

Элиминация некоторых противоопухолевых препаратов при проведении гемодиализа и гемофильтрации

Е.Г. Громова, И.А. Курмуков

Elimination of antineoplastic drugs during hemodialysis and hemofiltration.

E.G. Gromova, I.A. Kurmukov

Keywords:

antineoplastic drugs, acute renal failure, chronic renal failure, elimination, renal replacement therapy, hemodialysis, hemofiltration

N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow

Контакты: e_gromova05@mail.ru

Ключевые слова

противоопухолевые препараты, острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, элиминация, заместительная почечная терапия, гемодиализ, гемофильтрация

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в мире отмечается неуклонный рост числа больных, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ), в том числе гемодиализе (ГД) и гемофильтрации (ГФ).

Острая почечная недостаточность (ОПН), требующая ЗПТ, развивается у 5–6–10% пациентов общего профиля, поступающих в отделения интенсивной терапии,¹ с летальностью 60,3–71,6%² и последующей диализной зависимостью у 13,8% выписанных больных.³

Проспективное 56-недельное исследование, проведенное в Национальном институте рака, включавшее 975 онкологических больных, выявило развитие ОПН у 32% больных, поступающих в отделения интенсивной терапии (соотношение солидных опухолей и гематологических заболеваний составило 3/1). Более 30% из числа этих пациентов нуждаются в ЗПТ. Полное восстановление функции почек отмечено у 82%, частичное — у 12%, диализная зависимость — у 6% выписанных из клиники больных.⁴ Доля ОПН в структуре причин летальности онкологических больных не превышает 51,3%.⁵ Сопоставимость результатов лечения ОПН в общей популяции и у онкологических больных подтверждает обоснованность отказа последним в ЗПТ.

Группа пациентов общей популяции с терминальной хронической почечной недостаточностью (тХПН), требующей программного ГД, ежегодно увеличивается примерно на 6% и к настояще-

му времени составляет около 2 млн человек. Продолжительность жизни этих пациентов возрастает благодаря совершенствованию диализных технологий и поддерживающей терапии. Онкологическая патология, по данным международного многоцентрового исследования (1980–1994 гг.) на базе клиник США, Европы, Австралии и Новой Зеландии, развивается у 3% пациентов, длительно находившихся на программном ГД по поводу тХПН.⁶ Летальность от прогрессирующего онкологического заболевания занимает лишь 13-е место в общем списке причин смерти этих больных и составляет 5,3% в Японии и 9% в Европе,⁷ что свидетельствует в пользу активной тактики противоопухолевого лечения данной категории пациентов.

Почечная недостаточность любого генеза, как правило, является основанием для редукции дозы лекарственных препаратов в соответствии со степенью снижения клиренса креатинина, в особенности для лекарственных средств с преимущественным почечным путем экскреции.^{8–10} Риск развития токсических эффектов у онкологических больных, нуждающихся в химиотерапии по поводу опухолевого заболевания и страдающих сопутствующей почечной недостаточностью, возрастает многократно.¹¹ Исходная почечная недостаточность может усугубляться в результате нефротоксического действия химиотерапевтических препаратов, реализующегося посредством различных механизмов. Так, адриамицин, митомицин, памидронат оказывают прямое

повреждающее действие на клубочки; цисплатин, метотрексат, ифосфамид, золедронат повреждают почечные канальцы; митоминин, фторурацил, гемцитабин являются нередкой причиной развития гемолитико-уремического синдрома.

Одним из важнейших аспектов эффективного лечения является обеспечение необходимой сывороточной концентрации лекарственных препаратов. При проведении ЗПТ степень элиминации многих медикаментозных средств через полупроницаемую мембрану диализатора или гемофильтра неизвестна либо недостаточно изучена. Поэтому пациентам с сопутствующей ХПН нередко отказывают в проведении химиотерапии из опасения усиления токсических эффектов, и в мировой литературе имеются лишь отдельные сообщения об эффективном противоопухолевом лечении этих больных.¹²⁻¹⁵

Так, описаны случаи успешного проведения химиотерапии в сочетании с ЗПТ пациентам с гематологическими заболеваниями (множественной миеломой, лимфомой Беркитта, В-клеточной лимфомой и острым миелоидным лейкозом),¹⁶ раком легкого,^{17,18} пищевода,¹⁹ яичников.²⁰

При всем многообразии применяемых в настоящее время экстракорпоральных методов лечения органной недостаточности золотым стандартом коррекции азотемии и водно-электролитных нарушений является ГД. ГД позволяет элиминировать из кровотока избыток безбелковой части плазмы и водорастворимые низко- и средномолекулярные соединения с молекулярной массой до 500–1000 Д (жирорастворимые соединения, как правило, быстро проникают в ткани и уровень свободной фракции, доступной диализу, невысок).

