

Ефекти на амифостин во превенција на нефротоксичност индуцирана со цисплатин кај стаорци

Димче Зафиров¹, Јасмина Тројачанец¹, Маја Сланинка Мицеска¹, Круме Јаковски¹, Драгица Зенделовска¹, Валентина Коловска², Петар Милошевски¹, Стојмир Петров¹

¹Институт за иреиклиничка и клиничка фармакологија со токсикологија, Медицински факултет, Универзитет “Св. Кирил и Методиј”, Скопје, Р. Македонија

²Институт за Клиничка Биохемија, Клинички Центар, Медицински Факултет, Универзитет “Св. Кирил и Методиј”, Скопје, Р. Македонија

Примен април 2006, прифатен јуни 2006

Апстаркт

Амифостин е релативно нов органски цитопротективен лек, кој всушност претставува пролек, наменет за намалување на кумулативната ренална токсичност индуцирана од повторувана администрација на цисплатин. Механизмот на нефропротективното дејство на амифостин не е комплетно разјаснет, но се смета дека лекот поседува директно цитопротективно дејство на бубрежните тубули.

Основната цел на оваа студија беше да се утврди ефектот на амифостин во превенцијата на нефротоксичност експериментално индуцирана со долготрајна администрација на цисплатин во доза од 2 mg/kg/t.t./недела во тек на 8 недели.

Добиените резултати од оваа студија покажуваат дека амифостин, иако не комплетно, во голема мера ја редуцира нефротоксичноста индуцирана со долготрајна администрација на цисплатин.

Клучни зборови: амифостин, цисплатин, нефротоксичност, стаорци.

Вовед

Нефротоксичноста е едно од најчестите несакани дејства на одредени антинеопластични лекови и лимитирачки фактор за нивна употреба. Клиничката манифестација на нефротоксичноста на поедини анти неопластични лекови се разликува во зависност од тоа со кои антинеопластични лекови (или групи на лекови) е индуцирана, поради што и пристапот и изборот на лекови кои се користат во превенција и терапија на нефротоксичноста е различен (1, 2).

Досегашната клиничка пракса и големиот број на изведени претклинички и клинички студии по-

кажуваат дека од посебно значење (лимитирачки фактор за манифестација на комплетен тераписки ефект) е нефротоксичноста која се јавува кај антинеопластичните лекови на база на платина, кои се карактеризираат со висок нефротоксичен потенцијал. Како прототип на препарат на база на платина се смета цисплатин, кој воедно е и прв лек од оваа група на лекови кој е откриен и воведен во клиничката пракса. За нив е карактеристична појавата на дозно-зависна ренална дисфункција со појава на зголемно серумско ниво на креатинин и уремија, електролитни абнормалности како што се хипомагнезмија и хипокалиемија, а поретко е регистрирана и појава на хемолитички уремичен синдром (3, 4).

Со оглед на терапиското значење на препаратите на платина како антинеопластични лекови (а особено на цисплатин), последните десетина

*Димче Зафиров

e-mail: pharma@mt.net.mk

Тел. 02 11 18 28; 02 16 59 66; Факс. 02 11 18 28

години претставуваат години на барање и изнаоѓање на стратегии и лекови или супстанции кои би делувале нефропротективно, односно би ги заштитиле бубрезите од нефротоксичното дејство на цисплатин, а воедно не би ја намалиле неговата антигуморска активност. Податокот што за оваа намена се испитувани голем број лекови и супстанции, јасно покажува дека за сега не е пронајден “идеален” нефропротектив, кој комплетно или во голема мера би ги заштитил бубрезите од нефротоксичните ефекти на цисплатин (толеранција на полни терапевски дози без ренални компликации и толеранција на пократки интервали на дозирање), а истовремено да не ја намали неговата цитотоксична активност во однос на малигните клетки.

Генерално, постојат три групи на лекови и супстанции кои би можеле да бидат ефикасни во превенцијата на нефротоксичност индуцирана од препарати на база на платина, а особено индуцирана од цисплатин. Од нив некои се веќе воведени во клиничката пракса, некои се наоѓаат во фаза на интензивни испитувања, а некои се на самиот почеток на истражување или се уште не е започнато со нивно истражување.

