

ẢNH HƯỞNG CỦA NỒNG ĐỘ TACROLIMUS MÁU ĐẾN MỘT SỐ KẾT CỤC CỦA THẬN GHÉP SAU GHÉP THẬN MỘT NĂM

Phạm Tiến Dũng^{1,2}, Tống Thị Thu Hằng³, Vũ Phương Lan⁴, Đỗ Gia Tuyền^{1,2}, Đặng Thị Việt Hà^{1,2},
Nghiêm Trung Dũng¹, Đỗ Trường Minh^{1,2}

¹Trung tâm Thận tiết niệu & Lọc máu, Bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội

²Bộ môn Nội tổng hợp, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội

³Khoa Nội thận lọc máu A15, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Hà Nội

⁴Khoa Nội cán bộ cao cấp, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm xác định mối liên quan giữa đặc điểm nồng độ đáy Tacrolimus (C0 TAC) từ tháng 2 đến tháng 12 sau ghép thận với một số kết cục lâm sàng, từ đó bước đầu xác định đích C0 TAC tối ưu cho bệnh nhân sau ghép thận.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu quan sát, hồi cứu, theo dõi dọc 257 bệnh nhân ghép thận lần đầu từ người cho sống. Phân tích hồi quy đánh giá mối liên quan giữa trung bình và hệ số biến thiên của C0 TAC trong thời gian sau ghép 2 tháng đến 12 tháng với một số kết cục tại thời điểm sau ghép 12 tháng: mức lọc cầu thận (MLCT), protein niệu, thải ghép cấp, tổn thương thận cấp, nhiễm CMV và PCP, nhập viện vì các nhiễm trùng khác.

Kết quả: Bệnh nhân với C0 TAC < 7 ng/ml có nguy cơ suy giảm MLCT cao nhất và nguy cơ này giảm đi ở những bệnh nhân có nồng độ C0 TAC cao, đặc biệt là nhóm C0 TAC ≥ 9 ng/ml (OR = 0.206; p = 0.001; CI 95%: 0.079 - 0.536). Bệnh nhân với C0 TAC 7 - 7.9 ng/ml có nguy cơ tổn thương thận cấp trong 12 tháng đầu sau ghép thấp hơn nhóm có C0 TAC < 7 ng/ml (OR = 0.234; p = 0.044). Nguy cơ thải ghép cấp trong 12 tháng đầu sau ghép có xu hướng giảm ở bệnh nhân có C0 TAC 7 - 7.9 và 8 - 8.9 ng/ml (OR lần lượt là 0.612 và 0.25), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Bệnh nhân với C0 TAC ≥ 9 ng/ml có nguy cơ nhiễm CMV cao hơn bệnh nhân có C0 TAC < 7 ng/ml (OR = 3.737; p = 0.012). Các biến cố tổn thương thận cấp, thải ghép cấp và nhập viện vì các nhiễm trùng khác CMV, PCP có nguy cơ cao hơn ở bệnh nhân có hệ số biến thiên TAC cao (OR lần lượt là 1.045, 1.049, 1.044 với p = 0.01; 0.049 và 0.001).

Kết luận: Đích điều trị C0 TAC tối ưu cần được xem xét dựa trên nhiều biến cố lâm sàng khác nhau. Mức C0 TAC từ 7 - 8.9 ng/ml có thể được cân nhắc cho bệnh nhân sau ghép thận từ 2 đến 12 tháng.

Từ khóa: Ghép thận, kết cục lâm sàng, tacrolimus, nồng độ đáy, hệ số biến thiên.

ABSTRACT

THE EFFECT OF TACROLIMUS BLOOD LEVEL ON ALLOGRAFT OUTCOMES ONE YEAR AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Pham Tien Dung^{1,2}, Tong Thi Thu Hang³, Vu Phuong Lan⁴, Do Gia Tuyen^{1,2}, Dang Thi Viet Ha^{1,2},
Nghiêm Trung Dũng¹, Do Trường Minh^{1,2}

Objective: The study aims to determine the relationship between the characteristics of Tacrolimus trough concentration (C0 TAC) from month 2 to month 12 after kidney transplantation with some clinical outcomes, thereby initially determining the optimal C0 TAC target for patients after kidney transplantation.

Ngày nhận bài: 17/10/2023. Ngày chỉnh sửa: 05/12/2023. Chấp thuận đăng: 10/12/2023

Tác giả liên hệ: Đỗ Trường Minh. Email: dr.dotruongminh@gmail.com. SĐT: 0914577700

Ảnh hưởng của nồng độ Tacrolimus máu đến một số kết cục của thận ghép...

Methods: A longitudinal retrospective observational study on 257 living - donor kidney transplant patients. Regression analysis was used to evaluate the relationship between mean and coefficient of variation of C0 TAC during the period from 2 months to 12 months after transplantation with clinical outcomes at 12 months post-transplantation, including eGFR, proteinuria, biopsy-proven acute rejection, acute kidney injury, CMV and PCP infection, hospitalization for non - CMV and PCP infections.

