

Khảo sát mối liên quan liều, nồng độ tacrolimus, mức lọc cầu thận với đa hình kiểu gen CYP3A5 ở người bệnh ghép thận

The association of tacrolimus concentration, dosage with CYP3A5 genetic polymorphism among renal transplant recipients in Vietnam

Hoàng Xuân Sứ*, Hà Thanh Bình**,
Nguyễn Văn Khôi*, Phạm Quốc Toàn**

**Học viện Quân y,*
***Quân chủng Hải Quân,*
****Bệnh viện Quân y 103*

Tóm tắt

Mục tiêu: Tìm hiểu mối liên quan giữa liều, nồng độ tacrolimus (TAC), mức lọc cầu thận với đa hình kiểu gen CYP3A5 ở người bệnh ghép thận trong 6 tháng đầu. *Đối tượng và phương pháp:* 88 bệnh nhân ghép thận đã được sử dụng TAC trong phác đồ điều trị trong suốt quá trình, theo dõi định kỳ trong 6 tháng đầu tiên sau ghép tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 06/2017 đến tháng 10/2021. Các mẫu máu được thu thập để theo dõi nồng độ TAC và xác định đa hình di truyền của CYP3A5. Đánh giá kết quả tại các thời điểm T1 (sau ghép 1 tháng), T3 (sau ghép 3 tháng), T6 (sau ghép 6 tháng). Các chỉ tiêu đánh giá trong nghiên cứu: Kiểu gen CYP3A5, mức lọc cầu thận, liều, nồng độ đáy TAC (C₀) và tỷ lệ nồng độ đáy/liều (C₀/D). *Kết quả:* Trong tổng số 88 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ kiểu gen CYP3A5*3/*3, CYP3A5*1/*3, CYP3A5*1/*1 được phát hiện lần lượt ở 38 (43,2%), 41 (46,6%), 9 (10,2%). Có sự tương quan thuận giữa nồng độ đáy C₀ đạt được tại các thời điểm sau ghép và liều TAC trung bình tại các thời điểm tương ứng với p<0,05. Các bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5*3/*3 có C₀, tỷ lệ C₀/D cao hơn; liều TAC hàng ngày và mức lọc cầu thận thấp hơn so với các bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5*1/*3, CYP3A5*1/*1 tại cả 3 thời điểm T1, T3 và T6 có ý nghĩa thống kê với p<0,05. *Kết luận:* Đa hình kiểu gen CYP3A5 (6986A>G, rs776746) là một trong các yếu tố quan trọng trong việc xác định nhu cầu về liều lượng của TAC, và kiểu gen CYP3A5 có thể có giá trị trong việc cá thể hóa liệu pháp ức chế miễn dịch ở bệnh nhân ghép thận.

Từ khóa: CYP3A5, tacrolimus, ghép thận.

Summary

Objective: To analyse the association of concentrations and dose of tacrolimus with CYP3A5 genetic polymorphism during 6 months after kidney transplantation. *Subject and method:* Eighty-eight kidney transplant recipients treated with tacrolimus, monitored during the first 6 months post transplantation at the 103 Military Hospital from 06/2017 to 10/2021. Blood samples were collected using for routine monitoring of therapeutic drug levels and determination of CYP3A5 genetic polymorphism based on in-house molecular methods. Association of CYP3A5 genetic polymorphism with tacrolimus concentrations, doses, concentrations/doses ratio (C₀/D) and eGFR (estimated glomerular filtration rate)

Ngày nhận bài: 25/12/2022, *ngày chấp nhận đăng:* 05/1/2023

Người phản hồi: Hoàng Xuân Sứ, Email: hoangxuansu@vmmu.edu.vn - Học viện Quân y

was investigated based on CYP3A5 genotypes at T_1 (after transplantation 1 month), T_3 (after transplantation 3 months), T_6 (after transplantation 6 months). *Result:* Frequency of CYP3A5*3*3, CYP3A5*1*3, and CYP3A5*1*1 genotypes were 43.2%, 46.6% and 10.2%, respectively. Patients with the CYP3A5*1*3, and CYP3A5*1*1 genotype had a lower C_0 , C_0/D ratio and eGFR at T_1 , T_3 , T_6 , whereas daily dose of tacrolimus was higher at T_1 , T_3 and T_6 , respectively as compared with those of CYP3A5*3*3. There was significant correlation of TAC doses and trough concentrations at corresponding time points of T_1 , T_3 and T_6 tested. *Conclusion:* The relation of CYP3A5 genetic polymorphism with trough concentrations, dose of tacrolimus and eGFR, provided a valuable tool for individualized dose of tacrolimus in renal transplant population in Vietnam.

