

Элемент E III S : HD Methotrexat + Leucovorin**HIT-SKK 2000**

Пациент: _____ дата рождения: _____

Масса тела: _____ кг. Длина тела: _____ см. Площадь поверхности: _____ м²**День 1: Vincristin + HD-Methotrexat**

Vcr (винкристин)	1,5 мг/м² в/в (максимум 2,0 мг)	=	МГ
Mtx (метотрексат)	5000 мг/м² в/в	=	МГ
	(после защелачивания мочи* до pH ≥ 7,0)	=	МГ
	1/10 дозы Mtx вводить 30 минут	=	МГ
	в 60 мл/м² глюкозы 5%	=	МЛ
	9/10 дозы Mtx вводить 23½ часа	=	МГ
	в 3000 мл/м² глюкозы 5% + NaCl 0,9% = 1:1	=	МЛ
	+ 60 мл соды 8,4% на 1000 мл	=	МЛ
	+ 30 мл KCl 7,45% на 1000 мл	=	МЛ

Дни 1 и 2: интравентрикулярные введения Mtx (метотрексат) - см. A.2.3**День 2: введения лейковорина по схеме**

LCV (лейковорин)	15 мг/м² в/в (10 мг = 20 мл)	=	МГ
			МЛ
Часы: 42, 48, 54, 60, 66, 72	15 мг/м² per os (1 таблетка = 15 мг)	=	МГ
			таблеток

Концентрация Mtx (так называемый Mtx-Spiegel): часы 24, 36, 42, 48, 5; введение лейковорина - по схеме; при задержке выведения Mtx – дальнейший контроль и продолжение введений лейковорина.

Дни 2 и 3: завершающая инфузия в течение 48 часов или до Mtx-Spiegel < 0,25 μmol/L

Завершающая инфузия: 2000 мл/м² за 24 часа (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)	=	МЛ
+ 60 мл соды 8,4% на 1000 мл	=	МЛ
+ 30 мл KCl 7,45% на 1000 мл	=	МЛ

NB: см. рекомендации по проведению терапии!

*Защелачивание мочи перед введением Mtx, до pH мочи > 7,0:	сода 8,4 % 200 мл/м²/час	=	МЛ
	в 60 мл/м² глюкозы 5%	=	МЛ
при pH мочи < 7,0 и Mtx-Spiegel < 0,4 μmol/L:	сода 8,4 % 40 мл/м² за 30 минут	=	МЛ
	в 40 мл/м² глюкозы 5%	=	МЛ
при повторном pH мочи < 7,0	добавить в инфузию 10 мл соды 8,4% на 500 мл раствора	=	МЛ
При выделении < 2/3 введённого (за 6 часов): фуросемид 0,5 мг/кг в/в		=	МЛ
При повышении внутричерепного давления до или во время химиотерапии: дексаметазон 0,15 мг/кг в/в		=	МГ
Антиэметики (Zofran 0,1 мг/кг или Navoban 0,2 мг/кг)		=	МГ

Правила введения лейковорина (LCV) в зависимости от концентрации метотрексата (Mtx-Spiegel)

Час	Нормальное значение Mtx-Spiegel	доза LCV (мг/м ²)
24	< 150	
36	< 3	
42	≤ 1	15
48	≤ 0,4	15
54	≤ 0,25	15

Если к 54-му часу от начала введения Mtx его содержание достигнет должного уровня или окажется ниже его, то дальнейшее измерение его концентрации не требуется, но введения LCV нужно продолжать по плану до 72-го часа.

Отклонения от нормальных значений содержания метотрексата.

