**ỨNG DỤNG CỦA DƯỢC LÝ DI TRUYỀN TRONG ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC TRONG RỐI LOẠN THẦN KINH VÀ TÂM THẦN**

***Megan J. Ehret***

 **MỤC LỤC**

 Khái niệm chính 202

 Giới thiệu 202

 Những nghiên cứu về Gen dược học của phản ứng liên quan tới thần kinh/ tâm thần

 Thuốc 202

 Ca lâm sàng 207

 Hệ enzyme Cytochrome P450 208

 Gen mục tiêu liên quan đến thần kinh và tâm thần 209

 Trầm cảm – Gen vận chuyển serotonin và gen thụ thể serotonin 209

 Tâm thần phân liệt 210

 Đáp ứng thuốc 210

 Tác dụng phụ 210

 Ca lâm sàng 211

 Rối loạn lưỡng cực 212

 Bệnh Alzheimer 212

 Động kinh 213

 Đa xơ cứng 213

 Bệnh Parkinson 213

 Gen dược học trong điều trị nghiện rượu, thuốc lá và ma túy 214

 Kết luận và góc nhìn tương lai 214

 Câu hỏi nghiên cứu 215

 Tham khảo 216

**NỘI DUNG CHÍNH:**

* Sự đa dạng về di truyền gây ra sự khác biệt giữa các cá thể trong Dược động học và dược lực học của các thuốc thần kinh và tâm thần.
* Những hạn chế của sự chuyển đổi từ thử nghiệm Dược lực học đơn thuần tới Thực hành lâm sàng.
* Khó khăn tồn tại trong việc xác định các đơn vị di truyền của phản ứng thuốc SRRI trong xét nghiệm hệ Gen dược học.
* Nghiên cứu dựa trên số lượng lớn là cần thiết nhằm đánh giá mối liên hệ giữa hiện tượng đa chiều và phản ứng với các thuốc điều trị thần kinh và tâm thần.

**GIỚI THIỆU**

Bộ não con người là một trong những cơ quan phức tạp nhất trong cơ thể. Vì thế,việc điều trị các rối loạn của Hệ TKTW (CNS) thường rất khó khăn. Các thuốc CNS là nhóm thuốc nhiều thứ 2, với (*n* ≥ 25) nhãn thuốc có các thông tin về gen dược học được chứng nhận bởi FDA. (Bảng 8.1). Sự khác biệt cơ bản về di truyền đã ảnh hưởng đến Dược động học và Dược lực học của các nhóm thuốc này và đang được mô tả một cách rộng rãi trong các tài liệu y học. Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên được kiểm soát ở mức độ rộng để xác định thử nghiệm lâm sàng phù hợp nhất thì vẫn còn rất hạn chế hoặc chưa có. Thiết kế và triển khai các nghiên cứu này còn nhiều khó khăn vì nguyên nhân gây bệnh thì đa dạng tuy nhiên sự hiểu về cơ chế hoạt động của các phương pháp điều trị còn hạn chế. Hiện nay, một số tài liệu đã cung cấp một số lợi ích lâm sàng về dược động học đã được kiểm nghiệm sau khi dùng các thuốc này.

**Những nghiên cứu về Gen dược học của phản ứng LIÊN QUAN tới thần kinh/ tâm thần**

Đã có nhiều nghiên cứu thành công và cho ra nhiều loại thuốc "thần kinh-tâm thần”, trọng tâm là đánh giá được sự thay đổi của cá thể với hiệu quả của việc dùng thuốc. Hầu như các nghiên cứu này đều sử dụng một phương pháp là đơn cử gen, dựa trên thụ thể mà các thuốc thần kinh tác động. Một số nghiên cứu cho thấy đích tác động của các biến thể di truyền của các gen dẫn truyền thần kinh chính (bao gồm thụ thể dopamin D2 vàchất vận chuyển serotonin), nghiên cứ vẫn chưa đưa ra được bằng chứng cụ thể về độ nhạy cũng như độ đặc hiệu và minh chứng lâm sàng hợp lý. Bên cạnh đó, những chiến lược điều trị thay thế cho cá thể mang gen (người mang gen không đáp ứng tốt với thuốc chưa được thử nghiệm vì hầu hết các thuốc TK hoặc thuốc HTT được kê đơn ở mỗi nhóm đều có các đích tác động tương tự nhau).

Một lĩnh vực nghiên cứu khác có ý nghĩa quan trọng nhưng ít được tập trung nghiên cứu hơn, đó là hệ thống cytochrom P450 (CYP450) trong dược động học về thần kinh hoặc tâm thần. Điều này có thể là do thiếu minh chứng thực nghiệm cho mối quan hệ lâm sàng giữa nồng độ thuốc trong huyết tương và hiệu quả lâm sàng. Sử dụng gen dược học trong việc xác định dược động học của các loại thuốc rất hữu ích trong việc dự đoán các tác dụng phụ, được chứng minh bằng sự phát triển các hướng dẫn lâm sàng về việc sử dụng thuốc dựa trên kiểu gen CYP.

Một cách tiếp cận cuối cùng để nghiên cứu dược động học trong nghiên cứu về thần kinh và tâm thần là việc sử dụng các nghiên cứu kết hợp trên toàn bộ bộ gen (GWASs). Một hạn chế lớn đối với việc sử dụng GWAS là các cỡ mẫu lớn được cho là cần thiết để cho ra số liệu thống kê có được nhờ kiểu gen của hàng trăm ngàn đa hình nucleotide đơn (SNPs). Cho đến nay, các GWAS vẫn chưa hữu ích trong việc dự đoán các yếu tố có ý nghĩa lâm sàng hoặc có ích trên toàn bộ bộ gen về đáp ứng thuốc chống trầm cảm, đáp ứng điều trị lithium hoặc đáp ứng thuốc chống loạn thần. Những hạn chế khác đối với việc sử dụng GWAS bao gồm việc sử dụng trên bệnh nhân mãn tính, thiếu theo dõi tuân thủ điều trị bằng thuốc và sự mơ hồ về định nghĩa kiểu hình.

