

PROSPECTS

IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 21(4), 40-47
<https://prospects.wum.edu.pl/>

Review Article

PHARMACOTHERAPY WITH HIGH DOSES OF METHOTREXATE (HDMTX) IN ONCOLOGY - HOW SHOULD CHEMOTHERAPY BE CONDUCTED BASED ON THERAPEUTIC DRUG MONITORING?

FARMAKOTERAPIA WYSOKIMI DAWKAMI METOTREKSATU (HDMTX) W ONKOLOGII - JAK NALEŻY PROWADZIĆ CHEMIOTERAPIĘ W OPARCIU O TERAPEUTYCZNE MONITOROWANIE STĘŻENIEM LEKU?

Aleksandra Mikulska¹, Arkadiusz Kocur^{*2,3}

¹ Students Scientific Association "DRUG" in Department of Drug Chemistry, Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland.

² Department of Drug Chemistry, Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland.

³ Department of Biochemistry, Radioimmunology, and Experimental Medicine, Pharmacokinetics Laboratory, Children's Memorial Health Institute, 04-730 Warsaw, Poland.

* Correspondence, e-mail: arkadiusz.kocur@wum.edu.pl

Received: 20.08.2023 / Accepted: 16.10.2023 / Published: 12.11.2023

ABSTRACT

Methotrexate (MTX) is a crucial cytostatic drug used both in autoimmune diseases (low doses) and cancer chemotherapy, especially in the lymphatic system (high doses). MTX is a folic acid antagonist with a strong affinity for enzymes involved in the folic pathway. It is a highly toxic drug with documented prevention of side effects using compensatory therapy with leucovorin. High-dose methotrexate (HDMTX) is administered as an intravenous bolus with a body surface area of > 500 mg/m². Because these concentrations are highly toxic, but at the same time, the therapeutic benefits are higher than the compensated side effects, it is necessary to conduct therapeutic drug monitoring. During pharmacotherapy with MTX, routine monitoring of MTX and serum creatinine concentrations is performed, while the dose of leucovorin infusion, with the possible addition of glucarpidase, is adjusted simultaneously.

The aim of this study was a mini-review of the pharmacological properties of MTX, combined with a particular emphasis on the variability in the pharmacokinetics of this drug, justifying the need for therapeutic monitoring of concentrations. HDMTX therapy, clinical recommendations, and therapy methods based on global guidelines are discussed. In addition, the issues of both MTX treatment and salvage treatment with leucovorin and glucarpidase were discussed.

HDMTX treatment should be performed under special supervision following the accepted clinical protocol. Only the appropriate cooperation of the doctor, nursing staff, laboratory diagnosticians, clinical pharmacists, and, most importantly, the patient should allow for effective treatment, with the appropriate reduction of toxic side effects to a minimum.

KEYWORDS: methotrexate, pharmacokinetic, HDMTX, therapeutic drug monitoring, toxicity, leucovorin

STRESZCZENIE

Metotreksat (MTX) to kluczowy lek cytostatyczny, stosowany zarówno w schorzeniach o podłożu autoimmunologicznym (niskie dawki), jak również w chemioterapii nowotworów, szczególnie układu chłonnego (wysokie dawki). MTX jest antagonistą kwasu foliowego, o silnym powinowactwie do enzymów szlaku foliowego. Jest lekiem o dużej toksyczności, ale o udokumentowanym przeciwdziałaniu działaniom niepożądanym za pomocą kompensacyjnej terapii leukoworyną, aby

korzyści ze stosowania leku przewyższały ryzyka. Stosowanie wysokich dawek metotreksatu (HDMTX) polega na podawaniu dawek MTX w bolusie dożylnym o stężeniu wyższym niż 500 mg/m² powierzchni ciała. Ze względu na to, że stężenia te są skrajnie toksyczne, konieczne jest prowadzenie terapii monitorowanej stężeniem leku we krwi. Podczas farmakoterapii prowadzonej przy zastosowaniu MTX prowadzi się rutynową kontrolę stężenia MTX i kreatyniny w osoczu lub surowicy, jednocześnie dostosowując dawkę wlewu leukoworyny, z ewentualnym dodatkiem glukarpidazy, która przyspiesza metabolizm MTX do mniej toksycznych metabolitów.

Celem niniejszej pracy był skrótowy przegląd farmakologicznych właściwości MTX, połączony z szczególnym uwzględnieniem zmienności w farmakokinetyce tego leku, uzasadniającym konieczność terapeutycznego monitorowania stężeń. Omówiono terapię HDMTX, zalecenia kliniczne, jak również sposób prowadzenia terapii na podstawie światowych wytycznych. Dodatkowo, omówiono problematykę zarówno leczenia za pomocą MTX, jak i leczenia ratującego przy pomocy leukoworyny i glukarpidazy.

Leczenie typu HDMTX powinno być prowadzone pod szczególnym nadzorem, zgodnie z przyjętym protokołem klinicznym. Tylko odpowiednia współpraca lekarza, personelu pielęgniarskiego, diagnostów laboratoryjnych, farmaceutów klinicznych oraz, co najważniejsze, pacjenta powinna pozwolić na skuteczne leczenie, z odpowiednim zredukowaniem toksycznych działań niepożądanych do minimum.

