

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала.
Дата поступления: 16.01.2024

НА ЗАМЕТКУ

Данная статья поступила в редакцию журнала и будет опубликована после прохождения рецензирования, корректуры, редактуры и вёрстки. После этого будет назначен том и номер выпуска журнала, в котором статья будет опубликована в окончательной редакции. После публикации в окончательной редакции статья будет удалена из данного раздела.

Следует обратить внимание на то, что статьи в данном разделе не содержат всех библиографических данных. Они будут присвоены только после включения статьи в тот или иной номер журнала.

Кроме того, в процессе подготовки статьи к публикации, после снятия вопросов с авторами могут произойти изменения в её содержании, текст статьи может измениться перед окончательной публикацией.

Алгоритмы коррекции дозы цитостатических препаратов при проведении кондиционирования

Е. Ю. Карпенко, М. Ю. Дроков

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Карпенко Елена Юрьевна, врач-онколог отделения предтрансплантационной подготовки отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный едицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4, e-mail: karpenko.elena@inbox.ru

Ключевые слова: ожирение, расчет дозы бусульфана, скорректированный вес тела, идеальная масса тела, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Автореферат:

В России, как и во всем мире, за последние 20 лет наблюдается существенный рост людей с избыточной массой тела. По данным разных авторов, распространенность ожирения и избыточной массы тела среди взрослого населения составляет от 20,5 до 54%. Среди мужчин распространенность ожирения выросла с 10,8% в 1993 г. до 27,9% в 2017 г., а среди женщин — с 26,4 до 31,8% соответственно. Фармакокинетика лекарственных препаратов, включая цитостатики, отличается у пациентов с избытком массы тела и нормальным весом, что обусловлено как изменением почечного и печеночного клиренса, так и увеличением объема распределения липофильных препаратов и повышенным связыванием с белками. Все эти факторы создают определенные трудности в корректном расчете доз для пациентов с ожирением особенно в случаях проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, когда дозы препаратов сублетальны. В настоящем обзоре мы попытались рассмотреть современные подходы к расчету лекарственных препаратов и их обоснования, используемых в режимах предтрансплантационного кондиционирования у пациентов с дефицитами и избытком веса.

Algorithms for adjusting the dose of drugs during conditioning

E.Yu. Karpenko, M.Yu. Drokov

For correspondence:

Karpenko Elena, oncologist, department of pre-transplant preparation, department of chemotherapy of hemoblastosis, hematopoietic depression and BMT

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Hematology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Novy Zykovsky Proezd, 4, e-mail: karpenko.elena@inbox.ru.

Drokov Mikhail Yu., MD, PhD, Research Officer of Clinical Research Department of High-Dose Chemotherapy Hemoblastosis, Depression of Hematopoiesis and Bone Marrow Transplantation of National Research Center for Hematology. Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: mdrokov@gmail.com.

Key words: obesity, busulfan dose calculation, adjusted body weight, ideal body weight.

Abstract:

In Russia, as well as throughout the world, over the past 20 years there has been a significant increase in people with excess body weight. According to various authors, the prevalence of obesity and overweight among the adult population ranges from 20.5 to 54%. Among men, the prevalence of obesity increased from 10.8% in 1993 to 27.9% in 2017, and among women from 26.4 to 31.8%, respectively. The pharmacokinetics of drugs, including cytostatics, differs in patients with excess body weight and normal weight, which is due to both changes in renal and hepatic clearance, and an increase in the volume of distribution of lipophilic drugs and increased protein binding. All these factors create certain difficulties in correctly calculating doses for obese patients, especially in cases of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, when the drug doses sublethal. In this review, we tried to consider modern approaches to the calculation of drugs and their rationale used in pre-transplant conditioning regimens in patients with underweight and excess weight.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Обзор литературы написан без спонсорской поддержки.

