

Акутно оштећење бубрега код болесника са синдромом разградње туморских ћелија

Милета Поскурица^{1,2}, Дејан Петровић^{1,2}, Мина Поскурица²

¹Клиника за урологију и нефрологију, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија;

²Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Хематолошке малигне болести (леукемије, лимфоми, мултипли мијелом и др.), али и солидни тумори (бубрега, јетре, плућа, јајника и др.) могу довести и до акутног или хроничног оштећења функције бубрега. Најчешће се клинички испољава форма акутног оштећења бубрега (АОБ) у склопу синдрома разградње туморских ћелија (ТЛС). Карактерише се лабораторијским и клиничким критеријумима којима се доказује да је бубрежни поремећај последица цитоллизе туморских ћелија након хемиотерапијских протокола, мада знатно ређе може настати спонтано или након радиотерапије. У основи поремећаја је неспособност функционално очуваног или у различитој мери већ инсуфицијентног бубрега да ефикасно елиминисе завршне продукте масивне цитоллизе и коригује настале поремећаје: хиперурикемију, хиперкалемију, хипокалцемију, хиперфосфатемију и др. Ризик за настанак ТЛС-а зависи од величине туморске масе, пролиферативног потенцијала малигнућ ћелија, функције бубрега и присуства пратећих обољења и поремећаја. Хидратација која обезбеђује адекватну диурезу и примена урикопресора (*allopurinol*, *febuxostat*) значајно смањују ризик за развој ТЛС-а. Ако бубрежно оштећење није било могуће превенирати, лечење треба допунити хемодинамским мониторингом и фармаколошком потпором, а долази у обзир и примена ензима рекомбиноване уратне оксидазе (*rasburicase*). Зависно од тежине азотемије и хидроелектролитских поремећаја, долази у обзир и примена неке од метода за замену функције бубрега.

Кључне речи: малигне болести; акутно оштећење бубрега; синдром разградње туморских ћелија

УВОД

Удружена појава малигнућ тумора и бубрежних поремећаја подразумева: а) акутно (АОБ) или хронично оштећење бубрега (ХОБ) код болесника оболелих и лечених од малигнућ болести и б) појаву тумора код особа са различито испољеним степеном хроничног оштећења бубрега укључујући дијализиране и трансплантиране болеснике [1, 2].

Број оболелих од малигнућ обољења у свету је у сталном порасту. Предвиђа се да ће их 2020. год. бити више од 20 милиона, тј. око 50% више него деценију раније. Преваленција обољења у 2011. год. у САД износила је 453,95/100.000 становника. Према извештају Института за јавно здравље за 2012. год., у Србији је регистровано 26.218 новооболелих и 15.231 особа умрлих од малигнућ болести. Упркос сталном побољшању терапијских протокола и исхода лечења, смртност од малигнућ болести је висока и представља 12–20% свих узрока смрти [2].

Подаци из епидемиолошких регистара земаља са поузданом здравственом статистиком указују да се учесталост АОБ код болесника са малигнућ болестима непрекидно повећава. У јединицама интензивне неге због компликација малигнућ болести лечи се 12–49% оболелих. Уколико је присутно и АОБ, смртност је око 70% и достиже 85% код лечених дијализом [3].

ДЕФИНИЦИЈА ОСНОВНИХ ПАТОФИЗИОЛОШКИХ ЕНТИТЕТА

Акутно оштећење бубрега подразумева потенцијално реверзибилно оштећење нефрона, које се испољава наглим порастом азотемије у чијој је основи смањење јачине гломерулске ултрафилтрације праћено хидроелектролитским поремећајима, са смањењем јачине диурезе или без њеног смањења (Табела 1). Етиопатогенетски посматрано, код болесника са малигнућ болестима, слично као и у општој популацији, АОБ може настати као последица три основне групе поремећаја [4, 5]:

- а) пререналних: због смањења запремине циркулишуће течности услед крварења, повраћања, дијареје, смањеног уноса течности и редистрибуције телесне воде унутар телесних одељака;
- б) ренопаренхимских: најчешће изазваних акутном тубулском некрозом, гломерулонефритисом, васкуларним и тромботичним поремећајима, разградњом туморских ћелија и др.;
- в) постреналних: услед интра/екстрареналне опструкције изазване различитим поремећајима.

Класификација и процена тежине поремећаја поставља се на основу две групе слично дефинисаних критеријума: RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease*), AKIN (*Acute Kidney*

Correspondence to:

Милета ПОСКУРИЦА
Клиника за урологију и нефрологију
Клинички центар Крагујевац
Змај Јовина 30, 34000 Крагујевац
Србија
mileta.poskurica@gmail.com

Injury Network) и *KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)*, у чијој су основи: апсолутни или релативни пораст серумског креатинина (*sCr*), смањење јачине гломерулске филтрације (*JGF*) и јачина диурезе (*D*) [6].

Синдром разградње туморских ћелија (*Tumor Lysis Syndrome – TLS*) јесте израз који се у клиничкој пракси користи за хемио/радиотерапијски изазвану или „спонтано насталу“ разградњу туморских ћелија [6]. Због ослобађања садржаја разграђених ћелија у циркулацију, долази до лабораторијских и клиничких поремећаја који се јављају током 24 сата три дана пре и седам дана након циторедуктивне терапије. Лабораторијски поремећаји по правилу претходе клиничким, мада уколико постоји независно, одраније присутно оштећење функције бубрега, то не мора бити правило [7]. Дијагностички критеријуми за АОБ изазвано *TLS*-синдромом (АОБ/*TLS*), које су 2004. год. предложили *Cairo* и *Bishop*, приказани су у табели 1 [8].

