

ГУН НИИ онкологии  
им. проф. Н.Н. Петрова  
Росздрава,  
Санкт-Петербург

# ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ И СИНДРОМ РАСПАДА ОПУХОЛИ

А.И. Семенова

## 1. СИНДРОМ РАСПАДА ОПУХОЛИ

### 1.1. Этиология и патогенез

Спонтанная или индуцированная противоопухолевым лечением гибель опухолевых клеток приводит к развитию ряда метаболических нарушений, обобщенно называемых синдромом распада опухоли (СРО). Хотя этот синдром может возникнуть вследствие гибели части клеток в интенсивно пролиферирующих опухолях, наиболее часто он является осложнением проводимой цитотоксической терапии и, таким образом, имеет ятрогенный характер. К основным видам противоопухолевого лечения, вызывающего развитие СРО, относятся химиотерапия, ионизирующее облучение, эмболизация сосудов, радиочастотная абляция, использование моноклональных антител и интерферона, высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток периферической крови [2].

СРО может осложнять течение практически всех злокачественных новообразований [4]. Наиболее часто развитие этого синдрома отмечено у больных, страдающих лимфопролиферативными опухолями и гемобластомами, характеризующимися высокой скоростью роста, большой фракцией активно делящихся клеток и чувствительностью к цитостатической терапии [3, 15]. Так, общая частота развития СРО при неходжкинских лимфомах (НХЛ) превышает 40%, хотя клинической значимости он достигает лишь у 6% больных [9]. При этом общая смертность больных высокоагрессивными НХЛ составляет 0,9%, а при развитии СРО – 17,5% [9]. У больных солидными опухолями СРО встречается значительно реже, однако характеризуется более высокой смертностью вследствие, как правило, поздней диагностики и отсроченного начала лечения.

К факторам риска развития этого угрожающего жизни больного осложнения относятся наличие конгломератов лимфатических узлов, большие размеры метастазов, гепатоспленомегалия, лейкоцитоз, высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и мочевой кислоты в сыворотке крови, нарушенная функция почек, применение нефротоксичных цитостатиков.

Как правило, симптомы СРО появляются спустя через несколько часов или дней после начала интенсивного цитотоксического лечения. Активно пролиферирующие опухолевые клетки имеют высокое содержание нуклеотидов и фосфата. Гибель клеток приводит к высвобождению калия, фосфора, мочевой кислоты и других метаболитов пурина, которые наводняют межклеточные пространства. Внезапное поступление большого количества продуктов клеточного распада может превысить способность организма к их выделению, что приводит к острому нарушению электролитного и кислотно-щелочного равновесия, снижению почечного клиренса, развитию резистентной гиперкалиемии, гиперурикемии, гиперфосфатемии с вторичной гипокальциемией. При отсутствии адекватной коррекции метаболические нарушения прогрессируют вплоть до развития лактатацидоза и острой почечной недостаточности. Наиболее угрожающим жизни больного и требующим немедленного лечения симптомом СРО является гиперкалиемия. Следует помнить, что повышение уровня калия в сыворотке крови выше 6,0 ммоль/л приводит к диастолической остановке сердечной деятельности.

Причиной повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (гиперурикемия) является катаболизм в печени пуриновых нуклеотидов (гуанина и аденозина). В ходе этого процесса пурины последовательно превращаются в инозин, затем – в гипоксантин и ксантин, и, наконец, окисляются до мочевой кислоты. Высокое содержание мочевой кислоты в сыворотке крови приводит к неблагоприятным последствиям в виде повышенной экскреции уратов почками. При уровне pH 5,0–5,4 мочевая кислота плохо растворяется в моче, образуются ее кристаллы в

*К основным видам противоопухолевого лечения, вызывающего развитие СРО, относятся химиотерапия, ионизирующее облучение, эмболизация сосудов, радиочастотная абляция, использование моноклональных антител и интерферона, высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток периферической крови. Возникновение гиперкальциемии может осложнять течение практически всех известных злокачественных новообразований, однако наиболее часто она развивается у больных миеломной болезнью, раком молочной железы, почки, мелкоклеточным раком легкого, мочевого пузыря, органов головы и шеи.*

почечной паренхиме, дистальных канальцах, собирающих трубочках, лоханках и мочеточниках. Острая обструкция мочевыводящих путей является основным фактором в патогенезе олигоанурии и азотемии.

