

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM BIẾN THIÊN NỒNG ĐỘ CỦA
THUỐC TACROLIMUS Ở BỆNH NHÂN SAU GHÉP THẬN

Nguyễn Văn Cường¹, Nguyễn Việt Khoa¹

Nguyễn Huy Hoàng¹, Trương Quý Kiên^{1*}

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ, sự biến thiên nồng độ của thuốc Tacrolimus (TAC) và phân tích mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân (BN) sau ghép thận từ tháng thứ 7 - 12. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, tiến cứu, mô tả cắt ngang trên 108 BN sau ghép thận được tính hệ số biến thiên nồng độ TAC dựa trên định lượng nồng độ đáy (C_0) của thuốc TAC ở các thời điểm từ tháng thứ 7 - 12 sau ghép. Hệ số biến thiên từng cá thể (intra-patient variability - IPV) về nồng độ TAC của người bệnh dựa trên nguyên tắc tứ phân vị. **Kết quả:** IPV trung vị của nhóm nghiên cứu giai đoạn tháng thứ 7 - 12 là 19,0%, thấp nhất là 6,84% và cao nhất là 57,84%. Tỷ lệ BN có IPV cao chiếm 13,9%. IPV liên quan không có ý nghĩa với tuổi, giới tính, mức lọc cầu thận (eGFR), liều Mycophenolate Mofetil (MMF), nồng độ Hemoglobin và protein niệu xuất hiện sau ghép, với $p > 0,05$. IPV liên quan có ý nghĩa với nồng độ đáy TAC ở các thời điểm tháng thứ 8, 9, 10 ($p < 0,05$). **Kết luận:** IPV của nhóm nghiên cứu giai đoạn 6 tháng (tháng 7 - 12) dao động nhiều và liên quan có ý nghĩa với nồng độ đáy ở thời điểm tháng thứ 8, 9, 10.

Từ khóa: Tacrolimus; Hệ số biến thiên từng cá thể; Ghép thận.

SOME CHARACTERISTICS OF INTRA-PATIENT VARIABILITY OF
TACROLIMUS CONCENTRATIONS POST-KIDNEY TRANSPLANTATION

Abstract

Objectives: To investigate Tacrolimus's (TAC) concentration and intra-patient variability of Tacrolimus concentrations and analyze its relationship with some clinical

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

*Tác giả liên hệ: Trương Quý Kiên (Drquykiemtruong@gmail.com)

Ngày nhận bài: 20/8/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 10/9/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50si3.1644>

and subclinical characteristics in patients after kidney transplantation from the 7th to the 12th month. **Methods:** A retrospective, prospective, cross-sectional descriptive study was conducted on 108 patients who were evaluated for the coefficient of variation of TAC concentration based on the quantification of TAC trough concentrations at the 7th to the 12th month post-kidney transplantation. The distribution of drug concentration variation was based on the quartile principle. **Results:** The median IPV of the study group from 7th to 12th month was 19.0%, with a minimum of 6.84% and a maximum of 57.84%. The proportion of patients with high IPV was 13.9%. IPV was not significantly associated with age, sex, eGFR, MMF dose, hemoglobin concentration, and post-transplant proteinuria, with $p > 0.05$. IPV was associated considerably with TAC trough concentrations at months 8, 9, and 10; $p < 0.05$. IPV was significantly related to TAC trough concentrations at months 8, 9, and 10; $p < 0.05$. **Conclusion:** The IPV of the study group during the 6 months (7th to 12th) fluctuated significantly and was significantly related to trough concentrations at months 8, 9, and 10.

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

ĐẶT VẤN ĐỀ

Các thuốc thuộc nhóm ức chế Calcineurin (CNI) là một trong các nhóm thuốc ức chế miễn dịch (UCMD). So với Cyclosporin (CsA), TAC (FK-506) liều thấp kết hợp với thuốc kháng chuyển hóa Mycophenolat và Corticoid được cho là tạo ra kết quả tốt hơn sau ghép thận. Do TAC có khoảng điều trị hẹp và thay đổi lớn về dược động học (PK) giữa các cá thể và trong từng cá thể nên việc giám sát điều trị thuốc (TDM) được thực hiện thường xuyên để cá thể hóa liều TAC với mục tiêu duy trì hiệu quả và giảm thiểu tác dụng

không mong muốn [1]. Sự biến thiên nồng độ TAC trong cơ thể BN khi dùng cùng một liều thuốc là vấn đề rất được quan tâm trong thời gian gần đây. Đặc biệt, sự biến thiên nồng độ TAC cao có thể làm giảm chức năng thận ghép, gây thải ghép cấp, xơ hoá mô kẽ và teo ống thận... dẫn đến giảm sống còn tạng ghép lâu dài [2].

