



Review Article

# A Review of Therapeutic Drug Monitoring and Model-Informed Precision Dosing in Personalized Medicine

Bui Son Nhat\*, Le Thi Luyen

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

Received 26 October 2021

Revised 24 November 2021; Accepted 30 November 2021

**Abstract:** Therapeutic drug monitoring (TDM) and model-informed precision dosing (MIPD) have become effective methods in determining and adjusting dose regimens of various drugs in clinical practice. With the latest development in technology, particularly in computer science, drug individualization has evolved to be more flexible and precise. However, these methods still have certain drawbacks and have not been applied on a grand scale. This review shall present the most basic concept of TDM and MIPD as well as current issues in their application.

**Keywords:** TDM, MIPD, therapeutic drug monitoring, model-informed precision dosing, pharmacokinetics, pharmacodynamics, PK/PD.

\* Corresponding author.

*E-mail address:* [bui.nhat1@gmail.com](mailto:bui.nhat1@gmail.com)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4378>

# Tổng quan về cá thể hóa điều trị: giám sát nồng độ thuốc trong điều trị (*therapeutic drug monitoring*) và định liều chính xác theo mô hình (*model-informed precision dosing*)

Bùi Sơn Nhật\*, Lê Thị Luyên

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

Nhận ngày 26 tháng 10 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 24 tháng 11 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 30 tháng 11 năm 2021

**Tóm tắt:** Giám sát nồng độ thuốc trong điều trị (TDM, Therapeutic Drug Monitoring) và định liều chính xác theo mô hình (MIPD) đã trở thành những phương pháp mới, hiện đại cho phép xác định cũng như điều chỉnh chế độ liều của nhiều loại thuốc trong điều trị. Cùng với sự phát triển của khoa học công nghệ, đặc biệt là máy tính, việc cá thể hóa liều trở nên tiện lợi và chính xác hơn. Tuy vậy, những phương pháp trên còn gặp nhiều hạn chế và chưa thực sự được áp dụng rộng rãi. Bài tổng quan này sẽ trình bày về những khái niệm cơ bản nhất, cũng như một số vấn đề liên quan tới ứng dụng TDM và MIPD hiện nay.

**Từ khóa:** TDM, MIPD, therapeutic drug monitoring, model informed precision dosing, pharmacokinetics, pharmacodynamics, PK/PD.

## 1. Tổng quan về giám sát nồng độ thuốc trong điều trị

### 1.1. Định nghĩa và mục đích giám sát nồng độ thuốc trong điều trị

TDM được định nghĩa là “hoạt động đo nồng độ thuốc lưu thông trong cơ thể, nhằm điều chỉnh chế độ liều để đạt một đích nhất định có liên quan chặt chẽ tới hiệu quả tối ưu cũng như hạn chế tối đa độc tính” [1]. Cụ thể, TDM trong thực tế được tiến hành thông qua việc lấy mẫu máu tại một hoặc vài thời điểm nhất định, với mốc là thời điểm bệnh nhân dùng liều ngay trước đó (hoặc liều ngay kế tiếp), để đo nồng độ của thuốc hoặc hoạt chất chuyển hóa nhằm so sánh với một khoảng đích nồng độ hoặc một đích dược động học được dự đoán trước [1].

Mục đích của TDM là cá thể hóa điều trị thông qua tối ưu hóa liều trước và trong điều trị, giúp bác sĩ đưa ra quyết định nhằm đạt được lợi ích tối đa khi điều trị cho từng cá thể bệnh nhân, ngăn ngừa nguy cơ thất bại [2, 3], đặc biệt đối với một số thuốc đặc thù.

Việc cá thể hóa điều trị không phải một khái niệm mới. Trong thực hành lâm sàng từ trước tới nay, thực tế phần lớn các thuốc được giám sát, quản lý theo một cách trực quan: thuốc có thể được kê theo một mức liều không đổi đối với từng cá thể, hoặc tính theo khối lượng cơ thể (ví dụ: mg/kg cân nặng), sau đó liều có thể được điều chỉnh theo kinh nghiệm của bác sĩ điều trị, còn được gọi là “điều chỉnh liều cho tới khi đạt hiệu quả lâm sàng”.

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: bui.nhat1@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4378>

Cá thể hóa liệu điều trị dựa trên giám sát một đại lượng sinh học bắt đầu được đề cập từ những năm 1920, khi insulin được đưa vào điều trị tiểu đường và các thầy thuốc có nhu cầu theo dõi thường xuyên biến cố đái tháo đường hoặc tụt đường huyết.

Nhu cầu giám sát nồng độ điều trị càng được quan tâm hơn trong thập niên 1950 và 1960, đặc biệt là đối với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp (*narrow therapeutic index drugs*) [4, 5]. Một số thuốc (ví dụ: Coumadin), hiệu quả lâm sàng có thể được đánh giá thông qua chỉ số cận lâm sàng (ví dụ: INR); trong khi một số thuốc khác có đặc điểm dược động học biến thiên đáng kể giữa các cá thể, cũng như đặc tính dược động học – dược lực học đặc biệt, không dự đoán được từ mức liều ban đầu [3].

Vào những năm 1960, những nghiên cứu dược động học đầu tiên cho thấy mối liên hệ giữa các mô hình, lý thuyết toán học với hiệu quả trên lâm sàng được công bố, đem tới một khía cạnh mới cho TDM và giúp hình thành ngành nghiên cứu về dược động học lâm sàng [3, 6]. Những phát hiện mới về mối quan hệ giữa nồng độ thuốc và đáp ứng, đặc tính các thông số dược động học của một thuốc, cùng với những tiến bộ về máy tính hiệu năng cao cũng như công nghệ phân tích dịch sinh học và các thành quả về dược di truyền học đã giúp mở ra một thời kì mới cho y học cá thể hóa [3, 7].