В России, как и во всем мире, за последние 20 лет наблюдается существенный рост людей с избыточной массой тела. По данным разных авторов, распространенность ожирения и избыточной массы тела среди взрослого населения составляет от 20,5 до 54%. Среди мужчин распространенность ожирения выросла с 10,8% в 1993 г. до 27,9% в 2017 г., а среди женщин — с 26,4 до 31,8% соответственно [1]. У пациентов с онкологическими заболеваниями ожирение чаще ассоциируется с общей и специфической смертностью, это обусловлено наличием сопутствующих сердечно-сосудистых проблем, таких как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, а также сахарного диабета, что в значительной степени влияет на осложнения во время химиотерапии и, способствует росту летальности. Фармакокинетика лекарственных препаратов, включая цитостатики, отличается у пациентов с избытком массы тела и нормальным весом, что обусловлено как изменением почечного и печеночного клиренса, так и увеличением объема распределения липофильных препаратов и повышенным связыванием с белками [2, 3]. Все эти факторы создают определенные трудности в корректном расчете доз для пациентов с ожирением. Пациенты с дефицитом массы тела также требуют пристального внимания. Низкомикробная диета, которой в настоящее время рекомендуется придерживаться

пациентам на интенсивных курсах химиотерапии, в значительной степени ограничивает рацион питания и влечет за собой дефицит макро- и микронутриентов и, как следствие, потерю массы тела. При этом доказательная база по эффективности такой диеты весьма сомнительна. В последние годы появляется все больше данных о том, что риск инфицирования у пациентов с полноценным рационом питания и пациентов, придерживающихся нейтропенической диеты, одинаков, при этом преимущества полноценного питания очевидны [4, 5].

Выраженный эметогенный эффект цитостатиков также приводит к снижению аппетита либо полному его отсутствию и, как следствие, потере массы тела, что может сказываться на переносимости цитостатической терапии.

При проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) дозы препаратов часто близки к летальным или являются летальными, и некорректный расчет, а именно избыточная или недостаточная доза химио- и иммунопрепаратов, может существенно повлиять как на непосредственные, так и отдаленные результаты лечения.

В частности, при недостаточной терапевтической дозе бусульфана чаще отмечено развитие рецидива заболевания, а также «реакции трансплантат против хозяина». При избыточной же дозе повышен риск развития веноокклюзионной болезни печени (синдром синусоидальной обструкции) [6–8].

Для стандартного расчета доз цитостатиков в режимах кондиционирования перед трансплантацией принято использовать либо площадь поверхности тела (ППТ/BSA), либо рассчитывать дозу в миллиграммах на килограмм, исходя из фактического веса пациента.

Корректный расчет ППТ производят по формуле Дюбуа и Дюбуа в модификации или формуле Мостеллера:

Формула Дюбуа и Дюбуа:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \text{вес [кг]}^{0,425} \times \text{рост [см]}^{0,725} / 139,2$$

Формула Мостеллера:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{\text{вес [кг]} \times \text{рост [см]}} / 3600$$

И если коррекция дозы у пациентов с нормальной массой или ее дефицитом трудностей не представляет, то у пациентов с избыточной массой тела часто возникают сложности.

Из-за опасений передозировки цитостатиков многие центры, как в России, так и за рубежом, придерживаются практики расчета доз на так называемую идеальную массу тела (ИМТ/IBW, ideal body weight), либо используют скорректированный идеальный вес тела (AIBW), либо ограничивают площадь поверхности тела до 2,0 м². Однако в ряде клинических исследований было показано, что такой способ «коррекции» приводит к снижению эффективной терапевтической дозы цитостатиков и закономерно влечет за собой ухудшение результатов лечения [9–11].

В 2014 г. эксперты Американского общества клинической онкологии (ASCO), основываясь на совокупных данных актуальных клинических исследований, опубликовали рекомендации по расчету и коррекции доз цитостатиков для пациентов, получающих различные режимы кондиционирования перед алло-ТГСК. Большую часть химиопрепаратов рекомендуется считать исходя из актуального веса пациента. Однако для таких препаратов, как этопозид и бусульфан в режимах, где расчет производится на килограмм массы тела, эксперты рекомендуют использовать формулу СКВ25 (ABW25), так называемого скорректированного веса (табл. 1) [19, 20].