Results: Patients with mean C0 TAC < 7 ng/ml had the highest risk of eGFR decline and this risk decreased in patients with higher mean C0 TAC, especially in the C0 TAC \geq 9 ng/ml group (OR = 0.206; p = 0.001; CI 95%: 0.079 - 0.536). Patients with mean C0 TAC 7 - 7.9 ng/ml had a lower risk of acute kidney injury in the first 12 months after transplantation than the group with C0 TAC < 7 ng/ml (OR = 0.234; p = 0.044). The risk of acute rejection in the first 12 months after transplantation tended to decrease in patients with C0 TAC 7 - 7.9 and 8 - 8.9 ng/ml (ORs are respectively 0.612 and 0.25), the difference is not statistically significant. Patients with mean C0 TAC \geq 9 ng/ml had a higher risk of CMV infection than patients with C0 TAC < 7 ng/ml (OR = 3.737; p = 0.012). The events of acute kidney injury, acute rejection, and hospitalization for non - CMV and PCP infections were more likely to occur in patients with a higher TAC coefficient of variation (ORs are respectively 1.045, 1.049, 1.044 with p = 0.01; 0.049 and 0.001).

Conclusion: The optimal treatment target of TAC trough level needs to be considered based on different clinical outcomes. A treatment target of 7 - 8.9 ng/ml may be considered for transplant patients during the period from month 2 to month 12 after kidney transplantation.

Keywords: Kidney transplantation, clinical outcomes, tacrolimus, trough level, inpatient variability.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tacrolimus (TAC) là loại thuốc ức chế calcineurin (CNI) sử dụng phổ biến sau ghép thận. Việc sử dụng thuốc trong thực hành gặp nhiều khó khăn do thuốc có khoảng điều trị hẹp. Quá liều TAC có thể dẫn đến ngộ độc CNI, tăng nguy cơ nhiễm trùng cơ hội [1 - 3]; còn nồng độ TAC dưới đích làm tăng nguy cơ thải ghép. Những hệ quả này đều dẫn đến kết cục xấu cho thận ghép. Theo dõi nồng độ đáy của TAC (C0) được áp dụng rộng rãi, tuy nhiên khoảng C0 TAC tối ưu cho các thời điểm khác nhau sau ghép thận vẫn chưa được thống nhất.

Các nghiên cứu trước về mối liên quan giữa C0 TAC với kết cục thận ghép cho thấy kết quả không nhất quán. Một số cho thấy không có liên quan giữa C0 TAC trong 6 tháng đầu sau ghép thận với nguy cơ thải ghép thể dịch cấp trong năm đầu tiên [4, 5]. Tuy nhiên, một số khác cho thấy C0 TAC ở mức thấp có mối liên quan với nguy cơ này [6 - 8]. Bên cạnh đó, biến thiên nồng độ của TAC (IPV) cũng có ảnh hưởng lớn đến kết cục lâm sàng. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến IPV như khả năng hấp thu thuốc, tốc độ chuyển hóa và tuân thủ điều trị của bệnh nhân [9, 10]. Những nghiên cứu gần đây cho thấy IPV cao có vẻ liên quan chặt chẽ với thải ghép, xuất hiện mới kháng thể kháng HLA đặc hiệu (DSA) và đời sống thận ghép [11, 12].

Sự tác động của C0 TAC đến kết cục lâm sàng là cơ sở để xác định khoảng điều trị tối ưu. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm xác định mối liên quan giữa đặc điểm C0 TAC từ tháng 2 đến tháng 12 sau ghép với chức năng thận ghép và một số biến cố sau ghép thận 12 tháng, từ đó bước đầu xác định đích C0 TAC tối ưu cho bệnh nhân sau ghép thận trong khoảng thời gian này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu trên 257 bệnh nhân tuổi từ 15 - 70, ghép thận lần đầu từ người cho sống trong thời gian 2019 - 2022 tại bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện Trung ương Quân đội 108, theo dõi dọc từ tháng thứ 2 đến tháng 12 sau ghép. Tất cả bệnh nhân đều điều trị dẫn nhập bằng basiliximab, sau đó duy trì steroid, tacrolimus, mycophenolate mofetil (MMF) hoặc mycophenolic acid (MPA). Liều MMF của tất cả bệnh nhân được duy trì cố định ở mức 1.5 - 2g/ngày trong năm đầu tiên sau ghép. Liều methylprednisolone khởi đầu là 500mg, sau đó giảm dần xuống 4mg/ngày.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Đây là nghiên cứu quan sát, hồi cứu, theo dõi dọc. C0 TAC của bệnh nhân được thu thập hàng tháng tại các thời điểm sau ghép 2 tháng đến sau

Ảnh hưởng của nồng độ Tacrolimus máu đến một số kết cục của thận ghép...

