

Joanna Stefanowicz¹, Katarzyna Rückemann-Dziurdzińska², Radostaw Owczuk³,
Lucyna Maciejka-Kapuścińska¹, Anna Balcerska¹

¹Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Zakład Patofizjologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

³Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Co wiemy o nefrotoksyczności metotreksatu u dzieci?

What we know about methotrexate nephrotoxicity in children?

ABSTRACT

Methotrexate (MTX) is one of the most widely used anticancer agents. Beside of cisplatin and ifosfamide, it is one of 3 cytostatics which nephrotoxicity is described widely in the literature. High-dose MTX can be safely administered to patients with normal renal function by the use of the alkalization, hy-

dration, and pharmacokinetically guided leucovorin “rescue”. The study presents chemical characteristics and pharmacology of MTX. It discusses pathophysiology, risk factors, clinical characteristic MTX-induced renal dysfunction, preventive and therapeutic management.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 1, 20–25

Key words: methotrexate, nephrotoxicity, children

WSTĘP

Metotreksat (MTX, *methotrexate*), jeden z najstarszych leków cytostatycznych, jest najszerzej stosowanym antymetabolitem w terapii nowotworów wieku dziecięcego. Obecnie wykorzystuje się go jako składnik wielolekowych protokołów terapeutycznych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*), chłoniaków niezrębnych i mięsaka kościopochodnego [1]. W terapii tych ostatnich podaje się wysokie dawki tego cytostatyku — jednorazowa dawka wynosi 12 g/m² [2]. Jako lek immunosupresyjny, w znacznie mniejszych dawkach dobowych, znalazł zastosowanie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, ciężkich postaci łuszczycy, toczenia rumieniowatego i choroby Crohna [3].

Metotreksat to antagonistą i strukturalny analog kwasu foliowego, który jest koniecznym kofaktorem dla syntezy puryn i pirymidyn, niezbędnych w syntezie DNA i RNA [1, 3, 4]. Obok cisplatyny (CDDP, *cisplatin*) i ifos-

famidu (IFO, *ifosfamide*) jest jednym z 3 leków cytostatycznych, których nefrotoksyczność jest szeroko omawiana w piśmiennictwie.

WŁAŚCIWOŚCI CHEMICZNE

Chemicznie MTX to kwas 4-amino-4-deoksy-N₁₀-metylofoliowy [4]. Jest słabym kwasem dwukarboksylovym o masie cząsteczkowej 454. W fizjologicznym pH występuje głównie w formie zjonizowanej i praktycznie nie rozpuszcza się w tłuszczach. Jego rozpuszczalność w moczu jest wprost proporcjonalna do pH. W kwaśnym środowisku wytrąca się, gdy jego stężenie przekroczy 2 mM; wraz ze wzrostem pH do 7 jego rozpuszczalność zwiększa się 10-krotnie [4–6]. Duże dawki MTX mogą prowadzić do wystąpienia w moczu stężeń grożących precypitacją leku, co oznacza konieczność alkalizowania moczu i zwiększania diurezy u pacjenta poddanego terapii tym lekiem. Środowisko zasadowe dodatkowo jonizuje lek wewnątrz cewek nerkowych, zmniejszając jego reabsorpcję i zwiększając wydalanie MTX tą drogą [5, 7].

Adres do korespondencji:

dr n. med. Joanna Stefanowicz
Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii
i Endokrynologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
tel.: (58) 349 28 80
faks: (58) 349 28 47
e-mail: jstefanowicz@gumed.edu.pl

MECHANIZM DZIAŁANIA

Metotreksat, strukturalnie bardzo podobny do kwasu foliowego, wykazuje znacznie większe od niego powinowactwo do reduktazy dihydrofolianowej (wiąże się ok. 10 000 razy silniej niż naturalny metabolit) i konkurencyjnie blokuje ten enzym [3, 4, 7]. Przenika do wnętrza komórki drogą transportu czynnego za pomocą specjalnego białka, zwane go przenośnikiem zredukowanych folianów, gdzie ulega metabolizmowi do 7-hydroksymetotreksatu (7-OH-MTX) i do pochodnych poliglutaminowych. Poliglutaminacja zwiększa siłę działania leku. Postacie poliglutamylowe MTX nie są szybko transportowane na zewnątrz komórki i dlatego wydłuża się okres półtrwania MTX wewnątrz komórki. W konsekwencji dochodzi do zaburzeń syntezy DNA, RNA oraz białek, co prowadzi do śmierci komórki [3, 7].

