

# Ứng dụng công cụ định liều chính xác tích hợp thông tin gen CYP3A5 trong chỉnh liều tacrolimus trên bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

## Application of a precision dosing tool integrating CYP3A5 genotype information for tacrolimus dose adjustment in kidney transplant recipients at 108 Military Central Hospital

Lê Bá Hải<sup>2</sup>, Ngô Thị Xuân Thu<sup>1</sup>, Đinh Đình Chính<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Liên Hương<sup>2</sup>, Đặng Thị Thủy<sup>1</sup>,  
Dương Kiều Oanh<sup>1</sup>, Trương Quý Kiên<sup>1</sup>,  
Dương Hồng Quân<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Hồng Thắm<sup>3</sup>,  
Phạm Mạnh Hùng<sup>2</sup>, Nguyễn Hoàng Hải<sup>2</sup>,  
Trần Minh Nguyên<sup>2</sup>, Lê Minh Hiệp<sup>2</sup> và Nguyễn Đức Trung<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,

<sup>2</sup>Đại học Dược Hà Nội,

<sup>3</sup>Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Phân tích kết quả tư vấn liều tacrolimus, tiến hành bởi dược sĩ sử dụng mô hình dược động học quần thể (PopPK) có tích hợp kiểu gen CYP3A5 trên quần thể bệnh nhân ghép thận. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, tiến cứu theo dõi dọc, thông qua hoạt động dược lâm sàng trên 42 bệnh nhân ghép thận điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 6/2024 đến tháng 3/2025. Bệnh nhân được tư vấn liều ban đầu và liều hiệu chỉnh của tacrolimus, sử dụng phần mềm có mô hình PopPK tích hợp kiểu gen CYP3A5. Dữ liệu nghiên cứu được thu thập từ bệnh án và quá trình điều trị, xử lý bằng phần mềm Rstudio. **Kết quả:** Tổng cộng 36/42 bệnh nhân trong nghiên cứu xét nghiệm được kiểu gen CYP3A5, với 55,56% mang kiểu gen CYP3A5\*1\*3 và CYP3A5\*1\*1 có khả năng biểu hiện enzyme chuyển hóa tacrolimus. Ở liều khởi đầu, tỷ lệ  $C_0$  trên ngưỡng thấp hơn ở nhóm có tư vấn dược sĩ (26,93% so với 50%). Ở giai đoạn can thiệp điều chỉnh liều, tỷ lệ nồng độ  $C_0$  dưới và trên ngưỡng ở nhóm can thiệp đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ); đồng thời, tỷ lệ đạt mục tiêu điều trị cao hơn đáng kể (31,53% so với 11,54%). Ngoài ra, chỉ số  $C_0$  trong 24 giờ đầu ở nhóm theo tư vấn cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê (7,5ng/ml vs 6,1ng/ml,  $p < 0,01$ ). **Kết luận:** Tư vấn chỉnh liều tacrolimus dựa trên mô hình dược động học quần thể kết hợp kiểu gen CYP3A5 giúp tối ưu hóa liều khởi đầu, tăng khả năng đạt nồng độ đáy sớm sau ghép và nâng cao hiệu quả cá thể hóa điều trị ở bệnh nhân ghép thận.

**Từ khóa:** Tacrolimus, ghép thận, CYP3A5, tối ưu hóa liều, dược sĩ lâm sàng.

### Summary

**Objective:** To analyze the outcomes of pharmacist-led tacrolimus dosing interventions using a PopPK model integrated with CYP3A5 incorporating CYP3A5 genotypes in kidney transplant recipients. **Subject and method:** A descriptive, prospective, longitudinal study conducted through clinical pharmacy activities on 42 kidney transplant patients treated at the 108 Military Central Hospital from June 2024 to March 2025.

