DOI: https://doi.org/10.59294/HIUJS2026107

Đánh giá tỷ lệ đạt mục tiêu nồng độ đáy tacrolimus ở bệnh nhân sau ghép thận tại Bệnh viện Chợ Rẫy năm 2024

Huỳnh Minh Tuấn*, Hồ Đức Nam, Từ Minh Phước, Huỳnh Minh Đạt
Bệnh viện Chợ Rẫy

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tacrolimus là thuốc nền tảng ức chế miễn dịch sau ghép thận, có khoảng điều trị hẹp và biến thiên dược động học lớn, cần theo dõi nồng độ thuốc (TDM) để tối ưu hiệu quả và giảm độc tính. Dữ liệu thực tế tại Việt Nam về tỷ lệ đạt nồng độ đáy tacrolimus mục tiêu sau ghép thận còn hạn chế. Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả theo dõi dọc trên 323 bệnh nhân ghép thận dùng tacrolimus tại Bệnh viện Chợ Rẫy năm 2024. Nồng độ đáy tacrolimus và thông số lâm sàng được thu thập tại 5 thời điểm: Tuần 1, tháng 1, 3, 6 và 12 sau ghép, cùng mức tuân thủ điều trị và việc dùng thuốc có nguy cơ tương tác. Kết quả: Tỷ lệ đạt nồng độ mục tiêu duy trì mức cao, từ 88.9% ở tuần đầu giảm còn 80.2% ở tháng 12. Nồng độ trung bình giảm dần, phù hợp chiến lược hạ mục tiêu từ dẫn nhập sang duy trì. Nhóm tuân thủ tốt đạt mục tiêu cao hơn rõ rệt so với nhóm không tuân thủ (91.5% so với 63.7%; p < 0.01). Có 19.8% bệnh nhân dùng thuốc phối hợp có nguy cơ tương tác. Kết luận: Đa số bệnh nhân đạt nồng độ tacrolimus trong khoảng điều trị. TDM định kỳ giúp cá thể hóa liều, tối ưu hiệu quả và an toàn điều trị.

Từ khóa: *tacrolimus, ghép thận, nồng độ đáy tacrolimus, theo dõi nồng độ thuốc, cá thể hóa liều*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thận mạn giai đoạn cuối (ESRD) là một thách thức y tế toàn cầu, trong đó ghép thận được xem là phương pháp điều trị tối ưu, giúp cải thiện chất lượng sống và kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân. Sau ghép, kiểm soát thải ghép cấp và các biến chứng do ức chế miễn dịch là yếu tố then chốt, trong đó Tacrolimus là thuốc nền tảng [1 - 3].

Tacrolimus là một thuốc ức chế miễn dịch nhóm calcineurin, được sử dụng phổ biến trong điều trị dự phòng thải ghép ở bệnh nhân ghép tạng, đặc biệt là ghép thận và gan. Thuốc có cơ chế tác động thông qua việc ức chế sự hoạt hóa của tế bào lympho T, từ đó ngăn ngừa phản ứng thải ghép cấp và mạn. Tuy nhiên, Tacrolimus có cửa sổ điều trị hẹp, nghĩa là nồng độ thuốc trong máu cần được duy trì trong một khoảng nhất định để vừa đảm bảo hiệu quả điều trị, vừa tránh nguy cơ độc tính, đặc biệt là độc tính trên thận và thần kinh; sự dao động về nồng độ Tacrolimus giữa các bệnh nhân có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Việc theo dõi và điều chỉnh liều Tacrolimus dựa trên nồng độ máu là cần thiết để tối ưu hóa kết quả điều trị [3].

Tại Bệnh viện Chợ Rẫy, trung tâm ghép thận hàng đầu cả nước, chưa có nhiều nghiên cứu xác định tỷ lệ của nồng độ tacrolimus mục tiêu tại các mốc thời gian sau ghép thận trong cùng giai đoạn. Nhóm nghiên cứu tiến hành đề tài đánh giá tỷ lệ đạt mục tiêu nồng độ đáy tacrolimus ở bệnh nhân sau ghép thận tại Bệnh viện Chợ Rẫy năm 2024 với các mục tiêu cụ thể như sau: (1) Mô tả đặc điểm bệnh nhân sau ghép thận sử dụng tacrolimus tại Bệnh viện Chợ Rẫy (01/2024 - 12/2024); (2) Xác định tỷ lệ bệnh nhân đạt nồng độ tacrolimus mục tiêu tại các mốc thời gian sau ghép thận trong cùng giai đoạn. Từ đó cung cấp dữ liệu tham khảo cho việc cá thể hóa điều trị và xây dựng các phác đồ theo dõi phù hợp với điều kiện thực tế.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Hồ sơ bệnh án của bệnh nhân đã được ghép thận và đang sử dụng tacrolimus trong phác đồ ức chế miễn dịch duy trì tại phòng khám ghép thận Bệnh viện Chợ Rẫy.

Tiêu chí lựa chọn:

- Bệnh nhân đã được ghép thận và có sử dụng tacrolimus.
- Thời gian theo dõi sau ghép: Có các dữ liệu từ tuần 1 đến tháng 12.
- Có thực hiện xét nghiệm theo dõi nồng độ đáy

Tác giả liên hệ: Huỳnh Minh Tuấn
Email: minhtuanbvcr@gmail.com.vn

tacrolimus (TDM) định kỳ theo quy định của bệnh viện.

