

KHẢO SÁT THỰC TRẠNG SỬ DỤNG VÀ THEO DÕI NỒNG ĐỘ TACROLIMUS TRONG MÁU TRÊN TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Việt Anh¹, Nguyễn Phương Thảo², Nguyễn Thị Hồng Hà¹
Phạm Thu Hà¹, Nguyễn Thị Thắm¹ và Trần Thị Thu Trang^{2,✉}

¹Bệnh viện Nhi Trung ương

²Trường Đại học Dược Hà Nội

Nghiên cứu mô tả hồi cứu được tiến hành trên 69 bệnh nhân tại Bệnh viện Nhi Trung ương giai đoạn 2020 – 2022 nhằm khảo sát thực trạng sử dụng và giám sát nồng độ tacrolimus (TAC) trong máu. Bệnh nhân thu thập được thuộc các nhóm ghép gan (22 bệnh nhân), ghép thận (18 bệnh nhân), hội chứng thận hư (25 bệnh nhân) và lupus ban đỏ hệ thống (4 bệnh nhân). Kết quả cho thấy liều khởi đầu TAC khoảng 0,1 mg/kg/ngày ở tất cả các nhóm. Có 27 bệnh nhân (39,1%) gặp các biến cố liên quan tới TAC, trong đó 63,6% là bệnh nhân ghép gan (14/27 trường hợp). Tần suất theo dõi nồng độ thuốc trong máu (TDM) trong hai tuần đầu cao nhất ở nhóm ghép gan (4,2 lần/tuần), tuy nhiên tỷ lệ mẫu đạt ngưỡng thấp và chỉ số biến thiên trong cùng cá thể cao hơn so với các nhóm còn lại, phản ánh sự dao động lớn về nồng độ thuốc trong nhóm này. Nghiên cứu đề xuất xây dựng hướng dẫn cụ thể về TDM TAC cho từng chỉ định, đồng thời tăng cường phối hợp giữa bác sĩ và dược sĩ lâm sàng để tối ưu hóa điều trị trên bệnh nhân nhi.

Từ khoá: Tacrolimus, trẻ em, theo dõi nồng độ thuốc, ghép tạng, hội chứng thận hư.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tacrolimus (TAC) là thuốc có tác dụng ức chế miễn dịch mạnh, đóng vai trò nền tảng trong phác đồ ức chế miễn dịch.¹ Tuy nhiên, thuốc có khoảng điều trị hẹp, khả năng gây tương tác thuốc cao và độc tính nghiêm trọng. Ngoài ra, TAC có đặc điểm dược động học phức tạp, phụ thuộc vào nhiều yếu tố, có sự biến thiên lớn giữa các cá thể và trong một cá thể theo thời gian, gây khó khăn cho việc theo dõi hiệu quả điều trị và kiểm soát độc tính.² Vì vậy, cá thể hoá và giám sát điều trị dựa trên việc theo dõi nồng độ thuốc trong máu (TDM) là yêu cầu bắt buộc trong quá trình sử dụng TAC cho bệnh nhân.³ Cho tới nay, bằng chứng và dữ liệu sử

dụng hay TDM TAC tại Việt Nam chủ yếu trên đối tượng bệnh nhân người lớn và vẫn còn rất hạn chế trên đối tượng bệnh nhân nhi.⁴⁻⁶

Bệnh viện Nhi Trung ương là bệnh viện chuyên khoa Nhi đầu ngành tại Việt Nam, đã sử dụng TAC từ nhiều năm nay trong các phác đồ ghép tạng (gan, thận) và điều trị bệnh lý tự miễn (hội chứng thận hư, lupus ban đỏ hệ thống...). Theo tổng kết sơ bộ những năm gần đây, số lượng TAC được sử dụng tại bệnh viện có dấu hiệu gia tăng với các chỉ định chính gồm ghép tạng rắn (gan/thận), hội chứng thận hư và lupus ban đỏ hệ thống. Đây đều là các đối tượng có tình trạng nặng, nguy cơ thất bại điều trị cao, cần phối hợp nhiều thuốc, trong đó TAC đóng vai trò quan trọng. Hiện nay, quy trình TDM được áp dụng thường quy tại các khoa lâm sàng có chỉ định TAC, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào được thực hiện để tổng kết quá trình sử dụng, TDM,

Tác giả liên hệ: Trần Thị Thu Trang

Trường Đại học Dược Hà Nội

Email: trangttt.hup@gmail.com

Ngày nhận: 29/04/2025

Ngày được chấp nhận: 20/05/2025

cũng như an toàn và hiệu quả của TAC tại Bệnh viện. Trong bối cảnh đó, nhóm nghiên cứu tiến hành đề tài này với mục tiêu khảo sát thực trạng sử dụng TAC (chỉ định, lựa chọn, liều dùng), báo cáo tỷ lệ các biến cố bất lợi và phân tích thực trạng giám sát nồng độ TAC trong máu tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Kết quả thu được hy vọng góp phần mô tả được bức tranh sử dụng thuốc, phát hiện được các vấn đề còn tồn tại trong thực hành (như khó khăn trong hiệu chỉnh liều TAC dựa trên TDM để đạt nồng độ mục tiêu, theo dõi các biến cố trên người bệnh liên quan đến TAC, quản lý tương tác của TAC với các thuốc dùng đồng thời...), từ đó có căn cứ để được sĩ lâm sàng phối hợp với bác sĩ điều trị đề xuất các biện pháp nhằm tối ưu hoá hiệu quả điều trị và đảm bảo an toàn cho nhóm bệnh nhân trẻ em.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhân bắt đầu được điều trị bằng TAC tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 01/01/2020 đến 31/12/2022 thỏa mãn:

(i) bệnh nhân ghép gan/thận được ghép lần đầu tại Bệnh viện Nhi Trung ương;

(ii) bệnh nhân có chẩn đoán hội chứng thận hư (HCTH) hoặc lupus ban đỏ hệ thống (lupus).