Првата група на лекови е претставена со антиоксидансите, втората група на лекови е групата на цитопротективни лекови, а третата група на препарати е групата лекови и супстанции кои може да делуваат инхибиторно на апоптозата која е индуцирана од цисплатин и да делуваат како фактори на раст, односно да ја стимулираат регенерацијата на оштетените клетки.

Амифостин е релативно нов органски цитопротективен лек, кој всушност претставува пролек, кој во ткивата под дејство на алкалната фосфатаза се дефосфорилира во неговиот фармаколошки активен сулфхидрилен метаболит. Наменет е за намалување на реналната токсичност индуцирана од цисплатин (5, 6, 7).

Механизмот на нефропротективното дејство на амифостин не е комплетно разјаснет, но се смета дека лекот поседува директно цитопротективно дејство на бубрежните тубули и дека селективно ги заштитува нормалните ткива од антинеопластичната токсичност на цисплатин (8, 9, 10).

Резултатите од претклиничките експериментални студии спроведени кај разни животински видови, како и до сега изведените клинички студии, покажуваат дека амифостин во голема мера истата ја намалува.

Во акутните студии, во кои е евалуирана ефикасноста на амифостин во превенцијата на нефротоксичност индуцирана од цисплатин, амифостин главно е применуван парентерално, во доза од 25 mg/kg/t.t која е приближно еднакви на препорачаната хумана терапевска доза на амифостин (910 mg/m² телесна површина) или во повисока доза од 200 mg/kg, и тоа обично 30 минути пред апликацијата на цисплатин (8, 10, 11, 12).

Во достапната литература се среќаваат само оскудни податоци за неговата ефикасност како нефропротектор при хронична администрација на цисплатин, односно има малку податоци за неговата ефикасност при хронична експозиција на цисплатин. Основните цели на оваа студија беа да се утврдат ефектите на амифостин во превенцијата на нефротоксичноста експериментално индуцирана со долготрајна администрација на цисплатин во доза од 2 mg/kg/t.t./недела во тек на 8 недели.

Експериментален дел

Лекови: Во текот на студијата беа користени следните лекови: Cisplatin (CP) - Bristol Myers Squib и Amifostine (ETHYOL[®])- Schering-Plough.

Експериментални животи: За изведување на експериментите кои беа предвидени во ова испитување беа користени 75 машки и женски нормотензивни стаорци од сојот Wistar, на возраст од 9-11 недели, со телесна тежина од 200-300 g. Стаорците се добиени по пат на размножување во шталата на Институтот за претклиничка и клиничка фармакологија со токсикологија.

Експериментални протоколи: За да се одговори на поставените цели, стаорците беа поделени во 3 групи од по 25 животни. За да се евалуира нефротоксичноста дејство на цисплатин (CP) при негова долготрајна администрација, кај првата група стаорци интраперитонеално беше администриран Cisplatin во доза од 2 mg/kg/t.t., еднаш неделно, во тек на 8 недели. За да се евалуираат ефектите на Amifostine во превенцијата на нефротоксичност индуцирана од хемотерапија во која е вклучен препарат на платина, кај втората група стаорци истовремено со почетокот на третманот со Cisplatin (во истата доза како и во претходниот протокол) се започна со превентивна апликација на Amifostine (AMI) во доза од 200 mg/kg/t.t., после негова реконституција во физиолошки раствор, 30 минути пред секоја администрација на цисплатин. Третата група, која исто така броеше 25 ста-

орци, претставуваше контролна група и експерименталните животни од оваа група примаа физиолошки раствор во исти количини и временски интервали како и групите животни кои ги примаа испитуваните лекови.

Мерења и анализи: во текот на испитувањето беа извршени следните мерења и анализи: биохемиска анализа на крвта од стаорците, која вклучуваше одредување на концентрацијата на серумски креатинин и уреа и плазматски концентрации на MDA (Malondialdehyde); анализи на урина кои вклучуваа одредување на диурезата, вкупни протеини во урина; како и следење на телесната тежина и општата состојба на животните. Сите овие мерења и анализи кај испитуваните животни се изведуваа пред почетокот на испитувањето (0-ден), после 2, 4, 6 и 8 недели од почетокот на испитувањето.

