

quản lạnh [8]. Ngộ độc thực phẩm do *Listeria monocytogenes* tương đối hiếm nhưng các nghiên cứu trước cho thấy tỷ lệ tử vong là cao [9]. Các nghiên cứu về sự hiện diện của *Listeria monocytogenes* ở Châu Âu đã chỉ ra rằng 2,5 – 6% mẫu sữa tươi nguyên liệu có thể bị nhiễm vi khuẩn này. Tại Việt Nam, phân tích *Listeria monocytogenes* trong sữa và sản phẩm từ sữa chưa được nghiên cứu đầy đủ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có 6,67% mẫu sữa thanh trùng; 1,1% sữa tiệt trùng; 1,67% sữa cô đặc; 1,67% mẫu sữa cô đặc và sữa gầy cô đặc; 3,00% mẫu phomat; 1,67% mẫu cream dạng lỏng; 3,33% mẫu bơ; 3,33% mẫu chất béo từ sữa dạng phết và 10,00% mẫu sản phẩm sữa lên men nhiễm *Listeria monocytogenes* vượt giới hạn tiêu chuẩn cho phép.

## V. KẾT LUẬN

Sản phẩm từ sữa dành cho phụ nữ mang thai đang lưu hành tại 6 tỉnh/thành phố có nguy cơ ô nhiễm cao nhất là phomat, chất béo và sữa lên men. Vi khuẩn nhiễm nhiều nhất là *Listeria monocytogenes*. Trong đó, có 6,00% mẫu phomat, 5,0% mẫu Cream dạng lỏng nhiễm *E.coli*. Có 2,22% mẫu Cream bột nhiễm *Staphylococcus aureus*; 5,56% mẫu sữa bột, 3,0% mẫu phomat nhiễm *Salmonella*; có 3,33% mẫu bơ, và chất béo, 10,00% mẫu sữa lên men nhiễm *Listeria monocytogenes*.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Possas, A.; Bonilla-Luque, O.M.; Valero, A.** (2021), From cheese-making to consumption:

- Exploring the microbial safety of cheeses through predictive microbiology models, *Foods*, 10, 355.
2. **Van Kessel, J. S., Karns, J. S., Gorski, L., et al** (2004), "Prevalence of *Salmonellae*, *Listeria monocytogenes* and fecal coliforms in bulk tank milk on US dairy farms", *J. Dairy Sci.* 87, 2822–2830. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(04)73410-4
3. **Xing, X., Y. Zhang, Q. Wu., et al** (2016), "Prevalence and characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from goat milk powder processing plants", *Food Contr.* 59:644–650.
4. **Asao T** (2003), "An extensive outbreak of staphylococcal food poisoning due to low-fat milk in Japan: estimation of enterotoxin A in the incriminated milk and powdered skim milk:", *Epidemiology and Infection*, 130:33–40.
5. **André, M. C. D. P. B., M. R. H. Campos., et al** (2008) "Comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from food handlers, raw bovine milk and Minas Frescal cheese by antibiogram and pulsed-field gel electrophoresis following *SmaI* digestion", *Food Contr.* 19:200–207.
6. **Arcuri, E. F., F. F. Angelo, M., et al** (2010), "Toxicogenic status of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine raw milk and Minas Frescal cheese in Brazil", *J. Food Prot.* 73:2225–2231.
7. **Mazurek, J.; Salehi, E.; Propes., et al** (2003), "A multistate outbreak of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium infection linked to raw milk consumption-Ohio", *J. Food Prot.* 67, 2165–2170.
8. **Liu, D.** (2006), "Identification, subtyping and virulence determination of *Listeria monocytogenes*, an important foodborne pathogen", *Journal of medical microbiology*, 55(6), 645-659.
9. **Ireton K.** (2006), *Listeria monocytogenes*. In: Chan VL, Sherman PM, Bourke B (Eds). *Bacterial genomes and infectious diseases*. 3rd ed. Totowa, USA: Humana Press Inc, 125-149.

