

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

PHẠM HỒNG THẨM

**KHẢO SÁT TÍNH ĐA HÌNH VÀ ẢNH HƯỞNG CỦA
CYP3A5, CYP2C9 TRÊN BỆNH NHÂN
BỆNH ĐỘNG KINH VIỆT NAM**

Ngành: DƯỢC LÝ – DƯỢC LÂM SÀNG

Mã số: 62.72.04.05

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

TP. Hồ Chí Minh, Năm 2022

Công trình được hoàn thành tại:
Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:
PGS. TS. TRẦN MẠNH HÙNG

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường họp tại: Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
Vào hồi ... giờ ... ngày ... tháng ... năm ...

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC
GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Phạm Hồng Thắm, Nguyễn Thị Việt Thi, Lương Thị Thu Lam, Huỳnh Thị Minh Hiếu, Trần Mạnh Hùng (2016), “Khảo sát tình hình điều trị, yếu tố ảnh hưởng đến tuân thủ dùng thuốc trên bệnh nhân bệnh động kinh tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 20(6): tr281-284.
2. Phạm Hồng Thắm, Lương Thị Thu Lam, Lê Minh Sang, Huỳnh Thị Minh Hiếu, Trần Mạnh Hùng (2016), “Theo dõi nồng độ thuốc carbamazepin trong máu trong điều trị động kinh tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 21(6): tr285-289.
3. Phạm Hồng Thắm, Lương Thị Thu Lam, Huỳnh Thị Minh Hiếu, Trần Mạnh Hùng (2017), “Theo dõi nồng độ thuốc chống động kinh trong máu và các yếu tố ảnh hưởng”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 21(6): tr218-224.
4. Phạm Hồng Thắm, Võ Văn Tân, Huỳnh Thị Quang Hợp, Nguyễn Thái Minh Trúc, Mai Phương Mai, Trần Mạnh Hùng. (2018). “Khảo sát tình trạng đề kháng thuốc chống động kinh tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 23(3): tr222-228.
5. Phạm Hồng Thắm, Võ Văn Tân, Nguyễn Ngọc Quý, Huỳnh Linh Tý, Trần Mạnh Hùng (2018), “Nghiên cứu về theo dõi nồng độ thuốc acid valproic trong điều trị động kinh tại Việt Nam”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 23(3): tr216-221.

6. Phạm Hồng Thắm, Nguyễn Ngọc Quý, Trần Mạnh Hùng. (2019), “Tuân thủ điều trị và niềm tin sử dụng ở bệnh nhân bệnh động kinh TPHCM”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 23(3): tr97-103.
7. Tham Pham Hong, Huynh Thi Minh Hieu, Vo Thi Ha, Hung Tran Manh (2020), “Effect of CYP3A5 genotypes on serum carbamazepin concentrations at steady-state in Vietnamese epileptic patients”, *Research Journal of Pharmacy and Technology*;13(6): tr2802-2806.
8. Hong Tham Pham, Minh Hoang Tran, Ngoc Quy Nguyen, Van Tan Vo, Manh Hung Tran (2021), “Role of clinical pharmacists in epilepsy management at a general hospital in Vietnam: a before-and-after study”, *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*; 14:109.

1. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

a. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Liệu pháp điều trị chính cho bệnh động kinh là sử dụng thuốc chống động kinh (antiepileptic drugs - AED) với mục đích điều trị là ngăn chặn cơn động kinh đạt hiệu quả lâm sàng cao và ít gây ra tác động bất lợi. Hơn nữa, có đến một phần ba số BN bị động kinh xuất hiện kháng thuốc mặc dù điều trị tối ưu.

Các thuốc trên phenytoin (PHT), carbamazepin (CBZ) và acid valproic (VAL) là những AED thế hệ đầu thường được sử dụng trong điều trị tại nhiều quốc gia trên thế giới, bao gồm Việt Nam. Những thuốc này có đặc điểm dược động học phức tạp, do đó nồng độ trong huyết tương của từng thuốc khác nhau rõ rệt giữa các BN khi cho cùng liều thuốc. Bên cạnh đó đa số AED được chuyển hóa bởi những phản ứng của nhiều enzym khác nhau, trong đó cytochrom P450 (CYP) là nhóm enzym chính tại gan có vai trò chuyển hóa nhiều thuốc và làm bất hoạt hoặc giảm chuyển hóa AED. Một số nghiên cứu cho thấy tính đa hình của CYP3A5 có liên quan đến thải trừ và liều tối ưu của CBZ, giảm thải trừ của CBZ dao động từ 8 – 31% khi có sự xuất hiện alen *3 của CYP3A5 và theo hướng dẫn của Hiệp hội ứng dụng dược lý di truyền lâm sàng (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium – CPIC) kiểu gen của CYP2C9 có ảnh hưởng từ 25 - 50% liều PHT sử dụng, do đó khuyến cáo cần tính liều PHT theo kiểu gen CYP2C9. CYP2C9 còn làm giảm chuyển hóa VAL và có liên quan đến gia tăng nồng độ VAL, việc phát hiện sớm đa hình gen

CYP2C9 có thể giúp dự đoán hoặc ngăn ngừa rối loạn chức năng gan trên BN có sử dụng VAL. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm khảo sát các dạng đa hình của kiểu gen CYP3A5 và CYP2C9 trên BN động kinh Việt Nam, xác định mối liên hệ giữa nồng độ thuốc trong máu và các dạng đa hình của kiểu gen CYP3A5 và CYP2C9 trên thực tế lâm sàng

b. Mục tiêu nghiên cứu

- Khảo sát tính đa hình của CYP3A5 và CYP2C9 và xác định tỷ lệ các kiểu hình của CYP3A5 và CYP2C9 trên bệnh nhân động kinh.
- Xác định mối liên quan giữa tính đa hình của CYP3A5 với nồng độ CBZ, tính đa hình của CYP2C9 với nồng độ VAL và PHT trong trị liệu.
- Đánh giá vai trò của theo dõi nồng độ thuốc chống động kinh trong trị liệu bao gồm hiệu quả điều trị và tính an toàn thông qua thực hành lâm sàng và nhận thức của nhân viên y tế.

c. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: BN được chẩn đoán bệnh động kinh và có sử dụng một trong các thuốc chống động kinh carbamazepin hoặc acid valproic hoặc phenytoin.

Thiết kế nghiên cứu:

Mục tiêu 1 và 2: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiền cứu.