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về sự biến thiên nồng độ của TAC. Tại Việt Nam, nghiên cứu về nồng độ TAC chưa nhiều và chưa có nghiên cứu nào về nồng độ TAC từ tháng thứ 7 trở đi, khi BN sau ghép đã được ổn định tương

đôi về phác đồ UCMD và đã kết thúc đợt điều trị dự phòng nhiễm trùng của 6 tháng đầu tiên. Để có thêm dữ liệu nghiên cứu về vấn đề này từ các trung tâm khác nhau, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Khảo sát nồng độ, sự biến thiên nồng độ của thuốc TAC và phân tích mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở BN sau ghép thận từ tháng thứ 7 - 12.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 108 BN sau ghép thận được theo dõi định kỳ tại Bệnh viện Quân y 103 (BVQY 103) có 56 BN và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (BVTWQĐ 108) có 52 BN.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN thuộc mọi độ tuổi, cả hai giới được ghép thận và theo dõi định kỳ sau ghép ≥ 12 tháng tại BVQY 103 (56 BN) và BVTWQĐ 108 (52 BN); sử dụng phác đồ thuốc UCMD có TAC với dạng bào chế dùng 2 lần/ngày (khoảng cách giữa 2 lần uống thuốc là 12 giờ); được định lượng nồng độ đáy thuốc TAC (± 15 phút so với thời điểm uống liều tiếp theo vào buổi sáng), mỗi tháng 1 lần, bằng cùng một kỹ thuật xét nghiệm; BN tình nguyện tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN chuyển đi đơn vị khác theo dõi, không đủ thời gian nghiên cứu; BN không tuân thủ điều trị như quên uống thuốc, uống thuốc không đúng giờ, tự điều chỉnh liều thuốc; BN có tình trạng nhiễm trùng cấp tính, xơ gan; BN được chuyển đổi sang phác đồ điều trị không có TAC hoặc phác đồ dùng TAC tác dụng chậm kéo dài trong quá trình theo dõi (sẽ bị loại tại thời điểm chuyển phác đồ tương ứng).

* *Thời gian và địa điểm nghiên cứu:* Từ tháng 4/2023 - 6/2024. Nghiên cứu tiến cứu 74 BN (được ghép thận từ ngày 01/10/2022 - 01/4/2023 là tháng thứ 7 sau ghép), nghiên cứu hồi cứu 34 BN (được ghép thận trước ngày 01/10/2022) tại Trung tâm Ghép tạng, BVQY 103; Khoa Thận - Lọc máu, BVTWQĐ 108.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Phương pháp chọn mẫu:* Cỡ mẫu thuận tiện.

* *Thu thập số liệu:* Lập bệnh án nghiên cứu theo mẫu bệnh án đã thiết kế. Đối chiếu tiêu chuẩn thu nhận và loại trừ để tuyển chọn BN vào nghiên cứu. Thu thập số liệu từ bệnh án lưu trữ

tại Khoa Thận - Lọc máu, BVTWQĐ 108 và Trung tâm Ghép tạng, BVQY 103. Các chỉ số thu thập theo bệnh án nghiên cứu đã thống nhất. Các thông số nghiên cứu được thu thập và nhập hồ sơ trực tuyến, việc phân tích dữ liệu được tiến hành độc lập do một nhóm chuyên gia độc lập thực hiện có giám sát.

* *Kỹ thuật định lượng nồng độ TAC:* Tại BVTWQĐ 108 và BVQY 103, xét nghiệm định lượng nồng độ TAC được thực hiện tại Khoa Sinh hoá với tên đầy

đủ là xét nghiệm ARCHITECT TAC. Về máy, dựa trên hệ thống ARCHITECT iSystem, thương hiệu của Abbott (Mỹ) theo quy trình chuẩn đã được thống nhất.