ghép 12 tháng để tính giá trị trung bình và hệ số biến thiên nồng độ. C0 TAC được định lượng từ máu ngoại biên vào thời điểm ngay trước khi bệnh nhân uống liều thuốc tiếp theo, khi bệnh nhân tái khám ghép thận ngoại trú, các kết quả trong thời gian điều trị nội trú không được đưa vào phân tích để loại trừ sự ảnh hưởng do các thuốc sử dụng khi nhập viện. Biến thiên nồng độ được tính bằng % của tỉ số giữa độ lệch chuẩn và giá trị trung bình của C0 TAC, mỗi bệnh nhân cần ít nhất 3 giá trị C0 TAC để có thể tính hệ số biến thiên. Bệnh nhân được chia thành các nhóm theo C0 TAC trung bình: < 7, 7 - 7.9, 8 - 8.9 và ≥ 9 ng/ml. Mối liên quan giữa C0 TAC và IPV với một số đặc điểm tại thời điểm sau ghép 12 tháng được đánh giá, bao gồm: mức lọc cầu thận (theo CKD-EPI 2021 với người trưởng thành và Bedside Schwartz với bệnh nhân ≤ 17 tuổi), định lượng protein niệu, các đợt thải ghép

cấp có bằng chứng sinh thiết, các đợt tổn thương thận cấp (creatinine tăng >1.5 lần so với mức nền), nhiễm CMV hoặc PCP (dựa vào kết quả PCR và triệu chứng lâm sàng phù hợp), nhập viện vì nhiễm trùng khác (ghi nhận từ hồ sơ bệnh án nội trú).

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu xử lý bằng phần mềm SPSS 20. Các biến liên tục được biểu thị bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn, các biến thứ bậc được biểu thị bằng tỉ lệ %. Nguy cơ của các kết cục tại thời điểm sau ghép thận 12 tháng được đánh giá bằng OR thông qua hồi quy Logistic, kết quả có ý nghĩa với giá trị $p < 0.05$

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Đây là nghiên cứu quan sát, hồi cứu, không can thiệp trực tiếp vào quá trình điều trị bệnh nhân. Mọi thông tin cá nhân của người bệnh đều được bảo mật. Kết quả nghiên cứu thu được nhằm mục đích hỗ trợ cho quá trình điều trị bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ

3.1 Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

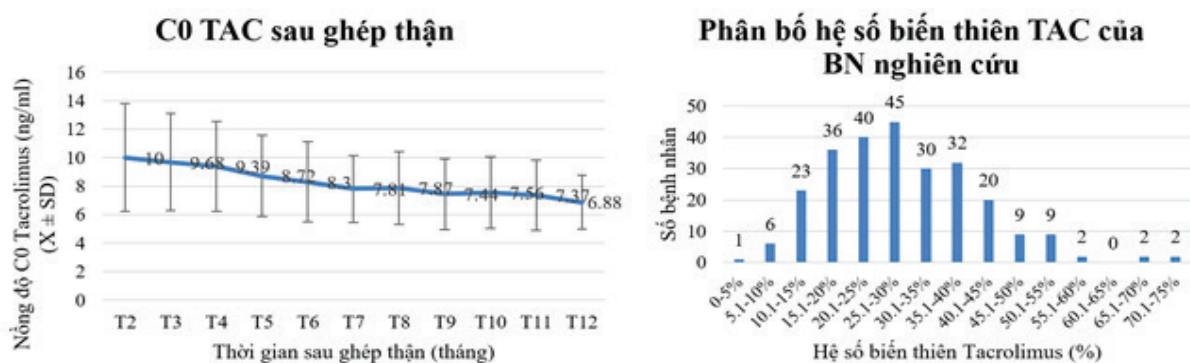
Đặc điểm	Giá trị
Nam / Nữ	185 / 72 (72% / 28%)
Tuổi khi ghép thận	Tổng 337.1 ± 11.78 < 30 84 (32,6%) 30 - 39 74 (28,8%) 40 - 49 57 (22,2%) 50 - 59 29 (11,3%) ≥ 60 13 (5,1%)
Người cho cùng huyết thống / khác huyết thống	69 / 188 (26,8% / 73,2%)
Bất tương hợp HLA (n = 241)	0 / 6 (2,9%) 1 / 6 21 (8,7%) 2 / 6 44 (18,3%) 3 / 6 110 (45,6%) 4 / 6 57 (23,7%) 5 / 6 1 (0,4%) 6 / 6 1 (0,4%)
MLCT trung bình sau ghép thận 2 tháng (ml/ph/1,73m ²)	75,84 ± 19,765
MLCT trung bình sau ghép thận 12 tháng (ml/ph/1,73m ²)	77,86 ± 20,133
Protein niệu sau ghép thận 12 tháng	Âm tính 217 (89,7%) Dương tính 25 (10,7%)

Ảnh hưởng của nồng độ Tacrolimus máu đến một số kết cục của thận ghép...