Mục tiêu 3: Nghiên cứu can thiệp trước – sau.

d. Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

Xác định được tỷ lệ kiểu gen và kiểu hình các isoenzyme CYP3A5, CYP2C9: 43,8% alen đột biến *3 của CYP3A5; 6,52% alen đột biến *3 của CYP2C9.

Xác định được mối liên hệ giữa kiểu gen/ kiểu hình của CYP3A5 và CYP2C9 đến nồng độ các thuốc CBZ, PHT, VAL trong điều trị.

Xác định vai trò của theo dõi nồng độ thuốc trong máu tác động đến thay đổi trong quá trình điều trị động kinh và hiệu quả điều trị.

e. Bố cục của luận án

Luận án gồm 129 trang không kể mục lục, danh mục chữ viết tắt, hình, bảng, biểu đồ, tài liệu tham khảo, phụ lục, bảng thu thập số liệu, danh sách người bệnh, được phân bố như sau:

Đặt vấn đề, mục tiêu nghiên cứu	3 trang
Chương 1: Tổng quan tài liệu	37 trang
Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu	26 trang
Chương 3: Kết quả nghiên cứu	33 trang
Chương 4: Bàn luận	27 trang
Kết luận	2 trang
Kiến nghị	1 trang

Tài liệu tham khảo: 151, gồm 9 tài liệu tiếng Việt, 142 tài liệu tiếng anh, 2 hình, 41 bảng, 17 biểu đồ và 7 sơ đồ.

2. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

2.1. Bệnh động kinh và điều trị bệnh động kinh

Động kinh (ĐK) là triệu chứng biểu hiện sự bất thường chức năng của não bộ. Con ĐK là biểu hiện lâm sàng của sự phóng

điện bất thường, kịch phát, quá mức và đồng thời của một nhóm tế bào thần kinh của não với nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau về vận động, cảm giác, biến đổi ý thức, hành vi, tâm thần, triệu chứng tự động, giác quan.

Năm 2019, WHO và Hội động kinh Mỹ (AES - American Epilepsy Society) dựa trên tài liệu của Hội nghị Liên Hội Chống Động Kinh Quốc Tế (ILAE) đề xuất việc phân loại ĐK theo nguyên nhân như sau: Con ĐK vô căn (nguyên phát); Con ĐK triệu chứng.

Thuốc điều trị động kinh

Thuốc chống động kinh làm tăng cường tình trạng ức chế các nơ ron thần kinh hoặc tham gia kiểm soát sự biến dưỡng, tổng hợp hay thay đổi hoạt tính của các chất dẫn truyền thần kinh theo các cơ chế: Ức chế kênh Na^+ , Ức chế kênh Ca^{++} , Tăng hoạt tính GABA, Giảm hoạt tính của glutamat.

Nguyên tắc điều trị với AED: Chỉ dùng khi có chẩn đoán xác định; Dùng thuốc liên tục và đều đặn, không ngừng đột ngột; Các yếu tố liên quan đến di truyền có thể ảnh hưởng đến hiệu quả và tác động bất lợi khi sử dụng thuốc.

Việc chọn lựa AED dựa trên hiệu quả của thuốc đối với từng loại cơn ĐK hay từng chứng ĐK cụ thể, dược động học của thuốc, tác động bất lợi, khoảng cách giữa các liều và chi phí thuốc.

2.2. Tổng quan về dược lý di truyền (pharmacogenetics)

Cytochrom P450 (CYP) đóng vai trò chính trong dược động học và đáp ứng thuốc do tham gia vào quá trình chuyển hóa hầu

hết các loại thuốc sử dụng trên lâm sàng. Đa hình gen khác biệt tùy từng chủng tộc, đóng vai trò chính đối với chức năng của CYP và dẫn đến các kiểu hình khác biệt trên lâm sàng là chuyển hóa kém, chuyển hóa trung gian và chuyển hóa cực nhanh.

CYP3A và các kiểu hình của CYP3A

CYP3A đóng vai trò chủ đạo trong chuyển hóa của nhiều loại thuốc hơn bất kỳ enzym chuyển hóa thuốc nào khác. Hoạt tính CYP3A là tổng hợp của ít nhất ba isoenzym CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7. CYP3A4 và CYP3A5 có liên quan đến chuyển hóa hơn 50% thuốc chống động kinh, cũng như các thuốc khác. Mặc dù CYP3A4 có nhiều loại đột biến, nhưng tỷ lệ xuất hiện rất hiếm (khoảng 5%, dạng dị hợp tử) đồng thời không là nguyên nhân chính của sự khác biệt về độ thanh thải. Trong khi đó, khoảng 20% số người biểu hiện dạng đột biến của CYP3A5 và có sự khác biệt rất lớn về tần suất đột biến CYP3A5 giữa các chủng tộc.

CYP2C và các kiểu hình của CYP2C

CYP2C9 là thành viên biểu hiện gen cao nhất trong phân họ CYP2C. CYP2C9 có độ đa hình cao, những biến đổi di truyền trên gen có thể làm tăng hoạt tính chuyển hoá các cơ chất của CYP2C9, làm giảm nồng độ thuốc gây giảm hiệu quả và thất bại điều trị. Ngược lại, những biến đổi di truyền này cũng có thể làm giảm chuyển hóa hoặc không chuyển hóa thuốc dẫn đến độc tính trên lâm sàng.

2.3. Vai trò của dược lý di truyền và thuốc chống động kinh

Dược lý di truyền trong điều trị ĐK chủ yếu ảnh hưởng đến các thông số dược động của AED thông qua sự biến đổi hoạt tính các enzym chịu trách nhiệm chuyển hóa và vận chuyển thuốc.

CYP đóng vai trò quan trọng trong dược động học của AED và tính đa hình di truyền CYP ở BN động kinh rất quan trọng trong dự đoán đáp ứng điều trị và dung nạp thuốc. Theo dõi nồng độ thuốc AED trong điều trị có thể góp phần giải thích về ảnh hưởng CYP đến dược động học của các loại thuốc, từ đó định hướng cho điều trị bằng thuốc.

2.4. Theo dõi trị liệu nhóm thuốc chống động kinh

Lý do chủ yếu của việc tiến hành TDM cho nhóm AED là do khó dự đoán và/hoặc do dược động học rất biến đổi của các thuốc, thường có liên quan đến chuyển hóa thuốc. Nồng độ của một số loại thuốc được chứng minh có thể tăng hoặc giảm do ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc tại gan như CBZ, PHT, VAL, PB.

