

Đa hình di truyền và cá thể hóa điều trị trong sử dụng thuốc chống đông kháng vitamin K và thuốc chống kết tập tiểu cầu

Genetic polymorphism and personalized medicine of anti-vitamin K anticoagulants and antiplatelets

Lê Thị Phương Thảo, Nguyễn Thị Thanh Hoa,
Nguyễn Công Thành, Nguyễn Ngọc Giang,
Nguyễn Đặng Phương Anh, Lê Bích Nhàn

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Thuốc chống đông kháng vitamin K và thuốc chống kết tập tiểu cầu được chỉ định rộng rãi để dự phòng huyết khối và biến cố tim mạch do tắc mạch. Tuy nhiên, đáp ứng thuốc và nguy cơ phản ứng bất lợi có sự khác biệt lớn giữa các cá thể. Đa hình CYP2C9*2, *3 và VKORC1-1639G>A đóng vai trò quan trọng trong liều dùng của các thuốc chống đông kháng vitamin K. Trong khi đó, kiểu hình CYP2C19 IM và PM ảnh hưởng lớn đến liều clopidogrel và có thể yêu cầu sử dụng các thuốc thay thế như prasugrel và ticagrelor trong một số trường hợp.

Từ khóa: Đa hình di truyền, cá thể hóa điều trị, warfarin, clopidogrel.

Summary

Anti-vitamin K anticoagulants and antiplatelets are widely used for prevention of thromboembolism and cardiovascular events. Genetic polymorphisms largely contribute to the differences in drug responses among individuals. CYP2C9*2, *3 and VKORC1-1639G > A variant carriers treated with warfarin or acenocoumarol are at higher risk of over anticoagulation, bleeding and are required dose reduction. Whereas, clopidogrel should be avoided in patients with CYP2C19 IM or PM phenotype. Prasugrel or ticagrelor at standard dose could be alternative treatment in these cases.

Keywords: Polymorphism, personalized medicine, warfarin, clopidogrel.

1. Đặt vấn đề

Các thuốc chống đông kháng vitamin K và thuốc chống kết tập tiểu cầu được sử dụng phổ biến để dự phòng huyết khối và biến cố tim mạch do tắc mạch. Mặc dù được dùng cùng một liều, hiệu quả cũng như độc tính của thuốc có sự khác biệt giữa các cá thể. Sự khác biệt này có thể do nhiều yếu tố

bao gồm môi trường, di truyền, bệnh mắc kèm và tương tác thuốc.

Những tiến bộ về dược lý gen đã cải thiện đáng kể hiểu biết về mối liên hệ giữa các biến thể di truyền và sự khác biệt về đáp ứng cũng như độc tính của thuốc giữa các cá thể. Từ đó, tạo cơ sở để cá thể hóa điều trị kết hợp yếu tố lâm sàng và đặc điểm di truyền, đưa ra liệu pháp điều trị tối ưu cho từng bệnh nhân.

Hiện nay, hướng dẫn xem xét thông tin di truyền trong điều trị đã được đưa vào thông tin sản phẩm

Ngày nhận bài: 11/9/2023, *ngày chấp nhận đăng:* 4/10/2023

Người phản hồi: Lê Thị Phương Thảo

Email: dsthao108@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

phê duyệt bởi Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm tại Hoa Kỳ (FDA) cho một số thuốc tim mạch, bao gồm thuốc chống đông như warfarin và thuốc chống kết tập tiểu cầu như clopidogrel. Bài tổng quan sẽ nêu bật các yếu tố di truyền quan trọng trong điều trị bằng thuốc chống đông kháng vitamin K và thuốc chống kết tập tiểu cầu cũng như việc ứng dụng các thông tin đó để cá thể hóa điều trị.