При назначении химиотерапии препаратами с высокой способностью к элиминации во время ГД для обеспечения адекватного терапевтического эффекта необходима разработка методики их введения (корректирующее увеличение лекарственной дозы, определение времени и очередности химиотерапии и ЗПТ, и т.п.).

Эти вопросы долгое время оставались неразработанными.

В 1990 г. Н. Sauer²¹ исследовал принципиальную возможность удаления из организма 20 противоопухолевых препаратов на экспериментальной модели ГД. Плазму человека инкубировали с цитотоксическим препаратом и затем диализовали *in vitro*. Цитотоксичность оценивали на биологических тест-системах до и после ГД. Изученные лекарственные препараты в зависимости от их способности диализироваться *in vitro* распределены следующим образом.

Высокая способность к удалению во время ГД: метотрексат, фторурацил, цитарабин, дактиномицин, митоминин, 4-гидроксидифосфамид, ифосфамид, мелфалан, дакарбазин, цисплатин.

Умеренная способность к удалению во время ГД: доксорубин, эпирубинин, кармустин.

Не удаляются во время ГД: даунорубинин, винкристин, виндезин, эпопозид, тенипозид, митоксантрон.

Молекулы большого размера (с молекулярной массой более 1000 Д), превышающим величину пор полупроницаемой мембраны диализатора или гемофильтра, практически не подвержены диализу,²² поэтому одним из немногих параметров, определяющих способность медикаментов к диализу как *in vitro*, так и *in vivo*, является степень связывания препарата с белками плазмы. Свободная от связи с белком фракция препарата может существенно возрастать при уремии, а также при выраженной гипопротеин- и гипоальбуминемии,²³ нередко имеющих место у онкологических больных. Уровень свободной фракции лекарственных средств зависит также от рН крови, гипербилирубинемии, концентрации свободных жирных кислот, наличия в плазме гепарина и ряда других лекарственных препаратов.^{24,25}

Однако в системе *in vitro* невозможно обеспечить ряд важнейших параметров, влияющих на «диализабельность» препаратов *in vivo*, в частности объем распределения и скорость метаболизма.

Объем распределения определяется прежде всего связыванием с белками плазмы и с эритроцитами, а также скоростью перехода препарата из тканей в плазму. Более короткий период полужизни, как правило, чаще ассоциирован с большей способностью препарата к диализу.²⁶ Исходный лекарственный препарат и его метаболиты могут иметь различную «диализабельность». В случае быстрого распада препарата до неактивных метаболитов проведение ЗПТ с целью элиминации последних из кровотока нецелесообразно.

Ниже приведены данные¹² о возможности выведения некоторых противоопухолевых агентов во время ГД.

ЭЛИМИНАЦИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СРЕДСТВ

Цисплатин

Цисплатин (ЦП) является препаратом выбора при лечении ряда опухолевых заболеваний, и нередко необходимость его назначения безальтернативна. У пациентов с нормальной функцией почек ЦП быстро выделяется из плазмы и обнаруживается в моче. Динамика концентрации в плазме крови метаболитов ЦП имеет вид двухфазной кривой с относительно быстрым начальным клиренсом (период полужизни 25,5–49 мин) и последующим чрезвычайно медленным выделением из циркуляции (с периодом полужизни 58,5–73 ч). Несмотря на раннее обнаружение ЦП в моче, лишь половина дозы ЦП выделяется с мочой в течение 6 сут после введения. Больным с тХПН успешно применяли ЦП в различных комбинациях курсов химиотерапии и ГД и анализировали фармакокинетические параметры. Так, A. Gouyette et al²⁷ назначали начальную дозу 12 мг, исследовали концентрацию препарата, и назначали следующую дозу (50 мг) через неделю. N. Tanabe et al²⁸ вводили 30 мг ЦП в течение часа, ГД начинали через 30 мин после завершения введения ЦП. V. Ribrag et al²⁹ назначали тест-дозу 7,5 мг/м², спустя 30 мин от начала введения начинали ГД; терапевтическую дозу 63 мг/м² вводили через неделю. M. Tomita et al¹² начинали ГД спустя 30 мин после завершения 30-минутного введения ЦП в дозе 30 мг/м². Независимо от дизайна комбинации ЦП и ГД для кривых выведения общей и свободной фракции препарата были характерны наличие α - и β -фаз, аналогичных таковым у пациентов с неизменной функцией почек. Ввиду быстрого и прочного связывания ЦП с белками периферической крови элиминация ЦП посредством ЗПТ повышается при сокращении интервала между введением препарата и началом ГД. При 48-часовом интервале между введением ЦП и началом ГД препарат из организма практически не удаляется.³⁰

Поскольку фармакологические эффекты ЦП связаны не только с коротким по времени действием быстро проникающих в ткани фракций, но и с циркулирующими в кровотоке дериватами, у больных с сопутствующей тХПН целесообразны снижение дозы препарата не менее чем на 50%, и немедленное (непосредственно после введения препарата) проведение ГД.