Quá trình chuyển hóa của CBZ khá phức tạp với hướng chuyển hóa chính là oxi hóa tại gan dưới tác động chủ yếu của các enzym gan. Trong số nhiều yếu tố được cho là có ảnh hưởng đến thanh thải CBZ từ đó ảnh hưởng đến nồng độ thuốc như độ tuổi, cân nặng, diện tích da, liều và thuốc sử dụng đồng thời (PHT hay VAL) thì tính đa hình của CYP3A5 có nhiều ảnh hưởng nhất).

PHT có chuyển hóa phức tạp và có hiện tượng bão hòa các enzym chuyển hóa. Khoảng 80% PHT được thải trừ qua con đường hydroxyl hóa, hai trong số các isoenzym xúc tác sự

chuyển hóa của PHT là CYP2C9 và CYP2C19 trong đó CYP2C9 bất hoạt 90% PHT. Điều này cho thấy sự biến đổi về kiểu hình CYP2C9 sẽ có tác động mạnh đến thanh thải PHT và gây ra nồng độ vượt xa khỏi khoảng điều trị.

VAL chủ yếu chuyển hóa ở gan bởi con đường liên hợp với acid glucuronid (30-50%), oxy hóa tại ty thể (40%) và chuyển hóa qua trung gian CYP (CYP2C9, 2C19, 2B6, 2D6) khoảng 10-15%, CYP2C9 đã được chứng minh là isoenzym chính của quá trình này, trong khi CYP2A6 và CYP2B6 ít ảnh hưởng.

3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

3.1. Đối tượng nghiên cứu

BN được chẩn đoán bệnh động kinh và có sử dụng một trong các thuốc chống động kinh CBZ hoặc VAL hoặc PHT tại Khoa Nội Thần Kinh - Bệnh viện Nhân dân Gia Định trong khoảng thời gian từ 01/01/2016 – 31/12/2017.

Tiêu chí chọn mẫu: BN từ 16 tuổi trở lên; BN được chẩn đoán xác định bệnh động kinh; BN có thời gian sử dụng các thuốc nghiên cứu từ 1 tháng trở lên; BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chí loại trừ: BN đang mang thai hoặc đang cho con bú; Tuân thủ điều trị kém; BN đang trong quá trình thẩm phân máu hay phúc mạc; BN có bệnh nội khoa nặng kèm theo: xơ gan hoặc bệnh lý gan khác, ung thư di căn, suy thận với mức lọc cầu thận dưới 30 mL/phút, suy tim.

3.2. Thiết kế và cỡ mẫu nghiên cứu:

Mục tiêu 1 và 2: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu. Cỡ mẫu tối thiểu là 61 bệnh nhân.

Mục tiêu 3: Nghiên cứu can thiệp trước – sau. Cỡ mẫu tối thiểu là 135 bệnh nhân, theo dõi 12 tháng.

3.3. Nội dung nghiên cứu:

- Mục tiêu 1 và 2:

- Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu
- Đặc điểm thuốc chống động kinh trong điều trị
- Tỷ lệ kiểu gen/ kiểu hình CYP3A5 trên BN sử dụng CBZ và CYP2C9 trên bệnh nhân có sử dụng PHT và VAL.
- Khoảng nồng độ trong trị liệu của các thuốc chống động kinh(CBZ là 4 -12 mg/L, PHT là 10 - 20 mg/L và VAL 50 - 100 mg/L) theo các kiểu gen/ kiểu hình CYP.
- Mối tương quan giữa nồng độ thuốc và các yếu tố: tính đa hình gen, liều thuốc sử dụng, hiệu quả kiểm soát cơn động kinh và các yếu tố khác.

- Mục tiêu 3: Vai trò theo dõi nồng độ trị liệu CBZ, VAL và PHT trong quá trình điều trị

- Hiệu quả điều trị, Tác động bất lợi theo nồng độ trị liệu.
- Các can thiệp trong quá trình điều trị.
- Đánh giá hiệu quả các can thiệp qua quá trình theo dõi.
- Ý kiến của chuyên gia về can thiệp theo nồng độ trị liệu.

3.4. Các bước tiến hành nghiên cứu:

- Tại phòng khám: BN thỏa tiêu chuẩn được giải thích về lợi ích của nghiên cứu cho đối tượng tham gia nghiên cứu và ký vào bản đồng ý tham gia nghiên cứu. Thu thập dữ liệu và thông tin bệnh nhân theo các mẫu nghiên cứu.

- Khoa Sinh hóa huyết học, Khoa Vi sinh – Sinh học phân tử: Thực hiện đo nồng độ thuốc và khảo sát kiểu gen CYP.
- Thông báo kết quả cho bác sĩ điều trị.
- Theo dõi diễn tiến của bệnh nhân qua các giai đoạn điều trị
- Đánh giá hiệu quả điều trị sau can thiệp.
- Mô phỏng ca lâm sàng và phân tích ý kiến của chuyên gia.

3.5. Phương pháp và công cụ đo lường

Định lượng nồng độ carbamazepin, acid valproic và phenytoin trong trị liệu: bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang phân cực (Fluorescence Polarization Immunoassay Assay - FPIA) trên hệ máy Centaur XP.

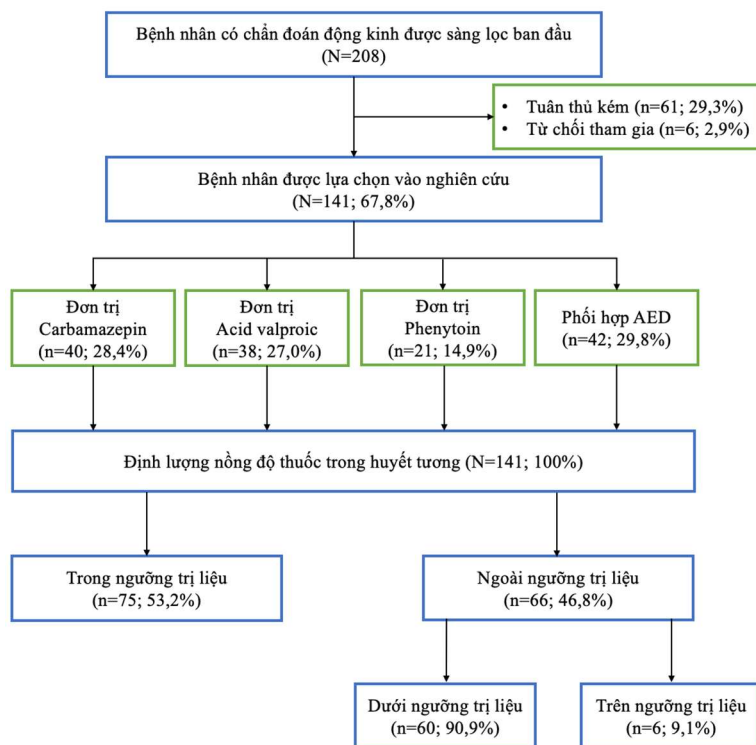
Xác định tính đa hình của CYP3A5, CYP2C9: Kỹ thuật realtime PCR.