За терапијски индукован („типични *TLS*“) карактеристична је хиперурикемија, хиперфосфатемија са хипокалцемијом и хиперкалемија, док „спонтани *TLS*“ осим хиперурикемије не подразумева и обавезну хиперфосфатемију. Појава се објашњава реутилизацијом фосфата због сталне пролиферације нових туморских ћелија, што је циторедуктивном терапијом прекинуто у „типичном *TLS*-у“ [7].

Клиничке манифестације се испољавају широким спектром поремећаја неуромишићне екситабилности (парестезије, грчеви, тетанија, карпопедални спазми, ларинго-бронхоспазми, укључујући и поремећаје срчаног ритма и провођења), а АОБ друге етиологије се мора искључити [7].

Акутно оштећење бубрега у склопу *TLS* синдрома („АОБ/*TLS*“) најчешће се јавља након циторедуктивне терапије хематолошких обољења: акутна мијелоидна леукемија, *Burkitt*-ов лимфом, акутна лимфобластна леукемија *B*-ћелија и др. [8, 9].

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА АКУТНОГ ОШТЕЋЕЊА БУБРЕГА У *TLS* СИНДРОМУ

Масивна разградња туморских ћелија подразумева велику количину различитих завршних или интермедијарних продуката ћелијског катаболизма, електролита и других биолошки активних супстанција (citoкени, имуногени и др.) који својом количином надмашују телесне хомеостатске механизме и његов укупни екскреторни капацитет. Мокраћна киселина и међупродукти (хипоксантин и ксантин и др.) катаболички су продукти пурина пореклом из *DNK/RNK* нуклеотида, док хиперфосфатемија (са секундарном хипокалцемијом) и хиперкалемија настају ослобађањем из интраћелијског одељка, у коме су физиолошки доминантно заступљени [8, 10].

Каскадном ензимском оксидацијом пурина база (*ксантин оксидаза*) ствара се у води слабо растворљива мокраћна киселина, коју анимални ензим *урацилна оксидаза* може да разложи до растворљивог алантоина, који се потом укључује у циклус уреогенезе [11].

Нормална серумска концентрација мокраћне киселине (208–428 $\mu\text{mol/L}$) одражава очувану телесну хомеостазу, која подразумева уравнотежену дневну синтезу (600–700 mg) са претежно бубрежном (70%) екскрецијом. Слободно филтровани урат подлеже накнадној

Табела 1. Лабораторијски и клинички критеријуми синдрома разградње туморских ћелија (Каиро–Бишоп)
Table 1. Laboratory and clinical criteria for tumour lysis syndrome (Cairo–Bishop)

Критеријуми Criteria	Параметри Parameters
Лабораторијски Laboratory	Мокраћна киселина у серуму $\geq 475 \mu\text{mol/L}$ или 25% више од БВ Serum uric acid $\geq 475 \mu\text{mol/L}$ or 25% increase from B
	Серумски калијум $\geq 6 \text{mmol/L}$ или 25% више од БВ Serum potassium $\geq 6 \text{mmol/L}$ or 25% increase from B
	Серумски фосфат $\geq 1.95 \text{mmol/L}$ или 25% више од БВ Serum phosphate $\geq 1.95 \text{mmol/L}$ or 25% increase from B
	Серумски калцијум $\leq 1.75 \text{mmol/L}$ или 25% нижи од БВ Serum calcium $\leq 1.75 \text{mmol/L}$ or 25% decrease from B
Клинички Clinical	АОБ (искључена друга етиологија): $sCr > 26,5 \mu\text{mol/L}$ или $1,5 \times$ већи од нормалног за старосну доб и пол, или јачина диурезе $< 0,5 \text{ml/kg/h}$ за $\geq 6h$ ARF (other etiology has been excluded): $sCr > 26.5 \mu\text{mol/L}$ or $1.5 \times$ greater than the institutional upper limit of normal (ULN) below age/gender defined ULN, or degree of diuresis $< 0.5 \text{ml/kg/h}$ in $\geq 6h$
	Неспецифични симптоми и знаци: анорексија, мучнина, повраћање, едеми, хематурија Non-specific symptoms and signs: anorexia, nausea, vomiting, oedema, hematuria
	Симптоматска хипокалцемија: карпопедални грчеви, тетанија, ларингоспазам, бронхоспазам Symptomatic hypocalcaemia: carpopedal cramps, tetany, laryngospasm, bronchospasm
	Срчане аритмије или напрасна срчана смрт Cardiac arrhythmia or sudden cardiac death

АОБ – акутно оштећење бубрега; БВ – базална вредност; *sCr* – серумски креатинин
ARF – acute renal failure; B – baseline; *sCr* – serum creatinine

