

Mô phỏng dược động học/dược lực học của pyrazinamid trên bệnh nhân lao phổi

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

Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, phường Dịch Vọng Hậu, quận Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 26/4/2023; ngày chuyển phân biện 28/4/2023; ngày nhận phân biện 19/5/2023; ngày chấp nhận đăng 25/5/2023

Tóm tắt:

Gới thiệu: Pyrazinamid (PZA) có vai trò lớn trong phác đồ chống lao, cần được tối ưu hóa cách sử dụng. Nghiên cứu được tiến hành nhằm xác định khả năng đạt được các đích dược động học/dược lực học (PK/PD) của PZA trong điều trị lao phổi. **Phương pháp:** 516 mẫu máu của 129 bệnh nhân lao phổi không đa kháng thuốc được thu thập nhằm ghi nhận dữ liệu nồng độ - thời gian của PZA, từ đó xây dựng mô hình dược động học quần thể và mô phỏng Monte Carlo để xác định tỷ lệ đạt các đích PK/PD tại các chế độ liều dựa trên thể trọng và cân nặng trừ mỡ (FFM). **Kết quả:** Tỷ lệ đạt các đích PK/PD tăng dần khi tăng liều. Với $MIC \geq 50 \mu\text{g/ml}$, cần liều 40 mg/kg để trên 80% bệnh nhân đạt đích diện tích dưới đường cong/nồng độ ức chế tối thiểu (AUC/MIC); với liều 30 mg/kg hoặc 35 mg/kg, FFM >90% bệnh nhân đạt đích AUC_{0-24} và C_{max} . Liều dựa trên FFM cho thấy hiệu quả tương tự so với các chế độ dựa trên thể trọng hiện nay. **Kết luận:** Các chế độ liều tính theo FFM cải thiện tỷ lệ các đích PK/PD của PZA.

Từ khóa: dược động học, dược lực học, lao phổi, pyrazinamid.

Chỉ số phân loại: 3.3, 3.4

Simulation of pyrazinamide pharmacokinetics/pharmacodynamics in Vietnamese pulmonary tuberculosis patients

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

University of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University - Hanoi, 144 Xuan Thuy Street, Dich Vong Hau Ward, Cau Giay District, Hanoi, Vietnam

Received 26 April 2023; revised 19 May 2023; accepted 25 May 2023

Abstract:

Background: Pyrazinamide (PZA) plays an important role in the first-line regimens against tuberculosis and needs optimisation. This research aims to determine the ability to achieve pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) targets of PZA in the treatment of pulmonary tuberculosis. **Method:** A total of 516 blood samples from 129 drug-susceptible pulmonary tuberculosis patients were collected to record PZA concentration-time data, then, a population pharmacokinetic model for pyrazinamide was built using the software MONOLIX 2019R2; Monte Carlo simulation was performed to attain PK/PD target attainment ratios of various total body weight and fat-free mass (FFM)-based regimens. **Result:** PK/PD target attainment ratios increased along with higher dosage levels. At MIC levels of $\geq 50 \mu\text{g/ml}$, a dose of 40 mg/kg was required for over 80% of patient to achieve the target area under the curve/minimum inhibitory concentration (AUC/MIC); dosage at 30 mg/kg or 35 mg/kg FFM should ensure over 90% of patients achieve AUC_{0-24} and C_{max} targets. An FFM-based dosing strategy shows results compared to total body weight-based dosing. **Conclusion:** FFM-based dosing strategy improved PK/PD target attainment ratios.

Keywords: pharmacodynamics, pharmacokinetics, pulmonary tuberculosis, pyrazinamide.