Loại trừ các bệnh nhân không tiếp cận được hồ sơ bệnh án.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu mô tả thuần tập hồi cứu

trên nhóm bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn nghiên cứu từ thời điểm bắt đầu được sử dụng TAC tại Bệnh viện Nhi Trung ương đến thời điểm cuối cùng thu thập được hoặc thời điểm kết thúc nghiên cứu (31/12/2023), sử dụng dữ liệu lưu trữ trên phần mềm quản lý bệnh viện eHospital và hồ sơ bệnh án.

Quy ước trong nghiên cứu

Đợt theo dõi: là khoảng thời gian bệnh nhân đến bệnh viện để điều trị nội trú hoặc khám ngoại trú trong thời gian sử dụng TAC. Các đợt theo dõi/khoảng thời gian theo dõi của bệnh nhân tương ứng với mỗi chỉ định trong nghiên cứu được quy ước tại **Bảng 1**.

Chế độ liều TAC, tần suất thực hiện TDM và đích nồng độ đáy C_0 quy ước: được xây dựng dựa trên các tài liệu được bác sĩ lâm sàng tại bệnh viện áp dụng ở các khoa có sử dụng TAC (**Bảng 1**).^{7,8}

Xét nghiệm định lượng nồng độ TAC được triển khai tại Bệnh viện Nhi Trung ương là Elecsy Tacrolimus Cobas – xét nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang “ECLIA” (electrochemiluminescence immunoassay) của hãng Roche Diagnostics GmbH với giới hạn phát hiện 0,5 ng/mL; độ chụm từ 2,1 – 4,4% cho nồng độ từ 1,27 – 36,3 ng/mL; về độ chính xác, phương pháp định lượng nồng độ TAC trên máy Cobas tương quan với phương pháp LC-MS-MS theo phương trình $y = 1,06x - 0,196$ ($r = 0,996$).

Bảng 1. Chế độ liều TAC, tần suất thực hiện TDM và đích C_0 theo quy ước

Chỉ định	Liều dùng, cách dùng	Đợt theo dõi	Tần suất TDM quy ước	Đích C_0 quy ước (ng/mL)
Ghép gan	- Liều đầu tiên trong vòng 12h sau khi tái tưới máu gan: 0,1 mg/kg. - Sau đó: 0,1 mg/kg/ngày chia 2 lần.	- Ngày ghép. - 2 tuần đầu. - 1 tháng đầu* (T1*). - 3 tháng (T2 - T3). - 12 tháng (T4 - T12). - Trên 12 tháng (> T12).	- POD 0 - 7: 1 ngày/lần. - POD 8 - 18: 2 ngày/lần.	- 2 tuần đầu: 10 (9 - 13). - T1*: 8 (6 - 10). - T2 - T3: 6 (5 - 8). - T4 - T12: 4 (3 - 6). - > T12: 3 (2 - 4).
Ghép thận	- Trước ghép (6 - 12h): 0,1 mg/kg, tối đa 10 mg/liều. - 02 liều đầu: 0,2 mg/kg/ngày chia 2 lần. - Sau đó: 0,1 mg/kg/ngày chia 2 lần.	- Ngày ghép. - 2 tuần đầu. - 1 tháng đầu* (T1*). - 3 tháng (T2 - T3). - 6 tháng (T4 - T6). - Trên 6 tháng (> T6).	- T1: 3 lần/tuần. - T2 - T3: 1 - 2 lần/tuần. - T4 - T6: 1 lần/2 tuần. - T7 - T12: 1 lần/tháng. - > T12: 1 - 2 tháng/lần.	- 2 tuần đầu: 10 - 12. - T1*: 8 - 10. - T2 - T3: 8 - 10. - T4 - T6: 7 - 9. - > T6: 5 - 7 (thấp nhất 4).
HCTH	03 mg/kg/ngày chia 2 lần, tối đa 3 mg/12h.	- 1 tuần đầu. - 1 tháng đầu* (T1*). - 3 tháng (T2 - T3). - 6 tháng (T4 - T6). - Trên 6 tháng (> T6).	- 1 tuần đầu: 2 lần. - T1*: 2 tuần/lần. - Sau đó: 4 - 6 tuần/lần.	4 - 8. (12 - 15 nếu lâm sàng chưa ổn định ở mức C_0 thấp hơn).
Lupus	0,2 mg/kg/ngày chia 2 lần.		Sau khi đạt đích: 4 - 6 tuần/lần.	8 - 10.

Chú thích: * không bao gồm 01 tuần đầu của tháng 1; ** không bao gồm 02 tuần đầu của tháng 1;

POD: ngày sau ngày ghép; nồng độ đáy C_0 : được xác định từ mẫu định lượng lấy vào thời điểm ngay trước liều TAC tiếp theo.

Thuốc dùng kèm có nguy cơ tương tác với TAC: là các thuốc dùng đồng thời với TAC mà có nguy cơ gây tương tác dẫn tới thay đổi nồng độ đáy C_0 của TAC [nhóm (i) làm tăng C_0 ; nhóm (ii) làm giảm C_0] hoặc dẫn tới tăng độc tính trên thận [nhóm (iii)].^{3,9}

Biến cố bất lợi liên quan đến TAC: được xác định nếu được ghi rõ ràng trong bệnh án. Với hai biến cố trên thận và thải ghép, nếu không được ghi rõ ràng, nghiên cứu viên cùng với bác sĩ lâm sàng thuộc khoa Gan mật và khoa Thận – lọc máu sẽ đánh giá và ghi nhận các biến cố dựa vào các đặc điểm sau: (i) *Biến cố độc tính trên thận:* sẽ được ghi nhận nếu bệnh nhân có creatinin huyết thanh tăng $\geq 0,5$ mg/dl (44,3 $\mu\text{mol/l}$) so với mức thấp nhất ghi nhận được sau sử dụng thuốc;¹⁰ (ii) *Biến cố thải ghép:* có kết quả xét nghiệm mô miễn dịch (sinh thiết tế bào ghép) để xác định tổn thương mô ghép trong bệnh án.

