

THẨM ĐỊNH NGOẠI CÁC MÔ HÌNH DƯỢC ĐỘNG HỌC QUẦN THỂ
CỦA TACROLIMUS TRÊN BỆNH NHÂN GHEP THẬN
TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

Nguyễn Thị Vân Anh¹, Lê Bá Hải², Nguyễn Thị Liên Hương^{2*}
Lê Việt Thắng³, Vũ Dương Anh Minh²

Tóm tắt

Mục tiêu: Sàng lọc và lựa chọn mô hình dược động học quần thể (PopPK) của Tacrolimus (Tac) phù hợp với quần thể bệnh nhân (BN) ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103 (BVQY 103). **Phương pháp nghiên cứu:** Phương pháp thẩm định ngoại dược sử dụng để lựa chọn mô hình PopPK thích hợp. Dữ liệu thẩm định ngoại dược thu thập tiến cứu từ dữ liệu của 63 bệnh nhân (BN) ghép thận tại BVQY 103. Tất cả mô hình PopPK của Tac được tổng hợp hệ thống từ cơ sở dữ liệu Pubmed và Scopus. Mô hình được lựa chọn cho thẩm định ngoại là mô hình có chứa các yếu tố đồng ảnh hưởng có trên bộ dữ liệu BN của chúng tôi. Trung bình giá trị tuyệt đối của sai số dự đoán (MAPE), sai số dự đoán trung bình (MPE), và biểu đồ GOF được sử dụng để đánh giá tính phù hợp của các mô hình PopPK. **Kết quả:** Có 6 mô hình được lựa chọn cho thẩm định ngoại, trong đó mô hình của Zhu (2018) cho khả năng dự báo tốt với MAPE = 29,89%; MPE = -0,48. Biểu đồ GOF cũng cho thấy mô hình này có kết quả dự báo tốt nhất khi đường xu hướng các điểm dự báo bám sát với đường chuẩn ($y = x$). **Kết luận:** Mô hình của Zhu cho phép dự đoán tốt nồng độ đáy của Tac trên quần thể BN ghép thận tại BVQY 103 và có thể được sử dụng trong hỗ trợ tính liều của BN ghép thận.

Từ khóa: Ghép thận; Tacrolimus; Mô hình dược động học quần thể; Thẩm định ngoại.

¹Khoa Dược, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Bộ môn Dược lâm sàng, Khoa Dược lý - Dược lâm sàng, Đại học Dược Hà Nội

³Khoa Thận - Lọc máu, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Liên Hương (huongntl@hup.edu.vn)

Ngày nhận bài: 29/3/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 10/5/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i5.335>

EXTERNAL EVALUATION OF TACROLIMUS POPULATION PHARMACOKINETIC MODELS IN ADULT KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS AT MILITARY HOSPITAL 103

Abstract

Objectives: To screen and select an appropriate PopPK model in Vietnam kidney transplant recipients at Military Hospital 103. **Methods:** External evaluation was used to choose the proper model for our patients. The external dataset was obtained prospectively from 63 adult kidney transplant recipients treated at Military Hospital 103. All published tacrolimus PopPK models were systematically screened from PubMed and Scopus databases and were selected with covariate resemblance to our patient's characteristics. Mean absolute prediction error (MAPE), mean prediction error (MPE), and goodness of fit plots were used to identify the appropriate model. **Results:** There were six models selected, among them, the model of Zhu et al. (2018) had a good predictive ability with MAPE = 29.89, MPE = -0.48. The GOF plot of this model also revealed similar results when the trend line between the predicted and observed tacrolimus concentrations was quite close to the standard curve ($y = x$). **Conclusion:** The Zhu's model allowed good forecasting of tacrolimus trough concentrations in kidney transplant recipients at Military Hospital 103 and may support physicians in Tac dose adjustment along with clinical practice.

