

## مسومومیت کلیوی ناشی از سیسپلاتین: مطالعه مروری

سید سیف‌الله بلادی موسوی<sup>۱</sup>، عباس‌علی زراعتی<sup>۲</sup>

### چکیده

سیسپلاتین، یک داروی قوی شیمی‌درمانی است که در درمان طیف وسیعی از سرطان‌های جامد (Solid) از آن استفاده می‌شود. با این وجود، استفاده کلینیکی از آن، به‌دلیل بروز آسیب کلیوی و کاهش میزان تصفیه گلومرولی که در ۱۵ تا ۳۰٪ از بیماران رخ می‌دهد، محدود می‌گردد. مکانیسم‌های متعددی که در اختلال عملکرد کلیه به‌دبانی دریافت سیسپلاتین نقش دارند، که عبارتند از: آسیب سلول‌های اپی‌تلیال توبول، انقباض در عروق کوچک کلیه و افزایش بروز سیتوکین‌های پیش‌التهابی. مهمترین تظاهرات مسومومیت کلیوی سیسپلاتین شامل: نارسایی حاد کلیه (ARF) غیر الیگوریک که می‌تواند پیشرونده باشد، هیپومیزیمی، سندرم شبیه فانکونی و آنمی است. افزایش خطر ARF، با دریافت دوزهای بالاتر سیسپلاتین، شیمی‌درمانی قبلی با سیسپلاتین، اختلال عملکرد کلیوی زمینه‌ای و تجویز هم‌مان سایر عوامل نفوذ‌کسیک ارتباط دارد. رویکرد استاندارد برای پیشگیری از مسومومیت کلیوی ناشی از سیسپلاتین، تجویز دوزهای کمتر سیسپلاتین به همراه تجویز فول‌سالین ایزوتون، قبل و بعد از تجویز سیسپلاتین می‌باشد.

اگرچه تعدادی از عوامل دارویی شامل: تیوسولفات‌سدیم، ان‌استیل سیستئین، توفیلین و گلیسین برای کاهش مسومومیت کلیوی، مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند، اما هیچ‌کدام نقش اثبات‌شده‌ای نداشته‌اند و مطالعات کلینیکی بیشتری برای اثبات احتمالی آنها نیاز خواهد بود.

**واژه‌های کلیدی:** سیسپلاتین؛ آسیب کلیوی سیسپلاتین؛ شیمی‌درمانی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۲؛ ۲۰: ۳۲۷-۳۳۷.

دربافت: ۱۳۹۱/۱۲/۱۱ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۰/۱۸

<sup>۱</sup> دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.  
<sup>۲</sup> نویسنده مسؤول، دانشیار نفرولوژی، گروه داخلی، مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه، بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.  
آدرس: مشهد- بیمارستان امام رضا- بخش نفرولوژی  
تلفن: ۰۹۱۵۵۰۳۷۱۲۴ نمایر: ۰۵۱۸۵۹۸۸۱۸ پست الکترونیکی: zeraatia@mums.ac.ir

## مقدمه

کلیوی ناشی از این دارو می‌شوند، مضاعف می‌گردد (۱۶-۱۸).

با توجه به اینکه امروزه در بسیاری از پروتکل‌های شیمی‌درمانی، از داروی سیسپلاتین استفاده می‌شود و با عنایت به شیوع بالای نارسایی کلیه و اهمیت اقدامات پیشگیری‌کننده از آن، در این مطالعه سعی شده است که به بررسی مروری این اقدامات و تأثیر آنها پرداخته شده و در ابتدا، در رابطه با تظاهرات کلینیکی آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین بحث شود.

**تظاهرات کلینیکی آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین**  
مهمترین تظاهر کلینیکی آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین، اختلال عملکرد کلیه بوده که به‌طور معمول، چندین روز (حدود ۱۰ روز) بعد از تجویز سیسپلاتین شروع می‌شود و می‌تواند پیشرونده و غیر قابل برگشت باشد؛ لذا در بیمارانی که دچار آسیب پیشرونده کلیه می‌شوند، توصیه می‌شود که ادامه درمان قطع گردد (۱۹-۲۲).

با توجه به اینکه سیسپلاتین، باعث آسیب به قوس هنله نیز می‌گردد، نارسایی کلیه ناشی از آن معمولاً به صورت غیر اولیگوریک بوده و به‌طور معمول میزان بروون‌ده ادراری، از هزار سی‌سی در روز بیشتر است، مگر اینکه نارسایی شدید کلیه اتفاق افتاده باشد (۲۳). در حال حاضر، دو معیار برای تشخیص آسیب حاد کلیوی مورد استفاده قرار می‌گیرد که شامل: معیارهای RIFLE و یا AKI Network staging می‌باشد که بر معیارهای کراتینین سرم و بروون‌ده ادراری استوار می‌باشند (۲۴).

از Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) می‌توان به عنوان معیاری برای تعیین آسیب حاد کلیه ناشی از سیسپلاتین، قبل از بالارفتن سطح کراتینین سرم استفاده کرد. این پروتئین، توسط نوترووفیل‌ها ترشح و در سطح تعدادی از سلول‌ها نمایان گردیده و در هنگام عفونت، باعث سرطان و یا آسیب‌های توبولی کلیه upregulate می‌گردد (۲۵-۲۶).