## PHÂN TÍCH KẾT QUẢ GIÁM SÁT NỒNG ĐỘ TACROLIMUS TRONG MÁU TRÊN BỆNH NHÂN SAU GHÉP GAN TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT ĐỨC

Nguyễn Thị Quyên<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Cúc<sup>1</sup>, Nguyễn Duy Thức<sup>2</sup>, Chu Thị Kim Phương<sup>3</sup>;  
Nguyễn Thanh Hiền<sup>3</sup>, Nguyễn Trần Nam Tiến<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Anh (b)<sup>1</sup>,  
Trần Minh Tuấn<sup>3</sup>, Nguyễn Quang Nghĩa<sup>3</sup>, Vũ Đình Hòa<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Anh<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

<sup>1</sup>Trung tâm DI&ADR Quốc gia, Trường Đại học Dược Hà Nội,

<sup>2</sup>Bệnh viện Tuệ Tĩnh

<sup>3</sup>Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Đình Hòa

Email: vudinhhoa@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 2.12.2022

Ngày duyệt bài: 14.12.1022

Nghiên cứu tiến hành phân tích kết quả theo dõi nồng độ thuốc trong máu (TDM) của tacrolimus nhằm đảm bảo hiệu quả chống thải ghép và giảm thiểu độc tính trên bệnh nhân sau ghép gan tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức và các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ đáy của tacrolimus (C<sub>0</sub>). Dữ liệu của 57 bệnh nhân người lớn ghép gan có sử dụng tacrolimus từ năm 2017 đến năm 2021 được thu nhận với giá trị trung bình nồng độ đáy của tacrolimus tại thời điểm 1 tháng đầu sau ghép ghi nhận ít dao động, tuy nhiên có xu hướng giảm dần theo thời gian theo dõi. Tỷ lệ đạt đích C<sub>0</sub> theo phạm vi khuyến cáo của Hiệp hội giám sát nồng độ thuốc trong điều trị và độc tính lâm sàng

quốc tế (IATDMCT) năm 2019 đạt khoảng 40%. Giá trị biến thiên trong cùng cá thể (IPV) của tacrolimus dao động tương đối lớn, từ 3,5% đến 105,4%. Phân tích hồi quy tuyến tính hỗn hợp ghi nhận các yếu tố ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ đáy ( $C_0$ ) trong giai đoạn nội trú bao gồm liều duy trì ( $\beta = 1,894$ ;  $p < 0,001$ ), hematocrit ( $\beta = 1,053$ ;  $p = 0,009$ ) và trong giai đoạn ngoại trú bao gồm liều duy trì ( $\beta = 3,930$ ;  $p < 0,001$ ), urê huyết thanh ( $\beta = 0,453$ ;  $p < 0,001$ ). Nồng độ đáy  $C_0$  của tacrolimus và giá trị IPV trong cùng một cá thể có sự biến thiên lớn không chỉ ở giai đoạn đầu mà còn ở giai đoạn muộn hơn sau ghép cho thấy vai trò quan trọng của việc hiệu chỉnh liều phù hợp trên từng bệnh nhân dựa trên TDM.

**Từ khóa:** nồng độ đáy  $C_0$ , bệnh nhân ghép gan, theo dõi nồng độ thuốc trong điều trị (TDM), tacrolimus, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.

## SUMMARY

### IMPLEMENTATION RESULTS OF TACROLIMUS THERAPEUTIC DRUG MONITORING IN ADULT PATIENTS AFTER LIVER TRANSPLANTATION IN VIET DUC HOSPITAL

This study described the results of tacrolimus therapeutic drug monitoring (TDM) on liver transplantation patients to manage the graft-versus-host disease and the drug toxicity. In addition, factors associated with tacrolimus trough concentration ( $C_0$ ) were identified. The data of a cohort of 57 adult patients who underwent liver transplantation from 2017 to 2021 were retrospectively collected in Viet Duc Hospital. Tacrolimus trough concentrations post-liver transplantations showed a less variation and a downward trend at the later phase of follow up. The observed  $C_0$  attained recommended therapeutic range of Immunosuppressive Drugs Scientific Committee of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicity (IATDMCT) in 2019 were about 40%. The intra-patient variability (IPV) of tacrolimus estimated by calculating the coefficient of variation (CV) of whole blood  $C_0$  were from 3.5% to 105.4%. Through mixed-linear regression analysis, the factors associated significantly with  $C_0$  included maintenance dose ( $\beta$  coefficient = 1.894;  $p < 0.001$ ), hematocrit ( $\beta$  coefficient = 1.053;  $p = 0.009$ ) and maintenance dose ( $\beta$  coefficient = 3.930;  $p < 0.001$ ), serum urea ( $\beta$  coefficient = 0.453;  $p < 0.001$ ), respectively. In conclusion, tacrolimus  $C_0$  and IPV showed significant variability in both early and late phases after transplantation, suggesting that the implementation of TDM with considering influenced factors was warrant.

