

DOI: 10.59715/pntjimp.1.2.3

Tacrolimus phóng thích kéo dài sử dụng trong ghép thận

Lê Đình Hiếu¹, Nguyễn Thị Thanh Thùy²

¹Bộ môn Thận - Niệu và Nam Khoa, Trường ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

²Khoa Nội Tổng Hợp, Bệnh viện Đa Khoa Quốc Tế Vinmec - Central Park

Tóm tắt

Tacrolimus (TAC), thuộc nhóm ức chế calcineurin, là nền tảng của các phác đồ UCMD trong ghép thận. Prograf[®] là TAC phóng thích ngay (TAC - IR), dùng 2 lần/ngày (TAC - BD hay -BID) và phổ biến nhất. Có 2 dạng bào chế TAC phóng thích kéo dài, dùng 1 lần/ngày (TAC - QD) là Advagraf[®] (Astellas Pharma) hay TAC - XL và Envarsus XR[®] (Veloxis - Chiesi Farmaceutici) hay TAC - LCP. Bài tổng quan này phân tích các đặc điểm chính của 2 dạng bào chế TAC phóng thích kéo dài nhằm cung cấp các thông tin thực hành kê toa. Các lợi ích của TAC phóng thích kéo dài về tuân thủ điều trị, biến thiên nồng độ thuốc trên cùng 1 BN và hiệu quả lâm sàng cũng được xem xét nhằm xác định những BN ghép thận được hưởng lợi nhiều nhất khi chuyển sang TAC 1 lần/ngày.

Từ khóa: Tacrolimus, Prograf[®], Advagraf[®], Astagraf XL[®], Envarsus XR[®], TAC - IR, TAC - XL, TAC - LCP, ghép thận.

Abstract

Prolonged - release tacrolimus in kidney transplantation

Tacrolimus (TAC), a calcineurin inhibitor, has been the mainstay in most immunosuppressive protocols in kidney transplantation. Prograf[®], an immediate-release TAC (TAC - IR), is administered twice a day (TAC - BD hay -BID) and is the most common pharmaceutical form as well. Two prolonged - release preparations of TAC which are used once a day (TAC - QD) are Advagraf[®] (Astellas Pharma) or TAC - XL và Envarsus XR[®] (Veloxis - Chiesi Farmaceutici) or TAC - LCP. This review analyses the main features of two prolonged - release preparations of TAC for the purpose of providing the prescribing information. Benefits of prolonged-release TAC regarding drug adherence, intra - patient variation and clinical efficiency are also considered in order to identify kidney recipients who benefit the most from using TAC - QD.

Key words: Tacrolimus, Prograf[®], Advagraf[®], Astagraf XL[®], Envarsus XR[®], TAC - IR, TAC - XL, TAC - LCP, kidney transplantation.

Ngày nhận bài:

26/11/2021

Ngày phân biện:

16/3/2022

Ngày đăng bài:

20/4/2022

Tác giả liên hệ:

Lê Đình Hiếu

Email:

ledinhhiieu@pnt.edu.vn

ĐT: 0918274653

I. MỞ ĐẦU

Tacrolimus (TAC), thuộc nhóm ức chế calcineurin (CNI: calcineurin inhibitors), là nền tảng của các phác đồ ức chế miễn dịch (UCMD) trong ghép thận. Thuốc được Cơ Quan Quản Lý Thực Phẩm và Thuốc Hoa Kỳ chấp thuận để dự phòng thải ghép từ 4/1994, với tên biệt dược

Prograf[®] (Astellas Pharma). Trong ghép thận, các phác đồ UCMD lâu dài dựa trên TAC có kết quả tốt hơn Cyclosporine, và kể từ 2009, TAC được khuyến cáo là CNI chọn lựa đầu tay (KDIGO 2009), 1 và hiện có mặt trong > 90% phác đồ UCMD khởi đầu ở bệnh nhân (BN) ghép thận tại Hoa Kỳ.

Kể từ đó, một số nghiên cứu đã đánh giá tính khả thi của giảm liều TAC vì lo ngại nguy cơ độc thận mạn tính khi dùng lâu dài. Tuy nhiên, chiến lược này tiềm ẩn nhiều nguy hại cho BN vì tăng nguy cơ kháng thể đặc hiệu người cho mới xuất hiện (dnDSA), tăng thải ghép qua trung gian kháng thể và tăng mất thận ghép. Gần đây, biến thiên cao nồng độ TAC trên cùng 1 bệnh nhân (IPV: inpatient variability) đã được chứng minh đi kèm với kết quả ghép xấu vì IPV cao đi kèm với mức tiếp xúc TAC nằm ngoài cửa sổ điều trị.

