

Methotrexate 治療監測

- 一. 臨床用途與適應症
- 二. 藥理作用機轉
- 三. 藥物動力學參數及 TDM 資訊
- 四. 用法與劑量
- 五. 血中濃度監測
 - 5.1 理想治療濃度
 - 5.2 藥物濃度監控原因
 - 5.3 抽血時間 (sample time)
 - 5.4 常用藥物動力計算公式
- 六. 影響血中濃度的因素
 - 6.1 藥物-藥物
 - 6.2 食物-藥物
- 七. 副作用
 - 7.1 時間相關
 - 7.2 劑量相關
 - 7.3 特異體質
- 八. Leucovorin 合併療法
- 九. 病患須知
- 十. Methotrexate 之 TDM 簡易流程圖
- 十一. 參考資料

Methotrexate 治療監測

一. 臨床用途與適應症

- 1.1 治療牛皮癬 (Antipsoriatics)
- 1.2 治療類風濕性關節炎 (Antirheumatic agent)
- 1.3 抗腫瘤藥物 (Antineoplastic agent)

二. 藥理作用機轉

- 2.1 細胞內的葉酸轉化成四氫葉酸活性輔酶型式需藉由二氫葉酸還原酶 (dihydrofolate reductase) , 才能在細胞內進行生物合成。
- 2.2 Methotrexate 就是藉由抑制二氫葉酸還原酶(dihydrofolate reductase) , 使細胞內生物合成減少 , 並進而抑制 DNA、RNA 的合成導致細胞的死亡。

三. 藥物動力學參數 (Pharmacokinetic Parameters) 及 TDM 資訊

參數	數 值
吸收	口服吸收快，低劑量($\leq 30\text{mg/m}^2$)可幾乎完全吸收；大劑量($>30\text{mg/m}^2$)則不完全吸收 Tmax : 1 ~ 4 hours F (bioavailability) : Oral = 0.25 ~ 0.5 ; Parenteral = 1
分 佈	為水溶性能迅速分佈到細胞外液，卻緩慢滲透至第三級體液(the 3 rd space fluid) Vd : 0.5 ~ 1.0 L/kg Protein binding : 50 %
代謝	主要有三個途徑： 4-amino-4-N ¹⁰ - methylpteroic acid (DAMPA) 7-OH-Methotrexate Methotrexate Polyglutamates
排除	排除半衰期: 11 ~ 20 hours 主要經由腎絲球過濾作用及主動運輸方式，44 ~ 100 %經由尿液排除 Total body clearance : 2.43 mL/min/kg Elimination : 0.306h ⁻¹

四. 用法與劑量

Dosage form and amount	Indication
LDMTX ($\leq 50\text{mg}/\text{m}^2$) : PO, SC, IM, IV	
7.5-15mg/week	Rheumatoid arthritis Investigation for asthma
7.5-30mg/week	Psoriasis
15-40mg/ m^2 /week	ALL
56-60mg/ m^2 (IM)	Ectopic pregnancy or nonsurgical abortion
Intermediate dose therapy ($> 50\text{-}500\text{mg}/\text{m}^2$)	
HDMTX ($> 500\text{mg}/\text{m}^2$) : IV	
1.5g/ m^2	Acute lymphocytic leukemia
8-12g/ m^2	Osteosarcoma
Intrathecal	
<1year, 6mg	Meningeal leukemia
1-2years, 8mg	Meningeal leukemia
>2-3years, 10mg	Meningeal leukemia
>3-65years, 12mg	Meningeal leukemia
>65years, may require reduce doses	Meningeal leukemia

五. 血中濃度監測

5.1 藥物濃度監控原因

- (1).建立最低有效濃度：當病患達到治療目標時測谷底濃度，日後當副作用或癲癇發作時，可以比較以助於判斷原因。
- (2).協助評估缺乏療效的原因：快速代謝者或是遵循醫囑性差。
- (3).協助評估毒性發生的原因：生理狀況改變（albumin 改變）慢速代謝者、藥物交互作用或疾病（肝衰竭或腎衰竭）。

- (4).協助判斷是否該更換藥物：當劑量以超過有效濃度，但症狀仍無法控制。
- (5).協助判斷是否該增加劑量：濃度低於適當的藥物濃度範圍、無副作用、且確定病患遵循醫囑性佳，而症狀仍無法控制則可以建議增加劑量。

5.2 理想治療濃度

治療牛皮癬 (psoriasis)、類風濕性關節炎 (rheumatic arthritis) : 0.25 ~1.25 μ M

5.3 適當抽血時間

抽血時間 (Hours Postinfusion)	高度危險毒性之濃度(μ M)
20 hrs	>10 μ M
44 hrs	>1 μ M
68 hrs	>0.1 μ M
92 hrs	>0.05 μ M