Metotreksat należy do cytostatyków cyklozależnych/fazowo-specyficznych. Działa na komórki będące w fazie S cyklu komórkowego [3]. W wysokich stężeniach w komórce, osiągniętych tylko w przypadku podawania MTX w wysokich dawkach (HDMTX, *high dose MTX*), hamuje syntezę białek i może zatrzymywać komórki w fazie G₁, nie pozwalając na ich dalsze wejście w cykl komórkowy. Komórki, paradoksalnie, są chronione przed głównym uszkodzeniem, jakiego doznają w fazie S [5, 7]. Podobnie do innych antymetabolitów cytotoxycywność MTX zależy nie tylko od stężenia leku, ale także od okresu ekspozycji. Wysokie stężenia MTX mogą być dobrze tolerowane przez krótki czas, natomiast przedłużona ekspozycja na niskie stężenia może odpowiadać za toksycywność zagrażającą życiu [8].

Biologiczny okres półtrwania MTX jest trójfazowy i wynosi 0,2–0,75 godziny, 0,9–3 godzin oraz 5–12 godzin. Lek jest metabolizowany w niewielkim stopniu (< 30%). Około 90% leku w postaci niezmiennionej wydala się z moczem w ciągu 48 godzin [3].

MECHANIZM NEFROTOKSYCZNOŚCI MTX

Głównym mechanizmem uszkodzenia jest wytrącanie się MTX i 7-OH-MTX w cewkach nerkowych. Metotreksat, jako słaby kwas, krystalizuje w kwaśnym środowisku moczu, co może prowadzić do ostrej obturacyjnej niewydolności nerek (Ci-ARF, *crystal induced acute renal failure*) [5, 6]. Jednakże wytrącanie się kryształów MTX nie jest jedynym mechani-

zmem uszkodzenia nerki. Jako przyczyny nefrotoksyczności MTX, niezwiązane z krystalizacją tego leku, są brane pod uwagę zaburzenia oporu naczyń doprowadzających kłębuszka, przekładające się na zmniejszenie perfuzji nerek [9], bezpośrednie uszkodzenie kłębuszka [10] i bezpośrednią tubulotoksycywność [1, 8].

PATOFIZJOLOGICZNE PODSTAWY NEFROTOKSYCZNOŚCI MTX

Metotreksat jest wydalany w postaci niezmiennionej z moczem — 50–80% w ciągu pierwszych 12 godzin, 70–95% w ciągu 48 godzin [11]. Lek ten jest nie tylko filtrowany, ale i aktywnie wydzielany przez komórki cewek nerkowych [5]. Prędkość eliminacji MTX z organizmu, a w konsekwencji — nasilenie działań niepożądanych, jest ściśle uzależnione od czynności nerek. Zaburzenie ich funkcji jest szczególnie niebezpieczne, ponieważ powoduje retencję leku w organizmie i tym samym wzrost toksyczności [1]. Stężenia leku w tkance nerkowej 20–300-krotnie przewyższają stężenia w innych tkankach i w trakcie pierwszych godzin wlewu sięgają 15 mM [11]. W następstwie podania HDMTX (dawka MTX > 1 g/m²) w osoczu stwierdza się obecność jego dwóch metabolitów — 7-OH-MTX i kwasu 4-amino-4-deoksy-N10-metylopteroinowego (DAMPA). W ciągu 12–24 godzin od rozpoczęcia wlewu HDMTX stężenie 7-OH-MTX w surowicy przekracza stężenie MTX. Wewnątrzkomórkowa poliglutaminacja prowadzi do przedłużonej retencji i zwiększonej cytotoxycywności; DAMPA — mniejszy, nieaktywny metabolit MTX, osiągający mniej niż 5% całkowitej dawki leku, który jest wydzielany do moczu — powstaje prawdopodobnie z MTX, który jest wydalany do przewodu pokarmowego, hydrolizowany przez bakteryjne karboksypeptydazy i następnie reabsorbowany [8].

