

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.

**Động kinh.**

Không sử dụng dạng kem trên màng nhầy, mắt, da cháy mù, tổn thương hoặc vết thương bị nhiễm trùng hoặc dưới băng kín.

**Thận trọng**

Thận trọng khi sử dụng methocarbamol cho người bệnh suy giảm chức năng gan hoặc thận.

Methocarbamol có thể làm giảm khả năng thực hiện các công việc nguy hiểm, đòi hỏi sự phối hợp của cả tinh thần và/hoặc thể chất, như vận hành máy móc hoặc lái xe có động cơ. Người bệnh cần thận trọng khi vận hành máy móc, bao gồm cả ô tô, cho đến khi chắc chắn methocarbamol không ảnh hưởng xấu đến khả năng tham gia vào các hoạt động này.

Cần theo dõi cẩn thận liều lượng và tốc độ tiêm. Tốc độ tiêm không được vượt quá 3 ml/phút. Dạng tiêm methocarbamol có thể ưu trương nên phải tránh thoát mạch. Tư thế nằm nghiêng khi tiêm sẽ làm giảm khả năng xảy ra các ADR.

Cần thận trọng khi sử dụng dạng tiêm ở người bệnh nghi ngờ hoặc đã biết các rối loạn co giật.

Có bằng chứng lâm sàng cho thấy, methocarbamol có thể có tác dụng có lợi trong kiểm soát các biểu hiện thần kinh cơ của bệnh uốn ván nhưng không thay thế được các biện pháp điều trị thông thường như mở vết thương, dùng thuốc kháng độc tố uốn ván, kháng sinh, mở khí quản, cân bằng dịch và chăm sóc hỗ trợ. Nên dùng methocarbamol dạng tiêm càng sớm càng tốt.

**Thời kỳ mang thai**

Các nghiên cứu trên động vật đã thấy, sử dụng methocarbamol không an toàn trên thai kỳ, sự phát triển của phôi/thai nhi, sinh đẻ và sự phát triển sau khi sinh. Nguy cơ tiềm ẩn cho người chưa được biết đến. Vì vậy, không nên dùng methocarbamol trong thời kỳ mang thai.

Chỉ nên dùng thuốc tiêm methocarbamol cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết. An toàn trong sử dụng methocarbamol với sự phát triển của thai nhi chưa được thiết lập. Đã có báo cáo về các bất thường thai nhi và bẩm sinh sau khi tiếp xúc với methocarbamol trong tử cung. Do đó, dạng tiêm methocarbamol không nên dùng cho phụ nữ đang hoặc có thể sẽ mang thai đặc biệt là trong thời kỳ đầu mang thai, trừ khi lợi ích lớn hơn những nguy cơ có thể xảy ra.

**Thời kỳ cho con bú**

Không rõ methocarbamol và/hoặc các chất chuyển hóa có vào sữa mẹ hay không. Methocarbamol và/hoặc các chất chuyển hóa được bài tiết vào sữa của chó đang cho con bú. Vì vậy phụ nữ đang cho con bú không nên dùng methocarbamol.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)****Hiếm gặp**

Nhiễm trùng: viêm kết mạc.

Thần kinh: đau đầu, chóng mặt, vị giác kim loại.

Tim mạch: hạ huyết áp.

Hô hấp: nghẹt mũi.

Da và mô mềm: phù mạch, ngứa, phát ban da, mày đay.

Toàn thân: sốt.

**Rất hiếm gặp**

Miễn dịch: phản ứng phản vệ.

Dinh dưỡng và chuyển hóa: chán ăn.

TKTW: bất ổn, lo lắng, bối rối, ngất, rung giật nhãn cầu, run, co giật.

Mắt: giảm thị lực.

Tim mạch: nhịp chậm, nóng bừng.

Tiêu hóa: nôn, buồn nôn.

**Chưa xác định được tần suất**

Khởi phát co giật khi tiêm tĩnh mạch methocarbamol đã được báo

cáo ở những người bệnh bị rối loạn co giật. Chấn thương tâm thần do thủ thuật có thể là một yếu tố góp phần gây co giật. Mặc dù một số nghiên cứu cho thấy, thuốc tiêm methocarbamol có thể làm ngừng các cơn co giật, nhưng không khuyến cáo sử dụng thuốc này cho người bệnh động kinh.