За одредување на плазматските концентрации на MDA беше користена HPLC метода по Fukunaga K. (13) со тиобарбитурна киселина со флуоресцентна детекција.

Земање на примероци на крв: крвта од стаорците беше земена од орбиталниот синус на стаорците, во лесна етерска анестезија, со венепункција, при што беа земани примероци на крв (по 400 ml) за издвојување на 200 ml серум/плазма, потребен за биохемиски анализи.

Собирање на урина: за анализа на урината беа користени примероци од 24-часовна урина кај стаорците, со користење на метаболни кафези.

Статистичка обработка: од дескриптивна статистика беа користени мерките на централна тенденција и варијабилитет (средна вредност, стандардна девијација). Разликите помеѓу одредени временски точки, како и разликите помеѓу групите беа анализирани со Student-ov "t test" за зависни односно независни примероци и непараметриските тестови Mann-Whitney U-test, Wilcoxon-ov тест и Kruskal-Wallis ANOVA. Како сигнификантно значајни беа земени разликите за $p < 0.05$.

Резултати и дискусија

Во нашата студија долготрајната администрација на цисплатин резултираше со јасно изразени функционални бубрежни пореметувања и лоша општа состојба. Првите знаци и симптоми на функционални бубрежни пореметувања беа регистрирани после 4 недели третман со цисплатин, односно вкупна кумулативна доза на цисплатин од 8 mg/kg/t.t. Во понатамошниот тек од испитувањето,

со зголемувањето на вкупна кумулативна доза на цисплатин до максимални 16 mg/kg/t.t., овие симптоми, како и параметрите за процена на општата состојба на испитуваните животни беа уште поизразени, со тенденција на понатамошно влошување. Претретманот со амифостин во доза од 200 mg/kg/t.t., применет 30 минути пред секоја администрација на цисплатин во голема мера ги намали симптомите и знаците за функционални бубрежни пореметувања и ги одржуваше животните во релативно добра општа состојба.

Во однос на морталитетот, во групата која примаше само цисплатин (CP), истиот изнесуваше 12% (3/25), додека во групата животни кои покрај цисплатин примаа и амифостин (CP+Ami), ниту едно животно не егзитираше.

Диуреза

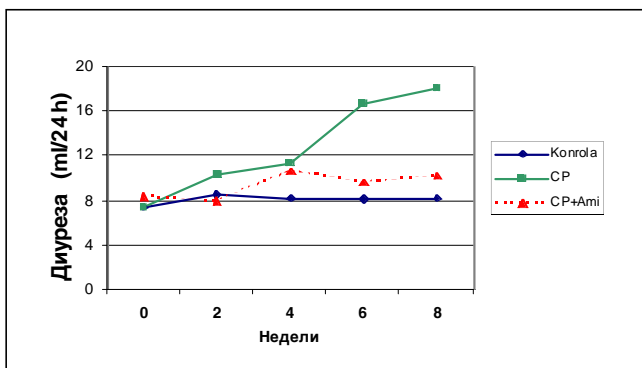
Диурезата, односно вкупната мокрача за 24 часа се користеше како еден од показателите на бубрежната функција и евентуалните оштетувања предизвикани од цисплатин кај експерименталните животни.

Во CD групата, сигнификантно ($p < 0.05$) зголемување на вредностите на диурезата во однос на базалните вредности и контролната група, беше регистрирано после 4 недели третман со цисплатин, при што просечните вредности на диурезата од почетните 7.41 ml/24 h се зголемија на 11.29 ± 2.21 ml/24 h. Во понатамошниот тек од испитувањето, со зголемувањето на вкупната кумулативна доза на цисплатин, вредностите на диурезата уште повеќе се зголемија, при што на крајот од испитувањето истите изнесуваа 18.00 ± 3.51 ml/24 h (Сл. 1). Ваквите резултати несомнено укажуваат на пореметена бубрежна функција, како резултат на нефротоксичното дејство на цисплатин, кое е особено изразено во кортикостероидната регија.