SŁOWA KLUCZOWE: metotreksat, farmakokinetyka, wysokie dawki metotreksatu, terapeutyczne monitorowanie stężeniem leku, toksyczność, leukoworyna

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Metotreksat (MTX, ang. *methotrexate*) jest jednym z najstarszych leków cytostatycznych stosowanych w chemioterapii nowotworów (tzw. wysokie dawki), oraz schorzeniach autoimmunologicznych (tzw. niskie dawki) [1]. 7 grudnia 1953 roku uzyskał aprobatę amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) i został na stałe wprowadzony do lecznictwa [2]. MTX stanowi jedną z głównych pochodnych kwasu foliowego (FA, ang. *folic acid*), będąc jednocześnie jego antagonistą. Szlak foliowy, którym podąża MTX naśladując FA, jest niezbędny do prawidłowej syntezy DNA oraz do podziału komórek [3]. MTX ze względu na strukturalne podobieństwo do kwasu foliowego hamuje kompetywnie enzymy uczestniczące w tym szlaku i zapobiega prawidłowej biosyntezie nukleotydów. Należy zaznaczyć, że MTX 10000 razy silniej hamuje aktywność enzymatyczną tego szlaku niż FA. Ten efekt konkurencyjny jest wykorzystywany klinicznie - wspomniana, praktycznie nieodwracalna inhibicja kluczowego enzymu szlaku, tj. dehydrogenazy tetrahydrofolianowej, konsekwentnie zapobiega podziałowi komórek i jednocześnie prowadzi do zatrzymania procesu zapalnego [4]. Ze względu na właściwości przeciwzapalne i antyproliferacyjne lek znajduje zastosowanie w wielu jednostkach chorobowych o podłożu zapalnym oraz w zaburzeniach immunologicznych, np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) czy łuszczycy [5]. Po raz pierwszy został wykorzystany jako środek chemioterapeutyczny zapobiegający biosyntezie nukleotydów w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej [4]. Metotreksat podawany jest obecnie w szerokim zakresie dawek (od 3 do 88000 mg/m² powierzchni ciała) różnymi drogami (dożylnie, doustnie, dooponowo, domięśniowo, dotętniczo, dostawowo) [1,4].

W niniejszej pracy zestawiono aktualny stan wiedzy dotyczący terapeutycznego monitorowania stężenia we krwi (TDM, ang. *therapeutic drug monitoring*), ze szczególnym uwzględnieniem stosowania wysokich dawek MTX w praktyce klinicznej [1-5].

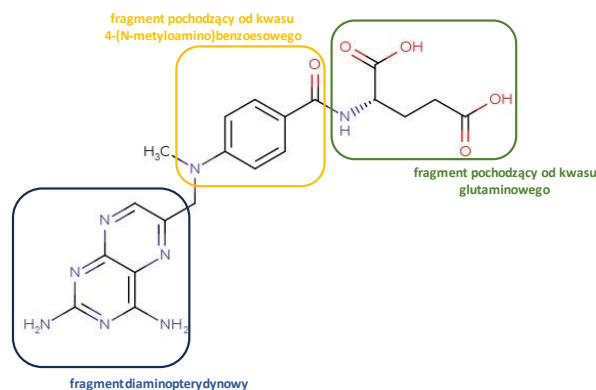
2. Charakterystyka budowy chemicznej, farmakologii i metabolizmu MTX

MTX uważany jest za lek o dużej toksyczności, jednak o ustalonym algorytmie zapobiegania toksycznym działaniom niepożądanym, szczegółowo opisanym w RMP (ang. *Risk Management Plan*). W kolejnych sekcjach przedstawiono farmakologiczne, farmakokinetyczne i toksykologiczne aspekty stosowania MTX.

2.1. Budowa chemiczna

Cząsteczka MTX składa się z pierścienia diaminopterydynowego, połączonego mostkiem metylenowym z kwasem p-metyloaminobenzoowym, który z kolei tworzy wiązanie amidowe z kwasem glutaminowym (Ryc.1) posiadającym dwie łatwo jonizujące grupy karboksylowe [1]. Obecność asymetrycznego atomu węgla powoduje powstanie stereoisomerów *S* i *R*. *S*-MTX uważany jest za formę aktywną, natomiast izomer *R* traktowany jest jako nieaktywne farmakologicznie zanieczyszczenie [6].

Metotreksat jest nierozpuszczalny w wodzie, alkoholu, chloroformie i w eterach niskocząsteczkowych. Rozpuszczalność leku poprawia obojętne bądź zasadowe pH środowiska. Jako lek może występować także w postaci soli - metotreksatu sodu [1,6,7,8].



Rycina 1. Struktura chemiczna metotreksatu (MTX) ze szczególnym uwzględnieniem charakterystycznych elementów budowy.

Struktura MTX jest analogiczna do struktury kwasu foliowego, który pozbawiony jest podstawnika metylowego w grupie aminowej, oraz zamiast jednej z grup aminowych (pozycja 2) w fragmencie diaminopterydynowym posiada grupę karbonylową.

2.2 Mechanizm działania i cel farmakodynamiczny

Mechanizm efektywnego i istotnego klinicznie działania MTX zaobserwowano w trakcie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz nowotworów [9]. Przy podaniu leku, cząsteczka MTX jest wychwytywana przez zredukowany nośnik folianów (RFC1), który transportuje lek do wnętrza komórek odpornościowych [9,10]. W kolejnym etapie, przy udziale enzymu syntetazy foliopoliglutaminianowej (FPGS, ang. *folylpolyglutamate synthetase*) następuje konwersja metotreksatu do jego aktywnych metabolitów, czyli MTX-poliglutaminianów (MTX-PGs, ang. *methotrexate polyglutaminates*). Powstałe metabolity nie są już zdolne do opuszczenia komórek. Pozostają we wnętrzu komórek odpornościowych uczestniczących w tocącym się stanie zapalnym obserwowanym np. w RZS [9]. Powstały poliglutaminian następnie wiąże się z reduktazą dihydrofolianową (DHFR, ang. *dihydrofolate reductase*), hamując tym samym przemianę dihydrofolianu do tetrahydrofolianu. Tetrahydrofolian (THF) odgrywa istotną rolę w biosyntezie zasad purynowych oraz tymidyny, zatem inhibicja jego syntezy prowadzi do niezdolności owych komórek do podziału oraz produkcji białek, co skutkuje stłumieniem stanu zapalnego oraz zmniejszeniem bólu i innych objawów klinicznych [10]. Przy niskich dawkach, powstałe MTX-PGs, działając w leukocytach, zapobiegają stanowi zapalnemu oraz uszkodzeniom immunologicznym [11]. Co więcej, postuluje się, że za skutecznością tej metody leczenia nie stoją głównie efekty hamowania szlaku foliowego przez MTX, ale przede wszystkim supresja szlaku JAK/STAT [12]. Uważa się, że to ten szlak odpowiada w dużej mierze za przeciwzapalny i immunosupresyjny mechanizm działania metotreksatu podawanego w małych dawkach w przypadku RZS [9-12].

