

هشدار در خصوص نکات ایمنی تجویز متوترکسات با دوز بالا

به اطلاع همکاران محترم جامعه پزشکی می رساند، پیرو دریافت گزارش هایی مبنی بر عوارض ناخواسته جدی تهدید کننده حیات و منجر به مرگ، متعاقب مصرف داروی متوترکسات با دوز بالا، که در برخی موارد به دلیل عدم رعایت نکات ایمنی موثر در پیشگیری از عوارض سمیت (Toxicity) با این دارو در بیماران به وقوع پیوسته است، اهمیت رعایت نکات ایمنی در هنگام تجویز داروی متوترکسات با دوز بالا مشخص می شود.

متوترکسات، دارویی با ایندکس درمانی باریک و یکی از داروهای پرمصرف و پرعارضه در بخش های هماتولوژی-انکولوژی می باشد. اصطلاح دوز بالای متوترکسات^۱ به دوزهای بیشتر یا مساوی ۵۰۰ میلی گرم به ازای هر مترمربع سطح بدن گفته می شود که در پروتکل های درمان انواع بدخیمی های خونی و سالیید تومور اندیکاسیون دارد. در چنین رژیم های درمانی، دوزهای بالقوه کشنده از متوترکسات، طی انفوزیون ۴ الی ۲۴ ساعته به کار می رود که ممکن است منجر به طیفی از عوارض جانبی شامل سمیت کبدی، موکوزیت، سمیت کلیوی، سرکوب مغز استخوان (نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی و...)، سمیت ریوی و سمیت عصبی (انسفالوپاتی) شود که هر کدام بسته به میزان شدت عارضه، می تواند تهدید کننده حیات باشد. جهت پیشگیری از بروز این سمیت ها، انجام برخی اقدامات ضروری است تا از دفع تاخیری و تجمع دارو و متعاقب آن عوارض جدی دارو پیشگیری شود. بر این اساس، نکات مهم به منظور پیشگیری از سمیت دوز بالای متوترکسات* به شرح ذیل ضروری است:

1. **هیدراتاسیون کافی و قلبیایی کردن ادرار:** هیدراتاسیون کافی برای برقراری کافی ادرار و دفع سریع دارو ضروری است. در اغلب پروتکل ها دریافت حداقل ۳ liter/m² از مایعات وریدی را از ۴ الی ۱۲ ساعت قبل از شروع درمان با متوترکسات توصیه می شود. PH ادرار بصورت پایه باید اندازه گیری شود و جهت محلولیت داروی متوترکسات و دفع ادراری حتما باید **قبل از شروع درمان PH ادرار به بالای ۷ برسد** و در این سطح تا رسیدن سطح خونی دارو به زیر ۰/۱ میکرومولار حفظ شود. بهترین روش، افزودن ۵۰ میلی اکی والان سدیم بی کربنات به هر لیتر از مایعات وریدی در قبل از انفوزیون، در مدت انفوزیون و تا ۴۸ ساعت بعد از اتمام انفوزیون متوترکسات و تنظیم دوز با هدف حفظ PH ادراری بالای ۷ می باشد.
2. **تنظیم دوز متوترکسات بر اساس عملکرد کلیوی و کبدی:** حذف داروی متوترکسات اغلب بصورت کلیوی است. جهت جلوگیری از دفع تاخیری دارو، تنظیم دوز دارو بر اساس کلیرانس کراتینین بایستی صورت پذیرد و در کلیرانس کمتر از ۵۰ ml/min از تجویز آن اجتناب گردد. همچنین تنظیم دوز دارو بر اساس سطح بیلی روبین و آنزیم های کبدی باید انجام گیرد و در صورت $> 5 \text{ mg/dL}$ توتال بیلی روبین از تجویز آن اجتناب گردد.

۳. اجتناب از مصرف همزمان با داروهایی که دفع کلیوی متوترکسات را کاهش می‌دهند: پنی‌سیلین‌ها، فنی‌توئین، سیپروفلوکساسین، پروبنسید، آمیودارون، ایماتینیب، داساتینیب و داروهای PPI بدلیل مهار دفع متوترکسات در حد امکان بایستی همزمان مصرف نشوند.

۴. اجتناب از مصرف همزمان داروهای نفروتوکسیک: سالیسیلات، NSAIDs، بتالاکتام، سولفونامید، آمینوگلیکوزید، آسیکلویر و آمفوتریسین موجب افزایش سمیت ناشی از متوترکسات با دوز بالا می‌شود. مصرف همزمان دارو بویژه با NSAIDs و کوتریموکسازول ریسک انواع سمیت‌ها از جمله سمیت خونی را بالا می‌برد.

۵. پایش پارامترهای آزمایشگاهی: پارامترهای آزمایشگاهی مربوط به عملکرد کلیوی، کبدی، CBC with diff & platelets قبل و حین درمان باید چک شود.

۶. تجویز لوکوورین نجات بخش: تجویز داروی لوکوورین ۲۴ الی ۳۶ ساعت بعد از شروع انفوزیون متوترکسات، جهت پیشگیری از بروز عوارض سمیت مغز استخوان و موکوزیت باید آغاز شود. بر اساس مدت زمان انفوزیون متوترکسات و در مراکزی که امکان اندازه‌گیری سطح خونی متوترکسات دارند بر اساس سطح خونی متوترکسات راه مصرف و دوز مورد نیاز لوکوورین متفاوت است و تا زمان رسیدن سطح خونی متوترکسات به کمتر از $0.1 \mu\text{mol/l}$ باید ادامه یابد. دوز معمول لوکوورین 15 mg (تقریباً 10 mg/m^2) تزریق وریدی، هر شش ساعت است که ۲۴ ساعت بعد از شروع متوترکسات تجویز می‌شود و تا ۱۰ دوز ادامه می‌یابد. در بیمارانی که در زمان دریافت متوترکسات دچار نارسایی کلیوی حاد شوند، دوز و فرکانس تجویز لوکوورین باید افزایش یابد.

۷. اطمینان از عدم تجمع مایع در فضای سوم: تجمع مایع در فضای سوم مانند پلورال افیوژن و آسیت موجب تجمع متوترکسات و حذف تاخیری دارو و افزایش سمیت‌های مرتبط می‌گردد. در صورت وجود، قبل از اولین دوز متوترکسات بایستی درمان یا درناژ مایع فضای سوم صورت پذیرد.

* نکات مذکور فقط مربوط به تجویز دوز بالای متوترکسات (بیش از 500 mg/m^2) است و برای دوزهای پایین کاربرد ندارند.

" تهیه شده با همکاری متخصصین داروسازی بالینی دفتر نظارت و پایش مصرف فرآورده های سلامت "

منابع:

1. Therapeutic use and toxicity of high dose methotrexate, Uptodate 2023
2. Canterbury District Health Board Haematology Department Protocols and Guidelines (the Red Book), High dose MTX protocol UKALL14

از همکاران محترم تقاضا می‌شود، در صورت مشاهده هر گونه عارضه ناخواسته دارویی و اشتباه دارویی مراتب را از طریق سایت www.fda.gov.ir یا لینک مستقیم adr.ttac.ir و یا تماس تلفنی (۶۶۱۷۶۹۳۴-۶۱۹۲۷۱۴۴) به گروه ثبت و بررسی ایمنی و عوارض ناخواسته فرآورده های سلامت (ADR) گزارش نمایند.

گروه ثبت و بررسی ایمنی و عوارض ناخواسته فرآورده های سلامت - دفتر نظارت و پایش مصرف فرآورده های سلامت

سازمان غذا و دارو - وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی