



Review Article

Population Pharmacokinetic Analyses of Isoniazid in Tuberculosis Treatment: A Systematic Review

Le Anh Tuan^{1,*}, Bui Son Nhat¹, Nguyen Hoang Long¹,
Nguyen Thi Hanh Ngan¹, Nguyen Thi Lien Huong², Le Thi Luyen¹

¹VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

²Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

Received 26 October 2020

Revised 17 December 2020; Accepted 25 January 2021

Abstract: This systematic review provides knowledge concerning population pharmacokinetics of isoniazid (INH) and identifies factors influencing INH pharmacokinetic variability. Pubmed and Embase databases were systematically searched from inception to July, 2017. The review includes 10 relevant articles from reference lists and all population pharmacokinetic studies of INH written in English, conducted in human (either healthy subjects or pulmonary tuberculosis patients). Most of the ten reviewed articles suggested a two-compartment model with first-order kinetics for INH with a transit-compartment model for absorption. The frequently reported significant predictor for INH clearance was of NAT2 acetylator types (slow/intermediate/fast), while weight was a significant covariate for INH volume of distribution (both central and peripheral). In children, enzyme maturation had a profound effect on INH clearance.

Keywords: Population pharmacokinetics, isoniazid.

* Corresponding author.

E-mail address: anh tuan048@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4278>

Tổng quan hệ thống các nghiên cứu về dược động học quần thể của isoniazid trong điều trị bệnh lao phổi

Lê Anh Tuấn^{1,*}, Bùi Sơn Nhật¹, Nguyễn Hoàng Long¹,
Nguyễn Thị Hạnh Ngân¹, Nguyễn Thị Liên Hương², Lê Thị Luyên¹

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

²Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 26 tháng 10 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 17 tháng 12 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 25 tháng 01 năm 2021

Tóm tắt: Nhóm nghiên cứu tiến hành tổng quan hệ thống các bài báo liên quan tới dược động học quần thể của isoniazid (INH) nhằm xác định đặc điểm cũng như các yếu tố ảnh hưởng tới sự biến thiên trong dược động học quần thể của INH. Một quy trình tiến hành tìm kiếm hệ thống các bài báo được thực hiện trên cơ sở dữ liệu Pubmed và Embase, bao gồm các bài báo liên quan có tên trong danh mục tham khảo. Tất cả các bài báo nghiên cứu về mô hình dược động học quần thể của INH, viết bằng tiếng Anh, tiến hành trên người (người tình nguyện khỏe mạnh hoặc bệnh nhân lao phổi) đều được thu nhận. Có 10 bài báo được tổng hợp; phần lớn các bài báo đưa ra kết quả mô hình dược động học quần thể hai ngăn với đặc điểm hấp thu và thải trừ tuân theo động học bậc một. Yếu tố dự đoán ảnh hưởng tới độ thanh thải INH rõ rệt nhất là kiểu hình gene NAT2, cùng với cân nặng (ảnh hưởng tới thể tích phân bố của cả ngăn trung tâm và ngoại vi). Với đối tượng trẻ em, hệ enzym có ảnh hưởng đáng kể tới độ thanh thải INH. Kết quả cho thấy, một số yếu tố có ảnh hưởng đáng kể như kiểu hình NAT2 cần được lưu ý trong thực hành lâm sàng.

Từ khóa: Dược động học quần thể, isoniazid.

1. Mở đầu

Bệnh lao là một vấn đề sức khỏe toàn cầu – cụ thể hơn, lao được coi là một trong mười nguyên nhân gây tử vong hàng đầu thế giới [1]. Với nguy cơ như vậy, Liên Hợp quốc đã đặt ra các Mục tiêu phát triển bền vững cho tới 2030, trong đó quyết tâm loại bỏ bệnh lao vào năm 2030 [2]. Nhiều nghiên cứu đa ngành đã được thực hiện, trong đó việc tối ưu hóa các phác đồ điều trị hiện tại là trọng tâm [1].

Trong một thời gian dài, isoniazid (INH) là một thành phần quan trọng trong phác đồ điều trị

lao hàng một do hoạt tính diệt khuẩn cao [1]. Cơ chế hoạt động của INH là ngăn chặn sự hình thành acid mycolic chuỗi dài, một phần thiết yếu của vách tế bào vi khuẩn lao [3]. Từ đó, INH có thể loại bỏ sự phát triển nhanh chóng của vi khuẩn lao trong vòng 48 giờ điều trị đầu [4,5]. INH được sử dụng phối hợp với các thuốc chống lao hàng một khác như rifampicin, pyrazinamid và ethambutol để ngăn cản sự kháng thuốc [6].

Tuy nhiên, hiệu quả của INH còn tùy thuộc vào bối cảnh và đặc điểm quần thể. Các nghiên cứu đã cho thấy đa hình gen N-acetyltransferase 2, tuổi tác, tình trạng dinh dưỡng, tình trạng

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: anhluan048@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4278>

nhễm HIV và điều trị HIV có ảnh hưởng tới đặc điểm dược động học của INH, từ đó ảnh hưởng tới kết quả điều trị [7-10]. Vì vậy, việc nhận biết và đánh giá các yếu tố ảnh hưởng tới các thông số dược động học của INH là hết sức quan trọng trong cá thể hóa điều trị.

Dược động học quần thể là một phương pháp đang được áp dụng ngày càng rộng rãi, với mục đích phân tích các đặc điểm dược động học của thuốc, đặc biệt là trong các nhóm quần thể khác nhau trong nghiên cứu lâm sàng [11,12] nhằm tối ưu hóa chế độ điều trị bằng thuốc với mỗi cá thể bệnh nhân. Đối với INH, cho tới nay chúng tôi chưa ghi nhận tài liệu nào tiến hành tổng quan hệ thống các đặc điểm dược động học quần thể.

Vì vậy, mục đích của bài tổng quan này là tổng hợp một cách hệ thống các thông tin liên quan tới đặc điểm, thông số dược động học của INH và các yếu tố ảnh hưởng tới chúng, giải thích cho sự khác biệt giữa các nhóm quần thể.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

i) Tiêu chuẩn lựa chọn

Nhóm nghiên cứu lựa chọn các bài báo được xuất bản trên các tạp chí khoa học được bình duyệt (peer-review), được viết bằng tiếng Anh và có nội dung nghiên cứu về dược động học quần thể của isoniazid (INH) trên người (người tình nguyện khỏe mạnh hoặc bệnh nhân lao phổi).

ii) Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm:

1) bài tổng quan, tổng quan hệ thống hoặc phân tích meta; 2) tóm tắt, bình luận, thư gửi tòa soạn, tóm tắt tham luận hội nghị, v.v.; 3) Bài trình bày phương pháp; 4) Nghiên cứu *in vitro* hay nghiên cứu trên động vật.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Chiến lược tìm kiếm

Nhóm nghiên cứu tiến hành kiểm trên 02 cơ sở dữ liệu Pubmed và Embase để tìm kiếm các bài báo được xuất bản cho tới tháng 12 năm 2019. Các cụm từ khóa tìm kiếm được liệt kê

trong Bảng 1. Các bài báo tổng quan và danh sách tài liệu tham khảo được sử dụng để tìm kiếm thêm bài báo thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn.

Bảng 1. Danh sách từ khóa

Từ chủ đề	Từ khóa
Pharmacokinetics	“Pharmacokinetics”, “Pharmacokinetic”, “Kinetics, Drug”, “Drug Kinetics”, “PK”, “PKs”, “Kinetic”, “Kinetics”
Isoniazid	"Isoniazid", "Isonicotinic Acid Hydrazide", "hydrazide, isonicotinic acid", "Phthivazide", "Phthivazid", "Tubazide", "Isonex"
Population	“Population”

2.2.2. Lựa chọn bài báo

Dữ liệu về kết quả tìm kiếm được nhập thông qua phần mềm Endnote X7. Sau khi loại bỏ các bài báo bị trùng, hai nghiên cứu viên trong nhóm rà soát các tiêu đề và tóm tắt một cách độc lập. Sau đó, nhóm nghiên cứu tiến hành đọc toàn văn các bài báo được chọn và đánh giá từng bài, lần này do hai nghiên cứu viên khác tiến hành song song độc lập. Trong quá trình nghiên cứu, bất kỳ sự bất đồng nào đều được thảo luận lại hoặc hỏi ý kiến nghiên cứu viên cấp cao hơn.

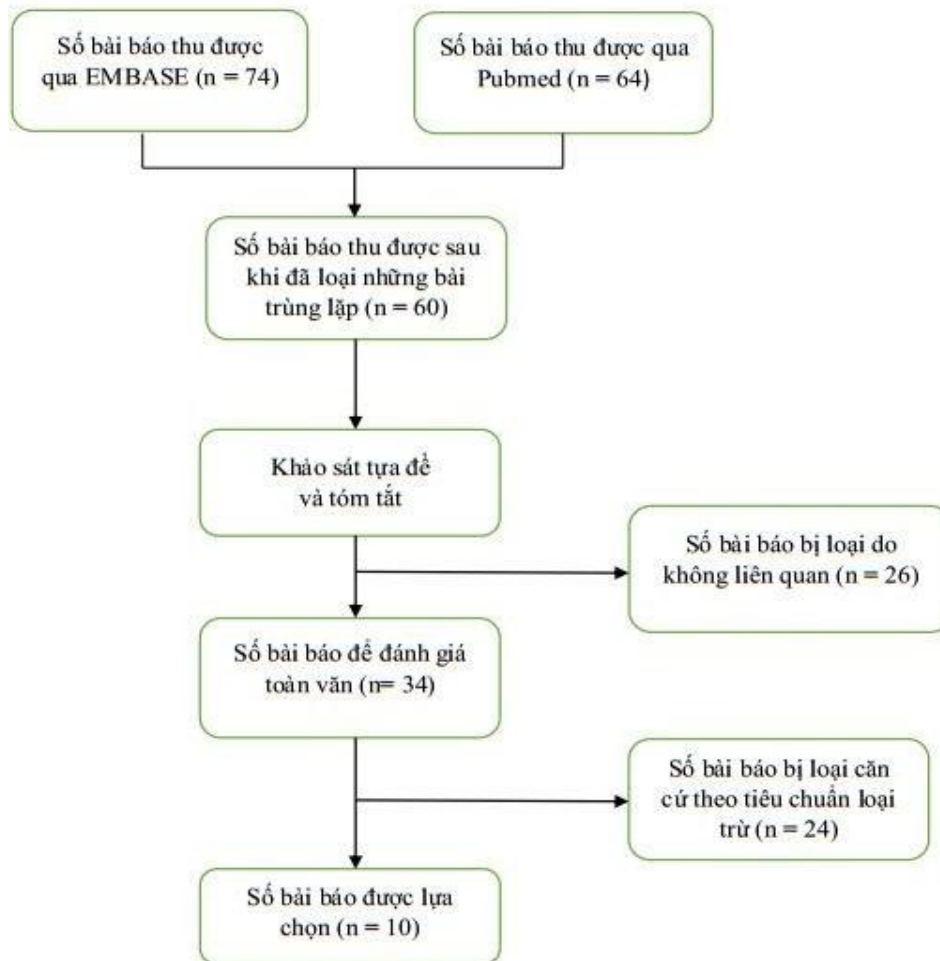
2.2.3. Trích xuất dữ liệu, tổng hợp và phân tích

Hai nghiên cứu viên tiến hành trích xuất các thông tin liên quan từ các nghiên cứu như: thông tin hành chính, thiết kế nghiên cứu, đặc điểm quần thể nghiên cứu, mục đích nghiên cứu, cỡ mẫu, đặc điểm mô hình và kết quả nghiên cứu một cách độc lập. Sau đó, hai kết quả sẽ được so sánh. Bất kỳ sự bất đồng nào đều được thảo luận lại hoặc hỏi ý kiến nghiên cứu viên cấp cao hơn.

3. Kết quả

3.1. Quy trình lựa chọn và loại trừ các nghiên cứu

10 bài báo đã được lựa chọn (quy trình thực hiện được tóm tắt trong Hình 1) và lựa chọn được 10 bài báo. Tất cả các bài báo được xuất bản trong thời gian từ năm 1995 tới năm 2019.



Hình 1. Biểu đồ quy trình chọn lựa bài báo tổng quan.

3.2. Đặc điểm bệnh nhân trong các nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu đa dạng, trên cả người tình nguyện khỏe mạnh, người lớn và trẻ em, có 03 nghiên cứu được tiến hành trên đối tượng bệnh nhân lao phổi (người lớn) và 03 nghiên cứu được thực hiện trên đối tượng là trẻ em. Cỡ mẫu của các nghiên cứu nằm trong khoảng 18 tới 235. Có sự khác biệt lớn về tỷ lệ kiểu hình NAT2 (nhẹ/chậm/trung gian) giữa các nhóm quần thể dân tộc khác nhau.

Các nghiên cứu chủ yếu được tiến hành phân tích bằng phần mềm NONMEM là một phần

mềm chuyên dụng cho phân tích dược động học quần thể theo phương pháp ảnh hưởng hỗn hợp phi tuyến (*non-linear mixed-effect model*) [13-16, 20-22]. Bên cạnh đó, nghiên cứu của Lalande và cộng sự [17] sử dụng Monolix là một phần mềm mới so với NONMEM (bản Monolix 4.3.2 được sử dụng trong nghiên cứu ra mắt năm 2014); nghiên cứu của Magis-Escurra [18] sử dụng Winnonlin là một phần mềm của hãng Certara. Đây đều là các phần mềm được sử dụng rộng rãi trong cộng đồng phân tích dược động học – dược lực học. Nghiên cứu của Peloquin [19] được tiến hành vào năm 1997, vì vậy sử dụng phần mềm NPEM2 là một phần mềm cũ.

Bảng 2. Thông tin chung về các nghiên cứu được chọn

Tác giả, năm	Quần thể nghiên cứu	Số bệnh nhân (số mẫu lấy)	Tỉ lệ giới tính (Nam/nữ/khác)	Tuổi	Kiểu hình (chậm/trung gian/nhanh)	
Denti, P et al, 2015	Tanzania trên 15 tuổi, mắc lao mới	100 (574)	58/42	35 (29,40)*	48/48/2 (2 không rõ)	[13]
Guiastre-nnec, B et al, 2017	Trẻ em Ấn Độ mắc lao đơn độc hoặc đồng mắc HIV	161 (805)	91/70	8 (6 – 11)	109/0/52	[14]
Kinzig-Schippers, M. et al, 2005	Người tình nguyện Caucasia khỏe mạnh	18	13/5	30±6	13/2/3	[15]
Kiser,J.J. et al, 2012	Trẻ sơ sinh Nam Phi (gồm 2 nhóm: mắc hoặc không mắc HIV)	151 (368)	71/80	3 – 24 tháng tuổi	48/67/36	[16]
Lalande,L. et al, 2015	Nhóm 1: người tình nguyện khỏe mạnh [33] Nhóm 2: bệnh nhân mắc lao phổi [34] Nhóm 3: người tình nguyện khỏe mạnh [35]	89	43/40/6	36.7 ± 8.5	39/0/38 (12 không rõ)	[17]
Magis-Escurra, C. et al, 2014	Bệnh nhân lao từ 18 tuổi trở lên	41	32/9	42		[18]
Peloquin, C. A. et al, 1997	Người tình nguyện khỏe mạnh 19-45 tuổi	24	24/0	27.5 ± 7.1	16/0/8	[19]
Seng, K. Y. et al, 2015	Người tình nguyện châu Á khỏe mạnh	33 (298)	23/10	33 (22-56)	11/15/7	[20]
Wilkins, J. J. et al, 2011	Bệnh nhân lao phổi Nam Phi trên 18 tuổi (loại trừ phụ nữ có thai)	235 (2352)	133/102	36 (20–60)		[21]
Zvada, S. P. et al, 2014	Trẻ em Nam Phi mắc lao	76 (629)	40/36	2.17 (0.417, 10.7)*	28/28/16 (4 không có dữ liệu)	[22]
Tuổi được trình bày dưới dạng trung vị (khoảng tứ phân vị) *: Trung vị (Bách phân vị 2.5, bách phân vị 97.5)						

Bảng 3. Chế độ liều, loại mẫu và thời điểm lấy mẫu

Tác giả, năm	Chế độ liều INH	Loại mẫu	Thời điểm lấy mẫu
Denti,P et al, 2015	Bệnh nhân nặng dưới 50 kg: 225 mg/ngày Bệnh nhân nặng trên 50 kg: 300 mg/ngày	Huyết tương	2 thời điểm: sau 1 tuần và sau 2 tháng tính từ khi bắt đầu dùng thuốc chống lao 3 mẫu/thời điểm lấy mẫu: 2, 4 và 6 giờ sau khi uống thuốc
Guiastrennec, B et al, 2017	3 lần/tuần: 75 mg (6-10 kg); 150 mg (11-17 kg); 225 mg (18-25 kg); 300 mg (26-30 kg)	Huyết tương	Lấy mẫu vào thời điểm uống liều thứ 6: trước khi uống thuốc và 2, 4, 6, 8 giờ sau uống thuốc

Kinzig-Schippers, M. Et al, 2005	200 mg truyền tĩnh mạch trong 20 phút; uống 1 liều 100 mg và uống 1 liều 300 mg (với 60 mg vitamin B6): dùng lần lượt, theo thứ tự ngẫu nhiên	Huyết tương	Lấy nhiều mẫu cho tới thời điểm 24h sau khi uống thuốc
Kiser, J.J. et al, 2012	Uống 10 – 20 mg/kg một lần/ngày hoặc dùng placebo	Huyết tương	Nhóm 1: lấy mẫu vào thời điểm bắt đầu uống thuốc và tuần thứ 84 Nhóm 2: lấy mẫu vào thời điểm tuần 12 và tuần 84 Thời gian lấy mẫu: vào 1 và 3 giờ (hoặc 2 và 4 giờ) sau khi uống thuốc
Lalande, L. et al, 2015	Nhóm 1: uống 300 mg/ngày trong 5 ngày Nhóm 2: uống 300 mg/ngày Nhóm 3: một liều uống 250 mg duy nhất	Huyết tương và dịch lỏng biểu mô (ELF)	Nhóm 1: lấy mẫu huyết tương trước liều thứ nhất và 1 giờ sau liều cuối cùng. Mẫu ELF được thu vào lúc 4 giờ sau liều cuối cùng. Nhóm 2: huyết tương và dịch ELF lấy 2 giờ sau uống thuốc Nhóm 3: huyết tương thu trước khi uống và 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ và 24 giờ sau khi uống thuốc
Magis-Escurra, C. et al, 2014	Uống với liều 5 mg/kg (tối đa 300 mg/lần/ngày)	Huyết tương	Thời điểm lấy mẫu: ≥ 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị Thời gian lấy mẫu: 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12 và 24 giờ sau khi uống thuốc
Peloquin, C. A. et al, 1997	Uống liều 250 mg	Huyết tương	Trước khi uống và 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 18; 24; 30 và 36 h sau khi uống thuốc
Seng, K. Y. et al, 2015	- Uống 1 liều 600 mg efavirenz; nghỉ uống trong 14 ngày - Phân nhóm ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1: uống viên rifampicin (600 mg) hoặc rifampicin (600 mg)/isoniazid (300 mg) hàng ngày trong 14 ngày - Uống thêm 1 viên efavirenz 600 mg khi đổi vào ngày cuối cùng uống thuốc chống lao - Nghỉ uống thuốc, sau đó đổi nhóm (có uống efavirenz vào ngày cuối)	Huyết tương	0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18 và 24 giờ sau liều INH cuối cùng
Wilkins, J. J. et al, 2011	Nhóm 1 (91 bệnh nhân): uống 100 – 400 mg/ngày, 5 ngày/tuần Nhóm 2 (144 bệnh nhân): 200 – 450 mg/ngày, 7 ngày/tuần	Huyết tương	Nhóm 1: 2 thời điểm, 3 mẫu/thời điểm (lấy ngẫu nhiên vào lúc 0 – 12 giờ sau khi uống thuốc) Nhóm 2: trước khi uống và vào lúc 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6 và 8 h sau khi uống thuốc
Zvada, S. P. et al, 2014	Nhóm 1 (56 bệnh nhân): 5 mg/kg Nhóm 2 (20 bệnh nhân): 5 mg/kg; tăng lên 10 mg/kg vào đợt lấy mẫu lần thứ hai	Huyết tương	Nhóm 1: 2 thời điểm (1 và 4 tháng từ khi bắt đầu điều trị); 5 mẫu/thời điểm (0,75; 1,5; 3; 4 và 6 h sau khi uống thuốc) Nhóm 2: bắt đầu lấy mẫu ≥ 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Lấy mẫu trước khi uống thuốc và sau uống thuốc 0,5; 1,5; 3 và 5 h. Lặp lại 1 tuần sau đó.

