

KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM NỒNG ĐỘ ĐÁY TACROLIMUS Ở BỆNH NHÂN SAU GHÉP THẬN TRÊN 1 NĂM TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

Nguyễn Minh Hiếu^{1}, Quãn Thị Tâm¹, Nguyễn Văn Đức¹*

Đỗ Mạnh Hà¹, Vũ Kim Khánh², Lê Việt Thắng¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm nồng độ đáy (C_0) của tacrolimus C_0 (TAC) và mối liên quan với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân (BN) ghép thận > 1 năm. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 532 BN sau ghép thận > 1 năm, sử dụng phác đồ ức chế miễn dịch có TAC từ tháng 01 - 9/2024. Thu thập nồng độ C_0 của TAC và các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng để phân tích đặc điểm và đánh giá mối liên quan. **Kết quả:** Tỷ lệ BN có nồng độ C_0 của TAC đạt mục tiêu theo khuyến cáo chiếm 73,68% (392/532 BN), cao hơn với 1,32%, thấp hơn với 25,0%. Thời gian sau ghép (OR = 1,167, $p < 0,001$) là yếu tố liên quan có ý nghĩa với bất thường nồng độ C_0 của TAC. **Kết luận:** Đa số BN ghép thận > 1 năm đạt được nồng độ C_0 của TAC trong khoảng khuyến cáo. Thời gian sau ghép (OR = 1,167, $p < 0,001$) là yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê đến bất thường nồng độ C_0 của TAC.

Từ khoá: Ghép thận; Tacrolimus; Nồng độ đáy.

SURVEY OF THE CHARACTERISTICS OF TACROLIMUS TROUGH CONCENTRATIONS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS OVER ONE YEAR POST-TRANSPLANT AT MILITARY HOSPITAL 103

Abstract

Objectives: To investigate the characteristics of tacrolimus (TAC) trough concentrations (C_0) and their associations with selected clinical and laboratory parameters in kidney transplant recipients over one year post-transplantation.

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Minh Hiếu (Minhhieu728198@gmail.com)

Ngày nhận bài: 11/8/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 12/9/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50si3.1508>

Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on 532 kidney transplant recipients over one year post-transplant, all receiving an immunosuppressive regimen containing TAC, from January 2024 to September 2024. Data on TAC dosing, C_0 , and relevant clinical and laboratory parameters were collected for descriptive analysis and association testing. **Results:** The proportion achieving target TAC C_0 levels was 73.68% (392/532 patients), with 1.32% above and 25.00% below the recommended range. Post-transplant duration was significantly associated with abnormal TAC C_0 levels (OR = 1.167, $p < 0.001$). **Conclusion:** The majority of kidney transplant recipients, over one year post-transplant, achieved TAC C_0 within the recommended range. Post-transplant duration was the only factor significantly associated with abnormal C_0 levels.

Keywords: Renal transplantation; Tacrolimus; Trough concentrations.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận là phương pháp điều trị thay thế tối ưu nhất cho BN mắc bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Sau ghép, BN cần duy trì phác đồ ức chế miễn dịch suốt đời để ngăn ngừa hiện tượng thải ghép và đảm bảo chức năng của mảnh ghép. TAC là một trong những thuốc ức chế miễn dịch thường được sử dụng ở 95% BN trong các phác đồ điều trị cho BN sau ghép thận [1]. TAC có khoảng điều trị hẹp, do đó, nồng độ C_0 của thuốc trong máu cần được theo dõi sát để tối ưu hóa hiệu quả duy trì tạng ghép và giảm thiểu nguy cơ ngộ độc thuốc. Nồng độ C_0 của TAC bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như kiểu gene, chế độ ăn, tương tác thuốc, chủng tộc, tuổi, giới tính, thời gian sau ghép và chức năng gan thận [2]. Trung tâm Ghép tạng,