* *Công thức và tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:* eGFR ước tính theo công thức CKD-epi 2009; phân loại giai đoạn bệnh thận mạn tính theo KDIGO 2024; chẩn đoán và phân loại tăng huyết áp theo Hội Tim mạch châu Âu (2018); phân loại mức độ thiếu máu theo Tổ chức Y tế Thế giới (2011).

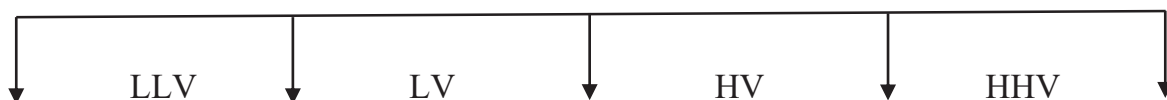
* *Công thức tính sự biến thiên nồng độ thuốc trong nghiên cứu:* Hệ số biến thiên của từng cá thể CV (Coefficient of variation) hay IPV (intra-patient variability) hay IIV (intra individual variability), được tính theo công thức [3].

$$IPV = (SD: X) \times 100 (\%)$$

Trong đó, SD: Độ lệch chuẩn $SD = \sqrt{S^2}$; $\bar{X}$: Giá trị trung bình mẫu của nồng độ TAC.

Tiến hành phân nhóm theo mức độ biến thiên nồng độ thuốc dựa vào kết quả thu được, nguyên tắc phân nhóm theo tứ phân vị như sau:

Tứ phân vị thứ nhất	Trung vị	Tứ phân vị thứ 3
(Q1)	(Q2)	(Q3)



Dựa trên một số kết quả nghiên cứu trước đây, chúng tôi thực hiện phân chia mức IPV trong nghiên cứu này ở ba khoảng: Thấp, trung bình và cao. Thấp là khi IPV dưới ngưỡng của tứ phân vị thứ nhất, trung bình là khi IPV trong khoảng từ tứ phân vị thứ nhất đến tứ phân vị thứ 3, cao là khi IPV có giá trị lớn hơn tứ phân vị thứ 3 [3].

* *Xử lý số liệu*: Số liệu được xử lý theo phần mềm SPSS 22.0 và STATA 17. Thống kê mô tả được biểu diễn dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn, giá trị lớn nhất, giá trị nhỏ nhất, tỷ lệ phần trăm. So sánh sự khác biệt về giá trị trung bình của các mẫu bằng sử dụng test T-student với các biến đạt phân bố chuẩn. So sánh sự khác biệt về tỷ lệ của các mẫu sử dụng test χ^2 . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y học của BVQY 103 trước khi triển khai nghiên cứu theo Quyết định số 192/CNChT-HĐĐĐ ngày 15/6/2023. Số liệu nghiên cứu được BVQY 103 và BVTWQĐ 108 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột về lợi ích trong nghiên cứu.

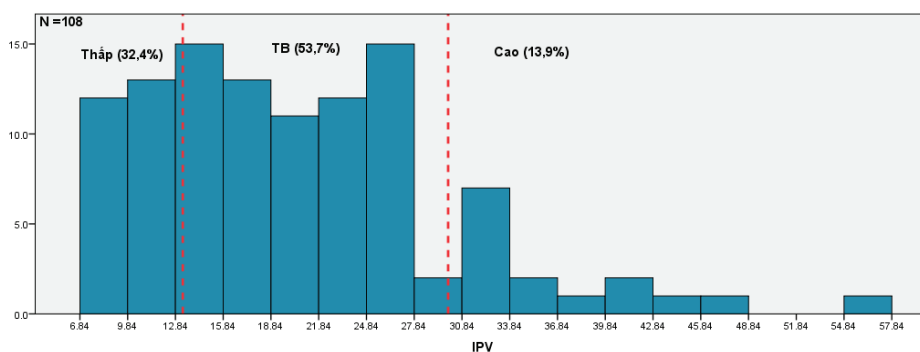
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm biến thiên nồng độ TAC

Bảng 1. Thời gian duy trì C_0 trong ngưỡng sau ghép giai đoạn tháng thứ 7 - 12.

