

УДК 615.9:616-006

О НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ЦИСПЛАТИНА У ОНКОБОЛЬНЫХ

Гоженко А.И.¹, Москаленко А.М.², Стебловский В.В.³, Жуков В.А.¹

¹ Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса

² Одесский областной онкологический диспансер, г. Одесса

³ Одесский Государственный медицинский университет, г. Одесса

Ключевые слова: *цисплатин, нефротоксичность, онкология*

Введение

Одним из широко применяемых при лечении злокачественных опухолей цитостатиков является цисплатин. Внедрённый в онкологию в начале 1980-х годов, цисплатин продолжает активно использоваться в настоящее время [1]. Многолетнее применение позволило выработать оптимальные дозы и режимы введения препарата, накопить опыт профилактики и коррекции нежелательных побочных эффектов (нефротоксичности, миелосупрессии, нейротоксичности и др.) [1, 2]. Всё вышеизложенное создало у специалистов мнение о достаточной изученности цисплатина, что нашло своё отражение в медицинской периодике — публикации чаще посвящены новым аспектам использования препарата (в частности, в комбинации с другими химиопрепаратами), чем современным методам профилактики его побочных эффектов (в частности нефропротекции).

Вместе с тем известно, что одним из значимых побочных эффектов цисплатина по-прежнему является его нефротоксичность [1, 2, 3]. В связи с этим, одним из направлений в совершенствовании цитостатической терапии цисплатином является использование средств, уменьшающих нефротоксичность препарата. В настоящее время нефропротекция при лечении препаратами платины обеспечивается интенсивной гидратацией и введением

осмотических диуретиков (маннит). Вместе с тем, в литературе имеются сообщения о возникновении мочевого синдрома у онкобольных после лечения цисплатином, несмотря на проводимую нефропротекцию. Мочевой синдром в настоящее время рассматривается как важный критерий не только нефротоксичности, но и прогрессирования нефропатии с исходом в хроническую почечную болезнь [4, 5, 6]. Однако, в литературе данных о нефротоксичности цисплатина при проведении химиотерапии с использованием нефропротекции не много. Целью исследования явилось изучение эффективности используемой традиционной методики нефропротекции и оценка необходимости её улучшения у онкобольных при лечении цисплатином.

Материал и методы исследования

При исследовании выполнялся ретроспективный анализ историй болезни 100 пациентов (70 женщин и 30 мужчин), проходивших лечение цисплатином в январе-марте 2009 года в Одесском областном онкологическом диспансере. Возраст пациенток от 32 до 73 лет, в среднем 52 года. Лечение проводилось пациенткам со следующими диагнозами: рак носоглотки, рак яичников (34), рак молочной железы (5), рак тела матки (5), рак шейки матки (18), рак маточных труб (3), рак лёгкого (3), рак прямой кишки. С I стадией опухолевого процесса лечилось 3

женщины, со II – 22, с III – 36, с IV – 9 женщин. За 1 - 18 месяцев до проведения лечения цисплатином хирургическое лечение в радикальном или циторедуктивном объёме было выполнено 49 пациенткам. За 1 - 12 месяцев до лечения цисплатином лучевая терапия была проведена 11 пациенткам. Курсы химиотерапии, количеством от 1 до 6, предшествовавшие контрольному за 1 - 12 месяцев, были проведены 66 пациенткам. Возраст пациентов-мужчин - от 26 до 72 лет, в среднем - 57 лет. Пациентам проводилось лечение следующих опухолей: саркома мягких тканей (2), рак дна полости рта (6), рак ротоглотки (9), рак лёгкого (4), рак гортаноглотки, рак языка, метастазы рака в лимфоузлы шеи из неустановленной опухоли, рак прямой кишки (3), рак ретромолярной области (3). С I стадией опухолевого процесса пролечен 1 мужчина, со II – 6, с III – 6, с IV – 17 мужчин. За 1 - 6 месяцев до проведения цитостатической терапии цисплатином хирургическое лечение в радикальном объёме было проведено 7 пациентам. За 1 - 12 месяцев до лечения цисплатином, лучевая терапия была проведена 4 пациентам. Курсы химиотерапии, количеством от 1 до 5, предшествовавшие контрольному в сроки от 1 до 12 месяцев, были проведены 22 больным. Нефропротекция осуществлялась выполнением пре- и постгидра-

