



Original Article

Current Status of Treatment Adherence to High-dose Methotrexate Regimens at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion

Nguyen Thị Mai Thuy¹, Pham Minh Tuan³, Duong Thi Ly Huong^{1,2,*}

¹Phenikaa University Hospital, Group 5 Kieu Mai, Xuan Phuong, Hanoi, Vietnam

²Phenikaa University, Nguyen Trac, Duong Noi, Hanoi, Vietnam

³National Institute of Hematology and Blood Transfusion, 5 Pham Van Bach, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

Received 21st April 2026

Revised 14th May 2026; Accepted 25th May 2026

Abstract: High-dose methotrexate (HDMTX) is an important component of many cancer treatment regimens but has the risk of causing serious toxicity, especially on the kidneys, liver and hematology. Therefore, strict adherence to HDMTX usage and monitoring instructions is necessary to ensure safety and treatment effectiveness for patients. The study was conducted with the aim of evaluating compliance with HDMTX treatment instructions at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Subjects and Methods:** A retrospective descriptive study was conducted on 214 patients who received high-dose methotrexate from January 2023 to June 2024, with a total of 382 treatment cycles. **Results:** The adherence rates to the HDMTX regimen regarding urinary alkalinization, fluid replacement, and leucovorin rescue were 91.10%, 29.84%, and 66.52%, respectively. **Conclusion:** Adherence to the treatment protocol remains suboptimal, indicating the need to strengthen compliance in clinical practice.

Keywords: High-dose methotrexate, protocol adherence.

* Corresponding author.

E-mail address: huong.duongthily@phenikaa-uni.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4964>

Thực trạng tuân thủ điều trị của phác đồ methotrexate liều cao tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương

Nguyễn Thị Mai Thùy¹, Phạm Minh Tuấn³, Dương Thị Ly Hương^{1,2,*}

¹Bệnh viện Đại học Phenikaa, tổ 5 Kiều Mai, Xuân Phương, Hà Nội, Việt Nam

²Đại học Phenikaa, Nguyễn Trác, Dương Nội, Hà Nội, Việt Nam

³Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, 5 Phạm Văn Bạch, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 21 tháng 4 năm 2026

Chỉnh sửa ngày 14 tháng 5 năm 2026; Chấp nhận đăng ngày 25 tháng 5 năm 2026

Tóm tắt: Methotrexat liều cao (HDMTX) là thành phần quan trọng của nhiều phác đồ điều trị ung thư nhưng có nguy cơ gây độc tính nghiêm trọng, đặc biệt trên thận, gan và huyết học. Vì vậy, việc tuân thủ chặt chẽ các hướng dẫn sử dụng và theo dõi HDMTX là cần thiết để bảo đảm an toàn và hiệu quả điều trị cho người bệnh. Đề tài được tiến hành nhằm Mục tiêu: đánh giá sự tuân thủ hướng dẫn điều trị HDMTX tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Đối tượng và phương pháp: nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 214 bệnh nhân có sử dụng phác đồ methotrexate liều cao từ tháng 1/2023 đến tháng 6/2024 với tổng cộng 382 chu kỳ sử dụng. Kết quả: Tỷ lệ tuân thủ hướng dẫn trong phác đồ sử dụng methotrexat liều cao về kiểm hóa nước tiểu, bù dịch, giải cứu bằng leucovorin lần lượt là 91,10%, 29,84%, 66,52%. Kết luận: thực trạng tuân thủ hướng dẫn phác đồ điều trị ở một số tiêu chí còn chưa cao và cần tăng cường tuân thủ trên thực hành lâm sàng.

Keywords: Methotrexat liều cao, tuân thủ quy trình.

1. Mở đầu

Methotrexat là thuốc điều trị ung thư nằm trong danh mục thuốc thiết yếu của Tổ chức Y tế Thế giới [1]. Methotrexat liều cao (HDMTX) được định nghĩa là methotrexat được dùng theo đường truyền tĩnh mạch với liều > 500 mg/m². Việc sử dụng HDMTX xuất hiện trong nhiều phác đồ điều trị ung thư khác nhau, tuy nhiên liệu pháp này có thể làm gia tăng nguy cơ độc tính và ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị bệnh [2]. Các độc tính có thể gặp bao gồm rối loạn chức năng thận cấp tính, ức chế tủy xương, độc tính trên gan, trên huyết học, độc tính trên da và thần kinh [2, 3]. Để giảm thiểu độc tính của HDMTX, một số biện pháp được đưa ra là thực hiện kiểm hóa

nước tiểu bằng bicarbonate, theo dõi pH nước tiểu thường xuyên và giữ pH nước tiểu trên 7 trước và trong suốt quá trình truyền thuốc; bù dịch, kiểm hóa và sử dụng leucovorin; xét nghiệm định lượng Methotrexat trong máu để đánh giá độc tính của thuốc và điều chỉnh liều Leucovorin [3].

