



Original Article

Establishing Population Pharmacokinetic Model for Pyrazinamide in Pulmonary Tuberculosis Patients

Phan Tuan Duc, Bui Son Nhat*, Le Thi Luyen

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

Received 12 May 2021

Revised 19 May 2021; Accepted 20 May 2021

Abstract: In this study, a reasonable population pharmacokinetic model with influencing covariates for pyrazinamide was established based on the data of 129 pulmonary tuberculosis patients in 3 hospitals: Hanoi Lung Hospital, K74 Hospital, and Central Lung Hospital. Blood samples were obtained on the 10-14th day after initiation of treatment. Time-concentration data were incorporated into the software MONOLIX 2019R2 for model building by non-linear mixed effect modeling method. The final population pharmacokinetic model is a one-compartment model, first-order absorption with lag time ($K_a = 3.99 \text{ h}^{-1}$, $T_{lag} = 0.445 \text{ h}$), linear elimination, volume of distribution $V = 27.5 \text{ L}$, and clearance rate $Cl = 2.65 \text{ L/h}$. Janmahasatian's Fat-free mass was found to be influential to the inter-individual variability of volume of distribution and rate of clearance.

Keywords: Population pharmacokinetic, pyrazinamide, pulmonary tuberculosis, fat-free mass.

* Corresponding author.

E-mail address: nhatbs.ump@vnu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4326>

Xây dựng mô hình dược động học quần thể của pyrazinamid trên bệnh nhân lao phổi

Phan Tuấn Đức, Bùi Sơn Nhật*, Lê Thị Luyến

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

Nhận ngày 12 tháng 5 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 19 tháng 5 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 20 tháng 5 năm 2021

Tóm tắt: Mô hình dược động học quần thể của pyrazinamid cùng với đánh giá các yếu tố ảnh hưởng tới các thông số dược động học được xây dựng từ dữ liệu của 129 bệnh nhân lao phổi tại 3 bệnh viện: Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện K74, Bệnh viện Phổi Trung ương. Mẫu máu tĩnh mạch của bệnh nhân được thu thập vào ngày điều trị thứ 10-14 để phân tích nồng độ thuốc trong huyết tương bằng phương pháp LC-MS/MS. Dữ liệu nồng độ - thời gian được xử lý bằng phương pháp mô hình ảnh hưởng hỗn hợp phi tuyến tính (*Non-linear mixed effect modeling*) trên phần mềm MONOLIX 2019R2. Mô hình kết quả thu được là mô hình dược động học 1 ngăn hấp thu bậc 1 có thời gian trễ (hằng số hấp thu $K_a = 3,99 \text{ h}^{-1}$, thời gian trễ $T_{lag} = 0,445 \text{ h}$), thải trừ tuyến tính, thể tích phân bố $27,5 \text{ L}$, và tốc độ thanh thải $2,65 \text{ L/h}$. Cân nặng trừ mỡ (fat - free mass, tính theo công thức của Janmahasatian) có ảnh hưởng tới sự khác biệt giữa các cá thể của hai đại lượng: thể tích phân bố và tốc độ thanh thải.

Từ khóa: Dược động học quần thể, Pyrazinamid, lao phổi, cân nặng trừ mỡ.

1. Mở đầu

Bệnh lao là một bệnh truyền nhiễm đã tồn tại hàng nghìn năm, gây nên các vấn đề về sức khỏe nghiêm trọng. Cụ thể, lao là một trong mười nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới, đến năm 2019 có hơn 1,4 triệu người tử vong vì căn bệnh này [1]. Thực tế, công tác phòng chống và điều trị lao trên quy mô toàn cầu hiện tại vẫn còn nhiều khó khăn như: khoảng cách giữa các quốc gia trong đầu tư chi phí phòng và điều trị, tốc độ nghiên cứu, phát triển các thuốc mới chậm,... trong khi tình trạng kháng kháng sinh đang càng ngày càng trở nên phổ biến, ảnh hưởng tới hiệu quả của các phác đồ hiện tại, vốn được xây dựng từ lâu [2, 3]. Do đó, nhiều nghiên

cứ đa ngành đã được thực hiện và tối ưu hóa các phác đồ hiện tại là trọng tâm [1]. Nghiên cứu dược động học - dược lực học (PK/PD), cụ thể là dược động học quần thể, là phương pháp mới, giúp tối ưu liệu điều trị cũng như cá thể hóa điều trị. Pyrazinamid (PZA) được đưa vào sử dụng trong phác đồ chống lao từ năm 1952, đóng vai trò quan trọng trong việc rút ngắn thời gian điều trị lao mà không tăng độc tính và ít tác dụng phụ [4]. Hiện tại, chưa có nghiên cứu về dược động học quần thể của pyrazinamid trên bệnh nhân lao phổi tại Việt Nam. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu xây dựng mô hình dược động học quần thể của pyrazinamid trên bệnh nhân lao phổi tại 3 bệnh viện: Bệnh viện Phổi Trung ương, Bệnh viện Phổi Hà Nội, và Bệnh viện K74

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: nhatbs.ump@vnu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4326>

Trung ương nhằm xác định các thông số dược động học quần thể và khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến dược động học của PZA.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả dữ liệu về bệnh nhân thu được từ đề tài nghiên cứu khoa học cấp Nhà nước: “Phân tích dược động học - dược lực học để lựa chọn liều điều trị tối ưu cho bệnh nhân lao phổi điều trị thất bại và điều trị tái phát”. Tổng số có 129 bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu (từ tháng 3/2017 đến tháng 3/2018) với tiêu chí lựa chọn: bệnh nhân lao phổi người lớn (trên 16 tuổi) mắc mới hoặc tái trị và điều trị bằng các thuốc chống lao hàng 1. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân bao gồm: phụ nữ có thai và cho con bú; người dưới 16 tuổi; bệnh nhân mắc lao đa kháng thuốc; bệnh nhân suy gan, thận nặng hoặc có nguy cơ tử vong; bệnh nhân nuôi cấy không mọc vi khuẩn; bệnh nhân không tuân thủ điều trị và bệnh nhân dừng điều trị do tác dụng không mong muốn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thu thập thông tin bệnh nhân và dữ liệu dược động học

