

(2012), Jiang và CS (2020) [2], [3], [4], [7], [8]. Sự khác biệt này do các nghiên cứu lấy bệnh nhân giai đoạn bệnh muộn hơn chúng tôi. Ngoài ra sự khác biệt về sống thêm toàn bộ giữa các nghiên cứu ngoài do giai đoạn bệnh khác nhau cũng như phân bố bệnh nhân trong từng giai đoạn còn liên quan đến các phác đồ điều trị sau tái phát.

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ nam/nữ là 2/1, tuổi mắc bệnh trung bình 58.6 ± 7.3 , vị trí u hay gặp nhất là hang môn vị chiếm 71.9%, giai đoạn bệnh hay gặp nhất là IIIA chiếm 42.2%, khối u \geq T3 có di căn hạch chiếm tỉ lệ 77.3%, ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất với 67.2%. Tỉ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ tại thời điểm 36 tháng lần lượt là 81.4% và 88.6%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. và cộng sự.** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, **n/a(n/a)**.
2. **Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K. và cộng sự. (2012).** Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): A phase 3 open-label, randomised controlled trial. International Journal of STD and AIDS, **379(9813)**, 315–321.
3. **Nguyễn Thị Hào (2016),** Đánh giá kết quả phác đồ XELOX bổ trợ ung thư biểu mô tuyến dạ dày đã phẫu thuật tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, Luận văn thạc sĩ, Đại học Y Hà Nội.
4. **Cho J.H., Lim J.Y., và Cho J.Y. (2017).** Comparison of capecitabine and oxaliplatin with S-1 as adjuvant chemotherapy in stage III gastric cancer after D2 gastrectomy. PLOS ONE, **12(10)**, e0186362.
5. **Nguyễn Thị Vượng (2013),** Đánh giá hiệu quả phác đồ XELOX trong điều trị bổ trợ ung thư dạ dày, Luận văn thạc sĩ, Đại học Y Hà Nội.
6. **Khanjani N., Mirzaei S., Nasrolahi H. và cộng sự. (2019).** Insufficient lymph node assessment in gastric adenocarcinoma. Journal of the Egyptian National Cancer Institute, **31(1)**, 2.
7. **Shin K., Park S.J., Lee J. và cộng sự. (2019).** Efficacy of capecitabine and oxaliplatin versus S-1 as adjuvant chemotherapy in gastric cancer after D2 lymph node dissection according to lymph node ratio and N stage. BMC Cancer, **19(1)**, 1232.
8. **Jiang Z, Sun Y, Zhang W, et al** Comparison of S-1 plus oxaliplatin (SOX) and capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) as adjuvant chemotherapies for stage II and III gastric cancer after D2 resection: A single-center retrospective study - Jiang - 2020 - Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology - Wiley Online Library. <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajco.13321>>, accessed: 06/07/2022.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH ĐƠN GEN ABCB1 VỚI LIỀU ĐIỀU TRỊ METHADONE THAY THẾ Ở BỆNH NHÂN NGHIỆN CHẤT DẠNG THUỐC PHIỆN

Trần Văn Chiêu¹, Trần Khánh Chi¹, Nguyễn Quỳnh Giao¹,
Lê Hoàng Nam², Đặng Thị Ngọc Dung¹

TÓM TẮT

Methadone là thuốc giảm đau thuộc nhóm opioid được sử dụng để điều trị bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện. Tuy nhiên, xác định liều methadone còn khó khăn do có sự khác biệt lớn về đáp ứng điều trị giữa các cá thể. Methadone được vận chuyển vào trong tế bào bởi protein P-glycoprotein (P-pg), được mã hóa bởi gen ABCB1 (MRD1). Gen này được đánh giá có tính đa hình cao với nhiều biến thể di truyền. Các biến thể di truyền này đã được chứng minh có ảnh hưởng tới biểu hiện của P-glycoprotein, do đó ảnh

hưởng tới chuyển hóa methadone. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định đa hình nucleotid đơn 1236C>T (dbSNP rs1128503), 2677G>T/A (dbSNP rs2032582), và 3435C>T (dbSNP rs1045642) của gen ABCB1 ở bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện điều trị methadone thay thế và đánh giá mối liên quan với liều điều trị duy trì. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 400 bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện đang điều trị methadone được xác định các đa hình nucleotid đơn bằng phương pháp giải trình tự gen Sanger. **Kết quả:** Các cá thể mang biến thể T của đa hình nucleotid đơn 3435C>T (dbSNP rs1045642) yêu cầu điều trị nhóm liều cao (≥ 90 mg/ngày) cao hơn các cá thể không mang biến thể này 1.556 lần ($p=0.032$). **Kết luận:** Có sự liên quan giữa biến thể di truyền gen ABCB1 và liều điều trị methadone thay thế. Việc xác định kiểu gen của gen ABCB1 ở bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện điều trị methadone thay thế có thể giúp cá thể hóa điều trị.