**Liều lượng và cách dùng****Cách dùng**

**Tiêm tĩnh mạch:** Có thể tiêm trực tiếp, không pha loãng, methocarbamol vào tĩnh mạch với tốc độ tối đa là 3 ml/phút. Không được pha loãng một lọ 1 g/10 ml với quá 250 ml dung dịch đẳng trương natri clorid, dextrose 5% để truyền tĩnh mạch. Sau khi pha loãng, không được để vào tủ lạnh. Do dung dịch ưu trương nên cần thận trọng để tránh gây viêm tắc tĩnh mạch. Tốt nhất là người bệnh ở tư thế nằm nghiêng trong ít nhất 10 - 15 phút sau khi tiêm.

**Tiêm bắp:** Không nên tiêm bắp quá 500 mg (5 ml thuốc tiêm methocarbamol 100 mg/ml) vào mỗi vùng mông. Nếu cần, có thể được lặp lại liều cách nhau 8 giờ. Khi các triệu chứng đã giảm nhẹ, nên chuyển sang thuốc viên.

**Uống:** Uống viên thuốc với đủ nước.

**Liều lượng****Dạng tiêm:**

Chỉ sử dụng tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp. Không được tiêm dưới da. Tổng liều dành cho người lớn không được vượt quá 30 ml/ngày trong không quá 3 ngày liên tục. Nếu tình trạng bệnh vẫn dai dẳng, có thể lặp lại một liệu trình tương tự sau 48 giờ không dùng thuốc. Liều lượng và tần suất tiêm phải dựa trên mức độ nặng của bệnh và đáp ứng điều trị.

Để giảm các triệu chứng ở mức độ trung bình, có thể chỉ cần dùng một liều 1 gam. Thông thường, không cần sử dụng tiếp dạng tiêm vì có thể thay bằng dạng uống khi triệu chứng giảm. Đối với những trường hợp nặng hoặc trong điều kiện hậu phẫu mà người bệnh không thể uống, có thể lặp lại liều tiêm 1 gam sau mỗi 8 giờ, tối đa 3 g/ngày trong thời gian không quá 3 ngày liên tục.

**Dạng uống**

Hàm lượng 500 mg - người lớn: Khởi đầu: 3 viên × 4 lần/ngày.

Duy trì: 2 viên × 4 lần/ngày.

Hàm lượng 750 mg - người lớn: Khởi đầu: 2 viên × 4 lần/ngày.

Duy trì: 1 viên mỗi 4 giờ hoặc 2 viên × 3 lần/ngày.

Trong 48 đến 72 giờ đầu tiên, khuyến cáo dùng 6 g (với tình trạng nặng, có thể dùng 8 g/ngày.) Sau đó, có thể giảm xuống khoảng 4 g/ngày.

**Kem bôi**

Bôi tại chỗ 2 - 5 lần/ngày. Rửa tay sau khi bôi thuốc.

Người cao tuổi: Một nửa liều tối đa hoặc ít hơn có thể đủ để đạt hiệu quả điều trị.

Trẻ em: Không khuyến cáo.

Suy gan: Ở những người bệnh bị bệnh gan mạn tính, nửa đời thải trừ có thể kéo dài. Do đó, cần cần nhắc đến việc tăng khoảng cách liều.

**Tương tác thuốc**

Methocarbamol có thể làm tăng tác dụng của các chất ức chế hệ TKTW khác bao gồm rượu, thuốc an thần barbiturat, thuốc gây mê và thuốc ức chế sự thèm ăn. Methocarbamol có thể tăng cường tác dụng kháng cholinergic của các thuốc như atropin và một số loại thuốc hướng thần. Methocarbamol có thể ức chế tác dụng của pyridostigmin bromid. Do đó, nên sử dụng thận trọng methocarbamol cho người bệnh nhược cơ đang dùng thuốc kháng cholinesterase.