Keywords: CYP3A5, tacrolimus, renal transplant.

1. Đặt vấn đề

Hiện nay, tacrolimus (TAC) hiện là lựa chọn đầu tiên trong phác đồ chuẩn điều trị ức chế miễn dịch ở hầu hết các trung tâm ghép tạng ở Châu Âu và Hoa Kỳ cũng như ở Việt Nam. Một đặc điểm đặc trưng của tacrolimus là có khoảng điều trị hẹp và sự biến thiên lớn về nồng độ cũng như đáp ứng điều trị trong cùng một cá thể và giữa các cá thể. Do đó, việc kiểm soát nồng độ TAC dựa trên nồng độ đáy C_0 ở bệnh nhân sau ghép thận là yêu cầu bắt buộc để vừa đảm bảo hiệu quả điều trị ức chế miễn dịch và duy trì chức năng thận ghép, vừa giảm thiểu độc tính của thuốc.

Tacrolimus là cơ chất của họ enzyme cytochrome P450 3A (CYP3A) được mã hóa bởi gen CYP3A. Trong đó, CYP3A4 và CYP3A5 là các enzym thuộc họ CYP3A chịu trách nhiệm chính cho các hoạt động chuyển hóa của TAC, được tìm thấy trong gan và ruột non của tất cả mọi người [1]. Việc biểu hiện chức năng của protein CYP3A5 thông qua sự hiện diện của ít nhất một alen CYP3A5*1 hoặc không biểu hiện chức năng nếu đồng hợp tử alen đột biến CYP3A5*3 (6986A>, rs776746), có thể liên quan tới dược động học của tacrolimus [2]. Biến thể CYP3A5*3 tại điểm đa hình 6986A>G trong intron 3 là biến thể phổ biến nhất và có chức năng quan trọng được tìm thấy ở tất cả các quần thể đã nghiên cứu. Biến thể này tạo nên vị trí cắt ẩn (cryptic splice site) ở intron 3, kết quả là tạo nên cắt nối mRNA bất thường. Sản phẩm mRNA sau phân cắt của biến thể này sẽ có đoạn chèn từ intron 3 và làm lệch khung đọc mở, dẫn tới hình thành mã kết thúc sớm và protein được tạo ra không có hoạt tính. Những cá

thể có kiểu gen đồng hợp tử CYP3A5*3/*3 được coi như là không biểu hiện protein này. Những bệnh nhân biểu hiện CYP3A5 chuyển hóa thuốc nhanh hơn do đó cần liều TAC hàng ngày cao hơn và có nồng độ đáy thấp hơn những bệnh nhân không biểu hiện CYP3A5.

Việc nghiên cứu đa hình kiểu gen CYP3A5 cũng như ảnh hưởng của nó đến nồng độ thuốc trong cơ thể có thể giúp các bác sĩ lâm sàng có căn cứ để cá thể hóa liều điều trị đối với từng bệnh nhân cụ thể, từ đó làm tăng hiệu quả điều trị và hạn chế tác dụng phụ của thuốc.

Mặc dù trên thế giới đã có rất nhiều nghiên cứu về mối liên quan giữa đa hình kiểu gen CYP3A5 với nồng độ tacrolimus ở bệnh nhân ghép thận nhưng nghiên cứu trong quần thể dân cư Việt Nam còn rất hạn chế. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Khảo sát mối liên quan liều, nồng độ tacrolimus, mức lọc cầu thận với đa hình kiểu gen CYP3A5 ở người bệnh ghép thận trong 6 tháng đầu.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

88 bệnh nhân sau ghép thận theo dõi định kỳ tại Khoa Thận - Tiết niệu, Bệnh viện Quân y 103 từ: 06/2017 đến 10/2021.