Từ khóa: Nghiện chất dạng thuốc phiện, methadone, cá thể hóa điều trị, gen ABCB1

¹Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm kiểm soát bệnh tật tỉnh Ninh Bình

Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Chiêu

Email: tranchieu.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 26.7.2022

Ngày duyệt bài: 1.8.2022

SUMMARY**RELATIONSHIP BETWEEN ABCB1 POLYMORPHISMS AND METHADONE DOSAGE REQUIREMENTS IN OPIOID-DEPENDENT PATIENTS**

Methadone is an opioid pain reliever used to treat patients with opioid addiction. However, It is difficult to determine the dose of methadone because of the large variability in response to treatment among individuals. Methadone is transported into cells through the P-glycoprotein (P-gp) protein, which is encoded by the ABCB1 (MRD1) gene. In many studies show that this gene was a highly polymorphic with many genetic variations. These genetic variants were important role in the expression of P-glycoprotein so as affected to methadone metabolism. **Objective:** This study was performed to identify single nucleotide polymorphisms 1236C>T (dbSNP rs1128503), 2677G>T/A (dbSNP rs2032582), and 3435C>T (dbSNP rs1045642) of the ABCB1 gene in patients with substance abuse opiates for methadone replacement therapy and to assess the relationship with baseline dose. **Material and methods:** 400 opiate-addicted patients receiving methadone treatment were identified for single nucleotide polymorphisms by Sanger gene sequencing. **Results:** The individuals carrying the T variant of the single nucleotide polymorphism 3435C>T (dbSNP rs1045642) has methadone dose higher 1,556 times more than individuals without this variant (dbSNP rs1045642) in group which received methadone dose ≥ 90 mg/day (OR: 1,556, $p=0.032$). **Conclusion:** There is an association between the ABCB1 gene variant and the dose of methadone replacement therapy. Genotyping of the ABCB1 gene in opiate-addicted patients receiving methadone replacement therapy may help individualize treatment.

Keywords: Addiction to opiates, methadone, individualization of treatment, ABCB1 gene

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nghiện chất dạng thuốc phiện (CDTP) là một vấn đề nghiêm trọng mang tính toàn cầu, gây ảnh hưởng lớn tới sức khỏe, kinh tế và xã hội. Nhiều phương pháp điều trị bệnh nhân nghiện CDTP đang được áp dụng, trong đó sử dụng methadone điều trị thay thế được chứng minh mang lại nhiều hiệu quả và đã được triển khai rộng rãi trên toàn thế giới cũng như tại Việt Nam. Methadone là một CDTP tổng hợp, tác động chủ yếu trên các thụ thể μ ở não, được sử dụng để điều trị nhằm làm giảm các triệu chứng cai nghiện và thèm thuốc. Tuy nhiên, một trong những khó khăn khi điều trị methadone thay thế ở bệnh nhân nghiện CDTP là xác định liều methadone cho từng cá thể. Liều quá thấp có thể xuất hiện hội chứng cai, trong khi liều quá cao gây ra các triệu chứng quá liều. Do đó, thường mất từ 1 đến 3 tháng để dò liều và chỉnh

liều, gây ảnh hưởng tới chất lượng điều trị. Một số nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra sự liên quan giữa hệ gen với liều điều trị methadone thay thế ở bệnh nhân nghiện CDTP. Trong đó tập trung chủ yếu vào các gen liên quan đến quá trình chuyển hóa thuốc và quá trình thuốc tác động vào các thụ thể opioid ở não.

