

MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỰ BIẾN THIÊN
NỒNG ĐỘ TACROLIMUS TRÊN NGƯỜI BỆNH GHEP THẬN
TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT ĐỨC

Chu Thị Kim Phương¹, Nguyễn Thị Cúc²

Nguyễn Thế Cường^{1}, Nguyễn Thanh Hiền¹, Vũ Đình Hòa²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tích đặc điểm sử dụng, biến thiên nồng độ và một số yếu tố ảnh hưởng đến sự biến thiên nồng độ Tacrolimus (TAC) trong một năm đầu sau ghép thận. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả hồ sơ bệnh án của bệnh nhân (BN) ghép thận tại Khoa Thận lọc máu, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, từ ngày 01/01/2019 đến 30/6/2023. **Kết quả:** Phân tích 274 hồ sơ bệnh án của 274 BN sau ghép thận điều trị ngoại trú. Liều dùng, nồng độ đáy (C_0) và biến thiên trong cùng cá thể (IPV) về C_0 TAC giảm dần theo thời gian. Phân tích hồi quy logistic, các yếu tố chính ảnh hưởng đến IPV cao ($CV > 30\%$) gồm dùng đồng thời gián đoạn thuốc chống nấm nhóm azol ($OR = 16,51$; $p < 0,001$) và diltiazem ($OR = 2,92$; $p = 0,002$) so với sử dụng liên tục hoặc không sử dụng trong tháng đầu; hematocrit ($OR = 0,86$; $p = 0,001$) và C_0/D ($OR = 1,41$; $p < 0,001$) sau ghép 2 - 6 tháng; chuyển đổi dạng thuốc TAC 2 lần/ngày và 1 lần/ngày so với không chuyển đổi (6 - 12 tháng; $OR = 1,17$; $p = 0,004$). **Kết luận:** Biến thiên C_0 TAC trong cùng cá thể giảm dần theo thời gian sau ghép thận. Một số yếu tố làm IPV cao gồm dùng đồng thời không liên tục thuốc chống nấm nhóm azol và thuốc hạ áp nhóm diltiazem; hematocrit và chuyển đổi dạng chế phẩm TAC.

Từ khóa: Sự biến thiên trong cùng cá thể; Nồng độ Tacrolimus; Ghép thận.

¹Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

²Trung tâm DI & ADR Quốc gia, Trường Đại học Dược Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thế Cường (cuongicu@gmail.com)

Ngày nhận bài: 15/8/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 10/9/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50si3.1559>

**FACTORS AFFECTING THE VARIATION
OF TACROLIMUS LEVELS IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS
AT VIET DUC UNIVERSITY HOSPITAL**

Abstract

Objectives: To analyze usage characteristics and Tacrolimus (TAC) trough level variability over time, and to analyze some factors affecting the intra-patient variability in TAC exposure in the first year after kidney transplantation. **Methods:** A retrospective, descriptive study was conducted based on medical records of patients who underwent kidney transplantation and had regular follow-up at the Department of Kidney Diseases and Dialysis, Viet Duc University Hospital, from January 1, 2019 to June 30, 2023. **Results:** 274 medical records of 274 kidney transplant patients were included. Dosage, trough concentrations, and intra-individual variability (IPV) of TAC trough concentrations tended to decrease over time. Logistic regression analysis revealed factors associated with high IPV (CV > 30%) in the first month after transplantation including concomitant use of azole antifungal agents non-continuously vs. continuously use vs. no use (OR = 16.51; $p < 0.001$); concomitant use of diltiazem non-continuously vs continuously use or no use (OR = 2.92; $p = 0.002$); factors during the 2 - 6 month period included hematocrit (OR = 0.86; $p = 0.001$) and mean C_0/D ratio (OR = 1.41; $p < 0.001$); during the 6 - 12-month period, switching between twice-daily and once-daily formulations compared to no switching was associated (OR = 1.17; $p = 0.004$). **Conclusion:** TAC trough levels IPV decrease over time after transplantation. High IPV of TAC levels includes concomitant use of azole antifungal and diltiazem agents non-continuously; hematocrit and switching between twice-daily and once-daily formulations.