Карбоплатин

Платина, высвобождаемая из карбоплатина (КП), необратимо связывается с белками плазмы и медленно высвобождается с периодом полужизни не менее 5 дней. У пациентов с нормальной функцией почек большая часть КП остается связанной с тканевыми белками в течение 24 ч, 65% введен-

ного препарата экскретируется с мочой на протяжении 12 ч, в том числе 32% — в неизмененном виде.³¹

При наличии почечной недостаточности белково-несвязанная фракция КП может вызывать выраженную гематологическую токсичность.³²

Фармакокинетике КП у пациентов, получающих ГД, посвящен ряд исследований.³³⁻³⁶ Временные комбинации КП и ГД были различны. М. Watanabe и S. Suzuki^{33,36} полагают, что площадь под кривой КП возрастает соответственно интервалу времени между введением КП и ГД. У пациентов с нарушенной функцией почек период полужизни КП составляет 13–16 ч.³⁷ У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетику КП можно регулировать интервалами между введением препарата и ГД.^{31,36} Рекомендуется 16-часовой интервал между химиотерапией КП и ГД.

Этопозид

Токсичность этопозида (ЭП) определяется концентрацией препарата и длительностью его экспозиции. 95% введенного лекарственного средства связывается с тканевыми белками. При внутривенном введении больным с нормальной функцией почек препарат имеет 2-фазную кривую выведения, и 40% препарата элиминируется почечным путем с периодом полужизни от 4 до 11 ч.³⁸

У больных с почечной недостаточностью период полужизни ЭП существенно возрастает и коррелирует с клиренсом креатинина.³⁹ Фармакокинетика ЭП в условиях ГД описана во многих исследованиях.^{36,40-42} Исследователи единодушны во мнении, что препарат не выводится при ГД.

Фторурацил

Фторурацил (ФУ) имеет 2 пути элиминации. До 80% от назначенной дозы метаболизируется в печени с помощью фермента дигидропиримидиндегидрогеназы до дигидрофторурацила;⁴³ почечный путь экскреции составляет менее 20%.

ФУ не выводится во время ГД. Соответственно, режим и доза введения препарата у больных, получающих ЗПТ, не корректируются.⁴⁴

Циклофосфамид

При нормальной функции почек более 25% неизмененного циклофосфамида (ЦФ), а также его метаболиты выводятся почками.⁴⁵ У пациента со сниженным на 90% почечным клиренсом длительная экспозиция в организме биоактивных метаболитов ЦФ, в частности, 4-гидроксициклофосфамида/альдофосфамида, приводит к увеличению на 30% площади под его фармакокинетической кривой.⁴⁶

Несмотря на более чем 40-летний опыт применения ЦФ в клинической онкологии, данные о его фармакокинетике у больных с сопутствующей почечной недостаточностью достаточно противоречивы.

Так, ряд авторов указывают на отсутствие изменений фармакокинетики и токсических профилей ЦФ в условиях почечной недостаточности.⁴⁷⁻⁴⁹ Другие исследователи указывают на снижение клиренса ЦФ^{50,51} и его алкилированных метаболитов в сочетании с усилением токсичности.⁴⁵

J.J. Pettу⁵² описывает успешное лечение пациента с тХПН и острым миелоидным лейкозом, перенесшего аллогенную трансплантацию костного мозга, высокие дозы ЦФ (дважды по 60 мг/кг массы тела) и тотальное облучение тела. Фармакокинетический анализ указал на замедление выведения ЦФ и его алкилированных метаболитов в связи с ХПН и на их высокий клиренс в условиях ГД.

Аналогичные результаты получены М. Bischoff et al,⁵³ которые продемонстрировали возможность эффективного ле-

чения пациента с хроническим миелоидным лейкозом и сопутствующей диализзависимой почечной недостаточностью путем трансплантации костного мозга, тотального облучения тела и химиотерапии ЦФ.