2.3. Dystrybucja MTX

MTX wiąże się głównie z albuminami. Wysycenie białek metotreksatem następuje przy stężeniu leku wynoszącym ponad 50 µmol/L. Akumulacja MTX zależy w dużym stopniu od stopnia reakcji poliglutaminacji i wiązania się z DHFR. Lek po podaniu dożylnym przechodzi w niewielkiej ilości przez barierę krew-mózg. Wynika to z jego niewielkiej rozpuszczalności w tłuszczach, złej rozpuszczalności w wodzie oraz znacznego stopnia jonizacji w fizjologicznym pH [7,8]. W związku z powyższym, aby lek znalazł się w OUN należy go podać dooponowo lub dokomorowo. MTX może przenikać do płynu wysiękowego, a także do erytrocytów czy komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC, ang. *peripheral blood mononuclear cells*), jednakże największe stężenie osiąga w nerkach i wątrobie [1, 13-15].

2.4. Metabolizm i toksyczność MTX

Tylko 10% dawki MTX ulega metabolizmowi do 7-hydroksymetotreksatu (7-OH-MTX) w wątrobie, a następnie do poliglutaminianów powstających w komórkach np. nowotworowych i wykazujących aktywność antyproliferacyjną, a mniej niż 5% dawki metabolizowane jest do kwasu 4-amino-4-dezoksy-N-10-

metylopteroilowego (DAMPA) powstającego w niewielkim stopniu w przewodzie pokarmowym [1, 13]. Poliglutaminiany mogą pozostać w wątrobie i wykazywać działanie hamujące na DHFR nawet do kilku miesięcy po zaprzestaniu leczenia. 90% metotreksatu jest wydalone w postaci niezmienionej przez nerki [13].

Metotreksat jest lekiem silnie toksycznym, stąd też podczas leczenia podawana jest wraz z nim leukoworyna (LV, ang. *leucovorin*). Jest to sól wapniowa kwasu folinowego (folinian wapnia) znosząca działanie cytostatyku poprzez kompetycyjne łączenie się z identycznym transporterem komórkowym. Stosowana jako odtrutka ogranicza w ten sposób toksyczność metotreksatu [15]. Aby zadziałać, kwas folinowy nie wymaga obecności reduktazy dihydrofolianowej [15]. Pomimo efektywności opisanej terapii wspomaganej przez LV, farmakokinetyka MTX jest złożona, a stopień toksyczności MTX różni się u pacjentów poddawanych leczeniu [15-17].

Zdarzenia niepożądane mogą pojawiać się zarówno po zastosowaniu niskich jak i wysokich dawek MTX i obejmują m.in. leukopenię, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej czy jelit, niewydolność nerek, krwimocz, neuropatię, jak również hepatotoksyczność i toksyczność płucną [12]. Natomiast podczas terapii wysokimi dawkami MTX należy zwrócić szczególną uwagę na potencjalną nefrotoksyczność, jaka może pojawić się w trakcie leczenia. Potencjalne działania niepożądane w postaci dysfunkcji nerek wynikają ze zdolności do strącania się w kanalikach nerkowych jednego z metabolitów - 7-OH-MTX oraz samego MTX [18]. Kwasowe środowisko w nerkach może sprzyjać temu procesowi. Krystalizacja leku w nefronach może dalej doprowadzić do ostrego uszkodzenia nerek (AKI, ang. *acute kidney injury*). Wyniki badań przytoczonych przez Howarda pokazują, że występowało ono nawet u 12% leczonych pacjentów. AKI może początkowo objawiać się poprzez podwyższone stężenie kreatyniny, ale z czasem może rozwinąć się w martwicę kanalików nerkowych [10,12,18,19].

Znajomość możliwych działań niepożądanych przez personel medyczny, w tym także przez zespół pielęgniarski, pozwala na wykrycie objawów toksyczności MTX na ich wczesnym stadium. Do roli pielęgniarek należy monitorowanie poziomu kreatyniny (SC, ang. *serum creatine*) przed i po infuzji oraz stężenie MTX w osoczu po infuzji. Przykładowe objawy zatrucia mogą występować w obrębie układów: pokarmowego (zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, nudności, wymioty, biegunka, zwłóknienie wątroby), nerwowego (encefalopatia, drgawki, przemijająca ślepotą), oddechowego - zapalenie płuc. Ponadto w surowicy może pojawić się zwiększona aktywność transaminaz. W przypadku upośledzonego wydalania MTX może dojść do leukopenii oraz trombocytopenii. Ryzyko wystąpienia mielosupresji zmniejsza się przy podawaniu LV [10]. Obserwuje się, że pacjenci lepiej tolerują terapię wyższymi dawkami MTX podawanymi w krótszym czasie niż stosowanie małych dawek podawanych dłużej [10,20].