Năm 2022, Bộ Y tế đã ban hành “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học”, trong đó có hướng dẫn sử dụng HDMTX [3]. Bên cạnh đó, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương cũng ban hành “Hướng dẫn sử dụng methotrexat liều cao đường tĩnh mạch và giải cứu bằng acid folinic” nhằm thống nhất cách sử dụng và theo dõi điều trị đối với liệu pháp HDMTX trong toàn bệnh viện. Nghiên cứu này

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: huong.duongthily@phenikaa-uni.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4964>

được thực hiện nhằm mục đích đánh giá sự tuân thủ hướng dẫn điều trị phác đồ methotrexat liều cao tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: tất cả bệnh án của bệnh nhân điều trị nội trú tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ tháng 01/2023 đến tháng 6/2024 sử dụng phác đồ methotrexat liều cao (MTX được dùng theo đường truyền tĩnh mạch với liều > 500 mg/m² truyền trong khoảng thời gian 4-36 giờ).

Tiêu chuẩn loại trừ: phụ nữ có thai và bệnh án không tiếp cận được thông tin.

2.2. Phương pháp

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Hồi cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Phương pháp tiến hành

Các thông tin thu thập bao gồm:

i) Đặc điểm nhân khẩu học: tuổi, giới, loại ung thư mắc phải, phác đồ HDMTX được sử dụng

ii) Mức độ tuân thủ hướng dẫn điều trị:

- Tuân thủ về đánh giá tình trạng bệnh nhân trước truyền MTX: có thực hiện đầy đủ xét nghiệm trước truyền HDMTX, gồm:

+ Xét nghiệm chức năng gan (ALT, AST, bilirubin);

+ Xét nghiệm chức năng thận (Ure, Creatinin);

+ Xét nghiệm công thức máu (Hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu).

- Tuân thủ về bù dịch và kiểm hóa nước tiểu:

Theo hướng dẫn sử dụng HDMTX của bệnh viện, thể tích bù dịch khuyến cáo trước truyền là ≥ 2 lít/m²/ngày. Dựa trên khuyến cáo này, nghiên cứu quy ước mức độ tuân thủ bù dịch thành 3 mức nhằm phục vụ phân tích:

+ Tuân thủ tốt: thể tích dịch truyền ≥ 2 lít/m²/ngày trước truyền.

+ Tuân thủ chưa đầy đủ: thể tích dịch truyền từ 1 đến < 2 lít/m²/ngày trước truyền.

+ Tuân thủ thấp: thể tích dịch truyền < 1 lít/m²/ngày trước truyền.

Mức độ tuân thủ kiểm hóa được quy ước bao gồm 3 mức độ:

+ Tuân thủ tốt (Liều kiểm hóa tính theo NaHCO₃ (mEq) > 50 mEq).

+ Tuân thủ chưa đầy đủ (Liều kiểm hóa tính theo NaHCO₃ (mEq) ≤ 50 mEq).

+ Không tuân thủ kiểm hóa (Không được kiểm hóa).

- Tuân thủ về xét nghiệm định lượng MTX:

+ Tuân thủ: thực hiện xét nghiệm định lượng cho đến khi nồng độ MTX về ngưỡng an toàn < 0,1 μ mol/l.

+ Không tuân thủ: không thực hiện xét nghiệm định lượng cho đến khi nồng độ MTX về ngưỡng an toàn < 0,1 μ mol/l.

- Tuân thủ về giải cứu bằng leucovorin: thực hiện xét nghiệm đánh giá nồng độ MTX và chỉnh liều leucovorin giải cứu phù hợp theo khuyến cáo của quy trình sử dụng HDMTX.

2.2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Dữ liệu được nhập, quản lý và xử lý thống kê bằng phần mềm Microsoft Excel 365® và SPSS Statistic 25. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ (%); các biến định lượng được trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn (TB \pm SD) hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị) khi cần thiết.

3. Kết quả

Từ tháng 01/2023 đến tháng 6/2024, thu thập được 214 bệnh án đạt tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, với 382 chu kỳ sử dụng phác đồ methotrexat liều cao.

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Độ tuổi của mẫu nghiên cứu được chia thành 2 nhóm chính, trong đó nhóm bệnh nhân nhi (≤ 18 tuổi) có tỷ lệ cao hơn với 65,89% (141 bệnh nhân). Bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ cao hơn trong mẫu nghiên cứu (61,68%). Có 10 bệnh ung thư sử dụng HDMTX trong mẫu nghiên cứu, trong đó 3 loại ung thư sử dụng nhiều nhất là Bệnh bạch cầu dạng nguyên bào Lympho cấp (ALL),

U lympho không Hodgkin tế bào B lớn toả rộng (DLBCL) và U lympho dạng không phải nang (NHL) với tỷ lệ tương ứng là 64,02%, 18,22% và 7,48%. Bệnh bạch cầu dạng lympho (CLL), U

lympho Burkitt (LB) và Bệnh bạch cầu dạng tuỷ cấp (AML) là những bệnh ung thư có tỷ lệ dùng HDMTX thấp với tỷ lệ < 2%.