В исследованиях М. Haubitz⁵¹ убедительно продемонстрировано, что в случае начала ГД через 7 ч после введения ЦФ в течение первых 3 ч процедуры удаляется более 22% введенного препарата. Поэтому во избежание выведения ЦФ в ранней фазе его распределения и обеспечения эффективной элиминации метаболитов рекомендуется начинать ЗПТ не ранее чем через 12 ч после введения препарата.

Ифосфамид

Ифосфамид (ИФ) успешно применяли у пациентов с диализзависимой ХПН. После процедуры стандартного ГД отмечено снижение ИФ и его метаболитов (хлорацетальдегида и 4-гидроксиифосфамида) на 86,9, 77,2 и 36,2% соответственно и значительное снижение явлений нейротоксичности.⁵⁴ Несмотря на это, большинство авторов рассматривают умеренное или выраженное снижение почечной функции как ограничение к назначению ИФ, считая целесообразным проведение ГД лишь для снижения явлений токсической энцефалопатии.^{55,56}

Паклитаксел

Паклитаксел (ПТ) метаболизируется в печени с помощью цитохрома Р450 и выделяется главным образом с желчью.⁵⁷ лишь менее 10% препарата экскретируется почками.⁵⁸ ГД не изменяет фармакокинетику ПТ,^{33,59} и препарат в дозе, назначаемой больным с нормальной функцией почек, может быть введен пациенту с почечной недостаточностью в недиализный день.⁶⁰

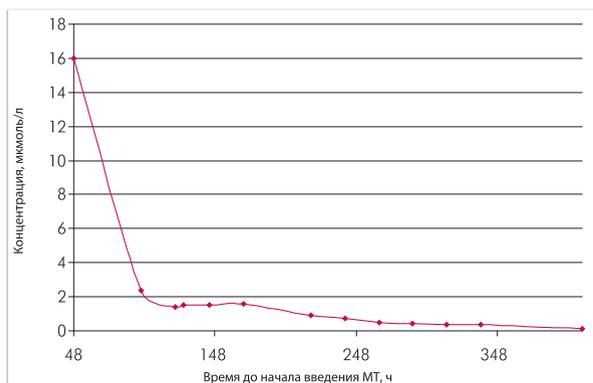
Метотрексат

Основной путь элиминации метотрексата (МТ) — почечный, при этом неизмененный МТ и его основной метаболит 7-ОН-метотрексат выделяются как пассивной клубочковой фильтрацией, так и активной секрецией в проксимальных почечных канальцах, и нормальный клиренс МТ составляет 150 мл/мин.⁶¹ Наиболее существенные и опасные осложнения лечения метотрексатом — гематологическая токсичность и мукозиты. Даже при лечении невысокими дозами (25 мг/м²) может наблюдаться нефротоксичность, обусловленная прямым повреждающим действием МТ на эпителий проксимальных почечных канальцев. При введении высоких доз МТ быстрая почечная экскреция может приводить к возникновению чрезвычайно высокой внутриканальцевой концентрации МТ, превышающей уровень насыщения раствора. Это приводит к преципитации препарата в почечных канальцах с развитием внутриканальцевой обструкции, ОПН и закономерному нарушению выведения МТ из организма.⁶² Чем дольше сохраняется в крови повышенный уровень МТ, тем выше вероятность и тяжесть проявления его токсичности.

В условиях *in vitro* МТ демонстрирует высокую способность диализироваться⁶³ благодаря низкому объему распределения и короткому периоду полужизни в плазме крови. Ранее было показано, что ГД с использованием штатных низкопроницаемых диализаторов и перитонеальный диализ малоэффективны для элиминации МТ.^{64,65} Элиминация при карбогемоперфузии непостоянна и малоупредказуема.⁶³ Применение энтеросорбентов способствует удалению не более 10% МТ. Существенная экстракорпоральная элиминация МТ возможна при перфузии крови через специально разработанный сорбент, состоящий из ионообменной смолы с высоким аффинитетом к МТ,⁶⁶ однако значимого клинического использования этот метод не получил. Гораздо

Результаты определения концентрации метотрексата (МТ) в биологических жидкостях пациента И. в ходе гемофильтрации (ГФ)

№ ГФ	Биологическая жидкость	Концентрация МТ, мкмоль/л
1	Кровь до ГФ	1,70
	Кровь после ГФ	1,20
	Фильтрат	0,76
2	Кровь до ГФ	1,60
	Кровь после ГФ	1,20
	Фильтрат	0,55
3	Кровь до ГФ	1,2
	Кровь после ГФ	0,9
	Фильтрат	0,45



Мониторинг концентрации метотрексата (МТ) у пациента И.

