодиализе, экспозиция противоопухолевых лекарственных средств может быть как повышена в связи с увеличением времени системной экспозиции, повышая риск экстраренальной токсичности, так и снижена в связи с интенсивной элиминацией лекарственных средств в процессе гемодиализа. Клиренс ксенобиотиков при применении заместительной почечной терапии определяется характеристиками самого лекарственного средства (молекулярная масса, связывание с белками плазмы, объём распределения), технологией и модальностью заместительной почечной терапии (вариант операции, размер пор мембраны диализатора, скорости потоков крови и диализата и проч.), особенностями пациента (уровень сывороточного альбумина, остаточная функция почек). В случае необходимости в заместительной почечной терапии коррекцию дозы химио-

препаратов проводят в зависимости от их фармакокинетики и от процента выведения препарата через мембрану диализатора (табл. 6).

С учётом вышесказанного, тХПН не является абсолютным противопоказанием для назначения противоопухолевой терапии.

Таблица 6. Необходимость коррекции дозы противоопухолевых лекарственных средств в зависимости от клиренса эндогенного креатинина

Лекарственное средство	КК 60–46 мл/мин	КК 45–30 мл/мин	КК 29–10 мл/мин	Заместительная почечная терапия
Блеомицин	Не требуется	50–40 мл/мин: дозы на 30%; 40–30 мл/мин: редукция дозы на 40%	30–20 мл/мин: редукция дозы на 45%; 20–10 мл/мин: редукция дозы на 55%	ПЗПТ: редукция дозы на 25%
Капецитабин (кселода)	Не требуется	Редукция дозы на 25%	Введение противопоказано, либо редукция дозы на 50–80%	Введение противопоказано, либо редукция дозы на 50–80%
Карбоплатин	Не требуется	Редукция дозы на 50%	Редукция дозы на 50%	ГД: редукция дозы на 50%; ПД: редукция дозы на 75%; ПЗПТ: доза = 200 мг/м²
Карфилзомиб	Редукция инициальной дозы до 15 мг/м² в день в 1 цикл; до 20 мг/м² во 2 цикл; 27 мг/м² в 3 и последующие циклы	Редукция инициальной дозы до 15 мг/м² в день в 1 цикл; до 20 мг/м² во 2 цикл; 27 мг/м² в 3 и последующие циклы	Редукция инициальной дозы до 15 мг/м² в день в 1 цикл; до 20 мг/м² во 2 цикл; 27 мг/м² в 3 и последующие циклы	Редукция инициальной дозы до 15 мг/м² в день в 1 цикл; до 20 мг/м² во 2 цикл; 27 мг/м² в 3 и последующие циклы; вводить после диализа
Кармустин	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений	Не применять	Не применять
Цетуксимаб	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Хлорамбуцил	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Цисплатин	Редукция дозы на 25%	Редукция дозы на 50%	Редукция дозы на 50% или рассмотреть другой вариант лечения	ГД: редукция дозы на 50%; вводить после ГД ПД: редукция дозы на 50%; ПЗПТ: редукция дозы на 25%
Кладрибин	Не требуется	Редукция дозы на 25%	Редукция дозы на 25%	ПД: редукция дозы на 50%

Лекарственное средство	КК 60–46 мл/мин	КК 45–30 мл/мин	КК 29–10 мл/мин	Заместительная почечная терапия
Клофарабин	Редукция дозы на 50%	Редукция дозы на 50%	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений
Кризотиниб	Не требуется	Не требуется	Доза 250 мг 1 раз в день	Недостаточно сведений
Циклофосфамид	Не требуется	Не требуется	Не требуется	ГД: редукция дозы на 50%; вводить после ГД ПД: редукция дозы на 25%; ПЗПТ: коррекции дозы не требуется
Цитарабин (высокие дозы — 1–3 г/м²)	Редукция дозы на 40%	Редукция дозы на 50%	Доза 100–200 мг/м² или рассмотреть другой вариант лечения	Недостаточно сведений
Дакарбазин	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений Есть сообщения об успешном применении 100 мг в/в 5 дней каждые 4 недели
Даунорубицин	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Эпирубицин	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Эрибулин	Редукция дозы до 1,1 мг/м²	Редукция дозы до 1,1 мг/м²	Нет данных	Нет данных
Эрлотиниб	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений
Этопозид	Редукция дозы на 15%	Редукция дозы на 20%	Редукция дозы на 25%	ГД: редукция дозы на 50%; ПД: редукция дозы на 50%; ПЗПТ: редукция дозы на 25%
Флюдарабин	Редукция дозы до 20 мг/м²	Редукция дозы до 20 мг/м²	Не вводить	ГД: Вводить после ГД ПД: редукция дозы на 50%; ПЗПТ: редукция дозы на 25%
Гефитиниб (Иресса)	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Гемцитабин	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется

Лекарственное средство	КК 60–46 мл/мин	КК 45–30 мл/мин	КК 29–10 мл/мин	Заместительная почечная терапия
Гидрокси-мочевина	Редукция дозы на 50%	Редукция дозы на 50%	Редукция дозы на 50%	Редукция дозы на 50%, вводить после ГД*
Ибрутиниб	Не требуется	Не требуется	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений
Ифосфамид	Редукция дозы на 20%	Редукция дозы на 25%	Редукция дозы на 30%	Недостаточно сведений
Иматиниб	Не требуется			
Интерфероны	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Интерлейкин-2	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Иринотекан	Не требуется	Не требуется	Не требуется	ГД: редукция дозы до 125–50 мг/м²
Леналидомид	MCL: 10 мг/день; MDS: 5 мг/день; MM: 10 мг/день	MCL: 10 мг/день; MDS: 5 мг/день; MM: 10 мг/день	MCL: 15 мг к/48 час MDS: 2,5 мг/день; MM: 15 мг к/48 час	ГД: MCL: 5 мг (после ГД) MDS: 2,5 мг (после ГД) MM: 5 мг (после ГД)
Ломустин	Редукция дозы на 25%	Редукция дозы на 30%	Не вводить	Не вводить
Мелфалан	Редукция дозы на 15%	Редукция дозы на 25%	Редукция дозы на 30%	Недостаточно сведений
Метотрексат	Редукция дозы на 15%	Редукция дозы на 50%	Не вводить	ПЗПТ: редукция дозы на 50%
Митомицин	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений	ПД: редукция дозы на 25%
Оксалиплатин	Не требуется	Не требуется	Редукция дозы до 85–65 мг/м²	Недостаточно сведений
Паклитаксел	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Панитумумаб	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Пеметрексед	Не требуется	Недостаточно сведений Не вводить	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений
Пентостатин	Редукция дозы на 30%	Редукция дозы на 40%	Рассмотреть другой вариант лечения	Недостаточно сведений
Ритуксимаб	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Сорафениб	Не требуется	Не требуется	Не требуется	ГД: редукция дозы до 200 мг/д
Стрептозоцин	Не требуется	Редукция дозы на 25%	Редукция дозы на 50%	Недостаточно сведений

Лекарственное средство	КК 60–46 мл/мин	КК 45–30 мл/мин	КК 29–10 мл/мин	Заместительная почечная терапия
Сунитиниб	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Темозоломид	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений
Топотекан	Редукция дозы на 20%	Редукция дозы на 25%	Редукция дозы на 30%	Недостаточно сведений
Вандетаниб	Редукция инициальной дозы до 200 мг/д	Редукция инициальной дозы до 200 мг/д	Редукция инициальной дозы до 200 мг/д	Недостаточно сведений
Вемурафениб	Не требуется	Не требуется	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений
Винка-алкалоиды	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется

MCL — мантийно-клеточная лимфома

MDS — миелодиспластический синдром

ММ — множественная миелома

ГД — гемодиализ

ПД — перитонеальный диализ

ПЗПТ — постоянная заместительная почечная терапия

С целью обеспечения оптимального уровня эффективности и безопасности лекарственного противоопухолевого лечения онкологических больных с почечной недостаточностью, включая тХПН, при формировании дизайна терапии целесообразно участие мультидисциплинарной команды онкологов, нефрологов, интенсивистов, фармакотерапевтов и учёт индивидуальных особенностей онкологического процесса, коморбидного фона и клиренса лекарственных средств в процессе заместительной почечной терапии.