

# SỬ DỤNG THUỐC CÓ CỬA SỔ ĐIỀU TRỊ HỢP TRONG GHÉP TẠNG

Hà Phan Hải An✉

Trường Đại học Y Hà Nội

Sử dụng thuốc ức chế miễn dịch an toàn, hiệu quả để đạt lợi ích điều trị tối ưu cho người bệnh ghép tạng là một vấn đề luôn được quan tâm. Để cân bằng an toàn - hiệu quả, nhà lâm sàng cần hiểu rõ các đặc tính về dược động học, dược lực học của thuốc, và các công cụ giúp duy trì nồng độ mục tiêu như theo dõi nồng độ thuốc, đặc biệt là với các thuốc có cửa sổ điều trị hẹp như ức chế calcineurin. Bên cạnh đó, sự ra đời của nhiều loại thuốc cùng hoạt chất dưới áp lực kinh tế cũng là một thách thức cho các nhà lâm sàng. Bài tổng quan trình bày một số khái niệm cơ bản trong sử dụng thuốc có cửa sổ điều trị hẹp, một số đặc tính của thuốc ức chế calcineurin, các yêu cầu về tính tương đương sinh học để thuốc được đưa vào sử dụng lâm sàng an toàn hiệu quả, và một số điểm cần lưu ý khi sử dụng các thuốc thay thế cho thuốc gốc nhóm ức chế calcineurin trong ghép tạng.

**Từ khóa:** thuốc ức chế calcineurin, thuốc có cửa sổ điều trị hẹp, tương đương sinh học, chuyển đổi và thay thế thuốc ức chế miễn dịch.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tạng là một can thiệp điều trị cứu mạng và mang lại chất lượng cuộc sống tốt hơn cho người bị suy tạng giai đoạn cuối. Kết quả ghép tạng phụ thuộc rất nhiều vào thuốc ức chế miễn dịch để ngăn ngừa thải ghép.<sup>1</sup> Trong hai thập niên đầu của kỷ nguyên ghép tạng, thải ghép là nguyên nhân gây mất tạng ghép ở giai đoạn sớm.<sup>2</sup> Những năm gần đây tỷ lệ sống 5 năm của tạng ghép đã cải thiện đáng kể. Dữ liệu về ghép tạng của hơn 400 trung tâm từ 42 quốc gia, đánh giá các khía cạnh khác nhau trên hơn 800.000 người bệnh ghép thận, tim, phổi, gan, và tụy, so sánh giai đoạn trước năm 2000 với sau năm 2000, cho thấy tỷ lệ này ở thận ghép tăng từ 74,1% lên 86,1% với người hiến sống và 61,5% lên 76,2% với người hiến khi chết; tim - từ 66,4% lên 72,4%; gan - từ 58,8% lên 68,4%; tụy - từ 55,3% lên 65,6%; phổi - từ 42,6% lên 56,7%; và khối tim phổi - từ 40,8%

lên 56,3%.<sup>3</sup> Ngay cả người ngoài 70 tuổi được ghép thận cũng có trung vị thời gian sống sau ghép tăng từ 3,7 năm giai đoạn 1990 - 1999 lên trên 6,7 năm giai đoạn 2000 - 2007.<sup>4</sup> Thay đổi phác đồ ức chế miễn dịch duy trì là một trong các yếu tố tác động tích cực lên kết quả ghép.

Sau ghép tạng, tế bào trình diện kháng nguyên gắn với thụ thể của tế bào T để phát tín hiệu 1, phân tử đồng kích thích trên tế bào trình diện kháng nguyên gắn với phối tử tương ứng trên tế bào T để phát tín hiệu 2; hai tín hiệu này là cần thiết để hoạt hóa tế bào T và dẫn đến sự chế tiết interleukin 2 (IL - 2) và 1 số yếu tố khác để phát tín hiệu 3, khởi động tăng sinh tế bào T và quá trình đáp ứng thải ghép. Ngoài phản ứng thải ghép cấp liên quan đến kháng thể kháng người hiến có sẵn hay qua trung gian tế bào T, các kháng thể đặc hiệu do tế bào B sản xuất phối hợp bổ thể, bạch cầu và nhiều yếu tố khác gây tổn thương mạch máu mạn và thải ghép mạn. Các chế độ điều trị ức chế miễn dịch coi các con đường tín hiệu này là mục tiêu tác động để ngăn ngừa thải ghép.<sup>5</sup> Hiện nay, phác đồ phối hợp 3 nhóm thuốc gồm ức chế calcineurin, ức chế tăng sinh, và

Tác giả liên hệ: Hà Phan Hải An

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: haphanhaian@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 09/08/2021