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân (n = 214)

Đặc điểm nghiên cứu		N	Số lượng (Tỷ lệ)
Thông tin nhân khẩu học			
Tuổi (năm)	≤18 tuổi	214	141 (65,89%)
	>18 tuổi	214	73 (34,11%)
Giới (nam)		214	132 (61,68%)
Đặc điểm bệnh lý			
Loại ung thư mắc phải	ALL	214	137 (64,02%)
	DLBCL	214	39 (18,22%)
	NHL	214	16 (7,48%)
	NKTL	214	11 (5,14%)
	PTCL	214	7 (3,27%)
	CLL	214	2 (0,93%)
	LB	214	1 (0,47%)
	AML	214	1 (0,47%)
ALL: bệnh bạch cầu dạng nguyên bào Lympho cấp. DLBCL: u lympho không Hodgkin tế bào B lớn toả rộng. NHL: u lympho dạng không phải nang khác. NKTL: u Lympho TB T/NK trưởng thành khác.		PTCL: u lympho tế bào T ngoại vi. CLL: bệnh bạch cầu dạng lympho. LB: u lympho Burkitt. AML: bệnh bạch cầu dạng tuỷ cấp.	

3.2. Mức độ tuân thủ hướng dẫn điều trị

3.2.1. Tuân thủ xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị

Trước khi sử dụng phác đồ có HDMTX, bệnh nhân cần được đánh giá các chỉ số cận lâm sàng bao gồm: xét nghiệm công thức máu (Số lượng hồng cầu, Hemoglobin, số lượng tiểu cầu,

số lượng bạch cầu), xét nghiệm chức năng gan (AST/ALT, Bilirubin), xét nghiệm chức năng thận (Ure, Creatinin). Việc thực hiện đầy đủ các xét nghiệm trước truyền giúp theo dõi mức độ độc tính trong quá trình sử dụng thuốc. Bên cạnh đó, trong hướng dẫn sử dụng HDMTX của Viện, phác đồ chỉ được sử dụng khi số lượng bạch cầu trung tính >1,0 G/L và tiểu cầu >100 G/L.

Bảng 2. Tuân thủ xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị (n = 382)

Đặc điểm		Số lượng (tỷ lệ)
Chỉ định đầy đủ xét nghiệm (% , n)		344 (93,97%)
Thiếu xét nghiệm chức năng gan (% , n)		23 (6,02%)
Thiếu xét nghiệm chức năng thận (% , n)		11 (2,88%)
Thiếu xét nghiệm công thức máu (% , n)		6 (1,58%)
Số lượng BCTT (G/l) (% , n)	>1,0 G/L	358 (87,69%)
	≤1,0 G/L	47 (12,31%)
Số lượng tiểu cầu (G/l) (% , n)	>100 G/L	358 (93,72%)
	≤100 G/L	24 (6,80%)

Trong tổng số 382 chu kỳ, có 93,97% chu kỳ được chỉ định đầy đủ xét nghiệm theo đúng quy trình trước truyền MTX. Trong đó có 6,02% chu

kỳ không đánh giá chức năng gan, 2,88% chu kỳ không đánh giá chức năng thận và 1,58% không đánh giá các chỉ số huyết học.

Theo hướng dẫn sử dụng HDMTX của Viện, phác đồ chỉ được sử dụng khi số lượng BCTT >1,0 G/L và tiểu cầu >100 G/L. Tuy nhiên, vẫn có 12,31% và 6,80 % chu kỳ tương ứng được truyền HDMTX khi số lượng BCTT ≤1,0 G/L và tiểu cầu ≤100 G/L.

3.2.2. Tuân thủ bù dịch và kiềm hóa

Theo các khuyến cáo, khi sử dụng phác đồ có HDMTX, người bệnh cần được bù dịch để làm tăng thể tích nước tiểu, làm giảm nồng độ MTX và các chất chuyển hóa trong nước tiểu [4] từ đó làm giảm độc tính của thuốc. Lượng dịch được bù trong ngày cần lớn hơn hoặc bằng 2 lít/m²/24 h. Các loại dịch được lựa chọn bao gồm

NaHCO₃ 1,4%, NaCl 0,9% và Glucose 5%. Bên cạnh các loại dịch thì Furosemid cũng được sử dụng như một biện pháp giúp làm tăng nhanh quá trình thanh thải của thuốc và làm giảm độc tính lên thận [5]. Việc thực hiện bù dịch được thể hiện trong Bảng 4.

Tỷ lệ chu kỳ tuân thủ tốt bù dịch theo hướng dẫn (thể tích ≥ 2 lít/m²/ngày trước truyền) là 29,84% (114 chu kỳ). Tỷ lệ tuân thủ chưa đầy đủ (1- < 2 lít/m²/ngày) chiếm 34,82%, trong khi 35,34% chu kỳ không đạt yêu cầu (< 1 lít/m²/ngày). Ngoài ra, 78,53% bệnh nhân được chỉ định furosemid nhằm tăng thải trừ MTX và giảm nguy cơ độc tính trên thận.