Gen ABCB1 (ATP binding cassette subfamily B member 1) mã hoá cho protein vận chuyển thuốc thuộc nhóm P-glycoprotein.¹ Đây là protein vận chuyển methadone vào trong tế bào, hoạt tính của protein này sẽ ảnh hưởng tới sự vận chuyển methadone ở một số mô, đặc biệt là ruột non, thận và não.² Nhiều nghiên cứu chứng minh các đa hình nucleotid đơn (SNP) của gen ABCB1 có thể làm thay đổi thành phần của protein được mã hóa và do đó có thể ảnh hưởng tới chức năng của protein này, gây ảnh hưởng tới hiệu quả cũng như liều điều trị methadone.³ Hiện nay tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào được công bố về các đa hình nucleotid đơn của gen ABCB1 trên bệnh nhân điều trị thay thế nghiện các CDTP bằng methadone.

Do đó, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu "Xác định đa hình nucleotid đơn 1236C>T (dbSNP rs1128503), 2677G>T/A (dbSNP rs2032582) và 3435C>T (dbSNP rs1045642) của gen ABCB1 ở bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện điều trị methadone thay thế và đánh giá mối liên quan với liều điều trị duy trì".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**2.1 Đối tượng nghiên cứu:**

Đối tượng nghiên cứu: 400 bệnh nhân được chẩn đoán nghiện các chất dạng thuốc phiện điều trị methadone thay thế được chia thành 2 nhóm: Nhóm điều trị liều thấp (≤ 60 mg/ngày) 200 bệnh nhân và nhóm điều trị liều cao (≥ 90 mg/ngày) 200 bệnh nhân

***Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu**

+ Tuổi ≥ 18 tuổi
+ Đã đạt được liều điều trị methadone duy trì và không tái sử dụng CDTP ít nhất 1 tháng cho tới thời điểm nghiên cứu.

+ Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

***Tiêu chuẩn loại khỏi nghiên cứu**

+ Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú
+ Bệnh nhân có giảm chức năng gan, thận:
• Creatinin huyết thanh ≥ 1.5 lần giới hạn trên của bình thường hoặc độ thanh thải Creatinin ≤ 60 mL/phút đối với người bệnh có creatinine < 1.5 lần giới hạn trên của bình thường.
• AST (SGOT) hoặc ALT (SGPT) ≥ 2.5 lần giới hạn trên của bình thường.

• Bilirubin huyết thanh toàn phần ≥ 1.5 lần giới hạn trên của bình thường.

Thiết bị và hóa chất sử dụng: Tách chiết DNA bằng Exgene™ Blood SV Kit của GeneAll, Khuếch đại gen bằng Taq 2X Master Mix của New England Biolabs.

Thời gian nghiên cứu: 11/2020 đến tháng 5/2022

Địa điểm nghiên cứu: 6 cơ sở điều trị methadone tỉnh Ninh Bình; Trung tâm kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm y học - Đại học Y Hà Nội

2.2 Phương pháp nghiên cứu:

Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang
Quy trình nghiên cứu:

- Tiến hành thu thập thông tin nghiên cứu và mẫu máu toàn phần của bệnh nhân

- Xác định đa hình nucleotid đơn rs1128503, rs2032582, rs1045642 của gen ABCB1:

+ Tách DNA từ máu toàn phần

+ Tiến hành phản ứng PCR khuếch đại đoạn các đoạn gen có chứa các đa hình nucleotid đơn rs1128503, rs2032582, rs1045642.

✓ Với SNP rs1128503 chúng tôi sử dụng cặp mồi: F: 5'-AAGAGTGGGCACAAACCAGATA-3', R: 3'-GCTCGCATGGGTCATCTCA-5' khuếch đại đoạn gen có kích thước 421 bp; với thể tích phản ứng PCR 25 μ L gồm 12.5 μ L Taq 2X master mix, 10.5 μ L nước, 0.5 μ L mỗi mồi và 1 μ L DNA mẫu; phản ứng được thực hiện với chu kỳ nhiệt: Gia nhiệt 94^oC trong 5 phút; [biến tính 94^oC trong 30s, gắn mồi 55^oC trong 30s, kéo dài 72^oC trong 30s] x 35 chu kỳ; bảo quản 4^oC.

✓ Với SNP rs2032582 chúng tôi sử dụng cặp mồi: F: 5'-GCAAATCTTGGGACAGGAAT-3', R: 3'-GAGCATAGTAAGCAGTAGGGA-5' khuếch đại đoạn gen có kích thước 255 bp; với thể tích phản ứng PCR 25 μ L gồm 12.5 μ L Taq 2X master mix, 10.5 μ L nước, 0.5 μ L mỗi mồi và 1 μ L DNA mẫu; phản ứng được thực hiện với chu kỳ nhiệt: Gia nhiệt 94^oC trong 5 phút; [biến tính 94^oC trong 30s, gắn mồi 55.5^oC trong 30s, kéo dài 72^oC trong 30s]x35 chu kỳ; bảo quản 4^oC.

✓ Với SNP rs1045642 chúng tôi sử dụng cặp mồi: F: 5'-CAAAGTGTGCTGGTCTGAAGT -3', R: 3'-GTAAGGGTGTGATTTGGTTGCT-5' khuếch đại đoạn gen có kích thước 376 bp; với thể tích phản

ứng PCR 25 μ L gồm 12.5 μ L Taq 2X master mix, 10.5 μ L nước, 0.5 μ L mỗi mồi và 1 μ L DNA mẫu; phản ứng được thực hiện với chu kỳ nhiệt: Gia nhiệt 94^oC trong 5 phút; [biến tính 94^oC trong 30s, gắn mồi 56^oC trong 30s, kéo dài 72^oC trong 30s]x35 chu kỳ; bảo quản 4^oC.

+ Điện di trên gel agarose 1,5% xác định sự có mặt của sản phẩm PCR.

+ Tinh sạch sản phẩm PCR và giải trình tự gen bằng phương pháp Sanger

2.3 Đạo đức nghiên cứu: Đề cương nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức trường Đại học Y Hà Nội.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm của nhóm đối tượng nghiên cứu

1.1 Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	n	%
Giới tính: Nam	399	99.8
Nữ	1	0.2
Tuổi (năm): < 30	17	4.3
30 - 39	135	33.8
40 - 49	189	47.3
≥ 50	59	14.8
Tuổi trung bình 42.18 \pm 7.54 (năm); Khoảng giá trị tuổi: 21 - 67 (năm)		

Nhận xét: Trong tổng số 400 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu, hầu hết bệnh nhân là nam giới (99.8%), chỉ có 1 bệnh nhân là nữ giới (0.2%). Đa số bệnh nhân của nghiên cứu trong độ tuổi từ 40-49 với tỉ lệ 47.3%

1.2 Liều điều trị methadone

Bảng 2: Liều điều trị methadone

Liều methadone	n	Liều trung bình (mg/ngày)	Khoảng giá trị (mg/ngày)
<60mg/ngày	200	42.71 \pm 13.96	5 - 60
>90mg/ngày	200	127.17 \pm 50.42	90 - 344

Nhận xét: Liều điều trị methadone duy trì trung bình của nhóm liều ≤ 60 mg/ngày là 42.71mg/ngày, còn của nhóm liều ≥ 90 mg/ngày là 127.17mg/ngày. Liều điều trị methadone duy trì nhỏ nhất trong nhóm nghiên cứu là 5mg/ngày, trong khi liều điều trị methadone duy trì lớn nhất lên tới 344mg/ngày.

2. Mối liên quan giữa kiểu gen, kiểu alen và nhóm liều điều trị

Bảng 3: Mối liên quan giữa kiểu gen, kiểu alen và nhóm liều điều trị

ABCB1		Nhóm liều thấp (n = 200)		Nhóm liều cao (n = 200)		95%CI	p
		n	%	n	%		
rs1128503	CC	31	15.5	25	12.5		0.59
	CT	87	43.5	85	42.5		

	TT	82	41	90	45		
	C	149	37.2	135	33.8	0.87 – 1.56	0.3
	T	251	62.7	265	51.4		
rs2032582	GG	50	25	41	20.5		0.56
	GT	79	39.5	94	47.5		
	TT	32	16	32	16		
	AT	14	7	16	8		
	AG	24	12	16	8		
	AA	1	0.5	1	0.5		
	G	207	51.7	192	48		
	T	153	38.2	174	43.5		0.3
	A	40	10	34	8.5		
rs1045642	GG	89	44.5	68	34		0.094
	GT	83	41.5	101	54.9		
	TT	28	14	31	15.5		
	G	261	65.2	237	59.2		
	T	139	34.8	163	40.8		
						0.97 – 1.72	0.08

Nhận xét: Tỷ lệ nhóm liều thấp và nhóm liều cao của các kiểu gen và các kiểu alen trong các đa hình nucleotid đơn gen ABCB1 khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê với $p > 0.05$.