سیسپلاتین، یک داروی شیمی‌درمانی قوی و ارزشمند است که برای درمان طیف وسیعی از بدخیمی‌ها از جمله: سرطان‌های سر و گردن، مثانه، سلول غیر کوچک ریه، مری، گردن رحم و سرطان‌های متاستاتیک پستان، بیضه و تخمدان به کار می‌رود (۸-۱۰).

اختلال عملکرد توبول‌های کلیه که باعث کاهش میزان تصفیه گلومرولی و نارسایی حاد و مزمم کلیه می‌گردد، یکی از عوارض استفاده از این دارو می‌باشد که امروزه در ۱۵ تا ۳۰٪ از بیماران رخ می‌دهد. شیوع این عارضه، در سال‌های اولیه استفاده از این دارو که آشنایی کمتری با آن وجود داشت، حتی از این مقدار نیز بیشتر بود و حدود ۵۰٪ از دریافت‌کنندگان، دچار این عارضه می‌شدند (۹-۱۰).

مکانیسم‌های متعددی در ایجاد آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین مؤثر بوده‌اند که به طور اختصار شامل این موارد می‌باشد: آسیب مستقیم و انتخابی به سلول‌های اپی‌تیالیا توپول پروگریمال که باعث نکروز و آپوپتوز آن می‌گردد؛ انقباض در عروق کوچک کلیه که باعث کاهش جریان خون کلیه می‌شود و افزایش بروز و آزادسازی سیتوکین‌های پیش‌التهابی از قبیل TNF آلفا، اینتلکوکین ع، اینترفرون گاما و کاسپاز که در نهایت باعث انفیلتراسیون لکوسیت‌ها در بافت کلیه می‌گردد (۱۱-۱۴).

على‌رغم شیوع نسبتاً بالای نارسایی حاد کلیه، اثرات قوی خذ توموری دارو باعث شده است که استفاده از این دارو، محدود نگردیده و همچنان این دارو یکی از داروهای اصلی پروتکل‌های شیمی‌درمانی باشد (۱۵، ۲، ۴).

یکی از خصوصیات نارسایی حاد کلیه (ARF) که در ۹۰٪ موارد دیده می‌شود، برگشت‌پذیری‌بودن عملکرد کلیه است؛ با این وجود، متأسفانه ARF‌هایی که به‌دبال تجویز سیسپلاتین ایجاد می‌گردد، معمولاً برگشت‌ناپذیر بوده و لذا باعث بدترشدن پیش‌آگهی این بیماران می‌شود؛ از همین رو، اهمیت نقش اقداماتی که باعث پیشگیری از ایجاد مسومیت

سیسپلاتین شود شامل: جنس مؤنث، سن بالاتر، سیگارکشیدن و هیپوآلبومینمی میباشد؛ همچنین بیماری قبلی کلیوی نیز باعث افزایش خطر مسمومیت و نارسایی حاد کلیه میگردد (۳۷، ۳۸).

از طرف دیگر، گزارشاتی وجود دارند که نشان میدهند، دیابت، خطر مسمومیت کلیوی سیسپلاتین را در مدل‌های حیوانی کاهش می‌دهد (۳۹)؛ با وجود در مطالعات کلینیکی انجام‌شده، در انسان چنین تأثیری دیده نشده است (۴۰، ۴۱)؛ همچنین گزارش شده است که بعضی از پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی مثل پلی‌مورفیسم ژن OCT2 که ورود پلاتینیوم به داخل سلول‌های کلیه را تنظیم می‌نماید نیز با خطر کمتر مسمومیت کلیوی ارتباط دارد (۴۲، ۴۳).

#### پیشگیری از مسمومیت کلیوی سیسپلاتین

روش استاندارد و توصیه شده در همه کتاب‌های راهنمایی پیشگیری از مسمومیت کلیوی ناشی از سیسپلاتین، استفاده از دوزهای کمتر سیسپلاتین و تجویز سالین‌ایزوتوون می‌باشد و اگر چه داروهای متعددی در این‌باره مطرح و مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته‌اند، ولی هیچ‌کدام از آنها دارای نقش اثبات‌شده‌ای نمی‌باشند (۴۴).

#### هیدراته‌شدن بیمار قبل از دریافت سیسپلاتین

بر اساس مطالعات مختلف، میزان بروز ARF ناشی از این دارو، در بیمارانی که قبل و بعد از دریافت آن، با سرم‌های وریدی به‌ویژه سرم نرمال‌سالین به خوبی هیدراته شده و برون‌ده ادراری مناسبی قبل و بعد از دریافت دارو داشته‌اند، کاهش چشمگیری می‌یابد؛ به‌طوری‌که در بعضی از این مطالعات که البته غیرکنترل شده بوده‌اند، میزان بروز ARF، به میزان صفر و یا نزدیک به صفر درصد رسیده است؛ از این‌رو، باید همه بیماران دریافت‌کننده سیسپلاتین، قبل و بعد از دریافت آن به خوبی هیدراته باشند. اگر چه مطالعه‌ای وجود ندارد که به مقایسه نوع سرم تجویزشده و میزان آن پرداخته باشد، با این وجود به نظر می‌رسد که سرم سالین‌ایزوتوون،

