

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

И. А. Курмуков¹, А. В. Иванов¹, Е. Г. Громова¹, Л. С. Кузнецова¹,
В. Н. Байкова¹, Т. Е. Бялик², Н. А. Фалалеева¹

ГЕМОФИЛЬТРАЦИЯ МОЖЕТ ОБЕСПЕЧИТЬ ЭЛИМИНАЦИЮ МЕТОТРЕКСАТА В УСЛОВИЯХ ТЯЖЕЛОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹ НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

² Кафедра онкологии Факультета подготовки научных
и научно-педагогических кадров Московской медицинской академии
им. И. М. Сеченова, Москва

Метотрексат — одно из часто используемых противоопухолевых средств. Препарат выводится преимущественно с мочой. Наиболее существенные и опасные осложнения, возникающие при его применении, — гематологическая токсичность, мукозиты и нефротоксичность. Чем дольше сохраняется в крови повышенный уровень метотрексата, тем вероятнее и тяжелее его токсичность. Экстракорпоральная элиминация метотрексата представляет некоторые сложности. Гемодиализ и перитонеальный диализ малоэффективны; элиминация при гемосорбции непредсказуема. Достаточно эффективным считается гемодиализ в режиме «high-flux», т. е. гемодиализ с применением фильтров с высокопроницаемыми мембранами, однако использование этого метода заместительной почечной терапии и элиминации метотрексата ограничено необходимостью применения специального оборудования. Нами обнаружено, что эффективная и предсказуемая экстракорпоральная элиминация метотрексата возможна при гемофильтрации. Во время двух последовательных процедур гемофильтрации у одного больного определен коэффициент просеивания метотрексата через мембрану стандартного гемофильтра F-80S (0,65—0,66). При проведении гемофильтрации в штатном режиме с использованием в качестве сосудистого доступа перфузионного катетера оказалось возможным обеспечить клиренс метотрексата, сравнимый с нормальным почечным клиренсом.

Ключевые слова: метотрексат, почечная недостаточность, заместительная почечная терапия, гемофильтрация.

В настоящее время метотрексат (МТХ) — противоопухолевое средство, антиметаболит из группы ингибиторов фолиевой кислоты [4; 8] — широко используется при лейкозах, лимфомах, опухолях головы и шеи, остеогенной саркоме, хориокарциноме и некоторых других злокачественных опухолях. Наиболее тяжелые и опасные осложнения МТХ — гематологическая токсичность и мукозиты. Кроме того, даже при применении в относительно низких дозах (25 мг/м²) возможна нефротоксичность, обусловленная прямым повреждающим действием на эпителий проксимальных почечных канальцев. При вве-

дении в высоких дозах быстрая почечная экскреция может приводить к возникновению чрезвычайно высокой внутриканальцевой концентрации МТХ, превышающей уровень насыщения раствора (при нейтральной реакции мочи он составляет 10 мкмоль/л). Это приводит к precipitation препарата в почечных канальцах с развитием внутриканальцевой обструкции, острой почечной недостаточности и последующим нарушением выведения МТХ из организма [7; 8]. Чем дольше сохраняется повышенный уровень МТХ в крови, тем вероятнее и тяжелее его токсичность. К сожалению, даже при тщательном соблюдении правил применения МТХ в высоких дозах предотвратить развитие токсичности удастся не всегда.

Пациент X., 62 лет, по поводу позднего рецидива диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, проявившегося поражением ЦНС (множественные опу-

холевые узлы в головном мозге), получил 7000 мг МТХ (3600 мг/м²) в виде 4-часовой инфузии. На фоне гидратации в объеме 3200 мл спонтанный диурез в 1-е сутки составил около 3000 мл. Однако со 2-х суток диурез резко снизился, что потребовало назначения салуретиков.

Через 42 ч после введения МТХ пациент получил 100 мг фолината кальция. Дозы и кратность введения фолината кальция были в дальнейшем скорректированы в соответствии с уровнем МТХ в крови. Концентрация МТХ в крови через 42 ч после введения составила 16 мкмоль/л. При контрольной МРТ, выполненной на 3-и сутки после введения МТХ, отмечено уменьшение опухолей в головном мозге. Контрольное биохимическое исследование крови в тот же день выявило повышение уровня креатинина и мочевины крови до 492 мкмоль/л и 32 ммоль/л соответственно.

С 4-х суток стала усиливаться общемозговая симптоматика: бессонница, дезориентация во времени, в месте и собственной личности. На фоне продолжающейся гидратации и сниженного диуреза стали нарастать периферические отеки. Несмотря на введение фолината кальция и энтеральный прием сорбента (Энтеросгель), у больного развился мукозит с поражением слизистой рта и кишечника. В связи с острой почечной недостаточностью лекарственного генеза и отечным синдромом с 5-х суток после введения МТХ пациенту начата заместительная почечная терапия. К этому времени концентрации креатинина и мочевины крови составляли 626 мкмоль/л и 40,3 ммоль/л соответственно, а уровень МТХ крови снизился до 1,70 мкмоль/л.