Prograf® là dạng bào chế TAC phóng thích ngay (TAC - IR: immediate release), dùng 2 lần/ngày (TAC - BD hay -BID) và phổ biến nhất. Có 2 dạng bào chế TAC phóng thích kéo dài, dùng 1 lần/ngày (TAC - QD) được sử dụng lâm sàng: (a) Advagraf® (Astellas Pharma) hay TAC - XL được sử dụng tại Châu Âu từ 2007 và Hoa Kỳ từ 2013 với tên gọi AstagrafXL®. Thuốc cũng đã được chấp thuận ở 73 quốc gia khác trên thế giới. Advagraf® được chỉ định trong dùng mới và chuyển đổi ở BN ghép thận và ghép gan; (b) Envarsus XR® (Veloxis - Chiesi Farmaceutici) hay TAC - LCP được chấp thuận tại Châu Âu từ 6/2014 và Hoa Kỳ từ 7/2015. Tại Châu Âu, thuốc được chỉ định trong dùng mới lần chuyển đổi ở BN ghép thận và ghép gan, trong khi tại Hoa Kỳ, thuốc chỉ được dùng trong chuyển đổi ở BN ghép thận. [2]

Bài tổng quan này phân tích các đặc điểm chính của 2 dạng bào chế TAC phóng thích kéo dài nhằm cung cấp các thông tin thực hành kê toa. Các lợi ích của TAC phóng thích kéo dài về

tuân thủ điều trị, IPV và hiệu quả lâm sàng cũng được xem xét nhằm xác định những BN ghép thận được hưởng lợi nhiều nhất khi chuyển sang TAC 1 lần/ngày.

Lý do Tacrolimus 1 lần/ngày được đưa vào sử dụng lâm sàng

UCMD qui ước hiện nay bao gồm CNI và Mycophenolate, mỗi thuốc được dùng 2 lần/ngày. Phác đồ liều 2 lần/ngày như vậy đi kèm tình trạng không tuân thủ điều trị. Tỷ lệ không tuân thủ điều trị UCMD ở BN ghép thận được ước tính trung bình là 25% và dẫn đến khoảng 20% các đợt thải ghép cấp muộn và 16 - 36% trường hợp mất thận ghép. [3] Do đó, các chế phẩm TAC 1 lần/ngày được kỳ vọng cải thiện tuân thủ điều trị và mang lại mức tiếp xúc thuốc hằng định hơn, dẫn tới sống còn của thận ghép và BN tốt hơn.

TAC - XL được phát triển với mục đích dùng 1 lần/ngày. Thuốc ở dạng hạt, được phóng thích kéo dài nhờ thay đổi hàm lượng các tá dược (ethylcellulose, hypromellose, lactose monohydrate và magnesium stearate) dẫn đến thay đổi sự thẩm nhập nước vào hạt thuốc. Thuốc ở dạng viên nang 0.5, 1, 3 và 5 mg và không được bẻ hay nghiền nát. TAC - LCP được phát triển nhằm tạo ra 1 thuốc không những được phóng thích chậm mà còn có sinh khả dụng được cải thiện. Thuốc được sản xuất bằng công nghệ MeltDose®, giúp làm giảm kích thước các phân tử thuốc xuống mức phân tử, dẫn đến hấp thu thuốc được cải thiện và hằng định, sinh khả dụng thuốc tăng lên và sử dụng 1 lần/ngày. TAC - LCP ở dạng viên nén 0.75, 1 và 4 mg (**Bảng 1**).

Bảng 1. Đặc điểm chính của 2 dạng bào chế Tacrolimus dùng 1 lần/ngày. [2, 12]

	Advagraf®	Envarsus XR®	Prograf®
Dạng bào chế	1 lần/ngày	1 lần/ngày Melt - dose®	2 lần/ngày
Hàm lượng	Viên nang 0.5, 1, 3 và 5 mg	Viên nén 0.75, 1 và 4 mg	Viên nang 0.5, 1, 3 và 5 mg
Liều khởi đầu khuyến cáo*	0.10 - 0.30 mg/kg/ngày	0.17 mg/kg/ngày	0.10 - 0.30 mg/kg/ngày
Tỷ số chuyển đổi từ IR-TAC	1:1	1:0.7 1:0.85 (da đen)	-
Tương quan C0 và AUC0-24	$r^2 \geq 0.57$	$r^2 \geq 0.85$	$r^2 \geq 0.57$
Sinh khả dụng	$12 \pm 4.5\%$ (Mỹ gốc Phi) $19 \pm 5.8\%$ (da trắng)	30%	$17 \pm 10\%$
T _{max}	2 - 3 giờ	6 giờ	1.5 - 3 giờ
T1/2	31.9 ± 10.5 giờ	31.9 ± 10.5 giờ	31.9 ± 10.5 giờ

C0: nồng độ đáy, AUC0 - 24: diện tích dưới đường cong 0 - 24 (mức tiếp xúc thuốc 24 giờ).

