



Original Article

## Establishing Population Pharmacokinetic Model for Ethambutol on Pulmonary Tuberculosis Patients

Ta Viet Ha, Bui Son Nhat\*, Le Thi Luyen

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

Received 17 March 2023

Revised 29 March 2023; Accepted 10 June 2023

**Abstract:** The population pharmacokinetic model of ethambutol with covariates was built from data from 136 pulmonary tuberculosis patients recruited from 3 hospitals: Hanoi Lung Hospital, Central Hospital 74, and Central Lung Hospital. Blood samples were obtained on the 10-14<sup>th</sup> day after initiation of treatment for plasma drug analysis by LC-MS/MS method. Time - concentration data were processed by the method of non-linear mixed effect modeling on MONOLIX 2021R1 software. The final population pharmacokinetic model is a two-compartment model, sequential zero (with prior lag time  $Tk01$ ) followed by first-order absorption, and linear elimination. The volumes of distribution of the central and peripheral compartments were respectively 6.73 L and 1250 L; the clearance value  $Cl$  was 45.8 L/h. Janmahasatian's Fat-free mass and age were found to be influential to the inter-individual variability of clearance.

**Keywords:** Population pharmacokinetics, ethambutol, fat-free mass, age.

\* Corresponding author.

*E-mail address:* [nhatbs.ump@vnu.edu.vn](mailto:nhatbs.ump@vnu.edu.vn)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4500>

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

Tạ Việt Hà, 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 17 tháng 3 năm 2023

Chỉnh sửa ngày 29 tháng 3 năm 2023; Chấp nhận đăng ngày 10 tháng 6 năm 2023

**Tóm tắt:** Mô hình dược động học quần thể của ethambutol cùng các yếu tố ảnh hưởng tới các thông số dược động học được xây dựng từ dữ liệu của 136 bệnh nhân lao phổi tại 3 bệnh viện: Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện 74 Trung ương, 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 2021R1. Mô hình kết quả thu được là mô hình dược động học 2 ngăn, hấp thu tuân tự bậc 0 tới bậc 1, có thời gian trễ trước giai đoạn hấp thu bậc 0 (khoảng thời gian giữa 2 bậc hấp thu  $T_{k01} = 1,81$  h, hằng số hấp thu  $K_{a2} = 0,308h^{-1}$ , thời gian trễ trước giai đoạn hấp thu bậc 0  $T_{lag1} = 0,051$  h), thải trừ tuyến tính, thể tích phân bố ngăn trung tâm và ngăn ngoại vi lần lượt là 6,73 L và 1250 L, tốc độ thanh thải  $Cl = 45,8$  L/h và Độ thanh thải giữa ngăn trung tâm-ngăn ngoại vi  $Q = 21,2$  L/h. Cân nặng trừ mỡ (fat - free mass, tính theo công thức của Janmahasatian) và tuổi có ảnh hưởng tới sự khác biệt giữa các cá thể của đại lượng tốc độ thanh thải.

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

## 1. Mở đầu

Bệnh lao là một căn bệnh truyền nhiễm đã lan truyền từ hàng nghìn năm trước và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 13 trên toàn thế giới, cũng như là nguyên nhân hàng đầu do một tác nhân truyền nhiễm gây ra [1]. Cho tới thời điểm hiện tại, lao vẫn là một gánh nặng y tế lớn đặc biệt là với các nước đang phát triển, trong đó có Việt Nam. Hiện nay việc điều trị lao vẫn còn nhiều khó khăn như: các phác đồ thuốc điều trị lao đã được ứng dụng từ lâu nhưng hiệu quả điều trị chưa được cao như mong đợi, thời gian phác đồ điều trị dài, độc tính lớn, chi phí cao đặc biệt là với lao kháng thuốc [2]. Điều này đặt ra yêu cầu

tối ưu hóa các phác đồ hiện tại, cụ thể là tối ưu liều điều trị các thuốc chống lao hiện hành [3].

Ethambutol là một thuốc chống lao tổng hợp được dùng để điều trị bệnh lao từ năm 1960, hiện tại sử dụng trong các phác đồ điều trị lao mới cũng như điều trị bệnh nhân lao đa kháng. Tại Việt Nam, cho tới hiện tại chưa có nghiên cứu nào về dược động học quần thể cũng như khảo sát, phân tích về dược động học - dược lực học của Ethambutol trên bệnh nhân lao phổi. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu xây dựng mô hình dược động học quần thể của ethambutol trên bệnh nhân lao phổi nhằm xác định các thông số dược động học quần thể và khảo sát các yếu

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: [nhatbs.ump@vnu.edu.vn](mailto:nhatbs.ump@vnu.edu.vn)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4500>

tổ ảnh hưởng đến thông số dược động học quần thể của ethambutol.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Các dữ liệu sử dụng để thực hiện nghiên cứu thuộc đề tài nghiên cứu khoa học cấp Nhà nước mã số HNQT/SPĐP/01.16: “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” do PGS. TS. Lê Thị Luyến làm chủ nhiệm đề tài.

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện ở 136 bệnh nhân lao phổi người lớn (trên 16 tuổi), được chẩn đoán lao phổi mới hoặc tái trị, không đa kháng thuốc và điều trị bằng các thuốc chống lao hàng 1 tại Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện Phổi Trung ương và Bệnh viện 74 Trung ương (từ tháng 3/2017 đến tháng 3/2018). 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; 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 về bệnh nhân

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.