Ngày được chấp nhận: 06/09/2021

corticosteroid được các trung tâm ghép tạng đồng thuận coi là phác đồ chuẩn giai đoạn điều trị duy trì sau ghép.<sup>6</sup> Tacrolimus, acid mycophenolic (Mycophenolate Mofetil hoặc Mycophenolate Natri viên bao phim tan trong ruột), và Prednisolon là phác đồ được sử dụng cho khoảng từ 59,5% đến 75% số người bệnh ghép thận, gan, phổi, tim, khối tim - phổi, thận - tụy đồng thời và tụy sau thận.<sup>7</sup> Trên thực tế, Tacrolimus hiện được sử dụng đầu tay không chỉ trong nước mà còn ở các trung tâm ghép trên thế giới, theo khuyến cáo của các hướng dẫn quốc tế như KDIGO, EAU, EASL.<sup>8,9,10</sup>

Tuy là nền tảng giúp vượt qua rào cản miễn dịch, các thuốc ức chế miễn dịch không hoàn toàn ngăn ngừa được thải ghép mạn mà còn làm tăng nguy cơ nhiễm trùng nguy hiểm và mắc bệnh ác tính do cơ chế tác dụng không đặc hiệu.<sup>11</sup> Ngoài ra, chúng còn có nhiều tác dụng phụ, như gây tăng huyết áp, giảm chức năng thận, tăng đường máu... Người nhận tạng phải dùng nhiều loại thuốc mỗi ngày và dài hạn, có thể suốt đời, điều này gây ảnh hưởng đáng kể đến sức khỏe và cuộc sống của họ. Cần đạt được sự cân bằng tinh tế giữa tác dụng ức chế miễn dịch để tránh thải ghép, tác dụng độc của thuốc, và duy trì được chức năng miễn dịch đủ để chống bệnh tật.<sup>12</sup>

Bài tổng quan này nêu một số đặc điểm và lưu ý khi sử dụng thuốc chống thải ghép, tập trung vào nhóm ức chế calcineurin.

## II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

### 1. Thuốc ức chế calcineurin và một số đặc tính

Thuốc ức chế calcineurin (Cyclosporin, Tacrolimus) là nền tảng trong phác đồ ức chế miễn dịch sau ghép tạng, hầu hết người nhận tạng sẽ duy trì thuốc này đến hết đời ngay cả khi đã ngừng các loại thuốc ức chế miễn dịch khác.<sup>5</sup> Các thuốc này rất dễ hòa tan trong lipid nhưng có đặc tính về dược động học hấp thu không giống nhau. Sự hấp thu Cyclosporin phụ thuộc

nhiều vào chức năng hệ tiêu hóa, bài tiết mật và enzym tụy. Công thức Cyclosporin đường uống đầu tiên (Sandimmun dạng lỏng) không hòa trộn tốt với dịch tiêu hóa nên được hấp thu kém và không ổn định. Ứ mật, viêm ruột, bệnh rối loạn hấp thu gây giảm hấp thu đáng kể, dẫn đến dao động nồng độ thuốc rất lớn giữa các cá thể và ngay cả trong cùng một cá thể, làm tăng nguy cơ thải ghép.<sup>13</sup> Công thức cải tiến dạng vi nhũ tương (Sandimmun Neoral) giúp cải thiện hấp thu, làm tăng nồng độ và sự phơi nhiễm với thuốc. Tacrolimus được hấp thu và thanh thải ổn định hơn.<sup>13</sup> Sinh khả dụng và quá trình chuyển hóa của cả 2 thuốc phụ thuộc vào protein mang P - glycoprotein (PGP) và hệ thống enzym cytochrome P - 450 (CYP) của gan và đường tiêu hóa. Sau khi hấp thu vào máu, thuốc được các enzym CYP ở gan, đặc biệt là CYP3A4 và CYP3A5, chuyển hóa và thanh thải. Ở ruột, thuốc bị hệ thống enzym CYP chuyển hóa, PGP bơm đẩy thuốc ra khỏi tế bào vào lòng ruột đi ra ngoài làm giảm hấp thu, kết quả là làm giảm sinh khả dụng của thuốc dùng đường uống.<sup>14</sup>

Một yếu tố quan trọng góp phần vào tính không ổn định về dược động học của thuốc ức chế calcineurin là tính đa hình gen mã hóa cho CYP3A4, CYP3A5 và PGP, làm các enzym này biểu lộ khác nhau ở các chủng tộc và cá thể khác nhau. Ví dụ những cá thể biểu lộ gen CYP3A5\*1 tăng sản xuất protein CYP3A5, gây ảnh hưởng lớn đến chuyển hóa các cơ chất liên quan đến enzym CYP3A, trong đó có Tacrolimus, khiến thuốc chuyển hóa nhanh hơn, làm giảm rõ rệt nồng độ thuốc trong máu.<sup>15,16</sup> Hầu hết các nghiên cứu không thấy có mối liên quan giữa nồng độ Cyclosporin với các kiểu hình gen CYP3A4 hay CYP3A5. Gen mã hóa cho PGP là MDR1(ABCB1) cũng có tính đa hình cao, nhưng chưa khẳng định được mối liên quan giữa các kiểu hình gen này với đặc tính dược động học của thuốc ức chế calcineurin.<sup>17,18</sup>

