

СВОЄЧАСНА АНТИДОТНА ТЕРАПІЯ ЯК ПЕРЕДУМОВА ДЛЯ УСПІШНОГО ЛІКУВАННЯ ВИПАДКОВОГО ПЕРЕДОЗУВАННЯ ЦИТОТОКСИЧНОГО ПРЕПАРАТА

Голяніщев М.О.¹, Карамушко І.В.², Соловей А.М.², Ворона К.С.²

¹Харківський національний медичний університет

²КНП "Міська клінічна лікарня №2 імені проф. О.О. Шалімова" ХМР,
м. Харків Україна

*Ключові слова: псоріаз, передозування,
метотрексат, антидот, кальція фолінат.*

Гостре отруєння є важливою проблемою громадського здоров'я та однією з провідних причин госпіталізації до відділень невідкладної допомоги в усьому світі [1]. Дані Національної системи даних про отруєння США (National Poison Data System, NPDS) станом на січень 2020 року, свідчать про те, що гостре отруєння є основною причиною захворюваності та смертності в США, щорічно вражаючи понад 2,2 мільйона осіб, з яких приблизно 1,5 мільйона – діти [2]. Помилки при застосуванні ліків є найпоширенішою та доступною до попередження причиною отруєння пацієнтів під час надання медичної допомоги [3]. Серед поширених причин помилок при прийомі ліків дослідники цього питання визначають: неправильні час, дозу, дії пацієнта та нерозбірливий почерк автора рецепту, що відбувається як на первинному так і на спеціалізованому етапі лікування [4]. Скорочення часу від початку дії отрути до початку інтенсивної терапії відносять до групи факторів, що можуть значущо покращити прогноз результату лікування пацієнта [5,6].

Метою даного повідомлення є привернути увагу до ефективності своєчасної специфічної антидотної терапії гострих отруєнь, на прикладі досить рідкого ненавмисного передозування метотрексатом.

Методи та результати дослідження: літературний огляд та вивчення клінічного випадку.

Метотрексат (МТК) – антиметаболіт, структурний аналог фолієвої кислоти. Код АТС L01B A01. МТК лікарський препарат для лікування захворювань з порушенням роботи імунної сис-

теми та злоякісних новоутворень. До імунозалежних захворювань, що обумовлені комбінованими ефектами багатьох цитокінів, хемокінів та інших медіаторів запалення відносять й псоріаз. При тяжких варіантах перебігу якого за нормативними документами МОЗ України показано призначати метотрексат [7-11].

Псоріаз належить до найбільш поширених захворювань шкіри, яке відмічають у 1–2% населення світу. В Україні поширеність хвороби станом на 2014 р. сягає близько 222,5 на 100 тис. населення [12]. Підчас терапії МТК для мінімізації побічних ефектів визначена важливість враховувати ряд факторів ризику виникнення токсичності МТК: функція нирок, взаємодія лікарських препаратів, демографічні дані, сироватковий альбумін, рН сечі, сироватковий кальцій, генетичний поліморфізм, внутрішньоклітинний метаболізм фолатів, а також – епігенетика [13]. З об'єктивних причин воєнного стану в Україні: дистанціювання лікаря від пацієнта, обмежена можливість апаратного оснащення лабораторій медичних установ, ризику пересування у межах населеного пункту, дефіцит медичних кадрів, моніторинг ефектів будь-якого лікування може бути обмеженим, що підвищує ризику виникнення токсичності правильно призначеного препарату [14].

Клінічний випадок ненавмисного передозування метотрексатом відбувся у березні 2025 року. Пацієнт А., 1965 р.н., нормостенічної статури, вагою 68 кг, зростом 174 см, поступив у відділення для пацієнтів з гострими отруєннями КНП "Міська клінічна лікарня №2 імені проф. О.О. Шалімова" ХМР м. Харків в ургентному порядку по самозверненню. Скарги на момент госпіталізації: виразки на губах, біль у ротоглотці, особливо, при ковтанні, рідкий стілець звичайного кольору та поява геморагічного компоненту у псоріатичному висипу.