Giám sát nồng độ thuốc phục vụ cho điều trị cần có tiếp cận đa ngành, đa lĩnh vực, có đội ngũ nhân lực phối hợp tốt, bao gồm nhà khoa học, nhà lâm sàng, điều dưỡng và dược sĩ [8]. Chỉ định giám sát nồng độ thuốc đã được mở rộng cho theo dõi không chỉ hiệu quả mà còn cả mức độ tuân thủ điều trị, tương tác, độc tính cũng như xác định thời điểm ngưng thuốc. Nồng độ thuốc trong máu thấp có thể phản ánh sự tuân thủ điều trị kém hoặc chế độ liều quá thấp; bên cạnh đó, khi khởi đầu điều trị với một thuốc, nhà lâm sàng có thể dựa trên dữ liệu nồng độ thuốc ban đầu để điều chỉnh liều cho phù hợp với cá thể bệnh nhân. Những ứng dụng trên đặc biệt có lợi đối với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp như lithium, cyclosporine, kháng sinh nhóm aminoglycoside [3].

## 1.2. Cơ sở dược động học – dược lực học của TDM

Để đánh giá hiệu quả nhằm xác định một chế độ liều phù hợp, các thông số và đặc điểm dược động học của một thuốc không thể được đặt riêng lẻ mà phải song hành cùng với bối cảnh dược động học. Ví dụ phổ biến nhất là kháng sinh: các thông số dược động học như: diện tích dưới đường cong (AUC), nồng độ tối đa ( $C_{max}$ ) và nồng độ ức chế tối thiểu (MIC), thể hiện tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ và/hoặc tác dụng kéo dài hậu kháng sinh tương ứng; trong khi đại lượng  $T > MIC$  (tổng thời gian mức nồng độ vượt trên giá trị MIC) phản ánh đặc tính diệt khuẩn phụ thuộc thời gian [9]. Đối với một số thuốc ức chế miễn dịch, ví dụ như tacrolimus, tuy còn nhiều tranh cãi, AUC được cho là đại lượng phù hợp hơn để dự báo thành công điều trị so với nồng độ đáy ( $C_{trough}$ ) [10].

Bên cạnh đó, liên quan giữa dược động học và độc tính cũng là vấn đề đáng quan tâm. Một số thông số:  $C_{trough}$ ,  $C_{max}$ , AUC đều được sử dụng để đánh giá mối tương quan lớn nhất đối với độc tính của từng kháng sinh khác nhau. Độc tính cấp tính, phụ thuộc nồng độ, có liên quan lớn nhất tới  $C_{max}$ , ví dụ như độc tính trên hệ thần kinh của kháng sinh cefepime (cơ chế gây ra bởi hoạt tính đối kháng gamma-aminobutyric acid phụ thuộc nồng độ). Độc tính trường diễn, kéo dài, liên quan chặt chẽ nhất tới AUC là thông số đại diện cho sự tích lũy của thuốc. Khi cần lựa chọn đại lượng mang tính đại diện cho AUC,  $C_{trough}$  cũng thường được chọn; tuy nhiên, trong một số trường hợp như theo dõi độc tính trên thận của nhóm kháng sinh aminoglycosid (với cơ chế gây độc là sự hấp thu thuốc bão hòa vào tổ chức thận bởi chất vận chuyển *transporter*),  $C_{trough}$  là đại lượng có tính đại diện cao hơn [11].

## 1.3. Tiêu chí thực hiện TDM

Để thực hiện TDM hiệu quả, một thuốc “ứng cử viên” TDM cần đáp ứng các tiêu chuẩn sau [1, 3, 5, 12]:

- Phạm vi điều trị hẹp: thể hiện ở tỉ lệ nồng độ tối thiểu gây độc trên nồng độ tối thiểu có hiệu quả điều trị thấp;

- Thuốc có sự biến thiên lớn về dược động học giữa các cá thể, khiến cho cùng một mức liều có thể dẫn tới dao động nồng độ thuốc trong máu lớn giữa các bệnh nhân;

- Thuốc có độ ổn định theo thời gian ở mức cho phép; cụ thể hơn, mức độ biến thiên dược động học nội cá thể theo thời gian thấp, đảm bảo nồng độ lấy để làm TDM là đại diện cho nồng độ ổn định của bệnh nhân;

- Có mối quan hệ rõ ràng giữa nồng độ thuốc trong máu và hiệu quả điều trị hoặc/và độc tính;

- Tác dụng dược lý của thuốc khó theo dõi (ví dụ: theo dõi huyết áp khi điều trị với thuốc tăng huyết áp), hoặc khi khó phân biệt giữa tác dụng không mong muốn và hệ quả khi đáp ứng điều trị kém;

- Hậu quả đáng kể nếu chế độ liều quá cao hoặc quá thấp;

- Kết quả giá trị thông số TDM phải dễ hiểu, dễ áp dụng để giải quyết trực tiếp vấn đề trên lâm sàng.

#### 1.4. Phương pháp thực hiện TDM

##### 1.4.1. Phương pháp thực hiện TDM trong thực tiễn

TDM có thể được phân thành hai loại như sau [13]:

*TDM tiên nghiệm (a priori TDM)*: xác định liều ban đầu dựa trên kiến thức về những đặc điểm cá thể bệnh nhân (tuổi, giới tính, cân nặng, creatinine máu, mức lọc cầu thận, cùng một số kết quả hóa sinh lâm sàng khác và đặc điểm dược lý di truyền), tiêu chí lâm sàng và mối quan hệ dược động học – dược lực học quần thể của thuốc đó. Thay vì kê một mức liều như nhau cho tất cả các bệnh nhân, TDM giúp cho các nhà lâm sàng xác định các tiêu chuẩn thể bệnh nhân với các yêu cầu liều lượng khác nhau để đạt đích nồng độ cần thiết. Một ví dụ điển hình là carboplatin: liều của carboplatin được xác định theo công thức Calvert để đạt đích AUC phù hợp (-6 mg/mL\*phút hoặc 5-7 mg/mL\*phút) [14, 15]:

$$\text{Liều (mg)} = \text{AUC đích (mg/mL*phút)} * [\text{GFR} + 25]$$

Trong đó: GFR là mức lọc cầu thận (*Glomerular Filtration Rate*), được ước tính theo công thức Cockcroft-Gault đánh giá độ thanh thải creatinin:

$$\text{CrCl (mL/phút)} = \frac{(140 - \text{Tuổi}) * \text{Cân nặng}}{72 * \text{Creatinine} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)} \text{ (nhân với 0,85 đối với nữ)}$$

