

ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОК С ПОЧЕЧНОЙ И/ИЛИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Е.Г. Громова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Цель исследования. Проанализировать данные современной литературы, касающиеся возможности проведения противоопухолевой лекарственной терапии пациенток со злокачественными опухолями репродуктивной системы и сопутствующей почечной и/или печеночной недостаточностью.

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по этой теме.

Результаты. Представлены современные данные о диагностическом алгоритме, принципах коррекции доз противоопухолевых лекарственных средств при сочетании опухолевого поражения органов женской репродуктивной системы и сопутствующего нарушения функций органов естественной детоксикации.

Заключение. Реализация потенциала противоопухолевых лекарственных средств в онкогинекологии при нарушенной функции печени и/или почек возможна при условии эффективной профилактики и коррекции их неблагоприятного воздействия на здоровые органы.

Ключевые слова: почечная недостаточность, печеночная недостаточность, химиотерапия, опухоли женской репродуктивной системы.

ANTITUMOR TREATMENT OF GYNECOLOGIC CANCER PATIENTS WITH RENAL AND/OR LIVER FAILURE

E.G. Gromova

Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Objective of the study is to analyze the current literature data on the possibilities of antitumor drug therapy of patients with malignant tumors of reproductive system and comorbid renal and/or hepatic insufficiency.

Materials and Methods. The review comprises the data from foreign and Russian scholarly articles found in PubMed on the subject.

Results. The paper presents the current data on the diagnostic algorithm, on dose adjustment of anticancer drugs in case of comorbid tumor lesion of female reproductive system and dysfunction of the organs of natural detoxification process.

Conclusion. The potential of antitumor agents in gynecologic oncology in cases with concomitant impaired liver and/or kidney function is possible to realize if their adverse effects on healthy organs are sufficiently prevented and corrected.

Keywords: renal failure, liver failure, chemotherapy, female reproductive system tumors.

Развитие злокачественных опухолей нередко сопровождается многообразными по патогенезу и клиническим проявлениям нарушениями функции почек и печени. Печень и почки являются приоритетными органами, ответственными за метаболизм лекарственных средств и экскрецию лекарственных метаболитов и ксенобиотиков. Большинство противоопухолевых лекарственных средств обладает узким терапевтическим индексом и значительной индивидуальной вариабельностью фармакокинетики, определяющей эффективность противоопухолевого лечения и выраженность нежелательных явлений, включая органную

и ксенобиотиков. Большинство противоопухолевых лекарственных средств обладает узким терапевтическим индексом и значительной индивидуальной вариабельностью фармакокинетики, определяющей эффективность противоопухолевого лечения и выраженность нежелательных явлений, включая органную

токсичность, что ухудшает качество жизни и может сокращать ее продолжительность. Сопутствующая коморбидная патология потенцирует ожидаемую токсичность противоопухолевых лекарственных средств.

Ассоциированные со злокачественными опухолями нефропатии можно разделить на следующие группы:

1) связанные с прорастанием или механическим сдавлением паренхимы почек, почечных сосудов опухолью, ее метастазами и/или лимфоузлами;

2) обусловленные диагностическими или лечебными манипуляциями (применение рентгеноконтрастных соединений, лучевая терапия, применение нефротоксичных цитостатиков, ненаркотических анальгетиков, НПВС, длительная интраоперационная ишемия почечных сосудов);

3) метаболические нарушения, приводящие ко вторичным осложнениям, включая гиповолемию и нарушения электролитного баланса, результирующие в ренальное повреждение;

4) паранеопластические синдромы с нефропатией как ведущим и нередко дебютным проявлением опухолевого процесса.

Морфологическая картина связанных с противоопухолевым лечением нефропатий разнообразна и может проявляться поражением канальцев, клубочков, картиной минимальных изменений, иммунокомплексного поражения, прогрессирующего гломерулярного склероза и интерстициального фиброза. Сохранение и прогрессирование развившихся изменений в ряде случаев отмечается на протяжении нескольких месяцев после окончания противоопухолевого лечения [1].

