

## Tổng quan nghiên cứu dược lý di truyền, dược động học trên quần thể người Việt từ năm 2000 đến năm 2022

Nguyễn Thị Thu Phương<sup>1,2\*</sup>, Hoàng Quốc An<sup>1</sup>, Vi Thị Nhung<sup>1</sup>, Trần Thị Ngân<sup>1,2</sup>, Trần Văn Anh<sup>1,2</sup>, Nguyễn Minh Thảo<sup>1</sup>, Bùi Thị Thắm<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Hùng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trường đại học Y Dược Hải Phòng

<sup>2</sup> Bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng

### Tác giả liên hệ

Nguyễn Thị Thu Phương  
Trường Đại học Y Dược Hải Phòng  
Điện thoại: 0936685007  
Email: [nttphuong@hpmu.edu.vn](mailto:nttphuong@hpmu.edu.vn)

### Thông tin bài đăng

Ngày nhận bài: 10/11/2022  
Ngày phản biện: 17/11/2022  
Ngày đăng bài: 08/12/2022

### TÓM TẮT

Nghiên cứu tổng quan tài liệu được thực hiện với mục tiêu mô tả đặc điểm nghiên cứu dược lý di truyền và đặc điểm dược động học trên quần thể người Việt Nam từ năm 2000 đến năm 2022. Nghiên cứu đã tiến hành xây dựng cú pháp phù hợp và tiến hành tìm kiếm trên dữ liệu pubmed. Kết quả lựa chọn các nghiên cứu về dược lý di truyền và dược động học trên quần thể người Việt trong giai đoạn nghiên cứu với các bản toàn văn được viết bằng ngôn ngữ tiếng Anh. Về đặc điểm dược động học, kết quả có 7 nghiên cứu được đưa vào nghiên cứu tổng quan trên các thuốc như: vancomycin, imipenem, thuốc điều trị sốt rét, thuốc điều trị lao. NONMEM là phương pháp phổ biến được áp dụng để mô phỏng thông số dược động học các thuốc trên người Việt. Ngoài việc mô tả đặc điểm dược động học của các thuốc này trên quần thể người Việt, các tác giả của những nghiên cứu này còn chú trọng đánh giá trên quần thể đặc biệt như trẻ em, phụ nữ mang thai. Về đặc điểm di truyền học, kết quả thu được 10 nghiên cứu trên các gen CYP2C9, CYP3A, HLA, TPMT, TYMS-TSER, CYP2D6. Phương pháp PCR được áp dụng để giải trình tự gen cho phần lớn các nghiên cứu trên quần thể người Việt.

**Từ khóa.** dược lý di truyền, dược động học, người Việt

### A review of study in pharmacogenetics and pharmacokinetics in Vietnamese population from 2000 to 2022

**ABSTRACT.** This literature review study was carried out with the aims of describing pharmacogenetic and pharmacokinetic characteristics in the Vietnamese population from 2000 to 2022. The study has conducted to build the syntax and search action process on pubmed. Results of pharmacogenetic and pharmacokinetic studies in Vietnamese populations with full text written in English. Regarding the pharmacokinetic characteristics, the results of 7 studies were included in the review of drugs such as vancomycin, imipenem, anti-malarial drugs, anti-tuberculosis drugs. NONMEM was a popular method applied to simulate the pharmacokinetic parameters of drugs in Vietnamese people. In addition to describing the pharmacokinetic characteristics of these drugs in the Vietnamese population, the authors of these studies also focused on evaluating special populations such as children

and pregnant women. In terms of pharmacogenetics, the results were obtained from 10 studies on *CYP2C9*, *CYP3A*, *HLA*, *TPMT*, *TYMS-TSER*, *CYP2D6* genes. PCR was

applied to sequence the genes for most of the studies on the Vietnamese population.

**Keywords:** *pharmacogenetics, pharmacokinetics, Vietnamese*

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Dược lý di truyền và dược động học ngày càng có tầm quan trọng đối với nền y học, chăm sóc sức khỏe cộng đồng, trong đó đặc biệt quan trọng với mục tiêu phát triển các loại thuốc mới và tối ưu hóa trong điều trị. Về mặt bản chất, các nhà khoa học, nhà lâm sàng áp dụng nguyên lý dược động học tác động thông qua quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ trong cơ thể người để tối ưu hóa điều trị, tăng khả năng đạt nồng độ điều trị tại đích và ngăn ngừa khả năng kháng thuốc. Dược lý di truyền góp phần xác định được các dấu ấn sinh học mới, sàng lọc các tác nhân mới gây ảnh hưởng xấu đến quá trình chẩn đoán, điều trị, đồng thời liên kết các yếu tố điều trị với đặc điểm cá thể trên từng bệnh nhân nhằm đưa ra các phương pháp điều trị tối ưu hóa hiệu quả, an toàn của thuốc với mục tiêu cuối cùng là mang lại rất nhiều lợi ích cho các nhà lâm sàng, bệnh nhân và cả ngành công nghiệp dược. Do vậy, dược lý di truyền và dược động học là những giải pháp căn bản có thể nâng cao hiệu quả, giảm thiểu rủi ro trong quá trình sử dụng thuốc của người bệnh và từng bước góp phần cho sự phát triển của y học hiện đại.