Người sử dụng thuốc ức chế calcineurin phải đối mặt với nhiều tác dụng phụ, số lượng và mức độ biểu hiện nói chung liên quan đến sự phơi nhiễm với thuốc, điều này phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong máu và thời gian sử dụng thuốc. Cyclosporin thường gây tăng huyết áp, run tay, rối loạn lipid máu, phì đại lợi, rụng lông và đặc biệt là gây độc cho thận.<sup>19</sup> Tacrolimus có hiệu lực ức chế miễn dịch mạnh hơn Cyclosporin rất nhiều làm giảm thải ghép hơn và ít gây tăng huyết áp, rối loạn chuyển hóa lipid hơn, nhưng có thể hay gây tăng đường máu hơn và cũng gây độc cho thận.<sup>20,21</sup> Các nguy cơ kinh điển khi sử dụng thuốc ức chế miễn dịch dài hạn như nhiễm trùng và mắc bệnh ác tính cũng hay gặp ở những người ghép tạng hơn, với biểu hiện bệnh nặng hơn, và tiến triển nhanh hơn. Vì vậy cần cá thể hóa sử dụng thuốc theo tình trạng người bệnh. Tính độc thận không chỉ là mối quan ngại đặc biệt đối với người bệnh ghép thận, mà còn là nguyên nhân gây suy thận ở những người được ghép các tạng khác.<sup>22</sup>

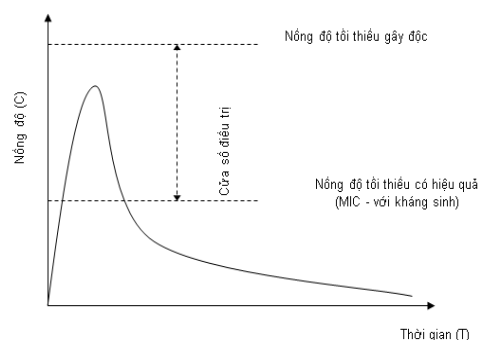
Cho đến nay, giới hạn nồng độ thuốc tối ưu để giữ cân bằng an toàn - hiệu quả vẫn chưa được thống nhất hoàn toàn. Các khuyến cáo được công bố chỉ nhằm mục đích tham khảo và hướng dẫn. Nhiều người bệnh được nhận cùng một liều thuốc hay có nồng độ thuốc tương đương nhưng biểu hiện lâm sàng rất khác nhau, từ thải ghép cấp đến tác dụng độc. Sự biến thiên nồng độ thuốc giữa các cá thể đòi hỏi phải cá thể hóa điều trị để cải thiện tiên lượng của người bệnh.<sup>23</sup>

## 2. Thuốc có cửa sổ điều trị hẹp

Khoảng cách giữa mức liều thuốc để điều trị bệnh hiệu quả và mức liều thuốc có thể gây độc tính được gọi là cửa sổ điều trị (hoặc khoảng trị liệu) và là phép đo độ an toàn của một thuốc (Hình 1). Cửa sổ điều trị càng rộng thì độ an toàn của thuốc càng cao.<sup>24</sup> Trên mô hình động vật, cửa sổ điều trị là tỷ số giữa mức liều gây tử

vong ở 50% số động vật nghiên cứu ( $LD_{50}$ ) và mức liều tạo được hiệu quả tối thiểu cho 50% số động vật này ( $ED_{50}$ ), tức là  $LD_{50}/ED_{50}$ . Trên người,  $LD_{50}$  được thay bằng mức liều để đạt được nồng độ thuốc trong máu có thể gây độc tính.<sup>25</sup> Trong thực hành lâm sàng, phải sử dụng liều thuốc nằm trong giới hạn cửa sổ điều trị. Tuy nhiên, cửa sổ điều trị dao động rất đáng kể giữa các nhóm thuốc và ngay cả giữa các thuốc trong cùng một nhóm.<sup>26</sup>