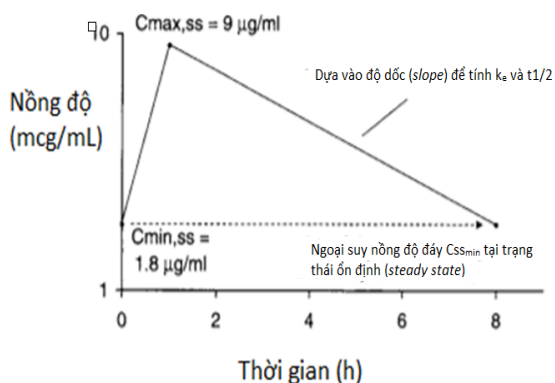
*TDM hậu nghiệm (a posteriori TDM)*: dựa trên kết quả nồng độ thuốc trong máu đo được từ người bệnh, nhà lâm sàng sẽ hướng tới mục tiêu đạt nồng độ thuốc trong một khoảng nhất định. Phân đoạn này gồm ba bước như sau [8, 16]:

Tiền phân tích: lấy mẫu, yêu cầu phân tích đo nồng độ, đi kèm với đầy đủ thông tin liên quan về liều lượng, thời điểm lấy mẫu, thời điểm đưa liều lần cuối, một số thông tin liên quan tới cá thể bệnh nhân cũng như các thuốc khác dùng cùng.

Phân tích: xác định nồng độ thuốc, dựa trên các phương pháp phân tích có tính nhanh, độ đặc hiệu, độ đúng và nhạy.

Ứng dụng trên lâm sàng: phân tích, diễn giải kết quả nồng độ có được, căn cứ theo khoảng nồng độ cần đạt cũng như diễn tiến lâm sàng hiện tại.

Khi có kết quả nồng độ, nhà lâm sàng có thể tính ngược lại ra liều điều chỉnh để đạt nồng độ mong muốn theo phương trình tuyến tính đơn giản, nếu như ba điều kiện sau được thỏa mãn: quá trình dược động học của thuốc tuân theo động học tuyến tính; đã đạt trạng thái ổn định (*steady-state*); không có sự thay đổi đáng kể về liều lượng cũng như khoảng đưa thuốc [17-19]. Một cách khác, nhà lâm sàng có thể tính toán, dựa trên dữ liệu của ít nhất hai điểm nồng độ lấy tại hai thời điểm khác nhau sau khi pha phân bố hoàn tất, để tính được hằng số thải trừ cũng như các thông số dược động học khác theo các phương trình được định trước. Một ví dụ là phương pháp Sawchuk-Zaske cho kháng sinh aminoglycosid, với giả thiết thuốc được phân bố theo mô hình dược động học một ngăn và thải trừ thuốc tuân theo động học bậc một [20]:



Hình 1. Minh họa phương pháp Sawchuk-Zaske dùng xác định liều aminoglycosid.

Cần thu mẫu nồng độ đỉnh ( $C_{max}$ ), mẫu nồng độ đáy ( $C_{min}$ ) tại trạng thái ổn định [20].

Thể tích của aminoglycoside được tính bằng công thức:

$$V = \frac{D/t'(1 - e^{-k_e t'})}{k_e [C_{SS_{max}} - (C_{SS_{min}} e^{-k_e t'})]}$$

Với:  $C_{SS_{max}}$  và  $C_{SS_{min}}$  lần lượt là nồng độ đỉnh và nồng độ đáy đo được tại trạng thái ổn định;  $D$  là liều thuốc đã cho;  $t'$ : thời gian truyền hết kháng sinh;

$k_e$  là hằng số thanh thải, được tính bằng công thức:

$$k_e = (\ln C_{SS_{max}} - \ln C_{SS_{min}}) / (\tau - t) \quad (\tau: \text{Thời gian giữa mỗi lần đưa thuốc})$$

$$\text{Thời gian bán thải } t_{1/2} = 0,693/k_e.$$

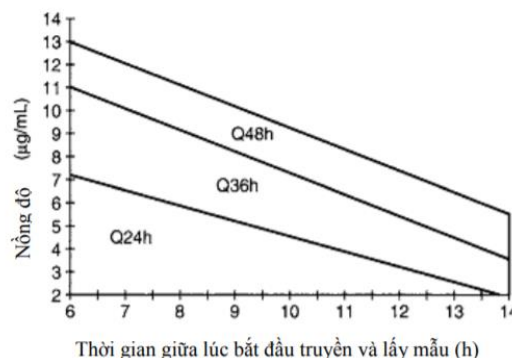
Dựa trên đích  $C_{SS_{max}}$  và  $C_{SS_{min}}$  mà nhà lâm sàng mong muốn đạt được, cùng thông số  $k_e$  vừa tính được, khoảng đưa liều mới có thể được tính theo công thức:

$$\tau_1 = [(\ln C_{SS_{max}} - \ln C_{SS_{min}}) / k_e] + t'$$

Mức liều mới ( $D_1$ ) để đạt đích nồng độ có thể được tính như sau:

$$D_1 = V \cdot k_e \cdot C_{SS_{max}} \cdot [(1 - e^{-k_e \tau_1}) / (1 - e^{-k_e t'})]$$

Cũng với kháng sinh aminoglycoside, nhà lâm sàng có thể điều chỉnh lại quãng thời gian đưa thuốc thông qua công cụ toán đồ Hartford:



Hình 2. Toán đồ Hartford giúp xác định và điều chỉnh khoảng đưa liều của gentamicin (liều 7 mg/kg, chế độ truyền ngắt quãng 1 lần/ngày). Dựa trên mức nồng độ đo được và thời gian giữa lúc bắt đầu truyền và lấy mẫu, bác sĩ có thể cân nhắc điều chỉnh khoảng đưa liều: mỗi 24 giờ, mỗi 36 giờ hoặc mỗi 48 giờ [20].