Với thách thức và nhu cầu về các loại thuốc mới do sự ra đời của hàng loạt các bệnh mới, sự đóng góp của dược lý trong việc tìm ra các loại thuốc tốt hơn và an toàn hơn trở nên quan trọng hơn cả. Trong quá trình phát triển thuốc mới và hoàn thiện hồ sơ hiệu quả - an toàn của các thuốc cũ, mô phỏng đặc điểm dược động học, dược lực học của thuốc là một phương pháp không thể thiếu nhằm tiết kiệm thời gian, chi phí và giảm thiểu sai sót cho các thử nghiệm lâm sàng. Để tiến hành mô phỏng PK/PD, một trong những thành phần không thể thiếu chính là mô hình dược động học quần thể đã được xây dựng và thẩm định tính phù hợp trên đối tượng bệnh nhân quan tâm. Do vậy, một nghiên cứu tổng quan tài liệu các nghiên

cứu dược động học của các thuốc không chỉ mang lại một cái nhìn toàn diện về tất cả các nghiên cứu đã được tiến hành mà đây còn là cơ sở quan trọng tiến hành đánh giá và lựa chọn các nghiên cứu phù hợp phục vụ mô phỏng PK/PD.

Bên cạnh dược động học, dược lực học, lĩnh vực dược lý di truyền (pharmacogenomics) nghiên cứu về cơ chế tương tác giữa thuốc và các gen di truyền gây ra tác động trên hiệu quả và độc tính của thuốc. Trên thực hành lâm sàng, dược lý di truyền ứng dụng kỹ thuật giải trình tự gen giúp cung cấp hướng dẫn điều trị cụ thể cho từng cặp tương tác gen và thuốc. Cho đến nay, ngày càng có nhiều nghiên cứu dược lý di truyền cho rằng hiệu quả tác dụng của thuốc còn bị ảnh hưởng bởi nhiều biến thể trong cùng một đoạn gen hoặc chịu tác động bởi các biến thể ở nhiều gen trong cùng một bệnh nhân. Triển vọng của dược lý di truyền là rất lớn, tuy nhiên số lượng nghiên cứu về dược lý di truyền ở Việt Nam còn rất hạn chế và đơn lẻ. Việc tìm kiếm thông tin tổng hợp về nghiên cứu dược lý di truyền ở Việt Nam chưa có nhiều. Vì vậy để góp phần phát triển việc nghiên cứu dược lý di truyền và dược động học để cung cấp thông tin cho các nghiên cứu về dược lý di truyền và dược động học ở Việt Nam sau này, nghiên cứu “Tổng quan nghiên cứu dược lý di truyền và dược động học trên quần thể người Việt từ năm 2000 đến năm 2022” được thực hiện với mục tiêu:

Mục tiêu 1: Mô tả đặc điểm nghiên cứu dược lý di truyền trên quần thể người Việt Nam.

Mục tiêu 2: Mô tả đặc điểm nghiên cứu dược động học trên quần thể người Việt Nam.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### Cho mục tiêu 1

**Đối tượng nghiên cứu:** Nguồn dữ liệu: tiến hành tìm kiếm trong cơ sở Pubmed bao gồm các dữ liệu công bố từ năm 2000

Bản quyền © 2023 Tạp chí Khoa học sức khỏe

đến năm 2022 để thu thập các nghiên cứu phù hợp

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Nghiên cứu dược lý di truyền

Ngôn ngữ: Tiếng Anh

Bài báo có sẵn bản toàn văn.

Tiêu chuẩn loại trừ

Nghiên cứu *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo*

**Phương pháp nghiên cứu (hình 1):**

Lựa chọn từ khóa, tìm các từ đồng nghĩa: Sử dụng các từ khóa "pharmacogenomics", "Vietnamese" và tìm các từ đồng nghĩa, các từ khóa sau đó sẽ được bổ sung sau khi rà soát tiêu đề, bản tóm tắt, đọc bản toàn văn các nghiên cứu

Thiết lập cú pháp tìm kiếm: Các từ khóa được tìm kiếm trong tiêu đề và bản tóm tắt [Title/Abstract] của bài báo, các từ đồng nghĩa được nối với nhau bằng toán tử OR, các nhóm từ khóa được nối với nhau bằng toán tử AND. Cú pháp cuối cùng được đưa lên ô tìm kiếm của Pubmed. Chức năng giới hạn ngôn ngữ sau đó được sử dụng để loại trừ những bài báo không phải bằng tiếng Anh

Cú pháp tìm kiếm cuối cùng: ("pharmacogenomics"[Title/Abstract] OR "pharmacogenomics"[Title/Abstract]) AND ("Vietnamese"[Title/Abstract] OR "Vietnam"[Title/Abstract])

**Cho mục tiêu 2**

**Đối tượng nghiên cứu:** Nguồn dữ liệu: tiến hành tìm kiếm trong cơ sở Pubmed bao gồm các dữ liệu công bố từ năm 2000 đến năm 2022 để thu thập các nghiên cứu phù hợp

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Nghiên cứu dược động học

Ngôn ngữ: Tiếng Anh

Bài báo có sẵn bản toàn văn.

