

**NHẬN XÉT NỒNG ĐỘ ĐÁY CỦA TACROLIMUS THÁNG THỨ 12
Ở NGƯỜI BỆNH GHEP THẬN TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103**

Keovithoun Viboun^{1}, Nguyễn Trung Kiên^{1,2}
Hà Thiêm Đông³, Lê Việt Thắng^{1,2}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ đáy Tacrolimus (TAC) tại tháng thứ 12 ở người bệnh ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu quan sát, tiến cứu trên 87 bệnh nhân (BN) ghép thận từ người hiến sống, được theo dõi 12 tháng sau ghép tại Khoa Thận - Lọc máu, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 02 - 12/2022. **Kết quả:** 55,2% BN sử dụng liều TAC từ 0,1 - 0,2 mg/kg/ngày, không có BN nào dùng quá 0,2 mg/kg/ngày. Tỷ lệ BN có nồng độ đáy TAC (C_0) đạt mức khuyến cáo là 62,1%; tỷ lệ BN có C_0 dưới và trên mức khuyến cáo chiếm lần lượt 20,7% và 17,2%. Giá trị trung vị của TAC C_0 là 6,5 ng/mL. Không có sự khác biệt về mức lọc cầu thận trung bình giữa 3 nhóm có nồng độ C_0 của TAC thấp hơn khuyến cáo, đạt theo khuyến cáo và cao hơn nồng độ khuyến cáo. **Kết luận:** Đa số các BN ghép thận tại thời điểm 12 tháng sau ghép sử dụng liều TAC từ 0,1 - 0,2 mg/kg/ngày, tỷ lệ đạt nồng độ TAC C_0 theo khuyến cáo là 62,1%.

Từ khóa: Tacrolimus, C_0 , ghép thận.

**REMARK ON THE TACROLIMUS TROUGH CONCENTRATION
AT THE 12th MONTH IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS
AT MILITARY HOSPITAL 103**

Abstract

Objectives: To investigate the Tacrolimus trough concentration at the 12th month in kidney transplant patients at Military Hospital 103. **Methods:** An observational, prospective study was conducted on 87 kidney transplant patients from living donors, followed up for 12 months post-transplant at Nephrology and

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Quân y 103

³Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Kạn

*Tác giả liên hệ: Keovithoun Vibounmy

Ngày nhận bài: 25/4/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 12/6/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i6.359>

Hemodialysis Department, Military Hospital 103, from February 2022 to December 2022. **Results:** 55.2% of patients used a TAC dose from 0.1 - 0.2 mg/kg/day, and no patient used more than 0.2 mg/kg/day. The proportion of patients with TAC trough concentration (C_0) reaching the recommended level was 62.1%; those with C_0 below and above the recommended level accounted for 20.7% and 17.2%, respectively. The median value of TAC C_0 was 6.5 ng/mL. There was no difference in mean glomerular filtration rate between the three groups with TAC C_0 levels lower, within and higher than recommendations. **Conclusion:** Most kidney transplant patients at 12 months post-transplant used a TAC dose from 0.1 - 0.2 mg/kg/day. The rate of reaching the recommended TAC C_0 concentration was 62.1%.

Keywords: Tacrolimus, C_0 , kidney transplants.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận là phương pháp điều trị tối ưu cho BN bệnh thận mạn tính giai đoạn cuối [1, 2, 3]. Người bệnh sau ghép thận phải sử dụng thuốc chống thải ghép suốt đời để tránh hiện tượng thải ghép thận. Phác đồ điều trị chống thải ghép được dùng phổ biến theo khuyến cáo của Hội Ghép tạng Thế giới gồm 3 loại thuốc phối hợp: Thuốc ức chế calcineurin, thuốc kháng chuyển hóa và corticosteroid, trong đó thuốc ức chế calcineurin cần được định kỳ định lượng để xác định nồng độ đáy (C_0) [4, 5].