тации, введением осмотического диуретика (маннит). Прегидратация обеспечивалась в/в капельным введением 800 мл. р-ра NaCl 0,9%, 400 мл р-ра Рингера, 200 мл маннита. Цисплатин в дозировке от 50 до 120 мг/м² поверхности тела однократно вводился в/в капельно в 200 мл. р-ра NaCl 0,9%. При постгидратации в/в капельно вводился р-р глюкозы 5% в объёме 400 мл. Перед введением цисплатина и, повторно, на 1-3 день после его введения, пациентам выполнялись следующие исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня мочевины и креатинина сыворотки крови, измерение артериального давления. Полученные результаты обрабатывались статистически.

Результаты и их обсуждение

При оценке удельного веса в общем анализе мочи общей группы пациентов не выявлено его существенного изменения ($1016 \pm 0,5$ перед введением цисплатина и $1015 \pm 0,5$ после). Протеинурия до начала лечения обнаружена у 16 больных, после введения - у 28 больных. До введения химиопрепарата глюкозурия обнаружена у 2 больных, после введения - у 12. У 36 больных до начала лечения имелась лейкоцитурия. После введения цисплатина количество больных с лейкоцитурией возросло до 45. Группа больных с эритроцитурией, до начала лечения составлявшая 20

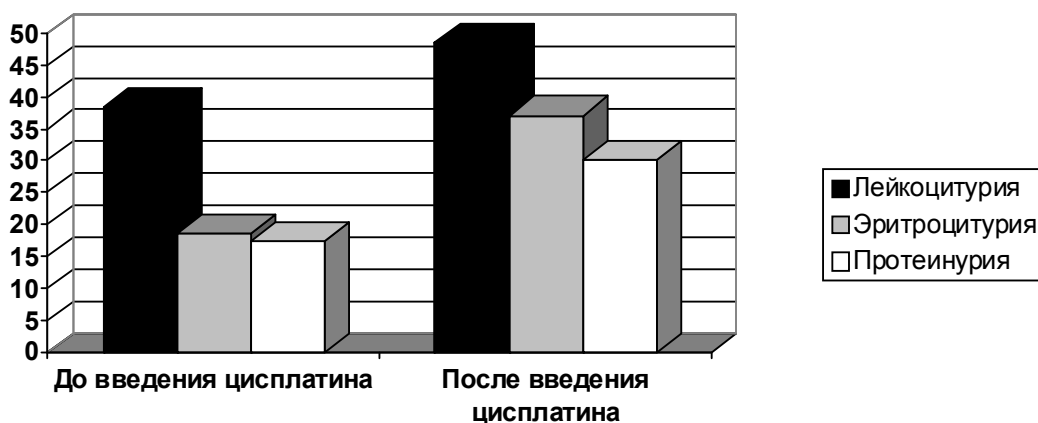


Рис. 1. Динамика мочевого синдрома у женщин.

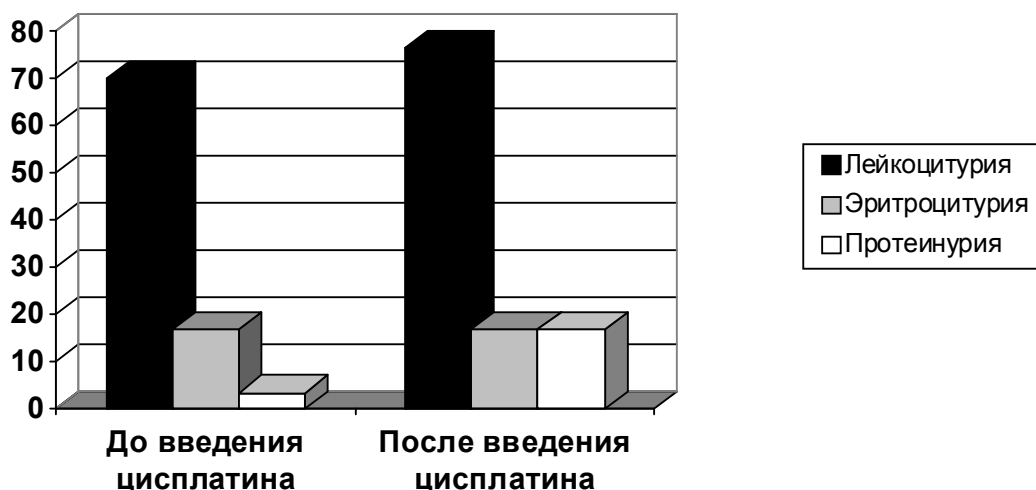


Рис. 2. Динамика мочевого синдрома у мужчин

человек, после введения цисплатина увеличилась до 28. Следовательно, мочевой синдром выявляется у онкологических больных. Однако, нарастание мочевого синдрома отчётливо прослеживается после введения цисплатина.

При оценке мочевого синдрома отдельно у женщин и у мужчин выявлено следующее.

При оценке общего анализа мочи у женщин не выявлено существенной тенденции к изменению удельного веса после проведения химиотерапии цисплатином - до введения удельный вес составил $1016 \pm 0,64$, после – $1015 \pm 0,90$. Протеинурия от 0,033 до 0,99 г/л до проведения химиотерапии обнаружена у 12 (17,14%) пациенток. После проведения химиотерапии протеинурия от 0,033 до 1,32 г/л была зафиксирована у 21 пациентки (30%). У 6 из указанных 21 пациентки протеинурия была зафиксирована и до и после введения химиопрепарата (28,6%), а у 15 (71,4%) – протеинурия была зафиксирована только после введения химиопрепарата. Лейкоцитурия обнаружена у 27 женщин (38,5%). После введения цисплатина их количество возросло до 34 (48,5%). Из этих 34 пациенток у 21 (61,8%) лейкоцитурия отмечена как до, так и после введения химиопрепарата.

Эритроцитурия обнаружена у 13 женщин (18,5%) при поступлении в стационар. После введения цисплатина их количество возросло до 26 (37,1%). Из этих 26 у 11 (42,3%) повышение количества эритроцитов отмечалось до и после введения. Сахар в общем анализе крови до введения выявлен у одной пациентки (1,4%), после введения – у 6 (8,6%). Причём у всех интенсивность мочевого синдрома нарастала.

При оценке общего анализа мочи у больных мужского пола получены следующие данные. Удельный вес мочи до введения цисплатина составил $1017 \pm 0,72$ и после введения практически не изменился – $1017 \pm 1,03$. Протеинурия в объёме 0,033 г/л до начала химиотерапии отмечена у 1 пациента (3,3%). После проведения лечения протеинурия от 0,033 до 0,066 г/л зафиксирована у 5 пациентов (16,6%). Лейкоцитурия до начала лечения обнаружена у 21 мужчины (70%). После введения цисплатина их количество возросло до 23 (76,6%). Из указанных 23 у 19 (82,6%) лейкоцитурия зафиксирована до и после лечения химиопрепаратом. Увеличение содержания эритроцитов в моче обнаружено у 5 мужчин (16,6%) как до, так и после введения цисплатина (у 3 из 5 пациентов превы-

шение уровня эритроцитов мочи отмечалось до и после введения химиопрепарата). Сахар в общем анализе мочи до проведения химиотерапии выявлен у одного пациента (3,3%), после введения – у 5 (16,7%).

При учёте показателей артериального давления у 100 пациентов выявлено, что систолическое, до проведения химиотерапии составлявшее $128 \pm 0,83$, после составило $126 \pm 0,60$ мм. рт. ст. ($p < 0,1$). Диастолическое давление также практически осталось неизменным ($77 \pm 0,74$ и $76 \pm 0,60$ мм. рт. ст. соответственно).

При оценке показателей общего анализа крови до и после лечения отмечена тенденция к увеличению количества эритроцитов с $3,8 \pm 0,05$ до $3,93 \pm 0,06$ Т/л ($p < 0,1$) и к некоторому повышению уровня гемоглобина (до начала лечения $117,6 \pm 2,19$, после введения цисплатина $121,3 \pm 2,25$ г/л). Также было отмечено следующее распределение пациентов на группы по количеству лейкоцитов крови. В группе с пониженным содержанием лейкоцитов было 9, с нормальным содержанием – 73 и с повышенным содержанием лейкоцитов – 18 больных. После введения цисплатина лейкопения была зафиксирована у 7, нормальные показатели у 57, а лейкоцитоз отмечен у 36 больных. В целом количество лейкоцитов до введения цисплатина с $6,3 \pm 0,30$ увеличилось до $8,61 \pm 0,39$ Г/л после введения.