*Tóm Tắt Thông Tin Sản Phẩm của Advagraf® và Envarsus XR®.

Dược động học

Dạng bào chế TAC chuẩn 2 lần/ngày và TAC 1 lần/ngày khác biệt về dược động học, biểu hiện ở những khác biệt về đường biểu diễn tương quan nồng độ thuốc theo thời gian, bao gồm số đỉnh nồng độ thuốc (1 hoặc 2 đỉnh), chiều cao nồng độ đỉnh (C_{max}) và thời gian đạt nồng độ đỉnh (T_{max}), mà về phương diện lý thuyết có thể ảnh hưởng đến hiệu quả và dung nạp thuốc. TAC - XL có C_{max} thấp hơn, T_{max} dài hơn, và IPV thấp hơn so với TAC - IR. Các đặc điểm dược động học có lợi này thậm chí rõ rệt hơn đối với TAC - LCP, mà ở đó độ dao động (fluctuation: thay đổi giữa nồng độ đỉnh và nồng độ đáy so với nồng độ trung bình) và độ chuyển dịch (swing: thay đổi giữa nồng độ đỉnh và nồng độ đáy so với nồng độ đáy) đều thấp hơn so với TAC - IR. Ít dao động và ít chuyển dịch là các đặc điểm dược động học được ưa chuộng ở dạng bào chế phóng thích kéo dài và tạo ra đường biểu diễn dược động học phẳng hơn. Giảm dao động nồng độ thuốc trong máu dẫn tới tác động của thuốc liên tục hơn và tránh các nồng độ đỉnh làm giảm tần suất và mức độ các tác dụng phụ liên quan độc tính thuốc.

AUC (area under the curve: diện tích dưới đường cong) và C_0 (trough level: nồng độ đáy) đạt được đối với TAC - XL nằm trong khoảng 80 - 125% các giá trị tương ứng của TAC - IR, cho thấy tương đương sinh học về dược động học của 2 dạng bào chế này. Tuy nhiên, AUC và C_0 hơi thấp hơn ở BN dùng TAC - XL, do đó, liều TAC - XL cần cao hơn để đạt cùng AUC và C_0 , đặc biệt ở giai đoạn sớm sau mổ ghép. 4 Dạng bào chế TAC - LCP có sinh khả dụng được cải thiện, tương đương AUC đạt được đối với TAC - LCP mặc dù liều mỗi ngày thấp hơn 30% so với TAC - IR. [5, 6]

So với TAC 2 lần/ngày, TAC 1 lần/ngày được phóng thích xa hơn trên đường tiêu hóa do đặc tính hòa tan của thuốc. 90% thuốc được hấp thu trong khoảng 6 - 12 giờ sau khi uống. Ảnh hưởng của bữa ăn trên dược động học của TAC 1 và 2 lần/ngày tương tự nhau, mà ở đó C_{max} và AUC giảm khoảng 20 - 25% và T_{max} tăng khoảng 80%. [4] Vì thế, TAC được khuyến cáo sử dụng khi đói, ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 - 3 giờ sau bữa ăn.

TAC 1 lần/ngày có cùng thành phần hoạt tính và chuyển hóa như TAC 2 lần/ngày. TAC 2 lần/ngày có sinh khả dụng thấp (15 - 20%),

do sự hiện diện của bơm đẩy P - gp và các men CYP3A4 và CYP3A5 ở tế bào biểu mô ruột và tế bào gan. Mức độ biểu hiện P - gp và các men này giảm dần trên đường tiêu hóa. Phần TAC đi vào tuần hoàn (nghĩa là 15 - 20% sinh khả dụng) được phân bố chủ yếu trong hồng cầu (khoảng 90%) và gắn kết với các protein huyết tương (albumin, α_1 - acid glycoprotein, lipoproteins). Chỉ chưa tới 2% TAC ở dạng tự do trong huyết tương, đi vào tế bào lympho, là đích tác dụng mong muốn. Nồng độ TAC được đo trong máu toàn phần và phản ánh khác nhau phần tự do này.