**BẢNG 8.1**

**Ghi nhãn sản phẩm của FDA cho thuốc CNS**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tên thuốc** | **Dấu chuẩn sinh học****Dược động học** | **Thông tin đặc trưng dấu ấn sinh học** |
| **Amitriptylin** | *CYP2D6* | * PM: Có thể có nồng độ TCA trong huyết tương cao hơn khi dùng liều thông thường và mức tăng nồng độ trong huyết tương có thể lớn.
 |
| **Aripiprazole** | *CYP2D6* | * PMs: Nên giảm liều ban đầu xuống còn liều thông thường.
* PMs: Tăng 80% phơi nhiễm aripiprazole và giảm khoảng 30% phơi nhiễm với chất chuyển hóa hoạt động so với EMSs.
* Thời gian bán hủy trung bình là 75 giờ đối với EMs và 146 giờ đối với PMs.
 |
| **Aripiprazole****(Abilify****Maintena™)** | *CYP2D6* | * PMS và dùng thuốc ức chế CYP3A4 trong hơn 14 ngày: liều điều chỉnh 200 mg.
* PMS: Điều chỉnh liều 300 mg.
 |
| **Atomoxetine** | *CYP2D6* | * PMS: AUC cao hơn gấp 10 lần và tối đa C cao gấp 5 lần so với liều Atomoxetine nhất định so với EMSs; tỷ lệ cao hơn của một số tác dụng phụ.
* Trẻ EMs / thanh thiếu niên lên tới 70 kg trọng lượng cơ thể: Liều khởi đầu nên là 0,5 mg / kg / ngày và chỉ tăng lên liều khởi đầu thông thường là 1,2 mg / kg / ngày nếu các triệu chứng không được cải thiện sau 4 tuần và liều ban đầu là tốt được chấp nhận.
* Trẻ EMs / thanh thiếu niên> 70 kg trọng lượng cơ thể: Liều ban đầu nên là 40 mg / ngày và chỉ tăng lên liều mục tiêu thông thường là 80 mg / ngày nếu các triệu chứng không được cải thiện sau 4 tuần và liều ban đầu được dung nạp tốt.
 |
| **Carbamazepine** | *HLA*-B\*1502 | * Tổ tiên của Trung Quốc: Liên kết mạnh mẽ giữa nguy cơ phát triển SJS / TEN và sự hiện diện của HLA-B \* 1502
* Bệnh nhân có tổ tiên trong quần thể có nguy cơ di truyền nên được kiểm tra sự hiện diện của HLA-B \* 1502 trước khi bắt đầu điều trị bằng carbamazepine.
* Bệnh nhân xét nghiệm dương tính không nên được điều trị bằng carbamazepine trừ khi lợi ích rõ ràng vượt xa nguy cơ.
 |
| **Citalopram** | *CYP2C19* | * Liều tối đa nên được giới hạn ở mức 20 mg / ngày ở bệnh nhân
* Ai là CYP2C19 PMS do nguy cơ kéo dài QT.
 |
| **Clomipramine** | *CYP2D6* | * PMS: Cao hơn nồng độ TCA trong huyết tương dự kiến khi dùng liều thông thường. Tùy thuộc vào phần thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6, sự gia tăng nồng độ trong huyết tương có thể nhỏ hoặc khá lớn (tăng gấp tám lần AUC huyết tương của TCAs).
 |
| **Clozapine** | *CYP2D6* | * PMS: Có thể phát triển cao hơn nồng độ clozapine trong huyết tương dự kiến khi dùng liều thông thường.
 |
| **Desipramine** | *CYP2D6* | * PMS: Cao hơn nồng độ TCA trong huyết tương dự kiến khi dùng liều thông thường, sự gia tăng nồng độ trong huyết tương có thể nhỏ hoặc khá lớn (tăng gấp tám lần AUC huyết tương của TCAs).
 |
| **Diazepam (chỉ dùng dạng gel trực tràng, không phải dạng viên uống)** | *CYP2C19* | * Đánh dấu sự thay đổi liên cá nhân trong độ thanh thải của diazepam được báo cáo, có khả năng là do sự biến đổi của CYP2C19.
 |
| **Doxepin** | *CYP2D6* | * PMS: 2D6 có thể có mức huyết tương cao hơn so với đối tượng bình thường.
 |
| **Fluoxetine** | *CYP2D6* | * PMS: S-fluoxetine chuyển hóa với tốc độ chậm hơn và đạt được nồng độ S-fluoxetine cao hơn. So với các chất chuyển hóa thông thường, tổng số ở trạng thái ổn định nồng độ trong huyết tương của 4 chất đối kháng hoạt động không lớn hơn đáng kể trong số các chất chuyển hóa kém. Các hoạt động dược lực học cơ bản là giống nhau đối với PMS và các chất chuyển hóa thông thường.
 |
| **Kết hợp Fluoxetine và olanzapine** | *CYP2D6* | * Tương tự như fluoxetine.
 |
| **Fluvoxamine** | *CYP2D6* | * Nghiên cứu in vivo về dược động học liều đơn fluvoxamine trong 13 PMSs đã chứng minh tính chất dược động học thay đổi so với 16 EMSs: trung bình C max, AUC và t½ tăng lần lượt 52%, 200% và 62%
 |
| **Iloperidone** | *CYP2D6* | * PMS: Nên giảm liều.
* Thời gian bán hủy trung bình quan sát được đối với iloperidone, P88 và P95 ở Ms lần lượt là 18, 26 và 23 giờ; và trong PMS lần lượt là 33, 37 và 31 h.
 |
| **Imipramine** | *CYP2D6* | * PMS: Cao hơn nồng độ TCA trong huyết tương dự kiến khi dùng liều thông thường. Tùy thuộc vào tỷ lệ thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6, sự gia tăng nồng độ trong huyết tương có thể nhỏ hoặc khá lớn (tăng gấp tám lần AUC huyết tương của TCAs).
 |
| **Modafinil** | *CYP2D6* | * PMS: Mức độ chất nền CYP2D6 có thể được tăng lên bằng cách sử dụng đồng thời modafinil.