#### 1.4.2. Một số vấn đề trong kỹ thuật thực hiện TDM

##### i) Giai đoạn trước phân tích

Thu thập thông tin nhân khẩu học, chỉ định, ngày giờ lấy mẫu, thời điểm dùng liều thuốc cuối, chế độ dùng thuốc hiện tại (liều lượng, tần suất, thời gian, dạng thuốc, các thuốc dùng kèm) [8];

##### ii) Thời điểm lấy mẫu

Cần lưu ý thời điểm lấy mẫu, đặc biệt là tương quan với thời điểm dùng thuốc để có thể thu nhận và giải thích kết quả cách dùng thuốc. Mẫu máu dùng cho định lượng thường được thu thập ở “trạng thái ổn định” (*steady-state*), khoảng sau 05 khoảng thời gian bán thải của thuốc (ví dụ: đối với hầu hết các thuốc chống trầm cảm là 5-7 ngày [21]). Các thuốc có thời gian bán thải dài như amiodarone, perhexiline cần được theo dõi trước thời điểm đạt trạng thái ổn định để đảm bảo an toàn cho những bệnh nhân rối loạn chuyển hóa hoặc suy giảm chức năng thận trong liều đầu [8];

Đối với thuốc uống, mẫu máu định lượng có thể được lấy ở giai đoạn thải trừ do đặc điểm của đường uống là có sự biến thiên khá lớn trong pha hấp thu, cụ thể là lấy nồng độ đáy (*trough*) ngay

trước khi đưa liều thuốc mới. Đối với kháng sinh dùng đường tĩnh mạch, một điểm nồng độ “đỉnh” (*peak*) nữa được lấy khoảng 30 phút sau khi ngừng tiêm truyền (trong trường hợp kháng sinh aminoglycoside tiêm liều bolus, thời điểm lấy mẫu là 1 giờ sau tiêm để tránh giai đoạn phân bố thuốc) [8];

iii) Yêu cầu đối với mẫu

Ông đựng mẫu có thể ảnh hưởng tới chất lượng mẫu. Muối Lithium heparin không nên sử dụng làm chất chống đông trong những ống chứa mẫu định lượng lithium; trong khi phenytoin, lidocaine hay pentobarbital có thể chứa trong ống chứa gel tách huyết thanh [8, 22];

Nhìn chung, mẫu cần được tiến hành định lượng nồng độ thuốc càng sớm càng tốt, nếu không thì cần bảo quản trong tủ lạnh hoặc tủ âm sâu cho tới khi được định lượng. Đối với một số thuốc như acid mycophenolic (có đặc tính thủy phân nhanh trong nhiệt độ phòng), mẫu cần phải được đặt trong nước đá ngay lập tức và li tâm tách huyết tương trong vòng 30 phút; trong khi mẫu chứa lithium và nhiều thuốc chống trầm cảm bền trong thời gian tương đối dài ngoài môi trường tại nhiệt độ phòng [16];

iv) Thiết bị, quy trình phân tích

Một cơ sở định lượng thuốc cần đảm bảo:

- Có sẵn quy trình để đảm bảo truy cứu lại các thông tin còn thiếu cần thiết cho diễn giải, ứng dụng kết quả (chế độ liều, thời điểm định lượng);

- Quy trình định lượng có độ chính xác, độ chụm, độ nhạy và độ đặc hiệu phù hợp; các thông số trên cần phải được ghi rõ và đánh giá định kỳ;

- Mỗi lần chạy quy trình định lượng được chuẩn hóa và kiểm soát chất lượng phù hợp;

- Nhân sự có kinh nghiệm tại cơ sở kiểm chứng kết quả định lượng khi có yêu cầu từ phía lâm sàng;

- Kết quả trả về trong thời gian phù hợp theo yêu cầu lâm sàng.

Một quy trình định lượng nồng độ thuốc cần đảm bảo các tiêu chuẩn về [23]:

- Độ chính xác (*accuracy*);
- Độ chụm (*precision*);

- Giới hạn phát hiện (*limit of detection*);
- Giới hạn định lượng (*limit of quantification*);
- Khoảng xác định tuyến tính (*Linear dynamic range*);
- Khả năng lặp lại (*Reproducibility*);
- Khả năng tái hiện (*Repeatability*);
- Độ thô (*Robustness*).

Thông thường, các cơ sở định lượng thuốc áp dụng nhiều phương pháp như kỹ thuật miễn dịch phóng xạ cho tới sắc ký lỏng hiệu năng cao để định lượng. Tuy nhiên, hầu hết các quy trình thương mại định lượng thuốc hiện hành ứng dụng nguyên lý gắn miễn dịch, cụ thể như: Xét nghiệm miễn dịch phân cực huỳnh quang (FPIA), xét nghiệm miễn dịch enzyme (EMIT), kỹ thuật xét nghiệm miễn dịch hấp thụ liên kết enzyme (ELISA). Các phương pháp kể trên đều có tính đặc hiệu; tuy nhiên, chất chuyển hóa của thuốc, hoặc các thuốc khác có cấu trúc tương tự, cũng có thể phản ứng, làm ảnh hưởng tới kết quả định lượng [3];

v) Một số hoạt chất ảnh hưởng tới phân tích: Hemoglobin (> 20 g/L) là một yếu tố ảnh hưởng đến kết quả định lượng thuốc. Bilirubin (171  $\mu\text{mol/L}$ ) có thể ảnh hưởng tới định lượng acetaminophen và vancomycin. Lipid máu tạo ra độ đục gây chênh lệch kết quả đo phổ và sắc ký, vì vậy cần bị loại bỏ thông qua li tâm siêu tốc; protein niệu có thể ảnh hưởng tới sự gắn của chất phân tích với kháng thể trong quy trình định lượng miễn dịch [16, 24, 25].