#### 2.2.2. Phương pháp thu mẫu dược động học và định lượng

Quy trình thu thập mẫu máu, bao gồm thời điểm thu thập mẫu, số mẫu thu thập ở mỗi bệnh nhân và quy cách bảo quản, được tiến hành giống như một công bố trước đây của chúng tôi [4]. Nồng độ Ethambutol trong huyết tương được định lượng đồng thời cùng với các thuốc Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide và Acetyl

isoniazid 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].

#### 2.2.3. Phương pháp xây dựng mô hình dược động học quần thể

Dữ liệu nồng độ - thời gian và thông tin của mỗi cá nhân bệnh nhân được chuẩn hóa theo mẫu định dạng và đưa vào phần mềm MONOLIX 2021R1 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 tính (NLMEM), 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, hấp thu tuần tự bậc 0 và bậc 1, hấp thu tuần tự bậc 0 và bậc 1, có thời gian trễ trước giai đoạn hấp thu bậc 0). Giả 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:

$$BICc = -2LL + \dim(\theta_R) \cdot \log(N) + \dim(\theta_F) \cdot \log(n) \quad [6].$$

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 dược động học;  $\theta_R$ : thông số quần thể từ mô hình tham số cá thể ngẫu nhiên;  $\theta_F$ : 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 – fat free mass), thể lao, tình trạng HIV, thói quen sử dụng rượu, thuốc lá, eGFR (độc lọc cầu thận ước tính theo công thức MDRD-4) [7]. Cân nặng trừ mỡ - fat free mass (FFM) được tính theo công thức của Janmahasatian [8]:

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

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

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

Các yếu tố ảnh hưởng trước khi được đưa vào mô hình sẽ được kiểm tra cộng tuyến giữa các thông số và yếu tố dự đoán, giữa các yếu tố dự đoán với nhau. Sau đó, các yếu tố được đưa vào mô hình được động học cơ bản theo thứ tự hai bước:

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 3,84 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 3,84.

Loại bỏ lần lượt (backward elimination): Loại các yếu tố ra khỏi mô hình thu được sau bước trước: yếu tố nào làm tăng -2LL trên 6,635 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 theo thời gian và nồng độ (sai số dự đoán có trọng số ước tính từ thông số cá thể); và biểu đồ VPC (visual predictive checks).

### 3. Kết quả nghiên cứu

#### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu và liều Ethambutol sử dụng

Đặc điểm của 136 bệnh nhân nghiên cứu được tóm tắt trong Bảng 1:

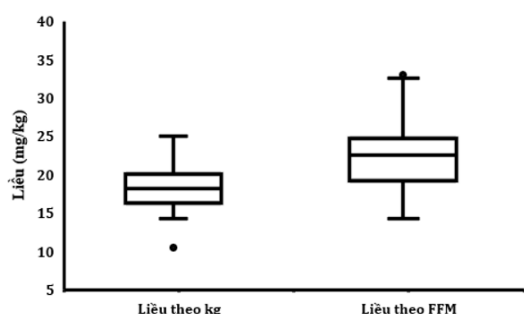
Bảng 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm		Giá trị
Tuổi, trung vị (tứ phân vị)		45,5 (33-58)
Giới tính (Nam; %)		100 (73,53%)
Chiều cao (cm), trung vị (tứ phân vị)		163 (158-168)
Cân nặng (kg), trung vị (tứ phân vị)		49 (44-55)
Cân nặng trừ mỡ (kg), trung vị (tứ phân vị)		41,29 (35,07-46,2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), trung vị (tứ phân vị)		18,69 (16,82-20,33)
Thể lao	Lao mới (n; %)	81; 56,56%
	Lao tái trị (n; %)	55; 40,44%
Nghiện rượu (n; %)		40 (29,41%)
Hút thuốc (n; %)		48 (35,29%)
HIV (n; %)		1 (0,74%)
Đái tháo đường (n; %)		21 (15,44%)
Độ thanh thải creatinin theo MDRD (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ), trung vị (tứ phân vị)		93,35 (82,62-105,57)

Liều Ethambutol sử dụng ở 136 bệnh nhân nghiên cứu được thể hiện ở Bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm về liều dùng Ethambutol của mẫu nghiên cứu

Liều Ethambutol (mg)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
400	1	0,74
800	98	72,06
1000	1	0,74
1200	35	25,74
1600	1	0,74



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

Mức liều 800 mg được sử dụng nhiều nhất chiếm 72,06%, tiếp đó là mức liều 1200 mg (25,74%). Mức trung vị liều trên cân nặng là 18,18 mg/kg, khoảng trung vị 10,53-25 mg/kg. Liều tính theo FFM có trung vị 22,57 mg/kg, khoảng trung vị là 14,24-33 mg/kg.

### 3.2. Kết quả xây dựng mô hình dược động học quần thể của Ethambutol

#### 3.2.1. Mô hình cấu trúc có sai số thống kê

Mô hình cấu trúc khớp tốt nhất với dữ liệu nồng độ - thời gian đã thu thập được là Mô hình 2 ngăn, hấp thu bậc 1, thải trừ tuyến tính, hấp thu tuần tự bậc 0 tới bậc 1, có thời gian trễ trước giai đoạn hấp thu bậc 0 (BICc = 757,09).

