

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 615.277.3.03:616-006.441].015.4

### ФАРМАКОКИНЕТИКА МЕТОТРЕКСАТА У БОЛЬНЫХ С ЛИМФАТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ

Б. Е. Мовшев, А. В. Губкин, Т. К. Корендясева, Н. О. Бородулина, Н. М. Галкина,  
С. К. Кравченко, А. М. Кременецкая, А. У. Магомедова, Е. Е. Звонков, Ю. Ю. Лорие,  
Е. Е. Зыбунова, Е. А. Барях, Н. Г. Чернова, Е. А. Гилязитдинова, Д. С. Марьин,  
Ф. И. Атауллаханов

Гематологический научный центр РАМН, Москва

**Резюме.** Изучена фармакокинетика метотрексата (MTX) у 46 больных (16—75 лет) с диагнозами: первичная лимфома ЦНС (17 больных), диффузная В-крупноклеточная лимфома — нодальная и экстранодальная формы (15), Т-клеточная лимфома (5), лимфогранулематоз (5), другие — 4. Концентрацию MTX в плазме крови измеряли от 10 мин до 100—200 ч после внутривенной инфузии препарата (0,6—8 г/м<sup>2</sup>). Обнаружено увеличение кажущегося объема распределения и уменьшение плазменного и общего клиренса MTX. Кинетика элиминации MTX из крови удовлетворительно описывается дифференциальными уравнениями первого порядка с одним или двумя экспоненциальными членами. В 70 из 85 кинетических исследований эмпирические данные согласуются с модельными представлениями о выведении MTX из крови как единого компартмента. У значительной части больных концентрация MTX в крови через 24 ч превышает уровень, при котором существует реальный риск интоксикации. Меж- и внутрииндивидуальные вариации кинетики MTX у гематологических больных препятствуют прогностическому использованию соответствующих популяционных характеристик. Для индивидуализации дозы MTX и уменьшения побочных эффектов целесообразно предварительное тестирование кинетики препарата.

**Ключевые слова:** лимфатические опухоли, фармакокинетика, метотрексат

**Summary.** Methotrexate pharmacokinetics in patients with lymphatic tumors. B. E. Movshev, A. V. Gubkin, T. K. Korendjaseva, N. O. Borodulina, N. M. Galkina, S. K. Kravchenko, A. M. Kremenetskaya, A. U. Magomedova, E. E. Zvonkov, Yu. Yu. Lorie, E. E. Zybunova, E. A. Baryah, N. G. Chernova, E. A. Gilyazitdinova, D. S. Marjin, F. I. Ataulakhanov. Hematological Research Center, Moscow. The pharmacokinetics of methotrexate (MTX) was studied in 46 patients aged from 16 to 75 years. Patients with primary lymphoma CNS and other lymphatic tumors were treated with high-dose intravenous MTX by 6—8 or 24-h infusion of 600—8000 mg/m<sup>2</sup>. Blood sample were collected from each patient at 10 min to 200 hours after administration. The total plasma MTX concentrations were dose-dependent. The following population parameters were obtained using a one-compartment model (64% kinetic curves):  $CL = 115 \pm 11$  ml/min (inter-individual variability: 61%; intra-individual variability: 53%),  $V_d = 104 \pm 14$  L (110—23%),  $k = 0,133 \pm 0,015$  h<sup>-1</sup> (77—71%). The elimination parameters of two-compartment model (36%) were estimated:  $k_1 = 0,206 \pm 0,039$  h<sup>-1</sup> and  $k_2 = 0,057 \pm 0,028$  h<sup>-1</sup>. Many patients had plasma MTX concentrations above the target toxic concentration ( $C_{48} = 2$  μM). We conclude that individual testing is required rather than an estimation MTX kinetics based only on population characteristic.

**Key words:** methotrexate, pharmacokinetics, lymphatic tumors

Метотрексат (MTX) — синтезированный более полувека назад выраженный антиметаболит — и сегодня остается препаратом 1-й линии в химиотерапии злокачественных опухолей [1—3], гемобластозов [4—6] и лимфопролиферативных заболеваний системы крови [7]. Имеется обширная литература, касающаяся точек приложения, механизма действия, терапевтических и побочных эффектов MTX. В ряде работ более или менее подробно рассматриваются общие вопросы фармакокинетики MTX у людей и животных [8, 9] и его кинетика при различных заболеваниях, в том числе при лейкозах [10, 11], ревматоидном артрите [12], лептоменингеальном карциноматозе [13, 14], псориазе [15] и неходжкинских лимфомах [16].

В последнее десятилетие многие авторы сообщают об эффективности MTX при лимфатических опухолях [17—23]. В настоящее время терапия вы-

сокими дозами MTX является стандартом в лечении первичных лимфатических опухолей центральной нервной системы (ЦНС). MTX включен в программы лечения лимфопролиферативных заболеваний. Однако фармакокинетическое обоснование MTX-терапии отсутствует.

Целью настоящего исследования было изучение фармакокинетики MTX у больных лимфатическими опухолями.

#### Материалы и методы

В исследовании участвовали 46 пациентов со следующими диагнозами: первичная лимфома ЦНС (17 больных), диффузная В-крупноклеточная лимфома — нодальная и экстранодальная формы (15), Т-клеточная лимфома (5), лимфогранулематоз (5), фолликулярная лимфома (2), беркиттопо-