Ngày nhận bài: 31/07/2025, ngày chấp nhận đăng: 9/10/2025

\* Tác giả liên hệ: [ngoxuanthu108@gmail.com](mailto:ngoxuanthu108@gmail.com) - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Patients received pharmacist-guided recommendations for initial and adjusted tacrolimus doses, based on MIPD software integrating PopPK and CYP3A5 genotypes. Clinical and laboratory data were collected from medical records and treatment courses, and analyzed using RStudio. *Result:* A total of 36 out of 42 patients underwent CYP3A5 genotyping, with 55.56% carrying CYP3A513 and CYP3A511 alleles associated with tacrolimus metabolism. In the initial dosing phase, the proportion of patients with trough tacrolimus concentrations ( $C_0$ ) above the therapeutic range was lower in the pharmacist-guided group compared to the non-guided group (26.93% vs. 50%). During the dose adjustment phase, the proportions of sub- and supra-therapeutic  $C_0$  levels were significantly lower ( $p < 0.01$ ) in the guided group, while the proportion achieving target concentrations was markedly higher (31.53% vs. 11.54%). Furthermore, mean  $C_0$  within the first 24 hours post-transplant was significantly higher in the pharmacist-guided group (7.5ng/mL vs. 6.1ng/mL,  $p < 0.01$ ). *Conclusion:* Pharmacist-guided tacrolimus dosing using a PopPK model integrated with CYP3A5 genotype information improved early attainment of therapeutic trough concentrations and optimized individualized dosing in kidney transplant recipients.

**Keywords:** Tacrolimus, kidney transplantation, CYP3A5, dose optimization, clinical pharmacist.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tacrolimus (Tac) là thuốc ức chế miễn dịch chủ yếu được sử dụng trong phác đồ điều trị cho bệnh nhân ghép thận nhằm ngăn ngừa hiện tượng thải ghép. Đây là thuốc có phạm vi điều trị hẹp, sinh khả dụng đường uống thấp, và dao động nồng độ lớn giữa các cá thể, phần lớn liên quan đến đa hình gen CYP3A5 - một enzyme chuyển hóa tacrolimus<sup>1</sup>. Các nghiên cứu cho thấy, người mang alen CYP3A5\*1 (có biểu hiện enzyme) cần liều tacrolimus cao hơn đáng kể so với người mang kiểu gen CYP3A5\*3/\*3 (không biểu hiện enzyme) để đạt được cùng nồng độ đáy trong máu ( $C_0$ )<sup>2</sup>. Việc sử dụng một chế độ liều dùng ban đầu cố định theo tờ thông tin sản phẩm hoặc khuyến cáo điều trị (Medication Guidelines for Solid Organ Transplants) không đảm bảo hiệu quả điều trị tối ưu cho toàn bộ bệnh nhân, và có thể dẫn đến thất bại điều trị do nồng độ thuốc dưới ngưỡng hoặc độc tính tăng cao khi nồng độ vượt quá ngưỡng điều trị.

Vì vậy, việc theo dõi nồng độ thuốc trong máu (TDM) và hiệu chỉnh liều dựa trên nồng độ đo được là yêu cầu bắt buộc trong điều trị bằng tacrolimus. TDM là thực hành quen thuộc ở Việt Nam và có nghiên cứu nội địa về CYP3A5; tuy nhiên ứng dụng MIPD lâm sàng (phần mềm PopPK + Bayesian forecasting) còn hạn chế/ít báo cáo, do đó đây là một khoảng trống và cơ hội nghiên cứu/triển khai trong nước<sup>3</sup>. Phương pháp hiệu chỉnh liều truyền thống (dựa trên kinh nghiệm hoặc biểu đồ liều) đang được thay thế dần bởi các công cụ mô phỏng liều hiện đại (PopPK) đã cho thấy cải thiện tỷ lệ đạt

nồng độ mục tiêu sau ghép ở nhiều thử nghiệm và nghiên cứu can thiệp<sup>4</sup>. Đặc biệt, việc tích hợp thông tin di truyền (CYP3A5) vào công cụ chỉnh liều giúp tăng tỷ lệ đạt đích  $C_0$ , cải thiện hiệu quả điều trị và giảm nguy cơ độc tính. Mặc dù hiệu quả của các mô hình này đã được chứng minh ở nhiều quốc gia, bằng chứng lâm sàng về hiệu quả của các chiến lược MIPD trong nhóm bệnh nhân ghép thận người lớn vẫn còn hạn chế. Các nghiên cứu trong nước chủ yếu dừng lại ở mô tả thực hành TDM và phân tích mối liên quan kiểu gen CYP3A5 với nồng độ thuốc<sup>5</sup>. Trong khi đó, các hướng dẫn quốc tế như KDIGO và Hiệp hội Cấy ghép Hoa Kỳ (AST) đều nhấn mạnh vai trò theo dõi nồng độ đáy ( $C_0$ ) và khuyến nghị mục tiêu nồng độ khác nhau theo từng giai đoạn sau ghép thường 8-12ng/mL trong 1 tháng đầu và giảm dần về 5-8ng/mL sau 6 tháng<sup>6,7</sup>. Do đó nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành nhằm: *Phân tích kết quả tư vấn liều tacrolimus, tiến hành bởi dược sĩ sử dụng mô hình dược động học quần thể (PopPK) có tích hợp kiểu gen CYP3A5 trên quần thể bệnh nhân ghép thận.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 2.1. Đối tượng

