

ĐẶC ĐIỂM ĐA HÌNH ĐƠN GEN CYP2B6 Ở BỆNH NHÂN NGHIÊN CHẤT DẠNG THUỐC PHIỆN ĐIỀU TRỊ METHADONE THAY THẾ

Nguyễn Trần Phương¹, Nguyễn Thị Chiên², Phạm Kim Quế²,
Nguyễn Quỳnh Giao^{1,2}, Đặng Thị Ngọc Dung^{1,3}

TÓM TẮT.

CYP2B6 là một trong các enzyme cytochrome P450 chịu trách nhiệm trong chuyển hoá methadone. Phân tích tính đa hình của gen CYP2B6 nhằm xác định đặc điểm kiểu gen, kiểu hình chuyển hoá thuốc của từng cá thể; tạo tiền đề cho tối ưu liều thuốc. Nghiên cứu được thực hiện trên 100 bệnh nhân được chẩn đoán lệ thuộc vào các chất dạng thuốc phiện theo quyết định 3140/QĐ-BYT năm 2010 và Nghị định 90/2016/NĐ-CP năm 2016 đang được điều trị methadone liều duy trì trong thời gian ít nhất 3 tháng từ 10/2023 đến 3/2024. Mẫu máu toàn phần chống đông EDTA đủ điều kiện được tiến hành tách DNA, khuếch đại gen, giải trình tự gen Sanger để xác định ba đa hình đơn gen (single nucleotide polymorphisms – SNPs) 516 G>T (rs3745274), 785A>G (rs2279343) và 64 C>T (rs8192709). Kết quả cho thấy tỉ lệ xuất hiện đa hình đơn gen CYP2B6*4 trên các đối tượng trong nghiên cứu với tần suất lớn 40,49%, alen hoang dại *1 trong nghiên cứu xuất hiện tần suất

23,9%, alen *2 ở tỷ lệ 6,34%, alen *6 có tỷ lệ 28,29%, *9 với tỷ lệ 0,98%. Các cá thể mang kiểu gen *4/*4 đòi hỏi liều điều trị trung bình cao hơn so với kiểu gen *6/*6 ($98,75 \pm 72,24$ mg và $68,33 \pm 35,18$ mg).

SUMMARY

PREVALENCE OF CYP2B6 SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM IN PATIENTS UNDERGOING OPIOID SUBSTITUTION THERAPY

CYP2B6 is one of the cytochrome P450 enzymes responsible for the metabolism of methadone. Analyzing the polymorphisms of the CYP2B6 gene aims to identify the genotype characteristics and drug metabolism phenotype of individuals, providing a basis for optimizing drug dosage. This study was conducted on 100 patients diagnosed with opioid dependence according to Decision 3140/QĐ-BYT in 2010 and Decree 90/2016/NĐ-CP in 2016, who have been undergoing methadone maintenance treatment for at least 3 months from October 2023 to March 2024. EDTA anticoagulated whole blood samples were used for DNA extraction, gene amplification, and Sanger sequencing to identify three single nucleotide polymorphisms (SNPs): 516 G>T (rs3745274), 785A>G (rs2279343), and 64 C>T (rs8192709). The results showed that the prevalence of the CYP2B6*4 polymorphism among the study participants was 40.49%, with the wild-type allele *1 appearing at a frequency of 23.9%, allele *2 at 6.34%, allele *6 at 28.29%, and allele

¹Trung tâm kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm y học, Trường Đại học Y Hà Nội

²Khoa Kỹ thuật Y học, trường Đại học Y Hà Nội

³Bộ môn Hóa sinh, trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Trần Phương
SĐT: 093.445.5879

Email: tranphuong@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 15.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Gia Bình

*9 at 0.98%. Individuals with the *4/*4 genotype required a higher average treatment dose compared to those with the *6/*6 genotype (98.75 ± 72.24 mg vs. 68.33 ± 35.18 mg).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nghiện chất dạng thuốc phiện nói chung và ma túy nói riêng gây ra những tác hại nghiêm trọng về mặt sức khỏe, tổn hại về mặt xã hội. Methadone một chất chủ vận của receptor μ (receptor opioid), là thuốc giảm đau thuộc nhóm chất dạng thuốc phiện opioid được sử dụng để điều trị nhằm làm giảm các triệu chứng cai nghiện và thèm thuốc. Trong điều trị methadone có sự dao động lớn giữa liều lượng của các cá thể, có những cá thể với liều 2 mg/ngày đã có cải thiện giảm sử dụng heroin trong khi những bệnh nhân khác đòi hỏi với liều rất cao trên 150 mg/ngày. Dược lý di truyền học nghiên cứu về sự khác biệt của cá thể trong di truyền giúp hiểu được lý do đằng sau những phản ứng khác nhau của thuốc. Các nghiên cứu về lĩnh vực gen liên quan đến dược động học (Pharmacokinetics) và dược lực học (pharmacodynamics) của thuốc. Việc phát hiện ra các biến thể di truyền và mối liên hệ của nó với các phản ứng khác nhau của thuốc cung cấp cơ sở cho việc khuyến cáo một loại thuốc và liều lượng điều trị phù hợp cho từng cá thể.