Methocarbamol có thể khiến nước tiểu của một vài người bệnh có màu nâu, màu đen hoặc xanh và gây dương tính giả trong một số xét nghiệm sàng lọc với acid 5-hydroxy indol acetic (5-HIAA) bằng thuốc thử nitrosoaphthol và trong các xét nghiệm sàng lọc acid

vanillylmandelic trong nước tiểu (VMA) bằng phương pháp Gitlow.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Quá liều methocarbamol thường xảy ra khi dùng cùng với rượu hoặc các thuốc ức chế TKTW khác, với các triệu chứng: buồn nôn, buồn ngủ, mờ mắt, hạ huyết áp, co giật và hôn mê. Các trường hợp tử vong đã được báo cáo khi sử dụng quá liều methocarbamol đơn độc hoặc khi dùng cùng các thuốc ức chế TKTW khác, rượu hoặc thuốc hướng thần. Sử dụng lượng lớn dạng kem cũng có thể gây quá liều.

**Xử trí:** Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Các biện pháp hỗ trợ bao gồm duy trì đường thở đầy đủ, theo dõi lượng nước tiểu, các dấu hiệu sinh tồn và truyền dịch tĩnh mạch nếu cần. Chưa xác định được thận nhân tạo có hiệu quả trong điều trị ngộ độc methocarbamol không. Trường hợp quá liều dạng kem bôi cần phải rửa kỹ khu vực bôi thuốc bằng nước.

*Cập nhật lần cuối: 2020.*

## METHOTREXAT

**Tên chung quốc tế:** Methotrexate.

**Mã ATC:** L01BA01, L04AX03.

**Loại thuốc:** Thuốc chống ung thư nhóm kháng chuyển hóa (liều cao) và ức chế miễn dịch (liều thấp).

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 2,5 mg; 5,0 mg; 7,5 mg; 10,0 mg và 15 mg.

Dung dịch uống: 2 mg/ml (lọ 35 ml và 60 ml).

Dung dịch tiêm truyền: 2,5 mg/ml (lọ 2 ml); 25 mg/ml (lọ 2 ml và 20 ml; ống tiêm 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml, 0,6 ml, 0,7 ml, 0,8 ml và 0,9 ml); 50 mg/ml (ống tiêm 0,15 ml, 0,2 ml, 0,25 ml, 0,3 ml, 0,35 ml, 0,4 ml, 0,45 ml, 0,5 ml, 0,55 ml và 0,6 ml); 100 mg/ml (lọ 10 ml và 50 ml).

#### Dược lực học

Methotrexat là chất kháng acid folic có tác dụng chống ung thư. Do có ái lực với enzym dihydrofolat reductase mạnh hơn acid folic nội sinh, thuốc ức chế acid folic chuyển thành acid tetrahydrofolic - chất cần thiết trong tổng hợp purin và acid thymidylic - dẫn tới ức chế sinh tổng hợp và sửa chữa DNA. Do tác dụng làm ngừng quá trình nguyên phân này, methotrexat ức chế đặc hiệu pha S của chu kỳ tế bào. Các mô tăng sinh mạnh như các tế bào ung thư, tủy xương, tế bào thai nhi, biểu mô da (bệnh vẩy nến), niêm mạc đường tiêu hóa, hay tế bào mầm tóc là những tế bào nhạy cảm nhất với methotrexat. Methotrexat có tác dụng ức chế miễn dịch, một phần có thể do ức chế sự nhân lên của bạch cầu. Methotrexat có tác dụng chống viêm, ngoài cơ chế ức chế enzym dihydrofolat reductase còn có các cơ chế khác như ức chế chuyển hóa purin, ức chế hoạt hóa tế bào lympho T, ức chế tổng hợp cytokin và phân tử liên kết tế bào, ức chế gắn interleukin IL-1 $\beta$  vào receptor.

Kháng methotrexat có thể xảy ra và liên quan đến sự giảm thu nhận thuốc của tế bào, tăng tổng hợp bơm tổng thuốc khỏi tế bào, tăng hoạt tính của dihydrofolat reductase (liên quan với tăng tổng hợp enzym), hoặc giảm gắn methotrexat với dihydrofolat reductase (do protein dihydrofolat reductase đột biến) và giảm khả năng tổng hợp các chất chuyển hóa polyglutamylat có hoạt tính của thuốc trong tế bào.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Khả năng hấp thu qua đường uống của methotrexat phụ thuộc nhiều vào liều sử dụng. Thuốc được hấp thu tốt khi dùng liều thấp (dưới 30 mg/m<sup>2</sup>); tuy nhiên, đã có bằng chứng cho thấy sinh

khả dụng có thể giảm đến dưới 50% khi dùng liều từ 15 mg/m<sup>2</sup> trở xuống. Sinh khả dụng của liều từ 100 mg/m<sup>2</sup> trở lên rất thấp đối với mọi chế độ liều. Thức ăn làm chậm hấp thu và giảm nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương.