Что делать, если концентрация метотрексата в 42-й час или позже находится выше области нормальных значений:

- введения лейковорина нужно производить каждые 6 часов, для определения нужной дозы LCV следует использовать диаграмму (см. ниже); если к нужному моменту значение Mtx-Spiegel ещё не известно, следует ориентироваться на предыдущий результат, полученный за 6 часов до введения очередной дозы LCV;
- если Mtx-Spiegel к 42-му часу или позже составляет более 5 µmol/l, дозу LCV следует рассчитывать по следующей формуле:

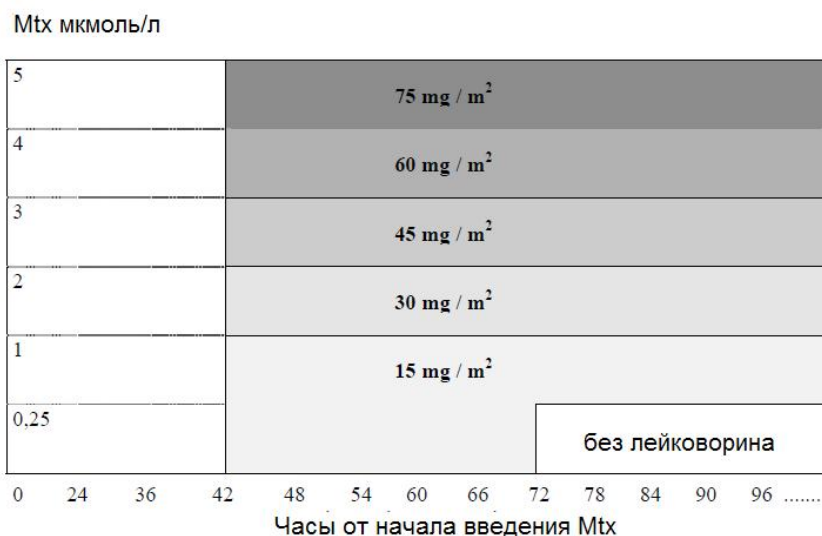
$$\text{Лейковорин [mg]} = \text{концентрация Mtx [\mu\text{mol/l}]} \times \text{масса тела [kg]}$$

Внимание: в том случае, если необходимая доза LCV составляет > 20 mg/kg, его следует вводить в течение часа (обусловлено высоким содержанием Ca)

- защелачивание мочи до значений $\geq 7,0$ следует форсировать путём увеличения объёма инфузии до 4500 мл/м²/сутки, строго соблюдая баланс жидкости;
- при снижении показателя pH мочи до значений < 6,0: сода (1 ммоль/кг) + дистиллированная вода (1мл/кг), вводить в течение 30-60 минут;
- продолжать измерение Mtx-Spiegel и введение LCV каждые 6 часов до тех пор, пока Mtx-Spiegel не снизится до 0,25 µmol/l.

Если концентрация метотрексата к 24-му часу находится выше области нормальных значений, то просто нужно повторить это исследование в 36-й час; если же и в этот момент Mtx-Spiegel превышает нормальные значения, введения лейковорина и форсированное защелачивание мочи нужно начинать немедленно. Для определения дозы лейковорина следует руководствоваться приведённой ниже диаграммой.

Диаграмма 1: доза лейковорина в зависимости от концентрации метотрексата



Нарушения выведения метотрексата почками

Нарушение функции почек, обусловленное продлённым выведением Mtx, является серьёзной ситуацией, требующей неотложного вмешательства. Эту ситуацию можно предвидеть, если в первый день введения метотрексата отмечается следующее:

- pH мочи меньше 6,0
- увеличение содержания креатинина сыворотки на 50% и более по сравнению с исходным
- значительная редукция диуреза несмотря на терапию препаратами фуросемида
- концентрация Mtx к 24-му часу превышает нормальные значения.

Угрожающими клиническими симптомами являются рвота, начавшаяся в течение первых 24 – 48 часов экспозиции Mtx, диарея с окрашиванием кишечного содержимого в жёлтый цвет из-за присутствия большого количества метотрексата, и неврологические симптомы (дезориентация, нарушение зрения, судороги).

При нарушении экскреции метотрексата его концентрацию в сыворотке можно достаточно быстро и эффективно снизить при помощи назначения карбоксипептидазы (CPD-G2). Этот бактериальный фермент быстро гидролизует Mtx до формы неактивного метаболита (DAMPA: 2,4-диамино-N10-метилптерозиную кислоту). Необходимо помнить, что CPD-G2 не проникает через гемато-энцефалический барьер.