Keywords: Kidney transplantation; Tacrolimus; Population pharmacokinetic model; External evaluation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tacrolimus (Tac) là thuốc nồng cốt trong phác đồ ức chế miễn dịch của BN ghép thận. Thuốc có khoảng điều trị hẹp và có sự dao động lớn về dược động học giữa các cá thể và trong mỗi cá thể. Do đó, việc theo dõi trị liệu Tac (TDM) được coi là bắt buộc để duy trì hiệu quả và giảm thiểu tác dụng không mong muốn của thuốc. Hiện nay, ở hầu hết các trung tâm ghép tạng, TDM

được thực hiện dựa vào theo dõi nồng độ đáy (C_0) của Tac. Tuy nhiên, việc điều chỉnh liều để đạt C_0 mong muốn còn gặp khó khăn đặc biệt là giai đoạn sớm sau ghép khi nồng độ thuốc dao động khá lớn. Trong bối cảnh đó, mô hình PopPK với các thông tin về yếu tố đồng ảnh hưởng có thể giúp dự đoán thông số dược động học cá thể cũng như tính toán liều của BN ghép thận (1). Ứng dụng lâm sàng của mô hình

PopPK sẽ làm rút ngắn thời gian để đạt C_0 mong muốn và cải thiện hiệu quả lâm sàng. Cho đến nay, chưa có mô hình PopPK được xây dựng và phát triển trên quần thể BN ghép thận người Việt. Do đó nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành nhằm: *Sàng lọc và lựa chọn mô hình PopPK của Tac phù hợp với quần thể BN ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Quần thể BN ghép thận tại BVQY 103:

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 63 BN ghép thận được thu thập dữ liệu tiên cứu tại BVQY 103 từ tháng 01 - 7/2022.

**Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN ghép thận người Việt ≥ 18 tuổi, BN sử dụng Tac và đồng ý tham gia nghiên cứu.

**Tiêu chuẩn loại trừ*: BN ghép thận nhiều lần.

- Các mô hình PopPK phù hợp với quần thể BN ghép thận tại BVQY 103

Tất cả mô hình PopPK của Tac trên BN ghép thận người trưởng thành được tổng hợp hệ thống từ cơ sở dữ liệu Pubmed và Scopus. Sau đó, tiếp tục lựa chọn mô hình có chứa các yếu tố đồng ảnh hưởng có trên bộ dữ liệu BN nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu tiên cứu theo dõi dọc. Phương pháp thăm định ngoại các mô hình PopPK của Tac trên bộ dữ liệu của 63 BN ghép thận tại BVQY 103.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu*: Lấy mẫu thuận tiện.

* *Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin*: Gồm các bước như sau:

- Bước 1: Thu thập danh sách BN ghép thận tại Trung tâm Ghép tạng, BVQY 103.

- Bước 2: Sàng lọc BN ghép thận theo tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

- Bước 3: Thu thập thông tin của BN ghép thận. Tiến hành thu thập dữ liệu về đặc điểm của quần thể BN ghép thận tại BVQY 103. Các thông tin cần thu thập bao gồm tuổi, giới tính, cân nặng, số ngày theo dõi sau ghép, Hct, kiểu gen CYP3A5.

- Bước 4: Sàng lọc các mô hình PopPK phù hợp với đặc điểm quần thể BN ghép thận tại BVQY 103 từ tổng quan hệ thống.

- Bước 5: Đánh giá tính phù hợp của mô hình PopPK trên bộ dữ liệu BN ghép thận tại BVQY 103 dựa trên 3 tiêu chí: Trung bình giá trị tuyệt đối của sai số dự đoán (MAPE), sai số dự đoán trung bình (MPE) và biểu đồ GOF biểu diễn mối tương quan giữa

nồng độ quan sát - nồng độ dự đoán. Khả năng dự báo của mô hình được phân loại dựa vào MAPE: Dự báo chấp nhận được ($MAPE < 50\%$), dự báo tốt ($10\% < MAPE < 20\%$), và rất tốt ($MAPE < 10\%$).

* *Phân tích dữ liệu:* Phần mềm MONOLIX2020R1 được sử dụng để dự đoán nồng độ. Giá trị dự báo bởi mô hình theo tiếp cận A priori và tiếp

cận Bayesian được sử dụng để đánh giá hiệu suất dự báo của các mô hình PopPK. Dữ liệu thu được từ phần mềm MONOLIX2020R1 sẽ được sử dụng để tính toán giá trị MPE, MAPE thông qua phần mềm Microsoft Excel.

3. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu này đã được thông qua Hội đồng Đạo đức của BVQY 103 ngày 25/01/2022, số 04/CNChT - HĐĐĐ.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đặc điểm quần thể BN ghép thận tại BVQY 103:*

Trong khoảng thời gian từ tháng 01/2022 - 7/2022 tại Khoa Thận - Lọc máu, BVQY 103 đã ghi nhận 63 BN ghép thận trưởng thành người Việt đủ tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào nghiên cứu. Đặc điểm của 63 BN được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm của BN ghép thận tại BVQY 103.

Đặc điểm	Số lượng (n = 63)
Giới tính, n (%):	
Nam	45 (71,4%)
Nữ	18 (2,6%)
Tuổi ⁺	39,2 ± 10,4
Cân nặng (kg) ⁺	55,5 ± 8,4
Hematocrit (%) ⁺	32,2 ± 5,2
Thời gian hậu phẫu (ngày) [#]	41 (12 - 58)
Kiểu gen CYP3A5, n (%):	
1*1/1*1*3	25 (39,7%)
*3*3	38 (60,3%)
Tổng liều tacrolimus/ngày (mg) [#]	6,0 (5,0 - 6,0)
Nồng độ đáy tacrolimus (ng/mL) ⁺	6,7 ± 2,3
Số điểm nồng độ đáy	867
Số điểm nồng độ đáy trung bình/BN	13,8

Chú thích: ⁺ giá trị trung bình ($\pm SD$); [#] giá trị trung vị (tứ phân vị); CYP3A5*1*1/1*1*3 là kiểu gen biểu hiện hoạt tính của CYP3A5; CYP3A5*3*3 là kiểu gen không biểu hiện hoạt tính của CYP3A5.

Đa số BN là nam giới có tuổi trung bình gần 40 tuổi. POD trung vị là 41 ngày. Kiểu gen không biểu hiện hoạt tính CYP3A5*3*3 chiếm hơn một nửa số BN. Tất cả BN đều đang sử dụng Tac dạng giải phóng nhanh.

* Đặc điểm mô hình PopPk trên BN ghép thận:

Tiến hành tổng quan hệ thống trên hai cơ sở dữ liệu là Pubmed và Scopus đến tháng 5/2021, ghi nhận 44 nghiên cứu PopPK của Tac trên BN ghép thận trưởng thành gồm tuổi, cân nặng, nồng độ hematocrit (Hct), kiểu gen CYP3A5. Do đó, từ 44 mô hình PopPK của Tac trên BN ghép thận trưởng thành, chúng tôi loại trừ 33 mô hình không có yếu tố gen CYP3A5, 5 mô hình có các yếu tố đồng ảnh hưởng không có trên bộ dữ liệu BN hiện có và 1 nghiên cứu không có dữ liệu mô hình đầy đủ. Cuối cùng, nhóm nghiên cứu lựa chọn 6 hình PopPK phù hợp với đặc điểm của quần thể BN mới ghép tại BVQY 103. Đặc điểm của 6 mô hình PopPK đã được sàng lọc được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm 6 mô hình PopPK được sàng lọc phù hợp với quần thể BN ghép

Nghiên cứu	Mô hình cấu trúc	Mô hình các yếu tố ảnh hưởng	BSV (%)	Sai số dự đoán (RUV)
Han và CS. 2013 (2)	1 ngăn Hấp thu và thải trừ bậc 1	$C_i/F \text{ (L/h)} = \frac{22,9 \times e^{-(0,17(CYP3A5=1*3)+0,0525(CYP3A5=3*3)) \times POD}}{e^{(0,297(LowHct)+0,117(NormalHct)) \times POD^{-0,00762}}}$	49,8	Sai số tỷ lệ: 40,0%
		$V/F \text{ (L)} = 716 \times e^{0,355 \times \frac{WT \times KG}{59,025}}$	48,7	
Zhang và CS. 2017 (3)	1 ngăn Hấp thu và thải trừ bậc 1	$C_i/F \text{ (L/h)} = \frac{22,4 \times e^{(-0,0526 \times OD^3 / POD)} \times e^{-0,32 \times CYP3A5}}{(39,1/HCT)^{0,548}}$	18,8	Sai số cấp số cộng: 2,33 ng/mL
		$V/F \text{ (L)} = 179 \times POD^{0,842}$	43,7	