перспективнее оказался так называемый high-flux ГД, при котором в качестве диализного применяется фильтр, легко проницаемый для веществ с молекулярной массой в сотни килодалтон.^{67,68}

С 2004 г. в ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина успешно проведена химиотерапия метотрексатом двум пациентам с декомпенсированной почечной недостаточностью.⁶⁹ Приводим одно из клинических наблюдений.

Пациент И., 62 лет, по поводу позднего рецидива диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с опухолевым поражением головного мозга получил 7000 мг МТ (3600 г/м²) в виде 4-часовой инфузии. Концентрация МТ в сыворотке крови через 42 ч после начала введения составила 16 мкмоль/л. Пациент получил 100 мг фолината кальция. Дозы и кратность введения фолината кальция в дальнейшем корректировали в зависимости от сывороточной концентрации МТ.

Мониторирование концентрации МТ (рисунок) проводилось на протяжении 17 сут, пока концентрация не оставила менее 0,15 мкмоль/л. Несмотря на гидратацию и алкализацию, у больного с исходно нормальной функцией почек через 48 ч от начала введения МТ развилась олигурическая ОПН с повышением концентрации креатинина и мочевины крови до 626 мкмоль/л и 40,3 ммоль/л соответственно.

Сохранялись периферические отеки. На 4-е сутки появилась бессонница, отмечена дезориентация во времени, месте и собственной личности. Несмотря на введение фолината кальция у больного развились мукозит с поражением слизистой рта и кишечника и тромбоцитопения. В связи с почечной недостаточностью и отечным синдромом с 5-х суток после введения МТ пациенту была начата ЗПТ. Учитывая невысокий уровень азотемии, наличие остаточной функции почек и необходимость проведения ультрафильтрации, выполнили 5 процедур гемофильтрации (ГФ) в интермитти-

рующем режиме на аппарате Aquarius (Edwards, США). Использовали фильтры F-80S и замещающий раствор HF21 (Fresenius, Германия). В качестве сосудистого доступа использовали двухпросветный перфузионный катетер Aggow (Aggow, США), установленный в левую подключичную вену и обеспечивавший кровоток 220 мл/мин. Антикоагуляцию ввиду тромбоцитопении не проводили. Геморрагических либо тромботических осложнений не отмечено.

Определяли концентрацию МТ в крови до начала ГФ и по окончании лечения, а также концентрацию МТ в фильтрате. Последнее позволило рассчитать клиренс МТ во время процедуры и коэффициент просеивания МТ (т. е. отношение концентрации препарата в фильтрате к его концентрации в крови, протекающей через гемофильтр). Некоторые результаты представлены в таблице. Клиренс МТ за процедуру составил 53,6 мл/мин.

При контрольном исследовании головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии выявлен ожидаемый терапевтический эффект в виде значительного уменьшения размеров опухолевых очагов.

Митоксантрон

Препарат связывается с белками плазмы на 78%, подвергается биотрансформации в печени. Большая часть дозы захватывается и связывается в тканях с T_{1/2} 5,8 дня. Препарат не подвержен удалению во время ГД, не требуется коррекции дозы у пациентов, получающих ЗПТ.

Гемцитабин

В единственном сообщении о проведении химиотерапии гемцитабином в дозе 1000 мг/м² пациенту с сопутствующей тХПН рекомендуется соблюдать временной интервал 6–12 ч между введением препарата и началом ГД с целью обеспечения адекватной цитотоксической активности и последующего снижения токсических эффектов метаболитов гемцитабина.⁷¹

Другие противоопухолевые препараты

Ранее в исследованиях *in vitro* была выявлена хорошая диализируемость таких антибиотиков как дактиномицин и митомицин.²¹ Однако в связи с высокой и прочной связью с тканевыми белками и длительным (более 36 ч) периодом полужизни в плазме ГД в условиях *in vivo* неэффективен.⁷²

Удаление с помощью ГД препаратов группы антраклинов (доксорубин, эпирубинин и даунорубинин) и алкалоидов (винкристин, винбластин, виндезин) неэффективно в связи с большим объемом распределения и длительным периодом полужизни этих препаратов.^{72,73}