Classification numbers: 3.3, 3.4

*Tác giả liên hệ: Email: nhatbs.ump@vnu.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Bệnh lao là một bệnh truyền nhiễm nghiêm trọng đã tồn tại hàng nghìn năm; theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), năm 2019, có hơn 1,4 triệu người tử vong vì căn bệnh này [1]. Vấn đề phòng và điều trị lao trên quy mô toàn cầu hiện tại vẫn còn nhiều khó khăn, trong bối cảnh tốc độ phát triển thuốc mới còn chậm mà tình trạng kháng thuốc ngày càng gia tăng, ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị, trong khi các phác đồ điều trị hiện tại vốn được xây dựng từ lâu [2, 3]. Do đó, nhiều nghiên cứu đa ngành đã được thực hiện và tối ưu hóa các phác đồ hiện tại là trọng tâm, dựa trên cơ sở dược động học - dược lực học (PK/PD) [1]. Pyrazinamid (PZA) là thuốc chống lao hàng một, đóng vai trò quan trọng trong việc rút ngắn thời gian điều trị lao mà không tăng độc tính và ít tác dụng phụ [4]. Mục tiêu của nghiên cứu: dựa vào mô hình dược động học quần thể của PZA đã được xây dựng trên 129 bệnh nhân lao phổi tiến hành mô phỏng khả năng đạt các đích PK/PD của liệu hiện tại và một số liệu khác.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

Dữ liệu về bệnh nhân sử dụng từ đề tài nghiên cứu khoa học cấp Nhà nước: “Phân tích dược động học - dược lực học để lựa chọn liều điều trị tối ưu cho bệnh nhân lao phổi điều trị thất bại và điều trị tái phát”, mã số HNQT/SPDP/01.16. Tổng số có 129 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu với tiêu chí: bệnh nhân lao phổi trên 16 tuổi mới hoặc tái trị, điều trị bằng các thuốc chống lao hàng 1. Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm: phụ nữ có thai và cho con bú; bệnh nhân mắc lao đa kháng thuốc; bệnh nhân suy gan, thận nặng hoặc có nguy cơ tử vong; không phân lập được vi khuẩn lao từ mẫu đờm của bệnh nhân; không tuân thủ điều trị và dừng điều trị do tác dụng không mong muốn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thu thập dữ liệu:

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 và loại thuốc sử dụng khi bắt đầu tham gia nghiên cứu. Các mẫu máu được thu thập vào ngày 10-14 sau khi bắt đầu điều trị để đảm bảo nồng độ thuốc trong máu đạt trạng thái cân bằng. Mỗi bệnh nhân được lấy 4 mẫu máu, mỗi mẫu 4 ml tĩnh mạch và được chia thành 2 nhóm với chế độ lấy mẫu khác nhau: 0 giờ (ngay trước khi uống thuốc) và 1, 4, 6 giờ sau uống thuốc; 0 giờ (ngay trước khi dùng thuốc) và sau khi dùng thuốc 2, 5, 8 giờ. Tổng cộng có 516 mẫu được thu thập. Các mẫu máu được bảo quản lạnh,

ly tâm để tách huyết tương trong vòng 45 phút sau khi lấy máu. Các mẫu huyết tương được mã hóa và ghi ngày lấy mẫu, bọc kín tránh ánh sáng bảo quản trong tủ lạnh âm sâu -70°C cho đến khi phân tích. Nồng độ thuốc trong các mẫu huyết tương được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng khối phổ (HPLC-MS/MS) tại Trung tâm Đánh giá Tương đương Sinh học, Viện Kiểm nghiệm Thuốc Trung ương theo quy trình đã được xây dựng và thẩm định các tiêu chí theo quy định của Hội nghị Quốc tế và Hải hòa hóa các Thủ tục đăng ký Dược phẩm sử dụng cho người (ICH) và Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) [5].

