

Dược động học - dược lực học của Rifampicin trong điều trị bệnh nhân lao phổi

Lê Thị Luyên^{1*}, Bùi Sơn Nhật¹, Vũ Đình Hòa², Nguyễn Thị Vân Anh³, Nguyễn Kim Cương⁴, Nguyễn Văn Hưng⁴

¹Khoa Y dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

²Trường Đại học Dược Hà Nội

³Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương

⁴Bệnh viện Phổi Trung ương

Ngày nhận bài 12/7/2019; ngày chuyển phản biện 15/7/2019; ngày nhận phản biện 20/8/2019; ngày chấp nhận đăng 27/8/2019

Tóm tắt:

Mục tiêu: Rifampicin có vai trò chính trong diệt khuẩn và ngăn ngừa tái phát. Nghiên cứu này nhằm xác định các đặc điểm dược động học (PK) và dược lực học (PD) của Rifampicin ở bệnh nhân lao phổi không đa kháng thuốc và tỷ lệ bệnh nhân đạt đích AUC/MIC. **Phương pháp:** mẫu máu tĩnh mạch ở những thời điểm xác định kể từ sau khi uống Rifampicin được lấy ở 135 bệnh nhân lao phổi mới hoặc tái trị, không đa kháng thuốc, được điều trị bằng thuốc chống lao hàng một vào ngày 10-14 sau khi bắt đầu điều trị để định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương bằng HPLC-MS/MS. Đồng thời, mẫu đờm của bệnh nhân trước thời điểm điều trị được thu thập để phân lập chủng *M. tuberculosis* gây bệnh nhằm xác định giá trị MIC với Rifampicin. Mô hình dược động học quần thể được xử lý trên phần mềm Monolix 2018; thông số AUC được tính trên gói phần mềm Simulx thuộc R. MIC được xác định bằng phương pháp vi phiên tỷ lệ, sử dụng môi trường M7H11. Tỷ lệ AUC/MIC của mỗi cá thể được so với giá trị đích AUC/MIC > 271. Kết quả nghiên cứu cho thấy, mô hình dược động học quần thể của Rifampicin xây dựng được là mô hình một ngăn, giá trị AUC trung bình và trung vị là 50,565 và 45,99 mg.h/l dựa trên nồng độ Rifampicin đo được. MIC của Rifampicin xác định được ở 123 bệnh nhân hầu hết trong khoảng 0,25-1 µg/ml. Chỉ có 16/123 bệnh nhân đạt đích PK/PD với AUC/MIC > 271, tỷ lệ đạt đích rất thấp ở MIC > 0,25 µg/ml; khi MIC ≥ 1 µg/ml 0% đạt đích PK/PD. **Kết luận:** đặc điểm PK và PD của Rifampicin có sự biến thiên lớn giữa các cá thể. Có một tỷ lệ lớn không đạt chỉ số đích PK/PD tối ưu. Do đó cần có hiệu chỉnh liều Rifampicin hiện tại để nâng cao hiệu quả điều trị cho bệnh nhân.

Từ khóa: bệnh lao, dược động học, dược lực học, MIC, Rifampicin.

Chỉ số phân loại: 3.4

Đặt vấn đề

Bệnh lao là nguyên nhân gây tử vong phổ biến trên thế giới, mặc dù tử vong do lao có thể tránh khỏi nếu được chẩn đoán sớm và điều trị phù hợp. Hiện nay, trên toàn cầu, công tác phòng chống bệnh lao vẫn còn nhiều thách thức, như sự khác biệt giữa các quốc gia trong kinh phí đầu tư; chậm phát triển các phương pháp chẩn đoán, điều trị, phòng ngừa mới [1] và sự gia tăng tình trạng vi khuẩn kháng thuốc. Chiến lược điều trị bệnh lao áp dụng phác đồ phối hợp nhiều thuốc đồng thời trong một thời gian hợp lý để đảm bảo khỏi bệnh và tránh tình trạng kháng thuốc. Tuy vậy, phác đồ điều trị thường quy chủ yếu dựa vào kinh nghiệm lâm sàng, trong khi hiệu quả còn chưa cao như mong đợi, độc tính của thuốc cao, thời gian điều trị kéo dài và chi phí cao [2]. Bên cạnh tăng cường nghiên cứu phát triển thuốc mới, nhu cầu trong điều trị lao đặt ra hiện nay là cần tối ưu hoá hiệu quả điều trị với các thuốc chống lao hiện có [3].