Общая характеристика больных

Больные	Возраст, годы	Диагноз	Стадия заболевания	Альбумин, г/л	Доза МТХ, г	Программа ПХТ	Продолжительность введения, ч
Ал-а	32	ПЛЦНС	III	43	14,0	TioCaTiMed	6
Бо-в	62	ПЛЦНС	III	40	12,0	TioCaTiMed	6
Бр-а	38	ПЛЦНС	IV	38	12,0	TioCaTiMed	6
До-в	51	ПЛЦНС	IV	40	12,0	TioCaTiMed	12
За-н	47	ПЛЦНС	II	40	14,0	TioCaTiMed	6
Ка-н	61	ПЛЦНС	III	41	14,0	TioCaTiMed	6
Ко-в	48	ПЛЦНС	III	43	14,0	TioCaTiMed	6
Ле-а	76	ПЛЦНС	IV	45	1,0	TioCaTiMed	6
Му-а	54	ПЛЦНС	IV	41	7,0	TioCaTiMed	6
На-а	57	ПЛЦНС	IV	38	14,5	TioCaTiMed	6
Ос-в	66	ПЛЦНС	IV	43	14,5	TioCaTiMed	6
Пе-а	52	ПЛЦНС	IV	43	6,1	TioCaTiMed	6
Са-а	33	ПЛЦНС	IV	43	12,8	TioCaTiMed	6
Се-а	45	ПЛЦНС	IV	43	14,5	TioCaTiMed	6
Ск-н	37	ПЛЦНС	IV	43	5,0	TioCaTiMed	6
Ти-в	21	ПЛЦНС	IV	38	7,0	TioCaTiMed	6
Ры-а	46	ПЛЦНС	IV	40	14,5	TioCaTiMed	6
До-в	30	ЛГМ	II	47	15,2	DHAP	8
Жи-а	24	ЛГМ	II	40	10,4	DHAP	8
Ко-а	26	ЛГМ	IV	42	12,0	DHAP	8
Ко-а	26	ЛГМ	IV	24	10,0	DHAP	8
Ма-в	22	ЛГМ	II	43	15,0	DHAP	8
Ан-в	75	ПТ-кл*	IV	44	0,6	NHL-BFM-90	6
Ас-н	29	ПТ-кл	IV	35	1,9	NHL-BFM-90	6
Зи-а	57	Диффузная В-ККЛ	IV	40	2,0	NHL-BFM-90	6
Зу-в	58	Диффузная В-ККЛ	IV	35	3,0	NHL-BFM-90	6
Из-в	19	ПТ-кл	IV	40	3,6	NHL-BFM-90	6
Че-а	24	Диффузная В-ККЛ	IV	45	2,2	NHL-BFM-90	6
Цв-в	23	Диффузная В-ККЛ	III	40	2,0	NHL-BFM-90	6
Бе-я	67	Диффузная В-ККЛ	IV	35	2,0	NHL-BFM-90	6
Чи-в	30	Диффузная В-ККЛ	IV	40	0,6	NHL-BFM-90	6
За-в	55	ПТ-кл	IV	38	1,8	NHL-BFM-90	24
Ма-в	53	Диффузная В-ККЛ	IV	48	1,1	NHL-BFM-90	24
Юд-н	34	ЛМЗ	III	40	1,9	NHL-BFM-90	12
Бе-н	32	Диффузная В-ККЛ	IV	33	8,4	DHAP	6
Га-а	18	ПТ-кл	IV	33	7,5	NHL-BFM-90	6
Гл-в	21	Диффузная В-ККЛ**	IV	58	14,5	DHAP	24
Ов-ко	16	БлЛ**	IV	35	4,0	NHL-BFM-90	24
Та-и	55	Диффузная В-ККЛ	II	47	11,0	NHL-BFM-90	6
Тр-н	45	ФЛ	IV	43	17,3	DHAP	24
Шм-а	41	ФЛ		43	10	DHAP	6
Те-н	35	Диффузная В-ККЛ	IV	40	8	DHAP	6
Ку-а	53	Диффузная В-ККЛ	IV	нд	5	NHL-BFM-90	6
Ку-о	25	Диффузная В-ККЛ	II	нд	5	NHL-BFM-90	6
Ав-а	34	Диффузная В-ККЛ	II	56	6,8	DHAP	12
Ак-н	25	Диффузная В-ККЛ	II	43	14,5	DHAP	12

Примечание. \*Нефрэктомия справа; \*\*Опухолевое поражение обеих почек; в остальных случаях — без признаков почечной недостаточности; ПЛЦНС — первичная лимфома ЦНС; диффузная В-ККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ЛМЗ — лимфома из клеток мантийной зоны; ФЛ — фолликулярная лимфома; ПТ-кл — периферическая Т-клеточная лимфома; ЛГМ — лимфогранулематоз; БлЛ — беркитгоподобная лимфома; нд — нет данных.

добная лимфома (1), лимфома из клеток мантийной зоны (1) (табл. 1). Предшествующая лучевая терапия была проведена у 3 больных с рецидивами лимфогранулематоза.

Основным компонентом полихимиотерапии у всех пациентов был МТХ — Amethopterin (молекулярная масса 454,4). Всем больным с первичной лимфомой ЦНС программа с высокими дозами МТХ применялась как 1-я линия терапии, больным лимфогранулематозом и Т-, В-клеточными лимфомами — как 2-я линия терапии. Препарат

применялся в дозах от 0,6 до 17,3 г (0,6—8 г/м<sup>2</sup>) в виде внутривенных инфузий натриевой соли МТХ ("Ebewe", Австрия). Продолжительность инфузии составляла 6, 8, 12 или 24 ч. В ходе МТХ-терапии контролировали мочеотделение (диурез более 2,5 л в сутки) и рН мочи. Для достижения щелочной реакции мочи накануне, в день лечения и в последующие 2—3 дня больному вводили внутривенно 40 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната и 400—800 мл изотонического раствора натрия хлорида. Кроме того, после инфузии МТХ проводили до-

полнительную гидратацию из расчета 2 л жидкости в сутки (раствор Рингера, 5% раствор глюкозы с добавлением панангина или 20 мл 10% раствора калия хлорида). При разовой дозе МТХ 2 г и выше больные получали фолинат кальция (лейковорин), уменьшающий токсические эффекты МТХ без существенного снижения противоопухолевой активности. Лейковорин вводили через 24 ч после окончания введения МТХ в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> каждые 6 ч. При концентрации МТХ в крови более 1 мкмоль/л сразу после окончания инфузии или более 1 мкмоль/л через 24 ч и более 0,1 мкмоль/л через 48 ч дозу лейковорина увеличивали до 50 мг/м<sup>2</sup> каждые 6 ч до снижения уровня МТХ менее 0,1 мкмоль/л.

Количество курсов, включающих высокие дозы МТХ, у каждого больного варьировало от 1 до 6 (в среднем 3). Интервал между повторными курсами МТХ-терапии составлял не менее 4 нед. Максимальное число введений высоких доз МТХ (6) проведено больным с первичными лимфомами головного мозга. Число введений МТХ больным с другими нозологическими формами колебалось от 1 до 3. Учитывая хорошую проницаемость гематоэнцефалического барьера для МТХ, особенно в больших дозировках, эндолумбально препарат не вводили. Программы, в состав которых входили высокие дозы МТХ: TioCaTiMeD, NHL-BFM-90, программа Хельцера для Т-лимфоblastных лимфом, протокол последовательной высокодозной терапии при аутотрансплантации периферических стволовых клеток крови (ауто-ТПСКК).