Bảng 4. Tóm tắt đặc điểm mô hình dược động học quần thể của các nghiên cứu

Đặc điểm mô hình dược động học quần thể		Trích dẫn	Số lượng bài báo	
Số ngăn				
Một		[16,19]	2	
Hai		[13-15, 20-22]	6	
Ba		[17]	1	
Không ngăn		[15,18]	2	
Đặc điểm hấp thu				
Bậc một		[13-16,17,19-21]	8	
Có ngăn chuyển tiếp		[13,14,21]	3	
Yếu tố ảnh hưởng				
Kiểu hình NAT2	CL	[13-16,20-21]	7	
	Ke	[17]	1	
	F	[22]	1	
Cân nặng	Vc	[14,15]	2	
	Vp	[14,15]	2	
	V	[16]	1	
	Q	[14]	1	
	Cl	[15,16]	2	
Hệ chuyển hóa enzyme		Cl/F	[16,22]	2
Thay đổi sinh khả dụng		Cl/F	[16]	1
Giới tính		V/F	[21]	1
Tình trạng mắc HIV		Cl/F	[21]	1
Vc: thể tích ngăn trung tâm (L); Vp: thể tích ngăn ngoại vi (L); Q: lượng chuyển tiếp giữa các ngăn (L/h); Cl/F: độ thải trừ biểu kiến.				

Bảng 5. Các thông số và phương trình kết quả

Tác giả, năm	Đại lượng	Phương trình kết quả	Trích dẫn
Mô hình 1 ngăn			
Peloquin, C. A. et al, 1997	$ka=2.57 \pm 1.59$; $V=0.95 \pm 0.16$; $Cl=26.63 \pm 17.88$ $ke=0.35 \pm 0.18$; $t_{1/2}=2.45 \pm 0.98$		[19]
Kiser, J.J. et al, 2012	Lần lượt đối với nhóm chuyển hóa chậm, trung gian và nhanh: $Cl/F=3,9 \pm 3,6$; $4,7 \pm 2,8$; $6,1 \pm 3,1$ $V/F=13,6 \pm 8,8$; $9,8 \pm 4,0$; $9,6 \pm 4,2$ $AUC_{0-24}=74,7 \pm 49$; $36 \pm 15,5$; $34 \pm 16,3$ $C_{max}=10,2 \pm 5,3$; $8,7 \pm 3,1$; $9,7 \pm 3,7$ $T_{max}=1,67 \pm 0,11$; $1,54 \pm 0,08$; $1,54 \pm 0,1$ $T_{1/2}=3,14 \pm 0,99$; $1,5 \pm 0,26$; $1,2 \pm 0,2$	$(Cl/F)_i = (Cl/F) \times (WT_i/WT)^{0.75}$ $(Vc/F)_i = (Vc/F) \times (WT_i/WT)^{1.00}$ $Cl/F, Vc/F$ là giá trị tương ứng với cá thể nặng 70 kg. $f_{EM} = (MAT^{H_{GT}}) / [MAT^{H_{GT}} + (AgeCl_{150GT})^{H_{GT}}]$	[16]
Mô hình 2 ngăn			
Denti, P et al, 2015	$Vc = 48.2$ (90%CI: 18.7-56.4); $Vp = 16.5$ (90% CI: 12.4-45.4); $Q = 16.1$ (90% CI: 7.50-61.6)		[13]