یکی دیگر از عوارض شناخته‌شده مسمومیت کلیوی سیسپلاتین که در بیش از نیمی از بیماران دریافت‌کننده آن دیده می‌شود، هیبومنیزیمی ناشی از ازدست‌دادن منیزیم از طریق ادرار است که به‌دلیل آسیب مستقیم سیسپلاتین به قسمت ضخیم بالارو قوس هنله و توبول دیستال می‌باشد. این عارضه که ممکن است به صورت شدید نیز بروز نماید، می‌تواند علاوه بر ایجاد هیپوکالمی و سایر تظاهرات کلینیکی معمول خود، باعث تشدید آسیب کلیوی و افزایش مرگ و میر ناشی از سیسپلاتین گردد (۲۷-۲۹)؛ همچنین تظاهراتی شبیه به سندروم فانکونی با افزایش دفع ادراری گلوکز و اسیدهای آمینه که نشانه آسیب به سلول‌های توبول پروگزیمال می‌باشد نیز در این بیماران نشان داده شده، ولی سندروم فانکونی کلاسیک گزارش نشده است (۳۰-۳۳).

آنمی نیز به‌طور شایع در بیماران دریافت‌کننده سیسپلاتین دیده شده است و شدت آن بیش از آن حدی است که از اثر سرکوب‌کنندگی آن بر روی مغز استخوان انتظار می‌رود. در مطالعات حیوانی و انسانی انجام‌شده، اشاره شده است که ممکن است سیسپلاتین، با آسیب به توبول‌های کلیه، باعث کمبود اریتروپویتین شده و با این مکانیسم نیز باعث آنمی گردد و لذا تجویز داروهای محرك اریتروپوئز از قبیل اپرکس در درمان آن مفید می‌باشد (۳۴).

#### عوامل خطر مسمومیت کلیوی سیسپلاتین

عوامل خطر متعددی برای ایجاد مسمومیت کلیوی سیسپلاتین مشخص شده است. معمولاً مسمومیت کلیوی، با میزان دوز تجویزشده، تعداد دفعات تجویز و دوز تجمعی دارو ارتباط مستقیم دارد. در مطالعه‌ای نشان داده شده است که میزان فیلتراسیون گلومرولی و غلظت پلاسمایی منیزیم، بعد از تجویز سیسپلاتین با دوزهای بیشتر از ۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع، کاهش یافته و در دوزهای کمتر از ۲۰ میلی‌گرم تغییر نمی‌یابد؛ همچنین بالابودن غلظت پلاسمایی پلاتینیوم آزاد نیز، با مسمومیت کلیوی ارتباط مستقیم دارد (۳۵، ۳۶). سایر متغیرهایی که ممکن است باعث افزایش مسمومیت کلیوی

شده است، دو گرم سولفات منیزیوم و ۲۰ میلی‌اکی‌والان کلرید پتابسیم، به هر لیتر سرم سالین‌ایزوتون اضافه شد تا از ایجاد هیپوکالمی و هیپومنیزیمی و عوارض ناشی از آنها اجتناب گردد (۴۶-۴۷).

### استفاده از فوروزمايد و مانیتول

با توجه به اینکه فوروزمايد و مانیتول، باعث کاهش غلظت پلاتینیوم در ادرار می‌شوند، اشاره شده است که استفاده از این داروها، ممکن است باعث کاهش مسومیت کلیوی سیسپلاتین شود. با این وجود، اگرچه گزارش‌هایی وجود دارد که نشان‌دهنده اثرات حفاظتی این دو دارو می‌باشند، مطالعه‌ی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد که این دو، ممکن است، باعث تشدید مسومیت کلیوی شوند؛ همچنین در مجموع شواهدی وجود ندارد که نشان دهد، دیورتیک‌ها باعث کاهش مسومیت کلیوی سیسپلاتین در انسان می‌شوند؛ بنابراین بر اساس مجموع مطالعات موجود، دلیلی برای تجویز دیورتیک‌ها به عنوان پیشگیری‌کننده از مسومیت کلیوی سیسپلاتین وجود ندارد. در ضمن هیدراتاسیون کافی با تجویز سرم سالین‌ایزوتون، می‌تواند بدون ایجاد اختلالات الکترولیتی ناشی از دیورتیک‌ها، دیورز لازم را ایجاد نماید (۴۸).

### مشابه‌های سیسپلاتین

با توجه به شیوع بالای آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین، امروزه در بعضی از رژیم‌های شیمی‌درمانی (مثلًاً سرطان تخمداں و یا سرطان ریه غیر سلول کوچک<sup>۱</sup>)، از کاربوبلاستین که آنالوگ سیسپلاتین با مسومیت کلیوی کمتر می‌باشد، استفاده می‌شود. البته قبل از اینکه بتوان از این اقدام به عنوان یک راهکار مناسب یاد کرد، لازم است اثرات درمانی این دارو در سرکوب سرطان‌های مختلف، مورد ارزیابی قرار گیرد (۴۹).

