

Phân tích thực trạng tuân thủ quy trình giám sát trị liệu áp dụng cho phác đồ methotrexat liều cao tại Bệnh viện K

Vũ Minh Hà¹, Nguyễn Thị Thanh Minh², Nguyễn Thị Hồng Hạnh¹,
Dương Khánh Linh¹, Nguyễn Thị Liên Hương^{1*}

¹Trường Đại học Dược Hà Nội

²Bệnh viện K Tân Triều

Ngày nhận bài 20/3/2020; ngày chuyển phản biện 23/3/2020; ngày nhận phản biện 19/4/2020; ngày chấp nhận đăng 4/5/2020

Tóm tắt:

Methotrexat (MTX) là thuốc điều trị ung thư nằm trong danh mục thuốc thiết yếu của Tổ chức Y tế thế giới. Phác đồ MTX liều cao (High dose MTX - HDMTX) kèm giải cứu bằng leucovorin thường xuyên được sử dụng tại Bệnh viện K Tân Triều. Để đảm bảo tính hiệu quả và an toàn trong sử dụng MTX, quy trình giám sát trị liệu (therapeutic drug monitoring - TDM) cho HDMTX đã được bộ phận Dược lâm sàng tại Bệnh viện K xây dựng và được Giám đốc Bệnh viện phê duyệt vào tháng 11/2018.

Mục tiêu của nghiên cứu này là phân tích mức độ tuân thủ TDM trong thực hành lâm sàng thường quy tại Bệnh viện K. Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 7/2019 đến tháng 2/2020. Tổng cộng có 174 chu kỳ HDMTX, bao gồm các chu kỳ điều trị u lympho không Hodgkin (66,7%), ung thư xương (30,4%) và bệnh bạch cầu cấp dòng lympho (2,9%) đã được đưa vào nghiên cứu, trong đó 137 chu kỳ dùng phác đồ HDMTX truyền trong 4 h và 37 chu kỳ dùng phác đồ HDMTX truyền trong 24 h. Kết quả cho thấy, không có chu kỳ nào tuân thủ đầy đủ các bước trong quy trình TDM. Phân tích sự tuân thủ trên từng khía cạnh của quy trình, tỷ lệ tuân thủ là: 47,1% cho đánh giá bệnh nhân trước truyền, 14,9% cho quy trình bù dịch và kiểm hóa nước tiểu, 58,6% cho định lượng MTX và 19,0% cho quy trình giải cứu bằng leucovorin. Từ thực trạng tuân thủ quy trình TDM áp dụng cho HDMTX tại Bệnh viện K còn thấp, cần có thêm những nghiên cứu khác để tìm ra lý do, những khó khăn trong việc tuân thủ quy trình hoặc các biến cố bất lợi xảy ra trên bệnh nhân khi không tuân thủ quy trình TDM để có thể cải thiện chất lượng sử dụng thuốc HDMTX tại Bệnh viện.

Từ khóa: giải cứu leucovorin, giám sát trị liệu, methotrexat liều cao.

Chỉ số phân loại: 3.4

Đặt vấn đề

MTX là thuốc điều trị ung thư nằm trong danh mục thuốc thiết yếu của Tổ chức Y tế thế giới. MTX ức chế quá trình chuyển hóa acid folic thành acid tetrahydrofolic, có vai trò trong quá trình tổng hợp ADN của tế bào và từ đó ức chế hình thành tế bào mới. Các mô đang có quá trình tăng sinh mạnh như các tế bào ung thư, tủy xương, tế bào bào thai, biểu mô và niêm mạc đường tiêu hóa thường nhạy cảm nhất với MTX. HDMTX là dùng MTX với liều ≥ 1000 mg/m² (1 g/m²) [1]. Với liều cao này, MTX có thể đạt nồng độ điều trị trong dịch não tủy và được sử dụng để dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương trong điều trị cả khối u ác tính và huyết học, bao gồm ung thư xương, vú, phổi, dạ dày, bàng quang, ung thư đầu và cổ, cũng như bệnh bạch cầu cấp dòng lympho và u lympho không Hodgkin. Tuy nhiên, khi sử dụng liều cao, nguy cơ độc tính của MTX cũng gia tăng, bao gồm nhiễm độc thận, nhiễm độc gan, viêm niêm mạc đường tiêu hóa, ức chế tủy xương và nhiễm độc thần kinh, dẫn đến việc ngừng điều trị, tổn thương các cơ quan không

hồi phục, thậm chí tử vong [2].

Sau khi dùng, 90% MTX được thải trừ qua nước tiểu ở dạng chưa chuyển hóa; do đó, chức năng thận của bệnh nhân có vai trò quan trọng trong thải trừ MTX. Độ hòa tan của MTX và chất chuyển hóa phụ thuộc vào pH nước tiểu. MTX kết tinh trong nước tiểu có tính acid (pH 5,5) có thể dẫn đến tắc nghẽn ống thận, tổn thương độc hại trực tiếp đến biểu mô ống thận và giảm tưới máu do co động mạch chủ. Độc tính trên thận dẫn đến suy giảm độ thanh thải MTX và kéo dài thời gian phơi nhiễm thuốc ở nồng độ gây độc. pH nước tiểu tăng từ 6,0 lên 7,0 làm tăng độ hòa tan của MTX và các chất chuyển hóa lên 5-8 lần, đây chính là một phát hiện lâm cơ sở cho khuyến cáo bù dịch và kiểm hóa nước tiểu trước, trong và sau khi dùng HDMTX [1].