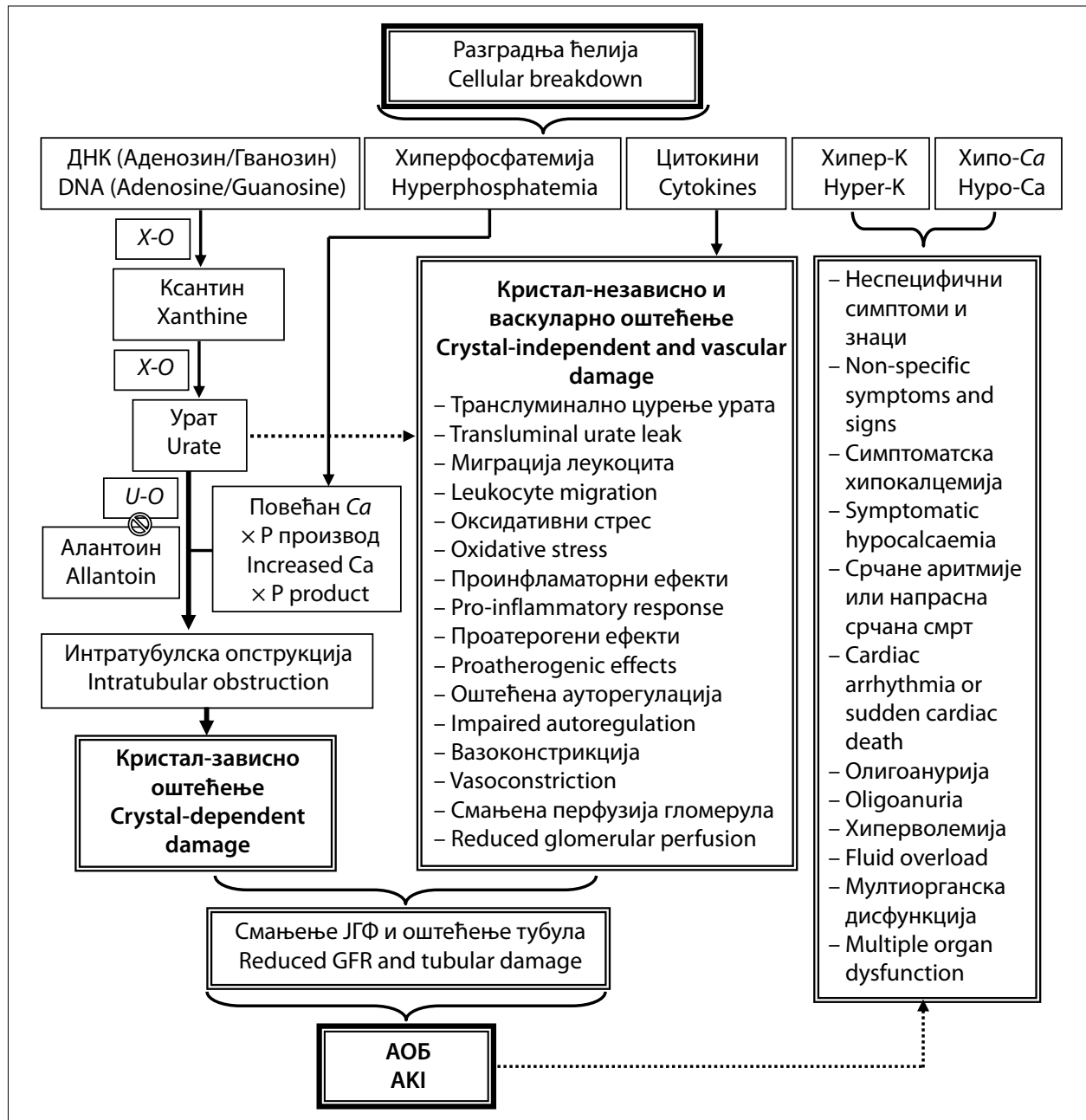
тубулској реасорпцији, па се дефинитивним урином екскретује око 10% од профильтроване количине, што је и нумерички просечна вредност клиренса урата ($C_{Urate} = 10-12 \text{ ml/min}$). Гастроинтестиналним путем се елиминише око 30% од укупно створеног урата [12].

Мокраћна киселина је слаба киселина ($pKd = 5,57$), па је у екстраћелијској течности при $pH = 7,4$ она заступљена у виду соли мононаријум-урата. У киселој средни попут урина, где pH може бити мањи од 5,5, мононаријум-урат се разлаже до десет пута слабије растворљиве мокраћне киселине и јон Na^+ [13].

Дуготрајна хиперурикемија (серумски урат већи од $416 \mu\text{mol/L}$ за мушкарце и $356 \mu\text{mol/L}$ за жене) може довести до озбиљних бубрежних поремећаја: акутне бубрежне слабости (10%), хроничне прогресивне уратне (гихтне) нефропатије (1–2%) и формирања уратне (5–10%) калкулозе [14].

За акутно уратно оштећење бубрега одговорна су три патофизиолошка механизма: а) кристал-зависно, б) кристал-независно и в) васкуларно (Шема 1).

а) Кристал-зависно оштећење је покренуто дисоцијацијом мононаријум-урата у киселој средини, па



Шема 1. Механизми настанка АОБ у синдрому разградње туморских ћелија и клиничке последице

Scheme 1. Proposed mechanism of AKI in tumor lysis syndrome and clinical consequences

ДНК – дезоксирибонуклеинска киселина; X-O – ксантин-оксидаза; U-O – уратна оксидаза; К – калијум; Са – калцијум; Р – фосфат;

ЈГФ – јачина гломерулске филтрације; АОБ – акутно оштећење бубрега

Модификовано према референцама [10, 22]

DNA – deoxyribonucleic acid; X-O – xanthine-oxidase; U-O – urate oxidase; K – potassium;

Ca – calcium; P – phosphate; GFR – glomerular filtration rate; AKI – acute kidney injury

Modified by references [10, 22]

се због слабе растворљивости и хиперсатурације међусобно повезују стварајући тзв. иницијалну кристалну решетку. Она је основа за даљу надградњу таложењем Там-Хорсфаловог уромукопротеина и десквамираног епитела. На тај начин настаје микроопструкција у дисталним тубулама, која прогресивним увећањем ретроградно повећава притисак све до Бовмановог простора, па се у припадајућем гломерулу смањује нето-филтрациони притисак. Кристал-зависну опструкцију може да погорша и таложење калцијум-фосфатних кристала, уколико се урин алкализује. Због пораста ткивног притиска у медули смањује се венокапиларна комплијанса, услед чега се смањује јачина бубрежног протока крви, а последично и нето-филтрациони притисак у гломерулама [11, 15].