2.5. Farmakokinetyka MTX

Metotreksat wykazuje złożoną farmakokinetykę. Wchłanianie się z przewodu pokarmowego niecałkowicie, ale szybko. Biodostępność metotreksatu wynosi 64-90%,

choć zmniejsza się ona po podaniu doustnym dawek powyżej 25 mg z powodu nasycenia transportu metotreksatu za pośrednictwem nośnika [1,7-8]. Czas po którym MTX osiąga maksymalne stężenie w osoczu (t_{max}) oscyluje od 1 do 2 godzin. Objętość dystrybucji metotreksatu w stanie stacjonarnym wynosi około 1 L/kg masy ciała [1, 7-9, 15]. Metotreksat wiąże się z białkami osocza w ograniczonym stopniu, nieprzekraczającym przedziału 46,5-54%. Metotreksat jest wydalany w ponad 80% w postaci niezmienionej i około 3% w postaci 7-OH-MTX. Dodatkowo, nawet do 30% początkowej dawki podanej dożylnie wydalane jest z żółcią. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) małych dawek metotreksatu u dorosłych wynosi od 3 do 10 godzin [1]. Okres półtrwania wysokich dawek metotreksatu wynosi od 8 do 15 godzin. U dzieci i młodzieży przyjmujących metotreksat z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej końcowy okres półtrwania wynosi od 0,7 do 5,8 godzin [15]. Klirens (CL, ang. *clearance*) metotreksatu wykazuje dużą zmienność międzysobniczą i zmniejsza się wraz ze zwiększaniem dawki. Obecnie nadal mogą wystąpić bardzo wysokie stężenia metotreksatu w surowicy [1, 15].

Leki przyjmowane na stałe podczas terapii metotreksatem należy stosować z ostrożnością [9]. Ze względu na możliwe interakcje, szczególnie z lekami konkurującymi o białka w osoczu, wpływającymi na klirens nerkowy czy zmieniającymi pH moczu, istnieje konieczność monitorowania stężenia MTX oraz działań niepożądanych w kontekście farmakokinetycznym. Z kolei kontrola w ujęciu farmakodynamicznym powinna dotyczyć leków mogących wywołać m.in. nefrotoksyczność czy hepatotoksyczność [9]. Najważniejsze interakcje na płaszczyźnie lek - lek

przedstawiono w Tabeli 1.

Ze względu na trudności w przewidzeniu ostatecznego stężenia leku mogącego znaleźć się w osoczu oraz na różnice w odpowiedzi pacjentów na leczenie [14], zaleca się prowadzenie terapii monitorowanej stężeniem leku we krwi (TDM, ang. *therapeutic drug monitoring*) [5]. Wdrożenie TDM pozwala na optymalizację dawkowania MTX, co pozwala na utrzymanie stężenia leku w osoczu na bezpiecznym i skutecznym poziomie terapeutycznym [5]. Dodatkowo informacja o stężeniu MTX pozwala na takie dopasowanie dawek LV, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w trakcie terapii. Biorąc pod uwagę specyficzność i dokładność TDM, najczęściej w celu oznaczenia stężenia leku stosuje się chromatografię cieczową z detekcją masową [5,9,14].

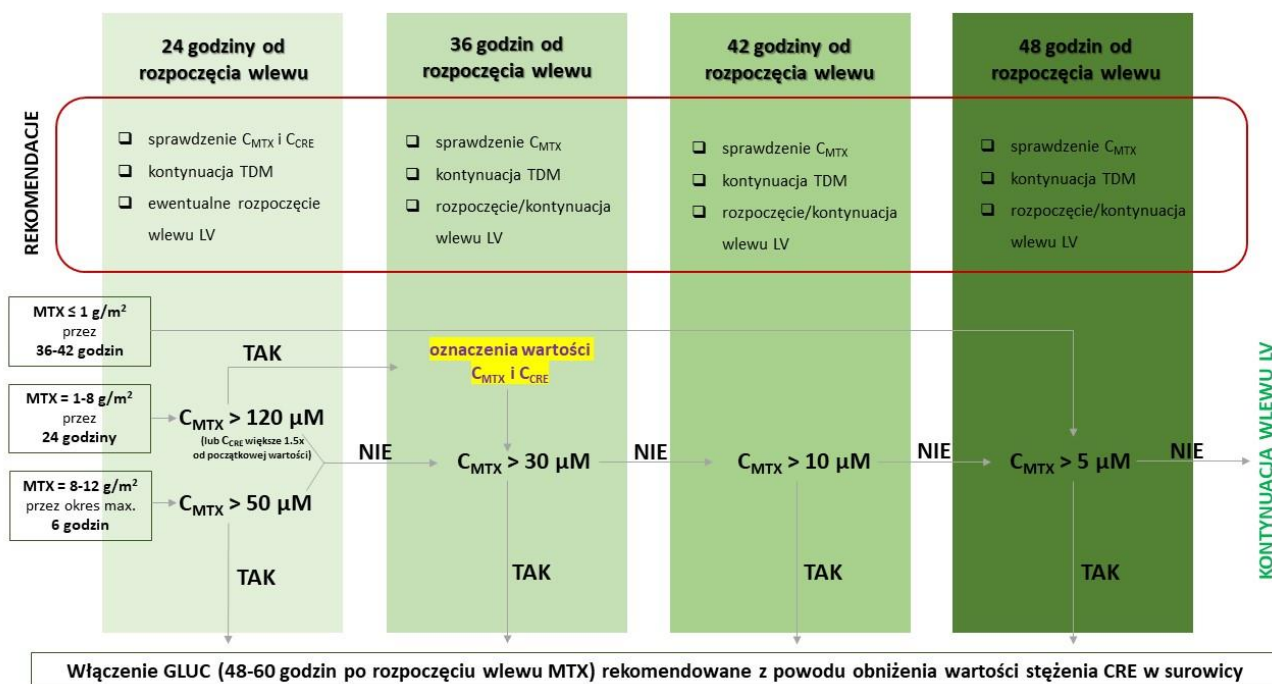
2.6 Kliniczne zastosowanie MTX - stosowane schematy dawkowania