TAC lưu hành trong máu được chuyển hóa nhờ men CYP3A5 ở gan. Các cá thể biểu hiện men CYP3A5, nghĩa là mang kiểu gen CYP3A5*1/*1 hoặc CYP3A5*1/*3, gặp ở 1/20 người da trắng, 2/3 người Mỹ gốc Phi và 40 - 46% người Châu Á, có tình trạng tăng chuyển hóa, dẫn tới giảm sinh khả dụng TAC, và cần tăng 50 - 100% liều TAC để đạt cùng C_0 mục tiêu. $T_{1/2}$ của TAC 1 và 2 lần/ngày dài (8 - 30 giờ), và BN có thể không đạt nồng độ thuốc ổn định trong 3 - 5 ngày.

Mặc dù không có nghiên cứu về tương tác thuốc đối với TAC 1 lần/ngày, có cơ sở để cho rằng TAC 1 và 2 lần/ngày có cùng hình thức tương tác thuốc vì có cùng thành phần hoạt tính. Thực phẩm, thảo dược và các thuốc ức chế hay làm tăng biểu hiện P - gp và hoặc CYP3A đều ảnh hưởng sinh khả dụng và chuyển hóa TAC. Bưởi, các thuốc kháng nấm azole, các thuốc ức chế men sao chép ngược nucleoside, và các thuốc đối vận kênh calci không phải dihydropyridine làm tăng nồng độ TAC do ức chế hoạt tính P - gp và hoặc CYP3A4; trong khi thảo dược Saint John, rifampicin, carbamazepine, và efavirenz làm giảm nồng độ TAC do tăng biểu hiện CYP3A4. Các yếu tố khác ảnh hưởng đến nồng độ TAC trong máu gồm albumin huyết tương, hemoglobin máu, bữa ăn nhiều mỡ và nhu động đường tiêu hóa. Ngoài ra, chuyển hóa TAC cũng cao hơn ban đêm so với ban ngày.

Theo dõi nồng độ thuốc điều trị

Sử dụng TAC tương đối phức tạp vì cửa sổ điều trị hẹp và biến thiên lớn về nồng độ thuốc giữa các cá thể và trên cùng 1 cá thể. Vì thế, liều TAC phải được hướng dẫn bằng theo dõi nồng độ thuốc điều trị (TDM: therapeutic drug monitoring) nghiêm ngặt. TDM thường

được thực hiện nhờ đánh giá C_0 máu toàn phần vì thông số này tương quan tốt với mức tiếp xúc thuốc 24 giờ. [1] Vì có nhiều tương đồng được động học giữa các dạng bào chế TAC, TDM đối với TAC 1 và 2 lần/ngày đều được khuyến cáo dựa trên C_0 , được đo 24 giờ từ liều TAC 1 lần/ngày sau cùng và 12 giờ sau liều TAC 2 lần/ngày.

Liều lượng

Dù được động học khác biệt giữa các dạng bào chế TAC, nồng độ đáy được khuyến cáo là giống nhau. Trong 3 - 6 tháng đầu tiên sau ghép, C_0 thường nằm trong khoảng 8 - 15 ng/mL, với các giá trị gần cận dưới hay cận trên tùy thuộc thời gian sau ghép, cách thức dẫn nhập, các thuốc UCMD duy trì phối hợp, nguy cơ miễn dịch của người nhận, chất lượng thận ghép và dung nạp thuốc. Sau đó, C_0 thường được giữ trong khoảng 5 - 8 ng/mL mặc dù C_0 tối ưu về lâu dài vẫn chưa được xác định.

Như đã thành qui luật, liều cần thiết để duy trì cùng C_0 thường hơi cao hơn đối với TAC - XL so với TAC - IR, nhưng lại luôn thấp hơn đối với TAC - LCP. Ở BN mới ghép thận, liều khởi đầu khuyến cáo đối với TAC - XL tương tự TAC - IR, dao động từ 0.10 đến 0.30 mg/kg/ngày, tùy thuộc C_0 mục tiêu (0.1 và 0.2 mg/kg/ngày thường giúp đạt C_0 trong khoảng 5 - 10 và 10 - 20 ng/mL, tương ứng) và thuốc dẫn nhập (basiliximab hay ATG). [7] Nồng độ thuốc dao động nhiều nhất ở tuần đầu sau ghép với C_0 trung bình ở BN dùng TAC - XL thường thấp hơn so với BN dùng TAC - IR. Trung bình, BN cần liều TAC - XL cao hơn 10 - 25% so với TAC - IR để đạt cùng C_0 và AUC. [8] Khởi đầu điều trị TAC trước ghép có thể làm giảm khác biệt về mức tiếp xúc thuốc giữa TAC - XL và TAC - IR sau ghép. Đối với TAC - LCP, liều khởi đầu khuyến cáo là 0.17 mg/kg/ngày. [9] Liều TAC - LCP tương đương của liều TAC - IR 0.20 mg/kg/ngày về nguyên tắc là 0.14 mg/kg/ngày (nghĩa là 0.20 x 0.70). Tuy nhiên, trong 1 nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng ở 63 bệnh nhân mới ghép thận, 37% bệnh nhân có $C_0 < 6$ ng/mL, là ngưỡng dưới của khoảng nồng độ điều trị mục tiêu, vào ngày thứ 2 sau liều đầu của TAC - LCP 0.14/kg/ngày. [10] Dựa trên kết quả này, liều khởi đầu cao hơn (nghĩa là 0.17 mg/kg/ngày) đã được xác định nhằm tránh chậm trễ đạt nồng độ điều trị, một hiện tượng không mong muốn thường được ghi nhận đối với TAC - XL.