Tác dụng độc tế bào của MTX có thể được đối kháng một phần bởi leucovorin - một chất tương tự acid folic. Leucovorin được chỉ định sử dụng như một liệu pháp giải cứu sau khi sử dụng HDMTX do có thể hoạt động như chất

*Tác giả liên hệ: Email: huongntl@hup.edu.vn

Compliance with the hospital protocol of therapeutic drug monitoring for high-dose MTX in National Cancer Hospital

Minh Ha Vu¹, Thi Thanh Minh Nguyen²,
Thi Hong Hanh Nguyen¹,
Khanh Linh Duong¹, Thi Lien Huong Nguyen^{1*}

¹Hanoi University of Pharmacy

²Tan Trieu K Hospital

Received 20 March 2020; accepted 4 May 2020

Abstract:

Methotrexate is an important anti-cancer drug, which is listed in the World Health Organization's essential drugs. The therapies using high dose methotrexate (HDMTX) have been commonly used at the National Cancer Hospital (K Hospital) in Vietnam. In order to ensure the effectiveness and safety of this important drug, a therapeutic drug monitoring (TDM) protocol for HDMTX has been formulated by the Pharmacy department at K Hospital and was then approved by the Hospital Director in November 2018.

The objective of this study was to examine the level of compliance with this TDM protocol in clinical practice at the hospital. The study was conducted from July 2019 to February 2020. A total of 174 cycles of HDMTX, including the ones of the treatment for non-hodgkin lymphoma (66.7%), osteosarcoma (30.4%), and acute lymphoblastic leukemia (2.9%), were included in the study. The administrations of 137 cycles were 4-hour transfusion and the remaining cycles were 24-hour transfusion. The results showed that there was no cycle fully complied with the protocol. When considering steps in the protocol individually, the compliance percentages were 47.1% for pre-transfusion evaluation, 14.9% for the rehydration and urine alkalization procedure, 58.6% for methotrexate quantification, and 19.0% for rescue procedure with leucovorin. The research results indicated that the compliance proportions with the TDM protocol at K Hospital were low. More studies should be conducted to find out the reasons and difficulties in the adherence to the protocol, or the consequences on patients' outcomes of the non-compliance to protocol practice so that its adherence can be improved.

Keywords: high dose methotrexate, leucovorin rescue, therapeutic drug monitoring.

Classification number: 3.4

thay thế cho tetrahydrofolic, ngăn ngừa được các độc tính của MTX. Hơn 40 năm trước, Djerassi và cộng sự đã giới thiệu phác đồ điều trị ung thư bằng HDMTX với khuyến cáo theo dõi thường xuyên nồng độ MTX trong huyết tương kèm theo giải cứu bằng leucovorin dựa trên dược động học MTX, cho phép sử dụng MTX tiêm tĩnh mạch liều cao lên đến 33 g/m² [3].

Bệnh viện K Tân Triều (sau đây gọi tắt là Bệnh viện K) là bệnh viện đầu ngành trong điều trị ung thư ở nước ta, cũng là đơn vị tiên phong trong việc triển khai định lượng MTX. Tại đây, các phác đồ HDMTX kèm giải cứu bằng leucovorin thường xuyên được sử dụng. Tuy nhiên, để đảm bảo hiệu quả và an toàn thuốc, cần đồng bộ hoá toàn bộ các khâu từ đánh giá bệnh nhân, kiểm soát, bù dịch cho đến định lượng nồng độ MTX và giải cứu bằng leucovorin. Trên thế giới, các bệnh viện thường xây dựng quy trình TDM cho HDMTX và đảm bảo thực hành theo quy trình chuẩn. Tại Bệnh viện K, quy trình này bước đầu được xây dựng bởi Khoa Dược và được Ban Giám đốc Bệnh viện ký quyết định thông qua từ tháng 11/2018 [4]. Tuy nhiên, từ khi triển khai đến nay vẫn chưa có các nghiên cứu tổng kết việc thực hiện quy trình trong thực hành lâm sàng thường quy. Vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện với mục tiêu xác định mức độ tuân thủ TDM cho phác đồ HDMTX, từ đó phản hồi nhằm nâng cao chất lượng sử dụng HDMTX nói riêng cũng như chất lượng sử dụng thuốc điều trị ung thư nói chung, đồng thời giúp cải thiện tính khả thi của quy trình TDM cho phác đồ HDMTX tại Bệnh viện K.

Đối tượng, phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Toàn bộ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân điều trị nội trú tại Bệnh viện K thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn: bệnh nhân được kê đơn HDMTX, điều trị nội trú tại Khoa Nhi, Khoa Nội 1 và Khoa Nội hệ tạo huyết Bệnh viện K trong thời gian từ 1/7/2019 đến 10/2/2020.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh án không tiếp cận được.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu mô tả.

