

Популяционная фармакокинетика препарата метотрексат. Клинический мониторинг при лечении острого лимфобластного лейкоза и лимфом у детей

А.С. Сингин

Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Успех химиотерапии злокачественных новообразований с применением препаратов, отличающихся узким терапевтическим коридором и высокой токсичностью, во многом зависит от точного выбора режима дозирования. Выбор оптимальных режимов дозирования очень важен для препаратов, у которых зона положительного эффекта расположена в непосредственной близости от зоны риска. В этих случаях применение средних доз препарата может приводить к непредсказуемым последствиям. В связи с выше сказанным оптимальная химиотерапия рака предполагает тщательный подбор режима дозирования для каждого конкретного пациента. К сожалению, подобный подход в химиотерапии рака до настоящего времени не разработан ни в России, ни за рубежом. Одной из главных причин является отсутствие четкого описания соотношения между концентрацией препарата в крови (максимальной концентрацией или площадью под фармакокинетической кривой) и наблюдаемым фармакологическим эффектом и/или токсичностью препарата, то есть ФК/ФД модели, которую можно было бы использовать для индивидуализации. Кроме того, эффект противоопухолевых препаратов проявляется через достаточно длительное время, что в свою очередь затрудняет интерпретацию данных терапевтического лекарственного мониторинга.

Однако, в тех случаях, когда эффект может быть оценен достаточно быстро, например, в антибактериальной терапии, при использовании сердечно-сосудистых и психотропных препаратов клинический мониторинг проводится достаточно успешно. Это стало возможным благодаря появлению новых подходов к моделированию фармакокинетических процессов, протекающих в организме человека, и методов количественного анализа ФК/ФД данных, содержащих крайне ограниченное число измерений у каждого пациента. В результате этих подходов в Южно-Калифорнийском Университете профессором Джеллиффом и сотрудниками его лаборатории был разработан пакет программ USC*PACK. В состав пакета входят программы для параметрического (IT2B) и непараметрического (NPEM) популяционного моделирования, которые на основании результатов ФК/ФД исследований позволяют рассчитать совместные и маргинальные плотности вероятности распределения (joint and marginal probability density functions) значений параметров выбранной модели, а также их статистические характеристики (среднее значение, медиану, квантили, асимметрию и эксцесс, показатели дисперсии, коэффициенты вариации и др.).

Полученные популяционные распределения параметров ФК модели лекарственного препарата и их статистические моменты могут быть введены в программу

моделирования на основе байесовского подхода (MB программа), имеющуюся в составе пакета USC*PACK, и использованы для расчета индивидуальных значений ФК параметров и планирования индивидуальных режимов дозирования пациента. В дальнейшем, назначенная терапия может корректироваться по мере получения новых данных у этого пациента. Это особенно важно для пациентов, у которых наблюдается быстрые изменения массы тела или неустойчивая функция почек. Применяемый метод оценки клиренса креатинина позволяет учитывать возможную нестабильность клиренса креатинина у каждого пациента, что особенно важно для оптимизации дозирования таких препаратов, как метотрексат, преимущественно выводимых почечным путем.

Кроме того, такие вероятностные распределения позволяют выявить в исследуемой популяции пациентов подгруппы, значительно отличающиеся по значениям ФК и ФД параметров. Идентификация индивидуальных значений ФК параметров конкретного пациента после предварительного введения заведомо нетоксичной дозы и определения 1-2 концентраций препарата в сыворотке крови позволяет определить, к какой субпопуляции может быть отнесен пациент. В этот момент могут быть обнаружены, например, так называемые «медленные» и «быстрые» метаболизеры.

В отличие от традиционно применяемых методов,

расчеты с помощью программы USC*PACK для определения оптимального режима дозирования не требуют выполнения обязательного условия достижения стационарного равновесия распределения препарата к моменту взятия проб крови. Это позволяет проводить измерения концентрации препарата на самых ранних этапах терапии, учитывать реальные колебания концентрации препарата в интервале дозирования при дозировании неравными дозами через неравные промежутки времени.

На основе имеющихся данных ТЛМ пациента программа рассчитывает индивидуальные кривые изменения концентрации препарата во времени и соответствующие им величины площади под фармакокинетической кривой (AUC), которые можно соотнести с данными об индивидуальной ФД (эффект, токсичность). Это позволяет выбрать индивидуальную терапевтическую цель, чтобы избежать чрезмерную токсичность и повысить эффективность проводимой терапии. Таким образом, происходит переход от концепции «средних терапевтических доз и режимов дозирования» к индивидуализации терапии на основе ФК/ФД моделирования.

