

## ПРИМЕНЕНИЕ ОКСАЛИПЛАТИНА (ЭЛОКСАТИНА®) У БОЛЬНЫХ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**Н. Бесова**, кандидат медицинских наук  
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва  
E-mail: besovans@mail.ru

*Препараты платины широко применяются в онкологии. Однако применение цисплатины лимитировано его нефротоксичностью, которой не обладает производное платины III поколения оксалиплатин.*

*Представлены фармакокинетические, фармакогенетические и клинические данные, обосновывающие возможность назначения оксалиплатина больным с незначительным или умеренно выраженным (клиренс креатинина – >20 мл/мин) снижением почечной функции.*

**Ключевые слова:** цисплатин, оксалиплатин, фармакокинетика.

Оксалиплатин (Элоксатин®) – *cis-[ (1R,2R)-1,2-cyclohexanediamine-N,N9] oxalato(2-)-O,O9] platinum* – производное платины III поколения – превосходит по мощности цисплатин в экспериментах *in vitro*, обеспечивая эквивалентную токсичность при меньшем количестве аддуктов ДНК. В предклинических исследованиях оксалиплатин продемонстрировал эффективность при широком спектре экспериментальных опухолей, включая некоторые клеточные линии, резистентные к цисплатину или карбоплатину.

Оксалиплатин стабилен в водном растворе, однако в левой среде организма он быстро подвергается биотрансформации с образованием высокорепреактивных продуктов, включая монохлор-, дихлор- и диаквоплатиновые комплексы. Платиновые комплексы необратимо связываются с различными компонентами (в основном – белковыми) крови и (или) клеточными макромолекулами. В результате образуются неактивные низкомолекулярные конъюгаты, выделяющиеся с мочой [1].

Изучая фармакокинетику оксалиплатина, необходимо учитывать как связанную, так и свободную фракции платины в крови и плазме. Для этой цели используется ультрафильтрат платины, включающий в себя несвязанный с белками препарат и водорастворимые продукты биотрансформации, т.е. ультрафильтрат платины содержит все циркулирующие в организме разновидности платины, обладающие и противоопухолевыми, и токсическими свойствами. Свободная (несвязанная) платина удаляется из системной циркуляции путем необратимого связывания с белками плазмы крови и тканевой и выделения с мочой. Платина, необратимо связанная с плазменными белками или эритроцитами, в целом считается фармакологически неактивной. Следовательно, с точки зрения фармакологической активности ультрафильтрат плазмы наиболее релевантен [2].

Объем распределения оксалиплатина в организме достаточно большой – более 300 л. Кинетика платины в плазме описывается трехфазной кривой. Вначале отмечается короткая  $\alpha$ -фаза полувыведения ( $T_{1/2}$ ) – 0,25–0,33 ч, затем следует более продолжительная (16 ч)  $\beta$ -фаза и, наконец,

длительная  $\gamma$ -фаза – 240–600 ч и более. Основной путь элиминации препарата – через почки. В первые 48 ч после введения более 50% платины экскретируется с мочой. При повторных введениях оксалиплатин может накапливаться в эритроцитах, необратимо связываясь с внутриклеточными белками [1].

Вследствие активной биотрансформации уже к концу 2-часового введения в дозе 85 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатин не является в плазме крови, при этом 15% введенной платины находится в крови, а остальные 85% быстро распределяются по тканям или выводятся почками. Платина связывается с альбумином плазмы крови, тканевыми белками и выводится почками в первые 48 ч. К 5-му дню около 54% всей дозы обнаруживается в моче и <3% – в кале [2].

При повторных введениях оксалиплатина вне зависимости от их режима (по 130 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед или по 85 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 нед) кумуляции платины в ультрафильтрате плазмы не отмечено. Отмечена кумуляция платины в эритроцитах, что не имеет существенного клинического значения [2]. Однако разрушение эритроцитов (например, во время операций) приводит к высвобождению из них платины, повышению ее концентрации в крови, вследствие чего в послеоперационном периоде могут появляться или усиливаться симптомы периферической нейропатии.

Вариабельность экспозиции платины (площадь под концентрационно-временной кривой – AUC) в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов колеблется от умеренной до незначительной: соответственно 33 и 5% [1].

Пол, возраст, нарушение функции печени больных практически не влияют на клиренс свободной платины и не требуют коррекции дозы оксалиплатина [1].