	<p>MTT = 0.924; NN = 2.73 Cl (nhóm chuyển hóa nhanh và trung bình) = 26.1 (90% CI: 23.6-29.5) Cl (nhóm chuyển hóa chậm) = 15.5 (90% CI: 14.4-16.7) Giá trị Cl, Vc, Vp, Q là giá trị đặc trưng của cá thể có cân nặng gầy 43 kg (trung vị của quần thể nghiên cứu)</p>		
Guiastrenec, B et al, 2017	<p>Vc = 19.9; Vp = 459; Ka = 2.54 Q = 1.61 MTT = 1.08; NN = 8.53 Cl/F = 4.41</p>	$V_C/F = TV_{VC} \cdot \left(\frac{WT}{17.8}\right) \cdot e^{\theta_{VC}}$ $V_P/F = TV_{VP} \cdot \left(\frac{WT}{17.8}\right)$ $Q/F = TV_Q \cdot \left(\frac{WT}{17.8}\right)^{3/4}$ $CL/F = TV_{CL} \cdot MF \cdot (1 + ACE \cdot ACE_{CL}) \cdot \left(\frac{WT}{17.8}\right)^3$	[14]
Kinzig-Schippers, M. Et al, 2005	<p>Vc = 22.1 (18.0-26.2); Vp = 35.2 (29.6-40.8); Ka = 2.28 (1.87 – 2.69) Cl (fast) = 14.2 (12.4 – 16.0) Cl (slow) = 5.00 (4.65 – 5.35)</p>		[15]
Seng, K. Y. et al, 2015	<p>Vc = 18; Vp = 15.9; Ka = 0.6; Q = 2.9; Cl/F = 65.2 L</p>	$(Cl/F)_i = (Cl/F) \times (WT_i/WT)^{0.75}$ $(Vc/F)_i = (Vc/F) \times (WT_i/WT)^{1.00}$ <p>Cl/F, Vc/F là giá trị tương ứng với cá thể nặng 63 kg.</p>	[20]
Wilkins, J. J. et al, 2011	<p>CLfast/F= 21.6 (RSE: 38.8%); CLslow/F=9.70 (RSE: 3.05%) Vc/F= 57.7 (RSE: 2.81%); Vp/F= 1730 (RSE: 17.4%) Q/F= 3.34 (RSE: 8.52%); ka=1.85 (RSE: 4.01%); tlag= 0.180 (RSE: 7.63%) $\theta_{CL,HIV} = -0.174$ (RSE: 22.2%) $\theta_{Vc,gender,F} = -0.103$ (RSE: 25.7%)</p>	$(CL/F)_i = CL \cdot (WT_i/WT)^{0.75}$ $(Vc/F)_i = Vc \cdot (WT_i/WT)^{1.00}$	[21]
Zvada, S. P. et al, 2014	<p>CL_{12.5} = 8.15±9.00; Vc_{12.5} = 16.2±10.2; MTT=1.04±6.10; NN=8.04±11.9; TM50= 58.2±9.00; Hill=0.122±24.6</p>	$CL_i = CL_{12.5} \cdot (WT_i/12.5)^{0.75}; V_i = V_{12.5} \cdot (WT_i/12.5)^1$ $MF = 1/[1 + (PMA/TM50)^{Hill}]$	[22]
Mô hình 3 ngăn			
Lalande, L. et al, 2015	<p>ka= 2.57; ki= 1.372 ±1.364; ks= 0.800±0.693; k12= 9.584±6.468; k21=9.899±6.869; k23=9.266±7.772; k32=11.276 ±7.820; Vplasma=51.3 ±44.5; VELF=49.9±46.0; VAC=53.7±42.0</p>	$dX_a/dt = -ka \cdot X_a; dX_1/dt = ka \cdot X_a - ke \cdot X_1 - k_{12} \cdot X_1 + k_{21} \cdot X_2; dX_2/dt = k_{12} \cdot X_1 - k_{21} \cdot X_2 - k_{23} \cdot X_2 + k_{32} \cdot X_3; dX_3/dt = k_{23} \cdot X_2 - k_{32} \cdot X_3;$ $ke = k_i + AS \cdot k_s; Y_1 = X_1/V_{plasma}; Y_2 = X_2/V_{ELF}; Y_3 = X_3/V_{AC};$ $SD_{plasma} = 0.0075 + 0.0391X + 0.0017x^2; SD_{ELF} = 0.0175 + 0.1423X + 0.0006x^2; SD_{AC} = 0.0175 + 0.0733x + 0.0006x^2$	[17]
Mô hình không ngăn			

Magis-Escurra, C. et al, 2014	AUC ₀₋₂₄ = 15.2 (6.1-29.8); C _{max} = 3.2 (1.3-5.2); T _{max} = 1.3 (1.0-2.5); CL/F = 19.8(10.1-49.3); Vd/F = 82.1(49.3-187.9); t _{1/2} = 2.9(1.7-4.5)		[18]
<p>V_c: thể tích ngăn trung tâm (L); V_p: thể tích ngăn ngoại vi (L); Q: lượng chuyển tiếp giữa các ngăn (L/h); MTT: thời gian chuyển tiếp trung bình (h); NN: số ngăn chuyển tiếp; f_{EM}: thông số biểu diễn độ “trưởng thành” của hệ enzym đối với trẻ sơ sinh, biểu diễn bởi các mô hình sigmoidal riêng rẽ; f_F: thông số biểu diễn thay đổi tương đối liên quan tới sinh khả dụng; MAT: đại lượng biểu thị mức độ phát triển của hệ enzym chuyển hóa, tính bằng tuổi cộng với thời gian thai kỳ (9,33 tháng); AgeC150: thông số MAT mà tại đó Cl/F bằng mức 50% giá trị Cl/F của người trưởng thành; H (Hill): hệ số Hill – biểu thị tốc độ trưởng thành hệ enzym; Cl_{12.5}, V_{c12.5}: độ thanh thải và thể tích phân bố ngăn trung tâm của một cá thể nặng 12,5 kg; Cl₇₀, V_{c70}: độ thanh thải và thể tích phân bố ngăn trung tâm của một cá thể nặng 70 kg; MF: hệ số đánh giá độ trưởng thành; PMA: tuổi sau kinh chót, được tính bằng tuổi của trẻ cộng thêm 36 tuần (giả thiết trẻ không bị sinh non); TM50: độ tuổi sau kinh mà cá thể đạt sự phát triển hệ enzym bằng 50% mức tối đa (tuần); SS, FS, FF: kiểu hình NAT2 (S=chậm, F=nhanh); θ_{CL,HIV}: thông số biểu diễn ảnh hưởng tuyến tính của tình trạng nhiễm HIV tới đại lượng CL/F; θ_{Vc,gender,F}: thông số biểu diễn ảnh hưởng tuyến tính của biến giới tính tới đại lượng Vc/F. Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc giá trị trung vị (khoảng).</p>			

3.3. Đặc điểm thuốc sử dụng trong các nghiên cứu

Chế độ liều INH của các nghiên cứu được lựa chọn khá đa dạng, bao gồm các chế độ liều một lần hàng ngày; 3 lần/tuần và 5 ngày/tuần – một số nghiên cứu còn sử dụng nhiều chế độ liều khác nhau trong cùng một khoảng thời gian. Đường uống là đường đưa thuốc phổ biến nhất; chỉ có 01 nghiên cứu sử dụng đường truyền tĩnh mạch trong thời gian ngắn (20 phút) [15].

Các mẫu trong nghiên cứu được lấy để xác định dược động học của INH chủ yếu là huyết tương bệnh nhân, trong đó có 01 nghiên cứu được lấy thêm dịch lỏng biểu mô [17].