Ở BN sau ghép thận có thể có một số biến cố liên quan đến sử dụng thuốc chống thải ghép như giảm chức năng thận ghép, tổn thương thận ghép, đái tháo đường mới mắc sau ghép, tăng huyết áp... Vì vậy, dựa theo khuyến

cáo, mỗi BN sẽ được duy trì nồng độ thuốc hợp lý nhằm hạn chế tình trạng thải ghép cũng như ngộ độc thuốc [6]. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu đánh giá nồng độ thuốc Tacrolimus, tương tác thuốc và các biến cố xuất hiện sau ghép [7, 8]. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Khảo sát nồng độ Tacrolimus tại thời điểm 12 tháng sau ghép ở BN ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 87 BN đã ghép thận, được theo dõi và điều trị chống thải ghép tại Khoa Thận - Lọc máu, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 02 - 12/2022.

** Tiêu chuẩn lựa chọn*

- BN đã được ghép với thời gian ít nhất 12 tháng

- Đang sử dụng phác đồ thuốc chống thải ghép gồm: Tacrolimus, mycophenolate mofetil và Corticosteroid.

- Không đổi phác đồ điều trị trong suốt thời gian nghiên cứu.

- BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN mắc một số bệnh lý: Bệnh đái tháo đường; Lupus ban đỏ hệ thống; viêm gan mạn tính hoặc tổn thương gan (tăng enzyme gan GOT, GPT).

- BN viêm nhiễm nặng như viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết... tại thời điểm nghiên cứu.

- BN không đồng ý cho sử dụng/tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiền cứu, quan sát.

** Thời gian, địa điểm nghiên cứu:*

- Thời gian thực hiện nghiên cứu: Từ tháng 02 - 12/2022.

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Thận - Lọc máu, Bệnh viện Quân y 103.

** Nội dung và chỉ số nghiên cứu*

Tất cả BN đến thời điểm 12 tháng sau ghép được đánh giá.

- Tuổi/giới tính.

- Liều Tacrolimus.

- Nồng độ C₀ của Tacrolimus.

- Xác định nồng độ C₀ của Tacrolimus.

- Phân tích mối liên quan C₀ của Tacrolimus với mức lọc cầu thận .

** Phương pháp, kỹ thuật, tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:*

- Định lượng nồng độ C₀ của TAC:

+ BN uống TAC vào 8 giờ và 20 giờ ngày hôm trước.

+ BN nhịn ăn vào buổi sáng ngày đi khám.

+ Lấy máu tĩnh mạch lúc đói (8 giờ sáng) để làm xét nghiệm.

. Định lượng nồng độ TAC trên máy ARCHTECT *ci16200* tại Khoa Sinh hoá, Bệnh viện Quân y 103 theo quy trình và hướng dẫn của nhà sản xuất.

. Đơn vị tính: ng/mL.

. Nồng độ đạt khuyến cáo theo Hội Ghép tạng Thế giới: 5 - 8 ng/mL (tại thời điểm 12 tháng sau ghép).

. Mức lọc cầu thận được tính theo công thức EPI-CKD Creatinine 2021.

** Xử lý số liệu:* Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS phiên bản 22.0 của IBM. So sánh trung bình của 2 nhóm độc lập bằng student T-test và của nhiều hơn 2 nhóm độc lập bằng ANOVA test (đối với biến số tuân theo

phân phối chuẩn). So sánh trung bình của nhiều hơn 2 nhóm độc lập bằng Kruskal-Wallis test (đối với biến số không tuân theo phân phối chuẩn). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

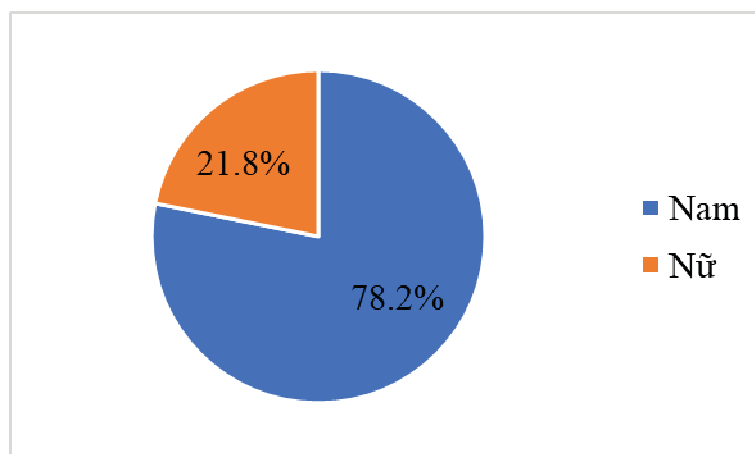
3. Đạo đức nghiên cứu: Đây là nghiên cứu mô tả, không có can thiệp. Nghiên cứu không vi phạm các vấn đề về đạo đức. Tất cả đối tượng nghiên cứu đều tự nguyện tham gia vào nghiên cứu sau khi được tư vấn đầy đủ.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm tuổi của BN nghiên cứu.