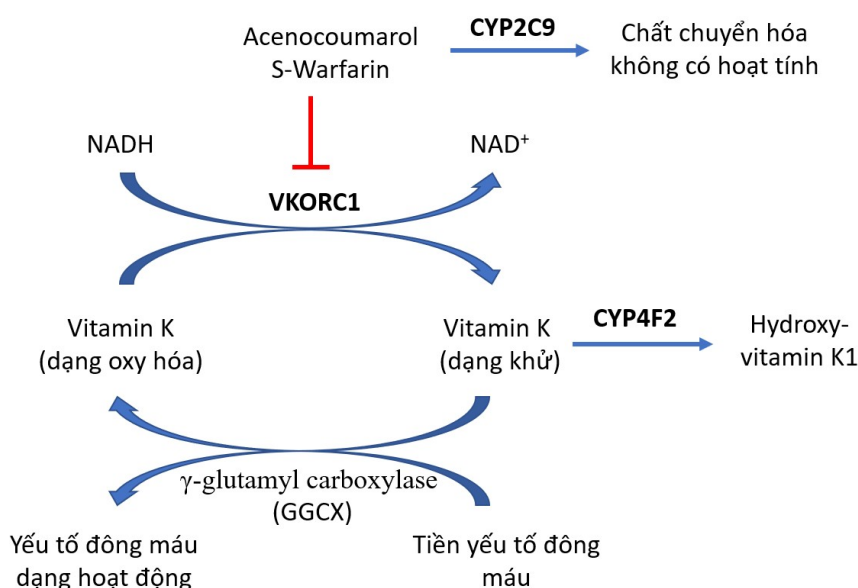
2. Định nghĩa đa hình di truyền

Thuật ngữ đa hình di truyền xác định các tính trạng đơn gen tồn tại trong quần thể bình thường ở ít nhất hai kiểu hình và cả hai kiểu hình đều không hiếm gặp [8]. Khác với đột biến di truyền là những thay đổi bất thường và hiếm gặp trong chuỗi DNA, những biến đổi trình tự gen trong đa hình di truyền phổ biến hơn với tần suất biểu hiện tính trạng đa hình trong quần thể trên 1% [7].

3. Đa hình di truyền trong sử dụng thuốc chống đông kháng vitamin K và thuốc chống kết tập tiểu cầu

3.1. Thuốc chống đông kháng vitamin K

Các thuốc chống đông kháng vitamin K nhóm coumarin bao gồm warfarin, acenocoumarol được sử dụng phổ biến để dự phòng đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ và dự phòng huyết khối tĩnh mạch. Các thuốc này có cấu trúc tương tự vitamin K và thể hiện tác dụng chống đông thông qua ức chế cạnh tranh enzym vitamin K epoxid reductase (*VKORC1*), cản trở phản ứng chuyển vitamin K epoxid thành vitamin K dạng khử, từ đó ức chế quá trình hoạt hóa các yếu tố đông máu (Hình 1). Đa hình di truyền đã được phát hiện trên gen mã hóa enzym chuyển hóa thuốc *CYP2C9*, enzym chuyển hóa vitamin K *VKORC1*, *CYP4F2*, gây ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị và nguy cơ gặp phản ứng bất lợi [5].



Hình 1. Cơ chế tác dụng của warfarin và acenocoumarol

CYP2C9

Đã có hơn 60 biến thể của *CYP2C9* được phát hiện và các cá thể mang kiểu gen đồng hợp tử *CYP2C9**1 được coi là có kiểu hình chuyển hóa bình thường. Trong đó, *CYP2C9**2 và *3 là hai biến thể làm giảm hoạt tính enzym phổ biến nhất. *CYP2C9**2, *3 lần lượt làm giảm chuyển hóa S-warfarin 30-40% và 80-90% [5], gây biến thiên liều acenocoumarol

10-30% [1], làm tăng nguy cơ chảy máu khi sử dụng thuốc và kéo dài thời gian đạt INR ổn định và liên quan đến liều warfarin thấp hơn [5].