Thời điểm sau ghép	TTR trung vị	TTR = 0 n (%)	0 < TTR < 50 n (%)	TTR $\geq$ 50 n (%)
T7 - T12	50 (16,67 - 50)	11 (10,2)	42 (38,9)	55 (50,9)

TTR (Time in target range) trung vị là 50% và có đến 10,2% BN không có thời điểm nào đạt đích C_0 , tỷ lệ BN đạt TTR $\geq$ 50% thấp (50,9%).



Biểu đồ 1. IPV nồng độ TAC giai đoạn 7 - 12 tháng.

IPV trung vị là 19,0%, thấp nhất là 6,84% và cao nhất là 57,84%. Tỷ lệ BN có IPV cao chiếm 13,9%.

2. Mối liên quan giữa IPV nồng độ TAC với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 2. Mối liên quan giữa IPV với sự biến đổi một số yếu tố.

Đặc điểm		Thấp, n (%) (n = 35)	TB, n (%) (n = 58)	Cao, n (%) (n = 15)	P
Biến đổi eGFR	Giảm	17 (48,6)	25 (43,1)	9 (60,0)	0,50
	Tăng	18 (51,4)	33 (56,9)	6 (40,0)	
Biến đổi HST	Giảm	11 (31,4)	21 (36,2)	4 (26,7)	0,82
	Tăng	24 (68,6)	37 (63,8)	11 (73,3)	
Biến đổi chỉ số bạch cầu	Giảm	12 (34,3)	25 (43,1)	4 (26,7)	0,61
	Tăng	23 (65,7)	33 (56,9)	11 (73,3)	
Biến đổi tế bào lympho	Giảm	14 (40,0)	23 (39,7)	3 (20,0)	0,53
	Tăng	21 (60,0)	35 (59,3)	12 (80,0)	

(TB: Trung bình; HST: Huyết sắc tố)

IPV liên quan không có ý nghĩa với sự biến đổi của eGFR, biến đổi của lượng Hb, số lượng tế bào bạch cầu và tế bào lympho.

Bảng 3. Mối liên quan giữa IPV với nồng độ TAC theo thời gian.

Nồng độ TAC theo thời gian (ng/mL)		IPV thấp, n (%) (n = 35)	IPV TB, n (%) (n = 58)	IPV cao, n (%) (n = 15)	P
TAC-7	≤ 5	4 (11,4)	5 (8,6)	0 (0,0)	0,089
	5 - 7	14 (40,0)	16 (27,6)	6 (40,0)	
	> 7	17 (48,6)	37 (53,8)	9 (60,0)	
TAC-8	≤ 5	2 (5,7)	2 (3,4)	0 (0,0)	0,021
	5 - 7	12 (34,3)	22 (37,9)	2 (13,3)	
	> 7	21 (60,0)	27 (59,7)	7 (86,7)	
TAC-9	≤ 5	1 (2,9)	7 (12,1)	0 (0,0)	< 0,001
	5 - 7	19 (54,3)	21 (36,2)	0 (0,0)	
	> 7	15 (42,9)	26 (44,8)	9 (60,0)	
	Missing	0 (0,0)	4 (6,9)	6 (40,0)	

CHÀO MỪNG HỘI NGHỊ KHOA HỌC GHÉP TẠNG TOÀN QUỐC LẦN THỨ X

Nồng độ TAC theo thời gian (ng/mL)		IPV thấp, n (%) (n = 35)	IPV TB, n (%) (n = 58)	IPV cao, n (%) (n = 15)	p
TAC-10	≤ 5	4 (11,4)	10 (17,3)	4 (26,7)	< 0,001
	5 - 7	20 (57,1)	22 (37,9)	2 (13,3)	
	> 7	11 (31,4)	26 (44,8)	9 (60)	
TAC-11	≤ 5	6 (17,1)	13 (22,4)	3 (20,0)	0,061
	5 - 7	20 (57,2)	20 (34,5)	5 (33,4)	
	> 7	9 (25,7)	25 (43,1)	7 (46,6)	
TAC-12	≤ 5	3 (8,6)	10 (17,2)	2 (13,3)	0,64
	5 - 7	17 (48,6)	22 (37,9)	4 (26,7)	
	> 7	15 (42,9)	27 (44,8)	9 (60,0)	

(TB: Trung bình)

IPV liên quan có ý nghĩa với các phân mức nồng độ TAC ở các tháng thứ 8, 9, 10. Ở các tháng 7, 11, 12 chúng tôi không thấy sự khác biệt có ý nghĩa. Khi phân tích mối liên quan IPV với tuổi, giới tính, BMI, liều MMF của BN ghép, chúng tôi nhận thấy sự liên quan không có ý nghĩa, $p > 0,05$.