* Điều chỉnh liều có thể cần thiết cho bệnh nhân đang điều trị bằng chất ức chế hoặc chất ức chế CYP2D6.
 |
| **Nortriptyline** | *CYP2D6* | * PMS: Cao hơn nồng độ TCA trong huyết tương dự kiến khi dùng liều thông thường. Tùy thuộc vào phần thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6, sự gia tăng nồng độ trong huyết tương có thể nhỏ hoặc khá lớn (tăng gấp tám lần AUC huyết tương của TCAs).
 |
| **Paroxetine** | *CYP2D6* | * Chỉ thông tin về sự ức chế CYP2D6.
 |
| **Perphenazine** | *CYP2D6* | * PMS: Sẽ chuyển hóa perphenazine chậm hơn và sẽ có nồng độ cao hơn so với EMSs.
 |
| **Phenytoin** | *HLA-B\*1502* | * Tổ tiên của Trung Quốc: Liên kết mạnh mẽ giữa nguy cơ phát triển SJS / TEN và sự hiện diện của HLA-B \* 1502 ở bệnh nhân sử dụng carbamazepine.
* Bằng chứng hạn chế cho thấy tính đa hình cũng là nguy cơ phát triển SJS / TEN ở bệnh nhân có nguồn gốc châu Á dùng các thuốc chống động kinh khác liên quan đến SJS / TEN, bao gồm phenytoin.
* Nên tránh dùng Phenytoin thay thế cho carbamazepine ở những bệnh nhân dương tính với HLA-B \* 1502
 |
| **Pimozide** | *CYP2D6* | * PMS: Thể hiện nồng độ pimozide cao hơn EMS. Thời gian để đạt được nồng độ trạng thái ổn định dự kiến sẽ dài hơn trong PMS vì t kéo dài. Chiến lược liều thay thế được khuyến nghị trong PMS.
* Trẻ EMs: Với liều> 0,05 mg / kg / ngày, nên thực hiện kiểu gen CYP2D6.
* Trong PMS, liều không được vượt quá 0,05 mg / kg / ngày và không nên tăng liều sớm hơn 14 ngày. Liều người lớn: liều trên 4 mg / ngày, nên thực hiện kiểu gen CYP2D6. Trong PMS, liều không được vượt quá 4 mg / ngày và không nên tăng liều sớm hơn 14 ngày.
 |
| **Protriptyline** | *CYP2D6* | * PMS: Cao hơn nồng độ TCA trong huyết tương dự kiến khi dùng liều thông thường; sự gia tăng nồng độ trong huyết tương có thể nhỏ hoặc khá lớn (tăng gấp tám lần AUC huyết tương của TCAs).
 |
| **Risperidone** | *CYP2D6* | * EMS: Chuyển đổi risperidone nhanh chóng thành 9-hydroxyrisperidone, trong khi các PMS chuyển đổi nó chậm hơn nhiều.
* Sau các nghiên cứu đơn liều và nhiều liều, dược động học tương tự nhau trong EMS và PMS.
 |
| **Tetrabenazine** | *CYP2D6* | * Không nên dùng liều trên 50 mg nếu không có kiểu gen CYP2D6.
* PM: Sẽ có mức độ chuyển hóa thuốc chính cao hơn đáng kể so với EM.
* PM: Tổng liều khuyến cáo tối đa hàng ngày là 50 mg và liều duy nhất tối đa được khuyến nghị là 25 mg.
* EM: Tổng liều khuyến cáo tối đa hàng ngày là 100 mg và liều duy nhất tối đa được đề nghị là 37,5 mg.
 |
| **Thioridazine** | *CYP2D6* | * Giảm hoạt động CYP2D6: Dự kiến sẽ làm tăng sự kéo dài của khoảng QTc liên quan đến thioridazine và có thể làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, có khả năng gây tử vong.
* Thioridazine bị chống chỉ định ở những người có khiếm khuyết di truyền đã biết dẫn đến giảm mức độ hoạt động của CYP2D6.
 |
| **Trimipramine** | *CYP2D6* | * PM: Cao hơn nồng độ TCA trong huyết tương dự kiến khi dùng liều thông thường. Tùy thuộc vào tỷ lệ thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6, sự gia tăng nồng độ trong huyết tương có thể nhỏ hoặc khá lớn (tăng gấp tám lần AUC huyết tương của TCAs).
 |
| **Valproic acid** | *UCD* | * Chống chỉ định ở những bệnh nhân bị rối loạn chu kỳ urê đã biết.
* Trước khi bắt đầu điều trị bằng valproate, nên xem xét đánh giá UCD cho bệnh nhân:
* Tiền sử bệnh não không rõ nguyên nhân hoặc hôn mê, bệnh não liên quan đến tải protein, bệnh não liên quan đến mang thai hoặc sau sinh, chậm phát triển tâm thần không giải thích được, hoặc tiền sử tăng ammoniac hoặc glutamine trong huyết tương;
* Nôn mửa theo chu kỳ và thờ ơ, khó chịu cực độ, mất điều hòa, BUN thấp hoặc tránh protein;
* Tiền sử gia đình mắc UCD hoặc tiền sử gia đình có trẻ sơ sinh tử vong không rõ nguyên nhân (đặc biệt là nam); hoặc là
* Các dấu hiệu hoặc triệu chứng khác của UCD.
 |
| **Venlafaxine** | *CYP2D6* | * • Tổng nồng độ các chất chuyển hóa hoạt động là tương tự
* giữa PM và EM.
* • Không cần điều chỉnh liều khi dùng venlafaxine
* phối hợp với chất ức chế CYP2D6.
 |
| Ghi chú:AUC: Diện tích dưới đường cong nồng độ thời gian (tổng lượng thuốc đưa vào trong thời gian )Cmax: Nồng độ thuốc trong huyết tương tối đa;CYP, cytochrom 450;EMs : chất chuyển hóa rộng rãi;PMs : chất chuyển hóa kém;Hội chứng SJS: Hội chứng Steven Johnson Syndrome;t½: thời gian bán thải;TCA: thuốc chống trầm cảm ba vòng;TEN: hoại tử biểu bì độc hại;UCD: rối loạn chu kỳ urê. |