Bệnh viện Quân y 103 là một trong những cơ sở quản lý BN ghép thận ngoại trú với số lượng lớn hàng đầu cả nước. Việc đánh giá nồng độ C_0 của TAC là khuyến cáo, nồng độ sẽ thay đổi theo thời gian, do vậy, BN cần được đánh giá định kỳ hàng tháng (với BN có khoảng biến thiên nồng độ rộng) và 2 - 3 tháng/lần (với BN có nồng độ ổn định). Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện nhằm: *Khảo sát liều uống, nồng độ C_0 của TAC và một số yếu tố liên quan ở BN ghép thận >1 năm.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 532 BN ghép thận được quản lý ngoại trú tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 1 - 9/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN đã ghép thận > 1 năm. Phác đồ điều trị có dùng TAC và được định lượng định kỳ nồng độ C₀ của TAC đầy đủ theo phác đồ trong 9 tháng liên tục. BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN có thay đổi liều TAC duy trì hằng ngày $\geq 25\%$ trong vòng 1 tháng trước nghiên cứu. BN có chuyển đổi giữa thuốc biệt dược gốc và generic trong vòng 1 tháng trước nghiên cứu. BN đang điều trị thải ghép cấp hoặc có nhiễm trùng cấp tại thời điểm nghiên cứu. BN đang dùng thuốc hoặc thực phẩm có tương tác mạnh với TAC.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

* *Các biến số nghiên cứu*: Tuổi, giới tính, BMI, thời gian ghép, nồng độ

creatinine máu và nồng độ C₀ của TAC. Mỗi BN được lấy mẫu xét nghiệm nồng độ C₀ một lần/tháng trong 9 tháng liên tiếp; giá trị nồng độ C₀ đại diện cho từng BN là trung bình của 9 lần đo. Nồng độ C₀ của TAC được đánh giá là đạt mục tiêu khi nằm trong khoảng 5,0 - 8,0 ng/mL theo khuyến cáo của Hội Ghép tạng Việt Nam [3].

* *Xử lý số liệu*: Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định của Bệnh viện Quân y 103. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

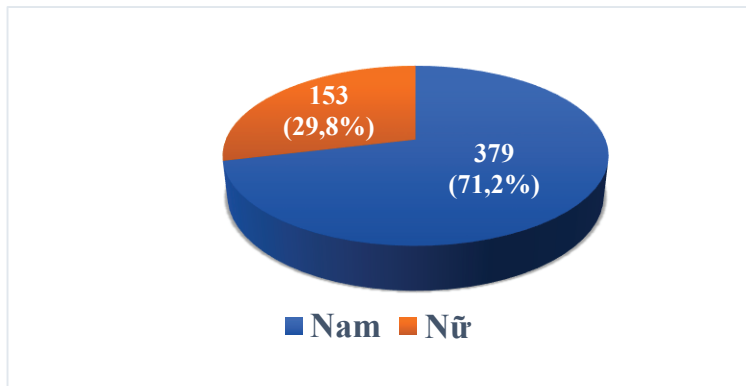
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Phân bố BN theo tuổi.

Nhóm tuổi	Số lượng BN (n)	Tỷ lệ (%)
< 30 tuổi	66	12,4
30 - < 40 tuổi	208	39,1
40 - < 50 tuổi	174	32,7
50 - < 60 tuổi	52	9,8
≥ 60 tuổi	32	6,0
$\bar{X} \pm SD$	40,79 $\pm$ 10,25	

BN ghép thận có tuổi trung bình là 40,79, phân bố theo nhóm tuổi không đồng đều, cao nhất ở nhóm tuổi 30 - 40 (39,1%), lứa tuổi > 60 chiếm tỷ lệ thấp nhất (6,0%).



Biểu đồ 1. Tỷ lệ nam, nữ thuộc nhóm nghiên cứu.

BN trong nghiên cứu chủ yếu là nam giới (71,2%), cao hơn gấp 2 lần so với nữ giới (29,8%).

Bảng 2. Phân bố BN theo BMI.