Quy trình nghiên cứu: từ dữ liệu sử dụng thuốc của Khoa Dược trong thời gian nghiên cứu, lọc bệnh nhân được điều trị nội trú HDMTX tại 3 khoa/phòng nghiên cứu. Hồ sơ bệnh án được thu thập tại các khoa điều trị dựa trên mẫu Phiếu thu thập thông tin hồ sơ bệnh án.

Nhóm nghiên cứu thu thập thông tin từ hồ sơ bệnh án về các đặc điểm nhân khẩu học, bệnh lý ung thư, phác đồ hoá trị liệu, chỉ định thực hiện và kết quả xét nghiệm cận lâm sàng liên quan đến việc sử dụng MTX, chỉ định bù dịch,

kiềm hóa và giải cứu bằng leucovorin.

Dựa trên thông tin thu được, nhóm nghiên cứu đánh giá tính tuân thủ TDM cho HDMTX, bao gồm tuân thủ từng bước trong quy trình và tuân thủ toàn bộ quy trình TDM của Bệnh viện.

Quy ước trong nghiên cứu:

MTX liều cao: chu kỳ được tính là HDMTX khi dùng MTX truyền tĩnh mạch với tổng liều MTX $\geq 1000 \text{ mg/m}^2$ (1 g/m^2) [5]. Phác đồ được phân thành hai loại theo tổng thời gian truyền MTX là phác đồ 4 giờ (4 h) và phác đồ 24 giờ (24 h).

Tuân thủ quy trình TDM: tuân thủ toàn bộ các bước trong quy trình TDM [4], bao gồm:

- Tuân thủ về đánh giá tình trạng bệnh nhân trước truyền MTX: có thực hiện đầy đủ xét nghiệm creatinin, ALT, AST, bilirubin, công thức máu trong vòng 5 ngày trước truyền HDMTX.

- Tuân thủ về bù dịch và kiềm hóa nước tiểu: truyền dịch liên tục ít nhất 4 h trước khi dùng HDMTX cho đến khi nồng độ MTX về ngưỡng an toàn. Hỗn hợp dịch truyền: 3000 ml/m²/24 h Glucose 5% (2,5%) hoặc NaCl 0,9% (0,45%) + KCl 10% + NaHCO₃ 4,2%, đảm bảo pH nước tiểu ≥ 7 trước truyền MTX cho đến khi MTX về ngưỡng an toàn.

- Tuân thủ về xét nghiệm định lượng MTX: với phác đồ 24 h: thực hiện đầy đủ xét nghiệm tại 24, 36, 42, 48 và 54 h, cho đến khi nồng độ MTX về ngưỡng an toàn $< 0,25 \mu\text{mol/l}$; với phác đồ 4 h: thực hiện đầy đủ xét nghiệm tại 24, 48 và 72 h, cho đến khi nồng độ MTX về ngưỡng an toàn $< 0,1 \mu\text{mol/l}$.

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

Xử lý số liệu: phân tích số liệu bằng phần mềm Microsoft Excel 2016. Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm:

- Thống kê mô tả: các biến liên tục được mô tả bằng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn, các biến định tính được mô tả theo số lượt và tỷ lệ %.

- Dùng kiểm định T - test để so sánh hai giá trị trung bình hoặc hai tỷ lệ.

Kết quả nghiên cứu

Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu thu thập được 41 bệnh nhân với 174 chu kỳ hóa chất được chia thành hai nhóm: 137 chu kỳ dùng phác đồ 4 h và 37 chu kỳ dùng phác đồ 24 h. Nam giới chiếm tỷ lệ đa số với 63,4% tổng số bệnh nhân và 73,6% tổng số chu kỳ hóa chất. Bệnh nhân có độ tuổi trung bình là 34,7. Bệnh lý ung thư được chia thành 3 nhóm chính là bệnh bạch cầu cấp

dòng lympho (2,9%), ung thư xương (30,4%) và u lympho không Hodgkin (66,7%). HDMTX ở Bệnh viện K được sử dụng với nhiều chế độ liều khác nhau, chiếm tỷ lệ cao nhất là mức liều 8 g/m^2 (37,4%).

Các đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu được trình bày cụ thể ở bảng 1.

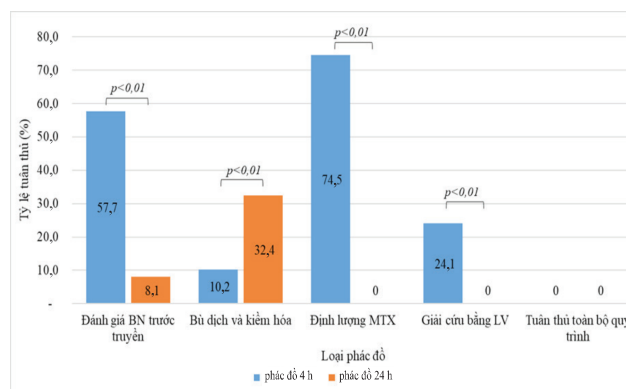
Bảng 1. Đặc điểm chung và theo từng phác đồ điều trị HDMTX của bệnh nhân nghiên cứu.

