**VẤN ĐỀ VỀ DƯỢC LÝ DI TRUYỀN TRONG ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN THẦN KINH VÀ TÂM THẦN**

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. 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.

Các nhãn thuốc có các thông tin về gen dược học được chứng nhận bởi FDA:

1. **ATOMOXETINE**

- Người mang kiểu gen chuyển hóa chậm CYP2D6 (khoảng 7% dân số da trắng) 🡪 đối tượng này có AUC cao gấp 10 lần và nồng độ đỉnh cao gấp 5 lần so với người mang kiểu gen chuyển hóa nhanh CYP2D6 🡪 cần điều chỉnh liều.

- Ở trẻ em và thanh thiếu niên có trọng lượng cơ thế ≤ 70 kg nên dùng liều khởi đầu 0,5 mg/kg/ngày và chỉ tăng đến liều mục tiêu thông thường là 1,2 mg/kg/ngày nếu các triệu chứng không được cải thiện sau 4 tuần và liều ban đầu được dung nạp tốt.

- Ở trẻ em và thanh thiếu niên có trọng lượng cơ thế > 70 kg liều ban đầu nên dùng 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.

1. **AMITRIPTYLINE**

- Người mang kiểu gen chuyền hóa cực nhanh CYP2D6 🡪 Nồng độ thuốc trong huyết tương thấp 🡪 thất bại trong điều trị 🡪 cần tăng liều điều trị hoặc  xem xét thuốc thay thế không được chuyển hóa bởi CYP2D6

- Người mang kiểu gen chuyển hóa trung bình CYP2D6 🡪 Nồng độ thuốc trong huyết tương tăng 🡪 tăng nguy cơ gặp phải tác dụng không mong muốn như mờ mắt, khô miệng, táo bón và an thần quá mức🡪 giảm ¼ liều điều trị

- Người mang kiểu gen chuyển hóa chậm CYP2D6 (khoảng 7 đến 10% người da trắng) 🡪 Nồng độ thuốc trong huyết tương tăng cao (gấp 8 lần) 🡪 Tránh sử dụng thuốc chống do nguy cơ gặp phải độc tính của thuốc cao hoặc xem xét thuốc thay thế không được chuyển hóa bởi CYP2D6

1. **ARIPIPRAZOLE**

- Người mang kiểu gen chuyển hóa chậm CYP2D6 (gặp ở khoảng 8% người da trắng, 3-8% người Mỹ da đen hoặc Châu Phi) 🡪 Nồng độ thuốc trong máu tăng, thời gian bán thải tăng lên khoảng 146 giờ 🡪 tăng nguy cơ gặp phải độc tính của thuốc 🡪 cần giảm liều điều trị. Ngoài ra, ở bệnh nhân nhi (10 đến 17 tuổi) dùng liều 20 mg đến 30 mg.

1. **CARBAMAZEPINE**

- Người mang gen *HLA ‐ B \* 1502* - mã hóa kháng nguyên bạch cầu của người 🡪 tăng nguy cơ mắc hội chứng Stevens Johnson và hoại tử biểu bì độc hại (TEN) 🡪 cần sàng lọc *HLA-B \* 1502*  ở những bệnh nhân đến từ Đông Nam Á trước khi bắt đầu điều trị bằng carbamazepine.

1. **CITALOPRAM**

**-** Người mang kiểu gen chuyển hóa chậm CYP2C19 🡪 Cmax và AUC tăng lần lượt là 68% và 107% 🡪 tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT 🡪 liều tối đa được khuyến cáo là 20 mg/ngày

1. **CLOMIPRAMINE, NORTRIPTYLINE, IMIPRAMINE, PERPHENAZINE**

**-** Người mang kiểu gen chuyển hóa chậm CYP2D6 (khoảng 7 -10% người da trắng) 🡪 nồng độ thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCAs) trong huyết tương cao hơn dự kiến khi dùng liều thông thường gấp 8 lần 🡪 giảm liều điều trị

1. **CLOZAPINE**

**-** Người mang kiểu gen chuyển hóa chậm CYP2D6 (3-10% dân số) 🡪 Nồng độ clozapine trong huyết tương tăng khi dùng liều thông thường 🡪 cần phải giảm liều

1. **HALOPERIDOL**

- Người mang DRD2 kiểu gen A2/A2, serine-9-glycine trong thụ thể DRD3 và RGS 2 🡪 Làm tăng nguy cơ rối loạn vận động chậm

- Người mang kiểu gen chuyển hóa chậm CYP2D6 🡪 tăng nồng độ thuốc trong huyết tương 🡪tăng nguy cơ gây hội chứng ngoại tháp 🡪 cần giảm ½ liều dùng hoặc thay thế 1 thuốc khác.

- Người mang kiểu gen chuyển hóa cực nhanh CYP2D6 🡪 giảm nồng độ thuốc trong huyết tương 🡪 thất bại trong điều trị 🡪 cần tăng liều điều trị hoặc  thay thế 1 thuốc khác.

