

NGHIÊN CỨU MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA LIỀU ĐIỀU TRỊ VÀ NỒNG ĐỘ THUỐC CHỐNG LAO TRONG HUYẾT TƯƠNG BỆNH NHÂN LAO PHỔI

LÊ THỊ LUYẾN - Vụ Khoa học và đào tạo, Bộ Y tế
CHU THỊ MINH - Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Trung ương

TÓM TẮT:

Mục tiêu: xác định mối tương quan giữa liều điều trị và nồng độ rifampicin (RMP), isoniazid (INH) và pyrazinamid (PZA) trong huyết tương.

Phương pháp: Xác định nồng độ RMP, INH, PZA trong huyết tương ở 92 bệnh nhân lao phổi. Mẫu huyết tương được lấy ở thời điểm 2h sau khi uống ở khoảng ngày điều trị 5 - 7. Nồng độ thuốc trong huyết tương được định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao. Xác định liều điều trị theo mg/kg thể trọng, hệ số tương quan r và phân tích tương quan đơn biến giữa liều điều trị và nồng độ thuốc.

Kết quả: Nồng độ RMP, INH, PZA huyết tương ở thời điểm 2h sau khi uống có mối tương quan thuận với liều điều trị tính theo mg/kg thể trọng ở mức độ yếu (r từ 0,22 - 0,29); chỉ số β .coefficient của RMP là 0,705; INH là 0,482; PZA là 0,774. Có sự khác biệt rất lớn giữa các cá thể về nồng độ thuốc đạt được trong huyết tương ở thời điểm 2h sau khi uống mặc dù được điều trị cùng liều như nhau.

Kết luận: Nồng độ thuốc trong huyết tương liên

quan ở mức độ yếu với liều điều trị trong phạm vi liều khuyến cáo và có sự khác biệt rất lớn giữa các cá thể về nồng độ thuốc trong huyết tương mặc dù được điều trị cùng liều như nhau. Để nâng cao hiệu quả điều trị bệnh nhân lao, cần nghiên cứu ứng dụng giám sát nồng độ điều trị.

Từ khóa: thuốc chống lao, bệnh lao, liều, nồng độ thuốc trong huyết tương.

SUMMARY

Determine association of the dose with the plasma concentrations of antituberculosis medications

Objectives: Determine association of the dose per kilogram of body weight with the plasma concentrations of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide.

Methods: Plasma concentrations of antituberculosis drugs 2h after dosed were determined in 92 pulmonary tuberculosis patients. Plasma concentrations of RMP, INH, and PZA were analyzed by HPLC method. Univariate linear regression analyses were used to determine

association of the dose per kilogram of body weight with the plasma concentrations.

Results: Plasma concentration of RMP, INH, and PZA at 2h after dosed were associated with dose at weak level ($r = 0.22 - 0.29$). The relationships of the dose and plasma concentration were supported by univariate analyses demonstrating significant associations and β -coefficient. Wide variations in the plasma concentrations of rifampin were demonstrated.

Conclusion: Plasma concentration of RMP, INH, and PZA at 2h after dosed were associated with dose per kilogram of body weight at weak level. Wide variations in the plasma concentrations of rifampin were demonstrated, although treatment at the same dose. Therapeutic drug monitoring is necessary to have studies in treatment of tuberculosis.

Keywords: dose, antituberculosis medications, tuberculosis, plasma concentration

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong thực hành về dược động học lâm sàng, nồng độ thuốc trong huyết tương là chỉ số quan trọng đánh giá hiệu quả của thuốc điều trị. Các kết quả nghiên cứu trước đây chúng tôi đã đưa ra kết luận về nồng độ rifampicin (RMP), isoniazid (INH) và pyrazinamid (PZA) trong huyết tương bệnh nhân điều trị lao có tỷ lệ cao nồng độ thấp hơn phạm vi điều trị [2], [3], [4]. Mặt khác, số liệu về nồng độ thuốc trong huyết tương ở cùng thời điểm sau khi uống cũng có sự khác biệt rất lớn giữa các cá thể.