Keywords: Intra-patient variability; Tacrolimus trough level; Kidney transplantation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tacrolimus được đưa vào sử dụng từ năm 1993 và hiện nay đang là lựa chọn đầu tay cho phác đồ chống thải ghép sau ghép thận. Là thuốc ức chế miễn dịch có khoảng điều trị hẹp, do đó, giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) được

thực hiện để cá thể hóa liều nhằm đảm bảo hiệu quả điều trị và giảm thiểu tác dụng không mong muốn (TDKMM) của thuốc. Ở hầu hết các trung tâm ghép tạng, TDM TAC được tiến hành dựa trên C_0 do có bằng chứng về mối liên quan với hiệu quả lâm sàng.

Trên thực tế, việc hiệu chỉnh liều TAC nhằm đạt C_0 mục tiêu còn nhiều thách thức do mối liên quan giữa liều và nồng độ không thực sự tuyến tính. Đồng thời, do sự biến thiên về dược động học (PK) giữa các cá thể và trong cùng cá thể theo thời gian có thể dẫn đến nguy cơ thải ghép do nồng độ dưới ngưỡng hoặc gặp TDKMM do nồng độ trên ngưỡng. IPV là thông số đặc trưng cho sự biến thiên nồng độ của TAC trong cùng cá thể khi mức liều dùng không đổi trong một khoảng thời gian. IPV cao liên quan đến thải ghép và rút ngắn thời gian sống của mảnh ghép [7, 8].

Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức là một trong các cơ sở ghép thận lớn của cả nước. Hiện nay, bệnh viện đã có quy trình ghép thận và hướng dẫn hiệu chỉnh liều thông qua TDM dựa trên C_0 . Nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Phân tích kết quả sự biến thiên nồng độ TAC và các yếu tố ảnh hưởng đến sự*

biến thiên nồng độ trong năm đầu sau ghép thận.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 274 hồ sơ bệnh án của 274 BN sau ghép thận điều trị ngoại trú.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Hồ sơ bệnh án (HSBA) của BN ghép thận có sử dụng TAC trong phác đồ dự phòng thải ghép tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, có ngày ghép thận trong khoảng thời gian từ ngày 01/01/2019 đến hết ngày 30/6/2023 và được theo dõi ít nhất 12 tháng sau ghép.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* HSBA của BN: Không tiếp cận được hoặc không đủ dữ liệu cần thiết (liều dùng, nồng độ thuốc); < 18 tuổi; cấy ghép đa cơ quan; ghép thận nhiều lần hoặc cấy ghép lại; HIV dương tính.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu hồi cứu, mô tả.

* *Quy ước trong nghiên cứu:*

Giá trị biến thiên trong cùng cá thể BN về C_0 của TAC (inpatient variability, IPV), được ước tính thông qua hệ số biến thiên (CV%):

$$CV (\%) = \sqrt{\sum_{j=1}^n (X_j - X_{TB})^2 / (N - 1) / X_{TB}} \times 100$$

Trong đó: X_{TB} là giá trị trung bình của C_0 TAC đo được trên BN trong khoảng thời gian theo dõi, X_n là C_0 của TAC thứ n đo được trên BN.

Thời điểm lấy mẫu máu định lượng nồng độ đáy TAC trong máu toàn phần vào buổi sáng trước liều uống TAC đầu tiên trong ngày.

** Chỉ tiêu nghiên cứu:*

Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu: Tuổi, giới tính, chỉ số BMI, nguồn cho thận, can thiệp lọc máu trước ghép, bệnh mắc kèm, nhiễm virus trước ghép. Đặc điểm sử dụng, giám sát nồng độ và biến thiên nồng độ TAC. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ IPV cao (CV > 30%) thông qua mô hình hồi quy logistic.

** Xử lý số liệu:* Dữ liệu được thu thập, lưu trữ và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2016 và R 4.2.2.

3. Đạo đức nghiên cứu

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

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu ghi nhận 274 BN thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ với các đặc điểm chính được tóm tắt trong bảng 1. Đa số là nam giới trẻ tuổi được ghép từ người hiến sống (87,9%).

Bảng 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu.