BÀN LUẬN

Theo khuyến cáo của các hiệp hội ghép tạng trên thế giới TAC được khởi đầu với 0,1 mg/kg/ngày ở BN ghép thận có sử dụng MMF và IL2-RA. Về nồng độ đáy của TAC, BN có nồng độ C_0 - TAC đạt ngưỡng có xu hướng ổn định hơn ở các tháng 10 - 12. Về biến thiên nồng độ thuốc theo thời gian, trong nghiên cứu này, IPV trung vị giai đoạn 6 tháng từ tháng thứ 7 - 12 là 19,0%, thấp nhất là 6,84% và cao nhất là 57,84%.

Tỷ lệ BN có IPV cao chiếm 13,9%. Kết quả của chúng tôi cũng có phần tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thủy và CS (2019), IPV trung bình của nhóm sau ghép 6 - 12 tháng là 16,03%; thấp nhất là 2,03%; cao nhất là 50,62% [4]. Kết quả này, có phần thấp hơn so với nghiên cứu của Đàm Thị Thu Hằng và CS (2023) tại Bệnh viện Bạch Mai cho thấy IPV trung bình của nhóm tuân thủ điều trị tốt là $33,6 \pm 7,9\%$ và nhóm không tuân thủ là $39,5 \pm 10,2\%$ [5].

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến IPV như sự thay đổi độ thanh thải của TAC, chức năng gan, các thuốc dùng kết hợp, thức ăn, phương pháp định lượng TAC, các yếu tố về gene và tuân thủ điều trị của BN. Ở giai đoạn sớm sau ghép có sự thay đổi lớn về sinh lý với sự hồi phục của chức năng thận, sự thay đổi nồng độ albumin, hematocite (HCT) trong máu. Albumin và HCT có ảnh hưởng đến độ thanh thải TAC, do đó có ảnh hưởng đến C_0 TAC. Cũng trong giai đoạn này, BN được dùng nhiều loại thuốc và liều lượng cũng được điều chỉnh liên tục theo đáp ứng của BN. Có nhiều thuốc được cho là có ảnh hưởng đến dược động học (Pharmacokinetics: PK) của TAC như Corticoid, thuốc chẹn kênh Calci, thuốc kháng virus [6]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Quyên và CS (2022) tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức trên 57 BN cũng cho thấy có sự tăng IPV ở giai đoạn sau 12 tháng (24,14%) so với giai đoạn từ 6 - 12 tháng (23,03%) [7]. Điều này có thể do sự giảm dần trong thái độ tuân thủ điều trị của BN ghép thận. Một số tác giả đã nêu mối quan ngại về sự giảm sút tính tuân thủ điều trị của BN theo thời gian. Tại BVTWQĐ 108 và BVQY 103, BN luôn tuân thủ điều trị và thu thập thông tin về tác dụng phụ của các thuốc sử dụng.

Tác giả Shuker N và CS (2016) nghiên cứu về sự biến thiên nồng độ thuốc TAC trên 808 BN, cho thấy IPV trung bình là 18,1%. Kết quả về sự biến thiên trung bình IPV TAC trong năm đầu tiên là 18,06% thấp hơn so với nghiên cứu của Akhil Sharma [3]. Nghiên cứu của Akhil Sharma và CS trên 286 BN được cấy ghép trong 1 năm cho kết quả IPV trung bình là $28,5\% \pm 12\%$. Mức độ biến thiên nồng độ trong mỗi cá thể ở nhóm BN nghiên cứu có xu hướng giảm dần theo thời gian theo dõi sau ghép. Một số nhóm tác giả nêu mối quan ngại về sự giảm sút tính tuân thủ điều trị của BN theo thời gian, do tần suất thăm khám giảm dần [4].