سرم مناسب‌تری باشد؛ همچنین توصیه شده است که بروند ادراری بیماران، قبل از تجویز سیسپلاتین، به میزان ۱۰۰ سی‌سی در ساعت رسانده شده باشد (۴۶-۴۷)؛ به عنوان مثال، نتایج مطالعه آینده‌نگر و دوسوکوری که اخیراً بر روی ۷۶ بیمار تحت شیمی‌درمانی با داروی سیسپلاتین با دوز حداقل  $50\text{ mg}/\text{m}^2$  انجام شده است، تأیید‌کننده این موضوع می‌باشد. در این مطالعه، بیماران حداقل یک لیتر از محلول سالین‌ایزوتون را که به هر لیتر آن، ۲۰ میلی‌اکی‌والان کلرید پتابسیم و ۲ گرم سولفات منیزیم اضافه شده بود، ۲ ساعت قبل و نیم لیتر از آن را ۲ ساعت بعد از تزریق سیسپلاتین، به دریافت می‌نمودند؛ به طوری که باعث می‌شد بروند ادراری، به میزان حداقل یک‌صد سی‌سی در ساعت برای ۲ ساعت قبل و بعد از شیمی‌درمانی شود. شیوع آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین در این مطالعه، کاهش چشمگیری داشته است و فقط ۵ بیمار (۶/۶ درصد) (۴۶) مرد و یک زن) دچار افزایش کراتینین شده بودند و از نظر بروز آسیب کلیوی، تفاوت آماری بین مرد و زن وجود نداشته است (۴۶). این شیوع پایین در حالی است که در سال‌های اولیه استفاده از این دارو به بیماران به‌طور کافی هیدراته نمی‌شدند، میزان بروز ARF بسیار بالا بوده و حدود ۵۰٪ از دریافت‌کنندگان، دچار این عارضه می‌شدند (۴۷، ۴۸). به عنوان مثال، در مطالعه Wittes و همکاران که از این دارو به همراه بلئومایسین، در درمان ۲۸ بیمار مبتلا به تومورهای سر و گردن استفاده کرده بودند، ۱۳ نفر (۴۲٪) دچار شواهد آسیب کلیوی ناشی از دارو شده و ۲ نفر نیز فوت کرده‌اند (۴۸).

همچنان که گفته شد، هیپومنیزیمی، یکی از عوارض شناخته‌شده سیسپلاتین می‌باشد که در بیش از نیمی از بیماران دریافت‌کننده آن دیده می‌شود. هیپوکالمی نیز یکی دیگر از عوارض سیسپلاتین است که ممکن است به صورت غیرمستقیم و ثانویه به هیپومنیزیمی ناشی از سیسپلاتین ایجاد شود؛ از همین رو، در پروتکل هیدراتاسیونی که در مطالعه Wittes و در بعضی از مطالعات دیگر از آن استفاده

<sup>۱</sup> non small cell

استفاده شده و نتایج متناقضی داشته است؛ با این وجود ممکن است این دارو، در بیمارانی که برای ابتلا به مسمومیت کلیوی، پر خطر محسوب می‌گردد، مفید باشد. Wu و همکاران اشاره نموده‌اند که ان‌استیل‌سیستئین، با تداخل در آپوپتوز میتوکندری‌ها که به‌وسیله سیس‌پلاتین ایجاد می‌شود، می‌تواند باعث پیشگیری از مسمومیت کلیوی سیس‌پلاتین گردد. در این مطالعه، اثر حفاظتی ان‌استیل‌سیستئین، در صورتی که به‌صورت همزمان و یا حداقل در عرض ۲ ساعت بعد از تجویز سیس‌پلاتین داده شود، دیده شده و در صورتی که تجویز آن بعد از ۲ و یا تا بعد از ۸ ساعت از دریافت سیس‌پلاتین به تأخیر افتاد، اثر حفاظتی ان‌استیل‌سیستئین کاهش و یا به حداقل می‌رسد (۵۵).

#### تئوفیلین

فرضیه‌ای وجود دارد که اشاره می‌نماید که انقباض ایجادشده در عروق کوچک، ناشی از سیس‌پلاتین، به‌وسیله گیرنده آدنوزین اعمال شده و بنابراین مهارنمودن آن به‌وسیله تئوفیلین، می‌تواند از آن پیشگیری نماید (۵۶). این فرضیه برای اولین بار در مطالعه Heidemann و همکاران که بر روی خرگوش انجام شده، مورد بررسی قرار گرفته است و اشاره شده که ممکن است تئوفیلین، در پیشگیری از مسمومیت کلیوی ناشی از سیس‌پلاتین مفید باشد (۵۶).

مطالعه کارآزمایی بالینی انسانی نیز وجود دارد که بر مفیدبودن تئوفیلین در این باره اشاره داشته است. به عنوان مثال، مطالعه Benoehr و همکاران که بر روی ۴۱ بیماری که تحت شیمی‌درمانی با داروی سیس‌پلاتین با دوز حداقل ۵ mg/m<sup>2</sup> بوده‌اند و به‌صورت تصادفی تئوفیلین و یا دارونما دریافت می‌کردند، نیز مؤید مفیدبودن تئوفیلین می‌باشد. در این مطالعه، بیمارانی که تئوفیلین دریافت نموده بودند، کاهش GFR که به‌وسیله کلیرانس کلیوی اینولین بررسی می‌شد، نداشتند، درحالی که کاهش قابل توجهی در گروه دریافت کننده دارونما دیده شد (۵۷).