Bệnh nhân trong nghiên cứu được sử dụng phác đồ điều trị IA và II theo Hướng dẫn của Chương trình Chống lao Quốc gia Việt Nam năm 2016. Bệnh nhân được thu thập các thông tin như: tuổi, cân nặng, chiều cao, giới tính, tình trạng HIV, thói quen uống rượu, hút thuốc, chỉ số AST, ALT và loại thuốc sử dụng khi bắt đầu tham gia nghiên cứu.

Các mẫu máu được thu thập vào ngày 10-14 sau khi bắt đầu điều trị để đảm bảo nồng độ thuốc trong máu ổn định. Sau khi ăn sáng 2 tiếng bệnh nhân được dùng thuốc và bắt đầu lấy mẫu. Mỗi bệnh nhân được lấy 4 mẫu máu và được chia thành 2 dưới nhóm với chế độ lấy mẫu khác nhau: trước khi dùng thuốc và sau khi dùng thuốc 1, 4, 6 giờ; trước khi dùng thuốc và sau khi dùng thuốc 2, 5, 8 giờ; mỗi mẫu 4 ml. Ống nghiệm

chứa mẫu cho vào bình đựng nước đá trước khi ly tâm để bảo quản; trong vòng 45 phút sau khi lấy máu, ly tâm để tách huyết tương, cho vào ống nghiệm có dán nhãn mã huyết tương, có ghi ngày và thời điểm lấy mẫu. Mẫu huyết tương được bọc kín tránh ánh sáng, cho vào bình đá lạnh, vận chuyển về phòng thí nghiệm tại Viện kiểm nghiệm thuốc Trung ương (cơ sở 2), bảo quản -40 °C đến khi phân tích. Mẫu huyết tương được phân tích bằng phương pháp sắc khí lỏng khối phổ (HPLC - MS/MS) theo quy trình được xây dựng và thẩm định tại Trung tâm đánh giá tương đương sinh học - Viện Kiểm nghiệm Thuốc Trung ương [5].

2.2.2. Xây dựng mô hình dược động học quần thể của Pyrazinamid

Dữ liệu nồng độ - thời gian và thông tin của mỗi cá nhân bệnh nhân được chuẩn hóa và đưa vào phần mềm MONOLIX 2019R2 để xây dựng mô hình dược động học quần thể cũng như xác định các yếu tố dự đoán có ảnh hưởng tới các thông số dược động học. Quy trình xây dựng mô hình theo phương pháp mô hình hóa ảnh hưởng hỗn hợp phi tuyến, gồm các bước sau:

Bước 1: xây dựng mô hình cấu trúc

Dữ liệu được đưa vào các mô hình dược động học khác nhau và chọn ra mô hình tối ưu bằng Test Likelihood Ratio. Các mô hình được kiểm tra lần lượt: Số ngăn (1 ngăn hoặc 2 ngăn); Kiểu hấp thu (Hấp thu bậc 1, hấp thu bậc 1 có thời gian trễ (Tlag) hoặc hấp thu có ngăn chuyển tiếp theo mô hình Savic [6]). Giá định quá trình thải trừ tuân theo động học tuyến tính bậc 1 và các thông số dược động học quần thể có phân bố logarit chuẩn.

Bước 2: xây dựng mô hình có sai số thống kê

Sau khi xác định được mô hình cấu trúc, kiểm tra các sai số giả định: sai số mũ, sai số cộng, sai số tỷ lệ, sai số hỗn hợp cộng - tỷ lệ. Mô hình sai số cho kết quả BICc thấp nhất sẽ được lựa chọn. BICc (corrected Bayesian Criteria) là giá trị dẫn xuất từ LL (likelihood) theo công thức: $BICc = -2LL + \dim(\theta_R) \cdot \log(N) + \dim(\theta_F) \cdot \log(n)$. Với LL là thông số chỉ khả năng mà các nồng độ quan sát được mô tả chính xác bởi mô hình được khớp; N: cỡ mẫu; n: số mẫu được động học; θ_R : thông số quần thể từ mô hình

tham số cá thể ngẫu nhiên: θ_i : thông số quần thể từ mô hình sai số cá thể không ngẫu nhiên và tham số sai số. Đồng thời, chúng tôi kiểm tra hiệp phương sai giữa các yếu tố ảnh hưởng ngẫu nhiên (random effect) tương ứng với mỗi thông số được động học và đưa ra thông số tương quan (correlation) giữa các cặp yếu tố ngẫu nhiên nếu quan sát được mối tương quan cải thiện mô hình một cách đáng kể.

Bước 3: xây dựng mô hình có yếu tố dự đoán.

Các yếu tố dự đoán giả định bao gồm, tuổi, giới tính, cân nặng, chiều cao, chỉ số BMI, cân nặng trừ mỡ (FFM), cân nặng lý tưởng, diện tích da, tình trạng HIV, AST, ALT, thói quen sử dụng rượu, thuốc lá, loại viên thuốc sử dụng. Cân nặng trừ mỡ - fat free mass (FFM) được tính theo công thức của Janmahasatian [7]:

$$\text{FFM (nam)} = \frac{9,27 \times 10^3 \times \text{Wt}}{6,68 \times 10^3 + 216 \times \text{BMI}}$$

$$\text{FFM (nữ)} = \frac{9,27 \times 10^3 \times \text{Wt}}{8,78 \times 10^3 + 244 \times \text{BMI}}$$

Trong đó: Wt: cân nặng (kg); BMI: body mass index.