Ở bệnh nhân ghép thận ổn định, chuyển đổi 1:1 từ TAC - IR sang TAC - XL thường được khuyến cáo. [7] Tuy nhiên, chuyển đổi như vậy có thể khiến mức tiếp xúc TAC giảm 10 - 30% và cần tăng liều để duy trì C_0 trong khoảng điều trị. Đối với TAC - LCP, 2 nghiên cứu ở bệnh nhân ghép thận và gan ổn định cho thấy để duy trì cùng mức tiếp xúc thuốc như TAC - IR, liều TAC - LCP thấp hơn 30% vì khả dụng sinh học của TAC - LCP được cải thiện. [5, 6] Do đó, tỷ số chuyển đổi từ TAC - IR sang TAC - LCP là 1:0.7 (chẳng hạn, 5 mg/ngày TAC - IR tương ứng với 3.5 mg/ngày TAC - LCP). [11] Vì TAC - IR, TAC - XL và TAC - LCP không tương đương sinh học, chuyển từ dạng bào chế này sang dạng bào chế khác có thể tạo ra những thay đổi không mong muốn về mức tiếp xúc và dung nạp thuốc. Do đó, khi chuyển đổi dạng bào chế, cần theo dõi sát C_0 . C_0 được đánh giá khoảng 5 ngày sau chuyển đổi và sau đó mỗi 2 tuần trong ít nhất 8 tuần. [12]

Lợi ích sử dụng Tacrolimus 1 lần/ngày so với TAC 2 lần/ngày

Dạng bào chế 1 lần/ngày được đưa ra thị trường nhằm cải thiện tuân thủ điều trị UCMD ở bệnh nhân ghép. Bằng phác đồ liều duy nhất buổi sáng, TAC 1 lần/ngày giúp giảm số lượng viên thuốc được kê toa và bệnh nhân tránh được liều buổi chiều. Tuân thủ điều trị UCMD nhận được sự quan tâm đặc biệt vì ngày càng nhiều nghiên cứu cho thấy tuân thủ điều trị kém đi kèm với nguy cơ dnDSA, thải ghép qua trung gian kháng thể và mất thận ghép. Tuy nhiên, cần nhấn mạnh rằng tác động có lợi của dạng bào chế TAC 1 lần/ngày trên tuân thủ điều trị thuốc có thể tùy thuộc đặc điểm riêng biệt của người bệnh, mà lợi ích lớn nhất được kỳ vọng ở bệnh nhân có vấn đề với dạng bào chế TAC 2 lần/ngày hoặc các phác đồ liều phức tạp khác. Hơn nữa, quên liều TAC duy nhất trong ngày ở phác đồ TAC 1 lần/ngày có thể ảnh hưởng đến biến thiên nồng độ thuốc trong máu nhiều hơn ở phác đồ TAC 2 lần/ngày. Sau cùng, các nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng cho thấy các dạng bào chế 1 lần/ngày cải thiện các kết cục của bệnh nhân vẫn chưa có. Trong khi chờ đợi kết quả của những nghiên cứu như vậy, TAC 1 lần/ngày là chọn lựa hợp lý ở nhiều bệnh nhân tuân thủ điều trị kém và ở những bệnh nhân mà vì nhiều lý do khác nhau, các phác đồ liều cần được đơn giản hóa. [12]

So với TAC - IR, các dạng bào chế TAC 1 lần/ngày ít bị tác động bởi IPV hơn. Lý do dẫn tới ít biến thiên nồng độ thuốc trên cùng 1 bệnh nhân hơn đối với các dạng bào chế TAC 1 lần/ngày chưa được hoàn toàn hiểu rõ. Ngoài cải thiện tuân thủ điều trị, giảm IPV có thể liên quan đến các đặc điểm dược động học của các dạng bào chế TAC 1 lần/ngày, ít bị tác động của tính đa hình gen cytochrome P - 450 và giảm 50% các tương tác thuốc với bữa ăn. [13] Đặc biệt, những bệnh nhân biểu hiện men CYP3A5 có mức giảm IPV nhiều hơn sau khi chuyển đổi từ TAC - IR sang TAC - XL.