بر خلاف مطالعات فوق، مطالعاتی نیز وجود دارد که

#### آمیفوستین (Amifostine)

در بعضی از مدهای حیوانی و مطالعات کلینیکی تجربی نشان داده شده است؛ در صورتی که قبل از تجویز سیس‌پلاتین، از آمیفوستین که یک تیوفسفات اورگانیک می‌باشد استفاده شود، می‌تواند باعث کاهش مسمومیت کلیوی گردد؛ با این وجود بر اساس کتابهای راهنمای موجود، توصیه نمی‌شود که از این دارو برای پیشگیری از مسمومیت کلیوی سیس‌پلاتین استفاده شود که دلایل آن، وجود اقدامات دیگر پیشگیری‌کننده، مسمومیت قابل توجه آمیفوستین (از قبیل: تهوع، استفراغ و فشار خون پایین) و هزینه بالای آن می‌باشد. این نگرانی نیز وجود دارد که ممکن است استفاده از آمیفوستین، با اثرات ضد توموری سیس‌پلاتین تداخل داشته و باعث کاهش اثر آن شود؛ همچنین توصیه شده است در وضعیت‌هایی که شیمی‌درمانی با سیس‌پلاتین، باعث بهبودی کامل تومور و یا افزایش قابل توجه عمر بیمار می‌گردد، از آمیفوستین استفاده نشود (۴۹، ۵۲).

#### سدیم تیوسولفات (Sodium Thiosulfate)

یکی از روش‌های درمانی در بیمارانی که مبتلا به تومورهای داخل پریتونئال هستند، استفاده از سیس‌پلاتین و یا کاربوبی‌پلاتین داخل پریتونئال می‌باشد. با استفاده از این روش، غلظت دارو در موضع تومور به حداقل رسیده و از طرف دیگر سطح پلاسمایی دارو که باعث مسمومیت کلیوی می‌گردد، به حداقل می‌رسد. در این موارد، آمپول سدیم تیوسولفات به‌صورت وریدی و به‌طور همزمان با تجویز داخل پریتونئال سیس‌پلاتین داده می‌شود تا به سیس‌پلاتین‌هایی که وارد گردش خون سیستمیک می‌شوند، اتصال پیدا کنند. چنین اتصالی باعث می‌شود که از یک طرف، سیس‌پلاتین باعث مسمومیت کلیوی و سیستمیک نشود و از طرف دیگر اثرات ضد توموری دارو کاهش پیدا ننماید (۵۳، ۵۴).

#### ان‌استیل‌سیستئین (N-acetylcysteine)

در بعضی از مطالعات انجام‌شده، برای پیشگیری از مسمومیت کلیوی سیس‌پلاتین، از داروی ان‌استیل‌سیستئین

شامل: دریافت دوز بالاتر و غلظت سرمی بیشتر، دریافت سیسپلاتین در روزها و یا ماههای قبل، وجود آسیب زمینه‌ای قبلی در کلیه و تجویز همزمان داروهای نفروتوکسیک دیگر از قبیل آمینوگلیکوزیدها و آمفوتربیسین می‌باشد.

اگر چه اقدامات متعددی برای پیشگیری از مسومیت کلیوی ناشی از سیسپلاتین انجام شده‌اند که نتایج متفاوتی نیز داشته‌اند، با این وجود هنوز سنگ بنای پیشگیری از مسومیت کلیوی ناشی از سیسپلاتین، استفاده از هیدراتاتسیون کافی با سرم سالین‌ایزوتون می‌باشد؛ به طوری که میزان بروند ادراری، از حداقل ۲ ساعت قبل و بعد از تجویز سیسپلاتین، به میزان ۱۰۰ سی‌سی در ساعت باشد.

بر اساس مجموع مطالعات موجود، دلیلی برای تجویز دیورتیک‌ها از قبیل: فوروزماید و مانیتول به عنوان پیشگیری‌کننده از مسومیت کلیوی ناشی از سیسپلاتین وجود ندارد. اگر چه بر اساس بعضی از مطالعات کلینیکی مسومیت کلیوی شود، با این وجود، با توجه به عوارض قابل توجه آمیفوستین، هزینه بالا و احتمال تداخل با اثرات خدّ توموری سیسپلاتین، استفاده از این دارو برای پیشگیری از مسومیت کلیوی سیسپلاتین توансه است باعث کاهش در مطالعات محدود انجام‌شده، اشاره شده که ممکن است تجویز اسیدآمینه گلیسین، بتواند باعث کمترشدن تجویز بعضی از داروها از قبیل: اناستیل‌سیستئین، تئوفیلین و اسیدآمینه گلیسین، بتواند باعث کمترشدن آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین شود؛ با این وجود برای اثبات اثرات آنها، نیاز به انجام مطالعات کارآزمایی بالینی بیشتری می‌باشد.

توصیه می‌شود، در بیمارانی که تجویز سیسپلاتین ممنوع بوده و یا افزایش خطر مسومیت کلیوی وجود دارد، کاربوبلاستین با سیسپلاتین جایگزین گردد. به طور کلی توصیه می‌شود، در صورت امکان، از تجویز سیسپلاتین در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه اجتناب گردد. احتمالاً وضعیت‌هایی از قبیل سرطان‌هایی بیضه که تجویز

نشان‌دهنده عدم تأثیر تئوفیلین بر مسومیت کلیوی ناشی از سیسپلاتین می‌باشد. به عنوان مثال، در مطالعه دوسوکوری که اخیراً انجام شده است و در آن بیماران تحت درمان با سیسپلاتین به صورت تصادفی در دو گروه دریافت‌کننده تئوفیلین و یا دارونما قرار گرفتند، میزان مسومیت کلیوی در هر دو گروه یکسان بوده است. البته در این مطالعه، آسیب کلیوی ناشی از دارو، به افزایش بیشتر یا مساوی  $0.5\text{mg/dl}$  در کراتینین سرم در روزهای بعد از شیمی‌درمانی نسبت به کراتینین قبل از دریافت شیمی‌درمانی اطلاق می‌گردید که نسبت به مطالعه Benoehr که از کلیرانس کلیوی اینولین، برای محاسبه و مقایسه GFR در دو گروه استفاده شده است، حساسیت و اختصاصیت کمتری دارد (۵۸).