С учетом невысокого темпа нарастания азотемии, наличия остаточной функции почек и необходимости удаления значительного количества жидкости применили гемофильтрацию. Ее проводили на мобильном аппарате «Aquarius» («Edwards», США) ежедневно в интермиттирующем режиме. Технические характеристики аппарата позволяют проводить гемофильтрацию в режимах постдилюции (возмещение отфильтрованного объема жидкости после фильтра), преддилюции (предварительное, до фильтра, введение жидкости с последу-

ющей фильтрацией) или их комбинации. В описываемом случае мы применили комбинацию пре- и постдилюции, фильтры F-80S и замещающий раствор HF21 («Fresenius», Германия). В качестве сосудистого доступа использовали двухпросветный перфузионный катетер «Arrow» («Arrow», США), установленный в левую подключичную вену и обеспечивавший кровоток до 220 мл/мин.

В связи с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения антикоагулянтную терапию гепарином не проводили, время каждого сеанса гемофильтрации ограничивали 3 ч, а для профилактики тромбоза магистральных экстракорпорального кровотока более половины замещающего раствора вводили в кровь до фильтра (так называемая преддилюция). Обменная фильтрация (т. е. общее количество жидкости, удаленной из организма пациента и замещенной раствором с нормальным содержанием электролитов) составляла 22–26 л, а ультрафильтрация (т. е. безвозвратное удаление жидкости) — до 2,5 л за сеанс. Осложнений при проведении гемофильтрации не было.

Определяли концентрацию МТХ в крови до и после гемофильтрации, а во время 2-го и 3-го сеансов гемофильтрации — также концентрацию МТХ в ультрафильтрате. Последнее позволило рассчитать клиренс МТХ во время гемофильтрации и коэффициент просеивания МТХ (т. е. отношение концентрации препарата в фильтрате к его концентрации в крови, протекающей через фильтр) через вещество мембраны использованного нами гемофильтра. Результаты, полученные при исследовании крови и ультрафильтрата во время 2-го и 3-го сеансов гемофильтрации, представлены в табл. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Количественно определить уровень МТХ в биологических жидкостях можно несколькими методами. Наибольшую популярность приобрели высокоэффективная жидкостная хроматография и флуоресцентно-поляризационный иммунный анализ. Располагая обоими методами, в данном наблюдении мы определяли уровень МТХ с помощью флуоресцентно-поляризаци-

Таблица 1

Результаты определения концентрации и расчетных параметров элиминации метотрексата во время двух последовательных сеансов гемофильтрации у пациента X

Сеанс ГФ	Концентрация метотрексата, мкмоль/л				Объем фильтрата, л	Длительность обменной фильтрации, мин	Клиренс МТХ, мл/мин	Коэффициент просеивания МТХ ^б
	Кровь до ГФ	Кровь после преддилюции ^а	Кровь после ГФ	Фильтрат				
№2	1,60	0,83	1,20	0,55	25,5	150	67 ^б	0,66 ^б
№3	1,20	0,69	0,90	0,45	22,5	170	57 ^б	0,65 ^б

ГФ — гемофильтрация.

^а Среднее значение за время гемофильтрации.

^б Объем распределения МТХ в крови считали равным объему свободной воды крови.

онного иммунного анализа (автоматический анализатор «FLx» и наборы фирмы «Abbott», США). Выбор в пользу этого метода основан на том, что при сопоставимой воспроизводимости (96 и 99% соответственно) и точности результатов выполнение флуоресцентно-поляризационного иммунного анализа требует значительно меньше времени и удобнее для проведения мониторинга уровня МТХ в клинической практике [1].

Основной путь элиминации МТХ (около 90%) почечный, при этом неизмененный метотрексат и его основной метаболит 7-гидроксиметотрексат выделяются как пассивной клубочковой фильтрацией, так и активной секрецией в проксимальных почечных канальцах. Такая элиминация при нормальной функции почек обуславливает, как правило, высокий почечный клиренс МТХ, обычно превышающий клиренс креатинина в 1,2—1,5 раза и составляющий 110—135 мл/мин [2]. Однако из-за различий в уровне канальцевой секреции у пациентов с нормальным уровнем креатинина клиренс МТХ может варьировать в очень широких пределах (от 40 до 400 мл/мин) [4]. Второй путь естественной элиминации МТХ — секреция с желчью и последующее выделение с калом — обеспечивает удаление не более 10% введенного препарата и его метаболитов за довольно продолжительное время (это связано с гепатоинтестинальной циркуляцией МТХ и его метаболитов) [11].