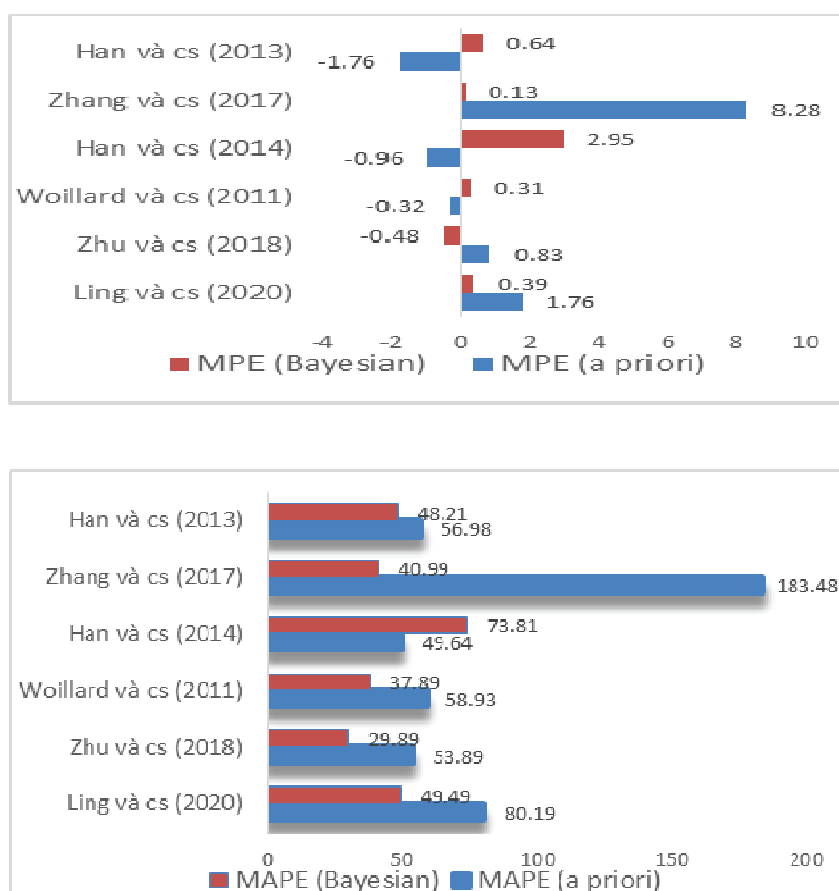
Nghiên cứu	Mô hình cấu trúc	Mô hình các yếu tố ảnh hưởng	BSV (%)	Sai số dự đoán (RUV)
Han và CS. 2014 (4)	1 ngăn Hấp thu và thải trừ bậc 1 Có thời gian trễ	$Ka = 3,43$ $Tlag = 0,25$ $CL/F (L/h) = 21,9 \times (1 + 0,0119(POD - 9,6)) \times 0,816^{CYP}$. CYP = 1 nếu CYP3A5*3*3, còn lại = 0 $V/F = 205$	40,9 59,1	Sai số tỷ lệ: 5,4%
		$Ktr = 5,11 h^{-1}$ $Mtt = 0,78 h$ $Ka = 7,31 h^{-1}$	24 32,6	
Woillard và CS. 2011 (5)	2 ngăn Thời gian trễ và hấp thu Erlang thải trừ bậc 1	$CL/F (L/h) = 21,2 \times [(HCT/35)^{-1,14}] \times (2^{CYP3A5})$. CYP3A5 = 0 nếu BN không biểu hiện kiểu hình của CYP3A5, còn lại CYP3A5 = 1 $V1/F = 140,94 (L)$ $Q/F (L/h) = 79$ $V2/F (L) = 271$	28 31 54 60	Sai số cấp số cộng: 0,71 ng/mL Sai số tỷ lệ: 11,3%
		$Ka = 3,089 h^{-1}$		
		$CL/F = 27,2 \times [(WT/70)^{0,75}] \times [(HCT/0,35)^{-0,501}] \times [(POD/180)^{0,0306}] \times CYP3A5 (L/h)$ CYP3A5 = 0,753 nếu BN không biểu hiện CYP3A5, còn lại CYP3A5 = 1 $V/F = 240 L (cố định)$	28,8	
Zhu và CS. 2018 (6)	1 ngăn Hấp thu và thải trừ bậc 1	$Ka = 4,5 h^{-1}$		Sai số cấp số cộng: 2,5 ng/mL Sai số tỷ lệ: 18,8%
Ling và CS. 2020 (7)	1 ngăn Hấp thu và thải trừ bậc 1	$CL/F (L/h) = 23,3 \times (HCT/0,309)^{-0,445} \times [(0,897, nếu POD > 10) or (1, nếu POD \leq 10)] \times 0,657^{CYP}$ CYP3A5 = 0 nếu BN không biểu hiện kiểu hình của CYP3A5, còn lại CYP3A5 = 1 $V/F (L) = 240$	21,9	Sai số cấp số cộng: 1,40 ng/mL Sai số tỷ lệ: 24,4%