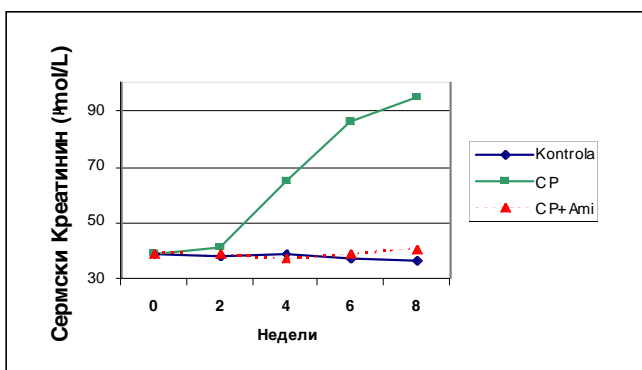
За разлика од тоа, кај групата животни кои покрај цисплатин примаа и амифостин (CP + Ami), беше регистрирано само лесно зголемување на просечните вредности на диурезата во однос на базалните вредности, при што на крајот од испитувањето истите изнесуваа 10.14 ± 1.35 ml/24 h, што е сигнификантно пониско во однос на CP групата (Сл. 1).

Серумски креатинин и уреа

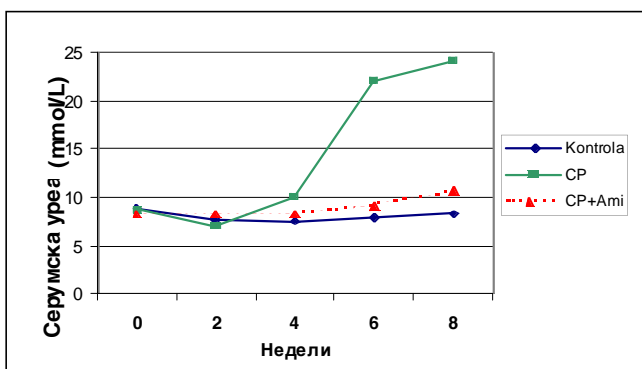
Вредностите на креатинин и уреа во серум се користеа како рутински маркери за процена на бубрежната функција кај стаорците.



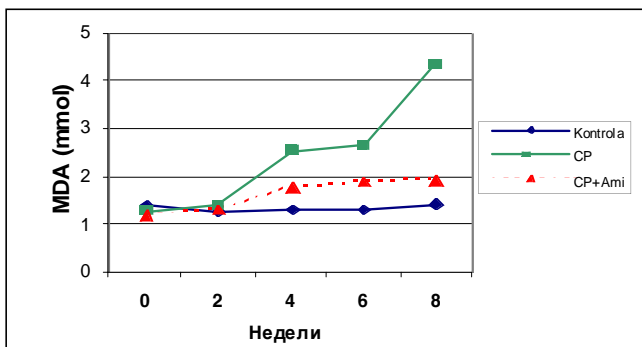
Сл. 1. Вредноста на диуреза (24-часовна урина) во текот на испитувањето кај стаорците (ml/24h)



Сл. 2. Вредности на креатинин во серум концентрации на креатинин (mmol/L)



Сл. 3. Вредности на уреа во серум кај стаорците во текот на испитувањето (mmol/L)



Сл. 4. Вредности на MDA во плазма кај стаорците во текот на испитувањето (nmol/L)

Долготрајната администрација на цисплатин кај CP групата предизвика зголемување на нивото на креатинин и серум, кое на крајот од испитувањето беше повеќе од два пати повисоко во однос на базалните вредности и контролната група. Првото зголемување на вредностите на серумски креатинин и уреа беше регистрирано после 4 недели третман со цисплатин, при што истите изнесуваа 64.75 ± 8.88 mmol/L (креатинин), односно 10.04 ± 1.53 mmol/L (уреа), што е сигнификантно ($p < 0.05$) повисоко во однос на контролната група (креатинин = 38.55 ± 2.68 mmol/L; уреа = 7.58 ± 1.39 mmol/L) и базалните вредности. На крајот од испитувањето вредностите на овие 2 рутински параметри за процена на бубрежната функција уште повеќе се зголемија, при што истите изнесуваа 95.0 ± 23.15 mmol/L (креатинин), односно 24.26 ± 10.72 mmol/L (уреа) (Сл. 2 и 3).