Xây dựng mô hình dược động học quần thể:

Mô hình dược động học quần thể của PZA được xây dựng theo phương pháp mô hình hóa ảnh hưởng hỗn hợp phi tuyến tính (non-linear mixed effects modeling) trên phần mềm MONOLIX2019R2. Mô hình tối ưu xây dựng được là mô hình 1 ngăn, hấp thu bậc một có thời gian trễ, thải trừ tuyến tính. FFM là yếu tố ảnh hưởng đến sự biến thiên của thể tích phân bố (V) và tốc độ thải trừ (Cl) giữa các cá thể: FFM lớn dẫn tới V và Cl lớn hơn. Giá trị các thông số của mô hình dược động học quần thể được thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1. Mô hình dược động học quần thể của pyrazinamid trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Thông số mô hình	Thông số quần thể		Biến thiên cá thể	
	Giá trị	SE, RSE%	ω	SE, RSE%
T_lag	0,445	0,0585; 13,1	0,415	0,0933; 22,5
Ka	3,99	0,923; 23,1	1,41	0,2; 14,2
V	27,5	0,518; 1,89	0,177	0,0156; 8,83
Cl	2,65	0,0722; 2,72	0,301	0,0195; 6,49
β_V tFFM	1,99	0,246; 12,4		
β_{Cl} tFFM	1,68	0,357; 21,3		
Sai số mũ	0,122	0,00677; 5,54		
Corr_V_Cl	0,689	0,0659; 9,56		

SE: Trạng thái động kinh; RSE: Trạng thái động kinh kháng thuốc; T_lag: Thời gian hấp thu trễ; Ka: Hằng số hấp thu; V: Thể tích phân bố; Cl: Tốc độ thanh thải; Corr_V_Cl: Hệ số tương quan hiệp phương sai giữa V và Cl; Các hệ số hồi quy β_V tFFM và β_{Cl} tFFM thể hiện mối tương quan giữa V và Cl với FFM qua phương trình:

$$\log V = \log V_{pop} + \beta_V \text{ tFFM} \times \log \frac{FFM}{41.46} + \varepsilon V$$

$$\log Cl = \log CL_{pop} + \beta_{Cl} \text{ tFFM} \times \log \frac{FFM}{41.46} + \varepsilon V$$
 V_{pop} và Cl_{pop} : thể tích phân bố và độ thanh thải đại diện cho quần thể, có giá trị lần lượt là 27,5 l và 2,65 l/h

Mô phỏng khả năng đạt đích dược động học - dược lực học:

Từ mô hình dược động học quần thể, tiến hành mô phỏng khả năng đạt đích PK/PD trên 3 đích bao gồm: nồng độ thuốc tối đa (C_{max}) >35 $\mu\text{g.ml}$, diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC_{0-24}) >363 $\mu\text{g.h/ml}$, tỷ số

$AUC_{0-24}/MIC > 11,3$. Nghiên cứu sử dụng các giá trị MIC của PZA được khảo sát từ các nghiên cứu trước về PK/PD của PZA là: 6,25, 12,5, 25, 50, 100, 200 $\mu\text{g/ml}$ [6]. Chúng tôi tiến hành khảo sát tỷ lệ đạt đích tại chế độ liều hiện tại, cũng như một số chế độ liều giả định theo thể trọng và theo cân nặng trừ mỡ FFM. Ở mỗi mức liều, tiến hành mô phỏng xác định tỷ lệ đạt đích trên 3 khoảng cân nặng (25-39; 40-54; 55-70 kg), mỗi khoảng cân nặng 10.000 bệnh nhân.

Đồng thời, chúng tôi tiến hành mô phỏng song song đối với 2 cách tính liều với liều giả định theo các khoảng cân nặng để xác định khả năng đạt đích PK/PD của các cách tính liều này.

- Cách tính 1 ứng với mức liều 20-30 mg/kg thể trọng: 800, 1200, 1600 mg lần lượt với các nhóm cân nặng 25-39, 40-54, 55-70 kg;

- Cách tính 2 ứng với mức liều 25-35 mg/kg FFM: 1000, 1200, 1500 mg lần lượt với các nhóm cân nặng trừ mỡ 22-33 kg FFM; 34-44 kg FFM; 45-55 kg FFM.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Có 129 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu với thông số được thể hiện ở bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm mẫu bệnh nhân.