Chỉ tiêu nghiên cứu	Kết quả (n = 274)
Tuổi (năm), trung vị (tứ phân vị)	37 (30 - 44)
Giá trị nhỏ nhất - lớn nhất	18 - 67
< 20, n (%)	6 (2,2)
20 - 39, n (%)	156 (56,9)
40 - 60, n (%)	104 (38,0)
> 60, n (%)	8 (2,9)
Nam giới, n (%)	192 (70,1)
Chỉ số BMI (kg/m ²), $\bar{X} \pm SD$	20,9 $\pm$ 3,1
Nguồn hiến thận, n (%)	
Người hiến thận sống không cùng huyết thống	193 (70,4)
Người hiến thận sống cùng huyết thống	48 (17,5)
Người hiến thận chết não	33 (12,0)

2. Đặc điểm sử dụng, giám sát và sự biến thiên nồng độ TAC

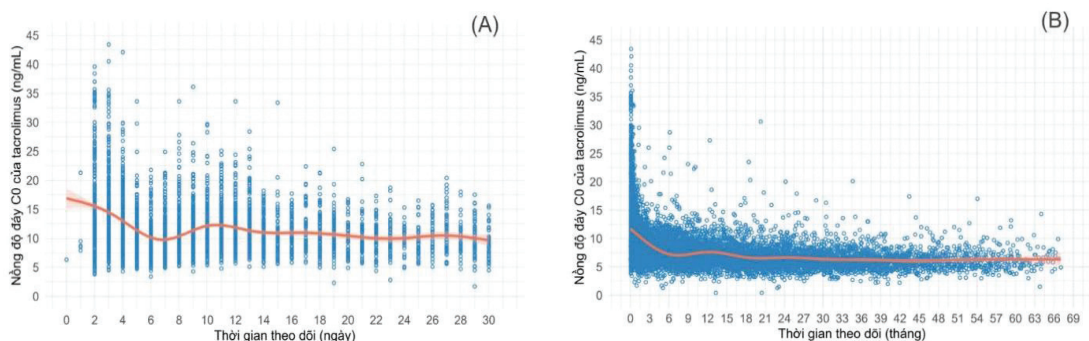
Đặc điểm sử dụng, giám sát và sự biến thiên nồng độ TAC ở từng giai đoạn theo dõi được trình bày tại bảng 2 và diễn biến nồng độ thuốc theo thời gian được biểu diễn tại hình 1.

Bảng 2. Đặc điểm sử dụng, giám sát và sự biến thiên nồng độ TAC.

Thời gian sau ghép	Số BN	Tổng liều 24 giờ	Tần suất định lượng	Nồng độ C_0	IPV, CV% **
Trong tuần đầu	273	0,14 (0,10 - 0,18)	6 (6 - 6)	$12,3 \pm 6,2$	32,5 (22,9 - 46,2) [5,8 - 79,9]
Trong tháng đầu*	274	0,13 (0,08 - 0,17)	10 (9 - 11)	$11,1 \pm 3,6$	22,9 (17,1 - 32,8) [6,0 - 74,5]
2 - 3 tháng**	274	0,10 (0,07 - 0,14)	5 (4 - 6)	$8,9 \pm 2,6$	20,8 (15,1 - 26,7) [0,6 - 75,7]
3 - 6 tháng	273	0,09 (0,06 - 0,12)	4 (3 - 4)	$8,0 \pm 2,1$	16,0 (10,3 - 23,4) [0,7 - 80,4]
6 - 12 tháng	274	0,07 (0,05 - 0,11)	6 (6 - 7)	$7,6 \pm 2,2$	19,8 (14,8 - 25,6) [4,8 - 102,5]
1 - 2 năm	263	0,06 (0,04 - 0,09)	8 (6 - 10)	$6,9 \pm 2,1$	19,3 (14,5 - 27,4) [0,8 - 77,8]
2 - 5 năm	171	0,06 (0,04 - 0,08)	11 (6,5 - 19)	$6,3 \pm 1,8$	19,9 (15,0 - 26,6) [2,3 - 57,3]

(*: Không bao gồm 1 tuần đầu; **: Chỉ gồm những BN có từ 3 kết quả định lượng trong cùng giai đoạn theo dõi).

Trung vị giá trị IPV cũng có xu hướng giảm dần theo thời gian.



Hình 1. Nồng độ TAC trong tháng đầu và toàn bộ thời gian theo dõi sau ghép thận.

Nồng độ đạt cao nhất trong 3 tháng đầu sau ghép và giảm dần đạt mức ổn định từ tháng thứ 6 sau ghép.