3. Môi liên quan giữa kiểu gen và nhóm liều điều trị theo mô hình đồng hợp và dị hợp

Bảng 4: Môi liên quan giữa kiểu gen và nhóm liều điều trị theo mô hình đồng hợp và dị hợp

Kiểu gen		Nhóm liều thấp		Nhóm liều cao		95%CI	p
		n	%	n	%		
Mô hình đồng hợp							
rs1128503	CC	31	27.4	25	21.7	0.74 – 2.5	0.32
	TT	82	72.6	90	78.3		
rs2032582	GG	50	61	41	56.2	0.64 – 2.315	0.54
	TT	32	39	32	43.8		
rs1045642	GG	89	76.1	68	68.7	0.795 – 2.642	0.225
	TT	28	23.9	31	31.3		
Mô hình dị hợp							
rs1128503	CC	31	26.3	25	22.7	0.66 – 2.22	0.53
	CT	87	73.7	8	77.3		
	CT	87	51.5	85	48.6		
	TT	82	48.5	90	51.4		
rs2032582	GG	50	38.8	41	30.4	0.87 – 2.42	0.15
	GT	79	61.2	94	69.6		
	GT	79	71.2	94	74.6		
	TT	32	28.8	32	25.4		
rs1045642	GG	89	51.7	68	40.2	0.84 (0.473 – 1.492)	0.55
	GT	83	48.3	101	59.8		
	GT	83	74.8	101	76.5		
	TT	28	25.2	31	23.5		
						1.037 – 2.446 (1.593)	0.033*
						0.505 – 1.638	0.753

* $p < 0.05$

Nhận xét: Tỷ lệ nhóm liều thấp và nhóm liều cao của các cặp kiểu gen theo mô hình đồng hợp trong các đa hình nucleotid đơn gen ABCB1 khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê với $p > 0.05$

Tỷ lệ nhóm liều thấp và nhóm liều cao của các cặp kiểu gen theo mô hình dị hợp trong đa hình nucleotid đơn rs1128503 và rs2032582 gen ABCB1 khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê với $p > 0.05$

Tỷ lệ nhóm liều thấp và nhóm liều cao của cặp kiểu gen GG và GT trong đa hình nucleotid đơn rs1045642 gen ABCB1 khác biệt nhau có ý nghĩa thống kê, nhóm liều cao của kiểu gen GT cao hơn kiểu gen GG là 1.593 lần với $p = 0.033$, OR = 1.593 khoảng tin cậy 95% của OR nhận giá trị từ 1.037 – 2.446 không chứa 1.

4. Môi liên quan giữa kiểu gen và nhóm liều điều trị theo mô hình trội và lặn

Bảng 5: Mối liên quan giữa kiểu gen và nhóm liều điều trị theo mô hình trội và lặn

Kiểu gen	Nhóm liều thấp (n = 200)		Nhóm liều cao (n = 200)		95%CI	p	
	n	%	n	%			
Mô hình trội							
rs1128503	CC	31	15.5	25	12.5	0.73 – 2.27	0.39
	CT+ TT	169	84.5	175	87.5		
rs2032582	GG	50	25	41	20.5	0.81 – 2.07	0.28
	GT+ TT+AG+AT+AA	150	75	159	79.5		
rs1045642	GG	89	44.5	68	34	1.039 – 2.332 (1.556)	0.032*
	GT+ TT	111	55.5	132	66		
Mô hình lặn							
rs1128503	CC+ CT	118	59	110	55	0.79 – 1.75	0.42
	TT	110	41	90	45		
rs2032582	GG+GT+AG	153	76.5	151	75.5	1.056 (0.67 – 1.67)	0.815
	TT+AA+AT	47	23.5	49	24.5		
rs1045642	GG+ GT	172	86	169	84.5	0.648 – 1.96	0.672
	TT	28	14	31	15.5		

*p<0.05

Nhận xét: Tỷ lệ nhóm liều thấp và nhóm liều cao của các cặp kiểu gen theo mô hình trội trong đa hình nucleotid đơn rs1128503 và rs2032582 gen ABCB1 khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê với p>0.05

Tỷ lệ nhóm liều thấp và nhóm liều cao của cặp kiểu gen GG và GT + TT trong đa hình nucleotid đơn rs1045642 gen ABCB1 khác biệt nhau có ý nghĩa thống kê, nhóm liều cao của kiểu gen GT +

TT cao hơn kiểu gen GG là 1.556 lần với p=0.032, OR = 1.556 khoảng tin cậy 95% của OR nhận giá trị từ 1.039 – 2.332 không chứa 1.

