

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

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

DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-591-603

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

Реализация потенциала противоопухолевых лекарственных препаратов невозможна без эффективной профилактики и коррекции их неблагоприятного воздействия на здоровые органы. Осложнения противоопухолевой терапии, даже если они ассоциируются с выраженным противоопухолевым эффектом, всегда ухудшают качество жизни, а в отдельных случаях могут сокращать её продолжительность. Своевременное выявление осложнений и их коррекция, напротив, улучшает прогноз. Эффективность противоопухолевого лечения в известных пределах коррелирует с дозой препаратов, увеличение которой практически всегда ведёт к усилению токсического действия на здоровые органы, в том числе на почки. Степень повреждения почек зависит от дозы препаратов, их возможного взаимодействия (при использовании комбинированных режимов), длительности терапии, а также от исходного функционального состояния почек. Нередко специфическое поражение почек наблюдается в дебюте опухолевого заболевания. Оценка исходного функционального состояния почек необходима для выбора менее нефротоксичных препаратов, а также для определения интенсивности лечения, в т.ч. ХТ, от которой зависит не только прогноз заболевания в целом, но и тяжесть возможных осложнений у данного пациента. В связи с этим возникает необходимость поиска баланса между токсичностью и эффективностью лекарственных препаратов.

По меньшей мере 3 фактора определяют важность контроля функции почек и диагностики причин нарушений в процессе и по окончании противоопухолевого лечения:

- элиминация большинства противоопухолевых препаратов опосредована почками, поэтому фармакокинетика таких лекарственных средств и, как следствие, их системная токсичность, напрямую зависит от функции почек;
- некоторые злокачественные новообразования или осложнения их лечения, паранеопластические синдромы, лекарственные средства, применяемые

Цитирование: Громова Е. Г., Бирюкова Л. С., Джумабаева Б. Т., Курмуков И. А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 591-603

для диагностики, 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). Как восстановление функции почек, так и общая выживаемость при выраженном ОПП у онкологических пациентов всё ещё значительно ниже, чем в целом в популяции;

- у пациентов, перенёсших в процессе противоопухолевого лечения ОПП, существенно увеличивается частота развития ХБП, которая нередко и относительно быстро прогрессирует до терминальной почечной недостаточности.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Препараты, обладающие нефротоксическим действием:

- Алкилирующие препараты:
 - соединения платины (цисплатин, карбоплатин);
 - хлорэтиламины (циклофосфамид и др.);
 - производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин и др.).
- Антиметаболиты:
 - антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат);
 - антагонисты пиримидина (цитарабин, гемцитабин);
 - ингибиторы рибонуклеозидредуктазы (гидроксимочевина).
- Противоопухолевые антибиотики:
 - антрациклины (доксорубицин);
 - прочие противоопухолевые антибиотики (митомycin C).
- Ингибиторы ангиогенеза:
 - бевацизумаб.

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

- осознанно проводить первичную диагностику и коррекцию (в первую очередь это относится к причинным факторам ОПП);
- определить ближайший прогноз (в том числе риск дальнейшего ухудшения функции почек);
- оценить целесообразность изменения последующего противоопухолевого лечения;
- определить необходимость и сроки привлечения к диагностике 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 СКD-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 СКД-EPI определяют значение СКФ в размерности (мл/мин/1,73 м²), то есть уже «приведённое» к «нормальной» площади поверхности тела (табл. 1).

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

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

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек – синдром, характеризующийся стойким уменьшением массы действующих нефронов или их повреждением и проявляющийся изменением состава мочи, альбуминурией и/или снижением СКФ, которые сохраняются в течение 3 и более мес. 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 альбуминурии (более 30 мг/сут.), сохраняющихся при повторных исследованиях в течение не менее 3 мес.;
- стойкого снижения СКФ до уровня менее 60 мл/мин./1,73 м².

Стадии ХБП в зависимости от величины СКФ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Стадии хронической болезни почек в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации

СКФ, мл/мин./1,73 м ²	Мочевой синдром или изолированная альбуминурия	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

2.2. Острое почечное повреждение

Острое почечное повреждение – синдром, проявляющийся снижением СКФ, разнообразными нарушениями функций 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 за 6 часов (при условии нормоволемии).

Критерии диагностики и стадии ОПП представлены в табл. 3.

Таблица 3. 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 2 дней (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 возникли показания для проведения заместительной почечной терапии ИЛИ ¹ расчётная СКФ стала менее 35 мл/мин/1,73 м ²	Менее 0,3 мл/кг/час в течение суток и дольше

¹ Применимо для пациентов младше 18 лет.

