

А.М. Стрижевская, Е.А. Погодина, А.В. Лебедева, А.В. Шварова, Д.В. Хестанов, А.В. Сотников, Е.Г. Громова, В.Н. Байкова, Н.М. Иванова

ЗАДЕРЖКА ВЫВЕДЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА У РЕБЕНКА С ОСТЕОСАРКОМОЙ

НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контактная информация:

Стрижевская Александра Михайловна, м.н.с., экспресс-лаборатория централизованного клинико-лабораторного отдела

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 23; тел. +7(915)432-7879

E-mail: strizhevsky@yandex.ru

Статья поступила: 10.05.2011 г., принята к печати: 10.06.2011 г.

Резюме

При первом курсе высокодозной терапии МТХ остеосаркомы у мальчика 14 лет наблюдалась массивная задержка выведения метотрексата, сопровождаемая высокой гепатотоксичностью. Концентрация метотрексата на 24 час составила 430 мкмоль/л. Для полного выведения метотрексата потребовалось 350 часов, т.е. больше 14 суток. С целью выведения метотрексата из организма было проведено 6 курсов гемофильтрации до снижения концентрации препарата менее 1 мкмоль/л на фоне инфузионной терапии 4,5 л/м², введения лейковорина в соответствии с формулой: лейковорин (мг) = МТХ (мкмоль/л) × вес пациента (кг), гепатопротекторов, трансфузии препаратов крови.

Ключевые слова: остеосаркома, метотрексат, дети, гемофильтрация.

A.M. Strizhevskaya, E.A. Pogodina, A.V. Lebedeva, A.V. Shvarova, D.V. Hestanov, A.V. Sotnikov, E.G. Gromova, V.N. Baykova, N.M. Ivanova

DELAYED EXCRETION OF METHOTREXATE IN A CHILD WITH OSTEOSARCOMA

Institute of Pediatric Oncology of N.N. Blokhin Russian CRS of RAMS, Moscow

Resume

By the first course of high-dose MTX therapy for osteosarcoma at a 13-year old boy a strong delay of MTX, followed by high hepatotoxicity, was observed. The concentration of MTX was 430 umol/l at the 24 hour from the beginning of the therapy. The complete elimination from MTX required 350 hours, ie more than 14 days. To reduce the concentration of MTX, six courses of haemofiltration were conducted until the concentration of MTX was lower than 1 umol/l. The haemofiltration was accompanied by the infusion therapy 4,5 l/m². Leucovorin was administered on the basis of formula "the concentration of MTX × body weight every 6 hours.

Key words: osteosarcoma, methotrexate, child, haemofiltration.

Введение

Применение интенсивной химиотерапии, в том числе с использованием высоких доз метотрексата, позволило снизить детскую смертность при остеосаркоме и достичь 4-летней выживаемости в 76 %, 5-летней БРВ в 37-50 % [1; 2; 5]. Токсические осложнения при высокодозной терапии метотрексатом (гематологическая, мукозит, нефротоксичность, гепатотоксичность) очень опасны, это обуславливает необходимость мониторинга биохимических и общеклинических показателей, а также контроля выведения метотрексата и применения соответствующих доз лейковорина для снижения токсических эффектов [3; 4]. В

большинстве случаев после или во время химиотерапии у больных возникают серьезные побочные эффекты со стороны различных органов и систем [5].

Vassì G. et al. приводят данные о 1,6% задержек выведения МТХ за весь цикл лечения [2]. В случае задержек выведения МТХ, снижение клиренса МТХ приводит к появлению высоких концентраций препарата в плазме и заметному усилению токсических эффектов, связанных с этим препаратом [1; 3; 5]. В зарубежных публикациях описаны случаи тяжелой токсичности МТХ, сопровождавшейся длительной высокой его концентрацией, развитием острой почечной недостаточности, потребовавшей гемодиализа [7-9].

Пациенту А.В., 12 лет, в 2009 г. поставлен диагноз остеосаркома левой плечевой кости, локализованная форма, состояние после ПХТ. По месту жительства проведено 4 курса ПХТ (доксорубин 60 мг+ циклофосфан 1000 мг + цисплатин 75 мг) с положительным эффектом.

Лечение проходило по протоколу ОС-2006 в РОНЦ с введением высоких доз МТХ (12 г/м²). Введение первого блока МТХ (РД=16 г) начато 23 сентября 2009 года. Согласно протоколу уровень метотрексата определяют на 24; 42; 48 ч и далее до снижения концентрации МТХ до 0,01 мкмоль/л.

Токсичность метотрексата обычно не проявляется, если концентрация его в крови ниже: 24 час < 8,5-10 ммоль/л; 42 час < 1 ммоль/л; 72 час < 0,4 ммоль/л.

Наблюдалась задержка выведения метотрексата. Решено провести гемофильтрацию до снижения концентрации метотрексата менее 1 мкмоль/л. Проведено 6 сеансов.

Концентрация МТХ на 4 час после начала первого курса составила 1720 мкмоль/л, что соответствует нормальному выведению метотрексата (рис.).

