

EVALUATION OF INTRA-PATIENT VARIABILITY IN TACROLIMUS CONCENTRATIONS AMONG KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS DURING THE MAINTENANCE PHASE AT UNIVERSITY MEDICAL CENTER HO CHI MINH CITY

Mai Thi Bich Chi^{1*}, Le Chi Cong¹, Huynh Ngoc Phuong Thao^{1,2}, Pham Thi Phuong¹, Nguyen Trung Ngan¹, Trinh Thi Ngoc Ai³, Thai Huu Khoa³, Nguyen Thi Bang Suong^{1,2}

¹University Medical Center, Ho Chi Minh City - 215 Hong Bang, Cho Lon Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

²University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City - 217 Hong Bang, Cho Lon Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

³Pham Ngoc Thach University of Medicine - 02 Duong Quang Trung, Hoa Hung Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received: 08/09/2025

Revised: 25/09/2025; Accepted: 21/10/2025

ABSTRACT

Objective: To determine the intra-patient variability (IPV%) of tacrolimus trough concentrations in kidney transplant recipients and to assess its correlation with renal function at four post-transplant periods: 0–6 months, 6–12 months, 12–24 months, and >24 months.

Subjects and Methods: A cross-sectional study was conducted on 109 kidney transplant recipients followed at the Nephrology–Dialysis Outpatient Clinic, University Medical Center Ho Chi Minh City, from 2020 to 2024.

Results: The 109 kidney transplant recipients had a mean age of 43.3 ± 10.9 years, 63.3% were male. The mean follow-up duration was 39 ± 15.5 months. The rate of achieving the recommended tacrolimus level was 77.1% within the first 6 months and 75.2% from 12 months onward. The IPV% primarily fluctuated between 20% and 25% across all four follow-up periods, with the highest IPV% observed being 50%. Beyond 12 months post-transplant, a strong inverse correlation was observed between IPV% and estimated glomerular filtration rate (eGFR), with $r = -0.7$ ($p < 0.05$).

Conclusion: The IPV% of tacrolimus concentrations in kidney transplant recipients primarily ranged between 20% and 25% across all follow-up periods. A significant inverse correlation was found between IPV% and eGFR from 12 months post-transplant onward.

Keywords: Kidney transplantation, intra-patient variability, tacrolimus.

*Corresponding author

Email: chi.mtb@umc.edu.vn Phone: (+84) 913822303 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD19.3573>

ĐÁNH GIÁ ĐỘ BIẾN THIÊN NỒNG ĐỘ TACROLIMUS TRÊN BỆNH NHÂN HẬU GHÉP THẬN GIAI ĐOẠN DUY TRÌ TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Mai Thị Bích Chi^{1*}, Lê Chí Công¹, Huỳnh Ngọc Phương Thảo^{1,2}, Phạm Thị Phương¹, Nguyễn Trung Ngân¹, Trịnh Thị Ngọc Ái³, Thái Hữu Khoa³, Nguyễn Thị Băng Sương^{1,2}

¹Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM - 215 Hồng Bàng, P. Chợ Lớn, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Đại học Y Dược TP.HCM - 217 Hồng Bàng, P. Chợ Lớn, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam, Việt Nam

³Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch, 02 Đường Quang Trung, Phường Hòa Hưng, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận: 08/09/2025

Ngày sửa: 25/09/2025; Ngày đăng: 21/10/2025

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định độ biến thiên nội cá thể của nồng độ tacrolimus ở BN ghép thận (IPV%) và mối tương quan giữa IPV% với chức năng thận sau ghép tại 4 giai đoạn 0-6 tháng; 6 – 12 tháng; 12 – 24 tháng; > 24 tháng.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 109 BN hậu ghép thận từ 2020 – 2024 đang theo dõi điều trị tại phòng khám Nội thận – Thận nhân tạo.