### 1.5. Hạn chế của TDM

Để có thể thu được nồng độ thuốc thích hợp nhất cho đưa ra quyết định lâm sàng, thời điểm lấy mẫu cần phải phù hợp; thông thường, nồng độ TDM sẽ được lấy vào thời điểm đạt trạng thái ổn định (*steady-state*), tức là khi nồng độ thuốc ở trong cơ thể đã ở trong khoảng ổn định sau một số lần đưa thuốc và sẽ không dao động sau những lần đưa thuốc tiếp theo. Đối với một số thuốc có thời gian bán thải tương đối dài, TDM sẽ thường được thực hiện vào ngày điều trị thứ 2 hoặc thứ 3 và kết quả sẽ có vào ngày hôm sau. Đây chính là hạn chế thứ nhất của TDM truyền thống: sự

chậm trễ về thời gian làm nhà lâm sàng không thể ra quyết định nhanh ngay từ đầu quá trình điều trị, đặc biệt đối với trường hợp kháng sinh trong điều trị bệnh nhiễm khuẩn [26].

Mặt khác, một giá trị nồng độ đơn thuần có thể đại diện không chính xác cho lượng thuốc lưu thông trong cơ thể. Thực tế, nếu thay đổi khoảng đưa liều, hoặc với những bệnh nhân có đặc điểm dược động học biến thiên đáng kể (ví dụ bệnh nhân nghiêm trọng điều trị tại khoa Hồi sức tích cực), mối quan hệ giữa AUC và  $C_{trough}$  sẽ thay đổi [27]. Ví dụ cụ thể: vancomycin, đích PK/PD là  $C_{trough} = 10 - 15$  mg/L (được cho là tương ứng với mức AUC 400 mg/L.h), ở một bệnh nhân không nghiêm trọng, các chế độ truyền ngắt quãng mỗi 6 giờ (q6h) và 12 giờ (q12h), tuy cùng hướng tới đích  $C_{trough} = 12$  mg/L, AUC của hai chế độ trên lần lượt là 335 và 430 mg/L.h, có nghĩa là chỉ một trong hai chế độ truyền nói trên đạt yêu cầu về AUC cho dù cả hai đều thỏa mãn mục tiêu  $C_{trough}$  [26].

Ngoài ra, thời điểm lấy mẫu có thể sai lệch. Thông thường, TDM được thực hiện với nồng độ đáy  $C_{trough}$ . Yêu cầu về mặt lý thuyết: thời điểm lấy mẫu TDM phải nằm trong một khoảng thời gian nhất định, nếu không thì kết quả sẽ bị sai lệch; tuy nhiên trong thực tế, việc lấy mẫu thường được thực hiện chỉ khi cần thiết, không phải lúc nào cũng vào thời điểm chính xác là một khoảng đưa liều ngay sau liều gần nhất [28]. Trong khi đó, khoảng thời gian có thể chấp nhận được để lấy mẫu (ví dụ như: cách 1 giờ so với thời điểm lấy mẫu lý tưởng) hiếm khi được định nghĩa và thống nhất, dẫn tới tình trạng một nồng độ đáy tại một nghiên cứu sẽ không đạt yêu cầu về khoảng thời gian phù hợp tại một nghiên cứu khác [29].

Thêm vào đó, TDM truyền thống là một phương pháp còn tương đối bị động khi việc chỉ so sánh nồng độ đo được với một dải cho trước và coi đó là “đạt mục đích điều trị”, “dưới mức điều trị” hoặc “gây độc”, có thể dẫn tới không tối ưu về đích PK/PD, trong khi không có liên kết trực tiếp cũng như không giải thích được cách thay đổi liều tương ứng một cách khoa học [29, 30].

## 2. Định liều chính xác theo mô hình

### 2.1. Khái niệm

Định liều chính xác theo mô hình (MIPD, Model-informed precision dosing) là một khái niệm mới, mang tính tích hợp đa lĩnh vực, bao hàm các ứng dụng các mô hình toán học và phương pháp mô phỏng nhằm dự đoán liều lượng của thuốc theo hướng cá thể hóa để mang tới lợi ích vượt trội so với nguy cơ, dựa trên các thông tin về cá thể người bệnh [26, 31].

Ý tưởng ứng dụng toán học mô hình hóa và mô phỏng trong chính xác hóa liều thuốc đã được đưa ra từ năm 1969 với công trình của Sheiner và cộng sự, khi nhóm nghiên cứu sử dụng mô hình đáp ứng đơn giản của thời gian prothrombin đối với liều warfarin để dự đoán, điều chỉnh liều hàng ngày hợp lý dành cho bệnh nhân [32]. Những xu hướng trong những năm gần đây liên quan tới y học chính xác, bao gồm tuyên bố về dự án Y học chính xác trong Thông điệp Liên bang 2015 của Tổng thống Mỹ Barack Obama, hội nghị chuyên ngành MIPD quốc tế tại Manchester, Anh vào tháng 5 năm 2016, phiên báo cáo khoa học về y học chính xác tại Busan, Hàn Quốc vào tháng 12 năm 2018, cũng như hội thảo của FDA tại Maryland, Mỹ năm 2019 đã làm tăng mối quan tâm của cộng đồng khoa học đối với lĩnh vực tương đối mới mẻ này [33]. Hiện tại, đã có những kết quả ban đầu cho thấy chế độ liều xác định theo hướng mô hình chính xác hóa tốt hơn chế độ liều truyền thống về hiệu quả cũng như tính an toàn [34].

Khi thực hiện MIPD, một mô hình toán học được sử dụng để diễn giải, phân tích, dựa trên giá trị nồng độ thuốc thu được. Các mô hình như vậy thường là các mô hình “quần thể”, bao gồm các cấu phần: i) Cấu trúc cơ bản: bao gồm thông số dược động học chung, mang tính đại diện cho toàn bộ quần thể được xét tới; ii) Mô hình biểu diễn ảnh hưởng của các yếu tố của bệnh nhân (tuổi, giới, cân nặng,...) đối với thông số dược động học; và iii) Mô hình diễn tả biến thiên của các thông số dược động học giữa các cá thể cũng như biến thiên nội cá thể theo thời gian, cùng với

sai số do phép đo cũng như một số nguyên nhân khác [26].

## 2.2. Quy trình ứng dụng MIPD trên lâm sàng

MIPD được ứng dụng theo cách khác so với TDM truyền thống. Trong khi TDM truyền thống dựa vào kết quả nồng độ thuốc thu được ở trạng thái ổn định (thường có tại liều thứ tư hoặc thứ năm) để đưa ra quyết định, trong cách tiếp cận với MIPD, các mô hình có thể được áp dụng để lựa chọn ra chế độ liều phù hợp nhất cho đạt đích PK/PD. Với dữ liệu về những yếu tố ảnh hưởng của cá thể bệnh nhân, không chỉ linh hoạt hơn các toán đồ vốn chỉ cân nhắc được một số ít yếu tố, nhà lâm sàng còn có thể đánh giá được biến thiên dược động học giữa các cá thể, từ đó xác định được tỉ lệ đạt đích PK/PD để tối ưu trước khi bắt đầu điều trị.

Sau khi có kết quả về nồng độ thuốc trong quá trình điều trị, thông qua các phép toán học dựa trên thống kê Bayes có sẵn trong các phần mềm chuyên biệt, nhà lâm sàng có thể ước tính được thông số dược động học của cá thể người bệnh đó (gọi là “thông số ước tính Bayesian hậu nghiệm xác suất cao nhất” – “Maximum *a posteriori* Bayesian estimate”). Đối với MIPD, một ưu điểm tiếp theo so với TDM truyền thống là nhà lâm sàng có thể chỉ định lấy mẫu ở bất cứ thời điểm nào, kể cả giữa khoảng đưa liều đầu tiên; thuốc chưa cần phải đạt tới trạng thái ổn định trong cơ thể - càng lấy nhiều mẫu ở nhiều điểm thời gian khác nhau, ước tính đưa ra càng chính xác.

Không chỉ dừng lại ở đó, nhà lâm sàng có thể sử dụng các mô hình dược động học/dược lực học có sẵn để ước tính một chế độ liều phù hợp dựa trên các đặc điểm của bệnh nhân *trước cả khi điều trị*. Áp dụng mô hình này đối với một bệnh nhân, nhiều yếu tố cá thể có thể được xem xét, dẫn tới cách tiếp cận linh hoạt hơn toán đồ thông thường, vốn chỉ có một hoặc hai yếu tố cá thể.

Từ các thông số dược động học cơ bản ước tính được cho cá thể người bệnh, các phép toán mô phỏng có thể được thực hiện nhằm xác định chế độ liều sẽ đem lại khả năng đạt đích PK/PD

cao nhất, cho phép nhà lâm sàng có thể cân nhắc điều chỉnh lại cho phù hợp [26].

## 2.3. Hạn chế và mở rộng MIPD

Đối với một thuốc, ví dụ như kháng sinh, thường đã có sẵn nhiều mô hình dược động học quần thể, đòi hỏi người dùng phải để ý tới các yếu tố liên quan tới đối tượng bệnh nhân (như: nhóm tuổi, tình trạng bệnh ổn định hoặc phải hồi sức tích cực, thể trọng, đặc điểm di truyền,...) nhằm chọn mô hình đúng phục vụ cho ước lượng. Tuy vậy, *không phải mô hình nào cũng được xây dựng và thiết kế nhằm phục vụ cho MIPD*. Một mô hình dược động học/dược lực học cần phải được nội kiểm định cũng như ngoại kiểm định, nhằm xác định bất cứ sai sót nào trong mô hình cũng như khả năng dự đoán của mô hình đó trên một “tập” quần thể bên ngoài [35-37]. Tuy nhiên, các nghiên cứu hiện tại chưa đặt nặng vấn đề này. Chỉ có khoảng 7% số mô hình dược động học và 8% số mô hình dược lực học được ngoại kiểm [38]. Trong số các phương pháp kiểm định đối với các mô hình dược xây dựng cho kháng sinh, chưa tới một nửa các mô hình xây dựng được ngoại kiểm thông qua mô phỏng; chỉ có 8/35 mô hình được kiểm định bằng các phương pháp dựa trên thống kê Bayes [39]. Hơn nữa, các mô hình xây dựng cho cùng một dược chất, trên cùng một nhóm đối tượng, có thể cho ra những kết quả chênh lệch nhau đáng kể, với một ví dụ là 31 mô hình của vancomycin [40].

Cho tới hiện tại, chưa có nhiều các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng về hiệu quả của TDM cũng như MIPD đối với liệu pháp kháng sinh. Đó hầu hết là các nghiên cứu nhãn mở, kết quả tương đối khác biệt giữa các nghiên cứu. Thực tế, một phần lớn bệnh nhân có thể đạt hiệu quả điều trị tương đối tốt mà không cần tới sự can thiệp của các biện pháp như TDM, dẫn tới khó nhận thấy hiệu quả trong cải thiện đáp ứng lâm sàng của TDM.

Nhằm xây dựng một mô hình dược động học/dược lực học hiệu quả hơn trong trợ giúp nhà lâm sàng, cách tiếp cận xây dựng mô hình dựa trên cơ chế dược lực (mechanism-based model) đang được phát triển nhiều hơn. Thay vì hướng



tới đích là một thông số tại một thời điểm cố định, một mô hình tích hợp quá trình diễn tiến dược lực sẽ giúp biểu diễn thay đổi của nồng độ thuốc trong tương quan với hoạt tính dược lý (ví dụ: tốc độ sinh trưởng của vi khuẩn và động học tiêu diệt vi khuẩn) theo thời gian, cho phép tăng khả năng ứng dụng vào thực tế, cũng như một số vấn đề như tối ưu chế độ liều kháng sinh trong tình trạng vi khuẩn kháng thuốc, hay điều chỉnh liều trong các phác đồ phối hợp [26, 41-43].