Нарушения функции печени могут быть связаны с рядом факторов:

- опухолевое поражение печени, в том числе вторичное;
- общая коморбидная патология;
- коморбидное неопухолевое заболевание печени (синдром Жильбера, хронический гепатит, цирроз печени и др.);
- предшествующие диагностические или лечебные манипуляции (применение рентгено-

контрастных соединений, лучевая терапия, применение противоопухолевых гепатотоксичных лекарственных средств, ненаркотических анальгетиков, НПВС, длительная интраоперационная ишемия печеночных сосудов).

Морфологическая картина связанных с противоопухолевым лечением нарушений функции печени проявляется фиброзом, стеатогепатитом, поражением сосудов, пелиозом, расширением синусоидов, острым гепатитом, канальцевым холестазом, склерозирующим холангитом и может сохраняться и прогрессировать на протяжении нескольких месяцев после окончания противоопухолевого лечения.

Своевременное выявление органной недостаточности, ее профилактика и коррекция улучшают прогноз и дают возможность продолжения программы противоопухолевого лечения [2].

Оценка функционального статуса почек и печени необходима до начала противоопухолевой программы с целью оптимального выбора собственно лекарственного агента, дозы и режима его введения и обоснования редукции дозы.

Для оценки функционального состояния почек в клинической практике используют определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина. Традиционно применяется формула Кокрофта–Голта (Cockcroft–Gault):

$$\text{Клиренс креатинина}^* = 88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \frac{\text{масса тела, кг}}{72} \times \frac{\text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}}{\text{дл}}$$

$$\text{Клиренс креатинина}^* = (140 - \text{возраст, годы}) \times \frac{\text{масса тела, кг}}{72} \times \frac{\text{креатинин сыворотки, мг/дл}}{\text{дл}}$$

* Для женщин результат умножают на 0,85.

Общим недостатком приведенных формул является их неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях СКФ [3].

Во многих случаях, в том числе при определении стадии хронической болезни почек или коррекции дозы лекарственных препаратов, достаточно расчетного определения СКФ. При этом желательнее пользоваться формулами СКД-ЕРІ [4], обеспечивающими лучшую, чем традиционно применяемая формула Cockcroft–Gault, точность в широком диапазоне значений

Рекомендуемая формула расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ-EPI)

Пол	Креатинин крови	Расчетная СКФ (СКФ-EPI, 2009–11) (мл/мин/1,73 м ²)
<i>Европейцы</i>		
Женщины	<62 мкмоль/л	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови} / 62) - 0,328$
	≥62 мкмоль/л	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови} / 62) - 1,210$
Мужчины	<80 мкмоль/л	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови} / 80) - 0,412$
	≥80 мкмоль/л	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови} / 80) - 1,210$
<i>Азиаты</i>		
Женщины	<62 мкмоль/л	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови} / 62) - 0,328$
	≥62 мкмоль/л	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови} / 62) - 1,210$
Мужчины	<80 мкмоль/л	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови} / 80) - 0,412$
	≥80 мкмоль/л	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови} / 80) - 1,210$

СКФ и отклонения массы тела пациента от нормальной. В отличие от формулы Cockcroft-Gault, формулы СКФ-EPI определяют значение СКФ в более удобной размерности (мл/мин/1,73 м²), т.е. уже в «приведенной» к «нормальной» площади поверхности тела (табл. 1).

Острое почечное повреждение (ОПП), развивающееся в процессе противоопухолевой терапии, проявляется снижением СКФ, разнообразными нарушениями функций почек и изменениями гомеостаза. Для диагностики ОПП достаточно наличия одного из трех следующих критериев:

- повышение креатинина крови более чем на 26,5 мкмоль/л в течение 48 ч;
- повышение креатинина крови не менее чем в 1,5 раза в течение 7 дней;
- диурез менее 0,5 мл/кг/ч на протяжении 6 ч (при условии нормоволемии).

Критерии диагностики и стадии ОПП представлены в табл. 2.