Нарушение функции почек у пациентов, получающих противоопухолевое лекарственное лечение, как правило, является многофакторным; в большинстве случаев после нетрудоемкого обследования удаётся установить (предположить) ведущий механизм ОПП. Непосредственная нефротоксичность противоопухолевых препаратов связана преимущественно с ренальным уровнем поражения.

2.3. Диагностический алгоритм при подозрении на лекарственную нефропатию

Для выявления ОПП необходимыми и достаточными являются определение уровня креатинина крови и диуреза; для диагностики ХБП могут также потребоваться анализ мочи (общий анализ с микроскопией мочевого осадка и определение уровня суточной альбуминурии) и/или инструментальные исследования почек. Для выявления лекарственно-индуцированных почечных 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)	Лекарственный препарат
Гломерулопатии	Болезнь минимальных изменений	ИФН, бисфосфонаты (памидронат)
	Очаговый (фокальный, очаговый и сегментарный) гломерулосклероз	ИФН, бисфосфонаты (памидронат, золедронат)
Тубулоинтерстициальные нефропатии	Острый тубулярный (канальцевый) некроз	Цисплатин, бисфосфонаты (золедронат), ифосфамид, иматиниб, пеметрексед
	Тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственный, острый)	Сорафениб, сунтиниб
	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-азациитидин, иматиниб, пеметрексед
	Сольтертяющая почка с развитием тяжелой гипонатриемии	Цисплатин, 5-азациитидин
	Нефрогенный несахарный диабет	Ифосфамид и 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 тирозиназы, гемцитабин, цисплатин, митомицин С, ИФН

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

3.1. Цисплатин

Содержит тяжёлый металл платину, 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. Нефротоксичность цисплатина зависит от дозы препарата. Одноразовое введение препарата в дозе менее 50 мг/м² не вызывает почечную недостаточность, тогда как при суммарной курсовой дозе более 850 мг развивается почечная недостаточность вследствие повреждения клубочков и проксимальных отделов канальцев. Симптомы поражения клубочков появляются на 3–5-й дни после введения препарата. Функция почек восстанавливается на 2–4-й неделе, в некоторых случаях – через несколько месяцев после отмены препарата.

В течение первых 4 мес. монотерапии и при комбинации цисплатина с блеомицином и винкристином могут наблюдаться симптомы гемолитикоуремического синдрома: азотемия, анемия, повышение активности ЛДГ и тромбоцитопения. Возможны электролитные нарушения: гипонатриемия, которая развивается в результате недостаточной секреции антидиуретического гормона; гипермагниурия и параллельное снижение концентрации магния в крови; гипокалиемия и гипокальциемия. Индуцированная цисплатином гипонатриемия может персистировать в течение 6 лет и более.

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/м² 0,9% 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. 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.

3.2. Гемцитабин

При терапии 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 кристаллиндуцированная 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, миелодепрессию. 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, низкий уровень клиренса креатинина и 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 подщелачивание мочи введением 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 $(BE \times \text{масса тела}) / 2 = X$ 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 в дозе от 100 до 1000 мг/м² каждые 3 и 6 ч после введения метотрексата;
- 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%);
- мониторировать уровень креатинина и концентрацию метотрексата в крови в течение первых 24–48 ч после введения, что позволит 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 проведении активной гидратации и защелачивании мочи токсичность метотрексата может быть уменьшена на 15%. Гидрокарбонат натрия не только ощелачивает мочу, но и ингибирует образование кристаллов. Введение «петлевых» диуретиков и раствора хлорида натрия позволят поддерживать высокий уровень клубочковой фильтрации и нетоксический уровень метотрексата (менее 0,1 ммоль/л).

3.4. Доксорубин

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 неизменном 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 может развиваться гемолитикоуремический синдром, имеющий неблагоприятный прогноз. Большинство больных с подобным осложнением в течение 4 месяцев умирают от почечной или дыхательной недостаточности. Меры специальной профилактики неизвестны; при развитии тяжелой формы гемолитикоуремического синдрома больной должен находиться под наблюдением нефролога, стационар должен располагать возможностью выполнения заместительной почечной терапии.

3.6. Ифосфамид

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. Возможны повреждения дистальных отделов канальцев, приводящие к почечному диабету. В 18–28% случаев при лечении ифосфамидом развивается острая и хроническая почечная недостаточность. Токсической кумулятивной дозой препарата является 60–72 г/м² за период лечения. Риск нефротоксичности ифосфамида значительно возрастает с возрастом и при наличии сопутствующего заболевания почек. 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 инфузии (24 ч) 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 оксазафосфинов 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 прервать введение препарата.