**Keywords:** Tacrolimus trough concentration ( $C_0$ ), liver transplantation patients, therapeutic drug monitoring (TDM), tacrolimus, Viet Duc Hospital.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tacrolimus là một trong số các thuốc kháng calcineurin được lựa chọn đầu tay trong phác đồ chống thải ghép sau ghép tạng nói chung, trong đó có ghép gan [7]. Thuốc có phạm vi điều trị hẹp, đồng thời có sự biến thiên lớn về dược

động học trong cùng cá thể và giữa các cá thể khác nhau. Diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) của tacrolimus được coi là thông số phản ánh tốt nhất hiệu quả liên quan đến chỉ định chống thải ghép trên lâm sàng của thuốc [1]. Bên cạnh đó, sự biến thiên lớn về nồng độ tacrolimus trong máu đã được ghi nhận, có ảnh hưởng đến hiệu quả chống thải ghép của thuốc [1]. Do đó, việc tối ưu hóa sử dụng tacrolimus thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) là thực sự cần thiết, đặc biệt ở giai đoạn đầu sau ghép nhằm tối ưu hiệu quả cũng như giảm thiểu nguy cơ xuất hiện độc tính của thuốc [2]. Hướng dẫn đồng thuận cập nhật của Hiệp hội giám sát nồng độ thuốc trong điều trị và độc tính lâm sàng quốc tế (IATDMCT) năm 2019 khuyến cáo có thể sử dụng nồng độ đáy ( $C_0$ ) trong TDM tacrolimus do  $C_0$  có mối tương quan với AUC và hiệu quả chống thải ghép, đồng thời có mối liên quan chặt chẽ đến tác dụng không mong muốn của tacrolimus [1].

Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức là một trong những đơn vị điều trị có số lượng bệnh nhân ghép tạng đứng đầu cả nước trong đó tacrolimus là thuốc chính được sử dụng trong phác đồ chống thải ghép cho người bệnh. Ngay từ thời điểm triển khai các ca ghép gan đầu tiên (tháng 01/2017), bệnh viện đã thực hiện hiệu chỉnh liều tacrolimus thông qua TDM dựa trên  $C_0$  nhằm đảm bảo hiệu quả điều trị và hạn chế nguy cơ gặp biến cố bất lợi của thuốc. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm phân tích kết quả nồng độ tacrolimus, khả năng đạt đích nồng độ trong quá trình điều trị sau ghép và phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ thuốc, từ đó giúp tối ưu chế độ liều tacrolimus trên bệnh nhân sau ghép gan tại Bệnh viện.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Bệnh nhân ghép gan có sử dụng tacrolimus theo phác đồ dự phòng thải ghép tại Trung tâm Ghép tạng, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ tháng 01/2017 đến tháng 08/2021. Loại trừ các bệnh nhân cấy ghép đa cơ quan hay ghép tạng kết hợp, đã từng cấy ghép nội tạng khác, phải cấy ghép lại trong vòng 3 ngày đầu sau ghép gan, nhóm máu của người nhận và người cho không tương thích, HIV dương tính.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu.** Nghiên cứu thuần tập, theo dõi dọc bệnh nhân sau ghép gan theo thời gian, thu thập thông tin qua hồi cứu bệnh án của bệnh nhân điều trị sau ghép tại Trung tâm Ghép tạng. Bệnh nhân được chỉ định

sử dụng tacrolimus và được theo dõi nồng độ. Thời điểm lấy mẫu định lượng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần là sau 12 giờ (với dạng bào chế giải phóng tức thì, Prograf) hoặc 24 giờ (với dạng bào chế phóng thích biến đổi, Advagraf) tính từ lần dùng tacrolimus cuối cùng của bệnh nhân trước đó. Bệnh nhân được lấy mẫu xét nghiệm vào buổi sáng trước liều uống tacrolimus đầu tiên trong ngày tương ứng với mẫu nồng độ đáy (C<sub>0</sub>). Đánh giá khả năng đạt mục tiêu điều trị dựa trên Hướng dẫn đồng thuận cập nhật của IATDMCT năm 2019 về TDM tacrolimus [1]. Theo đó phạm vi nồng độ mục tiêu trong 4 tuần đầu từ 6 – 10 ng/ml và 5 – 8 ng/ml ở các giai đoạn tiếp theo [1]. Giá trị biến thiên trong cùng cá thể (IPV) của tacrolimus được ước tính thông qua hệ số biến thiên (CV) của C<sub>0</sub>.