**Lưu ý:** Việc thử nghiệm dược động học vào thực hành lâm sàng có một số hạn chế trong các bệnh rối loạn thần kinh trung ương như sau:

1. Thiếu mối quan hệ rõ ràng giữa nồng độ trong huyết thanh của nhiều loại thuốc thần kinh và đáp ứng với điều trị
2. Phạm vi điều trị rộng cho nhiều loại thuốc thần kinh
3. Thiếu hướng dẫn lâm sàng và số lượng hạn chế các thử nghiệm được thiết kế tốt điều tra việc sử dụng xét nghiệm gen trong các phương pháp có thể được chuyển thành thực hành lâm sàng
4. Sử dụng nhiều loại thuốc để điều trị các bệnh lý thần kinh, làm phức tạp sự hiểu biết về cách thức và thời điểm sử dụng các lựa chọn thử nghiệm có sẵn
5. Có sự đa dạng về sắc tộc của bệnh nhân bị rối loạn thần kinh trung ương

Hiệp hội thực hiện dược động học lâm sàng được thành lập năm 2009, được thành lập để thiết lập các hướng dẫn điều trị bằng thuốc gây hại dựa trên bằng chứng và phổ biến chúng cho các bác sĩ lâm sàng trong lĩnh vực này. Các hướng dẫn được tạo ra được thiết kế để hỗ trợ và hướng dẫn điều trị bằng thuốc trong các tình huống khi có thông tin di truyền, nhưng các hướng dẫn không nêu cụ thể nếu nên lấy xét nghiệm dược động học (www.pharmgkb.org). Hiện tại, nhóm đã thành lập hoặc đang trong quá trình thiết lập các hướng dẫn sử dụng thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRIs), carbamazepine, phenytoin và axit valproic. Trang web này cung cấp một giao diện thuận tiện để nhập kiểu gen bệnh nhân cho các khuyến nghị về liều dùng cụ thể được cung cấp cho các loại thuốc mà họ được kê đơn.

**CA LÂM SÀNG**

Bệnh nhân nữ 55 tuổi tên RJ, là giáo viên đã goá chồng, được đưa vào viện tâm thần sau 1 nỗ lực tự sát. RJ có tiền sử suy giảm nhận thức nhẹ và đã trải qua các triệu chứng trầm cảm sau khi chồng qua đời sáu tháng trước. RJ mô tả rằng một ngày của cô hầu như chỉ ngủ và không ăn, cô không thể tập trung vào mọi thứ và đọc lại cùng một bài báo. Cô cảm thấy có lỗi về việc qua đời của chồng và bắt đầu nói về việc bản thân mình nên là người chết trước. Khi nhập viện, RJ được nhận donepezil 10mg/ngày, lisinopril 10mg/ngày, metformin 500mg hai lần ngày, omeprazole 20mg/ngày và vitamin tổng hợp hàng ngày.

 Bác sĩ muốn bắt đầu sử dụng citalopram cho RJ do chi phí thuốc thấp và có tỷ lệ tác dụng phụ thấp. Bác sĩ bắt đầu dùng thuốc với liều 20 mg mỗi ngày và sẽ tăng tới liều chuẩn 40 mg trong suốt một tuần RJ là bệnh nhân nội trú.

*Câu hỏi:* Vấn đề dược động học nào có thể giúp ích trong việc tìm hiểu mối lo lắng tiềm ẩn khi tăng citalopram lên 40 mg mỗi ngày?

*Trả lời:* Vào tháng 8/2011, FDA Mỹ đã ban hành một quy định về Truyền thông An toàn thuốc rằng citalopram không còn được sử dụng với liều lớn hơn 40 mg mỗi ngày. Liều lớn hơn 40 mg mỗi ngày có thể gây ra những nguy hiểm tiềm tàng đối với hoạt động của tim. Liều tối đa được khuyến nghị là 20 mg mỗi ngày cho bệnh nhân trên 60 tuổi, chất chuyển hoá CYP2C19 hoạt động kém và bệnh nhân  dùng thuốc có tác dụng ức chế CYP2C19. Những bệnh nhân này có khả năng tăng nồng độ citalopram trong huyêt tương và tăng kéo dài khoảng QT và Torsade de Pointes (xoắn đỉnh). Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ lâm sàng nếu họ bị chóng mặt, đánh trống ngực hoặc ngất.

Citalopram là một loại thuốc thường được sử dụng để điều trị trầm cảm, với khoảng 31,5 triệu đơn thuốc được bán ra tại các nhà thuốc ở Mỹ vào năm 2011, xác định kiểu gen CYP2C19 sẽ có lợi để xác định tình trạng chất chuyển hóa, có thể thay đổi các thông số về liều lượng nhằm phù hợp với bệnh nhân. Nguy cơ kéo dài QTc có thể được giảm thiểu với liều lượng phù hợp nhờ vào sự hiểu biết đúng đắn về tình trạng chuyển hoá của thuốc trước khi bắt đầu sử dụng citalopram, đặc biệt là trong dân số già.

Ngoài ra, bệnh nhân đang dùng omeprazole 20 mg mỗi ngày, đây là chất ức chế CYP2C19. Điều này có thể ức chế hơn nữa quá trình chuyển hóa của citalopram, dẫn đến việc tích lũy thuốc trong cơ thể.

**HỆ ENZYME CYTOCHROME P450**

 Cho đến nay, chỉ có một thử nghiệm dược động học được FDA phê chuẩn để sử dụng trong tâm thần học, Thử nghiệm Roche Diagnostics AmpliChip CYP450 Test (www.roche.com), đánh giá 27 alen trong CYP2D6 và 3 alen trong CYP2C19. Sự phán đoán lâm sàng của AmpliChip là khá khiêm tốn, với một số hạn chế. Có những lo ngại về việc diễn giải các xét nghiệm, sự ít ỏi của dữ liệu triển vọng cho thấy việc sử dụng xét nghiệm ảnh hưởng đến kết quả lâm sàng và thiếu hoàn trả cho một xét nghiệm đắt tiền. Ngoài ra, có sự phát triển nhanh chóng trong công nghệ kiểu gen, với một số công ty sản xuất nền tảng kiểu gen được thiết kế đặc biệt cho dược động học, tập trung vào các dấu hiệu di truyền liên quan đến sự hấp thụ, phân phối, trao đổi chất và enzyme. Các công ty này đang tiếp thị các nền tảng khác nhau này để kê đơn bác sĩ lâm sàng hoặc trực tiếp đến người tiêu dùng. Điều quan trọng là phải xem xét rằng không phải tất cả các nền tảng dược động học đều giống nhau. Mỗi nền tảng có thể không kiểm tra các biến thể giống nhau trong cùng một gen và các biến thể này có thể ít nhiều quan trọng, tùy thuộc vào dân tộc của bệnh nhân được thử nghiệm. Nếu một nền tảng cụ thể không kiểm tra một biến thể cụ thể, nó có thể mã hóa bệnh nhân là loại hoang dã hoặc không có biến thể, trong khi thực tế anh ta hoặc cô ta có một biến thể mà nền tảng không thể phát hiện được. Việc sử dụng các nền tảng bổ sung này cho thực hành lâm sàng đã chậm chạp trong tất cả các lĩnh vực thực hành lâm sàng do chi phí cao và thời gian quay vòng dài, mặc dù điều này đang thay đổi khi các thử nghiệm dược lý đang được các công ty bảo hiểm Hoa Kỳ chi trả.