Высокая концентрация МТХ в крови через 42 ч и более после в/в введения хорошо коррелирует с выраженностью нежелательной токсичности (в первую очередь мукозита) [12], поэтому применение МТХ в высоких дозах (более 500 мг/м²), например при лимфомах, остеогенной саркоме и острых лейкозах, предполагает не только обязательную гидратацию, поддержание высокого диуреза и ощелачивание мочи, но и применение антидота МТХ — фолината кальция. Поскольку высокий уровень МТХ в крови через 24—48 ч после введения, немного прибавляя к противоопухолевому эффекту, приводит к значительному увеличению частоты и тяжести токсичности, введение фолината кальция начинают, как правило, именно в эти сроки и продолжают до снижения концентрации МТХ ниже 0,05 мкмоль/л. Дозу фолината кальция ежедневно корректируют по результатам определения концентрации МТХ в крови [8].

Замедленная элиминация МТХ при его применении в высоких дозах может быть связана не только с индуцированной препаратом почечной недостаточностью, но и с индивидуальной особенностью его выведения (низкая канальцевая секреция), предугадать которую до использования препарата невозможно. Вероятно, на скорость элиминации МТХ влияет и широкая вариабельность объема его распределения, значение которого у разных людей составляет от 8 до 40 л [4]. Большой объем распределения приводит к увеличению срока, в течение которого МТХ обнаруживается в крови. Однако уровень МТХ в крови при этом не достигает критического, и отношения

к повышению частоты и тяжести токсичности (при условии адекватного применения фолината кальция) этот феномен, по-видимому, не имеет.

Критической для развития токсичности является концентрация МТХ более 10 мкмоль/л через 48 ч после его введения. У пациентов с таким уровнем МТХ не удается избежать тяжелых проявлений токсичности даже при использовании очень высоких доз фолината кальция. Таким больным показаны дополнительные экстракорпоральные методы элиминации МТХ [8]. В описываемом случае препятствием к проведению экстренного гемодиализа на 3-и сутки после введения МТХ (еще до развития мукозита и выраженной энцефалопатии) стал категорический отказ самого больного и его родственников от дополнительных инвазивных процедур. Лишь тяжелые осложнения, развившиеся в последующие 2 сут, заставили пациента изменить первоначальное решение.

Экстракорпоральная элиминация МТХ представляет некоторые сложности. В конце 1970-х гг. показано, что как гемодиализ с использованием штатных низкопроницаемых диализаторов, так и перитонеальный диализ малоэффективны для элиминации МТХ. Клиренс препарата при этих вариантах заместительной почечной терапии составляет около 30 мл/мин [3; 6]. Элиминация при карбогемоперфузии непостоянна и непредсказуема [9]. Кроме того, применение этого метода лечения требует высоких доз антикоагулянтов и характеризуется высоким риском повреждения форменных элементов крови, что не всегда приемлемо. Экстракорпоральная элиминация МТХ возможна при перфузии крови через специально разработанный сорбент, состоящий из ионообменной смолы с высоким аффинитетом к МТХ [5]. Однако этот метод не получил широкого применения, а соответствующий сорбент для клинического использования в России не зарегистрирован. Применение энтеросорбентов способствует удалению не более 10% МТХ. С другой стороны, если после введения МТХ у пациента развивается тяжелая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, рационально подобрать такой ее режим, чтобы одновременно обеспечить элиминацию циркулирующего МТХ.

Довольно эффективным считается гемодиализ в режиме «high-flux», при котором в качестве диализного применяется фильтр, легко проницаемый для веществ с молекулярной массой в сотни килодальтон (гемофильтр) [10; 13]. По литературным данным, при высокой скорости кровотока через гемофильтр F80 клиренс МТХ во время гемодиализа в режиме «high-flux» составляет 70—80 мл/мин. Однако применение этого эффективного метода заместительной почечной терапии и элиминации МТХ ограничено необходимостью использования специального оборудования, недоступного большинству онкологических клиник России. В этих условиях для экстракорпоральной элиминации МТХ более перспективной представляется гемофильтрация.