Rifampicin là một thuốc quan trọng trong các phác đồ điều trị lao. Đặc điểm của Rifampicin là sự biến thiên rất lớn về các thông số dược động học giữa các cá thể [4-6], mặt khác các chủng vi khuẩn lao gây bệnh có tính đáp ứng khác nhau giữa các bệnh nhân, vì vậy, nghiên cứu đặc điểm dược động học - dược lực học (PK/PD modeling) của Rifampicin ở bệnh nhân là cơ sở để dự kiến liều điều trị tối ưu.

Tại Việt Nam cho đến nay, các dữ liệu nghiên cứu về dược động học cũng như dược lực học của Rifampicin còn rất hạn chế, và đặc biệt chưa có nghiên cứu dược động học quần thể, cũng như chưa có phân tích dược động học - dược lực học của Rifampicin trên bệnh nhân lao. Do đó, chúng tôi thực hiện phân tích đặc điểm dược động học - dược lực học của Rifampicin ở bệnh nhân lao phổi với mục tiêu: xác định đặc điểm dược động học - dược lực học của Rifampicin và khảo sát tỷ lệ đạt đích dược động học - dược lực học trong quần thể bệnh nhân lao phổi.

*Tác giả liên hệ: Email: luyenle66@gmail.com

Pharmacokinetic - pharmacodynamic properties of Rifampicin in pulmonary tuberculosis patients

Thi Luyen Le^{1*}, Son Nhat Bui¹,
Dinh Hoa Vu², Thi Van Anh Nguyen³,
Kim Cuong Nguyen⁴, Van Hung Nguyen⁴

¹School of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University

²Hanoi University of Pharmacy

³National Institute of Hygiene and Epidemiology

⁴National Lung Hospital

Received 12 July 2019; accepted 27 August 2019

Abstract:

Objectives: Rifampicin is a key drug to kill *M. tuberculosis* and prevent recurrence in tuberculosis management. This research aims to determine pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) properties of Rifampicin in non-multidrug-resistant tuberculosis (non-MDRTB) patients and the proportion of patients who achieve the proposed target of AUC/MIC.

Methods: venous blood samples were collected at certain time points of 135 new cases or retreatment non-MDRTB patients to measure the concentration of Rifampicin in plasma by HPLC-MS/MS. In addition, patients' sputum samples were collected to isolate *M. tuberculosis* strains for the determination of MIC to Rifampicin. Population pharmacokinetic model and estimated individual parameter values were built by Monolix2018R1 and the R package Simulx. The MIC was determined by proportional 48-well microplate in Middlebrook 7H11. Finally, individual AUC/MIC were compared with the target of AUC/MIC>271.

Results and conclusions: one-compartment population PK model characterised by transit compartment absorption was built. The mean and median AUC values of population were 50.565 and 45.99 mg.h/l, respectively. The MIC values of 123 patients were almost in range of 0.25-1 µg/ml. Only 16/123 patients achieved the proposed target of AUC/MIC>271; the ratio lowered significantly in patients with MIC over 0.25 µg/ml and dropped to 0% in those with MIC of 1 µg/ml and higher. PK and PD properties of Rifampicin showed large variability between patients; however, the exposure can be deemed as suboptimal, thus leading the need to adjust dose and regimen of Rifampicin in pulmonary tuberculosis treatment.

Keywords: MIC, pharmacodynamic, pharmacokinetic, Rifampicin, tuberculosis.

Classification number: 3.4

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 135 bệnh nhân lao phổi mới hoặc tái trị được điều trị bằng phác đồ có Rifampicin và các thuốc chống lao hàng một khác. Bệnh nhân được thu dung tại ba địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện Phổi Trung ương và Bệnh viện 74 Trung ương trong thời gian 2017-2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn: bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên, chẩn đoán lao phổi AFB (+) mới hoặc tái trị; không mắc lao đa kháng (MDR-TB), xác định bằng kết quả GenXpertMTB+/RIF-; được chỉ định điều trị bằng thuốc chống lao hàng một theo hướng dẫn của Chương trình chống lao quốc gia.