Đặc điểm	Phác đồ 4 h (n,%)		Phác đồ 24 h (n,%)		Tổng (n,%)	
	Số BN (n=31)	Số CK (n=137)	Số BN (n=10)	Số CK (n=37)	Số BN (n=41)	Số CK (n=174)
Tuổi (năm)*	41,9 $\pm$ 7,9	12,4 $\pm$ 4,4			34,6 $\pm$ 7,2	
Cân nặng (kg)*	50,8 $\pm$ 4,9	32,3 $\pm$ 8,3			45,8 $\pm$ 5,0	
BSA (m ²)*	1,47 $\pm$ 0,11	1,11 $\pm$ 0,21			1,38 $\pm$ 0,10	
Bệnh lý mắc phải						
Bạch cầu cấp dòng lympho	1 (2,4)	4 (2,3)	1 (2,4)	1 (0,6)	2 (4,9)	5 (2,9)
Ung thư xương	4 (9,8)	29 (16,7)	5 (12,2)	24 (13,8)	9 (21,9)	53 (30,4)
U lympho không Hodgkin	26 (63,4)	104 (59,8)	4 (9,8)	12 (6,9)	30 (73,2)	116 (66,7)
Chế độ liều MTX (tổng liều kê đơn)						
1 g/m ²	1 (2,4)	5 (2,9)	1 (2,4)	3 (1,7)	2 (4,9)	8 (4,6)
3 g/m ²	2 (4,9)	4 (2,3)	1 (2,4)	3 (1,7)	3 (7,3)	7 (4,0)
3,5 g/m ²	17 (41,5)	44 (25,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (41,5)	44 (25,3)
5 g/m ²	2 (4,9)	8 (4,6)	3 (7,3)	7 (4,0)	5 (12,2)	15 (8,6)
8 g/m ²	5 (12,2)	47 (27,0)	4 (9,8)	18 (10,4)	9 (21,9)	65 (37,4)
12 g/m ²	4 (9,8)	29 (16,7)	1 (2,4)	6 (3,4)	5 (12,2)	35 (20,1)

*: các thông số biểu diễn theo giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn. BN: bệnh nhân; CK: chu kỳ; BSA (body surface area): diện tích bề mặt cơ thể.

Thực trạng tuân thủ TDM của MTX liều cao tại Bệnh viện K

Tỷ lệ tuân thủ quy trình TDM ở hai nhóm dùng HDMTX phác đồ 4 h và phác đồ 24 h (hình 1):



Hình 1. Tỷ lệ tuân thủ quy trình TDM theo các chỉ tiêu đánh giá trong từng chu kỳ. LV: leucovorin; BN: bệnh nhân.

Phân tích việc tuân thủ toàn bộ các khâu trong quy trình, trong tổng số 174 chu kỳ hóa trị bằng HDMTX được đưa vào nghiên cứu, không có chu kỳ nào tuân thủ đầy đủ quy trình TDM. Tuy nhiên, khi xem xét trên từng khía cạnh của quy trình, thực hành tại Bệnh viện vẫn đảm bảo tuân thủ ở các mức độ khác nhau, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,01$) giữa các nhóm dùng phác đồ 4 h và 24 h, cụ thể như sau:

Về đánh giá bệnh nhân trước truyền, có 82 chu kỳ tuân thủ quy trình (chiếm tỷ lệ 47,1%), bao gồm 79 chu kỳ dùng phác đồ 4 h (57,7%) và 3 chu kỳ dùng phác đồ 24 h (8,1%).

Về bù dịch và kiểm hóa nước tiểu có 26 chu kỳ tuân thủ quy trình (14,9%), bao gồm 14 chu kỳ dùng phác đồ 4 h (10,2%) và 12 chu kỳ dùng phác đồ 24 h (32,4%).

Về định lượng nồng độ MTX và giải cứu bằng leucovorin, có 102 chu kỳ tuân thủ quy trình định lượng MTX (58,6%), 33 chu kỳ tuân thủ quy trình giải cứu bằng leucovorin (19,0%). Các chu kỳ tuân thủ hai quy trình này đều là các chu kỳ dùng phác đồ 4 h với tỷ lệ tuân thủ lần lượt là 74,5 và 24,1%; không có chu kỳ dùng phác đồ 24 h nào tuân thủ đầy đủ hai quy trình này.

Một số vấn đề không tuân thủ đáng lưu ý trong các khâu đánh giá bệnh nhân trước truyền HDMTX và khâu bù dịch, kiểm hóa nước tiểu: có 92 chu kỳ (52,9%) ghi nhận ít nhất 1 vấn đề trong thực hiện đánh giá bệnh nhân trước truyền HDMTX, 148 chu kỳ (85,1%) ghi nhận có vấn đề trong việc bù dịch và kiểm hóa nước tiểu. Các vấn đề chính cần lưu ý được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Các vấn đề đáng lưu ý trong đánh giá bệnh nhân và bù dịch kiểm hóa nước tiểu.