Гиперфосфатемия, развивающаяся вследствие лизиса опухолевых клеток, сопровождается гиперфосфатурией и гипокальциемией в результате тканевой преципитации фосфата кальция. Гипокальциемия стимулирует выделение паратиреоидного гормона, что приводит к снижению реабсорбции фосфатов в проксимальных трубочках почек, гиперфосфатурии и повышению риска развития нефрокальциноза. Клинически гипокальциемия манифестирует мышечными судорогами, парестезиями, тетанией, различными нарушениями психики, делириумом, галлюцинациями. Выраженная гипокальциемия может осложнять течение гиперкалиемии и усугублять нарушения сердечного ритма и артериальную гипотензию.

Острая почечная недостаточность, развивающаяся как исход СРО, имеет многофакторный характер. К основным патогенетическим факторам относятся уменьшение объема циркулирующей крови и преципитация метаболитов нуклеиновых кислот, в первую очередь – кристаллов мочевой кислоты и фосфата кальция в почечных трубочках (острый нефрокальциноз).

В целом проявления СРО значительно варьируют от бессимптомных отклонений от нормы лабораторных показателей до клинических симптомов электролитного дисбаланса. К наиболее характерным относятся:

– **со стороны сердечно-сосудистой системы:** брадикардия, дисфункция синусового узла, нарушения проводимости и сердечного ритма, вплоть до остановки сердечной деятельности в диастолическую фазу (при гиперкалиемии), изменения на ЭКГ (расширение комплекса QRS, удлинение интервала Q-T, высокие зубцы T);

– **со стороны нервной системы:** парестезии, тетанические и эпилептиформные судороги, изменение психики, нарушение сознания вплоть до развития комы;

– **со стороны мочевыделительной системы:** острая почечная недостаточность (при гиперурикемии и гиперфосфатемии), метаболический ацидоз (лактатацидоз);

– **со стороны желудочно-кишечного тракта:** тошнота, рвота, диарея, спазмы гладкой мускулатуры, кишечная непроходимость.

## 1.2. Лечение

Несмотря на то, что выраженный СРО ассоциируется с высокой смертностью, своевременная профилактика этого грозного осложнения обеспечивает благоприятный исход. Планируя проведение цитостатической терапии больному с высоким риском развития СРО, врач должен руководствоваться правилом, что предупредить возникновение это осложнения легче, чем осуществлять его коррекцию, зачастую – по неотложным показаниям.

Стандартной рекомендацией является начало превентивной терапии СРО за 24–48 часов до введения цитостатиков. К основным мерам профилактики СРО

относятся адекватная или, чаще, избыточная гидратация, а также терапия препаратами, контролирующими уровень мочевой кислоты и фосфатов в сыворотке крови. Постоянный мониторинг уровня мочевины, креатинина, мочевой кислоты и электролитов в сыворотке крови является обязательным условием современной противоопухолевой терапии. Регистрация минимальных изменений лабораторных показателей служит основанием для немедленного начала комплексной терапии СРО.

Адекватная или избыточная (в зарубежной литературе – агрессивная) гидратация является простым, но чрезвычайно эффективным лечебным мероприятием, которое следует начинать по меньшей мере за сутки до назначения противоопухолевых агентов. Как правило, внутривенное введение изотонического раствора хлорида натрия со скоростью 3000 мл/кв.м/сутки в сочетании с однократным введением 20 мг фуросемида обеспечивает форсирование диуреза и уменьшение концентрации мочевой кислоты, фосфатов и калия. Результатом повышенной гидратации является значительное снижение риска образования кристаллов мочевой кислоты и/или фосфата кальция и их преципитации в почечных канальцах.