Tiêu chuẩn loại trừ

Nghiên cứu *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo*

**Phương pháp nghiên cứu (hình 1):**

Lựa chọn từ khóa, tìm các từ đồng nghĩa: Sử dụng các từ khóa

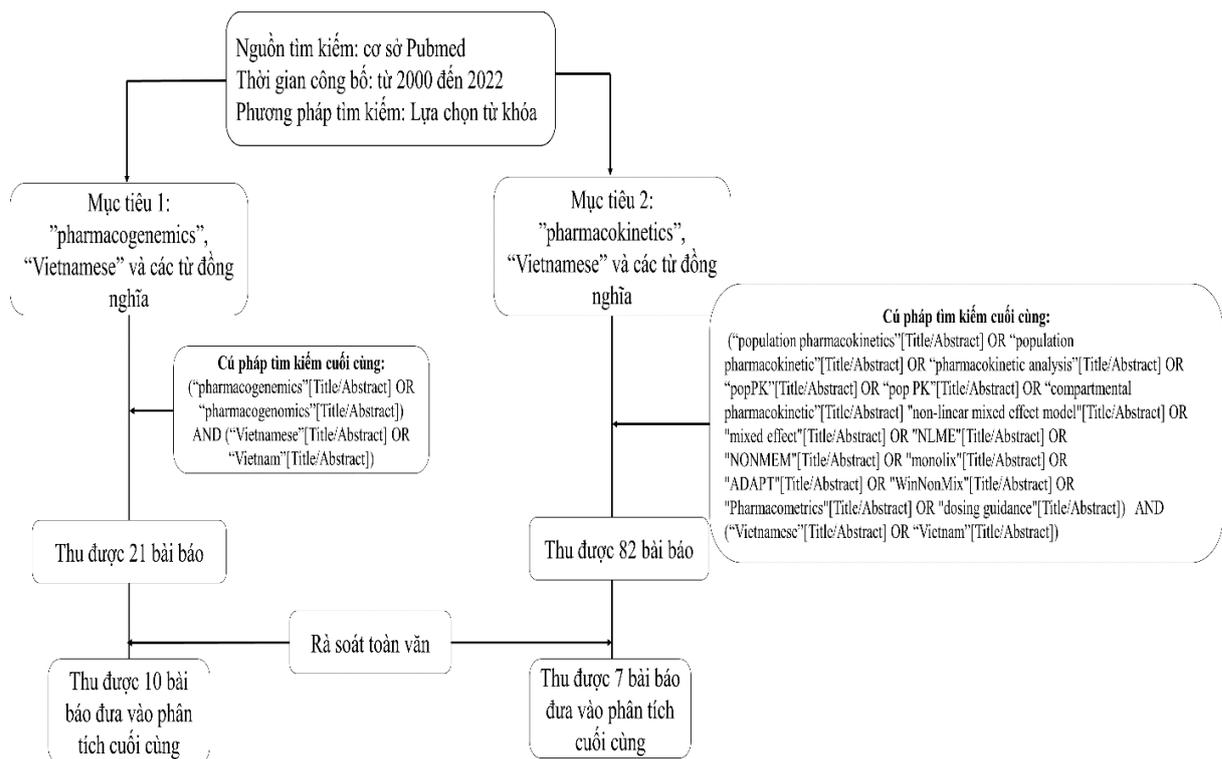
"pharmacokinetics", "Vietnamese" và tìm các từ đồng nghĩa, các từ khóa sau đó sẽ được bổ sung sau khi rà soát tiêu đề, bản tóm tắt, đọc bản toàn văn các nghiên cứu

Thiết lập cú pháp tìm kiếm: Các từ khóa được tìm kiếm trong tiêu đề và bản tóm tắt [Title/Abstract] của bài báo, các từ đồng nghĩa được nối với nhau bằng toán tử OR, các nhóm từ khóa được nối với nhau bằng toán tử AND. Cú pháp cuối cùng được đưa lên ô tìm kiếm của Pubmed. Chức năng giới hạn ngôn ngữ sau đó được sử dụng để loại trừ những bài báo không phải bằng tiếng Anh  
Cú pháp tìm kiếm cuối cùng: ("population pharmacokinetics"[Title/Abstract] OR "population pharmacokinetic"[Title/Abstract] OR "pharmacokinetic analysis"[Title/Abstract] OR "popPK" [Title/Abstract] OR "pop PK"[Title/Abstract] OR "compartmental pharmacokinetic" [Title/Abstract] "non-linear mixed effect model"[Title/Abstract] OR "mixed effect"[Title/Abstract] OR "NLME"[Title/Abstract] OR "NONMEM"[Title/Abstract] OR "monolix"[Title/Abstract] OR "ADAPT"[Title/Abstract] OR "WinNonMix"[Title/Abstract] OR "Pharmacometrics" [Title/Abstract] OR "dosing guidance"[Title/Abstract]) AND ("Vietnamese"[Title/Abstract] OR "Vietnam" [Title/Abstract]).

## KẾT QUẢ

### Với mục tiêu 1

Kết quả tìm kiếm từ cơ sở dữ liệu Pubmed theo cú pháp đã xây dựng bao gồm 10 bài báo (mục tiêu 1) và 7 bài báo (mục tiêu 2), tất cả các nghiên cứu đều bằng tiếng Anh. Quá trình lựa chọn và loại trừ các nghiên cứu được tóm tắt tại Hình 1.