Таблица 1. Основные понятия, используемые при расчете доз цитостатиков

| Русский термин | Английский термин | Сокращение (англ.) | Значение |
|--------------------------|-------------------|--------------------|---|
| Индекс массы тела | Body mass index | ИМТ (BMI) | ИМТ = Вес, кг/Рост ² , м ² |
| Площадь поверхности тела | Body surface area | ППТ (BSA) | Рассчитанная математически поверхность человеческого тела |
| Идеальный вес | Ideal body weight | ИБ (IBW) | Значение веса пациента, |

| | | | |
|--------------------------|---------------------------|---------------|--|
| | | | которое должно быть при условии нормального соотношении безжировой и жировой массы. Мжчины: ИВ, кг = $50 + 0,9 \times (\text{Рост, см} - 152)$. Женщины: ИВ, кг = $45,5 + 0,9 \times (\text{Рост, см} - 152)$ |
| Реальный вес | Total body weight | PВ (TBW) | Вес при взвешивании |
| Сухой вес | Lean body weight | СВ (LBW) | Значение веса пациента за вычетом массы имеющейся в теле жировой ткани |
| Скорректированный вес 25 | Adjusted body weight - 25 | СКВ25 (ABW25) | СКВ25 = ИВ + $0,25 \times (\text{PВ} - \text{ИВ})$ |
| Скорректированный вес 40 | Adjusted body weight - 40 | СКВ40 (ABW40) | СКВ40 = ИВ + $0,4 \times (\text{PВ} - \text{ИВ})$ |
| Скорректированный вес 50 | Adjusted body weight - 50 | СКВ50 (ABW50) | СКВ50 = ИВ + $0,5 \times (\text{PВ} - \text{ИВ})$ |

Расчет по указанной формуле, согласно рекомендациям, нужно производить всем пациентам, независимо от веса. Следует учитывать, что у пациентов с дефицитом массы тела при использовании данной формулы доза цитостатиков будет выше, чем при подсчете на актуальную массу тела. Поясняя свою логику, эксперты ASCO ссылаются на данные одного клинического исследования, целью которого была попытка оценить влияние веса пациента на риск безрецидивной смертности. Дозы бусульфана в режиме предтрансплантационного кондиционирования были рассчитаны на реальную массу тела у всех пациентов, независимо от избытка или дефицита веса. Таким образом, пациенты с избыточной массой тела получили дозы препарата больше рассчитанной по ИМТ, пациенты с нормальной массой получили дозы, близкие к рассчитанной по ИМТ, а пациентам с дефицитом массы вводилась доза ниже, чем из расчета по ИМТ. После оценки результатов в каждой из трех групп оказалось, что ни в одной из групп не было различий по частоте развития посттрансплантационных осложнений, однако риск рецидива заболевания был достоверно выше в группе с индексом массы тела менее $< 85\%$ от ИМТ, то есть у пациентов с дефицитом веса. Данный факт может косвенно указывать на то, что не были достигнуты целевые дозы цитостатиков [11–15, 19, 20].

Таким образом, вопрос о коррекции дозы бусульфана в режимах кондиционирования до сих пор остается дискуссионным, на настоящий момент наш центр придерживается позиции целесообразности коррекции дозы независимо от дефицита или избытка массы по формуле СКВ25 (ABW25) (табл. 1).

Анализ имеющейся на текущий момент литературы и клинических исследований, показывает, что среди мировых центров, занимающихся алло-ТГСК, по-прежнему наблюдается значительная гетерогенность в коррекции доз бусульфана как у пациентов с ожирением, так и у пациентов с нормальной массой тела. В 2019 г. рабочей группой Европейской исследовательской группой по трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток крови (EBMT) по изучению осложнений после трансплантации были опубликованы результаты анализа анонимного опроса, в котором приняли участие 109 центров, занимающихся алло-ТГСК. Целью данного опроса было изучение особенностей дозирования бусульфана в режимах кондиционирования [16].

Анализ данных опроса показал, заметную неоднородность современной практики применения бусульфана для кондиционирования по таким показателям, как способ введения, количество ежедневных доз, использование измерений фармакокинетики и коррекции доз у пациентов с ожирением. В частности, корректировку доз пациентам с ожирением проводит около 75% центров. При этом способы корректировки дозы различались, но наиболее часто использовалась формула СКВ25 (ABW25) [16].