Mô hình sai số tỷ lệ ( $y=f+bf^{\epsilon}$ ) cho khả năng khớp mô hình tốt nhất nên được chọn làm mô hình sai số của mô hình dược động học quần thể. Kết quả kiểm tra hiệp phương sai cho thấy: cặp yếu tố ngẫu nhiên (*random effect*) của CI và Q làm giảm đáng kể -2LL đến 45,87 đơn vị với hệ số tương quan (*correlation*) là 0,714; do đó, thông số hiệp phương sai giữa CI – Q được đưa vào mô hình.

Bảng 3. Kết quả khảo sát số ngăn và đặc điểm hấp thu của mô hình

Mô hình	-2LL	AIC	BIC	BICc
1.1	1103,65	1117,65	1138,04	1143,59
1.2	992,65	1010,65	1036,86	1043,79
1.3	952,75	974,75	1006,78	1015,10
1.4	830,24	852,24	884,28	892,59
1.5	800,94	826,94	864,81	874,51
2.1	1082,86	1104,86	1136,9	1145,22
2.2	797,59	823,59	861,46	871,16
2.3	756,52	790,52	840,04	852,51
2.4	691,86	721,86	765,54	776,64
2.5	661,09	695,09	744,61	757,09

**Mô hình 1.1:** mô hình 1 ngăn, hấp thu bậc 1, thải trừ tuyến tính;

**Mô hình 1.2:** mô hình 1 ngăn, hấp thu bậc 1, thải trừ tuyến tính, có thời gian trễ trong hấp thu (Tlag);

**Mô hình 1.3:** mô hình 1 ngăn, hấp thu bậc 1, thải trừ tuyến tính, hấp thu theo mô hình ngăn chuyển tiếp (*transit compartment*);

**Mô hình 1.4:** mô hình 1 ngăn, hấp thu bậc 1, thải trừ tuyến tính, hấp thu tuần tự bậc 0 và bậc 1;

**Mô hình 1.5:** mô hình 1 ngăn, hấp thu bậc 1, thải trừ tuyến tính, hấp thu tuần tự bậc 0 và bậc 1, có thời gian trễ trước giai đoạn hấp thu bậc 0;

**Mô hình 2.1:** mô hình 2 ngăn, hấp thu bậc 1, thải trừ tuyến tính;  
**Mô hình 2.2:** mô hình 2 ngăn, hấp thu bậc 1, thải trừ tuyến tính, có thời gian trễ trong hấp thu (Tlag);  
**Mô hình 2.3:** mô hình 2 ngăn, hấp thu bậc 1, thải trừ tuyến tính, hấp thu theo mô hình ngăn chuyển tiếp (transit compartment);  
**Mô hình 2.4:** mô hình 2 ngăn, hấp thu bậc 1, thải trừ tuyến tính, hấp thu tuần tự bậc 0 và bậc 1;  
**Mô hình 2.5:** mô hình 2 ngăn, hấp thu bậc 1, thải trừ tuyến tính, hấp thu tuần tự bậc 0 và bậc 1, có thời gian trễ trước giai đoạn hấp thu bậc 0.

### 3.2.2. Mô hình có yếu tố dự đoán

Bảng 4. Một số yếu tố dự đoán có ý nghĩa trong cải thiện mô hình

Yếu tố dự đoán	Thông số	$\Delta$ -2LL
<i>Mô hình có 01 yếu tố dự đoán</i>		
FFM	Cl	-6,8
Tuổi	Cl	-6,11
Tuổi	Tlag1	-3,93
Nơi điều trị	Tlag1	-5,73
<i>Mô hình có 02 yếu tố dự đoán</i>		
Tuổi	Cl	-6,76

FFM dự đoán cho Cl là yếu tố dự đoán làm giảm -2LL của mô hình nhiều nhất (6,8) 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 4.

Khảo sát mô hình có 2 yếu tố dự đoán cho thấy: tuổi (Age) dự đoán cho Cl là yếu tố làm giảm -2LL cao nhất (6,76) 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. Vì vậy mô hình yếu tố dự đoán đầy đủ gồm 2 yếu tố là FFM dự đoán cho Cl, Tuổi 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 (10,79 đối với FFM dự đoán cho Cl, 9,87 đối với Tuổi dự đoán cho Cl).

Thông số được động học quần thể của mô hình đầy đủ được thể hiện ở Bảng 5.

Bảng 5. Kết quả mô hình được động học quần thể đầy đủ

Thông số mô hình	Thông số quần thể		Biến thiên cá thể	
	Giá trị	SE; RSE (%)	$\omega$	SE; RSE (%)
Tk01 (h)	1,81	0,00187; 0,103		
ka2 (h <sup>-1</sup> )	0,308	0,0125; 4,06		
F1	0,218	0,0164; 7,52	0,651	0,0703; 10,8
Tlag1 (h)	0,051	0,0246; 48,3	1,68	0,247; 14,7
Cl (L/h)	45,8	3,26; 7,11	0,305	0,0244; 7,98
V1 (L)	6,73	4,12; 61,1	2	0,37; 18,5
Q (L/h)	21,2	1,02; 4,82	0,382	0,0523; 13,7
V2 (L)	1250	368; 29,3	0,397	0,151; 38,1
$\beta$ Cl tFFM	0,346	0,126; 36,5		
$\beta$ Cl Age	-0,00316	0,0014; 44,4		
Sai số tỉ lệ	0,172	0,0109; 6,34		
Corr_Cl_Q	0,713	0,0781; 11		