б) Друга врста поремећаја се означава као кристал-независно оштећење, које покреће дезинтеграција тубулског зида, парацелуларно цурење и одлагање урата у интерстицијум. Та појава је праћена миграцијом моноцитно-макрофагних ћелија и ослобађањем проинфламаторних цитокина: *TNF- α* (фактор туморске некрозе), интерлеукина (*IL-6*, *IL-8*) и др. Локална синтеза вазодилаторног азот-моноксида (*NO*) смањена је услед инхибиције ензима ендотелске синтазе (*eNOS*) са последичном вазоконстрикцијом, смањеним занављањем и појачаном трансдиференцијацијом епитела проксималног тубула [16, 17].

в) Васкуларно оштећење подразумева поремећај функције ендотела и глатких мишићних ћелија крвних судова због прооксидантног, проинфламаторног и проатерогеног дејства повећане серумске концентрације урата [11, 18].

Циркулишући моноцити и макрофаги ослобађају, али истовремено стимулишу ендотелску синтезу проинфламаторних цитокина, макрофагног хематрактантног протеина (*MCP-1*), адхезивних молекула васкуларних ћелија (*VCAM-1*) и интерћелијских адхезионих молекула (*ICAM-1*) подстичући моноцитно-ендотелску интеракцију. Осим што оксидише циркулишуће *LDL* липопротеине и липиде ћелијске мембране, урат, који специфичним транспортером (*urat-1*) може да преузме ендотелске ћелије, додатно подстиче атерогенезу [13, 19].

Услед инхибиције *eNOS*-а у ћелијама *takule dense* у јукстагломерулском апарату, функционисање ренин-ангиотензин-алдостерон система „подиже се на виши ниво“.

Хиперфосфатемија у 30% случајева није праћена повећањем серумске концентрације азотних материја, али се по правилу региструју повећане вредности серумске лактатне дехидрогеназе. У поменутих околностима она је последица физиолошки ограничене екскреторне способности бубрега. Уколико је већ постојало хронично или се развије акутно оштећење функције бубрега, она је тада последица смањеног екскреторног капацитета бубрега. Производ серумске концентрације јона фосфата и калцијума ($Ca \times P$) већи од $4,4 \text{ mmol}^2/L^2$ може да потенцира ефекте кристал-зависног уратног оштећења. Калцијум-фосфатни

кристали су нерастворљиви, па се таложе у интерстицијуму бубрега и других меких ткива, јер хиперурикемија супримира синтезу инхибитора кристализације (*fetuin*, *Gla proteina* и др.) [20, 21].

Хипокалцемија је реактивна појава и по правилу је последица везивања Ca^{+2} са вишком циркулишућег фосфата. Метаболичка ацидоза, повишене серумске вредности бикарбоната и хипоалбуминемија могу додатно смањити укупну и јонизовану фракцију Ca^{+2} па латентну, асимптоматску хипокалцемију претворити у симптоматску са бројним клиничким манифестацијама. То су: парестезије, спонтани или провоцирани спазми (*Chvostek*-ов и *Trousseau*-ов знак), емоционална нестабилност, депресија, конфузија, али и застојна срчана инсуфицијенција неосетљива на дигиталис. Уколико се испоји АОБ, хипокалцемија може потрајати и након корекције серумске хиперфосфатемије услед наглог смањења бубрежне синтезе калцитриола [22]. Понављаним ЕКГ прегледима региструје се низ еволутивних спроводних (продужење *QT* и *QTc* интервала на рачун *ST*-сегмента) и ексцитацијских поремећаја – преткоморске и коморске аритмије [23].

Хиперкалемија представља један од неопходних критеријума за дијагнозу лабораторијског *TLS*-а. Будући да је просечна ћелијска концентрација јона K^+ $140\text{--}150 \text{ mEq/L}$, то се само из костне сржи, која може у случају хематолошких поремећаја достићи масу и преко $2,5 \text{ kg}$, ослобађа велика количина калијума, која превазилази екскреторни капацитет и потпуно здравих бубрега [22].

Због тога долази до пораста серумског калијума ($K^+ > 5,6 \text{ mmol/L}$), што може да доведе до мишићне слабости и озбиљних срчаних аритмија, за којима треба трагати понављаним ЕКГ снимањима [5, 8]. Уобичајено се хиперкалемија $6,6\text{--}8,0 \text{ mmol/L}$ означава као умерена, а вредности ниже од тога као блага, односно тешка, ако је серумски $K^+ > 8,0 \text{ mmol/L}$. Типичне ЕКГ манифестације су: прогресивни пораст *T* таласа, губитак *P* таласа, *A-V* блок, ширење *QRS* комплекса, појава споре коморске тахикардије, коморске фибрилације и на крају електромеханичке дисоцијације и асистолије.

Осим из описаних разлога, код болесника са малигним болестима хиперкалемија може бити последица ефеката лекова на функцију надбубрежне жлезде (метапирон, калцинеурински инхибитори, антиреуматци и др.) или метастатских промена (секундарни хипоалдостеронизам) [25].