**2.3. Thu thập, xử lý và phân tích số liệu.**

Số liệu được thu thập và quản lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2016, làm sạch và xử lý thống kê mô tả, trực quan hóa và phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ thuốc bằng phương pháp phân tích hồi quy tuyến tính hỗn hợp trên ngôn ngữ thống kê R 4.2.0.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.** Nghiên cứu ghi nhận 57 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ với các đặc điểm chính được trình bày trong **Bảng 1**. Bệnh nhân trong nghiên cứu đa số là nam giới (86%) và được ghép gan chủ yếu do ung thư biểu mô tế bào gan hoặc viêm gan virus (chiếm 50,9% và 26,3%) , với nguồn cho gan chủ yếu từ người hiến chết não (73,7%).

**Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu**

Chỉ tiêu nghiên cứu, cách tính	Kết quả
Đặc điểm chung (N = 57)	
Tuổi (năm)	53,0 (42,0-

**Bảng 2: Đặc điểm sử dụng và TDM tacrolimus**

Thời gian sau ghép	Số BN	Tổng liều 24 giờ (mg/kg/ngày)	Tần suất định lượng	Nồng độ C <sub>0</sub> (ng/ml)	IPV, CV% <sup>o</sup>
Trong tuần đầu	57	0,074 (0,051 – 0,121)	6 lần/ tuần	11,04 ± 2,66	38,58 (16,21 – 79,71)
Trong 1 tháng đầu*	57	0,121 (0,088 – 0,166)	5 lần/ tuần	10,92 ± 1,57	26,06 (7,72 – 49,07)
3 tháng đầu**	55	0,084 (0,060 – 0,100)	3 lần/ tháng	8,93 ± 2,12	24,64 (3,54 – 105,40)
3-6 tháng	52	0,066 (0,053 – 0,082)	1 lần/ tháng	6,01 ± 1,92	31,10 (6,98 – 82,25)
6-12 tháng	45	0,075 (0,058 – 0,101)	1 lần/ tháng	5,17 ± 1,34	23,03 (4,93 – 67,28)

	58,0)
Giới tính nam	49 (86,0)
Nguồn cho gan	
- Ghép gan toàn bộ từ người hiến chết não	42 (73,7)
- Ghép gan bán phần từ người hiến còn sống	14 (24,6)
- Ghép gan bán phần từ người hiến chết não	1 (1,8)
Căn nguyên ghép gan	
- Ung thư biểu mô tế bào gan	29 (50,9)
- Xơ gan do viêm gan virus B	15 (26,3)
- Xơ gan do viêm gan virus C	2 (3,5)
- Xơ gan ứ mật	4 (7,0)
- Xơ gan do rượu	2 (3,5)
- Xơ gan – bệnh chuyển hoá	2 (3,5)
- Suy gan cấp	2 (3,5)
- Xơ gan – Caroli	1 (1,8)

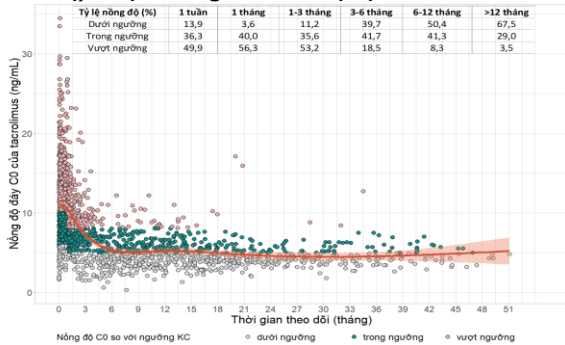
Kết quả trình bày ở dạng số bệnh nhân (tỉ lệ %) hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị)

**3.2. Đặc điểm sử dụng và giám sát nồng độ tacrolimus.** Đặc điểm sử dụng và giám sát nồng độ tacrolimus ở từng giai đoạn theo dõi được trình bày tại **Bảng 2** và diễn biến nồng độ thuốc theo thời gian được biểu diễn tại **Hình 1**. Kết quả khảo sát C<sub>0</sub> theo từng giai đoạn cho thấy tần suất định lượng giảm dần theo giai đoạn điều trị. Giá trị C<sub>0</sub> trung bình có xu hướng giảm dần theo thời gian, cao nhất ở mức 11,04 ng/ml trong 1 tuần đầu và giảm xuống thấp nhất 5,06 ng/ml ở thời điểm sau hơn 12 tháng theo dõi (**Bảng 2**). Giá trị nồng độ C<sub>0</sub> biến thiên lớn giữa các lần định lượng, đặc biệt trong khoảng 3 tháng đầu sau ghép gan và có xu hướng ổn định hơn ở các giai đoạn tiếp theo (**Bảng 2, Hình 1**). Do vậy, tỷ lệ số mẫu C<sub>0</sub> trong ngưỡng khuyến cáo trong 3 tháng đầu sau ghép chỉ đạt 35,6% và tăng dần trong các tháng sau đó ở mức 41,3% và trung bình trong giai đoạn 1 năm đầu sau ghép xấp xỉ 40% (**Hình 1**).