*Tiêu chuẩn lựa chọn:* Bệnh nhân người lớn (> 18 tuổi) được ghép thận tại Bệnh viện TƯQĐ 108, được điều trị nội trú, quản lý ngoại trú sau ghép tại Bệnh viện TƯQĐ 108 và sử dụng tacrolimus trong quá trình điều trị từ 26/06/2024 đến 30/03/2025. Bệnh nhân đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

*Tiêu chuẩn loại trừ:* Những bệnh nhân có ghép tạng khác đang sử dụng thuốc UCMD tại thời điểm

quyết định ghép thận, bệnh nhân không thu thập được đầy đủ thông tin về kiểu gen, dữ liệu theo dõi nồng độ thuốc.

**2.2. Phương pháp**

*Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả, tiến cứu theo dõi dọc. Phương pháp phân tích định lượng được sử dụng để mô tả can thiệp được lâm sàng và phân tích kết quả can thiệp tư vấn hiệu chỉnh liều tacrolimus thông qua hoạt động của dược sĩ lâm sàng.

Trong quá trình đi khoa lâm sàng, dược sĩ lâm sàng cùng bác sĩ đánh giá bệnh nhân và độc lập ước tính liều dành cho từng giai đoạn của bệnh nhân dựa trên dữ liệu người bệnh, sử dụng phần mềm Precise PK (bản quyền trong chương trình hợp tác với nhóm nghiên cứu của trường Đại học Dược Hà Nội). Nếu liều kê đơn của bác sĩ trùng khớp với liều tư vấn của dược sĩ (theo phần mềm), dược sĩ chỉ thông báo liều để xuất và không thực hiện thêm can thiệp nào. Ngược lại, nếu liều bác sĩ kê khác với liều phần mềm gợi ý, dược sĩ sẽ tiến hành trao đổi với bác sĩ điều trị và đề xuất chỉnh liều với bác sĩ điều trị.

Mức độ chấp nhận can thiệp chỉnh liều tacrolimus, sau khi thống nhất giữa bác sĩ -dược sĩ, được xác định dựa trên sai số liều giữa liều dược sĩ đề xuất và liều bác sĩ quyết định sau khi có tư vấn. Can thiệp được xem là chấp nhận nếu chênh lệch liều  $\leq 1$  mg/ngày (tương ứng liều sáng và tối không vượt quá 1/2 viên tacrolimus 1mg mỗi lần dùng). Ngược lại, can thiệp được đánh giá là không chấp nhận khi chênh lệch liều  $> 1$ mg/ngày.

Giá trị chênh lệch liều can thiệp được tính theo công thức:

Chênh lệch liều can thiệp = liều DS đề xuất/ngày - liều BS quyết định sau can thiệp/ngày.

Tất cả các lượt tư vấn chỉnh liều tacrolimus của dược sĩ được phân chia thành hai nhóm:

Nhóm 1 (Liều theo tư vấn của dược sĩ): Bao gồm các trường hợp không cần can thiệp (liều kê đơn trùng với liều phần mềm gợi ý) và các trường hợp bác sĩ chấp nhận can thiệp của dược sĩ.

Nhóm 2 (Liều khác với tư vấn của dược sĩ): Bao gồm các trường hợp bác sĩ không chấp nhận can thiệp về liều do dược sĩ đề xuất.

**2.3. Phương pháp xử lý số liệu**

Phần mềm RStudio để xử lý và phân tích thống kê. Các biến số được kiểm tra phân bố chuẩn bằng biểu đồ boxplot. Sử dụng Test Wilcoxon dùng cho so sánh 2 nhóm độc lập phân bố không chuẩn, có ý nghĩa thống kê khi  $p<0,05$ . Sử dụng Pearson's Chi-squared test so sánh tỷ lệ của các nhóm phân loại, có ý nghĩa thống kê khi  $p<0,05$ .