3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sự biến thiên nồng độ TAC

Trong phân tích hồi quy logistic, việc dùng đồng thời có gián đoạn thuốc chống nấm nhóm azol và sự chuyển đổi qua lại dạng thuốc TAC dùng 2 lần/ngày và 1 lần/ngày là hai yếu tố ảnh hưởng chính đến nguy cơ xảy ra IPV cao ($CV > 30\%$) (Bảng 3) trong năm đầu sau ghép.

Bảng 3. Các yếu tố ảnh hưởng đến IPV cao ($CV > 30\%$) trong hồi quy logistic.

Yếu tố	Tỷ số OR hiệu chỉnh (95%CI)	p
Trong 1 tháng đầu sau ghép (n = 252)		
Dùng đồng thời có gián đoạn thuốc chống nấm nhóm azol so với sử dụng liên tục/không sử dụng (n = 28)	16,51 (5,08 - 53,64)	< 0,001
Dùng đồng thời có gián đoạn diltiazem so với sử dụng liên tục/không sử dụng (n = 173)	2,92 (1,44 - 5,93)	0,002
Giá trị C ₀ /D trung bình trong 1 tháng đầu	2,62 (2,00 - 3,41)	< 0,001
Trong 2 - 6 tháng sau ghép (n = 226)		
Dùng đồng thời có gián đoạn thuốc chống nấm nhóm azol so với sử dụng liên tục azol/không sử dụng (n = 8)	12,53 (2,66 - 58,94)	0,001
Hematocrit (%) trung bình trong 2 - 6 tháng đầu	0,86 (0,78 - 0,95)	0,001
Giá trị C ₀ /D trung bình trong 2 - 6 tháng đầu	1,41 (1,16 - 1,72)	< 0,001
Trong 6 - 12 tháng sau ghép (n = 204)		
Dùng đồng thời có gián đoạn thuốc chống nấm nhóm azol so với sử dụng liên tục/không sử dụng (n = 7)	10,53 (2,05 - 53,97)	0,006
Thay đổi qua lại giữa dùng 2 lần/ngày và 1 lần/ngày so với không thay đổi (14)	6,50 (1,91 - 22,08)	0,004

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Không có nhiều khác biệt so với các nghiên cứu lâm sàng trên BN ghép thận tại Việt Nam về khía cạnh sinh lý (tuổi, giới tính), nguồn cho ghép. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên thể giới đa số đều cho thấy độ tuổi ghép cao hơn, như nghiên cứu của Kinga Krzyhowska (2018) [1], độ tuổi trung bình là 47 tuổi. Nguồn cho ghép từ chết não trong nghiên cứu chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ (12%).

2. Liệu

Liều khởi đầu đường uống TAC là 0,14 mg/kg/ngày và liều/24 giờ có xu hướng giảm dần theo thời gian. Sự biến thiên lớn về dược động học cùng chức năng thận ghép chưa ổn định, do đó cần tiến hành dò liều trong giai đoạn đầu điều trị. Điều này cũng được ghi nhận ở các nghiên cứu tương tự trong nước, đồng thời phù hợp với khuyến cáo giảm liều thuốc kháng calcineurin trên BN sau ghép đã ổn định [2, 3].

3. Nồng độ đáy

Có xu hướng giảm dần theo thời gian, cùng với liều giảm dần, cùng sự phục hồi của chức năng thận ghép cũng góp phần tăng đáng kể độ thanh thải dẫn đến nồng độ thuốc giảm.

4. Trung vị giá trị IPV

Có xu hướng giảm dần theo thời gian. Tuy nhiên, có sự tăng nhẹ ở giai đoạn 6 - 12 tháng. Giá trị IPV giữa các cá thể dao động lớn, từ 0,6 - 102,5%. Borra và CS nghiên cứu trên 297 BN người lớn ghép thận cho thấy nhóm BN có IPV cao thì nguy cơ thải ghép cao hơn rõ rệt (70,6%) so với BN IPV thấp (29,4%) [4].

5. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự biến thiên trong cùng cá thể về C_0 TAC

Trong phân tích hồi quy logistic, dùng đồng thời có gián đoạn thuốc chống nấm azol làm tăng nguy cơ IPV cao ($> 30\%$) ở cả 3 giai đoạn khảo sát, trong khi dùng đồng thời có gián đoạn diltiazem được quan sát chỉ làm tăng nguy cơ IPV $> 30\%$ trong tháng đầu (OR: 2,92 và 95%CI: 1,44 - 5,93). Tương tác thuốc giữa TAC với 2 nhóm thuốc này đã được ghi nhận ảnh hưởng đến C_0 TAC trong y văn dẫn đến làm tăng đáng kể giá trị IPV.