3.5. Phương pháp phân tích số liệu

Tất cả dữ liệu được lưu trữ và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 25.0 (số đăng ký: 1975-01566-C) và phần mềm R phiên bản 3.6.1. Các phép kiểm Kolmogorov–Smirnov, Shapiro–Wilk để kiểm tra phân phối chuẩn của các biến; phép kiểm Chi bình phương hoặc Fisher trong so sánh giữa các biến phân loại; phép kiểm Independent T-Test hoặc Mann–Whitney trong so sánh giữa 2 nhóm biến liên tục. Sự khác biệt giữa các nhóm dân số được khảo sát bằng phép kiểm One-way ANOVA hoặc Kruskal-Wallis. Phân tích mối tương quan được tính toán bằng các hệ số tương quan Pearson, Spearman và hồi quy tuyến tính.

4. KẾT QUẢ

4.1. Tính đa hình gen và tỷ lệ các kiểu hình của CYP3A5, CYP2C9 trên bệnh nhân động kinh



4.1.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu

Tuổi trung bình của các bệnh nhân tham gia nghiên cứu là $50,5 \pm 15,4$ (tuổi), thời gian điều trị chủ yếu nằm trong khoảng thời gian dưới 10 năm (chiếm 59,2%). Hội chứng động kinh chủ yếu được ghi nhận là động kinh triệu chứng xuất hiện ở 83% và có yếu tố khởi phát chiếm trên 50%. BN có các chỉ số xét nghiệm

về chức năng thận, albumin máu, các xét nghiệm về men gan như AST, ALT và xét nghiệm điện giải trong giới hạn bình thường.

Đơn trị liệu với AED là chủ yếu trong lựa chọn điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu với tỷ lệ chiếm 70,2%. Để giảm thiểu độc tính, đơn trị liệu với AED được khuyến cáo ưu tiên, điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu.

Khoảng liều điều trị các thuốc CBZ, VAL và PHT đều nằm trong ngưỡng liều khuyến cáo trong điều trị động kinh.

Bảng 3.4. Liều xác định hằng ngày và liều kê toa của các thuốc nghiên cứu (N=141)

Thuốc điều trị	CBZ	VAL	PHT
DDD ¹ (mg)	1000	1500	300
PDD ² (mg)	523,4 ± 316,1	811,5 ± 433,1	215,0 ± 43,9
%DDD ³	52,3%	54,1%	71,7%
Số BN (%) đơn trị	40	38	21
PDD đơn trị (mg)	446,2 ± 216,2	668,9 ± 276,7	212,5 ± 45,5
%DDD (đơn trị)	44,6%	44,6%	70,8%
Số BN (%) phối hợp 2 AED	22	24	5
PDD phối hợp 2 AED (mg)	639,1 ± 394,0	963,0 ± 535,8	200
%DDD (Phối hợp 2 AED)	69,3%	64,2%	66,7%
Số BN (%) phối hợp nhiều AED	2	3	3
PDD phối hợp nhiều thuốc (mg)	700,0 ± 707,1	1166,7 ± 288,7	233,3 ± 57,7
%DDD (Phối hợp nhiều AED)	70,0%	77,8%	78,0%

¹DDD – Defined Daily Dose (liều xác định trong ngày); ²PDD – Prescribed Daily Dose (liều kê đơn hàng ngày); ³%DDD = PDD/DDD
CBZ: carbamazepin; VAL: acid valproic; PHT: phenytoin; BN: bệnh nhân; AED (antiepileptic drug): thuốc chống động kinh

4.1.2. Tính đa hình của CYP3A5

Nhóm chuyển hoá bình thường chiếm 56,2% (36/64 BN) không mang alen đột biến, có kiểu gen *1/*1 với kiểu hình bình thường. Nhóm giảm hoạt tính, chuyển hoá trung gian có 19/64

BN (chiếm 29,7%) mang một alen đột biến, kiểu gen *1/*3 với kiểu hình chuyển hoá trung gian. Kiểu gen *3/*3 chiếm 14,1% (9/64 BN) mang hai alen đột biến, với kiểu hình chuyển hoá kém.

Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu tương tự trên BN động kinh điều trị bằng CBZ, như nghiên cứu của Ganesapandian và cộng sự (2019) tại Ấn Độ, tỷ lệ xuất hiện kiểu gen đột biến *3 là 52,4% và nghiên cứu của Lim và cộng sự (2014) trên dân số người Việt Nam khỏe mạnh cho thấy tỷ lệ người mang gen *3 là 66,7%.

4.1.3. Tính đa hình của *CYP2C9*

Tỷ lệ bệnh nhân mang ít nhất một alen đột biến *CYP2C9**3 chiếm tỷ lệ thấp (6,5%), không có sự xuất hiện của đồng hợp tử *CYP2C9**3/*3 và *CYP2C9**2/*2 trong nhóm BN nghiên cứu.

Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Lim và cộng sự (2014) thực hiện trên dân số Hàn Quốc gốc Việt vào năm 2005 và 2014 với tỷ lệ người mang kiểu hình của gen *CYP2C9**1/*3 lần lượt là 3,2% và 6,3%. Sự phân bố kiểu gen này tương quan tốt với các báo cáo trước đây, cho thấy không có sự xuất hiện của *CYP2C9**2 trong những nghiên cứu trên người châu Á bao gồm dân số Hàn Quốc, Nhật Bản, Trung Quốc và Đài Loan.