### 3. Kết luận

TDM là một cách tiếp cận hữu ích, nhất là đối với những nhóm bệnh nhân đặc biệt như bệnh nhân hồi sức tích cực, cũng như có tiềm năng áp dụng cho nhiều nhóm thuốc như kháng sinh, thuốc hướng thần, thuốc sinh học hoặc thuốc điều trị ung thư [2, 5, 26, 33, 44]. Tương tự, MDPI là một phương tiện mới, giúp giải quyết những vấn đề về liều lượng thuốc trong thực hành lâm sàng, có tiềm năng tăng chất lượng chăm sóc người bệnh cũng như giải quyết bài toán liên quan tới tính an toàn và chi phí. Tuy nhiên, việc ứng dụng, cũng như hiệu quả của các phương pháp cá thể hóa điều trị nói trên, chưa được chứng tỏ ở phạm vi rộng rãi. Việc đưa vào ứng dụng TDM, MDPI, hay bất cứ phương pháp y học cá thể hóa nào phục vụ cho thực nghiệm sẽ là một quá trình lâu dài, đòi hỏi kiến thức liên ngành và sự hợp tác từ các nhà nghiên cứu tại phòng thí nghiệm, nhà lâm sàng, nhà toán học, nhà lập trình, nhà lập pháp cũng như bệnh nhân.

### Tài liệu tham khảo

- [1] W. Clarke, A. Dasgupta, Clinical Challenges in Therapeutic Drug Monitoring: Special Populations, Physiological Conditions and Pharmacogenomics, Elsevier, 2016.
- [2] N. Mitrev et al., Consensus Statements on Therapeutic Drug Monitoring of Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Diseases, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Vol. 46, No. 11-12, 2017, pp. 1037-1053, <https://doi.org/10.1111/apt.14368>.
- [3] K. J. Seop, L. M. Ho, Overview of Therapeutic Drug Monitoring, The Korean Journal of Internal Medicine, Vol. 24, No. 1, 2009, pp. 1, <https://doi.org/10.7759/cureus.3341>.
- [4] L. J. Lesko, S. Schmidt, Individualization of Drug Therapy: History, Present State, and Opportunities for the Future, Clinical Pharmacology & Therapeutics, Vol. 92, Iss. 4, 2012, pp. 458-466, <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.113>.
- [5] T. Buclin et al., The Steps to Therapeutic Drug Monitoring: A Structured Approach Illustrated with Imatinib, Frontiers in Pharmacology, Vol. 11, 2020, pp. 177, <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffphar.2020.00177>.
- [6] S. M. Tange, V. L. Grey, P. E. Senécal, Therapeutic Drug Monitoring in Pediatrics: A Need for Improvement, The Journal of Clinical Pharmacology, Vol. 34, Iss. 3, 1994, pp. 200-214, <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1994.tb03987.x>.
- [7] M. H. H. Ensom et al., Clinical Pharmacokinetics in the 21<sup>st</sup> Century, Clinical Pharmacokinetics, Vol. 34, No. 4, 1998, pp. 265-279, <https://doi.org/10.2165/00003088-199834040-00001>.
- [8] A. S. Gross, Best Practice in Therapeutic Drug Monitoring, British Journal of Clinical Pharmacology, Vol. 52, No. S1, 2001, pp. 5-9, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2001.00770.x>.
- [9] P. G. Ambrose et al., Pharmacokinetics-pharmacodynamics of Antimicrobial Therapy: it's not Just for Mice Anymore, Clinical Infectious Diseases, Vol. 44, Iss. 1, 2007, pp. 79-86, <https://doi.org/10.1086/510079>.
- [10] P. Wallemacq et al., Opportunities to Optimize Tacrolimus Therapy in Solid Organ Transplantation: Report of the European Consensus Conference, Therapeutic Drug Monitoring, Vol. 31, Iss. 2, 2009, pp. 139-152, <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e318198d092>.
- [11] M. P. M. Leclercq, P. M. Tulkens, Aminoglycosides: Nephrotoxicity, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 43, Iss. 5, 1999, pp. 1003-1012, <https://doi.org/10.1128/AAC.43.5.1003>.
- [12] A. Figueras, Review of the Evidence to Include TDM in the Essential in Vitro Diagnostics List and Prioritization of Medicines to be Monitored, Fundació Institut Català de Farmacologia: Barcelona, Spain, 2019.
- [13] International Association of Therapeutic Drug monitoring and Clinical Toxicology, Definition of TDM & CT, 2013, <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html> (accessed on: June 18<sup>th</sup>, 2021).

