

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) 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-1β 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/m²); tuy nhiên, đã có bằng chứng cho thấy sinh

khả dụng có thể giảm đến dưới 50% khi dùng liều từ 15 mg/m² trở xuống. Sinh khả dụng của liều từ 100 mg/m² 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_{max} 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/m²). 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 polyglutamats 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/m² 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/m² khi Cl_{cr} < 30 ml/phút; chống chỉ định liều > 100 mg/m² khi Cl_{cr} < 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.

Thận trọng

Methotrexat có thể gây ra những ADR nặng và thường phụ thuộc vào liều nên cần theo dõi đều đặn chức năng gan, thận và các thông số huyết học. Phải rất thận trọng khi sử dụng thuốc cho người bị nhiễm khuẩn, viêm loét dạ dày, viêm loét đại tràng, suy nhược cơ thể, người bệnh suy tủy, suy gan hoặc suy thận. Luôn giám sát chặt chẽ các bất thường khi dùng thuốc vì đó có thể là dấu hiệu/triệu chứng sớm của các độc tính nghiêm trọng.

Cần thận trọng khi dùng methotrexat cho người cao tuổi, giảm liều nếu cần thiết do người cao tuổi có dự trữ folat thấp hơn và chức năng thận và gan đều suy giảm. Các bệnh và thuốc điều trị đồng thời có thể ảnh hưởng tới các yếu tố này. Độc tính gây suy tủy xương, giảm tiểu cầu và viêm phổi tăng cao ở người cao tuổi, thậm chí cả khi dùng liều thấp với thời gian kéo dài, hoặc có suy giảm chức năng thận. Hệ số thanh thải và nửa đời thải trừ của thuốc kéo dài đáng kể.

Bệnh phổi do methotrexat là biến chứng nặng có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị, kể cả ở liều thấp 7,5 mg/tuần và không phải luôn luôn được hồi phục. Nên chụp X-quang phổi trước khi bắt đầu điều trị bằng methotrexat. Bệnh nhân luôn cần được hỏi các dấu hiệu trên phổi mỗi lần tái khám và phải được hướng dẫn đi khám ngay khi có các triệu chứng như ho khan, khó khờ. Nếu có viêm phổi cần ngừng điều trị cho đến khi phổi không còn bị nhiễm độc. Đã có tử vong do methotrexat gây ra bệnh phổi kẽ mạn tính. Những thay đổi ở phổi trong khi điều trị viêm khớp dạng thấp bằng methotrexat cũng có thể là biểu hiện của bản thân bệnh đó.

Ở người bệnh dùng methotrexat liều thấp để chữa vẩy nến hoặc viêm khớp dạng thấp phải xét nghiệm chức năng gan, thận và huyết đồ trước khi điều trị ổn định và mỗi 2 đến 3 tháng sau đó. Phải tránh dùng thuốc khi suy thận rõ rệt và phải ngừng thuốc nếu phát hiện bất thường chức năng gan (đã có báo cáo ghi nhận teo gan, hoại tử, xơ gan, thay đổi chất béo và xơ hóa quanh tĩnh mạch cửa gan). Bệnh nhân và người chăm sóc phải báo cáo mọi triệu chứng và dấu hiệu gợi ý đến nhiễm khuẩn, đặc biệt viêm họng hoặc nếu bị khó thở hoặc ho.

Tiêu chảy và viêm loét miệng là những tác dụng bất lợi thường gặp, cần tạm ngừng điều trị, nếu không có thể dẫn đến viêm ruột xuất huyết và tử vong do thủng ruột.

Các phản ứng trên da hoặc dị ứng nghiêm trọng (ví dụ: hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy, hoại tử da, ban đỏ đa dạng, viêm mạch máu và ban da dạng herpes trên diện rộng) có thể xảy ra sau khi dùng methotrexat và phần lớn có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị.

Cần giám sát chặt chẽ và quản lý bằng thuốc cũng như bằng các biện pháp hỗ trợ thích hợp khi có hội chứng ly giải khối u liên quan đến methotrexat, đặc biệt ở bệnh nhân có khối u phát triển mạnh.