Các thuốc có tỷ lệ giữa trung vị liều gây tử vong và trung vị liều có hiệu quả, hoặc giữa nồng độ tối thiểu gây độc và nồng độ tối thiểu có hiệu quả trong khoảng 3 - 4 trở xuống được coi là thuốc có cửa sổ điều trị hẹp. Chỉ cần một thay đổi nhỏ nồng độ trong máu là có thể dẫn đến một thay đổi đáng kể trong đáp ứng dược động học và dược lực học nên phải theo dõi nồng độ thuốc trong máu chuẩn xác để hạn chế tác dụng độc mà vẫn đảm bảo hiệu quả điều trị.<sup>27</sup> Điều này gây thách thức khi sử dụng cho những đối tượng có tình trạng mong manh, như người cao tuổi, có nhiều bệnh phối hợp, hay phải sử dụng nhiều thuốc đồng thời.<sup>26</sup> Cơ quan sức khỏe của Canada cảnh báo rằng đây là những loại thuốc cần được đặc biệt chú ý khi sử dụng, do chỉ cần một sự khác biệt rất nhỏ về liều hoặc nồng độ thuốc đã có thể dẫn đến thất bại điều trị nghiêm trọng và/hoặc những biến cố bất lợi nghiêm trọng.<sup>28</sup>



Hình 1. Cửa sổ điều trị

### 3. Theo dõi nồng độ thuốc trong thực hành lâm sàng

Theo dõi nồng độ thuốc trong điều trị đã được sử dụng từ đầu những năm 1970 để cá thể hóa việc dùng thuốc, như xác định liều cho từng cá thể, duy trì nồng độ thuốc trong dịch sinh học ở giới hạn mục tiêu, giảm thiểu biến cố bất lợi cho người bệnh, giúp nhân viên y tế xác định đúng liều cần thiết.<sup>29</sup> Các tiêu chí để xác định một thuốc cần được theo dõi nồng độ gồm:

(1) Dao động dược động học đáng kể giữa các cá thể,

(2) Dao động dược động học trong cùng một cá thể theo thời gian,

(3) Tác dụng điều trị và tác dụng phụ của thuốc phụ thuộc nồng độ, có khả năng hồi phục khi thay đổi liều,

(4) Cửa sổ điều trị hẹp,

(5) Không có dấu ấn về dược lực học nào thay cho việc theo dõi nồng độ thuốc để đánh giá đáp ứng với điều trị và/hoặc độc tính để kịp thời thay đổi liều,

(6) Thời gian điều trị đủ dài, tình trạng người bệnh đủ nặng để biện giải việc theo dõi nồng độ thuốc, và

(7) Khó kiểm soát hiệu quả điều trị mong muốn.<sup>30,31</sup> Việc theo dõi nồng độ thuốc mang lại nhiều lợi ích lâm sàng, như cải thiện sự dao động dược động học, để nhận diện được ngộ độc thuốc hơn, và mang lại lợi ích tối ưu của một chế độ điều trị cho người bệnh.<sup>32</sup> Điều này đòi hỏi cách tiếp cận phối hợp liên quan tới phân tích về dược lý, dược động học, dược lực học. Việc phân tích kết quả cần xem xét đến các yếu tố như thời gian lấy mẫu so với thời điểm sử dụng liều thuốc, lịch trình liều, đáp ứng của người bệnh, mục tiêu lâm sàng được kỳ vọng...<sup>33</sup>

Các thuốc ức chế calcineurin thuộc nhóm có cửa sổ điều trị rất hẹp, với khoảng cách giữa mức liều không hiệu quả (ức chế miễn dịch

không đủ) và mức liều gây độc rất nhỏ, là thuốc có mức liều nguy hiểm.<sup>34</sup> Hiện chưa có chỉ dấu sinh học nào để phát hiện ra các ảnh hưởng này ngay tức thì. Việc theo dõi nồng độ thuốc trong máu là một biện pháp trong thực hành thường quy để điều chỉnh liều thuốc, đặc biệt cho người bệnh ghép tạng, để đạt được hiệu quả điều trị tối ưu. Đây cũng là một trong số các công cụ để đánh giá sự tuân thủ điều trị, là điều đặc biệt thiết yếu đối với người bệnh sau ghép tạng. Bên cạnh đó, theo dõi nồng độ thuốc cũng giúp xác định chế độ liều và tần suất sử dụng thuốc.<sup>35</sup>

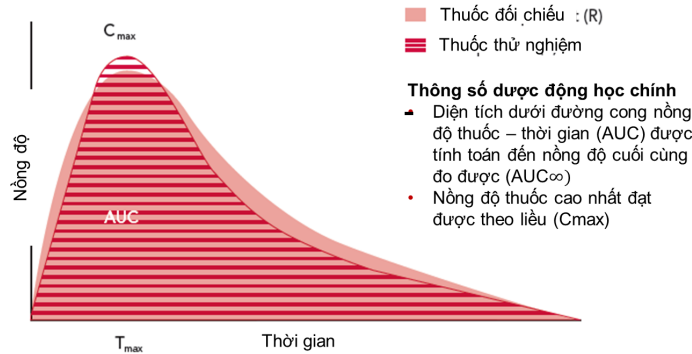
### 4. Sự chuyển đổi hay thay thế bằng thuốc cùng hoạt chất và yêu cầu về tương đương sinh học