Chương trình Chống lao quốc gia [1] và Tổ chức Y tế thế giới đã khuyến cáo liều điều trị cho các thuốc chống lao và bệnh nhân có cùng liều điều trị khi nằm trong cùng khoảng cân nặng nhằm đơn giản hoá việc kê đơn điều trị cho bệnh nhân lao. Tuy nhiên, cùng liều điều trị như nhau nhưng hiệu quả điều trị cũng khác nhau giữa các bệnh nhân. Để xác định rõ hơn về mối tương quan giữa liều điều trị và nồng độ thuốc chống lao trong huyết tương bệnh nhân, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu sau: Khảo sát mối liên quan giữa liều điều trị và nồng độ RMP, INH, PZA trong huyết tương bệnh nhân lao.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành ở 92 bệnh nhân lao phổi AFB (+) (76 nam, 16 nữ; tuổi từ 16 đến 84), điều trị nội trú tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Trung ương năm 2008, tình nguyện tham gia nghiên cứu và có chức năng gan thận bình thường.

2. Phương pháp nghiên cứu

Thu thập dữ liệu của bệnh nhân: phác đồ điều trị, liều điều trị, cân nặng khi vào viện.

Lấy mẫu huyết tương để định lượng nồng độ thuốc: bệnh nhân được lấy mẫu sau khi uống thuốc 5 - 7 ngày (sau 4 ngày điều trị là khoảng thời gian để cả 3 thuốc đều đạt nồng độ hằng định trong máu) thời điểm 2h sau khi uống (là thời điểm nồng độ thuốc đạt mức cao nhất trong huyết tương) [6]. Đảm bảo tuân

thủ nghiêm ngặt quy trình lấy mẫu huyết tương, vận chuyển mẫu từ khoa lâm sàng về phòng thí nghiệm và bảo quản mẫu.

Xác định liều điều trị của RMP, INH, PZA tính theo mg/kg thể trọng. Liều điều trị của RMP, PZA, INH theo khuyến cáo của Chương trình chống Lao quốc gia tính theo mg/kg thể trọng như sau: RMP từ 8-12, INH từ 4-6, PZA từ 20-30 mg/kg.

Nồng độ RMP, INH, PZA trong huyết tương bệnh nhân được định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao. Các giá trị nồng độ thuốc trong huyết tương đạt phạm vi điều trị theo Peloquin (2002) [4] như sau: RMP 8 - 24 $\mu\text{g/ml}$, INH 3 - 6 $\mu\text{g/ml}$, PZA 20 - 60 $\mu\text{g/ml}$.

Đánh giá mối liên quan giữa liều điều trị (tính theo mg/kg thể trọng) và nồng độ RMP, INH, PZA huyết tương bằng chỉ số tương quan r và chỉ số β -coefficient.

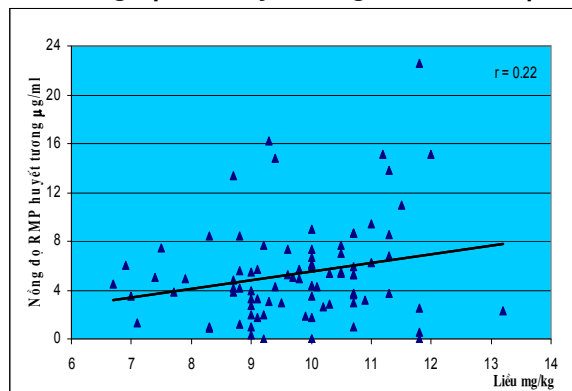
Phương pháp thống kê xử lý số liệu: các dữ liệu được nhập và phân tích bằng chương trình M. Excel 2003 và SPSS for Window 13.0

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong quá trình lấy mẫu, vận chuyển và phân tích một số mẫu không đạt tiêu chuẩn phải loại ra khỏi nghiên cứu, vì vậy số mẫu định lượng nồng độ trong huyết tương tương ứng với số bệnh nhân của từng thuốc là RMP 88, INH 86, PZA 82.

Liều điều trị thực tế tính theo mg/kg thể trọng của RMP là $9,75 \pm 1,25$; INH là $6,07 \pm 1,10$; PZA là $29,57 \pm 5,76$.