Претретманот со амифостин, (како резултат на неговите нефропротективни совојства) се покажа ефикасен, превенирајќи клинички значајно зголемување на вредностите на овие два параметри. Во текот на целото испитување, вредностите на серумски креатинин останаа во рамките на нормалните вредности, без сигнификантни разлики во однос на базалните вредности и контролната група, при што на крајот од испитувањето изнесуваа 40.33 ± 4.67 mmol/L. Во однос пак на вредностите на уреа во серум, единствено на крајот од испитувањето беше регистрирано нивно благо зголемување, при што истите изнесуваа 10.65 ± 3.15 mmol/L, што е сигнификантно ($p < 0.01$) пониско во однос на групата која примаше само цисплатин (CP) (Сл. 2 и 3).

Плазмајски концентрации на MDA (Malondialdehyde)

Одредувањето на плазматските концентрации на MDA се користеше како специфичен маркер за процена на бубрежни оштетувања.

Добиените резултати покажуваат дека цисплатин доведува до значајно зголемување на плазматските вредности на MDA. Од почетните 1.26 ± 0.28 nmol/L, плазматските вредности на MDA после 4 недели сигнификантно ($p < 0.05$) се зголемија за приближно два пати и изнесуваа 2.55 nmol/L. Во понатамошниот тек од испитувањето вредностите на MDA уште повеќе се зголемија, при што на крајот од испитувањето изнесуваа 4.33 ± 1.19 nmol/L ($p < 0.01$).

Кај CP+Ami групата, исто така беше регистрирано сигнификантно ($P < 0.05$) зголемување на вредностите на MDA во плазма после четири (1.77 ± 0.75 nmol/L),

односно осум (1.193 ± 0.33 nmol/L) недели, но беше многу помалку изразено во однос на групата која примаше само цисплатин ($p < 0.01$) (Сл. 4).

Процентуално изразено, во групата животни кои беа третирани само со цисплатин (CP) на крајот од испитувањето плазматските вредности на MDA во однос на базалните вредности беа зголемени за 243.6%, а во групата која примаше цисплатин и амифостин ова зголемување изнесуваше 59.5% ($p < 0.01$) (Сл. 5).

Вкупни протеини во урина

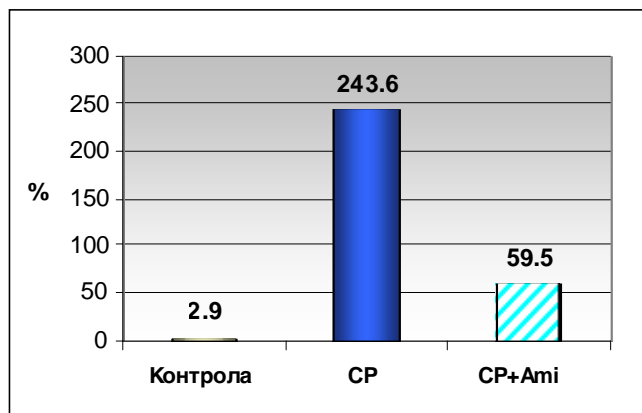
Оредувањето на вкупните протеини во урина е последниот параметар кој го користевме во оваа студија за процена бубрежната функција кај испитуваните животни. Како и во однос на останатите, претходно опишани параметри за процена на бубрежната функција и во однос на овој параметар цисплатин кај CP групата манифестираше јасно изразени бубрежни пореметувања. Кај оваа група на животни евидентна беше протеинуријата, односно зголемени вредности на вкупни протеини во мокрача за 24 часа после 4 недели (12.0 ± 2.03 mg/24 h), уште по изразена по 6 недели (16.24 ± 3.20 mg/24 h), а максимално изразена на крајот од испитувањето по 8 недели, кога вредностите на вкупни протеини во мокрача за 24 часа беа за приближно два пати поголеми од базалните вредности и изнесуваа 18.45 ± 3.21 mg/24 h (Сл. 6).