Tiêu chuẩn chọn lựa BN:

Các bệnh nhân được ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103 có hồ sơ bệnh án được ghi chép đầy đủ.

Được theo dõi theo quy trình chăm sóc và điều trị chuẩn của Trung tâm hồi sức ngoại và Khoa Thận tiết niệu, sử dụng tacrolimus trong phác đồ ít nhất 6 tháng ngay sau ghép thận.

Đã được lấy máu lưu trữ để xác định kiểu gen CYP3A5.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân thận ghép đã mất chức năng phải trở lại lọc máu chu kỳ hoặc lọc màng bụng.

Không làm đầy đủ các xét nghiệm cần thiết và không được theo dõi đầy đủ các mốc thời gian.

- Bệnh lý ác tính kèm theo.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả hồi cứu có phân tích. Thu thập thông tin bệnh nhân và các chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng tại các thời điểm khảo sát từ hồ sơ bệnh án điện tử.

Bệnh nhân sau ghép thận được sử dụng phác đồ tacrolimus + mycophenolate mofetil + prednisolone với liều tacrolimus khởi đầu là 0,1mg/kg/24 giờ sau đó điều chỉnh liều để đạt nồng độ đáy theo khuyến cáo từ 4-12ng/mL [3].

Các mẫu máu xét nghiệm được thu thập định kỳ hàng tháng để phân tích các chỉ số sinh hóa, huyết học, miễn dịch. Một phần mẫu máu được lưu trữ ở -70°C cho đến khi được tách chiết DNA sử dụng để xác định đa hình di truyền của CYP3A5.

Xét nghiệm định lượng tacrolimus được thực hiện trên máy Architect ci16200 theo nguyên lý miễn dịch hóa phát quang.

Phương pháp PCR-RFLP (Polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism) xác định đa hình di truyền kiểu gen CYP3A5.

Nguyên lý: Sử dụng kỹ thuật PCR kết hợp enzyme cắt giới hạn và khẳng định bằng giải trình tự gen Sanger.

Mẫu bệnh phẩm: Mẫu máu ngoại vi của 88 bệnh nhân sau ghép thận được thu thập sử dụng cho tách DNA xác định đa hình di truyền của CYP3A5.

Quy trình tiến hành: Tách chiết và tinh sạch DNA từ tế bào máu ngoại vi của bệnh nhân đủ cho các phản ứng PCR sử dụng bộ kit của QIAamp DNA Blood Kit (Qiagen, Đức). Sử dụng enzyme cắt giới hạn *SspI* để thực hiện phản ứng cắt sản phẩm PCR, khuếch đại một đoạn gen đặc hiệu CYP3A5 [4]. Các kiểu gen CYP3A5 được phân biệt rõ ràng trên điện di trên gel agarose 2% sau khi nhuộm với ethidium bromide 10mg/mL và được quan sát dưới ánh sáng cực tím. Tính chính xác của việc định kiểu gen CYP3A5 đã được xác nhận bằng giải trình tự gen trực tiếp trên máy đọc trình tự 3130 XL .

Thời điểm đánh giá: Kiểu gen CYP3A5 được xác định một lần, liều sử dụng cũng như nồng độ TAC và các chỉ số phản ánh chức năng thận ghép được đánh giá tại các thời điểm T₁ (sau ghép 1 tháng), T₃ (sau ghép 3 tháng), T₆ (sau ghép 6 tháng).

Chỉ tiêu đánh giá: Đa hình di truyền CYP3A5 tại vị trí 6986 G/A; rs776746 (CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3, CYP3A5*3/*3). Các chỉ tiêu liều sử dụng, nồng độ đáy TAC, chỉ số C₀/D và mức lọc cầu thận tại các thời điểm T₁, T₃ và T₆.