VKORC1

Hiện nay có khoảng 28 biến thể di truyền của *VKORC1* đã được phát hiện. c.-1639G>A (rs9923231) và c.-1173C>T (rs993448) là hai biến thể *VKORC1* xuất hiện với tần số cao tại các nước châu Á, bao gồm Việt Nam

[1]. *VKORC1*-1639G>A liên quan đáng kể đến độ nhạy cảm với warfarin và bệnh nhân có ít nhất một allele -1639A cần sử dụng liều warfarin thấp hơn so với người mang kiểu gen đồng hợp tử -1639G/G [5]. *VKORC1*-1639G>A, -1173C>T cùng *CYP2C9**3 liên quan đến liều acenocoumarol thấp hơn ở bệnh nhân người Việt Nam có thay van tim cơ học [1].

CYP4F2

CYP4F2 mã hóa enzyme vitamin K oxidase xúc tác chuyển hóa vitamin K thành hydroxy-vitamin K1 để loại bỏ khỏi chu trình vitamin K. Biến thể *CYP4F2**3 làm giảm hoạt tính enzyme và liên quan đến liều warfarin cao hơn 8-11% trong các nghiên cứu ở người da trắng, người gốc Âu và người gốc Á. Việc bao gồm biến thể *CYP4F2* cùng *CYP2C9*, *VKORC1* và các yếu tố lâm sàng vào mô hình tính liều warfarin giúp cải thiện độ chính xác của liều dự đoán [5].

Khác

Một số biến thể khác như rs12777823 trên *CYP2C* có thể ảnh hưởng đến liều warfarin, tuy nhiên mối liên hệ trên người châu Á vẫn chưa được phát hiện và cần nghiên cứu thêm [5].

3.2. Thuốc chống kết tập tiểu cầu

Aspirin và thuốc ức chế thụ thể $P2Y_{12}$ như clopidogrel, ticagrelor, prasugrel được sử dụng phổ biến để dự phòng các biến cố tim mạch như nhồi

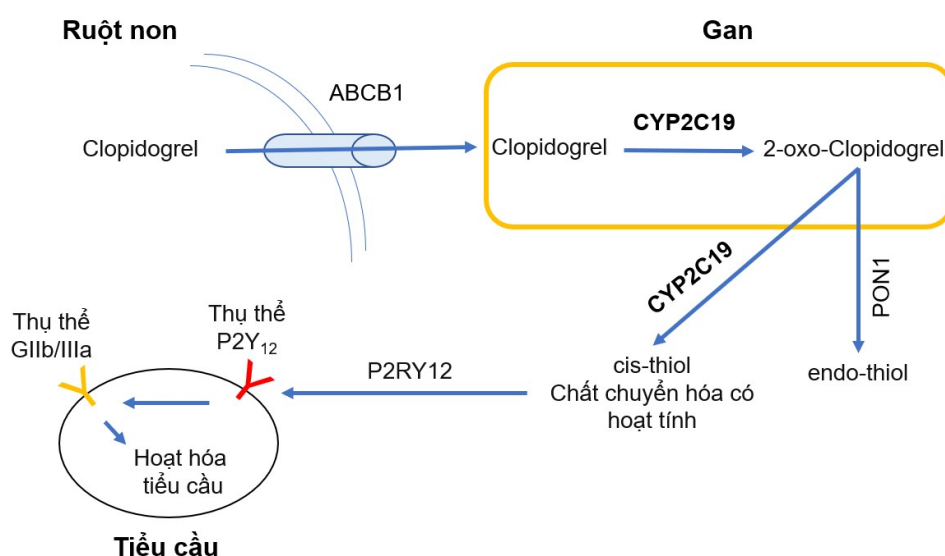
máu cơ tim và đột quỵ ở bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp tính (ACS) và/hoặc sau can thiệp mạch vành qua da (PCI) [4].

Aspirin

Aspirin ức chế kết tập tiểu cầu thông qua ức chế không hồi phục enzyme cyclooxygenase (COX) trên tiểu cầu. Nghiên cứu về mối liên hệ giữa đa hình di truyền và sử dụng aspirin đã được thực hiện. Đa hình *PTGS1*, gen mã hóa COX1 và *ITGB3*, gen mã hóa protein GPIIb/IIIa cho thấy mối liên hệ với tăng kết tập tiểu cầu, tăng nguy cơ biến cố tim mạch ở một số nghiên cứu nhưng cho kết quả ngược lại trong một số nghiên cứu khác [4].