Việc lấy nhiều mẫu liên tục được thực hiện trong tất cả 03 nghiên cứu trên người lớn khỏe mạnh [15,19,20]. Các nghiên cứu trên bệnh nhân thường có chế độ lấy mẫu thưa hơn, khoảng 5 hoặc 6 mẫu với mỗi bệnh nhân [13,17,22], phù hợp với hướng dẫn của FDA. Các nghiên cứu trên trẻ em, bất kể tình trạng mắc bệnh lao, đều có chế độ lấy mẫu thưa hơn so với người lớn, phù

hợp với đặc điểm của chính đối tượng này [14,16,22].

3.4. Phương pháp phân tích dược động học quần thể

Phần lớn các nghiên cứu đều đưa ra cùng một kết quả cho mô hình dược động học quần thể của isoniazid là mô hình hai ngăn (7 nghiên cứu). Một nghiên cứu duy nhất sử dụng kết quả từ cả mẫu huyết tương và dịch lỏng biểu mô – kết quả đưa ra là mô hình ba ngăn. Tất cả các nghiên cứu lựa chọn đều có quá trình hấp thu và thải trừ tuân theo động học bậc một. Trong số 3 nghiên cứu có đưa quá trình hấp thu theo ngăn chuyển tiếp vào đánh giá, cả 3 đều lựa chọn đây là mô hình tối ưu.

Trong quá trình xây dựng mô hình, nhiều yếu tố ảnh hưởng tới sự biến thiên của các thông số dược động học đã được đưa vào xem xét, tuy nhiên chỉ có một số ít thực sự có ảnh hưởng đáng kể. Kiểu hình gen NAT2 là yếu tố có sức ảnh hưởng lớn nhất (07 nghiên cứu). Kích cỡ cơ thể

(thể hiện qua cân nặng) cũng là một yếu tố giải thích đáng kể cho biến thiên dược động học giữa các cá thể - trong 06 nghiên cứu, yếu tố này đã được đưa vào phương trình của mô hình cơ bản để giải thích cho biến thiên của giá trị thể tích phân bố và độ thanh thải quần thể. Bên cạnh đó, yếu tố giới tính (01 nghiên cứu) và tình trạng nhiễm HIV (01 nghiên cứu) cũng cho thấy ảnh hưởng tới sự biến thiên giữa các cá thể.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm nghiên cứu và đặc điểm sử dụng INH

Isoniazid là một trong những thuốc được sử dụng rộng rãi như một liệu pháp đầu tay trong điều trị lao. Một số nghiên cứu dược động học của INH đã được báo cáo. Đây là bài báo tổng quan đầu tiên nhằm tóm tắt kiến thức liên quan đến dược động học quần thể của INH, tập trung vào phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến dược động học của INH.

Có 03 nghiên cứu có đối tượng là bệnh nhân người lớn, 03 nghiên cứu có đối tượng là người khỏe mạnh, kết quả này cho thấy phần nào mối quan tâm của các nhà nghiên cứu về đặc điểm dược động học của thuốc chống lao trên hai đối tượng này là khá tương đồng. Bên cạnh đó, đối tượng trẻ em cũng được quan tâm (03 nghiên cứu) (bao gồm 02 bài báo về trẻ em mắc bệnh lao và 01 bài về trẻ không mắc bệnh được sinh ra bởi mẹ nhiễm HIV [16]). Nghiên cứu của Lalande và cộng sự được tiến hành với dữ liệu hồi cứu từ cả hai nhóm là bệnh nhân và người khỏe mạnh; tuy nhiên trong nghiên cứu này, số bệnh nhân chỉ là 6 trên tổng số mẫu là 89, do đó nhóm tác giả nhận định kết quả của nghiên cứu sẽ chịu ảnh hưởng nhiều từ nhóm người khỏe mạnh [17]. Nghiên cứu trên người khỏe mạnh luôn là bước đầu tiên nhằm khám phá các đặc điểm dược động học của một thuốc, kết quả từ những nghiên cứu đó cho phép ước tính các thông số dược động học của thuốc một cách đáng tin cậy, nhằm phục vụ cho các nghiên cứu tiếp theo trên bệnh nhân. Tuy nhiên, chúng tôi cũng nhận thấy rằng trong tổng

số 10 bài báo, không bài báo nào đề cập tới tỉ lệ số người bị lao mới và số người bị lao tái trị; hoặc có lẽ, vấn đề này không được các nhóm nghiên cứu đặt ra từ đầu.

Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu có vai trò quyết định tới chế độ liều cũng như thời điểm lấy mẫu. Việc lấy nhiều mẫu liên tục được thực hiện trong tất cả 03 nghiên cứu trên người lớn khỏe mạnh – với mục đích thu thập tối đa dữ liệu liên quan tới đặc điểm các quá trình dược động học của thuốc [15,19,20]. Đây cũng là chương trình lấy mẫu bắt buộc nếu nhóm nghiên cứu thực hiện tính toán theo mô hình dược động học không ngăn. Các nghiên cứu trên bệnh nhân thường có chế độ lấy mẫu thưa hơn, khoảng 5 hoặc 6 mẫu với mỗi bệnh nhân [13,17,22], phù hợp với hướng dẫn của FDA. Lalande và cộng sự còn tiến hành lấy mẫu dịch lót biểu mô phổi để định lượng nồng độ thuốc phục vụ cho xây dựng mô hình dược động học quần thể - tuy nhiên cần lưu ý về cách lấy loại mẫu này, tuy định lượng được một cách trực tiếp nồng độ thuốc tại đích, thực tế lại khó thực hiện [17]. Các nghiên cứu trên trẻ em, bất kể tình trạng mắc bệnh lao, đều có chế độ lấy mẫu thưa hơn so với người lớn, phù hợp với đặc điểm của chính đối tượng này [14,16,22].