2.3. Xử lý số liệu

Phần mềm xử lý số liệu SPSS 22.0. Đối với các biến phân loại sử dụng kiểm định χ^2 hoặc kiểm định Fisher. So sánh giữa 2 nhóm sử dụng kiểm định Sample T-Test với phân phối chuẩn và kiểm định Mann-Whitney U với phân phối không chuẩn. So sánh được xác định là có ý nghĩa thống kê khi p<0,05.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu (n = 88)

Đặc điểm		Giá trị
Tuổi (năm) ± SD		36,27 ± 9,02
Giới n, (%)	Nam	62 (70,5%)
	Nữ	26 (29,5%)
Nồng độ creatinine TB trước ghép (µmol/L ± SD)		805,9 ± 226,05

Đặc điểm		Giá trị
Nồng độ creatinine TB sau ghép 1 tháng ($\mu\text{mol/L} \pm \text{SD}$)		103,27 \pm 25,5
Nồng độ creatinine TB sau ghép 3 tháng ($\mu\text{mol/L} \pm \text{SD}$)		102,77 \pm 22,41
Nồng độ creatinine TB sau ghép 6 tháng ($\mu\text{mol/L} \pm \text{SD}$)		103,22 \pm 22,25
Mức lọc cầu thận TB trước ghép (mL/phút \pm SD)		8,82 \pm 3,04
Mức lọc cầu thận TB sau ghép 1 tháng (mL/phút \pm SD)		65,81 \pm 12,7
Mức lọc cầu thận TB sau ghép 3 tháng (mL/phút \pm SD)		65,66 \pm 12,4
Mức lọc cầu thận TB sau ghép 6 tháng (mL/phút \pm SD)		65,26 \pm 12,1
Quan hệ cho nhận	Cùng huyết thống	11 (12,5%)
	Không cùng huyết thống	77 (87,5%)
Thải ghép cấp n (%)	Có	3 (3,4%)
	Không	85 (96,7%)
HLA mismatch (TB \pm SD)		3,4 \pm 1,2

Nhận xét: Tuổi trung bình của 88 bệnh nhân ghép thận ở nghiên cứu này là 36,27 \pm 9,02 tuổi. Trong đó nam chiếm 62/88 (70,5%), nữ chiếm 26/88 (29,5%). Người cho cùng huyết thống chiếm 12,5%, không cùng huyết thống chiếm 87,5%. Số HLA bất tương hợp trung bình là 3,4 \pm 1,2. Theo dõi 6 tháng sau ghép, có 3/88 bệnh nhân được xác định có thải ghép cấp, chiếm 3,4%.

Bảng 2. Tần số alen của các biến thể ở bệnh nhân ghép thận (n = 88)

Gen	Kiểu gen	Số bệnh nhân (n)	Tần số/kiểu gen (%)	Alen	Tần số Alen (%)
CYP3A5	*1/*1	9	10,2		
	*1/*3	41	46,6	*1	33,5
	*3/*3	38	43,2	*3	66,5

Nhận xét: Trong 88 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ của các kiểu gen CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3 và CYP3A5*3/*3 lần lượt là 10,2%, 46,6% và 43,2%. Tần số alen CYP3A5*1 và CYP3A5*3 lần lượt là 33,5% và 66,5%.

Bảng 3. Mối liên quan giữa đa hình CYP3A5 với liều và nồng độ tacrolimus

Đặc điểm	CYP3A5 biểu hiện (*1/*1 + *1/*3) (n = 50), TB \pm SD	CYP3A5 không biểu hiện (*3/*3) (n = 38), TB \pm SD	p
Liều TAC (mg/ngày)			
Liều TAC sau 1 tháng	7,11 \pm 1,08	5,88 \pm 1,08	<0,001
Liều TAC sau 3 tháng	7,24 \pm 1,03	5,04 \pm 1,43	<0,001
Liều TAC sau 6 tháng	7,07 \pm 1,12	4,17 \pm 1,51	<0,001
C₀ TAC (ng/mL)			
C ₀ TAC sau 1 tháng	7,08 \pm 2,18	12,09 \pm 3,79	<0,001
C ₀ TAC sau 3 tháng	7,13 \pm 2,39	10,2 \pm 3,22	<0,001
C ₀ TAC sau 6 tháng	6,7 \pm 1,98	8,6 \pm 3,5	0,002

Đặc điểm	CYP3A5 biểu hiện (*1/*1 + *1/*3) (n = 50), TB ± SD	CYP3A5 không biểu hiện (*3/*3) (n = 38), TB ± SD	p
	Tỷ lệ C ₀ /D		
C ₀ /D sau 1 tháng	1,01 ± 0,32	2,13 ± 0,76	<0,001
C ₀ /D sau 3 tháng	1,01 ± 0,41	2,28 ± 1,22	<0,001
C ₀ /D sau 6 tháng	0,96 ± 0,31	2,34 ± 1,33	<0,001

Nhận xét: Liều TAC tại các thời điểm T₁, T₃ và T₆ ở nhóm không biểu hiện CYP3A5 thấp hơn so với nhóm biểu hiện CYP3A5 có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Nồng độ đáy C₀ của TAC và tỷ lệ nồng độ/liều tại các thời điểm T₁, T₃ và T₆ ở nhóm không biểu hiện CYP3A5 cao hơn so với nhóm biểu hiện CYP3A5 có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 4. Mối liên quan mức lọc cầu thận với kiểu gen CYP3A5

Mức lọc cầu thận (ml/phút) TB ± SD	Kiểu gen CYP3A5		p
	CYP3A5*1/*1 + CYP3A5*1/*3 (n = 50)	CYP3A5*3/*3 (n = 38)	
Trước ghép	8,84 ± 3,12	8,8 ± 3	0,814
Sau ghép 1 tháng	68,98 ± 12,25	61,64 ± 12,2	0,006
Sau ghép 3 tháng	69,12 ± 12,4	61,1 ± 10,99	0,010
Sau ghép 6 tháng	68,88 ± 12,01	65,26 ± 12,1	0,006

Nhận xét: Mức lọc cầu thận tại các thời điểm T₁, T₃ và T₆ ở nhóm không biểu hiện CYP3A5 thấp hơn so với nhóm biểu hiện CYP3A5 có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

4. Bàn luận

4.1. Đa hình kiểu gen của CYP3A5

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã báo cáo tỷ lệ và mối liên quan của đa hình CYP3A5 ở những bệnh nhân ghép thận. Trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi, ba kiểu gen của CYP3A5 được phát hiện với tỷ lệ của CYP3A5 *3/*3, CYP3A5 *1/*3 và CYP3A5 *1/*1 lần lượt là 43,2%, 46,6% và 10,2%. Tần số của alen CYP3A5 *3 là 66,5%, trong khi alen CYP3A5 *1 là 33,5% (Bảng 2). Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra đa hình CYP3A5 và tần số alen của CYP3A5 là khác nhau ở các quần thể chủng tộc khác nhau. Tần số cao nhất của biến thể CYP3A5 *3 lên đến 94,3% ở người châu Âu, 79,7% ở châu Mỹ, Đông Á và Nam Á lần lượt là 71,3% và 66,8% trong khi các chủng tộc

Châu Phi có tần số alen thấp nhất là 30% [5]. Phát hiện của chúng tôi cho thấy tần suất biến thể alen CYP3A5 *3 cao (66,5%), tương tự với các nghiên cứu trước đây được báo cáo ở bệnh nhân ở châu Á khác như Hàn Quốc, Myanmar và Trung Quốc với tần số lần lượt là 71%, 78,6%, 60,97% [1], [6], [7]. Một số nghiên cứu ở Việt Nam cũng cho kết quả tương tự với tần số lần lượt là 66,7% và 67,5% [8], [9].

4.2. Mối liên quan giữa đa hình kiểu gen của CYP3A5 với liều, nồng độ đáy tacrolimus, tỷ lệ nồng độ đáy/liều và mức lọc cầu thận

Một số nghiên cứu đã quan sát thấy mối liên quan giữa đa hình gen CYP3A5 với liều TAC và chỉ ra rằng những bệnh nhân biểu hiện CYP3A5 yêu cầu liều TAC lớn hơn để duy trì cùng một nồng độ trong máu [1], [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tại thời điểm sau ghép T1, T3 và T6 thì nhóm không biểu hiện CYP3A5 liều trung bình TAC thấp hơn đáng kể so với nhóm biểu hiện CYP3A5 có ý nghĩa thống kê với p<0,001 chứng tỏ rằng những

người bệnh ghép thận có biểu hiện CYP3A5 cần sử dụng liều TAC cao hơn so với những người không biểu hiện CYP3A5 hoặc có thể phải cao hơn liều tiêu chuẩn được khuyến cáo để đạt được nồng độ đích tối ưu đảm bảo hiệu quả điều trị ức chế miễn dịch. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả ở trên.