CL/F: Độ thanh thải đường uống; BSV: Biến thiên giữa các cá thể; Hct: Hematocrit, GOF: Goodness of fit; Ka: Hằng số tốc độ hấp thu; Ktr: Transit rate (tốc độ hấp thu); Mtt: Mean transit time (thời gian hấp thu trung bình); POD: Ngày hậu phẫu; Q/F: Thanh thải giữa các khoang đường uống; V/F: Thể tích phân bố đường uống; V1/F: Thể tích phân bố ngăn trung tâm đường uống; V2/F: Thể tích phân bố ngăn ngoại vi đường uống; WT: Cân nặng.

Các mô hình được lựa chọn hầu hết là mô hình một ngăn, hấp thu và thải trừ bậc một, chỉ có mô hình của Woillard và CS (2011) là mô hình hai ngăn với thời gian trễ và hấp thu Erlang, thải trừ bậc một. Các yếu tố ảnh hưởng được đề cập trong các mô hình PopPK cuối cùng bao gồm POD, Hct, cân nặng và kiểu gen CYP3A5. Sai số dự đoán (RUV) được mô tả với hàm tỷ lệ ở 2 nghiên cứu, hàm cộng ở 1 nghiên cứu và hàm tỷ lệ kết hợp với hàm cộng ở 3 nghiên cứu. Cả 6 mô hình đều cho thấy mức độ dao động thanh thải Tac (CI/F) giữa các cá thể cao (BSV), 5/6 mô hình có BSV > 20% của CI/F.

2. Đánh giá hiệu suất dự đoán của các mô hình PopPK trên quần thể BN ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103

* *Hiệu suất dự đoán nồng độ của các mô hình dựa trên độ sai lệch (bias) và độ chính xác (precision):*



Hình 1. Sự khác biệt giá trị MPE/MAPE khi sử dụng tiếp cận A priori và tiếp cận Bayesian