⇒MTX 的治療劑量低於 100 mg/m² 則不須進行血中濃度監測(TDM)，但是病人併有其他藥物交互作用、腎功能低下或出現其他不可預期毒性時須進行監測。

⇒MTX 的治療劑量大於或等於 100 mg/m²，依上表抽樣時間進行監測。在 4 小時內輸注 8-12 g/m² 濃度的 MTX，須進行監測。

5.4 血中濃度計算可應用的公式

$$K_d = Cl \div V_d$$

$$T_{1/2} = \frac{0.693 \times V_d}{Cl}$$

$$T_{1/2} = 0.639 \div K_d$$

$$\text{Loading dose} = \frac{V_d \times C_p}{S \times F}$$

$$\text{Maintenance dose} = \frac{Cl \times C_{pss\ ave} \times \tau}{S \times F}$$

$$\text{Dose} = \frac{V_{max} \times C_p}{K_m + C_p} \quad \text{Michaelis-Menten equation}$$

六. 影響血中濃度的因素

6.1 Drug-Drug Interaction

藥物影響 MTX 之血中濃度

Drug	Effect on MTX Concentration	Mechanism
Aspirin	增加	降低腎清除率
Prpbenecid	增加	降低血漿蛋白質之結合及降低 MTX 在腎臟的分泌
NSAID	增加	降低腎清除率
Sulfonamides	增加	降低血漿蛋白質之結合及降低腎清除率
Penicillin	增加	降低 MTX 在腎臟的分泌
5-Flurouracil	增加	對 MTX 的毒性有加成作用
Cisaplatin	增加	延長排除時間
Cholestyramine	減少	增加 MTX 由膽汁分泌排除
Tetracyclin	增加或減少	降低胃腸道吸或干擾腸肝循環
Chloramphenicol	增加或減少	降低胃腸道吸或收干擾腸肝循環

6.2 Food-Drug Interaction

由於 MTX 是屬於親水性較高的藥物,所以乳脂類食物會降低 MTX 的最大血中濃度 (Cmax)

七. 副作用

副作用	起始時間/ 作用期間	以 Leucovorin 緩解是否有效	討論
嘔吐、噁心	一至三天	無效	發生率可能有 40%的機會,可以藉由適當的止吐治療來避免,嘔吐所引起的脫水可會加強 MTX 的毒性
下痢	一至三天	有效	維持足夠的水份可避免 MTX 毒性
皮膚毒性	一至五天	無效	在高劑量的 MTX 下會發生潮紅、短暫紅斑、起疹、血管炎、鱗狀皮膚炎
腎毒性	一至七天	無效	BUN 及 serum creatinine 會明顯上升, MTX 清除率減少,在尿中可能會產生 MTX 或其代謝物的沉澱;因避免尿被鹼化(維持 PH>6.5)及補充豐沛水份

副作用	起始時間/ 作用期間	以 Leucovorin 緩解是否有效	討論
急性肝毒性	一至十天	無效	AST,ALT 會短暫升高，可能還合併高膽紅素血症，但使用大於兩週即會回復至正常
黏膜炎	三至七天	有效	維持好的口腔保健及支持性療法
結膜炎	二至七天	無效	灼熱感、癢，乾眼，可使用局部濕潤劑來改善
骨髓抑制	七至十四天	有效	當骨髓抑制作用延長時，可使用 G-CSF 治療
暫時性神經 病變	六至二十天	不清楚	罕見，可能會有半身麻痺，語言障礙、紊亂、顛癇、若以髓鞘內注射可能會引起假性腦膜炎、發抖、頭痛，發燒
慢性腦白質 病變	數個月到 數年	不清楚	罕見，臨床症狀以昏睡，進行性痴呆、癲癇，痙攣，若以髓鞘內注射可能會引起 MTX 劑量的累積，而增加危險甚至死亡