Элиминация платины из плазмы происходит путем тканевого поглощения и почечной экскреции. Почечный клиренс платины коррелирует со скоростью гломерулярной фильтрации, которая является принципиальным механизмом элиминации платины почками. Скорость выведения платины ниже у больных с умеренным нарушением функции почек, при этом увеличения токсичности препарата не отмечено [1].

Клиренс оксалиплатина у больных с нормальной и нарушенной функцией почек был исследован С. Massari [3]. Всем больным однократно путем 2-часовой инфузии вводили оксалиплатин в дозе 130 мг/м<sup>2</sup>. Из 24 пациентов у 14 функция почек была сохранена, и клиренс креатинина (КК) в среднем составил 78,00±19,63 мл/мин, у 10 имело место нарушение почечной функции, КК в среднем – 42,20±10,63 мл/мин. После введения оксалиплатина максимальная концентрация платины в ультрафильтрате у больных этих групп существенно не различалась. У пациентов со сниженной почечной функцией наблюдалось достоверное увеличение AUC и достоверное снижение клиренса ультрафильтрата платины. При умеренном снижении функции почек клиренс составил 14,23±6,04 л/ч и был достоверно ниже ( $p=0,005$ ), чем у больных с нормальной почечной функцией: 25,70±8,53 л/ч. Несмотря на существенное замедление выведения платины у больных с нарушением функции почек, дополнительной или более тяжелой токсичности у них не зарегистрировано.

Аналогичные результаты получены С. Takimoto [4] при изучении фармакокинетики и фармакодинамики оксалиплатина у больных с нормальной и нарушенной функцией почек: 34 больных в зависимости от КК, определяемого в суточной моче, были стратифицированы в 4 группы.

Пациенты с КК не менее 60 мл/мин составили группу А (контрольную), в группу В вошли пациенты с незначительным (40–59 мл/мин) снижением КК, в группу С – с умеренным (20–39 мл/мин), в группу D – с выраженным (<20 мл/мин). Каждые 3 нед больным проводили 2-часовые инфузии оксалиплатина в дозе от 60 до 130 мг/м<sup>2</sup>. Фармакокинетический мониторинг платины в плазме, ультрафильтрате плазмы и моче осуществлялся в течение 1 и 2-го циклов химиотерапии.

Клиренс платины ультрафильтрата плазмы четко коррелировал с КК ( $r_2=0,712$ ). Элиминация платины из плазмы имела трехфазный характер, но максимальные концентрации ( $C_{max}$ ) платины были схожи во всех группах больных с поврежденной почечной функцией. При нарушении функции почек отмечалось статистически достоверное увеличение  $T_{1/2}$  только в фазе  $\beta$ , который составил соответственно 14,0±4,3; 20,3±17,7; 29,2±29,6 и 68,1 ч в группах А, В, С и D ( $p=0,002$ ).

При дозе 130 мг/м<sup>2</sup> АUC увеличивалась в соответствии со степенью нарушения почечной функции и составила для групп А, В и С соответственно 16,4±5,03; 39,7±11,5 и 44,6±14,6. Однако увеличения фармакодинамической токсичности, связанной с препаратом, не зарегистрировано. Значение КК, рассчитанное по формуле Cockcroft–Gault, приблизительно совпадало с величиной КК, определяемого в суточной моче. Исходя из полученных данных, авторы пришли к заключению, что у больных с нарушенной функцией почек фармакокинетика оксалиплатина изменяется, однако это не сопровождается увеличением его токсичности. Учитывая это, оксалиплатин можно безопасно без модификации дозы назначать больным с КК>20 мл/ч [4].

По мнению С. Takimoto [2], фармакокинетика платиновых комплексов (см. рисунок) определяется 2 основными факторами: во-первых, стабильность лиганда детерминирует химическую реактивность и внутреннюю цитотоксичность комплекса; во-вторых, природа носителей лиганда может влиять на характер тканевого распределения. Наиболее существенным отличием оксалиплатина от цисплатина и карбоплатина является гораздо больший объем распределения: соответственно 582; 19,2 и 17,0 л. Благодаря этому отличию ДАСН-комплекс должен обладать более высокой, чем у цисплатина и карбоплатина, пенетрацией в ткани, особенно в условиях повышенной проницаемости мембран опухолевых клеток. В пользу данной гипотезы свидетельствует то, что оксалиплатин гораздо легче аккумулируется в эритроцитах, чем цисплатин и карбоплатин. Эту особенность нельзя объяснить исключительно химической реактивностью и ковалентным связыванием платины. Однако для подтверждения гипотезы необходимы прямые доказательства, т.е. прямые измерения концентрации платины в нормальной и опухолевой тканях, выполненные после назначения оксалиплатина.