В настоящем исследовании была предпринята попытка применения методов популяционной фармакокинетики для описания фармакокинетических процессов и сопутствующих им фармакодинамических показателей препарата метотрексат, широко применяющегося при лечении острого лимфобластного лейкоза и злокачественных лимфом у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фармакокинетические исследования метотрексата в клинике были проведены у 25 пациентов в режиме 24-часовой (лимфомы) или 36-часовой (острый лимфобластный лейкоз) инфузии.

Концентрация препарата в сыворотке крови определялась хроматографически.

Расчет фармакокинетических параметров линейной двухкамерной модели, выбранной для описания поведения метотрексата в организме, их статистическая обработка осуществлялись с применением программы USC*PACK.

В настоящем исследовании для получения средних популяционных и индивидуальных значений фармакокинетических параметров применялась программа NPEM (Nonparametric Expectation Maximization), входящая в состав пакета программ USC*PACK. Эта программа на основании имеющихся данных о концентрации препарата (хотя бы 1-2 измерения у пациента в любые, но лучше, в так называемые, «оптимальные» моменты времени), используя алгоритм максимального правдоподобия и байесовский подход, рассчитывает фармакокинетические параметры для каждого пациента изучаемой популяции и оценивает популяционные плотности распределения вероятностей этих пара-

метров для совокупности всех включенных в исследование пациентов. Таким образом создается популяционная ФК/ФД модель для препарата.

В программе USC*PACK критерием качества приближения в процедуре идентификации индивидуальных фармакокинетических параметров конкретного пациента по имеющимся измерениям концентрации препарата у него в крови является Байесовская объективная функция (Bayesian Objective Function – BOF), рассчитываемая по формуле:

$$BOF = \sum_{i=1}^n \frac{(C_{obs} - C_{mod})^2}{SD_{C_{obs}}^2} + \sum_{j=1}^m \frac{(P_{pop} - P_{mod})^2}{SD_{P_{pop}}^2},$$

где

C_{obs} – измеренные значения концентрации препарата,

C_{mod} – концентрация препарата, рассчитанная по модели,

SD – стандартное отклонение,

P_{pop} – популяционные значения параметров модели,

P_{mod} – индивидуальные значения параметров модели,

n – число имеющихся измерений, m – число идентифицируемых параметров модели.

Выбранная для описания фармакокинетики метотрексата модель включает следующие параметры:

VFC – кажущийся объем распределения центральной камеры в литрах/кг массы тела пациента,

K_{CP} , K_{PC} – константы скоростей обмена между центральной и периферической камерами, $ч^{-1}$,

Kel – константа скорости выведения препарата из кровяного русла, $ч^{-1}$, рассчитываемая по уравнению: $Kel = K_{inter} + K_{slope} \times CCr$, где

K_{slope} – дескриптор, связывающий скорость выведения почечным путем и клиренс креатинина CCr , [$ч \cdot ед. CCr$] $^{-1}$,

K_{inter} – константа скорости выведения препарата непочечными путями, $ч^{-1}$.

Программа также рассчитывает следующие фармакокинетические параметры:

$T_{1/2}\alpha$ – период полураспределения препарата по органам и тканям, $ч$,

$T_{1/2}\beta$ – период полувыведения препарата, $ч$,

AUC_c – площадь под фармакокинетической кривой в центральной камере, $мкг \cdot ч / мл$,

AUC_p – площадь под фармакокинетической кривой в периферической камере, $мкг \cdot ч / кг$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Индивидуальные фармакокинетические параметры для каждого пациента были рассчитаны методом непараметрического моделирования с применением алгоритма максимального правдоподобия. Полученные значения характеризуются значительной (более 35%) межиндивидуальной вариабельностью.