	Phác đồ 4 h	Phác đồ 24 h	Tổng
<i>Vấn đề đáng lưu ý về đánh giá bệnh nhân trước truyền HDMTX</i>	<i>(n=58)</i>	<i>(n=34)</i>	<i>(n=92)</i>
Thiếu xét nghiệm chức năng gan (bilirubin)	52 (89,7)	34 (100,0)	86 (93,5)
Thiếu xét nghiệm chức năng thận	23 (39,7)	11 (32,4)	38 (41,3)
Thiếu xét nghiệm công thức máu	25 (43,1)	9 (26,5)	38 (41,3)
<i>Vấn đề đáng lưu ý về bù dịch và kiểm hóa nước tiểu</i>	<i>(n=123)</i>	<i>(n=25)</i>	<i>(n=148)</i>
Không bù dịch và kiểm hóa trước truyền MTX	24 (19,5)	0 (0,0)	24 (16,2)
Không xét nghiệm pH nước tiểu trước truyền MTX	25 (20,3)	1 (4,0)	26 (17,6)
pH nước tiểu <7 trước truyền MTX	4 (3,3)	1 (4,0)	5 (3,4)
Lượng dịch truyền <3000 ml/m ² /24 h	101 (82,1)	4 (16,0)	105 (70,9)
Dừng bù dịch và kiểm hóa trước khi nồng độ MTX đạt ngưỡng an toàn	32 (26,0)	23 (92,0)	55 (37,2)

Vấn đề được ghi nhận nhiều nhất về đánh giá bệnh nhân trước truyền là thiếu chỉ định xét nghiệm chỉ số bilirubin ở 86 chu kỳ. Đối với chỉ tiêu tuân thủ về bù dịch và kiểm

hóa nước tiểu, tỷ lệ không tuân thủ cao nhất là ở chỉ tiêu về lượng dịch bù, với 105 chu kỳ không đảm bảo lượng dịch truyền theo khuyến cáo. Có 26 chu kỳ bệnh nhân không được xét nghiệm pH nước tiểu trước truyền và 5 chu kỳ có pH trước truyền <7, tuy nhiên bệnh nhân vẫn được tiến hành truyền HDMTX mà không kiểm hóa thêm.

Một số vấn đề không tuân thủ đáng lưu ý trong các khâu theo dõi nồng độ MTX trong máu và giải cứu bằng leucovorin: các vấn đề trong định lượng nồng độ MTX và giải cứu bằng leucovorin với liều được chỉnh theo thông số được động học của MTX ghi nhận trong bảng 3.

Bảng 3. Các vấn đề đáng lưu ý về quy trình theo dõi nồng độ MTX và giải cứu bằng leucovorin.

	Phác đồ 4 h	Phác đồ 24 h	Tổng
<i>Vấn đề đáng lưu ý trong quy trình theo dõi nồng độ MTX trong máu</i>	<i>(n=35)</i>	<i>(n=37)</i>	<i>(n=72)</i>
Không định lượng MTX	0 (0,0)	1 (2,7)	1 (1,4)
Không định lượng MTX đến khi đạt ngưỡng an toàn	31 (88,6)	9 (24,3)	40 (55,6)
Thiếu điểm định lượng	35 (100,0)	37 (100,0)	72 (100,0)
<i>Vấn đề đáng lưu ý trong giải cứu bằng LV</i>	<i>(n=104)</i>	<i>(n=37)</i>	<i>(n=141)</i>
Liều giải cứu chưa phù hợp	68 (65,4)	21 (56,8)	89 (63,1)
Thời điểm giải cứu không phù hợp	14 (13,5)	37 (100,0)	51 (36,2)
Dừng giải cứu khi nồng độ MTX chưa về ngưỡng an toàn hoặc thiếu thông tin về nồng độ MTX	32 (30,8)	13 (35,1)	45 (31,9)

LV: leucovorin.

Thiếu xét nghiệm định lượng tại các thời điểm khuyến cáo là vấn đề được ghi nhận nhiều nhất trong việc tuân thủ quy trình định lượng nồng độ MTX với 35 chu kỳ 4 h và 37 chu kỳ 24 h. Không định lượng đến khi nồng độ MTX đạt ngưỡng an toàn xảy ra ở 40 chu kỳ. Đặc biệt, nghiên cứu ghi nhận 1 chu kỳ không tiến hành xét nghiệm nồng độ MTX.

Vấn đề chính được ghi nhận trong tuân thủ giải cứu bằng leucovorin là liều giải cứu chưa phù hợp với 89 chu kỳ. 45 chu kỳ dùng giải cứu khi nồng độ MTX cao hơn ngưỡng an toàn hoặc không có thông tin nồng độ MTX.

Bàn luận

Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là 34,6±7,2. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân dùng phác đồ 4 h là 41,9±7,9, phác đồ 24 h là 12,4±4,4 tuổi. Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh bạch cầu cấp dòng lympho là 4,0, bệnh ung thư xương 17,2±2,5, bệnh nhân u lympho không hodgkin 42,0±8,3 tuổi. Mặc dù cỡ mẫu cho từng mặt bệnh khá nhỏ nhưng kết quả này khá tương đồng so với các nghiên cứu trước đây.

Về phác đồ điều trị, 41 bệnh nhân đưa vào nghiên cứu được điều trị theo 15 loại phác đồ khác nhau. Có thể thấy rằng, các phác đồ sử dụng HDMTX ở Bệnh viện K hiện nay rất đa dạng với nhiều chế độ liều. Điều này cũng là một thuận lợi vì có thể giúp nhóm nghiên cứu có một góc nhìn khái quát về việc sử dụng HDMTX trong thực hành thường quy hiện nay tại Bệnh viện.