Nhóm tuổi	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
< 30	19	21,8
≥ 40 - < 40	41	47,1
≥ 40 - < 50	17	19,5
≥ 50 - < 60	8	9,2
≥ 60	2	2,3
Tuổi trung bình (năm)	37,02 ± 9,97	

BN ghép thận có tuổi trung bình là 37. Phân bố chủ yếu ở tuổi trung niên, với 66,6% BN có tuổi từ 30 - 50 tuổi, chỉ có 2,3% BN có tuổi từ 60 trở lên.



Hình 1. Đặc điểm giới tính BN nghiên cứu.

Nam giới chiếm chủ yếu trong nhóm BN ghép thận, tỷ lệ nam/nữ là 3,6.

Bảng 2. Đặc điểm liều thuốc Tacrolimus ở nhóm BN nghiên cứu.

Đặc điểm liều thuốc Tacrolimus	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
< 0,1 mg/kg/24 giờ	39	44,8
0,1 - 0,2 mg/kg/24 giờ	48	55,2
Trung bình (mg/kg/24 giờ)	0,1 (0,05 - 0,12)	
Thấp nhất - cao nhất (mg/kg/24 giờ)	0,03 - 0,18	

Liều TAC 0,1 - 0,2 mg/kg cân nặng/ngày chiếm tỷ lệ cao nhất (55,2%).

Không có BN nào sử dụng liều cao hơn 0,3 mg/kg/ngày.

Bảng 3. Đặc điểm nồng độ C₀ thuốc Tacrolimus.

Đặc điểm nồng độ C ₀ của Tacrolimus	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Thấp hơn liều khuyến cáo (< 5 ng/mL)	18	20,7
Đạt liều khuyến cáo (5 - 8 ng/mL)	54	62,1
Cao hơn liều khuyến cáo (> 8 ng/mL)	15	17,2
Trung vị liều (ng/mL)	6,5 (5,3 - 7,7)	
Thấp nhất - Cao nhất (ng/mL)	3,2 - 12,2	

Giá trị trung vị nồng độ C₀ của TAC là 6,5 ng/mL. Tỷ lệ BN có nồng độ C₀ của TAC đạt theo khuyến cáo từ 5 - 8 ng/mL chiếm 62,1%. Tỷ lệ BN có nồng độ C₀ của TAC dưới mức khuyến cáo là 20,7%. 17,2% số BN có nồng độ C₀ của TAC cao hơn khuyến cáo.

Bảng 4. Liên quan giữa nồng độ C₀ của Tacrolimus với mức lọc cầu thận tại thời điểm 12 tháng.

Đặc điểm nồng độ C ₀ của Tacrolimus	n	Mức lọc cầu thận (mL/phút)	p
< 5 ng/mL (1)	18	80,7 ± 15,23	> 0,05
5 - 8 ng/mL (2)	54	80,49 ± 14,71	
> 8 ng/mL (3)	15	83,26 ± 21,22	

Không có sự khác biệt về mức lọc cầu thận trung bình giữa 3 nhóm có nồng độ C₀ của TAC thấp hơn khuyến cáo, đạt theo khuyến cáo và cao hơn khuyến cáo (p > 0,05).