3.3. Thuốc ức chế thụ thể $P2Y_{12}$

Các thuốc ức chế thụ thể $P2Y_{12}$ thường được sử dụng bao gồm clopidogrel, ticagrelor và prasugrel. Clopidogrel và prasugrel là dạng tiền thuốc, cần được chuyển hóa tại gan qua các enzyme như *CYP2C19*, thành dạng có hoạt tính. Cơ chế tác dụng của thuốc là ức chế không chọn lọc thụ thể $P2Y_{12}$ trên bề mặt tiểu cầu, từ đó giảm khả năng kết tập tiểu cầu (Hình 2). Nồng độ dạng có hoạt tính và tác dụng của clopidogrel phụ thuộc nhiều vào chức năng của *CYP2C19*, trong khi đó, các thuốc ức chế thụ thể $P2Y_{12}$ khác bao gồm prasugrel và ticagrelor ít chịu ảnh hưởng bởi enzyme này [6].



Hình 2. Cơ chế tác dụng của clopidogrel

CYP2C19

Đến nay, đã có trên 35 alen haplotype sao (*) được phát hiện và được phân loại theo chức năng, bao gồm: chức năng bình thường, giảm, không có và tăng chức năng. Các kiểu hình CYP2C19 có thể được phân thành chuyển hóa siêu nhanh (UM), chuyển hóa nhanh (RM), chuyển hóa bình thường (NM), chuyển hóa chậm (IM) và chuyển hóa siêu chậm (PM), tùy thuộc vào số lượng và loại alen biến thể (Bảng 2). Nhiều nghiên cứu cho thấy bệnh nhân mang kiểu hình CYP2C19 IM và PM có giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính và tăng nguy cơ kết tập tiểu cầu trong quá trình điều trị bằng clopidogrel so với bệnh nhân mang kiểu hình NM. Ngược lại, bệnh nhân mang alen tăng chức năng CYP2C19*17 có nồng độ chất chuyển hóa và nguy cơ xuất huyết cao hơn trong một số nghiên cứu, tuy nhiên mối liên hệ giữa *17 với biến cố xuất huyết và thiếu máu cục bộ sau PCI ở bệnh nhân điều trị bằng clopidogrel chưa được phát hiện [6]. Đa hình CYP2C19 ít ảnh hưởng đến đáp ứng với ticagrelor và prasugrel [6].

Khác

Hiện tượng đa hình trên một số gen khác bao gồm P2RY12 34C>T (rs6809699), 52G>T (rs6785930) (mã hóa thụ thể P2Y₁₂), ABCB1 C3435T (mã hóa P-glycoprotein, protein vận chuyển thuốc từ lòng ruột vào mật) và PON1 Q192R (mã hóa paraoxonase 1, enzyme chống oxy hóa phụ thuộc canxi lưu hành trong máu) được báo cáo có ảnh hưởng đến đáp ứng với clopidogrel và nguy cơ gặp biến cố bất lợi liên quan đến tim mạch và huyết khối trong một số nghiên cứu. Tuy nhiên, vẫn còn những nghi ngờ liên quan đến mối liên hệ này do một số nghiên cứu khác đưa ra kết quả trái ngược [4].

Đa hình SLCO1B1, UGT2B7, và CYP3A4 có thể ảnh hưởng không đáng kể đến dược động học của ticagrelor. Đa hình PEAR1 có thể góp phần vào khác biệt đáp ứng dược lực học của prasugrel tuy nhiên kết quả này vẫn còn gây tranh cãi [3].