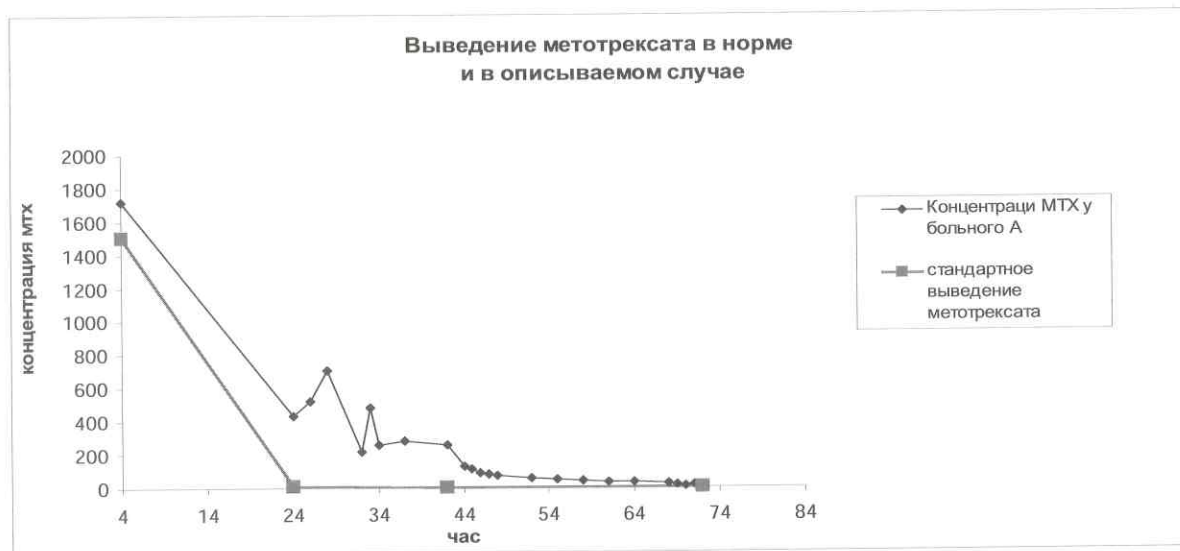


Рис. Динамика выведения МТХ в описываемом случае и в норме.

Как видно из представленного графика, в норме элиминация метотрексата носит плавно убывающий характер после 24 часа от начала введения, а при задержке выведения – волнообразный: с повышением и уменьшением концентрации препарата в сыворотке крови, что, вероятнее всего, связано с поступлением в кровоток из тканей накопившегося МТХ.

В данном случае отклонения в выведении препарата были отмечены на 24 час от начала введения препарата, концентрация которого составила 430 мкмоль/л, то есть была примерно в 43 раза больше средних значений. При повторе измерения на 28 час концентрация МТХ составила уже 710 мкмоль/л. Также наблюдались изменения в биохимическом анализе крови: трансаминазы составили – АЛТ – 2513 Ед/л, АСТ – 2125 Ед/л, ЛДГ – 12970 Ед/л, концентрация общего и прямого билирубина в крови – 58,2 и 17,4 мкмоль/л.

Немедленно после выявления высокой сывороточной концентрации метотрексата было принято решение о необходимости экстракорпоральной элиминации избытка лекарственного препарата и его метаболитов. Наиболее патогномичным методом экстракорпоральной гемо-

коррекции в подобных случаях является гемофильтрация (ГФ). Процедуры (6) выполняли на оборудовании Fresenius 4008 (Германия); использовали фильтр Arylane Н6 на основе полиамидной мембраны (площадь поверхности=1,57м², коэффициент ультрафильтрации=69 мл/час/ммНг, производства Hospal, Швейцария). Скорость ультрафильтрации составляла, в среднем, 90 мл/кг/час, что позволяло за время одной процедуры осуществить заместительную терапию одного полного объема жидкости организма. Сосудистый доступ осуществляли через установленный в бедренную вену двухпросветный перфузионный катетер, обеспечивавший скорость кровотока по экстракорпоральному контуру 150-180 мл/мин. Расчётная скорость элиминации метотрексата при заданных условиях проведения гемофильтрации составляла 65-70 мл/мин, что сопоставимо со стандартом физиологического почечного клиренса препарата. Управляемая гитокоагуляция экстракорпорального контура нефракционированным гепарином составляла 8 Ед/кг/час. Продолжительность каждой процедуры ГФ составляла 5 часов, с удовлетворительной гемодинамической и субъективной переносимостью.

Перед началом гемофильтрации (на 28 час от начала курса) концентрация метотрексата составляла уже 710 мкмоль/л. По завершении ГФ, на 32 час, концентрация препарата снизилась до 220 мкмоль/л. Также заметно понизились и биохимические показатели крови: АЛТ – до 1660 Ед/л, АСТ – до 840 Ед/л, ЛДГ – до 2860 Ед/л.