Для оценки функционального состояния печени в клинической практике используют определение уровня трансаминаз, билирубина, состояния ментального статуса и портального кровотока.

Согласно определению Совета международных медицинских научных организаций (Council for International Organizations of Medical Sciences), термин «повреждение печени» должен использоваться в случаях двукратного превышения ВГН АЛТ или прямого (конъюгированного) билирубина, либо при сочетанном повышении уровня АСТ, ЩФ и общего билирубина, если величина хотя бы одного из этих трех тестов не менее чем в 2 раза выше ВГН, для чего Национальным институтом рака (NCI) США разработаны критерии гепатотоксичности (табл. 3).

Критерии диагностики и стадии острого почечного повреждения

Стадия	Повышение уровня креатинина сыворотки крови	Диурез
1	В 1,5–1,9 раза выше исходного в течение недели ИЛИ более чем на 26,5 мкмоль/л в течение 48 ч	Менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6–12 ч
2	В 2,0–2,9 раза выше исходного в течение нескольких дней	Менее 0,5 мл/кг/ч в течение более 12 ч
3	В 3,0 раза выше исходного в течение нескольких дней ИЛИ более 354 мкмоль/л ИЛИ* расчетная СКФ менее 35 мл/мин/1,73 м ²	Менее 0,3 мл/кг/ч в течение суток и дольше

* Применимо для пациентов младше 18 лет.

**Критерии степени гепатотоксичности,
разработанные Национальным институтом рака (NCI) США**

Параметр	Степень гепатотоксичности			
	I	II	III	IV
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	< 2,5 ВГН	2,5–5 ВГН	> 5–20 ВГН	> 20 ВГН
Общий билирубин	< 1,5 ВГН	1,5–3 ВГН	3–10 ВГН	> 10 ВГН
Гамма-глутамил- транс-пептидаза (ГГТ)	< 2,5 ВГН	2,5–5 ВГН	5–20 ВГН	> 20 ВГН
АСТ	< 2,5 ВГН	2,5–5 ВГН	5–20 ВГН	> 20 ВГН
АЛТ	< 2,5 ВГН	2,5–5 ВГН	5–20 ВГН	> 20 ВГН
Печеночная недостаточность	Нет	Нет	Астериксис (порхающий тремор)	Тяжелая энцефалопатия, кома
Портальный кровоток	Норма	Снижен	Ретроградный кровоток, ВРВП/асцит	Состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства

Примечание. ВГН — верхняя граница нормы, ВРВП — варикозное расширение вен пищевода/желудка.

**Органная токсичность
некоторых противоопухолевых
лекарственных средств, применяемых
в онкогинекологии, и методы
ее профилактики и лечения**

Цисплатин

Содержит тяжелый металл платину, который обладает сходными свойствами с бифункциональными алкилирующими средствами. Противоопухолевое действие препарата обусловлено избирательным подавлением синтеза ДНК. Активные метаболиты цисплатина могут повреждать митохондрии клеток, блокировать клеточный цикл, ингибировать активацию АТФ, изменять клеточный транспорт и на конечном этапе вызывать гибель клеток. Нефротоксичность цисплатина зависит от дозы препарата. Одноразовое введение препарата в дозе менее 50 мг/м² не вызывает почечной недостаточности, тогда как при суммарной курсовой дозе более 850 мг развивается почечная недостаточность вследствие повреждения клубочков и проксимальных отделов канальцев. Симптомы поражения клубочков появляются на 3–5–21-й дни после введения препарата. Функция почек восстанавливается на 2–4-й неделе, в некоторых случаях — через несколько месяцев после отмены препарата.

В течение первых 4 мес монотерапии и при комбинации цисплатина с блеомицином и вин-

кристином могут наблюдаться симптомы гемолитикоуремического синдрома: азотемия, анемия, повышение активности ЛДГ и тромбоцитопения. Возможны электролитные нарушения: гипонатриемия, которая развивается в результате недостаточной секреции антидиуретического гормона; гипермагниурия и параллельное снижение концентрации магния в сыворотке крови; гипокалиемия и гипокальциемия. Индуцированная цисплатином гипонатриемия может персистировать в течение 6 лет и более.