**Các gen có liên quan đến thần kinh và bệnh về thần kinh**

Có một số lượng lớn các gen liên quan đến hiệu quả và độ an toàn của thuốc được sử dụng để điều trị các bệnh lý thần kinh và tâm thần. Các phần sau có chứa thông tin chi tiết về nhiều gen hiện đang được nghiên cứu.

**TRẦM CẢM - Gen vận chuyển serotonin và Gen thụ thể serotonin**

 Một trong những gen được nghiên cứu rộng rãi nhất ảnh hưởng đến việc điều trị trầm cảm là gen vận chuyển serotonin (SLC6A4), nằm ở 17q. SLC6A4 là một cấu trúc protein được tạo thành từ 12 chuỗi xoắn xuyên màng với một vòng ngoại bào giữa các xoắn ốc 3 và 4. Vận chuyển này chịu trách nhiệm tái hấp thu serotonin (5HT) vào tế bào thần kinh tiền synap. Sự biến đổi về tần số alen SLC6A4 xảy ra trên các quần thể tổ tiên.

 Biến thể được nghiên cứu rộng rãi nhất của SLC6A4 là đa hình bắt đầu từ indel, thường được gọi là 5-HTTLPR. Đa hình bao gồm một biến thể có kích thước 43 hoặc 44 bp. Có nhiều biến thể của cả alen dài và ngắn của đa hình. Ngoài ra, đã có một số bằng chứng cho thấy có sự tương tác giữa SNP (irs25531) nằm ngay phía thượng nguồn của đa hình indel và hoạt động của alen dài của protein vận chuyển.

 Các nghiên cứu mở rộng, bao gồm một số phân tích tổng hợp, đã tập trung vào tính biến đổi dược lý của SLC6A4 về đáp ứng chống trầm cảm với SSRI. Một phân tích tổng hợp gồm 15 nghiên cứu đã kết luận rằng những bệnh nhân đồng hợp tử về alen dài và có nguồn gốc châu Âu có phản ứng trị liệu phù hợp hơn với điều trị SSRI, trong khi phân tích tổng hợp bổ sung (n = 28 dân tộc khác nhau) kết luận rằng không có ảnh hưởng đáng kể của tính đa hình chiều dài vận chuyển đối với tốc độ phản ứng chống trầm cảm. Các tác giả tuyên bố rằng có sự không đồng nhất đáng kể về kích thước hiệu ứng trong các nghiên cứu, gợi ra các yếu tố tương tác bổ sung có thể đóng góp cho một hiệp hội trong một số trường hợp.

**Lưu ý:** SSRIs có mức độ sử dụng điều trị rộng và việc sử dụng xét nghiệm di truyền cho các kết quả liên quan đến liều đang gây tranh cãi. Bất chấp sự lạc quan trong việc sử dụng thử nghiệm dược động học trong việc xác định phản ứng của cơ thể với SSRI, các thách thức vẫn tồn tại trong việc xác định các thành phần di truyền cụ thể trong thử nghiệm phản ứng SSRI.

 Đa hình trong các gen mã hóa cho các thụ thể serotonin khác nhau cũng đã được nghiên cứu liên quan đến vai trò của chúng trong việc thay đổi hiệu quả của các thuốc chống trầm cảm khác nhau. Các thụ thể 5-HT1A và 5-HT2A cũng đã được nghiên cứu với các kết quả khác nhau. Các lĩnh vực quan tâm khác, đã được nghiên cứu ở mức độ thấp hơn, để xác định mối liên quan về hiệu quả của thuốc chống trầm cảm bao gồm: các thụ thể kết hợp protein G, tryptophan hydroxylase (TPH) I, mono-amine oxyase, thụ thể dopamine, thụ thể noradrenergic, oxit nitric, angiotensin hệ thống hormone, và phosphodiesterase. Một phân tích tổng hợp gần đây đã kết luận rằng có bằng chứng cho thấy rằng 5-HTTLPR, 5-HT1A, 5-HT2A, TPH1 và yếu tố thần kinh có nguồn gốc từ não có thể điều chỉnh phản ứng chống trầm cảm, mặc dù có sự không đồng nhất trong các nghiên cứu.

**Tâm thần phân liệt**

**Hiệu quả của thuốc**

 Một số lượng lớn các thử nghiệm đã được thực hiện để dự đoán hiệu quả của thuốc chống loạn thần trong điều trị tâm thần phân liệt với cả thuốc chống loạn thần thế hệ thứ nhất và thứ hai. Các nghiên cứu đã hỗ trợ tầm quan trọng của cả hệ thống dopaminergic và serotonergic trong hiệu quả trung gian, nhưng ít được biết về vai trò đã được chứng minh của các hệ thống dẫn truyền thần kinh khác tại thời điểm này. Tuy nhiên, những nghiên cứu này khó hoàn thành vì có nhiều đặc điểm mẫu và bệnh khác nhau, các loại thuốc chống loạn thần, thời gian điều trị, tuân thủ điều trị, bổ trợ và kiểu hình kết quả.

**Tác dụng phụ**

 Alen C của đa hình rs381929 (−759C / T) liên quan đến tăng cân ở bệnh nhân dùng thuốc chống loạn thần. Một phân tích tổng hợp về mối liên hệ giữa tính đa hình và tăng cân này đã kết luận rằng alen −759T có liên quan đến việc tăng cân ít hơn. Đối với thực hành lâm sàng, nếu có sẵn xét nghiệm, thuốc chống loạn thần đã được chứng minh là có tác dụng kích thích tăng cân nên tránh ở người mang alen T bảo vệ.