BÀN LUẬN

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $37,02 \pm 9,97$ (Bảng 1), phân bố các lứa tuổi không đồng đều, chủ yếu gặp BN ở độ tuổi lao động từ 30 - 40 tuổi, chiếm 47,1%. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Tường năm 2018 (tuổi trung bình là $42,41 \pm 11,18$) [9] nhưng thấp hơn nghiên cứu của Gaynor JJ và cs (tuổi trung bình là $49,3 \pm 13,3$) [10]. Sự khác biệt này là do tuổi của BN ghép thận phụ thuộc vào nguyên nhân gây suy thận, tại Việt Nam, nguyên nhân gây suy thận chủ yếu do bệnh cầu thận nguyên phát thường xuất hiện sớm, còn ở nước ngoài tỷ lệ tăng huyết áp (THA) và đái tháo đường (ĐTĐ) gây suy thận nhiều hơn. Các BN ĐTĐ và THA có thời gian mắc bệnh thường ở tuổi trung niên, diễn biến bệnh sẽ gây tổn thương thận và suy thận trung bình khoảng 5 năm, dẫn đến suy thận giai đoạn cuối trung bình là 10 năm.

Kết quả của biểu đồ 1 cho thấy có 78,2% BN là nam giới. Tỷ lệ giới tính của các nghiên cứu khá tương đương nhau với số lượng BN nam lớn hơn, gấp từ 1,5 - 2 lần số lượng BN nữ, như trong nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Tường [9] tỷ lệ BN nam là 68,11%; của Gaynor JJ và CS [10] tỷ lệ BN nam là 69,7%. Như vậy, có sự tương đồng về tỷ lệ nam/nữ ở BN ghép thận giữa các nghiên cứu và phù hợp với

đặc điểm tỷ lệ BN nam mắc bệnh thận nhiều hơn BN nữ.

Theo bảng 2, chỉ có 55,2% BN sử dụng liều từ 0,1 - 0,2 mg/kg/24 giờ, còn lại 44,8% BN sử dụng liều thấp hơn 0,1 mg/kg/24 giờ và không ghi nhận trường hợp nào sử dụng liều cao hơn 0,1 mg/kg/24 giờ. Với mức liều tại 12 tháng sau ghép như vậy là hợp lý vì khả năng thải ghép cấp tính xảy ra sau khoảng 1 năm sau ghép là thấp. Nếu sử dụng liều cao hơn 0,2 mg/kg/24 giờ ở thời điểm này dễ gây ngộ độc cho thận ghép, làm ảnh hưởng đến chức năng thận ghép.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ có 62,1% BN có nồng độ đáy của TAC đạt theo khuyến cáo là từ 5,0 - 8,0 ng/mL, còn lại 20,7% BN có nồng độ đáy của TAC thấp hơn và 17,2% BN có nồng độ đáy cao hơn khuyến cáo (Bảng 3). Như vậy, tỷ lệ BN có nồng độ không đạt liều khuyến cáo còn khá cao (37,9%), đặc biệt nhóm BN có nồng độ cao hơn khuyến cáo dễ có nguy cơ độc thận mạn tính dẫn đến giảm chức thận ở giai đoạn tiếp theo. Điều này gợi ý các thầy thuốc lâm sàng cần phải chỉnh lại liều phù hợp hơn cho BN, đặc biệt tránh xu hướng để duy trì nồng độ cao gây ngộ độc thận ghép. Theo Hội Ghép tạng Thế giới [5], liều thuốc TAC được khuyến cáo như sau: Trước ghép, liều dẫn nhập TAC từ 0,1 - 0,15 mg/kg/24 giờ,

sau ghép, trong 3 tháng đầu cũng như các tháng sau, dùng liều 0,1 - 0,2 mg/kg/24 giờ tùy từng BN để duy trì nồng độ đáy như sau: Từ 0 - 3 tháng đầu sau ghép: 10,0 - 12,0 ng/mL, từ 3 - 12 tháng sau ghép: 8,0 - 10,0 ng/mL và từ 12 tháng trở lên: 5,0 - 8,0 ng/mL. Lý giải cho việc duy trì liều này bởi mỗi BN có chuyển hoá thuốc khác nhau và việc duy trì nồng độ đáy C_0 như trên đảm bảo thận không bị thải loại và cũng không bị độc thận, cũng như ít tác dụng phụ nhất. Hiện nay, việc điều trị các thuốc ức chế miễn dịch được cá thể hóa liều điều trị theo đáp ứng của từng BN. Vì vậy, đối với các BN sử dụng liều của TAC thấp hơn khuyến cáo cần phải được theo dõi sát nồng độ đáy C_0 của TAC để kịp thời điều chỉnh liều TAC cho phù hợp.