Thời kỳ mang thai

Methotrexat gây quái thai mạnh và có thể gây tử vong thai nhi. Phải tránh dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai, đặc biệt ở bệnh nhân mắc các bệnh lý không phải ung thư. Cần sử dụng biện pháp tránh thai cho cả nam và nữ trong khi điều trị và ít nhất sau khi ngừng thuốc 6 tháng.

Thời kỳ cho con bú

Methotrexat bài tiết vào sữa mẹ gây ảnh hưởng cho trẻ em bú sữa mẹ. Bởi vậy, không cho con bú khi người mẹ dùng methotrexat và trong vòng 1 tuần sau liều methotrexat cuối cùng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thay đổi theo đường dùng và liều dùng. Với liều dùng trong hóa trị liệu (liều cao), các độc tính trên gan và/hoặc trên đường hô

hấp là các độc tính thường gặp. Các phản ứng này ít gặp hơn khi dùng liều điều trị bệnh khớp.

Thường gặp

TKTW (gặp khi tiêm trong ống tủy sống hoặc điều trị liều rất cao): chóng mặt, mệt mỏi, bệnh não, động kinh, sốt, ớn lạnh.

Dưới nhện: phản ứng cấp tính, biểu hiện: đau đầu nghiêm trọng, cứng gáy, nôn, sốt; các triệu chứng này có thể mất ngay nếu giảm liều.

Độc tính bán cấp: 10% bệnh nhân tiêm 12 - 15 mg/m² methotrexat có thể có các triệu chứng sau ở tuần điều trị thứ 2 hoặc thứ 3: liệt cơ tứ chi, bại não, động kinh, hoặc hôn mê. Các triệu chứng này cũng xuất hiện ở bệnh nhân nhi được tiêm liều rất cao methotrexat. Hoại tử mất myelin: Xuất hiện sau hàng tháng hoặc hàng năm dùng methotrexat, thường kèm với chiếu xạ não hoặc các phương pháp hóa trị liệu toàn thân khác.

Huyết học: suy tủy (giảm bạch cầu, tiểu cầu, xuất huyết). Đây là yếu tố đầu tiên (cùng với viêm niêm mạc) giới hạn liều dùng methotrexat. Các triệu chứng xuất hiện sau khoảng 5 - 7 ngày, toàn phát sau 10 ngày điều trị bằng methotrexat và có thể hồi phục sau khoảng 2 - 3 tuần.

Da: ban đỏ da, rụng tóc, tăng hoặc giảm sắc tố da.

Tiêu hóa: loét miệng, sưng lưỡi, viêm nước, buồn nôn, nôn, đi ngoài, chán ăn, thủng ruột, viêm niêm mạc (phụ thuộc liều dùng; xuất hiện sau khi điều trị từ 3 - 7 ngày, khỏi sau 2 tuần), xơ gan (xảy ra khi điều trị lâu dài bằng methotrexat); enzym gan tăng cao (thường xuất hiện khi dùng thuốc liều cao và mất đi sau khoảng 10 ngày).

Hô hấp: viêm họng, viêm phổi (đi kèm với sốt, ho và viêm phổi kẽ; ngừng dùng methotrexat trong cơn cấp; viêm phổi kẽ xảy ra với tỉ lệ 1% ở bệnh nhân bình thường - liều dùng 7,5 - 15 mg/tuần).

Ít gặp

Nội tiết, chuyển hóa: đái tháo đường.

Cơ - xương - khớp: đau khớp, hoại tử xương (khi dùng kèm xạ trị), loãng xương.

Tim mạch: viêm mạch.

Thận: suy thận, rối loạn chức năng thận (urê huyết, creatinin huyết tăng rất cao, giảm lượng nước tiểu đào thải; thường xảy ra khi dùng liều cao methotrexat, có thể là do thuốc bị kết tủa).

