

Популяционное моделирование фармакокинетики высоких доз метотрексата у пациентов с остеосаркомой

А.С. Сингин¹, И.Б. Бондарева²

¹ – Российский онкологический научный центр имени Н.Н.Блохина РАМН, Москва

² – НИИ физико-химической медицины МЗ РФ, Москва

Химиотерапия злокачественных новообразований является в настоящее время одним из наиболее важных методов лечения. При системных заболеваниях, таких как лейкозы и лимфомы, она, по существу, оказывается единственным способом лечения онкологических больных. Однако противоопухолевые препараты отличаются низким терапевтическим индексом, и поэтому риск тяжелой токсичности, вплоть до необратимой с летальным исходом, очень высок. Одним из наиболее эффективных и широко применяемых препаратов для лечения больных с этими локализациями является метотрексат. Высокоэффективным метотрексат является и при применении его в высоких дозах (до 20 г на пациента) при лечении остеосарком. Введение высоких доз метотрексата стало возможным с открытием его «антидота» – лейковорина, который быстро замещает метотрексат из клеток, предотвращая необратимую токсичность, приводящую к летальному исходу. Метотрексат является первым препаратом, применяемым в химиотерапии, для которого были разработаны схемы терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ). Обычная рутинная процедура ТЛМ метотрексата предполагает определение его концентрации в крови пациента через 8-12 или даже 48 ч после начала инфузии с целью определения величины дозы лейковорина для последующего введения, если наблюдаемые концентрации метотрексата превосходят эмпирически установленные критические значения. В ходе анализа данных ТЛМ метотрексата при лечении лейкозов и лимфом у 500 детей нами было обнаружено, что примерно у 10% пациентов через 48 ч после начала инфузии уровни метотрексата в сыворотке крови оказались чрезвычайно высокими, лежащими в так называемом «токсическом» диапазоне. На основании этого можно сделать вывод, что лечение «средними» дозами без контроля ТЛМ представляет собой высокую опасность, вплоть до летального исхода, и необходимы новые подходы в лечении онкологических больных, целью которых является оптимизация схем и режимов дозирования для каждого больного. К сожалению, в настоящее время задачи клинического мониторинга метотрексата по-прежнему ограничиваются вопросами безопасности проводимой терапии и выявлением пациентов с высоким риском токсичности. Тем не менее, в ходе различных исследований была замечена зависимость результатов лечения от создаваемых в крови концентраций метотрексата, хотя точный характер такой зависимости и не был установлен. Кроме того, концентрации метотрексата, измеряемые в ходе ТЛМ через 8-48 часов после начала инфузии, содержат недостаточно информации для идентификации индивидуальных значений фармакокинетических параметров и оптимизации химиотерапии. Таким образом, несмотря на более чем 30-летний опыт применения метотрексата в клинической практике, многие вопросы его фармакокинетики и фармакодинамики еще нуждаются в дополнительном изучении.

ВВЕДЕНИЕ. ФАРМАКОКИНЕТИКА ВЫСОКИХ ДОЗ МЕТОТРЕКСАТА [6, 7, 9, 10, 15]

После внутривенного введения начальный кажущийся объем распределения метотрексата приблизительно оценивается как 18% массы тела пациента (0,18 л/кг), а стационарный объем распределения препарата приблизительно оценивается как 40-80% массы тела, в диапазоне концентраций 0,5-50 мг/л. Около 50% метотрексата связывается протеинами плазмы, преимущественно альбумином. После введения высоких доз метотрексата его распределение в плевральную или асцитную жидкости может существенно изменить поведение препарата в организме. Через 6 часов после инфузии высокой дозы препарата концентрация метотрексата в плевральной жидкости обычно выше,

чем соответствующие сывороточные концентрации. Эти данные согласуются с наблюдениями, что пациенты с асцитом или плевральным выпотом имеют более высокий риск токсичности при получении высоких доз метотрексата из-за поддерживающейся длительное время сывороточной концентрации препарата. Максимальные концентрации метотрексата в плевральном выпоте или асцитической жидкости обычно составляют порядка 10% от максимальных сывороточных концентраций, но они снижаются медленнее, достигая соотношения плевральная жидкость:сыворотка приблизительно равного десяти. Влияние, так называемого, «третьего пространства» — распределения значительно сказывается при введении высоких доз метотрексата (> 250 мг/м²). Риск цитотоксичности при этом значительно возрастает. Хотя влияние «третьего простран-

ства» на процесс снижения сывороточных концентраций может не проявляться явно вплоть до 24-30 часов после введения дозы, сывороточные концентрации к этому моменту могут оставаться на уровне, в 100 раз превышающем минимально необходимый для терапевтического эффекта.