W badaniach Kolli i wsp. [12], prowadzonych na szczurach, wykazano istotne zwiększenie aktywności mieloperoksydazy (wskaźnika infiltracji neutrofilowej) oraz enzymów antyoksydacyjnych (dysmutazy nadtlenkowej i peroksydazy glutationowej) i malonodialdehydu, jako wykładników zaburzeń bariery antyoksydacyjnej w tkance nerkowej po podaniu MTX [12]. Ponadto ci sami badacze dowiedli, że melatonina zmniejsza spowodowany przez MTX stres oksydacyjny i naciecień neutrofilami tkanki nerkowej, jak również uszkodzenie nerek [13].

W ostatnich latach są prowadzone badania nad polimorfizmem genów, który może

►► Głównym mechanizmem uszkodzenia jest wytrącanie się MTX i 7-OH-MTX w cewkach nerkowych ◀◀

►► Ryzyko wystąpienia toksyczności MTX zależy od dawki i schematu podawania leku ◀◀

odgrywać kluczową rolę w etiopatogenezie schorzeń nowotworowych (np. w ALL) oraz w uzyskaniu określonej odpowiedzi na leczenie. Zidentyfikowanie danego polimorfizmu może pozwolić na wyodrębnienie pacjentów predysponowanych do wystąpienia szczególnie nasilonych działań niepożądanych związanych z terapią MTX. Brane są pod uwagę zarówno polimorfizmy w enzymach biorących udział w transporcie do i z komórki, w poliglutaminacji MTX oraz w metabolizmie folianów, jak i geny, których produkty wpływają na działanie MTX poprzez adenozyne. Do tej pory najbardziej poznanymi polimorfizmami są polimorfizmy w genie reduktazy metylenotetrahydrofolianowej [14].

CZYNNIKI RYZYKA OSTREJ NEFROTOKSYCZNOŚCI MTX

Do czynników ryzyka Ci-ARF zalicza się **odwodnienie, istniejące już wcześniej uszkodzenie nerek (w przypadku uszkodzenia części nefronów te, które pozostały, są ekspozowane na większą dawkę leku) oraz zaburzenia metaboliczne (kwasica)** [10]. Objawy ARF stwierdzano w latach 70. XX wieku w 30–50% przeprowadzonych kursów leczenia HDMTX [9]. Obecnie, przy obowiązującym protokole postępowania, obejmującym nawadnianie, alkalizację i monitorowanie osoczowych stężeń MTX, pełnoobjawowa ARF, spowodowana krystalizacją tego leku, występuje sporadycznie.

Metotreksat wykazuje wiele interakcji. Słabe kwasy, takie jak: salicylany, sulfonamidy, probenicid, cefalotyna czy penicylina, hamują konkurencyjne wydalanie MTX przez cewki nerkowe. Ponadto salicylany i sulfonamidy wypierają MTX z połączeń z białkami, zwiększając stężenie wolnego MTX, a tym samym — jego toksyczność. Prokarbazyna zastosowana później niż 72 godziny przed podaniem MTX w dużej dawce powoduje większą nefrotoksyczność [15]. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne nasilają szkodliwe działanie MTX na nerki — najprawdopodobniej jest to spowodowane zahamowaniem nerkowej produkcji prostaglandyn, zaburzeniami mechanizmów immunologicznych, bezpośrednią tubulotoksycznością oraz precypitacją kwasu moczowego w cewkach nerkowych [16]. Procesy te uszkadzają nerkę i zmniejszają wydalanie MTX, co powoduje wzrost jego stężenia w surowicy i większą toksyczność [17].

CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA NEFROTOKSYCZNOŚCI MTX

Obecnie u około 1,8% pacjentów z *osteosarcoma* leczonych HDMTX rozwija się znaczna nefrotoksyczność w czasie leczenia; śmiertelność wśród tych osób jest oceniana na 4,4% [8, 18]. Większość chorych z zaburzeniami funkcji nerek wstępnie nie ma objawów i rozwija się u nich nieoliguryczna dysfunkcja nerkowa [8].

Ryzyko wystąpienia toksyczności MTX zależy od dawki i schematu podawania leku. Stężenia MTX w surowicy krwi powinny wynosić nie więcej niż 1,0 μM w czasie 42 godzin od rozpoczęcia wlewu. Stężenia wynoszące 10 μM lub wyższe, które wystąpią w tym czasie są związane z wysokim ryzykiem rozwoju toksyczności [5]. Stężenie MTX ma zatem znaczenie predykcyjne dla rozwoju nefrotoksyczności [8].

Hempel i wsp. [19], w prospektywnym badaniu obejmującym 58 pacjentów w wieku 2,2–34,1 roku, wykazali, że HDMTX (pojedyncza dawka 1,5,12 g/m^2) powoduje jedynie zależne od dawki, odwracalne zaburzenia funkcji kłębuszka nerkowego, pod postacią zmniejszonego przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) i narastającej albuminurii. Ponadto stwierdzili, że HDMTX nie jest tubulotoksyczny [19].

Goren i wsp. [20, 21] stwierdzili przejściowy wzrost białkomoczu cewkowego i enzymurii u dzieci z rozpoznaniem *osteosarcoma* po podaniu MTX. Ponadto zaprezentowali wyniki badań, w których wykazali związek co najmniej 50-procentowego wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy oraz podwyższenia stężeń enzymów cewkowych (N-acetyl- β -D-glukozaminidazy [NAG] i alaninoaminopeptydazy [AAP]) z upośledzoną eliminacją MTX oraz ich korelację z poprzedzającą podażą CDDP [20, 21]. Nasilenie toksyczności MTX, związane z uprzednią podażą CDDP, przedstawili również Haim i wsp. [22].

W swojej pracy Skarby i wsp. [23] (1164 kursy terapii MTX przeprowadzone u 264 szwedzkich dzieci z ALL) wykazali wysoce istotną korelację między wzrostem stężenia kreatyniny po wlewie MTX z czasem jego eliminacji (wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o > 50% jest lepszym predyktorem opóźnionej eliminacji MTX niż stężenie MTX w surowicy na zakończenie jego wlewu), co wskazuje na kluczową rolę przesączania kłębuszkowego w wydalaniu MTX.