Элиминация платины с мочой в течение 24 ч после введения различна для разных производных платины. Так, после введения более химически реактивного цисплатина с мочой в течение 24 ч выделяется только 11–32% платины. По всей вероятности, препарат активно поглощается тканями, а почечная элиминация незначительна, по крайней мере – в начальной фазе клиренса платины из плазмы.

Карбоплатин, являющийся менее химически реактивным благодаря карбоксилатнесущему лиганду, выделяется с мочой в объеме до 77%, преимущественно – путем гломерулярной фильтрации, исходя из чего расчет дозы карбоплатина рутинно базируется на оценке скорости гломерулярной фильтрации или учете КК [2].

Цисплатин после внутривенного введения быстро распределяется по тканям или связывается с белками плазмы ( $T_{1/2}$  – около 30 мин); лишь менее 10% той части препарата, которая остается в кровяном русле, находится в свободном виде. Выведение (клиренс) свободной фракции цисплатина значительно (в некоторых работах – в 3 раза) превосходит скорость клубочковой фильтрации, что указывает на дополнительную канальцевую секрецию препарата [5].

Нефротоксичность цисплатина (и ее отсутствие у оксалиплатина и карбоплатина) объясняется взаимодействием с белками-переносчиками эпителия проксимальных извитых канальцев нефрона. Базолатеральная мембрана этих клеток, обращенная к капиллярам, содержит белок ОСТ2 (Organic Cation Transporter 2, или SLC22A2), который захватывает различные органические катионы, действуя против градиента концентрации и используя мембранный потенциал. Затем эти вещества выводятся в мочу через апикальную мембрану белками-переносчиками семейства MATE (Multidrug And Toxin Extrusion, или SLC47A) – MATE1 и MATE2-K [6].

По-видимому, цисплатин обладает умеренным сродством к ОСТ2, низким сродством к MATE1 и практически не взаимодействует с MATE2-K, из-за чего он накапливается в клетках извитых проксимальных канальцев нефрона, вызывая их гибель. Карбоплатин не взаимодействует с этими белками-переносчиками [7, 8].

Оксалиплатин лучше захватывается белком ОСТ2, чем цисплатин, но при этом быстро выводится белками MATE1 и MATE2-K, практически не накапливаясь в почечном эпителии. Оксалиплатин переносится также белками OCTN1 и OCTN2 (Organic Cation/Carnitine Transporter), которые содержатся в эпителии почечных канальцев, нейронах спинальных ганглиев и ряде других тканей [9]. (Возможно, одной из причин более высокой чувствительности рака толстой кишки к оксалиплатину является то, что мембрана опухолевых клеток содержит белки-переносчики из семейств ОСТ и OCTN, обладающие значительным сродством к этому цитостатику.

Помимо почечных канальцев, белок ОСТ2 обнаружен в волосковых клетках улитки, так что, возможно, ототоксичность цисплатина объясняется теми же механизмами, что и нефротоксичность.

Таким образом, в отличие от цисплатина оригинальный оксалиплатин (Элоксатин®) не накапливается в клетках извитых проксимальных канальцев нефрона и не вызывает их гибели. Наряду с фармакогенетическими имеются также и клинические данные, указывающие на отсутствие у оригинального оксалиплатина (Элоксатина®) нефротоксичности, вследствие чего он безопасно может быть назначен больным с незначительным и умеренно выраженным снижением почечной функции, т.е. при КК>20 мл/мин.

# Элоксатин®

Оксалиплатин 5 мг/мл

концентрат  
для приготовления  
раствора для инфузий



Регистрационный номер  
ЛСР-004213/08

**SANOFI** 

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).  
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.  
Тел. (495) 721-14-00, факс (495) 721-14-11. [www.sanofi-aventis.ru](http://www.sanofi-aventis.ru)