После внутривенного введения высоких доз метотрексата (> 100 мг/кг) сывороточные концентрации создаются в диапазоне 50 – 500 мг/л. На этих концентрациях процесс активного транспорта насыщается, и пассивная диффузия становится основным способом установления высоких внутриклеточных концентраций препарата, необходимых для достижения терапевтического эффекта

Выведение неизмененного метотрексата почками является основным путем элиминации препарата наряду с метаболизмом. После 6-часовой внутривенной инфузии высоких доз метотрексата более 40% введенной дозы обнаруживаются в неизмененном виде в моче в течение 6 часов и порядка 90% – в течение 24 часов. Обычно кривые снижения концентрации препарата в крови после в/в инфузии хорошо описываются двумя экспонентами. У пациентов с нормальной почечной функцией среднее время полураспределения оценивается как 1,5 – 3,5 часов, а среднее время полувыведения порядка 8-15 часов. В диапазоне вводимых доз 50-200 мг/кг зависимость фармакокинетики от дозы не наблюдалась. У пациентов с нарушениями функции почек период полувыведения препарата хорошо коррелирует с клиренсом креатинина. Было показано, что период полувыведения препарата, относящийся к терминальной фазе, коррелирует с токсичностью.

Известны различные критерии, позволяющие выявить пациентов с высоким риском токсичности по данным ТЛМ метотрексата и различные стратегии расчета режима дозирования лейковорина [5, 7, 8, 13, 16-18]. Их можно обобщенно представить следующим образом: измерение концентрации метотрексата в крови в определенные моменты времени (например, 24, 48 или 72 часа) и назначение определенных доз лейковорина в соответствии с полученными измерениями; оценка скорости выведения метотрексата для прогнозирования продолжительности получения пациентом лейковорина. Это особенно важно для пациентов с высоким риском токсичности, поскольку токсичность может стать необратимой, если адекватные дозы лейковорина будут введены позднее 42-48 часов после получения метотрексата. Дозы лейковорина и длительность их получения должны быть увеличены пациентам со сниженными значениями клиренса метотрексата и относительно высокими значениями сывороточных концентраций.

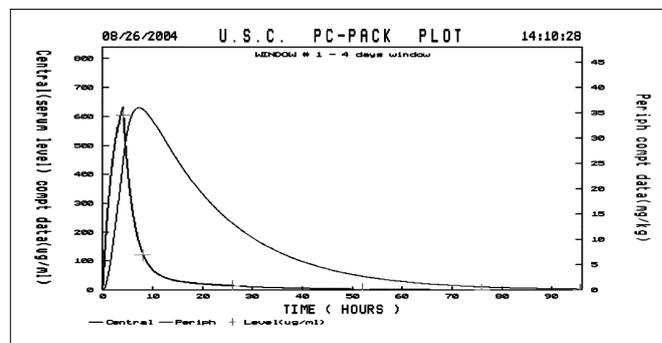
Различные математические модели были предложены для описания фармакокинетики метотрексата. Их можно условно разделить на две категории. Первая основывается на физиологическом моделировании, предполагающем выделение компарментов, имеющих

физиологический и анатомический смысл [4, 12, 14, 19]. Такие модели также предполагают описание объемов, потоков и мембранного транспорта. Однако такие модели оказываются слишком сложными при попытке идентифицировать их параметры по данным ТЛМ. Другой тип математических моделей предполагает упрощенное описание фармакокинетики с помощью центральной и периферической(их) камер, не имеющими определенного физиологического смысла. Это, так называемые, традиционные линейные двух- или трехкамерные фармакокинетические модели, предполагающие описание фармакокинетических профилей с помощью соответствующей суммы экспонент [9, 10, 17].