POSTĘPOWANIE PROFILAKTYCZNE

Podaż MTX w dużych dawkach (za takie uznaje się dawki $> 1 \text{ g/m}^2$) — ze względu na bezpieczeństwo i skuteczność terapii — wymaga postępowania zabezpieczającego chorego przed toksycznością tego cytostatyku. Znajomość mechanizmu działania MTX umożliwiła opracowanie koncepcji „ratunku” (*rescue*), polegającej na przerwaniu działania MTX na zdrowe, prawidłowe tkanki poprzez obejście bloku enzymatycznego. W latach 1976–1977 do schematów terapeutycznych wprowadzono leukoworynę (LV, *leukocovorin*) [24]. Lek ten (kwas folinowy, *Calcium folinate*) stanowi mieszaninę racemiczną stereoizomerów N^5 -formyl-THF. Po podaniu LV jest szybko przekształcana w N^5 -metyl-THF — główny aktywny folian występujący u człowieka. Leukoworyna zapewnia podaż zredukowanego folianu mimo trwającej inhibicji reduktazy dihydrofolianowej, dzięki czemu komórki mogą podjąć syntezę tymidyny i DNA. Leukoworyna jest stosowana rutynowo w przypadku podania HDMTX, aż do spadku stężenia osocznego poniżej $0,05 \mu\text{M}$. Wykazuje selektywne działanie na komórki prawidłowe, które tłumaczy się następującymi faktami: 1) LV powoduje kompetycyjne wyparcie MTX z wiązań z reduktazą dihydrofolianową i w ten sposób przywraca temu enzymowi aktywność; 2) ma to miejsce tylko w przypadku, gdy MTX nie podlegał wcześniejszej poliglutamylacji uniemożliwiającej reaktywację tego enzymu; 3) większość komórek nowotworowych wykazuje znacznie aktywniejszą poliglutamylację MTX niż komórki prawidłowe; 4) niskie stężenie poliglutaminianów MTX w komórkach nabłonka przewodu pokarmowego i szpiku kostnego zapewnia tym właśnie komórkom najskuteczniejszy ratunek przed toksycznym działaniem MTX [5, 24]. Dawki LV są dostosowane do dawki, schematu podawania i osoczowych stężeń MTX. Postępowanie zabezpieczające chorych przed toksycznym działaniem HDMTX polega na intensywnym nawadnianiu chorego, alkalizacji moczu oraz stałym monitorowaniu stężeń MTX, które umożliwiają odpowiedni dobór dawki LV oraz długości czasu jej podawania (określają moment zaprzestania podawania) [25]. Zbyt późne włączenie do leczenia lub podanie zbyt małej dawki LV może prowadzić do nieodwracalnych niepożądanych działań wywołanych przez cytostatyki. Z kolei zbyt długie stosowanie LV w dużej dawce może istotnie zmniej-

szyc działanie przeciwnowotworowe MTX [25]. Według Widemann [8] przy podawaniu HDMTX konieczne są: intensywne nawadnianie ($2,5\text{--}3,5 \text{ l plynów/m}^2/24 \text{ h}$, rozpoczęte 12 h przed infuzją leku i kontynuowane 24–48 h po zakończeniu wlewu) oraz właściwa alkalizacja moczu ($40\text{--}50 \text{ mEq NaHCO}_3/\text{l plynu}$), przed, w czasie i po podaniu HDMTX. Krótszy czas trwania infuzji HDMTX, skutkujący wyższymi stężeniami MTX w surowicy i moczu, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem dysfunkcji nerek [8].

W 2008 roku w czasopiśmie *Pediatric & Blood Cancer* ukazało się doniesienie Zelcera [26] prezentujące doświadczenia badaczy kanadyjskich w ambulatoryjnym prowadzeniu chemioterapii z zastosowaniem HDMTX. Zgodnie z obowiązującymi zasadami profilaktyki u pacjentów oznaczano stężenie MTX w 24., 48. i 72. godzinie po podaniu oraz, zależnie do tego stężenia, ustalano dawkę LV. Wszystkich poddano dożylniej i doustnej alkalizacji; nie stosowano całodobowego nawadniania. Autorzy twierdzą, że przedstawione postępowanie było całkowicie bezpieczne.

Do czasu wprowadzenia do schematów terapeutycznych z zastosowaniem MTX zasad rutynowego monitorowania stężeń cytostatyku w osoczu oraz farmakokinetycznie prowadzonej podaży LV, po podaniu MTX obserwowano znaczną śmiertelność. Von Hoff [27] donosił o 6-procentowej śmiertelności związanej z podawaniem MTX, przy czym 20% stanowiły zgony z powodu niewydolności nerek. Chronologiczny przegląd publikacji dotyczących nefrotoksyczności MTX ukazuje stopniowe zmniejszanie się częstości występowania ostrej niewydolności nerek po podaniu dużych dawek tego leku oraz zmniejszanie się liczby innych powikłań [5, 8, 24].