**Hình 1. Quy trình lựa chọn và loại trừ nghiên cứu mục tiêu 1 (bên trái) và mục tiêu 2 (bên phải)**

Số lượng nghiên cứu về dược lý di truyền ở Việt Nam vẫn còn khá ít, tuy nhiên số nghiên cứu đã tăng dần theo năm trên sáu loại gen đã được tiến hành nghiên cứu bao gồm CYP2C9, CYP3A, HLA, TPMT, TYMS-TSER, CYP2D6 (Bảng 1). Hầu hết các kỹ thuật giải trình tự gen được áp dụng trong các nghiên cứu là phương pháp PCR và vẫn đang chứng minh hiệu quả của nó trong các nghiên cứu về dược lý di truyền. Bên cạnh đó 2 phương pháp mới lần đầu được áp dụng trong nghiên cứu dược lý di truyền ở Việt Nam là phương pháp MALDI-TOF MS để nghiên cứu loại gen đột biến CYP3A PXR 8118C → T và CYP3A PXR 10719A → G, phương pháp AS-PCR áp dụng nghiên cứu gen đột biến HLA-C \* 03: 02 cũng được áp dụng thành công. Các loại thuốc đã được ghi nhận là có ảnh hưởng bởi các loại gen đột biến là Artemisinin (nhóm thuốc điều trị sốt rét), Carbamazepine (thuốc điều trị động kinh), thuốc nhóm thiopurine, methotrexate (thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch), Allopurinol (thuốc điều trị GOUT), methimazole và propylthiouracil (thuốc kháng giáp(ATDs)) và các dấu hiệu lâm sàng của các thuốc trên nếu bệnh nhân có dương tính với gen như nếu bệnh nhân mang gen HLA-B \* 58:01 sử dụng thuốc Allopurinol hoặc mang gen HLA-B\*1502 sử dụng thuốc carbamazepin có thể xảy ra phản ứng có hại trên da nghiêm trọng (SCAR), hoặc bệnh nhân có thể có nguy cơ gia tăng suy tủy do thiopurine gây ra do sự xuất hiện của hai bản sao gen TPMT bị thiếu và các bệnh nhân có mức độ hoạt động TPMT trung bình cũng sẽ tăng nguy cơ bị ức chế tùy ở liều tiêu chuẩn của thuốc thiopurine. Sự xuất hiện của đa hình gen VKORC1, CYP2C9\*2 và CYP2C9\*3 làm tăng tính nhạy cảm với warfarin/acenocoumarol của cá thể do đó liều dùng thuốc này phụ thuộc rất lớn vào đa hình gen VKORC1 và CYP2C9.

Với 7 nghiên cứu cuối cùng sàng lọc được, cỡ mẫu giữa các nghiên cứu biến thiên trong khoảng rộng (24 đến 100 bệnh nhân). Một số nghiên cứu thực hiện trên đối tượng bệnh nhân nhi nên độ tuổi và cân nặng khá dao động. Độ thanh thải creatinin (Clcr) có sự khác biệt giữa các nghiên cứu.

## Mục tiêu 1

*Bảng 1. Đặc điểm các nghiên cứu di truyền học giai đoạn 2000 đến 2022*

STT	Năm	Tác giả	Cỡ mẫu	Gen nghiên cứu	Đột biến	Phương pháp giải trình tự gen	Thuốc	Dấu hiệu lâm sàng ghi nhận
1	2005	Lee Sang Seop, et al.	157	<i>CYP2C9</i>	<i>CYP2C9*3</i>	PCR		
2	2012	Piedade Rita, et al.	75	<i>CYP3A</i>	<i>CYP3A PXR 8118C → T</i>	MALDI-TOF MS	Artemisinin	Tăng nguy cơ tương tác thuốc
3	2012	Piedade Rita, et al.	75	<i>CYP3A</i>	<i>CYP3A PXR 10719A → G</i>	PCR	Artemisinin	Tăng nguy cơ tương tác thuốc
4	2015	Nguyen Van Dinh et al	63	<i>HLA</i>	<i>HLA-B*1502</i>	PCR	Carbamazepine	Xảy ra phản ứng dị ứng
5	2015	Hoàng Vũ Thu Phương, et al	141	<i>TPMT</i>	<i>TPMT*3C</i>	PCR	Các thuốc thiopurine	suy tủy nặng khi được điều trị bằng thiopurine
6	2015	Hoàng Vũ Thu Phương, et al	141	<i>TYMS-TSER</i>	<i>TYMS-TSER *3R/*3R</i>	PCR	Methotrexate	Giảm hiệu quả điều trị bằng thuốc
7	2018	Thao Mai Phuong, et al.	102	<i>HLA</i>	<i>HLA-B*38:02</i>	PCR	MMI và PTU	Mất bạch cầu hạt do dùng thuốc kháng giáp
8	2018	Vu Nhung Phuong et al	100	<i>CYP2C9, VKORC1</i>	<i>CYP2C9*3</i>	PCR	Warfarin	Chảy máu
9	2019	Nguyen Ha Hai, et al.	136	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6*10</i>	PCR		
10	2021	Van Son Chu, et al.	50	<i>HLA</i>	<i>HLA-A* 02: 01 / HLA-A* 24:02</i>	AS-PCR	Allopurinol	Xảy ra phản ứng dị ứng
11	2021	Van Son Chu, et al.	50	<i>HLA</i>	<i>HLA-A* 02 : 01 / HLA-A* 29:01</i>	PCR	Allopurinol	Xảy ra phản ứng dị ứng
12	2021	Van Son Chu, et al.	50	<i>HLA</i>	<i>HLA-B * 58:01</i>	PCR	Allopurinol	Xảy ra phản ứng dị ứng
13	2021	Pham Tran Thu Ha, et al	810	<i>HLA</i>	<i>HLA-C * 03: 02</i>	MALDI-TOF MS	Allopurinol	Xảy ra phản ứng dị ứng
14	2021	Nguyen Van Dinh et al	122	<i>HLA</i>	<i>HLA-B * 58:01</i>	PCR	Allopurinol	Xảy ra phản ứng dị ứng