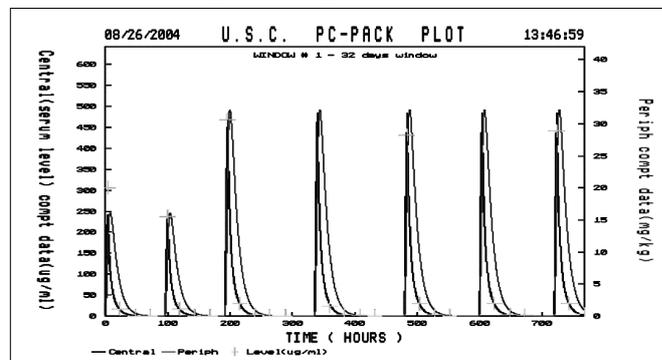
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В статье [2], опубликованной в предыдущем номере журнала, были рассмотрены вопросы индивидуализации дозирования метотрексата на основе данных ТЛМ и применение для этой цели программы USC*PACK. В этой статье мы приведем результаты популяционного фармакокинетического моделирования высоких доз метотрексата, получаемых пациентами при лечении остеосарком.

Данные 16 пациентов с остеосаркомой (средний возраст: 35,4±12,9 лет, 6 муж/11 жен, средняя масса тела: 63,9±3,3 кг; нормальная почечная функция), получавших высокие дозы метотрексата (4-часовые внутривенные инфузии; средняя доза: 7605±2929 мг/м²) под контролем ТЛМ, были использованы для расчета



А. Пациент № 1, 1 курс (в/в инфузия).



Б. Пациент № 5, 7 курсов.

Рис. 1. Типичные индивидуальные ФК профили концентрации метотрексата в крови после в/в инфузии высоких доз препарата.

популяционной фармакокинетической модели метотрексата с помощью программы USC*PACK [11]. Для предотвращения преципитации и минимизации риска нефротоксичности проводимой химиотерапии всем пациентам проводилась внутривенная гидратация и подщелачивание. Концентрация метотрексата в крови измерялась хроматографически. Всего в расчетах были использованы ТЛМ данные о 32 курсах получения высоких доз метотрексата, в среднем по $4,6 \pm 1,34$ измерения концентрации на инфузию. Стратегия измерений включала взятие проб крови через 4, 8, 26, 52, 76 и 100 часов после начала инфузии. Типичные фарма-

кокинетические профили концентрации метотрексата, рассчитанные программой MB из пакета программ USC*PACK, показаны на рис. 1 А-Б.

Линейная двухкамерная модель была выбрана для описания фармакокинетики метотрексата. Параметризация модели включала такие основные фармакокинетические параметры, как кажущийся объем распределения (VOL), константу скорости элиминации (Kel), скоростные константы обмена между камерами (Kcp, Kpc). Оцененные с помощью программы USC*PACK популяционные значения фармакокинетических параметров метотрексата были использованы для ретроспек-

Таблица 1.

Популяционные фармакокинетические параметры метотрексата, рассчитанные программой NPEM по данным ТЛМ 16 пациентов с остеосаркомой (медиана, коэффициент вариации в %).

| Параметр | Kel, 1/4 | VOL, L | Kcp, 1/4 | Kpc, 1/4 | $T_{1/2\alpha}$, ч | $T_{1/2\beta}$, ч |
|---------------|-----------|-----------|-----------|------------|---------------------|--------------------|
| Медиана, CV % | 0.38, 72% | 14.2, 65% | 0.1, 128% | 0.08, 104% | 1.35, 68.9% | 11.0, 61.1% |