Nhóm BMI (kg/m ²)	Số lượng BN (n)	Tỷ lệ (%)
< 18,5	169	31,7
18,5 - 24,9	308	57,9
25 - 29,9	52	9,8
≥ 30	3	0,6
$\bar{X} \pm SD$	20,35 ± 3,47	

BMI trung bình của BN là 20,35 ± 3,47. Phần lớn BN có BMI bình thường (57,9%), tỷ lệ thừa cân và béo phì thấp, lần lượt là 9,8% và 0,6%.

Bảng 3. Phân bố BN theo khoảng thời gian sau ghép.

Thời gian sau ghép (năm)	Số lượng BN (n)	Tỷ lệ (%)
< 5	374	70,3
5 - 10	130	24,4
> 10	28	5,3
$\bar{X} \pm SD$	4,57 ± 2,60	

Thời gian sau ghép trung bình là 4,57 ± 2,60 năm. Đa số BN ghép thận < 5 năm (70,3%).

2. Đặc điểm nồng độ C_0 của TAC

Bảng 4. Đặc điểm nồng độ C_0 của TAC.

Chỉ số	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	Số lượng n (%)
Nồng độ C_0 trung vị (ng/mL)	5,68 (5,00 - 6,23)	—
Nồng độ C_0 thấp nhất (ng/mL)	2,84	—
Nồng độ C_0 cao nhất (ng/mL)	17,99	—
Nồng độ C_0 đạt khuyến cáo, n (%)	—	392 (73,68)
Nồng độ C_0 cao hơn khuyến cáo, n (%)	—	7 (1,32)
Nồng độ C_0 thấp hơn khuyến cáo, n (%)	—	133 (25,00)

Nồng độ C_0 của TAC trung vị là 5,68, có sự dao động nhiều từ 2,84 - 17,99 ng/mL. 392 BN có nồng độ C_0 của TAC trong máu đạt khuyến cáo (73,68%).

3. Mối liên quan giữa nồng độ C_0 của TAC với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.

Bảng 5. So sánh đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm đạt và không đạt nồng độ C_0 của TAC.

Đặc điểm	C_0 đạt (n = 392)	C_0 không đạt (n = 140)	p
Tuổi (năm)	40,70 ± 10,90	42,59 ± 9,37	0,068
Giới tính (% nam)	71,17	71,43	1,000
BMI (kg/m ²)	20,27 ± 3,48	20,59 ± 3,45	0,348
Creatinine (μmol/L)	102,84 (88,88 - 120,02)	102,64 (88,44 - 117,61)	0,890
Thời gian ghép (năm)	4,45 ± 2,66	5,91 ± 3,34	< 0,001

So sánh đặc điểm giữa hai nhóm cho thấy thời gian ghép ở nhóm không đạt nồng độ C_0 dài hơn so với nhóm đạt (5,91 ± 3,34 năm so với nhóm đạt là 4,45 ± 2,66 năm). Tuổi trung bình ở nhóm không đạt C_0 cao hơn (42,59 ± 9,37 tuổi so với 40,70 ± 10,90 tuổi). Tỷ lệ giới tính nam, BMI và creatinine máu có phân bố tương tự giữa hai nhóm.

Bảng 6. Phân tích hồi quy logistic các yếu tố liên quan đến không đạt nồng độ C_0 của TAC.

Yếu tố	OR	95%CI	p
Tuổi	1,009	0,989 - 1,029	0,375
Nam giới	0,921	0,573 - 1,481	0,735
BMI (kg/m^2)	1,029	0,972 - 1,089	0,333
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	1,003	0,997 - 1,009	0,367
Thời gian sau ghép	1,167	1,089 - 1,250	< 0,001