Данных об элиминации велкейда, идарубицина и цитозара при проведении ЗПТ в литературе не найдено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективное удаление из организма субстанций с различной молекулярной массой можно моделировать с помощью определенных режимов процедур ЗПТ, путем подбора соответствующих задачам диализаторов, гемофильтров и т. п. Учитывая известные параметры фармакокинетики лекарственных препаратов и располагая методами их дозированной и хорошо прогнозируемой элиминации, во многих случаях возможно успешное противоопухолевое лечение онкологических больных с сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weisbord S.D., Palevsky P.M. Acute renal failure in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006; 27(3):262-73.
2. Soubrier S., Leroy O., Devos P. et al. Epidemiology and prognostic factors in critically ill patients treated with hemodiafiltration. *J Crit Care* 2006; 21(1):66-72.
3. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294(7):813-8.
4. Marcio Soares, Jorge I.F. Salluh, Marilia S. Carvalho et al. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J Clin Oncol.* 2006; 24(24):4003-10.
5. Darmon M, Thi ry G, Ciroidi M et al. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive Care Med.* 2007; 33(5):765-72..
6. Maisonneuve P., Agodoa L., Gellert R. et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999; 354(9173):93-9.
7. Goodkin D.A., Bragg-Gresham J.L., Koenig K.G. et al. Young association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:3270-77.
8. Dettli L. Drug dosage in renal disease. *Clin Pharmacokinet.* 1976; 1:126-34.
9. Giusti D.L., Hayton W.L. Dosage regimen adjustments in renal impairment. *Drug Intel Clin Pharm* 1973; 7:382-7.
10. Czock D., Boesler B., Rasche M., et al. Suggestions for dose adjustment in renal failure patients. *Nieren-Hochdruckkrh.* 2003; 32:74-80.
11. Launay-Vacher V., Deray G. Anticancer drugs and the kidney - chronic renal insufficiency in cancer patients, dosage adjustment and renal toxicity of anticancer drugs. *Eur Kidney Urol Dis.* 2006; 2-5.
12. Tomita M., Aoki Y., Tanaka K. Effect of haemodialysis on the pharmacokinetics of antineoplastic drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43(8):515-27.
13. Sefer S., Degoricija V. About drug dialysability. *Acta Clin Croat.* 2003; 42:257-67.
14. Golper T.A., Marx M.A. Drug dosing adjustments during continuous renal replacement therapies. *Kidneys Int.* 1998; 53(Suppl 66): S165-8.
15. Vincent H.H., Vos M.C., Akcahuseyin E. et al. drug clearance by continuous hemodiafiltration (CAVHD). Analysis of sieving coefficients and mass transfer coefficients of diffusion. *Blood Purif.* 1993; 11:99-107.
16. Boesler B., Czock D., Keller F. et al. Clinical course of haemodialysis patients with malignancies and dose-adjusted chemotherapy. *Nephrol Dial Transpl.* 2005 20(6):1187-91.
17. Mencoboni M., Oliveri L., Vannocci M.O. et al. Docetaxel pharmacokinetics with pre- and post-dialysis administration in hemodialysed patient. *Chemotherapy* 2006; 52:147-50.
18. Watanabe R., Takiguchi Y., Moriya T. et al. Feasibility of combination chemotherapy with cisplatin and etoposide for haemodialysis patients with lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 88:25-30.
19. Kurisu A., Hata T., Owada A. Full-dose chemotherapy for esophageal cancer patient under haemodialysis. *Nephron* 2002; 92:960.
20. Chatelut E., Rostaing L., Gualano V. et al. Pharmacokinetics of carboplatin in a patient suffering from advanced ovarian carcinoma with hemodialysis-dependent renal insufficiency. *Nephron* 1994; 66:157-61.
21. Sauer H., Fuger K., Blumenstein M. Modulation of cytotoxicity of cytostatic drugs by hemodialysis in vitro and in vivo. *Cancer Treatment Rev.* 1990; 17:293-300.
22. Keller F., Wilms H., Schultze G. et al. Effect of plasma protein binding, volume of distribution, characteristics of drugs and molecular weight on the fraction of drugs eliminated by hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1983; 19:205-10.
23. McNamara P.J., Lalka D., Gibaldi M. Endogenous accumulation products and serum protein binding in uremia. *J Lab Clin Med.* 1981; 98:730-40.
24. Gulyassy P.E., Depner T.A. Impaired binding of drugs and endogenous ligands in renal disease. *Am J Med.* 1983; 2:578-601.
25. Bugge J.F. Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthetol Scand.* 2001; 45:929-34.
26. Winchester J.F. Evolution of artificial organs/extracorporeal removal of drugs. *Artif Organs* 1986; 10:316-23.
27. Gouyette A., Lemoine R., Adhemar J.P. et al. Kinetics of cisplatin in an anuric patient undergoing hemofiltration dialysis. *Cancer Treat Rep.* 1981; 65:665-8.
28. Tanabe N., Goto M., Morita H. et al. Pharmacokinetics of cis-diammine-dichloroplatin in a hemodialysis patient. *Cancer Invest.* 1991; 9:629-35.
29. Ribrag V., Droz J.P., Morizet J. et al. Test dose administration of cisplatin in an anephric patient: a case report. *Ann Oncol.* 1993; 4:679-82.
30. Gorodetsky R., Vexler A., Bar-Khaim Y. et al. Plasma platinum elimination in a hemodialysis patient treated with cisplatin. *Ther Drug Monit.* 1995; 17:203-6.
31. Calvert A.H., Newell D.R., Gumbrell L.A. et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol.* 1989; 7:1748-56.
32. Egorin M.J., Van Echo D.A., Tipping S.J. et al. Pharmacokinetics and dosage reduction of cis-diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum in patients with impaired renal function. *Cancer Res.* 1984; 44:5432-8.
33. Watanabe M., Aoki Y., Tomita M. et al. Paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy in a hemodialysis patient with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 335-8.