**2.4. Đạo đức trong nghiên cứu**

Nghiên cứu tuân thủ các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học. Các nội dung của nghiên cứu được phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (Số 3535/GCN-BV ngày 10/6/2024).

**III. KẾT QUẢ**

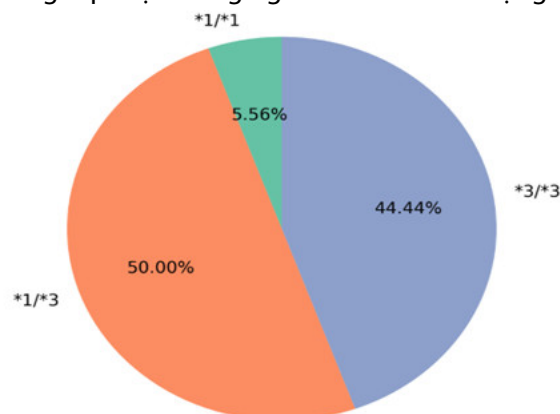
**3.1. Đặc điểm chung và phân bố kiểu gen CYP3A5 chuyển hóa tacrolimus của quần thể bệnh nhân trong nghiên cứu**

Trong thời gian từ 26/6/2024 đến 30/09/2024, có tổng cộng 42 bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và được đưa vào nghiên cứu, trong đó 30 bệnh nhân điều trị tại Khoa A15 và 12 bệnh nhân tại Khoa B2-A. Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1.

**Bảng 1. Đặc điểm chung của quần thể bệnh nhân**

| Đặc điểm                               | Số bệnh nhân (n, %) (n = 42) |
|----------------------------------------|------------------------------|
| Tuổi, trung vị (tứ phân vị)            | 42,5 (36-53,5)               |
| Nam giới, n (%)                        | 30 (71,43)                   |
| Lọc máu trước ghép:<br>Số bệnh nhân    | 36 (85,71)                   |
| Thời gian lọc máu (tháng) MEDIAN (TPV) | 8 (3,5 - 19,5)               |
| Nguồn cho thận sống, n(%)              | 42 (100)                     |

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có độ tuổi trung vị là 42,5 tuổi (IQR: 36 – 53,5). Nam giới chiếm 71,43% tổng số trường hợp. Tất cả các ca ghép thận trong nghiên cứu đều sử dụng nguồn thận hiến từ người sống.



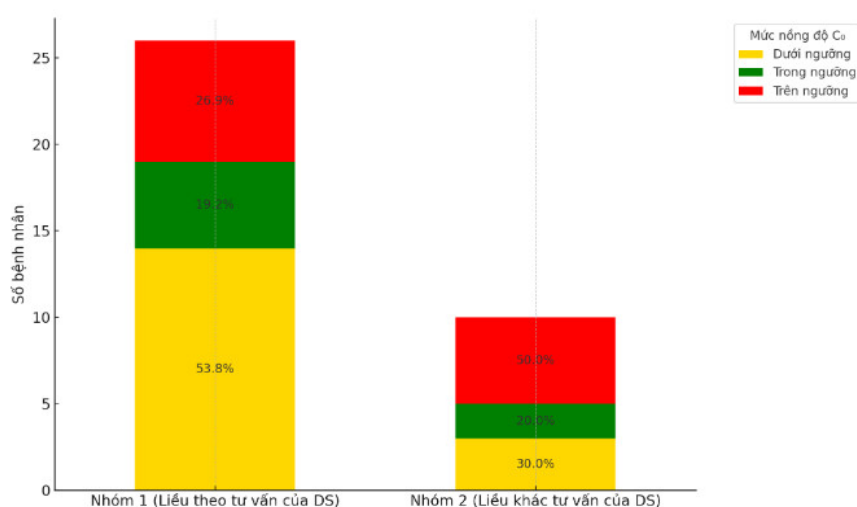
**Hình 1.** Phân bố kiểu gen trong nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu

*Chú thích:* Kiểu gen CYP3A5\*1/\*1, \*1/\*3: BN có biểu hiện gen; Kiểu gen CYP3A5\*3\*3: BN không có biểu hiện gen.