Kiểm tra cộng tuyến giữa các thông số và yếu tố dự đoán, giữa các yếu tố dự đoán với nhau.

Các yếu tố ảnh hưởng được kiểm tra theo thứ tự hai bước: thêm vào lần lượt (forward inclusion) và loại bỏ lần lượt (backward elimination) như sau:

Thêm vào lần lượt (forward inclusion): đưa các yếu tố vào mô hình: đưa lần lượt các yếu tố vào mô hình, yếu tố nào làm giảm -2LL lớn hơn 6,635 (ứng với $p < 0,01$) và nhiều nhất được giữ lại, tiếp tục đưa các yếu tố còn lại vào mô hình như bước trên đến khi nào không còn yếu tố nào làm giảm -2LL lớn hơn 6,635. Sau bước này thu được mô hình được động học quần thể cơ bản.

Loại bỏ lần lượt (backward elimination): Loại các yếu tố ra khỏi mô hình cơ bản: sử dụng Test Likelihood Ratio để kiểm tra khi loại từng yếu tố ra khỏi mô hình. Yếu tố nào làm tăng -2LL trên 10,838 (ứng với $p < 0,001$) được cho là có ý nghĩa và được giữ lại trong mô hình kết quả.

Bước 4: thẩm định mô hình kết quả

Kết quả của mô hình cuối cùng được thẩm định thông qua kiểm tra: biểu đồ khớp cá thể; biểu đồ giữa nồng độ quan sát và nồng độ dự

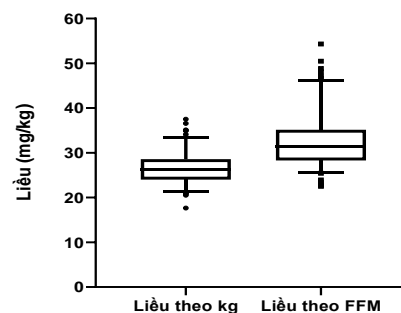
đoán bởi thông số quần thể, giữa nồng độ quan sát và nồng độ dự đoán bởi thông số cá thể; biểu đồ IWRES (sai số dự đoán có trọng số ước tính từ thông số cá thể); và biểu đồ VPC (visual predictive checks).

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Đặc điểm của 129 bệnh nhân nghiên cứu được tóm tắt trong Bảng 1. Nam giới chiếm đa số với 72,09%; độ tuổi trung vị của bệnh nhân là 45. 77 bệnh nhân mắc lao lần đầu (chiếm 59,7%); 01 bệnh nhân mắc kèm HIV. 38 bệnh nhân có thói quen sử dụng rượu và 45 bệnh nhân có tiền sử hút thuốc. Hầu hết các bệnh nhân sử dụng thuốc viên nén Turbezid 3 thành phần: isoniazid 75 mg, rifampicin 150mg và Pyrazinamid 400 mg (109 bệnh nhân, chiếm 84,5%), số bệnh nhân còn lại sử dụng viên đơn thành phần Pyrazinamide 500 mg và viên Turbe (rifampicin 150 mg và isoniazid 100 mg).

Trung vị liều chia theo cân nặng của mẫu nghiên cứu là 26,37 mg/kg, với liều theo cân nặng thấp nhất là 17,65 mg/kg, liều theo cân nặng cao nhất là 37,5 mg/kg. Ngoài ra, chúng tôi khảo sát thêm liều chia theo FFM với trung vị 31,49 mg/kg cân nặng trừ mỡ, liều thấp nhất và cao nhất lần lượt là 22,54 mg/kg và 54,32 mg/kg FFM. Phân bố liều theo cân nặng và cân nặng trừ mỡ được thể hiện ở Hình 1.



Hình 1. Phân bố liều chia theo cân nặng và liều theo cân nặng trừ mỡ.

Bảng 1. Đặc điểm mẫu bệnh nhân nghiên cứu

| Đặc điểm | | Số bệnh nhân (N = 129) |
|--|------------------------------|------------------------|
| Tuổi (trung vị, tứ phân vị) | | 45 (31,75; 57) |
| Giới tính (Nam, %) | | 93 (72,09%) |
| Chiều cao (cm, trung vị, tứ phân vị) | | 163 (158,75; 168) |
| Cân nặng (kg, trung vị, tứ phân vị) | | 50 (45; 50) |
| BMI (kg/m ² , trung vị, tứ phân vị) | | 18,73 (17,14; 20,3) |
| Cân nặng trừ mỡ (kg trung vị, tứ phân vị) | | 41,46 (35,02; 46,29) |
| Nghiện rượu (n, %) | | 38 (29,46%) |
| Hút thuốc (n, %) | | 45 (34,88 %) |
| HIV (n, %) | | 1 (0,78%) |
| AST (trung vị, tứ phân vị) | | 26,5 (21,45; 36,73) |
| ALT (trung vị, tứ phân vị) | | 22,4 (14,5; 31,8) |
| Dạng viên nén | Pyrazinamide đơn hoạt chất | 20 (15,50%) |
| | Viên đa hoạt chất (Turbezid) | 109 (84,50%) |
| Liều lượng (mg/ngày) | 800 | 7 (5,43%) |
| | 1000 | 2 (1,55%) |
| | 1200 | 75 (58,14%) |
| | 1500 | 15 (11,63%) |
| | 1600 | 26 (20,16%) |
| | 2000 | 4 (3,10%) |
| Liều trung vị theo cân nặng (mg/kg, trung vị, max, min) | | 26,37 (17,65; 37,5) |
| Liều trung vị theo cân nặng trừ mỡ (mg/kg, trung vị, max, min) | | 31,49 (22,54; 54,32) |