Tiêu chuẩn loại trừ: phụ nữ có thai và cho con bú; không xác định được các thông số được lực học; bệnh nhân suy gan, suy thận nặng, thiếu máu nặng (Hb<6 g/dl); tình trạng lâm sàng quá trầm trọng có nguy cơ tử vong; ngừng điều trị do tác dụng không mong muốn; không tuân thủ điều trị; kết quả kháng sinh đồ thuốc chống lao hàng một cho thấy kháng Rifampicin và Isoniazid.

Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học: nghiên cứu được triển khai sau khi được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Khoa Y dược - Đại học Quốc gia Hà Nội xét duyệt hồ sơ và chấp thuận. Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học nêu trên có mã số hoạt động IRB-VN01016 (do Bộ Y tế cấp) và IRB0001047 School of Medicine and Pharmacy VNU (do HHS-OHRP Hoa Kỳ cấp). Bệnh nhân tuyển chọn vào nghiên cứu đều được thực hiện đầy đủ quy trình lấy chấp thuận tham gia nghiên cứu và ký bản chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Thu thập thông tin lâm sàng từ bệnh nhân điều trị: bệnh nhân được ghi nhận các thông tin lâm sàng bao gồm: tuổi, giới tính, chiều cao, cân nặng, thể lao, các chỉ số sinh hóa (AST, ALT), tình trạng bệnh mắc kèm (HIV, tiểu đường) và loại thuốc chống lao đang sử dụng.

Thu thập mẫu máu và phân tích được động học: mẫu máu tĩnh mạch được lấy vào ngày điều trị thứ 10-14. Bệnh nhân được uống thuốc vào buổi sáng như điều trị thường quy sau khi ăn sáng 2h trước sự chứng kiến của nghiên cứu viên lấy mẫu máu. Thời điểm lấy mẫu được phân bố dưới 2 nhóm theo 2 chế độ khác nhau: (1) trước khi dùng thuốc và 1, 4, 6 h sau dùng thuốc; và (2) trước khi dùng thuốc và 2, 5, 8 h sau khi dùng thuốc (mỗi mẫu 3 ml máu). Thời điểm lấy mẫu trước khi dùng thuốc (0 h) trùng với thời điểm uống thuốc của ngày trước đó để đảm bảo thời điểm 0 h trùng với thời điểm 24 h sau khi uống thuốc của 1 ngày trước lấy mẫu. Mẫu máu được bảo quản lạnh ngay sau khi lấy và ly tâm trong vòng 15 phút sau khi lấy để tách huyết tương. Các

mẫu huyết tương được dán nhãn có mã số theo từng bệnh nhân và được bảo quản trong tủ lạnh sâu -70°C. Thời điểm uống thuốc của ngày lấy mẫu máu và ngày trước lấy mẫu được ghi nhận chính xác thời gian thực vào phiếu thông tin lấy mẫu được động học. Nồng độ thuốc trong huyết tương được định lượng tại Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương bằng kỹ thuật LC-MS/MS, phương pháp định lượng đã được chúng tôi xây dựng và thẩm định các tiêu chuẩn theo quy định của FDA [7].

Thu thập mẫu đờm và phân tích dược lực học: mẫu đờm ở thời điểm trước điều trị của từng bệnh nhân được thu thập (theo quy trình hướng dẫn của Chương trình chống lao quốc gia) để nuôi cấy vi khuẩn lao bằng MGIT tại các khoa vi sinh của từng bệnh viện, các mẫu có kết quả dương tính được chuyển về Bệnh viện Phổi Trung ương để định danh, phân lập vi khuẩn *M. tuberculosis* và làm kháng sinh đồ (tại Labo vi khuẩn lao chuẩn quốc gia - Bệnh viện Phổi Trung ương). Các chủng *M. tuberculosis* phân lập được của từng bệnh nhân được chuyển về Labo vi khuẩn lao của Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương để xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của Rifampicin với *M. tuberculosis*. Giá trị MIC Rifampicin trong khoảng nồng độ từ 0,03125-32 µg/ml xác định bằng kỹ thuật vi phiên tỷ lệ 46 giếng trong môi trường M7H11.

Xây dựng mô hình dược động học quần thể của Rifampicin: trên cơ sở dữ liệu nồng độ Rifampicin trong huyết tương của các bệnh nhân ở các thời điểm sau uống thuốc, mô hình dược động học quần thể được xây dựng dựa trên mô hình ảnh hưởng hỗn hợp phi tuyến (*non-linear mixed effect model*) bằng phần mềm Monolix 2018R1; giá trị AUC được tính bằng phần mềm R đi kèm với Monolix là Simulx.

