



## ملاحظات و هشدارها در تجویز داروی متوترکسات

در سال ۱۳۹۶ داروی متوترکسات در صدر داروهای پرخطر که به مرکز ADR بیمارستان گزارش خطای دارویی و عوارض خطرناک و تهدید کننده حیات مرتبط با آن داده شده بود قرار داشت. این پمفلت نگاهی به عوارض احتمالی و احتیاطات لازم در تجویز متوترکسات را شامل می شود. متوترکسات از دسته داروهای پرخطر ضدسرطان، آنتی متابولیت (ضد فولات)، کنترل کننده بیماری آرتریت روماتوئید و سایر بیماری های خود ایمنی و تضعیف کننده سیستم ایمنی است. این دارو جزء دسته داروهای **با هشدار بالا (High Alert)** طبقه بندی می شود و اشتباه در تجویز و مصرف این دارو ممکن است صدمات جبران ناپذیری به بیمار وارد کند بنابراین تجویز و کاربرد دارو باید همراه با مانیتور کردن بیمار و سیر بیماری صورت پذیرد.

### هنگام مواجهه با این دارو در ۲ گروه از بیماران باید دقت و توجه کافی داشته باشیم:

- ۱- **سالمدندان:** به علت افزایش احتمال خطرات و عوارض ناشی از دارو
- ۲- **خانم های باردار و یا در معرض باروری:** چرا که دارو باعث مرگ جنین و یا بروز ناهنجاری های مادرزادی برجین می شود و نباید برای خانم هایی که در معرض باروری هستند تجویز شود مگر در شرایطی که شواهد بالینی مبنی بر منافع مصرف دارو در برابر مضرات آن وجود داشته باشد.

### برخی از عوارض تهدید کننده حیات متوترکسات:

- **سرکوب عملکرد مغز استخوان:** این عارضه بشکل ناگهانی و شدید که حتی می تواند منجر به مرگ شود، به صورت آنمی آپلاستیک بروز می کند و در مواردی که دارو بتهنایی در مقادیر زیاد و یا در کنار داروهای NSAIDs تجویز می شود با احتمال بیشتری بروز می کند.
- **نارسایی کلیه:** در شرایط نارسایی کلیه، آسیت یا افیوژن پرده جنب، دفع دارو کاهش می یابد. در این بیماران نیاز است مانیتورینگ دارو، کاهش دوز و حتی قطع دارو در نظر گرفته شود.
- **سمیت کبدی:** این عارضه در مصارف طولانی مدت دارو اتفاق می افتد. توصیه می شود در بیماری های مزمن مانند پسروریازیس و آرتریت روماتوئید که دارو قرار است طولانی مدت مصرف شود سطح آنزیم های کبدی و حتی نمونه برداری از کبد در نظر گرفته شود.
- **پنومونی:** این دارو می تواند باعث القای بیماری های ریوی شود که در مواردی می تواند خطرناک باشد، این عارضه در هر زمانی از طول درمان با این دارو می تواند اتفاق بیفتد و حتی در دوزهای پایین از دارو نیز گزارش شده است. تغییرات بافت ریه در برخی از موارد غیر قابل بازگشت و مرگ آور است. برای پیشگیری از این عارضه باید به علائم ریوی به خصوص سرفه خشک و بدون خلط توجه شود.
- **سمیت گوارشی:** در مواردیکه متوترکسات در کنار داروهای NSAIDs و یا بتهنایی در دوزهای بالا تجویز شود مسمومیت گوارشی که حتی گزارشاتی از فوت بیمار نیز وجود دارد بروز می کند. حتی در مواردیکه التهاب دهان و لب اتفاق بیفتد مداخله درمانی باید صورت گیرد در غیر این صورت احتمال مرگ در اثر خونریزی گوارشی افزایش می یابد.
- **ابتلا به سرطان:** لنفوم بدخیم حتی در بیماران که دارو را به صورت low dose دریافت می کنند می تواند اتفاق بیفتد و در صورت بروز دارو باید قطع شود.
- **سندروم لیز تومور:** مانند سایر داروهای سایتوتوکسیک در موارد لیز کوتاه مدت سلول های سرطانی اتفاق می افتد که برای جلوگیری از بروز عارضه نیاز است توجهات و درمان های دارویی در نظر گرفته شود.
- **سمیت پوستی:** سمیت پوستی کشنده در موارد تک درمانی و یا با چندین دوز از دارو گزارش شده و در مصارف خوراکی یا تزریقی عضلانی، وریدی و داخل نخاعی اتفاق می افتد و در صورت بروز هر نوع علائمی دارو باید قطع شود.
- **ابتلا به عفونت های فرصت طلب:** دارو فرد را مستعد ابتلا به عفونت به خصوص Pneumocystis jirovecii قرار می دهد.