Перед назначением высокодозной МТХ-терапии у всех больных проводили мониторинг функции печени (общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, протромбиновый индекс, фибриноген), почек (мочевина и креатинин сыворотки крови, общий анализ мочи, проба Реберга), исследование на вирусы гепатитов В и С. При наличии признаков нарушения функции печени и/или почек дозу МТХ уменьшали либо МТХ не вводили. При наличии у больных стоматита, плеврита или асцита введение МТХ откладывалось до купирования этих осложнений.

В ряде случаев наблюдалось побочное действие МТХ: умеренный стоматит (11 больных), диспепсия в период введения МТХ (6 больных), энтеропатия (3 больных), лихорадка (2 больных), дерматит (1 больной). Связь между первыми признаками осложнений МТХ-терапии и результатами измерения концентрации МТХ в сыворотке крови становилась клинически значимой обычно через 48—

96 ч после окончания инфузии МТХ. У большинства больных побочное действие препарата не проявлялось.

Проведено 85 динамических исследований содержания МТХ в плазме крови, в том числе у 26 больных однократно и у 20 больных от 2 до 5 раз. В большинстве исследований кровь брали через 10 мин после окончания инфузии МТХ и в дальнейшем с увеличивающимися интервалами — обычно до 100—150—200 ч. Число образцов в одном исследовании колебалось от 3 до 14 (медиана 5). Образцы (3 мл крови + 1 мл цитратного антикоагулянта Глюгидра) подвергали центрифугированию для отделения плазмы. Содержание МТХ в аликвоте плазмы (0,5 мл) определяли по методу Freeman [24] с использованием КНСО<sub>3</sub> для нейтрализации трихлоруксусной кислоты и добавлением КМnO<sub>4</sub> для окисления МТХ. Измерения проводились на спектрофлуориметре Shimadzu (Япония) при возбуждении  $\lambda = 370$  нм и эмиссии  $\lambda = 450$  нм. Концентрацию препарата в плазме рассчитывали по калибровочной кривой и выражали в мкмоль/л.

Все фармакокинетические кривые построены с помощью программы Origin (версия 6.0) в линейных координатах "X — время, Y — концентрация". Для параметрического анализа данных применяли аппроксимацию нелинейной функцией вида  $Y = A e^{-k \cdot X}$ .

В большинстве случаев кинетические кривые эффективно аппроксимировались экспоненциальным уравнением:

$$C_t = C_0 e^{-k \cdot t}, \quad (1)$$

где  $C$  — концентрация МТХ в плазме крови, мкмоль/л;  $t$  — время после окончания инфузии, ч;  $k$  — константа элиминации, ч<sup>-1</sup>;  $e$  — основание натуральных логарифмов.

В 7 случаях аппроксимацию выполняли по уравнению:

$$C_t = \Delta + C_0 e^{-k \cdot t}, \quad (2)$$

где  $\Delta$  — величина смещения кинетической кривой по оси ординат.

Обработка данных по уравнениям (1) и (2) обеспечивает удовлетворительную сходимость по двум параметрам:  $C_0$  и  $k$ . Две кривые исключены из рассмотрения как аномальные. По известным формулам [25] вычислены следующие показатели: время полувыведения  $T_{1/2}$  (в ч), общий клиренс  $CL$  (в мл/мин), кажущийся объем распределения  $V_d$  (в л), концентрация МТХ в плазме через 24 и 48 ч (соответственно  $C_{24}$

Таблица 2

Основные параметры фармакокинетики МТХ у обследованных больных ( $\bar{X} \pm m$ )

Группа	Диагноз	Число больных	Количество исследований	Доза, г	$C_0$ , мкмоль/л*	$k$ , ч <sup>-1</sup>	$T_{1/2}$ , ч	$V_d$ , л	$CL$ , л/ч
I	Первичная лимфома ЦНС	17	36	10,9 ± 0,8	1017 ± 253	0,130 ± 0,019	11,8 ± 2,1	195 ± 89	10,4 ± 3,3
II	Лимфогранулематоз	5	5	12,5 ± 1,1	435 ± 144	0,096 ± 0,020	8,5 ± 1,6	114 ± 74	7,5 ± 3,1
IIIa	Т-ККЛ и В-ККЛ	12	22	2,0 ± 0,2	61 ± 19	0,104 ± 0,020	13,5 ± 2,5	178 ± 39	12,4 ± 3,7
IIIб	Т-ККЛ и В-ККЛ	12	18	8,9 ± 0,8	206 ± 60	0,164 ± 0,050	12,5 ± 3,1	140 ± 40	16,7 ± 6,2

Примечание. \*Включены только данные  $t = 0$ , Т-ККЛ — Т-крупноклеточная лимфома, В-ККЛ — В-крупноклеточная лимфома.

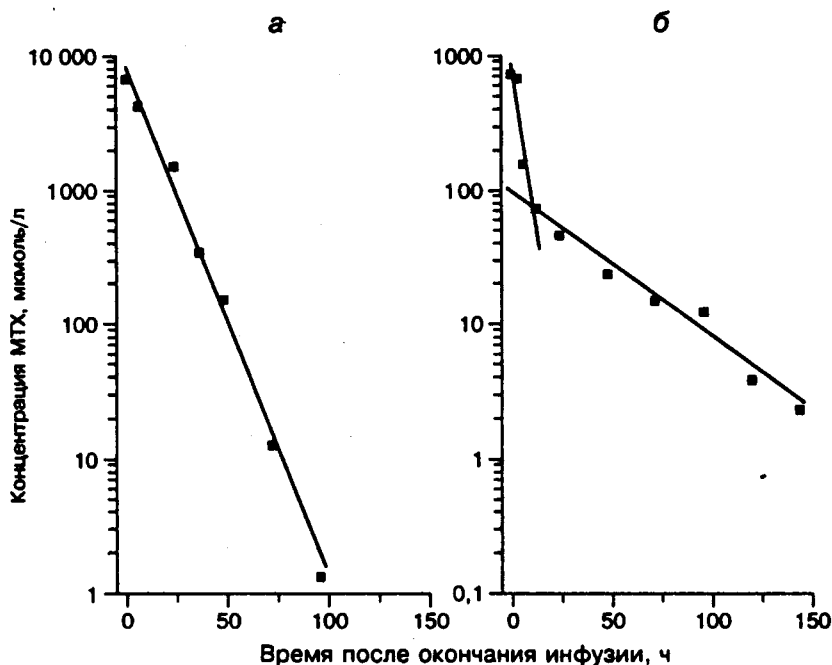


Рис. 1. Типы элиминации МТХ из плазмы крови.