Hiệu quả lâm sàng

Hiệu quả của TAC - XL được chứng minh tương đương TAC - IR, mặc dù khuynh hướng (không có ý nghĩa thống kê) tăng tỷ lệ thải ghép cấp được ghi nhận đối với TAC - XL so với TAC - IR. [14] Một nghiên cứu mù đôi đa trung tâm ở 668 BN mới ghép thận cho thấy điều trị với TAC - XL hoặc TAC - IR kết hợp với Mycophenolate không kém hơn phác đồ Cyclosporine và Mycophenolate về thất bại điều trị, được định nghĩa là tử vong, mất thận ghép hoặc thải ghép cấp qua sinh thiết 1 năm (14%, 15.1% và 17%, tương ứng). Trong nghiên cứu này, tất cả bệnh nhân được dẫn nhập với basiliximab. Tuy nhiên, tỷ lệ thải ghép cấp qua sinh thiết 6 và 12 tháng thấp hơn ở nhóm TAC - IR, không thấp hơn ở nhóm TAC - XL, so với nhóm Cyclosporine (3.8% so với 11.8 %, $p < 0.04$; 7.9% so với 11.8 %, $p = NS$). [15] Chức năng thận 1 năm tốt hơn ở các nhóm Tacrolimus so với Cyclosporine (eGFR/MDRD là 58.6 và 59.7 so với 55 mL/phút/1.73 m², $p < 0.05$), 15 và được xác nhận trong cùng nghiên cứu được mở rộng theo dõi đến 4 năm sau ghép. Tỷ lệ thải ghép cấp qua sinh thiết ở nhóm TAC - XL cao hơn nhóm TAC - IR, dù không có ý nghĩa thống kê, trong 1 nghiên cứu mù đôi đa trung tâm khác ở 667 BN mới ghép thận không dùng dẫn nhập và được kết hợp với Mycophenolate và Steroids (20.4% so với 15.8%, $p = 0.182$ ở 6 tháng; và 21.1% so với 16.8%, $p = 0.180$ ở 12 tháng). Nồng độ đáy TAC ở nhóm TAC - XL thấp hơn nhóm TAC - IR ở tuần đầu sau ghép (12.9 so với 15.3 ng/mL, $p < 0.005$) nhưng không tương quan với thải ghép. Cả 2 nhóm đều có sống còn của thận ghép (92.8% so với 91.5%, $p = NS$) và của BN (97.5% so với 96.9%, $p = NS$) cũng như chức năng thận (eGFR/MDRD 55 mL/phút)

tương tự nhau 1 năm sau ghép. [16] Tương tự, tỷ lệ thải ghép cấp trong 1 nghiên cứu ở 124 BN mới ghép thận từ người cho sống không dùng dẫn nhập và được kết hợp với Mycophenolate và Steroids cũng không khác biệt ở nhóm TAC - XL và TAC - IR (19.4% so với 16.1%, $p = 0.638$). [17] Sau cùng, TAC - XL ở liều khởi đầu 0.20 mg/kg/ngày kết hợp với Mycophenolate và Steroids không kém hơn TAC - IR ở cùng liều khởi đầu trong 1 nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng, đa trung tâm, nhãn mở ở 1251 BN ghép thận về tỷ lệ thất bại điều trị, được định nghĩa là mất thận ghép, thải ghép cấp qua sinh thiết hoặc rối loạn chức năng thận ghép / eGFR/MDRD < 40 mL/phút/1.73m² (42.2% so với 40.5%). [18]

Dữ liệu về chuyển đổi từ TAC - IR sang TAC - XL tương đối ít hơn. Mặc dù một số tác giả nhận thấy chuyển đổi mang lại hiệu quả tương đương và dung nạp tốt, một số khác quan ngại về xu hướng tăng nguy cơ thải ghép ở BN ghép thận ổn định. [19]