Trên 12 tháng	38	0,073 (0,064 – 0,088)	-	5,06 ± 1,73	24,14 (10,62 – 76,51)
Toàn bộ thời gian theo dõi	57	-	-	8,16 ± 3,21	26,87 (3,54 – 105,40)

IPV: Biến thiên trong cùng cá thể về nồng độ đáy  
 \*: không bao gồm 1 tuần đầu; \*\*: không bao gồm 1 tháng đầu  
 ◻: Chỉ gồm những bệnh nhân có từ 2 kết quả định lượng trong cùng giai đoạn theo dõi trở lên

Kết quả trình bày ở dạng trung vị (khoảng tứ phân vị) hoặc trung bình ± độ lệch chuẩn



**Hình 1:** Nồng độ đáy của tacrolimus theo thời gian sau khi ghép gan, được phân nhóm theo ngưỡng nồng độ khuyến cáo của IATDMCT (2019); Đường màu đỏ và vùng mờ biểu thị nồng độ

trung bình và khoảng tin cậy 95%

**3.3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ tacrolimus trong máu.** Giai đoạn điều trị nội trú (tháng đầu tiên sau ghép) có tần suất TDM C<sub>0</sub> nhiều hơn giai đoạn theo dõi ngoại trú (**Bảng 2**), đồng thời đặc điểm sinh bệnh lý của bệnh nhân và liều dùng tacrolimus có sự thay đổi tương đối phức tạp. Do đó, phân tích yếu tố ảnh hưởng đến C<sub>0</sub> của tacrolimus được thực hiện riêng biệt cho hai giai đoạn nội trú và ngoại trú. Kết quả phân tích được trình bày tại **Bảng 3**.

Với giai đoạn nội trú, liều dùng và hematocrit là hai yếu tố chính ảnh hưởng, trong khi đó ở giai đoạn ngoại trú, hai yếu tố chính ảnh hưởng lên biến thiên C<sub>0</sub> của tacrolimus là liều dùng và nồng độ ure huyết thanh.

**Bảng 3:** Kết quả phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ thuốc trong máu

Yếu tố	Hệ số beta (95% CI)	Giá trị p
<b>Các yếu tố ảnh hưởng tới C<sub>0</sub> của tacrolimus trong thời gian theo dõi nội trú</b>		
Liều dùng (tăng 0,1 mg/kg/ngày)	1,894 [1,403 - 2,351]	< 0,001
Cân nặng	0,080 [0,015 - 0,145]	0,017
Mức lọc cầu thận ước tính (tăng 10 ml/phút)	-0,314 [-0,529 - -0,084]	0,004
Hematocrit (tăng 0,1 L/L)	1,053 [0,283 - 1,834]	0,009
Ure huyết thanh (mmol/l)	0,125 [0,051 - 0,199]	0,001
ICC = 16,7%		
<b>Các yếu tố ảnh hưởng tới C<sub>0</sub> của tacrolimus trong thời gian theo dõi ngoại trú</b>		
Liều dùng (tăng 0,1 mg/kg/ngày)	3,930 [2,870 - 4,909]	< 0,001
Thời gian sau ghép (tháng)	-0,118 [-0,154 - -0,085]	< 0,001
ALP (tăng 10 U/L)	-0,039 [-0,066 - -0,014]	0,004
GGT (tăng 10 U/L)	0,031 [0,001 - 0,062]	0,049
Protein toàn phần (G/l)	-0,107 [-0,184 - -0,028]	0,009
Ure huyết thanh (mmol/l)	0,453 [0,265 - 0,618]	< 0,001
ICC = 21,9%		

ICC: Hệ số biến thiên giữa các cá thể

**IV. BÀN LUẬN**

Tacrolimus là lựa chọn ưu tiên trong phác đồ chống thải ghép trên bệnh nhân ghép gan. Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức đã triển khai hiệu chỉnh liều tacrolimus dựa trên TDM tuy nhiên chưa tiến hành phân tích và đánh giá kết quả của hoạt động này. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận biến thiên lớn về nồng độ và IPV của tacrolimus, tuy nhiên ổn định hơn theo thời gian sau ghép. Đồng thời, liều dùng, hematocrit và liều dùng,

ure huyết thanh lần lượt là các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ C<sub>0</sub> trong giai đoạn điều trị nội trú và ngoại trú.