Vấn đề chuyển đổi hay thay thế thuốc ngày càng được quan tâm, một phần do có nhiều thuốc trong cùng một nhóm, một phần do mỗi thuốc trong cùng một nhóm có thể khác nhau chút ít, nhưng có lẽ quan trọng nhất là do kinh tế, khi chi phí cho y tế ngày càng tăng, tuổi thọ người dân ngày càng kéo dài, bằng phát minh hết thời hạn độc quyền... Các thuốc cùng hoạt chất hay các vật tư tương đương có thể mang lại cùng lợi ích cho cộng đồng nhưng với giá thành thấp hơn.<sup>28</sup>

Ở các nước phát triển, hồ sơ đăng ký một thuốc tương đương (cùng hoạt chất) cần có ít nhất một nghiên cứu chứng minh tính tương đương sinh học giữa thuốc tương đương và thuốc phát minh, trong đó phải so sánh nồng độ thuốc trong máu tối đa (Cmax) với mức liều cụ thể, thời gian đạt nồng độ tối đa (Tmax), và sự phơi nhiễm tổng thể với thuốc theo thời gian (diện tích dưới đường cong - AUC) giữa thuốc xin đăng ký và thuốc phát minh. Khái niệm về “tương đương trong điều trị” là kết quả suy đoán từ khái niệm “tương đương sinh học”, cho rằng trên cùng một cá thể, nếu nồng độ thuốc trong máu theo thời gian giống nhau thì nồng độ thuốc ở đích tác động sẽ tương đương

nhau, do vậy các thuốc sẽ có hiệu quả tương đương. Hai sản phẩm được coi là tương đương về sinh học khi sự khác biệt giữa AUC và C<sub>max</sub> của chúng không được vượt quá 20%. Khoảng tin cậy 90% đối với tỷ lệ giữa thuốc tương đương và thuốc phát minh của cả C<sub>max</sub> và AUC phải nằm trong giới hạn 0,80 - 1,25 (80

- 125%). Hình 2 mô phỏng việc so sánh tính tương đương sinh học của một thuốc tương đương và thuốc phát minh. Riêng đối với các thuốc có cửa sổ điều trị hẹp, cơ quan quản lý dược phẩm châu Âu quy định tỷ lệ AUC trung bình giữa 2 sản phẩm phải nằm trong giới hạn từ 0,9 - 1,11 (90 - 111%).<sup>29,30,31</sup>



**Hình 2. So sánh tính tương đương sinh học**

**5. Thay thế thuốc ức chế calcineurin bằng thuốc cùng hoạt chất**

Vấn đề tương đương sinh học có ảnh hưởng lâm sàng rất lớn khi sử dụng thuốc có cửa sổ điều trị hẹp. Có nhiều cảnh báo rằng đối với nhóm thuốc có cửa sổ điều trị hẹp, các thuốc tương đương không hoàn toàn tương đương với thuốc phát minh về hiệu quả lâm sàng ở nhiều tiêu chí. Hơn nữa rất đáng quan ngại nếu thuốc tương đương được chuyển từ loại này sang loại khác thiếu kiểm soát, bởi vì cơ quan quản lý chỉ quy định so sánh thuốc tương đương với thuốc gốc mà không có nghiên cứu so sánh các thuốc tương đương với nhau. Các nghiên cứu về tương đương sinh học không phải bao giờ cũng được công bố và đôi khi khó tiếp cận.<sup>28</sup>

Các thuốc ức chế miễn dịch có cửa sổ điều trị hẹp cần được xem xét đặc biệt thận trọng, vì chỉ cần một sự biến đổi nhỏ về nồng độ thuốc trong máu là đủ để gây ra hoặc ức chế miễn dịch không đủ hoặc gây độc, có nguy cơ ảnh hưởng đến kết quả điều trị dài hạn. Ngoài ra chỉ số đánh giá tính tương đương sinh học

là dựa vào giá trị trung bình của các biến số trong quần thể nghiên cứu, nhưng trên thực tế các giá trị của các cá thể có thể nằm ngoài khoảng tương đương.<sup>34</sup>