Bảng 4. Tuân thủ bù dịch (n = 382)

Chi tiêu nghiên cứu		Số lượng (Tỷ lệ)
Thời điểm bù dịch	Bệnh nhân được bù dịch trước truyền	372 (97,38%)
	Bệnh nhân được bù dịch trong truyền	377 (98,69%)
	Bệnh nhân được bù dịch sau truyền	377 (98,69%)
Thể tích dịch truyền trước khi truyền	≥ 2 lít/m ² /ngày	114 (29,84 %)
	1- < 2 lít/m ² /ngày	133 (34,82%)
	< 1 lít/m ² /ngày	135 (35,34%)
Loại dịch bù	NaHCO ₃ 1,4%	296 (77,49%)
	NaCl 0,9%	312 (81,68%)
	Glucose 5%	259 (67,80%)
Bệnh nhân được chỉ định Furosemid		300 (78,53%)

Methotrexat kết tủa trong môi trường nước tiểu có tính axit, vì vậy việc duy trì nước tiểu pH 7,0 hoặc cao hơn làm tăng khả năng hòa tan methotrexat, ngăn chặn kết tinh thuốc trong ống thận, và làm giảm đáng kể nguy cơ tổn thương thận. Việc kiềm hóa được thực hiện theo các

ngày với mục đích duy trì pH nước tiểu của bệnh nhân ở mức ≥ 7,0. Dung dịch được sử dụng để kiềm hóa là Natri Bicarbonat 1,4%. Theo các hướng dẫn liên quan đến phác đồ kiềm hóa [6], liều kiềm hóa trung bình khoảng 50-100 mEq. Việc thực hiện kiềm hóa được mô tả ở Bảng 5.

Bảng 5. Mô tả việc tuân thủ hướng dẫn kiềm hóa. (n = 382)

	Liều kiềm hóa 50-100 mEq (n, %)	Liều kiềm hóa ≤ 50 mEq (n, %)	Không được kiềm hóa (n, %)
Mức tuân thủ	Tuân thủ tốt	Tuân thủ chưa đầy đủ	Không tuân thủ
24 h trước truyền	238 (62,30%)	72 (18,85%)	72 (18,85%)
Ngày 1	270 (70,68%)	68 (17,80%)	34 (8,90%)
Ngày 2	269 (70,42%)	68 (17,80%)	35 (9,16%)
Ngày 3	264 (69,11%)	62 (16,23%)	56 (14,66%)
Ngày 4	249 (65,18%)	59 (15,45%)	84 (21,99%)
Ngày 5	226 (59,16%)	61 (15,97%)	105 (27,49%)

Tỷ lệ tuân thủ kiềm hóa trong quá trình điều trị HDMTX tương đối cao, với tỷ lệ tuân thủ tốt

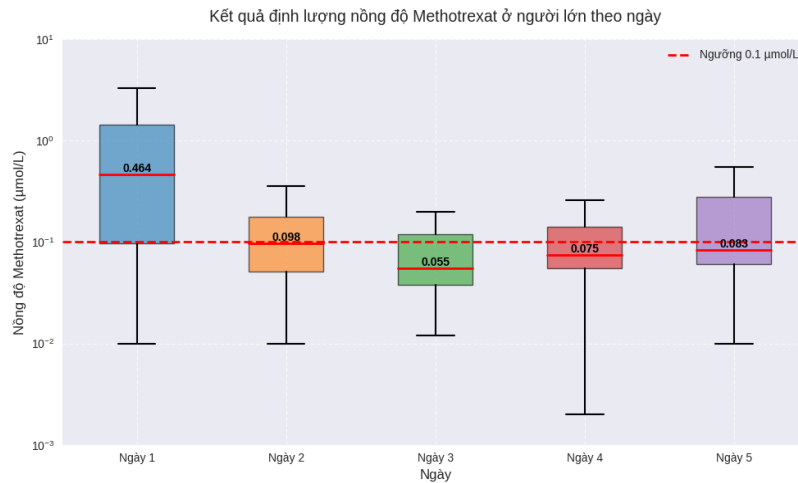
dao động từ 59,16% đến 70,68% trong các ngày theo dõi. Trong đó, ngày 1 và ngày 2 sau truyền

có tỷ lệ tuân thủ cao nhất (70,68% và 70,42%). Tỷ lệ không tuân thủ có xu hướng tăng dần theo thời gian, từ 8,90% ở ngày 1 lên 27,49% ở ngày 5. Tỷ lệ kiềm hóa chưa đầy đủ (liều kiềm hóa ≤ 50 mEq) dao động trong khoảng 15,45%–18,85%.

