

**Trẻ em:** Độ an toàn và hiệu quả của methadon ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định. Methadon không được dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi.

**Hiệu chỉnh liều trong thời gian mang thai:** Tăng liều methadon, hoặc giảm khoảng cách giữa các liều.

**Hiệu chỉnh liều khi có độc tính do thuốc:** xem phần Hướng dẫn xử trí ADR.

**Người suy thận:**  $Cl_{cr} < 10$  ml/phút: 50 - 75% liều thông thường.

**Người suy gan:** Tránh sử dụng ở những trường hợp có suy gan nặng.

### Tương tác thuốc

**Tránh phối hợp:** Tránh phối hợp methadon với bất kỳ thuốc nào sau đây: ethyl alcohol, azelastin, thuốc ức chế TKTW, conivaptan, các thuốc có nguy cơ cao gây QT kéo dài, itraconazol, mifepriston, paraldehyd, posaconazol.

**Tăng tác dụng/độc tính:** Methadon có thể gây tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc sau: alvimopan, aripiprazol, azelastin, các thuốc chuyển hóa bởi CYP2D6, desmopressin, fesoterodin, các thuốc có nguy cơ cao và vừa gây QT kéo dài, metyrosin, nebivolol, paraldehyd, thuốc ức chế serotonin chọn lọc, lợi tiểu nhóm thiazid, zidovudin, zolpidem.

Các thuốc có thể gây tăng nồng độ/tác dụng của methadon như sau: ethyl alcohol, amphetamin, các thuốc hướng thần (phenothiazin), boceprevir, thuốc ức chế TKTW, conivaptan, các thuốc ức chế CYP2B6, CYP3A4, fluconazol, hydroxyzin, interferon-alpha, itraconazol, ivacaptor, ketoconazol, thuốc ức chế MAO, mifepriston, posaconazol, các thuốc kéo dài QT, quazepam, thuốc ức chế hấp thu serotonin chọn lọc, succinyl cholin, voriconazol.

### Giảm tác dụng:

Methadon có thể gây giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc sau: codein, didanosin, pegvisomant, tramadol.

Các thuốc có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của methadon như sau: amoni clorid, boceprevir, carbamazepin, thuốc kích ứng CYP3A4, deferasirox, etravirin, fosphenytoin, các thảo dược tác dụng kích ứng CYP3A4, hỗn hợp đối kháng/thuốc đối kháng thuốc dạng opioid, phenytoin, thuốc ức chế protease, thuốc ức chế enzym sao chép ngược loại non-nucleosid), dẫn chất rifamycin, telaprevir, tocilizumab. Kháng sinh nhóm macrolid có thể làm tăng độ thanh thải methadon do kháng sinh này ức chế CYP3A4. Khói thuốc lá làm tăng hoạt tính CYP1A2 do đó làm giảm nồng độ methadon huyết tương.

**Tương tác với thức ăn/rượu/thảo dược:** Uống rượu nhiều trong thời gian dài khi dùng methadon làm tăng chuyển hóa methadon và giảm nồng độ methadon trong huyết thanh. Nếu uống nhiều rượu cùng lúc với điều trị methadon có thể làm tăng AUC, do đó tăng ADR của thuốc.

Do thảo dược *Hypericum perforatum* làm tăng chuyển hóa methadon thông qua cảm ứng CYP3A4, nên nếu dùng thảo dược này phối hợp với methadon có thể gây ra hội chứng cai.

**Tương tác xét nghiệm:** Một số quinolon có thể làm dương tính giả trong test bằng kỹ thuật miễn dịch sàng lọc nước tiểu phát hiện người sử dụng thuốc dạng opioid.

### Tương kỵ

Nguy cơ bị tủa nếu pha sirô bằng dung dịch hydroxybenzoat ester, nồng độ 1 mg/ml bằng công thức DTF. Chế phẩm methadon hydroclorid 5 mg/ml có methyl hydroxybenzoat ổn định hơn có cloroform, có thể bảo quản được 4 tháng ở nhiệt độ phòng.

### Quá liều và xử trí

Phần lớn những trường hợp ngộ độc methadon xảy ra ở những người không trong quá trình điều trị duy trì, hay xảy ra ở trẻ em và

những thành viên trong gia đình của những người bệnh đang điều trị duy trì.

Methadon có độc tính cao với những người không dung nạp thuốc dạng opioid, liều 50 - 100 mg có thể gây đe dọa tính mạng ở những người lớn không dung nạp thuốc dạng opioid và 10 mg có thể gây tử vong ở trẻ nhỏ. Có trường hợp trẻ em uống liều thấp 5 mg cũng bị đe dọa tính mạng.

Nguy cơ tử vong do quá liều methadon thường xảy ra ở 2 tuần điều trị duy trì đầu tiên.

**Triệu chứng:** suy hô hấp, ngủ gà, li bì hoặc hôn mê, nhược cơ, ớn lạnh, vã mồ hôi, co đồng tử và một số trường hợp có phù phổi, tăng huyết áp, tắc nghẽn một phần hoặc hoàn toàn đường hô hấp và tử vong.