Metotreksat jest podawany w szerokim zakresie dawek (od 3 do 88000 mg/m² powierzchni ciała) różnymi drogami: dożylnie, doustnie, dooponowo, domięśniowo, dotętniczo, dostawowo. MTX jest lekiem powszechnie znanym ze względu na zastosowanie go jako leczenia I rzutu w wielu chorobach zapalnych, m.in. w RZS, łuszczycy czy w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Powyższe schorzenia leczone są niskimi dawkami metotreksatu, które znajdują się w zakresie 7.5-25 mg/tydzień [12]. W przypadku leczenia chorób zapalnych z zastosowaniem MTX, w celu złagodzenia skutków ubocznych wynikających z hamowania DHFR przez MTX, podaje się suplementy kwasu foliowego (w tym także kwasu folinowego - metabolitu) [11-12,21].

Tabela 1. Przegląd najważniejszych interakcji lek - lek dla MTX, wpływających na jego farmakokinetykę [1, 15]

Grupa preparatów leczniczych	Mechanizm interakcji	Efekt interakcji
antybiotyki aminoglikozydowe	osłabienie fizjologicznej funkcji nerek → spadek szybkości/iłośc wydalania MTX	nasilenie toksyczności i efektu działania MTX
preparaty przeciwgrzybicze, np. gryzeofulwina	zwiększenie tempa metabolizmu	osłabienie działania terapeutycznego MTX
leki przeciwnowotworowe, np. cisplatyna	uszkodzenie kłębuszków nerkowych → zmniejszenie wchłaniania zwrotnego MTX oraz FA	ograniczona ochrona LV
antybiotyki o ograniczonym stopniu wchłaniania z przewodu pokarmowego	zmniejszenie wchłaniania	osłabienie działania MTX
pochodne kwasu salicylowego, barbiturowego i hydantoiny	wypieranie MTX z połączeń MTX-albuminy	nasilenie toksyczności i efektu działania MTX
niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)	obniżenie stopnia filtracji kłębuskowej oraz spadek stężenia prostaglandyn	nasilenie toksyczności i efektu działania MTX
leki moczopędne i inhibitory pompy protonowej	konkurencja o działanie w obrębie kanałika nerkowego	nasilenie toksyczności i efektu działania MTX

Objaśnienia skrótów: MTX - metotreksat, FA - kwas foliowy, LV - leukoworyna



Rycina 2. Schemat dawkowania MTX w praktyce klinicznej na podstawie rekomendacji międzynarodowych z uwzględnieniem zastosowania glukarpidazy - przygotowano na podstawie pracy [19]. Objaśnienia skrótów: MTX - metotreksat, LV - leukoworyna, GLUC - glukarpidaza, TDM - terapeutyczne monitorowanie leków (ang. *therapeutic drug monitoring*), C_{CRE} - stężenie kreatyniny w surowicy

Wprowadzony jako środek chemioterapeutyczny lek nadal spełnia swoje pierwotne zastosowanie, tzn. wciąż odgrywa kluczową rolę w terapii wielu nowotworów - zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami. Zostało to dostrzeżone przez Światową Organizację Zdrowia w formie wpisania MTX w 2021 roku na listę leków podstawowych Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *WHO Model List of Essential Medicines*) w kategorii leków cytostatycznych [10,22]. Do najważniejszych nowotworów leczonych metotreksatem należą: ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*), chłoniak Burkitta, niezziarniczy chłoniak limfoblastyczny (NHL, ang. *non-Hodgkin lymphoma*), kostniakomięsak, nowotwory trofoblastyczne, rak kosmówki, głowy, szyi, płuc, pęcherza moczowego oraz wczesne stadium raka piersi [7,12].

W lecznictwie istnieje pojęcie wysokiej dawki metotreksatu (HDMTX, ang. *high-dose methotrexate*), która definiowana jest jako dawka dożylna większa niż 500 mg/m² powierzchni ciała [5]. W literaturze opisywane są także wysokie dawki mieszczące się w zakresie nawet 20-30 g/m² powierzchni ciała podawane wraz z LV. Górna granica przedziału możliwego stężenia terapeutycznego nie jest ustalona, natomiast jako minimalne stężenie wywierające działanie cytotoksyczne przyjmuje się wartość stężenia na poziomie 10 μM [19]. HDMTX stosowany jest w wielu typach nowotworów występujących zarówno u dorosłych jak i u dzieci [10]. W wykazach klinicznych MTX nadal jest szczególnie rekomendowany, a nawet stanowi lek I-go rzutu w trakcie chemioterapii ostrej białaczki limfoblastycznej, chłoniaka niezziarniczego oraz przy kostniakomięsakach [5]. Wspomniany wcześniej schemat leczenia opierający się na wysokiej dawce MTX (HDMTX) stosowany jest w profilaktyce ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z białaczką i chłoniakiem

o wysokim stopniu ryzyka oraz przy leczeniu przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych [23]. Głównym celem zatem podawania HDMTX u osób z ALL i NHL jest zmniejszenie ryzyka nawrotu objawów [5,7,10,12,22,23].