Bảng 2: Đặc điểm nồng độ TAC và một số kết cục lâm sàng sau ghép thận 12 tháng

Đặc điểm	Tổng (n = 257)	Phân nhóm C0 TAC (ng/mL)				TAC IPV (%)	
		< 7 (43; 16,7%)	7 - 7,9 (69; 26,8%)	8 - 8,9 (83; 32,4%)	≥ 9 (62; 24,1%)	< 30 (n=151)	≥ 30 (n=106)
C0 TAC (ng/mL) (X ± SD)	8,3±1,57	6,2±0,65	7,5±0,30	8,4±0,29	10,3±1,37	8,2±1,63	8,3±1,48
TAC IPV (%) (X ± SD)	28,9±12,23	26,3±13,72	29,5±11,53	27,7±11,04	31,7±13,09	20,8±6,0	40,6±9,0
Thải ghép cấp	8	2 (25%)	2 (25%)	1 (12,5%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)	5 (62,5%)
Số đợt tổn thương thận cấp	24	7 (29,2%)	3 (12,5%)	10 (41,6%)	4 (16,7%)	7 (29,1%)	17 (70,9%)
Số đợt nhiễm trùng do CMV hoặc PCP	63	7 (11,1%)	18 (28,6%)	22 (34,9%)	16 (25,4%)	33 (52,8%)	30 (47,7%)
Số đợt nhập viện vì nhiễm trùng khác CMV, PCP	51	12 (23,5%)	17 (33,3%)	15 (29,5%)	7 (13,7%)	18 (35,2%)	33 (64,8%)

Bảng 1 và 2 cho thấy đặc điểm chung của 257 bệnh nhân nghiên cứu. Tuổi trung bình tại thời điểm ghép thận là 37.1 năm (thấp nhất là 15 tuổi và cao nhất là 70 tuổi), nam giới chiếm hơn 2/3 bệnh nhân nghiên cứu (72%). Đa số bệnh nhân được nhận thận ghép từ người cho không cùng huyết thống (73.2%) và tỉ lệ bất tương hợp 3/6 cặp HLA chiếm chủ yếu (45,6%). Tất cả bệnh nhân đều nhận thận hòa hợp nhóm máu ABO. Không có sự khác biệt về tỉ lệ người cho khác huyết thống và số lượng HLA bất tương hợp giữa 4 nhóm bệnh nhân có nồng độ C0 TAC trung bình khác nhau.



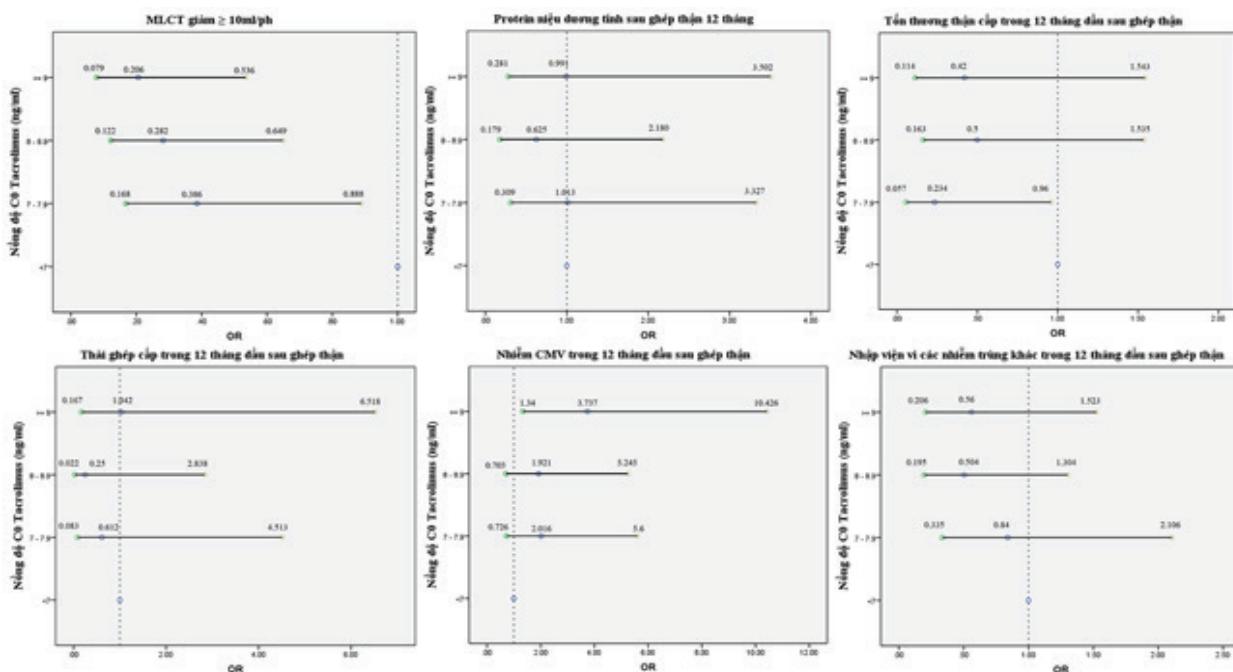
Hình 1: Đặc điểm nồng độ C0 TAC theo thời gian và phân bố hệ số biến thiên TAC

Ảnh hưởng của nồng độ Tacrolimus máu đến một số kết cục của thận ghép...

