

Xét nghiệm định lượng thuốc chống thải ghép tacrolimus ở Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tacrolimus là thuốc ức chế miễn dịch chống thải ghép ở người bị bệnh ghép tạng.

1. Nhận định kết quả

- không có giá chữa trị bình thường cho xét nghiệm này vì nó tùy vào từng người mắc bệnh, yêu cầu điều trị tại [thuốc](#) cũng như thời gian lấy loại.

2. Một số sai sót cũng như xử trí

- nhiều thuốc trị liệu có khả năng hậu quả tới kết quả xét nghiệm Tacrolimus. Khắc phục: Bác sỹ chữa trị cần nắm rõ một số cảnh báo về các thuốc chữa trị cũng như nồng độ của nó ảnh hưởng thế nào đến kết quả xét nghiệm Tacrolimus trong lúc đánh giá kết quả xét nghiệm.

- một số yếu tố dẫn đến nhiễu cho kết quả xét nghiệm. Kết quả xét nghiệm ít mắc ảnh hưởng khi:

+ Huyết thanh vàng: Bilirubin < 40 mg/dL.

+ Protein toàn phần: <12g/dL + Acid Uric <20 mg/dL

+ Huyết thanh đục: Triglycerid < 800 mg/dl.

+ Hematocrit: <25% hay >55%

- Tacrolimus có tác dụng ức chế tế bào lympho T qua ức chế sự sản sinh [cách trị sùi mào gà](#) interleukin-2. Tacrolimus ức chế miễn dịch mạnh gấp 100 lần so với cyclosporin cùng liều lượng. Đã chứng minh rằng tacrolimus ức chế sự hoạt hóa những tế bào lympho T bằng cách gắn kết với một protein nội bào là FKBP-12. Phức hợp tacrolimus FKBP-12, ion calci, calmodulin và calcineurin được hình thành cũng như ức chế hoạt tính phosphatase của calcineurin cũng như vì vậy có thể ngăn chặn sự khử phosphoryl hóa và chuyển đoạn yếu tố nhân tế bào của tế bào T (NF-AT) được hoạt hóa, một thành phần của nhân tế bào qua sự khởi động quá trình phiên mã để hình thành các lymphokin (ví dụ, interleukin -2, gama interferon). Tacrolimus cũng ức chế quá trình phiên mã một số gen có ký hiệu IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF và TNF- α , tất cả những gen này đều tham gia vào quá trình hoạt hóa ở thời kỳ ban đầu một số tế bào T. Hơn nữa, người ta cũng đã chứng minh rằng tacrolimus có khả năng ức chế sự giải phóng các chất trung gian đã được hình thành trước từ một số dưỡng bào của da, một số bạch cầu ái kiềm và làm giảm dấu hiệu của những thụ thể có ái lực cao đối với IgE (Fc ϵ RI) trên những tế bào Langerhans. Tuy tacrolimus không gây ra độc cho gen cũng như không tương tác trực tiếp với DNA, thuốc có thể dẫn đến tổn hại đến giám sát miễn dịch tại chỗ.

- Tacrolimus được dùng để ngăn ngừa thải tổ chức ghép trong ghép thận, tim, gan khác gen cùng loài. Nên sử dụng phối hợp với corticosteroid.

- Tacrolimus cũng được sử dụng để chữa trị bệnh Crohn có lỗ dò và chữa trị tại chỗ eczema dị ứng.

3. Dược động học

- Hấp thu: Hấp thu không hoàn toàn và rất dao động khi uống trị [bệnh sùi mào gà](#); thức ăn trong vòng 15 phút sau lúc uống thuốc làm giảm hấp thu (27%), đặc biệt sau bữa ăn nhiều mỡ.

+ Sinh khả dụng sau khi uống: Người lớn: 7 - 28%. Trẻ em: 10 - 52%.

+ Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong máu: 0,5 - 4 giờ.