Tk01: khoảng thời gian hấp thu theo bậc 0; Tlag1: thời gian trễ trước giai đoạn hấp thu bậc 0;  
ka2: hằng số hấp thu bậc 1; F1: tỷ lệ thuốc hấp thu qua quá trình hấp thu bậc 0;  
V1, V2: thể tích phân bố của ngăn trung tâm và ngăn ngoại vi;  
Cl: độ thanh thải; Q: độ thanh thải giữa ngăn trung tâm-ngăn ngoại vi;  
Corr\_Cl\_Q: hệ số tương quan hiệp phương sai giữa Cl và Q;  
SE: sai số chuẩn; RSE: phần dư sai số chuẩn.

Hệ số hồi quy  $\beta_{Cl\_tFFM}$  và  $\beta_{Cl\_Age}$  thể hiện mối tương quan giữa  $Cl\_FFM$  và  $Cl\_Age$  qua phương trình:

$$\log Cl = \log Cl_{pop} + 0.346 \times \log \frac{FFM}{41,29} + \varepsilon Cl$$

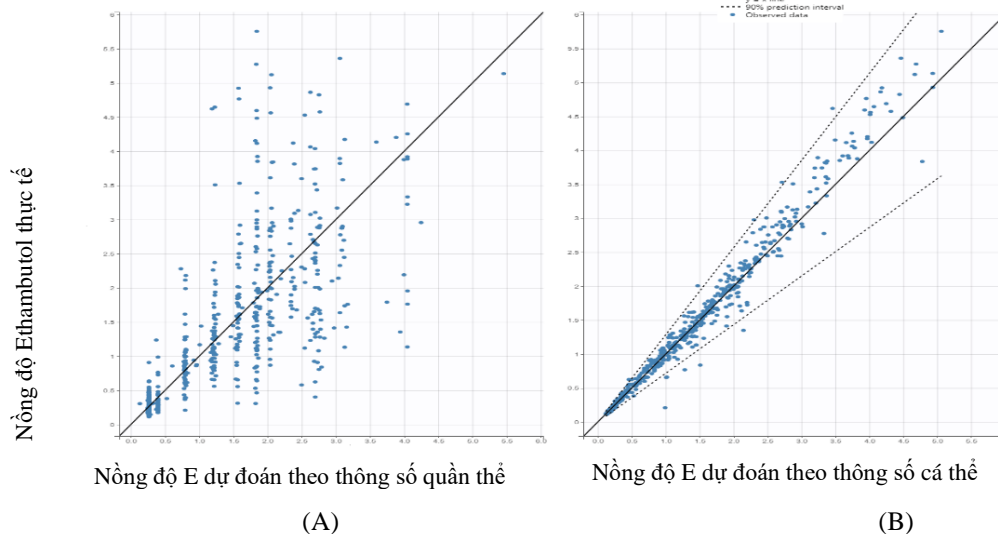
$$\log Cl = \log Cl_{pop} - 0,00316 \times \log \frac{Age}{45,5} + \varepsilon Cl$$

Với  $Cl_{pop} = 45,8$  là thông số độ thanh thải đại diện cho cá thể có FFM 41,29 kg và Tuổi

45,5 (giá trị FFM trung vị và Tuổi trung vị của quần thể) là 45,8 L/h.

### 3.3. Thẩm định mô hình dược động học đầy đủ của Ethambutol

#### 3.3.1. Nồng độ thực tế - nồng độ dự đoán của Ethambutol theo thông số quần thể và theo thông số cá thể



Hình 2. Nồng độ thực tế - nồng độ dự đoán của Ethambutol theo thông số quần thể (A) và theo thông số cá thể (B).

Với mỗi điểm tương ứng với 01 mẫu bệnh phẩm có giá trị trung bình 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 dược động học quần thể của mô hình (A) và giá trị trục hoành là giá trị nồng độ của mẫu được ước tính dựa trên thông số dược động học cá thể của bệnh nhân tương ứng (B) (Hình 2).

Hai hình đều cho thấy các điểm phân bố đều và ngẫu nhiên quanh đường thẳng  $x = y$  cho thấy khả năng khớp với dữ liệu thực tế tốt của các thông số cá thể dựa trên mô hình.