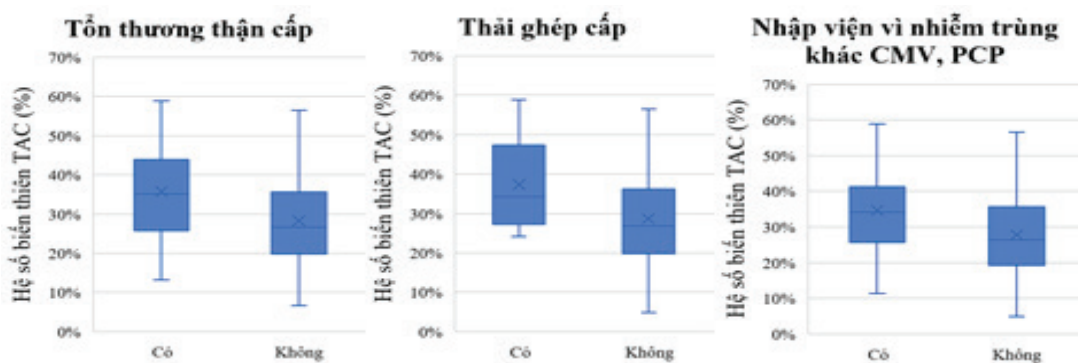
Giá trị C0 TAC giảm dần trong thời gian theo dõi. Nhóm bệnh nhân có C0 TAC từ 8 - 8,9 và 7 - 7,9 chiếm tỉ lệ cao nhất, lần lượt là 32,4% và 26,8%. Giá trị trung bình của TAC IPV trong thời gian từ sau ghép 2 tháng đến 12 tháng là 28,9%, với 41,2% bệnh nhân có IPV > 30% (hình 1).

3.2. Đặc điểm nồng độ TAC và một số kết cục tại thời điểm sau ghép thận 12 tháng

Hình 2 cho thấy nguy cơ của một số kết cục lâm sàng ở các nhóm C0 TAC khác nhau. Nguy cơ MLCT suy giảm ≥ 10 ml/ph/1,73m² cao nhất ở nhóm C0 TAC < 7 và giảm dần khi nồng độ C0 tăng dần, rõ rệt nhất ở nhóm C0 TAC ≥ 9 (OR = 0,206; p = 0,001; khoảng tin cậy 95%: 0,079 - 0,536). Nguy cơ này thay đổi có ý nghĩa thống kê ở tất cả các dưới nhóm. Nhóm bệnh nhân C0 TAC ≥ 7 có nguy cơ tổn thương thận cấp thấp hơn nhóm C0 TAC < 7. Tuy nhiên chỉ nhóm C0 TAC 7 - 7,9 là có sự khác biệt có ý nghĩa (OR = 0,234; p = 0,044). Nguy cơ thải ghép cấp có xu hướng giảm ở nhóm C0 TAC 7 - 7,9 và 8 - 8,9 (OR lần lượt là 0,612 và 0,25), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa. Mặt khác, bệnh nhân với C0 TAC ≥ 9 lại có nguy cơ nhiễm CMV cao hơn so với nhóm C0 TAC < 7 (OR = 3,737; p = 0,012), đối với các nhóm C0 TAC 7 - 7,9 và 8 - 8,9 không khác biệt có ý nghĩa so với bệnh nhân C0 TAC < 7 (p > 0,05). Các đặc điểm về protein niệu, nhiễm PCP và nhập viện vì nhiễm trùng khác không có sự khác biệt giữa các nhóm.



Hình 2: Nguy cơ một số kết cục lâm sàng sau ghép thận 12 tháng ở các nhóm nồng độ C0 TAC



Hình 3: Tác động của hệ số biến thiên TAC đến một số kết cục lâm sàng tại thời điểm sau ghép thận 12 tháng

Ảnh hưởng của nồng độ Tacrolimus máu đến một số kết cục của thận ghép...