Tỷ lệ nhóm liều thấp và nhóm liều cao của các cặp kiểu gen theo mô hình lặn trong đa hình nucleotid đơn gen ABCB1 khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê với p>0.05

5. Mối liên quan giữa các kiểu gen 3 locus (rs1128503 - rs2032582 - rs1045642) và nhóm liều điều trị.

Bảng 6: Mối liên quan giữa các kiểu gen 3 locus (rs1128503 - rs2032582 - rs1045642) và nhóm liều điều trị

Kiểu gen 3 locus (rs1128503 - rs2032582 - rs1045642)	Nhóm liều thấp		Nhóm liều cao		95%CI	p
	n	%	n	%		
CC-GG-CC	15	36.6	11	32.4	1.206 (0.46 – 3.15)	0.7
TT-TT-TT	26	63.4	23	34.7		
CC-GG-CC	15	31.2	11	26.2	1.28 (0.51 – 3.21)	0.6
CT-GT-CT	33	68.8	31	73.8		
CT-GT-CT	33	55.9	31	57.4	0.94 (0.45 – 1.98)	0.87
TT-TT-TT	26	44.1	23	42.6		

Nhận xét: Tỷ lệ nhóm liều thấp và nhóm liều cao của các cặp kiểu gen 3 locus (rs1128503 - rs2032582 - rs1045642) trong các đa hình nucleotid đơn gen ABCB1 khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê với p>0.05

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết các bệnh nhân là nam giới (99.8%), kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác cho thấy đa số bệnh nhân nghiện CDTP điều trị methadone thay thế là nam giới (Teoh, 2016; Baharudin, 2013).⁴ Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 42.18 tuổi, trong đó nhóm tuổi từ 40 – 49 chiếm tỉ lệ lớn nhất với 47.3%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu

của Luo năm 2017 trên quần thể người Hán tại Trung Quốc, trong đó tuổi trung bình của bệnh nhân nghiện CDTP điều trị methadone thay thế là 42.66 tuổi.⁵ Đa số bệnh nhân nghiện CDTP là nam giới, trong độ tuổi lao động, đối mặt với nhiều áp lực nên tìm tới ma túy như một phương tiện để giải tỏa.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều điều trị methadone duy trì có sự dao động rất lớn giữa các bệnh nhân, thay đổi từ 5 mg/ngày đến 344 mg/ngày. Sự biến thiên lớn về liều điều trị giữa các bệnh nhân cho thấy sự thay đổi trong dược động học của methadone, trong đó có sự tác động bởi các yếu tố di truyền. Trong nghiên cứu của O.Levran trên người da trắng, biến thể c.1236TT (rs1128503) yêu cầu liều methadone

cao gấp 6.66 lần so với những người không có kiểu gen này.⁶ Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt giữa các kiểu gen của đa hình nucleotid đơn 1236C>T (dbSNP rs1128503) với liều điều trị methadone duy trì. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Hung năm 2011 trên nhóm bệnh nhân người Hán tại Trung Quốc.⁷ Điều này cho thấy có thể do sự khác biệt về chủng tộc dẫn tới thay đổi các tác động về di truyền. Đa hình nucleotid đơn thứ hai của gen ABCB1 là 2677G>T/A (dbSNP rs2032582) làm biến đổi acid amin 893 từ Ser thành Ala hoặc Thr tại exon 21 cũng được cho rằng làm thay đổi dược động học của methadone. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, không tìm thấy mối liên quan nào giữa các kiểu gen của đa hình nucleotid đơn rs2032582 và liều điều trị methadone duy trì. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu tại Trung Quốc của Luo năm 2017 và Hung năm 2011.^{7,5}