Како и во однос на останатите параметри, така и во однос на овој параметар амифостин се покажа ефикасен, превенирајќи тешка протеинурија кај стаорците, при што лесно зголемување на вредностите на вкупни протеини во мокрачата беа регистрирани само на крајот од испитувањето, кога просечните вредности изнесуваа 10.90 ± 1.42 mg/24 h, што е сигнификантно пониско ($p < 0.01$) во однос на групата која примаше само цисплатин (Сл. 6).

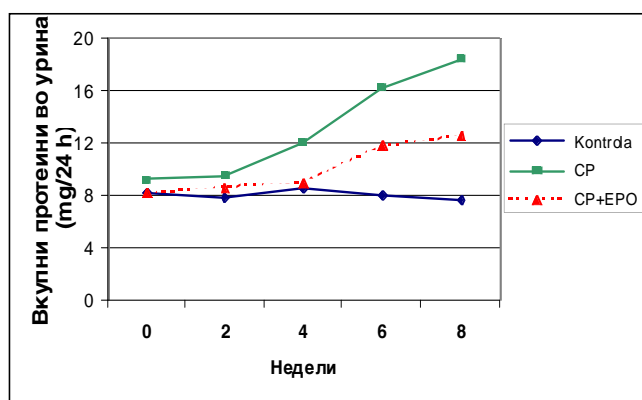
Параметри за процена на општите состојба

Кај групата стаорци кои примаа само цисплатин евидентна беше лоша општа состојба, особено изразена преку стагнацијата во растот првите 4 недели и прогресивен губиток во телесната тежина во наредните 4 недели. На крајот од испитувањето, телесната тежина кај оваа група на животни беше намалена за 8% во однос на базалните вредности (Сл. 7).

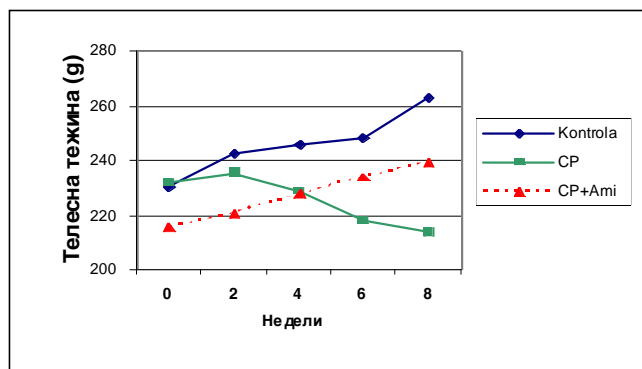
Спротивно на тоа, во групата животни кои покрај цисплатин примаа и амифостин, стагнацијата во растот на животните беше многу помалку изразена, при што на крајот од испитувањето кај оваа



Сл. 5. Процентуално зголемување на плазматските вредности на MDA кај стаорците на крајот од испитувањето во однос на базалните вредности



Сл. 6. Вкупни протеини во урина за 24 часа кај стаорците во текот на испитувањето (mg/24h)



Сл. 7. Вредности на телесна тежина кај стаорците во текот на испитувањето (g)

група на животни беше регистрирано зголемување на телесната тежина за 11.01% во однос на базалните вредности, што е помалку во однос на контролната група (14.0%), но сигнификантно повеќе во однос на групата која примаше само цисплатин ($p < 0.05$) (Сл. 7).

Во однос на останатите субјективни параметри за процена на општата состојба на испитуваните животни, во групата која примаше само цисплатин евидентна беше намалената моторна активност, намален внес на храна и седација кај животните веќе после втората недела од почетокот на испитувањето. Сите овие симптоми и знаци уште повеќе прогредираа во текот на испитувањето, со влошување на општата состојба на испитуваните животни.

Спротивно на ова, во групата животни кои покрај цисплатин примаа и амифостин сите овие симптоми беа многу помалку изразени или воопшто не беа присутни, што најверојатно се должи на превенцијата на токсичните ефекти на цисплатин од страна на амифостин.

Добиените резултати од оваа студија несомнено го потврдуваат токсичниот потенцијал на цисплатин, особено нефротоксичноста, која претставува дозно-лимитирачки фактор за клиничка употреба на овој мошне значаен антинеопластичен лек, поради високата инциденца на јавување и влијанието на морбидитетот и морталитетот на пациентите (14).