Hiện nay đã có nhiều nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa nồng độ TAC và mức lọc cầu thận, các kết quả nghiên cứu đều cho thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa nồng độ TAC và mức lọc cầu thận của thận ghép [8, 10]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu trong bảng 4 của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về mức lọc cầu thận trung bình giữa 3 nhóm có nồng độ C_0 của TAC thấp hơn khuyến cáo, đạt theo khuyến cáo và cao hơn khuyến cáo ($p > 0,05$). Sở dĩ như vậy, có thể do số lượng BN nghiên cứu của chúng tôi không nhiều nên chưa có đủ

độ mạnh về mức độ thống kê. Nhiều nghiên cứu tiến hành trên BN ghép thận đã cho thấy, tại thời điểm < 12 tháng sau ghép, BN thường có nguy cơ thải ghép cao hơn giai đoạn muộn; trong khi đó, tại thời điểm ≥ 12 tháng sau ghép, tỷ lệ thải ghép thường thấp hơn nhưng tỷ lệ nhiễm độc với thuốc ức chế calcineurin lại cao hơn do tác động tích lũy độc của thuốc này. Do vậy, các nhà lâm sàng cần theo dõi sát sự biến đổi chức năng thận (thông qua mức lọc cầu thận) để chỉnh liều cho phù hợp, giúp hạn chế các nguy cơ không mong muốn xảy ra.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu về nồng độ Tacrolimus tại thời điểm 12 tháng sau ghép ở BN ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103, chúng tôi thấy:

- Liều TAC thường dùng là 0,1 - 0,2 mg/kg/24 giờ (52,2%), không có BN nào sử dụng liều $> 0,2$ mg/kg/24 giờ.

- Tỷ lệ BN có nồng độ C_0 của TAC đạt mức khuyến cáo là 62,1%, có 37,9% không trong mức nồng độ khuyến cáo, trong đó 17,2% BN có nồng độ C_0 cao hơn khuyến cáo. Trung vị nồng độ C_0 của TAC là 6,5ng/mL.

- Chưa thấy sự khác biệt về mức lọc cầu thận trung bình giữa 3 nhóm có nồng độ C_0 của TAC khác nhau ($p > 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hà Hoàng Kiệt. Suy thận mạn tính. *Bệnh học nội khoa*. Nhà xuất bản Quân đội Nhân dân, Hà Nội. 2008: 316-320.
2. Augustine J. Kidney transplant: New opportunities and challenges. *Cleve Clin J Med*. 2018; 85(2):138-144.
3. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0158765.
4. Nevins T.E., Nickerson P.W., and Dew M.A. Understanding Medication Nonadherence after Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(8):2290-2301.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 3:S1-155.
6. Bùi Văn Mạnh. Nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng và một số chỉ số miễn dịch ở bệnh nhân sau ghép thận. *Luận án tiến sĩ y học*. Học viện Quân y, Hà Nội. 2009.
7. Banas B., Krämer B.K., Krüger B., et al. Long-Term Kidney Transplant Outcomes: Role of Prolonged-Release Tacrolimus. *Transplant Proc*. 2020; 52(1):102-110.
8. Nguyen T. Van Anh, Le Viet Thang, and Bui Van Manh. Tacrolimus Therapeutic Drug Monitoring in Vietnamese Renal Transplant Recipients. *Pharmacogn J*. 2020; 12(5):984-992.
9. Nguyễn Mạnh Tường. Nghiên cứu nồng độ glucose máu lúc đói và đặc điểm đái tháo đường ở bệnh nhân ghép thận. *Luận văn chuyên khoa cấp II*. Học viện Quân y, Hà Nội. 2018.
10. Gaynor J.J., Ciancio G., Guerra G., et al. Lower tacrolimus trough levels are associated with subsequently higher acute rejection risk during the first 12 months after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2016 ; 29(2):216-226.