Đặc điểm mẫu bệnh nhân	Số bệnh nhân (N=129)	
Tuổi (trung vị, tứ phân vị)	45 (31,75; 57)	
Giới tính (Nam, %)	93 (72,09%)	
BMI (kg/m, trung vị, tứ phân vị)	18,73 (17,14; 20,3)	
Cân nặng trừ mỡ (kg trung vị, tứ phân vị)	41,46 (35,02; 46,29)	
HIV (n,%)	1 (0,78%)	
Dạng viên nén	Pyrazinamid đơn hoạt chất	20 (15,50%)
	Viên phối hợp (RMP+INH+PZA)	109 (84,50%)
Liều lượng (mg/ngày)	800	7 (5,43%)
	1000	2 (1,55%)
	1200	75 (58,14%)
	1500	15 (11,63%)
	1600	26 (20,16%)
	2000	4 (3,10%)
Liều trung vị theo cân nặng (mg/kg, trung vị, max, min)	26,37 (17,65; 37,5)	
Liều trung vị theo FFM (mg/kg, trung vị, max, min)	31,49 (22,54; 54,32)	

3.2. Mô phỏng dược động học/dược lực học của pyrazinamid

Tỷ lệ đạt đích theo chế độ liều hiện tại:

Trong quần thể mô phỏng gồm 10.000 bệnh nhân, 82,7% đạt đích $C_{max} > 35 \mu\text{g/ml}$ và 80,65% đạt đích $AUC_{0-24} > 363 \mu\text{g.h/ml}$. Tỷ lệ đạt đích AUC/MIC tại liều hiện tại, xét trên tổng số cũng như tại từng khoảng cân nặng, được thể hiện ở bảng 3.

Bảng 3. Tỷ lệ đạt đích AUC_{0-24}/MIC tại liều hiện tại.

Tỷ lệ % đạt đích và MIC	Tỷ lệ % đạt đích AUC_{0-24}/MIC và giá trị MIC ($\mu\text{g/ml}$) tương ứng				
Khoảng cân nặng	MIC=6,25	MIC=12,5	MIC=25	MIC=50	MIC=100
25-39 kg	100	100	71,53	14,36	0,41
40-54 kg	100	100	88,64	24,44	0,37
55-70 kg	100	100	91,31	30,31	0,70
Tổng số	100	100	88,54	26,74	0,53

Tỷ lệ đạt đích AUC/MIC ở khoảng cân nặng 25-39 kg thấp hơn rõ rệt so với 2 khoảng cân nặng còn lại. Tỷ lệ đạt đích tăng theo cân nặng ở mọi giá trị MIC, tỷ lệ đạt đích ở nhóm cân nặng 40-54 kg gần với tỷ lệ của quần thể.

So sánh tỷ lệ đạt đích AUC_{0-24} và C_{max} theo cách tính liều và các liều mô phỏng:

So sánh tỷ lệ đạt đích dược động học theo 2 cách tính liều theo cân nặng và tính liều theo FFM trong bảng 4.

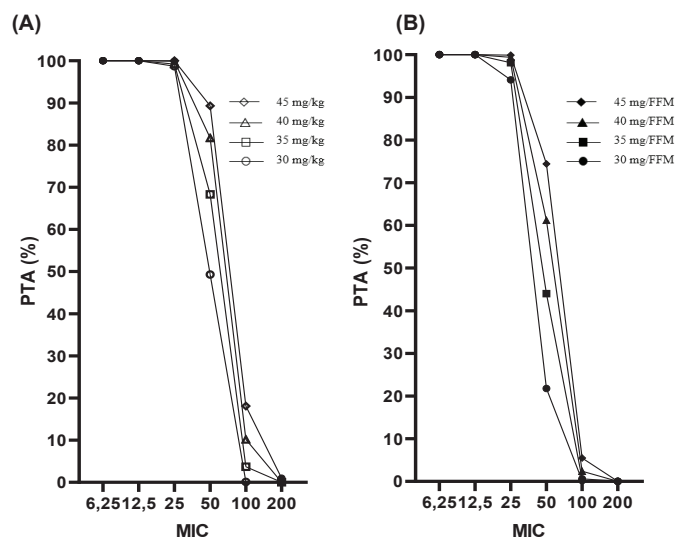
Bảng 4. Kết quả đạt đích AUC_{0-24} và C_{max} của các chế độ liều và cách tính liều.