3.2. Mô hình cấu trúc có sai số thống kê

Mô hình cấu trúc phù hợp với dữ liệu nồng độ - thời gian đã thu thập được là mô hình 1 ngăn, hấp thu bậc 1 có thời gian trễ, thải trừ tuyến tính bậc 1. Trong đó, mô hình 1 ngăn cho thấy độ khớp dữ liệu hơn mô hình 2 ngăn (BICc = 3501,81 so với 3523,69 của mô hình 2 ngăn); hấp thu bậc 1 có thời gian trễ khớp dữ liệu tốt hơn hấp thu bậc 1 không có thời gian trễ và hấp thu thông qua ngăn chuyển tiếp.

Mô hình sai số sau khi khảo sát 5 mô hình khác nhau (sai số mũ, sai số cộng, sai số tỷ lệ, sai số hỗn hợp cộng - tỷ lệ loại 1 và 2) cho thấy mô hình sai số mũ cho khả năng khớp mô hình tốt nhất (BICc = 3443,81) nên được chọn làm mô hình sai số của mô hình được động học quần thể. Kết quả kiểm tra hiệp phương sai cho thấy: cặp yếu tố ngẫu nhiên (*random effect*) của V và Cl làm giảm đáng kể -2LL đến 64,62 đơn vị với hệ số tương quan (*correlation*) corr_V_Cl = 0,689.

Bảng 2. Một số yếu tố dự đoán có ý nghĩa trong cái thiện mô hình

| Yếu tố dự đoán | Thông số | Δ -2LL | p-value |
|-------------------------------------|----------|---------------|-----------------------|
| <i>Mô hình có 01 yếu tố dự đoán</i> | | | |
| FFM | V | -36,81 | 1,1.10 ⁻¹² |
| Chiều cao | V | -27,09 | 2,96.10 ⁻⁸ |
| Cân nặng | V | -23,26 | 3,1.10 ⁻¹² |
| FFM | Cl | 0,72 | 2,16.10 ⁻⁵ |
| Giới tính | Tlag | -7,94 | 0,0524 |
| BMI | Cl | -9,68 | 6,31.10 ⁻⁶ |
| <i>Mô hình có 02 yếu tố dự đoán</i> | | | |
| FFM | Cl | -15,46 | 6,2.10 ⁻⁶ |

3.3. Mô hình có yếu tố dự đoán

FFM dự đoán cho V là yếu tố dự đoán làm giảm -2LL của mô hình nhiều nhất (36,81) do đó được đưa vào mô hình có 01 yếu tố dự đoán. Kết quả độ giảm giá trị -2LL của các yếu tố dự đoán được tóm tắt ở bảng 2 cùng giá trị p tương ứng.

Khảo sát mô hình có 2 yếu tố dự đoán cho thấy: FFM dự đoán cho Cl là yếu tố làm giảm -2LL cao nhất (15,46) vì vậy được chọn làm yếu tố dự đoán thứ hai. Không có mô hình nào có 3

yếu tố dự đoán làm tăng độ khớp của mô hình một cách đáng kể ($\Delta-2LL > 6,635$) vì vậy mô hình yếu tố dự đoán đầy đủ gồm 2 yếu tố là FFM dự đoán cho V, FFM dự đoán cho Cl. Khi đưa các yếu tố ra khỏi mô hình, độ tăng của -2LL đều thỏa mãn điều kiện để giữ các yếu tố lại mô hình cuối cùng (52,99 cho FFM dự đoán V; 15,46 cho FFM dự đoán Cl).

Thông số được động học quần thể của mô hình cấu trúc và mô hình có yếu tố dự đoán được thể hiện ở Bảng 3.

Bảng 3. Kết quả mô hình được động học quần thể và mô hình có yếu tố dự đoán

| Thông số mô hình | Thông số quần thể | | Biến thiên cá thể | |
|---|-------------------|---------------|-------------------|--------------|
| | Giá trị | SE, RSE% | ω | SE, RSE% |
| <i>Mô hình cấu trúc cơ bản</i> | | | | |
| T_lag | 0,457 | 0,0989; 21,6 | 0,415 | 0,134; 32,3 |
| Ka | 3,83 | 0,917; 23,9 | 1,36 | 0,213; 15,6 |
| V | 27,3 | 0,637; 2,33 | 0,233 | 0,0186; 8 |
| Cl | 2,64 | 0,0773; 2,93 | 0,324 | 0,0206; 6,37 |
| Sai số cộng | 0,118 | 0,00631; 5,36 | | |
| Corr_V_Cl | 0,711 | 0,0572; 8,04 | | |
| <i>Mô hình có yếu tố dự đoán</i> | | | | |
| T_lag | 0,445 | 0,0585; 13,1 | 0,415 | 0,0933; 22,5 |
| Ka | 3,99 | 0,923; 23,1 | 1,41 | 0,2; 14,2 |
| V | 27,5 | 0,518; 1,89 | 0,177 | 0,0156; 8,83 |
| Cl | 2,65 | 0,0722; 2,72 | 0,301 | 0,0195; 6,49 |
| β_V tFFM | 1,99 | 0,246; 12,4 | | |
| β_{Cl} tFFM | 1,68 | 0,357; 21,3 | | |
| Sai số mũ | 0,122 | 0,00677; 5,54 | | |
| Corr_V_Cl | 0,689 | 0,0659; 9,56 | | |
| T_lag: thời gian hấp thu trễ; Ka: hằng số hấp thu; V: thể tích phân bố; Cl: tốc độ thanh thải; Corr_V_Cl: hệ số tương quan hiệp phương sai giữa V và Cl;. | | | | |