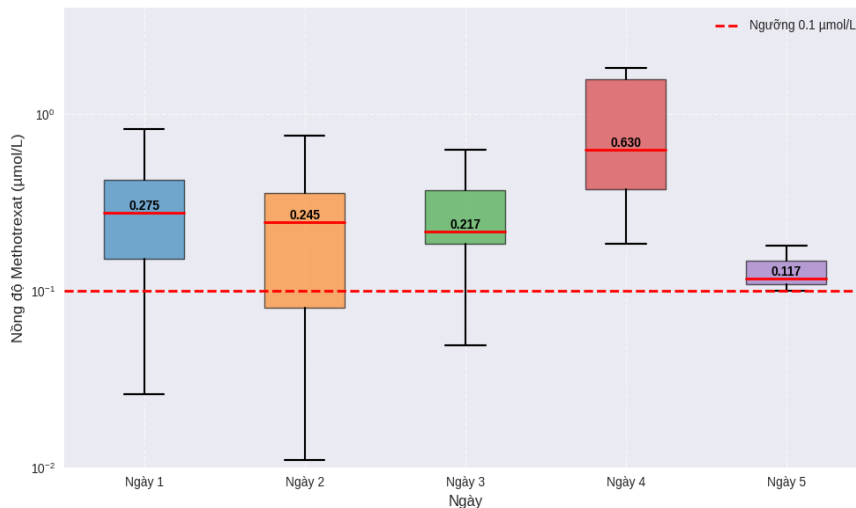
3.2.3. Tuân thủ xét nghiệm HDMTX

Do khả năng gây độc của HDMTX liên quan đến nồng độ thuốc trong máu và thời gian tiếp xúc với thuốc [7], do đó cần định lượng nồng độ thuốc trong máu để theo dõi nồng độ của thuốc so với ngưỡng an toàn. Hướng dẫn thực hành lâm

sàng của Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society [8] đã đưa ra các khuyến cáo liên quan đến kiểm soát pH nước tiểu, kiềm hóa, giải cứu, theo dõi nồng độ MTX cho đến khi nồng độ MTX huyết tương dưới $0,1 \mu\text{mol/L}$. Theo các nghiên cứu trên thế giới, nồng độ MTX trong huyết tương $> 1,28 \mu\text{mol/L}$ sau 48 giờ truyền là ngưỡng nồng độ có thể dẫn đến tăng nguy cơ tổn thương thận cấp độ ≥ 2 , tăng tỷ lệ nhập ICU, kéo dài thời gian nằm viện và tăng tỷ lệ tử vong trong 30 ngày [9]. Đặc điểm về mức độ tuân thủ theo dõi nồng độ thuốc trong máu được biểu diễn trong Hình 1, 2.



Hình 1. Kết quả định lượng nồng độ MTX ở người lớn theo ngày.



Hình 2. Kết quả định lượng nồng độ MTX ở người trẻ em theo ngày.

Ở đối tượng bệnh nhân người lớn, trung vị nồng độ MTX tại các thời điểm 24 h, 48 h, 72 h, 96 h và 120 h lần lượt là: 0,464; 0,098; 0,055; 0,075, 0,083, kết quả trung vị nồng độ MTX có xu hướng giảm dần theo các ngày, trong đó, nồng độ định lượng được tại thời điểm 24 h sau truyền (ngày 1) vượt quá ngưỡng gây độc ($[MTX] \geq 0,1$

$\mu\text{mol/L}$), các ngày sau đó, kết quả đều nằm trong ngưỡng an toàn. Ở đối tượng bệnh nhân nhi, trung vị nồng độ MTX tại các thời điểm 24 h, 48 h, 72 h, 96 h và 120 h lần lượt là: 0,275; 0,245; 0,217; 0,630 và 0,117, tất cả các giá trị ở bệnh nhân nhi đều vượt quá ngưỡng gây độc.

Bảng 6. Đặc điểm theo dõi nồng độ methotrexat huyết tương (n=382)

Tiêu chí	Kết quả
Tỷ lệ chu kỳ tuân thủ xét nghiệm định lượng đến khi đạt ngưỡng an toàn (n, %)	129 (33,77%)
Thời gian để nồng độ MTX huyết tương $< 0,1 \mu\text{mol/L}$ (giờ)	$45,08 \pm 17,16$

Kết quả cho thấy tỷ lệ chu kỳ được theo dõi nồng độ MTX đến khi đạt ngưỡng an toàn ($< 0,1 \mu\text{mol/L}$) là 33,77%. Thời gian trung bình để đạt ngưỡng an toàn là $45,08 \pm 17,16$ giờ.

3.2.4. Tuân thủ giải cứu bằng leucovorin

Leucovorin là một thuốc có tác dụng đối kháng với methotrexat nên làm giảm độc tính của thuốc này. Do vậy, việc giải cứu bằng

leucovorin là một phần không thể thiếu của phác đồ điều trị bằng HDMTX [10]. Chỉ định của leucovorin dựa trên nồng độ methotrexat. Leucovorin được dùng ngay sau khi định lượng nồng độ methotrexat và kết thúc khi nồng độ đạt $< 0,1 \mu\text{mol/L}$.

Sự tuân thủ thực hiện giải cứu bằng leucovorin được thể hiện trong Bảng 7.