Kết quả: 109 BN ghép thận có độ tuổi là $43,3 \pm 10,9$; tỷ lệ nam là 63,3%; thời gian theo dõi trung bình là $39 \pm 15,5$ tháng. Tỷ lệ đạt nồng độ khuyến cáo trong 6 tháng đầu là 77,1%; từ 12 tháng trở lên là 75,2%. IPV% dao động chủ yếu ở mức 20-25% ở cả 4 giai đoạn theo dõi; giá trị IPV% cao nhất là 50%. Ở giai đoạn sau 12 tháng, chỉ số IPV% có mối tương quan nghịch, mức độ chặt chẽ với độ lọc cầu thận eGFR với $r = -0,7$ ($p < 0,05$).

Kết luận: Độ biến thiên nội cá thể ở BN ghép thận dao động chủ yếu trong khoảng 20–25% ở cả 4 giai đoạn theo dõi. Có mối tương quan nghịch với $r = -0,7$ ($p < 0,05$) giữa IPV% và độ lọc cầu thận eGFR từ sau 12 tháng ghép thận.

Từ khóa: Ghép thận, biến thiên nội cá thể, nồng độ tacrolimus.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Số lượng BN ghép thận ngày càng tăng, đến nay trên thế giới có khoảng 80.000 ca ghép thận từ người hiến sống hay đã chết [1]. Tacrolimus hiện được sử dụng đầu tay trong phác đồ ức chế miễn dịch sau ghép tạng, theo khuyến cáo của các hướng dẫn quốc tế như KDIGO, EAU, EASL [1],[2]. Đặc điểm của tacrolimus là biến thiên dược động học phức tạp, khoảng điều trị hẹp và có xu hướng gây độc khác nhau lên từng đối tượng cá thể. Do đó, việc theo dõi nồng độ thuốc và đánh giá độ biến thiên nội cá thể IPV% cho từng BN là rất cần thiết để nâng cao chất lượng điều trị.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang có phân tích.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Phòng khám Nội thận – Thận Nhân Tạo trong thời gian 2020 – 2024.

2.3. Đối tượng nghiên cứu: Người bệnh đang theo dõi hậu ghép thận giai đoạn duy trì tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

- Tiêu chí chọn mẫu:

+ BN sử dụng phác đồ thuốc ức chế miễn dịch có tacrolimus dạng bào chế dùng 2 lần/ngày (Prograf hoặc Advagraf);

+ BN thực hiện xét nghiệm định lượng nồng độ đáy tacrolimus (± 15 phút so với thời điểm uống liều tiếp theo vào buổi sáng) bằng cùng một kỹ thuật xét nghiệm;

+ BN tái khám định kỳ đúng hẹn và theo dõi hậu ghép trên 6 tháng;

*Tác giả liên hệ

Email: chi.mtb@umc.edu.vn Điện thoại: (+84) 913822303 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD19.3573>

- Tiêu chí loại trừ: BN có nhiễm trùng cấp tính: nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng tiểu tại thời điểm khảo sát nghiên cứu

2.4. Cỡ mẫu: Áp dụng công thức ước lượng một tỷ lệ với độ chính xác tuyệt đối. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ C0 đạt khuyến cáo là 62,1% theo tác giả Keovithoun Viboun (2023) [3].

$$n \geq Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Với sai lầm loại 1 (α) = 0,05; sai số ước tính (d) = 0,1

Ước tính tỷ lệ mất mẫu là 10% => cỡ mẫu tối thiểu là 103 bệnh

Trong phạm vi nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện phân tích 109 bệnh nhân.

2.5. Phương pháp xét nghiệm: Định lượng nồng độ tacrolimus trên Roche Cobas E801 tại Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh, đơn vị tính: ng/mL

Độ biến thiên nội cá thể của nồng độ tacrolimus được tính theo công thức

$$IPV(\%) = \frac{(X_{TB} - X_1) + (X_{TB} - X_2) + \dots + (X_{TB} - X_n)}{n \times X_{TB}} \times 100$$

Trong đó XTB là giá trị trung bình nồng độ đáy C0 của tacrolimus đo được trên BN trong suốt thời gian theo dõi sau ghép.

Xn là nồng độ đáy C0 của Tacrolimus thứ n đo được trên BN.