TKTW: hội chứng thần kinh cấp (khi dùng liều cao; triệu chứng gồm có: lú lẫn, yếu cơ nửa người, thoáng mù, hôn mê), rối loạn chức năng nhận thức (đã thấy ở liều thấp), động kinh (hay gặp hơn ở trẻ em).

Miễn dịch: sốc phản vệ, giảm sức đề kháng với nhiễm khuẩn.

Da: ban đỏ đa dạng, vẩy nến, hội chứng Stevens-Johnson, tăng nhạy cảm ánh sáng.

Tiêu hóa: viêm chân răng, suy gan.

Huyết học: rối loạn lympho bào.

Nội tiết, chuyển hóa: chứng vú to ở nam giới, rối loạn chức năng sinh dục, ức chế sinh trứng hoặc sinh tinh trùng.

Toàn thân: tổn thương, hoại tử mô (khi dùng kèm xạ trị).

Tim mạch: viêm màng ngoài tim, hạ huyết áp, tắc mạch huyết khối.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hầu hết các ADR đều mất đi nếu được phát hiện sớm và xử trí kịp thời. Khi ADR nặng xảy ra cần giảm liều dùng hoặc ngừng thuốc khi cần thiết. Nếu độc tính cấp xảy ra có thể cho bệnh nhân sử dụng leucovorin (acid folinic).

Nếu xuất hiện viêm phổi thì cần ngừng thuốc và điều trị bằng corticoid.

Nếu xuất hiện tổn thương hoặc suy giảm đáng kể chức năng gan thì cần ngừng thuốc ít nhất 2 tuần.

Nếu giảm đáng kể tế bào bạch cầu hoặc tiểu cầu thì cần ngừng thuốc và cân nhắc truyền máu hoặc tiểu cầu. Bạch cầu giảm có thể

dẫn đến nhiễm khuẩn hoặc nhiễm khuẩn trở nên nặng hơn và cần điều trị bằng kháng sinh phù hợp.

Súc miệng luôn bằng dung dịch leucovorin làm giảm viêm miệng. Kiểm hóa nước tiểu và bù nước đầy đủ ít nhất 3 lít/ngày để tránh lắng đọng ở thận.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Điều trị methotrexat cần được thầy thuốc có nhiều kinh nghiệm về hóa trị liệu chống ung thư giám sát. Methotrexat có thể dùng theo đường uống, tiêm bắp, tĩnh mạch, động mạch hoặc trong ống tủy sống. Có thể uống liều thấp dưới dạng base hoặc dạng muối natri, nhưng liều cao phải tiêm dưới dạng muối natri.

Với liều trên 100 mg/m² thường phải truyền tĩnh mạch một phần hoặc toàn bộ trong không quá 24 giờ.

Để tiêm vào ống tủy sống, dùng dung dịch methotrexat không có chất bảo quản với nồng độ 1 mg/ml pha với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Tuyệt đối không dùng dung dịch methotrexat có chất bảo quản để tiêm vào ống tủy sống.

Để giảm thiểu nguy cơ độc tính, cần dùng liều giải cứu leucovorin khi dùng liều methotrexat từ 500 mg/m² trở lên và cần nhắc dùng liều giải cứu với liều methotrexat từ 100 - 500 mg/m². Khi bệnh nhân dùng methotrexat liều cao, cần truyền dịch liên tục trước và trong suốt quá trình điều trị để duy trì lượng nước tiểu, kiểm hóa nước tiểu trước liều đầu (để duy trì pH nước tiểu từ 7 trở lên) và theo dõi nồng độ methotrexat ít nhất 1 lần/ngày (cần cứ để điều chỉnh lượng dịch bù và liều giải cứu của leucovorin).

Liều dùng

Liều lượng được tính theo methotrexat base. Liều lượng và liệu trình sử dụng thuốc đa dạng, được tính theo từng chỉ định, người bệnh và cần được điều chỉnh theo chức năng tủy xương hoặc các độc tính khác.