Người bệnh sau ghép tạng rất dễ bị tổn thương khi sử dụng các thuốc có cửa sổ điều trị hẹp. Họ có bệnh lý nền phức tạp, phải sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc, đối mặt với nhiều biến cố bất lợi của thuốc và tương tác thuốc. Colombo D & CS phân tích gộp so sánh 2 công thức Cyclosporin gốc là Sandimmun và Sandimmun Neoral và thấy rằng sinh khả dụng và mức độ phơi nhiễm với Sandimmun thấp hơn đáng kể so với Neoral. Do đó ngay cả 2 công thức gốc của Cyclosporin này cũng không được coi là tương đương và cần phải được theo dõi như hai sản phẩm độc lập.<sup>36</sup> Taber DJ & CS phân tích hồi cứu dữ liệu của 188 người bệnh ghép thận lần đầu sử dụng thuốc tương đương Cyclosporin là Gengraf (Abbott Laboratories) và thuốc phát minh Neoral (Novartis Pharmaceuticals) nhận thấy nhóm dùng Gengraf có tỷ lệ thải ghép cao hơn

rõ rệt, số người phải dùng kháng thể để điều trị thải ghép cấp nhiều hơn so với nhóm dùng Neoral. Mặc dù cả 2 sản phẩm đều cho nồng độ tối thiểu trung bình tương đương, những người dùng Gengraf có biến thiên nồng độ Cyclosporin của cá thể cao hơn rõ rệt so với những người dùng Neoral.<sup>37</sup> Một phân tích hồi cứu khác trên người bệnh ghép thận so sánh 16.801 người dùng Neoral và 397 người dùng Cyclosporin tương đương cho thấy tỷ lệ sống 1 năm của thận ghép giảm sút ở nhóm dùng thuốc tương đương (80% so với 90% ở nhóm dùng Neoral).<sup>38</sup> Các nghiên cứu trên người bệnh ghép thận cho thấy những người có dao động nồng độ Cyclosporin của bản thân cao có tiên lượng tồi hơn và chi phí điều trị sau ghép cao hơn, còn những người có dao động nồng độ ít hơn sẽ lâu bị thải ghép mạn hơn rõ rệt.<sup>39</sup>

Mặc dù theo dõi nồng độ thuốc là một công cụ hiệu quả để chỉnh liều Tacrolimus đường uống, không phải lúc nào cũng đánh giá được chuẩn xác tình trạng phơi nhiễm thuốc cho mọi cá thể. Thậm chí ngay cả khi theo dõi nồng độ Tacrolimus định kỳ cũng không dễ duy trì được nồng độ thuốc trong giới hạn mục tiêu. Xác định AUC trong khoảng thời gian giữa hai liều được cho là cách tốt nhất để chọn liều tối ưu, nhưng những khó khăn khi phải lấy mẫu máu nhiều lần và chi phí tăng thêm đã hạn chế việc thực hiện cách này thường quy.<sup>40</sup> Do có sự biến thiên nồng độ Tacrolimus đáng kể giữa các cá thể và ngay trong một cá thể ở các thời điểm khác nhau, người bệnh rất dễ dàng phơi nhiễm với thuốc hoặc ở mức dưới ngưỡng điều trị, hoặc ở mức vượt quá mục tiêu khi dùng một liều ổn định. Hệ số biến thiên nồng độ Tacrolimus còn là một chỉ dấu sinh học về sự tuân thủ điều trị đối với cả người lớn và trẻ em được ghép thận.<sup>41</sup> Theo Kaya Aksoy G & CS, hệ số biến thiên nồng độ Tacrolimus trên 32% là chỉ số dự báo khá chính xác sự hình thành kháng thể kháng HLA người

hiển ở người nhận sau ghép; tỷ lệ người nhận có kháng thể ở nhóm có hệ số biến thiên trên 32% cao hơn.<sup>42</sup> Nhiều tác giả đã báo cáo rằng dao động nồng độ Tacrolimus kèm phơi nhiễm ít với thuốc có mối tương quan với tăng nguy cơ thải ghép, tăng gấp đôi creatinin máu, và mất tạng ghép.<sup>43,44</sup> Sau khi chuyển từ thuốc gốc Prograf sang thuốc tương đương Tacrolimus Adoport, người bệnh có sự thay đổi lớn về nồng độ thuốc tối thiểu trong máu. Tần suất phải điều chỉnh liều cũng tăng đáng kể sau khi chuyển đổi sang thuốc tương đương. Hơn nữa, việc đạt nồng độ tối thiểu tương đương cũng không đảm bảo rằng AUC sẽ tương đương. Vì vậy, ngay cả khi các dạng bào chế cho kết quả đạt yêu cầu về tương đương sinh học so với thuốc gốc, không thể chuyển đổi thuốc mà không theo dõi sát nồng độ thuốc trong máu.<sup>34</sup> Càng có nhiều sản phẩm tương đương trên thị trường, nguy cơ chuyển đổi từ thuốc tương đương này sang thuốc tương đương khác càng cao, trong khi kết quả dài hạn ở người bệnh nhiều khi không được làm rõ.<sup>34</sup> Điều này cũng ẩn chứa nguy cơ làm người bệnh nhầm lẫn do hình thức đóng gói của các sản phẩm tương đương, dẫn đến những hậu quả vô cùng nghiêm trọng.<sup>45</sup>