Thực trạng việc đánh giá bệnh nhân trước truyền HDMTX

Trong tổng số 174 chu kỳ HDMTX đưa vào nghiên cứu, có 82 chu kỳ (47,1%) tuân thủ đầy đủ việc đánh giá bệnh nhân trước truyền HDMTX. 20 chu kỳ (11,5%) hoàn toàn không tiến hành xét nghiệm đánh giá bệnh nhân trước khi truyền HDMTX, bao gồm 16 chu kỳ 4 h và 4 chu kỳ 24 h. 92 chu kỳ (52,9%) chưa tuân thủ đầy đủ quy trình đánh giá bệnh nhân bao gồm 58 chu kỳ (42,3%) dùng phác đồ 4 h, 34 chu kỳ (91,9%) dùng phác đồ 24 h ($p < 0,01$). Sự khác nhau này có thể do đặc điểm về thực hành lâm sàng riêng tại mỗi khoa. Tất cả các chu kỳ dùng phác đồ 24 h đều là bệnh nhân của Khoa Nhi, nơi mà tỷ lệ đánh giá bệnh nhân trước truyền chỉ đạt 20,5%, trong khi đó tỷ lệ tương ứng tại Khoa Nội 1 và Nội hệ tạo huyết là 63,9 và 76,4%. Các chu kỳ không tuân thủ đầy đủ đánh giá bệnh nhân trước truyền tại Khoa Nhi cũng như hai khoa còn lại chủ yếu thiếu xét nghiệm chỉ số bilirubin. Tương tự như phác đồ dành cho người lớn, các phác đồ điều trị nhi khoa cũng đều yêu cầu về đánh giá bệnh nhân trước khi dùng HDMTX. Các xét nghiệm trước khi truyền HDMTX giúp đánh giá tình trạng bệnh nhân và cũng là căn cứ để xác định liều MTX. Theo kết quả nghiên cứu, trong số các chu kỳ được xét nghiệm chức năng gan thận trước truyền, có 5 chu kỳ có kết quả ALT > 3 lần giá trị bình thường trên và 1 chu kỳ có chỉ số độ thanh thải creatinin $\text{CrCl} < 50$ ml/phút, đều thuộc về các chu kỳ truyền trong 4 h. Với kết quả xét nghiệm chức năng gan thận như vậy, cần điều chỉnh liều MTX để tránh quá liều, tăng nguy cơ gây độc tính do MTX cho bệnh nhân [4]. Tuy nhiên cả 6 chu kỳ này vẫn tiếp tục truyền HDMTX mà không có hiệu chỉnh liều.

Độ thanh thải creatinin CrCl cần được tính toán dựa trên chỉ số creatinin theo công thức phù hợp với giới tính, lứa tuổi và đặc điểm sinh lý của bệnh nhân. Hơn 90% MTX được thải trừ qua nước tiểu, do đó CrCl là căn cứ quan trọng để hiệu chỉnh liều MTX cho mỗi chu kỳ. Tuy nhiên hiện nay trong thực hành lâm sàng của Bệnh viện K, trước mỗi chu kỳ, bệnh nhân chỉ được xét nghiệm chỉ số creatinin mà không được tính toán chỉ số CrCl . Trong khi đó, theo ước tính, có đến 60% bệnh nhân ung thư trưởng thành có rối loạn chức năng thận. Trong một vài trường hợp, mặc dù chỉ số creatinin hoàn toàn trong giới hạn cho phép nhưng khi tính toán thì chỉ số CrCl đã giảm dưới mức bình thường. Đây là nguy cơ gây thừa liều, tăng độc tính do MTX. Do đó, việc tính toán cẩn thận chỉ số CrCl trước mỗi chu kỳ HDMTX là hết sức quan trọng, cần được đưa vào thực hành thường quy tại Bệnh viện.

Thực trạng bù dịch và kiềm hóa nước tiểu trước truyền HDMTX

Bù dịch và kiềm hóa trước truyền HDMTX là tiêu chí bắt buộc cần thực hiện theo tất cả các hướng dẫn điều trị hiện tại, nhằm hạn chế độc tính do MTX gây ra. Việc truyền dịch liên tục nhằm gia tăng tốc độ dòng nước tiểu và kiềm hóa nước tiểu bảo vệ thận khỏi bị tổn thương trong quá trình điều trị bằng HDMTX. Nhiều phác đồ đề nghị bù dịch tối thiểu $125 \text{ ml/m}^2/24 \text{ h}$ trong ít nhất 2 h trước khi bắt đầu truyền HDMTX và tiếp tục trong 48-72 h, thậm chí lâu hơn nếu bệnh nhân có tiền sử độc tính hoặc chậm thải trừ MTX [6-8].

Tuy nhiên, theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 26 chu kỳ (14,9%) tuân thủ đầy đủ các bước của quy trình này. Vẫn còn 24 chu kỳ HDMTX 4 h chưa được bù dịch và kiềm hóa trước truyền HDMTX; với chu kỳ truyền 24 h, 100% chu kỳ tuân thủ chỉ tiêu này. Tỷ lệ chu kỳ không tuân thủ cao nhất ở chỉ tiêu là lượng dịch bù trong ngày $> 3000 \text{ ml/m}^2/24 \text{ h}$ với 105 chu kỳ (70,9%). Lượng dịch trung bình của 105 chu kỳ này chỉ đạt $1715,6 \pm 98,3 \text{ ml/m}^2/24 \text{ h}$.