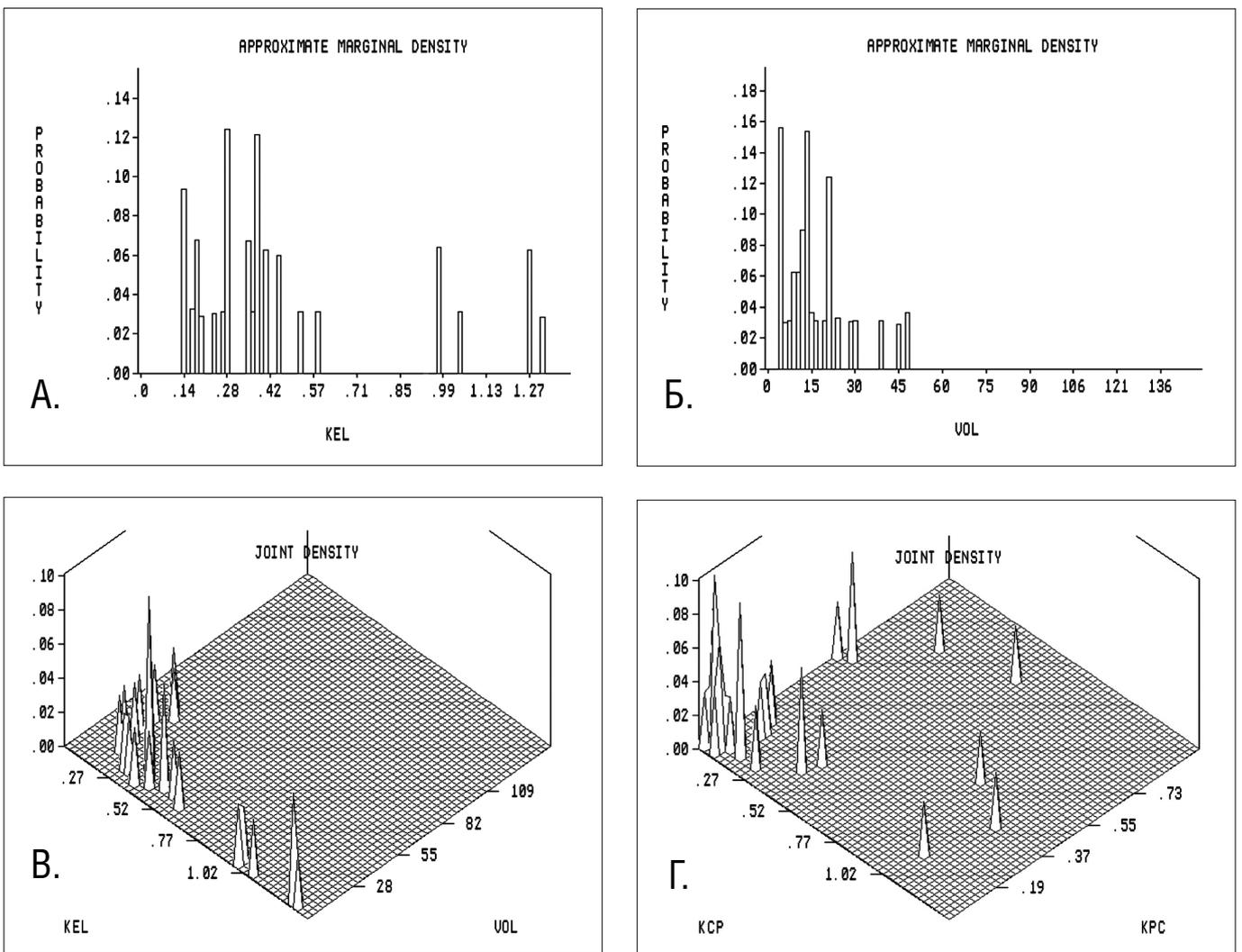


Рис. 2. Маргинальные (А, Б) и совместные (В, Г) плотности распределения ФК параметров метотрексата, программа NPEM.

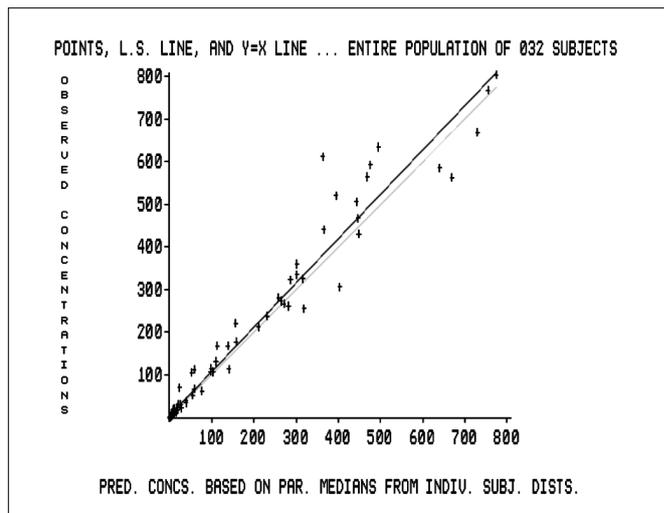
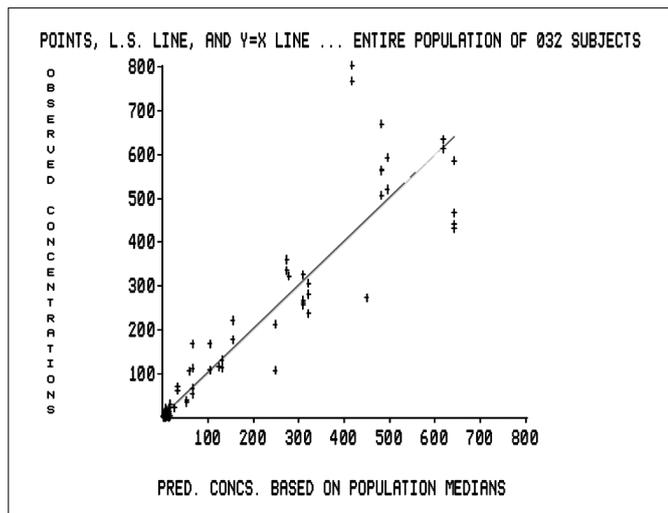