Следует отметить, что в последние годы зарубежными коллегами активно используется внутривенная форма препарата, что, несомненно, является крайне удобным как для пациента, так и для медицинского персонала. Выгодное отличие внутривенной формы заключается в простоте введения, отсутствии проблем, вызванных раздражением желудочно-кишечного тракта, более точном дозировании, позволяющем избежать варибельной абсорбции из кишечника и, следовательно, изменяющейся биодоступности, а также избежать первичного метаболизма в печени [17, 18].

Кроме того, последние исследования показывают, что внутривенное введение бусульфана 1 раз в сутки, не имеет различий в отдаленных результатах лечения по сравнению с четырехкратным введением, что также является несомненным преимуществом. Однако на территории РФ данная лекарственная форма была зарегистрирована не так давно и пока что активно используется только в педиатрической практике [17, 18].

Также в мире набирает популярность терапевтический лекарственный мониторинг. Данная опция позволяет отслеживать в динамике достижение терапевтической дозы бусульфана у каждого пациента, и корректировать ее в зависимости от определяемой площади под фармакологической кривой (AUC). В некоторых рандомизированных проспективных клинических исследованиях фармакокинетически контролируемое дозирование бусульфана привело к снижению риска рецидива и смертности, связанной с лечением, а также к более высокой общей и бессобытийной выживаемости по сравнению с введением фиксированных доз [12, 15, 19].

Однако ввиду ограниченного количества таких исследований, а также значительной гетерогенности их технического исполнения, эксперты до сих пор не пришли к единому мнению о необходимости использования этого метода в отношении коррекции дозы бусульфана у всех пациентов и видят целесообразность использования терапевтического лекарственного мониторинга только у детей или при использовании высоких доз цитостатика [20].

Таким образом, ввиду отсутствия доказательств высокого риска краткосрочной и долгосрочной токсичности у пациентов с избытком массы, мы придерживаемся тактики расчета дозы цитостатиков, в режимах предтрансплантационного кондиционирования, на реальный вес тела пациента, а при коррекции доз бусульфана расчет производим по формуле СКВ25 (табл. 1).

В табл. 2 представлены обобщенные рекомендации по коррекции доз препаратов при проведении предтрансплантационного кондиционирования.

После расчета параметров непосредственно перед началом кондиционирования проводится оценка потребности в коррекции того или иного препарата

Таблица 2. Коррекция доз препаратов при проведении предтрансплантационного кондиционирования

| Препарат | Режимы применения | Вес, используемый в расчетах дозы препаратов, или ППТ | |
|-----------------|--|---|-----------------------------------|
| | | РВ превышает ИВ менее чем на 120% | РВ превышает ИВ более чем на 120% |
| АТГ (лошадиный) | Все | РВ | |
| АТГ (кроличий) | Все | РВ | |
| Бусульфан | Все | СКВ25 | |
| Карбоплатин | Все | РВ | |
| Кармустин | Все | РВ | СКВ25 |
| Клофарабин | Все | РВ | |
| Мелфалан | Все | РВ | |
| Тиотепа | Все | РВ | СКВ40 |
| Флюдарабин | Все | РВ | |
| Циклофосфамид | В режимах, где применяется циклофосфамид в курсовой дозе 200 | Из РВ и ИВ выбирают наименьший | Из РВ и ИВ выбирают наименьший |

| | | | |
|-----------|--|---|-------|
| | мг/кг | | |
| | В режимах, где применяется циклофосфамид в курсовой дозе 120 мг/кг | Из РВ и ИВ выбирают наименьший вес | СКВ25 |
| Цитарабин | Все | РВ | |
| Этопозид | Все | При расчете на килограмм веса (доза в мг/кг) используется СКВ25. При расчете дозы с использованием ППТ (доза в мг/м ²) для расчета ППТ используется РВ | |