Tiêu chí loại trừ: Hồ sơ bệnh án không đầy đủ dữ liệu lâm sàng hoặc thiếu các kết quả xét nghiệm nồng độ tacrolimus tại các mốc thời gian nghiên cứu.

Quy trình sàng lọc và chọn mẫu: Trong năm 2024, phòng khám ghép thận Bệnh viện Chợ Rẫy quản lý tổng cộng 687 hồ sơ bệnh nhân ghép thận đang sử dụng tacrolimus. Sau khi áp dụng tiêu chí loại trừ, có 323 hồ sơ đủ tiêu chí được đưa liên tiếp vào phân tích. Nhóm nghiên cứu ghi nhận yêu cầu dữ liệu đầy đủ tại cả 5 mốc thời gian có thể tạo sai lệch chọn mẫu (loại trừ có hệ thống nhóm bệnh nhân mất dấu sớm hoặc có biến cố nặng).

2.2. Thiết kế và thời gian nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả theo dõi dọc trên hồ sơ bệnh án. Đánh giá nồng độ tacrolimus cùng các chỉ số xét nghiệm tại 5 thời điểm: Tuần 1, tháng 1, tháng 3, tháng 6 và tháng 12.
- Thời gian thu thập dữ liệu: Từ tháng 01/2024 đến tháng 12/2024.
- Địa điểm: Bệnh viện Chợ Rẫy.

2.3. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu: Tính theo công thức ước lượng tỷ lệ cho nghiên cứu mô tả.

$$n = Z^2_{1-\alpha/2}\frac{p \times (1-p)}{d^2}$$

Với Z = 1.96 (độ tin cậy 95%), d = 0.05 (sai số 5%).

Ước tính tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu p = 0.70 (dựa theo Nguyễn Thị Bích Ngọc, 2021 [6]). Cỡ mẫu tối thiểu tính toán được là 323 bệnh án.

Phương pháp chọn mẫu: Nghiên cứu sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện theo trình tự thời gian, lấy liên tiếp toàn bộ hồ sơ đủ tiêu chí trong năm 2024 (xem chi tiết quy trình sàng lọc tại mục 2.1) cho đến khi kết thúc giai đoạn thu thập dữ liệu (12/2024), không dừng thu thập ngay khi đạt cỡ mẫu tối thiểu tính toán được. Dữ liệu nghiên cứu được thu thập từ nhiều nguồn khác nhau, bao gồm hồ sơ bệnh án điện tử, hệ thống xét nghiệm của bệnh viện và bệnh án tại phòng khám ghép thận Bệnh viện Chợ Rẫy.

2.4. Đạo đức nghiên cứu và xử lý số liệu

Đạo đức nghiên cứu: Đề cương nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học tại Bệnh viện Chợ Rẫy theo Quyết định số 2012/QĐ-BVCR, ngày 03 tháng 4 năm 2025. Dữ liệu bệnh nhân được mã hóa và bảo mật hoàn toàn.

Xử lý số liệu: Dữ liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 27.0. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm. Các biến định lượng có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn. Do nồng độ tacrolimus và các chỉ số xét nghiệm được đo lặp lại trên cùng bệnh nhân tại 5 thời điểm, sự thay đổi theo thời gian được phân tích bằng mô hình phân tích phương sai đo lặp (repeated-measures ANOVA) hoặc phương trình ước lượng tổng quát hóa (Generalized Estimating Equations - GEE) có tính đến tương quan trong cùng cá thể. So sánh tỷ lệ bằng phép kiểm Chi bình phương (hoặc kiểm định chính xác Fisher khi tần số kỳ vọng < 5). Các yếu tố liên quan đến khả năng đạt nồng độ mục tiêu được phân tích bằng hồi quy logistic đơn biến, kết quả trình bày dưới dạng tỷ số chênh (OR) và khoảng tin cậy 95% (KTC 95%); sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p < 0.05.

2.5. Định nghĩa biến số

Nồng độ đáy tacrolimus mục tiêu được xác định theo hai giai đoạn, áp dụng thống nhất trong toàn bộ nghiên cứu:

- Giai đoạn dẫn nhập (tuần 1 và tháng 1 sau ghép): Mục tiêu 10 - 15 ng/mL.
- Giai đoạn duy trì (từ tháng 3 sau ghép trở đi, bao gồm các mốc tháng 3, tháng 6 và tháng 12): Mục tiêu 5 - 10 ng/mL.

Mốc tháng 3 được quy ước thuộc giai đoạn duy trì trong toàn bộ nghiên cứu, áp dụng nhất quán cho cả phương pháp, kết quả và bàn luận (thay cho cách trình bày trước đây có sự mâu thuẫn giữa các phần), phù hợp với thời điểm bắt đầu giảm mục tiêu nồng độ tacrolimus theo phác đồ ức chế miễn dịch sau ghép đang áp dụng tại bệnh viện [3].