Đa hình nucleotid đơn 3435C>T (dbSNP rs1045642) tại exon 26 của gen ABCB1 tuy không làm biến đổi acid amin nhưng nhiều nghiên cứu cho thấy biến thể T của SNP này có liên quan đến chức năng bị suy yếu và/hoặc giảm biểu hiện của p-glycoprotein in vitro và in vivo.³ Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy rằng các cá thể mang biến thể T của đa hình nucleotid đơn này yêu cầu điều trị nhóm liều cao (≥ 90 mg/ngày) cao hơn các cá thể không mang biến thể này 1.556 lần với $p=0.032$ (OR=1.556, khoảng tin cậy 95% của OR nhận giá trị từ 1.039 – 2.332 không chứa 1). Các cá thể mang kiểu gen c.3435CT yêu cầu điều trị nhóm liều cao (≥ 90 mg/ngày) cao hơn kiểu gen c.3435CC là 1.593 lần với $p=0.033$ (OR = 1.593, khoảng tin cậy 95% của OR nhận giá trị từ 1.037 – 2.446 không chứa 1). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Hung năm 2011 tại Trung Quốc.⁷ Ngoài ra, nghiên cứu của O. Levran cho thấy các cá nhân mang kiểu gen 3 locus TT-TT-TT (rs1045642, rs2032582 và rs1128503) yêu cầu liều methadone 'cao hơn' xấp xỉ gấp 5 lần, trong khi các cá thể dị hợp tử cho ba SNP này có xu hướng ổn định ở liều methadone "thấp hơn" khoảng 3 lần ($p = 0,026$).⁶ Nghiên cứu này đánh giá tác động đồng thời của cả 3 biến thể của gen ABCB1 tới liều điều trị methadone duy trì. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, không tìm thấy mối liên quan nào giữa kiểu gen 3 locus này và liều điều trị methadone duy trì. Để đánh giá toàn diện hơn tác động di truyền tới liều điều trị

methadone duy trì ở bệnh nhân nghiện CDTP, yêu cầu cần thực hiện thêm các nghiên cứu trên nhiều gen khác nhau, tiếp cận nhiều hơn các yếu tố ảnh hưởng và khảo sát nồng độ methadone huyết tương.

V. KẾT LUẬN

Các cá thể mang biến thể T của đa hình nucleotid đơn 3435C>T (dbSNP rs1045642) yêu cầu điều trị nhóm liều cao (≥ 90 mg/ngày) cao hơn các cá thể không mang biến thể này 1.556 lần ($p=0.032$). Có sự liên quan giữa biến thể di truyền gen ABCB1 và liều điều trị methadone thay thế. Việc xác định kiểu gen của gen ABCB1 ở bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện điều trị methadone thay thế có thể giúp cá thể hóa điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Hodges LM, Markova SM, Chinn LW, et al.** Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(3):152-161. doi:10.1097/FPC.0b013e3283385a1c
- Csajka C, Crettol S, Guidi M, Eap CB.** Population Genetic-Based Pharmacokinetic Modeling of Methadone and its Relationship with the QTc Interval in Opioid-Dependent Patients. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(12):1521-1533. doi:10.1007/s40262-016-0415-2
- Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al.** Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(7):3473-3478.
- Teoh Bing Fei J, Yee A, Habil MHB, Danaee M.** Effectiveness of Methadone Maintenance Therapy and Improvement in Quality of Life Following a Decade of Implementation. *J Subst Abuse Treat*. 2016;69:50-56. doi:10.1016/j.jsat.2016.07.006
- Luo R, Li X, Qin S, et al.** Impact of SNP-SNP interaction among ABCB1, ARRB2, DRD1 and OPRD1 on methadone dosage requirement in Han Chinese patients. *Pharmacogenomics*. 2017;18(18):1659-1670. doi:10.2217/pgs-2017-0072
- Levrán O, O'Hara K, Peles E, et al.** ABCB1 (MDR1) genetic variants are associated with methadone doses required for effective treatment of heroin dependence. *Hum Mol Genet*. 2008;17(14):2219-2227. doi:10.1093/hmg/ddn122
- Hung CC, Chiou MH, Huang BH, et al.** Impact of genetic polymorphisms in ABCB1, CYP2B6, OPRM1, ANKK1 and DRD2 genes on methadone therapy in Han Chinese patients. *Pharmacogenomics*. 2011;12(11):1525-1533. doi:10.2217/pgs.11.96
- Bart G, Lenz S, Straka RJ, Brundage RC.** Ethnic and genetic factors in methadone pharmacokinetics: A population pharmacokinetic study. *Drug Alcohol Depend*. 2014;145:185-193. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.10.014