 Mất bạch cầu hạt do clozapine (CIA) có một cơ chế chưa được hiểu rõ. Sự hiếm có tương đối của CIA hạn chế đáng kể việc thu thập các mẫu lớn cần thiết để tiến hành các mẫu gen mạnh mẽ cần thiết để xác định khả năng dự đoán của sự kiện bất lợi. Một số cơ chế đã được nghiên cứu, và một kết quả đã tạo ra một sản phẩm có sẵn về mặt thương mại, độc tính bạch cầu trung tính do chất chuyển hóa clozapine và trung gian hệ thống miễn dịch.

 Từ năm 2002 đến 2007, PGxealth (pgxhealth.com) đã hoàn thành một GWAS chứng minh rằng HLA-DQB1 6672G> C là rủi ro đối với CIA và rủi ro tăng gấp 16,9 lần đối với người mang dấu hiệu này. Vào năm 2007, một thử nghiệm thương mại đã được đưa ra thị trường để xác định xem một bệnh nhân có nguy cơ thấp hơn hay rủi ro cao hơn đối với CIA hay không. Vấn đề của bài kiểm tra là độ nhạy 21,5%, đây là một yếu tố hạn chế trong ứng dụng của nó trong các cài đặt cụ thể.

 Một mối liên quan khác đã được chứng minh trong một thử nghiệm nhỏ là sự giảm nồng độ dihydronicotinamide riboside quinone oxyoreductase 2 mRNA ở bệnh nhân mắc CIA so với nhóm chứng. Sự phức tạp của các cơ chế di truyền có thể có trong CIA có thể rất khó khăn, nhưng thêm vào sự phức tạp là nhu cầu bổ sung cho các nghiên cứu với các yếu tố dân tộc và môi trường khác nhau, cũng có thể đóng vai trò trong tốc độ phát triển của CIA.

 Rối loạn vận động muộn (TD), thường gặp không chỉ ở những người dùng thuốc chống loạn thần thế hệ thứ nhất mà cả những người dùng thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai, có thể gây ra các chuyển động bất thường vĩnh viễn. Nó đã được liên kết với các gen trong hệ thống dopamine, bao gồm các thụ thể dopamine 2 (D2) và dopamine 3 (D3) và enzyme catechol-O-methyltransferase (COMT). Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng alen T nhỏ của đa hình taq 1A, rs1800497, dường như bảo vệ chống lại TD, trong khi rs6280 SNP của thụ thể DRD3 đã cho thấy kết quả không nhất quán. Ngoài ra, một đa hình chức năng mã hóa thay thế methionine (đã gặp) cho valine (val) tại codon 158 đã được báo cáo là có liên quan đến TD. Các con đường khác đã được nghiên cứu với các kết quả khác nhau bao gồm: tích lũy các gốc tự do hoặc stress oxy hóa, 5-HT2A và CYP2D6.

**Lưu ý:** Tăng cân liên quan đến thuốc chống loạn thần là hậu quả nghiêm trọng đối với tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cho bệnh nhân. Phương pháp tiếp cận dược động học đã cho phép phát hiện hơn 300 gen ứng cử viên có thể cho tác dụng phụ này. Với lịch sử thay đổi của việc tiếp xúc với thuốc trước đó và sự tuân thủ thuốc của bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc này, nó đã gây ra những nỗ lực khó hiểu để xác định ảnh hưởng di truyền lên kiểu hình phức tạp này. Các bác sĩ lâm sàng nên theo dõi chỉ số khối cơ thể, tổng khối lượng chất béo, đường huyết và nồng độ insulin ở bệnh nhân để phát triển bệnh béo phì.

**CA LÂM SÀNG**

TH, một người đàn ông 45 tuổi kháng điều trị tâm thần phân liệt, hiện đang được điều trị bằng haloperidol 10 mg hai lần mỗi ngày. Ông đã được điều trị bằng một số thuốc chống loạn thần khác nhau trong quá khứ mà không có hiệu quả. Bác sĩ của anh ấy giải thích về nguy cơ gây rối loạn vận động chậm cho gia đình anh ấy biết và những gì cần theo dõi khi TH bắt đầu dùng haloperidol.

*Câu hỏi:* Có bất kỳ xét nghiệm gen dược học nào có thể được hoàn thành để xác định xem TH có nguy cơ phát triển rối loạn vận động chậm không? Nếu có, các bác sĩ lâm sàng có nghĩa vụ phải tiến thành xét nghiệm trước khi kê toa thuốc chống loạn thần hay không?

*Trả lời*: rối loạn vận động chậm là tác dụng phụ cơ bắp lâu dài, có khả năng không hồi phục liên quan đến việc sử dụng thuốc chống loạn thần. Nó được đặc trưng bởi các chuyển động ngẫu nhiên ở lưỡi, môi hoặc hàm cũng như nhăn mặt, cử động của cánh tay, môi, ngón tay và ngón chân. Nó cũng có thể được đặc trưng bởi các chuyển động lắc lư của thân hoặc hông. Nghiên cứu mở rộng đã được thực hiện để xác định xem liệu di truyền có vai trò trong việc xác định ai có nguy cơ phát triển rối loạn vận động chậm khi được kê đơn thuốc chống loạn thần. Hiện tại, đa hình DRD2 có kết quả hỗn hợp, mặc dù phân tích tổng hợp chứng minh rằng kiểu gen DRD2 taq A2 / A2 làm tăng nguy cơ rối loạn vận động chậm. Sự đa hình của serine-9-glycine trong thụ thể DRD3 đã được nghiên cứu với kết quả hỗn hợp. Đã có kết quả phù hợp với gen G-protein signaling 2 (RGS 2) trong việc xác định những người có nguy cơ mắc rối loạn vận động chậm. Bằng chứng hiện tại nói rằng có một vai trò chính của thụ thể dopamine và serotonin trong sự phát triển của rối loạn vận động chậm và các triệu chứng ngoại tháp trong điều trị chống loạn thần.