4.2. Mối liên hệ giữa tính đa hình gen và nồng độ thuốc trong điều trị

4.2.1. Đa hình *CYP3A5* và nồng độ trị liệu của carbamazepin

Nồng độ CBZ trung vị là 5,4 (3,6 - 7,0) µg/mL, thấp nhất là 2,1 µg/mL và cao nhất là 13,1 µg/mL. Trong đó, nồng độ CBZ ở

nhóm BN có kiểu gen đột biến *1/*3 và *3/*3 cao hơn nhóm *1/*1 với tỷ lệ lần lượt là 22,5% và 45,1% (5,9 và 7,0 µg/mL so với 4,8 µg/mL), sự chênh lệch này có ý nghĩa thống kê ($P=0,008$; Kruskal Wallis). Tuy nhiên, khi phân tích từng phác đồ điều trị (CBZ đơn trị và CBZ phối hợp), nồng độ CBZ ở các nhóm mang alen đột biến cao hơn không có ý nghĩa so với nhóm “bình thường”. Sự hiện diện của đa hình di truyền CYP3A5*3 đã ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa làm gia tăng nồng độ CBZ, vì với cùng một liều điều trị vẫn xuất hiện một số BN có nồng độ CBZ dưới khoảng trị liệu và cả BN có nồng độ vượt ngưỡng điều trị.

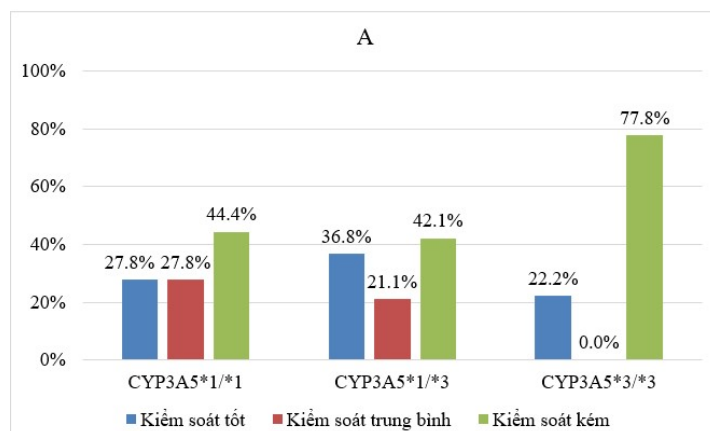
Bảng 3.11. Nồng độ carbamazepin trong máu theo đa hình gen (N=64)

Biến số	Tổng (N=64)	CYP3A5*1/*1 (n=36)	CYP3A5*1/*3 (n=19)	CYP3A5*3/*3 (n=9)	Giá trị P
Nồng độ trị liệu CBZ (µg/mL)*	5,4 (3,6 - 7,0)	4,8 (3,3 - 5,9)	5,9 (4,9 - 8,8)	7,0 (5,4 - 7,3)	0,008
Nồng độ CBZ đơn trị	5,2 (3,5 - 6,9)	4,9 (3,2 - 5,8)	5,9 (4,6 - 7,9)	5,7 (5,3 - 6,7)	0,116
Nồng độ CBZ phối hợp	5,8 (4,0 - 7,8)	4,2 (3,6 - 6,2)	5,9 (5,2 - 10,8)	7,3 (7,2 - 10,0)	0,083
Khoảng nồng độ trị liệu**					
Dưới khoảng trị liệu (< 4 µg/mL)	18 (28,1%)	14 (77,8%)	4 (22,2%)	0 (0,0%)	
Trong khoảng trị liệu (4 - 12 µg/mL)	43 (67,2%)	22 (51,2%)	13 (30,2%)	8 (18,6%)	0,025
Trên khoảng trị liệu (>12 µg/mL)	3 (4,7%)	0 (0,0%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Nồng độ CBZ quy đổi theo liều (µg/mL/mg)*	7,0 (4,8 - 10,4)	6,5 (4,4 - 9,5)	9,5 (6,8 - 12,0)	7,1 (5,7 - 9,8)	0,077

*Trung vị (khoảng tứ phân vị); **Tần suất (Tỷ lệ)

CBZ: carbamazepin

Hiệu quả kiểm soát cơn khác biệt giữa các nhóm, nhóm BN có kiểu gen CYP3A5*1/*3 có tỷ lệ kiểm soát cơn tốt cao nhất (36,8%), khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P=0,319$; Fisher's Exact Test).



Biểu đồ 3.5. Hiệu quả kiểm soát con (A) và tác động bất lợi (B) của các nhóm nghiên cứu theo đa hình gen CYP3A5 (n = 64)

Kết quả còn cho thấy có sự tương quan giữa nồng độ CBZ với liều CBZ (mg/kg) và kiểu gen CYP3A5 ($R=0,405$; $P < 0,001$), khi phân tích theo từng kiểu gen CYP3A5 cho thấy có sự tương quan thuận giữa liều CBZ (mg/kg) và nồng độ CBZ được quan sát tại các nhóm kiểu gen.

4.2.2. Đa hình CYP2C9 và nồng độ trị liệu của phenytoin và acid valproic

Nồng độ VAL trung vị là 45,3 (29,7 - 61,7) $\mu\text{g/mL}$, thấp nhất là 11,1 $\mu\text{g/mL}$ và cao nhất là 109,6 $\mu\text{g/mL}$. Nồng độ VAL ở nhóm có kiểu gen CYP2C9*1/*3 cao hơn nhưng không có ý nghĩa so với nhóm mang gen CYP2C9*1/*1 với tỷ lệ là 76,3% ($P=0,157$). Có mối tương quan thuận giữa liều và nồng độ VAL trong trị liệu với hệ số tương quan $R=0,29$; $P=0,22$.

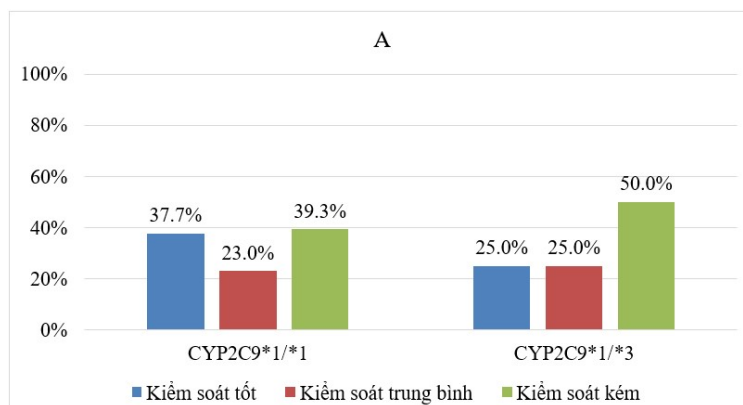
Các nghiên cứu khác đã chỉ ra rằng, CYP2C9*3 ảnh hưởng đến nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định của VAL. Nồng độ VAL trong huyết tương của nhóm kiểu gen này cao hơn so với nhóm kiểu gen hoang dại, mặc dù sự khác biệt giữa 2 nhóm này là không có ý nghĩa thống kê, nhưng đa hình đột biến có ảnh hưởng đến chuyển hóa của VAL.

