

---

## БИОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТОКСИЧНОСТИ ВЫСОКИХ ДОЗ МЕТОТРЕКСАТА

**Т.В. Плетенева, Н.С. Степанова**

Кафедра фармацевтической и токсикологической химии  
Медицинский факультет  
Российский университет дружбы народов  
*ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198*

**В.Н. Байкова, К.А. Кошечкин**

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН  
*Каширское шоссе, 24, Москва, Россия, 115487*

Метотрексат является одним из наиболее эффективных и широко применяемых цитостатических препаратов. Однако, как и все противоопухолевые препараты, он имеет низкий терапевтический индекс и обладает высокой токсичностью. Дать количественную оценку токсичности препарата можно, используя кинетические характеристики (константа скорости восстановления и период полувосстановления до нормы, максимальное значение после введения препарата) биохимических показателей крови, специфичных для того или иного вида токсического проявления. В настоящей работе был применен биокинетический подход для оценки токсичности метотрексата. Полученные результаты дают возможность прогнозирования дозы и времени введения метотрексата и его антидота — лейковорина для снижения токсичности при сохранении максимальной эффективности.

В исследование были включены 27 детей с диагнозом остеосаркома. Им вводили от 1 до 8 раз высокие дозы метотрексата (до  $12 \text{ г/м}^2$ ). Измерение биохимических показателей крови (креатинин, мочевины, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), общий билирубин, общий белок, альбумин, кальций) проводили на автоматическом приборе FLx («Abbott», США), предварительно осуществляя забор крови ежедневно за 0—5 сут до и в течение 5—10 сут после введения препарата. Например, содержание аланинаминотрансферазы резко возрастало в крови (рис. 1) при каждом последующем введении (вертикальные линии) метотрексата.

Графическую интерпретацию аналитических результатов восстановления биохимических показателей крови проводили, как описано ранее [1], при приеме препаратов циклоспорина после аллогенной трансплантации почки. Кинетические параметры биохимических показателей рассчитывали после линеаризации в полулогарифмических координатах  $\ln C(t)$  экспоненциальных зависимостей [2]. Экстраполяцией полулогарифмических зависимостей рассчитывали начальный уровень биохимического показателя  $C_{\max}$  ( $\ln C_{\max}$  при  $t = 0$ ), т.е. сразу после введения. Расчет этого показателя важен в связи с невозможностью забора крови и измерения максимальных значений содержания маркеров токсичности сразу после введения метотрексата. Константу скорости первого порядка  $k$

определяли как тангенс угла наклона прямой в координатах  $\ln C(t)$ . Период полупревращения для кинетики первого порядка (полувосстановления физиологической нормы биохимического показателя) вычисляли как  $t_{1/2} = \ln 2/k$ .

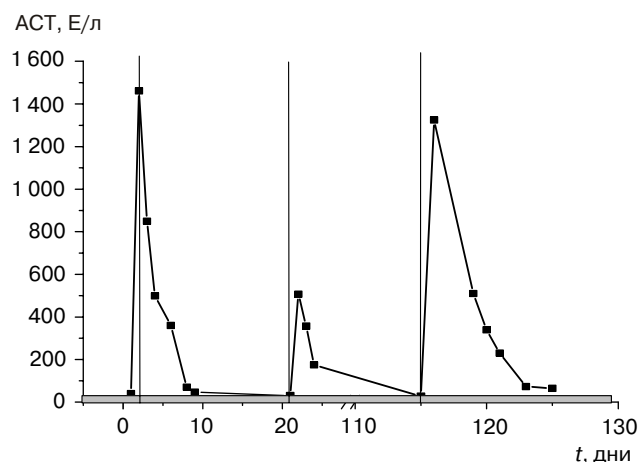


Рис. 1. Изменение содержания аланинаминотрансферазы в сыворотке крови при терапии метотрексатом

Из всех проанализированных биохимических показателей крови в качестве маркеров токсичности метотрексата были выбраны АСТ, АЛТ, ЛДГ и общий билирубин, имеющие стабильно выраженные отклонения. В таблице представлены рассчитанные кинетические характеристики этих показателей.

Таблица

**Кинетические характеристики некоторых показателей гепатотоксичности после введения высоких доз метотрексата**

Биохимический показатель	Кинетические параметры			
	$k$ , сут. <sup>-1</sup>	$t_{1/2}$ , сут.	$C_{\max}$	норма
АЛТ	$0,28 \pm 0,04$	2,7	$759,2 \pm 37,74$ Е/л	< 40 Е/л
АСТ	$0,37 \pm 0,07$	1,9	$623,52 \pm 33,78$ Е/л	< 38 Е/л
ЛДГ	$0,24 \pm 0,10$	2,8	$1564 \pm 78,01$ Е/л	226—451 Е/л
Общий билирубин	$0,35 \pm 0,10$	1,98	$34,62 \pm 7,96$ мкмоль/л	3,4—17,1 мкмоль/л

Константы скорости восстановления нормальных значений биохимических показателей крови характеризуют среднюю скорость достижения физиологической нормы при единичной концентрации показателя в крови. Их значения имеют один и тот же порядок и укладываются в интервал  $(0,28—0,35)$  сут.<sup>-1</sup>. Периоды полувосстановления нормального содержания для АЛТ и ЛДГ равны примерно трем дням, а для АСТ и общего билирубина — около двух дней.