Bảng 7. Sự phù hợp của phác đồ giải cứu bằng leucovorin

Tiêu chí	Kết quả	
Được giải cứu bằng Leucovorin - n (%)	$[MTX] \geq 0,1 \mu\text{mol/L}$	189 (57,62%)
	$[MTX] < 0,1 \mu\text{mol/L}$	25 (6,54%)
Không được giải cứu bằng Leucovorin - n (%)	* $[MTX] \geq 1,28 \mu\text{mol/L}$	26 (6,81%)
	$[MTX] \geq 0,1 \mu\text{mol/L}$	108 (28,27%)
	$[MTX] < 0,1 \mu\text{mol/L}$	34 (8,90%)
Thời điểm giải cứu bằng Leucovorin (N=214 chu kỳ) - n (%)	24 h sau truyền	180 (84,12%)
	48 h sau truyền	23 (10,74%)
	>48 h sau truyền	11 (5,14%)
Liều Leucovorin (N=214 chu kỳ) - n (%)	1000 mg/m^2	42 (19,62%)
	100 mg/m^2	147 (68,69%)
	15 mg/m^2	19 (8,88%)
	10 mg/m^2	6 (2,81%)

* Ngưỡng gây độc tính trên thận từ cấp độ 2 [10]

Trong tổng số 382 chu kỳ điều trị, có 214 chu kỳ được giải cứu bằng leucovorin, trong đó 57,62% được chỉ định phù hợp khi nồng độ MTX $\geq 0,1 \mu\text{mol/L}$. Tuy nhiên, vẫn có 6,54% chu kỳ được giải cứu khi nồng độ MTX đã dưới ngưỡng an toàn. Ngược lại, trong 43,97% chu kỳ không được giải cứu bằng leucovorin, thì có tới 35,08%

trường hợp có nồng độ MTX $\geq 0,1 \mu\text{mol/L}$, bao gồm 6,81% vượt ngưỡng nguy cơ độc tính cao, chỉ có 8,9% phù hợp khi nồng độ MTX $< 0,1 \mu\text{mol/L}$. Thời điểm bắt đầu giải cứu chủ yếu là sau 24 giờ (84,12%), phù hợp với khuyến cáo hiện hành.

4. Bàn luận

4.1. Về đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Trong khoảng thời gian tiến hành thu thập thông tin HSBA từ tháng 01/2023 – tháng 6/2024, có 214 bệnh nhân với 382 chu kỳ điều trị methotrexat liều cao (HDMTX) thỏa mãn điều kiện nghiên cứu. Trong đó, bệnh nhân nam chiếm chủ yếu với tỷ lệ 61,68%. Tỷ lệ bệnh nhân có độ tuổi ≤ 18 tuổi chiếm 65,89%. Đặc điểm bệnh lý của bệnh nhân ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân mắc ALL chiếm chủ yếu với 64,02%. ALL là bệnh lý máu ác tính thường gặp ở trẻ em [3, 11], trung vị độ tuổi của bệnh nhân nhi mắc ALL là 10 (5-13) tuổi, điều này khá tương đồng với nghiên cứu của Stackelberg (2008) [11] 8,8 (3,3-18,0) tuổi. Xếp thứ hai là tỷ lệ bệnh nhân mắc các bệnh U lympho không Hodgkin bao gồm U lympho không Hodgkin tế bào B lớn tỏa rộng (DLBCL), U lympho dạng không phải nang khác (NHL) với 18,22%, 7,48%. Các bệnh U lympho không Hodgkin là bệnh thường gặp ở đối tượng bệnh nhân lớn tuổi. Trung vị độ tuổi mắc các bệnh U lympho không Hodgkin ở nhóm bệnh nhân người lớn độ tuổi > 18 tuổi là 62,0 (55-65), kết quả này thấp hơn so với những nghiên cứu trước đó, Kawakatsu (2019) 49,0 (18,6–78,6) [12], Batchelor T (2003) $59,8 \pm 12,2$ [13], Ferreri A. J (2004) 57 (29-75) [14].

4.2. Về việc tuân thủ xét nghiệm trước điều trị

Tỷ lệ tuân thủ chỉ định đầy đủ xét nghiệm cận lâm sàng trước truyền HDMTX đạt 93,97%, cho thấy việc đánh giá ban đầu bệnh nhân được thực hiện tương đối tốt. Tuy nhiên, vẫn còn một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân chưa được thực hiện đầy đủ các xét nghiệm cần thiết, đặc biệt là chức năng gan (6,02%) và thận (2,88%), đây là các yếu tố quan trọng liên quan trực tiếp đến nguy cơ độc tính của methotrexat.

Đáng chú ý, vẫn có 12,31% và 6,80% chu kỳ điều trị được thực hiện khi số lượng bạch cầu trung tính $\leq 1,0$ G/L và tiểu cầu ≤ 100 G/L, không phù hợp với khuyến cáo. Điều này có thể làm tăng nguy cơ biến cố bất lợi, đặc biệt là nhiễm

trùng và xuất huyết, cho thấy cần tăng cường tuân thủ tiêu chí lựa chọn bệnh nhân trước điều trị.

4.3. Về tuân thủ bù dịch và kiềm hóa nước tiểu

Bù dịch và kiềm hóa nước tiểu là các biện pháp quan trọng nhằm tăng thải trừ MTX và giảm nguy cơ kết tinh tại ống thận [2]. Trong nghiên cứu này, mặc dù tỷ lệ bệnh nhân được chỉ định bù dịch tại các thời điểm trước, trong và sau truyền đều cao ($>97\%$), nhưng tỷ lệ tuân thủ về thể tích dịch lại thấp, với chỉ 29,84% đạt mức ≥ 2 lít/m²/ngày.