Thời gian sau ghép (OR = 1,167; 95%CI: 1,089 - 1,250; $p < 0,001$) là yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê với bất thường nồng độ C_0 của TAC. Các yếu tố tuổi, giới tính nam, BMI và creatinine không chứng minh được mối liên quan trong nghiên cứu này ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 532 BN sau ghép thận > 1 năm đã được theo dõi và xét nghiệm định kỳ theo phác đồ. Độ tuổi trung bình của nhóm BN trong nghiên cứu là $40,79 \pm 10,25$, trong đó, nam giới chiếm 71,2% cao hơn đáng kể so với nữ giới (29,8%). Kết quả này tương tự kết quả trong nghiên cứu của Hồ Trung Hiếu (2022) khi nghiên cứu các yếu tố nguy cơ nhiễm trùng ở 81 BN sau ghép thận cho thấy tuổi trung bình là 40,9, tỷ lệ nam giới là 76,5% [4]. Các BN tham gia nghiên cứu đều có thời gian sau ghép > 1 năm, thời gian sau ghép trung bình là $4,57 \pm 2,60$, hầu hết

các BN đều có thời gian sau ghép từ 1 - 5 năm (70,3%).

2. Đặc điểm nồng độ C_0 của TAC

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 73,68% BN có nồng độ C_0 nằm trong khoảng khuyến cáo. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Lenain và CS (2021), trong đó, nhóm tác giả nhận thấy BN trong giai đoạn ổn định sau ghép thường duy trì được nồng độ C_0 trong khoảng điều trị [5]. Sự ổn định này có thể được lý giải bởi nhiều yếu tố được động học và lâm sàng. Theo thời gian sau ghép, độ thanh thải TAC giảm dần, chức năng gan thận ổn định và đáp ứng miễn dịch cũng suy giảm, điều đó có thể giúp duy trì nồng độ C_0 mục tiêu ngay cả khi nhu cầu thuốc giảm dần.

Bên cạnh đó, quần thể nghiên cứu là người Việt Nam - thuộc nhóm dân số châu Á có tỷ lệ cao mang kiểu gene CYP3A5 non-expresser, dẫn tới chuyển hóa TAC chậm, do đó dễ đạt được nồng độ mục tiêu hơn, ngay cả với mức liều không quá cao [6]. Ngoài ra, việc theo dõi sát sao nồng độ thuốc định kỳ và cá thể hóa liều điều trị tại trung tâm ghép thận cũng là yếu tố quan trọng giúp đa số BN duy trì nồng độ C_0 trong ngưỡng khuyến cáo, hạn chế được cả nguy cơ thải ghép lẫn độc tính của TAC.

3. Mối liên quan giữa các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng với nồng độ C_0 của TAC

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt có ý nghĩa ở tuổi, giới tính, BMI và creatinine giữa hai nhóm có nồng độ C_0 đạt và không đạt ($p > 0,05$). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Han và CS (2012) cho thấy BMI không phải là yếu tố quyết định đến sự biến động nồng độ C_0 của TAC ở BN sau ghép thận [7]. Đáng chú ý, thời gian sau ghép trung bình ở nhóm không đạt C_0 dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đạt ($5,91 \pm 3,34$ so với $4,45 \pm 2,66$ năm, $p < 0,001$). Điều này cho thấy thời gian sau ghép có thể là yếu tố ảnh hưởng quan trọng đến sự biến động của nồng độ thuốc.

Phân tích hồi quy logistic cho thấy thời gian sau ghép là yếu tố liên quan độc lập đến bất thường nồng độ C_0 của TAC, với $OR = 1,167$ (95%CI: 1,089 - 1,250; $p < 0,001$). Kết quả này cho thấy thời gian sau ghép càng dài thì khả năng gặp bất thường trong nồng độ C_0 của TAC càng tăng, kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Ruth và CS (2013), cho thấy sự biến động nồng độ C_0 của TAC gia tăng theo thời gian [8]. Điều này có thể được lý giải bởi một số cơ chế sau: Thứ nhất, khi thời gian sau ghép kéo dài, chức năng thận của người bệnh thường có xu hướng thay đổi dần, ảnh hưởng đến dược động học và độ thanh thải TAC; thứ hai, một số nghiên cứu đã cho thấy không tuân thủ điều trị của người bệnh có thể làm tăng khả năng biến thiên nồng độ, việc tuân thủ thuốc có thể giảm dần theo thời gian [9, 10]; thứ ba, BN ghép lâu năm thường kèm thêm bệnh lý mạn tính đòi hỏi phối hợp nhiều thuốc, có thể tăng nguy cơ tương tác thuốc, làm phức tạp việc duy trì ổn định nồng độ C_0 của TAC.