**Với mục tiêu 2**

**Bảng 2. Đặc điểm quần thể bệnh nhân trong các nghiên cứu dược động học**

STT	Tác giả chính	Năm	Cỡ mẫu	Thuốc nghiên cứu	Số mẫu định lượng	Tuổi (năm)	Giới (% nam)	Cân nặng (kg)	Thanh thải creatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )
1	Thanh D Dinh	2022	24	Imipenem	139	57.5±19.9	35%	51.3±8.6	68.3±39.6
2	Navarat Panjasawatwong	2020	100	isoniazid, rifampin, pyrazinamid, ethambutol	isoniazid - 663 rifampin - 667 pyrazinamide - 674 ethambutol - 517	3,0 (0,167 - 15,0)	56%	10,9 (4,0 - 43)	
3	Sofia Birgersson,	2016	15	artemisinin, piperaquine phosphate	786	28,1 ± 8,5	42%	59 ± 9,3	
4	J S Sidhu	1998	54	artemisinin	140	bệnh nhân nhi: 9 ( 2-12) người lớn: 31 (16-45)	bệnh nhân nhi: 69,6% người lớn: 61,3%	bệnh nhân nhi: 20 (8-32) người lớn: 46,5 (34-56)	
5	Daniel Roshammar	2006	12	piperaquine	70	50.5±1.9	25%	40.3±12.6	88.3±19.6
6	Iván D Vélez	2022	60	Tafenoquine		100mg - 4.6 (2-9) 150mg - 4.8 (2-8) 200mg - 10.2 (2-12) 300mg - 12.8 (10-15)	100mg(n=14) - 57% 150mg (n=5) - 40% 200mg (n=22) - 64% 300mg (n=19) - 63%	100mg - 16.0 (12.0 - 20.0) 150mg - 15.0 (12.0 - 19.0) 200mg - 28.1 (21.1 - 35.0) 300mg - 45.9 (35.5 - 62.3)	
7	Dinh H Vu	2019	55	Vancomycin	274				60.5±19.1

**Bảng 3. Đặc điểm phương pháp xây dựng mô hình dược động học quần thể**

STT	Tác giả chính	Thuốc nghiên cứu	Đặc điểm quần thể bệnh nhân	Phần mềm phân tích	Các yếu tố dự đoán đưa vào phân tích	Số ngăn	Bậc thái trừ	Covariates
1	Thanh D Dinh	Imipenem	bệnh nhân nặng	MONOLIX	Clcr	2 ngăn	bậc 1	Clcr
2	Navarat Panjasawatwong	isoniazid, rifampin, pyrazinamid, ethambutol	trẻ em nghi ngờ mắc TBM (viêm màng não do lao)	NONMEM	Nồng độ đỉnh trong huyết tương (Cpeak)	isoniazid, ethambutol (2 ngăn) rifampin, pyrazinamide (1 ngăn)	bậc 1	Cpeak
3	Sofia Birgersson,	artemisinin, piperaquine phosphate	người bệnh khỏe mạnh	NONMEM	dược động học quần thể. (CL)	1 ngăn	bậc 1	
4	J S Sidhu	artemisinin	mắc sốt rét do falciparum không biến chứng	NONMEM	nồng độ artemisinin trong huyết thanh	1 ngăn, 2 ngăn	bậc 1	cân nặng
5	Daniel Roshammar	piperaquine	bệnh nhân nam khỏe mạnh	NONMEM	nồng độ đỉnh trong máu (Cpeak)	2 ngăn	bậc 1	Cpeak
6	Iván D Vélez	Tafenoquine	bệnh nhân bị sốt rét do P vivax	NONMEM	AUC trung bình	2 ngăn	bậc 1	
7	Dinh H Vu	Vancomycin	bệnh nhân nặng	NONMEM	Clcr	2 ngăn	bậc 1	Clcr

Yếu tố được hầu hết các nghiên cứu đưa vào phân tích bao gồm các đặc điểm về nhân khẩu học (tuổi, giới), kích thước cơ thể (BMI, cân nặng), tình trạng chức năng thận (Clcr), mức độ nặng của bệnh (Bảng 3). Quần thể bệnh nhân trong nghiên cứu cũng khác nhau giữa các nghiên cứu. NONMEM là phần mềm được sử dụng nhiều nhất trong các nghiên cứu (6/7) và MONOLIX (1 nghiên cứu). Các nghiên cứu đều sử dụng phương pháp thẩm định nội để đánh giá mô hình sau khi xây dựng, chủ yếu thông qua đồ thị thể hiện tính khớp giữa mô hình với dữ liệu nồng độ thuốc theo thời gian, thông qua mô phỏng (VPC, NPDE). Mô hình sử dụng chủ yếu là mô hình 2 ngăn, thải trừ bậc 1.