Kết quả này cho thấy sự khác biệt giữa “có thực hiện” và “thực hiện đúng”, và là một hạn chế đáng lưu ý trong thực hành lâm sàng. Việc bù dịch không đầy đủ có thể làm giảm lưu lượng nước tiểu và tăng nguy cơ độc tính trên thận do tích lũy MTX và các chất chuyển hóa.

Đối với kiềm hóa nước tiểu, tỷ lệ tuân thủ tương đối cao, dao động từ 59,16% đến 70,68% trong các ngày theo dõi. Tuy nhiên, tỷ lệ không tuân thủ có xu hướng tăng dần theo thời gian, đặc biệt từ ngày thứ 3 trở đi. Điều này có thể phản ánh việc giảm mức độ theo dõi hoặc tuân thủ điều trị ở giai đoạn sau truyền, khi nguy cơ độc tính vẫn còn tồn tại.

4.4. Về xét nghiệm định lượng MTX và giải cứu bằng leucovorin

Theo dõi nồng độ MTX huyết tương là một yếu tố then chốt trong kiểm soát độc tính và điều chỉnh điều trị [8]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chỉ có 33,77% chu kỳ được theo dõi nồng độ MTX đến khi đạt ngưỡng an toàn ($<0,1$ $\mu\text{mol/L}$), cho thấy mức độ tuân thủ còn thấp. Thời gian trung bình để đạt ngưỡng an toàn là $45,08 \pm 17,16$ giờ, phù hợp với đặc điểm dược động học của HDMTX. Tuy nhiên, việc không theo dõi đầy đủ có thể dẫn đến bỏ sót các trường hợp thải trừ chậm, làm tăng nguy cơ độc tính trên thận và các cơ quan khác.

Leucovorin là thành phần thiết yếu trong phác đồ HDMTX nhằm giảm độc tính thông qua cơ chế đối kháng với methotrexat [10]. Trong nghiên cứu, tỷ lệ tuân thủ giải cứu đạt 66,52%, cho thấy vẫn còn khoảng một phần ba số chu kỳ

chưa thực hiện đúng khuyến cáo. Đáng chú ý, vẫn có 35,08% chu kỳ có nồng độ MTX $\geq 0,1$ $\mu\text{mol/L}$ nhưng không được giải cứu, trong đó 6,81% vượt ngưỡng nguy cơ độc tính cao ($\geq 1,28$ $\mu\text{mol/L}$) tiềm ẩn nguy cơ biến cố bất lợi nghiêm trọng. Ngược lại, cũng ghi nhận một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân được giải cứu khi nồng độ MTX đã dưới ngưỡng an toàn, cho thấy việc sử dụng leucovorin chưa hoàn toàn tối ưu.

Về thời điểm bắt đầu giải cứu, đa số các trường hợp trong nghiên cứu được thực hiện sau 24 giờ (84,12%), sớm hơn so với nghiên cứu của Vaishnavi với thời điểm trung bình là 41,4 giờ [15]. Tuy nhiên, sự khác biệt này có thể xuất phát từ sự khác nhau về phác đồ điều trị và quy trình theo dõi giữa các cơ sở. Trong thực hành lâm sàng, thời điểm bắt đầu giải cứu bằng leucovorin có thể dao động tùy theo từng phác đồ (thường sau 24–42 giờ sau truyền). Theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ Y tế và hướng dẫn sử dụng HDMTX của Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, leucovorin được khuyến cáo bắt đầu sau 24 giờ kể từ khi truyền MTX. Do đó, tỷ lệ tuân thủ thời điểm giải cứu trong nghiên cứu này có thể được xem là phù hợp với hướng dẫn hiện hành. Tuy nhiên, để tối ưu hóa hiệu quả và an toàn của điều trị, cần đảm bảo việc phối hợp chặt chẽ giữa theo dõi nồng độ MTX và điều chỉnh kịp thời liệu pháp giải cứu, thay vì chỉ tuân thủ cứng nhắc theo thời gian.

4.4. Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo thiết kế hồi cứu dựa trên dữ liệu từ hồ sơ bệnh án nên phụ thuộc vào mức độ đầy đủ và chính xác của thông tin được ghi nhận trong thực hành lâm sàng. Một số thông tin liên quan đến quá trình theo dõi điều trị, thời điểm thực hiện xét nghiệm hoặc can thiệp hỗ trợ có thể chưa được ghi chép đầy đủ, từ đó ảnh hưởng đến khả năng đánh giá toàn diện mức độ tuân thủ phác đồ HDMTX.