Tuân thủ điều trị: Bệnh nhân được phân loại "tuân thủ tốt" nếu tái khám đúng hẹn và nhận thuốc đầy đủ tại ≥ 80% số lần hẹn theo lịch trong năm theo dõi (ghi nhận qua hồ sơ tái khám và cấp phát thuốc), và "không tuân thủ" nếu dưới ngưỡng này hoặc có ghi nhận tự ý ngưng/giảm liều qua khai thác bệnh sử.

Tương tác thuốc: Được ghi nhận khi bệnh nhân có đơn thuốc kèm theo ít nhất một thuốc thuộc danh mục có tương tác dược động học đã biết với tacrolimus (ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4/P-

glycoprotein), chủ yếu gồm nhóm kháng nấm azole (fluconazole, voriconazole, …) và kháng sinh macrolide (clarithromycin, erythromycin, …) [10].

Quy trình theo dõi nồng độ thuốc (TDM): Mẫu xét nghiệm là máu toàn phần (whole blood), lấy vào thời điểm nồng độ đáy - ngay trước liều tacrolimus buổi sáng, khoảng 12 giờ sau liều buổi tối hôm trước. Phương pháp định lượng được thực hiện tại Khoa Sinh Hóa Bệnh viện Chợ Rẫy bằng dụng phương pháp miễn dịch vi hạt hóa phát quang (CMIA). Khi nồng độ đáy nằm ngoài khoảng mục tiêu, bác sĩ điều trị xem xét điều chỉnh liều tacrolimus theo phác đồ chuẩn của đơn vị ghép thận và chỉ định xét nghiệm lại sau 3 - 7 ngày để đánh giá đáp ứng.

Định nghĩa các biến chứng sau ghép: Thải ghép cấp: Chẩn đoán dựa trên tiêu chuẩn lâm sàng (creatinine huyết thanh tăng không giải thích được so với nền) kèm/không kèm sinh thiết thận ghép xác định theo phân loại Banff, và quyết định chẩn đoán của bác sĩ điều trị được ghi nhận trong hồ sơ bệnh án.

- Nhiễm trùng: Chẩn đoán lâm sàng kèm bằng chứng cận lâm sàng phù hợp (cấy vi sinh dương tính hoặc hình ảnh học), có chỉ định điều trị kháng sinh/kháng nấm/kháng virus.
- Tăng huyết áp: Huyết áp phòng khám ≥ 140/90 mmHg qua ≥ 2 lần đo, hoặc bệnh nhân đang sử dụng thuốc hạ áp.
- Tăng lipid máu: Cholesterol toàn phần ≥ 200 mg/dL và/hoặc LDL-cholesterol ≥ 130 mg/dL, hoặc đang sử dụng thuốc hạ lipid máu.

2.6. Nội dung nghiên cứu

Mục tiêu 1: Mô tả đặc điểm của bệnh nhân sử dụng Tacrolimus sau ghép thận tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01/2024 đến tháng 12/2024.

Nội dung tập trung vào việc thu thập và phân tích các đặc điểm nhân khẩu học, lâm sàng và xét nghiệm của bệnh nhân sử dụng Tacrolimus trong phác đồ ức chế miễn dịch. Các yếu tố chính được mô tả bao gồm:

- Đặc điểm nhân khẩu học: Tuổi, giới tính, cân nặng, và chỉ số khối cơ thể (BMI).
- Đặc điểm lâm sàng: Nguyên nhân suy thận mạn, thời gian ghép thận, phác đồ ức chế miễn dịch đi kèm (Mycophenolate mofetil, Corticosteroids) và tiền sử các biến chứng.
- Đặc điểm xét nghiệm: Nồng độ Tacrolimus tại các mốc thời gian (1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng), chức năng thận (creatinine, eGFR) và các chỉ số sinh hóa liên quan (đường huyết, lipid máu).

Mục tiêu 2: Xác định tỷ lệ bệnh nhân đạt nồng độ Tacrolimus mục tiêu tại các mốc thời gian sau ghép thận từ tháng 1 năm 2024 đến tháng 12 năm 2024.

- Phân tích tỷ lệ đạt mục tiêu: Đo lường và so sánh tỷ lệ bệnh nhân đạt, dưới và trên nồng độ mục tiêu tại các mốc thời gian cụ thể (Bảng 7).
- Phân tích yếu tố liên quan: Tìm hiểu các yếu tố có liên quan đến khả năng đạt nồng độ mục tiêu, như liều Tacrolimus, tuân thủ điều trị, tương tác thuốc (trình bày theo n, tỷ lệ đạt mục tiêu từng nhóm và giá trị p - Bảng 8).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhân khẩu học và lâm sàng

Nghiên cứu thu thập đủ 323 hồ sơ bệnh nhân ghép thận sử dụng tacrolimus tại Bệnh viện Chợ Rẫy năm 2024 (trong tổng số 687 hồ sơ được sàng lọc - quy trình chọn mẫu tại mục 2.1).