Особое внимание обращает на себя резкое увеличение значений биохимических показателей в начальный момент времени  $C_{\max}$ , т.е. сразу после введения метотрексата.

Как видно из таблицы, эти значения превышают норму более чем на порядок. Известно, что метотрексат удерживается в почках в течение нескольких не-

дель, в печени — в течение месяцев [3]. Из полученных нами результатов по кинетике восстановления биохимических показателей крови до нормы следует, что значения нормы будут достигнуты не ранее, чем чрез три-четыре полупериода, что находится в соответствии с литературными данными.

Резкое повышение уровня показателей гепатотоксичности связано с некролизом гепатоцитов и изменением проницаемости их мембран, обусловленными цитотоксическим действием метотрексата и возникновением оксидативного стресса [4]. Такой ответ клеток печени является признаком острой токсичности метотрексата. Повышение общего билирубина в крови также связано с некролизом гепатоцитов, при котором метаболическая активность печени резко снижается и, соответственно, замедляется скорость процесса конъюгирования прямого билирубина с глюкуроновой кислотой. Доказано, что высокодозная терапия метотрексатом сопровождается временным избыточным выбросом в кровь печеночных ферментов, но не приводит к хроническим заболеваниям печени [4]. После введения препарата отсутствуют морфологические признаки воспалительных реакций в печеночной ткани, что позволяет трактовать результаты побочного действия метотрексата как токсические гепатопатии. Относительно быстрое восстановление исследованных показателей происходит благодаря применению лейковорина, снижающего токсическое действие метотрексата в здоровых клетках.

Токсическое поражение печени в результате полихимиотерапии может привести к необходимости прерывания лечения, что снижает его эффективность, обуславливая повышение частоты рецидивов основного заболевания. В связи с этим мониторинг биохимических показателей в сыворотке крови может быть обоснованием отработки схем и режимов полихимиотерапии, направленной на совершенствование программ лечения больных.

Таким образом, исследование кинетики биохимических показателей крови на фоне лечения метотрексатом остеосаркомы у детей дает возможность количественной оценки токсичности препарата, позволяет правильно выбрать момент введения как самого препарата, так и его антидота — лейковорина — для устранения токсических эффектов и восстановления функций организма. Кроме того, на основании полученных количественных кинетических характеристик возможна коррекция дозирования метотрексата для минимизации токсичности при сохранении максимальной эффективности.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Денисова Н.А., Плетенева Т.В., Байкова В.Н., Березов Т.Т. Кинетические характеристики биохимических показателей при приеме препарата «Консупрен» после аллогенной трансплантации почки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2004. — Т. 138. — № 10. — С. 458—462.
- [2] Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика: Практический курс. — М. ФАИР-ПРЕСС, 1999. — 720 с.
- [3] Иванов А.В., Родионова Г.М., Байкова В.Н. и др. Сравнительная оценка методов количественного определения концентрации метотрексата в биологической жидкости и ле-

карственных формах // Вопросы биологической медицины и фармацевтической химии. — 2004. — № 3. — С. 49—52.

- [4] *Paul D. King, Michael C. Perry.* Hepatotoxicity of chemotherapy // *Oncologist.* — 2001. — № 6. — P. 162—176.

## **BIOKINETIC PARAMETERS OF MARKERS OF TOXICITY OF METHOTREXATE HIGH DOZES**

**T.V. Pleteneva, N.A. Stepanova**

Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry  
Medical faculty

Peoples' Friendship University of Russia  
*M-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198*

**V.N. Baykova, K.A. Koshechkin**

Russian Cancer Research Center RAMS  
*Kashirskaya road, 24, Moscow, Russia, 115487*

Methotrexate is one of the most effective and widely used cytostatic drugs. However as all antineoplastic drugs it has very low therapeutic index and high toxicity. Kinetic parameters (rate constants, half-times of restoration and extreme values of concentrations at the beginning of methotrexate infusion) were estimated for biochemical markers. It is the method of the quantitative assessment of the drug toxicity. The biokinetic findings allow to set an optimum time interval between infusions of methotrexate for minimization of toxicity at therapeutic efficacy keeping of the antineoplastic drug.