Liều	% đạt đích C_{max}	% đạt đích diện tích dưới đường cong
30 mg/kg	91,52	93,34
35 mg/kg	97,32	95,56
40 mg/kg	98,79	98,70
45 mg/kg	99,55	99,66
30 mg/FFM	81,09	76,62
35 mg/FFM	92,21	90,01
40 mg/FFM	96,62	95,32
45 mg/FFM	98,41	98,15

Mô phỏng cho thấy, khả năng đạt đích tăng dần theo liều lượng. So với liều 30 mg/FFM, các chế độ liều cao hơn cho thấy khả năng đạt đích cao hơn đáng kể (81,09 và 76,62% so với 92,21 và 90,01% ở liều 35 mg/kg FFM).

Tỷ lệ đạt đích AUC_{0-24}/MIC theo cách tính liều và các liều mô phỏng:

Tỷ lệ đạt đích AUC/MIC (PTA%) của các liều mô phỏng trên dải MIC ($\mu\text{g/ml}$) được thể hiện tại hình 1.



Hình 1. Tỷ lệ đạt đích diện tích dưới đường cong/nồng độ ức chế tối thiểu (AUC/MIC) của các liều mô phỏng trên dải nồng độ ức chế tối thiểu. **(A)** Kết quả mô phỏng với các liều tính theo cân nặng (30, 35, 40, 45 mg/kg), **(B)** Kết quả mô phỏng với các liều tính theo FFM (30, 35, 40, 45 mg/kg thể trọng và cân nặng trừ mỡ (FFM).

Khả năng đạt đích PK/PD tăng dần theo liều PZA, xét trên các chế độ liều tính theo cân nặng thông thường cũng như tính theo FFM. Từ mức MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ trở đi, cho tới MIC=100 $\mu\text{g/ml}$, tỷ lệ đạt đích $AUC/MIC > 11,3$ ở tất cả các chế độ liều trên giảm mạnh. Cụ thể, tại MIC=50 $\mu\text{g/ml}$, tỷ lệ đạt đích thấp; mức liều từ 40 mg/kg trở lên cho tỷ lệ đạt đích 80%. Ở tất cả chế độ liều, nhóm cân nặng từ 25-39 kg đều cho kết quả tỷ lệ đạt đích PK/PD thấp hơn hẳn so với 2 nhóm cân nặng còn lại.

Đồng thời, tỷ lệ đạt đích AUC/MIC của 2 chế độ liều 30 mg/kg và 35 mg/kg FFM là tương đương nhau, thể hiện tại bảng 5.

Bảng 5. Khả năng đạt đích AUC_{0-24}/MIC của 2 chế độ liều: 30 mg/kg và 35 mg/kg FFM theo các khoảng cân nặng.

Liều	Khoảng cân nặng	Tỷ lệ % đạt đích AUC_{0-24}/MIC và giá trị MIC ($\mu\text{g/ml}$) tương ứng				
		MIC=6,25	MIC=12,5	MIC=25	MIC=50	MIC=100
30 mg/kg	25-39 kg	100	100	93,9	37,8	1,0
	40-54 kg	100	100	98,30	48,0	1,4
	>55 kg	100	100	99,2	55,5	2,2
35 mg/kg FFM	25-39 kg	100	100	94,2	34,1	1,0
	40-54 kg	100	100	97,5	44,40	0,6
	>55 kg	100	100	99,4	50,3	1,7

So sánh 2 cách tính liều theo khoảng cân nặng và theo FFM:

Hai cách tính liều (Cách tính 1: 20-30 mg/kg và cách tính 2: 25-35 mg/kg FFM) cho thấy tỷ lệ đạt đích tương tự nhau ở tất cả các MIC (bảng 6).