- [14] A. H. Calvert et al., Carboplatin Dosage: Prospective Evaluation of A Simple Formula Based on Renal Function, *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 7, Iss. 11, 1989, pp. 1748-1756, <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.11.1748>.
- [15] Teva Parenteral Medicines, Inc. Carboplatin Injection (Carboplatin) [Package Insert], U. S. Food and Drug Administration, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/077139Orig1s016lbl.pdf/](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/077139Orig1s016lbl.pdf/), (accessed on: October 16<sup>th</sup>, 2021).
- [16] E. L. Fernández et al., State of the Art in Therapeutic Drug Monitoring, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, Vol. 48, Iss. 4, 2010, pp. 437-446, <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.111>.
- [17] H. Marouani, A. Zografidis, A. Iliadis, Kinetic Nomograms Assist Individualization of Drug Regimens, *Clinical Pharmacokinetics*, Vol. 50, Iss. 12, 2011, pp. 773-779, <https://doi.org/10.2165/11594000-000000000-00000>.
- [18] T. Crumby et al., Pharmacokinetic Comparison of Nomogram-based and Individualized Vancomycin Regimens in Neonates, *American Journal of Health-System Pharmacy*, Vol. 66, Iss. 2, 2009, pp. 149-153, <https://doi.org/10.2146/ajhp080121>.
- [19] W. E. Dager, Dosing Nomograms: Silos on A Slope, *Annals of Pharmacotherapy*, Vol. 43, Iss. 1, 2009, pp. 114-117, <https://doi.org/10.1345%2Faph.1L526>.
- [20] L. A. Bauer, *The Aminoglycosides Antibiotics*, Applied Clinical Pharmacokinetics, McGraw-Hill Companies, Inc, 2008.
- [21] K. Mann et al., Appropriateness of Therapeutic Drug Monitoring for Antidepressants in Routine Psychiatric Inpatient Care, *Therapeutic Drug Monitoring*, Vol. 28, Iss. 1, 2006, pp. 83-88, <https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000189897.16307.65>
- [22] F. Quattrocchi et al., Effect of Serum Separator Blood Collection Tubes on Drug Concentrations, *Therapeutic Drug Monitoring*, Vol. 5, Iss. 3, 1983, pp. 359-362, <https://doi.org/10.1097/00007691-198309000-00020>.
- [23] International Conference on Harmonisation Expert Working Group, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, Guideline for Good Clinical Practice, CFR & ICH Guidelines, 1997.
- [24] T. H. Weber, K. I. Käpyaho, P. Tanner, Endogenous Interference in Immunoassays in *Clinical Chemistry*, A Review, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, Vol.50, Sup. 201, 1990, pp. 77-82, <https://doi.org/10.1080/00365519009085803>.
- [25] E. Ezan et al., Effect of Variability of Plasma Interferences on the Accuracy of Drug Immunoassays, *Therapeutic drug monitoring*, Vol. 19, Iss. 2, 1997, pp. 212-218.
- [26] S. G. Wicha et al., from Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 109, Iss. 4, 2021, pp. 928-941, <https://doi.org/10.1002/cpt.2202>.
- [27] A. K. Hamberg, R. Keizer, Is Trough Concentration of Vancomycin Predictive of the Area Under The Curve? A Commentary, *Therapeutic Drug Monitoring*, Vol. 39, Iss. 3, 2017, pp. 303, <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000390>.
- [28] M. N. Neely et al., Prospective Trial on the use of Trough Concentration Versus Area Under the Curve to Determine Therapeutic Vancomycin Dosing, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Vol. 62, Iss. 2, 2018, pp. e02042-17, <https://doi.org/10.1128/AAC.02042-17>.
- [29] N. Holford, G. Ma, D. Metz, TDM is Dead. Long Live TCI!, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2020.
- [30] I. Matthews, C. Kirkpatrick, N. Holford, Quantitative Justification for Target Concentration Intervention—Parameter Variability and Predictive Performance Using Population Pharmacokinetic Models for Aminoglycosides, *British Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 58, Iss. 1, 2004, pp. 8-19.
- [31] T. M. Polasek et al., Toward Dynamic Prescribing Information: Codevelopment of Companion Model-Informed Precision Dosing Tools in Drug Development, *Clinical Pharmacology in Drug Development*, Vol. 8, Iss. 4, 2019, pp. 418-425, <https://doi.org/10.1002/cpdd.638>.
- [32] L. B. Sheiner, Computer-aided Long-term Anticoagulation Therapy, *Computers and Biomedical Research*, Vol. 2, Iss. 6, 1969, pp. 507-518.
- [33] A. S. Darwich et al., Model-informed Precision Dosing: Background, Requirements, Validation, Implementation, and Forward Trajectory of Individualizing Drug Therapy, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, Vol. 61, 2021, pp. 225-245, <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-033020-113257>.

- [34] J. Zhang et al., Randomized Study of Individualized Pharmacokinetically-Guided Dosing of Paclitaxel Compared with Body-Surface Area Dosing in Chinese Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, *British Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 85, Iss. 10, 2019, pp. 2292-2301, <https://doi.org/10.1111/bcp.13982>.
- [35] F. D. Velde et al., Clinical Applications of Population Pharmacokinetic Models of Antibiotics: Challenges and Perspectives, *Pharmacological Research*, Vol. 134, 2018, pp. 280-288, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.07.005>.
- [36] FDA, Population Pharmacokinetics: Guidance for Industry (Draft Guidance), FDA Guidance Page, 2019.
- [37] R. J. Keizer et al., Model-informed Precision Dosing at the Bedside: Scientific Challenges and Opportunities, *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, Vol. 7, Iss. 12, 2018, pp. 785-787, <https://doi.org/10.1002/psp4.12353>.
- [38] K. Brendel et al., Are Population Pharmacokinetic and/or Pharmacodynamic Models Adequately Evaluated?, *Clinical Pharmacokinetics*, Vol. 46, Iss. 3, 2007, pp. 221-234, <https://doi.org/10.2165/00003088-200746030-00003>.
- [39] Y. Cheng et al., Can Population Pharmacokinetics of Antibiotics be Extrapolated? Implications of External Evaluations, *Clinical Pharmacokinetics*, Vol. 60, Iss. 1, 2021, pp. 53-68, <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00937-4>.
- [40] A. Broeker et al., Towards Precision Dosing of Vancomycin: A Systematic Evaluation of Pharmacometric Models For Bayesian Forecasting, *Clinical Microbiology and Infection*, Vol. 25, Iss. 10, 2019, pp. 1286.e1-1286.e7, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.029>.
- [41] V. E. Rees et al., Resistance Suppression by High-Intensity, Short-duration Aminoglycoside Exposure Against Hypermutable and Non-hypermutable *Pseudomonas Aeruginosa*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Vol. 71, Iss. 11, 2016, pp. 3157-3167, <https://doi.org/10.1093/jac/dkw297>.
- [42] R. Yadav et al., Optimization of Synergistic Combination Regimens Against Carbapenem-and Aminoglycoside-Resistant Clinical *Pseudomonas Aeruginosa* Isolates Via Mechanism-Based Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 61, Iss. 1, 2017, pp. e01011-e01016, <https://doi.org/10.1128/AAC.01011-16>.
- [43] V. A. Climent et al., Semi-mechanistic PK/PD Modelling of Combined Polymyxin B and Minocycline Against a Polymyxin-resistant Strain of *Acinetobacter Baumannii*, *Clinical Microbiology and Infection*, Vol. 26, Iss. 9, 2020, pp. 1254.e9-1254.e15, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.01.017>.
- [44] C. Hiemke et al., AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011, *Pharmacopsychiatry*, Vol. 21, Iss. 06, 2021, pp. 195-235, <https://doi.org/10.1055/s-0031-1286287>.