- Người mang kiểu gen chuyển hóa chậm và kiểu gen chuyển hóa cực nhanh CYP2D6 🡪 đáp ứng kém nhất với thuốc 🡪 không có hiệu quả điều trị ở những đối tượng này

- Người mang kiểu gen chuyển hóa trung bình và kiểu gen chuyển hóa nhanh CYP2D6 🡪 đáp ứng tốt với thuốc 🡪 cải thiện rõ rệt về nhận thức của bệnh nhân sau 1 năm điều trị

1. **ILOPERIDONE**

**-** Người mang kiểu gen chuyển hóa rộng CYP2D6 🡪 thời gian bán thải của P88 và P95 lần lượt 18, 26 và 23 giờ

**-** Người mang kiểu gen chuyển hóa chậm CYP2D6 (khoảng 7 - 10% người da trắng và 3 - 8% người Mỹ da đen/người Mỹ gốc Phi 🡪 thời gian bán thải của P88 và P95 lần lượt 33,37 và 31 giờ. Nồng độ trạng thái ổn định đạt được trong vòng 3 -4 ngày dùng thuốc 🡪 tăng nguy cơ tích lũy thuốc 🡪 nên giảm ½ liều dùng

1. **PHENYTOIN**

- Người mang gen *HLA ‐ B \* 1502* 🡪 tăng nguy cơ mắc hội chứng Stevens Johnson và hoại tử biểu bì độc hại (TEN) 🡪 Cần cân nhắc để tránh sử dụng phenytoin thay thế cho carbamazepine ở bệnh nhân mang gen  HLA B \* 1502.

- Người mang kiểu gen chuyển hóa chậm và kiểu gen chuyên hóa trung bình CYP2C9 🡪 nồng độ thuốc trong huyết tương tăng 🡪 tăng nguy cơ gặp phải độc tính của thuốc 🡪 cần giảm liều điều trị.

1. **PIMOZIDE**

- Người mang kiểu gen chuyển hóa chậm CYP2D6 (khoảng 5 đến 10% dân số) có nồng độ pimozide trong huyết tương cao hơn so với người mang kiểu gen chuyển hóa nhanh CYP 2D6 và thời gian để đạt được nồng độ pimozide ở trạng thái ổn định dự kiến sẽ dài hơn (khoảng 2 tuần) do thời gian bán hủy kéo dài 🡪 điều chỉnh liều hoặc thay thế điều trị

- Trẻ em: Người mang kiểu gen chuyển hóa chậm CYP2D6, liều không được vượt quá 0,05 mg/kg/ngày và không nên tăng liều sớm hơn 14 ngày.

- Người lớn: Người mang kiểu gen chuyển hóa chậm CYP2D6 liều không được vượt quá 4 mg / ngày và liều không nên tăng sớm hơn 14 ngày

1. **RISPERIDONE**

**-** Người mang kiểu gen chuyển hóa nhanh CYP2D6 có nồng độ đỉnh của 9-hydroxyrisperidone (chất chuyển hóa chính của risperidone) đạt được khoảng 3 giờ sau khi uống, thời gian bán thải của 9- hydroxyrisperidone là khoảng 21 giờ và nồng độ risperidone ở trạng thái ổn định đạt được trong 1 ngày, thời gian bán hủy của risperidone là 3 giờ

- Người mang kiểu gen chuyển hóa chậm CYP2D6 có nồng độ đỉnh của 9-hydroxyrisperidone đạt được khoảng 17 giờ sau khi uống, thời gian bán thải khoảng 30 giờ và nồng độ risperidone ở trạng thái ổn định đạt được trong 5 ngày, thời gian bán hủy của risperidone là 20 giờ 🡪 cần điều chỉnh liều

1. **TETRABENAZINE**

- Liều khuyến cáo về 50 mg/ ngày, nếu dùng liều > 50 mg/ngày nên được kiểm tra và xác định kiểu gen để xác định người mang kiểu gen chuyển hóa chậm CYP2D6 hay người mang kiểu gen chuyển hóa nhanh CYP2D6

- Người mang kiểu gen chuyển hóa nhanh CYP2D6, liều tối đa hàng ngày được khuyến cáo là 100 mg và liều đơn độc tối đa được khuyến cáo là 37,5 mg. Nếu các phản ứng bất lợi như akathisia, parkinson, trầm cảm, mất ngủ, lo lắng hoặc an thần xảy ra, nên ngừng tăng liều và nên dùng liều

giảm hoặc điều trị bằng thuốc khác.

- Người mang kiểu gen chuyển hóa chậm CYP2D6 có nồng độ chất chuyển hóa chính của thuốc cao hơn (gấp 3 lần đối với α-HTBZ và 9 lần đối với-HTBZ) so với người mang kiểu gen chuyển hóa nhanh CYP2D6🡪 liều khuyến cáo hàng ngày không nên vượt quá tối đa 50 mg và liều đơn độc tối đa được khuyến nghị là 25 mg.

1. **VALPROIC ACID**

- 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 do thai nghén hoặc bệnh lý sau sinh amoniac hoặc glutamine 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 các dấu hiệu hoặc triệu chứng khác của UCD.

**\* LƯU Ý**

* **Người mang kiểu gen chuyển hóa chậm:** khiến hàm lượng thuốc trong huyết tương tăng cao. Khuyến cáo sử dụng biện pháp thay thế loại thuốc được chuyển hóa bởi một enzyme thay thế hoặc điều chỉnh phác đồ dùng thuốc nhằm giảm nguy cơ dẫn đến tác dụng phụ cho bệnh nhân
* **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.
* **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.
* **Gen “HL A- \* B-1502”:** Tăng nguy cơ gặp phải hội chứng Stevens-Johnson (SJS) 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.

Tài liệu tham khảo Applying Pharmacogenomics in Therapeutic 2016

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

<https://www.pharmgkb.org/>

<http://www.fda.gov/>