Liều lượng thuốc uống trong các nghiên cứu đều tuân theo hướng dẫn của WHO: 5 mg/kg/ngày (tối đa 300 mg) cho người lớn và 10 mg/kg (tối đa 300 mg) với trẻ em [23,24]. Một nghiên cứu tại Nam Phi trên đối tượng trẻ em mắc hoặc không bị tiếp xúc với HIV trong quá trình mẹ mang thai sử dụng liều 10 – 20 mg/kg vì đây là một phần của một thử nghiệm lâm sàng lớn hơn (IMPAACT P1041) nhằm đánh giá hiệu quả của chế độ liều isoniazid riêng biệt nhằm ngăn nhiễm bệnh lao và mắc lao thể ẩn tại trẻ em Nam Phi có mẹ nhiễm HIV [16], theo phương pháp nghiên cứu của thử nghiệm lâm sàng này, do mức liều tối đa để đảm bảo an toàn là 30 mg/kg, trong khi “trẻ em nhiễm lao thể ẩn được khuyến cáo dùng liều 10 – 20 mg/kg hàng ngày nhằm đạt nồng độ thuốc trong máu phù hợp cho điều trị, kể cả ở đối tượng có kiểu hình gen chuyển hóa thuốc nhanh” [25]. Bên cạnh đó một

nghiên cứu khác trên bệnh nhân là người lớn tại Nam Phi sử dụng mức liều 100 – 400 mg/ngày và 200 – 450 mg/ngày (cao hơn so với mức tối đa là 300 mg/ngày) – tuy nhiên, cần lưu ý rằng phần lớn bệnh nhân được dùng mức liều tối đa trong khoảng hạn định, chỉ có 02 người dùng mức liều 400 mg/ngày và 01 người dùng mức 450 mg/ngày [21].

4.2. Phương pháp xây dựng mô hình và kết quả về các yếu tố ảnh hưởng tới dược động học

Nghiên cứu của Peloquin và cộng sự năm 1997 lựa chọn ngay từ đầu mô hình một ngăn nhằm đánh giá đặc điểm dược động học của isoniazid một cách đơn giản (song song với phân tích không ngăn) [19], tuy nhiên các nghiên cứu khác sau năm 1997, đã thử nghiệm và so sánh nhiều loại mô hình khác nhau và đều đưa tới kết luận chung về mô hình hai ngăn là mô hình hợp lý nhất [13-15, 20-22]. 03 nghiên cứu có đưa mô hình hấp thu thông qua nhiều ngăn chuyển tiếp theo động học bậc một vào kiểm định – tất cả đều giữ đặc điểm này trong mô hình kết quả cuối cùng [13,14,21]. Lalande và cộng sự đưa ra kết quả mô hình ba ngăn, nguyên nhân là do nhóm nghiên cứu sử dụng thêm một loại mẫu khác (bên cạnh huyết tương) là dịch lót biểu mô phổi, vì vậy mô hình kết quả về cơ bản là một mô hình hai ngăn cộng thêm một ngăn nữa đại diện cho dịch [17].

Bên cạnh đó trên quần thể bệnh nhân khỏe mạnh, hai nhóm nghiên cứu của K.Y. Seng (2015) và Kinzig-Schippers (2005) có kết luận giống nhau về mô hình dược động học của isoniazid. Kết quả về độ thanh thải của Seng cao hơn Kinzig-Schippers (65,2 L so với 14,2 L đối với nhóm chuyển hóa nhanh), điều này có thể giải thích do sự khác biệt về nhóm quần thể được đưa vào trong nghiên cứu: Seng và cộng sự báo cáo kết quả của đối tượng người châu Á, vốn có sự chênh lệch về tỉ lệ kiểu hình chuyển hóa isoniazid so với nhóm người Caucasian trong nghiên cứu của Kinzig-Schippers. Đồng thời, sự chênh lệch về kích cỡ cơ thể, thể hiện qua cân nặng trung vị của hai quần thể bệnh nhân (63 kg (Seng) so với 74 kg (Kinzig-Schippers)), cũng

như tỉ lệ mỡ, có thể giải thích cho sự chênh lệch về thể tích phân bố cũng như độ thanh thải của hai nghiên cứu [15,20].

Wilkins và cộng sự là nhóm duy nhất trong số các bài báo chúng tôi tổng hợp phát hiện mối tương quan giữa giới tính và thể tích phân bố (thể tích ngăn trung tâm ở nữ thấp hơn nam – được nhóm nghiên cứu giải thích bởi tỉ lệ phần trăm mỡ ở nữ giới lớn hơn nam giới), cũng như tương quan giữa tình trạng nhiễm HIV với sự giảm độ thanh thải (có liên quan tới suy giảm hoạt động của NAT2 ở bệnh nhân dương tính với HIV) [21].

Và các nghiên cứu ở trẻ em cho thấy các thông số thể tích phân bố và độ thanh thải thấp hơn so với người lớn, do kích thước cơ thể nhỏ hơn. Sự phát triển của hệ enzym là một yếu tố luôn được xem xét đưa vào mô hình để giải thích cho sự khác biệt về đặc điểm dược động học giữa người lớn và trẻ em [16,22].

Sự liên quan của kiểu hình gene NAT2 tới độ thanh thải isoniazid đã được biết từ trước: độ thanh thải isoniazid ở bệnh nhân có kiểu hình chuyển hóa chậm sẽ thấp hơn, dẫn tới lượng thuốc trong cơ thể cao hơn (thể hiện qua giá trị AUC cao hơn). Mối tương quan này đã được chứng tỏ trong 07 bài báo có cân nhắc sự ảnh hưởng của kiểu gen NAT2, trong khi 03 bài còn lại không cân nhắc tới yếu tố này ngay từ đầu với những lí do khác nhau. Những cá thể chuyển hóa chậm, thiếu hụt enzym NAT2, có thể có giá trị độ thanh thải có tính đại diện cao hơn cho độ thanh thải INH không liên quan tới kiểu gen NAT2 [21]. Trong khi đó, những cá thể chuyển hóa nhanh có độ thanh thải cao hơn chủ yếu là vì hoạt động thải trừ thực tế tăng cao, không phải do sinh khả dụng giảm [20]. Bên cạnh kiểu hình NAT2, sự khác biệt giữa đặc điểm dân cư và địa lí cũng có thể giải thích cho sự khác biệt về độ thanh thải.

Một phân tích meta của Pasipanodya và cộng sự cho thấy đa dạng kiểu hình là một yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị lâm sàng, bệnh nhân có kiểu hình chuyển hóa nhanh có nguy cơ thất bại điều trị về mặt vi sinh cũng như có tỉ lệ tái nhiễm lao cao hơn các bệnh nhân chuyển hóa

chậm [26] – điều này phù hợp với đặc tính dược động học/dược lực học của isoniazid là diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ. Kết quả từ mô phỏng của nhóm Wilkins còn gợi ý rằng chế độ liều dựa trên cân nặng chung hiện nay trong hướng dẫn của WHO cho kết quả nồng độ thuốc thấp dưới mức phù hợp điều trị ở nhóm người chuyển hóa nhanh [21]. Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân chuyển hóa chậm lại có nguy cơ tổn thương gan sau một liệu trình điều trị với liều thông thường [15]. Điều này cho thấy việc sàng lọc kiểu gen NAT2 nhằm điều chỉnh chế độ liều phù hợp với từng cá thể, nâng cao hiệu quả điều trị cũng như đảm bảo an toàn. Đối với trẻ em, việc đưa mô hình về sự phát triển hệ enzym chuyển hóa của trẻ em theo tuổi sẽ giúp giải thích rõ hơn sự thay đổi và khác biệt ở các thông số dược động học đối với đối tượng này.