а — тип I (больная Р-на, 46 лет, диагноз — диффузная В-крупноклеточная лимфома); б — тип II (больная К-ва, 26 лет, диагноз — лимфогранулематоз).

и  $C_{48}$ , в мкмоль/л). Кроме того, измеренные величины концентрации МТХ преобразованы в показатель "площадь под кривой" (AUC, в мкмоль/ч · л).

Результаты представлены в виде среднего арифметического значения ( $\bar{x}$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\pm s$ ) или ошибки среднего ( $\pm m$ ). В отношении всех фармакокинетических параметров выполнена проверка на гомогенность дисперсии по тесту Бартлетта. Качество аппроксимации оценивали при помощи критерия  $\chi^2$  и коэффициента детерминации  $R^2$ . Дополнительно учтена связь между параметрами  $C_0$  и  $k$  для кривых с числом точек  $n > 3$ . Значение  $p < 0,05$  принято в качестве порога значимости различий.

### Результаты и обсуждение

Основные характеристики фармакокинетики у больных с различными лимфатическими опухолями (группы I—IIIб) представлены в табл. 2. Обращает на себя внимание значительная вариабельность данных, что, по-видимому, обусловлено различной тяжестью и длительностью заболевания, а также особенностями терапии.

В 34 кинетических исследованиях (число измерений концентрации МТХ в крови не менее 6) выполнена качественная оценка кривых и определен тип элиминации МТХ. К типу I отнесена 21 моноэкспоненциальная кривая, к типу II — 13 биэкспоненциальных кривых (рис. 1). По-видимому, распределение по типу элиминации МТХ зависит не столько от вида заболевания, сколько от его тяжести. Нельзя исключить, что отклонения в характере элиминации МТХ связаны с общим состоянием больного, в первую очередь с функцией почек. В ходе повторных кинетических исследований у

одного и того же пациента тип элиминации может изменяться (3 случая) или оставаться неизменным (4 случая), что также указывает на относительную независимость фармакокинетики МТХ от вида патологического процесса.

В количественном отношении элиминация МТХ определяется в основном наклоном терминальной фазы, а не типом кривой — моно- или биэкспоненциальным. Не обнаружено достоверной связи между типом кинетической кривой и дозой МТХ или начальной концентрацией препарата в плазме. Однако разброс величин  $C_0$  в кинетике типа I почти в 4 раза превосходит разброс в кинетике типа II ( $1284 \pm 557$  и  $736 \pm 154$  мкмоль/л соответственно).

Параметр  $T_{1/2}$  характеризует время, в течение которого масса препарата (или концентрация в неизменяющемся пространстве) уменьшается вдвое. Во всех кинетических исследованиях, выполненных в данной работе, предполагается, что объем плазмы остается постоянным.

Время полувыведения вычисляется по формуле:

$$T_{1/2} = 0,693/k, \quad (3)$$

где  $k$  — константа элиминации, численно равная тангенсу угла наклона кинетической кривой в полударифмической системе координат.

Для анализа взяты все результаты вычислений  $k$  по уравнениям (1) и (2). Время полувыведения МТХ в отдельных кинетических исследованиях подвержено значительным колебаниям (от 1—1,5 до 37—50 ч), однако в среднем величина  $T_{1/2}$  у больных лимфогранулематозом меньше (8,5 ч), чем при другой патологии, и незначимо отличается от величин, определяемых в условиях инфузии МТХ здоровым добровольцам ( $7,4 \pm 0,3$  ч) [27]. В свою очередь показатель  $T_{1/2}$  у больных с первичной лимфомой головного мозга, а также В- и Т-клеточными лимфомами увеличен до 12—13 ч. Отсутствуют значимые различия показателя полувыведения МТХ в повторных кинетических исследованиях у одного и того же пациента.

Элиминация МТХ у всех обследованных закономерно подчиняется экспоненциальному закону — уравнения (1) и (2) — и в 64% случаев соответствует однокамерной математической модели. В каждом отдельно взятом кинетическом исследовании величина  $k$  вполне устойчива и не зависит от его продолжительности. Однако для выборки в целом характерно медленное уменьшение величины  $k$  по мере увеличения продолжительности исследования. По-видимому, параметры элиминации МТХ в популяции отличаются от параметров индивидуальной кинетики. Это явление носит вероятностный характер и становится более отчетливым с увеличением числа обследованных пациентов. По-видимому, у разных пациентов к ведущему

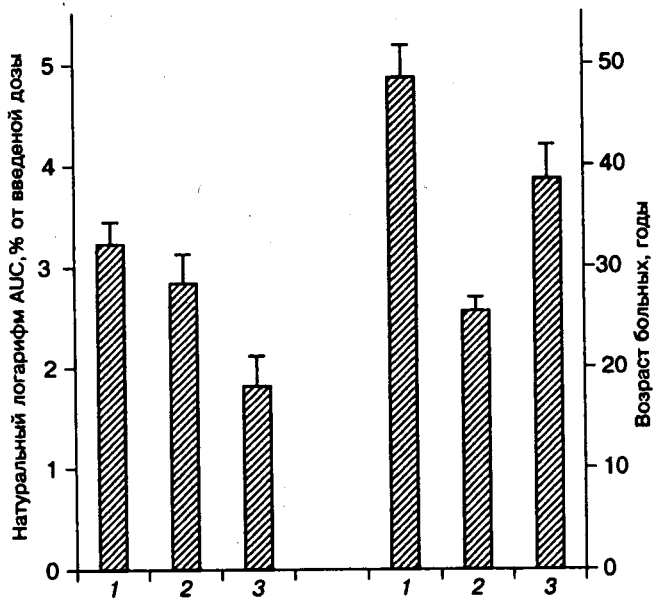


Рис. 2. К анализу действующей дозы МТХ у больных с лимфатическими опухолями.

Здесь и на рис. 5: 1 — первичная лимфома головного мозга; 2 — лимфогранулематоз; 3 — периферическая Т-клеточная и диффузная В-крупноклеточная лимфомы; вертикальные отрезки — стандартная ошибка среднего.

механизму почечной элиминации МТХ может присоединиться дополнительное выведение препарата, которое сильнее проявляется на больших сроках исследования. Такой эффект обнаруживается при сравнении абсолютных величин  $k$  в коротких и продолжительных кинетических исследованиях.

Показатель "площадь под кривой" (AUC, в мкмоль/ч·л) характеризует количество МТХ в циркуляции за определенный промежуток времени. Величина AUC позволяет оценить действующую часть химиопрепарата. Для сравнения взяты кинетические исследования, удовлетворяющие требованию  $t_{\min} = 0$ , и в каждом из них вычислен интеграл площади под кривой согласно уравнению (1) или (2) в диапазоне от 0 до 100 ч. После нормирования на величину дозы и логарифмирования данные сгруппированы по виду заболевания (рис. 2).

Имеется достоверное различие между действующими дозами МТХ у разных групп пациентов. Так, величина AUC у больных с первичной лимфомой головного мозга достоверно больше, чем у больных лимфогранулематозом и другими лимфомами. Однако приписать генез различия факторам патологического процесса нет оснований. Изменения фармакокинетики МТХ у обследованных больных отчасти можно объяснить влиянием возрастных факторов. У пожилых больных — их доля в группе пациентов с первичными лимфо-

мами головного мозга наибольшая по сравнению с другими группами — действующие дозы МТХ оказываются выше. Кроме того, имеется достоверная связь между величиной AUC и дозой МТХ для всех обследованных больных. Степень корреляции несколько больше при расчете по уравнению (2) ( $R^2 = 0,7411$ ), чем по уравнению (1) ( $R^2 = 0,4388$ ).

Концентрация МТХ в плазме в нулевой момент времени ( $C_0$ ) — важная фармакокинетическая характеристика. В нашем исследовании анализировались две величины — измеренная  $C_0$  (изм), представляющая собой результат первого после окончания инфузии определения концентрации МТХ ( $t \approx 0$ ;  $n = 53$ ), и расчетная  $C_0$  (расч), которую получаем путем решения уравнений (1) и (2) для нулевого момента времени ( $n = 83$ ). В целом наблюдается удовлетворительное соответствие между  $C_0$  (изм) и  $C_0$  (расч), однако дисперсия расчетного показателя существенно превышает дисперсию измерений вследствие значительной ошибки  $C_0$  (расч) в тех исследованиях, которые выполнялись только в отдаленные сроки. Обнаружена устойчивая и достоверная тенденция к росту показателя  $C_0$  (изм) с увеличением скорости инфузии ( $R^2 = 0,8805$ ).

После инфузии умеренных и высоких доз МТХ величина  $C_0$  (изм) увеличивается пропорционально введенному количеству (рис. 3). Напротив, при введении сверхвысоких доз (5 г и более) начальная концентрация препарата в плазме заметно не увеличивается, а колеблется около 500 мкмоль/л в интервале  $\pm 13\%$  (логарифмическая шкала). В этих условиях распределение МТХ в плазме можно считать квазистационарным.

Эффект "насыщения" плазмы МТХ представляет наибольший интерес. Можно допустить, что по мере увеличения введенной дозы начальная концентрация МТХ выравнивается автоматически. Например, если концентрация МТХ около

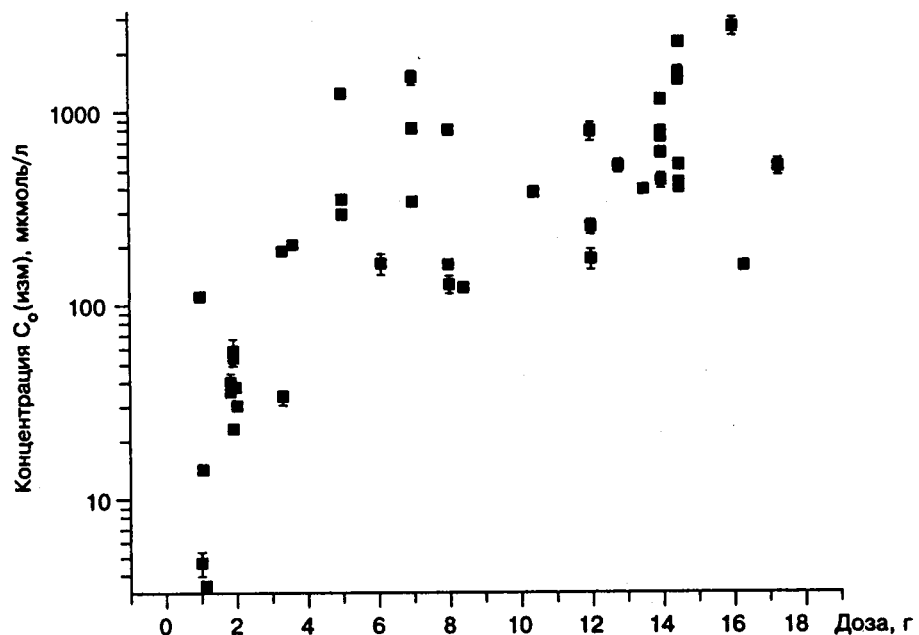


Рис. 3. Концентрация МТХ в плазме непосредственно после окончания инфузии.

Вертикальные отрезки — ошибка среднего.

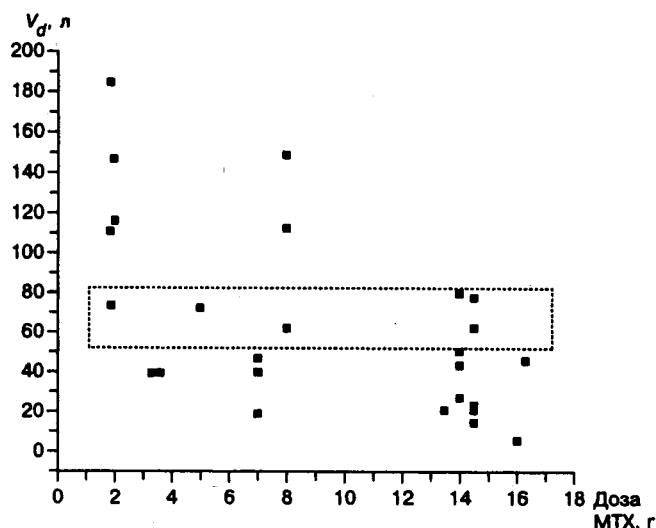


Рис. 4. Объем распределения МТХ у больных в повторных кинетических исследованиях.