Trong tổng số 42 bệnh nhân ghép thận từ ngày 26/6/2024 đến 30/9/2024, có 36 bệnh nhân được bác sĩ đồng ý chỉ định làm xét nghiệm gen theo đề nghị của dược sĩ và có kết quả trước khi kê đơn liều tacrolimus ban đầu. Phân bố đa hình kiểu gen CYP3A5 ở 36 bệnh nhân này được trình bày chi tiết trong Hình 1. Kết quả cho thấy 55,56% bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5 có hoạt tính (\*1/\*3 và \*1/\*1), trong khi kiểu gen CYP3A5 không biểu hiện hoạt tính (\*3/\*3) chiếm 44,44%.

### 3.2. Kết quả tư vấn liều khởi đầu

Dựa trên kết quả xét nghiệm gen, liều khởi đầu tacrolimus được dược sĩ tính toán độc lập và trao đổi với bác sĩ trước khi kê đơn. Đặc điểm nồng độ  $C_0$  của tacrolimus sau can thiệp liều ban đầu được so sánh giữa hai nhóm: Nhóm 1 (liều được kê theo tư vấn của dược sĩ) và nhóm 2 (liều khác với tư vấn của dược sĩ), kết quả được trình bày trong Hình 2.



**Hình 2.** Nồng độ đáy  $C_0$  của tacrolimus sau can thiệp liều ban đầu giữa nhóm được kê theo tư vấn của dược sĩ và nhóm có liều ban đầu khác với tư vấn của dược sĩ

Tỷ lệ nồng độ  $C_0$  trên ngưỡng ở nhóm 2 (Liều khác tư vấn của DS) cao hơn nhóm 1 (Liều theo tư vấn của DS) với tỷ lệ lần lượt là 50%, 26,93%. Tỷ lệ nồng độ  $C_0$  dưới ngưỡng ở nhóm 1 (Liều theo tư vấn của DS) cao hơn nhóm 2 (Liều khác tư vấn của DS) với tỷ lệ lần lượt là 53,84%, 30%.

### 3.2. Kết quả tư vấn liều hiệu chỉnh

Sau khi tư vấn liều khởi đầu, dược sĩ đã thực hiện tổng cộng 392 lượt tính toán ( $n = 392$ ) và can thiệp hiệu chỉnh liều dựa trên kết quả nồng độ  $C_0$  trong giai đoạn nội trú sau ghép. Đặc điểm nồng độ  $C_0$  của tacrolimus được trình bày trong Bảng 2 dưới đây.

**Bảng 2. Đặc điểm về nồng độ  $C_0$  của tacrolimus (Liều hiệu chỉnh)**

| Nhóm (Tổng $n = 392$ )                    | Nhóm 1 (Liều theo tư vấn của DS)<br>( $n = 314$ ) | Nhóm 2 (Liều khác tư vấn của DS)<br>( $n = 78$ ) | p      |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------|
| Dưới ngưỡng, n (%)                        | 201 (64,01)                                       | 60 (76,92)                                       | <0,01* |
| Đạt đích, n (%)                           | 99 (31,53)                                        | 9 (11,54)                                        |        |
| Trên ngưỡng, n (%)                        | 14 (4,46)                                         | 9 (11,54)                                        |        |
| Liều BS sau can thiệp (mg/ngày), TV (TPV) | 7,00 (5,62 - 9,00)                                | 8,25 (6,00 - 10,00)                              | <0,01* |
| Nồng độ đáy $C_0/24h$ (ng/ml), TV (TPV)   | 7,95 (6,32 - 9,60)                                | 6,10 (4,60 - 8,62)                               | <0,01* |

**\*\*Mục tiêu điều trị nồng độ đáy ( $C_0$ ): Tháng 1: 9 - 12ng/ml; Tháng 2, 3: 8 - 10ng/ml. Tháng 4, 5, 6: 6 - 8ng/ml; Sau 6 tháng: 5 - 7ng/ml.**

Ở nhóm bệnh nhân dùng liều theo tư vấn của dược sĩ, tỷ lệ nồng độ đáy  $C_0$  dưới ngưỡng và trên ngưỡng đều thấp hơn nhóm không theo tư vấn (lần lượt 64,01% so với 76,92% và 4,46% so với 11,54%), trong khi tỷ lệ đạt mục tiêu cao hơn (31,53% so với 11,54%); tất cả các khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê. Trung vị nồng độ đáy  $C_0/24h$  ở nhóm 1 dùng liều theo tư vấn của dược sĩ cao hơn nhóm 2 có ý nghĩa thống kê và gần với ngưỡng nồng độ điều trị mong muốn: 8-12mg/L.