Thuốc hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa trong các nghiên cứu sử dụng liều lên đến 100 mg. C<sub>max</sub> đạt được 1 - 2 giờ sau khi uống, 30 - 60 phút sau khi tiêm bắp.

**Phân bố:** Methotrexat phân bố vào mô và dịch ngoại bào với thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng đạt 0,4 - 0,8 lít/kg. Thuốc phân bố vào nhiều mô của cơ thể, nhiều nhất vào thận, bàng quang, lá lách, gan và da. Thuốc có thể đi qua nhau thai, phân bố vào sữa (tỷ lệ nồng độ thuốc trong sữa : huyết tương ghi nhận cao nhất sau khi dùng 22,5 mg đường uống được 10 giờ là 0,08 : 1). Nồng độ thuốc trong dịch não tủy khi tiêm hoặc uống thường thấp nên cần dùng với liều cao đường toàn thân để nồng độ thuốc trong dịch não tủy đạt ngưỡng điều trị 0,001 micromol/ml (đạt 0,0001 micromol/ml sau khi truyền tĩnh mạch 24 giờ liều 500 mg/m<sup>2</sup>). Khi tiêm tùy sống, nồng độ thuốc trong huyết tương có thể đạt mức nồng độ độc tế bào. Trong máu, khoảng 50% methotrexat gắn với protein (chủ yếu là albumin).

**Chuyển hóa:** Methotrexat được chuyển hóa thành polyglutamát ở gan và trong tế bào. Khi dùng đường uống, một phần thuốc được chuyển hóa bởi hệ vi sinh vật đường ruột.

**Thải trừ:** Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận, một phần nhỏ được thải trừ vào phân qua dịch mật. Thuốc được thải trừ khỏi huyết tương qua quá trình đào thải 2 pha với nửa đời thải trừ cuối cùng khoảng từ 3 - 10 giờ sau khi dùng liều dưới 30 mg/m<sup>2</sup> và lên đến 8 - 15 giờ khi dùng liều cao.

#### Chỉ định

Điều trị ung thư nguyên bào nuôi và bệnh lý nguyên bào nuôi tương tự ở phụ nữ.

Phối hợp với các thuốc khác trong điều trị hỗ trợ bệnh bạch cầu cấp dòng lympho.

Điều trị và dự phòng bệnh bạch cầu màng não.

Sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống ung thư khác trong điều trị u lympho không Hodgkin, u sùi dạng nấm (u lympho T ở da).

Điều trị hỗ trợ trong bệnh sarcom xương.

Điều trị ung thư vú.

Sử dụng đơn độc hoặc phối hợp các thuốc chống ung thư khác trong điều trị hỗ trợ ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ di căn hoặc tái phát.

Bệnh vẩy nến nặng, không đáp ứng với điều trị thông thường.

Điều trị viêm khớp dạng thấp thể hoạt động, không đáp ứng hoặc không dung nạp các thuốc chống viêm thông thường và viêm đa khớp tự phát thiếu niên.

#### Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Nhiễm khuẩn.

Cổ chướng.

Hội chứng suy giảm miễn dịch.

Tràn dịch màng phổi.

Suy thận: Chống chỉ định liều < 100 mg/m<sup>2</sup> khi Cl<sub>cr</sub> < 30 ml/phút; chống chỉ định liều > 100 mg/m<sup>2</sup> khi Cl<sub>cr</sub> < 60 ml/phút.

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan có nồng độ bilirubin cao hơn 5 mg/100 ml (85,5 micromol/lít).

Các chống chỉ định khác cho bệnh nhân vẩy nến, viêm khớp dạng thấp: người nghiện rượu; bệnh gan do rượu hoặc các bệnh gan mạn tính khác; người bệnh có rối loạn tạo máu nghiêm trọng trên lâm sàng từ trước như giảm sản tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc thiếu máu.