Bảng 6. Tỷ lệ đạt đích AUC_{0-24}/MIC tại 2 chế độ liều thực tế.

Khoảng liều	Tỷ lệ % đạt đích AUC_{0-24}/MIC tương ứng với các giá trị MIC					
MIC ($\mu\text{g/ml}$)	6,25	12,5	25	50	100	200
Cách tính 1 (20-30 mg/kg)	100	100	95,5	32,5	0,4	0
Cách tính 2 (25-35 mg/kg FFM)	100	100	95,5	31,8	0,3	0

4. Bàn luận

4.1. Kết quả mô phỏng trên tổng số bệnh nhân

Về AUC_{0-24} và C_{max} :

Đích PK/PD $AUC < 363 \mu\text{g.h/ml}$ liên quan đến đáp ứng điều trị kém hiệu quả (từ vong khi điều trị, thất bại điều trị và tái mắc); $C_{max} < 35 \mu\text{g/ml}$ liên quan đến tử vong và điều trị thất bại [7, 8]. Kết quả mô phỏng của chúng tôi cho thấy: ở chế độ liều hiện dùng, tỷ lệ đạt 2 đích này tương đối cao (lớn hơn 80%). Trong khi đó, tỷ lệ đạt 2 đích này ở các nghiên cứu trên thế giới lại thấp hơn. A. Alsultan và cs (2017) [9] cho thấy: với mức liều 18-27 mg/kg (liều thực tế) cho tỷ lệ đạt đích $AUC > 363 \mu\text{g.h/ml}$ chỉ đạt 10% ở bệnh nhân từ 40-55 kg, 27% ở bệnh nhân 56-70 kg và phải tăng liều lên 2000-2500 mg để đạt được 94%; ở đích $C_{max} > 35 \mu\text{g/ml}$ cũng tương tự khi liều hiện tại chỉ đạt 10 và 29% ở 2 nhóm cân nặng. Nghiên cứu của P. Denti và cs (2015) [10] khi sử dụng liều theo khuyến cáo của WHO chỉ ra: 55,6% số bệnh nhân không đạt đích AUC_{0-24} sau 2 tháng điều trị và hầu hết bệnh nhân không đạt đích C_{max} , trong khi đó quần thể này lại có cân nặng khá tương đồng với quần thể trong nghiên cứu của chúng tôi (trung vị 51,9 kg; tứ phân vị 48,2-57,3 kg). Kết quả này có thể do sự khác biệt giữa dược động học trong quần thể mẫu bệnh nhân của chúng tôi so với các nghiên cứu trên quần thể khác.

Về AUC_{0-24}/MIC :

Tỷ lệ đạt đích AUC/MIC của chế độ liều hiện hành là thấp từ MIC 50 mg/ml trở đi (dưới 40%) và xấp xỉ 0% ở MIC=100 mg/ml (bảng 3). Đích $AUC_{0-24}/MIC > 11,3$ được cho là liên quan đến khả năng diệt khuẩn của PZA, có ý

nghĩa trong việc dự đoán hiệu quả điều trị cũng như khả năng kháng thuốc của vi khuẩn. Một nghiên cứu về MIC của pyrazinamid trên quần thể bệnh nhân lao cho thấy, có đến 28,8 và 15,3% bệnh nhân có MIC của PZA lần lượt là 50 và 100 mg/ml. Với chế độ liều hiện tại cho thấy, khả năng diệt khuẩn chưa được tối ưu ở MIC 50 mg/ml, và hầu như không có hiệu quả với MIC >100 mg/ml. Hiện tượng này cũng được báo cáo trong nghiên cứu của A. Alsultan và cs (2017) [9] khi cho kết quả dưới 80% tổng số bệnh nhân đạt đích AUC/MIC với liều 2000 mg. Các kết quả trên cho thấy, chế độ liều PZA hiện tại chưa tối ưu khi có thể dẫn tới nồng độ thuốc thấp, dẫn tới tăng nguy cơ kháng thuốc và đặc biệt là tái mắc lao khi xét tới vai trò của PZA trong phác đồ là tiêu diệt các vi khuẩn lao nội bào tàn dư [11]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát các mức liều cao hơn theo thể trọng, và cách tính liều theo cân nặng trừ mỡ - yếu tố có ảnh hưởng lớn tới mô hình dược động học quần thể.