ПРОЦЕНА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК АОБ У СИНДРОМУ РАЗГРАДЊЕ ТУМОРСКИХ ЋЕЛИЈА

Инциденца АОБ код болесника са утврђеним критеријумима за *TLS* синдром креће се у распону $12\text{--}49\%$, а код $9\text{--}32\%$ таквих болесника потребно је лечење дијализом [18, 28]. Вероватноћа настанка АОБ код болесника са *TLS* синдромом зависи од природе малигног обољења, актуелног стања функције бубрега, старости и присутних коморбидитета. Због тога могућност на-

Табела 2. Критеријуми за процену ризика за настанак АОБ/TLS синдрома**Table 2.** Criteria for ARF / TLS syndrome risk assessment

Критеријуми Criteria	Опредeљујуће вредности за оцену ризика Risk assessment values	
Природа малигне болести Nature of malignant disease	Велика туморска маса (≥ 10 cm) солидних тумора Беркитов лимфом – (увек В) B-ALL: Le < 50.000 (M); <100.000 (Y); >100.000/mm ³ (B) AML: Le < 10.000 (M); <50.000 (Y); >50.000/mm ³ (B) HLL: Le <10.000 M; <100.000/mm ³ (Y) Спленомегалија – (Y/B) Bulky solid tumours (≥ 10 cm) Burkitt lymphoma – (always H) B-ALL: Le < 50.000 (L); <100.000 (I); >100.000/mm ³ (H) AML: Le < 10.000 (L); <50.000 (I); >50.000/mm ³ (H) CLL: Le <10.000 (L); <100.000/mm ³ (I) Splnomegaly – (I/H)	
	Пролиферативни потенцијал малигнућ ћелија Proliferative potential of malignant cells	Најмање двоструки пораст серумске LDH – (нормално: 140–280 IU/L) Serum LDH – twice or more above the upper limit of normal – (normal: 140–280 IU/L)
Стање бубрежне функције Renal function	Бубрежна функција Renal function	Серумски креатинин ≥ 124 $\mu\text{mol/L}$ Serum creatinine ≥ 124 $\mu\text{mol/L}$
	Базална вредност мокраћне киселине Baseline uric acid	Мокраћна киселина у серуму ≥ 450 $\mu\text{mol/L}$ Serum uric acid ≥ 450 $\mu\text{mol/L}$
	Преегзистентни поремећаји Pre-existing disease	Дијабетес мелитус, хипертензија, гихт, изложеност нефротоксичним лековима и контрастним средствима Diabetes mellitus, hypertension, gout, exposure to nephrotoxic drugs, and contrast agents
Особе старије од 65 год. / мушки пол People aged 65 years and above / males	Преегзистентна нефропатија, КВБ, лекови (НАИЛ, ACEI, и др.)... Pre-existing nephropathy, cardiovascular disease, drugs (NSAIDs, ACE inhibitors, etc.)...	

M, Y, B – мали, умерени, висок (ризик); B-ALL – акутна лимфобластна леукемија B-ћелија, AML – акутна мијелоидна леукемија; ХЛЛ – хронична лимфоцитна леукемија; Le – леукоцити; ЛДХ – лактатна дехидрогена; КВБ – кардиоваскуларне болести; НАИЛ – нестероидни антиинфламаторни лекови; ACEI – инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима

L, I, H – low, intermediate, high (risk); B-ALL – B-cell acute lymphoblastic leukemia, AML – acute myeloid leukemia; CLL – chronic lymphocytic leukemia; Le – leukocyte; LDH – lactic dehydrogenase; CVB – cardiovascular disease; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs; ACE inhibitors – angiotensin-converting enzyme inhibitors

станка АОБ/TLS синдрома треба пажљиво анализирати, при чему од користи могу бити клинички и лабораторијски параметри приказани у табели 2. [26, 27].

ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕЧЕЊЕ

Превентивне мере подразумевају препознавање ризика за настанак АОБ/TLS и корекцију поремећаја на које се може утицати, мада се АОБ/TLS синдром ипак развије у око 3–5% случајева. Неке од превентивних мера попут хидратације и корекције хиперурикемије треба да се спроведу пре настанка TLS-а, а након његовог испољавања те мере представљају камен темељац успешне терапије [10, 27]. Због тога је потребно праћење релевантних лабораторијских параметара и јачине диурезе код болесника са могућим или испољеним TLS-ом. Лабораторијске анализе понављати сразмерно тежини и брзини развоја поремећаја 2–4 пута дневно [22].

I. Хидратација је кључна превентивна и терапијска мера и примењује се 24–48 сати пре увођења циторедуктивне терапије и наставља током наредних дана да би се одржавала хемодинамска стабилност, повећала јачина филтровања и диуреза. Појачаном диурезом спречава се стварање уратних и калцијум-фосфатних комплекса, а формирана иницијална кристална језгра

се „краће задржавају“ у тубулском систему. Течност се може давати *p.os* или путем *i.v.* инфузија 0,9% NaCl или 5% гликозе. Обично треба дати 180 ml/h или 2,5–3,0 L/m² дневно, што је најчешће довољно да се обезбеди јачина диурезе 80–100 ml/m²/h. Будући да нема јасних препорука о дужини примене ове мере, код болесника са срчаном или бубрежном инсуфицијенцијом, артеријском хипертензијом или хипотензијом треба бити опрезан и понашати се у складу са могућим кардиоваскуларним ризиком [10, 28]:

- брзину и запремину инфузионе течности прилагодити вредностима централног венског (8–14 cm/H₂O) или плућног капиларног притиска (6–12 mmHg);
- примена диуретика (*furosemid*) код болесника који не остваре очекивану јачину диурезе није генерално правило, али се мора размотрити код претећег или испољеног едема плућа и олигоанурије. Иницијално се даје болус доза фуросемида од 40 mg *i.v.*, па се наставља са инфузијом 10–40 mg/h у складу са хемодинамским параметрима и диурезним одговором;
- уколико постоји ризик од хипертензивног попуштања срца, од користи је парентерална примена вазодилататора (*nitroglycerol* или *Na-nitroprusid*) по стандардним препорукама;

- примена вазопресора (*dopamin*, *dobutamin* и др.) у дозама које подржавају спланхничку циркулацију оправдана је код хипотензивних стања са коригованим волуменским дефицитом, као и у стањима претећег циркулаторног шока у одговарајућим дозама и уз подршку срчаних инотропних лекова [29].