Các hệ số hồi quy β_V tFFM và β_{Cl} tFFM thể hiện mối tương quan giữa V_FFM và Cl_FMM qua phương trình:

$$\log V = \log V_{pop} + 1,99 \times \log \frac{FFM}{41,46} + \epsilon V$$

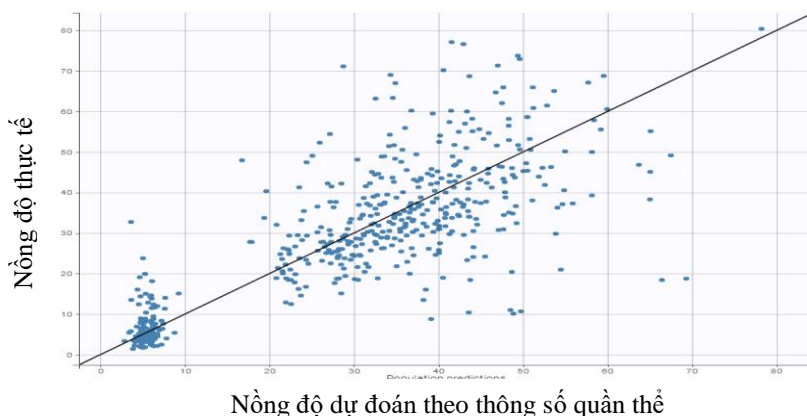
$$\log Cl = \log V_{pop} + 1,68 \times \log \frac{FFM}{41,46} + \epsilon V$$

Với V_{pop} và Cl_{pop} là thông số thể tích phân bố và độ thanh thải đại diện cho cá thể có FFM 41,46 kg (giá trị FFM trung vị của quần thể) lần lượt là 27,5 L và 2,65 L/h.

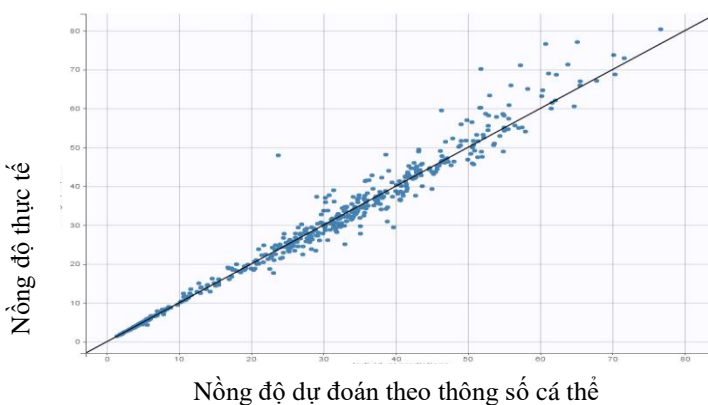
3.4. Thẩm định mô hình được động học kết quả

3.4.1. Khả năng dự đoán của mô hình được động học quần thể

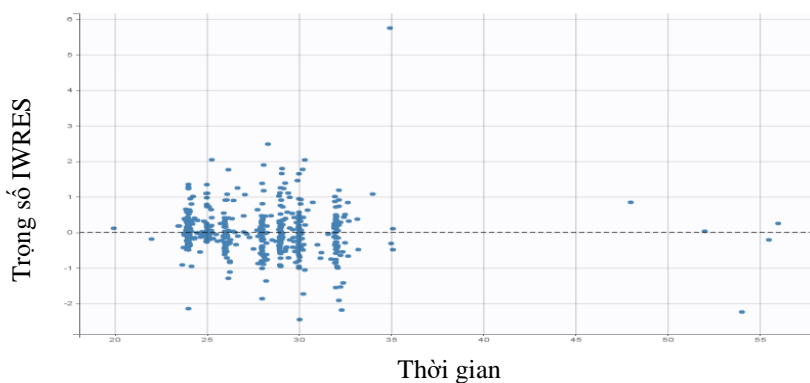
Hình 2 và 3 thể hiện khả năng dự đoán của mô hình được động học cuối cùng so với dữ liệu quan sát thực tế, dựa trên thông số quần thể và thông số cá thể. Các điểm trên cùng biểu đồ nằm gần đường thẳng $x = y$ càng thể hiện độ chính xác của mô hình so với thực tế. Hai hình đều cho thấy các điểm phân bố đều và ngẫu nhiên quanh đường thẳng $x = y$. Hình 3 cho thấy khả năng khớp với dữ liệu thực tế tốt khi các điểm nằm gần với đường thẳng $x = y$.



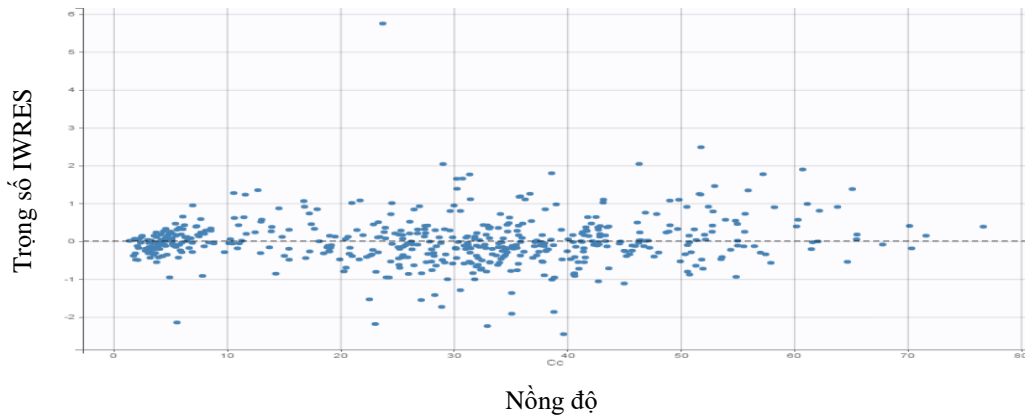
Hình 2. Nồng độ thực tế - nồng độ dự đoán theo thông số quần thể. Với mỗi điểm tương ứng với 01 mẫu bệnh phẩm có giá trị trục tung là nồng độ thực tế thu được và giá trị trục hoành là giá trị nồng độ của mẫu được ước tính dựa trên thông số được động học quần thể của mô hình.