Người lớn

Ung thư nguyên bào nuôi và bệnh lý nguyên bào nuôi tương tự: Methotrexat uống hoặc tiêm bắp với liều từ 15 - 30 mg mỗi ngày trong mỗi đợt 5 ngày, lặp lại từ 3 - 5 đợt nếu cần thiết, với thời gian nghỉ giữa các đợt là ít nhất một tuần để các triệu chứng độc tính giảm bớt. Sau khi nồng độ gonadotropin nhau thai người (hCG) trong nước tiểu đã trở về bình thường thì nên dùng 1 hoặc 2 đợt nữa.

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho: Liều tấn công, uống methotrexat 3,3 mg/m² cùng prednison 40 - 60 mg/m² mỗi ngày một lần trong 4 - 6 tuần. Sau khi bệnh thuyên giảm thì dùng liều duy trì uống hoặc tiêm bắp 2 lần mỗi tuần, tổng liều mỗi tuần là 20 - 30 mg/m²; hoặc tiêm tĩnh mạch mỗi lần 2,5 mg/kg, cách nhau 14 ngày.

Bệnh bạch cầu màng não (dự phòng và điều trị): Tiêm nội tủy mỗi lần 12 mg (tối đa 15 mg) cách nhau 2 - 7 ngày; tiêm thêm một liều sau khi số lượng bạch cầu trong dịch não tủy trở lại bình thường.

U lympho không Hodgkin: Liều thường dùng của methotrexat để điều trị ung thư hạch Burkitt giai đoạn I và II là 10 - 25 mg/ngày, uống trong 4 - 8 ngày.

Methotrexat thường được phối hợp với các thuốc chống ung thư khác trong điều trị ung thư hạch Burkitt giai đoạn III và các dạng ung thư hạch bạch huyết. Trong tất cả các giai đoạn, một số liệu trình điều trị bằng thuốc thường được thực hiện xen kẽ với thời gian nghỉ từ 7 - 10 ngày. Bệnh ung thư bạch huyết giai đoạn III có thể đáp ứng với điều trị bằng thuốc kết hợp với methotrexat với liều 0,625 - 2,5 mg/kg/ngày.

Methotrexat cũng dùng trong chu kỳ 1 và 3 của phác đồ CODOX-M. Người lớn từ 65 tuổi trở xuống, truyền tĩnh mạch 300 mg/m²

trong 1 giờ vào ngày thứ 10 của chu kỳ, sau đó truyền tĩnh mạch 2 700 mg/m² trong 23 giờ. Người trên 65 tuổi, truyền tĩnh mạch 100 mg/m² trong 1 giờ vào ngày thứ 10 của chu kỳ, sau đó truyền tĩnh mạch 900 mg/m² trong 23 giờ.

U sùi dạng nấm (U lympho T ở da): Trong giai đoạn sớm của bệnh, uống hoặc tiêm bắp mỗi lần 5 - 50 mg, 1 lần/tuần. Ở bệnh nhân không đáp ứng chế độ liều 1 lần/tuần, có thể dùng mỗi lần 15 - 37,5 mg/lần, 2 lần/tuần. Ở bệnh nhân giai đoạn tiến triển, có thể kết hợp methotrexat liều cao đường tĩnh mạch phối hợp liều giải cứu leucovorin.

Sarcom xương chưa di căn: Truyền tĩnh mạch (trong 4 giờ) 12 g methotrexat/m² (tối đa 20 g/liều), tiếp sau là giải cứu bằng leucovorin, mỗi tuần một lần, vào các tuần 4, 5, 6, 7, 11, 12, 15, 16, 29, 30, 44 và 45 sau phẫu thuật theo một phác đồ hóa trị liệu phối hợp (có thể kết hợp với doxorubicin, cisplatin, bleomycin, cyclophosphamid và dactinomycin). Nếu sau khi kết thúc truyền methotrexat lần đầu tiên nồng độ đỉnh trong huyết thanh không đạt mức 1×10^{-3} mol/lít thì có thể dùng liều 15 g/m² cho các lần tiếp theo.