Thời gian duy trì C_0 trong ngưỡng (TTR) gần đây được nghiên cứu như một chỉ số hữu hiệu để đánh giá mức độ UCMD đầy đủ và là công cụ đánh giá dọc theo thời gian tổng lượng thuốc có trong cơ thể. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong 6 tháng (tháng thứ 7 - 12) sau ghép, TTR trung vị là 50% và có đến 10,2% BN không có thời điểm nào đạt đích C_0 . Tỷ lệ đạt $TTR \geq 50\%$ trong năm đầu tiên thấp (50,9%). So với một số nghiên cứu khác, TTR trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn [8].

TAC là thuốc có cửa sổ điều trị hẹp, nồng độ thuốc TAC huyết tương phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó có một số yếu tố như tuổi, giới tính, BMI, loại thức ăn, tình trạng nhiễm virus viêm gan B, C. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa phân tích thấy sự liên quan có ý nghĩa giữa IPV với các yếu tố trên. Sự biến thiên không ổn định của nồng độ đáy TAC có thể ảnh hưởng đến chức năng thận ghép. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa về chức năng thận ghép ở các nhóm BN nghiên cứu có mức độ biến thiên nồng độ thuốc khác nhau trong 6 tháng theo dõi (tháng thứ 7 - 12).

Tác giả Seibert S và CS tổng hợp các công bố về mối liên quan giữa sự biến thiên nồng độ TAC ở mỗi cá thể và kết quả ghép thận ngắn hạn và dài hạn giai đoạn 1990 - 2016 [9]. Hầu hết các nghiên cứu đều nhận thấy có mối liên quan giữa mức độ biến thiên nồng độ đáy với thải ghép cấp, hoặc mất chức năng thận ghép, hoặc sự xuất hiện các kháng thể kháng người hiến đặc hiệu sau ghép mặc dù cỡ mẫu của các nghiên cứu còn nhỏ, các tác giả đều nhận thấy kết quả ghép thận có khuynh hướng xấu hơn ở nhóm có biến thiên nồng độ cao hơn.

KẾT LUẬN

Sự biến đổi của IPV phụ thuộc vào nhiều yếu tố trong giai đoạn tháng thứ 7 - 12, không ổn định và có liên quan với nồng độ đáy ở thời điểm tháng thứ 8, 9, 10 với $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. De Jonge H, Naesens M, and Kuypers DRJ. New insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the calcineurin inhibitors and mycophenolic acid: Possible consequences for therapeutic drug monitoring in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit.* 2009; 31(4):416-435.
2. Borra LCP, Roodnat JJ, Kal JA, 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 Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2010; 25(8):2757-2763.
3. Shuker N, Shuker L, van Rosmalen J, et al. A high inpatient variability in tacrolimus exposure is associated with poor long-term outcome of kidney transplantation. *Transpl Int.* 2016; 29(11):1158-1167.
4. Nguyễn Thị Thủy. Khảo sát sự biến thiên nồng độ Tacrolimus trên

bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. Trường Đại học Y Hà Nội. 2019.

5. Đàm Thị Thu Hằng, Nguyễn Hữu Duy, Nguyễn Quỳnh Hoa 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; 528(2):148-152.

6. Robles-Piedras AL, Romano-Moreno S, Fuentes-Noriega I, et al. Population pharmacokinetic analysis of Tacrolimus in adult Mexican patients with renal transplant. *Biomed Pharmacol J*. 2015; 8(1):47-56.

7. Nguyễn Thị Quyên, Nguyễn Thị Cúc, Nguyễn Duy Thức và CS. Phân tích kết quả giám sát nồng độ tacrolimus trong máu trên bệnh nhân sau ghép gan tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023; 522(1): 88-93.

8. Yin S, Huang Z, Wang Z, et al. Early monitoring and subsequent gain of tacrolimus time-in-therapeutic range may improve clinical outcomes after living kidney transplantation. *Ther Drug Monit*. 2021; 43(6):728-735.

9. Seibert S. Effects of Tacrolimus pharmacokinetic variability on acute rejection and long-term graft function after kidney transplantation. *Advances in Pharmacy*. 2017; 1(4):1-10.