Đặc điểm mẫu nghiên cứu không có nhiều khác biệt so với các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân ghép gan tại Việt Nam và trên thế giới trên khía cạnh sinh lý (tuổi, giới) và bệnh lý (căn nguyên ghép) [4],[8]. Về liều dùng, liều khởi trị tacrolimus đường uống theo khuyến cáo tại Bệnh viện là 0,075 mg/kg/12 giờ. Tuy nhiên

biến thiên lớn về dược động học cũng như chức năng gan sau ghép được ghi nhận dẫn đến làm thay đổi chuyển hóa thuốc, do đó cần tiến hành dò liều tacrolimus trong giai đoạn đầu điều trị [4]. Trên thực tế, giá trị trung vị liều dùng trong tuần đầu tiên sau ghép ghi nhận trong nghiên cứu (0,074 mg/kg/24 giờ) thấp hơn so với khuyến cáo (**Bảng 2**). Ở giai đoạn trong 1 tháng sau ghép, liều dùng được tăng lên (0,121 mg/kg/24 giờ) gần với liều khuyến cáo, nhưng  $C_0$  và IPV của tacrolimus lại giảm xuống (**Bảng 2**), có thể do tình trạng bệnh nhân và đặc điểm dược động học của thuốc đã ổn định hơn. Nghiên cứu của Dopazo và cộng sự cũng ghi nhận kết quả gần tương tự với trung vị IPV là 25,29%, tuy nhiên với khoảng biến thiên lớn hơn (4,26 – 98,84%). Sự khác biệt về biến thiên này có thể do các tác giả ước tính IPV trong toàn bộ 1 tháng đầu sau ghép (bao gồm cả tuần đầu tiên) [4]. Trong các giai đoạn tiếp theo, mức liều dùng, giá trị trung bình  $C_0$  và trung vị IPV của tacrolimus đều có xu hướng giảm dần. Tuy nhiên, IPV giữa các cá thể vẫn dao động lớn, từ 3,54% đến 105,4% (**Bảng 2**). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Dopazo và cộng sự, với khoảng IPV là 2,25% - 95,45% [4]. Như vậy, quần thể bệnh nhân ghép gan trong mẫu nghiên cứu ghi nhận giá trị biến thiên IPV lớn không chỉ trong tuần đầu tiên mà còn ở cả các giai đoạn muộn hơn sau ghép. Đặc điểm này cho thấy sự cần thiết phải giám sát thường xuyên nồng độ thuốc để hiệu chỉnh liều phù hợp theo các khuyến cáo hiện hành [4]. Khi nồng độ  $C_0$  của tacrolimus thấp sẽ làm tăng nguy cơ thải ghép cấp cao, trong khi phơi nhiễm với thuốc quá mức làm tăng độc tính trên thận và nguy cơ nhiễm trùng [3].

Về các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ đáy của tacrolimus, liều dùng là yếu tố được ghi nhận có ảnh hưởng đến nồng độ thuốc trong cả giai đoạn điều trị nội trú và ngoại trú. Phân tích đa biến cho thấy khi tăng liều thêm 0,1 mg/kg/ngày thì nồng độ đáy tương ứng tăng thêm 1,894 ng/ml ở giai đoạn nội trú ( $p < 0,001$ ) (**Bảng 3**) và lên đến 3,930 ng/ml ở giai đoạn ngoại trú ( $p < 0,001$ ). Kết quả này phù hợp với đặc điểm dược động học của thuốc và các khuyến cáo TDM hiện hành, trong đó cần tăng hoặc giảm liều để đạt được  $C_0$  nằm trong phạm vi điều trị. Bên cạnh yếu tố liều dùng, hematocrit là yếu tố được ghi nhận có ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ thuốc. Trong giai đoạn điều trị nội trú, khi giá trị hematocrit tăng thêm 10% L/L thì nồng độ đáy  $C_0$  tăng thêm 1,053 ng/ml ( $p =$