Hình 3. Nồng độ thực tế - nồng độ dự đoán theo thông số cá thể. Với mỗi điểm tương ứng với 01 mẫu bệnh phẩm có giá trị trục tung là nồng độ thực tế thu được và giá trị trục hoành là giá trị nồng độ của mẫu được ước tính dựa trên thông số được động học cá thể của bệnh nhân tương ứng.



Hình 4. Biểu đồ IWRES theo thời gian.



Hình 5. Biểu đồ IWRES theo nồng độ.

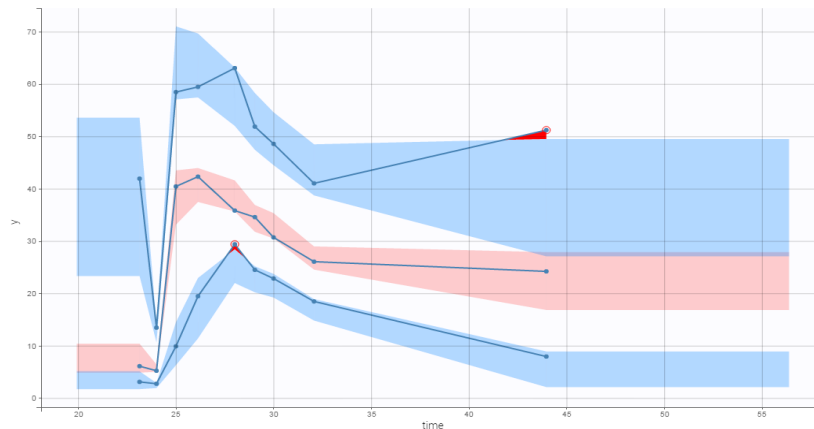
3.4.2. Sai số dự đoán theo thời gian và nồng độ

Biểu đồ trọng số phần dư cá thể có trọng số (IWRES) theo thời gian và nồng độ được thể hiện ở Hình 4 và 5. Các giá trị phân bố đều quanh giá trị 0 và hầu hết nằm trong khoảng $\pm 2SD$, ngẫu nhiên và ít điểm ngoại lai chứng tỏ tính xác của mô hình.

3.4.3. Biểu đồ VPC

Hình 6 thể hiện biểu đồ VPC mô tả khả năng khớp của mô hình khi mô phỏng với dữ liệu 3000 bệnh nhân theo mô phỏng Monte Carlo. Trong đó các đường liền màu xanh thể hiện cho dữ liệu

nồng độ - thời gian thực tế ở bách phân vị thứ 10, 50, 90. Các vùng màu tương ứng với 90% khoảng dự đoán theo mô hình của các bách phân vị, với màu xanh của bách phân vị thứ 10 và 90, màu hồng của bách phân vị thứ 50. Vùng ngoại lai được đánh dấu màu đỏ, vùng ngoại lai ít chứng tỏ mô hình thể hiện được tốt xu hướng cũng như sai số của mẫu quan sát. Mô hình kết quả cho thấy có vùng ngoại lai ở bách phân vị thứ 10 và 90, không có vùng màu đỏ ở bách phân vị thứ 50 cho thấy mô hình dự đoán chính xác hơn với các giá trị nằm gần trung vị. Nhìn chung, các vùng ngoại lai khá nhỏ chứng tỏ mô hình cho kết quả khớp với dữ liệu thực tế.



Hình 6. Biểu đồ VPC. Các điểm trên biểu đồ thể hiện dữ liệu thực tế nồng độ - thời gian ở bách phân vị thứ 10, 50 và 90.

4. Bàn luận

Mô hình 1 ngăn cho kết quả khớp nồng độ thuốc - thời gian tốt nhất, mô hình 2 ngăn không cho thấy sự cải thiện độ khớp của mô hình. Về đặc điểm hấp thu của quần thể, mô hình hấp thu bậc 1 có thời gian trễ cho kết quả phù hợp nhất. Kết quả của chúng tôi phù hợp với đặc điểm của pyrazinamid được xét tới trong nghiên cứu là viên nén dùng đường uống, do đó quá trình hấp thu sẽ không xảy ra ngay lập tức. Một số nghiên cứu khác trên thế giới cũng đưa ra mô hình một ngăn cho pyrazinamid với đặc điểm hấp thu phù hợp với đường uống và dạng viên nén [8-13].

Mô hình sai số mũ là mô hình cho độ khớp tốt nhất với số liệu nồng độ - thời gian thu được. Mô hình của Abdelwahal, Chirewah, và Denti lựa chọn sai số hỗn hợp cộng - tỷ lệ từ đầu mà không khảo sát các mô hình khác [8-10]. Nghiên cứu của Alsultan xét 05 mô hình sai số tương tự nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mô hình sai số hỗn hợp cộng - tỷ lệ phù hợp với mô hình được động học quần thể của Pyrazinamid nhất [12].