Bên cạnh việc xây dựng mô hình dược động học, một số yếu tố dự đoán đối với các tham số dược động học được đưa vào khảo sát ảnh hưởng, bao gồm: tuổi, giới tính, cân nặng, cân nặng trừ mỡ (Fat-free mass - FFM), thể lao (mới hoặc tái trị), tình trạng nhiễm HIV, tình trạng mắc tiểu đường, loại thuốc sử dụng. Yếu tố FFM ảnh hưởng tới thể tích và độ thanh thải được đưa vào mô hình, theo lý thuyết về “allometric scaling” của Anderson và Holford [8]. Tóm tắt kết quả mô hình dược động học quần thể của Rifampicin xây dựng được như sau:

Mô hình dược động học quần thể phù hợp nhất với dữ liệu nồng độ - thời gian là mô hình một ngăn. Các tham số dược động học tuân theo phân phối log chuẩn; mô hình sai số phù hợp nhất là mô hình sai số tỷ lệ. Ảnh hưởng của FFM đối với tham số thể tích (V) và độ thanh thải (Cl) thể hiện thông qua phương trình:

$$\begin{aligned}\log V &= \log V_{\text{pop}} + \beta_{\text{V_tFFM}} \cdot \log \left(\frac{\text{FFM}}{41,10} \right) + \eta_V \\ \log \text{Cl} &= \log \text{Cl}_{\text{pop}} + \beta_{\text{Cl_tFFM}} \cdot \log \left(\frac{\text{FFM}}{41,10} \right) + \eta_{\text{Cl}}\end{aligned}$$

trong đó: giá trị $\beta_{\text{V_tFFM}}$ và $\beta_{\text{Cl_tFFM}}$ được cố định lần lượt ở mức 1 và 0,75 theo lý thuyết của Anderson và Holford. V_{pop} và Cl_{pop} là thông số thể tích phân bố và độ thanh thải đại diện cho cá thể có FFM = 41,10 kg trong quần thể. Trong nghiên cứu này, $V_{\text{pop}} = 31,1$ l và $\text{Cl}_{\text{pop}} = 10,1$ l/h. η_V là hệ số dao động của thể tích phân bố cá thể so với thông số quần thể; η_{Cl} là hệ số dao động của độ thanh thải thuốc cá thể so với thông số quần thể.

Phân tích tỷ lệ đạt đích dược động học - dược lực học của Rifampicin ở quần thể bệnh nhân: trên cơ sở dữ liệu dược động học và dược lực học, giá trị AUC và MIC của từng bệnh nhân được đưa vào để tính tỷ lệ phần trăm số bệnh nhân đạt mục tiêu đích dược động học - dược lực học là AUC/MIC > 271 [9].

Kết quả nghiên cứu

Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Đặc điểm của 135 bệnh nhân nghiên cứu được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu.

Đặc điểm		Số bệnh nhân (%)
Giới tính	Nam	99 (73,3%)
	Nữ	36 (26,7%)
Tuổi ^a		46 [33-58]; 16-93
Cân nặng ^a		49 [44-55]; 32-73
BMI ^a		18,68 [16,81-20,34]; 10,82-24,30
FFM ^a		41,10 [35,03-46,17]; 25,30-57,21
Thể lao	Lao mới	80 (59,3%)
	Lao tái trị	55 (40,7%)
Bệnh mắc kèm	HIV(+)	1 (0,7%)
	Tiểu đường	16 (11,9%)
Loại thuốc sử dụng	3FDC(RMP150+INH75+PZA400 mg)	110 (81,5%)
	2FDC (RMP150+INH 100 mg)	24 (17,8%)
	Viên đơn hoạt chất (RMP 150 mg)	1 (0,7%)
Chế độ liều RMP mg/ngày	300 mg	9 (6,7%)
	450 mg	90 (66,7%)
	525 mg	1 (0,7%)
	600 mg	34 (25,2%)
	750 mg	1 (0,7%)
Trung bình liều theo cân nặng (mg/kg) ^b		9,69±0,92; 7,89-11,54

^a: biến liên tục trình bày dưới dạng: trung vị [khoảng tứ phân vị]; giá trị nhỏ nhất - giá trị lớn nhất; ^b: biến liên tục trình bày dưới dạng: giá trị trung bình+độ lệch chuẩn; giá trị nhỏ nhất - giá trị lớn nhất.