Алгоритм профилактики нефротоксичности цисплатина:

- разделение суммарной дозы цисплатина на 5 дней, общая доза (за 5 дней) не должна превышать 120 мг/м²;
- обеспечение гидратации в период введения препарата: гидратация должна быть начата за 12–24 ч (предпочтительно — за 3 ч) до начала введения цисплатина из расчета 0,5–1,5–2,0 л/м² 0,9% раствора NaCl; объем рассчитывается индивидуально, в зависимости от волемического статуса и кардиореспираторных особенностей пациента;
- мониторинг суточного диуреза: при задержке жидкости более 1 л назначение маннитола до введения цисплатина, при этом СКФ должна составить 125 мл/мин. При применении цисплатина в дозе более 60 мг/м² введение маннитола в дозе 8 г/м² обязательно, диурез должен составить не менее 250 мл за 30 мин;

- назначение нефропротекторов (амифостин и тиофосфат).

Эффективных методов лечения повреждения почек, вызванного цисплатином, до настоящего времени не разработано. Однако применение средств, защищающих структуры почек от токсического воздействия препарата, позволяет уменьшить риск этого осложнения. Амифостин и тиофосфат уничтожают свободные радикалы и связываются с цисплатином; кроме того, амифостин ингибирует про-апоптоз в клетках канальцев и тем самым защищает их от повреждающего действия цисплатина. Указанные препараты не уменьшают противоопухолевого действия цисплатина [6].

Оксалиплатин

Платиносодержащее лекарственное средство, не образующее перекрестной резистентности с другими производными платины, биотрансформирующееся с образованием водных производных и активных метаболитов и быстро распределяющееся в тканях. Элиминация преимущественно ренальная. При клиренсе креатинина выше 20 мл/мин стандартная доза 130 мг/м² переносится удовлетворительно и не требует редукции дозы. При почечной недостаточности наблюдалось значительное снижение клиренса и объема распределения. Данных по токсичности при клиренсе креатинина ниже 20 мл/мин недостаточно для обоснованных рекомендаций [7].

Карбоплатин

Платиносодержащее лекарственное средство с линейной фармакокинетикой, бифункционально алкилирующее нити ДНК с нарушением ее матричной функции и гибелью клетки. Основной путь элиминации — ренальный. При нарушении функции почек коррекция дозы проводится по формуле Calvert с целью достижения площади под кривой (area under the plasma drug concentration — time curve — AUC) из расчета:

$$\text{Доза (мг)} = \text{целевая AUC (мг/мл} \times \text{мин)} \times [\text{СКФ (мл/мин)} + 25] [8].$$

Метотрексат

Нефротоксичность метотрексата зависит от дозы препарата и скорости элиминации. При введении в больших дозах и в условиях кислой реакции мочи происходит преципитация кристаллов метаболитов внутри канальцев, и через 1–2 дня может развиваться кристаллиндуцированная неолигурическая и непротеинурическая почечная недостаточность. При наличии у пациента мутации гена *SLCO1B1* выведение метотрексата задерживается. Известно, что при высокой концентрации метотрексата в крови (1–12 г/м²) в 47% случаев СКФ снижается почти в 2 раза. Препарат вызывает гипокалиемический ацидоз и гипокальциурию, а также токсическое поражение печени, миелодепрессию. Экстраренальные осложнения могут наблюдаться в среднем в течение 7 дней после введения метотрексата. Факторами риска, вызывающими повышение метотрексат-опосредованной нефротоксичности, являются: пожилой возраст, высокие дозы препарата, параллельная терапия некоторыми антибиотиками, ингибиторами протонной помпы.