Како и во голем број на други студии (15) и во нашата студија се потврди податокот дека нефротоксичноста на цисплатин има кумулативен карактер, при што првите знаци за нефротоксичност беа регистрирани после 4 недели, односно при употреба на вкупна кумулативна доза на цисплатин од 8 mg/kg/t.t.

Механизмот на нефротоксичното дејство на цисплатин не е потполно разјаснет и е доста комплексен, во кој се вклучени како факторите од страна на самиот лек, пред се неговите фармаколошко-токсиколошки карактеристики (цитотоксичен и нефротоксичен потенцијал), фармакокинетски карактеристики (особено дистрибуцијата и елиминацијата), така и факторите од страна на бубрезите, како што е нивната вулнерабилност и сензитивност кон ефектите на цисплатин. Во последно време се поголем акцент се става и на активацијата на цисплатин во нефротоксин и на индукцијата на апоптозата од страна на цисплатин, како можни механизми на нефротоксично дејство на цисплатин.

Во оваа студија, употребата на амифостин како нефропротектив се покажа ефикасна и во превенцијата на нефротоксичност при долготрајна експозиција на цисплатин. Претретманот со амифостин во доза од 200 mg/kg/t.t. пред секоја админи-

страција на цисплатин, иако комплетно не ја превенираше неговата нефротоксичност, доведе до сигнификантно намалување на нејзината тежина, изразена преку подобрување на сите параметри кои се користеа како показатели за процена на бубрежната функцијата (серумски креатинин и уреа, диуреза, вкупни протеини во мокрача). Освен тоа, амифостин имаше и значајно влијание и на преживувањето на животните, сигнификантно намалувајќи го морталитетот на испитуваните животни. Со тоа се зголеми толерабилноста на експерименталните животни кон повисока вкупна кумулативна доза на цисплатин, што е значајно за клиничката пракса, каде е потребна примена на цисплатин во повеќекратни циклуси.

Механизмот на нефропротективното дејство на амифостин не е комплетно разјаснет, но се смета дека лекот поседува директно цитопротективно дејство на бубрежните тубули и дека селективно ги заштитува нормалните ткива од антинеопластичната токсичност на цисплатин преку отстранување на слободните радикали, доставување на водородни јони на слободните радикали, намалувањето на оксигенацијата и врзувањето на дериватите на антинеопластичните лекови (7, 8, 9).

Одредувањето на плазматските концентрации на MDA се користеше како специфичен маркер за процена на бубрежни оштетувања, преку одредување на степенот на липидната пероксидација, односно евентуалното дејство на испитуваните лекови на инхибицијата на слободните радикали.

Добиените резултати во однос на плазматските вредности на MDA и во оваа студија несомнено покажуваат дека дека амифостин го превенира зголемувањето на плазматските вредности на MDA, односно го намалува степенот на липидна пероксидација, што всушност претставува и еден од неговите механизми на дејство. Ваквите наоди се во согласност со резултатите од повеќе студии во кои е најдено дека цисплатин предизвикува разни токсични ефекти на реналните антиоксиданси и липидната пероксидација (MDA), преку зголемување на продукцијата на хидроксилни радикали, што резултира со деплеција на глутатионот (GSH) и оштетување на активноста на супероксид дизмутаза (SOD), каталазата (CAT) и глутатион пероксидазата (GSH-Px) (10, 16).

Заклучок

Добиените резултати од оваа студија несомнено го потврдуваат токсичниот потенцијал на цисплатин, особено нефротоксичноста, која претставува дозно-лимитирачки фактор за клиничка употреба на овој мошне значаен антинеопластичен лек, поради високата инциденца на јавување и влијанието на морбидитетот и морталитетот на пациентите.