З анамнезу відомо, що пацієнт А. хворіє на бляшкову форму псоріазу тяжкого перебігу більше 10 років. Останній варіант терапії був призначений лікарем-дерматологом з включенням у схему лікування ін'єкцій метотрексату внутришньом'язово 1 раз на тиждень по: 12,5 мг; 15 мг; 17,5 мг; 20 мг; 22,5 мг; 25 мг; 22,5 мг; 20 мг; 17,5 мг; 15 мг; 12,5 мг - загалом 200 мг за 11 тижнів, що набагато менше режиму введення метотрексату у високих дозах (High-dose methotrexate (HDMTX)) – 500 мг/м² [15,16].

Через неухважність – ненавмисно пацієнт сприйняв роздруковану інформацію про схему прийому препарату таким

чином, що робив самостійно внутришньом'язову ін'єкцію метотрексату кожну добу в наведених вище дозах. Після першої ін'єкції відбулася однократно діарея. Далі стан повільно погіршувався, лише після 5-го введення (п'ята доба самолікування) пацієнт визначив появу стоматиту, болю при ковтанні, різке зниження апетиту, геморагічну трансформацію псоріатичного висипу й зробив шосту в/м ін'єкцію (25 мг метотрексату). Але з причини прогресивного погіршення стану на 7-у добу лікування звернувся за медичною допомогою.

На момент госпіталізації стан пацієнта був середньої тяжкості. На додаток до скарг звертали на себе увагу: Hb 172 г/л; Ht 46%, рясний псоріатичний висип з геморагічним компонентом переважно на верхніх та нижніх кінцівках. Значущої супутньої патології, вікових змін, або наслідків травм в анамнезі не було визначено.

Перебіг захворювання мав хвилеподібний характер, що проявилось погіршенням стану на другу добу госпіталізації – субфебрилітет та в клінічному аналізі крові значні лейкопенія та тромбоцитопенія: лейкоцити $1,3 \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоцити $60 \cdot 10^9/\text{л}$; в той же час, еритроцити $4,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобін 152 г/л; гематокрит – 40%; ШОЕ 5 мм/год; паличкоядерні 4%; сегментоядерні 56%; еозинофіли 1%; лімфоцити 35%; моноцити 4%. Лейкопенія та тромбоцитопенія поглиблювалися до четвертої доби лікування до мінімально зафіксованих значень: лейкоцити $0,6 \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоцити $4 \cdot 10^9/\text{л}$. На другу та третю добу було визначено субкомпенсацію функції нервової системи - пригнічення свідомості до рівня глибокого приглушення з поступовим відновленням до ясної свідомості на четверту п'яту добу. Температурна реакція – субфебрилітет – зберігалася до дев'ятої доби лікування. Слід відмітити, що функції серцево-судинної, дихальної видільної систем, печінки залишалися у межах компенсованих значень відносно вікової норми. Ознак гострої шлунково-кишкової кровотечі не було зареєстровано. На тлі лікування покращення самопочуття пацієнта почалося з п'ятої доби, що збіглося з початком поступової нормалізації показників клінічного аналізу крові: гемоглобін 139 г/л; еритроцити $4,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гематокрит – 38%; тромбоцити $45 \cdot 10^9/\text{л}$; лейкоцити $0,8 \cdot 10^9/\text{л}$; ШОЕ 11 мм/год; паличкоядерні 15%; сегментоядерні 22%; еозинофіли 0%; лімфоцити 50%; моноцити 9%, міелоцити 1%;

метамієлоцити 3%, - водночас, субфебрильна лихоманка зберігалася ще чотири доби. Не зважаючи на суб'єктивні свідчення пацієнта, виписка відбулася через 11 діб з моменту госпіталізації на тлі стійкої тенденції нормалізації показників клінічного аналізу крові, відсутності лихоманки, нормального функціонування ШКТ, значної регресії явищ стоматиту та геморагічної трансформації псоріатичного висипу.

Покращення прогнозу лікування завжди формується найскорішим забезпеченням поєднання етіотропного, патогенетичного та симптоматичного лікування. Такий принцип обґрунтовує невідкладність застосування заходів деконтамінації, антидотної та терапії наслідків дії отрути, що й було реалізовано у даному клінічному випадку.