Принцип ощелачивания мочи с помощью внутривенного введения бикарбонатов в комплексной терапии СРО остается спорным. Несмотря на то, что ощелачивание мочи является мерой профилактики кристаллизации мочевой кислоты, в то же время оно облегчает преципитацию комплексов фосфата кальция в почечных трубочках, особенно в условиях гиперфосфатемии. Более того, метаболический алкалоз, который может развиваться в результате введения бикарбонатов, усугубляет неврологические симптомы гипокальциемии. Таким образом, ощелачивание мочи не является стандартным методом коррекции кислотно-щелочного дисбаланса при СРО, однако ряд авторов рекомендует добавление по 1 ампуле (44,6 мЭкв) бикарбоната натрия к каждому 1000 мл кристаллоидных растворов, вводимых внутривенно.

**ГИПЕРКАЛИЕМИЯ** является одним из наиболее угрожающих жизни больного проявлений СРО и поэтому требует немедленного и «агрессивного» лечения в сочетании с непрерывным мониторингом ЭКГ и лабораторных показателей. Большинство авторов рекомендуется следующая лечебная тактика, направленная на снижение уровня калия в сыворотке за счет его усиленного транспорта в клетки и выделения через почки и кишечник:

1.2.1. У больных с умеренным (до 5,6 ммоль/л) повышением уровня калия в сыворотке крови проводится внутривенная гипергидратация физиологическим раствором хлорида натрия в сочетании с однократным введением 20 мг фуросемида.

1.2.2. В неотложных ситуациях, когда уровень калия в сыворотке достигает 5,8–6,0 ммоль/л, показаны следующие лечебные мероприятия:

а. Медленное (в течение 3–5 минут) внутривенное струйное введение 10–30 мл 10%-ного раствора глюконата кальция, который обеспечивает немедленный, но

кратковременный эффект, купируя нарушения сердечного ритма, вызванные гиперкалиемией.

б. Внутривенное введение 200–300 мл 4,2–8,4%-ного раствора бикарбоната натрия, который стимулирует возврат калия из сосудистого русла в клетки.

в. С этой же целью применяется медленное внутривенное струйное введение гипертонического раствора глюкозы (50 мл 50% раствора) в сочетании с 10 ЕД простого инсулина.

г. Петлевые диуретики (фуросемид в дозе 20–40 мг внутривенно струйно), используемые на фоне усиленной гидратации, обеспечивают выведение избытка калия у больных без признаков острой почечной недостаточности. В случае развития почечной недостаточности показано выполнение гемодиализа.

д. Ионно-обменная смола (Kayexalate) в дозе 25–50 г внутрь (запить 50 мл 70% раствора сорбитола) или в дозе 50 г в прямую кишку (в 20% растворе сорбитола).

Коррекция **гиперфосфатемии** и сопутствующей ей **гипокальциемии** производится путем назначения пероральных препаратов для связывания фосфатов, например, гидроксида алюминия (по 30 мл 4 раза в сутки).

**ГИПЕРУРИКЕМИЯ**, или повышенное содержание в сыворотке крови мочевой кислоты, также требует безотлагательного лечения, поскольку она играет основную роль в развитии острой почечной недостаточности. Основным препаратом, используемым для коррекции этого метаболического нарушения, является аллопуринол. Аллопуринол (Zylorprim), аналог пуринового основания гипоксантина, снижает уровень мочевой кислоты в сыворотке путем ингибирования ксантиноксидазы, фермента, ответственного за превращение гипоксантина в ксантин и далее в мочевую кислоту. Ее активный метаболит, оксипуринол, также подавляет активность ксантиноксидазы. Поскольку и аллопуринол, и оксипуринол ингибируют синтез мочевой кислоты, не влияя на уже имеющееся ее количество, содержание этого вещества в сыворотке крови снижается не ранее, чем через 48–72 часа от начала лечения.

Возможно применение аллопуринола как в таблетированной, так и в парентеральной лекарственной форме. Биодоступность таблетированного препарата не превышает 50%. Наиболее часто он назначается в дозе 300 мг/сутки (однократно или по 100 мг 3 раза в сутки) в течение 1–2 недель. При подборе безопасной дозы аллопуринола у больных с нарушенной функцией почек необходимо учитывать значение клиренса креатинина: клиренс более 20 мл/мин: полная доза препарата; 10–20 мл/мин: 200 мг/сутки, менее 10 мл/мин: 100 мг/сутки. Реже используются высокие (600–900 мг/сутки) дозы аллопуринола. Альтернативным вариантом является внутривенное введение препарата (Aloprim) в дозе 200–400 мг/кв. м/сутки [7]. Поскольку стоимость Aloprim составляет 400–1000 долларов США в день, его рекомендуется применять в критических ситуациях, а также при невозможности перорального приема аллопуринола.