Một lĩnh vực quan tâm với xét nghiệm gen dược học và rối loạn vận động chậm là sự không chắc chắn đi kèm với kết quả. Độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán của thử nghiệm chưa được thiết lập cho đến nay. Một thách thức khác mà chúng tôi phải đối mặt là các bác sĩ lâm sàng là đồng ý thực hiện thử nghiệm gen dược học. Với bản chất của căn bệnh chúng ta đang điều trị, điều này có thể khá khó khăn. Ngoài ra, việc giải thích các ứng dụng tương lai của thông tin di truyền đang gây tranh cãi trong lĩnh vực này. Tất cả các khu vực này phải được xem xét trước khi quyết định liệu xét nghiệm gen dược học có phù hợp với dân số bệnh nhân bạn đang điều trị không.

**RỐI LOẠN LƯỠNG CỰC**

Rối loạn lưỡng cực đáp ứng với điều trị bằng liti có liên quan đến một số đặc điểm độc đáo, bao gồm chứng hưng phấn, tiền sử gia đình dương tính, ít bệnh đi kèm và khoảng thời gian không có triệu chứng giữa các giai đoạn. Các nghiên cứu về liên kết dược lý đã tập trung vào các gen được chọn. Các nghiên cứu đã điều tra cơ chế hoạt động của lithium và sự dự đoán thông qua thử nghiệm dược động học SNP chỉ thành công khiêm tốn, với một vài bản sao. GWAS có thể chứng minh là một thiết kế tốt hơn trong việc xác định sự kết hợp của các biến thể di truyền, có thể phát hiện phản ứng của lithium.

**BỆNH MẤT TRÍ NHỚ**

Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để xác định ảnh hưởng của kiểu gen apoE đến phản ứng thuốc trong bệnh Alzheimer (AD). Trong các nghiên cứu liên quan đến kiểu gen đơn, người mang apoE-4/4 là những người đáp ứng kém nhất với thuốc. Trong các nghiên cứu liên quan đến nguồn gốc, apoE-4/4, presenilin 1 và 2, những người đáp ứng tốt nhất là những bệnh nhân mang 331222-, 341222- và 441112-hồ sơ genomic. Những người phản ứng tồi tệ nhất trong tất cả các nhóm gen là những bệnh nhân có kiểu gen 441122+ . Kết quả này cho thấy tác dụng xấu của kiểu gen apoE-4/4 trên AD, trong điều trị AD khởi phát lẻ tẻ và gia đình, kết hợp với AD các gen liên quan đến AD khác. Các phương pháp điều trị hiện tại cho AD, chất ức chế cholinesterase, được chuyển hóa qua con đường CYP450. Các chất chuyển hóa kém và chất chuyển hóa cực nhanh là những người đáp ứng kém nhất với điều trị bằng thuốc, trong khi các chất chuyển hóa rộng và trung gian là những người đáp ứng tốt nhất. Trong các dữ liệu mới nổi, có vẻ rất hợp lý rằng việc xác định đáp ứng với điều trị AD của thuốc có thể phụ thuộc về sự tương tác của các gen liên quan đến chuyển hóa thuốc và các gen liên quan đến sinh bệnh AD. Ngoài ra, mã hóa gen cho choline transferase, mã hóa enzyme xúc tác chính của con đường cholinergic, có liên quan đến phản ứng với acetylcholinesterase (AChE) chất ức chế (AChEI). Một SNP trong vùng quảng bá của choline O-acetyltransferase (CHAT), rs733722, chiếm 6% phương sai trong phản ứng với AChEI.

**BỆNH ĐỘNG KINH**

Hiện tại có ít bằng chứng tương quan với bất kỳ đa hình CYP450 nào với đáp ứng lâm sàng, nồng độ thuốc trong huyết thanh hoặc các kết quả có thể đo lường khác ở những người dùng thuốc chống động kinh. Chuyển hóa Phenytoin là thuốc chống co giật duy nhất có bằng chứng cho thấy sự thay đổi dựa trên các alen CYP2C9 khác nhau có thể dự đoán về độc tính. Nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng kháng nguyên bạch cầu của người (HLA) HLA-B \* 1502 cho thấy mối liên quan mạnh mẽ với carbamazepine Hội chứng Stevens hay Johnson (SJS). Tuy nhiên, mối liên hệ này không được tìm thấy ở bất kỳ dân số da trắng nào. Những phát hiện này đã khiến FDA Hoa Kỳ thay đổi thông tin ghi nhãn của carbamazepine để bao gồm thông tin về HLA-B \* 1502, và FDA Hoa Kỳ hiện khuyến nghị các kiểu gen của tổ tiên người châu Á cho alen trước khi sử dụng thuốc.

**ĐA XƠ CỨNG**

Các gen ứng cử viên cho đa hình thụ thể HLA và interferon đã được nghiên cứu để xác định đáp ứng với điều trị với các định nghĩa không nhất quán về đáp ứng và các dấu hiệu được nghiên cứu. Các nghiên cứu của HLA đã chứng minh rằng sự thay đổi alen có mối tương quan với việc sản xuất kháng thể, nhưng không có đáp ứng điều trị. Các nghiên cứu về thụ thể Interferon đã chứng minh kết quả mâu thuẫn bởi microarray của tác giả.

**BỆNH PARKINSON**

  Sự biến đổi di truyền, ở một mức độ nào đó, có liên quan đến sự biến đổi giữa các cá thể được thấy với đáp ứng với điều trị bằng thuốc với bệnh Parkinson (PD). Mặc dù sự liên quan lâm sàng chưa được xác định cụ thể, nhưng có những mối liên quan thú vị giữa dược lý và đa hình di truyền cho các cặp sau:

• l-Dopa với các thụ thể COMT và dopamine (SNP tại nucleotide 1947 mã hóa cho kiểu gen hoạt động thấp hoặc cao có liên quan đến những thay đổi trong đáp ứng với cả tolcapone và l-Dopa; gen DRD2 có thể đóng vai trò then chốt trong các biến chứng vận động thường xuyên hơn của việc sử dụng l-Dopa dài hạn; mối liên hệ của ảo giác khởi phát muộn với alen C của đa hình taq1A 10,5 kb của DRD2; và kết quả tương tự thu được ở DRD1, DRD2, DRD3 và DRD4 ở bệnh nhân PD có hoặc không có ảo giác thị giác mãn tính).

 • Thuốc ức chế COMT với COMT và glucuronosyltransferase (UGT) 1A9 (haplotype COMT dường như ít ảnh hưởng đến sự phát triển của chứng khó đọc do l-Dopa gây ra).