Bảng 3.14. Nồng độ trị liệu của VAL theo tính đa hình gen CYP2C9

(N=65)				
Đặc điểm	Tổng cộng (N=65)	CYP2C9*1/*1 (n=61)	CYP2C9*1/*3 (n=4)	Giá trị P
Nồng độ trị liệu VAL ($\mu\text{g/mL}$)*	45,3 (29,7 - 61,7)	44,8 (30,1 - 60,0)	79,0 (55,5 - 94,2)	0,157
Nồng độ VAL đơn trị	47,6 (31,8 - 61,5)	46,1 (33,3 - 60,3)	89,1 (52,2 - 99,4)	0,405
Nồng độ VAL phối hợp	40,8 (29,6 - 56,0)	40,8 (29,7 - 48,9)	69,0 (69,0 - 69,0)	0,385
Khoảng nồng độ trị liệu**				
Dưới khoảng trị liệu (< 50 $\mu\text{g/mL}$)	40 (61,5%)	39 (63,9%)	1 (25,0%)	
Trong khoảng trị liệu (50 - 100 $\mu\text{g/mL}$)	24 (36,9%)	22 (36,1%)	2 (50,0%)	0,049
Trên khoảng trị liệu (> 100 $\mu\text{g/mL}$)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)	
Nồng độ VAL quy đổi theo liều ($\mu\text{g/mL/mg}$)*	38,9 (23,6 - 53,3)	39,9 (26,2 - 52,5)	44,4 (22,6 - 70,7)	0,760

*Trung vị (khoảng tứ phân vị); **Tần suất (Tỷ lệ)

Đa số BN không được kiểm soát tốt cơn co giật, tỷ lệ kiểm soát tốt cơn là 36,9%. Hiệu quả kiểm soát cơn tương đồng giữa hai nhóm nghiên cứu theo tính đa hình gen CYP2C9 ($P=0,870$).



Biểu đồ 3.7. Hiệu quả kiểm soát cơn (A) và tác động bất lợi (B) trên bệnh nhân sử dụng VAL theo tính đa hình gen CYP2C9 (N=65)
 Nồng độ PHT trung vị là 11,67 (9,32 - 14,25) µg/mL; nồng độ thấp nhất là 5,98 µg/mL, cao nhất là 29,54 µg/mL. Nồng độ trị liệu ở nhóm mang alen *3 cao hơn nhóm không mang alen *3 là 73,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (P=0,030).

Bảng 3.16. Nồng độ trị liệu phenytoin theo tính đa hình gen CYP2C9 (N=29)

Biến số	Tổng cộng (N=29)	CYP2C9*1/*1 (n=27)	CYP2C9*1/*3 (n=2)	Giá trị P
Nồng độ trị liệu PHT (µg/mL)*	11,7 (9,3 - 14,3)	11,6 (9,0 - 13,4)	20,0 (18,1 - 21,9)	0,030
Nồng độ PHT đơn trị	11,6 (9,3 - 14,6)	11,3 (9,0 - 13,7)	20,0 (18,1 - 21,9)	0,019
Nồng độ PHT phối hợp	11,9 (9,4 - 12,9)	11,9 (9,4 - 12,9)	-	-
Khoảng nồng độ trị liệu**				
Dưới khoảng trị liệu (<10 µg/mL)	9 (31,0%)	9 (33,3%)	0 (0,0%)	
Trong khoảng trị liệu (10 - 20 µg/mL)	18 (62,1%)	17 (63,0%)	1 (50,0%)	0,224
Trên khoảng trị liệu (>20 µg/mL)	2 (6,9%)	1 (3,7%)	1 (50,0%)	
Nồng độ PHT quy đổi theo liều (µg/mL/mg)*	28,1 (23,3 - 38,9)	27,7 (23,3 - 36,3)	49,5 (44,5 - 54,4)	0,059

*Trung vị (khoảng tứ phân vị); **Tần suất (Tỷ lệ)

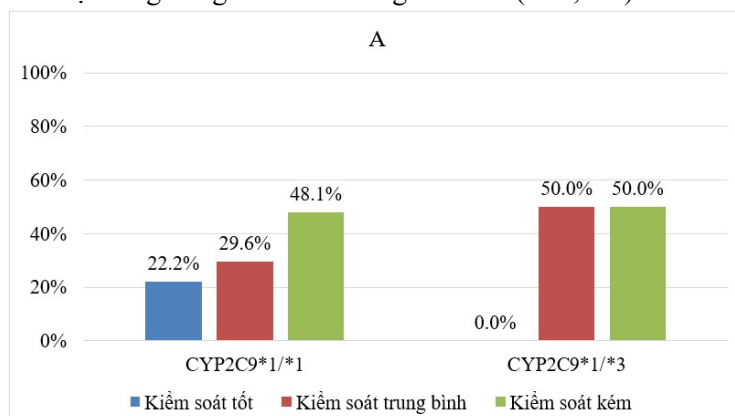
PHT: phenytoin

Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu khác, có sự gia tăng đáng kể nồng độ PHT trong máu ở BN động kinh khi

mang dạng đột biến CYP2C9*2 và CYP2C9*3 so với nhóm BN có kiểu gen hoang dại: sự hiện diện của chỉ một alen đột biến có liên quan đến sự gia tăng 31-58% nồng độ PHT trong máu; với sự hiện diện của hai alen đột biến, mức tăng PHT trong máu là từ 42 đến 58%.

Phân tích hồi quy đa biến cho thấy có mối tương quan giữa liều PHT và kiểu gen CYP2C9 với nồng độ PHT ($R=0,677$; $P < 0,05$).

Đa số BN có hiệu quả kiểm soát cơn kém (48,3%), hiệu quả điều trị tương đồng ở các nhóm nghiên cứu ($P=0,707$).