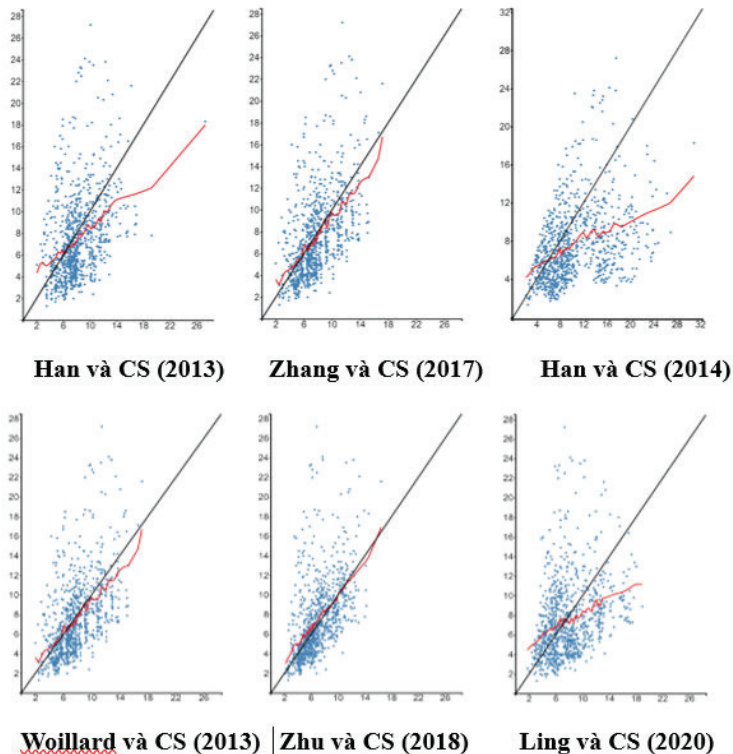
Khi sử dụng tiếp cận A priori, các mô hình của Woillard và CS (2011), mô hình của Han và CS (2014) và Han và CS (2013) có xu hướng dự đoán nồng độ thấp hơn so với nồng độ quan sát được với MPE lần lượt là -0,32 và -0,96 và -1,76. Các mô hình còn lại đều cho kết quả xu hướng dự đoán cao hơn so với giá trị quan sát. Với tiếp cận Bayesian, kết quả dự báo của hầu hết các mô hình PopPK đã được cải thiện bằng việc giảm các giá trị MPE trừ mô hình của Han và CS (2014).

Với MAPE, trong tiếp cận A priori, các mô hình đều cho kết quả dự báo không tốt với MAPE cao

(49,64% - 183,48%). Chỉ có mô hình của Han và CS (2014) là cho kết quả dự đoán chấp nhận được với $MAPE < 50\%$. Với tiếp cận Bayesian, giá trị MAPE thấp hơn tương ứng với khả năng dự đoán của mô hình PopPK đã cải thiện đáng kể. Mô hình của Zhu và CS (2018) cho kết quả dự đoán tốt với MAPE là 29,89%.

** Hiệu suất dự đoán thông qua biểu đồ GOF:*

Mối tương quan giữa nồng độ quan sát - nồng độ dự đoán (GOF) với tiếp cận A priori và tiếp cận Bayesian lần lượt được thể hiện trong hình 2 dưới đây.



Hình 2. Biểu đồ GOF thông qua tiếp cận Bayesian.

Khi sử dụng tiếp cận Bayesian, đường xu hướng (đường màu đỏ) của các điểm trên biểu đồ dự đoán bởi thông số cá thể gần với đường thẳng $y = x$ (đường màu đen) và bám sát với đường chuẩn $y = x$. Có thể thấy, mô hình của Woillard và CS (2011), Zhu và CS (2018) cho kết quả khớp tương đối tốt. Trong đó, mô hình của Zhu và cs (2018) cho thấy các điểm dự đoán bám sát đường chuẩn $y = x$ hơn. Các mô hình còn lại cho thấy mối tương quan kém giữa nồng độ dự đoán và nồng độ quan sát khi đường xu hướng các điểm dự đoán lệch khá nhiều so với đường chuẩn $y = x$.

Như vậy, từ kết quả thẩm định mô hình của Zhu (2018) với giá trị MAPE = 29,89%; MPE = -0,48 và biểu đồ GOF, chúng tôi lựa chọn mô hình của Zhu và CS (2018) là mô hình phù hợp với quần thể BN mới ghép thận tại BVQY 103.