По оси ординат — кажущийся объем распределения ( $V_d$ , л) в момент окончания инфузии; пунктиром выделена область ожидаемых значений  $V_d$  соответствующих нормальной массе тела.

500 мкмоль/л является пороговой для фильтрационной функции почек, то по достижении такого порога усиливается фильтрация МТХ. В результате организм ускоренно избавляется от "излишка" препарата. Тем более, что нельзя исключить, что при "насыщающей" концентрации МТХ в плазме усиливается и его переход в ткани.

Величина "кажущегося объема распределения"  $V_d$  численно равна отношению общего количества введенного МТХ ( $U$ , мкМ) к концентрации препарата в крови в момент окончания инфузии ( $C_0$ , мкмоль/л):

$$V_d = U/C_0. \quad (4)$$

Следует подчеркнуть, что расчет  $V_d$  строится на сильных допущениях: длительность инфузии не учитывают, а распределение изучаемого вещества в организме полагают равномерным.

Изменения показателя  $V_d$  у обследованных пациентов свидетельствуют о том, что в условиях патологии оба допущения неверны. Кажущийся объем распределения МТХ зависит от дозы препарата — этот показатель уменьшается с увеличением дозы (рис. 4). Поэтому в значительной части случаев величина  $V_d$  сразу после окончания инфузии МТХ не соответствует ожидаемой: она оказывается либо больше, либо меньше. У некоторых больных, получавших МТХ в дозах до 7 г, зарегистрирован аномально большой кажущийся объем распределения — величина  $V_d$  заметно превышает величину объема тела. Это может быть следствием задержки препарата в тканях и/или усиления его элиминации. По окончании инфузии лишь небольшая часть препарата (около 2%) циркулирует в крови, а обладающее его количество уже не участвует в формировании величины  $V_d$ . Напротив, при инфузии высоких и сверхвысоких доз МТХ кажущийся объем распределения оказывается меньше, чем это допускает масса тела. К моменту окончания инфузии в

крови циркулирует приблизительно 10% введенного препарата.

К сожалению, доля МТХ, элиминированного из организма за время инфузии, не известна. Поэтому нельзя оценить величину задержки МТХ в тканях, которая отнюдь не всегда коррелирует с количеством введенного препарата. Очевидно, на первую фазу фармакокинетики — распределение препарата — сильно влияет гидратация.

Кажущийся объем распределения МТХ испытывает значительный внутри- и межиндивидуальный разброс (табл. 3). В повторных циклах МТХ-терапии у одного и того же пациента показатели  $V_d$  заметно различаются между собой, что указывает на интенсивное перераспределение МТХ в организме. По-видимому, имеют значение колебания проницаемости гистогематических барьеров в зависимости от стадии заболевания и локализации очагов поражения. Этот параметр фармакокинетики может варьировать также вследствие поражения почек. Изменчивость параметра  $V_d$  превышает изменчивость не только других фармакокинетических характеристик, но и тех параметров, которые входят в уравнение (4). Последнее может означать, что изменчивость доз и изменчивость начальных концентраций МТХ у одного пациента — как это ни парадоксально — хотя бы отчасти не зависят друг от друга. Поэтому показатель кажущегося объема распределения не заменяет, а дополняет показатели, на основании которых он вычислен.

Таблица 3  
К анализу начальной концентрации МТХ в плазме ( $C_0$ ) и объема его распределения ( $V_d$ )

Больные	Возраст, годы	Порядковый номер курса	Доза, г	$C_0$ (изм), мкмоль/л	$V_d$ , л	Отклонение от среднего $V_d$ , %
Ал-а	32	2	5	152,8	72,1	22,2
		3	8	285,7	61,7	
		4	16,3	785	45,7	
Ас-н	29	2	1,85	36,8	110,7	46,0
		3	1,9	57	73,4	
		4	1,9	22,7	184,4	
З-ин	47	2	14	713	43,2	33,4
		3	14	611,6	50,4	
		4	14	387	79,7	
И-ов	19	4	3,6	202	39,3	0,2
		5	3,3	186	39,1	
К-ов	48	1	14,5	1543	20,7	13,4
		2	14	1114	27,0	
М-ва	54	3	7	814	18,9	42,3
		4	7	331	46,6	
О-ов	66	3	14,5	514	62,1	11,0
		4	14,5	412	77,5	
Р-на	46	7	14,5	2240	14,2	45,6
		9	16	6600	5,3	
С-ва	45	4	14,5	1444	22,1	1,6
		6	14,5	1400	22,8	
Т-ин	35	5	8	156,6	112,5	13,9
		8	8	118,4	148,8	
Т-ев	21	5	7	385	40,0	31,6
		6	13,5	1431	20,8	
Ц-ов	23	3	2	38	115,9	11,8
		4	2	30	146,8	

Количественную оценку элиминации препарата дает величина клиренса ( $CL$ ) — объем крови, очищаемый от препарата за единицу времени (размерность: объем/время). Клиренс характеризует суммарную эффективность почек и печени, обеспечивающих выведение МТХ. Уменьшение клиренса свидетельствует о нарушении экскреторной функции и о накоплении МТХ в организме. Величину клиренса МТХ рассчитываем по формуле:

$$CL = k V_d \quad (5)$$

где  $V_d$  — объем распределения, вычисляемый по уравнению (4);  $k$  — константа элиминации из уравнений (1) и (2).

В нашей работе зарегистрированы значительные колебания общего клиренса МТХ. В 6 случаях из 74 величина клиренса оказалась больше скорости кровотока в магистральных сосудах, что явно указывает на погрешности анализа. Очевидно, источником ошибки является неправильное определение параметров  $k$  и  $V_d$ . Действительно, в 4 кинетических исследованиях зарегистрирована необычно большая константа элиминации ( $k = 0,23—0,91$ ), в 2 — неправдоподобно большой кажущийся объем распределения ( $V_d = 2,0—2,3 \cdot 10^3$  л). Поскольку оба параметра условно независимы, выявленные случаи аномалии в большей степени обусловлены процессами распределения МТХ и в меньшей степени — выведением препарата. Аномально большой клиренс наблюдался при первичной лимфоме головного мозга (1 больной), беркитоподобной лимфоме (1), Т-клеточной лимфоме (1) и при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (1), аномальный объем распределения — при лимфогранулематозе (1) и первичной лимфоме головного мозга (1). Все аномалии зарегистрированы в ходе 2—4-го кинетического исследования.