Примената на амифостин како нефропротектив се покажа ефикасна и во превенцијата на нефротоксичност при долготрајна експозиција на цисплатин. Амифостин иако комплетно не ја превенираше нефротоксичност на цисплатин, доведе до сигнификантно намалување на нејзината тежина, изразена преку подобрување на сите параметри кои се користеа како показатели за процена на бубрежната функцијата. Освен тоа, амифостин имаше и значајно влијание и на преживувањето на животните, сигнификантно намалувајќи го морталитетот на испитуваните животни. Како резултат на цитопротективното дејство на амифостин се зголеми толерабилноста на експерименталните животни кон повисока вкупна кумулативна доза на цисплатин, што е значајно за клиничката пракса, каде е потребна примена на цисплатин во повеќекратни циклуси.

Литература

1. K.B. Meyer, N.E. Madias, *Miner Electrolyte Metab.*, **20** (4),201-13 (1994)
2. P.E. Kintzel, *Drug Saf.*, **24** (1),19-38 (2001).
3. G. Daugaard, *Dan Med Bull.*, **37** (1),1-12 (1990).
4. M. Lynn, M.D. Schuchter, *Oncology.*, **11**, No 4 (1997)
5. C. Nieder, N.H. Andratschke, N. Wiedenmann, M. Molls, *Anticancer Res.*, **24** (6),3803-9 (2004).
6. M.I. Koukourakis, *Anticancer Drugs.*, **17**(3),181-209 (2002).
7. J.A. Foster-Nora, R. Siden, *Am J Health Syst Pharm.*, **54** (7),787-800 (1997).
8. K.J. Weichert-Jacobsen, A. Bannowski, F. Kuppers, T. Loch, M. Stockle, *Cancer Res.*, **59** (14),3451-3. 1999.
9. B. Brenner, L. Wasserman, E. Beery, J. Nordenberg, J. Schechter, H. Gutman, E. Fenig, *Oncol Rep.*, **10** (5),1609-13 (2003).
10. Z. Bolaman, M.H. Koseoglu, S. Demir, H. Atalay, N. Akalin, I. Hatip, D. Aslan, *J Chemother.*, **13** (3),337-9 (2001).
11. P. Bergstrom, A. Johnsson, T. Bergenheim, R. Henriksson, *J Neurooncol.*, **42** (1),13-21 (1999).
12. R.L. Capizzi, W. Oster, *Int J Hematol.*, **72** (4),425-35 (2000).
13. K. Fukunaga, M. Yoshida, N. Nakazono, *Biomed Chromatogr.*, **12** (5),300-3 (1998)
14. P.J. O'Dwyer, J. P. Stevenson, S.W. Johnson. In: Lippert B (ed) *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*. Wiley-VCH, Zurich, pp 29-70 (1999)
15. J.D. Blachley, J. B. Hill, *Ann Intern Med.*, **95**,628-632 (1981)
16. K. Husain, C. Morris, C. Whitworth, G.L. Trammell, L.P. Rybak, S.M. Somani, *Mol Cell Biochem.*,**178**,127-133 (1998).

Summary

Effects of amifostin in prevention of cisplatin induced nephrotoxicity in rats

Dimce Zafirov¹, Jasmina Trojancanec¹, Maja Slaninka-Miceska¹, Krume Jakovski¹, Dragica Zendelovska¹,
Valentina Kolovska², Petar Milosevski¹, Stojmir Petrov¹

¹*Department of preclinical and clinical pharmacology and toxicology,
Medical faculty; "Ss Cyril and Methodius", 50 Divizija b.b., 1000 Skopje, Macedonia.*

²*Department of Clinical Biochemistry Clinical Centre,
Medical faculty; "Ss Cyril and Methodius", 50 Divizija b.b., 1000 Skopje, Macedonia.*

Key words: amifostine, cisplatin, nephrotoxicity, rats.

Amifostine is a relatively new organic cytoprotective drug that is actually a prodrug aimed at reduction of cumulative renal toxicity induced by cisplatin repeated administration. The mechanism of amifostin nephroprotective effects has still not been clarified, but it is considered that this medicine has direct cytoprotective effect on kidney tubuli.

The main aim of this study was to reveal the effect of amifostin in prevention of nephrotoxicity induced experimentally with long-term administration of cisplatin at dose of 2 mg/kg/b.w./per week during a period of 8 weeks.

The results obtained have shown that amifostin, although not completely, but largely reduces nephrotoxicity induced with long-term administration of cisplatin.