2.6. Xử lý và phân tích số liệu: Nhập liệu bằng Excel và phân tích thống kê bằng SPSS 27.0.1; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

2.7. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được phê duyệt của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học cơ sở theo số 31/GCN-HĐĐĐ ngày 14/03/2025.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu khảo sát 109 BN hậu ghép thận; 63,3% nam và 36,7% nữ; thời gian theo dõi trung bình sau ghép là $39 \pm 15,5$ tháng; BN thực hiện ghép tại các trung tâm BV ĐHYD (38,5%); BV TW Huế (28,4%); BV 108 (12,8%) và trung tâm khác (20,2%).

Bảng 1. Đặc điểm phân bố nhóm tuổi của nhóm nghiên cứu (n=109)

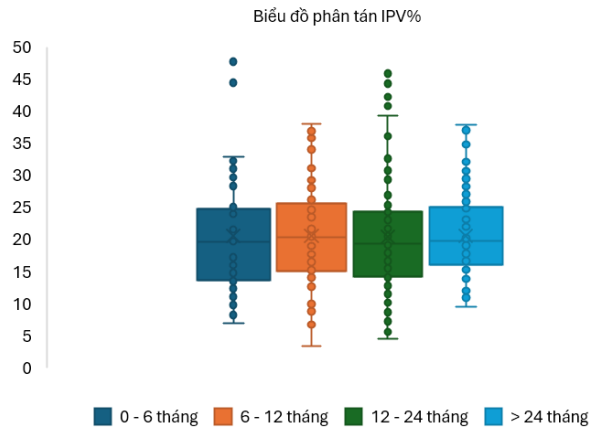
Nhóm tuổi	N	Tỷ lệ (%)
< 30	8	7,3
30 - 60	89	81,7
≥ 60	12	11,0
Tuổi trung bình (năm)	$43,3 \pm 10,9$	

3.2. Đặc điểm nồng độ tacrolimus ở nhóm nghiên cứu (n = 109)

Bảng 2. Đặc điểm nồng độ tacrolimus theo ngưỡng khuyến cáo ở các giai đoạn

Nồng độ (ng/mL)	0-6 tháng		6-12 tháng		12-24 tháng		>24 tháng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 10	21	19,3	50	45,9	82	75,2	68	62,4
10 – 15	84	77,1	59	54,1	27	24,8	41	37,6
>15	4	3,7	0	0	0	0	0	0
Trung bình	$10,9 \pm 3,8$		$8,5 \pm 1,9$		$6,8 \pm 1,2$		$5,6 \pm 0,8$	
max - min	18,8 – 6,0		14,5 – 4,3		10,0 – 3,5		6,9 – 1,8	

3.3. Đặc điểm biến thiên nồng độ tacrolimus ở nhóm nghiên cứu (n = 109)



Biểu đồ 3. Đặc điểm phân tán IPV% ở các giai đoạn nghiên cứu

3.4. Mối tương quan giữa IPV% và độ lọc cầu thận ở nhóm nghiên cứu

Bảng 4. Mối tương quan giữa IPV% và eGFR ở các giai đoạn nghiên cứu

eGFR (mL/p/1,73m ²)	0-6 tháng		6-12 tháng		12-24 tháng		>24 tháng	
	r	p	r	p	r	p*	r	p**
	0,0	0,9	-0,2	0,2	-0,7	0,02	-0,7	0,005

*/**: tương quan pearson

4. BÀN LUẬN

Khảo sát 109 BN ghép thận cho thấy nam giới chiếm ưu thế (63,3%), kết quả này phù hợp với nhiều báo cáo trong và ngoài nước cho thấy tỷ lệ mắc bệnh thận mạn tính giai đoạn cuối ở nam giới cao hơn do liên quan đến các yếu tố nguy cơ như tăng huyết áp, bệnh lý tim mạch và lối sống [1],[2]. Tuổi trung bình của nhóm bệnh là $43,3 \pm 10,9$; trong đó 81,7% BN nằm trong nhóm tuổi từ 30 - 60. Sự phân bố này phản ánh xu hướng ưu tiên ghép cho nhóm BN trong độ tuổi lao động – xuất phát từ chính sách y tế, khả năng đáp ứng điều trị và tiên lượng ghép [2],[4]. Thời gian theo dõi trung bình sau ghép là $39 \pm 15,5$ tháng, cho phép đánh giá được các biến cố trung – dài hạn liên quan đến điều trị ức chế miễn dịch và chức năng thận ghép.