Mục tiêu của kiềm hóa nước tiểu nhằm giữ cho pH nước tiểu luôn > 7 để tăng độ hòa tan của MTX, hạn chế MTX tạo tinh thể gây tổn thương thận. Tất cả các phác đồ đều khuyến cáo kiểm tra pH nước tiểu ngay trước khi truyền MTX và theo dõi thường xuyên sau đó cho đến khi nồng độ MTX về ngưỡng an toàn [4, 6-8]. Tuy nhiên, chỉ có 148 chu kỳ (85,1%) tiến hành xét nghiệm nước tiểu trước khi truyền HDMTX, trong đó có 143 chu kỳ (82,2%) đạt chỉ tiêu pH nước tiểu ≥ 7 , còn lại 5 chu kỳ không đạt chỉ tiêu này nhưng cũng không được kiềm hóa thêm mà vẫn tiếp tục truyền HDMTX.

Thực trạng tuân thủ quy trình về theo dõi nồng độ MTX trong máu

Trong tổng số 174 chu kỳ, có 102 chu kỳ (58,6%) tuân thủ đầy đủ quy trình về theo dõi nồng độ MTX. 72 (41,4%) chu kỳ không tuân thủ đầy đủ, trong đó có 1 chu kỳ hoàn toàn không định lượng nồng độ MTX. Tất cả 37 chu kỳ dùng HDMTX trong 24 h không tuân thủ quy trình do không thực hiện đầy đủ các điểm định lượng nồng độ MTX như khuyến cáo tại 24, 36, 42, 48 và 54 h.

31 chu kỳ 4 h và 9 chu kỳ 24 h không thực hiện xét nghiệm định lượng nồng độ MTX đến khi về ngưỡng an toàn. Giá trị nồng độ MTX tại điểm cuối cùng được định lượng ở các chu kỳ này lần lượt là $0,60 \pm 0,54 \mu\text{mol/l}$ và $24,54 \pm 43,64 \mu\text{mol/l}$. Mức nồng độ MTX này cao hơn rất nhiều so với ngưỡng an toàn được khuyến cáo là $< 0,1 \mu\text{mol/l}$ với phác đồ 4 h và $< 0,25 \mu\text{mol/l}$ với phác đồ 24 h [4, 6-8]. Đây là một yếu tố chủ quan của bác sỹ điều trị. Lưu ý rằng, tốc độ thải trừ MTX phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố. Nghiên cứu cũng ghi nhận ở một số trường hợp, mặc dù nồng độ MTX trong những ngày đầu có xu hướng giảm tuyến tính, nhưng sau đó tốc độ thải trừ MTX lại giảm đáng kể, gây kéo

dài thời gian theo dõi và giải cứu bằng leucovorin. Nếu dừng theo dõi nồng độ MTX khi chưa xuống đến ngưỡng an toàn, có thể sẽ không kịp thời nhận biết chu kỳ chậm thải trừ MTX diễn ra muộn, làm tăng nguy cơ gây độc tính trên bệnh nhân.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận trường hợp sau: bệnh nhân nam 62 tuổi mắc u lympho không Hodgkin được truyền MTX 3,5 g/m² trong 4 h, tại chu kỳ HDMTX đầu tiên của bệnh nhân. Nồng độ MTX thời điểm 24 h sau truyền HDMTX đo được là 5,32 $\mu\text{mol/l}$, hoàn toàn nằm trong giới hạn an toàn. Tuy nhiên, mặc dù được tiếp tục bù dịch và kiểm hóa nước tiểu, giải cứu bằng leucovorin, nồng độ MTX đo tại thời điểm 48 h chỉ giảm được xuống 4,8 $\mu\text{mol/l}$ - nồng độ MTX được đánh giá là độc tính độ 1. Sau khi tăng liều leucovorin và tiếp tục bù dịch, kiểm hóa nước tiểu, nồng độ MTX trong chu kỳ này phải cần đến 6 ngày để đạt ngưỡng an toàn. Nếu như chỉ nhìn vào nồng độ MTX thời điểm 24 h và đánh giá rằng tốc độ thải trừ của MTX tại chu kỳ này đạt yêu cầu và không tiếp tục theo dõi nồng độ MTX các ngày tiếp theo, sẽ không kịp thời nhận biết vấn đề chậm thải trừ MTX để có những điều chỉnh phù hợp.

Thực trạng giải cứu bằng leucovorin

Trong hơn 30 năm qua, giải cứu bằng leucovorin là một nền tảng của điều trị HDMTX. Leucovorin đặc biệt hiệu quả trong việc ngăn ngừa suy tủy, nhiễm độc đường tiêu hóa và nhiễm độc thần kinh trong quá trình điều trị với HDMTX. Các phác đồ hóa trị liệu có HDMTX cũng bao gồm các khuyến cáo về thời điểm bắt đầu giải cứu, liều lượng và thời gian dùng leucovorin để bảo vệ các tế bào bình thường khỏi tổn thương. Vì leucovorin làm vô hiệu hóa tác dụng của MTX, thời gian giải cứu không được bắt đầu quá sớm bởi vì nó sẽ làm giảm cả độc tính cũng như hiệu quả chống ung thư của MTX.