## BÀN LUẬN

Số lượng nghiên cứu về dược lý di truyền trên quần thể người Việt còn khá ít. Tần số các gen giải mã được có cả sự tương đồng và khác biệt với các chủng tộc trên thế giới. Cụ thể như sau: CYP2C9 có liên quan đến quá trình chuyển hóa của một loạt các loại thuốc lâm sàng bao gồm phenytoin, amitriptyline, fluoxetine, S-warfarin, tolbutamid,... và một số nghiên cứu đã cho thấy rằng đột biến CYP2C9\*3 làm tăng tác dụng của glimepiride, tenoxicam và làm giảm chuyển hóa thuốc flurbiprofen, Lorsartan và do đó đa hình di truyền của CYP2C9 đã được nghiên cứu kỹ lưỡng ở các nhóm dân tộc khác nhau như người da trắng và người châu Á. Tuy nhiên nghiên cứu của Lee Sang Seop và cộng sự mới là nghiên cứu đầu tiên về đa hình di truyền của CYP2C9 trong dân số Việt Nam. Trong nghiên cứu đó đã chỉ ra rằng tần số của CYP2C9 \*3 và CYP2C9\*2 tương tự như ở người châu Á nhưng khác với người da trắng. Về TSE<sup>R</sup> \* 3R / 3R ở trẻ em Việt Nam có tỷ lệ cao hơn gấp hai lần so với trẻ em da trắng. Những kết quả này phù hợp với dữ liệu từ trẻ em người Hà Lan và Indonesia có và không mắc bệnh bạch cầu. Cần lưu ý rằng một kiểu gen TSE<sup>R</sup> \* 3R / 4R rất hiếm được xác định trong một trường hợp duy nhất từ loạt bệnh án lâm sàng ở Việt Nam (một trong số 141 trẻ) và có liên quan đến kết quả ngắn hạn kém sau khi hóa trị. Trong khi không tìm thấy ở trẻ em da trắng, TPMT \* 3C được phát hiện ở người Việt Nam (~10%) và người Thái Lan (11%) so với các bệnh nhân châu Á khác (tức là người Trung Quốc, Nhật Bản, Ấn Độ và Malaysia) với tỷ lệ hiện mắc nằm trong khoảng 0,8% đến 3%. Có nhiều nhưng không phải tất cả các nghiên cứu đều báo cáo mối liên quan của các biến thể di truyền

trong các gen đã chọn với tác động của MTX và nguy cơ tái phát. Nghiên cứu của Vannaprasaht và cộng sự trên 139 bệnh nhân người Thái Lan với đột biến TMPT\*3C đã cho thấy tác động của MTX [3]. Và Biến thể TSE<sup>R</sup> \* 3R / 3R và TPMT\*3C trên người Việt Nam cũng cho thấy nguy cơ cao liên quan đến kháng thuốc.

Về gen HLA, chúng ta đều biết rằng sự hiện diện của HLA-B \* 58:01 có liên quan chặt chẽ đến sự xuất hiện của các phản ứng có hại nghiêm trọng của thuốc trên da của bệnh nhân (SCARs) khi Allopurinol được sử dụng để điều trị bệnh gút, đặc biệt cho người Da đen và Châu Á hơn là người da trắng. Các nghiên cứu trước đây đã phát hiện ra rằng tần số của HLA-B \* 58:01 ở bệnh nhân SCAR do Allopurinol gây ra trong các quần thể người Hán, Đài Loan, Thái Lan, Hàn Quốc, Nhật Bản và Việt Nam thay đổi từ 90% đến 100%, trong khi tần số của alen HLA-B \* 58:01 ở người khỏe mạnh là 6–10%, tùy thuộc vào thành phần dân tộc [15,16,26,27,36]. Do đó, alen HLA-B \* 58:01 đã được chấp thuận làm dấu ấn sinh học chẩn đoán cho các SCAR do Allopurinol gây ra và việc sàng lọc nó được khuyến nghị trước khi sử dụng Allopurinol để điều trị bệnh gút. Tuy nhiên, cho đến nay, mối quan hệ giữa sự hiện diện của alen HLA-B \* 58:01 và sự xuất hiện của MCAR vẫn chưa được nghiên cứu kỹ lưỡng. Một số nghiên cứu trước đây trên cộng đồng người Hán cho thấy 100% bệnh nhân được điều trị bằng Allopurinol bị bệnh gút và MCAR mang alen HLA-B \* 58:01. Tuy nhiên trong nghiên cứu của Van Son Chu, thấy rằng tần số của HLA-B \* 58:01 alen ở bệnh nhân Việt Nam MCAR do Allopurinol gây ra là 38,1%. Tần suất của alen HLA-B\*58:01 ở bệnh nhân Việt Nam có MCAR do Allopurinol gây ra khác nhau trong các nghiên cứu khác nhau có thể do số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu hạn chế hoặc