Biến thiên trong cùng cá thể về C_0 (intra-patient variability, IPV): được ước tính thông qua hai chỉ số CV (coefficient of variation) và MLVI/SD (medication level variability index or standard deviation) với công thức tính như sau¹¹:

$$(i) \text{ CV}(\%) = \frac{\text{MLVI}/\text{SD}}{\bar{X}} \times 100\%$$

$$(ii) \text{ MLVI}/\text{SD} = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Trong đó: x_i là giá trị C_0 tại những thời điểm liên tiếp trong từng giai đoạn theo dõi (lấy ít nhất 3 giá trị liên tiếp);

$\bar{x}$ là giá trị trung bình của C_0 đo được trên bệnh nhân trong từng giai đoạn.

Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm Rstudio. Với biến định lượng, số liệu có dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (SD) với phân phối chuẩn hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị, IQR) với phân phối không chuẩn. Với biến định tính, số liệu có dạng số lượng (phần trăm, %).

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Nhi Trung ương theo quyết định số 2500/BVNTW-HĐĐĐ ngày 20/9/2023.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm bệnh nhân và đặc điểm sử dụng TAC

Đặc điểm bệnh nhân

Nghiên cứu thu thập được 69 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn nghiên cứu, trong đó nhiều nhất là bệnh nhân HCTH (25/69 bệnh nhân, chiếm 36,2%). Trung bình mỗi bệnh nhân được theo dõi qua 3 đợt nội trú và 17 đợt khám ngoại trú. Đặc điểm chung của các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được thể hiện trong **Bảng 2**.

Bảng 2. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Tổng (n = 69)	Ghép gan (n = 22)	Ghép thận (n = 18)	HCTH (n = 25)	Lupus (n = 4)
Số bệnh nhân, n (%)	69 (100)	22 (31,9)	18 (26,1)	25 (36,2)	4 (5,8)
Tuổi, TB $\pm$ SD (min - max)	8,3 $\pm$ 4,6 (1 - 17)	4,0 $\pm$ 3,6 (1 - 14)	11,9 $\pm$ 2,8 (7 - 17)	8,9 $\pm$ 3,3 (3 - 16)	11,8 $\pm$ 1,1 (10 - 13)
Giới tính nam, n (%)	43 (66,2)	11 (50,0)	12 (66,7)	19 (76,0)	0 (0)

Đặc điểm	Tổng (n = 69)	Ghép gan (n = 22)	Ghép thận (n = 18)	HCTH (n = 25)	Lupus (n = 4)
Số đợt theo dõi/1 bệnh nhân, TB (min - max)	19,9 (1 - 66)	22,0 (6 - 66)	28,5 (12 - 45)	12,4 (1 - 24)	15,5 (2 - 38)
<i>Đợt theo dõi nội trú</i>	3,0 (1 - 8)	2,7 (1 - 7)	3,3 (1 - 3)	3,1 (1 - 8)	2,5 (1 - 5)
<i>Đợt khám ngoại trú</i>	17,1 (0 - 63)	19,3 (4 - 63)	25,2 (11 - 43)	9,3 (0 - 21)	13,0 (0 - 37)

2. Đặc điểm sử dụng TAC

Đặc điểm sử dụng TAC và biến cố bất lợi liên quan TAC được thể hiện ở **Bảng 3**. Đa số các bệnh nhân được dùng phác đồ 03 thuốc [TAC + corticoid + MMF] chiếm 65,2%. Với nhóm ghép tạng, liều khởi đầu TAC khoảng 0,1 mg/kg/ngày, phù hợp với khuyến cáo. Với chỉ định ngoài ghép tạng, liều khởi đầu khoảng 0,117 mg/kg/ngày với HCTH và 0,128 mg/kg/ngày với lupus, đều thấp hơn so với khuyến cáo (lần lượt

là 0,3 mg/kg/ngày và 0,2 mg/kg/ngày).

Nghiên cứu ghi nhận 27 bệnh nhân (39,1%) gặp các biến cố bất lợi liên quan tới TAC, chủ yếu là độc tính trên thận (chiếm 59,3%). Bệnh nhân ghép gan có tỷ lệ gặp biến cố bất lợi cao nhất, trong đó các loại biến cố chỉ xuất hiện trong nhóm này bao gồm tổn thương thần kinh có hồi phục (1 trường hợp), thải ghép (4 trường hợp) và tử vong (1 trường hợp).

Bảng 3. Đặc điểm sử dụng TAC và biến cố bất lợi liên quan TAC

Đặc điểm	Tổng (n = 69)	Ghép gan (n = 22)	Ghép thận (n = 18)	HCTH (n = 25)	Lupus (n = 4)
Phác đồ ức chế miễn dịch đầu tiên chứa TAC, n (%)					
TAC + corticoid + MMF	45 (65,2)	5 (22,7)	18 (100)	18 (72,0)	4 (100)
TAC + corticoid	24 (34,8)	17 (77,3)	0 (0)	7 (28,0)	0 (0)
Liều khởi đầu TAC (mg/kg/ngày)	-	0,098 (0,065 - 0,114)	0,100 (0,081 - 0,104)	0,117 (0,086 - 0,149)	0,128 (0,088 - 0,194)
Biến cố bất lợi liên quan TAC, n (%)	27 (39,1)	14 (63,6)	5 (27,8)	8 (32,0)	0 (0)
Độc tính trên thận	16 (59,3)	4 (28,6)	4 (80,0)	8 (100)	-
Tăng đường huyết	5 (18,5)	4 (28,6)	1 (20,0)	-	-
Thải ghép	4 (14,8)	4 (28,6)	-	-	-
Tổn thương thần kinh có hồi phục	1 (3,7)	1 (7,1)	-	-	-

Đặc điểm	Tổng (n = 69)	Ghép gan (n = 22)	Ghép thận (n = 18)	HCTH (n = 25)	Lupus (n = 4)
Tử vong	1 (3,7)	1 (7,1)	-	-	-

Chú thích: MMF: mycophenolat mofetil

Về các thuốc dùng đồng thời, nghiên cứu ghi nhận được các thuốc có nguy cơ tương tác với TAC thuộc nhóm (i) (làm tăng C_0 ; bao gồm esomeprazol, fluconazol, nicardipin, voriconazol) và nhóm (iii) (làm tăng độc tính thận; bao gồm amikacin, amphotericin B, enterocavir, ganciclovir, vancomycin, tobramycin). Nghiên cứu không ghi nhận bệnh nhân lupus nào có sử dụng cùng với các thuốc có nguy cơ tương tác với TAC trong thời gian theo dõi.