### III. KẾT LUẬN

Thuốc ức chế miễn dịch, đặc biệt là nhóm thuốc ức chế calcineurin, được sử dụng dài hạn, có thể suốt đời, cho những người ghép tạng. Thuốc ức chế calcineurin là nhóm thuốc có cửa sổ điều trị rất hẹp, đòi hỏi phải được theo dõi nồng độ thuốc chặt chẽ để kiểm soát điều trị. Mặc dù vậy, việc cân bằng giữa an toàn và hiệu quả vẫn không dễ dàng, nhất là khi có nhiều sản phẩm thuốc tương đương cùng hoạt chất xuất hiện. Việc thay thế nhiều lần không kiểm soát các thuốc tương đương ở người được ghép tạng là nên tránh hoặc cần được xem xét đặc biệt thận trọng. Các minh chứng về tương đương sinh học là chưa đủ để

đảm bảo rằng các thuốc có hiệu quả sinh học tương đương và có thể thay thế. Cần đánh giá toàn diện để biết lợi ích có thể thu được từ việc tiết kiệm chi phí khi thay thế thuốc với chi phí tăng thêm khi phải theo dõi nồng độ thuốc nhiều hơn và xử trí các chăm sóc và biến chứng gia tăng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Claeys E, Vermeire K. Immunosuppressive drugs in organ transplantation to prevent allograft rejection: mode of action and side effects. *J Immunol Sciences*. 2019;3(4):14 - 21.
2. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later - progress, challenges, and promises. *N Eng J Med*. 2004; 351(26): 2761 - 2766.
3. <https://www.ctstransplant.org> home page
4. Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, et al. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephro Dial Transplant*. 2010; 25:1680 - 1687.
5. Enderby C, Keller C. An Overview of immunosuppression in solid organ transplantation. *Am J Manag Care*. 2015; 21:S12 - S23.
6. NICE 2019. [https://www.nice.org.uk/guidance/ta481/resources/immunosuppressive\\_therapy\\_for\\_kidney\\_transplant\\_in\\_adult.pdf](https://www.nice.org.uk/guidance/ta481/resources/immunosuppressive_therapy_for_kidney_transplant_in_adult.pdf)
7. Scientific registry of transplant recipients website. [https://www.srtr.org/annual\\_Reports/2011/109b\\_dh.aspx](https://www.srtr.org/annual_Reports/2011/109b_dh.aspx)
8. KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *AJT*. 2009; 9(suppl.3): S1 - S157.
9. Breda A, Budde K, Figueiredo K, et al. EAU guidelines on renal transplantation. European Association of Urology 2018.
10. Burra P, Burroughs A, Graziadei I, et al. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol*. 2016; 64:433 - 485.
11. Villard J. Immunity after organ transplantation. *Swiss Med Wkly*. 2006; 136: 71 - 77.
12. Deathridge J. Transplant immunology. British Society for Immunology Sep 2017.
13. Mourik IDM, Thomson M, Kelly D. Comparison of pharmacokinetics of neoral and Sandimmune in stable pediatric liver transplant recipients. *Liver Transplantation and Surgery*. 1999; 5(2):107 - 111.
14. Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, et al. Human P - glycoprotein transports cyclosporine A and FK506. *J Biol Chem*. 1993;268:6077 - 6080.
15. MacPhee IA, Fredericks S, Mohamed M, et al. Tacrolimus pharmacogenetics: the CYP3A5\*1 allele predicts low dose - normalized tacrolimus blood concentrations in whites and South Asians. *Transplantation*. 2005; 79:499 - 502.
16. Thervet E, Anglicheau D, King B, et al. Impact of cytochrome p450 3A5 genetic polymorphism on tacrolimus doses and concentration - to - dose ratio in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003; 76: 1233 - 1235.
17. Mai I, Stömer E, Goldammer M, et al. MDR1 haplotypes do not affect the steady - state pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol*. 2003;43:1101-1107.
18. Haufroid V, Mourad M, van Kerckove V, et al. The effect of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenetics*. 2004; 14:147 - 154.
19. Sandimmune (cyclosporine) [package insert]. East Hanover, NJ:Novartis Pharmaceuticals; 2005.
20. Prograf (tacrolimus) [package insert]. Deerfield, IL: Astellas Pharma US; 2006.
21. Webster A, Woodroffe RD, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2006. Chichester: Wiley.