در مجموع اگر چه شواهدی وجود دارد که نشان‌دهنده مفیدبودن تئوفیلین در پیشگیری از مسومیت کلیوی ناشی از سیسپلاتین می‌باشد، با این وجود برای اثبات اثرات آن، نیاز به انجام مطالعات کارآزمایی بالینی بیشتری می‌باشد (۴۴).

### گلیسین

در مطالعات تجربی محدود انجام‌شده، اشاره شده که ممکن است تجویز اسیدآمینه گلیسین، بتواند باعث کمترشدن آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین شود. به عنوان مثال، در مطالعه Heyman و همکاران، تزریق گلیسین توансه است باعث کاهش برداشت پلاتینیوم توسط کلیه گردد؛ با این وجود برای استفاده از آن در این‌باره، لازم است در قالب مطالعات کارآزمایی بالینی، این موضوع بررسی شود (۵۹).

### خلاصه و نتیجه‌گیری

سیسپلاتین، یک داروی قوی و مؤثر بر ضد نوپلاسم‌ها می‌باشد که در درمان طیف وسیعی از سرطان‌های جامد (Solid) از آن استفاده می‌شود. مسومیت کلیوی ناشی از سیسپلاتین که در ۱۵ تا ۳۰٪ از بیماران رخ می‌دهد، به طور شایع باعث نارسایی حاد و مزمن کلیه می‌گردد. عوامل خطر عمدۀ آسیب کلیه ناشی از سیسپلاتین

سیسپلاتین در آنها باعث درمان قطعی می‌شود، از این قاعده مستثنی می‌باشد؛ همچنین توصیه می‌شود که از تجویز همزمان داروهای نفروتوکسیک از قبیل: آمینوگلیکوزید،

#### منابع:

- 1- Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol.* 2009; 27(8):1227-34.
- 2- Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol.* 2010; 21(9): 1804-9.
- 3- Reed E. Cisplatin and platinum analogs. In: DeVita VT, Rosenberg SA, Lawrence TS (eds.) *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp: 419.
- 4- Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2000; 18(1): 106-15.
- 5- Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2005; 4(4): 307-20.
- 6- Cohen SM, Lippard SJ. Cisplatin: from DNA damage to cancer chemotherapy. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 2001; 67: 93-130.
- 7- Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol.* 2003; 23(5): 460-4.
- 8- Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene.* 2003; 22(47): 7265-79.
- 9- Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, Martin J, Whitmore WF. Improvement of cis-dichlorodiammineplatinum (NSC 119875): therapeutic index in an animal model. *Cancer.* 1977; 39(4): 1357-61.
- 10- Wittes RE, Brescia F, Young CW, Magill GB, Golbey RB, Krakoff IH. Combination Chemotherapy with cis-Diamminedichloroplatinum (II) and Bleomycin in Tumors of the Head and Neck. *Oncology.* 1975; 32: 202-7.
- 11- Yokoo S, Yonezawa A, Masuda S, Fukatsu A, Katsura T, Inui K. Differential contribution of organic cation transporters, OCT2 and MATE1, in platinum agent-induced nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol.* 2007; 74(3): 477-87.
- 12- Filipski K, Loops WJ, Verweij J, Sparreboom A. Interaction of cisplatin with human organic cation transporter OCT2. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83(Suppl 1): S17.
- 13- Choi MK, Song IS. Organic cation transporters and their pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2008; 23(4): 243-53.
- 14- Luke DR, Vadiee K, Lopez-Berestein G. Role of vascular congestion in cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7(1): 1-7.
- 15- Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet.* 2009; 373(9674): 1525-31.
- 16- Brillet G, Deray G, Jacquiaud C, Mignot L, Bunker D, Meillet D, et al. Long-term renal effect of cisplatin in man. *Am J Nephrol.* 1994; 14(2): 81-4.
- 17- Beladi Mousavi SS, Alemzadeh Ansari MJ, Cheraghian B. Outcome of Patients on Hemodialysis in Khuzestan, Iran. *NDT plus.* 2011; 4(2): p143.
- 18- Beladi-Mousavi SS, Alemzadeh-Ansari MJ, Alemzadeh-Ansari MH, Beladi-Mousavi M. Long-term survival of patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis: a multicenter study in Iran. *Iran J Kidney Dis.* 2012; 6(6): 452-6.