Bảng 1. Đặc điểm định lượng của mẫu nghiên cứu (n = 323)

Biến nghiên cứu	Trung bình ± ĐLC (khoảng)
Tuổi (năm)	43.5 ± 10.8 (18-70)
Cân nặng (kg)	59.1 ± 9.5
Chỉ số khối cơ thể - BMI (kg/m²)	22.4 ± 3.2

Bảng 2. Đặc điểm định tính của mẫu nghiên cứu (n = 323)

Biến nghiên cứu	n (%)
Giới tính - Nam	215 (66.6%)
Giới tính - Nữ	108 (33.4%)

Nhóm bệnh nhân nam chiếm đa số (66.6%). Tuổi trung bình là 43.5 ± 10.8 tuổi. Chỉ số BMI trung bình nằm trong giới hạn bình thường (22.4 ± 3.2 kg/m²).

Nguyên nhân gây suy thận mạn phổ biến nhất là viêm cầu thận mạn (47.1%), tiếp theo là tăng huyết áp (19.5%) và đái tháo đường (13.9%). Về phác đồ ức chế miễn dịch, 100% bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu sử dụng phác đồ bộ ba gồm tacrolimus kết hợp với mycophenolate mofetil và corticosteroid.

Trong quá trình theo dõi, các biến chứng được ghi nhận qua lâm sàng và xét nghiệm theo các tiêu chuẩn định nghĩa đã trình bày tại mục 2.5, bao gồm: Tăng huyết áp (26.3%), nhiễm trùng (17.0%), tăng lipid máu (14.6%) và nghi ngờ thải ghép cấp (7.1%).

3.2. Đặc điểm nguyên nhân suy thận của mẫu nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu ghi nhận viêm cầu thận mạn là nguyên nhân phổ biến nhất dẫn đến suy thận mạn, chiếm 47.1%, tiếp theo là tăng huyết áp (19.5%) và đái tháo đường (13.9%). Nhóm nguyên nhân khác hoặc không rõ chiếm 19.5%.

Bảng 3. Nguyên nhân suy thận mạn của mẫu nghiên cứu

Biến nghiên cứu	Tỷ lệ (%)
Viêm cầu thận mạn	47.1
Tăng huyết áp	19.5
Đái tháo đường	13.9
Nguyên nhân khác/không rõ	19.5

3.3. Đặc điểm về phác đồ ức chế miễn dịch đi kèm của mẫu nghiên cứu

Phác đồ điều trị ức chế miễn dịch bao gồm Tacrolimus kết hợp với Mycophenolate mofetil và corticosteroids được áp dụng đồng nhất ở tất cả bệnh nhân.

Bảng 4. Phác đồ ức chế miễn dịch đi kèm của mẫu nghiên cứu

Biến nghiên cứu	Tỷ lệ (%)
Mycophenolate mofetil	100
Corticosteroids	100

3.4. Đặc điểm các biến chứng sau ghép của mẫu nghiên cứu

Biến chứng sau ghép của mẫu nghiên cứu ghi nhận tăng huyết áp là biến chứng phổ biến nhất sau ghép, chiếm 26.3%, tiếp theo là nhiễm trùng (17%), tăng lipid máu (14.6%) và thải ghép cấp (7.1%).

Bảng 5. Biến chứng sau ghép của mẫu nghiên cứu (định nghĩa theo mục 2.5)

Biến nghiên cứu	Tỷ lệ (%)
Thải ghép cấp	7.1
Nhiễm trùng	17.0
Tăng huyết áp	26.3
Tăng lipid máu	14.6

3.5. Đặc điểm xét nghiệm lâm sàng theo thời gian

Nồng độ đáy tacrolimus trung bình giảm dần theo thời gian, từ tuần 1 (13.1 ± 2.3 ng/mL) xuống tháng 12 (6.8 ± 1.6 ng/mL), phù hợp với định hướng giảm dần mục tiêu điều trị giữa giai đoạn dẫn nhập và duy trì (không hàm ý quan hệ nhân quả trực tiếp giữa việc chỉnh liều và mức giảm quan sát được, do nghiên cứu không thu thập dữ liệu chi tiết về liều dùng qua từng lần chỉnh). Cùng thời điểm này, chỉ số eGFR cải thiện từ 56.9 ± 15.2 lên 64.7 ± 12.1 mL/phút/1.73m² - hai xu hướng diễn tiến song song, được ghi nhận mô tả chứ chưa khẳng định quan hệ nhân quả.

Bảng 6. Diễn tiến các chỉ số xét nghiệm lâm sàng qua các thời điểm (n = 323)

Thời điểm	Nồng độ đáy Tacrolimus (ng/mL)	Creatinine (mg/dL)	eGFR (mL/phút/1.73m²)	Glucose máu (mg/dL)	Cholesterol toàn phần (mg/dL)
Tuần 1	13.1 ± 2.3	1.95 ± 0.65	56.9 ± 15.2	114 ± 21	185 ± 30
Tháng 1	11.5 ± 2.0	1.72 ± 0.56	60.3 ± 13.8	109 ± 18	188 ± 34
Tháng 3	9.3 ± 1.9	1.61 ± 0.45	63.4 ± 13.2	106 ± 16	194 ± 32
Tháng 6	7.9 ± 1.8	1.49 ± 0.41	66.1 ± 12.7	104 ± 15	198 ± 33
Tháng 12	6.8 ± 1.6	1.51 ± 0.37	64.7 ± 12.1	102 ± 14	196 ± 31

3.6. Tỷ lệ bệnh nhân đạt nồng độ mục tiêu

Tỷ lệ đạt mục tiêu cao nhất ở tuần đầu tiên (88.9%). Tại tháng thứ 3, khi chuyển giao sang khoảng mục tiêu duy trì hẹp hơn (5 - 10 ng/mL), tỷ lệ đạt là 76.8%, sau đó ổn định ở mức trên 80% tại các tháng 6 và 12. Việc phân tách số ca dưới và trên mục tiêu (khi được bổ sung) sẽ giúp làm rõ ý nghĩa lâm sàng khác nhau giữa hai nhóm không đạt mục tiêu - dưới mục tiêu liên quan nguy cơ thải ghép, trong khi trên mục tiêu liên quan nguy cơ độc tính.

Bảng 7. Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu nồng độ tacrolimus theo thời gian (n = 323)

Thời điểm	Khoảng mục tiêu (ng/mL)	Đạt mục tiêu n (%)	Dưới mục tiêu n (%)	Trên mục tiêu n (%)
Tuần 1	10 - 15	287 (88.9%)	21 (6.5%)	15 (4.6%)
Tháng 1	10 - 15	266 (82.4%)	34 (10.5%)	23 (7.1%)
Tháng 3	5 - 10	248 (76.8%)	45 (13.9%)	30 (9.3%)
Tháng 6	5 - 10	272 (84.2%)	30 (9.3%)	21 (6.5%)
Tháng 12	5 - 10	259 (80.2%)	38 (11.8%)	26 (8.0%)

3.7. Các yếu tố liên quan đến việc đạt nồng độ mục tiêu

Qua phân tích hồ sơ ghi nhận tình trạng sử dụng thuốc, có 19.8% (n = 64) bệnh nhân sử dụng các thuốc có khả năng tương tác với tacrolimus (chủ yếu là nhóm kháng nấm azole và kháng sinh macrolide - định nghĩa chi tiết tại mục 2.5).

Khi đánh giá về yếu tố tuân thủ điều trị (định nghĩa tại mục 2.5), nhóm bệnh nhân tuân thủ tốt có tỷ lệ đạt nồng độ mục tiêu là 91.5%, trong khi tỷ lệ này ở nhóm không tuân thủ chỉ là 63.7% (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p < 0.01).

Bảng 8. Các yếu tố liên quan đến việc đạt nồng độ mục tiêu

Yếu tố	Nhóm	Đạt mục tiêu n (%)		Giá trị p
Tuân thủ điều trị	Tuân thủ tốt		91.5%	< 0.01
	Không tuân thủ		63.7%	
Tương tác thuốc	Có tương tác	64 (19.8%)		
	Không tương tác	259 (80.2%)		

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này đã mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phân tích tỷ lệ đạt nồng độ Tacrolimus mục tiêu ở 323 bệnh nhân sau ghép thận tại Bệnh viện Chợ Rẫy. Kết quả cho thấy đa số bệnh nhân đạt nồng độ Tacrolimus nằm trong khoảng mục tiêu tại các mốc thời gian quan trọng sau ghép, đặc biệt ở giai đoạn dẫn nhập (0 - 3 tháng).

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm nhân khẩu học và lâm sàng của nhóm nghiên cứu tương tự các báo cáo trước của Nguyễn Đình Trung (2021) về dịch tễ bệnh thận mạn tại Việt Nam [4], với viêm cầu thận mạn là nguyên nhân chính dẫn đến suy thận (47.1%), tương tự như ghi nhận tại các trung tâm ghép thận trong khu vực châu Á, với tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm ưu thế và nguyên nhân hàng đầu của suy thận mạn là viêm cầu thận. BMI trung bình của nhóm nghiên cứu ở mức bình thường, phản ánh tình trạng dinh dưỡng tương đối ổn định sau ghép thận.

Về phác đồ ức chế miễn dịch, việc sử dụng đồng thời Tacrolimus, Mycophenolate mofetil và Corticosteroids là phù hợp với khuyến cáo quốc tế và đã được chứng minh hiệu quả trong việc phòng ngừa thải ghép cấp. Tỷ lệ biến chứng sau ghép trong mẫu nghiên cứu, đặc biệt là tỷ lệ thải ghép cấp (7.1%), có thể phần nào phản ánh hiệu quả kiểm soát miễn dịch tại cơ sở nghiên cứu; tuy nhiên, do thiết kế mô tả hồi cứu không cho phép suy luận nhân quả, nhận định này cần được xác nhận thêm bằng các nghiên cứu có đối chứng.

4.2. Đặc điểm các biến chứng sau ghép thận

Trong nghiên cứu này, các biến chứng thường gặp sau ghép thận bao gồm: tăng huyết áp (26.3%), nhiễm trùng (17.0%), tăng lipid máu (14.6%) và thải ghép cấp (7.1%). Những tỷ lệ này có thể phần nào phản ánh mức độ kiểm soát miễn dịch tại cơ sở nghiên cứu, đặc biệt là khi so sánh với các nghiên cứu trong nước và quốc tế.

Thải ghép cấp (7.1%) là biến chứng nặng có thể ảnh hưởng trực tiếp đến chức năng thận ghép. Tỷ lệ này thấp hơn so với mức trung bình trong các nghiên cứu tại Việt Nam (khoảng 10 - 15%) và tương đương với báo cáo của Nguyễn Trọng Hiền (2022) tại Bệnh viện Chợ Rẫy, trong đó thải ghép cấp được kiểm soát tốt nhờ chiến lược theo dõi và điều chỉnh liều Tacrolimus hiệu quả [9]. Điều này cho thấy vai trò thiết yếu của theo dõi nồng độ thuốc định kỳ (TDM) trong việc dự phòng thải ghép.

Tăng huyết áp (26.3%) là biến chứng phổ biến nhất, tương đồng với các tài liệu y văn, nơi tăng huyết áp sau ghép được ghi nhận ở khoảng 25 - 50% bệnh nhân, chủ yếu do tác dụng phụ của Tacrolimus và Corticosteroids [3, 6]. Việc phát hiện sớm và kiểm soát huyết áp đóng vai trò quan trọng trong việc bảo tồn chức năng thận ghép lâu dài.

Nhiễm trùng (17.0%), đặc biệt trong 3 tháng đầu sau ghép, là biến chứng thường gặp do tình trạng ức chế miễn dịch mạnh. Tỷ lệ này tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Văn Bình (2021), trong đó việc sử dụng thuốc chống thải ghép liều cao trong giai đoạn đầu được cho là yếu tố liên quan chính đến việc tăng nguy cơ nhiễm trùng [8]. Việc giám sát sát sao các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của nhiễm trùng là thiết yếu để giảm thiểu nguy cơ biến chứng nặng.

Tăng lipid máu (14.6%) cũng là một biến chứng chuyển hóa thường gặp, liên quan đến việc sử

dụng Corticosteroids và ảnh hưởng của Tacrolimus đến chuyển hóa lipid. Tỷ lệ này được xem là chấp nhận được trong bối cảnh điều trị duy trì lâu dài, và cần được kiểm soát thông qua điều chỉnh chế độ ăn, tăng cường vận động và điều trị bằng thuốc hạ lipid máu khi cần thiết [6].

Tổng thể, tỷ lệ biến chứng sau ghép trong nghiên cứu này gợi ý chất lượng kiểm soát điều trị tương đối tốt tại cơ sở. Việc sử dụng phối hợp Tacrolimus, Mycophenolate mofetil và Corticosteroids một cách đồng nhất, cùng với chiến lược cá thể hóa liều và theo dõi định kỳ, có thể góp phần vào việc giảm thiểu biến chứng và kéo dài chức năng thận ghép [3, 5, 6].

4.3. Đặc điểm về các xét nghiệm lâm sàng

Dữ liệu từ nghiên cứu cho thấy sự thay đổi có hệ thống của các chỉ số lâm sàng chính sau ghép thận tại các thời điểm theo dõi từ tuần 1 đến tháng 12, phản ánh quá trình điều chỉnh điều trị, hồi phục chức năng thận và biến đổi chuyển hóa do tác động của phác đồ ức chế miễn dịch.

Nồng độ Tacrolimus: Giá trị trung bình giảm dần từ 13.1 ± 2.3 ng/mL (tuần 1) xuống 6.8 ± 1.6 ng/mL (tháng 12), phù hợp với chiến lược điều chỉnh mục tiêu theo từng giai đoạn: Dẫn nhập và duy trì (định nghĩa thống nhất tại mục 2.5). Mức độ này nằm trong khoảng điều trị khuyến cáo (10 - 15 ng/mL ở giai đoạn dẫn nhập và 5 - 10 ng/mL ở giai đoạn duy trì), gợi ý hiệu quả bước đầu của việc theo dõi nồng độ thuốc định kỳ (TDM) và điều chỉnh liều hợp lý [3, 6]. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Bích Ngọc và Phạm Thị Thanh Thủy (2021), ghi nhận nồng độ Tacrolimus trung bình 12 tháng dao động quanh 7 ng/mL ở bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị [6].

Creatinine và eGFR: Chỉ số creatinine giảm từ 1.95 ± 0.65 mg/dL ở tuần 1 xuống còn 1.51 ± 0.37 mg/dL vào tháng 12, trong khi eGFR cải thiện từ 56.9 ± 15.2 lên 64.7 ± 12.1 mL/phút/1.73m². Điều này có thể phản ánh sự phục hồi chức năng thận ghép theo thời gian, đồng thời không ghi nhận các biến chứng cấp tính nghiêm trọng như thải ghép hoặc tổn thương thận do thuốc ở phần lớn mẫu nghiên cứu [5, 9]. Kết quả cũng tương tự báo cáo của Nguyễn Đình Trọng (2022), trong đó cải thiện eGFR được xem là dấu hiệu quan trọng trong theo dõi hiệu quả lâm sàng của điều trị sau ghép [7].

Glucose máu: Chỉ số đường huyết giảm nhẹ từ 114 ± 21 mg/dL (tuần 1) xuống 102 ± 14 mg/dL (tháng 12). Mức đường huyết trung bình ở mức cận ngưỡng bình thường trong suốt thời gian theo dõi, cho thấy nguy cơ đái tháo đường sau ghép chưa cao trong quần thể này. Tuy nhiên, nguy cơ tăng đường huyết vẫn cần được theo dõi dài hạn, đặc biệt khi sử dụng Corticosteroids liều cao [3, 8].