К недостаткам аллопуринола относятся риск развития аллергических реакций (в первую очередь кожной сыпи

и зуда), а также нарушение метаболизма ряда цитостатиков.

Помимо аллопуринола в коррекции гиперурикемии применяются лекарственные препараты, являющиеся аналогами фермента уратоксидазы. Уратоксидаза катализирует превращение мочевой кислоты в аллантаин, для которого характерна высокая растворимость в моче, облегчающая его выведение из организма через почки. В отличие от аллопуринола, блокирующего дальнейший синтез мочевой кислоты, уратоксидаза вызывает ее непосредственное разрушение, поэтому может с успехом применяться при необходимости быстрого (в течение 3–4 часов) снижения уровня уратов в сыворотке крови.

Этот фермент участвует в метаболизме пуриновых оснований у большинства млекопитающих, однако у человека уратоксидаза отсутствует. В Италии и Франции уже более 20 лет для коррекции гиперурикемии используется препарат урикозим (Uricozime), нереккомбинантный фермент уратоксидаза, полученный из *Aspergillus flavus* [13]. Его применение в 4,5% случаев сопровождается развитием реакций гиперчувствительности. Помимо урикозима в США и странах Западной Европы широко применяется препарат расбуриказ (Fasturtec/Elitek). Рекомендуемая доза расбуриказа, составляющая 0,15–0,20 мг/кг веса больного, вводится внутривенно каждые 12 часов в течение первых суток, затем – один раз в сутки, общая продолжительность терапии – 5 дней [17]. К осложнениям лечения относятся кожная сыпь, легкая тошнота и рвота, редко – реакции гиперчувствительности, вплоть до анафилактического шока. Антитела к препарату обнаруживаются у 10–20% больных.

Быстрое наступление эффекта, заключающееся в нормализации уровня мочевой кислоты, является явным преимуществом препаратов на основе уратоксидазы по сравнению с аллопуринолом. В частности, их назначение позволяет избежать отсрочек начала цитостатической терапии, что имеет особенное значение у больных с интенсивно пролиферирующими злокачественными новообразованиями [8].

Позднее начало или отсутствие своевременной коррекции гиперурикемии, как правило, приводит к развитию острой почечной недостаточности. Обструкция мочевыводящих путей и/или уровень мочевой кислоты в сыворотке крови выше 20 мг/100 мл являются абсолютными показаниями для проведения немедленного гемодиализа.

## 2. ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ

### 2.1. Этиология и патогенез

Гиперкальциемия, т.е. увеличение плазменной концентрации ионов кальция выше 2,75–2,8 ммоль/л, относится к одним из наиболее угрожающих жизни пациента нарушений метаболизма. По обобщенным литературным данным этот синдром регистрируется у 15–40% онкологических больных, имеющих обширное распространение опухолевого процесса [1]. Возникновение гиперкальциемии

может осложнять течение практически всех известных злокачественных новообразований, однако наиболее часто она развивается у больных миеломной болезнью, раком молочной железы, почки, немелкоклеточным раком легкого, мочевого пузыря, органов головы и шеи [10]. Несколько реже данное патологическое состояние возникает на фоне прогрессирующих лимфопролиферативных заболеваний (лимфогранулематоз, Т-клеточная лимфома высокой степени злокачественности). Следует подчеркнуть, что истинная частота этого осложнения, по-видимому, значительно выше приводимых в литературе данных. Недостаточная настороженность врачей в отношении развития гиперкальциемии приводит к тому, что мониторинг электролитного статуса у онкологических больных осуществляется редко и бессистемно, а возникновение характерных симптомов трактуется как прогрессирование опухолевого процесса.