Значит, ГФ была эффективной. На 42 час от начала введения концентрация метотрексата оставалась в пределах 260-280 мкмоль/л, без тенденции к снижению. На 42 час была продолжена интенсивная детоксикационная терапия – гемофильтрация. В течение курса проводился мониторинг концентрации МТХ в сыворотке больного. В результате было выявлено, что на 44 час концентрация МТХ уже снизилась до значения 130 мкмоль/л, на 45 ч – до 110 мкмоль/л, на 46 ч – до 90 мкмоль/л, на 47 ч – до 80 мкмоль/л, и, в результате, к 48 часу достигла значения 70 мкмоль/л. Также отметим, что с целью детоксикации использовались гептрал и альбумин. В дальнейшем концентрация МТХ приобрела тенденцию к снижению, с 48 часа с концентрации 70 мкмоль/л достигнув к 64 ч значения 30 мкмоль/л. Однако, такая скорость выведения и высокая концентрация все равно представляют собой ситуацию, требующую дальнейшего проведения детоксикационной терапии.

С 64 часа от начала курса ВДТ МТХ проводилась третья процедура гемофильтрации, в течение которой также проводился мониторинг МТХ. К 68 часу концентрация препарата снизилась всего на 2 мкмоль/л, однако уже к 69 ч составила 16 мкмоль/л, и, в результате, по окончании ГФ (к 70 ч) достигла значения 12 мкмоль/л, то есть, фактически, снизилась в три раза. На 114 часу при концентрации МТХ 4,3 мкг/мл проведена следующая процедура гемофильтрации, также с положительной динамикой – концентрация препарата к 120 ч достигла 3 мкг/мл. Начиная со 138 часа был проведен 5 сеанс ГФ, концентрация метотрексата снизилась с 1,2 до 0,9 мкмоль/л, и наметилась четкая тенденция к планомерному выведению МТХ из организма больного, без образования новых пиков либо плато концентрации.

Литература

1. Савлаев К.Ф. Интенсивная химиотерапия с применением высоких доз метотрексата при остеосаркоме у детей// Автореф. дисс. к.мед.н. – М., 2005.
2. Bacci G., Ferrari S., Longhi A. et al.. Delayed MTX clearance in...//Oncol. Rep. – 2003. – Vol. 10, N 4. – P. 851–857.
3. Cescyn K.Z., Lee J. et al. Use of plasma exchange in MTX removal in... - 2003.- vol. 72, N 3.-p. 209-211.
4. Crews K.R., et al. High-dose MTX pharmacokinetics and outcome...//Cancer. – 2004. –Vol. 100, N 8. – P. 1724–1733.
5. Jaffe N., Gorlick R. High-Dose Methotrexate in Osteosarcoma: Let the Questions Surcease—Time for Final Acceptance// Journal of clinical oncology. 2008.- Vol.26, N. 27. – p. 4365–4366
6. Patino-García A. MTX in Pediatric Osteosarcoma Response...//The Journal of Pediatrics.-2009.-vol. 154, N 5.-p.688-693
7. Peyriere H. et al. Optimal Management of MTX Intoxication in a Child with Osteosarcoma// American Journal of Kidney Diseases.-2009.-vol. 53, N 5. –P. 871-874
8. Ozguven A., Uysal K., et al. Delayed renal excretion of methotrexate after a severe anaphylactic reaction to methotrexate in a child with osteosarcoma// J.of Pediatr Hematol Oncol. -2009.-Vol.31, N 4. – p. 289-291.
9. Saland J. M., Leavey P.J., et al. Effective removal of methotrexate. – Vol. 17, N 10 – p.825-829.

На 162 час была проведена последняя процедура ГФ, снизившая концентрацию метотрексата с 0,62 мкмоль/л до 0,39 мкмоль/л.

К 350 ч мониторинга концентрация метотрексата достигла значения 0,01 мкг/мл.

Параллельно больному вводили лейковорин согласно формуле:

Лейковорин (мг) = МТХ (мкмоль/л) × Вес пациента (кг).

Состояние больного оставалось удовлетворительным, курс перенес на фоне гематологической токсичности III степени, гепатотоксичности IV степени:
(АЛТ 2100 Ед/л, АСТ 1720 Ед/л, ЛДГ 6280 Ед/л).

Следующим этапом выполнена операция – резекция проксимального отдела левой плечевой кости с замещением дефекта эндопротезом плечевого сустава с последующей адьювантной ПХТ.

Наблюдался лекарственный патоморфоз опухоли III степени. Лечение закончил.

Период наблюдения 1,5 года. Пациент жив без признаков рецидива болезни.

Заключение

Этиология задержки выведения МТХ у пациента остается неизвестной, хотя он не получал препаратов, обладающих выясненной нефротоксичностью или снижающих выведение МТХ. Задержки выведения МТХ встречаются с частотой от 1 до 10% по различным данным [7].

Причины их часто остаются неизвестными, хотя существует несколько различных теорий их возникновения.

В настоящее время в качестве одной из причин часто рассматриваются генетические особенности обмена фолатов [6; 7; 9]; в литературе описан случай аллергической реакции на МТХ [8].

В случае нашего пациента мы считаем, что такое выведение метотрексата было обусловлено генетически, т.е. отсутствием определенных ферментов.