3. HDMTX w praktyce klinicznej

W trakcie prowadzenia terapii monitorowanej podczas 24-godzinnej wlewu wysokich dawek MTX trzykrotnie oznacza się stężenie leku w osoczu: w czasie 24-36 godzin od momentu rozpoczęcia wlewu, następnie po 48 godzinach i po 60 godzinach. Pierwszy pomiar pozwala ocenić stężenie MTX w stanie stacjonarnym. Po 36 godzinach od rozpoczęcia wlewu MTX powinno nastąpić podanie pierwszej dawki leukoworyny. Wcześniejsze podanie tego aktywnego chemicznie metabolitu kwasu tetrahydrofolinowego może zniwelować efekty chemioterapii [5]. Leukoworynę podaje się w dawce dożylniej lub domięśniowej w ilości 10-15 mg/m² powierzchni ciała co 4-6 godzin. Drugi pomiar stężenia MTX stanowi miarę szybkości wydalania leku. Jeśli stężenie MTX jest wtedy większe niż 1 μM, należy zwiększyć dawkę leukoworyny. Z kolei trzeci pomiar mówi o tym, czy stężenie MTX spadnie wtedy poniżej 0,1 μM. Jeśli przekracza tę wartość, leukoworynę należy podawać przez 108 godzin. Za docelowe stężenie MTX w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego uważa się stężenie w osoczu utrzymujące się w zakresie 16-40 μM u wszystkich dzieci (w przypadku dorosłych - brak badań) [5]. Natomiast w przypadku szybkiego wlewu trwającego poniżej 6 godzin stosowanego głównie przy kostniakomięsakach zaleca się włączenie TDM po 3-6 (po osiągnięciu szczytowego stężenia), 24, 48 i 72 godzinach od momentu rozpoczęcia wlewu. W tym przypadku sugeruje się utrzymanie stężenia poniżej 10 μM w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia infuzji. Podanie pierwszej dawki leukoworyny w schemacie szybkiej infuzji powinno

nastąpić w przeciągu 12-24 h po rozpoczęciu leczenia metodą HDMTX.

Do jednej z ważniejszych rekomendacji podczas terapii HDMTX należy uwzględnienie i ocena parametrów czynnościowych nerek przed podaniem leku, co ma szczególnie znaczenie przy kostniakomięsakach u dzieci, gdzie na podstawie klirensu nerkowego dostosowuje się ostateczną dawkę MTX [5]. W przypadku wystąpienia nefrotoksyczności bądź zbyt dużego stężenia MTX we krwi, lekiem z wyboru jest glukarpidaza (inaczej karboksypeptydaza G2), ze względu na znacznie lepszą skuteczność od leukoworyny i usuwanie, poprzez hydrolizę MTX do jego nieaktywnych metabolitów, aż jego 98% w ciągu 30 minut od podania. W Polsce preparat ten jeszcze do niedawna nie był dostępny, jednakże obecnie został dopuszczony do stosowania w lecznictwie zamkniętym [5,12,15]. Szczegółowy protokół prowadzenia terapii HDMTX został przedstawiony na Ryc. 2.

Podczas terapii HDMTX ważna jest również ocena parametrów wątrobowych ze względu na potencjalną hepatotoksyczność indukowaną przez MTX [5]. Należy również zwrócić szczególną uwagę na pacjentów, u których zdiagnozowano wodobrzusze i wysięk opłucnowy, gdyż MTX ma zdolność do akumulacji w tych kompartmentach. W wyniku nagromadzenia leku w organizmie okres jego półtrwania wydłuża się i w efekcie może to doprowadzić do nasilenia występowania działań niepożądanych [5,24].

Ponadto, aby uniknąć potencjalnych działań niepożądanych, w trakcie prowadzenia terapii HDMTX należy przeprowadzić szereg działań wspomagających, tj. odpowiednie nawodnienie, kontrolę pH i odpowiednią alkalizację moczu, monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy oraz farmakokinetycznie kierowane „ratowanie leukoworyną” przy zastosowaniu monitorowania stężenia MTX. Przed rozpoczęciem HDMTX chorym należy dożylnie podawać płyny w ilości 2500-3000 ml/m² powierzchni ciała przez 24 godziny i alkalizować mocz wodorowęglanem sodu do pH ≥ 7 [5]. Jest to istotne, ponieważ prawidłowe nawodnienie pozwala na odpowiednie rozpuszczenie MTX, natomiast alkalizacja moczu chroni przed wytrącaniem się MTX w nerkach [5,9].

4. Dyskusja

W powyższej pracy skupiono się na przedstawieniu istoty zastosowania MTX w różnych jednostkach chorobowych, przede wszystkim w terapii nowotworów przy użyciu tzw. wysokich dawek metotreksatu. Ze względu na dużą toksyczność, złożoną farmakokinetykę i interakcje z lekami, terapia monitorowana stężeniem MTX w organizmie u wszystkich chorych leczonych HDMTX jest wymagana. W badaniach przytoczonych przez Pattanaik et al. kontrolowanie stężenia MTX pozwoliło na zbudowanie modelu przewidywania dawki z uwzględnieniem innych zmiennych, tj. klirensu kreatyniny oraz poziomu transaminaz wątrobowych [12]. Prognozowanie dawki w ten sposób ma na celu spersonalizowanie jeszcze bardziej terapii pacjentów. W badaniach tych stężenie MTX było utrzymywane w zakresie terapeutycznym, co skutkowało zmniejszeniem nefrotoksyczności. Wraz z TDM za standard przyjęto podawanie leukoworyny, jako czynnika mającego ograniczyć pojawienie się działań niepożądanych wywołanych przez MTX. MTX, jeśli jest już podawany, wymaga rygorystycznie znormalizowanej

opieki wspomagającej, dla której wytyczne zawarte są w różnych protokołach leczenia [10]. Opracowane rekomendacje pozwalają na bezpieczne prowadzenie terapii z zastosowaniem MTX i obejmują m.in. ocenę parametrów organizmu przed rozpoczęciem terapii, sposobu dawkowania LV w zależności od stężenia MTX w osoczu, czy podtrzymywania prawidłowych parametrów poprzez liczne działania wspomagające. Wdrożenie powyższych zaleceń może pomóc zmniejszyć częstość występowania objawów toksyczności [20].