Tùy từng nghiên cứu khác nhau mà giải cứu leucovorin bắt đầu được sử dụng sau khi truyền MTX 24, 36 đến 42 h với mức liều cơ bản là 25 mg hoặc 10 mg/m² tiêm tĩnh mạch mỗi 6 giờ cho đến khi mức MTX huyết thanh <0,25 $\mu\text{mol/l}$ với phác đồ 24 h và <0,1 $\mu\text{mol/l}$ với phác đồ 4 h. Có phác đồ khuyến cáo nên tiếp tục uống 25 mg leucovorin mỗi 6 giờ trong 2 ngày sau đó. Liều leucovorin có thể được tăng lên tới 1000 mg/m² nếu có dấu hiệu thải trừ chậm MTX [4, 6-8].

Trong thực hành lâm sàng tại Bệnh viện K hiện nay, 100% chu kỳ HDMTX được thực hiện giải cứu bằng leucovorin vào 24 h kể từ khi truyền MTX. Do đó, tất cả 37 chu kỳ dùng HDMTX trong 24 h đều được đánh giá là không tuân thủ quy trình giải cứu bằng leucovorin. Các phác đồ HDMTX 24 h đều khuyến cáo bắt đầu giải cứu vào 42 h kể từ thời điểm truyền HDMTX [6, 8]. Việc tiến hành giải cứu sớm có thể là yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của thuốc. Mức liều cơ bản hay dùng nhất là 25 mg mỗi 6 h. Khi phân tích chế độ liều leucovorin với kết quả định lượng MTX, chỉ có 33 chu kỳ (19,0%) tuân thủ đầy đủ quy trình giải cứu bằng

leucovorin. Với 141 chu kỳ (81,0%) không tuân thủ, vấn đề ghi nhận nhiều nhất là thời điểm giải và liều giải cứu chưa phù hợp. 45 chu kỳ dừng giải cứu khi chưa rõ nồng độ MTX hoặc nồng độ chưa về ngưỡng an toàn. Đây là một yếu tố nguy cơ cao gây độc tính cho bệnh nhân, do tốc độ thải trừ MTX không phải luôn tuyến tính. Nhiều trường hợp trong nghiên cứu ghi nhận độ độc nồng độ MTX rất tốt trong hai ngày đầu nhưng sau đó nồng độ đi ngang, gây kéo dài thời gian giải cứu và nguy cơ độc tính trên bệnh nhân.

Kết luận

Nghiên cứu bước đầu cho thấy thực trạng sử dụng HDMTX trong thực hành lâm sàng hiện nay tại Bệnh viện K chưa có sự thống nhất giữa thực hành và quy trình chuẩn cũng như giữa quy trình của Bệnh viện và các hướng dẫn thực hành khác. Thực hành giám sát chưa tối ưu làm tăng nguy cơ xuất hiện độc tính trên bệnh nhân. Cần có các nghiên cứu tiếp tục đánh giá mối liên quan giữa việc không tuân thủ khuyến cáo TDM và độc tính gặp phải trên bệnh nhân sử dụng HDMTX, tiến tới hỗ trợ phát triển quy trình hướng dẫn TDM chi tiết cho từng phác đồ của Bệnh viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] C. Howard Scott, McCormick John, Pui Ching-Hon, K. Buddington Randall, Harvey R. Donald (2016), "Preventing and managing toxicities of high-dose MTX", *The Oncologist*, **21**(12), pp.1471-1482.
- [2] C. Widemann Brigitte, C. Adamson Peter (2006), "Understanding and managing MTX nephrotoxicity", *The Oncologist*, **11**(6), pp.694-703.
- [3] I. Djerassi, J.S. Kim, N.P. Nayak (1977), "High-dose methotrexate with citrovorum factor rescue: a new approach to cancer chemotherapy", *Recent Advances in Cancer Treatment, Monograph Series of the European Organization for Research on Treatment of Cancer*, New York, pp.201-225.
- [4] Bệnh viện K Tân Triều (2018), *QT.BVK.19.01 - Quy trình giám sát điều trị MTX thông qua theo dõi nồng độ trong máu*.
- [5] Ching-Hon Pui (2003), *Treatment of Acute Leukemias: New Directions for Clinical Research*, Humana Press, New Jersey.
- [6] Universitätsklinikum-Hamburg-Eppendorf (2017), *HIT-MED Guidance for Patients with Newly Diagnosed Medulloblastoma Ependymoma CNS Embryonal Tumour and Pineoblastoma, version 4.0*.
- [7] British Columbia Cancer (2020), *BC Cancer Protocol Summary for Central Nervous System Prophylaxis with High Dose MTX, CHOP and Rituximab in Diffuse Large B-Cell Lymphoma*, British Columbia.
- [8] Groupe FRALLE (2003), *Protocole FRALLE 2000-A. Protocole de traitement des Leucémies Aiguës Lymphoblastiques de la lignée B de risque standard de l'enfant. Version amendée mars 2003*.