1. Nồng độ RMP huyết tương và liều điều trị



Hình 1. Tương quan liều điều trị và nồng độ RMP huyết tương

Đánh giá mối tương quan giữa nồng độ RMP và liều điều trị cho thấy có mối tương quan thuận nhưng ở mức độ yếu với hệ số tương quan $r = 0,22$. Mặc dù điều trị cùng liều tính theo mg/kg thể trọng nhưng có sự khác biệt rất lớn về nồng độ RMP huyết tương giữa các bệnh nhân. Bệnh nhân được chỉ định điều trị liều RMP < 8mg/kg đều có nồng độ RMP huyết tương không đạt nồng độ điều trị (< 8 $\mu\text{g/ml}$). Tuy nhiên 01 bệnh nhân sử dụng liều RMP 13,2 mg/kg (cao hơn liều khuyến cáo) nhưng nồng độ rất thấp < 4 $\mu\text{g/ml}$.

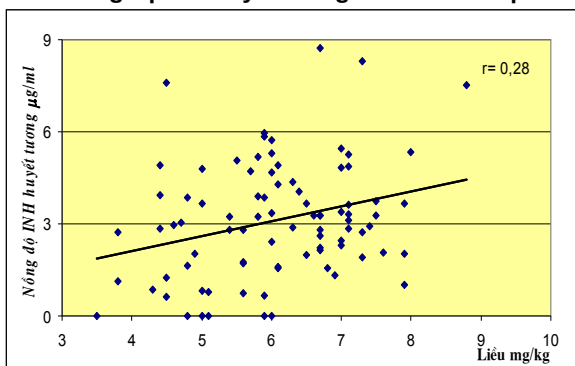
Bảng 1. Giá trị trung bình nồng độ RMP theo liều điều trị

| Liều RMP điều trị (mg/kg) | Số bệnh nhân theo khoảng nồng độ RMP huyết tương | | Nồng độ RMP huyết tương trung bình ± SD (µg/ml) |
|---------------------------|--|--------------|---|
| | < 8 µg/ml | 8 - 24 µg/ml | |
| <8 | 8 | 0 | 4,59 ± 1,81 |
| 8- <10 | 30 | 5 | 4,76 ± 3,83 |
| 10-12 | 33 | 11 | 6,08 ± 4,44* |

*P < 0,05

Nhóm bệnh nhân có liều RMP <10 mg/kg thể trọng nồng độ RMP huyết tương thấp hơn so với nhóm điều trị liều RMP từ 10 – 12 mg/kg. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

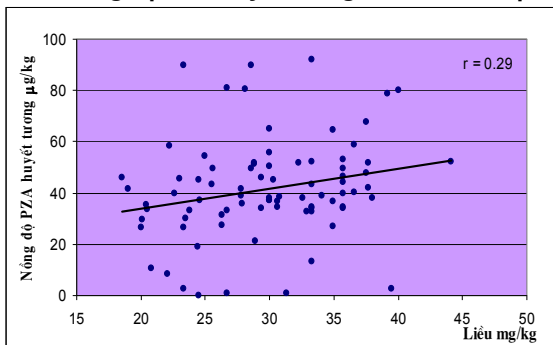
2. Nồng độ INH huyết tương và liều điều trị



Hình 2. Tương quan liều điều trị và nồng độ INH huyết tương

Liều điều trị và nồng độ INH huyết tương ở thời điểm 2h sau khi uống cũng thể hiện tương quan thuận, mức độ yếu ($r = 0,28$). Các bệnh nhân được chỉ định điều trị liều INH <4 mg/kg đều có nồng độ INH huyết tương không đạt nồng độ điều trị (3/3). Mặc dù điều trị cùng liều tính theo cân nặng nhưng có sự khác biệt về nồng độ INH huyết tương giữa các bệnh nhân. Trong phạm vi liều khuyến cáo từ 4 - 6 mg không thấy sự khác biệt giữa nhóm có liều điều trị < 5mg/kg so với nhóm có liều ≥ 5 mg/kg. Mặc dù điều trị liều > 6 mg/kg có 45,24% bệnh nhân nồng độ INH huyết tương <3 µg/ml.