При выявлении высоких сывороточных концентраций метотрексата или назначении высокодозной химиотерапии необходимо назначение кальция фолината: при концентрации метотрексата >0,2 мкмоль/л через 72 ч и 0,05 мкмоль — через 96 ч после его введения назначается кальция фолинат внутрь, в/м или в/в в дозе 15 мг каждые 6 ч до тех пор, пока концентрация метотрексата не снизится до уровня <0,05 мкмоль/л. При сохранении высоких сывороточных концентраций метотрексата (≥ 50 мкмоль/л — через 24 ч, ≥ 5 мкмоль/л — через 48 ч) или увеличении содержания креатинина в плазме на $\geq 100\%$ в течение 24 ч после введения метотрексата назначается кальция фолинат в дозе 150 мг в/в через каждые 3 ч до снижения концентрации метотрексата до уровня <1 мкмоль/л, затем — в/в, в дозе 15 мг через каждые 3 ч до снижения концентрации метотрексата в плазме до уровня <0,05 мкмоль/л.

Алгоритм профилактики нефротоксичности метотрексата:

- обеспечение гипергидратации сбалансированными по электролитному составу и осмолярности растворами в объеме 40–60 мл/кг/сут и ощелачивание мочи введением гидрокарбоната натрия (реакция должна быть щелочной в день введения и в последующие 2–3 дня). Для этого в/в (капельно) вводят смесь из 40 мл 4,2% раствора натрия гидрокарбоната (NaHCO_3) и 400–800 мл изотонического раствора NaCl накануне, в день лечения и в последующие 2–3 дня. Лечение метотрексатом в повышенных и высоких дозах (2–15 г/м²) сочетают с усиленной гидратацией (до 2 л жидкости в сутки). При выявлении ацидоза необходимо устранить дефицит оснований гидрокарбонатом натрия из расчета $(\text{BE} \times \text{масса тела}) / 2 = X$ мл 5% раствора NaHCO_3 под контролем кислотно-щелочного состояния крови;

- назначение петлевых диуретиков;
- при назначении высоких доз метотрексата (2–15 г/м²) — в/в введение лейковорина в дозе от 100 до 1000 мг/м² каждые 3 и 6 ч после введения метотрексата;

- мониторинг уровня креатинина и концентрации метотрексата в крови в течение первых 24–48 ч после введения, что позволит своевременно организовать необходимые экстренные меры, включающие назначение лейковорина и тимидина в дозе 8 г/м²/сут. Для снижения системной токсичности и нефротоксичности.

При проведении активной гидратации и ощелачивания мочи ингибируется образование кристаллов, и токсичность метотрексата может быть уменьшена на 15%. Введение петлевых диуретиков и раствора хлорида натрия позволяет поддерживать высокий уровень клубочковой фильтрации и нетоксический уровень метотрексата (менее 0,1 ммоль/л) [6].

Циклофосфамид

Вызывает развитие геморрагического цистита, гипонатриемии, причиной которых является нарушение экскреции почками воды. Механизм этого явления, вероятнее всего, связан с непосредственным влиянием циклофосфамида на дистальные отделы канальцев, а не

с повышением уровня антидиуретического гормона. Гипонатриемия обычно развивается остро и разрешается после прекращения введения препарата, приблизительно через 24 ч. Для профилактики этого осложнения перед введением циклофосфамида рекомендуется провести инфузию физиологического раствора из расчета 25–30 мл/кг/сут [6].

При развитии у больных **диализзависимой почечной недостаточности** коррекцию дозы химиопрепаратов проводят в зависимости от их фармакокинетики и от процента выведения препарата через мембрану диализатора. Эти рекомендации основаны на прямой токсичности препарата и снижении клиренса креатинина. Так, при сохранении высокой концентрации метотрексата в сыворотке крови вне зависимости от уровня азотемии показано проведение гемо(диа)фильтрации с расчетом индивидуального клиренса с учетом уровня сывороточного метотрексата. При проведении вышеуказанной экстракорпоральной гемокоррекции уровень метотрексата уменьшается в среднем на 75% (в пределах от 42 до 94%). Степень элиминации препарата возрастает при увеличении продолжительности каждой процедуры гемо(диа)фильтрации и кратности процедур вне зависимости от уровня азотемии. При возможности интенсивной экстракорпоральной детоксикации дозу метотрексата можно не снижать, в остальных случаях дозу определяют индивидуально.