## Литература

1. Graham M., Lockwood G., Greenslade D. et al. Clinical Pharmacokinetics of Oxaliplatin. A Critical Review // Clin. Cancer Res. – 2000; 6: 1205–18.
2. Takimoto C., Graham M., Lockwood G. et al. Oxaliplatin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Adult Cancer Patients with Impaired Renal Function // Clin. Cancer Res. – 2007; 13: 4832–9.
3. Massari C., Brienza S., Rotarski M. et al. Pharmacokinetics of oxaliplatin in patients with normal versus impaired renal function // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2000; 45: 157–64.
4. Takimoto C., Remick C., Sharma S. et al. Dose-Escalating and Pharmacological Study of Oxaliplatin in Adult Cancer Patients With Impaired Renal Function: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study // J. Clin. Oncol. – 2003; 21: 2664–72.
5. Моисеев А. А. Фармакогенетика препаратов платины // Онкогинекология. – 2012; 2: 2–12
6. Burger H., Loos W., Eechoute K. et al. Drug transporters of platinum-based anticancer agents and their clinical significance // Drug. Resist. Updat. – 2011; 14: 22–34.
7. Burger H., Zoumaro-Djajoon A., Boersma A. et al. Differential transport of platinum compounds by the human organic cation transporter hOCT2 (hSLC22A2) // Br. J. Pharmacol. – 2010; 159: 898–908.
8. Yonezawa A., Inui K. Organic cation transporter OCT/SLC22A and H<sup>+</sup>/organic cation antiporter MATE/SLC47A are key molecules for nephrotoxicity of platinum agents // Biochem. Pharmacol. – 2011; 81: 563–8.
9. Jong N., Nakanishi T., Liu J. et al. Oxaliplatin transport mediated by organic cation/carnitine transporters OCTN1 and OCTN2 in overexpressing human embryonic kidney 293 cells and rat dorsal root ganglion neurons // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2011; 338: 537–47.

### USE OF OXALIPLATIN (ELOXATIN®) IN PATIENTS WITH RENAL FAILURE

**N. Besova**, Candidate of Medical Sciences

*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*Platinum drugs are widely used in oncology care. However, the use of cisplatin is limited by its nephrotoxicity that is absent in the third-generation platinum derivative oxaliplatin.*

*There are pharmacokinetic, pharmacogenetic, and clinical data that substantiate that oxaliplatin may be prescribed for patients with insignificantly or moderately reduced kidney function (creatinine clearance > 20 ml/min).*

**Key words:** cisplatin, oxaliplatin, pharmacokinetics.

## КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ОПИАТЫ И АНТАГОНИСТЫ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ, В ПОВЫШЕНИИ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ИНТЕНСИВНОЙ БОЛИ

**М. Пчелинцев**, кандидат медицинских наук,  
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова  
**E-mail:** apis@spb-gmu.ru

*Рассматривается возможность уменьшения выраженности побочных эффектов и рисков применения сильных опиоидов при интенсивной боли. Обсуждаются преимущества комбинированных препаратов, содержащих различные сильные опиоиды и антагонисты опиатных рецепторов.*

**Ключевые слова:** опиаты, опиоиды, боль, налоксон, налтрексон, бупраксон.

Адекватное и безопасное обезболивание — одна из важнейших задач в работе врача. Особые сложности возникают при лечении хронической боли, часто встречающейся у пациентов с онкологическими заболеваниями. В амбулаторной практике хронический болевой синдром является главной причиной страданий пациентов при неизлечимых онкологических заболеваниях в терминальной стадии.

Наиболее эффективными болеутоляющими средствами остаются опиаты (алкалоиды опия) и их синтетические аналоги — опиоиды. Лучше понять механизмы действия препаратов этой группы позволили открытие опиатных рецепторов, расшифровка их молекулярной структуры и эффекторных механизмов.

Эти рецепторы являются важнейшей частью антиноцицептивной системы организма. Именно на них воздействуют эндогенные лиганды — опиоидные пептиды — энкефалины, эндорфины и динорфины [1, 2, 8]. Опиатные рецепторы обнаруживаются на периферических участках болевых афферентных С-волокон, в С-волокнах задних рогов спинного мозга, в расположенных здесь же нейронах желатинозной субстанции, а кроме того — в структурах головного мозга, которые участвуют в передаче и восприятии болевых сигналов.

Существует 3 основных типа опиатных рецепторов:  $\mu$  (мю),  $\kappa$  (каппа) и  $\delta$  (дельта), относящихся к семейству серпантинных рецепторов, связанных с G-белком. Основные типы подразделяются на подтипы ( $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$ ,  $\kappa_3$ ), которые различаются по структуре и опосредованным ими реакциям. Большинство широко применяемых опиатных анальгетиков оказывают выраженное болеутоляющее действие благодаря агонизму (возбуждающему действию) по отношению к  $\mu$ -рецепторам, а часть синтетических опиоидов — за счет преимущественного возбуждения  $\kappa$ -опиатных рецепто-