+ sử dụng ngoài: Nồng độ trong huyết tương dao động từ mức không phát hiện được tới dưới 20 nanogam/ml (ở người lớn, đa số dưới 5 nanogam/ml). Nhưng ở trẻ em bôi ở chỗ thuốc mỡ 0,1% một lần duy nhất để điều trị eczema mạn tính, nồng độ thuốc trong huyết thanh tăng cao (24 nanogam/ml). Sinh khả dụng dưới 0,5%.

+ Phân bố: Sau lúc tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố rộng khắp các mô. Thuốc gắn mạnh vào hồng cầu trong máu, điều này đưa ra lời khuyên sự khác nhau của thể tích phân bố lúc đo tại máu toàn phần cũng như huyết tương. Khoảng 99% tacrolimus liên kết với protein trong huyết tương. Tacrolimus liên kết cơ bản với albumin cũng như alpha-1-glycoprotein acid.

+ Chuyển hóa: Tacrolimus chuyển hóa rất mạnh tại gan và đường tiêu hóa qua hệ thống enzym oxidase, trước nhất là hệ thống cytochrom P-450 (CYP3A4) tạo thành 8 chất chuyển hóa (chất chuyển hóa chủ yếu là 31-demethyl tacrolimus, có tác dụng giống tacrolimus in vitro).

+ Thải trừ: Độ thanh thải trung bình sau lúc tiêm truyền tĩnh mạch tacrolimus lần lượt là 0,040, 0,083 và 0,053 lít/giờ/kg đối với người tình nguyện khỏe mạnh, người lớn ghép thận cũng như người lớn ghép gan. Dưới 1% liều sử dụng được thải trừ nguyên vẹn thông qua nước tiểu. Đường thải trừ chủ yếu là vào mật dưới dạng hydroxy hóa.

+ Nửa đời thải trừ từ 21 - 61 giờ trên người tình nguyện khỏe mạnh.

4. Đường dùng

- Thuốc tiêm và thuốc uống: phòng ngừa thải loại tổ chức ghép trong ghép tạng cùng loài khác gen (gan, thận, tim).

5. Kê toa

Thuốc sử dụng để phòng tránh thải dòng cấu tạo ghép trong ghép tạng cùng loài khác gen (gan, thận, tim).

- Ghép gan

Nhà sản xuất thuốc khuyên dùng tacrolimus phối hợp với liệu trình corticoid. Người mắc bệnh được sử dụng phác đồ ức chế miễn dịch gồm corticoid và tacrolimus hay cyclosporin. Tacrolimus và cyclosporin có tác dụng hao hao nhau ở các bệnh nhân sống được 1 năm sau khi ghép.

- Ghép thận

Nhà sản xuất thuốc khuyên dùng tacrolimus phối hợp với liệu trình corticoid. Tacrolimus còn được sử dụng làm cho thuốc dự phòng hàng thứ hai trong trường hợp có sự loại thải hình thái giải phẫu ghép cấp tính hoặc mạn tính lúc ghép thận hoặc do độc tính của cyclosporin. Tỷ lệ sống sót của người bệnh theo phác đồ này lên đến 59 - 86%.

các nghiên cứu đã chứng minh độ an toàn cũng như hiệu quả của tacrolimus như là một thuốc lựa chọn hiệu quả nhất trong việc kéo dài thời gian sống của người bị bệnh ghép thận; liệu trình tacrolimus được kết hợp với corticoid và/hoặc azathioprin.

- Ghép tim

Nhà sản xuất thuốc khuyên dùng tacrolimus phối hợp với phác đồ corticoid cũng như hoặc với azathioprin hoặc với mycophenolat mofetil. Không khuyên rằng sử dụng tacrolimus phối hợp với sirolimus vì tăng tỉ lệ hậu quả lâu liên vết thương, thương tổn thận, đái tháo đường sau ghép tùy insulin.

- Bệnh Crohn

Điều trị bệnh Crohn có lỗ dò. Dùng tacrolimus bằng đường uống có tác dụng cải thiện lỗ dò một cách có hiệu quả tuy nhiên không có tác dụng với người mắc bệnh Crohn có lỗ dò trực tràng. Tuy nhiên bệnh nhân Crohn bạo phát không đáp ứng với liệu pháp corticoid, có khả năng đáp ứng với tacrolimus tiêm tĩnh mạch.