**Xử trí:** Ưu tiên thông thoáng đường hô hấp. Dùng thuốc đối vận opioid (naloxon hoặc nalmefen) là thuốc giải độc đặc biệt để điều trị suy hô hấp do quá liều opioid.

**Cập nhật lần cuối:** 2020.

## METHIONIN

**Tên chung quốc tế:** Methionine.

**Mã ATC:** V03AB26.

**Loại thuốc:** Acid amin, thuốc giải độc paracetamol.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Nang: 250 mg, 500 mg.

Viên nén bao phim: 250 mg, 500 mg.

### Được lực học

Methionin là một acid amin thiết yếu có trong thành phần của chế độ ăn và trong các dung dịch acid amin dùng cho nuôi dưỡng đường tĩnh mạch.

Methionin tăng cường tổng hợp glutathion và được sử dụng thay thế cho acetylcystein để điều trị ngộ độc paracetamol, để phòng tổn thương gan. Tuy nhiên, để điều trị ngộ độc paracetamol, acetylcystein được ưu tiên sử dụng hơn.

Methionin làm giảm pH nước tiểu, tác dụng này được ứng dụng trong hỗ trợ điều trị nhiễm trùng tiết niệu mạn tính và vôi hóa thận. Methionin được chuyển hóa thành homocystein. Do đó methionin liều cao đường uống được dùng làm liều nạp trong đánh giá tình trạng tăng homocystein huyết.

Trong điều trị ngộ độc khí  $N_2O$ : Khí  $N_2O$  oxy hóa vitamin  $B_{12}$ , co-enzym thiết yếu để sản xuất methionin thông qua enzym methionin synthetase, làm ngừng việc sản xuất methionin nội sinh. Do đó, việc bổ sung methionin là cần thiết để phòng tránh các hậu quả trên máu và thần kinh do cạn kiệt methionin. Việc ức chế này là không hồi phục do đó cần phải dùng methionin kéo dài (nhiều tuần).

### Được động học

Methionin được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Methionin được chuyển hóa tại gan thành S-adenosylmethionin, sau đó thành homocystein. Homocystein được gắn trở lại nhóm methyl thành methionin hoặc tạo thành taurin và cystein (một tiền chất của glutathion). Khoảng 5 - 10% liều thuốc được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi và 80% được bài tiết dưới dạng gốc sulfat vô cơ. Nửa đời thải trừ của thuốc là 1 - 1,5 giờ.

### Chỉ định

Điều trị quá liều paracetamol khi không có acetylcystein.

Hỗ trợ điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu mạn tính, vôi hóa thận.

### Chống chỉ định

Methionin gây toan hóa máu và nước tiểu, do đó không nên sử dụng methionin trong các trường hợp sau:

Người bệnh bị nhiễm toan, tăng acid uric huyết, tăng acid uric niệu. Sỏi thận có chứa acid uric hoặc cystin. Rối loạn chuyển hóa: tăng oxalat, homocystin niệu, tăng methionin huyết. Quá mẫn với methiomin.

**Thận trọng**

Ở những người bệnh đã có tổn thương gan nặng, methionin có thể làm tình trạng bệnh lý não gan nặng thêm. Cần thận trọng khi dùng methionin cho người bệnh bị bệnh gan nặng. Cần thận trọng với các bệnh nhân có liên quan đến nồng độ homocystein huyết cao như: xơ vữa động mạch, thiếu hụt methylentetrahydrofolat reductase (MTHFR)... có thể làm tình trạng bệnh trở nên trầm trọng hơn. Cần chú ý khi truyền tĩnh mạch methionin cho người bị suy tim, giữ muối - giữ nước.

**Thời kỳ mang thai**

Chưa xác định được tính an toàn cho người mang thai. Thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai.

**Thời kỳ cho con bú**

Chưa xác định được tính an toàn cho trẻ bú mẹ. Thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Buồn nôn, nôn, ngủ gà, dễ bị kích thích. Toan hóa máu và nước tiểu. Methionin liều cao (5 - 40 gam hàng ngày, kéo dài tới 2 tháng) đã thúc đẩy các triệu chứng rối loạn tâm thần ở các bệnh nhân tâm thần phân liệt, mặc dù liều 10 gam đã được sử dụng ở người khỏe mạnh mà không gây ADR. Các ADR ở bệnh nhân có bệnh lý tim mạch được dùng liều nạp methionin để chẩn đoán tăng homocystein huyết: chóng mặt, ngủ gà, đái nhiều và các thay đổi về huyết áp. Đã có trường hợp tử vong khi dùng liều nạp cao gấp 10 lần liều dự kiến.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Giảm liều hoặc ngừng thuốc.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng**

Điều trị quá liều paracetamol: Cần tiến hành điều trị chậm nhất là 10 - 12 giờ sau khi uống paracetamol. Nên uống thuốc trong bữa ăn hoặc khi no.