BÀN LUẬN

1. Các mô hình PopPK phù hợp với quần thể BN ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103

Cho đến nay, có nhiều mô hình PopPK của Tac đã được xây dựng trên quần thể BN ghép thận. Tuy nhiên, các mô hình này đều được xây dựng dựa vào từng trung tâm, do đó khả năng ngoại suy của các mô hình này trên

quần thể BN khác là chưa chắc chắn. Từ đó, việc đánh giá khả năng dự báo của các mô hình PopPK là cần thiết trước khi ứng dụng các mô hình này vào thực hành lâm sàng. Theo hiểu biết của chúng tôi, đây là nghiên cứu đầu tiên tiến hành thẩm định khả năng dự báo của các mô hình.

Trong 6 mô hình PopPK đã được lựa chọn, các yếu tố đồng ảnh hưởng được ghi nhận gồm kiểu gen CYP3A5, Hct, POD và cân nặng của BN. Kiểu gen CYP3A5 đã được ghi nhận là yếu tố ảnh hưởng tới C₀ của Tac và đã được đưa vào hướng dẫn lựa chọn liều ban đầu của Tac (8). Đồng thuận quốc tế về TDM của Tac cũng đã khuyến cáo tích hợp kiểu gen của CYP3A5 vào các mô hình PopPK để tối ưu hóa liều của Tac. Do đó, chúng tôi đã lựa chọn các mô hình có tích hợp kiểu gen CYP3A5 là yếu tố đồng ảnh hưởng. Bên cạnh CYP3A5, số ngày sau ghép cũng là một yếu tố dự đoán được đưa vào trong 5/6 mô hình. Có sự không thống nhất về tác động của POD tới thanh thải của Tac giữa các mô hình. Mô hình của Han và CS (2013) và mô hình của Ling và CS (2020) đồng thuận với nghiên cứu của Staatz và CS cho rằng thanh thải Tac giảm cùng với sự tăng của POD. Điều này được giải thích do tăng của Hct và albumin sau ghép thận cùng với sự hồi phục của

chức năng thận. Trong khi đó, mô hình Zhang và CS (2017), Han và CS (2014), Zhu và CS (2018) đều cho rằng thanh thải Tac tăng lên cùng với sự tăng của phức hồi nhu động ruột và chuyển hóa. Do đó, tác động của POD trên thanh thải Tac vẫn cần được nghiên cứu thêm trong tương lai. Tuy vậy nó vẫn được xem là một trong những hiệp biến quan trọng của mô hình dược động học quần thể Tac trên BN ghép thận.

Có nhiều nghiên cứu đã chỉ ra ảnh hưởng của Hct đối với độ thanh thải của Tac. Điều này được lý giải là do Tac liên kết chặt chẽ với hồng cầu, do đó Hct tăng lên sẽ giảm nồng độ của Tac trong huyết tương, dẫn tới giảm chuyển hóa hay thanh thải qua gan. Nghiên cứu của chúng tôi có 5/6 mô hình có yếu tố Hct là hiệp biến, khi Hct tăng ứng với thanh thải Tac giảm. Bên cạnh đó, mô hình của Han (2013), Zhu (2018) đều cho thấy cân nặng có ảnh hưởng đến dược động học của Tac. Cân nặng của BN có ảnh hưởng đến thể tích phân bố hoặc độ thanh thải của Tac.

2. Kết quả khả năng dự đoán của các mô hình POP PK được chọn

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đồng thuận với các nghiên cứu trước đây cho thấy các điểm nồng độ được

dự báo các mô hình dược động quần thể theo tiếp cận A priori cho kết quả dự báo không tốt. Đồng thời, nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra rằng, sử dụng tiếp cận Bayesian cải thiện khả năng dự đoán vượt trội hơn rất nhiều. Hai mô hình của Woillard và CS (2011), Zhu và CS (2018) cho kết quả dự báo tốt C₀ của Tac. Trong đó, mô hình của Zhu và cs (2018) cho thấy các điểm dự đoán bám sát đường chuẩn $y = x$ hơn. Vì vậy, mô hình của Zhu có thể được sử dụng để dự đoán C₀ của Tac.

3. Ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu

Một trong những ưu điểm trong nghiên cứu của chúng tôi là phương pháp thẩm định ngoại được tiến hành trên cả mô hình PopPK một ngăn và hai ngăn. Hơn nữa, tất cả các mô hình đều tích hợp kiểu gen của CYP3A5 là một yếu tố đồng ảnh hưởng. Hai nghiên cứu thẩm định ngoại gần đây của Hu và Methaneethorn [9] hoặc là chỉ đánh giá trên mô hình PopPK một ngăn hoặc không nghiên cứu ảnh hưởng của CYP3A5 lên C₀ của Tac.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng có một số điểm hạn chế. Thứ nhất, nghiên cứu không bao gồm một số yếu tố ảnh hưởng khác như CYP3A4. Tuy nhiên,

tỉ lệ đột biến của CYP3A4 trên quần thể người châu Á rất thấp, chỉ < 0,01% [10]. Do đó, chúng tôi không phân tích kiểu gen CYP3A4. Ngoài ra, xét nghiệm định lượng nồng độ Tac của chúng tôi khác với một số nghiên cứu. Tuy nhiên, Trung tâm Ghép tạng của chúng tôi sử dụng phương pháp miễn dịch vi tiểu phân hóa phát quang, đây là phương pháp được sử dụng phổ biến nhất hiện nay cho phân tích C0 của Tac.

KẾT LUẬN

Mô hình của Zhu cho phép dự đoán tốt nồng độ đáy của Tac trên quần thể BN ghép thận tại BVQY 103 và có thể được sử dụng cho việc hỗ trợ tính liều của BN ghép thận.

* *Lời cảm ơn:* Nhóm nghiên cứu chân thành cảm ơn các đội ngũ bác sỹ, điều dưỡng, kỹ thuật viên của BVQY 103, Học viện Quân y đã giúp đỡ chúng tôi trong quá trình thu thập dữ liệu nghiên cứu. Chúng tôi cũng chân thành cảm ơn các BN ghép thận đã đồng ý tham gia nghiên cứu. Chúng tôi cũng tuyên bố không có xung đột lợi ích từ kết quả nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Andrews LM, Riva N, de Winter BC, Hesselink DA, de Wildt SN, Cransberg K, et al. Dosing algorithms

for initiation of immunosuppressive drugs in solid organ transplant recipients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11(6):921-36.

2. Han N, Yun HY, Hong JY, Kim IW, Ji E, Hong SH, et al. Prediction of the tacrolimus population pharmacokinetic parameters according to CYP3A5 genotype and clinical factors using NONMEM in adult kidney transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69(1):53-63.

3. Zhang HJ, Li DY, Zhu HJ, Fang Y, Liu TS. Tacrolimus population pharmacokinetics according to CYP3A5 genotype and clinical factors in Chinese adult kidney transplant recipients. *J Clin Pharm Ther.* 2017; 42(4):425-32.

4. Han N, Ha S, Yun HY, Kim MG, Min SI, Ha J, et al. Population pharmacokinetic-pharmacogenetic model of tacrolimus in the early period after kidney transplantation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014; 114(5):400-6.

5. Woillard JB, de Winter BC, Kamar N, Marquet P, Rostaing L, Rousseau A. Population pharmacokinetic model and Bayesian estimator for two tacrolimus formulations-twice daily Prograf and once daily Advagraf. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 71(3):391-402.

6. Zhu W, Xue L, Peng H, Duan Z, Zheng X, Cao D, et al. Tacrolimus population pharmacokinetic models according to CYP3A5/CYP3A4/POR genotypes in Chinese Han renal transplant patients. 2018; 19(13): 1013-25.
7. Ling J, Dong LL, Yang XP, Qian Q, Jiang Y, Zou SL, et al. Effects of CYP3A5, ABCB1 and POR*28 polymorphisms on pharmacokinetics of tacrolimus in the early period after renal transplantation. *Xenobiotica*. 2020; 50(12):1501-9.
8. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (cpic) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2015; 98(1):19-24.
9. Methaneethorn J, Lohitnavy M, Onlamai K, Leelakanok N. Predictive performance of published tacrolimus population pharmacokinetic models in thai kidney transplant patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2022; 47(1):105-16.
10. Brunet M, van Gelder T, Asberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit*. 2019; 41(3):261-307.