Ung thư vú: Methotrexat là một thành phần trong phác đồ CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil), trong đó liều methotrexat thường dùng tiêm tĩnh mạch 40 mg/m² tiêm vào ngày 1 và ngày 8. Người trên 60 tuổi cần giảm liều xuống còn 30 mg/m². Cần tiếp tục giảm liều nếu xảy ra suy tủy xương. Chu kỳ điều trị được lặp lại sau 1 tháng, mỗi đợt điều trị kéo dài 6 - 12 chu kỳ (6 - 12 tháng).

Ung thư biểu bì vùng đầu cổ: Tiêm tĩnh mạch 40 - 60 mg/m²/lần, 1 lần/tuần, đến khi bệnh thuyên giảm hoặc xảy ra độc tính nặng.

Bệnh vẩy nến: Nên thử một liều 5 - 10 mg trong 1 tuần trước khi bắt đầu điều trị. Có thể sử dụng phác đồ chia liều hoặc phác đồ liều đơn hàng tuần.

Phác đồ chia liều: Liều ban đầu uống mỗi lần 2,5 mg, cách nhau 12 giờ, 3 lần/tuần. Điều chỉnh theo đáp ứng và độc tính. Có thể tăng dần liều thêm 2,5 mg/tuần nhưng tổng liều trong một tuần thường không quá 25 mg và không được cao hơn 30 mg.

Phác đồ liều đơn hàng tuần: Liều thường dùng là 7,5 - 25 mg (có bệnh nhân cần đến 37,5 mg), uống 1 lần/tuần. Có thể tăng dần liều thêm 2,5 - 5 mg/tuần nhưng liều trong một tuần thường không quá 50 mg. Tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc tiêm bắp mỗi lần 7,5 - 50 mg (có bệnh nhân cần đến 100 mg), 1 lần/tuần. Bệnh nhân thường có cải thiện bệnh rõ rệt sau 4 tuần điều trị và đạt hiệu quả tối đa sau 2 - 3 tháng. Sau khi đạt được hiệu quả tối đa thì giảm dần liều thấp nhất có hiệu quả và tăng khoảng cách giữa các lần dùng trước khi chuyển sang liệu pháp ngoài da.

Viêm khớp dạng thấp: Có thể dùng đường uống hoặc tiêm bắp, tiêm dưới da. Nên có một liều thử trước khi điều trị để kiểm tra khả năng dung nạp của người bệnh.

Uống 7,5 mg mỗi tuần 1 lần, hoặc uống 3 liều, mỗi liều 2,5 mg, cách nhau 12 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng tới tối đa 20 mg/tuần.

Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da liều khởi đầu mỗi lần 7,5 mg, 1 lần/tuần. Điều chỉnh liều theo đáp ứng, tối đa không quá 20 mg/tuần.

Bệnh nhân thường có cải thiện bệnh rõ rệt sau 3 - 6 tuần điều trị và có thể cần thêm ít nhất 3 tháng nữa để đạt hiệu quả tối đa. Sau khi đạt được hiệu quả tối đa thì giảm dần liều thấp nhất có hiệu quả. Chưa rõ thời gian điều trị tối ưu. Bệnh nhân có thể tiến triển xấu sau 3 - 6 tuần dùng thuốc.

Trẻ em

Có thể dùng methotrexat riêng hoặc phối hợp với thuốc khác để điều trị ung thư cho trẻ em và viêm khớp tự phát ở trẻ vị thành niên, điều trị cho bệnh nhân viêm đa khớp tiến triển.

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho: Thường được tính theo thể trọng

hoặc diện tích cơ thể, với liều tương đương với liều dùng cho người lớn.

Bệnh bạch cầu màng não: Phòng và điều trị, tiêm nội tủy cách nhau 2 - 7 ngày; tiêm thêm một liều sau khi số lượng bạch cầu trong dịch não tủy trở lại bình thường. Liều mỗi lần tính theo độ tuổi: < 1 tuổi: 6 mg; 1 - dưới 2 tuổi: 8 mg; 2 - dưới 3 tuổi: 10 mg; ≥ 3 tuổi: 12 mg.