3. Nồng độ PZA huyết tương và liều điều trị



Hình 3. Tương quan liều điều trị và nồng độ PZA huyết tương

Liều điều trị và nồng độ PZA huyết tương cũng thể hiện tương quan thuận nhưng ở mức độ yếu ($r=0,29$). Phần lớn các bệnh nhân đều có nồng độ PZA huyết tương ≥ 20 µg/ml (đạt phạm vi điều trị), chỉ có 5/82 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 6,10 % có nồng độ <20 µg/ml (thấp hơn phạm vi điều trị). Có 10/82 bệnh nhân nồng độ PZA huyết tương cao ở mức >60 µg/ml. Tuy nhiên, có 03 bệnh nhân sử dụng liều điều trị >30 mg/kg nhưng PZA huyết tương không đạt nồng độ điều trị.

Bảng 2: Giá trị trung bình nồng độ PZA huyết tương theo liều điều trị

| Khoảng liều PZA điều trị (mg/kg) | Số bệnh nhân theo khoảng nồng độ PZA huyết tương | | | Nồng độ PZA huyết tương trung bình ± SD (µg/ml) |
|----------------------------------|--|---------------|-----------|---|
| | <20 µg/ml | 20 - 60 µg/ml | >60 µg/ml | |
| 20- <25 | 5 | 12 | 1 | 31,82 ± 21,16 |
| 25- 30 | 1 | 21 | 3 | 45,86 ± 19,23* |
| >30 | 3 | 15 | 6 | 43,50 ± 18,38* |

*P < 0,05

Nhóm bệnh nhân dùng liều ≥ 25 mg/kg nồng độ PZA huyết tương trung bình cao hơn so với nhóm dùng liều < 25 mg/kg. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

4. Phân tích tương quan đơn biến giữa nồng độ RMP, INH, PZA huyết tương và liều điều trị

Bảng 3. Tương quan nồng độ thuốc và liều điều trị

| Thuốc | Tương quan nồng độ với liều điều trị | | |
|-------|--------------------------------------|---------------|-------|
| | β .coefficient | 95%CI | P |
| RMP | 0,705 | 0,034 - 1,375 | <0,05 |
| INH | 0,482 | 0,125 - 0,839 | <0,01 |
| PZA | 0,774 | 0,041 - 1,508 | <0,05 |

(95%CI khoảng tin cậy 95%, β coefficient là hệ số liên quan giữa liều điều trị và nồng độ)

Nồng độ RMP, INH và PZA huyết tương ở thời điểm 2 giờ sau uống thuốc đều có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với liều điều trị của từng thuốc tương ứng ($P < 0,05$).

BÀN LUẬN

Tổ chức Y tế thế giới và Chương trình chống lao Quốc gia đã đưa ra khuyến cáo về liều điều trị tính theo mg/kg cân nặng. Để đơn giản hoá việc điều trị và tính liều khi kê đơn cho bệnh nhân lao, liều điều trị hàng ngày được tính theo khoảng cân nặng 33 - < 45 kg, 45 - 55 kg và > 55kg. Trong nghiên cứu này hầu hết bệnh nhân được chỉ định liều trị trong phạm vi liều khuyến cáo, tuy nhiên cũng có một số lượng nhỏ bệnh nhân có liều thấp hơn hoặc cao hơn liều khuyến cáo.

Nồng độ RMP, INH và PZA huyết tương có tương quan thuận với liều điều trị tính theo mg/kg cân nặng (Bảng 3), tuy nhiên tương quan này ở mức độ yếu thể hiện bằng hệ số tương quan thấp (r từ 0,22 đến 0,29) (Hình 1, Hình 2, Hình 3).

Đối với RMP, nhóm bệnh nhân dùng liều 10 - 12mg/kg thể trọng có nồng độ trung bình RMP huyết tương cao hơn so với nhóm điều trị liều 8 - <10mg/kg

thể trọng (Bảng 1). Tương tự như vậy đối với PZA (Bảng 2), với liều > 25 - 30mg/kg nồng độ trung bình PZA huyết tương cao hơn so với liều 20 - <25 mg/kg. Đối với cả 3 thuốc RMP, INH, PZA có một số bệnh nhân có liều điều trị cao hơn liều khuyến cáo nhưng nồng độ thuốc trong huyết tương vẫn thấp hơn phạm vi điều trị. Mặc dù được điều trị cùng liều trong phạm vi liều khuyến cáo nhưng nồng độ thuốc đạt được trong huyết tương khác nhau rất lớn giữa các bệnh nhân. Điểm này có thể là một trong những nguyên nhân dẫn đến một số bệnh nhân đáp ứng điều trị kém mặc dù vẫn tuân thủ đầy đủ phác đồ điều trị.