• Selegiline với CYP2B6 (CYP2B6 \* 18 và các alen biến thể khuyết tật CYP2B6 khác có thể là dấu ấn sinh học tiềm năng để thay đổi sinh học selegilin, hiện tại, không có khuyến nghị nào cho việc sử dụng selegiline và dược động học CYP2B6).

 • Pramipexole với DRD3 [không có mối liên quan đáng kể nào giữa DRD3 (đa hình MscI) và DRD4 (đa hình trùng lặp song song 120 bp ở vùng quảng bá)] đa hình và hiện tượng buồn ngủ

**gen Dược học trong điều trị nghiện rượu, thuốc lá và ma túy.**

Một trong những lĩnh vực nghiên cứu về dược động học và điều trị nghiện là gen thụ thể opioid đa hình (OPRM1 A118G). Ba nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược đã chỉ ra rằng những người có alen G biểu hiện kiêng lâu hơn và giảm nhiều hơn các tác động tích cực của rượu khi dùng Naltrexone. Dữ liệu dược động học đáng khích lệ nhất trong điều trị cai thuốc lá liên quan đến đa hình CYP2A6. 2 nghiên cứu được phát minh đầu tiên ở châu Âu là tìm thấy mối liên hệ giữa chuyển hóa nicotine và hiệu quả của liệu pháp thay thế nicotine.

**KẾT LUẬN VÀ GÓC NHÌN TƯƠNG LAI:**

Với số lượng thuốc được sử dụng để điều trị tất cả các bệnh khác nhau của CNS ngày càng tăng, việc kê đơn thuốc chính xác cho mỗi BN sẽ ngày càng khó khăn hơn. Có nhiều yếu tố di truyền góp phần gây ra các rối loạn TKTW và các yếu tố khác…,dẫn đến các phản ứng bất lợi (1 số thuốc gây ra TDP rất nghiêm trọng…), hoặc dẫn đến thất bại khi điều trị. Có một số yếu tố ảnh hưởng đến dược động học thần kinh và TT.Chi phí là khó khăn lớn nhất trong việc áp dụng dược DĐH vào thực tiễn. Nếu giảm chi phí trong công nghệ tạo kiểu gen, có thể đây sẽ là 1 chiến lược hiệu quả để kết hợp dược lý vào thực tiễn LS. Thiếu hiểu biết về ý nghĩa của các xét nghiệm cũng là vấn đề rất cần được quan tâm. Mặc dù các dấu hiệu dược lý trong điều trị TK và TT không có khả năng đạt được độ nhạy và độ đặc hiệu hoàn hảo, nhưng chúng vẫn có ích và có thể có ý nghĩa trong việc thông báo quyết định, có khả năng làm rõ tiên lượng và hướng dẫn xây dựng kế hoạch điều trị lâm sàng.

**Ý nghĩa lâm sàng:**

**1. Chất chuyển hóa kém:** Ví dụ: Với khả năng dự đoán các chất chuyển hóa kém bởi CYP2D6, bác sĩ LS có thể giảm thiểu TDP bằng cách chọn 1 loại thuốc được chuyển hóa bởi một enzyme thay thế hoặc điều chỉnh phác đồ dùng thuốc cho thuốc được chuyển hóa tốt bởi CYP2D6.

**2. CYP1A2:** Đây là một enzyme cảm ứng. Khi BN hút thuốc được điều trị bằng Olanzapine và Clozapine tại 1đơn vị điều trị nội trú (nơi hạn chế hút thuốc). Nồng độ trong máu có thể giảm khi được giải phóng (nếu hút thuốc lại). BN nên bỏ hút thuốc trước khi xuất viện, sử dụng đúng liều thuốc này có thể làm tăng hoạt tính của CYP1A2 và ngăn ngừa tái phát.

**3. Lựa chọn thuốc chống trầm cảm phù hợp cho bệnh nhân:** Phương pháp thử và chọn thuốc chống trầm cảm sai có thể gây ra ảnh hưởng xấu đến BN. BS cần xác định loại thuốc và liều dùng thích hợp cho bệnh nhân. Xác định độ nhạy di truyền với đáp ứng của BN trước khi bắt đầu chỉ định dùng thuốc, giúp BN sớm phục hồi.
**4. Gen “HL A- \* B-1502”:**  Nguy cơ xảy ra hội chứng Stevens-Johnson (SJS ) tăng đáng kể ở những bệnh nhân có gen HLA-B\*1502, xuất hiện đầu tiên ở người gốc châu Á. Những bệnh nhân này được khuyến cáo xét nghiệm gen trước khi bắt đầu dùng Carbamazepin.

**CÂU HỎI NGHIÊN CỨU**

  1. Điều nào sau đây là hạn chế đối với việc dịch thử nghiệm dược động học trong thực hành lâm sàng CNS?

1. Phạm vi điều trị hẹp cho nhiều loại thuốc thần kinh
2. Sử dụng đơn trị liệu để điều trị các bệnh về thần kinh
3. Thiếu hướng dẫn lâm sàng cho việc sử dụng thử nghiệm dược động học
4. Dân tộc hạn chế của bệnh nhân rối loạn thần kinh trung ương

2. Những gen nào sau đây đã được nghiên cứu rộng rãi trong đáp ứng điều trị với trầm cảm?

1. SLC6A4
2. MAO
3. Hệ thống hormone căng thẳng
4. Oxit nitric

  3. Sở hữu kiểu gen nào sau đây, theo tài liệu hiện tại, dường như là bảo vệ chống lại sự phát triển của chứng khó vận động muộn?

1. DRD3 rx6280
2. T alen của rs1800497
3. HLA-DQB1 6672 G> C
4. C alen của rx381929

  4. Những gen nào sau đây nên được xác định kiểu gen trước khi bắt đầu carbamazepine trong quần thể tổ tiên châu Á?

1. SLC6A4
2. DRD3
3. HLA-B \* 1502
4. CYP3A4

  5. Loại thuốc nào sau đây sẽ cho thấy sự gia tăng nồng độ trong máu nếu hút thuốc bị hạn chế ở người hút thuốc?

1. Olanzapine
2. Quetiapine
3. Luraidone
4. Aripiprazole

***Trả lời khóa***

1. C
2. A
3. B
4. C
5. A

**HẾT**