Cholesterol toàn phần: Mức cholesterol tăng nhẹ từ 185 ± 30 mg/dL lên 196 ± 31 mg/dL, phản ánh ảnh hưởng chuyển hóa của các thuốc ức chế miễn dịch. Sự gia tăng không đáng kể này vẫn nằm trong giới hạn chấp nhận được, nhưng đòi hỏi theo dõi thường quy do tăng lipid máu là yếu tố nguy cơ tim mạch sau ghép [6, 8].

Tổng thể, diễn tiến của các chỉ số cho thấy bệnh nhân đáp ứng tương đối tốt với phác đồ điều trị trong mẫu nghiên cứu này, chức năng thận được bảo tồn và kiểm soát chuyển hóa ở mức ổn định. Sự cải thiện dần của eGFR cùng với việc duy trì nồng độ Tacrolimus trong khoảng điều trị gợi ý vai trò của chiến lược theo dõi nồng độ thuốc kết hợp cá thể hóa liều [3, 6, 9].

4.4. Nồng độ tacrolimus và tỷ lệ đạt mục tiêu

Tỷ lệ bệnh nhân đạt nồng độ mục tiêu cao trong giai đoạn dẫn nhập, gợi ý việc điều chỉnh liều và theo dõi nồng độ thuốc đã được thực hiện tương đối hiệu quả trong mẫu nghiên cứu. Tuy nhiên, vẫn có khoảng 10 - 20% bệnh nhân không đạt ngưỡng mục tiêu tại từng thời điểm, đặc biệt ở giai đoạn duy trì, điều này có thể liên quan đến tính cá thể hóa dược động học, tuân thủ điều trị và tương tác thuốc (Bảng 7, 8).

Tỷ lệ đạt nồng độ mục tiêu cao nhất vào tuần 1 (88.9%) gợi ý việc theo dõi và điều chỉnh liều trong giai đoạn dẫn nhập được thực hiện tương đối hiệu quả. Kết quả cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Bích Ngọc và Phạm Thị Thanh Thủy (2021) [6], trong đó tỷ lệ đạt mục tiêu trung bình 12 tháng là khoảng 78.6%. So với nghiên cứu của Nguyễn Trọng Hiền (2022) tại cùng cơ sở, kết quả về tỷ lệ đạt mục tiêu Tacrolimus và tỷ lệ biến chứng sau ghép là tương đương, phù hợp với vai trò của Tacrolimus như một trụ cột trong phác đồ ức chế miễn dịch [9].

Đồng thời, các chỉ số creatinine và eGFR cải thiện dần theo thời gian, là một dấu hiệu gián tiếp, mang tính mô tả, về diễn tiến chức năng thận ghép trong mẫu nghiên cứu.

4.5. Các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ thuốc

Phân tích cho thấy tuân thủ điều trị có liên quan đến khả năng đạt mục tiêu (91.5% ở nhóm tuân thủ tốt so với 63.7% ở nhóm không tuân thủ, p < 0.01). Mối liên quan giữa tuân thủ điều trị và mức độ dao động nồng độ thuốc sau ghép cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Bình (2021) [8].

Tương tác thuốc được ghi nhận ở 19.8% bệnh nhân, phù hợp với y văn quốc tế về mức độ phổ biến của tương tác dược động học qua con đường CYP3A4/P-glycoprotein liên quan đến tacrolimus [10], qua đó nhấn mạnh vai trò của dược lâm sàng trong rà soát tương tác thuốc, đặc biệt với nhóm kháng nấm azole và kháng sinh macrolide.

Việc tích hợp xét nghiệm dược lý di truyền (CYP3A5) vào quy trình cá thể hóa liều tacrolimus giai đoạn sớm sau ghép là một hướng đi đã được đề cập trong y văn quốc tế và cần được đánh giá thêm về tính khả thi trong điều kiện thực tế tại Việt Nam.

4.6. Hạn chế của nghiên cứu

- Tiêu chí chọn mẫu yêu cầu hồ sơ có đầy đủ dữ liệu tại cả 5 mốc thời gian theo dõi có thể tạo sai lệch chọn mẫu (selection bias), theo hướng loại trừ có hệ thống những bệnh nhân mất dấu sớm, tử vong, hoặc mất chức năng thận ghép trong quá trình theo dõi - vốn có thể là nhóm có nguy cơ dao động nồng độ tacrolimus cao hơn; điều này có thể khiến tỷ lệ đạt mục tiêu quan sát được cao hơn so với thực tế toàn bộ quần thể ghép thận tại đơn vị.
- Thiết kế hồi cứu mô tả không cho phép khẳng định quan hệ nhân quả giữa các yếu tố liên quan (tuân thủ điều trị, tương tác thuốc, việc chỉnh liều) và khả năng đạt nồng độ mục tiêu; các kết quả nên được diễn giải như những mối liên quan quan sát được, cần xác nhận thêm bằng nghiên cứu tiến cứu.
- Việc ghi nhận tuân thủ điều trị và tương tác thuốc dựa trên hồ sơ bệnh án có thể chưa phản ánh đầy đủ hành vi dùng thuốc thực tế của bệnh nhân tại nhà.
- Đây là nghiên cứu đơn trung tâm, được thực hiện tại một bệnh viện tuyến cuối có kinh nghiệm ghép thận lâu năm, nên khả năng khái quát hóa kết quả cho các cơ sở ghép thận khác tại Việt Nam còn hạn chế.