Nồng độ đáy C_0 của TAC theo khuyến cáo gần đây cần đạt được là 4-12ng/ml trong phác đồ kết hợp với mycophenolate, and glucocorticoids [3]. Trong nghiên cứu này, nồng độ đáy của TAC của ở cả hai nhóm bệnh nhân biểu hiện và không biểu hiện CYP3A5 đều đạt nồng độ phù hợp với khuyến cáo tại bất kỳ thời điểm nghiên cứu được đánh giá. Tuy nhiên, nồng độ đáy C_0 của TAC ở nhóm bệnh nhân không biểu hiện CYP3A5 cao hơn so với nhóm biểu hiện tại các thời điểm T_1 , T_3 và T_6 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (Bảng 3). Các nghiên cứu ở Hàn Quốc và Trung Quốc cũng đều cho thấy nồng độ C_0 ở nhóm không biểu hiện CYP3A5 có sự cao hơn rõ rệt so với nhóm biểu hiện CYP3A5 trong vòng 3-6 tháng đầu sau ghép [1], [10]. Do đó việc theo dõi thường qui nồng độ đáy C_0 của TAC đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh liều để đạt được nồng độ đích điều trị theo khuyến cáo.

Tỷ lệ nồng độ/liều (C_0/D) là một ước tính đơn giản về tốc độ chuyển hóa thuốc. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại hầu hết các thời điểm khảo sát thì tỷ lệ C_0/D ở nhóm bệnh nhân không biểu hiện CYP3A5 đều cao hơn khoảng 2 lần so với nhóm có biểu hiện CYP3A5 (Bảng 3). Một số nghiên cứu khác cũng ghi nhận sự khác biệt này tuy nhiên lại có sự chênh lệch lớn về tỷ lệ C_0/D giữa những cá thể trong nhóm không biểu hiện CYP3A5 có thể được giải thích có sự tham gia của các enzyme hoặc các chất vận chuyển khác vào quá trình chuyển hóa TAC ví dụ như CYP3A4 [11].

Căn cứ theo khuyến cáo của châu Âu về kiểu gen CYP3A5 và liều TAC công bố năm 2015 [12] và kết quả phân tích liều TAC ở nhóm biểu hiện CYP3A5 trong nghiên cứu này chỉ đạt được nồng độ C_0 khoảng một nửa so với khuyến cáo, vì vậy có thể giả thuyết rằng có thể lựa chọn việc tăng gấp đôi liều TAC khởi đầu cho những bệnh nhân ghép thận

có kiểu gen CYP3A5*1/*1 và CYP3A5*1/*3. Các nghiên cứu ở Trung Quốc của Zhang và cộng sự cũng cho thấy nhóm bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5*1/*1 và CYP3A5*1/*3 yêu cầu liều trung bình duy trì của tacrolimus cao hơn 2,2-4,3 lần so với nhóm bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5*3/*3 [10]. Nghiên cứu tại Thái Lan của Suda và cộng sự cho kết quả nhóm bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5*1/*1 yêu cầu liều trung bình duy trì của tacrolimus cao hơn 1,3 lần so với nhóm bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5*1/3 và cao hơn gấp 2,4 lần so với nhóm bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5*3/*3 [13]. Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng theo dõi tiến cứu cần được thực hiện để xác nhận hiệu quả của việc lựa chọn liều như vậy trên đối tượng ghép thận ở Việt Nam.