З моменту госпіталізації у спеціалізоване відділення для пацієнтів з гострими отруєннями пацієнту була забезпечена профільна спеціалізована медична допомога із залученням мультидисциплінарної команди суміжних фахівців (лікар-токсиколог, лікар-терапевт, лікар-хірург, лікар-гематолог). З причини парентерального шляху введення токсину (лікарського препарату у токсичній дозі – дозі, що викликала патологічні зміни) деконтамінація була не можлива. Але введення препарату вже було призупинено самим пацієнтом приблизно за 20 годин до госпіталізації. Інші методи лікування екзотоксикозу були застосовані у переліку, що був доступним у даному лікувальному закладі.

С перших годин від госпіталізації розпочата постійна інфузія кальція фолінату (КФ), що вважається «рятівним лікуванням» токсичної дії МТК. КФ є джерелом відновленого тетрагідрофолату, завдяки чому він може обходити блокаду антагоністів фолатів і бути джерелом різних коферментних форм фолієвої кислоти, чому й вважається фармакологічним антидотом МТК. КФ особливо ефективний у запобіганні мієлосупресії, шлунково-кишкової токсичності та нейротоксичності під час лікування МТК. Вважається, що після летальної дози МТК достатньо два-три дні терапії КФ, щоб шкідливий вплив МТК припинився, але це можливе на тлі посиленої гідратації та підлужування сечі [17-19]. КФ вводився у дозі 200 мг шляхом 24-годинної внутрішньовенної інфузії шприцевим дозатором чотири доби. Екскреція МТК стимулювалася інфузійною терапією у темпі 25-30 мл/кг/добу та призначенням гепатопротекторів. Постійним елементом лікування

була пероральна гідратація з включенням гідрокарбонатних мінеральних вод в об'ємі до 600-800 мл на добу.

Іншими компонентами терапії були: противиразкові, гемостатичні антибактеріальні, протигрибкові препарати. Проводився туалет порожнини рота та шкірних висипань, місцева антисептична терапія порожнини рота. Важливо вказати, що з четвертої доби лікування пацієнта включало такі, досить рідкісні для токсикологічного відділення препарати, як філграстим (рекомбінантний людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор) й ельтромбопаг (взаємодіє з трансмембранним доменом рецепторів тромбопоетину людини і індукує проліферацію та диференціацію мегакаріоцитів із клітин-попередників у кістковому мозку), які були рекомендовані лікарем-гематологом для корекції значної мієлосупресії, визначеної одним з основних причин комплексу симптомів даного пацієнта. Також, у режимі замісної терапії, на четверту й шосту добу лікування було виконано трансфузію по одній дозі тромбоцитів.

Таким чином, всупереч низької інцидентності отруєнь меторексатом, завдяки високій зосередженості на важливості комплексного принципу лікування гострих отруєнь – етіотропного та патогенетичного, - не враховуючи, що госпіталізація відбувалася у вихідний день, лікарями чергової бригади було встановлено вірний діагноз та забезпечено високоякісну сучасного рівня медичну допомогу. При всіх перешкодах воєнного стану функціонування системи охорони здоров'я у м. Харків лікувальним закладом була забезпечена своєчасна, персоналізована, мультидисциплінарна, безперервна медична допомога пацієнту, що ненавмисно реалізував медикаментозне передозування препаратом цитотоксичної дії.

Висновки. Наведений приклад клінічного випадку ілюструє важливість реалізації працівниками системи охорони здоров'я безперервного професійного розвитку, що дозволить уникнути медичних помилок навіть у клінічних випадках з доволі низькою інцидентністю.

Помилки передачі інформації між лікарем та пацієнтом можуть мати непередбачувано тяжкі наслідки, в будь-якій сфері медицини, в тому числі у практиці лікаря-дерматовенеролога.

Ретельний зворотній зв'язок при лікуванні виглядає універсальною запорукою успіху лікування та профілактикою медичних

помилки. При передозуванні метотрексатом найскоріше використання специфічного антидоту – препарату кальція фолінату – може попередити фатальні ускладнення мієлосупресії та шлунково-кишкової токсичності цього хіміотерапевтичного препарату.

Своєчасне застосування «нетипових» для даного лікувального закладу препаратів гемопоетичної дії – філграстим та ельтромбопаг, - водночас, із замісною терапією двома дозами тромбоцитів призвело до закріплення позитивної динаміки перебігу захворювання без критичних проявів наявної глибокої мієлосупресії.

Лікування пацієнтів з використанням принципів персоніфікованої, мультидисциплінарної, безперервної медичної допомоги дозволяє досягнути успіху в доволі рідкісних і тому складних для непрофільних лікувальних закладів клінічних випадках.