II. Хипоурикемици су лекови који смањују синтезу мокраћне киселине и дају се 24–48 сати пре отпочињања планиране циторедуктивне терапије [30].

Лечење се започиње применом *alopurinolla* (*Zyloric*[®], *Alopurinol*[®], *tbl. á 100/300 mg*), који је изомер хипоксантина и компетитивни инхибитор ксантин оксидазе [8]. Блокирајући конверзију ксантина у мокраћну киселину, у серуму (и урину) повећава се концентрација нерастворљивих прекурсора (хипоксантин/ксантин), што погодује настанку ксантинске литијазе. Иако се синтеза нових количина мокраћне киселине смањује, до снижења серумске концентрације ће доћи тек након њене елиминације.

Почетна доза алопуринола износи 300–600 *mg/d*, подељена у 2–3 појединачне дозе уз 1–2 *l* течности, а доза одржавања 200–300 *mg/d*. На тржишту је доступан и у облику за парентералну примену у укупној дози 40–150 *mg/m²* подељеној у 2–3 дневне дозе, не дуже од недељу дана [8].

Од релативно честих али подношљивих нусефеката најважније је препознати хиперсензитивну реакцију, која се најпре испољи осипним, а касније и некротичним променама на кожи, а може се компликовати акутним хепатитисом и еозинофилијом. Дозу треба смањити за 25% код антимаболичких лекова (*6-mercaptopurin*, *azathioprin* и др.), а код болесника са значајно оштећеном функцијом бубрега за око 50% [30].

Febuxostat (*Adenuric*[®] *tab. á 80/120 mg*) инхибитор је ксантин оксидазе новије генерације и према досадашњим сазнањима испољава мање нуспојава од алопуринола јер се метаболише у јетри. Због тога је његова примена у превенцији оправдана код болесника са оштећеном функцијом бубрега или оних који имају озбиљне нуспојаве везане за алопуринол. Даје се једнократно у већој иницијалној дози, а након три дана се прелази на мању дозу одржавања [31].

Rasburicase (*Elitek*[®], *Fasturetic*[®] *amp. á 1,5/7,5 mg*) новија је генерација лекова (рекомбинована уратна оксидаза) синтетисана генетичким инжењерингом. То је ензим који нормално не постоји у хуманој популацији, а у стању је да разгради мокраћну киселину до хидросолубилног метаболита алантоина. Даје се у полчасовној инфузији у дози 0,15–0,20 *mg/kg* у зависности од серумске концентрације урата током 5–7 дана. Вишеструко ефикасније од алопуринола (86% : 12%) снижава серумску концентрацију мокраћне киселине већ унутар четири сата од примене. У клиничким студијама је доказано да смањује учесталост АОБ које захтева лечење дијализом. Релативно је добро подношљив, иако је анафилактична реакција могућа код мање од 1% болесника. Скуп је за рутинску употребу, па се препоручује за болеснике са доказаним

TLS синдромом који не подносе или не реагују на стандардне дозе алопуринола [27, 32].

III. Алкализација урина применом натријум-бикарбоната и/или инхибитора угљене анхидразе је мера која се користи да би се повећала алкалност урина (*pH*: 6,5–7,5), а тиме превенирало стварање преципитата мокраћне киселине у тубулском систему. Почетна доза моларног *NaHCO₃* оквирно износи 0,5–1,0 *ml/kg* у инфузији уз праћење *pH* урина и серумских електролита [8, 22].

Уколико је доступна рекомбинована уратна оксидаза, алкализација није неопходна, а посебно уколико истовремено постоји хиперфосфатемија, будући да алкална средина подстиче стварање калцијум-фосфатних кристала [27].

IV. Хиперкалемију треба лечити већ код вредности серумског калијума већих од 5,75 *mmol/L*, иако је она тада асимптоматска. Рестрикција дијететског уноса је прва и трајна мера. Повећање уринарне (*калиуреџици*) и цревне елиминације дубоким клизмама и/или јоноизмењивачким смолама (*Resonium*[®], *Kaexalate*[®]) у дози 15–60 *g/d* друга је важна мера. За лечење симптоматске хиперкалемије ($K^+ > 7,0$ *mmol/L*) на располагању су следеће мере [24]: а) *анијаионизовање* ефеката на спроводни систем и ексцитабилност миокарда инфузијом 10–20 *ml* 10% калцијум глуконата/хлорида; б) редистрибуција серумског K^+ према ћелијском одељку инфузијом 10–50% *глицозе* са кристалним инсулином (1 *ij*/3,0 *g* гликозе) и/или инфузијом 1–2 *ml/kg* моларног *NaHO₃*; в) *хемодијализа* – у склопу лечења уремијског синдрома, будући да сваки од дијализних модалитета у прописаној дневној дози може да елиминише уобичајени дневни унос калијума у исхрани: стандардна интермитентна хемодијализа (*IRRT*) 20–50 *mmol/h*; континуиране методе дијализе (*CRRT*) 15–20 *mmol/h*; континуирана перитонеумска дијализа (*CAPD*) 30 *mmol/d*, плус око 20 *mmol/d* уколико је очувана резидуална диуреза [33, 34].