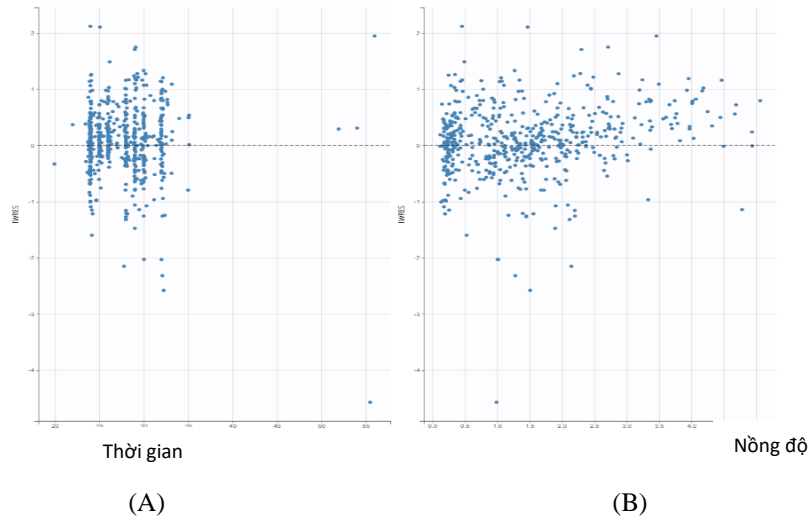
#### 3.3.2. Biểu đồ sai số dự đoán IWRES theo thời gian và nồng độ

Phần lớn các giá trị phân bố đều xung quanh trị số 0 và nằm trong khoảng  $-2SD$  đến  $+2SD$ ,

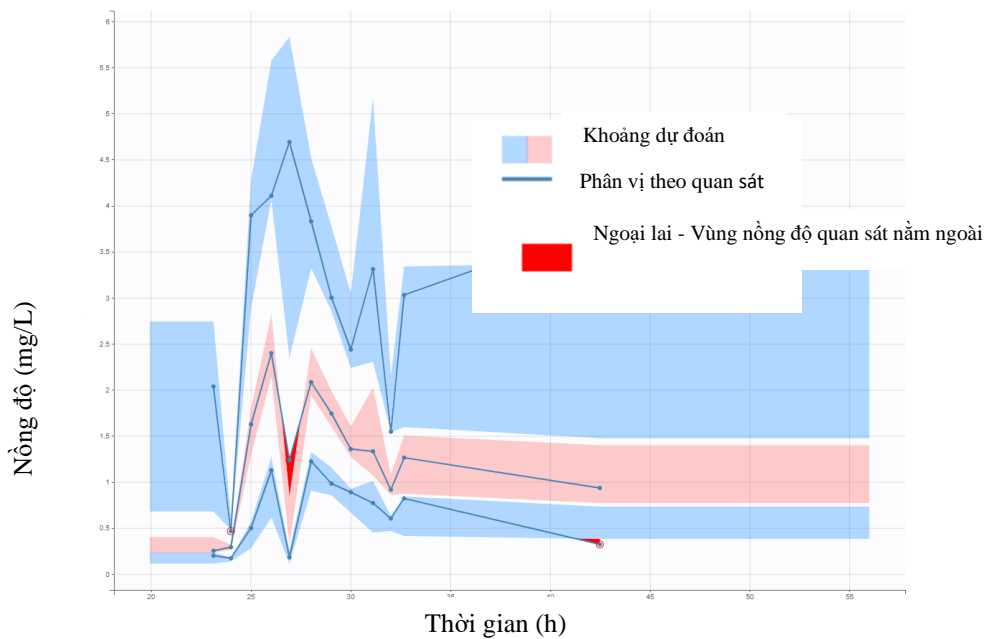
ngẫu nhiên và ít điểm ngoại lai, cho thấy mô hình cuối cùng khớp dữ liệu tương đối tốt (Hình 3).

#### 3.3.3. Biểu đồ VPC

Biểu đồ VPC mô tả khả năng khớp của mô hình khi mô phỏng với dữ liệu 10000 bệnh nhân theo mô phỏng Monte Carlo. 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 và màu đỏ cho vùng ngoại lai. Kết quả cho thấy có vùng ngoại lai ở bách phân vị thứ 10, 50 ít hơn so với ở bách phân vị thứ 90. Nhưng nhìn chung, các vùng ngoại lai khá nhỏ chứng tỏ khả năng dự đoán tốt của mô hình với dữ liệu thực tế (Hình 4).



Hình 3. Biểu đồ IWRES theo thời gian (A) và theo nồng độ (B) dự đoán của Ethambutol.



Hình 4. Biểu đồ Visual Predictive check (VPC).

#### 4. Bàn luận

Mô hình 2 ngăn cho kết quả khớp nồng độ thuốc – thời gian tốt nhất so với các mô hình 1 ngăn. Về đặc điểm hấp thu của quần thể, mô hình hấp thu tuần tự bậc 0 tới bậc 1, có thời gian trễ trước giai đoạn hấp thu bậc 0. Kết quả của chúng

tôi phù hợp với đặc điểm của ethambutol 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.

Mô hình sai số tỷ lệ là mô hình cho độ khớp tốt nhất với số liệu nồng độ - thời gian thu được.



Kết quả này tương đồng với lựa chọn mô hình sai số trong nghiên cứu của Horita [9]. Trong khi đó, một số các nghiên cứu tương tự nhau đều cho kết quả là sai số mũ như: nghiên cứu của Sundell [10], Mehta [11]. Nghiên cứu của Jonsson lựa chọn mô hình sai số cộng – tỷ lệ là mô hình sai số cuối cùng [12] và mô hình sai số cộng được lựa chọn trong nghiên cứu của Denti [13].