После исключения аномальных значений величина общего клиренса у обследованных больных составляет в среднем  $115 \pm 11$  мл/мин, что сравнимо с данными других авторов: у больных с опухолевыми поражениями ЦНС —  $26—184$  мл/мин  $\cdot$  м<sup>2</sup> [14], у больных с солидными опухолями —  $85,5 \pm 6,8$  мл/мин  $\cdot$  м<sup>2</sup>, у больных с локализацией рака в области головы и шеи —  $119 \pm 49$  мл/мин [26].

По данным литературы, концентрация МТХ в плазме и риск интоксикации связаны корреляционным отношением. Прогностически значимым показателем токсичности МТХ считают его уровень в плазме через 24 и 48 ч после окончания инфузии. Принято, что концентрации  $C_{24} > 10$  мкмоль/л и  $C_{48} > 2$  мкмоль/л соответствуют более высокой степени риска [27]. Следует подчеркнуть вероятностный характер связи между риском МТХ-интоксикации и концентрацией препарата.

В 82 кинетических исследованиях по пороговым значениям концентрации МТХ в плазме оценивалась вероятность риска интоксикации. Для каждого пациента вычислены значения  $C_{24}$  и  $C_{48}$  по уравнениям (1) и (2), после чего для каждой группы больных вычислена доля тех, у кого концентрация МТХ превышает пороговый уровень (рис. 5). Как видно на рис. 5, у значительной части больных

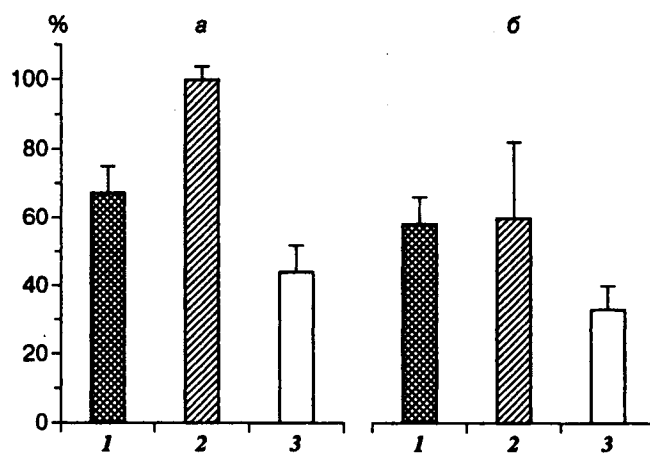


Рис. 5. Риск МТХ-интоксикации через 24 ч (а) и 48 ч (б) после инфузии препарата.

По оси ординат — процент случаев, в которых превышен пороговый уровень концентрации МТХ в плазме крови.

имеется риск МТХ-интоксикации. Через 24 ч после инфузии в плазме у всех больных лимфогранулематозом и у 2/3 больных с первичной лимфомой головного мозга зарегистрирована концентрация препарата выше порогового уровня. Однако достоверное различие зарегистрировано только у больных лимфогранулематозом. Через 48 ч после инфузии потенциальный риск МТХ-интоксикации снижается, но все еще остается значимым у многих обследованных больных. Эти результаты согласуются с анализом кинетических параметров элиминации МТХ. В общем случае превышение порогового уровня концентрации МТХ в плазме следует рассматривать как прогностически неблагоприятный показатель токсичности химиотерапии.

Вопрос об оптимальном времени действия МТХ в организме человека до сих пор не разрешен. Из общих соображений кажется ясным, что действие препарата на 1 клетку определяется интервалом времени от момента его проникновения внутрь клетки до момента ее вступления в митоз. После блокады митоза МТХ на клетку не действует. Но в реальных условиях выведение препарата из организма растягивается до 100 ч и более, особенно при нарушении функции почек. Поэтому определение концентраций  $C_{24}$  и/или  $C_{48}$  может дать дополнительную информацию о вероятности возникновения побочных эффектов МТХ.

Как известно, первичные лимфомы ЦНС составляют около 12% от всех экстрадуральных лимфатических опухолей [21, 22]. За последние десятилетия частота этого заболевания существенно возросла и, по данным американских онкологов, достигла 7,5 случая на 1 000 000 населения в год [23]. Эффективность применения высоких доз МТХ при этих видах патологии может сильно зависеть от того, насколько быстро, полно и точно удастся контролировать его концентрацию в биологических жидкостях, прежде всего в плазме крови.

Проведенные исследования показывают, что так называемые популяционные фармакокинетические параметры, полученные даже в относитель-



но однородных группах больных, малопригодны для ведения конкретного пациента. Более обоснованным представляется анализ изменений фармакокинетики в повторных курсах МТХ-терапии у одного и того же больного, а при отсутствии таких данных — учет результатов предварительного тест-дозирования. Для этого все шире применяют болюсное введение небольшого количества МТХ с последующим определением индивидуальных кинетических параметров распределения и элиминации МТХ [28, 29]. На основе тест-дозирования возможно индивидуализировать выбор дозы и режима МТХ-терапии.

### Выводы

1. Фармакокинетика МТХ у обследованных больных характеризуется различными отклонениями большинства параметров. В ранние сроки после инфузии имеет место нелинейная зависимость начальной концентрации МТХ в плазме от введенной дозы (эффект "насыщения"). Наблюдаются искажения показателя кажущегося объема распределения. В терминальной фазе элиминации во многих случаях регистрируется замедление выведения МТХ из крови, снижение общего клиренса.

2. Кинетика элиминации МТХ из крови удовлетворительно описывается дифференциальными уравнениями 1-го порядка с одним или двумя экспоненциальными членами. В большинстве проведенных кинетических исследований эмпирические данные хорошо согласуются с модельными представлениями, справедливыми для однокамерной модели, т. е. с элиминацией МТХ из крови как единого компартмента. В некоторых случаях на кинетику МТХ влияет дозировка и продолжительность инфузии, однако и при этом использование двухкамерной модели не улучшает качество анализа. Такая модель, принимаемая без должной критики в некоторых публикациях, представляется, на наш взгляд, излишней в клиническом изучении кинетики МТХ.