Коэффициент просеивания МТХ через вещество мембраны стандартного гемофильтра F-80S, рассчитанный как отношение концентрации препарата в фильтрате к средней концентрации препарата в воде крови, протекающей через фильтр, составил 0,65–0,66. Это означает, что при гемофильтрации в штатном режиме (смешанной пре- и постдилюции) на стандартных гемофильтрах с использованием в качестве сосудистого доступа перфузионных катетеров можно обеспечить высокий клиренс МТХ, сравнимый с таковым не только при гемодиализе в режиме «high-flux», но и с нормальным почечным клиренсом. Эффективная экстракорпоральная элиминация МТХ уже в течение 2–3 сут после возникновения индуцированной препаратом почечной недостаточности могла бы предотвратить развитие мукозита и гематологической токсичности. Кроме того, располагая методом дозированной и хорошо прогнозируемой элиминации МТХ, можно проводить лечение и больным с сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов А. В., Родионова Г. М., Байкова В. Н. и др. Сравнительная оценка методов количественного определения концентрации метотрексата в биологической жидкости и лекарственных формах // *Вопр. биол. мед. фарм. хим.* — 2004. — №3. — С. 49–52.
2. Катцунг Б. Г. (ред.). *Базисная и клиническая фармакология.* — М.: Медицина, 1998.

3. Ahmad S., Shen F., Bleyer W. A. Methotrexate-induced renal failure and ineffectiveness of peritoneal dialysis // *Arch. Intern. Med.* — 1978. — Vol. 138. — P. 1146–1147.
4. Chu E., Allegra C. J. Antifolates / Chabner B. A., Longo D. L. (eds.). *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice.* — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. — P. 139–188.
5. Greil J., Wyss P. A., Ludwig K. et al. Continuous plasma resin perfusion for detoxification of methotrexate // *Eur. J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 156, N 7. — P. 533–536.
6. Hande K. R., Balow J. E., Drake J. C. et al. Methotrexate and hemodialysis // *Ann. Intern. Med.* — 1977. — Vol. 87. — P. 495–496.
7. Jacobs S. A., Stoller R. G., Chabner B. A. et al. 7-Hydroxymethotrexate as a urinary metabolite in human subjects and rhesus monkeys receiving high dose methotrexate // *J. Clin. Invest.* — 1976. — Vol. 57. — P. 534–538.
8. Kamen B. A., Cole P. D., Bertino J. R. Folate Antagonists / Holland J. F., Frei E., 3rd (eds.). *Cancer Medicine.* — London: B. C. Decker, Inc., 2003. — P. 727–731.
9. Molina R., Fabian C., Cowley B., Jr. Use of charcoal hemoperfusion with sequential hemodialysis to reduce serum methotrexate levels in a patient with acute renal insufficiency // *Am. J. Med.* — 1987. — Vol. 82, N 2. — P. 350–352.
10. Saland J. M., Leavey P. J., Bash R. O. et al. Effective removal of methotrexate by high-flux hemodialysis // *Pediatr. Nephrol.* — 2002. — Vol. 17, N 10. — P. 825–829.
11. Shen D. D., Azarnoff D. L. Clinical pharmacokinetics of methotrexate // *Clin. Pharmacokinet.* — 1978. — Vol. 3. — P. 1–13.
12. Treon S. P., Chabner B. A. Concepts in use of high-dose methotrexate therapy // *Clin. Chem.* — 1996. — Vol. 42. — P. 1322–1329.
13. Wall S. M., Johansen M. J., Molony D. A. et al. Effective clearance of methotrexate using high-flux hemodialysis membranes // *Am. J. Kidney Dis.* — 1996. — Vol. 28, N 6. — P. 846–854.

Поступила 26.06.2006

I. A. Kurmukov¹, A. V. Ivanov¹, E. G. Gromova¹, L. S. Kuznetsova¹, V. N. Baikova¹, T. E. Byalik², N. A. Falaleyeva¹ **HEMOFILTRATION MAY ENSURE METHOTREXATE ELIMINATION IN CASES WITH SEVERE ACUTE RENAL FAILURE**

¹ *Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow*

² *Chair of Oncology, Research and Educational Personnel Training Faculty,
I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow*

Methotrexate is a most common antitumor therapy. The drug is mainly excreted in urine. Most serious and dangerous complications of methotrexate therapy include hematology toxicity, mucosites and nephrotoxicity. The longer elevated blood methotrexate levels are maintained, the higher the risk and severity of toxicity. Extracorporeal methotrexate elimination is rather difficult. Hemodialysis and peritoneal dialysis are low effective; elimination by hemosorption is unpredictable. High flux hemodialysis is rather effective though its use is limited by the need in special equipment. We have found hemofiltration to ensure effective and predictable extracorporeal methotrexate removal. Coefficient of methotrexate sieving through F-80S standard hemofilter membrane was calculated during two consecutive hemofiltration treatments in a patient (0.65–0.66). Standard hemofiltration with vascular access through a perfusion catheter ensured clearance of methotrexate compatible with normal renal clearance.

Key words: methotrexate, renal failure, renal replacement therapy, hemofiltration.