34. Motzer R.J., Niedzwiecki D., Isaacs M. et al. Carboplatin-based chemotherapy with pharmacokinetic analysis for patients with hemodialysis-dependent renal insufficiency. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990; 27:234-8.
35. Yanagawa H., Takishita Y., Bando H. et al. Carboplatin-based chemotherapy in patients undergoing hemodialysis. *Anticancer Res.* 1996; 16:533-5.
36. Suzuki S., Koide M., Sakamoto S. et al. Pharmacokinetics of carboplatin and etoposide in a hemodialysis patient with Merkel-cell carcinoma. *Nephrol Dial Transpl.* 1997; 12:137-40.
37. Harland S.J., Newell D.R., Siddik Z.H. et al. Pharmacokinetics of cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum (II) in patients with normal and impaired renal function. *Cancer Res.* 1984; 44:1693-7.
38. Evans W.E., Sinkul J.A., Crom W.R. et al. Pharmacokinetics of teniposide (VM 26) and etoposide (VP 16-213) in children with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1982; 7:147-50.
39. D'Incalci M., Rossi C., Zucchetti M. et al. Pharmacokinetics of etoposide in patients with abnormal renal and hepatic function. *Cancer Res.* 1986; 46:2566-71.
40. Miyaoka K., Matsubara T., Matsumoto T. et al. Pharmacokinetic study of etoposide in aged patient with non Hodgkin lymphoma receiving hemodialysis. *Gan To Kagaku Ryoho* 1991; 18:2325-8.
41. English M.W., Lovis S.P., Peng B. et al. Pharmacokinetically guided dosing of carboplatin and etoposide during peritoneal dialysis and haemodialysis. *Br J Cancer* 1996; 73:776-80.
42. Holthuis J.J., Van der Vyver F.L., van Oort W.J. et al. Pharmacokinetic evaluation of increasing dosage of etoposide in a chronic hemodialysis patient. *Cancer Treat Rep.* 1985; 69:1279-82.
43. Heggie G.D., Sommadossi J.P., Cross D.S. et al. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine and bile. *Cancer Res.* 1987; 47:2203-6.
44. Rengelshausen J., Hull W.E., Schwenger V. et al. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its catabolites determined by 19F nuclear magnetic resonance spectroscopy for a patient on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39:E10.
45. Bagley C.M., Bostick F.W., De Vita V.T. Clinical pharmacology of cyclophosphamide. *Cancer Res.* 1973; 33:226-33.
46. Chen T.L., Kennedy M.J., Anderson L.W. Nonlinear pharmacokinetics of cyclophosphamide and 4-hydroxy-cyclophosphamide/aldophosphamide in patients with metastatic breast cancer receiving high dose chemotherapy following by autologous bone marrow transplantation. *Drug Metab Dispos.* 1997; 25:544-51.
47. Grochow L.B., Colvin M. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet.* 1979; 4:380-94.
48. Moore M.J. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet.* 1991; 20:194-208.
49. Bramwell V., Calvert R.T., Edwards G. The disposition of cyclophosphamide in a group of myeloma patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1979; 3:253-9.
50. Juma F.D., Rogers H.J., Trounce J.R. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and some of its metabolites. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981; 19:443-51.
51. Haubitz M., Bohnstengel F., Brunkhorst R. et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirement in patients with renal insufficiency. *Kidney Int.* 2002; 61:1495-501.
52. Perry J.J., Fleming R.A., Rocco M.V. et al. Administration and pharmacokinetics of high-dose of cyclophosphamide with hemodialysis support for allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia and end-stage renal disease. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23:839-42.
53. Bischoff M.E., Blau W., Wagner T. et al. Total body irradiation and cyclophosphamide is a conditioning regimen for unrelated bone marrow transplantation in a patient with a chronic myelogenous leukemia and renal failure on hemodialysis. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22:591-3.
54. Carlson L., Goren M.P., Bush D.A. et al. Toxicity, pharmacokinetics, and *in vitro* hemodialysis clearance of ifosfamide and metabolites in anephric pediatric patient with Wilms' tumor. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1998; 41:140-6.
55. Skinner R., Sharkey I.M., Pearson A.D. et al. Ifosfamide, mesna and nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol.* 1993; 11:173-90.
56. Rossi R., Godde A., Klinebrand A. et al. Unilateral nephrectomy and cisplatin as risk factors of ifosfamide-induced nephrotoxicity: analysis of 120 patients. *J Clin Oncol.* 1994; 12:159-65.
57. Cresteil T., Monsarrat B., Alvinerie P. et al. Taxol metabolism by human liver microsomes: identification of cytochrome P450 isozymes involved in its biotransformation. *Cancer Res.* 1994; 54: 386-92.
58. Longnecker S.M., Donehower R.C., Cates A.E. et al. High performance liquid chromatographic assay for Taxol in human plasma and urine and pharmacokinetics in a phase I trial. *Cancer Treat Rep.* 1987; 71:53-9.
59. Woo M.H., Gregoric D., Shearer P.D. et al. Pharmacokinetics of paclitaxel in an anephric patient. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999; 43:92-6.
60. Jeybalan N., Hirte H.W., Moens F. Treatment of advanced ovarian carcinoma with carboplatin and paclitaxel in a patient with renal failure. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10:463-8.
61. Kamen B.A., Cole P.D., Bertino J.R. Folate antagonists. In: Holland, Frei, eds. *Cancer Medicine.* London, BC Decker Inc. 2003. p.727.
62. Jacobs S.A., Stoller R.G., Chabner B.A. et al. 7-Hydroxymethotrexate as a urinary metabolite in human subjects and rhesus monkeys receiving high dose methotrexate. *J Clin Invest.* 1976;57:534-8.
63. Molina R., Fabian C., Cowley B. Jr. Use of charcoal hemoperfusion with sequential hemodial-