## IV. BÀN LUẬN

Tại Việt Nam, đây là một trong những nghiên cứu đầu tiên ứng dụng mô hình định liều chính xác (Model-Informed Precision Dosing – MIPD) kết hợp thông tin xét nghiệm kiểu gen và mô hình dược động học quần thể (PopPK) để hiệu chỉnh liều tacrolimus trong thực hành lâm sàng, dưới sự hỗ trợ của dược sĩ. Kết quả ban đầu cho thấy phương pháp này có tiềm năng nâng cao hiệu quả kiểm soát nồng độ thuốc so với nhóm không áp dụng.

Dược sĩ trao đổi với bác sĩ để thấy vai trò quan trọng của xét nghiệm gen CYP3A5 trong việc tối ưu

hóa liều tacrolimus cho bệnh nhân ghép thận<sup>5, 8, 9</sup>, để xuất xét nghiệm gen CYP3A5 cho bệnh nhân trước khi ghép thận. Kết quả có 36/42 bệnh nhân được chỉ định xét nghiệm và có kết quả xét nghiệm gen trước khi ghép thận, đủ cơ sở và điều kiện để dược sĩ hỗ trợ tư vấn liều tacrolimus cho bác sĩ dựa theo phần mềm định liều chính xác theo mô hình (MIPD). Phân bố kiểu gen CYP3A5 trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu cho thấy \*1/\*1 chiếm 5,56%, \*1/\*3 là 50%, và \*3/\*3 là 44,44%. Tỷ lệ này tương đồng với các nghiên cứu của Hoàng Xuân Sử và cộng sự (2023)<sup>8</sup>, Nguyễn Thị Vân Anh và cộng sự (2023)<sup>10</sup> và Nguyễn Thanh Xuân và cộng sự<sup>5</sup>.

Trên cơ sở kiểu gen CYP3A5 xác định được, dược sĩ tính toán liều khởi đầu theo phần mềm và đề xuất cho bác sĩ kê đơn. Nghiên cứu ghi nhận, sau liều khởi đầu ở nhóm tính liều thủ công, tỷ lệ nồng độ đáy tacrolimus trên ngưỡng khuyến cáo cao hơn so với ở nhóm liều do dược sĩ gợi ý (50% vs 26,93%), cho thấy nguy cơ quá liều ở nhóm này. Kết quả này phù hợp với xu hướng kết luận của các nghiên cứu trước đây của Thervet và cộng sự (2010)<sup>9</sup>, Francke và cộng sự (2022)<sup>11</sup>, khi đều khẳng định xác định liều

khởi đầu theo kiểu gen kết hợp hiệu chỉnh bằng mô hình dự đoán (PopPK, tiếp cận Bayesian) giúp giảm biến thiên nồng độ và rút ngắn thời gian đạt đích. Mặc dù vậy, nghiên cứu cũng chỉ ra, ở nhóm bệnh nhân có liều ban đầu theo tư vấn của dược sĩ, vẫn còn tỷ lệ không nhỏ nồng độ Co dưới ngưỡng (53,84%). Điều này có thể do dược động học phức tạp của tacrolimus với T1/2 dao động trong khoảng rộng: 11-43 giờ<sup>12</sup>, dẫn đến thời điểm định lượng sớm sau ghép (ngày 1) có thể chưa phản ánh đầy đủ nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định đồng thời do ảnh hưởng của tương tác thuốc với các thuốc hỗ trợ sau ghép (kháng sinh, thuốc kháng nấm) và tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Bên cạnh đó, việc mô hình dược động học quần thể tích hợp trong công cụ MIPD được xây dựng dựa theo dữ liệu của quần thể bệnh nhân nước ngoài, cũng đặt ra câu hỏi liên quan đến mức độ phù hợp với quần thể bệnh nhân người Việt.