八. Leucovorin 合併療法

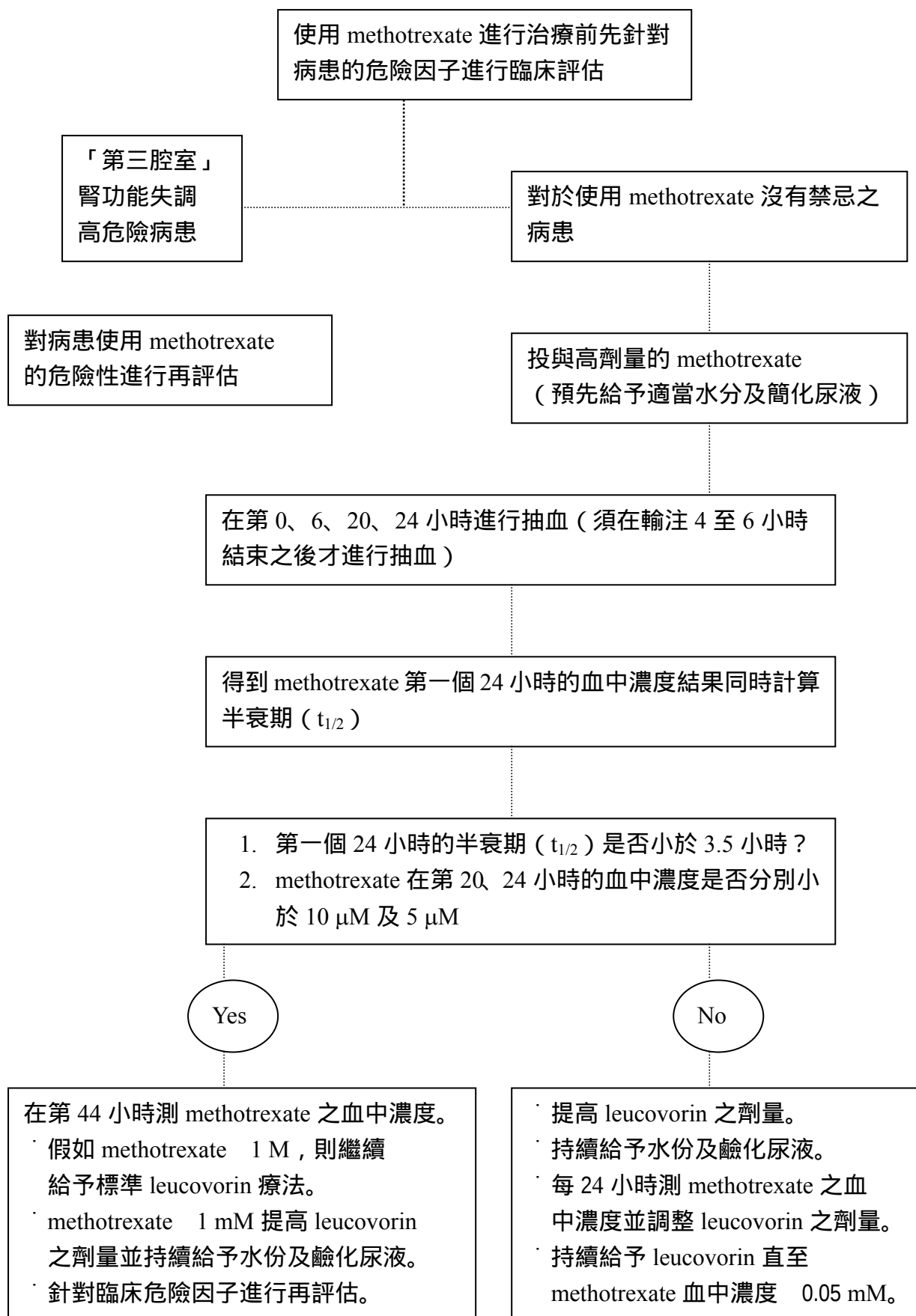
投藥 48 小時後 MTX 之血中濃度	Leucovorin 須投予的劑量
50 μ M	1000 mg/m ² every 6 hr(IV)
5 μ M	100 mg/m ² every 6 hr(IV)
0.5 μ M	10 mg/m ² every 3 hr (IV or oral)
0.1 μ M	10 mg/m ² every 6 hr(IV or oral)
<0.05 μ M	不需投予

⇒ Leucovorin 須在投予 MTX 後 48 小時內給予 (24-42 小時)

九. 病患須知

- 1.告知病患避免自行停藥，應按時服藥。
- 2.請勿自行併服其他未經醫師處方之藥品（避免產生藥物交互作用）。
- 3.服藥期間請勿懷孕，並且建議在完成整個療程至少三個月後才可懷孕。
- 4.服藥期間可能分泌至乳汁，請勿哺乳。
- 5.服藥期間請勿飲酒。
- 6.如果使用時發現有嘔吐、噁心或皮膚過敏情形，應立即告知醫師。

十. Methotrexate 之 TDM 簡易流程圖



十一. 參考文獻

1. Drug Information Handbook, 9th Edition, 2001-2002.
2. Thomas N. Tozer: Clinical Pharmacokinetics. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
3. Drug Facts and Comparisons, 5th Edition, 2001.
4. Gerald E. Schumacher. Therapeutic Drug Monitoring. Apleton & Lange, 1995.
5. David S. Tatro : Drug Interaction Facts. Wolters Kluwer, 2002.