5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

5.1. Kết luận

Phần lớn bệnh nhân sau ghép thận tại Bệnh viện Chợ Rẫy (khoảng 80 - 88%) đạt được nồng độ đáy tacrolimus trong khoảng điều trị tại các mốc thời gian theo dõi. Tuân thủ điều trị và tình trạng sử dụng thuốc có nguy cơ tương tác là những yếu tố có liên quan đến khả năng đạt nồng độ mục tiêu trong mẫu nghiên cứu này.

5.2. Kiến nghị

Duy trì và tối ưu hóa quy trình TDM: Tiếp tục chuẩn hóa tần suất theo dõi nồng độ thuốc, đặc biệt vào các thời điểm chuyển giao phác đồ hoặc kê đơn thêm các thuốc kháng sinh/kháng nấm.

Triển khai cá thể hóa chuyên sâu: Cân nhắc triển khai đánh giá tính khả thi của các xét nghiệm dược lý di truyền (CYP3A5) để hỗ trợ việc dò liều ngay từ giai đoạn đầu sau ghép.

Giáo dục bệnh nhân: Tăng cường vai trò của dược lâm sàng trong việc hỗ trợ và theo dõi mức độ tuân thủ điều trị của người bệnh để hạn chế biến thiên nồng độ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Bộ Y tế, "*Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh thận mạn và một số bệnh lý thận*", Quyết định số 2388/QĐ-BYT, 2024.

[2] Bộ Y tế, "*Thải ghép thận cấp*", Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh về thận tiết niệu, tr. 194-202, 2015.

[3] Hội Ghép tạng Việt Nam, "*Hướng dẫn ghép thận Việt Nam",* Nhà xuất bản Y học, 2017.

[4] N. Đ. Trung, "*Dịch tễ bệnh thận mạn tại Việt Nam*", Tạp chí Y học Việt Nam, 51(6), tr. 34-40, 2021.

[5] N. T. Cúc, T. Q. Duy và L. V. Hải, "Nghiên cứu sự biến thiên nồng độ đáy tacrolimus ở bệnh nhân sau ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103", *Tạp chí Y học Quân sự*, 48(2), tr. 102-108, 2023

[6] N. T. B. Ngọc, P. T. T. Thủy, " Phân tích nồng độ đáy tacrolimus trên bệnh nhân ghép thận Việt Nam," *Tạp chí Y học Việt Nam*, 60(5), tr. 23-30, 2021.

[7] N. Đ. Trọng, N. T. Mai, T. Q. Duy, "Nghiên cứu hiệu quả của theo dõi nồng độ thuốc trong kiểm soát thải ghép cấp", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 57(3), tr. 45-50, 2022.

[8] N. V. Bình, "Theo dõi nồng độ tacrolimus và các biến chứng liên quan sau ghép thận", *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh,* 25(3), tr. 11-20, 2021.

[9] N. T. Hiền, "Kết quả ghép thận dài hạn từ người hiến tạng chết não tại Bệnh viện Chợ Rẫy", *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 26(1), tr. 171-177, 2022.

[10] Staatz C.E., Tett S.E., "Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation," *Clinical Pharmacokinetics*, 43(10), pp. 623-653, 2004.

Assessment of therapeutic target achievement of tacrolimus trough levels among post-kidney transplant patients at Cho Ray Hospital in 2024

Huynh Minh Tuan, Ho Duc Nam, Tu Minh Phuoc, Huynh Minh Dat

ABSTRACT

Background: Tacrolimus is a cornerstone immunosuppressive agent in kidney transplantation, requiring therapeutic drug monitoring (TDM) due to its narrow therapeutic index. In Vietnam, particularly at Cho Ray Hospital, real-world data on tacrolimus concentration management post-transplant remains limited. Methods: A retrospective descriptive longitudinal study based on medical records was conducted on 323 kidney transplant recipients treated with tacrolimus at Cho Ray Hospital from January to December 2024. Tacrolimus trough concentrations and associated clinical parameters were collected at 1 week, 1 month, 3 months, 6 months, and 12 months post-transplant. Patient demographics, immunosuppressive regimens, and complications were analyzed. Results: The majority of patients achieved target tacrolimus levels at each time point, with the highest rate at week 1 (88.9%) and remaining stable at 80.2% at 12 months. Tacrolimus levels gradually decreased over time, aligning with maintenance phase goals. Factors associated with achieving target levels included treatment adherence (91.5% in adherent vs. 63.7% in non-adherent groups, $p < 0.01$). Drug interactions potentially affecting tacrolimus levels were recorded in 19.8% of patients. Conclusion: Most post-transplant patients at Cho Ray Hospital achieved therapeutic tacrolimus levels. Regular TDM is essential to guide individualized dose adjustment and optimize patient outcomes.

Keywords: *tacrolimus, kidney transplantation, tacrolimus trough concentration, therapeutic drug monitoring, dose individualization*

Received: 20/5/2026
Revised: 07/7/2026
Accepted for publication: 20/7/2026