U lympho không Hodgkin: 1 liều đơn methotrexat từ 300 mg/m² đến 5 g/m², tiêm/truyền tĩnh mạch được sử dụng cho trẻ em tùy theo giai đoạn bệnh và điều trị trước đây.

Viêm da khớp dạng thấp thiếu niên: Bắt đầu với liều 10 mg/m² mỗi tuần 1 lần (uống hoặc tiêm). Điều chỉnh liều dần dần đến khi đạt tới hiệu quả tốt nhất. Không dùng dạng methotrexat tiêm có chứa chất bảo quản cồng benzylic cho trẻ sơ sinh. Hiệu quả thường xuất hiện sau 3 - 6 tuần, cũng có thể lên đến 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

Bệnh vẩy nến: Bắt đầu từ liều 200 microgam/kg (tối đa 10 mg) 1 tuần 1 lần, tăng dần theo hiệu quả điều trị tới 400 microgam/kg (tối đa 25 mg) 1 tuần 1 lần.

Người suy gan

Methotrexat độc với gan nên cần theo dõi chức năng gan trong quá trình điều trị. Không dùng methotrexat cho người bệnh suy gan nặng, hoặc những người có bệnh về gan như xơ gan, viêm gan. Các yếu tố nguy cơ gây độc cho gan là béo phì, đái tháo đường và suy giảm chức năng thận. Đối với nhiều trường hợp cần sinh thiết gan sau khi người bệnh dùng đến tổng liều 2,0 g; 6 - 18 tháng/lần hoặc sinh thiết lại sau khi đợt điều trị tiếp theo đạt 2 g. Nếu kết quả sinh thiết cho thấy nguy cơ suy gan cao thì cần giữ tổng liều 1 - 1,5 g, nếu nguy cơ suy gan thấp thì có thể dùng tới tổng liều 3,5 - 4 g. Cần ngừng thuốc ít nhất 2 tuần nếu thấy xuất hiện rối loạn chức năng gan. Bilirubin từ 3,1 - 5 mg/dl hoặc transaminase tăng 3 lần: dùng 75% liều bình thường. Không dùng cho người có nồng độ bilirubin cao hơn 5 mg/dl (85,5 micromol/lít).

Người suy thận

Cần kiểm tra chức năng thận trước, trong và sau khi điều trị bằng methotrexat. Dùng liều cao methotrexat có thể ảnh hưởng tới chức năng thận nên cần theo dõi chặt.

Không dùng methotrexat cho người suy thận nặng. Cần giảm liều phù hợp với chức năng thận đã suy giảm, cụ thể theo mức liều và Cl_{cr} như sau:

Với chế độ liều methotrexat < 100 mg/m²:

Cl_{cr} > 60 ml/phút: Dùng 100% mức liều chỉ định.

Cl_{cr} 30 - 59 ml/phút: 50% liều chỉ định.

Cl_{cr} < 30 ml/phút: Không dùng thuốc.

Với chế độ liều methotrexat > 100 mg/m²:

Cl_{cr} > 80 ml/phút: Dùng 100% mức liều chỉ định.

Cl_{cr} xấp xỉ 80 ml/phút: Dùng 75% mức liều chỉ định.

Cl_{cr} xấp xỉ 60 ml/phút: 63% liều chỉ định.

Cl_{cr} < 60 ml/phút: Không dùng thuốc.

Với người bệnh lọc máu: Không cần tăng liều do thuốc không bị thẩm tách (0 - 5%). Với người bệnh thẩm tách màng bụng: không cần tăng liều.

Tương tác thuốc

Một số thuốc cạnh tranh gắn protein với methotrexat dẫn đến tăng nồng độ thuốc trong máu và làm tăng độc tính của thuốc, ví dụ các salicylat, sulphonamid, diphenylhydantoin, tetracyclin, cloramphenicol, p-aminobenzoic, thuốc lợi tiểu, thuốc điều trị đái tháo đường và các thuốc chống viêm có tính acid.