Phân tích tương quan đơn biến (Bảng 3) cho thấy trong khoảng liều điều trị khuyến cáo, nồng độ thuốc trong huyết tương có mối liên quan với liều điều trị tính theo mg/kg cân nặng. Tuy nhiên, mức độ tương quan của nồng độ thuốc và liều điều trị cũng ở mức yếu, do phần lớn bệnh nhân đáp ứng được điều trị trong khoảng liều khuyến cáo với phạm vi tương đối hẹp. Tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi, Um và cộng sự (2007)[5] nghiên cứu 69 bệnh nhân lao tại Hàn Quốc cũng cho thấy nồng độ INH, RMP, PZA và EMB trong huyết tương ở thời điểm 2h sau khi uống có liên quan với liều điều trị ở các thuốc với chỉ số β -coefficient từ 0,3 đến 0,9.

Ngoài yếu tố liều điều trị, có thể trong phạm vi liều khuyến cáo nhiều yếu tố khác liên quan tới nồng độ thuốc trong huyết tương bệnh nhân như: cơ địa (chuyển hóa INH nhanh hay chậm), các bệnh mắc kèm (đái tháo đường, bệnh đường tiêu hóa, tuổi,...) liên quan đến khả năng hấp thu thuốc của bệnh nhân. Chính vì vậy từ những nghiên cứu về tương quan giữa liều và nồng độ thuốc có những nghiên cứu đã đề cập tới yếu tố cá thể của bệnh nhân và khuyến cáo ứng dụng giám sát nồng độ điều trị để hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân lao [4] nhằm nâng cao hiệu quả điều trị.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu mối tương quan giữa liều điều trị và nồng độ thuốc trong huyết tương ở 92 bệnh nhân lao phổi, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Trong phạm vi liều khuyến cáo, nồng độ RMP, INH, PZA huyết tương ở thời điểm 2h sau khi uống có mối tương quan thuận mức độ yếu với liều điều trị tính theo mg/kg thể trọng.

2. Có sự khác biệt rất lớn giữa các cá thể về nồng độ thuốc đạt được trong huyết tương ở thời điểm 2h sau khi uống mặc dù được uống cùng liều như nhau.

Các kết quả nghiên cứu trên đây cho thấy sự dao động lớn về nồng độ thuốc trong huyết tương là một trong các nguyên nhân có những bệnh nhân đáp ứng kém với điều trị. Để góp phần nâng cao hiệu quả điều trị bệnh lao, cần xem xét nghiên cứu hiệu chỉnh liều điều trị cho những bệnh nhân có nguy cơ đáp ứng kém.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế, Chương trình chống lao quốc gia - Bệnh viện lao và bệnh phổi (1999), *Hướng dẫn thực hiện chương trình chống lao quốc gia*.

2. Lê Thị Luyến (2009), Khảo sát nồng độ rifampicin, isoniazid, pyrazinamid trong huyết tương tại thời điểm 2h sau khi uống thuốc ở bệnh nhân lao phổi và màng phổi, *Nghiên cứu y học*, 59(6):104-110.

3. Lê Thị Luyến, Phạm Thị Phương Nam, Nguyễn Liên Hương (2008). Nồng độ RMP, INH, PZA huyết tương bệnh nhân tràn dịch màng phổi do lao. *Y học thực hành*, 629:141-146.

4. Peloquin CA (2002), Therapeutic drug monitoring in treatment of Tuberculosis. *Drugs* 2002; 62(15): 2169-2183.

5. Um SW, Lee SW, Kwon SY et al (2007), Low serum concentrations of anti-tuberculosis drugs and determinants of their serum levels. *The International Journal of Tuberculosis and Lung disease* 11 (9): 972 – 978.