Có rất ít dữ liệu về TAC - LCP và tất cả đều từ các nghiên cứu được tài trợ. Một nghiên cứu đa trung tâm trên 326 BN ghép thận ổn định được phân bố ngẫu nhiên hoặc tiếp tục TAC - IR hoặc chuyển đổi sang TAC - LCP theo tỷ lệ 1:0.7 (1:0.85 đối với BN da đen) cho thấy tỷ lệ thất bại điều trị (được định nghĩa là tử vong, mất thận ghép, thải ghép cấp qua sinh thiết hoặc mất theo dõi ở 12 tháng sau ghép) tương tự nhau (2.5% ở mỗi nhóm). [20] Tương tự, TAC - LCP đã được chứng minh không kém hơn TAC - IR về thất bại điều trị ở 12 tháng (18.3% so với 19.6%) và 24 tháng (23.1% so với 27.3%) sau ghép trong 1 nghiên cứu mù đôi, đa trung tâm khác ở 543 BN mới ghép thận. [21] Không có khác biệt về tỷ lệ thải ghép cấp qua sinh thiết giữa nhóm TAC - LCP và nhóm TAC - IR ở 24 tháng sau ghép (17.1% so với 18.2%, $p = 0.7$). [21] Hơn nữa, phân tích hậu kiểm cho thấy ít thất bại điều trị hơn ở BN lớn tuổi, da đen hoặc nữ (-25.89%, $p = 0.067$; -23.33%, $p = 0.414$; và -11.70%, $p = 0.091$ tương ứng), là những đối tượng có nguy cơ cao hơn bị thải ghép sớm, mất thận ghép hoặc tử vong. [21] Điều này được cho là có liên quan đến việc đạt được C₀ điều trị nhanh hơn với TAC - LCP so với TAC - IR: 80.6% BN dùng TAC - LCP có nồng độ TAC cao hơn C₀ tối thiểu sau 7 ngày điều trị so với 52.8% BN dùng TAC - IR ($p < 0.001$). [22]

Tính an toàn và dung nạp thuốc

Các nghiên cứu được thực hiện đến hiện tại đều cho thấy tính an toàn tương tự giữa TAC 1 và 2 lần/ngày. Do đó, chỉ những nghiên cứu chứng minh có sự khác biệt giữa các dạng bào chế này sẽ được trình bày.

Trong một nghiên cứu tiến cứu ở 26 BN ghép thận, TAC - XL đi kèm với cải thiện tình trạng nhạy cảm glucose và tăng HOMA β ở tuần 4 và 24 sau chuyển đổi 1:1 từ TAC - IR sang TAC-XL, do đó, ít đi kèm tăng đường huyết hơn. [23] Tuy nhiên, khác biệt trong chuyển hóa glucose này chưa được xác nhận trong những nghiên cứu khác.

Một nghiên cứu ở 44 BN ghép thận đang dùng TAC 2 lần/ngày ở liều ổn định và có biểu hiện run tay. Chuyển đổi theo tỷ số 1:0.7 sang TAC - LCP giúp cải thiện đáng kể triệu chứng run được đánh giá bằng dụng cụ đo gia tốc và thang điểm Fahn - Tolosa - Marin ở ngày 7 sau chuyển đổi. Giảm run được cho là có liên hệ đến đặc điểm dược động học của TAC - LCP với C_{max} thấp hơn nhiều so với TAC - IR. Do đó, TAC - LCP có thể là lựa chọn thay thế cho việc phải giảm thêm liều TAC - IR ở BN bị run tay. Nồng độ triglycerides máu cũng được ghi nhận thấp hơn ở BN dùng TAC - LCP so với TAC - IR. [24]