Hematocrit có ảnh hưởng đến nguy cơ IPV $> 30\%$ ở giai đoạn 2 - 6 tháng sau ghép trong mô hình hồi quy logistic, khi hematocrit tăng 1% làm giảm 14% nguy cơ IPV cao $> 30\%$. Điều này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Kim và CS (2021) ở giai đoạn 6 - 12 tháng sau ghép [5]. TAC có tỷ lệ liên kết

với nồng độ TAC rất cao ($> 95\%$) và là yếu tố chính giải thích cho sự dao động nồng độ TAC ở cả người lớn và trẻ em [6].

Sự chuyển đổi giữa dạng thuốc TAC dùng 2 lần/ngày và 1 lần/ngày được ghi nhận làm tăng nguy cơ IPV cao ($> 30\%$) ở giai đoạn 6 - 12 tháng sau ghép 6,5 lần ($p = 0,004$) so với không chuyển đổi. Tùy nghiên cứu, việc chuyển đổi có thể làm giảm 3,2% ($p = 0,012$) IPV AUC₀₋₂₄ [7], hoặc IPV không giảm sau khi chuyển từ IR-TAC sang ER-TAC hoặc LifeCyclePharma-TAC [8]. Hầu hết các nghiên cứu trên đều tiến hành trên quần thể người da trắng, với $> 80\%$ không biểu hiện kiểu gene CYP3A5*3*3, trong khi nghiên cứu của chúng tôi thực hiện tại Việt Nam, tỷ lệ mang gene biểu hiện enzyme CYP3A5*1/*1 và CYP3A5*1/*3 lên tới 50% [6]. Ngoài ra, đích nồng độ TAC cần đạt trong thời gian đầu (đặc biệt là trong 1 năm đầu sau ghép) thay đổi theo xu hướng giảm dần dẫn đến dao động IPV. Bên cạnh đó, việc chuyển đổi dạng thuốc TAC có thể dẫn đến người bệnh không thực hiện tốt tuân thủ thuốc (phác đồ thuốc thường gồm 3 thuốc là Steroid, TAC và mycophenolat/mTORi). Một số trường hợp có thể chưa ổn định về PK TAC, cần điều chỉnh tìm liều thích hợp.

Tuổi cũng là đặc điểm được ghi nhận có tương quan với IPV.

KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy sự dao động lớn giữa các cá thể và trong cùng cá thể về nồng độ đáy TAC. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự dao động trong cùng cá thể về nồng độ đáy TAC bao gồm tuổi, hematocrit, giá trị C₀/D trung bình, có sự chuyển đổi giữa dạng thuốc TAC dùng 2 lần/ngày và 1 lần/ngày so với không chuyển đổi, dùng đồng thời có gián đoạn thuốc chống nấm nhóm azol hoặc diltiazem. Kết quả thu được góp phần hướng tới tối ưu sử dụng thuốc cho BN ghép thận tại Việt Nam nói chung và Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức nói riêng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Krzyżowska K, Kolonko A, et al. Which kidney transplant recipients can benefit from the initial tacrolimus dose reduction?. *Biomed Res Int*. 2018;4573452.
2. Kiney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9(3):S1-S155.

3. Hội Ghép tạng Việt Nam. Hướng dẫn Ghép thận Việt Nam. Nhà xuất bản Y học. 2017.
4. Borra LC, Roodnat JJ, et al. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(8):2757-2763.
5. Kim Eun Jin, Kim Soo Jin, et al. Clinical significance of tacrolimus intra-patient variability on kidney transplant outcomes according to pre-transplant immunological risk. *Scientific Reports*. 2021; 11(1):12114.
6. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43(10):623-653.
7. Stiffert F, Stolk LM, et al. Lower variability in 24-hour exposure during once-daily compared to twice-daily tacrolimus formulation in kidney transplantation. *Transplantation*. 2014; 97(7):775-780.
8. Bunthof KLW, Al-Hassany L, et al. A randomized crossover study comparing different tacrolimus formulations to reduce inpatient variability in tacrolimus exposure in kidney transplant recipients. *Clin Transl Sci*. 2022; 15(4):930-941