**Liều lượng**

**Điều trị ngộ độc paracetamol**

Trẻ em ≥ 6 tuổi và người lớn: Liều uống 2,5 g/lần, bắt đầu từ khi uống quá liều paracetamol, cứ 4 giờ uống 1 lần và uống đủ 4 liều. Điều trị phụ thuộc vào nồng độ paracetamol trong huyết tương. Trẻ em < 6 tuổi: Liều uống 1,0 g/lần bắt đầu từ khi uống quá liều paracetamol, cứ 4 giờ uống 1 lần và uống đủ 4 liều.

*Hỗ trợ điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu mạn tính, với hóa thận:* Uống 0,5 - 1 g/lần, 3 lần/ngày.

**Tương tác thuốc**

Than hoạt tính: Than hoạt tính có thể hấp phụ và làm giảm tác dụng của methionin trên đường uống. Levodopa: Methionin có thể làm giảm tác dụng chống Parkinson của levodopa. Cần tránh dùng methionin liều cao ở người bệnh đang được điều trị bằng levodopa. Methionin làm acid hóa nước tiểu nên có thể làm tăng nồng độ của các thuốc được tái hấp thu trong môi trường nước tiểu acid tại ống thận (ví dụ: các thuốc kháng sinh).

*Cập nhật lần cuối: 2019.*

**METHOCARBAMOL**

**Tên chung quốc tế:** Methocarbamol.

**Mã ATC:** M03BA03.

**Loại thuốc:** Thuốc giãn cơ.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén bao phim: 500 mg, 750 mg.

Dung dịch tiêm: 1 g/10 ml.

Kem: 100 mg.

**Dược lực học**

Methocarbamol là thuốc giãn cơ tác dụng trung ương, ức chế phản xạ đa synap ở tủy sống và các trung tâm dưới vỏ gây tác dụng giãn cơ. Ở liều điều trị, methocarbamol không ảnh hưởng đến trương lực sinh lý và sự co cơ cũng như khả năng vận động của các cơ không phải cơ vân, không có tác dụng lên tiếp hợp cơ - thần kinh.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Methocarbamol được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Sau khi uống một liều đơn methocarbamol, nồng độ đỉnh trong máu hoặc huyết thanh của thuốc đạt được sau khoảng 1 - 2 giờ. Thời gian bắt đầu tác dụng trong vòng 30 phút. Sau khi tiêm tĩnh mạch 1 g methocarbamol với tốc độ 300 mg/phút, nồng độ trong máu nhanh chóng đạt 19 microgam/ml tác dụng bắt đầu gần như ngay lập tức.

**Phân bố:** Methocarbamol liên kết với protein huyết thanh trong khoảng 46% - 50%. Ở chó, methocarbamol được phân bố rộng rãi, nồng độ cao nhất ở thận và gan, thấp hơn ở phổi, não, lách và phân bố với nồng độ thấp ở tim và cơ xương. Methocarbamol và chất chuyển hóa của nó qua được nhau thai chó. Chưa rõ methocarbamol có phân bố vào sữa người hay không.

**Chuyển hóa:** Methocarbamol được chuyển hóa nhiều ở gan, thông qua quá trình làm loại bỏ nhóm alkyl và hydroxyl hóa.

**Thải trừ:** Nửa đời thải trừ của methocarbamol trong huyết thanh là 0,9 - 1,8 giờ. Thuốc được thải trừ qua nước tiểu chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa. Khoảng 10 - 15% liều uống đơn được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi, khoảng 40 - 50% dưới dạng liên hợp glucuronid và sulfat của 3-(2-hydroxyphenoxy)-1,2-propanediol-1-carbamate và 3-(4-hydroxy-2-methoxyphenoxy)-1,2-propanediol-1-carbamate và phần còn lại dưới dạng chất chuyển hóa chưa xác định.

**Suy thận:** Độ thanh thải của methocarbamol ở người bệnh suy thận thâm phân máu giảm khoảng 40% so với người bình thường, mặc dù nửa đời thải trừ trung bình ở hai nhóm này tương đương nhau (tương ứng 1,2 so với 1,1 giờ).

**Suy gan:** Ở những người bệnh xơ gan thứ phát do nghiện rượu, tổng độ thanh thải trung bình của methocarbamol giảm khoảng 70% so với người bình thường (11,9 lít/giờ), nửa đời thải trừ trung bình kéo dài đến khoảng 3,4 giờ. Phần methocarbamol liên kết với protein huyết tương giảm xuống còn khoảng 40 - 45%, so với 46 - 50% ở người bình thường có cùng độ tuổi và cân nặng.

**Chỉ định**

Đau cơ xương cấp tính: Methocarbamol được chỉ định phối hợp với các liệu pháp nghỉ ngơi, vật lý trị liệu và các biện pháp khác để giảm bớt sự khó chịu liên quan đến các tình trạng đau cơ xương cấp tính.

Điều trị tại chỗ đau cơ xương.

**Chống chỉ định**

Quá mẫn với thuốc.

Trạng thái hôn mê hoặc tiền hôn mê.

Rối loạn hệ TKTW.

Bệnh nhược cơ.