Duże znaczenie w zabezpieczeniu pacjenta przed toksycznością MTX ma również unikanie niekorzystnych interakcji leków.

LECZENIE ZABURZEŃ FUNKCJI NEREK SPOWODOWANYCH MTX

Szybkie rozpoznanie i leczenie zaburzeń funkcji nerek spowodowanych MTX (obniżenie eGFR oznacza gorszą, upośledzoną eliminację MTX, a w konsekwencji — długotrwałe utrzymujące się podwyższone stężenie MTX w osoczu) stanowi istotny element zapobiegania potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniom, takim jak mielosupresja oraz zapalenia błon śluzowych i skóry. Leczenie farmakolo-

►► Podaż MTX w dużych dawkach — ze względu na bezpieczeństwo i skuteczność terapii — wymaga postępowania zabezpieczającego chorego przed toksycznością tego cytostatyku ◀◀

giczne obejmuje podanie dużych dawek LV, karboksypeptydazy G₂ (CPDG₂) i tymidyny [28]. W latach 1980–2002, dodatkowo, poza konwencjonalnym postępowaniem — w celu szybkiego i znacznego obniżenia stężenia MTX w surowicy — stosowano dializoterapię. Dializy stosowano często, ale ich skuteczność w usuwaniu MTX była ograniczona w porównaniu z szybkim obniżaniem stężeń surowiczych MTX (o > 98%), osiąganemu dzięki zastosowaniu CPDG₂, rekombinowanego enzymu rozkładającego MTX i 7-OH-MTX do nietoksycznych metabolitów (DAMPA i kwasu glutaminowego) w czasie kilkunastu minut od chwili podania [8, 29]. Wczesne podanie CPDG₂ i tymidyny, dodatkowo — oprócz LV, może być korzystne dla pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek spowodowanymi MTX, jego opóźnioną eliminacją i znacząco podwyższonym stężeniem tego leku w osoczu [8, 18, 29]. Tymidyna jest endogennym nukleozydem, który może skutecznie zapobiec toksyczności MTX. Jej okres półtrwania wynosi około 10 minut. Aby osiągnąć stężenie terapeutyczne w osoczu, wymagany jest ciągły wlew dożylny. W przeciwieństwie do LV tymidyna nie współzawodniczy z MTX o transport do komórki. Jej egzogenna podaż umożliwia obejście bloku enzymatycznego spowodowanego MTX i pozwala na przywrócenie syntezy DNA [8, 10]. W 2010 roku Widemann i wsp. [28] opublikowali wyniki badań, których celem była ocena roli CPDG₂, LV i tymidyny w prowadzeniu pacjentów z nefrotoksycznością spowodowaną HDMTX. Badacze ci wykazali, że jednocześnie i odpowiednio wcześnie podane LV i CPDG₂ są wysoce skuteczne w leczeniu nefrotoksyczności HDMTX (w wyniku podania CPDG₂ po 15 min stężenie MTX w osoczu obniża się o 98,7%). Poważna toksyczność i śmiertelność wystąpiły mimo zastosowania tymidyny i dotyczyły pacjentów, u których podanie CPDG₂ było opóźnione [28]. Obecnie tymidyna nie jest dostępna

w praktyce klinicznej. W Stanach Zjednoczonych *National Cancer Institute* (NCI) przerwał prowadzone badania kliniczne nad tym lekiem [8, 29]; u 3 spośród 16 pacjentów stwierdzono poważną toksyczność [8, 10]. Karboksypeptydaza G₂ jest w trakcie ostatnich badań klinicznych przed procesem rejestracji leku w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej. Ocenia się ją jako lek bezpieczny i dobrze tolerowany [29].