Nghiên cứu của chúng tôi đưa ra các kết quả về thể tích phân bố ngăn trung tâm ( $V_1 = 6,73$  L), thể tích phân bố ngăn ngoại vi ( $V_2 = 1250$  L) và độ thanh thải ( $Cl = 45,8$  L/h). Trong khi đó các nghiên cứu trên các quần thể khác thu được các giá trị  $V_1, V_2, Cl$  tương ứng: tình nguyện viên khỏe mạnh ( $V_1 = 491$  L;  $V_2 = 1070$  L;  $Cl = 80,8$  L/h) [14]; bệnh nhân mắc lao ở Tanzania ( $V_1 = 266$  L;  $V_2 = 687$  L;  $Cl = 40,7$  L/h) [13]; bệnh nhân lao mắc kèm HIV ở Botswana ( $V_1 = 110,23$  L và  $V_2 = 512,52$ ,  $Cl = 35,43$  L/h) [11] hay trong nghiên cứu của Abdelwahab và cộng sự trên phụ nữ Nam Phi mắc bệnh lao kèm HIV ( $V_1 = 268$  L;  $V_2 = 334$  L;  $Cl = 60,2$  L/h) [15]. Một nghiên cứu khác của Jossion và cộng sự trên bệnh nhân mắc lao ở Nam Phi thu được kết quả  $V_1; V_2$  và lần lượt là  $82,4/90$  L;  $623/642$  L và  $39,9/39,7$  L/h [12]. Nghiên cứu của Horita và cộng sự trên 113 trẻ em mắc bệnh lao ở Ghana cho kết quả  $V_1 = 112$  L;  $V_2 = 97,8$  L và  $Cl = 32,5$  L/h [9]. Điều này cho thấy sự chênh lệch tương đối đáng kể về thể tích phân bố giữa các quần thể và cộng đồng khác nhau. Thông thường, độ tuổi tăng sẽ làm tăng khối lượng mỡ và giảm lượng nước và sẽ dẫn đến giảm thể tích phân bố của thuốc [16]. Bên cạnh đó, hiện tượng liên kết mô tăng cường ở người cao tuổi cũng có thể là một cơ chế lý giải cho sự tăng thể tích phân bố. Ở người cao tuổi và người trẻ không có sự khác biệt về tỷ lệ mô trong cơ thể, do đó, việc tăng cường liên kết mô ở thuốc dẫn đến tăng thể tích phân bố của thuốc. Vì vậy, kết quả thể tích phân bố của ethambutol có thể tăng hoặc giảm ở các quần thể bệnh nhân khác nhau. Bên cạnh 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) và tuổi là 2 yếu tố dự đoán cho thông số độ thanh thải ethambutol.

Về yếu tố tuổi đã được chỉ ra trong nghiên cứu của Zhu và cộng sự trên quần thể bệnh nhân là người lớn và trẻ em mắc lao. Thành phần cơ thể và đặc điểm liên kết mô thay đổi rất nhiều theo tuổi và đây là yếu tố quan trọng khi nghiên cứu dược động học của ethambutol trên các đối tượng bệnh nhân có độ tuổi khác nhau.

Theo khuyến cáo của Bộ Y tế và WHO hiện nay, liều lượng của ethambutol đã được chia theo khoảng cân nặng của từng cá thể với liều từ 15-20 mg/kg trên bệnh nhân lao phổi và 15-25 mg/kg trên bệnh nhân lao đa kháng thuốc [17]. Đã có những bằng chứng cho thấy cách định liều này sẽ dẫn tới nồng độ thuốc trong máu dưới mức tối ưu cũng như khả năng đạt các đích PK/PD thấp [18]. Các nghiên cứu về việc tăng liều nhằm tăng nồng độ thuốc trong máu đồng thời ngăn chặn tình trạng kháng thuốc cũng được thử nghiệm [19, 20]. Kết quả chỉ ra việc tăng liều cũng cho thấy hiệu quả tốt hơn trong việc tiêu diệt vi khuẩn tuy nhiên không cải thiện tình trạng kháng thuốc và tỉ lệ xuất hiện độc tính trên mắt tăng cao hơn. Vì vậy, cách định liều với một đại lượng khác cũng đại diện cho kích thước cơ thể, không làm tăng liều dùng nhưng lại tăng khả năng đạt đích PK/PD của ethambutol có thể là một hướng giúp cải thiện vấn đề này.

Đại lượng FFM được cho là đại lượng phù hợp để đại diện cho kích thước cơ thể trong tính thể tích phân bố và tốc độ thải trừ. FFM không tính đến cân nặng của mỡ vốn rất ít ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa bên trong cơ thể, do đó có thể ước tính các thông số  $V$  và  $Cl$  tốt hơn đặc biệt ở các quần thể nhẹ cân hoặc có quần thể có chênh lệch lớn về khối lượng mỡ [7]. Thể tích phân bố và tốc độ thanh thải của ethambutol liên quan mật thiết với nhau và với các chỉ số của cơ thể. Bên cạnh cân nặng, các biến khác liên quan đến kích thước cơ thể như: cân nặng lý tưởng, cân nặng trừ mỡ, cân nặng gầy, diện tích da, kích thước cơ thể cũng có thể sử dụng để dự đoán cho chức năng sinh học của ethambutol [9, 10, 13]. Kết quả khảo sát mô hình của chúng tôi cho thấy, việc đưa FFM vào làm yếu tố dự đoán thay cho cân nặng cho thấy sự cải thiện rõ rệt về độ khớp mô hình ( $\Delta-2LL$  là -6,8). Bên cạnh đó chúng tôi cũng đồng thời khảo sát một số yếu tố khác liên