Bảng 1. Các biến thể di truyền quan trọng liên quan đến sử dụng thuốc chống đông kháng vitamin K và thuốc chống kết tập tiểu cầu

SNP ID	Đa hình	Ảnh hưởng	Tần suất (Việt Nam)	Thuốc	Hậu quả
CYP2C9 [1]					
-	*1	Hoang dã	97,5%	-	-
rs1799853	*2	Giảm hoạt tính (30%)	0%	Warfarin, aceno-coumarol	Giảm chuyển hóa thuốc dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu
rs1057910	*3	Giảm hoạt tính (80%)	2,5%		
VKORC1 [1]					
-	-	Hoang dã	-	-	-
rs9923231	-1639 G>A	Giảm biểu hiện enzym	86,3%	Warfarin, aceno-coumarol	Tăng chuyển hóa vitamin K thành hydroxy-vitamin K1
rs993448	- 1173 C>T	Tăng nhạy cảm	89,1%	Aceno-coumarol	Tăng nhạy cảm với thuốc
CYP2C19 [2]					
-	*1	Hoang dã	-	-	-
rs4244285	*2	Không có hoạt tính	30%	Clopidogrel	Không chuyển hóa clopidogrel thành dạng có hoạt tính
rs4986893	*3	Không có hoạt tính	6%	Clopidogrel	
rs12248560	*17	Tăng hoạt tính	1%	Clopidogrel	Tăng chuyển hóa clopidogrel thành dạng có hoạt tính

Bảng 2. Kiểu hình dự đoán của CYP2C19 dựa trên kiểu gen [6]

Kiểu hình	Kiểu gen	Ví dụ	Tần suất (Việt Nam) [2]
Chuyển hóa siêu nhanh (UM)	2 alen tăng hoạt tính	*17/*17	0%
Chuyển hóa nhanh (RM)	1 alen bình thường và 1 alen tăng hoạt tính	*1/*17	1,5%
Chuyển hóa bình thường (NM)	2 alen bình thường	*1/*1	39,5%
Chuyển hóa chậm (IM)	1 alen bình thường và 1 alen giảm/không hoạt tính	*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17	45,1%
Chuyển hóa siêu chậm (PM)	2 alen không hoạt tính	*2/*2, *2/*3, *3/*3	13,8%

4. Ứng dụng đa hình di truyền trong sử dụng thuốc chống đông kháng vitamin K và thuốc chống kết tập tiểu cầu

4.1. Hướng dẫn sử dụng thuốc dựa trên kết quả genotype

Hướng dẫn sử dụng warfarin dựa trên kết quả gen đã được ban hành bởi Hiệp hội thực hiện dược lý di truyền lâm sàng quốc tế (CPIC) (2017), Nhóm công tác dược lý di truyền Hà Lan (DPWG) (2021) và bao gồm trong tờ thông tin sản phẩm được phê duyệt bởi FDA. Bệnh nhân mang biến thể *CYP2C9**2, *3 và *VKORC1*-1639G>A được khuyến cáo giảm liều warfarin do tăng nguy cơ chống đông quá mức và xuất huyết. Liều dùng có thể được tính toán cho từng cá thể dựa trên một số thuật toán kết hợp kiểu gen và đặc điểm lâm sàng hoặc sử dụng bảng liều dùng. Bên cạnh đó, bệnh nhân mang kiểu gen *CYP2C9* *1/*3, *2/*2, *2/*3 và *3/*3 có thể bị thay đổi thanh thải warfarin, kéo dài thời gian đạt hiệu quả tối đa (>2 – 4 tuần) so với bệnh nhân mang các kiểu gen *CYP2C9* khác. Đồng thời, việc giám sát chỉ số INR định kỳ vẫn cần được thực hiện ở những bệnh nhân sử dụng liều dựa trên kết quả kiểu gen để đảm bảo đạt hiệu quả chống đông máu ổn định [5].