Phân tích hồi quy đánh giá ảnh hưởng giữa IPV với các kết cục lâm sàng cho thấy IPV không có mối liên quan ý nghĩa với giảm MLCT, protein niệu và tình trạng nhiễm CMV, PCP. Tuy nhiên, các biến cố tổn thương thận cấp, thải ghép cấp và nhập viện vì các nhiễm trùng khác lại có nguy cơ cao hơn ở nhóm IPV cao (OR lần lượt là 1,045, 1,049, 1,044 với $p = 0,01$; 0,049 và 0,001) (hình 3). Giá trị trung bình của IPV ở bệnh nhân có tổn thương thận cấp, thải ghép cấp hay nhập viện vì nhiễm trùng khác CMV, PCP cũng cao hơn so với những bệnh nhân không có các biến cố lâm sàng trên (35,7% so với 28,3%, $p = 0,008$; 37,4% so với 28,7%, $p = 0,047$; 34,7% so với 27,8%, $p = 0,001$)

IV. BÀN LUẬN

KDIGO 2009 đã gợi ý duy trì C0 TAC ở mức 5 - 15ng/ml trong 2 - 4 tháng đầu sau ghép thận [13]. Mức liều thấp C0 3 - 7ng/ml trong năm đầu tiên sau ghép thận được khuyến cáo từ kết quả của nghiên cứu Symphony [5]. Tương tự, hội nghị đồng thuận châu Âu 2009 cũng khuyến cáo nồng độ C0 TAC thấp ở mức 3 - 7ng/ml [14]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi lại cho thấy nhóm bệnh nhân C0 TAC < 7 có nguy cơ giảm MLCT ≥ 10 ml/ph/1.73m² sau 10 tháng cao nhất và nguy cơ này tỉ lệ nghịch với C0 TAC, điều này thể hiện rõ nhất ở nhóm bệnh nhân C0 TAC ≥ 9 . Nồng độ C0 TAC thấp dưới ngưỡng điều trị làm tăng nguy cơ thải ghép trong khi C0 TAC vượt ngưỡng lại khiến người bệnh đối diện với nguy cơ nhiễm trùng và ngộ độc CNI [7]. Sự thay đổi trong đích điều trị TAC đã được ghi nhận trong hội nghị đồng thuận Châu Âu lần 2 vào năm 2019, hội nghị đã đưa khuyến cáo mới về đích điều trị C0 TAC ở mức 4 - 12 ng/ml, thậm chí là nên duy trì ở ngưỡng > 7 ng/ml [15]. Nguyễn Thị Vân Anh và cộng sự (2023) cũng ủng hộ đích C0 TAC > 7 ng/ml trong tháng đầu tiên sau ghép thận nhằm làm giảm nguy cơ thải ghép cấp [16]. Sự thay đổi về khuyến cáo đích điều trị theo thời gian cho thấy việc lựa chọn đích C0 TAC phù hợp cần cân nhắc từ nhiều kết cục lâm sàng, tại các thời điểm cụ thể sau khi ghép tạng.

C0 TAC liên quan mật thiết với nguy cơ tổn thương thận cấp, thải ghép cấp và nhiễm trùng. Nhóm bệnh nhân C0 TAC ≥ 7 có nguy cơ tổn thương thận cấp trong 12 tháng đầu sau ghép thấp hơn nhóm C0 TAC < 7. Bên cạnh đó, nguy cơ thải

ghép cấp trong 12 tháng đầu sau ghép cũng có xu hướng giảm dần ở các nhóm bệnh nhân C0 TAC 7 - 7.9 và 8 - 8.9, tuy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này tương tự với Richards là nhóm C0 TAC < 8 có bằng chứng tổn thương thận do thải ghép trên sinh thiết cao hơn nhóm trên 8 ng/ml [17]. Mối tương quan giữa C0 TAC với nguy cơ giảm MLCT, tổn thương thận cấp và thải ghép cấp trong nghiên cứu của chúng tôi đều ủng hộ ngưỡng điều trị TAC cao hơn không chỉ trong tháng đầu sau ghép như các nghiên cứu trước, mà thậm chí đích điều trị này nên được áp dụng đến suốt cả năm đầu tiên sau ghép thận. Tuy nhiên, giới hạn trên của khoảng điều trị cần được cân nhắc đồng thời từ các biến cố liên quan đến nhiễm trùng và ngộ độc CNI, đặc biệt trong bối cảnh các bệnh lý nhiễm trùng tại Việt Nam vẫn còn phổ biến. Do đó, kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân C0 TAC ≥ 9 có nguy cơ nhiễm CMV cao có giá trị lớn giúp bác sỹ lựa chọn khoảng điều trị phù hợp.