3.7. Циклофосфамид

Может вызывать геморрагический цистит, гипонатриемия. Причиной гипонатриемии является нарушение экскреции почками воды. Механизм этого явления, судя по всему, 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 проявляющийся 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 у больных 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 гломерулопатии 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 ГКС (1–2 мг/кг/сут.), введение свежезамороженной плазмы, плазмаферез и др.) под наблюдением нефролога.

3.10. Кармустин, ломустин, стрептозотозин 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 стрептозотозин, также могут наблюдаться признаки нефротоксичности. Первым признаком повреждения почек часто оказывается протеинурия, затем появляются признаки поражения проксимальных отделов канальцев: фосфатурия, глюкозурия, аминокислотурия, 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 содержания 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 $>100,0 \times 10^9/\text{л}$, 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 ХТ 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, уремии с тяжёлыми электролитными нарушениями следует начать заместительную почечную терапию (гемодиализ) как можно скорее.

Таким образом, ряд химиопрепаратов вызывают токсическое поражение почек, проявляющееся развитием почечной недостаточности, гемолитико-уремического синдрома, синдрома Фанкони, почечного диабета, электролитных нарушений и синдрома лизиса опухоли. Исходно вовлечённые в опухолевый процесс почки наиболее уязвимы для токсического воздействия лекарственных препаратов. При ХТ больных онкологическими заболеваниями, ассоциированными с поражением почек или с почечной недостаточностью, необходима коррекция дозы препарата в зависимости от уровня креатинина в крови (табл. 5). Если больной находится на гемодиализе, то коррекцию дозы химиопрепаратов проводят в зависимости от их фармакокинетики и от процента выведения препарата через мембрану диализатора (табл. 6). Эти рекомендации основаны на прямой токсичности препарата и снижении клиренса креатинина.

Таблица 5. Коррекция дозы препаратов в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

Лекарственный препарат	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин.		
	30–60	10–30	<10
Блеомицин	50% расчётной дозы	Отмена	Отмена
Карбоплатин	Расчёт дозы препарата по формуле Калверта		
Цисплатин	50	Отмена	Отмена
Циклофосфамид	Коррекция дозы не требуется	Коррекция дозы не требуется	50
Цитозин-арабиноза	50	Отмена	Отмена
Дакарбазин	75	50	Отмена
Этопозид	Коррекция дозы не требуется	Коррекция дозы не требуется	50
Флударабин	75	50	Отмена
Гидроксимочевины гидрокарбонат	75	75	50
Ифосфамид	75	50	Отмена
Мелфалан	75	75	50

Лекарственный препарат	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин.		
	30–60	10–30	<10
Метотрексат	50	Отмена	Отмена
Митомоцицин	75	50	Отмена
Пентостатин	50	Отмена	Отмена
Топотекан	75	50	Отмена

Таблица 6. Рекомендации по коррекции дозы противоопухолевых препаратов у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе

Лекарственный препарат	Рекомендации и комментарии
Цисплатин	Дозу снижать на 50%. Выводится при гемодиализе
Карбоплатин	Период между введением препарата и гемодиализом не должен превышать 16 часов. Дозу рассчитывают по формуле с учётом СКФ
Этопозид	Около 40% препарата выводится почками. Дозу назначаемого препарата снижают на 60%. Плохо выводится при гемодиализе
Фторурацил	Коррекция дозы не требуется. Метаболизируется в печени и других органах
Метотрексат	При выявлении высоких сывороточных концентраций метотрексата или назначении высокодозной ХТ (см. п. 3.3.) необходимо назначение кальция фолината: 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 концентрации метотрексата в плазме до уровня <0,05 мкмоль/л. Степень элиминации препарата увеличивается 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
Циклофосфамид	Гемодиализ следует проводить через 12 часов после введения препарата с целью предотвратить его выведение в ранней фазе распределения; редукция дозы не требуется
Ифосфамид	При возникновении симптомов энцефалопатии препарат отменяют. В этом случае может быть полезен внеочередной гемодиализ
Антибиотики (митомоцицин, дактиномицин)	Препараты распределяются в тканях и очень медленно выводятся с мочой; период полувыведения длительный. Не рекомендуется применять в высоких дозах
Антрациклины (доксорубин, эпирубицин, даунорубин)	Не выводятся при гемодиализе. После введения препарат распределяется в тканях. Период полувыведения препарата длительный. Редукция дозы не требуется
Винкаалкалоиды (винкристин, винбластин, виндезин)	Не диализируются из-за большого объема распределения в тканях. Редукция дозы не требуется
Бисфосфонаты	Памидронат вводят по 30 мг в течение 3 дней. С осторожностью применять у пациентов, находящихся на гемодиализе