Với acenocoumarol, thông tin sản phẩm phê duyệt bởi Cơ quan Quản lý dược phẩm Thụy Sĩ (Swissmedic), được chú thích trên trang web Pharmacogenomics Knowledgebase (<https://www.pharmgkb.org/>), cho biết khoảng 14% dao động liều là do biến thể *CYP2C9*, tuy nhiên chưa có khuyến cáo về liều acenocoumarol cụ thể cho từng biến thể. Biến thể *VKORC1*-1639 AA làm tăng nguy cơ chảy máu ở 8-12% bệnh nhân trong tuần đầu khi dùng liều tiêu chuẩn, vì vậy nên dùng 50% liều khởi đầu tiêu chuẩn và giám sát chỉ số INR thường xuyên hơn.

Hiện nay, các hướng dẫn về sử dụng clopidogrel ban hành bởi CPIC (2022), DPWG (2018) và tờ thông tin sản phẩm được phê duyệt bởi FDA, Swissmedic đều đưa ra các thông tin liên quan đến liều dùng và lựa chọn thuốc thay thế ở bệnh nhân mang các biến thể gen quan trọng. Bệnh nhân mang alen *CYP2C19* *UM*, *CYP2C19* *RM*, *CYP2C19* *NM* có thể sử dụng liều thông thường trong khi đó liều cao hơn hoặc lựa chọn một thuốc chống kết tập tiểu cầu ít chuyển hóa qua *CYP2C19* như prasugrel và ticagrelor dùng liều tiêu chuẩn được khuyến cáo ở bệnh nhân mang alen *CYP2C19* *IM* và *PM* [6].

Bảng 3. Một khuyến cáo liên quan đến sử dụng thuốc chống đông kháng vitamin K và thuốc chống kết tập tiểu cầu dựa trên kiểu gen được chú thích trên trang web Pharmacogenomics Knowledgebase (<https://www.pharmgkb.org/>)

Thuốc	Ban hành bởi	Nội dung điều chỉnh liều/ lựa chọn thuốc thay thế
Warfarin	CPIC (2017)	Chỉnh liều theo thuật toán kết hợp kiểu gen <i>CYP2C9</i> , <i>VKORC1</i> và đặc điểm lâm sàng.
	DPWG (2021)	Bảng chỉnh liều theo kết quả <i>CYP2C9</i> hoặc <i>VKORC1</i> .
	FDA	Bảng chỉnh liều theo kết quả <i>CYP2C9</i> và <i>VKORC1</i> .

Thuốc	Ban hành bởi	Nội dung điều chỉnh liều/ lựa chọn thuốc thay thế
Aceno-coumarol	DPWG (2018)	CYP2C9: không có khuyến cáo VKORC1-1639 AA: dùng 50% liều khởi đầu tiêu chuẩn.
	Swissmedic	Không có khuyến cáo
Clopidogrel	CPIC (2022)	Liều dùng và lựa chọn thay thế dựa trên kiểu hình CYP2C19 (UM, RM, NM, IM, PM) cho các chỉ định liên quan đến tim mạch (hội chứng mạch vành cấp, can thiệp mạch vành qua da) và thần kinh mạch máu (đột quỵ do thiếu máu cục bộ hoặc TIA, dự phòng đột quỵ thứ phát, dự phòng huyết khối sau thủ thuật can thiệp thần kinh như đặt stent động mạch cảnh và stent trợ coil trong điều trị phình mạch nội sọ).
	DPWG (2018)	Liều dùng và lựa chọn thay thế tùy theo kiểu hình CYP2C19 (UM, RM, NM, IM, PM).
	FDA	Khuyến cáo chọn thuốc ức chế tiểu cầu khác ở bệnh nhân mang alen CYP2C19 PM.
	Swissmedic	Cần nhắc liều clopidogrel cao hơn ở bệnh nhân có kiểu hình CYP2C19 PM.