quan đến kích thước cơ thể như chiều cao và chỉ số BMI và cho thấy các yếu tố này cũng ảnh hưởng đến thể tích phân bố và cải thiện mô hình tuy nhiên độ giảm -2LL không đáng kể. Theo Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh lao do Bộ Y tế ban hành và WHO hiện nay, liều lượng của ethambutol đã được chia theo khoảng cân nặng của từng cá thể với liều từ 15-20 mg/kg trên bệnh nhân lao phổi và 15-25 mg/kg trên bệnh nhân lao đa kháng thuốc [17]. Đã có những bằng chứng cho thấy cách định liều này sẽ dẫn tới nồng độ thuốc trong máu dưới mức tối ưu cũng như khả năng đạt các đích PK/PD thấp [18]. Vì vậy, cách định liều với một đại lượng khác cũng đại diện cho kích thước cơ thể, không làm tăng liều dùng nhưng lại tăng khả năng đạt đích PK/PD của ethambutol có thể là một hướng giúp cải thiện vấn đề này. Như vậy, có thể sử dụng FFM như một yếu tố tính tới khi tính liều cho bệnh nhân lao, thay vì áp dụng theo cân nặng như thường lệ.

Kết quả mô hình hấp thu tuần tự bậc 0 và bậc 1, có thời gian trễ trước giai đoạn hấp thu bậc 0 của chúng tôi lần đầu được báo cáo trong mô hình dược động học quần thể của ethambutol; các nghiên cứu trước đây sử dụng mô hình hấp thu bậc 0 hoặc bậc 1 đơn thuần, có thời gian trễ hay có ngăn chuyển tiếp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, biến thiên cá thể ở các thông số đặc trưng cho quá trình hấp thu có mức dao động rất lớn (đã loại bỏ  $\omega_{Tk01}$  và  $\omega_{ka2}$ ,  $\omega_{F1} = 298,62\%$ ,  $\omega_{Tlag1} = 329,41\%$  với khoảng tin cậy 95%. Điều này gợi ý về sự biến thiên và khó dự đoán giữa các cá thể trong quá trình hấp thu của ethambutol. Một số nguyên nhân được cho là dẫn tới hiện tượng này bao gồm: bữa ăn trước uống thuốc; tình trạng bệnh mắc kèm. Bệnh mắc kèm, đặc biệt là HIV có ảnh hưởng lớn đến quá trình hấp thu cũng như dược động học của ethambutol dẫn đến giảm sinh khả dụng của thuốc. Với cơ chế tấn công vào các mô đường ruột, mô lympho tại ruột non của virus HIV, diện tích bề mặt tiếp xúc tại ruột non giảm dẫn đến giảm tốc độ và nồng độ hấp thu thuốc vào đường máu thông qua niêm mạc ruột [21]. Kết quả này đã được chứng minh trong nghiên cứu của Jonsson và cộng sự trên bệnh nhân lao ở Nam Phi: HIV làm giảm

sinh khả dụng 15% do sự giảm diện tích EMB dưới đường cong nồng độ-thời gian (AUC) và nồng độ tối đa trong huyết tương [12]. Tuy nhiên trong nghiên cứu này tình trạng nhiễm HIV đã được chúng tôi đưa vào kiểm tra ảnh hưởng đến mô hình và không ghi nhận sự cải thiện nào với các thông số hấp thu. Nguyên nhân có thể do số lượng bệnh nhân mắc HIV trong quần thể mẫu quá ít (1/129) không đủ để kết luận ảnh hưởng lên quần thể. Thay vào đó chúng tôi khảo sát được yếu tố tuổi và nơi điều trị ảnh hưởng đến thông số Tlag1 và cho thấy sự cải thiện mô hình đáng kể ( $\Delta$ -2LL lần lượt là -3,93 và -5,73). Ảnh hưởng của tuổi đến quá trình hấp thu như đã được đề cập có thể do liên quan đến tiết axit dạ dày, thời gian làm rỗng dạ dày, nhu động đường tiêu hóa và thời gian vận chuyển của ruột là những yếu tố thay đổi theo độ tuổi khác nhau.

## 5. Kết luận

Dược động học của ethambutol trên bệnh nhân lao phù hợp với mô hình dược động học 02 ngăn, hấp thu bậc 1, thải trừ tuyến tính, hấp thu tuần tự bậc 0 và bậc 1, có thời gian trễ trước giai đoạn hấp thu bậc 0. Các thông số dược động học quần thể thu được lần lượt là:  $Tk01 = 1,81$  h;  $ka2 = 0,308$  h<sup>-1</sup>;  $Tlag1 = 0,051$  h;  $F1 = 0,218$ ,  $V1 = 6,73$  L;  $Cl = 45,8$  L/h;  $Q = 21,2$  L/h;  $V2 = 1250$  L. Mô hình sai số thống kê được áp dụng là mô hình sai số tỷ lệ. Cân nặng trừ mỡ và tuổi là 2 yếu tố dự đoán cho sự thay đổi của tốc độ thải trừ giữa các cá thể trong quần thể. Kết quả nghiên cứu cho thấy tiềm năng của cân nặng trừ mỡ trong việc điều chỉnh liều ethambutol trên bệnh nhân lao phổi.