Trong số 135 bệnh nhân, nam chiếm 73,3%; độ tuổi trung vị 46 tuổi (độ tuổi nhỏ nhất là 16 và lớn nhất là 93). Đa số bệnh nhân uống Rifampicin liều 450 mg (90/135 bệnh nhân); mức liều tối đa ghi nhận được là 750 mg (1 bệnh nhân). Mức liều trung bình theo cân nặng là 9,69 mg/kg (liều thấp nhất 7,89 và cao nhất 11,54 mg/kg).

Đặc điểm dược động học quần thể của bệnh nhân lao

Trên cơ sở mô hình dược động học quần thể xây dựng được từ nồng độ Rifampicin đo được của từng cá thể tại các thời điểm khác nhau, các thông số PK của quần thể được tính toán. AUC là thông số PK được phân tích trong nghiên cứu này (bảng 2).

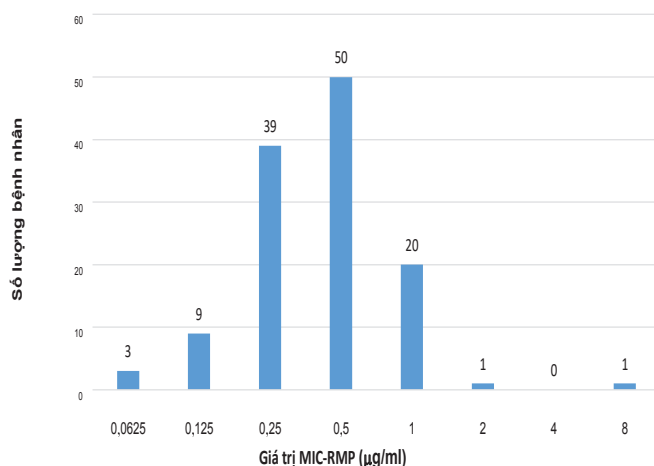
Bảng 2. AUC của quần thể bệnh nhân và các nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu.

Phân nhóm	Trung bình AUC [95% CI] (mg.h/l)	Trung vị (mg.h/l)	p-value
Tổng (n=135)	50,56 [46,12-55,00]	45,99	
Giới tính			
Nam (n=99)	48,62 [43,33-53,91]	44,69	0,064
Nữ (n=36)	55,91 [47,68-64,15]	48,03	
Khoảng cân nặng			
25-39 kg (n=10)	46,39 [29,09-63,69]	41,16	0,091
40-54 kg (n=88)	46,40 [43,03-49,78]	43,98	
55-70 kg (n=36)	61,46 [47,73-75,18]	51,51	
>70 kg (n=1)	66,32**		
FFM			
<42,2 (n=68)	51,99 [47,01-56,97]	47,13	0,059
>42,2 (n=67)	49,12 [41,61-56,63]	42,96	
Thể lao			
Lao mới (n=80)	50,23 [43,88-56,63]	44,95	0,395
Lao tái trị (n=55)	51,01 [45,04-56,98]	46,31	
Bệnh tiểu đường			
Mắc tiểu đường (n=16)	42,90 [33,94-51,85]	42,26	0,244
Không tiểu đường (n=119)	51,59 [46,70-56,49]	46,14	
Loại thuốc có			
3FDC (n=96)	49,69 [44,61-54,77]	44,85	0,133
Rifampicin sử dụng	2FDC (n=23)	51,63 [44,10-59,16]	
Viên đơn hoạt chất (n=1)	121,25**	47,86	

Note: p-value được kiểm định Mann-Whitney và kiểm định Kruskal-Wallis; **: giá trị của một cá thể (phân nhóm chỉ có 1 cá thể).

Đặc điểm dược lực học của *M. tuberculosis* đối với Rifampicin ở bệnh nhân lao

MIC đối với Rifampicin của từng chủng *M. tuberculosis* phân lập được từ đờm của mỗi bệnh nhân trước điều trị là thông số dược lực học được phân tích trong nghiên cứu dược động học - dược lực học. Trong số 135 bệnh nhân lao, dữ liệu MIC thu được của 123 bệnh nhân. Phân bố MIC của các chủng *M. tuberculosis* thể hiện ở hình 1.