Trong nghiên cứu của này, mức lọc cầu thận ở nhóm không biểu hiện gen CYP3A5 tại các thời điểm khảo sát sau ghép đều thấp hơn ở nhóm biểu hiện gen CYP3A5 với $p < 0,05$ (Bảng 4). Điều này có thể liên quan đến độc tính cấp tính của TAC đối với thận. Độc tính cấp tính của thận phụ thuộc vào liều lượng TAC sử dụng, thường gặp nhất ở những người dùng liều cao $> 0,3\text{mg/kg/24}$ giờ hoặc nồng độ TAC trong máu cao ($C_0 > 20\text{ng/mL}$), tuy nhiên với liều lượng thấp hơn độc tính với thận vẫn tồn tại. Biểu hiện thường gặp của độc tính cấp tính là giảm mức lọc cầu thận nguyên nhân là do tacrolimus làm tăng sản xuất các chất trung gian co mạch và giảm sản xuất các chất trung gian giãn mạch, từ đó làm co các tiểu động mạch đến, làm giảm lưu lượng máu thận. Độc tính cấp tính có thể hồi phục khi giảm liều TAC.

5. Kết luận

Nghiên cứu về đa hình di truyền của gen CYP3A5 với liều và nồng độ thuốc tacrolimus trên 88 bệnh nhân ghép thận chúng tôi nhận thấy những bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5*3/*3 có nồng độ đáy tacrolimus cao hơn và liều sử dụng thấp hơn tại hầu hết các thời điểm khảo sát. Nghiên cứu này cung cấp dữ liệu có giá trị tham khảo để thực hiện xác định kiểu gen CYP3A5 trước khi cấy ghép từ đó cá thể hóa liều tacrolimus trên bệnh nhân ghép thận ở Việt Nam.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ phát triển khoa học và công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 04/2020/TN.

Tài liệu tham khảo

1. Cho JH, Yoon YD, Park JY, Song EJ et al (2012) *Impact of cytochrome P450 3A and ATP-binding cassette subfamily B member 1 polymorphisms on tacrolimus dose-adjusted trough concentrations among Korean renal transplant recipients*. *Transplant Proc* 44(1): 109-114. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.11.004.
2. Mac Guad R, Zaharan N, Chik Z, Mohamed Z et al (2016) *Effects of CYP3A5 genetic polymorphism on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients*. *Transplant Proc* 48(1): 81-87. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.01.001.
3. Brunet M, Van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V et al (2019) *Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: Second consensus report*. *Therapeutic drug monitoring* 41(3): 261-307.
4. Xuan NT, Hop VQ, Kien TQ, Toan PQ et al (2022) *Frequencies and Association of CYP3A5 Polymorphism With Tacrolimus Concentration Among Renal Transplant Recipients in Vietnam*. *Transplant Proc* 54(8): 2140-2146. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.07.009.
5. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM (2017) *Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: A meta-analysis of population-scale sequencing projects*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 102(4): 688-700.
6. Htun Y, Swe H, Saw T (2018) *CYP3A5* 3 genetic polymorphism and tacrolimus concentration in myanmar renal transplant patients*. *Transplantation proceedings* (4): 1034-1040.
7. Zhao Y, Song M, Guan D, Bi S et al (2005) *Genetic polymorphisms of CYP3A5 genes and concentration of the cyclosporine and tacrolimus*. *Transplantation proceedings* 1: 178-181.
8. Vũ Phương Nhung (2020) *Nghiên cứu đa hình/đột biến gen CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5 và CYP2D6 Cytochrome P450 ở người kinh ở Việt Nam*. Học viện Khoa học và Công nghệ.
9. Veiga MI, Asimus S, Ferreira P, Martins J et al (2009) *Pharmacogenomics of CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 in Vietnam*. *European journal of clinical pharmacology* 65(4): 355-363.
10. Zhang X, Liu ZH, Zheng JM, Chen ZH et al (2005) *Influence of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms on tacrolimus concentration in the early stage after renal transplantation*. *Clinical transplantation* 19(5): 638-643.
11. Soda M, Fujitani M, Michiuchi R, Shibayama A et al (2017) *Association between tacrolimus pharmacokinetics and cytochrome P450 3A5 and multidrug resistance protein 1 exon 21 polymorphisms*. *Transplantation proceedings*, Elsevier (6): 1492-1498.
12. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF et al (2015) *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 98 (1): 19-24.
13. Vannaprasaht S, Reungjui S, Supanya D, Sirivongs D et al (2013) *Personalized tacrolimus doses determined by CYP3A5 genotype for induction and maintenance phases of kidney transplantation*. *Clinical therapeutics* 35(11): 1762-1769.