Biểu đồ 3.9. Hiệu quả kiểm soát cơn (A) và tác động bất lợi (B) trên bệnh nhân sử dụng PHT theo tính đa hình gen CYP2C9 (N=29)

4.3. Vai trò theo dõi nồng độ trị liệu CBZ, VAL và phenytoin trong quá trình điều trị

4.3.1. Hiệu quả điều trị của bệnh nhân nghiên cứu theo nồng độ trị liệu

Nhóm BN có nồng độ trị liệu nằm trong ngưỡng trị liệu có hiệu quả kiểm soát cơn co giật tốt hơn so với nhóm ngoài ngưỡng trị liệu ($P < 0,05$), không có sự khác biệt về hiệu quả kiểm soát cơn ở liệu pháp điều trị phối hợp.

Bảng 3.18. Hiệu quả điều trị tại thời điểm thực hiện TDM (N=141)

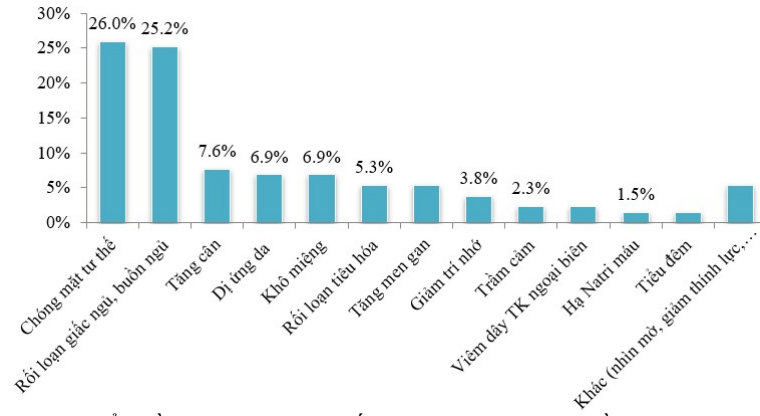
Biến số	Trong ngưỡng n (%)	Dưới ngưỡng n (%)	Trên ngưỡng n (%)	Giá trị P
Hiệu quả chung	75 (53,2)	60 (42,6)	6 (4,2)	
Kiểm soát tốt	30 (40,0)	15 (25,0)	1 (16,7)	0,038
Kiểm soát trung bình	22 (29,3)	12 (20,0)	1 (16,7)	
Kiểm soát kém	23 (30,7)	33 (55,0)	4 (66,6)	
Điều trị đơn trị	59 (59,6)	38 (38,4)	2 (2,0)	
Kiểm soát tốt	24 (40,7)	9 (23,7)	1 (50,0)	0,026
Kiểm soát trung bình	19 (32,2)	8 (21,0)	1 (50,0)	
Kiểm soát kém	16 (27,1)	21 (55,3)	0 (0,0)	
Điều trị phối hợp	16 (38,1)	22 (52,4)	4 (9,5)	
Kiểm soát tốt	6 (37,5)	6 (27,3)	0 (0,0)	0,541
Kiểm soát TB	3 (18,8)	4 (18,2)	0 (0,0)	
Kiểm soát kém	7 (43,7)	12 (54,5)	4 (100)	
Tác động bất lợi*	47 (33,3)	39 (27,7)	4 (2,8)	0,951
Tương tác ảnh hưởng đến nồng độ	25 (47,2)	25 (47,2)	3 (5,6)	< 0,001
Tương tác cần theo dõi*	19 (13,5)	13 (9,2)	1 (7,1)	

*Tính trên tổng số mẫu

Tương tác ảnh hưởng đến nồng độ đa phần là tương tác giữa các thuốc thuốc chống động kinh với nhau (42/53 trường hợp), tuy nhiên không có sự khác biệt về tương tác giữa trong và

ngoài ngưỡng trị liệu (lần lượt là 25 trường hợp so với 28 trường hợp).

Ghi nhận các tác động bất lợi xảy ra trong quá trình dùng thuốc lên đến 63,83% (90/141 BN). Khảo sát tần suất xảy ra tác động bất lợi trên BN sử dụng thuốc chống động kinh trong mẫu nghiên cứu, kết quả được thể hiện ở biểu đồ 3.11 với các triệu chứng chóng mặt tư thế và rối loạn giấc ngủ chiếm tỷ lệ cao.



Biểu đồ 3.11. Tác động bất lợi trong quá trình điều trị

4.3.2. Các can thiệp của dược lâm sàng trong quá trình điều trị

Tỷ lệ các trường hợp có thay đổi điều trị là 74/141 ca (chiếm tỷ lệ 52,5%) với 109 can thiệp, điều chỉnh liều chiếm tỷ lệ cao nhất (39,45%). Có sự khác biệt về thay đổi điều trị giữa hai nhóm trong và ngoài ngưỡng trị liệu ($P=0,049$).

Bảng Error! No text of specified style in document.3.19. Tỷ lệ các can thiệp của nhóm nghiên cứu (N=109)

Thay đổi điều trị	Trong ngưỡng trị liệu n (%)	Ngoài ngưỡng trị liệu n (%)	Giá trị P
Có thay đổi điều trị	31 (41,9)	43 (58,1)	0,049
Liều	19 (44,2)	24 (55,8)	0,281
Tăng liều	9 (33,3)	18 (66,7)	0,063
Giảm liều	10 (62,5)	6 (37,5)	
Ngưng/đổi thuốc	12 (44,4)	15 (55,6)	0,414
Phối hợp thêm thuốc	9 (40,9)	13 (59,1)	0,228
Tối ưu hóa trị liệu	7 (41,2)	10 (58,8)	0,304

Trong các trường hợp ngưng hoặc thay đổi thuốc có 8/27 trường hợp ngưng thuốc do xuất hiện phản ứng bất lợi trên da khi sử dụng CBZ hoặc PHT. Nhóm BN này được thực hiện kiểm tra gen HLA-B*15:02 về tác động bất lợi trên da. Các trường hợp ngưng thuốc còn lại là do không kiểm soát được cơn hoặc có các tác động bất lợi khác như tăng men gan, hạ natri máu.

Kết quả nghiên cứu về can thiệp của DS lâm sàng của chúng tôi tương tự một nghiên cứu tại Thái Lan (2014): DS lâm sàng tham gia vào quá trình giám sát nồng độ AED, can thiệp về hiệu chỉnh liều, thay đổi thuốc AED. Sự tham gia của dược sĩ trong đội ngũ TDM giúp tối ưu quá trình thực hiện, can thiệp

trong sử dụng thuốc như các trường hợp cần chỉ định TDM, thời gian lấy mẫu và các thông tin cần thiết để biện giải kết quả TDM từ đó điều chỉnh liều hoặc theo dõi BN phù hợp.