22. Srinivas TR, Stephany BR, Budev M, et al. An emerging population: kidney transplant candidates who are placed on the waiting list after liver, heart, and lung transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1881 - 1886. Epub 2010 Sep 2.
23. Sommerer C, Giese T, Meuer S, et al. Pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibitor therapy: Is there a clinical benefit? *NDT*. Jan 2009;24(1):21 - 27.
24. Muller PY, Milton MN. The determination and interpretation of the therapeutic index in drug development. *Nature Reviews. Drug Discovery*. October 2012;11(10):751–61. DOI 10.1038/nrd3801. PMID 22935759.
25. Tamargo J, Le Heuzey JY, Mabo P. Narrow therapeutic index drugs: a clinical pharmacological consideration to flecainide. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:549 - 567. DOI 10.1007/s00228 - 015 - 1832 - 0.
26. Tariq Ahmad. Pharmacological classification of drugs. 1<sup>st</sup> ed. Dept. of Pharmacy, Univ of Lahore.
27. Baumgartel C, Godman B. Bioequivalence of narrow therapeutic index drugs and immunosuppressives. *Generics and Biosimilars Initiative J*. 2015;4(4):159 - 160.
28. EMA/618604/2008 Rev. July 2010, EWP of the CHMP.
29. Ghiculescu, R. Therapeutic drug monitoring: Which drugs, why, when and how to do it. *Aust. Prescr*. 2008; 31:42 - 44.
30. Figueras A. Review of the evidence to include TDM in the essential in vitro diagnostics list and prioritization of medicines to be monitored. WHO: Geneva, Switzerland, Feb 18<sup>th</sup>, 2019.
31. Buclin T, Thoma Y, Widmer N, et al. The steps to therapeutic drug monitoring: a structured approach illustrated with imatinib. *Front. Pharmacol*. 2020.
32. Garzon V, Bustos RH, Pinacho DG. Personalized medicine for antibiotics: the role of nanobiosensors in therapeutic drug monitoring. *J Pers Med*. 2020;10(4):147 - 181.
33. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med*. 2009 Mar, 24(1):1 - 10.
34. Johnston A. Equivalence and interchangeability of narrow therapeutic index in organ transplantation. *Eur J Hosp Pharm*. 2013; 20:302 - 307.
35. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologists. *CJASN*. 2007; 2(2): 374 - 384.
36. Colombo D, Egan CG. Bioavailability of Sandimmun versus Sandimmun Neoral: a meta-analysis of published studies. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(4):1177 - 1183.
37. Taber DJ, Baillie GM, Ashcraft EE, et al. Does bioequivalence between modified cyclosporine formulations translate into equal outcomes? *Transplantation*. 2005;80:1633 - 1635.
38. Pollard S, Nashan B, Johnston A, et al. A pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of cyclosporin A. Berlin, Germany, Nov 19, 2003; 25:1654 - 1669.
39. Kahan BD, Welsh M, Urbauer DL, et al. Low intraindividual variability of cyclosporin A exposure reduces chronic rejection incidence and health care cost. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1122 - 1131.
40. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, et al. Impacts of high intra - and inter - individual variability in tacrolimus pharmacokinetics and fast tacrolimus metabolism on outcomes of solid organ transplantation recipients. *J Clin Med*. 2020; 9:2192 - 2204.
41. Kuypers, D.R.J. Inpatient variability of Tacrolimus exposure in solid organ transplantation: a novel marker for clinical outcome. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2020;107:347–358.
42. Kaya Aksoy G, Comak E, Koyun M, et al.



Tacrolimus variability: a cause of donor - specific anti - HLA antibody formation in children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;44:539 - 548.

43. 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;29:1158–1167.

44. Gatault P, Kamar N, Büchler M, et al. Reduction of extended - release Tacrolimus dose

in low - immunological - risk kidney transplant recipients increases risk of rejection and appearance of donor - specific antibodies: a randomized study. *Am J Transplant.* 2017;17:1370–1379.

45. Van Gelder T. Commentary on the recommendations of the European Society for organ transplantation advisory committee on generic substitution of immunosuppressive drugs. *GaBI J.* 2013; 2(3):108 - 109.

## Summary

# USE OF NARROW THERAPEUTIC INDEX DRUGS IN ORGAN TRANSPLANTATION

A safe and effective use of immunosuppressants for optimal therapeutic benefit in transplant patients is a matter of constant concern. In order to achieve a balance between safety and efficacy, a thorough understanding of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a drug, and tools to help maintaining target drug levels such as therapeutic drug monitoring are required. Particular concern is given to drugs with a narrow therapeutic window, such as calcineurin inhibitors. In addition, the introduction of many generic drugs with the same active ingredient under economic pressure is also a challenge for clinicians to choose. This review presents some basic concepts in using drugs with narrow therapeutic index, some properties of calcineurin inhibitors, bioequivalence requirements for safe and effective clinical use, and pointers to keep in mind when using generic drugs of calcineurin inhibitors for interchangeability and substitution in organ transplantation.

**Keywords:** calcineurin inhibitors, drugs with narrow therapeutic index, bioequivalence, interchangeability and substitution of immunosuppressive drugs.