**بنابراین بیمار باید در طی استفاده از متوترکسات از نظر سمیت ریوی، سمیت کبدی و کلیوی، سمیت عصبی و سمیت مغز استخوان، سمیت پوستی تحت کنترل باشد.**



## کاربردهای داروی متوتروکسات

### کاربردهای انکولوژیک :

- Trophoblastic neoplasms (gestational chorio carcinoma ,choriocarcinoma ,chorioadenoma destruens &hydatidi form mole)
- Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)
- ALL meningeal Leukemia
- Breast cancer
- Head & neck cancer (epidermoid)
- Coetaneous T-cell lymphoma (advanced mycosis fungoides)
- Lung cancer (squamous cell and small cell)
- Advanced non- Hodgkin Lymphomas (NHL)
- osteosarcoma

### کاربردهای off-label

### کاربردهای غیر انکولوژیک :

- Acute graft – versus-host disease
- Acute promyelocytic leukemia
- سرطان مثانه
- CNS Lymphoma
- Uveitis
- لوپوس سیستمیک
- بیماری کرون (به عنوان درمان نگهدارنده)
- درماتومیوزیت / پلی میوزیت
- حاملگی خارج رحمی / سقط پزشکی
- MS
- Non Leukemia meningeal cancer
- Soft tissue sarcoma
- درمان پسوریازیس که به سایر درمان ها جواب نداده باشد.
- آرتریت روماتوئید از نوع فعال و شدید
- آرتریت روماتوئید جوانان از نوع ایدیوپاتیک

### نکاتی که هنگام مواجهه با دارو باید به آن توجه کنیم :

- اشکال دارویی متوتروکسات (Unitrexate<sup>®</sup> , Ebetrex<sup>®</sup> , Trexan<sup>®</sup>) که در هنگام مواجهه باید به واحد آن دقت کافی شود. همچنین تنها برخی از فرم‌های این دارو قابلیت تزریق داخل نخاع دارند.

- ۱- قرص ۲,۵ mg
- ۲- آمپول یا ویال ۲,۵mg/ml , ۲۵mg/ml(۲ml) , ۵۰۰mg/۵۰ml , ۵۰mg/۵ml , ۵mg/۲ml , ۱۰۰mg/ml
- ۳- آمپول های آماده تزریق (اتواینجکتور): بیشتر در کنترل بیماری های خود ایمنی کاربرد دارد. ۷,۵mg/۰,۴ml , ۱۰mg/۰,۴ml , ۱۲,۵mg/۰,۴ml , ۱۵mg/۰,۴ml , ۲۰mg/۰,۴ml

✓ داروی متوتروکسات در درمان آرتریت روماتوئید، پسوریازیس و ام اس در دوزهای مشخص به صورت هفتگی (چراکه با حفظ اثربخشی از عوارض دارو جلوگیری می کند) به فرم تزریقی یا خوراکی به شکل منقسم یا یکجا توسط پزشک متخصص تجویز می شود و معمولاً دستور روزانه ندارد و میزان دارو بسیار کم تر از موارد کاربرد این دارو در کنترل انواع سرطان هاست.

برای مثال برای درمان بیماری آرتریت روماتوئید و سایر بیماری های خود ایمنی دارو به میزان ۷/۵mg یک بار در هفته شروع می شود که می تواند بشکل تزریقی (زیرجلدی یا عضلانی) یا خوراکی بصورت ۲/۵ mg جمعه ها ۳ قرص یکجا یا ۲/۵ mg هر ۱۲ ساعت تا ۳ دوز هر هفته تا دو روز پشت سرهم توسط پزشک متخصص دستور شود. میزان دارو به تدریج زیاد می شود تا پاسخ مناسب بدست آید و بیشترین میزان دارو در این موارد ۲۰-۳۰ mg هفتگی است.

✓ در موارد کاربرد دارو برای سرطان به صورت هفتگی و یا روزهای محدود و مشخص با توجه به نوع سرطان تجویز می شود.

✓ یک سری از داروها ممکن است در هنگام نسخه خوانی با داروی متوتروکسات شباهت نگارشی پیدا کنند که باید به آنها توجه شود.

- Mercaptopurine (Tab ۵۰mg)
- Methil prednisolone (Vial ۵۰۰mg , Amp ۴۰mg/ml)
- Metolazone (Tab ۵mg)
- Metronidazole (Tab ۲۵۰ , ۵۰۰mg . Vial ۵۰۰mg/۱۰۰ml)
- Mitoxantrone ( Vial ۱۰,۲۰mg/۵ml)
- Multivitamin