Существует два основных механизма развития гиперкальциемии. В первую очередь возникновение этого синдрома может являться результатом очаговой костной деструкции (остеолиза), вызываемой рядом паракринных факторов, которые секретируются опухолевыми клетками. Эти агенты, к которым относятся различные цитокины, факторы роста, простагландины и т.п., стимулируют резорбцию кости как путем прямой активации остеокластов, так и за счет подавления функции остеобластов. Усиленная резорбция костной ткани приводит к поступлению в сосудистое русло ионов кальция в количестве, значительно превышающем экскреторные возможности почек. В результате концентрация кальция в плазме крови возрастает и появляются клинические признаки гиперкальциемии. Этот патогенетический механизм наиболее часто наблюдается у больных миеломной болезнью и раком молочной железы с метастатическим поражением костей [11].

Вторым, более частым механизмом развития гиперкальциемии является гуморальный или паранеопластический, для которого характерно отсутствие явных признаков метастатического поражения скелета. Гуморальные факторы, продуцируемые опухолевыми клетками, стимулируют резорбцию костной ткани и/или реабсорбцию кальция в собирательных трубочках почек. Эта форма гиперкальциемии наиболее характерна для больных немелкоклеточным раком легкого, органов головы и шеи, лимфопролиферативными заболеваниями. Наиболее часто (практически у 80% больных с паранеопластическим вариантом гиперкальциемии) злокачественные клетки секретируют паратгормонподобный белок (PTHrP), который, помимо реализации собственных эффектов, является синергистом ряда других паракринных факторов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли, простагландины. Клиническая картина гуморального типа гиперкальциемии включает все симптомы гиперпаратиреонидизма. Характерно, что оперативное удаление или регресс опухоли под влиянием цитостатической терапии сопровождаются полной нормализацией уровня кальция в плазме.

Ключевым моментом патогенеза в развитии обоих вариантов гиперкальциемии является стимуляция активности остеокластов и подавление функциональных способностей остеобластов в костной ткани. Повышенная реабсорбция кальция в собирательных трубочках почек приводит к развитию гиперкальциурии, уменьшению секреции антидиуретического гормона, нарушению реабсорбции натрия и воды. Развивающаяся в результате осмотического диуреза полиурия в сочетании с многократной рвотой приводит к прогрессирующему уменьшению объема циркулирующей крови и межклеточной жидкости. Возникает порочный круг: гиповолемия сопровождается снижением почечного кровотока и дальнейшим ухудшением гломерулярной фильтрации, что, в свою очередь, стимулирует реабсорбцию кальция в проксимальных отделах почечных канальцев. Отсутствие своевременной и адекватной коррекции гиперкальциемии приводит к последовательному развитию обезвоживания (дегидратации), почечной недостаточности, комы и гибели больного.

**Клиническая картина** гиперкальциемии включает в себя изменения со стороны различных органов и систем. К ним относятся:

- общие симптомы – обезвоживание, слабость, утомляемость, жажда, снижение массы тела;
- со стороны центральной нервной системы – головная боль, гипофлексия, мышечная слабость, судороги, заторможенность, атаксия, психические нарушения (депрессия), дезориентация, в крайне тяжелых случаях – кома;
- со стороны желудочно-кишечного тракта – анорексия, тошнота, рвота, запоры, кишечная непроходимость, метеоризм, панкреатит;
- со стороны сердечно-сосудистой системы – брадикардия, аритмии, гипотония, изменения ЭКГ (укорочение интервала QT, широкий зубец T, удлинение интервала PR), в крайне тяжелых случаях – асистолия;
- со стороны мочевыделительной системы – полиурия, азотемия, почечная недостаточность.

## 2.1. Лечение

Прежде чем перейти к обсуждению современной лечебной тактики, следует отметить отсутствие убедительной корреляции между наличием и выраженностью клинической симптоматики и степенью тяжести гиперкальциемии. По этой причине терапевтический подход в отношении конкретного больного должен быть максимально индивидуализирован и адекватен.

В соответствии с современными рекомендациями больные с уровнем кальция, не превышающим 3,25 ммоль/л, и не имеющие симптомов гиперкальциемии могут получать лечение в амбулаторных условиях. В то же время пациенты, содержание кальция в сыворотке крови которых превышает 3,25 ммоль/л, и/или имеющие те или иные симптомы электролитного дисбаланса, должны подвергаться так называемому агрессивному, т.е. безотлагательному и комплексному лечению. Наиболь-

шую угрозу для жизни представляет уровень кальция в плазме, равный 3,7 ммоль/л и выше, поскольку при этом возникает реальная опасность остановки сердечной деятельности (асистолии).

К основным принципам коррекции гиперкальциемии относятся восстановление объема циркулирующей крови (регидратация), повышение экскреции ионов кальция с мочой и подавление резорбции костной ткани.

2.2.1. Несмотря на то, что интенсивная (до 6000 мл/сутки) внутривенная гидратация обеспечивает уменьшение плазменной концентрации кальция лишь на 0,2–0,5 ммоль/л, она является наиболее доступным, простым и эффективным лечебным мероприятием. Своевременное начало внутривенной инфузии 1000–2000 мл изотонического физиологического раствора в течение ближайших 2–3 часов восстанавливает объем циркулирующей крови и улучшает почечный кровоток, а дополнительное внутривенное введение фуросемида (по 40–80 мг через каждые 2–4 часа) повышает экскрецию кальция и предотвращает его реабсорбцию в канальцах почек. В целом общий объем вводимого внутривенно 0,9%-ного раствора хлорида натрия достигает 4000–6000 мл/сутки (или 300–400 мл/ч). Необходимым условием безопасного режима внутривенной гидратации является контроль диуреза (не менее 150–200 мл/ч) и поддержание ЦВД на уровне 10 см водного столба.

2.2.2. Кортикостероиды (гидрокортизон по 250–500 мг, преднизолон по 40–100 мг внутривенно каждые 8 часов) особенно эффективны при лечении гиперкальциемии, ассоциированной с лимфопролиферативными заболеваниями и метастатическим раком молочной железы. Как правило, снижение уровня кальция в плазме отмечается через 3–5 дней, после чего целесообразно продолжить поддерживающую терапию (пероральный прием преднизолона в дозе 10–30 мг/сутки).

2.2.3. Ингибиторы простагландинов, как правило, применяются в комплексной терапии гиперкальциемии у больных раком почки и плоскоклеточным раком легкого. Рекомендуется прием индометацина (по 50 мг 3 раза в день, р.о.) или аспирина (по 1000 мг 3 раза в день, р.о.).

2.2.4. Наряду с внутривенной гидратацией краеугольным камнем терапии гиперкальциемии являются бисфосфонаты. Широкое внедрение бисфосфонатов в рутинную клиническую практику с середины 1990-х годов XX века привело к уменьшению частоты и степени тяжести гиперкальциемии у онкологических больных [6].

Бисфосфонаты представляют собой простые химические соединения, сходные по структуре с пирофосфатами костной ткани. Однако в отличие от пирофосфата центральная молекула кислорода в бисфосфонатах заменена на углерод. Эта структурная модификация позволяет избежать ферментного гидролиза соединения, обеспечивает биохимическую резистентность и вместе с тем не препятствует специфическому связыванию и депонированию бисфосфонатов в костном матриксе. Хотя механизм действия бисфосфонатов является комплексным и неустановленным окончательно, очевидно,

что они обладают способностью ингибировать как нормальное, так и патологическое разрушение костной ткани посредством селективного воздействия на остеокласты. Бисфосфонаты захватываются из межклеточной жидкости остеокластами, ингибируют их миграцию, снижают секрецию лизосомальных ферментов и стимулируют апоптоз. Очень важной особенностью является продолжительная активность бисфосфонатов, которая сохраняется в течение длительного времени даже после прекращения лечения и обусловлена их депонированием в минеральной части костного матрикса.

Механизм действия бисфосфонатов объясняет их большую эффективность в коррекции гиперкальциемии, ассоциированной с миеломной болезнью и поражением костей метастазами солидных опухолей. Менее эффективно их применение у больных с гуморальной формой гиперкальциемии, поскольку бисфосфонаты, обладая способностью подавлять костную резорбцию, не влияют на реабсорбцию кальция в собирательных трубочках почек.