4.3.3. Đánh giá hiệu quả các can thiệp qua quá trình theo dõi

Tại thời điểm theo dõi sau 12 tháng, chỉ có 116 BN được đo lại nồng độ thuốc trong máu tối thiểu 2 lần, có 26 BN (tương ứng 18,4%) ngưng thuốc/thay đổi phác đồ điều trị hoặc không đủ thời gian theo dõi.

Có sự khác biệt có ý nghĩa về hiệu quả điều trị sau can thiệp với tỷ lệ kiểm soát tốt tăng từ 32,6% lên 47,4%, ($P < 0,001$). Tỷ lệ BN đạt ngưỡng nồng độ trị liệu tăng từ 53,2% trước can thiệp lên 66,4% sau can thiệp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.20. So sánh quá trình điều trị sau 12 tháng giữa các nhóm trị liệu

Biến số	Trước can thiệp (N=141)	Sau 12 tháng theo dõi (N=116)	Giá trị P
Thời gian thay đổi điều trị (tháng)	4 (3 - 6)	-	-
Tỷ lệ nhập viện	0	30 (21,9%)	-
Hiệu quả điều trị			
Kiểm soát tốt	46 (32,6%)	55 (47,4%)	< 0,001
Kiểm soát TB	35 (24,8%)	39 (33,6%)	
Kiểm soát kém	60 (42,6%)	22 (19,0%)	
Nồng độ trị liệu			
Trong ngưỡng trị liệu	75 (53,2%)	77 (66,4%)	0,032
Ngoài ngưỡng trị liệu	66 (46,8%)	39 (33,6%)	

4.3.4. Sự thay đổi điều trị theo ý kiến chuyên gia

Các chuyên gia cho rằng tính cần thiết của TDM với tỷ lệ trung bình là 75%, trong đó PHT được đánh giá cần thiết phải TDM cao nhất với tỷ lệ là 80,6%. Theo ý kiến chuyên gia kết quả TDM làm thay đổi liều điều trị nhiều nhất (chiếm 72%), trong đó nhóm ngoài ngưỡng điều trị chiếm tỷ lệ cao hơn; So với thực tế lâm sàng tỷ lệ thay đổi về liều chiếm 39,5%. Bên cạnh đó, theo dõi tác động bất lợi trong quá trình điều trị AED cần được quan tâm (chiếm 53,3%).

Bảng 3.23. So sánh thay đổi trong quá trình điều trị giữa hai nhóm theo ý kiến chuyên gia (N=141)

Can thiệp	Tổng cộng (%)	Trong ngưỡng trị liệu (%) (n=75)	Ngoài ngưỡng trị liệu (%) (n=66)
Tư vấn về tuân thủ điều trị	93,0	47,8	45,3
Điều chỉnh liều	72,0	31,0	41
Ngưng hoặc đổi thuốc	43,3	24,4	19,4
Bổ sung thuốc	32,6	19,0	13,8
Kiểm tra và theo dõi tương tác thuốc	34,0	17,8	16,3
Theo dõi tác động bất lợi	53,5	30,3	23,4

5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

5.1. Kết luận

Tỷ lệ kiểu gen và kiểu hình CYP3A5

Có 56,2% kiểu gen *1/*1 - chuyển hoá bình thường, 29,7% kiểu gen *1/*3 - chuyển hoá trung gian, 14,1% kiểu gen *3/*3 - chuyển hóa kém.

Tỷ lệ kiểu gen và kiểu hình CYP2C9

Tỷ lệ CYP2C9*1/*1, chuyển hoá bình thường chiếm 93,5%. Nhóm mang một alen đột biến *3 chiếm tỷ lệ 6,5% - chuyển hóa trung gian. Không có sự xuất hiện của đồng hợp tử *3 và *2 với kiểu hình chuyển hóa kém.

Mối liên hệ giữa tính đa hình gen và nồng độ thuốc chống động kinh trong điều trị

- Tỷ lệ BN có nồng độ trong khoảng trị liệu: CBZ là 67,2%, VAL là 36,9% và PHT là 62,1%.
- Kiểu gen CYP3A5 có ảnh hưởng đến nồng độ CBZ trong trị liệu có ý nghĩa thống kê.
- Có sự gia tăng về nồng độ điều trị VAL ở nhóm mang alen đột biến CYP2C9*1/*3 so với CYP2C9*1/*1, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$).
- Có sự gia tăng có ý nghĩa thống kê về nồng độ điều trị PHT ở nhóm mang alen đột biến CYP2C9*1/*3 so với CYP2C9*1/*1.
- Có mối tương quan giữa liều PHT và nồng độ PHT ($P < 0,05$), giữa các kiểu gen CYP2C9 và nồng độ PHT ($P < 0,05$).

Vai trò của theo dõi nồng độ thuốc chống động kinh trong thực hành lâm sàng

- Nhóm BN có nồng độ thuốc trong khoảng trị liệu kiểm soát cơn động kinh tốt hơn so với nhóm có nồng độ thuốc ngoài

ngưỡng (40% so với 25% và 16,7%), không có sự khác biệt về tác động bất lợi ở hai nhóm.

- Có 52,5% trường hợp có can thiệp về điều trị, trong đó nhóm ngoài ngưỡng trị liệu có tỷ lệ 58,1%. Can thiệp về điều chỉnh liều chiếm tỷ lệ cao nhất (chiếm 39,5%).
- Có sự khác biệt về hiệu quả kiểm soát cơn, nồng độ trị liệu trước và sau can thiệp.
- Đa số chuyên gia đồng thuận TDM là cần thiết (75%).

5.2. Kiến nghị

Cần thực hiện định lượng nồng độ thuốc chống động kinh thường quy cho các thuốc CBZ, PHT và VAL trong điều trị động kinh.

Cần nhắc bổ sung xét nghiệm tính đa hình CYP3A5, CYP2C9 khi sử dụng CBZ, PHT và VAL trong các trường hợp nghi ngờ có sự gia tăng nồng độ nhằm điều chỉnh liều phù hợp.

Tăng cường vai trò của dược sĩ lâm sàng trong tư vấn sử dụng thuốc và theo dõi điều trị động kinh.