ysis to reduce serum methotrexate levels in a patient with acute renal insufficiency. *Am J Med.* 1987; 82(2): 350–2.

64. Ahmad S., Shen F., Bleyer W.A. Methotrexate-induced renal failure and ineffectiveness of peritoneal dialysis. *Arch Intern Med.* 1978; 138:1146–7.

65. Hande K.R., Balow J.E., Drake J.C. et al. Methotrexate and hemodialysis. *Ann Intern Med.* 1977; 87:495–6.

66. Greil J., Wyss P.A., Ludwig K. et al. Continuous plasma resin perfusion for detoxification of methotrexate. *Eur J Pediatr.* 1997; 156(7):533–6.

67. Wall S.M., Johansen M.J., Molony D.A. et al. Effective clearance of methotrexate using high-flux

hemodialysis membranes. *Am J Kidney Dis.* 1996; 28(6):846–54.

68. Saland J.M., Leavey P.J., Bash R.O. et al. Effective removal of methotrexate by high-flux hemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 2002; 17(10):825–9.

69. Курмуков И.А., Иванов А.В., Громова Е.Г. и др. Гемофильтрация может обеспечить элиминацию метотрексата в условиях тяжелой острой почечной недостаточности. *Вестн РЮУ им. Н.Н.Блохина РАМН* 2006; 17(4):52–5.

70. Boros L., Cseke T., Pine R.B. et al. Distribution characteristics of mitoxantrone in a patient undergoing hemodialysis. *Cancer Chem Pharmacol.* 1992; 31(1):57–60.

71. Kiani A., Kohne C.H., Franz T. et al. Pharmacokinetics of gemcitabine in a patient with end-stage renal disease: effective clearance of its main metabolite by standard hemodialysis treatment. *Cancer Chem Pharmacol.* 2003; 51(3):266–70.

72. Seiffart G. Drugs in renal failure: dosing guidelines for frequently used drugs in end-stage renal disease and dialysis patients. *Blood Purif.* 1985; 3:140–68.

73. Benner W., Aronoff G.R., Morrison G. et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. *Am J Kidney Dis.* 1983; 3:155–93.