Đặc điểm của tacrolimus là khoảng điều trị hẹp và biến thiên dược động học phức tạp, vì vậy việc duy trì nồng độ thuốc trong ngưỡng khuyến cáo là yếu tố quyết định hiệu quả điều trị cũng như phòng ngừa độc tính và thải ghép. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ tacrolimus giảm dần theo thời gian: từ $10,9 \pm 3,8$ ng/mL trong 6 tháng đầu xuống $5,6 \pm 0,8$ ng/mL sau 24 tháng, phù hợp với mục tiêu điều trị được khuyến cáo bởi KDIGO 2009 và các hướng dẫn quốc tế khác [1],[5]. Về tỷ lệ đạt ngưỡng khuyến cáo (10–15 ng/mL trong 0–12 tháng và 5–10 ng/mL sau đó), kết quả cho thấy từ 0-6 tháng đầu, có 77,1% BN đạt nồng độ trong ngưỡng khuyến cáo; từ 6–12 tháng, tỷ lệ này giảm còn 54,1%; từ 12 tháng trở đi, đa số BN

đạt nồng độ < 10ng/mL. Kết quả này tương đồng với tác giả Keovithoun tại Bệnh viện Quân Y 103 với tỷ lệ BN đạt nồng độ trong ngưỡng khuyến cáo ở tháng thứ 12 là 62,1% [3]. Tuy nhiên có sự khác biệt tác giả Nguyễn Thị Quyên trên 57 BN ghép gan năm 2021 là 40% [6]. Bên cạnh đó, một tỷ lệ không nhỏ BN có nồng độ vượt ngưỡng ở giai đoạn muộn (> 20% sau 12 tháng) cho thấy nguy cơ không kiểm soát tốt hiệu quả ức chế miễn dịch về lâu dài. Nguyên nhân có thể do sự thay đổi dược động học cá nhân hoặc thay đổi liều thuốc do các vấn đề thải ghép muộn, điều này cho thấy cần cải thiện chiến lược theo dõi nồng độ thuốc để đảm bảo hiệu quả điều trị lâu dài [2],[5],[7]. Đáng chú ý, không có BN nào vượt ngưỡng >15 ng/mL sau 6 tháng, phản ánh xu hướng lâm sàng hiện nay là tránh duy trì nồng độ cao kéo dài gây độc tính cho BN.

Biến thiên nội cá thể (Intrapatient Variability – IPV%) là chỉ số phản ánh mức độ dao động nồng độ thuốc ở các thời điểm đo của cùng một BN trong quá trình điều trị. IPV% cao có thể liên quan đến tuân thủ điều trị kém, thay đổi dược động học, hoặc tương tác thuốc – và được xem là yếu tố dự báo kết cục xấu cho thận ghép [4],[5]. Biểu đồ 3.3 cho thấy phân bố IPV% khá rộng ở cả 4 giai đoạn, với giá trị trung vị nằm khoảng 20–25%, và có các giá trị cao gần 50% cho thấy một nhóm BN có nguy cơ cao – có thể là do kém tuân thủ, thay đổi hấp thu hoặc có tương tác thuốc chưa được kiểm soát. Bên cạnh đó, độ phân tán tăng nhẹ ở các giai đoạn muộn (12–24 tháng

và >24 tháng), cho thấy sự mất ổn định nồng độ tacrolimus sau thời gian dài theo dõi. So với các nghiên cứu khác, Van Anh et al. (2020) ghi nhận rằng IPV% > 30% có liên quan đến tổn thương mô thận ghép mạn tính tiến triển nhanh hơn và nguy cơ mất ghép cao hơn [2]. Shuker (2016) cũng xác định rằng IPV% là yếu tố tiên lượng độc lập của giảm eGFR và mất ghép, khuyến nghị giữ IPV < 25% là mục tiêu an toàn trong theo dõi lâm sàng [8].