- 19- Beyer J, Rick O, Weinknecht S, Kingreen D, Lenz K, Siegert W. Nephrotoxicity after high-dose carboplatin, etoposide and ifosfamide in germ-cell tumors: incidence and implications for hematologic recovery and clinical outcome. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 20(10): 813-9.
- 20- Zeraati AA. Drug Intoxications. In: Afshari R, Monzavi SM .Management of Patients in Triage and Clinical Toxicology Ward. 2<sup>nd</sup> ed. Mashhad: Mashhad university of Medical Sciences; 2009. pp: 196-202. [Persian]
- 21-Gomez Campdera FJ, Gonzalez P, Carrillo A, Estelles MC, Rengel M. Cisplatin nephrotoxicity: symptomatic hypomagnesemia and renal failure. *Int J Pediatr Nephrol.* 1986; 7(3): 151-2.
- 22- Brillet G, Deray G, Jacquiaud C, Mignot L, Bunker D, Meillet D, et al. Long-term renal effect of cisplatin in man. *Am J Nephrol.* 1994; 14(2): 81-4.
- 23- Kim SW, Lee JU, Nah MY, Kang DG, Ahn KY, Lee HS, et al. Cisplatin decreases the abundance of aquaporin water channels in rat kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12(5): 875-82.
- 24-Sharifipour F, Hami M, Naghibi M, Zeraati A, Arian S, Azarian AA. RIFLE criteria for acute kidney injury in the intensive care units. *J Res Med Sci.* 2013 May;18(5):435-7
- 25- Lin HY, Lee SC, Lin SF, Hsiao HH, Liu YC, Yang WC, Hwang DY, Hung CC, Chen HC, Guh JY. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict cisplatin-induced acute kidney injury better than albuminuria or urinary cystatin C levels. *Kaohsiung J Med Sci.* 2013 Jun;29(6):304-11.
- 26- Sharifipour F, Zeraati A, Sahebardi M, Hatef M, Naghibi M, Rezaieyazdi Z, Mahmoudi M, Azarian AA, Mirfeizi Z, Samadi K. Association of urinary lipocalin-2 with lupus nephritis. *Iran J Basic Med Sci.* 2013 Sep;16(9):1011-5.
- 27- Lam M, Adelstein DJ. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients treated with cisplatin. *Am J Kidney Dis.* 1986; 8(3): 164-9.
- 28- Sutton RA, Walker VR, Halabe A, Swenerton K, Coppin CM. Chronic hypomagnesemia caused by cisplatin: effect of calcitriol. *J Lab Clin Med.* 1991; 117(1): 40-3.
- 29- Lajer H, Kristensen M, Hansen HH, Nielsen S, Frøkjaer J, Ostergaard LF, et al. Magnesium depletion enhances cisplatin-induced nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005; 56(5): 535-42.
- 30- Portilla D, Li S, Nagothu KK, Megyesi J, Kaissling B, Schnackenberg L, et al. Metabolomic study of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2006; 69(12): 2194-204.
- 31- Goldstein RS, Mayor GH, Gingerich RL, Hook JB, Rosenbaum RW, Bond JT. The effects of cisplatin and other divalent platinum compounds on glucose metabolism and pancreatic endocrine function. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1983; 69(3): 432-41.
- 32- Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term Complications Following Childhood and Adolescent Cancer: Foundations for Providing Risk-based Health Care for Survivors. *CA Cancer J Clin.* 2004; 54(4): 208-36.
- 33- Koch Nogueira PC, Hadj-Aïssa A, Schell M, Dubourg L, Brunat-Mentigny M, Cochat P. Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12(7): 572-5.
- 34- Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome.. *J Clin Invest.* 1995; 95(4): 1650-9.
- 35-Reece PA, Stafford I, Russell J, Khan M, Gill PG. Creatinine clearance as a predictor of ultrafilterable platinum disposition in cancer patients treated with cisplatin: relationship between peak ultrafilterable platinum plasma levels and nephrotoxicity. *J Clin Oncol.* 1987; 5(2): 304-9.
- 36- Hartmann JT, Kollmannsberger C, Kanz L, Bokemeyer C. Platinum organ toxicity and possible prevention in patients with testicular cancer. *Int J Cancer.* 1999; 83(6): 866-9.
- 37- de Jongh FE, Verweij J, Loos WJ, de Wit R, de Jonge MJ, Planting AS, et al. Body-surface area-based dosing does not increase accuracy of predicting cisplatin exposure. *J Clin Oncol.* 2001; 19(17): 3733-9.
- 38- de Jongh FE, van Veen RN, Veltman SJ, de Wit R, van der Burg ME, van den Bent MJ, et al. Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *Br J Cancer.* 2003; 88(8): 1199-206.