2. Đặc điểm giám sát nồng độ TAC trong máu

Đặc điểm về tần suất TDM

Nhìn chung, các bệnh nhân trong nghiên cứu có tần suất thực hiện TDM thấp hơn so với quy ước, trong đó tần suất lấy mẫu định lượng cao nhất ở nhóm ghép tạng (**Bảng 4**). Bệnh nhân ghép gan được theo dõi chặt chẽ

hơn ghép thận, đặc biệt trong hai tuần đầu (4,2 lần/tuần so với 3,3 lần/tuần). Đối với HCTH, tỷ lệ bệnh nhân được TDM dao động và xu hướng giảm dần.

Với chỉ định lupus, có 3/4 bệnh nhân được tiến hành TDM, cụ thể: một bệnh nhân được TDM 1 lần vào ngày thứ 4 sử dụng TAC, một bệnh nhân được TDM 6 lần với tần suất khoảng 1 lần/tháng, một bệnh nhân được TDM 2 lần vào tháng thứ 6 và sau khoảng 3 năm dùng thuốc.

Đặc điểm giá trị C_0 theo thời gian và biến thiên trong cùng cá thể về C_0 (IPV)

Nồng độ đáy C_0 có xu hướng cao trong khoảng thời gian đầu sau khi sử dụng TAC và bắt đầu giảm sau khoảng một tháng. Tuy nhiên với bệnh nhân HCTH, C_0 lại có xu hướng tăng dần sau 6 tháng sử dụng TAC (**Bảng 4**).

Bảng 4. Đặc điểm C₀ theo thời gian và biến thiên trong cùng cá thể về C₀

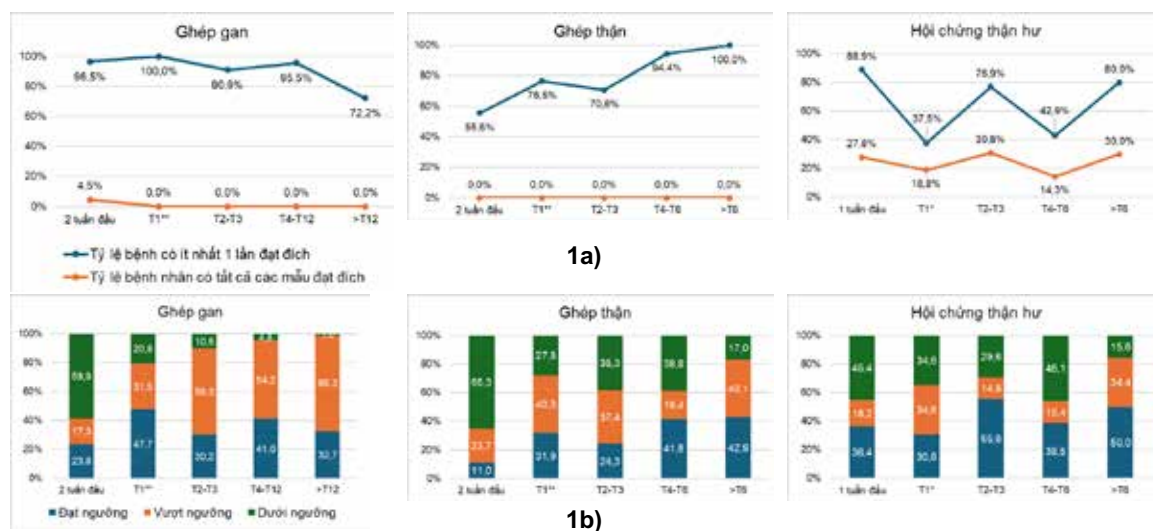
Chỉ định	Đợt theo dõi	Tổng liều 24 giờ (mg/kg/ngày) ^a	Tần suất TDM	C ₀ (ng/mL) ^β	CV (%) ^{α,γ}	MLVI/SD (ng/mL) ^{α,γ}
Ghép gan	2 tuần đầu (n = 22)	0,115 (0,059 - 0,188)	4,2 lần/tuần	7,7 ± 6,9		
	T1** (n = 22)	0,231 (0,076 - 0,409)	3,3 lần/ tuần	8,4 ± 4,3	46,9	3,5
	T2 - T3 (n = 22)	0,275 (0,144 - 0,468)	1,1 lần/tuần	8,2 ± 3,6	(42,5 - 55,8); [100%] ^ε	(2,9 - 4,6); [100%] ^ω
	T4 - T12 (n = 22)	0,211 (0,115 - 0,333)	1,4 lần/tháng	6,2 ± 3,4		
	> T12 (n = 22)	0,221 (0,150 - 0,349)	1,1 lần/tháng	4,7 ± 2,0		
Ghép thận	2 tuần đầu (n = 18)	0,176 (0,151 - 0,254)	3,3 lần/tuần	8,4 ± 6,8		
	T1** (n = 18)	0,214 (0,150 - 0,320)	2,0 lần/tuần	10,0 ± 0,5	37,2	3,1
	T2 - T3 (n = 18)	0,193 (0,132 - 0,275)	0,5 lần/tuần	8,0 ± 2,5	(31,1 - 49,6); [35,3%] ^ε	(2,6 - 4,3); [64,8%] ^ω
	T4 - T6 (n = 18)	0,208 (0,132 - 0,275)	1,8 lần/tháng	7,5 ± 2,5		
	> T6 (n = 18)	0,206 (0,138 - 0,256)	0,9 lần/tháng	6,5 ± 2,1		
HCTH	Tuần đầu (n = 25)	0,117 (0,086 - 0,149)	1,2 lần/tuần	5,3 ± 4,4		
	T1* (n = 19)	0,106 (0,087 - 0,158)	1,1 lần/tuần	6,2 ± 3,8	35,3	1,6 (1,1 - 3,12); [44,4%] ^ω
	T2 - T3 (n = 22)	0,128 (0,093 - 0,172)	1,0 lần/tháng	5,8 ± 3,2	(19,6-43,8); [83,3%] ^ε	
	T4 - T6 (n = 19)	0,099 (0,079 - 0,191)	1,2 lần/2 tháng	4,9 ± 2,6		
	> T6 (n = 15)	0,129 (0,091 - 0,152)	1,4 lần/2 năm	7,0 ± 3,1		