ODLEGŁA NEFROTOKSYCZNOŚĆ MTX

Odrębnym problemem jest odległa nefrotoksyczność MTX. Grönroos i wsp. [30] oceniali wpływ terapii HDMTX (dawka jednostkowa to 5 lub 8 g/m², dawka kumulacyjna — między 16 a 45 g/m²) na funkcję nerek u 28 dzieci z rozpoznaniem ALL (25 pacjentów) i chłoniaków (3 chorych), w okresie od roku do 10 lat po zakończeniu leczenia. Autorzy ci wykazali, że terapia HDMTX powoduje statystycznie znamienne obniżenie eGFR i albuminurię (funkcję nerek oceniano przed rozpoczęciem chemioterapii oraz w czasie kontroli wiele lat po zakończeniu leczenia; mediana czasu kontroli 6 lat). Nie stwierdzono zaburzeń cewkowych. Wskaźnik filtracji kłębuszkowej obniżał się istotnie z upływającym do kontroli czasem. Nie stwierdzono wpływu wieku pacjenta w momencie postawienia diagnozy, wielkości dawki jednostkowej i kumulacyjnej MTX ani terapii amfoterycyną B, wankomycyną czy gentamycyną na obniżenie eGFR [30].

Największe ryzyko odległej nefrotoksyczności wiąże się jednak z leczeniem skojarzonym. W badaniu Ferrari i wsp. [31], które obejmowało prospektywną ocenę funkcji nerek u 43 pacjentów z *osteosarcoma* leczonych IFO, CDDP i MTX, stwierdzono, że u 21 z tych chorych eGFR było obniżone, w tym u 15 wiązało się z glikozurią, u 14 — z proteinurią, a u 11 — z obniżonym progmem nerkowym dla fosforanów (TmP/GFR < 1 mmol/l) [30].

STRESZCZENIE

Metotreksat (MTX) to jeden z najszersze stosowanych leków przeciwnowotworowych. Obok cisplasty i ifosfamidu jest jednym z 3 cytostatyków, których nefrotoksyczność jest szeroko omawiana w piśmiennictwie. Duże dawki MTX mogą być bezpiecznie podawane pacjentom z prawidłową funkcją nerek pod warunkiem nawadniania, alkalizacji i far-

makokinetycznie prowadzonej terapii „ratunkowej” leukoworyną. W pracy przedstawiono właściwości chemiczne i mechanizm działania MTX. Omówiono patofizjologię, czynniki ryzyka, charakterystykę kliniczną nefrotoksyczności MTX oraz postępowanie profilaktyczne i terapeutyczne.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 1, 20–25