## Lời cảm ơn

Nghiên cứu sử dụng dữ liệu từ đề tài nghiên cứu Khoa học Công nghệ cấp Nhà nước (Mã số HNQT/SPĐP/01.16) do Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội chủ trì và PGS. TS. Lê Thị Huyền là chủ nhiệm đề tài. Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Bệnh viện Phổi Trung ương, Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện 74 Trung ương đã

cung cấp các mẫu bệnh phẩm phục vụ cho nghiên cứu.

### Tài liệu tham khảo

- [1] World Health Organization, Global Tuberculosis Report 2021, Geneva: World Health Organization.
- [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/10.1183/13993003.02352-2016>.
- [3] I. Onozaki, M. Raviglione, Stopping Tuberculosis in the 21<sup>st</sup> Century: Goals and Strategies, *Respirology*, Vol. 15, No. 1, 2010, pp. 32-43, <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01673.x>.
- [4] P. T. Duc, B. S. Nhat, L. T. Luyen, Establishing Population Pharmacokinetic Model for VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences, Pyrazinamide in Pulmonary Tuberculosis Patients, Vol. 37, No. 4, 2021, <https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4326> (in Vietnamese).
- [5] L.T. Luyen, T. M. Hung, L. T. Huyen, L. A. Tuan, D. T. L. Huong 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] M. Delattre, M. Lavielle, M. A. Poursat, A note on BIC in Mixed-Effects Models, *Electron Journal of Statistics*, Vol. 8, No.1, 2014, Pp. 456-475, <https://doi.org/10.1214/14-EJS890>.
- [7] R. Bellomo, C. Ronco, J. A. Kellum et al., Acute Renal Failure - definition, Outcome Measures, Animal Models, Fluid Therapy and Information Technology Needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group, *Critical Care*, Vol. 8, No. 4, 2004, pp. R204-12, <https://doi.org/10.1186/cc2872>.
- [8] 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).
- [9] Y. Horita, A. Alsultan, A. Kwara et al., Evaluation of the Adequacy of WHO Revised Dosages of the First-Line Antituberculosis Drugs in Children with Tuberculosis Using Population Pharmacokinetic Modeling and Simulations, *Antimicrob Agents Chemother*, Vol. 62, No. 9, 2018, <https://doi.org/10.1128/AAC.00008-18>.
- [10] J. Sundell, E. Bienvenu, S. Birgersson et al., Population Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Ethambutol in Adult Patients Coinfected with Tuberculosis and HIV, *Antimicrob Agents Chemother*, Vol. 64, No. 2, 2020, pp. e01583-19, <https://doi.org/10.1128/AAC.01583-19>.
- [11] K. Mehta, S. Ravimohan, J. G. Pasipanodya et al., Optimizing Ethambutol Dosing Among HIV/Tuberculosis Co-Infected Patients: A Population Pharmacokinetic Modelling and Simulation Study, *J Antimicrob Chemother*, Vol. 74, No. 10, 2019, pp. 2994-3002, <https://doi.org/10.1093/jac/dkz265>.
- [12] S. Jonsson, A. Davidse, J. Wilkins et al., Population Pharmacokinetics of Ethambutol in South African Tuberculosis Patients, *Antimicrob Agents Chemother*, Vol. 55, No. 9, 2011, pp. 4230-4237, <https://doi.org/10.1128/AAC.00274-11>.
- [13] 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, 2011, pp. e0141002, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141002>.
- [14] R. G. Hall, M. A. Swancutt, C. Meek et al., Ethambutol Pharmacokinetic Variability is Linked to Body Mass in Overweight, Obese, and Extremely Obese People, *Antimicrob Agents Chemother*, Vol. 56, No. 3, 2012, pp. 1502-1507, <https://doi.org/10.1128/AAC.05623-11>.
- [15] 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>.
- [16] B. Ljungberg, I. N. Ehle, Pharmacokinetics of Antimicrobial Agents in the Elderly, *Reviews of Infectious Diseases*, Vol. 9, No. 2, 1987, pp. 250-264, <https://doi.org/10.1093/clinids/9.2.250>.
- [17] Ministry of Health, *Guideline of diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis*. 2018 (in Vietnamese)
- [18] P. R. Donald, D. Maher, J. S. Maritz et al., Ethambutol Dosage for the Treatment of Children: Literature Review and Recommendations, *Int J Tuberc Lung Dis*, Vol. 10, No. 12, 2006, pp. 1318-1330.

- [19] F. J. V. Murray, US Public Health Service Experience with Ethambutol, International Congress of Chemotherapy, Vienna, No. 6, 1967, pp. 339.
- [20] B. Doster, F. J. Murray, R. Newman et al., Ethambutol in the Initial Treatment of Pulmonary Tuberculosis., U. S. Public Health Service Tuberculosis Therapy Trials, Am Rev Respir Dis, Vol. 107, No. 2, 1973, pp. 177-90.
- [21] O. Delezay, N. Yahi, C. Tamalet et al., Direct Effect of Type 1 Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) on Intestinal Epithelial Cell Differentiation: Relationship to HIV-1 Enteropathy, Virology, Vol. 238, No. 2, 1997, pp. 231-242, <https://doi.org/10.1006/viro.1997.8829>.