NSAID, salicylat, penicilin, probenecid, thuốc ức chế bơm proton làm giảm thải trừ methotrexat nên có thể làm tăng độc tính của methotrexat, vì vậy cần thận trọng khi dùng đồng thời.

Methotrexat làm tăng độc tính của rượu và các thuốc có độc tính

trên gan và thận (như leflunomid, azathioprin, sulfasalazin). Điều trị đồng thời với sulfamethoxazol/trimethoprim có thể gây suy tủy xương nặng. Dinitơ monoxid (N₂O) làm tăng tác dụng ảnh hưởng lên chuyển hóa acid folic của methotrexat và có thể gây độc tính nghiêm trọng. Vì vậy không dùng đồng thời methotrexat với các thuốc kể trên.

Methotrexat làm tăng sinh khả dụng của mercaptopurin. Methotrexat cũng làm giảm thải trừ theophyllin.

Các chế phẩm có chứa acid folic và dẫn chất làm giảm hiệu quả của methotrexat.

Tương kỵ

Không pha trộn thuốc này với các chế phẩm thuốc khác. Có thể pha loãng tiếp thuốc tiêm methotrexat natri với các dung dịch tiêm không có chất bảo quản như dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5%.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Loét niêm mạc miệng thường là dấu hiệu sớm của nhiễm độc, nhưng một số người bệnh bị ức chế tủy xương trước hoặc cùng với loét miệng.

Xử trí: Dùng leucovorin calci càng sớm càng tốt, trong giờ đầu tiên. Không được tiêm leucovorin vào ống tủy sống. Leucovorin dùng chậm sau 1 giờ ít có tác dụng. Liều leucovorin thường bằng hoặc cao hơn liều methotrexat đã dùng. Khi dùng methotrexat liều cao hoặc quá liều, có thể dùng leucovorin truyền tĩnh mạch tới liều 75 mg trong 12 giờ. Sau đó dùng với liều 12 mg tiêm bắp, dùng 4 liều, cứ 6 giờ một lần. Nếu tiêm methotrexat vào ống tủy sống quá liều thì cần dùng liệu pháp hỗ trợ toàn thân bao gồm liều cao leucovorin, kiểm hóa nước tiểu, dẫn lưu dịch não tủy nhanh, truyền dịch não thất tủy sống. Ngoài ra còn có các biện pháp hỗ trợ như: truyền máu, lọc máu. Methotrexat cũng được thanh thải hiệu quả bằng lọc máu cấp, ngắt quãng, dùng thiết bị có hệ số siêu lọc cao. Khi quá liều do tiêm tủy sống: điều trị tích cực, sử dụng liều cao leucovorin toàn thân, kiểm hóa nước tiểu, dẫn lưu dịch não tủy nhanh và tưới máu não tủy.

Cập nhật lần cuối: 2021.

METHOXSALEN

Tên chung quốc tế: Methoxsalen

Mã ATC: D05AD02; D05BA02.

Loại thuốc: Psoralen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang hoặc viên nang mềm: 10 mg.

Dung dịch dùng tại chỗ chứa: 1% (với 71% aceton và propylen glycol).

Dược lực học

Methoxsalen, là một thành phần có trong hạt của cây *Ammi majus* và rễ cây *Heracleum candicans*. Nó là một chất nhạy cảm với ánh sáng, làm tăng rõ rệt đáp ứng của da đối với các tia tử ngoại sóng dài (320 - 400 nm) và được sử dụng trong hóa trị liệu ánh sáng, còn gọi là PUVA (liệu pháp kết hợp psoralen (P) với chiếu tia UVA). Với sự có mặt của UVA, methoxsalen gắn kết với DNA, ức chế sự tổng hợp DNA và phân chia tế bào, làm tổn thương tế bào. Các tế bào này có thể hồi phục bằng cách melanin hóa tế bào biểu mô và làm dày hóa lớp sừng. Methoxsalen cũng có thể làm tăng nhiễm sắc tố thông qua tác dụng của tế bào melanin.

Dược động học

Hấp thu: Dùng đường uống, methoxsalen hấp thu tốt nhưng độ