В настоящее время широко применяются несколько препаратов из этой группы [14]:

– **Клодронат**, представитель бисфосфонатов первого поколения со средней активностью. Обычно назначается 1 раз в 34 недели, рекомендуемая внутривенная доза составляет от 300 до 500 мг/сутки в течение 3–5 дней или однократно в дозе 1500 мг в течение 4 часов. Этот режим введения обеспечивает достижение нормокальциемии в 80% случаев, однако у 20% больных осложняется повышением уровня креатинина.

– **Памидронат**, азотсодержащий бисфосфонат второго поколения, демонстрирует большую эффективность, чем клодронат, обеспечивая длительную нормализацию уровня кальция у 90% больных. Как правило, рекомендуется однократное внутривенное, в течение 1–2 часов, введение препарата в дозе, равной 90 мг. Доза памидроната, равная 60 мг, может применяться при уровне кальция, не превышающем 3,25 ммоль/л.

– **Ибандронат**, подобно памидронату, содержит атом азота в алифатической цепи, относится к бисфосфонатам третьего поколения. В экспериментальных исследованиях показана большая активность ибандроната по сравнению с клодронатом и памидронатом. С целью коррекции уровня кальция рекомендуется внутривенное, в течение 2-х часов, введение 4–6 мг ибандроната. Нормализация уровня кальция в сыворотке достигается у 75–80% больных.

– **Золедронат**, гетероциклический бисфосфонат третьего поколения, содержит в имидазольном кольце боковой цепочки 2 атома азота [35]. В настоящее время является препаратом выбора, обеспечивая длительное (до 6 недель) достижение нормокальциемии более чем у 90% больных. Доза золедроната, равная 4–8 мг, назначается внутривенно в течение короткой (в течение 5–15 минут) инфузии, что является явным преимуществом и позволяет проводить лечение в амбулаторных условиях.

В целом, вся группа бисфосфонатов характеризуется безопасностью и хорошей переносимостью. Из наиболее

характерных осложнений выделяют лихорадку, тошноту, запоры, одышку, изменения лабораторных показателей (транзиторную гипокальциемию и гипофосфатемию, повышение уровня креатинина).

– **Препаратом выбора в коррекции гуморальной формы гиперкальциемии является нитрат галлия (Ganite).** Изначально он исследовался как противоопухолевый препарат, обладающий способностью накапливаться в костной ткани и уменьшать ее резорбцию, по-видимому, в результате подавления активности остеокластов [16]. Кроме того, нитрат галлия способен ингибировать секрецию паратгормонподобного белка и тубулярную реабсорбцию кальция. Нитрат галлия, назначаемый в дозе 100–200 мг/кв.м/сутки в виде непрерывной 120-часовой инфузии, обеспечивает постепенное (в течение 24–48 часов) снижение уровня кальция в сыворотке крови у 75–85% больных. К побочным эффектам относятся тошнота, рвота, повышение уровня креатинина (у 10% больных). Несмотря на то, что рандомизированные клинические исследования продемонстрировали большую эффективность нитрата галлия по сравнению с бисфосфонатами, 5-дневная схема его введения является более сложной, чем однократная инфузия бисфосфонатов, особенно при необходимости оказания экстренной помощи. Тем не менее, препарат целесообразно назначать у больных с гиперкальциемией, рефрактерной к терапии бисфосфонатами.

– **Существуют еще 2 препарата,** с успехом применяемые в комплексной терапии гиперкальциемии. Это **пликамицин и кальцитонин. Пликамицин (митрацин) (Plisamycin (Mithracin))** является цитотоксическим антибиотиком, механизм действия которого реализуется путем блокирования синтеза РНК в остеокластах.

Вводимый внутривенно в дозе, равной 10–50 мкг/кг веса, в течение 3–6 часов, пликамицин в течение 12 часов снижает уровень кальция у 80% больных. Максимальный эффект регистрируется через 24–48 часов.

Однако, с учетом короткой, не превышающей 3–4 суток, продолжительности достигнутого эффекта, необходимо планировать выполнение повторных инфузий препарата. К другим немаловажным недостаткам пликамицина относится довольно высокая частота побочных эффектов, включающих тромбоцитопению и транзиторное повышение уровня трансаминаз и креатинина.