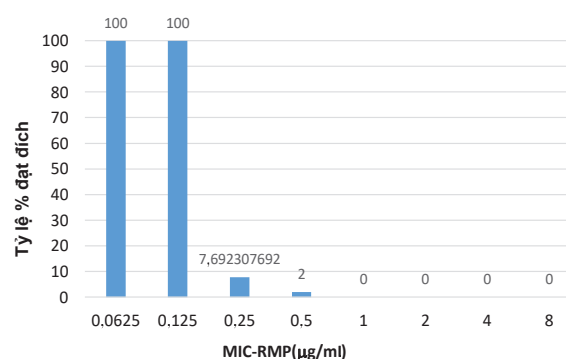


Hình 1. Phân bố MIC của các chủng *M. tuberculosis* phân lập từ mẫu đờm.

Hầu hết chủng *M. tuberculosis* phân lập từ mẫu đờm của bệnh nhân có MIC đối với Rifampicin ≤ 1 µg/ml; trong đó, phần lớn MIC là 0,5 µg/ml (50/123 chủng) và 0,25 µg/ml (39/123 chủng). Mặc dù đã loại trừ những trường hợp kháng Rifampicin bằng GenXpertMTB/RIF và kháng sinh đồ nhưng 2 bệnh nhân có chủng *M. tuberculosis* MIC Rifampicin > 1 .

Tỷ lệ đạt đích dược động học/dược lực học

Mục tiêu của chỉ số PK/PD là đạt đích AUC/MIC > 271 . Phân bố tỷ lệ đạt đích như trong hình 2.



Hình 2. Tỷ lệ bệnh nhân đạt đích PK/PD (AUC/MIC > 271) đối với mỗi nhóm giá trị MIC.

Tỷ lệ đạt đích AUC/MIC > 271 đối với nhóm bệnh nhân có MIC 0,0625 và 0,125 µg/ml là 100%. Tuy nhiên, tỷ lệ này hạ xuống còn rất thấp kể từ mức MIC 0,25 µg/ml (7,69%) và có xu hướng giảm dần. Khi MIC ≥ 1 , tỷ lệ đạt đích là 0%.

Bàn luận

Mô hình một ngăn là mô hình mô tả tốt nhất dữ liệu nồng độ thuốc - thời gian thu được trên bệnh nhân nghiên cứu. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác về dược động học quần thể của Rifampicin ở bệnh nhân lao phổi trên thế giới. Mô hình hấp thu ngăn chuyển tiếp mô phỏng quá trình hấp thu từ điểm hấp thu vào ngăn trung tâm thông qua nhiều ngăn chuyển tiếp giả định; qua đó tốc độ hấp thu được mô phỏng tăng dần thay vì đột ngột tăng lên từ mức 0 [10].

Giá trị AUC của mỗi cá thể được tính thông qua gói phần mềm *Simulx* của R. So sánh giữa các phân nhóm (bảng 2) cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa AUC của một số phân nhóm như: thể lao, tình trạng tiểu đường, loại thuốc sử dụng và khoảng cân nặng. Điều này đồng nhất với kết quả khảo sát các yếu tố ảnh hưởng tới các thông số dược động học khi xây dựng mô hình. Tuy nhiên, từ kết quả, chúng tôi cũng nhận thấy giá trị AUC của phân nhóm 55-70 kg cao hơn so với hai phân nhóm còn lại. Thực

tế, tình trạng lượng thuốc trong máu của bệnh nhân có cân nặng thấp thấp hơn so với nhóm bệnh nhân có cân nặng cao hơn đã được ghi nhận trong các nghiên cứu khác [11, 12]. Điều này gợi ý rằng chế độ liều dựa theo cân nặng hiện tại không cho phép lượng thuốc trong máu tương đương nhau giữa các cá thể thuộc các nhóm cân nặng khác nhau; các đại lượng khác đại diện cho kích cỡ cơ thể như cân nặng trừ mỡ (FFM) có mối quan hệ chặt chẽ hơn với độ thanh thải ở một số thuốc thải trừ chủ yếu qua gan. Đồng thời, giá trị AUC ở nữ cao hơn nam, tuy sự chênh lệch không có ý nghĩa thống kê. Ảnh hưởng của giới tính đối với đặc điểm dược động học của Rifampicin vẫn còn chưa được thống nhất giữa các tài liệu khác nhau trong y văn. Nguyên nhân có thể do sự khác biệt về một số đặc điểm sinh lý giữa hai giới (cân nặng, lượng nước, lượng máu, hoạt động của enzym chuyển hóa... ở nam giới có xu hướng lớn hơn) hoặc do sự chênh lệch về sinh khả dụng dẫn tới thay đổi về CI/F và V/F [13, 14].