- Eczema dị ứng

Thuốc lựa chọn hàng hai để trị liệu ngắn hạn hay điều trị cách quãng eczema dị ứng thể vừa hay thể nặng tại các người bị bệnh không có nguy cơ tiềm tàng về miễn dịch không đáp ứng với các chữa trị bình thường, hay lúc những cách thức chữa trị này không thích hợp (thuốc mỡ 0,03%: để trị liệu trẻ em từ 2 - 15 tuổi, thuốc mỡ 0,1% để điều trị con nít từ 16 tuổi trở lên cũng như người lớn).

6. Chống chỉ định

- Nhạy cảm với tacrolimus cũng như bất cứ thành phần nào có trong công thức thuốc.

Chống chỉ định sử dụng thuốc tiêm đậm đặc tacrolimus cho người mắc bệnh mẫn cảm với dầu thầu dầu polyoxyl 60 hydrogen hóa (HCO60).

- Phụ nữ đang cho con bú.

- Thận trọng

+ Tacrolimus chỉ phải sử dụng dưới sự giám sát của thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm trong điều trị ức chế miễn dịch cho người ghép bộ phận. Cơ sở phải có phương tiện xét nghiệm chữa trị giải thích. Người bệnh cần được thông báo về sự cần thiết cần làm cho những xét nghiệm thường quy (như urê huyết, creatinin huyết thanh, bilirubin, enzym gan) để đánh giá khả năng thận, gan.

+ Tacrolimus ức chế miễn dịch phải dễ gây ra nhiễm khuẩn và có khả năng tiến triển lymphoma và một số u khác. Do vậy, phải cẩn thận khi phối hợp một số thuốc dẫn tới ức chế miễn dịch.

+ Tacrolimus làm tăng khả năng nhiễm khuẩn điều kiện, bao gồm cả tái hoạt hóa nhiễm tạp khuẩn tiềm tàng, như dẫn tới bệnh thận do virus BK. Nên giám sát người bị bệnh để tìm ra những dấu hiệu của bệnh thận do virus BK (BKVN), gồm có suy giảm khả năng thận lúc điều trị bằng tacrolimus; một số nhà lâm sàng khuyên rằng cần làm thử nghiệm sàng lọc sao chép polyoma virus. Điều tối cần thiết là nên can thiệp sớm; giảm phác đồ ức chế miễn dịch. Hơn nữa phải nghiên cứu thêm phác đồ kháng virus như cidofovir, leflunomid, immunoglobulin tĩnh mạch, kháng sinh fluoroquinolon.

+ Tacrolimus có thể gây ra độc cho thận, đặc biệt khi sử dụng liều cao. Phải giám sát creatinin huyết thanh đều đặn tại người sử dụng tacrolimus.

Trong thời gian ngay sau ghép gan, nhiễm độc thận thường rõ hơn, có đặc điểm tăng creatinin huyết thanh cũng như giảm lưu lượng nước tiểu. Đối với người có urê huyết và nồng độ creatinin huyết cao dai dẳng không đáp ứng với điều chỉnh liều tacrolimus thì chuyển sang liệu pháp ức chế miễn dịch khác (như cyclosporin và corticoid).

+ nên rất thận trọng lúc dùng phối hợp tacrolimus với những thuốc độc cho thận như aminoglycosid, amphotericin B, cisplatin. Để tránh nhiễm độc thận nặng, không nên sử dụng tacrolimus cùng với cyclosporin. Nếu đang dùng cyclosporin hay tacrolimus mà ngừng lại, nên ít nhất 24 giờ sau mới sử dụng thuốc kia. Ở người ghép tim khác gen cùng loài, cũng không cần phối hợp tacrolimus với sirolimus vì tăng khả năng độc.

+ Tránh để thuốc mỡ tacrolimus tiếp xúc với mắt và niêm mạc. Nếu thuốc dính vào mắt cũng như niêm mạc, phải lau cũng như rửa sạch với nước.