Рис. 3. А – прогноз на основе популяционной модели, Б – прогноз на основе индивидуальных значений ФК параметров.

тивной оценки D – оптимальных моментов измерения концентрации с помощью программы ADAPT II [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Значения популяционных фармакокинетических параметров метотрексата приведены в таблице 1. Маргинальные и совместные плотности распределения фармакокинетических параметров метотрексата, рассчитанные программой NPEM из пакета программ USC*PACK, показаны на рис. 2 А-Г. При прогнозе концентраций метотрексата на основе средних популяционных значений невозможно точно предсказывать индивидуальные уровни препарата в крови пациентов. Это наглядно демонстрирует рис. 3 А. В случае прогноза измеренных значений концентрации на основе индивидуальных значений ФК параметров (рис. 3 Б) регрессионная прямая между измеренными и предсказанными значениями практически совпадает

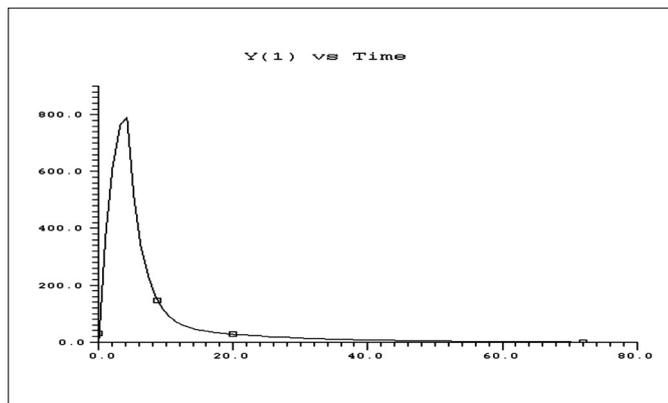


Рис. 4. D-оптимальная стратегия (для 72 часов наблюдения) для оценки ФК параметров линейной двухкамерной модели, состоящая из 4 проб крови: через 5 минут; 8,5; 20 и 72 часа после начала 4-часовой внутривенной инфузии, рассчитана программой ADAPT II.