Giá trị MIC với Rifampicin của từng chủng *M. tuberculosis* phân lập từ mẫu đờm của bệnh nhân (hình 1) khác nhau giữa các cá thể và phần lớn có MIC $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$. Vì chỉ chọn các chủng có kết quả kháng sinh đồ bằng phương pháp Lowenstein-Jensen nhạy cảm với Rifampicin, nên hầu hết các chủng có MIC ≤ 1 , tuy nhiên có 2/123 chủng có MIC > 1 $\mu\text{g/ml}$.

Tỷ lệ đạt đích AUC/MIC của quần thể bệnh nhân (hình 2) cho thấy: tỷ lệ đạt đích PK/PD rất thấp đối với các giá trị MIC từ 0,25 trở đi, đặc biệt là 0% tại giá trị MIC = 1 $\mu\text{g/ml}$. Thông số AUC/MIC > 271 thể hiện khả năng tiêu diệt 1 log đơn vị khuẩn lạc *in vivo*; thông số này có ý nghĩa trong việc dự đoán hiệu quả điều trị cũng như khả năng phát sinh kháng thuốc của Rifampicin. Với tỷ lệ đạt mục tiêu như trên, có thể thấy: chế độ liều Rifampicin hiện tại cho khả năng diệt khuẩn tối ưu rất thấp, đặc biệt đối với vi khuẩn có MIC ≥ 1 . Kết quả tương tự cũng đã được phát hiện trong nghiên cứu của Chirehwa và cộng sự [11] trên bệnh nhân lao phổi tại Nam Phi, cũng như trong nghiên cứu của Goutelle [9] đối với người khỏe mạnh. Kết quả này cũng phản ánh tình trạng lượng thuốc Rifampicin trong cơ thể thấp dưới mức điều trị khi sử dụng chế độ liều hiện tại, gây ra giảm khả năng diệt khuẩn và tiết khuẩn trong tổn thương, dẫn tới nguy cơ kháng thuốc và tái phát bệnh lao cũng như kéo dài thời gian điều trị. Từ kết quả nghiên cứu này có thể đề xuất tăng liều Rifampicin để đạt kết quả điều trị tốt hơn. Nghiên cứu của Boeree (2015) [15] thực hiện trên bệnh nhân lao phổi tại Nam Phi với các mức liều Rifampicin cao hơn mức hiện hành (20, 25, 30 và 35 mg/kg) đã cho thấy tín hiệu tích cực với hiệu quả cao hơn (thể hiện ở độ giảm lượng vi khuẩn lớn hơn) cũng như khả năng dung nạp tốt của bệnh nhân với các mức liều cao nêu trên.

Kết luận

Nghiên cứu dược động học và dược lực học của Rifampicin ở bệnh nhân lao phổi không đa kháng thuốc điều trị bằng thuốc chống lao hàng một, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

1. Mô hình dược động học quần thể của Rifampicin xây dựng dựa trên nồng độ Rifampicin định lượng được là mô hình một ngăn, hấp thu theo chu trình có ngăn chuyển tiếp, thải trừ tuyến tính bậc một. Giá trị AUC trung bình và trung vị là 50,565 và 45,99 mg.h/l và không có sự khác biệt giữa các phân nhóm.
2. MIC của Rifampicin ở bệnh nhân không đa kháng thuốc hầu hết trong khoảng 0,25-1 $\mu\text{g/ml}$, tuy nhiên 2/123 bệnh nhân có MIC Rifampicin 2 $\mu\text{g/ml}$ và 8 $\mu\text{g/ml}$.
3. Với chế độ liều hiện tại, tỷ lệ bệnh nhân đạt đích AUC₀₋₂₄/MIC > 271 chỉ có 13% (16/123 bệnh nhân), tỷ lệ đạt đích rất thấp khi MIC $\geq 0,125$ và tỷ lệ đạt đích 0% nếu MIC ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$.

Kết quả nghiên cứu này cho thấy, chế độ liều Rifampicin 8-12 mg/kg cân nặng trong điều trị cho bệnh nhân lao có thể còn quá thấp và không đạt mục tiêu điều trị, do đó cần hiệu chỉnh liều Rifampicin để đảm bảo hiệu quả điều trị và phòng tái phát sau điều trị.