Nghiên cứu cho thấy IPV cao có liên quan đến nhiều kết cục lâm sàng bất lợi bao gồm tổn thương thận cấp, thải ghép cấp và nhập viện vì nhiễm trùng, kết quả này tương đồng với các tác giả trên thế giới [18]. IPV càng cao càng khiến người bệnh phải đối mặt đồng thời với cả tình trạng quá liều và không đủ liều TAC. Như vậy, các biến cố bất lợi về nhiễm trùng, thải ghép và ngộ độc CNI sẽ dễ xuất hiện song hành trên những người bệnh có nồng độ thuốc dao động, điều này rất đáng quan tâm trong quá trình thực hành lâm sàng. Để giảm IPV, việc xác định rõ khoảng đích điều trị tối ưu cho C0 TAC đóng vai trò rất quan trọng. Điều này sẽ giúp giảm thiểu sự dao động TAC đến từ phía bác sỹ chỉnh liều thuốc. Những nguy cơ do quá liều hoặc không đạt ngưỡng của thuốc làm gia tăng đáng kể chi phí điều trị cũng như làm ảnh hưởng trực tiếp đến kết cục của thận ghép. Chính vì vậy, IPV nên được kiểm soát thấp để giúp cải thiện kết cục thận ghép. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy giá trị của IPV có thể dao động khá lớn (1 - 60%), tùy thuộc vào thời điểm sau ghép thận, số lần tái khám, tốc độ chuyển hóa TAC [11, 18]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy sự dao động lớn trong giá trị của IPV giữa các bệnh nhân, đặc biệt là giá trị trung bình của IPV có xu hướng cao hơn các nghiên cứu trước đây [11, 18, 19]. Điều này có thể do bệnh nhân của chúng tôi chưa được

Ảnh hưởng của nồng độ Tacrolimus máu đến một số kết cục của thận ghép...

đánh giá về tốc độ chuyển hóa TAC nên bác sỹ khó có thể chủ động quá trình chỉnh liều. Các nghiên cứu đã chỉ ra các yếu tố khách quan có thể làm gia tăng IPV có thể kể đến hàng đầu là việc tuân thủ điều trị, tốc độ chuyển hóa TAC cũng như các bệnh đồng mắc. Như vậy, từ mối liên quan giữa các yếu tố này với IPV cho thấy việc xác định khoảng đích điều trị tối ưu cho C0 TAC trở nên quan trọng hơn bao giờ hết. Điều này sẽ giúp các bác sỹ có cái nhìn tổng quan hơn về các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ TAC trước khi chỉnh liều, hạn chế tối đa tình trạng dao động nồng độ thuốc không đáng có. Ngoài ra, bệnh nhân trong nghiên cứu đều không được đánh giá định kỳ tình trạng xuất hiện kháng thể kháng HLA đặc hiệu sau ghép nên việc lựa chọn đích nồng độ C0 TAC phù hợp và điều chỉnh liều thuốc không được thực hiện chủ động theo mức độ miễn dịch của bệnh nhân. Bên cạnh đó, tại Việt Nam chưa có những khuyến cáo thống nhất và cập nhật về khoảng đích C0 TAC nên việc thực hành lâm sàng của mỗi bác sỹ sẽ có những khác biệt riêng.

Mặc dù sinh thiết thận ghép thường quy đối với tổn thương thận cấp không được tiến hành, ngộ độc CNI và thải ghép là những nguyên nhân thường gặp gây tổn thương thận cấp. Do đó, mối tương quan rõ rệt hơn giữa IPV với tổn thương thận cấp và nhập viện vì nhiễm trùng so với thải ghép cấp trong nghiên cứu của chúng tôi gợi ý rằng thời gian C0 TAC vượt quá ngưỡng điều trị đường như chiếm ưu thế hơn. Kết hợp với sự gia tăng nguy cơ nhiễm CMV ở bệnh nhân có C0 TAC ≥ 9 , lựa chọn đích điều trị C0 TAC có vẻ không nên vượt quá ngưỡng này mặc dù kết quả cho thấy những bệnh nhân C0 TAC ≥ 9 có nguy cơ suy giảm MLCT thấp nhất (hình 2).

Nghiên cứu này còn một số hạn chế khi chưa phân tích ảnh hưởng của nguy cơ miễn dịch đến việc lựa chọn đích C0. Ngoài ra, nghiên cứu cũng chưa đánh giá tỉ số C0 / liều thuốc TAC. Tuy nhiên, tỉ số này dường như không thực sự nhất quán trong cùng một bệnh nhân và nên được đánh giá dựa trên cơ sở kiểu gen CYP3A5, điều khó thăm dò rộng rãi tại Việt Nam. Hơn nữa, chỉnh liều TAC dựa trên giá trị C0 sẽ giúp bác sỹ áp dụng dễ dàng hơn là tỉ lệ C0/ liều. Ngoài ra, do cỡ mẫu còn hạn chế dẫn đến tỉ lệ một số biến cố lâm sàng còn thấp nên không thể đánh giá đầy đủ nguy cơ và phân tích các yếu tố nhiễu, khả năng phân chia nhỏ các nhóm C0 TAC cho cân đối

cũng gặp khó khăn. Việc không thể sinh thiết thận thường quy với toàn bộ bệnh nhân tổn thương thận cấp cũng khiến chẩn đoán nguyên nhân không được đầy đủ. Việc áp dụng hệ thống cơ sở dữ liệu quốc gia của bệnh nhân ghép tạng cho các nghiên cứu tiếp theo có thể đem lại nguồn dữ liệu lớn, làm cơ sở đưa ra những khuyến cáo phù hợp nhất với mỗi khu vực.