Số liệu được biểu diễn dạng ^atrung vị (IQR), ^βTB ± SD; ^γTính trên toàn bộ thời gian theo dõi; ^εTỷ lệ CV > 20%; ^ωTỷ lệ SD>2 ng/mL

Trung vị (IQR) số ngày tối thiểu để bệnh nhân đạt đích C_0 lần đầu tiên tương ứng trên bệnh nhân ghép gan, ghép thận, HCTH là 5,0 (3,0 - 8,0), 10,0 (5,0 - 22,3) và 26,0 (5,5 - 45,5) ngày.

Nhóm nghiên cứu cũng ghi nhận khả năng đạt đích C_0 trong từng đợt theo dõi **xét theo bệnh nhân (Biểu đồ 1a)** và **xét theo số mẫu định lượng (Biểu đồ 1b)**. Bệnh nhân ghép tạng có tỷ lệ đạt đích C_0 tối thiểu một lần khá cao dao động khoảng 70 - 80%, nhưng hầu

như không có bệnh nhân nào có tất cả các mẫu đều đạt ngưỡng. Đáng chú ý, trong các đợt theo dõi đều có bệnh nhân HCTH có tất cả số mẫu đạt đích (dao động 14,3 - 30,8%) (**Biểu đồ 1a**). So sánh với ngưỡng C_0 theo quy ước, tỷ lệ số mẫu đạt ngưỡng của nhóm ghép tạng không quá 50% trong tất cả các giai đoạn, trong đó chủ yếu bệnh nhân ghép gan có số mẫu vượt ngưỡng, bệnh nhân ghép thận và HCTH nằm ở cả vượt ngưỡng và dưới ngưỡng (**Biểu đồ 1b**).



Biểu đồ 1. Khả năng đạt đích C_0 theo thời gian:

1a) Theo bệnh nhân; 1b) Theo mẫu định lượng

Đặc điểm biến thiên trong cùng cá thể về C_0 thể hiện qua hệ số biến thiên CV và MLVI/SD với giá trị CV của các bệnh nhân dao động khoảng 15-50%. Trong toàn bộ thời gian theo dõi, bệnh nhân ghép gan có IPV lớn nhất so với các nhóm còn lại (**Bảng 4**).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi mô tả đặc điểm sử dụng và TDM TAC (tần suất TDM, đặc điểm giá trị C_0 , biến thiên C_0 trong cùng cá thể (IVP), khả năng đạt đích C_0) trên các bệnh nhân trẻ em có chỉ định ghép tạng (gan, thận), HCTH và lupus tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Về đặc điểm bệnh nhân và đặc điểm sử dụng TAC

Nghiên cứu thu thập được 69 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Các bệnh nhân ghép tạng bắt đầu được sử dụng TAC trong phác đồ duy trì ngay sau ghép, kết hợp với corticoid và MMF. Việc sử dụng TAC trong phác đồ ức chế miễn dịch duy trì trên trẻ em là phù hợp theo các khuyến cáo hiện hành.^{7,8} Ngoài ra, phác đồ chứa TAC dùng cho bệnh nhân nhi ghép tạng cũng được chứng minh hiệu quả tốt hơn trong phòng ngừa thải ghép cấp và tỷ lệ xuất hiện tăng huyết áp, tăng lipid máu hay các tác dụng phụ liên quan

tới thẩm mỹ thấp hơn so với phác đồ chứa cyclosporin.¹² Theo đó, các thuốc được dùng phối hợp (thường là 03 thuốc) có cơ chế tác dụng khác nhau nhằm giảm thiểu độc tính và tối ưu hiệu quả điều trị.¹³ Đây cũng là phác đồ chủ đạo được sử dụng cho các nhóm HCTH và lupus trong nghiên cứu này.

Trên nhóm ghép tạng, liều dùng khởi đầu ghi nhận được là 0,1 mg/kg/ngày, phù hợp với quy ước. Đây là nhóm bệnh nhân nguy cơ cao, việc điều trị bằng phác đồ ức chế miễn dịch chứa TAC có vai trò quan trọng đến kết quả cuộc ghép (mục tiêu kéo dài thời gian sống sót của tạng ghép và của bệnh nhân, phòng ngừa biến cố thải ghép), đồng thời thời gian nằm viện và chất lượng cuộc sống của người bệnh cũng cần được theo dõi chặt chẽ. Tuy nhiên, trên nhóm HCTH, liều khởi đầu 0,1 mg/kg/ngày thấp hơn so với khuyến cáo (khoảng 0,15 mg/kg/ngày), điều này có thể do lo ngại về biến cố suy thận trên các bệnh nhân này.

Về các thuốc dùng kèm có nguy cơ tương tác với TAC, hầu hết các thuốc có thể làm tăng C_0 thông qua ức chế CYP3A (enzym chuyển hoá TAC) cũng như các thuốc làm tăng độc tính trên thận và chủ yếu được sử dụng trong các giai đoạn theo dõi đầu tiên, bao gồm nhóm ức chế bơm proton (esomeprazol), nhóm chống nấm (fluconazol, voriconazol, amphotericin B), nhóm kháng sinh (amikacin, vancomycin), nhóm kháng vi rút (ganciclovir)... Có thể thấy các bệnh nhân sử dụng phác đồ ức chế miễn dịch đều có nguy cơ gặp nhiễm trùng, nguy cơ này đặc biệt cao trong 01 tháng đầu dùng thuốc khiến bệnh nhân dễ mắc các loại nhiễm khuẩn, nhiễm vi rút và nhiễm nấm.¹⁴ Đáng chú ý hơn, trong số các thuốc dùng đồng thời này có các thuốc tương tác mạnh với TAC (như thuốc chống nấm nhóm azol) nên cần theo dõi chặt chẽ C_0 thông qua TDM để hiệu chỉnh liều TAC.^{9,15} Bên cạnh đó, việc dùng đồng thời với

các thuốc làm tăng độc tính trên thận có thể là nguyên nhân khiến cho biến cố độc tính trên thận được ghi nhận nhiều nhất trong nghiên cứu này (59,3%).

Nghiên cứu cũng ghi nhận nhiều biến cố bất lợi (không chỉ liên quan tới độc tính trên thận) trong quá trình theo dõi (39,1%), trong đó hầu hết các biến cố có thể được phát hiện và quản lý thông qua việc theo dõi chặt chẽ tình trạng bệnh nhân. Sự tham gia của dược sĩ lâm sàng trong nhóm điều trị đã được chứng minh có thể giúp hạn chế việc gặp phải các biến cố bất lợi liên quan đến TAC, từ đó cho thấy sự cần thiết phối hợp giữa dược sĩ lâm sàng và bác sĩ điều trị để xây dựng chiến lược theo dõi, tầm soát và sàng lọc các biến cố chặt chẽ hơn.^{16,17}

Về đặc điểm giám sát nồng độ TAC trong máu

Với các bệnh nhân ghép tạng, liều TAC và tần suất TDM trong các giai đoạn theo dõi nhìn chung phù hợp với khuyến cáo, trừ giai đoạn hai tuần đầu sau ghép. Mức liều TAC trung bình trong hai tuần đầu với nhóm ghép gan và ghép thận lần lượt là 0,115 mg/kg/ngày và 0,176 mg/kg/ngày, đều thấp hơn khuyến cáo (0,2 mg/kg/ngày). Điều này có thể có liên quan tới giá trị C_0 trung bình đo được trong giai đoạn này thấp hơn quy ước ở cả bệnh nhân ghép gan ($7,7 \pm 6,9$ so với 9 - 13 ng/mL) và ghép thận ($8,4 \pm 6,8$ ng/mL so với 10 - 12 ng/mL). Đồng thời tỷ lệ mẫu định lượng dưới ngưỡng trong giai đoạn này chiếm tới 58,9% ở nhóm ghép gan và 65,3% ở nhóm ghép thận, dẫn tới tăng nguy cơ thải ghép. Như vậy có thể thấy, giai đoạn hai tuần đầu sau ghép đặt ra nhiều thách thức cho các nhà lâm sàng khi đây là thời điểm ngay sau phẫu thuật, nguy cơ thải ghép hay thất bại điều trị cao, do vậy cần “đò liều” TAC (quan tâm tới cả các yếu tố về tương tác thuốc hay dược lý di truyền có thể ảnh hưởng tới C_0) để lựa chọn được mức liều phù hợp.

Trong nhóm hội chứng thận hư, liều TAC trong các giai đoạn theo dõi ở mức 0,1 mg/kg/ngày thấp hơn so với khuyến cáo (0,3 mg/kg/ngày), tần suất định lượng 1,2 lần/tuần trong tuần đầu thấp hơn so với khuyến cáo 2 lần/tuần. Dù vậy, giá trị C_0 trung bình khá ổn định và đạt đích 4 - 8 ng/mL trong toàn bộ các đợt theo dõi. Kết quả này cung cấp bằng chứng giúp Bệnh viện cân nhắc điều chỉnh lại hướng dẫn về chế độ liều TAC cũng như tần suất TDM đối với bệnh nhân HCTH so với khuyến cáo hiện hành nhằm thuận tiện hơn cho thực hành lâm sàng.

Trung vị thời gian tối thiểu để đạt đích C_0 sau khi sử dụng TAC trên nhóm bệnh nhân ghép gan, ghép thận, HCTH lần lượt là 5, 10 và 26 ngày; phù hợp với tần suất TDM trong giai đoạn đầu tương ứng là 4,2 lần/tuần, 3,3 lần/tuần và 1,2 lần/tuần. Vì vậy, việc theo dõi C_0 đầy đủ rất quan trọng trong thực hành lâm sàng, đặc biệt ở giai đoạn bắt đầu sử dụng TAC.

Giá trị CV của mẫu nghiên cứu dao động khoảng 15-50% và nhìn chung đều ở mức cao. Có thể thấy phương pháp định lượng được sử dụng để xác định C_0 trong mẫu nghiên cứu này có độ chính xác gần như tương đương với phương pháp LC-MS-MS (tiêu chuẩn vàng trong xác định nồng độ đáy của TAC) với hệ số $r = 0,996$.¹¹ Do vậy, giá trị IPV trong nghiên cứu này phản ánh mức độ biến thiên của C_0 chủ yếu gây bởi các yếu tố thuộc về người bệnh (tuổi, giới tính, gen chuyển hóa thuốc...) và các yếu tố liên quan đến quá trình dùng thuốc (tương tác thuốc...). Với TAC, bệnh nhân có IPV cao có nguy cơ gặp các kết cục xấu liên quan tới tình trạng viêm, thải ghép, tỷ lệ sống sót của tạng ghép và của bệnh nhân sau ghép.¹¹ Tỷ lệ thải ghép cấp thấp hơn và tỷ lệ mảnh ghép được duy trì cao hơn ở những bệnh nhân có biến thiên C_0 thấp.¹⁸ Vì vậy, ngoài theo dõi C_0 chặt chẽ, việc đánh giá IPV là một cân nhắc

quan trọng nhằm kéo dài thời gian sống sót của tạng ghép và hạn chế tình trạng thải ghép.

Về khả năng đạt đích của các mẫu định lượng, tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất một lần đạt đích ở nhóm ghép gan luôn ở mức trên 70% (thấp nhất là 72,2% giai đoạn > T12), tỷ lệ này tăng dần theo thời gian trên bệnh nhân ghép thận (đạt 100% giai đoạn > T6). Điều này cho thấy các chỉ số được theo dõi sát sao và hiệu chỉnh liều thường xuyên sẽ giúp C_0 dễ đạt đích hơn. Bên cạnh đó, tỷ lệ bệnh nhân có tất cả các mẫu đạt ngưỡng trong các giai đoạn theo dõi của nhóm ghép gan chỉ có 4,5% giai đoạn đầu và trên ghép thận là 0%, trong khi đó ở nhóm HCTH dao động 14,3 - 30,8%. Do đích C_0 trong ghép tạng thay đổi theo thời gian (khác với đích cố định trong HCTH) nên khó đạt được ở tất cả các mẫu.

Xét trên số mẫu định lượng, tỷ lệ mẫu đạt ngưỡng của nhóm ghép tạng thấp trong giai đoạn hai tuần đầu, sau đó tăng dần và dao động khoảng 30 - 40%, kết quả này cũng tương tự trên quần thể người lớn ghép thận tại Việt Nam (30,4% trong một tháng đầu sau ghép).⁴ Tuy nhiên trong giai đoạn sau đó, các bệnh nhân ghép gan có tỷ lệ vượt ngưỡng cao hơn so với nhóm ghép thận và HCTH. Điều này có thể giải thích do bệnh nhân ghép gan có nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến C_0 , trong đó có yếu tố về đa hình di truyền với kiểu gen CYP3A5*1 có thể liên quan đến thanh thải thuốc và cần thời gian lâu hơn để đạt được đích.¹⁹ Trong tương lai, việc phối hợp sàng lọc gen enzym chuyển hóa thuốc có thể hỗ trợ lựa chọn chế độ liều nhanh chóng đạt được nồng độ mục tiêu hiệu quả hơn. Hơn nữa, bệnh nhân ghép gan trong nghiên cứu có tuổi trung bình thấp hơn hai nhóm còn lại, do đó các biến đổi liên quan đến được động học có thể xảy ra mạnh mẽ hơn.²⁰ Điều này cũng được thể hiện thông qua các tỷ lệ CV > 20% hoặc MLVI/SD > 2 ng/ml của nhóm ghép gan trong cả quá trình theo dõi cao hơn

so với nhóm ghép thận và HCTH. Và thực tế, tỷ lệ biến cố ghi nhận được trong nghiên cứu ở nhóm ghép gan cũng cao nhất, đặc biệt cả 04 trường hợp thải ghép đều thuộc nhóm thải ghép gan.

Như vậy có thể thấy, trên các chỉ định khác nhau đặc biệt với trẻ em có rất nhiều sự biến đổi liên quan đến dược động học phức tạp, do đó cần xây dựng hướng dẫn về giám sát nồng độ TAC trong máu phù hợp với từng chỉ định để có căn cứ hiệu chỉnh liều phù hợp. Bên cạnh đó, để tối ưu việc đạt đích C_0 trong khoảng khuyến cáo, chỉ định liều TAC cần phải hiệu chỉnh theo một số đặc điểm của cá thể thay vì sử dụng phác đồ liều tiêu chuẩn chung cho quần thể.

Nghiên cứu của chúng tôi còn tồn tại một số hạn chế như sau: thiết kế nghiên cứu hồi cứu dựa trên thông tin trong bệnh án do đó việc thu thập dữ liệu có thể chưa đầy đủ để đánh giá một số khía cạnh hiệu quả và an toàn của TAC, đặc biệt là các kết quả điều trị lâu dài. Bên cạnh đó, các kết quả về CV và MLVI/SD không được hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu (như tương tác thuốc, dược lý di truyền liên quan tới chuyển hóa TAC...). Do đó, tiếp tục triển khai các nghiên cứu có thiết kế phù hợp, theo dõi tiến cứu bệnh nhân để có thể ghi nhận đầy đủ các đặc điểm về sử dụng, đánh giá an toàn, hiệu quả của TAC trên từng nhóm chỉ định trong thực hành lâm sàng.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu đã mô tả được thực hành lâm sàng liên quan đến sử dụng và TDM TAC trên nhóm bệnh nhân trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Kết quả cho thấy liều khởi đầu TAC phù hợp với khuyến cáo ở nhóm ghép gan, tuy nhiên còn thấp hơn so với khuyến cáo ở nhóm ghép thận và HCTH; 39,1% bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu gặp phải biến cố bất lợi liên quan tới TAC; tỷ lệ bệnh nhân dùng đồng thời

với các thuốc có nguy cơ tương tác với TAC cao nhất trong giai đoạn theo dõi đầu và có xu hướng giảm. Tỷ lệ mẫu đạt đích C_0 ở trong khoảng 10- 60%; có sự biến đổi phức tạp theo thời gian và khác nhau theo từng chỉ định, đặc biệt ở nhóm ghép gan. Nhóm nghiên cứu đề xuất cần có sự phối hợp giữa dược sĩ lâm sàng và bác sĩ để xây dựng hướng dẫn cụ thể hơn về quy trình TDM TAC trên từng chỉ định; đồng thời cân nhắc tiếp tục phát triển các hướng đề tài liên quan đến tối ưu hoá sử dụng TAC trong thực hành lâm sàng trên bệnh nhân trẻ em (như phân tích các yếu tố ảnh hưởng tới nồng độ TAC, xây dựng mô hình dự đoán nồng độ TAC, ảnh hưởng của dược lý di truyền lên nồng độ TAC...).

LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn Bệnh viện Nhi Trung ương và Trường Đại học Dược Hà Nội đã cho phép cũng như hỗ trợ chúng tôi thực hiện được đề tài nghiên cứu này.