Превышение нормы креатинина крови в группе женщин как до, так и после лечения цисплатином было об-

наружено у 11 пациенток. При этом уровень креатинина крови до начала лечения составлявший $79 \pm 2,15$ мкмоль/л после завершения лечения составил величину $86 \pm 2,49$ мкмоль/л ($p < 0,1$). Превышавший нормальный уровень мочевины крови был обнаружен у 2 пациенток до и у 7 – после лечения. При этом уровень мочевины до лечения составил $5,7 \pm 0,20$ ммоль/л, после лечения – $5,7 \pm 0,20$ ммоль/л – т.е. не изменился.

Превышавшие норму цифры креатинина в группе мужчин до начала лечения были обнаружены у 5 больных. После проведения лечения их количество увеличилось до 7. Уровень креатинина крови, составлявший у мужчин до начала лечения $88 \pm 3,64$, после проведения лечения несколько повысился и составил максимум $92 \pm 4,50$ мкмоль/л. Все пациенты группы мужчин приступили к лечению с нормальным уровнем мочевины крови, после проведения лечения превышение нормы мочевины крови было выявлено у 5 пациентов, т.е. наметилась тенденция к повышению уровня мочевины крови.

С учётом вышеизложенного, мочевого синдром, как признак вовлечения почек в патологический процесс, отмечен у определённого количества онкологических больных ещё до проведения химиотерапии. Такие проявления мочевого синдрома, как лейкоцитурия, эритроцитурия и протеинурия были отмечены как у мужчин, так и у женщин. Введение цисплатина приводит к тому, что на 1-3 день признаки нарушения

Таблица 1

Динамика показателей креатинина и мочевины крови при лечении больных цисплатином

	Креатинин крови, мкмоль/л		Мочевина крови, ммоль/л	
	До введения	После введения	До введения	После введения
Мужчины	$88 \pm 3,64$	$92 \pm 4,50$	$5,8 \pm 0,25$	$6,5 \pm 0,35$
Женщины	$79 \pm 2,15$	$86 \pm 2,49$	$5,7 \pm 0,20$	$5,7 \pm 0,20$

деятельности почек усугубляются – мочевого синдром выявлен у большего количества пациентов (рис. 1, 2), что согласуется с данными фармакокинетики препарата и предшествующих исследований по данной теме [5, 6]. Проявления мочевого синдрома сочетаются с повышением уровня креатинина крови у женщин, повышением уровня креатинина и мочевины крови у мужчин (табл. 1). Назначение цисплатин сопровождается умеренным общетоксическим действием, что отображается изменением красной крови – увеличением количества эритроцитов и даже повышением уровня гемоглобина. Вместе с тем, такое осложнение терапии цисплатином, как нефротоксичность, проявляется значительно чаще. При этом платина, как тяжёлый металл, вызывает классическое повреждение почек по механизму токсической канальцевой нефропатии. Следовательно, выявленные изменения свидетельствуют о том, что проведение онкобольным химиотерапии с использованием цисплатина сопровождается нефротоксическим эффектом комбинированного механизма действия. Таким образом, с учётом выявленных нами изменений, можно констатировать, что происходит как поражение клубочка, так и канальцевого отдела нефрона с угнетением транспорта воды, неорганических и органических веществ, увеличением уровня креатинина в крови, эритроцитурией, протеинурией, глюкозурией – как это ранее было нами показано в эксперименте [5, 6]. Это подтверждается данными литературы и свидетельствует о том, что проводимая нефропротекция не обеспечивает полноценной защиты почек от повреждающего действия цисплатина [7, 8]. Выявленные изменения функции почек, обусловленные нефротоксическим действием цисплатина, по-видимому, развиваются по механизму оксидативного стресса (вызывающегося свободными радикалами кислорода в почке)

и воспаления, что согласуется с данными литературы [9, 10]. Токсические эффекты цисплатина не являются системными, так как отсутствует влияние на красную и белую кровь, а органом-мишенью, судя по развивающемуся мочево-му синдрому, действительно являются почки. Причём, применение нефропротекции обеспечивает существенную защиту – не выявлено явлений острой почечной недостаточности, а нормальные величины АД свидетельствуют об отсутствии значимой активации ренин-ангиотензиновой системы – хотя защита и не является полной. Следовательно, подтверждающаяся нефротоксичность цисплатина вместе с недостаточной эффективностью исследуемого метода нефропротекции диктует необходимость поиска дополнительных способов оптимизации нефропротекции онкобольных при лечении цисплатином.