Giá trị ước tính về thể tích phân bố (V/F) và độ thanh thải (Cl/F) của pyrazinamid theo nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 27,5 L và 2,65 L/h. Trong khi đó, nghiên cứu của Chirewah và cộng sự trên 61 bệnh nhân lao có mắc kèm HIV năm 2017 cho kết quả $V = 43$ L, $CL = 3,35$ L/h [8]. Tại Châu Phi, một nghiên cứu trên bệnh nhân lao mắc kèm HIV trên 18 phụ nữ ở Nam Phi năm 2020 cho kết quả $V = 43,8$ L và $CL = 3,39$ L/h [9]; nghiên cứu trên 100 bệnh nhân lao tại Tanzania (50% dương tính HIV) cho kết quả $V = 40,1$ L và $CL = 3,32$ L/h [11]; nghiên cứu trên bệnh nhân lao đa kháng lại cho thấy độ thanh thải và thể tích phân bố khác biệt với $V = 62,3$ L và độ thanh thải $CL = 4,28$ L/h [10]. Alsultan và cộng sự đã tiến hành xây dựng mô hình được động học quần thể trên 72 bệnh nhân lao cho thấy $V/F = 46,5$ L ở phụ nữ và 54 L ở đàn ông, $CL = 5,06$ L/h [11]. Ở nhóm bệnh nhân trẻ em, nghiên cứu của McIlleron và cộng sự cho kết quả $V = 9,64$ L và $CL = 1,08$ L/h với 34 trẻ em độ tuổi trung bình là 3,32 tuổi [13]. Điều này cho thấy sự chênh lệch tương đối đáng kể về thể tích phân bố cũng như độ thanh thải giữa các quần

thể và cộng đồng khác nhau. trong đó có thể do sự khác biệt về kích cỡ cơ thể ở các nhóm dân cư khác nhau, có thể dẫn tới sự khác biệt về liều điều trị nói chung.

Cân nặng trừ mỡ (FFM) dự đoán cho hai thông số là V và Cl. Kích thước cơ thể, đại diện bởi cân nặng, là một yếu tố ảnh hưởng đến tới các chức năng sinh học trong cơ thể, trong đó bao gồm các thông số dược động học như thể tích phân bố và độ thanh thải. Bên cạnh cân nặng có các biến dự đoán đại diện cho kích thước cơ thể như: cân nặng gầy, cân nặng trừ mỡ, cân nặng tế bào cơ thể, diện tích da và khối lượng gan [14]. Một số nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy sự ảnh hưởng của các yếu tố liên quan đến kích thước cơ thể ảnh hưởng đến 2 thông số V và Cl. Nghiên cứu của Chirewah và cộng sự cho kết quả tương tự với nghiên cứu của chúng tôi với yếu tố FFM dự đoán cho thể tích phân bố và độ thanh thải [8]. Một số nghiên cứu khác chỉ ra mối liên hệ giữa yếu tố cân nặng với hai thông số trên [11, 12], theo giả thuyết của Holford, thể tích phân bố và tốc độ thanh thải đều chịu ảnh hưởng của cân nặng theo phương trình hàm mũ $Y = a.W^b$ [14]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự cải thiện của mô hình khi đưa các yếu tố ảnh hưởng có liên quan đến kích thước cơ thể vào sàng lọc. Cụ thể, cân nặng, chỉ số BMI, cân nặng trừ mỡ đều cho cải thiện mô hình rõ rệt với Δ -2LL lần lượt là: -23,26, -9,68 và -36,81. Kết quả khảo sát cho thấy FFM khớp tốt hơn so với cân nặng hoặc BMI với độ giảm -2LL cao hơn cũng như giảm biến thiên cá thể (giảm từ 23,3% xuống 17,7% với V; giảm từ 32,4% xuống 30,1% với Cl). Như vậy có thể sử dụng FFM như một yếu tố trong tính toán liều cho bệnh nhân, thay vì áp dụng cân nặng như thường lệ. Thực tế cho thấy, phần mỡ trong cơ thể ảnh hưởng rất ít vào quá trình chuyển hóa của cơ thể, vì vậy, cân nặng trừ mỡ là một chỉ số tiềm năng trong việc tính toán liều cho cá thể nhẹ cân, đặc biệt là quần thể có chênh lệch lớn về trọng lượng cơ thể [14]. Trong mẫu bệnh nhân trong nghiên cứu, phân bố của giá trị liều trên cân nặng (biểu diễn tại Hình 1), cho thấy chế độ liên hiện tại của pyrazinamide không những không đồng đều mà còn không đảm bảo nằm trong khoảng 20-30 mg/kg cân nặng theo Hướng

dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh lao do Bộ Y tế ban hành [15], có thể ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị. Điều này gợi ý cho việc sử dụng một đại lượng đo kích cỡ cơ thể khác phù hợp để làm chuẩn cho liều thuốc chống lao hàng 1, ví dụ như cân nặng trừ mỡ (FFM).

Các thông số liên quan đến quá trình hấp thu là thời gian trễ (T_{lag}) và hằng số hấp thu (K_a) có kết quả lần lượt là 0,45 h và $3,99 \text{ h}^{-1}$, không có yếu tố nào dự đoán phù hợp cho 2 thông số này trong nghiên cứu của chúng tôi. Độ biến thiên cá thể của hằng số hấp thu là 141%, điều này gợi ý về sự biến thiên và khó dự đoán trong pha hấp thu của Pyrazinamid. Một số yếu tố được cho là ảnh hưởng đến hấp thu của pyrazinamid như: tình trạng HIV, giới tính, loại viên nén sử dụng (viên đơn thành phần hoặc viên phối hợp) đã được đưa vào khớp với mô hình. Tuy nhiên không yếu tố nào có ảnh hưởng đáng kể đến các thông số được động học do chỉ số $-2LL$ giảm không đáng kể.