Kết luận

Các dạng bào chế TAC phóng thích kéo dài, dùng 1 lần/ngày hiện đã có mặt trên thị trường như là một chọn lựa thay thế hiệu quả và an toàn đối với dạng bào chế chuẩn TAC - IR, 2 lần/ngày, được chỉ định dùng mới hoặc chuyển đổi trong ghép thận. Sử dụng TAC 1 lần/ngày đi kèm cải thiện tuân thủ điều trị và giảm IPV. Mặc dù chưa có nghiên cứu chứng minh lợi ích trên các kết cục của thận ghép và BN, dạng bào chế 1 lần/ngày do các đặc điểm dược động học riêng biệt là chọn lựa được ưa chuộng đối với một số BN ghép thận, là những BN cần đơn giản hóa phác đồ điều trị để cải thiện tuân thủ điều trị. Tuy nhiên, theo dõi sát nồng độ thuốc điều trị là cần thiết khi chuyển đổi từ dạng bào chế này sang dạng bào chế khác vì các dạng bào chế này không tương đương sinh học. Cần có thêm các nghiên cứu tiến cứu lớn ở các nhóm BN ghép khác nhau để làm sáng tỏ các lợi ích tiềm năng của dạng bào chế 1 lần/ngày và nồng độ đỉnh thấp của các thuốc này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2009;9 Suppl 3:S1-155.
2. Singh N, Von Visger J, Zachariah M. Extended release once a day tacrolimus. Current opinion in organ transplantation. 2015;20:657-662.
3. van Boekel GA, Kerkhofs CH, Hilbrands LB. Treatment satisfaction in renal transplant patients taking tacrolimus once daily. Clinical therapeutics. 2013;35:1821-1829 e1821.
4. Barraclough KA, Isbel NM, Johnson DW, Campbell SB, Staats CE. Once- versus twice-daily tacrolimus: are the formulations truly equivalent? Drugs. 2011;71:1561-1577.
5. Gaber AO, Alloway RR, Bodziak K, Kaplan B, Bunnapradist S. Conversion from twice-daily tacrolimus capsules to once-daily extended-release tacrolimus (LCPT): a phase 2 trial of stable renal transplant recipients. Transplantation. 2013;96:191-197.
6. Alloway RR, Eckhoff DE, Washburn WK, Teperman LW. Conversion from twice daily tacrolimus capsules to once daily extended-release tacrolimus (LCP-Tacro): phase 2 trial of stable liver transplant recipients. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2014;20:564-575.
7. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/000712/WC500022234.pdf.
8. Ho ET, Wong G, Craig JC, Chapman JR. Once-daily extended-release versus twice-daily standard-release tacrolimus in kidney transplant recipients: a systematic review. Transplantation. 2013;95:1120-1128.
9. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/002655/WC500170412.pdf.
10. Alloway RR, Mulgaonkar S, Ueda D, et

- al. A phase 2b, open - label, multi - center, prospective, randomized study to compare the pharmacokinetics and safety of LCP-TacroTM tablets once - a - day to Prograf[®] capsules twice - a - day in de novo kidney transplant patients. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2011;Abstratct #1106. Poster.
11. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/002655/WC500170412.pdf.
 12. Piotti G, Cremaschi E, Maggiore U. Once - daily prolonged - release tacrolimus formulations for kidney transplantation: what the nephrologist needs to know. Journal of nephrology. 2017;30:53-61.
 13. Vanhove T, Annaert P, Kuypers DR. Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: a mechanistic review. Drug metabolism reviews. 2016;48:88-112.
 14. Posadas Salas MA, Srinivas TR. Update on the clinical utility of once - daily tacrolimus in the management of transplantation. Drug design, development and therapy. 2014;8:1183-1194.
 15. Silva HT, Jr., Yang HC, Abouljoud M, et al. One - year results with extended - release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2007;7:595-608.
 16. Kramer BK, Charpentier B, Backman L, et al. Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: a randomized phase III study. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2010;10:2632-2643.
 17. Han DJ, Park JB, Kim YS, et al. A 39 - month follow - up study to evaluate the safety and efficacy in kidney transplant recipients treated with modified - release tacrolimus (FK506E) - based immunosuppression regimen. Transplantation proceedings. 2012;44:115-117.
 18. Albano L, Banas B, Klempnauer JL, et al. OSAKA trial: a randomized, controlled trial comparing tacrolimus QD and BD in kidney transplantation. Transplantation. 2013;96:897-903.
 19. Wu SW, Tsai HC, Tsai PY, Hung TW, Chang HR, Lian JD. Conversion to prolonged release tacrolimus formulation in stable kidney transplant recipients. Swiss medical weekly. 2013;143:w13850.
 20. Bunnapradist S, Ciechanowski K, West-Thielke P, et al. Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily extended release tacrolimus (LCPT): the phase III randomized MELT trial. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2013;13:760-769.
 21. Rostaing L, Bunnapradist S, Grinyo JM, et al. Novel Once - Daily Extended - Release Tacrolimus Versus Twice - Daily Tacrolimus in De Novo Kidney Transplant Recipients: Two - Year Results of Phase 3, Double - Blind, Randomized Trial. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 2016;67:648-659.
 22. Grinyo JM, Petruzzelli S. Once - daily LCP - Tacro MeltDose tacrolimus for the prophylaxis of organ rejection in kidney and liver transplantations. Expert review of clinical immunology. 2014;10:1567-1579.
 23. Uchida J, Kuwabara N, Machida Y, et al. Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice - daily prograf to a once - daily tacrolimus formulation: a short - term study on its effects on glucose metabolism. Transplantation proceedings. 2012;44:128-133.
 24. Langone A, Steinberg SM, Gedaly R, et al. Switching STudy of Kidney TRansplant PATients with Tremor to LCP - Tacro (STRATO): an open - label, multicenter, prospective phase 3b study. Clinical transplantation. 2015;29:796-805.