- 39- Scott LA, Madan E, Valentovic MA. Attenuation of cisplatin nephrotoxicity by streptozotocin-induced diabetes. *Fundam Appl Toxicol.* 1989; 12(3): 530-9.
- 40- Gogas H, Shapiro F, Aghajanian C, Fennelly D, Almadrones L, Hoskins WJ, et al. The impact of diabetes mellitus on the toxicity of therapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1996; 61(1): 22-6.
- 41- Stewart DJ, Dulberg CS, Mikhael NZ, Redmond MD, Montpetit VA, Goel R. Association of cisplatin nephrotoxicity with patient characteristics and cisplatin administration methods. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997; 40(4): 293-308.
- 42- Filipski KK, Mathijssen RH, Mikkelsen TS, Schinkel AH, Sparreboom A. Contribution of organic cation transporter 2 (OCT2) to cisplatin-induced nephrotoxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 86(4): 396-402.
- 43- Ciarimboli G, Deuster D, Krief A, Sperling M, Holtkamp M, Edemir B, et al. Organic cation transporter 2 mediates cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity and is a target for protective interventions. *Am J Pathol.* 2010; 176(3): 1169-80.
- 44- Santoso JT, Lucci JA 3rd, Coleman RL, Schafer I, Hannigan EV. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003; 52(1): 13-8.
- 45- Stark JJ, Howel SB. Nephrotoxicity of cis-platinum (II) dichlorodiammine. *Clin Pharmacol Ther.* 1978; 23(4): 461-6.
- 46- Beladi Mousavi SS, Hossainzadeh M, Khanzadeh A, Hayati F, Beladi Mousavi M, Zeraati A, et al. Protective Effect of Forced Hydration with Isotonic Saline, Potassium Chloride and Magnesium Sulfate on Cisplatin Nephrotoxicity: An Initial Evaluation. *Asia Pacific Journal of Medical Toxicology (APJMT).* 2013; 2(4):136-9.
- 47- Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, Martin J, Whitmore WF. Improvement of cis-dichlorodiammineplatinum (NSC 119875): therapeutic index in an animal model. *Cancer.* 1977; 39(4): 1357-61.
- 48- Tellez-Bernal E, Belehradek M, Recondo G, Cvitkovic E, Leridant AM, Vericel R, Armand JP. Phase II study of cisplatin and continuous-infusion 5-fluorouracil and bleomycin for recurrent and metastatic head and neck squamous-cell carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 1990; 13(5): 452-4.
- 49- Castiglione F, Dalla Mola A, Porcile G. Protection of normal tissues from radiation and cytotoxic therapy: the development of amifostine. *Tumori.* 1999; 85(2): 85-91.
- 50- Capizzi RL. Amifostine reduces the incidence of cumulative nephrotoxicity from cisplatin: laboratory and clinical aspects. *Semin Oncol.* 1999; 26(2 Suppl 7): 72-81.
- 51- Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, Winer EP. 2002 Update of Recommendations for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2002; 20(12): 2895-903.
- 52- Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol.* 2009; 27(1): 127-45.
- 53- Ries F, Klastersky J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. *Am J Kidney Dis.* 1986; 8(5): 368-79.
- 54- Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE, Olshan RA, Lucas WE, Yon JL, et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann Intern Med.* 1982; 97(6): 845-51.
- 55- Wu YJ, Muldoon LL, Neuwelt EA. The chemoprotective agent N-acetylcysteine blocks cisplatin-induced apoptosis through caspase signaling pathway. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 312(2): 424-31.
- 56- Heidemann HT, Müller S, Mertins L, Stepan G, Hoffmann K, Ohnhaus EE. Effect of aminophylline on cisplatin nephrotoxicity in the rat. *Br J Pharmacol.* 1989; 97(2): 313-8.
- 57- Benoehr P, Krueth P, Bokemeyer C, Grenz A, Osswald H, Hartmann JT. Nephroprotection by theophylline in patients with cisplatin chemotherapy: a randomized, single-blinded, placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(2): 452-8.

58- Beladi Mousavi SS · Hossain Zadeh M, Shahbazian H, Khanzadeh A, Hayati F, et al. The Protective effect of Theophline in Cisplatin Nephrotoxicity. Iranian Journal Of Kidney Diseases (IJKD). 2011; 5(Supplement 2): 7-8.

59- Heyman SN, Spokes K, Egorin MJ, Epstein FH. Glycine reduces early renal parenchymal uptake of cisplatin. Kidney Int. 1993; 43(6): 1226-8.

*Abstract**Review Article*

## Cisplatin Induced Nephrotoxicity

Seyed Seifollah Beladi Mousavi<sup>1</sup>, Abbas Ali Zeraati<sup>2</sup>,

Cisplatin is a potent chemotherapy agent which is used to treat a broad spectrum of solid cancers. However, its clinical use is limited due to its nephrotoxicity with a decline in the glomerular filtration rate that occur in 15-30% of patients. Multiple mechanisms contribute to renal dysfunction following exposure to cisplatin include tubular epithelial cell toxicity, vasoconstriction in the renal microvasculature, and increase the expression of proinflammatory cytokines.

The most important manifestations of cisplatin nephrotoxicity are non oliguric acute renal failure (ARF) which can be progressive, hypomagnesemia, fanconi-like syndrome, and anemia. An increasing risk of ARF is associated with higher doses of cisplatin, previous cisplatin chemotherapy, underlying kidney dysfunction, and the concomitant use of other nephrotoxic agents.

The standard approach to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity is the administration of lower doses of cisplatin in combination with the administration of full intravenous isotonic saline before and after cisplatin administration. Although a number of pharmacologic agents including sodium thiosulfate, N-acetylcysteine, theophylline and glycine have been evaluated for prevention of nephrotoxicity, none have proved to have an established role, thus, additional clinical studies will be required to confirm their probable effects.

**Key Words:** Cisplatin; Cisplatin nephrotoxicity; chemotherapy

*Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2014; 20 (4): 327-337.*

*Received: March 1, 2013*

*Accepted: January 8, 2014*

---

<sup>1</sup> Associate professor ,Chronic Renal Failure Research Center, Ahwaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

<sup>2</sup> Corresponding author, Associate professor , Kidney Transplantation Complications Research Center, Imam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran zeraatia@mums.ac.ir