Należy pamiętać, że pomimo skrupulatnego przestrzegania opracowanych rekomendacji, działania niepożądane - zarówno ciężkie jak i nieciężkie - nadal mogą występować, a wczesna interwencja za pomocą LV czy glukarpidazy jest szczególnie istotna, ze względu na wysoką skuteczność u pacjentów u których rozwinęła się dysfunkcja nerek [25]. W związku z tym wprowadzono również określone stężenia MTX powyżej których należy włączyć glukarpidazę wraz ze wskazaniem co do dawki i czasu jej podania [20]. Dla przykładu, szybkie rozpoznanie i skuteczne leczenie AKI (ang. *acute kidney injury*) ułatwia regenerację nerek i umożliwia pacjentom wznowienie terapii HDMTX. Warto wspomnieć, że istnieje jednak niewiele danych pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności glukarpidazy z innymi sposobami obniżania stężenia MTX w osoczu, takimi jak np. przerywana lub ciągła hemodializa [20]. Nadal ratunkowe podawanie dużych dawek leukoworyny jest najlepszym wyborem, gdy glukarpidaza nie jest dostępna w ciągu 60 godzin od momentu podania wlewu. Co szczególnie warto zapamiętać, w przypadku pacjentów z kostniakomięsakiem dostępne są doniesienia naukowe świadczące o niepowodzeniu terapii ratującej LV. Mając na uwadze powyższe, należy unikać stosowania przesadnie zawyżonych dawek MTX [10,12,20,25].

5. Podsumowanie i wnioski

Metoteksat jako główny antagonist kwasu foliowego podawany w niższych dawkach hamuje podział komórek odpornościowych w przebiegu chorób o podłożu zapalnym. Z kolei wyższe dawki wpływają hamująco zarówno na komórki nowotworowe jak i na inne komórki organizmu. Sam metoteksat podawany w takich ilościach może prowadzić do ciężkich uszkodzeń nerek. Stąd też wynikająca potrzeba kontroli parametrów organizmu przede wszystkim nerkowych przed rozpoczęciem terapii HDMTX. Z tą metodą leczenia wiąże się konieczność prowadzenia terapii monitorowanej stężeniem leku we krwi w celu racjonalnego dopasowania dawki leukoworyny (odtrutki) do aktualnego stężenia MTX znajdującego się w organizmie, co pomoże zapewnić skuteczność kliniczną i zapobiec potencjalnym zdarzeniom niepożądanym. Wydaje się, że współpraca kliniczna pomiędzy lekarzami, personelem pielęgniarskim, diagnostami laboratoryjnymi, farmaceutami oraz, co najważniejsze, samym pacjentem onkologicznym zapewni odpowiednią skuteczność farmakoterapii HDMTX w połączeniu z maksymalną redukcją działań niepożądanych.

Wkład autorów: Koncepcja, A.K. i A.M.; metodologia, A.K.; zasoby, A.K. i A.M.; pisanie-przygotowanie oryginalnej wersji roboczej, A.M.; pisanie - recenzja i redakcja, A.K.; wizualizacja, A.M.; nadzór nad projektem, A.K. Wszyscy autorzy zapoznali się i zgadzają się na publikowaną wersję manuskryptu.