V. KẾT LUẬN

Phân tích mối quan hệ giữa nồng độ TAC với các kết cục lâm sàng có thể giúp xác định khoảng điều trị tối ưu cho người bệnh sau ghép thận. Bên cạnh kết cục chung về chức năng thận, các kết cục liên quan đến nồng độ thuốc dưới ngưỡng hoặc vượt ngưỡng điều trị đều có giá trị trong việc tìm đích điều trị phù hợp. Khoảng đích C0 TAC từ 7 - 8.9 ng/ml có thể được cân nhắc trong thời gian sau ghép thận từ 2 tháng đến 12 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sellarés J, De Freitas D, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al., Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *American Journal of Transplantation*, 2012;12(2):388-399.
2. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Kremers WK, Cosio FG, Patel R, et al., Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clinical infectious diseases*, 2008;46(6):840-846.
3. Yoon S-H, Cho J-H, Jung H-Y, Choi J-Y, Park S-H, Kim Y-L, et al. Clinical impact of BK virus surveillance on outcomes in kidney transplant recipients. in *Transplantation Proceedings*. 2015. Elsevier.
4. Gaston RS, Kaplan B, Shah T, Cibrik D, Shaw L, Angelis M, et al., Fixed-or controlled-dose mycophenolate mofetil with standard-or reduced-dose calcineurin inhibitors: the Optcept trial. *American Journal of Transplantation*, 2009;9(7):1607-1619.
5. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko Š, Nashan B, Gürkan A, et al., Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *New England Journal of Medicine*, 2007;357(25):2562-2575.
6. Gaynor JJ, Ciancio G, Guerra G, Sageshima J, Roth D, Goldstein MJ, et al., Lower tacrolimus trough levels are associated with subsequently higher acute rejection risk during the first 12 months after kidney transplantation. *Transplant International*, 2016;29(2):216-226.

Ảnh hưởng của nồng độ Tacrolimus máu đến một số kết cục của thận ghép...

7. Israni AK, Riad SM, Leduc R, Oetting WS, Guan W, Schladt D, et al., Tacrolimus trough levels after month 3 as a predictor of acute rejection following kidney transplantation: a lesson learned from DeKAF Genomics. *Transplant International*, 2013;26(10):982-989.
8. Staatz C, Taylor P, Tett S, Low tacrolimus concentrations and increased risk of early acute rejection in adult renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2001;16(9):1905-1909.
9. Van Gelder T, Within - patient variability in immunosuppressive drug exposure as a predictor for poor outcome after transplantation. *Kidney international*, 2014;85(6):1267-1268.
10. Lampen A, Christians U, Guengerich FP, Watkins PB, Kolars JC, Bader A, et al., Metabolism of the immunosuppressant tacrolimus in the small intestine: cytochrome P450, drug interactions, and interindividual variability. *Drug Metabolism and Disposition*, 1995;23(12):1315-1324.
11. Park Y, Lee H, Eum SH, Kim HD, Ko EJ, Yang CW, et al., Inpatient variability in tacrolimus trough levels over 2 Years affects long-term allograft outcomes of kidney transplantation. *Frontiers in immunology*, 2021;12:746013.
12. Rodrigo E, San Segundo D, Fernández-Fresnedo G, López-Hoyos M, Benito A, Ruiz JC, et al., Within-patient variability in tacrolimus blood levels predicts kidney graft loss and donor-specific antibody development. *Transplantation*, 2016;100(11):2479-2485.
13. Eckardt K-U, Kasiske BL, Zeier MG, KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 2009;9:S1-S155.
14. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, et al., Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Therapeutic drug monitoring*, 2009;31(2):139-152.
15. Brunet M, Van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, et al., Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: second consensus report. *Therapeutic drug monitoring*, 2019;41(3):261-307.
16. Nguyen TVA, Nguyen HD, Nguyen TLH, Le VT, Nguyen XK, Tran VT, et al., Higher tacrolimus trough levels and time in the therapeutic range are associated with the risk of acute rejection in the first month after renal transplantation. *BMC nephrology*, 2023;24(1):131.
17. Richards KR, Hager D, Muth B, Astor BC, Kaufman D, Djamali A, Tacrolimus trough level at discharge predicts acute rejection in moderately sensitized renal transplant recipients. *Transplantation*, 2014;97(10):986-991.
18. Rojas AM, Hesselink DA, van Besouw NM, Dieterich M, de Kuiper R, Baan CC, et al., High tacrolimus inpatient variability and subtherapeutic immunosuppression are associated with adverse kidney transplant outcomes. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2022;44(3):369.
19. Park Y, Lee H, Eum SH, Ko EJ, Min JW, Yoon S-H, et al., Combined impact of the inter and intra-patient variability of tacrolimus blood level on allograft outcomes in kidney transplantation. *Frontiers in immunology*, 2022;13:1037566.