**Кальцитонин,** полипептидный гормон, секретлируемый парафолликулярными клетками щитовидной железы, подавляет костную резорбцию остеокластами, а также стимулирует экскрецию с мочой кальция и натрия. Механизм действия кальцитонина заключается в ингибировании функциональной и пролиферативной активности остеокластов. Клинически доступен синтетический кальцитонин лосося миакальцик. Его несомненным достоинством является безопасность, хорошая переносимость и быстрое наступление эффекта. Применяется в дозе 4–8 МЕ/кг веса внутримышечно или подкожно каждые 6–8 часов. Этот режим обеспечивает быструю, в течение 2–6 часов, нормализацию уровня кальция у 75–90% больных. Вместе с тем миакальцик характеризуется короткой (менее 48 часов) продолжительностью действия, что диктует необходимость его повторных инъекций и комбинирование с препаратами длительного действия (бисфосфонатами).

В стадии клинического исследования находится препарат остеопротегерин, представляющий собой цитокин из семейства факторов некроза опухоли. Остеопротегерин обладает способностью подавлять дифференцировку остеокластов из их гемопоэтических предшественников, а также стимулирует апоптоз остеокластов [5].

Несмотря на очевидные достижения современной фармакологии, позволяющие с успехом применять различные лекарственные препараты для коррекции синдрома гиперкальциемии, следует еще раз отметить, что наиболее оптимальным терапевтическим подходом является профилактика его возникновения.

## Литература

1. *Кондратьев В.Б.* Метастазы в кости: осложненные формы, гиперкальциемия, синдром компрессии спинного мозга, медикаментозное лечение // Практическая онкология. – 2000. – № 2. – С. 41–45.
2. *Abou Mourad Y., Taber A., Shamseddine A.* Acute tumor lysis syndrome in large B-cell non-Hodgkin lymphoma induced by steroids and anti-CD 20 // Hematol J. – 2003. – Vol. 4. – P.222.
3. *Altman A.* Acute tumor lysis syndrome // Semin. Oncol. – 2001. – Vol. 28. – P.2. – Suppl.5.
4. *Baeksgaard L., Sorensen J.B.* Acute tumor lysis syndrome in solid tumors – a case report and review of the literature // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2003. – Vol. 51. – P.187.
5. *Capparelli C., Kostenuik P.J., Morony S. et al.* Osteoprotegerin prevents and reverses hypercalcemia in a murine model of humoral hypercalcemia of malignancy // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60. – P. 783.
6. *Esbrit P.* Hypercalcemia of malignancy – new insights into an old syndrome // Clin Lab. – 2001. Vol. 47. – P. 67.
7. *Feusner J., Farber M.S.* Role of intravenous allopurinol in the management of acute tumor lysis syndrome // Semin Oncol. – 2001. – Vol. 28. – P. 13.
8. *Goldman S.C., Holcenberg J.S., Finklestein J.Z. et al.* A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis // Blood. – 2001. – Vol. 97. – P. 2998.
9. *Hande K.R., Garrow G.C.* Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma // Amer. J. Med. – 1993. – Vol. 94. – P. 133.
10. *Huggia F.M.* Overview of cancer related hypercalcemia: epidemiology and etiology // Semin. Oncol. – 1990. – Vol. 17. – P. 3–9.

11. *Kanis JA, O'Rourke N, McCloskey E.* Consequences of neoplasia induced resorption and the use of clodronate (review) // *Int. J. Oncol.* – 1994. – Vol. 5. – P. 713-731.
12. *Major P, Lortholary A, Hon J. et al.* Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 558.
13. *Patte C, Sakiroglu C, Ansoborlo S. et al.* Urate-oxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 789.
14. *Russell R.G., Rogers M.J.* Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again // *Bone.* – 1999. – Vol. 25. – P. 97.
15. *Sallan S.* Management of acute tumor lysis syndrome // *Semin. Oncol.* – 2001. – Vol. 28. – P.9.
16. *Warrell R.P.* Gallium nitrate for the treatment of bone metastases // *Cancer.* – 1997. – Vol. 80. – P. 1680.
17. *Yim B.T., Sims-McCallum R.P., Chong P.H.* Rasburicase for the treatment and prevention of hyperuricemia // *Ann. Pharmacother.* – 2003. – Vol. 37. – P.1047.