Kết quả nghiên cứu trên ở nhóm BN ghép thận > 1 năm cho thấy cần xây dựng chiến lược theo dõi và điều chỉnh liều TAC phù hợp, cá thể hóa với từng BN. Một số gợi ý có thể bao gồm theo

dồi nồng độ C_0 định kỳ với tần suất phù hợp (xét nghiệm nồng độ C_0 của TAC định kỳ, đặc biệt khi có thay đổi chức năng thận hoặc thay đổi thuốc phối hợp); tư vấn và can thiệp để tăng cường tuân thủ (áp dụng các chương trình giáo dục BN, sử dụng nhắc nhở điện tử hoặc quản lý thuốc để giảm bớt liều, vốn thường gặp ở BN sau ghép lâu năm); cá thể hóa điều chỉnh liều TAC (cân nhắc sử dụng các công cụ dự đoán nồng độ, xét nghiệm gen CYP3A5 xác định liều khởi đầu, theo dõi đồng thời chức năng thận và miễn dịch để tối ưu liều).

KẾT LUẬN

Tỷ lệ BN ghép thận > 1 năm đạt được nồng độ C_0 của TAC trong khoảng khuyến cáo cao là 73,68% (392/532 BN). Thời gian sau ghép dài là yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê đến bất thường nồng độ C_0 của TAC (OR = 1,167, $p < 0,001$). Cần xây dựng chiến lược theo dõi và điều chỉnh liều TAC phù hợp, cá thể hoá với từng BN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mohataz ME, Schladt DP, Guan W, Wu B, Van Setten J, Keating BJ, et al. Tacrolimus troughs and genetic determinants of metabolism in kidney transplant recipients: A comparison of

four ancestry groups. *American Journal of Transplantation*. 2019; 19(10):2795-2804.

2. Campagne O, Mager DE, Tornatore KM, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in transplant recipients: What did we learn about sources of interindividual variabilities? *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2019; 59(3):309-325.

3. Hội ghép tạng Việt Nam. Hướng dẫn ghép thận Việt Nam. Nhà xuất bản Y học. Hà Nội. 2017.

4. Ho Trung Hieu, Bui Tien Sy. Risk factors for polyomavirus, cytomegalovirus, and viruria co-infection for follow-up of renal transplant patients. *Annals of Transplantation*. 2022; 27: e937771.

5. Mager DE, Campagne O, Tornatore KM, et al. Impact of tacrolimus daily dose limitation in renal transplant recipients expressing CYP3A5: A retrospective study. *Journal of Personalized Medicine*. 2021; 11(11):1002.

6. Kim JH, Han N, et al. Model based development of tacrolimus dosing algorithm considering CYP3A5 genotypes and mycophenolate mofetil drug interaction in stable kidney transplant recipients. *Scientific Reports*. 2019; 9(1):11740.

7. Han SS, Kim DH, Lee SM, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus according to body composition in recipients of kidney transplants. *Kidney Research And Clinical Practice*. 2012 Jun 26; 31(3):157-162.
8. Sapir-Pichhadze R, Wang Y, Famure O, Li Y, Kim SJ. Time-dependent variability in tacrolimus trough blood levels is a risk factor for late kidney transplant failure. *Kidney International*. 2014; 85(5):1404-1411.
9. Đàm Thị Thu Hằng và CS. Đánh giá mối liên quan giữa tuân thủ dùng thuốc và biến thiên nồng độ đáy tacrolimus trên bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023.
10. Gandolfini I, Palmisano A, Fiaccadori E, et al. Detecting, preventing and treating non-adherence to immunosuppression after kidney transplantation. *Clinical Kidney Journal*. 2022 Jan 14; 15(7):1253-1274.