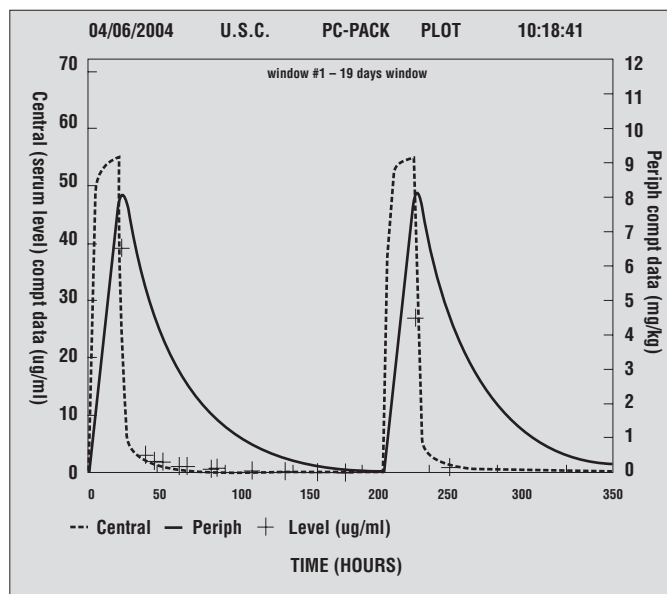


Рис. 1. Индивидуальные фармакокинетические кривые изменения концентрации метотрексата в сыворотке крови пациента №2 (пунктирная – центральная камера, сплошная – периферическая камера), полученные с применением моделирования на основе байесовского подхода. Крестиками обозначены реально определенные в ходе ТЛМ концентрации метотрексата в сыворотке крови.

Рисунок 1 демонстрирует индивидуальные фармакокинетические кривые пациента №2 (два курса терапии, 24-часовая инфузия), рассчитанные программой USC*PACK по 14 имеющимся измерениям концентрации метотрексата в крови этого пациента. Видно, что на основе выбранной двухкамерной модели и полученных популяционных значений ее параметров удастся достаточно точно описать имеющиеся измерения концентрации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bischoff K.B., Dedrick R.L., Zaharko D.S., et al «Methotrexate pharmacokinetics» // J Pharm Sci 60: 1128-1133, 1971.
2. Huffman D.H., et al «Pharmacokinetics of methotrexate» // Clin Pharmacol Ther 1973, 14:572.
3. Jelliffe RW, Schumitzky A, and Van Guilder M: User Manual for Version 10.7 of the USC*PACK Collection of PC Programs. USC, 1996.
4. Lutz R.J., Dedrick R.L., et al «The kinetics of methotrexate distribution in spontaneous canine lymphosarcoma» // J Pharmacokin Biopharm 3: 77-97, 1975.
5. Pratt CB, et al «Response, toxicity and pharmacokinetics of high-dose methotrexate (NSC-740) with citrovorum factor (NSC-3500) rescue for children with osteosarcoma and other malignant tumors» // Cancer Chemother Rep 6:13-18, 1975.
6. Stoller RG, et al «Pharmacokinetics of high-dose methotrexate (NSC-740)» // Cancer Chemother Rep 6:19-24, 1975.
7. Zaharko D.S., Dedrick R.L., Bischoff K.B., et al «Methotrexate tissue distribution: Prediction by a mathematical model» // J Natl Cancer Inst 46: 775-784, 1971.

Особый случай – пациент №12, у которого значение кажущегося объема распределения было значительно (в 2,5 раза) меньше соответствующего среднего значения, а скорость выведения препарата была ниже среднего популяционного значения. Вследствие этих индивидуальных фармакокинетических особенностей, на 48 ч с момента начала инфузии концентрация метотрексата составляла 2,20 мкМ/л, в то время как безопасная концентрация к этому моменту времени должна составлять 0,02 мкМ/л. Для предотвращения необратимой токсичности этому пациенту вводилась соответствующая доза лейковорина (антидот), из расчета 30 мг/м² каждые 6 ч в течение первых суток, затем определялась концентрация метотрексата на 72 ч, которая составила всего 0,05 мкМ/л. Далее лейковорин вводился в дозе 15 мг/м² также каждые 6 ч еще в течение суток.

На протяжении последних 7 лет нами осуществлен клинический мониторинг метотрексата примерно у 1000 пациентов. Анализ полученных результатов показывает, что у 20% пациентов наблюдаются аномально высокие концентрации препарата, из них у 6% – чрезвычайно высокие (1,5-2,5 мкМ/л). Вследствие этого, основной вывод заключается в том, что лечение острого лимфобластного лейкоза и лимфом у детей должно проводиться только под тщательным контролем ТЛМ, поскольку группа риска достаточно велика и составляет около 20%.

Современные методы хроматографического анализа метотрексата и его метаболита – 7-гидроксиметотрексата в сыворотке крови, ТЛМ с последующим применением популяционного моделирования: непараметрического метода максимального правдоподобия и байесовского подхода, реализованных в виде программ (п/п USC*PACK) для анализа ФК данных, позволяют проводить лечение индивидуально и повысить его безопасность.