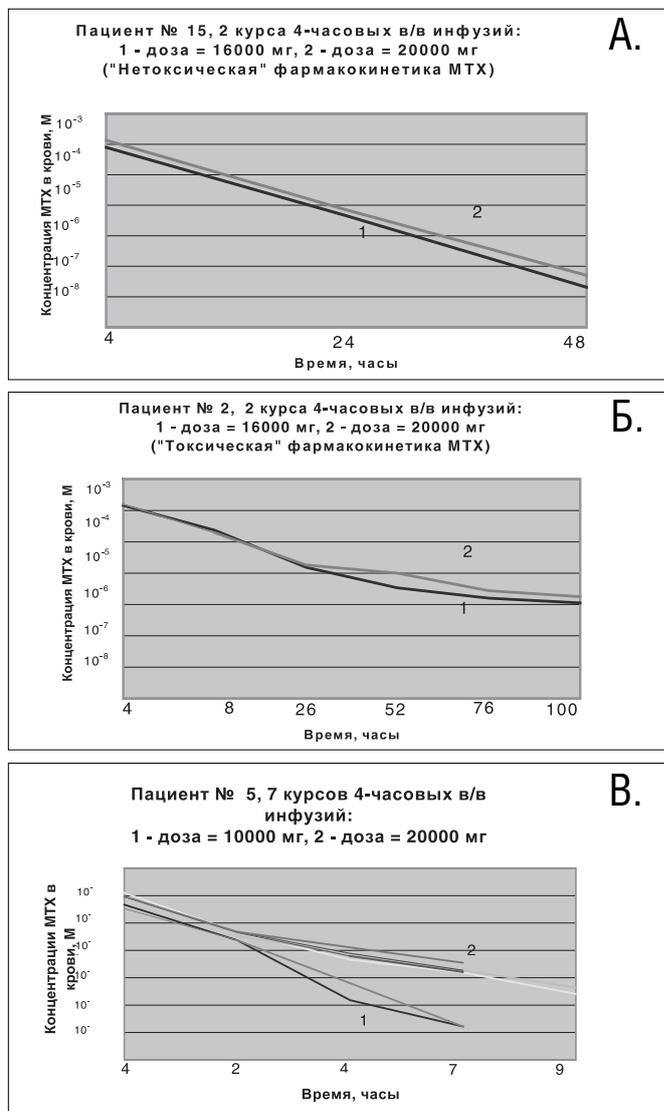


Рис. 5. Индивидуальные профили снижения концентрации метотрексата в крови после окончания 4-часовой в/в инфузии.

с прямой $Y = X$. Значит, популяционный подход позволяет достаточно точно идентифицировать индивидуальные значения ФК параметров и приблизить имеющиеся ФК данные выбранной линейной двухкамерной моделью.

Расчитанные популяционные значения ФК параметров были использованы для ретроспективной оценки D-оптимальных моментов взятия проб крови в ходе процедуры ТЛМ (72 часовой интервал наблюдения) для получения максимальной информации о значении индивидуальных ФК параметров. Идентификация 4 параметров линейной двухкамерной ФК модели предполагает измерение 4 концентраций метотрексата: через 5 минут; а затем через 8,5; 20 и 72 часа после начала 4-часовой внутривенной инфузии (см. рис. 4). Проведенный вычислительный эксперимент показал, что такая стратегия измерений позволяет идентифицировать индивидуальные значения ФК параметров с максимальной точностью [3]. Несколько уступающая ей по количеству получаемой информации, но легче реализуемая в клинической практике измерительная стратегия, по нашим оценкам, включает взятие проб крови через 5-10 минут, а затем через 4, 24, 52 часов и в некоторых случаях через 76 часов после начала в/в инфузии.

ВЫВОДЫ

По результатам проведенного исследования можно сформулировать следующие основные выводы. 1) Фармакокинетические кривые изменений концентрации метотрексата в крови пациентов после окончания 4-часовой в/в инфузии могут быть с достаточной точностью приближены линейной двухкамерной моделью (сум-

мой двух экспонент). 2) Полученные с помощью программы NPEM оценки средних популяционных значений параметров линейной двухкамерной модели, выбранной для описания фармакокинетики высоких доз метотрексата, хорошо согласуются с результатами, приведенными в литературе [7, 10, 17]. 3) Фармакокинетические параметры, выбранные для описания кинетики высоких доз метотрексата характеризуются значительной (более 60%) межиндивидуальной вариабельностью (см. таблицу 1). 4) В распределении значений константы скорости элиминации можно выделить две подгруппы, вероятно соответствующие подпопуляциям пациентов с высокими и низкими значениями рисков токсичности. 5) У всех пациентов в нашем исследовании пиковые концентрации метотрексата в крови после окончания инфузии были пропорциональны введенной дозе (для доз в диапазоне $202,4 \pm 78$ мг/кг) (см., например, рис. 1 Б). 6) В изучаемом диапазоне высоких значений доз значимая дозозависимость фармакокинетики не наблюдалась (рис. 5 А-Б). 7) Тем не менее, у некоторых пациентов, получавших экстремально высокие дозы метотрексата, скорость выведения препарата несколько снижалась с эскалацией дозы, что проявлялось в основном в увеличении индивидуальных значений $T_{1/2\beta}$ (рис. 5 В).