5. Kết luận

Các kết quả về mô hình dược động học của isoniazid nhìn chung đều đưa ra mô hình hai ngăn (có quá trình hấp thu và thải trừ tuân theo động học bậc một, có thể mô phỏng sự hấp thu thông qua ngăn chuyển tiếp). Các yếu tố có liên quan đáng kể tới sự biến thiên của các thông số dược động học bao gồm: kiểu hình gen NAT2, cân nặng (đại diện cho kích cỡ cơ thể), trong đó kiểu hình NAT2 có thể có ảnh hưởng mang tính quyết định tới kết quả điều trị trên lâm sàng.

Tài liệu tham khảo

- [1] World Health Organization, Global Tuberculosis Report 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf> (accessed 18 December 2019).
- [2] United Nations, Transforming our world: The 2030 agenda for sustainable development, New York, USA, 2015.
- [3] K. Takayama, L. Wang, H.L. David, Effect of isoniazid on the in vivo mycolic acid synthesis, cell growth, and viability of Mycobacterium tuberculosis, *Antimicrob Agents Chemother* 2.1 (1972) 29-35. <https://doi.org/10.1128/aac.2.1.29>
- [4] A. Jindani, V.R. Aber, E. A. Edwards, D. A. Mitchison, The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 121(6) (1980) 939-49. <https://doi.org/10.1164/arrd.1980.121.6.939>
- [5] P.R. Donald, The influence of human N-acetyltransferase genotype on the early bactericidal activity of isoniazid. *Clin Infect Dis* 39(10) (2004) 1425-30. <https://doi.org/10.1086/424999>
- [6] D.A. Mitchison, Basic mechanisms of chemotherapy, *Chest* 76(6 Suppl) (1979) 771-81. https://doi.org/10.1378/chest.76.6_supplement.771
- [7] H. McIlleron et al., Determinants of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol pharmacokinetics in a cohort of tuberculosis patients, *Antimicrob Agents Chemother* 50(4) (2006) 1170-7. <https://doi.org/10.1128/aac.50.4.1170-1177.2006>
- [8] S. Chideya et al., Isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide pharmacokinetics and treatment outcomes among a predominantly HIV-infected cohort of adults with tuberculosis from Botswana, *Clin Infect Dis* 48(12) (2009) 1685-94. <https://doi.org/10.1086/599040>
- [9] N. Singh et al., Study of NAT2 gene polymorphisms in an Indian population: association with plasma isoniazid concentration in a cohort of tuberculosis patients. *Mol Diagn Ther* 13(1) (2009) 49-58. <https://doi.org/10.1007/bf03256314>
- [10] N. Buchanan, C. Eyberg, M.D. Davis, Isoniazid pharmacokinetics in kwashiorkor. *S Afr Med J* 56(8) (1979) 299-300.
- [11] U.S. Food and Drug Administration (1999), "Guidance for Industry. Population pharmacokinetics", Retrieved from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM072137.pdf>
- [12] D.R. Mould, R.N. Upton, Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development, *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology* 1(9) (2012) 1-14. <https://doi.org/10.1038/psp.2012.4>
- [13] P. Denti et al, Pharmacokinetics of isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol in newly diagnosed pulmonary TB patients in Tanzania, *PLoS ONE* 10(10) (2015), e0141002. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141002>
- [14] B. Guiastrennec et al., Suboptimal Antituberculosis Drug Concentrations and Outcomes in Small and HIV-Coinfected Children in India: Recommendations for Dose

- Modifications, *Clin Pharmacol Ther* 104(4) (2017), 733-741. <https://doi.org/10.1002/cpt.987>
- [15] M. Kinzig-Schippers et al., Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses?, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49(5) (2005), 1733-1738. <https://doi.org/10.1128/aac.49.5.1733-1738.2005>
- [16] J.J. Kiser et al., Isoniazid pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dosing in South African infants, *Therapeutic Drug Monitoring* 34(4) (2012) 446-451. <https://doi.org/10.1097/ftd.0b013e31825c4bc3>
- [17] L. Lalonde, Population modeling and simulation study of the pharmacokinetics and antituberculosis pharmacodynamics of isoniazid in lungs, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 59(9) (2015) 5181-5189. <https://doi.org/10.1128/aac.00462-15>
- [18] C. Magis-Escurra et al., Population pharmacokinetics and limited sampling strategy for first-line tuberculosis drugs and moxifloxacin, *International Journal of Antimicrobial Agents* 44(3) (2014) 229-234. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.04.019>
- [19] C.A. Peloquin et al., Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 41(12) (1997) 2670-2679. <https://doi.org/10.1128/aac.41.12.2670>
- [20] K.Y. Seng et al., Population pharmacokinetic analysis of isoniazid, acetylisoniazid, and isonicotinic acid in healthy volunteers, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 59(11) (2015) 6791-6799. <https://doi.org/10.1128/aac.01244-15>
- [21] J.J. Wilkins et al., Variability in the population pharmacokinetics of isoniazid in South African tuberculosis patients, *British Journal of Clinical Pharmacology* 72(1) (2011) 51-62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03940.x>
- [22] S.P. Zvada et al., Population pharmacokinetics of rifampicin, pyrazinamide and isoniazid in children with tuberculosis: In silico evaluation of currently recommended doses, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 69(5) (2014) 1339-1349. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt524>
- [23] World Health Organization, Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (No. WHO/HTM/TB/2014.03). World Health Organization, 2014.
- [24] World Health Organization, & Stop TB Initiative (World Health Organization), Treatment of tuberculosis: guidelines. World Health Organization, 2010.
- [25] J.S. Starke, S.M. Tuberculosis in: James D. Cherry, Ralph D. Feigin (Eds.), *Textbook of Pediatric Infectious Diseases.*, Saunders: Philadelphia, 1998 pp. 1196-1238.
- [26] J.G. Pasipanodya, S. Srivastava, T. Gumbo, Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy, *Clinical Infectious Diseases* 55(2) (2012) 169-177. <https://doi.org/10.1093/cid/cis353>