Kết quả can thiệp hiệu chỉnh liều của dược sĩ, sau khi có kết quả định lượng, cho thấy tỷ lệ đạt mục tiêu nồng độ tacrolimus của nhóm bệnh nhân dùng liều theo dược sĩ tư vấn cao hơn nhóm dùng liều không theo tư vấn (31,53% so với 11,54%), trong khi tỷ lệ nồng độ tacrolimus dưới ngưỡng và trên ngưỡng của nhóm bệnh nhân được dược sĩ tư vấn liều thấp hơn nhóm không theo tư vấn (64,01% và 4,46% so với 76,92% và 11,54%). So sánh kết quả trên với các nghiên cứu đã được thực hiện trước đây. Nghiên cứu của Størset và cộng sự (2015) ghi nhận tỷ lệ nồng độ trong ngưỡng mục tiêu cao hơn khi dùng công cụ MIPD tính liều (quần thể nguy cơ miễn dịch thấp-trung bình: 90% [95% CI: 84 - 95%] so với 78% [95% CI: 76 - 82%],  $p < 0,001$ ). Ở nhóm nguy cơ miễn dịch cao, tỷ lệ trong mục tiêu cũng cao hơn (77% [95% CI: 71-80%] so với 59% [95% CI: 40 - 74%],  $p = 0,04$ )<sup>4</sup>. Tuy nhiên, cần lưu ý sự khác biệt về bối cảnh: các nghiên cứu quốc tế được thực hiện trong môi trường ghép thận với hệ thống TDM - MIPD phát triển, trong khi nghiên cứu của chúng tôi tiến hành tại Việt Nam, nơi việc ứng dụng MIPD lâm sàng còn rất hạn chế. Do đó, mặc dù mức cải thiện quan sát được thấp hơn so với báo cáo quốc tế, kết quả vẫn có ý nghĩa thực tiễn đáng kể, cho thấy tính khả thi và lợi ích ban đầu của việc tích hợp dược sĩ

lâm sàng cùng công cụ MIPD vào chăm sóc bệnh nhân ghép thận trong điều kiện nguồn lực hạn chế. Những kết quả này khẳng định vai trò của can thiệp được lâm sàng khi áp dụng công cụ định liều chính xác dựa trên mô hình dược động học quần thể (PopPK) có tích hợp thông tin di truyền, góp phần tối ưu hóa nồng độ điều trị tacrolimus ở người bệnh ghép thận..

Tuy nhiên, mô hình PopPK hiện nay chủ yếu được xây dựng trên dữ liệu quần thể Âu - Mỹ hoặc châu Á khác. Việc áp dụng trực tiếp các mô hình này vào quần thể Việt Nam có thể làm giảm độ chính xác do sự khác biệt về đặc điểm di truyền (tần suất alen CYP3A5\*3), chỉ số nhân trắc học, và thực hành lâm sàng. Do vậy, cần thiết phải phát triển hoặc hiệu chỉnh mô hình PopPK nội địa, dựa trên dữ liệu bệnh nhân Việt Nam, để nâng cao giá trị dự đoán và hỗ trợ triển khai MIPD trong thực hành.

Ngoài ra xét trên khía cạnh chi phí, việc xác định liều khởi đầu theo kiểu gen kết hợp hiệu chỉnh bằng mô hình dự đoán có thể mang lại hiệu quả kinh tế cho bệnh nhân và hệ thống y tế. Nghiên cứu của Jiaqi và cộng sự (2024) chỉ ra rằng việc xét nghiệm gen CYP3A5 giúp tiết kiệm đến 17.225 USD so với hiệu chỉnh liều thông thường, do đạt mục tiêu điều trị sớm hơn và rút ngắn thời gian nằm viện<sup>13</sup>. Hoặc trên khía cạnh giám sát độc tính, nghiên cứu của Kimberly và cộng sự (2024) lại ghi nhận giảm biến cố bất lợi (thải ghép/độc tính) khi ước tính liều bằng phần mềm tích hợp thông tin về gen chuyển hóa thuốc<sup>14</sup>.