5. Kết luận

Dược động học của pyrazinamid trên bệnh nhân lao phù hợp với mô hình 01 ngăn, hấp thu bậc 1 có thời gian trễ, thải trừ tuyến tính bậc một. Các thông số dược động học quần thể thu được lần lượt là: $T_{lag} = 0,45 \text{ h}$; $K_a = 3,99 \text{ h}^{-1}$; $V = 27,5 \text{ L}$; $Cl = 2,65 \text{ L/h}$. Cân nặng trừ mỡ dự đoán cho thể tích phân bố và độ thanh thải, trong khi các thông số dược động học liên quan đến quá trình hấp thu không được dự đoán bởi bất kỳ yếu tố được đưa vào nào. Kết quả nghiên cứu cho thấy tiềm năng của cân nặng trừ mỡ trong việc điều chỉnh liều pyrazinamid trên bệnh nhân lao phổi.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu sử dụng kinh phí từ đề tài nghiên cứu Khoa học Công nghệ cấp Nhà nước (Mã số HNQT/SPĐP/01.16) do Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội chủ trì và PGS. TS. Lê Thị Luyến là chủ nhiệm đề tài. Đề tài được Bộ Khoa học và Công nghệ tài trợ, thuộc Chương trình hợp tác Song phương và Đa

phương về khoa học và công nghệ đến năm 2020 và Chương trình Newton Fund Việt Nam. Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Bệnh viện Phổi Trung ương, Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện K74 Trung ương đã cung cấp các mẫu phẩm phục vụ cho nghiên cứu.

Tài liệu tham khảo

- [1] World Health Organization, Global Tuberculosis Report 2020, <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240013131> (accessed on: May 7th, 2021).
- [2] C. Lienhardt, P. Nahid, M. L. Rich et al., Target Regimen Profiles for Treatment of Tuberculosis: A WHO Document. *European Respiratory Journal*, Vol. 49, No. 1, 2017, <https://doi.org/10.1128/AAC.00490-17>.
- [3] E. F. Egelund, A. Alsultan, C. A. Peloquin, Optimizing the Clinical Pharmacology of Tuberculosis Medications, *Clin Pharmacol Ther*, Vol. 98, No. 4, 2015 pp. 387-393, <https://doi.org/10.1128/AAC.03931-1-4>.
- [4] M. A. Steele, R. M. D. Prez, The Role of Pyrazinamide in Tuberculosis Chemotherapy. *Chest*, Vol. 94, No. 4, pp. 845-850, 1988, <https://doi.org/10.1378/chest.94.4.845>.
- [5] L. T. Luyen, T. M. Hung, L. T. Huyen et al., Simultaneous Determination of Pyrazinamide, Rifampicin, Ethambutol, Isoniazid and Acetyl Isoniazid in Human Plasma by LC-MS/MS Method. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, Vol. 8, No. 9, 2018 pp. 061-073, <https://doi.org/10.7324/JAPS.2018.8910>.
- [6] R. M. Savic, D. M. Jonker, T. Kerbusch et al., Implementation of A Transit Compartment Model for Describing Drug Absorption in Pharmacokinetic Studies, *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, Vol. 34, No. 5, 2007, pp. 711-726, <https://doi.org/10.1038/psp.2012.4>.
- [7] S. Janmahasatian, S. B. Duffull, S. Ash et al., Quantification of Lean Bodyweight, *Clin Pharmacokinet*, Vol. 44, No. 10, 2005, pp. 1051-1065, [https://doi.org/10.1016/S0099-5428\(08\)60173-2](https://doi.org/10.1016/S0099-5428(08)60173-2).
- [8] M. T. Chirehwa, H. McIlleron, R. Rustomjee et al., Pharmacokinetics of Pyrazinamide and Optimal Dosing Regimens for Drug-Sensitive and -Resistant Tuberculosis, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 61, No. 8, 2017, <https://doi.org/10.1128/AAC.00490-17>.

- [9] M. T. Abdelwahab, R. Leisegang, K. E. Dooley et al., Population Pharmacokinetics of Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol in Pregnant South African Women with Tuberculosis and HIV. *Antimicrob Agents Chemother*, Vol. 64, No. 3, 2020, <https://doi.org/10.1128/AAC.01978-19>.
- [10] P. Denti, K. Jeremiah, E. Chigutsa et al., Pharmacokinetics of Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol in Newly Diagnosed Pulmonary TB Patients in Tanzania. *PLoS One*, Vol. 10, No. 10, 2015, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141002>.
- [11] P. Mugabo, M. Mulubwa, Population Pharmacokinetic Modelling of Pyrazinamide and Pyrazinoic Acid in Patients with Multi-Drug Resistant Tuberculosis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, Vol. 44, No. 4, 2019, pp. 519-530, <https://doi.org/10.1007/s13318-018-00540-w>.
- [12] A. Alsultan, R. Savic, K.E. Dooley et al., Population Pharmacokinetics of Pyrazinamide in Patients with Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 61, No. 6, 2017, <https://doi.org/10.1128/AAC.02625-16>.
- [13] H. McIlleron, M. Willemse, H. S. Schaaf et al., Pyrazinamide Plasma Concentrations in Young Children with Tuberculosis, *Pediatr Infect Dis J*, Vol. 30, No. 3, 2011, pp. 262-265, <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e3181fbefe1>.
- [14] B. J. Anderson, N. H. G. Holford, Mechanism-Based Concepts of Size and Maturity in Pharmacokinetics, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, Vol. 48, 2008, pp. 303-332, <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.1130.06.094708>.
- [15] Ministry of Health, Guideline of Diagnosis, Treatment and of Tuberculosis, 2018 (in Vietnamese).