do sự khác biệt trong phân loại đối tượng giữa hai nghiên cứu. Những kết quả này gợi ý rằng các nghiên cứu sâu hơn cần được tiến hành để giải quyết mối liên quan này, với số lượng bệnh nhân ngày càng tăng và tập trung vào các nhóm dân tộc khác. Hơn nữa, một số nghiên cứu cũng cho thấy rằng bên cạnh alen *HLA-B \* 58:01*, một số alen khác, chẳng hạn như *HLA-A\*33:03*, *HLA-A\* 24:02*, *HLA-B \* 58:01*, *HLA-A \* 02:01* và *HLA-A \* 29:01*, cũng xuất hiện ở bệnh nhân gút với tần suất cao. Tuy nhiên, tần số của các alen này ở bệnh nhân MCAR do Allopurinol gây ra so với ở bệnh nhân dung nạp ALP là khác nhau không đáng kể.

Quan trọng hơn, nghiên cứu của Van Son Chu đã chứng minh rằng các dạng haplotype kép bao gồm *HLA-A \* 02: 01 / HLA-A \* 24:02* và *HLA-A \* 02: 01 / HLA-A \* 29:01*, xuất hiện ở bệnh nhân MCAR do Allopurinol gây ra với tần suất cao hơn đáng kể so với tần số ở bệnh nhân dung nạp Allopurinol. Điều thú vị là sự xuất hiện của các kiểu đơn bội kép này không phụ thuộc vào sự xuất hiện của alen *HLA-B\*58:01*.

Về gen *CYP3A*, số lượng nghiên cứu về đột biến gen *CYP3A* còn khá hạn chế, mặc dù sự ảnh hưởng của các biến thể *PXR 8118C → T* và *10719A → G* và sự cảm ứng hoạt động của *CYP3A* thông qua artemisinin đã được ghi nhận, tuy vẫn vẫn không rõ ràng và cần được nghiên cứu thêm.

Về gen *CYP2D6*, tỷ lệ phổ biến của alen *CYP2D6\*10* ở người Kinh Việt Nam phù hợp với những phát hiện ở các nhóm dân cư châu Á khác. [4,5] Phân tích thống kê cũng cho thấy tần suất *CYP2D6\*10* ở người Kinh Việt Nam cao hơn đáng kể so với các khu vực khác trên toàn thế giới ngoại trừ các nước Châu Á [2,5]. Trong khi đó, alen không hoạt động *CYP2D6\*4* rất hiếm trong các đối tượng người Việt cũng như ở các quần thể châu Á khác. Đây là sự khác biệt đáng kể so với con số quan sát được ở Châu Âu, Châu Mỹ và Trung Đông, nơi *CYP2D6\*4* được báo cáo với tần suất cao. [1,5,9] Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây, trong đó báo cáo về sự giảm dần *CYP2D6\*4* từ các nước Châu Âu sang Châu Á.

Vì *CYP2D6\*10* được chứng minh là biến thể chính gây giảm chức năng ở người

Kinh Việt Nam, nên đây là yếu tố chính gây giảm hoạt tính enzym của *CYP2D6* trong dân số này. Với bằng chứng này, các bác sĩ tại Việt Nam cần lưu ý đến yếu tố di truyền cơ bản liên quan đến phản ứng với thuốc, đặc biệt là *CYP2D6\*10* trong quá trình điều trị cho các đối tượng người Việt Nam có nền tảng di truyền. Những cá nhân mang > 2 bản sao của alen bình thường *CYP2D6* (được phân loại là chất chuyển hóa cực nhanh) sẽ chuyển hóa cơ chất *CYP2D6* nhanh hơn, dẫn đến giảm hiệu quả điều trị bằng thuốc. Sự mã hóa *CYP2D6* các alen chức năng bình thường đã được phát hiện trên quần thể người Việt. Tuy nhiên, ảnh hưởng của sự phiên mã và dịch mã của *CYP2D6* đối với các kiểu hình tương ứng ở Việt Nam cần được xem xét trong các nghiên cứu trong tương lai.

Chúng tôi tổng hợp được 7 nghiên cứu được động học, cỡ mẫu dao động giữa các nghiên cứu. Bệnh nhân trong nghiên cứu có độ tuổi phân bố rộng từ trẻ em đến người già. Mức lọc cầu thận khá dao động và phù hợp với nhóm quần thể bệnh nhân nặng. Yếu tố được hầu hết các nghiên cứu đưa vào phân tích bao gồm các đặc điểm về nhân khẩu học (tuổi, giới), kích thước cơ thể (BMI, cân nặng), tình trạng chức năng thận (Clcr), mức độ nặng của bệnh. Quần thể bệnh nhân trong nghiên cứu cũng khác nhau giữa các nghiên cứu. NONMEM là phần mềm được sử dụng nhiều nhất trong các nghiên cứu (6/7) và MONOLIX (1 nghiên cứu). Các nghiên cứu đều sử dụng phương pháp thẩm định nội để đánh giá mô hình sau khi xây dựng, chủ yếu thông qua đồ thị thể hiện tính khớp giữa mô hình với dữ liệu nồng độ thuốc theo thời gian, thông qua mô phỏng (VPC, NPDE). Mô hình sử dụng chủ yếu là mô hình 2 ngăn, thải trừ bậc 1.