Không sử dụng thuốc mỡ tacrolimus trên các bệnh nhân mà hàng rào bảo vệ da đã bị tổn thương: hội chứng Netherton, bệnh vẩy nến tróc vẩy, ban đỏ toàn thân hoặc bệnh hình thái giải phẫu ghép - người nhận. Trong các bệnh này, một số thương tổn ở da làm cho tăng sự hấp thu tacrolimus vào cơ thể. Không cho uống tacrolimus để trị liệu bệnh về da.

- giai đoạn mang thai

Tacrolimus có khả năng đi vào nhau thai cũng như đạt nồng độ trong nhau thai cao gấp 4 lần nồng độ trong huyết tương. Đã có báo cáo về kali huyết cao cũng như suy thận ở trẻ sơ sinh. Thầy thuốc nên cân nhắc khi chỉ định thuốc.

- giai đoạn cho con bú

Tacrolimus có thể vào sữa mẹ. Chống kê toa cho con bú khi sử dụng tacrolimus.

7. Các thuốc có thể làm cho tăng nồng độ tacrolimus trong máu

- Nhôm hydroxyd - magesi hydroxyd; bromocriptin; cloramphenicol; cimetidin; Cisaprid; clarithromycin; lotrimazol; itraconazol; cyclosporin; danazol; erythromycin; ethinyl oestradiol; fluconazol; ketoconazol; lanzoprazol; methylprednisolon; metoclopramid; nefazodon; nicardipin; nifedipin; omeprazol; troleandomycin; verapamil; voriconazol; những chất ức chế enzym protease của HIV.

8. Một số thuốc có khả năng làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu

- Carbamazepin; caspofungin; phenobarbital; phenytoin; rifabutin; rifampin; sirolimus; cây Nữ lang (cỏ St. John's: Hypericum perforatum).

- nên dùng tacrolimus một cách thận trọng trên các bệnh nhân có dùng những thuốc kháng retrovirus có thể chuyển hóa bởi enzym CYP3A (ví dụ nelfinavir, ritonavir).

- một số thuốc được chuyển hóa bởi các enzym tiêu thể của gan: dùng đồng thời tacrolimus với phenytoin có thể làm cho tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương.

- các thuốc ức chế miễn dịch: khá thận trọng khi sử dụng liệu trình ức chế miễn dịch kết hợp. Nhà sản xuất khuyến cáo không thể nào kết hợp dùng tacrolimus và sirolimus.

- một số thuốc độc với thận (như kháng sinh aminoglycosid, amphotericin B, cisplatin, ganciclovir, cyclosporin): Do khả năng cộng lực làm cho suy yếu khả năng thận, cần thận trọng lúc phối hợp.

- những thuốc lợi tiểu giữ kali: có thể làm tăng kali huyết nghiêm trọng, do đó cần phải tránh phối hợp.

- một số vắc xin: cần lưu ý đến chức năng hệ thống miễn dịch của cơ thể người bệnh sử dụng tacrolimus giảm đáp ứng với tiêm chủng vắc xin. Nhà sản xuất khuyến rằng phải tránh tiêm chủng một số vắc xin sống như vắc xin sởi, quai mắt, rubella, vắc xin polio uống, BCG, sốt vàng, thương hàn TY 21a.

- Ibuprofen khi phối hợp với tacrolimus đã gây ra suy thận tại 2 người ghép gan.

- Metronidazol có khả năng tăng gấp 2 lần nồng độ trong máu của cyclosporin và tacrolimus cần làm cho tăng nồng độ creatinin huyết trong cả 2 trường hợp.

nếu bạn có bất cứ câu hỏi thắc mắc nào về kết quả xét nghiệm định lượng Tacrolimus hãy gọi điện thoại theo số: 024.3821.2644 - gặp TS. BS Nguyễn Thị Tuấn, phụ trách Khoa Miễn dịch, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (trong giờ hành chính).

TS.BS Nguyễn Thị Tuấn

Khoa Miễn dịch, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108