Данное исследование показало, что грамотное проведение ТЛМ и количественные оценки индивидуальных значений ФК параметров могут быть полезны для планирования терапии метотрексатом каждому пациенту и повышения безопасности такой терапии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. «Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение» // Из-во РАМН, Москва, 2003.
2. Синкин А.С. «Популяционная фармакокинетика препарата метотрексат. Клинический мониторинг при лечении острого лимфобластного лейкоза и лимфом у детей» // Клиническая фармакокинетика 1: 40-42, 2004.
3. Bondareva I., Singin A. «Population Pharmacokinetic (PK) Modeling and Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of High-dose (HD) Methotrexate (MTX) for Osteosarcoma» // World Conference on Antiinfectives, Nurnberg, September 9-11, 2004.
4. Boschoff KB., Dedrick RL., Zaharko DS. and Longstreth JA. «Methotrexate Pharmacokinetics» // J Pharm Sci 60(8): 1128-1133, 1971.
5. Breithaupt H., Kuenzlen E. «High-Dose Methotrexate for Osteosarcoma: Toxicity and Clinical Results» // Oncology 40: 85-89, 1983.
6. Breithaupt H., Kuenzlen E. «Pharmacokinetics of Methotrexate and 7-Hydroxymethotrexate Following Infusions of High-Dose Methotrexate» // Cancer Treatment Reports 66(9): 1733- 1740, 1982.
7. Crom WR., Evans WE. «Methotrexate» // In Evans W.E., Schentag J.J., Jusko WJL (eds): Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring. Applied Therapeutics, Vancouver, 1992, chapter 29.
8. Evans WE., Pratt CB., Taylor RH., et al «Pharmacokinetic Monitoring of High-Dose Methotrexate» // Cancer Chemother Pharmacol 3: 161-166, 1979.
9. Huffman DH., Wan SH, Azarnoff DL. «Pharmacokinetics of Methotrexate» // Clinical Pharmacology and Therapeutics 14(4): 572-579, 1973.
10. Isacoff WH., Morrison PF., Aroesty J., et al «Pharmacokinetics of High-Dose Methotrexate with Citrovorum Factor Rescues» // Cancer Treatment Reports 61(9): 1665- 1674, 1977.
11. Jelliffe RW, Schumitzky A, Van Guilder M, Jiang F. User Manual for Version 10.7 of USC*PACK Collection of PC Programs. Laboratory of Applied Pharmacokinetics, University of Southern California, School of Medicine, Los Angeles, 1996.
12. Lutz RJ., Dedrick RL., Straw JA., et al «The Kinetics of Methotrexate Distribution in Spontaneous Canine Lymphosarcoma» // J Pharmacokin Biopharm 3(2): 77-97, 1975.
13. Pratt CB., Roberts D., Shanks E., Warmath EL. «Response, Toxicity, and Pharmacokinetics of High-Dose Methotrexate (NSC-740) with Citrovorum Factor (NSC-3590) Rescue for Children with Osteosarcoma and Other Malignant Tumors» // Cancer Chemotherapy Reports, Part 3, 6(1): 13-18, 1975.
14. Reich SD., Bachur NR., Goebel RH., Berman M. «A Pharmacokinetic Model for High-Dose Methotrexate Infusions in Man» // J Pharmacokin Biopharm 5(5): 421-433, 1977.
15. Shen DD., Azarnoff DL. «Clinical Pharmacokinetics of Methotrexate» // Clinical Pharmacokinetics 3: 1-13, 1978.
16. Stoller RG., Hande KR., Jacobs SA., et al «Use of Plasma Pharmacokinetics to Predict and Prevent Methotrexate Toxicity» // The New England Journal of Medicine 297: 630-634, 1977.
17. Stoller RG., Jacobs SA., Drake JC., et al «Pharmacokinetics of High-Dose Methotrexate (NSC-740)» // Cancer Chemotherapy Reports, Part 3, 6(1): 19-24, 1975.
18. Strother DR., Glynn-Barnhart A., Kovnar E., et al «Variability in the Disposition of Intraventricular Methotrexate: A Proposal for Rational Dosing» // Journal of Clinical Oncology 7(11): 1741-1747, 1989.
19. Zaharko DS., Dedrick RL., Bischoff KB., et al «Methotrexate Tissue Distribution: Prediction by Mathematical Model» // Journal of the National Cancer Institute 46(4): 775-784, 1971.