Bên cạnh đó, nghiên cứu chủ yếu tập trung mô tả thực trạng tuân thủ quy trình sử dụng HDMTX mà chưa đánh giá mối liên quan giữa mức độ không tuân thủ với các biến cố bất lợi hoặc độc tính trên lâm sàng như độc tính trên thận, gan, huyết học hay thời gian nằm viện. Do

đó, chưa thể xác định đầy đủ ảnh hưởng lâm sàng của việc không tuân thủ các bước bù dịch, kiểm hóa, theo dõi nồng độ MTX và giải cứu bằng leucovorin đối với kết quả điều trị và độ an toàn của người bệnh

5. Kết luận và kiến nghị

Nghiên cứu trên 214 bệnh nhân với 382 chu kỳ sử dụng HDMTX cho thấy mức độ tuân thủ quy trình điều trị còn chưa đồng đều giữa các tiêu chí. Tỷ lệ tuân thủ cao được ghi nhận ở đánh giá cận lâm sàng trước truyền (93,97%) và kiểm hóa nước tiểu (91,10%), trong khi tuân thủ bù dịch (29,84%) và theo dõi nồng độ MTX đến ngưỡng an toàn (33,77%) còn thấp. Tỷ lệ tuân thủ giải cứu bằng leucovorin đạt 66,52%.

Kết quả cho thấy cần tăng cường tuân thủ các bước quan trọng trong quy trình sử dụng HDMTX, đặc biệt là bù dịch, theo dõi nồng độ thuốc và giải cứu bằng leucovorin, nhằm giảm nguy cơ độc tính và nâng cao hiệu quả sử dụng thuốc. Đồng thời, cần thực hiện thêm các nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa mức độ tuân thủ quy trình HDMTX với các biến cố bất lợi trên lâm sàng nhằm làm rõ ảnh hưởng của việc tuân thủ quy trình đối với tính an toàn và kết quả của người bệnh.

Tài liệu tham khảo

- [1] W. H. Organization, WHO Model List Of Essential Medicines, 20th list (March 2017, Amended August 2017).
- [2] S. C. Howard, J. McCormick, C. H. Pui, R. K. Buddington, R. D. J. T. Harvey, Preventing and Managing Toxicities of High-dose Methotrexate, *The Oncologist*, Vol. 21, 2016, pp. 1471-1482.
- [3] Ministry of Health, Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hematologic Diseases. Issued together with Decision No. 1832/QĐ-BYT dated July 1, 2022, Hanoi: Ministry of Health (in Vietnamese).
- [4] A. Vilay, B. Mueller, H. Haines, J. Alten, D. Askenazi, Treatment of Methotrexate Intoxication with Various Modalities of Continuous Extracorporeal Therapy and Glucarpidase, *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, Vol. 30, 2010.

- [5] M. Tariq et al., Efficacy of Furosemide in Methotrexate Clearance in Patients Treated with High Dose Methotrexate: A Cohort Study. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 2022.
- [6] A. Roy, M. Lei, U. Lou, Safety and Efficacy of a Urine Alkalinization Protocol Developed for High-dose Methotrexate Patients During Intravenous Bicarbonate Shortage, *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, Vol. 25, 2019, pp. 1860-1866.
- [7] S. P. Ackland, R. L. Schilsky, High-dose Methotrexate: A Critical Reappraisal, *J Clin Oncol*, Vol. 5, No. 12, 1987, pp. 2017-2031.
- [8] Z. Song et al., Medication Therapy of High-dose Methotrexate: An Evidence-based Practice Guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, *Chinese Pharmacological Society*, Vol. 88, No. 5, 2022, pp. 2456-2472.
- [9] D. O'Donoghue et al., High-Dose Methotrexate in Patients with Lymphoma: Predictors of a Complicated Course, *JCO Oncology Practice*, Vol. 18, 2022.
- [10] R. Jiang, S. Mei, Z. Zhao, Leucovorin (Folinic Acid) Rescue for High-Dose Methotrexate: A Review, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Vol. 47, 2022, pp. 1452-1460.
- [11] A. V. Stackelberg et al., High-dose Compared with Intermediate-dose Methotrexate in Children with a First Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia, *Clinical Trials and Observations*, Vol. 111, No. 5, 2008, pp. 2573-2580.
- [12] S. Kawakatsu et al., Population Pharmacokinetic Analysis of High-dose Methotrexate in Pediatric and Adult Oncology Patients, *Cancer Chemother Pharmacol*, Vol. 8, No. 6, 2019, pp. 1339-1348.
- [13] T. Batchelor et al., Treatment of Primary CNS Lymphoma with Methotrexate and Deferred Radiotherapy: A Report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol*, Vol. 21, No. 6, 2003, pp. 1044-1049.
- [14] A. J. Ferreri et al., Aberrant Methylation in the Promoter Region of the Reduced Folate Carrier Gene is a Potential Mechanism of Resistance to Methotrexate in Primary Central Nervous System Lymphomas, *Br J Haematol*, Vol. 126, No. 5, 2004, pp. 657-664.
- [15] K. Vaishnavi, D. Bansal, A. Trehan, R. Jain, S. V. J. P. B. Attri, Improving the Safety of High-dose Methotrexate for Children with Hematologic Cancers in Settings without Access to MTX Levels Using Extended Hydration and Additional Leucovorin, *Pediatr Blood Cancer*, Vol. 65, No. 12, 2018, pp. e27241.