Finansowanie: Praca nie była finansowana ze środków zewnętrznych.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. Dostęp online: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00563> (data dostępu 20-08-2023)
2. FDA Approved Drug Products: Methotrexate Sodium Oral Tablets. Dostęp online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/008085s066lbl.pdf (data dostępu 20-08-2023)
3. Bouquié, R.; Deslandes, G.; Nieto, B.; Renaud, C.; Dailly, E.; Jolliet, P. A fast LC-MS/MS assay for methotrexate monitoring in plasma: validation, comparison to FPIA and application in the setting of carboxypeptidase therapy. *Anal. Methods UK* **2014**, *6(1)*, 178-186. doi.10.1039/c3ay40815a
4. Inoue, K.; Yuasa, H. Molecular basis for pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in rheumatoid arthritis therapy. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2014**, *29(1)*, 12-9. doi.10.2133/dmpk.dmpk-13-rv-119.
5. Song, Z.; Hu, Y.; Liu, S.; Wang, G.; Zhai, S.; Zhang, X.; Li, Y.; Du, G.; Shi, Y.; Chen, Y.; Dong, M.; Guo, R.; Guo, W.; Huang, H.; Huang, X.; Jing, H.; Ke, X.; Li, G.; Miao, L.; Niu, X.; Qiu, F.; Shen, J.; Tang, J.; Wang, T.; Wang, X.; Wang, Z.; Wu, J.; Zhan, S.; Zhang, B.; Zhang, L.; Zhang, Y.; Zhang, W.; Zhao, L.; Zhao, L.; Zhen, J.; Zheng, H.; Zhu, Z.; Jiang, D.; Huang, Z.; Tan, Z.; Lin, Q.; Zhao, R. Medication therapy of high-dose methotrexate: An evidence-based practice guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2022**, *88(5)*, 2456-2472. doi.10.1111/bcp.15134.
6. Karami, F.; Ranjbar, S.; Ghasemi, Y.; Negahdaripour, M. Analytical methodologies for determination of methotrexate and its metabolites in pharmaceutical, biological and environmental samples. *J. Pharm. Anal.* **2019**, *9(6)*, 373-391. doi.10.1016/j.jpha.2019.06.001.
7. Drugs.com. Methotrexate Monograph for Professionals. Dostęp online: <https://www.drugs.com/monograph/methotrexate.html> (data dostępu 20-08-2023)
8. PubChem database. Methotrexate. Dostęp online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methotrexate> (data dostępu 20-08-2023)
9. Muller, I.B.; Lin, M.; Struys, E.A.; Heydari, P.; Hebing, R.C.F.; Nurmohamed, M.T.; van der Laken, C.; Lems, W.F.; Cloos, J.; Jansen, G.; de Jonge, R. Development and Validation of a Sensitive UHPLC-MS/MS-Based Method for the Analysis of Folylpolylglutamate Synthetase Enzymatic Activity in Peripheral Blood Mononuclear Cells: Application in Rheumatoid Arthritis and Leukemia Patients. *Ther. Drug Monit.* **2019**, *41(5)*, 598-606. doi.10.1097/FTD.0000000000000638.
10. Howard, S.C.; McCormick, J.; Pui, C.H.; Buddington, R.K.; Harvey, R.D. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist* **2016**, *21(12)*, 1471-1482. doi.10.1634/theoncologist.2015-0164.
11. Thomas, S.; Fisher, K.H.; Snowden, J.A.; Danson, S.J.; Brown, S.; Zeidler, M.P. Methotrexate Is a JAK/STAT Pathway Inhibitor. *PLoS One.* **2015**, *10(7)*, Art. No: e0130078. doi.10.1371/journal.pone.0130078.
12. Smita, P.; Narayan, P.A.; Gaurav, P. Therapeutic drug monitoring for cytotoxic anticancer drugs: Principles and evidence-based practices. *Front. Oncol.* **2022**, *12*, Art. No:1015200. doi.10.3389/fonc.2022.1015200.
13. Mei, S.; Shi, X.; Du, Y.; Cui, Y.; Zeng, C.; Ren, X.; Yu, K.; Zhao, Z.; Lin, S. Simultaneous determination of plasma methotrexate and 7-hydroxy methotrexate by UHPLC-MS/MS in patients receiving high-dose methotrexate therapy. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, *158*, 300-306. Doi.10.1016/j.jpba.2018.06.011.
14. Kodidela, S.; Suresh Chandra, P.; Dubashi, B. Pharmacogenetics of methotrexate in acute lymphoblastic leukaemia: why still at the bench level? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2014**, *70(3)*, 253-60. doi.10.1007/s00228-013-1623-4. 24370659.
15. Szpak, E.; Lewandowski, K.; Kowalski, R.; Bogomas-Woźnicka, B.; Irga-Jaworska, N. Znaczenie farmakoterapii monitorowanej w chemioterapii z użyciem metotreksatu. *Diagnostyka Laboratoryjna* **2017**, *53(4)*, 241-246.
16. Giletti, A.; Esperon, P. Genetic markers in methotrexate treatments. *Pharmacogenomics* **2018**, *18(6)*, 689-703. doi.10.1038/s41397-018-0047-z
17. Schmiegelow, K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. *Br. J. Haematol.* **2009**, *146(5)*, 489-503. doi.10.1111/j.1365-2141.2009.07765.x.
18. Widemann, B.C.; Adamson, P.C. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* **2006**, *11(6)*, 694-703. doi.10.1634/theoncologist.11-6-694.
19. Roche, B.; Clarke, P.A.; Collins Shaver, C.; Ford, D.; Thompson, J. High-Dose Methotrexate: Nursing Considerations for Administration and Supportive Care. *Clin. J. Oncol. Nurs.* **2023**, *27(1)*, 47-54.
20. Ramsey, L.B.; Balis, F.M.; O'Brien, M.M.; Schmiegelow, K.; Pauley, J.L.; Bleyer, A.; Widemann, B.C.; Askenazi, D.; Bergeron, S.; Shirali, A.; Schwartz, S.; Vinks, A.A.; Heldrup, J. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist* **2018**, *23(1)*, 52-61. doi.10.1634/theoncologist.2017-0243.
21. Cronstein, B.N. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol. Rev.* **2005**, *57(2)*, 163-72. doi.10.1124/pr.57.2.3
22. Denburg, A.E.; Fundytus, A.; Khan, M.S.; Howard, S.C.; Antillon-Klussmann, F.; Sengar, M.; Lombe, D.; Hopman, W.; Jalink, M.; Gyawali, B.; Trapani, D.; Roitberg, F.; De Vries, E.G.E.; Moja, L.; Ilbawi, A.; Sullivan, R.; Booth, C.M. Defining Essential Childhood Cancer Medicines to Inform Prioritization and Access: Results From an International, Cross-Sectional

Survey. *JCO Glob. Oncol.* **2022**, 8, At. No: e2200034. doi.10.1200/GO.22.00034.

23. Sazonov, V.; Tobylbayeva, Z.; Saporov, A.; Jubaniyazov, B.; Issakov, S.; Gaipov, A. New Therapeutic Approach to Reduce Methotrexate Toxicity after High-Dose Chemotherapy in a Child with Acute Lymphocytic Leukemia: Efficacy and Safety of Hemoadsorption with HA-230 Adsorber. *Blood Purif.* **2022**, 51(1), 91-95. doi.10.1159/000514135.
24. Wright, K.D.; Panetta, J.C.; Onar-Thomas, A.; Reddick, W.E.; Patay, Z.; Qaddoumi, I.; Broniscer, A.; Robinson, G.; Boop, F.A.; Klimo, P.; Ward, D.; Gajjar, A.; Stewart, C.F. Delayed methotrexate excretion in infants and young children with primary central nervous system tumors and postoperative fluid collections. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2015**, 75(1), 27-35. doi.10.1007/s00280-014-2614-6.
25. Widemann, B.C.; Balis, F.M.; Kim, A.; Boron, M.; Jayaprakash, N.; Shalabi, A.; O'Brien, M.; Eby, M.; Cole, D.E.; Murphy, R.F.; Fox, E.; Ivy, P.; Adamson, P.C. Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. *J. Clin. Oncol.* **2010**, 28(25), 3979-86. doi.10.1200/JCO.2009.25.4540.