4.2. Xét nghiệm các chỉ dấu sinh học (biomarkers)

Mặc dù chưa được triển khai rộng rãi, các kit xét nghiệm CYP2C9*2, *3, VKORC1-1639G>A, -1173C>T và CYP2C19 đã được lưu hành trên thị trường. Kết quả có thể trả về kiểu gen kèm phiên giải kiểu hình chuyển hóa dự đoán với CYP2C9, CYP2C19 và tăng nhạy cảm với VKORC1 [5], [6]. Kết quả xét nghiệm kiểu gen có thể hướng dẫn lựa chọn thuốc và liều điều trị phù hợp.

Với bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế P2Y12 xét nghiệm kiểu gen CYP2C19 có thể hướng dẫn chuyển đổi thuốc từ prasugrel hoặc ticagrelor sang clopidogrel (xuống thang) trong đó bệnh nhân không mang alen không chức năng có thể được xuống thang an toàn và bệnh nhân mang alen không chức năng tiếp tục điều trị bằng thuốc thay thế. Xét nghiệm chức năng tiểu cầu (PFT) cũng đã được nghiên cứu như một phương tiện hướng dẫn xuống thang, trong đó bệnh nhân ACS và PCI được điều trị bằng các thuốc mạnh hơn trong 1 tuần trước khi chuyển đổi sang clopidogrel và được xét nghiệm PFT một tuần sau đó. Bệnh nhân có mức độ hoạt hóa tiểu cầu cao sau khi sử dụng clopidogrel được chuyển trở lại liệu pháp mạnh hơn trong khi những bệnh nhân có đáp ứng ức chế tiểu cầu sẽ tiếp tục sử dụng clopidogrel [9].

5. Kết luận

Cá thể hóa điều trị dựa trên dược lý học di truyền sẽ mang đến các phác đồ điều trị phù hợp nhất cho từng bệnh nhân với các đặc điểm di truyền học, môi trường sống và lối sống khác nhau, nhằm đảm bảo hiệu quả điều trị, đồng thời hạn chế tối đa phản ứng bất lợi trên bệnh nhân. Các thuốc thường dùng để dự phòng huyết khối và biến cố tim mạch do tắc mạch như warfarin, acenocoumarol, clopidogrel có khác biệt lớn về đáp ứng thuốc và tỷ lệ biến cố bất lợi giữa các cá thể, một phần do đa hình di truyền của các enzym liên quan đến được động học và dược lực học của thuốc (CYP2C9, VKORC1 và CYP2C19). Việc xét nghiệm kiểu gen sẽ cung cấp thông tin để lựa chọn thuốc và liều dùng phù hợp với từng cá thể, giúp tối ưu hóa điều trị.

Tài liệu tham khảo

1. Phạm Thị Thùy (2020) *Nghiên cứu tính đa hình gen CYP2C9, VKORC1 và liều thuốc chống đông kháng vitamin K ở bệnh nhân thay van tim cơ học*. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Vũ Ngọc Trung (2021) *Nghiên cứu tần suất đa hình gen CYP2C19 và mối liên quan với kết quả điều trị chống ngưng tập tiểu cầu ở người bệnh hội chứng*

- mạch vành cấp. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
3. Bonney PA, Yim B et al (2019) *Pharmacogenomic considerations for antiplatelet agents: the era of precision medicine in stroke prevention and neurointerventional practice*. Cold Spring Harb Mol Case Stud 5(2).
 4. Gong I (2013) *Pharmacogenetics of oral anticoagulants and antiplatelets*. Doctor of Philosophy Thesis, The University of Western Ontario.
 5. Johnson JA, Caudle KE et al (2017) *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update*. Clin Pharmacol Ther, 102(3): 397-404.
 6. Lee CR, Luzum JA et al (2022) *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update*. Clin Pharmacol Ther 112(5): 959-967.
 7. Aga SS, Banday MZ & Nissar S (2022) *Genetic polymorphism and disease*. CRC Press: 1-53.
 8. Meyer UA, Zanger UM (1997) *Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism*. Annu Rev Pharmacol Toxicol 37: 269-296.
 9. Thomas CD, Williams AK et al (2023) *Pharmacogenetics of P2Y₁₂ receptor inhibitors*. Pharmacotherapy 43(2): 158-175.