V. Асимптоматска хипокалцемија се коригује са 1–3 *g* калцијум карбоната (*CaCO₃*), а симптоматска парентерално у виду *i. v.* болуса или инфузије калцијум хлорида/глуконата. Доза од 10 *mL* 10% *CaCl₂* садржи 272 *mg*, а 10 *mL* 10% *Ca*-глуконата 900 /1000 *mg* елементарног калцијума. Почетна доза 100–200 *mg* елементарног калцијума може се понављати до стабилизације симптома уз лабораторијску и ЕКГ контролу [23, 30]. За хроничну хипокалцемију користити *CaCO₃* у одговарајућој дози, а по потреби и активне метаболите вит. *D* (*calcitriol*: 0,25–0,5 μ *g/d*).

VI. Хиперфосфатемија се лечи рестриктивним уносом хране богате фосфатима, фосфатним везивачима у одговарајућој дози (*CaCO₃*, ређе остали), а најефикасније дијализом (900–1000 *mg*/сеанси) [25, 35].

VII. Методе за замену функције бубрега представљају начин лечења *TLS* синдрома компликованог АОБ са олиго-ануријом, азотемијом, хиперкалемијом, рефрактерном хиперволемијом са хипертензијом или без ње, и другим метаболичким и клиничким поремећајима. Од расположивих дијализних техника пред-

ност се даје континуираним (CRRT) и интермитентним (IRRRT) методама вантелесне хемодијализе у односу на перитонеумску (телесну) хемодијализу, између осталог и због вишеструко већег (70–100 : 10 mL/min) клиренса урата [33]. Иако су за лечење хемодинамски нестабилних болесника погоднији CRRT модалитети, овај начин лечења нема доказану предност над IRRRT техникама, посебно код апарата са *on-line* припремом дијализата и инфундата, што омогућава примену и „хибридних“ дијализних техника [34, 35].

ЛИТЕРАТУРА

1. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2011 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2014. Available at: <http://nccd.cdc.gov/USCS/>.
2. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji. Izveštaj br. 14. Odeljenje za prevenciju i kontrolu nezazaznih bolesti 2012. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; 2014.
3. Campbell GA, Hu D, Okusa MD. Acute kidney injury in the cancer patient. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014; 21(1):64–71. [DOI: 10.1053/j.ackd.2013.08.002] [PMID: 24359988]
4. Lam AQ, Humphreys DB. Onco-Nephrology: AKI in the cancer patient. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(10):1692–700. [DOI: 10.2215/CJN.03140312] [PMID: 22879433]
5. Petrović D, Poskurica M. Akutna bubrežna insuficijencija. In: Poskurica M, editor. Hitna stanja u medicini. Medicinski fakultet u Kragujevcu; 2006. p.226–234.
6. Petrović D. Akutno oštećenje bubrega: definicija i klasifikacija. In: Petrović D, editor. Akutno oštećenje bubrega u kliničkoj praksi. Fakultet medicinskih nauka Kragujevac; 2013. p.21–26.
7. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004; 127(1):3–11. [DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05094] [PMID: 15384972]
8. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Electrolyte disturbances and acute kidney injury in patients with cancer. *Seminars in Nephrology.* 2010; 30(6):534–47. [DOI: /10.1016/j.semnephrol.2010.09.002]
9. Wossmann W, Schrappe M, Meyer U, Zimmermann M, Reiter A. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol.* 2003; 82(3):160–5. [DOI: 10.1007/s00277-003-0608-2] [PMID: 12634948]
10. Abu-Alfa AK, Younes A. Tumor lysis syndrome and acute kidney injury: evaluation, prevention and management. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55(5 Suppl 3):S1–13; quiz S14–9. [DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.10.056] [PMID: 20420966]
11. Ejaz AA, Mu W, Kang DH, Roncal C, Sautin YY, Henderson G, et al. Could Uric Acid Have a Role in Acute Renal Failure? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2(1):16–21. [DOI: 10.2215/CJN.00350106] [PMID: 17537107]
12. Steddon S, Ashman N. Clinical assessment of the renal patient. In: *Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension*, Oxford University Press 2014; 2-nd Ed., Chapt. 1: 1–86.
13. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 2005; 67(5):1739–42. [DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x.] [PMID: 15840020]
14. Mark T F, Mahendra A. Uric Acid Nephropathy. [Internet]. New York: Medscape from WebMD; [Updated: May 28, 2013]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/244255-overview#showall>
15. Conger JD, Falk S A. Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy. *J Clin Invest.* 1977; 59(5):786–793. [DOI: 10.1172/JCI108700] [PMID: 16037]
16. Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17(6):409–14. [DOI: 10.1016/j.numecd.2007.02.011] [PMID: 17643880]
17. Wang Y, Xiaorong B. Effects of uric acid on endothelial dysfunction in early chronic kidney disease and its mechanisms. *Eur J Med Res.* 2013; 18:26. [DOI: 10.1186/2047-783X-18-26] [PMID: 23895583]
18. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced c-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(12):3553–62. [DOI: 10.1681/ASN.2005050572] [PMID: 16251237]
19. Liang WY, Zhu XY, Zhang JW, Feng XR, Wang YC, Liu ML. Uric acid promotes chemokine and adhesion molecule production in vascular endothelium via nuclear factor-kappa B signaling. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25(2):187–94. [DOI: 10.1016/j.numecd.2014.08.006] [PMID: 25315669]
20. Poskurica M, Lazarević M, Grubor M. Metastatske kalcifikacije u srčanom mišiću kod bolesnika sa terminalnom insuficijencijom bubrega. *Medicinska istraživanja.* 1999; 13(2):109–13. [DOI: 10.1016/j.numecd.2014.08.006] [PMID: 25315669]
21. Wu YX, Li CY, Deng YL. Patients with nephrolithiasis had lower fetuin-A protein level in urine and renal tissue. *Urolithiasis.* 2014; 42(1):29–37. [DOI: 10.1007/s00240-013-0613-4] [PMID: 24165691]
22. Howard CS, Jones PD, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011; 364(19):1844–54. [DOI: 10.1056/NEJMra0904569] [PMID: 21561350]
23. Poskurica M. Hipokalcijemija i hiperkalcijemija. U: Poskurica M. Hitna stanja u nefrologiji. Kragujevac: Grafopromet; 2001. p.26–32.
24. Poskurica M. Hiperkalcijemija. U: Poskurica M. Hitna stanja u nefrologiji. Kragujevac: Grafopromet; 2001. p.18–22.
25. Rosner MH, Dalkin AC. Electrolyte Disorders Associated With Cancer. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014; 21(1):7–17. [DOI: 10.1053/j.ackd.2013.05.005] [PMID: 24359982]
26. Lydon J. Tumor lysis syndrome. In: *Yarbro HC, Wujcik D, Gobel HB. Cancer Nursing: Principles and Practice.* Sudbury, Mass.: Jones & Bartlett Publishers; 2011. p.1014–1033.
27. Wilson FP, Burns JS. Onco-nephrology: tumor lysis syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(10):1730–9. [DOI: 10.2215/CJN.03150312] [PMID: 22879434]
28. Poskurica M. Kardiorenalni sindrom: definicija, patogeneza, klinička slika, dijagnostika preventiva i lečenje. In: Poskurica M, editor. Akutna bubrežna insuficijencija: preventiva dijagnostika i lečenje. Kragujevac: Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu; 2009. p.77–106.
29. Poskurica M, Petrović D. Congestive heart failure in patients with chronic kidney disease. *Srp Arh Celok Lek.* 2014; 142(11-12):747–55. [DOI: 10.2298/SARH1412747P] [PMID: 25731010]
30. Larson AR, Ching-Hon P. Tumor lysis syndrome: Prevention and treatment. [Internet]. Washington: UpToDate, Wolters Kluwer Health Clinical Solutions, Topic 17050 Version 15.0 [Updated: May 28, 2013] Available from: <http://www.uptodate.com/contents/tumor-lysis-syndrome-prevention-and-treatment>.
31. Vazquez-Mellado J, Morales E, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60(10):981–3. [DOI: 10.1136/ard.60.10.981] [PMID: 11557658]
32. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood.* 2001; 97(10):2998–3003. [DOI: 10.1182/blood.V97.10.2998] [PMID: 11342423]
33. Plamondon I, Leblanc M. Disorders of potassium balance. In: *Ronco C, Bellomo R, Kellum AJ, editors. Critical Care Nephrology.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009. p.522–534.
34. Schiff H, Lang MS. Current practice of conventional intermittent hemodialysis for acute kidney injury. *Indian J Nephrol.* 2013; 23(6):395–402. [DOI: 10.4103/0971-4065.120324] [PMID: 24339514]
35. Hrvačević R. Tečnosti za hemodijalizu. In: *Hrvačević R. Savremene metode dijalize.* Beograd: Grafolik; 2012. p.75–118.