4.2. Kết quả mô phỏng trên liều giả định

Về AUC_{0-24} và C_{max} :

Kết quả cho thấy, khi tăng liều thì tỷ lệ bệnh nhân đạt đích này tăng lên. Từ liều 30 mg/kg và liều 35 mg/FFM trở lên, kết quả tỷ lệ đạt đích AUC và C_{max} >90%; với liều 45 mg/kg, >99% bệnh nhân đạt đích PK/PD (bảng 4). Nghiên cứu của M.T. Chirewah và cs (2017) [12] cho kết quả tương tự: cần phải tăng liều lên đến 2000 mg trên nhóm bệnh nhân 40-55 kg và liều 2500 mg ở nhóm bệnh nhân 55-70 kg (tương ứng 35-50 mg/kg) thì mới đạt trên 90% bệnh nhân có AUC >363 μ g/ml và C_{max} >35 μ g/ml [12].

Về AUC_{0-24}/MIC :

Mô phỏng cho thấy, tỷ lệ AUC/MIC tăng lên theo liều lượng của từng nhóm. Ở MIC 25 mg/ml, các liều mô phỏng đều cho kết quả trên 95% bệnh nhân đạt AUC/MIC >11,3 trừ liều 30 mg/FFM (hình 2). Các chế độ liều cho thấy, khả năng đạt đích PK/PD nói chung tốt hơn so với liều ban đầu (bảng 5). Vì vậy, trong khung liều hiện tại, mức liều 30 mg/kg cho thấy triển vọng đáp ứng điều trị tốt nhất.

Tại mỗi mức liều, chúng tôi xác định khả năng đạt đích của từng nhóm bệnh nhân theo cân nặng. Kết quả cho thấy,

nhóm bệnh nhân có cân nặng thấp (dưới 39 kg) cho tỷ lệ đạt đích thấp hơn ở tất cả các liều, ở các nhóm cân nặng cao hơn thường sẽ có khả năng đạt đích PK/PD cao hơn (bảng 5). Mô phỏng của các nghiên cứu trước đây cũng mô tả kết quả tương tự với các nhóm cân nặng bệnh nhân [9, 10, 13]. Điều này khẳng định sự ảnh hưởng của yếu tố cân nặng nói riêng và kích thước cơ thể nói chung lên đặc điểm dược động học/dược lực học của PZA. Tỷ lệ đạt đích tăng lên theo cân nặng, tuy nhiên lại có thay đổi khác nhau giữa các nhóm; trong khi nhóm cân nặng từ 25 đến 39 kg thấp hơn rõ rệt, hai nhóm cân nặng từ 40 đến 54 kg và trên 55 kg lại có giá trị không chênh lệch lớn (bảng 5).

Kết quả từ bảng 6 cho thấy, tỷ lệ đạt đích AUC/MIC của hai chế độ liều 20-30 mg/kg và 25-35 mg/kg FFM tương đối giống nhau. Điều này cho thấy, chế độ liều dựa trên cân nặng trừ mỡ có thể cho hiệu quả PK/PD tương đương chế độ liều hiện hành, trong khi mức liều thực tế không quá chênh lệch. Như vậy, cân nặng trừ mỡ là một yếu tố nên được cân nhắc xem xét trong thiết kế chế độ liều của PZA nói riêng, cũng như các thuốc chống lao nói chung trên bệnh nhân lao phổi không đa kháng.