Таксаны

Таксаны, в первую очередь — паклитаксел и доцетаксел и их активные дериваты, метаболизируются преимущественно в печени и экскретируются посредством билиарной системы.

Паклитаксел. Проспективное исследование фармакокинетики паклитаксела при 24-часовой и 3-часовой инфузии у пациентов с нарушением функции печени выявило, что необходима редукция дозы у пациентов с повышением АСТ или билирубина в следующих когортах больных: а) АСТ $2 \times$ ВГН и билирубин $<1,5$ мг/дл; б) билирубин 1,6–3 мг/дл при любом уровне АСТ и в) билирубин >3 мг/дл при любом уровне АСТ с целью предупреждения миелосупрессии и нейтропенической

сепсис-ассоциированной летальности. 24-часовая инфузия паклитаксела в дозе $>50\text{--}75\text{ мг/м}^2$ плохо переносится пациентами с нарушением функции печени. Для 3-часовой инфузии доза 100 мг/м^2 хорошо переносится при введении пациентам с умеренным нарушением функции печени; однако для пациентов с выраженным нарушением функции печени (билирубин $>3\text{ мг/дл}$) доза паклитаксела должна быть редуцирована до 50 мг/м^2 [9].

Доцетаксел. При нарушении функции печени рекомендуется снижение дозы в связи с высоким риском нейтропении, мукозита и ассоциированной с лечением летальностью. Рекомендуется снижение дозы при нарушении функции печени: билирубин $>1 \times \text{ВГН}$ или соот-

ношение АСТ/АЛТ $>1,5 \times \text{ВГН}$. Данных по коррекции дозы доцетаксела при еженедельном и 3-недельном режиме введения нет [10].

Заключение

Реализация потенциала противоопухолевых лекарственных средств в онкогинекологии у пациенток с нарушенной функцией печени и/или почек возможна при условии эффективной профилактики и коррекции неблагоприятного воздействия данных лекарственных средств на здоровые органы. Сопутствующая опухолевому заболеванию диализзависимая почечная недостаточность не является лимитирующим для противоопухолевого лекарственного лечения фактором.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Hendrayana T., Wilmer A., Kurth V., et al.* Anticancer Dose Adjustment for Patients with Renal and Hepatic Dysfunction: From Scientific Evidence to Clinical Application // *Sci. Pharm.* 2017;85(1):8.
2. *Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией // *Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO 2019.* — С. 595–608.
3. *Cockcroft D.W., Gault M.H.* Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // *Nephron.* 1976;16(1):31–41.
4. *Levey A.S., Stevens L.A.* Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions // *Am J Kidney Dis.* Apr 2010;55(4):622–627.
5. *Navarro V.J., Senior J.R.* Drug-Related Hepatotoxicity // *N. Engl. J. Med.* 2006;354(7):731–739.
6. *Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А.* Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов // *Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO 2019.* — С. 665–677.
7. *Takimoto C.H., Remick S.C., Sharma S., et al.* Dose escalation and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function: A National Cancer Institute Organ Disfunction Working Group study // *J. Clin. Oncol.* 2003;21:2664–2672.
8. *Oguri T., Shimokata T., Ito I., et al.* Carboplatin dosing with the Calvert formula for adult Japanese patients with renal insufficiency // *Annals of Oncology.* 2014;25(4):517–541.
9. *Superfin D., Ianucci A.A., Davies A.M.* Commentary: Paclitaxel and Carboplatin Combination Chemotherapy in a Hemodialysis Patient with Advanced Ovarian Cancer // *The Oncologist.* 2007;12:1070–1083.
10. Sanofi Aventis. Taxotere® (docetaxel) [package insert]. Prescribing information as of October 2006. — Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis, 2006.

АВТОР

Громова Елена Георгиевна, доктор медицинских наук, врач отделения реанимации и интенсивной терапии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: e_gromova05@mail.ru

Gromova Elena G., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Intensive Care Unit № 1 of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: e_gromova05@mail.ru