LỜI CẢM ƠN

Nội dung nghiên cứu này thuộc đề tài nghiên cứu khoa học cấp nhà nước, Bộ Khoa học và Công nghệ cấp kinh phí trong Chương trình hợp tác nghiên cứu song phương đa phương về khoa học và công nghệ đến năm 2020 và Chương trình Newton Fund Vietnam (mã số đề tài HNQT/SPDP/01.06). Chúng tôi xin chân thành cảm ơn. Chúng tôi cũng xin cảm ơn Bệnh viện Phổi Trung ương, Bệnh viện Phổi Hà Nội và Bệnh viện 74 Trung ương, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, Trung tâm Đánh giá Tương đương Sinh học - Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương đã phối hợp thực hiện nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] World Health Organization (2017), *Global tuberculosis report 2017*, https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf.
- [2] C. Lienhardt, P. Nahid, M.L. Rich, et al. (2017), *Target regimen profiles for treatment of tuberculosis: a WHO document*.
- [3] E.F. Egelund, A. Alsultan, and C.A. Peloquin (2015), "Optimizing the clinical pharmacology of tuberculosis medications", *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **98**(4), pp.387-393.
- [4] E. Burhan, C. Ruesen, R. Ruslami, et al. (2013), "Isoniazid, rifampin, and pyrazinamide plasma concentrations in relation to treatment response in Indonesian pulmonary tuberculosis patients",

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, **57(8)**, pp.3614-3619.

[5] S. Chideya, C.A. Winston, C.A. Peloquin, et al. (2009), "Isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide pharmacokinetics and treatment outcomes among a predominantly HIV-infected cohort of adults with tuberculosis from Botswana", *Clinical Infectious Diseases*, **48(12)**, pp.1685-1694.

[6] J. Reynolds and S.K. Heysell (2014), "Understanding pharmacokinetics to improve tuberculosis treatment outcome", *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **10(6)**, pp.813-823.

[7] L.T. Luyen, T.M. Hung, L.T. Huyen, L.A. Tuan, D.T.L. Huong, H.V. Duc, B.T. Tung (2018), "Simultaneous determination of Pyrazinamide, Rifampicin, Ethambutol, Isoniazid, and AcetylIsoniazid in human plasma by LC-MS/MS method", *J. App. Pharm. Sci.*, **8(9)**, pp.61-73.

[8] B.J. Anderson and N.H. Holford (2008), "Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **48**, pp.303-332.

[9] S. Goutelle, L. Bourguignon, P.H. Maire, et al. (2009), "Population modeling and Monte Carlo simulation study of the pharmacokinetics and antituberculosis pharmacodynamics of rifampin in lungs", *Antimicrob. Agents Chemother.*, **53(7)**, pp.2974-2981.

[10] R.M. Savic, D.M. Jonker, T. Kerbusch, M.O. Karlsson (2007), "Implementation of a transit compartment model for describing drug absorption in pharmacokinetic studies", *Journal of Pharmacokinetics*

and Pharmacodynamics, **34(5)**, pp.711-726.

[11] M.T. Chirehwa, R. Rustomjee, T. Mthiyane, et al. (2016), "Model-based evaluation of higher doses of rifampin using a semimechanistic model incorporating autoinduction and saturation of hepatic extraction", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **60(1)**, pp.487-494.

[12] H. McIlleron, R. Rustomjee, M. Vahedi, T. Mthiyane, et al. (2012), "Reduced antituberculosis drug concentrations in HIV-infected patients who are men or have low weight: implications for international dosing guidelines", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **56(6)**, pp.3232-3238.

[13] R.C. Milán Segovia, A.M. Domínguez Ramírez, H. Jung Cook, et al. (2013), "Population pharmacokinetics of Rifampicin in Mexican patients with tuberculosis", *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **38(1)**, pp.56-61.

[14] K.Y. Seng, K.H. Hee, G.H. Soon, N. Chew, S.H. Khoo, L.S. Lee (2015), "Population pharmacokinetics of Rifampicin and 25-deacetyl-Rifampicin in healthy Asian adults", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **70(12)**, pp.3298-3306.

[15] M.J. Boeree, A.H. Diacon, R. Dawson, et al. (2015), "A dose-ranging trial to optimize the dose of rifampin in the treatment of tuberculosis", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **191(9)**, pp.1058-1065.