3. Значительные межиндивидуальные и внутрииндивидуальные вариации фармакокинетики у гематологических больных делают ненадежными популяционные характеристики кинетики МТХ. Для индивидуализации дозы МТХ и прогноза побочных эффектов целесообразно ориентироваться на изменения фармакокинетики в повторных курсах у одного и того же пациента или применять предварительное тест-дозирование. Поскольку у многих больных концентрация МТХ в крови длительное время соответствует высокому риску интоксикации, такой прием позволит снизить опасность неблагоприятных последствий МТХ-терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирская Е. Б. Кинетическая тактика противоопухолевой терапии // *Вопр. гематол./онкол. и иммунопатол. в педиатр.* — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 7—11.
2. Heideman R. L., Cole D. E., Balis F. et al. Phase I and pharmacokinetic evaluation of thiotepa in the cerebrospinal fluid and plasma of pediatric patients: evidence for dose-dependent plasma clearance of thiotepa // *Cancer Res.* — 1989. — Vol. 49, N 3. — P. 736—741.

3. Louwerens M., Smorenburg C., Sparreboom A. et al. Phase I pharmacokinetic and sequence finding study of the combination of docetaxel and methotrexate in patients with solid tumours // *Eur. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 38, N 4. — P. 497—504.
4. Лорие Ю. И. Лекарственная терапия гемобластозов // *Химиотерапия злокачественных опухолей.* — М.: Медицина; 1977. — С. 210—234.
5. Маякова С. А., Балакирев С. А., Гаврилова И. Е. и др. Применение высоких доз метотрексата в программном лечении острого лимфобластного лейкоза у детей // *Гематол. и трансфузиол.* — 1985. — Т. 30, № 7. — С. 12—15.
6. Gokbuget N., Hoelzer D. High-dose methotrexate in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia // *Ann. Hematol.* — 1996. — Vol. 72, N 4. — P. 194—201.
7. Skarin A. T., Zuckerman K. S., Pitman S. W. et al. High-dose methotrexate with folinic acid in the treatment of advanced non-Hodgkin's lymphoma including CNS involvement // *Blood.* — 1977. — Vol. 50, N 6. — P. 1039—1047.
8. Huennekens F. M. The methotrexate story: a paradigm for development of cancer chemotherapeutic agents // *Adv. Enzyme Regul.* — 1994. — Vol. 34. — P. 397—419.
9. Zaharko D. S., Dedrick R. L. Pharmacokinetics of methotrexate in animals and man // *Folate Antagonists as Therapeutic Agents* / Eds F. M. Sirotnak et al. — Orlando: Academic Press; 1984. — P. 97—131.
10. Balis F. M., Savitch J. L., Bleyer W. A. et al. Remission induction of meningeal leukemia with high-dose intravenous methotrexate // *J. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 3, N 4. — P. 485—489.
11. Morse M., Savitch J., Balis F. et al. Altered central nervous system pharmacology of methotrexate in childhood leukemia: another sign of meningeal relapse // *J. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 3, N 1. — P. 19—24.
12. Bressolle F., Bologna C., Kinowski J. M. et al. Total and free methotrexate pharmacokinetics in elderly patients with rheumatoid arthritis. A comparison with young patients // *J. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 24, N 10. — P. 1903—1909.
13. Glantz M. J., Cole B. F., Recht L. et al. High-dose intravenous methotrexate for patients with non-leukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16, N 4. — P. 1561—1567.
14. Tetef M. L., Margolin K. A., Doroshow J. H. et al. Pharmacokinetics and toxicity of high-dose intravenous methotrexate in the treatment of leptomeningeal carcinomatosis // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 46, N 1. — P. 19—26.
15. Chladek J., Martinkova J., Simkova M. et al. Pharmacokinetics of low doses of methotrexate in patients with psoriasis over the early period of treatment // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 53, N 6. — P. 437—444.
16. Ettinger L. J., Chervinsky D. S., Freeman A. I., Creaven P. J. Pharmacokinetics of methotrexate following intravenous and intraventricular administration in acute lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma // *Cancer.* — 1982. — Vol. 50, N 9. — P. 1676—1682.
17. Blay J.-Y., Conroy T., Chevreau C. et al. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16, N 3. — P. 864—871.
18. Boiardi A., Silvani A., Pozzi A. et al. Chemotherapy is effective as early treatment for primary central nervous system lymphoma // *J. Neurol.* — 1999. — Vol. 246, N 1. — P. 31—37.
19. Calderoni A., Aebi S. Combination chemotherapy with high-dose methotrexate and cytarabine with or without



- brain irradiation for primary central nervous system lymphomas // *J. Neurooncol.* — 2002. — Vol. 59, N 3. — P. 227—230.
20. *Guha-Takurta N., Damek D., Pollack C.* et al. Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma: response to therapy and quality of life of patients // *J. Neurooncol.* — 1999. — Vol. 43, N 3. — P. 259—268.
  21. *Hochberg F. H., Miller D. C.* Primary central nervous system lymphoma // *J. Neurosurg.* — 1988. — Vol. 68. — P. 835—853.
  22. *Jellinger K. A., Paulus W.* Primary central nervous system lymphomas — new pathological developments // *J. Neurooncol.* — 1995. — Vol. 24, N 1. — P. 33—36.
  23. *Miller D. C., Hochberg F. H., Harris N. L.* et al. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958—1998 // *Cancer.* — 1998. — Vol. 74. — P. 1383—1397.
  24. *Freeman M. V.* A fluorometric method for the measurement of 4-amino-10-methyl pteroilglutamic acid (amethopterin) in plasma // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1957. — Vol. 120, N 1. — P. 1—8.
  25. *Сергиенко В. И., Бондарева И. Б.* Математическая статистика в клинических исследованиях. — М.: ГЭОТАР-МЕД; 2001.
  26. *Monjanel-Mouterde S., Lafforgue P., Blanc A.* et al. Bayesian calculation of methotrexate clearance after low dose intramuscular administration in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 25, N 7. — P. 1276—1281.
  27. *Widemann B. C., Sung E., Anderson L.* et al. Pharmacokinetics and metabolism of the methotrexate metabolite 2,4-diamino-N(10)-methylpterotic acid // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2000. — Vol. 294. — P. 894—901.
  28. *Bore P., Bruno R., Lena N.* et al. Methotrexate and 7-hydroxy-methotrexate pharmacokinetics following intravenous bolus administration and high-dose infusion of methotrexate // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* — 1987. — Vol. 23. — P. 1385—1390.
  29. *Iliadis A., Bachir-Raho M., Bruno R., Favre R.* Bayesian estimation and prediction of clearance in high-dose MTX infusion // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* — 1985. — Vol. 13. — P. 101—115.