Về đặc điểm dược động học một số nhóm thuốc. Đối với thuốc điều trị bệnh sốt rét, đối tượng bệnh nhân được dùng thuốc để nghiên cứu Dược động học trên quần thể người Việt Nam ở thuốc điều trị Sốt rét chủ yếu là người dương tính với Sốt rét ở độ tuổi trưởng thành (từ 17-65 tuổi), một số nhóm đối tượng là người trưởng thành khỏe mạnh cũng được thử nghiệm thuốc. Với một loại thuốc nhưng trong các nghiên cứu khác nhau lại có hàm lượng sử dụng đa dạng, và đường dùng đa dạng khác nhau dẫn đến các đặc tính

dược động học cũng có sự khác nhau. Với sự kết hợp giữa Dihydroartemisinin và Piperaquine trong những giờ đầu tiên Dihydroartemisinin có hoạt tính cao và được thải trừ nhanh chóng đóng góp phần lớn hoạt tính chống sốt rét của thuốc, nhưng sau giai đoạn này thì piperaquine càng ít hoạt động và thải trừ chậm dần đến khả năng kháng thuốc, ảnh hưởng đến hiệu quả của thuốc nhất là ở bệnh nhân sốt rét không sốt [8,9]. Các thông số dược động học của dihydroartemisinin và piperaquine cũng bị ảnh hưởng đáng kể đối với phụ nữ mang thai. Đối tượng điều trị bệnh Lao chủ yếu là trẻ em đã dương tính với Lao, ngoài ra còn nhóm bệnh nhân đồng nhiễm với HIV. Các đối tượng khác nhau (người khỏe mạnh, người mắc bệnh, phụ nữ có thai, trẻ em), độ tuổi khác nhau sẽ ảnh hưởng nhất định đến các đặc tính dược động học. Một nghiên cứu vào năm 2020 cho thấy ở Việt Nam 4 loại thuốc Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide, Ethambutol thường được kết hợp với nhau để điều trị bệnh Lao, đây là 4 loại thuốc chống Lao hàng đầu ở Việt Nam. Kết quả cho thấy phải tăng liều rifampicin, điều này sẽ làm giảm nguy cơ khuyết tật thần kinh ở trẻ, liều ethambutol được khuyến cáo cần phải tăng liều, đối với isoniazid và pyrazinamid là đủ theo liều WHO khuyến cáo. Năm 2014 ở Việt Nam, Lan NTN, Thu NTN, et al [6], đưa ra một nghiên cứu đầu tiên cho thấy sự phù hợp khi dùng thuốc Rifabutin kết hợp với liệu pháp retrovirus dựa trên LPV / r, nên sử dụng rifabutin ở liều hàng ngày là phù hợp theo hướng dẫn của WHO về điều trị bệnh lao liên quan đến HIV.

### KẾT LUẬN

Về đặc điểm dược động học, kết quả có 7 nghiên cứu được đưa vào nghiên cứu tổng quan trên các thuốc như: vancomycin, imipenem, thuốc điều trị sốt rét, thuốc điều trị lao. Ngoài việc mô tả đặc điểm dược động học của các thuốc này trên quần thể người Việt, các tác giả của những nghiên cứu này còn chú trọng đánh giá trên quần thể đặc biệt như trẻ em, phụ nữ mang thai. NONMEM là

phương pháp phổ biến được áp dụng để mô phỏng thông số dược động học các thuốc trên người Việt. Về đặc điểm di truyền học, kết quả thu được 10 nghiên cứu trên các gen CYP2C9, CYP3A, HLA, TPMT, TYMS-TSER, CYP2D6. Phương pháp PCR được áp dụng để giải trình tự gen cho phần lớn các nghiên cứu trên quần thể người Việt.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Weber W. Pharmacogenetics Oxford University Press; 2008:3.
2. Laing RE HP, Shen Y, Wang J, Hu SX. The role and impact of SNPs in pharmacogenomics and personalized medicine. *Curr Drug Metab* 12(5). 2011:460-486.
3. Phan Thị Kim Chi et al. Dược lý di truyền học: Cơ sở di truyền, ứng dụng cơ bản và triển vọng. *Tạp chí khoa học và công nghệ đại học Duy Tân*. 2020.
4. Wiecezorek SJ, Tsongalis GJ. Pharmacogenomics: will it change the field of medicine?. *Clin Chim Acta* 308(1-2).2001:1-8.
5. Nebert DWJCG. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? 1999;56(4):247-258.
6. Mercer AE, Sarr Sallah M. The pharmacokinetic evaluation of artemisinin drugs for the treatment of malaria in paediatric populations. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2011;7(4):427-39.
7. Tarning J, Rijken MJ, et al. Population pharmacokinetics of dihydroartemisinin and piperaquine in pregnant and nonpregnant women with uncomplicated malaria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(4):1997-2007.
8. Batty KT, Anh Thu LT, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intravenous vs oral artesunate in uncomplicated falciparum malaria. *British journal of clinical pharmacology*. 1998;45(2):123-9.
9. Koopmans R, Duc DD, et al. The pharmacokinetics of artemisinin suppositories in Vietnamese patients with malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1998;92(4):434-6