Выводы

1. При проведении химиотерапии цисплатином в составе комплексного противоопухолевого лечения онкобольным в исследуемой группе отмечено, что количество пациентов с протеинурией возрастает с 16 до 28%, с лейкоцитурией с 36 до 45%, с эритроцитурией с 20 до 28%, с глюкозурией с 2 до 12.
2. При лечении онкобольных, введение цисплатина по принятой схеме сопровождается развитием мочевого синдрома, что свидетельствует о недостаточной эффективности выполняемой нефропротекции.

Литература

1. Н.И. Переводчикова. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М.: Практическая медицина, 2005. С 155, 601-603.
2. М.Л. Гершанович. Осложнения при химио и гормонотерапии злокачественных опухолей. – М.: Медицина, 1982. С 153.

3. Биомедицинский журнал Medline.ru ТОМ 2, ст. 38 (стр. 179-180) // Июль, 2001 г., "Цикл лекций по детской онкологии «Осложнения противоопухолевой терапии и вторичные опухоли / Санкт-Петербург, 2001.
4. А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, А.М. Есяян. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации. Нефрология, 2007; 11(4), С 7-17.
5. А.И. Гоженко. Патогенез токсических нефропатий // Ж. Актуальные проблемы транспортной медицины, 2006. № 2(4). С 9-13
6. А.И. Гоженко. Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук «Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек. Черновицкий государственный медицинский институт. Черновцы, 1986
7. Л.М. Шафран. Роль апоптоза в патогенезе токсических нефропатий. / Ж. Актуальные проблемы транспортной медицины, 2006, № 2(4). С 21-22.
8. В.Н. Магальяс и др. Особенности токсических нефропатий, вызванных солями ртути, платины, кадмия, золота: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. – Львов.- 1991.- Т 13.- С.47-48.
9. Mi Jeon Sung, Duk Hoon Kim, Yu Jin Jun et al. Genistein protects the kidney from cisplatin-induced injury. / Kidney International (2008) 74, P 1538-1547.
10. Bokemeyer C., Fels L.M., Dunn T. et al. Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamid antitumor activity. // Br. J/ Cancer. - 1996.- V74, N12.-P2036-2041.

Резюме

ПРО НЕФРОТОКСИЧНІСТЬ ЦИСПЛАТИНУ У ОНКОХВОРИХ

Гоженко А.І., Москаленко А.М., Стебловський В.В., Жуков В.А.

При дослідженні виконувався ретроспективний аналіз історій хвороби 100 пацієнтів (70 жінок і 30 чоловіків), що проходили лікування цисплатином в січні-березні 2009 року в Одеському обласному онкологічному диспансері. Вік пацієнтів від 32 до 73 років, в середньому 52 року. При проведенні хіміотерапії цисплатином у складі комплексного протипухлинного лікування відмічено, що кількість пацієнтів з протеїнурією зростає з 16 до 28%, з лейкоцитурією з 36 до 45%, з еритроцитурією з 20 до 28%, з глюкозурією з 2 до 12. При лікуванні онкохворих, введення цисплатина по прийнятій схемі супроводжується розвитком сечового синдрому, що свідчить про недостатню ефективність виконуваної нефропротекції.

Summary

NEPHROTOXICITY CISPLATIN IN ONCOLOGY PATIENTS

Gozhenko A.I., Moskalenko A.M., Steblovsky V.V., Zhukov V.A.

They have analyzed reactions of kidneys in 100 oncology patients for chemotherapy with cysplatin. It has been revealed that a number of cancer patients show signs of kidneys damages what is reflected by urinary syndrome and creatinin level increase in blood plasma. Infusion of cysplatin on the background of a usual course of nephroprotection is followed by increase of urinary syndrome rate and degree of its expression, increase of creatinin and urine level in some patients. They have concluded that the usual methods of kidneys protection is insufficient at cysplatin administration.

*Впервые поступила в редакцию 17.02.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*