TUYÊN BỐ XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Nghiên cứu này nằm trong đề tài nghiên cứu Khoa học công nghệ cấp cơ sở tại bệnh viện và thực hiện như một phần trong hoạt động cải tiến chất lượng thường quy của bệnh viện. Chúng tôi cam kết không có bất kỳ xung đột lợi ích tài chính hoặc mối quan hệ cá nhân nào có thể ảnh hưởng đến nội dung và kết quả nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Spinner JA, Denfield SW. Immunosuppressant Drugs and Their Effects on Children Undergoing Solid Organ Transplant. *Pediatr Rev*. Feb 1 2022; 43(2): 71-86. doi:10.1542/pir.2020-000620.
2. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clinical pharmacokinetics*. Dec

1995; 29(6): 404-30. doi:10.2165/00003088-199529060-00003.

3. Tờ Thông tin sản phẩm Prograf 0.5 mg lưu hành tại Việt Nam

4. Nguyen TVA, Nguyen HD, Nguyen TLH, 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*. May 8 2023; 24(1): 131. doi:10.1186/s12882-023-03188-0

5. Nguyễn Thị Quyên, Nguyễn Thị Cúc, Nguyễn Duy Thức, và cộng sự. 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*. 02/19 2023; 522(1). doi:10.51298/vmj.v522i1.4233

6. Vũ Quang Hợp, Phạm Văn Trân, Hoàng Xuân Sửu, Ngô Thu Hằng. Ảnh hưởng của đa hình gen CYP3A5 đến dược động học tacrolimus ở bệnh nhân năm đầu tiên sau ghép thận tại bệnh viện quân y 103. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 07/22 2024; 540(3). doi:10.51298/vmj.v540i3.10499

7. Nedim Hadžić UB, Valérie Anne McLin. *Pediatric Liver Transplantation* 2021.

8. Hui-Kim Yap ST, Kar- Hui Ng. *Pediatric Nephrology On-the-go Fourth* 2021.

9. Bộ Y tế. Dược thư Quốc gia Việt Nam. Lần xuất bản thứ ba. Tập II. Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật; 2022: 1522-1526.

10. Kershner RP, Fitzsimmons WE. *Relationship of whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation*. 1996; 62(7): 920-926.

11. Coste G, Lemaitre F. The Role of Intra-Patient Variability of Tacrolimus Drug Concentrations in Solid Organ Transplantation: A Focus on Liver, Heart, Lung and Pancreas. *Pharmaceutics*. Feb 8 2022; 14(2).doi:10.3390/

pharmaceutics14020379

12. Kelly D. Safety and efficacy of tacrolimus in pediatric liver recipients. *Pediatric transplantation*. Feb 2011; 15(1): 19-24. doi:10.1111/j.1399-3046.2010.01437.x.

13. Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. Nov 2011; 17 Suppl 3: S1-9. doi:10.1002/lt.22410.

14. Schonder KS, Mazariegos GV, Weber RJ. Adverse effects of immunosuppression in pediatric solid organ transplantation. *Paediatric drugs*. 2010; 12(1): 35-49. doi:10.2165/11316180-000000000-00000.

15. Job KM, Roberts JK, Enioutina EY, et al. Treatment optimization of maintenance immunosuppressive agents in pediatric renal transplant recipients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. Jul 2021; 17(7): 747-765. doi:10.1080/17425255.2021.1943356.

16. Wang HY, Chan AL, Chen MT, Liao CH, Tian YF. Effects of pharmaceutical care intervention by clinical pharmacists in renal transplant clinics. *Transplant Proc*. Sep 2008; 40(7): 2319-23. doi:10.1016/j.transproceed.2008.06.050.

17. Griffin SP, Nelson JE. Impact of a Clinical Solid Organ Transplant Pharmacist on Tacrolimus Nephrotoxicity, Therapeutic Drug Monitoring, and Institutional Revenue Generation in Adult Kidney Transplant Recipients. *Prog Transplant*. Dec 2016; 26(4): 314-321. doi:10.1177/1526924816667950

18. Pallet N, Fernández-Ramos AA, Lorient MA. Impact of Immunosuppressive Drugs on the Metabolism of T Cells. *International review of cell and molecular biology*. 2018; 341: 169-

200. doi:10.1016/bs.ircmb.2018.05.009.

19. Zhang W, Lim LY. Effects of spice constituents on P-glycoprotein-mediated transport and CYP3A4-mediated metabolism in vitro. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. Jul 2008; 36(7): 1283-90. doi:10.1124/dmd.107.019737.

20. Marfo K, Altshuler J, Lu A. Tacrolimus Pharmacokinetic and Pharmacogenomic Differences between Adults and Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Pharmaceutics*. Sep 9 2010; 2(3): 291-299. doi:10.3390/pharmaceutics2030291.

Summary

A STUDY ON THE CURRENT TACROLIMUS USAGE AND THERAPEUTIC DRUG MONITORING PROGRAM IN PEDIATRIC PATIENTS AT THE VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

This retrospective cohort study was conducted on 69 patients at the Vietnam National Children's Hospital from 2020 to 2022 to assess the current usage of tacrolimus (TAC) and the therapeutic drug monitoring program. 22 liver transplant patients, 18 kidney transplant recipients, 25 nephrotic syndrome patients (NS), and 4 systemic lupus erythematosus patients were included in this study. Results showed that the initial TAC dose was around 0.1 mg/kg/day in all groups. There were 27 patients (39.1%) who experienced TAC-related adverse events, of which 63.6% were liver transplant patients (14/27 cases). The highest therapeutic drug monitoring (TDM) frequency in the first two weeks was observed in liver transplant patients (4.2 times/week); however, this group had the lowest proportion of samples within the target range and the highest intra-patient variability, indicating significant fluctuation in TAC levels. The study recommends developing specific TDM guidelines for each indication and strengthening collaboration between clinicians and clinical pharmacists to optimize treatment in pediatric patients.

Keywords: Tacrolimus, pediatric, therapeutic drug monitoring, transplantation, nephrotic syndrome.