Список використаних джерел.

1. Salem W., Abdulrouf P., Thomas B., Elkassem W., Abushanab D., Rahman Khan H., Hanssens Y., Singh R., Zaki H.A., Azad A.M., Al Hail M., Mohammed S. Epidemiology, clinical characteristics, and associated cost of acute poisoning: a retrospective study. *J Pharm Policy Pract.* 2024 May 10;17(1):2325513. doi: 10.1080/20523211.2024.2325513.
2. Gummin D.D., Mowry J.B., Beuhler M.C., Spyker D.A., Bronstein A.C., Rivers L.J., Pham NPT, Weber J. 2020 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 38th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2021 Dec;59(12):1282-1501. doi: 10.1080/15563650.2021.1989785. PMID: 34890263.
3. Oyeboode F. Clinical errors and medical negligence. *Med Princ Pract.* 2013;22(4):323-33. doi: 10.1159/000346296. Epub 2013 Jan 18.
4. Wheeler A.J., Scahill S., Hopcroft D., Stapleton H. Reducing medication errors at transitions of care is everyone's business. *Aust Prescr.* 2018 Jun;41(3):73-77. doi: 10.18773/austprescr.2018.021. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29922001; PMCID: PMC6003014.
5. Al-Jelaify M., AlHomidah S. The Individualized Management Approach for Acute Poisoning. *Adv Pharmacol Pharm Sci.* 2021 May 12;2021:9926682. doi: 10.1155/2021/9926682.
6. Daly F.F., Little M., Murray L. A risk assessment based approach to the management of acute poisoning. *Emerg Med J.* 2006 May;23(5):396-9. doi: 10.1136/emj.2005.030312.
7. www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_762_ykpmid_psoiaz.pdf

8. <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3172>
9. Woo Y.R., Cho D.H., Park H.J. Molecular mechanisms, and management of a cutaneous inflammatory disorder: psoriasis. *Int.J.Mol.Sci.* 2017; 18 (12): 2684.
- 10.Hsieh T.S., Tsai T.F. Combination of methotrexate with oral disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis: a systematic review. *Immunotherapy.* 2024 Feb;16(2):115-130. doi: 10.2217/imt-2023-0139.
- 11.Кутасевич Я. Ф., Сокол О. А., Кондакова Г. К. Імунологічні механізми патогенезу псоріазу. *Дерматологія та венерологія.* – 2022. - № 1-2 (95-96).
- 12.www.umj.com.ua/uk/publikatsia-210894-psoriaz-klinichnij-gajdlajin-aad-npf-2021-r)
- 13.Li W., Mo J., Yang Z., Zhao Z., Mei S. Risk factors associated with high-dose methotrexate induced toxicities. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2024 Apr;20(4):263-274. doi: 10.1080/17425255.2024.2332366.
- 14.Литвин О.Л. Особливості надання медичної допомоги в умовах воєнного стану. *Прикарпатський юридичний вісник.* 2022. Вип. 1(42):82-85.
- 15.Hamed K.M., Dighriri I.M., Baomar A.F., Alharthy B.T., Alenazi F.E., Alali G.H., Alenazy R.H., Alhumaidi N.T., Alhulayfi D.H., Alotaibi Y.B., Alhumaidan S.S., Alhaddad Z.A., Humadi A.A., Alzahrani S.A., Alobaid R.H. Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. *Cureus.* 2022 Sep 23;14(9):e29518. doi: 10.7759/cureus.29518.
- 16.Scott C. Howard, John McCormick, Ching-Hon Pui, Randall K. Buddington, R. Donald Harvey, Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *The Oncologist*, Volume 21, Issue 12, December 2016, Pages 1471–1482, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0164>
- 17.Widemann B.C., Adamson P.C. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity.. *The Oncologist.* 2006; 11: 694–703. doi: 10.1634/theoncologist.11-6-694.
- 18.Howard S.C., McCormick J., Pui C.H., Buddington R.K., Harvey R.D. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *The Oncologist.* 2016; 21: 1471–1482. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0164.
- 19.Cohen I.J. Folinic acid over rescue of high dose methotrexate: How problematic citations conserve discredited concepts. *Med. Hypotheses.* 2021 Jan; 146: 110467. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110467.