5. Kết luận

Mô hình dược động học quần thể của PZA được xây dựng từ dữ liệu nồng độ PZA trong huyết tương của 129 bệnh nhân lao phổi là mô hình 1 ngăn, hấp thu bậc một có thời gian trễ, thải trừ tuyến tính, với FFM là yếu tố ảnh hưởng đến sự biến thiên của thể tích phân bố (V) và tốc độ thải trừ (Cl) giữa các cá thể. Dựa vào mô hình trên để tiến hành mô phỏng khả năng đạt đích PK/PD, chúng tôi rút ra kết luận sau:

- Khả năng đạt đích PK/PD của PZA tăng lên khi tăng liều PZA ở cùng nhóm cân nặng;
- Tỷ lệ đạt đích PK/PD cao hơn ở nhóm cân nặng cao hơn khi cùng sử dụng một chế độ liều;
- Sử dụng thông số FFM trong tính liều PZA phù hợp hơn so với tính liều theo cân nặng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] World Health Organization (2020), *Global Tuberculosis Report 2020*, <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240013131>, accessed 5 July 2021.
- [2] C. Lienhardt, P. Nahid, M.L. Rich, et al. (2017), “Target regimen profiles for treatment of tuberculosis: A WHO document”, *Eur. Respir. J.*, **49(1)**, DOI: 10.1183/13993003.02352-2016.
- [3] E.F. Egelund, A. Alsultan, C.A. Peloquin (2015), “Optimizing the clinical pharmacology of tuberculosis medications”, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **98(4)**, pp.387-393, DOI: 10.1002/cpt.180.
- [4] M.A. Steele, R.M.D. Prez (1988), “The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy”, *Chest*, **94(4)**, pp.845-850, DOI: 10.1378/chest.94.4.845.
- [5] L.T. Luyen, T.M. Hung, L.T. Huyen, et al. (2018), “Simultaneous determination of pyrazinamide, rifampicin, ethambutol, isoniazid and acetyl isoniazid in human plasma by LC-MS/MS method”, *J. Appl. Pharm. Sci.*, **8(9)**, pp.61-73, DOI: 10.7324/JAPS.2018.8910.
- [6] E. Chigutsa, J.G. Pasipanodya, M.E. Visser, et al. (2015), “Impact of nonlinear interactions of pharmacokinetics and MICs on sputum bacillary kill rates as a marker of sterilizing effect in tuberculosis”, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **59(1)**, pp.38-45, DOI: 10.1128/aac.03931-14.
- [7] J.G. Pasipanodya, H. McIlleron, A. Burger, et al. (2013), “Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes”, *J. Infect. Dis.*, **208(9)**, pp.1464-1473, DOI: 10.1093/infdis/jit352.
- [8] 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”, *Clin. Infect. Dis.*, **48(12)**, pp.1685-1694, DOI: 10.1086/605407.
- [9] A. Alsultan, R. Savic, K.E. Dooley, et al. (2017), “Population pharmacokinetics of pyrazinamide in patients with tuberculosis”, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **61(6)**, DOI: 10.1128/AAC.02625-16.
- [10] P. Denti, K. Jeremiah, E. Chigutsa, et al. (2015), “Pharmacokinetics of isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol in newly diagnosed pulmonary TB patients in Tanzania”, *PLOS ONE*, **10(10)**, DOI: 10.1371/journal.pone.0141002.
- [11] B.G. Katzung (2017), *Basic & Clinical Pharmacology*, McGraw-Hill Education Medical, 1245pp.
- [12] M.T. Chirehwa, H. McIlleron, R. Rustomjee, et al. (2017), “Pharmacokinetics of pyrazinamide and optimal dosing regimens for drug-sensitive and -resistant tuberculosis”, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **61(8)**, DOI: 10.1128/AAC.00490-17.
- [13] P. Mugabo, M. Mulubwa (2019), “Population pharmacokinetic modelling of pyrazinamide and pyrazinoic acid in patients with multi-drug resistant tuberculosis”, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.*, **44(4)**, pp.519-530, DOI: 10.1007/s13318-018-00540-w.