0,009) (**Bảng 3**). Nghiên cứu của Lirmichamrern và cộng sự cho thấy mối tương quan thuận giữa hematocrit và  $C_0$  của tacrolimus [6]. Tacrolimus có tỷ lệ liên kết với hồng cầu rất cao (95 – 98%) và hematocrit được ghi nhận có mối tương quan thuận với thể tích phân bố cũng như tương quan nghịch với độ thanh thải trong một số mô hình dược động học của tacrolimus. Điều này góp phần giải thích mối tương quan giữa giá trị hematocrit và nồng độ đáy của tacrolimus. Đối với ure huyết thanh, phân tích cho thấy khi chỉ số này tăng 1 mmol/L thì nồng độ đáy tacrolimus tăng thêm lần lượt 0,125 ng/ml ( $p = 0,001$ ) và 0,453 ng/ml ( $p < 0,001$ ) ở giai đoạn nội trú và ngoại trú. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu phân tích mô hình dược động học quần thể của tác giả Zhu và cộng sự, trong đó cũng ghi nhận ure huyết thanh có ảnh hưởng nghịch đến độ thanh thải của tacrolimus [10]. Một số đặc điểm khác của bệnh nhân cũng được ghi nhận có tương quan với nồng độ đáy tacrolimus như cân nặng, chỉ số xét nghiệm chức năng gan ALP, GGT và protein toàn phần, mức lọc cầu thận (**Bảng 3**) cho thấy tacrolimus có đặc điểm dược động học biến thiên và khó dự đoán giữa các cá thể. Thêm vào đó, thời gian sau ghép (POD) cũng là một yếu tố ảnh hưởng nghịch đến nồng độ thuốc. Nồng độ thuốc trong máu giảm khoảng 0,118 ng/ml cứ sau 1 tháng dùng thuốc ( $p < 0,001$ ). Một số nghiên cứu dược động học quần thể cho thấy thời gian sau ghép kéo dài có liên quan tới tăng thể tích phân bố cũng như tăng độ thanh thải của thuốc. Hệ số biến thiên giữa các cá thể (ICC) của cả giai đoạn nội trú và ngoại trú ghi nhận trong nghiên cứu tương đối thấp, lần lượt là 16,7% và 21,9%. Do đó, chỉ có một phần nhỏ biến thiên nồng độ đáy được giải thích bởi sự đáp ứng khác nhau giữa các cá thể, phần lớn còn lại (83,3% và 78,1%) là do biến thiên trong mỗi cá thể. Điều cho thấy cần tiếp tục theo dõi và hiệu chỉnh liều thuốc phù hợp trong suốt thời gian sau ghép [2]. Hiện nay nhiều bằng chứng cho thấy  $C_0$  không thực sự có mối tương quan tốt với AUC [1]. Đồng thời việc hiệu chỉnh liều tuyến tính theo nồng độ đáy  $C_0$  có thể không phù hợp trên lâm sàng đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị sau ghép do biến thiên giữa các cá thể và các thông số dược động học của bệnh nhân chưa thực sự ổn định [1]. Một trong những cách tiếp cận tối ưu hơn là hiệu chỉnh liều chính xác dựa trên AUC theo ước đoán Bayes thông qua sử dụng mô hình dược động học quần thể ban đầu phù hợp với quần thể bệnh nhân kết hợp với các thông tin lâm sàng,

cận lâm sàng và dữ liệu nồng độ thuốc trong máu [1]. Từ đó giúp đưa ra chế độ liều phù hợp nhất với từng cá thể góp phần nâng cao khả năng đạt đích điều trị so với TDM truyền thống. Như vậy, việc giám sát điều trị tacrolimus theo AUC được khuyến khích đặc biệt trong giai đoạn đầu sau ghép trong quá trình điều trị nội trú nhằm đảm bảo hiệu quả điều trị và ít nhất 1 lần tại thời điểm bệnh nhân ổn định sau cấy ghép.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 57 bệnh nhân ghép gan có sử dụng và TDM tacrolimus tại Trung tâm Ghép tạng, Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức từ tháng 01/2017 đến tháng 08/2021 cho thấy tỷ lệ nồng độ đạt đích theo khuyến cáo của IATDMCT (2019) chỉ dao động ở mức khoảng 30% đến 40% qua các giai đoạn, với liều khởi đầu của tacrolimus tương đối thấp là 0,074 mg/kg/ngày. Đồng thời, giá trị  $C_0$  của tacrolimus có biến thiên lớn trong cùng một cá thể trên cả giai đoạn sớm và muộn hơn sau ghép và bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như liều dùng, giá trị hematocrit, ure huyết thanh, cân nặng, thời gian sau ghép. Kết quả nghiên cứu nhấn mạnh tầm quan trọng của TDM tacrolimus trong thời gian dùng thuốc cũng như các yếu tố cần chú ý đến hiệu chỉnh liều nhằm tối ưu điều trị cho bệnh nhân.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brunet M., van Gelder T., et al. (2019), "Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report", *Ther Drug Monit*, 41(3), pp. 261-307.