Słowa kluczowe: metotreksat, nefrotoksyczność, dzieci

1. Balis F.M., Holcenberg J.S., Blaney S.M. General principles of chemotherapy. W: Pizzo A.P., Poplack D. (red.). Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002: 237–308.
2. Woźniak W., Karwacki M., Rychłowska-Pruszyńska M., Ługowska I. Leczenie mięsaka kościopochodnego u dzieci i młodych dorosłych. Instytut Matki i Dziecka, Warszawa 2009.
3. Kostowski W., Herman Z.S. Farmakologia. PZWL, Warszawa 2003: 412–414.
4. Zejc A., Gorczyca M. Chemia leków. PZWL, Warszawa 2008: 28–30.
5. Bleyer W.A. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer* 1978; 41: 36–51.
6. Perazella M.A. Crystal-induced acute renal failure. *Am. J. Med.* 1999; 106: 459–465.
7. Jolivet J., Cowan K.H., Curt G.A. i wsp. The pharmacology and clinical use of methotrexate. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 1094–1104.
8. Widemann B.C., Adamson P.C. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006; 11: 694–703.
9. Maiche A.G., Lappalainen K., Teerenhovi L. Renal insufficiency in patients treated with high dose methotrexate. *Acta Oncol.* 1988; 27: 73–74.
10. Abelson H.T., Fosburg M.T., Beardsley G.P. i wsp. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J. Clin. Oncol.* 1983; 1: 208–216.
11. Wang Y.M., Fujimoto T. Clinical pharmacokinetics of metotretksate in children. *Clin. Pharmacokinet.* 1984; 9: 335–348.
12. Kolli V.K., Abraham P., Isaac B., Selvakumar D. Neutrophil infiltration and oxidative stress may play a critical role in methotrexate-induced renal damage. *Chemotherapy* 2009; 55: 83–90.
13. Abraham P., Kolli V.K., Rabi S. Melatonin attenuates methotrexate-induced oxidative stress and renal damage in rats. *Cell Biochem. Funct.* 2010; 28: 426–433.
14. Kim Y.I. Role of MTHFR polymorphisms in cancer risk modification and treatment. *Future Oncol.* 2009; 5: 523–542.
15. Price P., Thompson H., Bessell E.M. i wsp. Renal impairment following the combined use of high-dose methotrexate and procarbazine. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1988; 21: 265–267.
16. Stark A.N., Jackson G., Carey P.J. i wsp. Sever renal toxicity due to intermediate-dose methotrexate. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1989; 24: 243–245.
17. Siordal L., Kolmannskog S., Moe P.J. i wsp. High-dose methotrexate therapy (6–8 g/m²) in childhood malignancies: clinical tolerability and pharmacokinetics. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1987; 4: 33–42.
18. Widemann B.C., Balis F.M., Kempf-Bielack B. i wsp. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2004; 100: 2222–2232.
19. Hempel L., Misselwitz J., Fleck C. i wsp. Influence of high-dose methotrexate therapy (HD-MTX) on glomerular and tubular kidney function. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003; 40: 348–354.
20. Goren M.P., Wright R.K., Horowitz M.E. i wsp. Urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase and serum creatinine concentrations predict impaired excretion of methotrexate. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 804–810.
21. Goren M.P., Wright R.K., Horowitz M.E. i wsp. Enhancement of methotrexate nephrotoxicity after cisplatin therapy. *Cancer* 1986; 58: 2617–2621.
22. Haim N., Kedar A., Robinson E. Methotrexate-related deaths in patients previously treated with cis-diaminedichloride platinum. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1984; 13: 223–225.
23. Skarby T., Jinsson P., Hjorth L. i wsp. High-dose methotrexate: on the relationship of methotrexate elimination time vs renal function and serum methotrexate levels in 1164 courses in 264 Swedish children with acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2003; 51: 311–320.
24. Ackland S.P., Schilsky R.L. High-dose methotrexate: a critical reappraisal. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 2017–2031.
25. Wiela-Hojeńska A., Słociak M., Orzechowska-Juzwenko K. i wsp. Farmakokinetyczno-kliniczne aspekty monitorowanej terapii dużymi dawkami metotretksatu u dzieci chorych na mięsaka kościopochodnego. *Onkol. Pol.* 1998; 1: 67–71.
26. Zelcer S., Kellick M., Wexler L.H. i wsp. The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience with outpatient administration of high-dose methotrexate with leucovorin rescue. *Pediatr. Blood Cancer* 2008; 50: 1176–1180.
27. Von Hoff D.D., Penta J.S., Helman J.L., Slavik M. Incidence of drug-related deaths secondary to high-dose methotrexate and citrovorum factor administration. *Cancer Treat. Rep.* 1977; 61 (4): 745–748.
28. Widemann B.C., Balis F.M., Kim A. i wsp. Glucarpidase, leucovorin and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3979–3986.
29. Patterson D.M., Lee S.M. Glucarpidase following high-dose methotrexate: update on development. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2010; 10: 105–111.
30. Grönroos M.H., Jahnukainen T., Möttönen M. i wsp. Long-term follow-up of renal function after high-dose methotrexate treatment in children. *Pediatr. Blood Cancer* 2008; 51: 535–539.
31. Ferrari S., Pieretti F., Verri E. i wsp. Prospective evaluation of renal function in pediatric and adult patients treated with high-dose ifosfamide, cisplatin and HD MTX. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 733–738.