Tóm lại, các kết quả trên cho thấy cá thể hóa liều tacrolimus dựa trên mô hình PopPK tích hợp kiểu gen CYP3A5 là một chiến lược đầy tiềm năng, giúp tăng tỷ lệ đạt đích và giảm nguy cơ độc tính ở bệnh nhân ghép tạng, với hiệu quả lâm sàng rõ trong giai đoạn sớm sau ghép và tiềm năng hiệu quả kinh tế tùy bối cảnh triển khai.

## V. KẾT LUẬN

Tư vấn chỉnh liều tacrolimus dựa trên mô hình dược động học quần thể kết hợp kiểu gen CYP3A5 bước đầu cho thấy các kết quả hữu ích như tối ưu hóa liều khởi đầu, tăng khả năng đạt nồng độ đầy sớm sau ghép và nâng cao hiệu quả cá thể hóa điều

trị ở bệnh nhân ghép thận. Tuy vậy, phát triển mô hình dược động học quần thể của tacrolimus trên quần thể bệnh nhân người Việt và triển khai nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn là cần thiết để khẳng định tính hiệu quả và kinh tế.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shuker N, Bouamar R, van Schaik RH, Clahsen-van Groningen MC et al (2016) *A Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy of Cyp3a5 Genotype-Based With Body-Weight-Based Tacrolimus Dosing After Living Donor Kidney Transplantation*. American Journal of Transplantation 16(7): 2085-2096.
2. Chen L, Prasad GVR (2018) *CYP3A5 polymorphisms in renal transplant recipients: influence on tacrolimus treatment*. Pharmacogenomics and Personalized Medicine 11: 23-33.
3. Van Anh TN, Thang Viet L, Manh Van B, Toan Quoc P et al (2020) *Tacrolimus Therapeutic Drug Monitoring in Vietnamese Renal Transplant Recipients*. Pharmacognosy Journal 12(5).
4. Størset E, Åsberg A, Skauby M Neely M et al (2015) *Improved Tacrolimus Target Concentration Achievement Using Computerized Dosing in Renal Transplant Recipients.-A Prospective, Randomized Study*. Transplantation 99(10): 2158-2166.
5. Xuan NT, Hop VQ, Kien TQ, Toan PQ et al (2022) *Frequencies and Association of CYP3A5 Polymorphism With Tacrolimus Concentration Among Renal Transplant Recipients in Vietnam*. Transplantation Proceedings 54(8): 2140-2146.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G (2009) *KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients*. American Journal of Transplantation, 9(3): 1-155.
7. Vanhove T, Annaert P, Kuypers DRJ (2016) *Clinical Determinants of Calcineurin Inhibitor Disposition: A Mechanistic Review*. Drug Metabolism Reviews 48(1): 88-112.
8. Hoàng Xuân Sử H. T. B. N. V. K, Phạm Quốc T (2023) *Khảo sát mối liên quan liều, nồng độ tacrolimus, mức lọc cầu thận với đa hình kiểu gen CYP3A5 ở người bệnh ghép thận*. Tạp chí 108 - Y học Lâm sàng và Dược 18.
9. Thervet E, Lorient M, Barbier S, Buchler M et al (2010) *Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing*. Clinical Pharmacology & Therapeutics 87(6): 721-726.
10. A. N. T V. (2023) *Nghiên cứu dược động học lâm sàng trong giám sát nồng độ tacrolimus trên bệnh nhân ghép thận điều trị tại Bệnh viện Quân Y 103*. Luận án tiến sĩ, Hà Nội.
11. Francke MI, Hesselink DA, Andrews LM, van Gelder T et al (2022) *Model-Based Tacrolimus Follow-up Dosing in Adult Renal Transplant Recipients: A Simulation Trial*. Therapeutic Drug Monitoring 44(5): 606-614.
12. Bộ Y tế (2022) *Dược thư Quốc gia Việt Nam*. Tập 2, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
13. Wang J, Pasternak AL, Maggo S, Mindanao R et al (2025) *CYP3A5 pharmacogenetic testing for tacrolimus in pediatric heart transplant patients: A budget impact analysis*. Pharmacogenetics and Genomics 35(2): 81-86.
14. Deininger KM, Anderson HD, Patrinos GP, Mitropoulou C et al (2024) *Cost-effectiveness analysis of CYP3A5 genotype-guided tacrolimus dosing in solid organ transplantation using real-world data*. Pharmacogenomics Journal 24(3): 14.