2. Cai X., Li R., et al. (2020), "Systematic external evaluation of published population pharmacokinetic models for tacrolimus in adult liver transplant recipients", *Eur J Pharm Sci*, 145, pp. 105237.
3. De Gregori S., De Silvestri A., et al. (2022), "Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy in Heart Transplantation: New Strategies and Preliminary Results in Endomyocardial Biopsies", *Pharmaceutics*, 14(6), pp.
4. Dopazo C., Bilbao I., et al. (2022), "High inpatient variability of tacrolimus exposure associated with poorer outcomes in liver transplantation", *Clin Transl Sci*, 15(6), pp. 1544-1555.
5. Hermida J., Fernandez M. C., et al. (2005), "Clinical significance of hematocrit interference in the tacrolimus II microparticle enzyme immunoassay: a tentative approach", *Clin Lab*, 51(1-2), pp. 43-5.
6. Limsrichamrern S., Chanapul C., et al. (2016), "Correlation of Hematocrit and Tacrolimus Level in Liver Transplant Recipients", *Transplant Proc*, 48(4), pp. 1176-8.
7. Moini M., Schilsky M. L., et al. (2015), "Review on immunosuppression in liver transplantation", *World J Hepatol*, 7(10), pp. 1355-68.
8. Nguyen T. K., Trinh H. S., et al. (2021), "Technical characteristics and quality of grafts in liver procurement from brain-dead donors: A single-center study in Vietnamese population", *Ann Med Surg (Lond)*, 69, pp. 102654.
9. Wallemacq P., Armstrong V. W., et al. (2009), "Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference", *Ther Drug Monit*, 31(2), pp. 139-52.
10. Zhu L., Yang J., et al. (2015), "Effects of CYP3A5 genotypes, ABCB1 C3435T and G2677T/A polymorphism on pharmacokinetics of Tacrolimus in Chinese adult liver transplant patients", *Xenobiotica*, 45(9), pp. 840-6.

## KẾT QUẢ CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH QUA DA Ở BỆNH NHÂN TỔN THƯƠNG NHIỀU NHÁNH ĐỘNG MẠCH VÀNH

Trần Kim Sơn<sup>1</sup>, Ngô Hoàng Toàn<sup>1</sup>,  
Nguyễn Bình Đăng<sup>2</sup>, Huỳnh Trung Cang<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả can thiệp động mạch vành qua da trên bệnh nhân tổn thương nhiều nhánh động mạch vành. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 61 bệnh nhân tổn

thương nhiều nhánh động mạch vành có can thiệp động mạch vành qua da tại Bệnh viện Đa Khoa Trung Ương Cần Thơ từ năm 2019-2021. **Kết quả:** Kỹ thuật can thiệp động mạch vành nong bóng kết hợp đặt stent chiếm 95,1%, tất cả đều sử dụng stent phủ thuốc, số stent can thiệp là 2 stent chiếm 45,9%. Tỷ lệ bệnh nhân được tái thông động mạch vành hoàn toàn là 37,7% và thời gian nằm viện từ 1-2 tuần là 57,4%. Thành công về mặt hình ảnh, thủ thuật và lâm sàng lần lượt là 100%, 98,4% và 93,4%. Biến chứng nội viện của can thiệp động mạch vành là tử vong 01 ca (1,6%), máu tụ nơi đường vào 01 ca (1,6%). Biến cố tim mạch chính sau 03 tháng can thiệp động mạch vành là 01 ca tử vong (1,6%). **Kết luận:** Can thiệp động mạch vành qua da ở bệnh nhân tổn thương nhiều

<sup>1</sup>Trường Đại học Y dược Cần Thơ

<sup>2</sup>Bệnh viện Trường Đại học Y dược Cần Thơ

<sup>3</sup>Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang

Chịu trách nhiệm chính: Trần Kim Sơn

Email: tkson@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 17.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 5.12.2022

Ngày duyệt bài: 20.12.2022