Литература

1. Алферова В. И., Мустафина С. В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). Ожирение и метаболизм 2022; 19(1):96–105. DOI: 10.14341/omet12809.
2. Krenitsky J. Adjusted body weight, pro: evidence to support the use of adjusted body weight in calculating calorie requirements. Nutr Clin Pract 2005; 20(4):468–473. DOI: 10.1177/0115426505020004468.
3. Gibbs JP, Gooley T, Corneau B et al. The impact of obesity and disease on busulfan oral clearance in adults. Blood 1999; 93(12):4436–4440.
4. Matteucci S, De Pasquale G, Pastore M et al. Low-bacterial diet in cancer patients: a systematic review. Nutrients 2023; 15(14):3171. DOI: 10.3390/nu15143171.
5. Toenges R, Greinix H, Lawitschka A et al. Current practice in nutrition after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – Results from a survey among hematopoietic stem cell transplant centers. Clin Nutr 2021; 40(4):1571–1577. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.030.
6. Perkins JB, Kim J, Anasetti C et al. Maximally tolerated busulfan systemic exposure in combination with fludarabine as conditioning before allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18(7):1099–1107. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.12.584.
7. Ljungman P, Hassan M, Békássy A et al. High busulfan concentrations are associated with increased transplant-related mortality in allogeneic bone marrow transplant patients. Bone Marrow Transplant 1997; 20:909–913. DOI: 10.1038/sj.bmt.1700994.
8. Salvaris R, Salman S, O'Halloran S et al. Evaluating the efficacy, toxicity and pharmacokinetic profile of oral busulfan in allogeneic stem cell transplant patients. Blood Cell Ther 2022; 5(2):61–68. DOI: 10.31547/bct-2021-019.
9. Huang H, Liu Q, Zhang X et al. External evaluation of population pharmacokinetic models of busulfan in chinese adult hematopoietic stem cell transplantation recipients. Front Pharmacol 2022; 13:835037. DOI: 10.3389/fphar.2022.835037.
10. Slattery JT, Sanders JE, Buckner CD et al. Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. Bone Marrow Transplant 1995; 16(1):31–42. Erratum in: Bone Marrow Transplant 1996; 18(4):829.
11. Le Blanc K, Ringdén O, Remberger M. A low body mass index is correlated with poor survival after allogeneic stem cell transplantation. Haematologica 2003; 88(9):1044–1052.
12. Andersson BS, de Lima MJ, Saliba RM et al. Pharmacokinetic dose guidance of IV busulfan with fludarabine with allogeneic stem cell transplantation improves progression free survival in patients with AML and MDS; results of a randomized phase III study. Blood 2011; 118(21):892. DOI: 10.1182/blood.
13. Griffin SP, Wheeler SE, Wiggins LE et al. Pharmacokinetic and clinical outcomes when ideal body weight is used to dose busulfan in obese hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2019; 54:218–225. DOI: 10.1038/s41409-018-0240-3.

14. Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B et al. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(3):461–468.
15. Klyuchnikov E, Langebrake C, Badbaran A et al. Individualized busulfan dosing improves outcomes compared to fixed-dose administration in pre-transplant minimal residual disease-positive acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk undergoing allogeneic stem cell transplantation in CR. *Eur J Haematol* 2023; 110(2):188–197. DOI: 10.1111/ejh.13893.
16. Ruutu T, van der Werf S, van Biezen A et al. Use of busulfan in conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults: a survey by the Transplant Complications Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54:2013–2019. DOI: 10.1038/s41409-019-0579-0.
17. Clemmons AB, Evans S, DeRemer DL, Awan FT. Busulfan dosing (Q6 or Q24) with adjusted or actual body weight, does it matter? *J Oncol Pharm Pract* 2015; 21(6):425–432. DOI: 10.1177/1078155214541571.
18. Wang Y, Kato K, Le Gallo C et al. Dosing algorithm revisit for busulfan following IV infusion. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 75:505–512. DOI: 10.1007/s00280-014-2660-0.
19. Palmer J, McCune JS, Perales MA et al. Personalizing Busulfan-Based Conditioning: Considerations from the American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines Committee. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(11):1915–1925. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.07.013.
20. Bubalo J, Carpenter PA, Majhail N et al. Conditioning chemotherapy dose adjustment in obese patients: a review and position statement by the American Society for Blood and Marrow Transplantation practice guideline committee. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(5):600–616. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.01.019.

Информация об авторах:

Михаил Юрьевич Дроков канд. мед. наук, руководитель сектора научных исследований химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>
50% – разработка концепции исследования, редактирование рукописи, написание рукописи

Карпенко Елена Юрьевна, врач-онколог отделения предтрансплантационной подготовки отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0003-3529-5964>
50% изучение опубликованной по тематике литературы, анализ данных, написание рукописи.