Phân tích hệ số tương quan cho thấy trong 6 tháng đầu, không ghi nhận mối tương quan giữa IPV% và eGFR; ở giai đoạn 6-12 tháng, xuất hiện tương quan nghịch nhẹ ($r = -0,2$; $p = 0,2$), nhưng không có ý nghĩa thống kê. Từ tháng 12 trở đi, có mối tương quan nghịch rõ rệt có nghĩa thống kê với $r = -0,7$ ($p < 0,05$). Điều này cho thấy rằng độ biến thiên lớn có liên quan chặt chẽ với việc giảm chức năng thận ghép ở giai đoạn trung – dài hạn. Trong giai đoạn sớm, ảnh hưởng này chưa rõ rệt có thể do tác động còn nhỏ và chưa tích lũy đủ lâu. So với các nghiên cứu khác trên thế giới, Shuker (2016) ghi nhận rằng mỗi 10% tăng IPV% làm tăng nguy cơ giảm eGFR và mất ghép sớm, đặc biệt sau năm đầu tiên hậu ghép [8]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Thị Quyên (2023) cũng ghi nhận BN ghép gan có IPV% dao động tương đối lớn, từ 3,5% đến 105,4%; phân tích hồi quy tuyến tính cho thấy ure huyết thanh là yếu tố ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ đáy C0 ($\beta = 0,453$; $p < 0,001$) [6]. Tóm lại, kết quả cho thấy IPV% cao là yếu tố nguy cơ rõ ràng cho sự suy giảm chức năng thận ghép về lâu dài.

5. KẾT LUẬN

Độ biến thiên nội cá thể (IPV%) dao động chủ yếu trong khoảng 20–25% ở cả 4 giai đoạn theo dõi, với một số BN có IPV% vượt quá 40–50%. Có mối tương quan nghịch, mức độ chặt chẽ giữa IPV% và độ lọc cầu thận (eGFR) từ sau 12 tháng ghép thận với hệ số tương quan $r = -0,7$ ($p < 0,05$)

6. KIẾN NGHỊ

Cần theo dõi nồng độ tacrolimus định kỳ, đặc biệt sau 12 tháng hậu ghép để phát hiện sớm biến thiên nồng độ bất thường. Nên áp dụng chỉ số IPV% như một công cụ bổ sung trong đánh giá tuân thủ và tiên lượng chức năng thận ghép.

7. LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh đã hỗ trợ kinh phí để chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

8. NGUỒN TÀI TRỢ

Nghiên cứu nhận được kinh phí tài trợ từ Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh theo Hợp đồng nghiên cứu số 189/2024/HĐ-ĐHYD.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Bia, M., Adey, D. B., Bloom, R. D., Chan, L., Kulkarni, et al (2010). KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Kidney Diseases*, 56(2), 189-218.
- [2] Van Anh, T. N., Le, T. V., Van Bui, M., et al (2020). Tacrolimus Therapeutic Drug Monitoring in Vietnamese Renal Transplant Recipients. *Pharmacognosy Journal*, 12(5).
- [3] Keovithoun Viboun, Nguyễn Trung Kiên và cộng sự (2023). Nhận xét nồng độ đáy của tacrolimus tháng thứ 12 ở người bệnh ghép thận tại Bệnh Viện Quân Y 103. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*, 48(6), 70-77.
- [4] Cong LC, Thuy NT, Truong ND, Thu BTH, et al.(2023) Experience of Tacrolimus Usage in Kidney Transplant Vietnamese Patients. *J Med Assoc Thai*;106:795-801.
- [5] Garcia, G. G., Harden, P., & Chapman, J. (2012). The global role of kidney transplantation. *The Lancet*, 379(9820), e36-e38.
- [6] Nguyễn Thị Quyên, Nguyễn Thị Cúc, Nguyễn Duy Thức, và cộng sự (2023). 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*, 522(1).
- [7] Nevins, T. E., Nickerson, P. W., & Dew, M. A. (2017). Understanding medication nonadherence after kidney transplant. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 28(8), 2290.
- [8] Shuker, N., Shuker, L., van Rosmalen, et al (2016). A high inpatient variability in tacrolimus exposure is associated with poor long-term outcome of kidney transplantation. *Transplant international*, 29(11), 1158-1167.