ZAKLJUČAK

Masivna razgradnja tumorskih ćelija može proузроковати акутно оштећење функције бубрега. Правовремена процена ризика и примена превентивних мера могу код већине болесника да одложе настанак ових удружених поремећаја. Специфичне терапијске мере, укључујући неке од дијализних техника, неопходне су код болесника са испољеним акутним оштећењем бубрега.

Acute renal failure in patients with tumour lysis syndrome

Mileta Poskurica^{1,2}, Dejan Petrović^{1,2}, Mina Poskurica²

¹Department of Urology and Nephrology, Clinical Centre Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

²University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Hematologic malignancies (leukemia, lymphoma, multiple myeloma, et al.), as well as solid tumours (renal, liver, lung, ovarian, etc.), can lead to acute or chronic renal failure. The most common clinical manifestation is acute renal failure within the tumour lysis syndrome (TLS). It is characterized by specific laboratory and clinical criteria in order to prove that kidney disorders result from cytotoxicity of tumour cells after chemotherapy regimen given, although on significantly fewer occasions it is likely to occur spontaneously or after radiotherapy. Essentially, failure is the disorder of functionally conserved kidney or of kidney with varying degrees of renal insufficiency, which render the kidney impaired and unable to effectively eliminate the end products of massive cytotoxicity and to correct the resulting disorders: hyperuricemia,

hyperkalemia, hypocalcaemia, hyperphosphatemia, and others. The risk of TLS depends on tumour size, proliferative potential of malignant cells, renal function and the presence of accompanying diseases and disorders. Hydration providing adequate diuresis and administration of urinary suppressants (allopurinol, febuxostat) significantly reduce the risk of developing TLS. If prevention of renal impairment isn't possible, the treatment should be supplemented with hemodynamic monitoring and pharmacological support, with the possible application of recombinant urate-oxidase enzyme (rasburicase). Depending on the severity of azotemia and hydroelectrolytic disorders, application of some of the methods of renal replacement therapy may be considered. **Keywords:** malignant disease; acute renal failure; tumour lysis syndrome

Примљен • Received: 01/07/2015

Прихваћен • Accepted: 19/02/2016