Cytochrom P450 2B6 (CYP2B6) thuộc gia đình cytochrome P450 trong gan có vai trò chính trong chuyển hóa methadone. Tính đa hình trong cytochrome CYP450 có thể ảnh hưởng đến mức độ hoạt động của methadone cao hơn hay thấp hơn và việc đào thải thuốc nhanh hơn hoặc chậm hơn, do đó kéo dài hoặc rút ngắn thời gian bán thải của methadone dẫn đến tăng hoặc giảm nồng độ của methadone trong huyết tương. Trong

điều trị việc tăng nồng độ methadone trong máu có liên quan đến tăng liều. Các nghiên cứu về dược động học methadone cho thấy mối liên quan giữa đa hình gen CYP2B6 với nồng độ thuốc huyết thanh và liều điều trị^{1,2}. Nhiều SNP CYP2B6 có liên quan đến sự thay đổi chuyển hóa methadone và nồng độ trong huyết tương, đáng chú ý nhất là đa hình có tần suất cao ở châu Á: CYP2B6*6 516G>T (rs3745274) và 785 A>G (rs2279343) mã hoá biểu hiện protein CYP2B6.6 có biểu hiện và hoạt động ở gan giảm rõ rệt. CYP2B6*6 xuất hiện phổ biến đặc biệt ở Châu Phi, châu Á và Tây Ban Nha³.

Để mở rộng các nghiên cứu về đa dạng di truyền của CYP2B6 trong quần thể, chúng tôi tiến hành nghiên cứu về tính đa hình của CYP2B6 trên đối tượng bệnh nhân điều trị nghiện chất dạng thuốc phiện điều trị methadone thay thế trong chuyển hoá methadone, qua đó bước đầu đánh giá tác động của các alen CYP2B6 với yêu cầu về liều lượng methadone. Nghiên cứu **“Đặc điểm đa hình đơn gen CYP2B6 ở bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện điều trị methadone thay thế”** với mục tiêu: **Xác định đặc điểm kiểu gen, kiểu hình chuyển hoá thuốc của CYP2B6 và thống kê mô tả liều điều trị methadone theo các nhóm kiểu gen ở bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện điều trị methadone thay thế”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 100 bệnh nhân nam giới, từ 18 tuổi trở lên. Bệnh nhân được chẩn đoán lệ thuộc vào các chất dạng thuốc phiện theo QĐ 3140/QĐ-BYT năm 2010 và Nghị định 90/2016/NĐ-CP năm 2016, đang điều trị bằng methadone thay thế

trong thời gian tối thiểu 3 tháng tại các cơ sở điều trị tại tỉnh Ninh Bình. Các bệnh nhân này không sử dụng các loại thuốc gây nghiện khác hay bất kỳ loại thuốc nào có thể ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương, không đang điều trị bằng thuốc kháng lao, kháng nấm, ARV, và không có tiền sử bệnh lý tâm thần kèm theo. Mẫu máu toàn phần được thu thập từ các bệnh nhân này để xác định đa hình đơn gen CYP2B6.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian nghiên cứu từ 10/2023 – 3/2024

- Địa điểm nghiên cứu:

+ Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát bệnh tật tỉnh Ninh Bình (CDC Ninh Bình)

+ Khoa Kỹ thuật Y học - Trường Đại học Y Hà Nội

+ Trung tâm kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm Đại học Y Hà Nội

+ Viện nghiên cứu Y học dự phòng và y tế công cộng – Trường Đại học Y Hà Nội

Mẫu máu toàn phần đựng trong ống chống đông EDTA được tách chiết DNA theo bộ kit Exgene Blood SV của Quiagen. DNA sau khi tách chiết được khuếch đại PCR đặc hiệu cho các đa hình đơn gen: rs3745274 (SNP1), rs2279343 (SNP2), và rs8192709 (SNP3).

Kỹ thuật PCR được sử dụng để khuếch đại các đa hình đơn gen CYP2B6 rs3745274 (exon 4), rs2279343 (exon 6) và rs8192709 (exon 1) với cặp mồi đặc hiệu. Thiết kế mồi sử dụng phần mềm Primer Blast NCBI. Trình tự mồi như sau:

rs3745274:

Mồi xuôi

AGGTGACAGCCTGATGTTCC

Mồi ngược:

TTTCTCGTGTGTTCTGGGTG

rs2279343:

Mồi xuôi:

GGCACACAGGCAAGTTTACA

Mồi ngược:

CTTTTCCATGTGGAGCAGGTAG

rs8192709

Mồi xuôi:

CCACTGTATCCCTGCCAATATC

Mồi ngược:

TGTGGTGTCTTTCCTGGTTTAG

Thành phần phản ứng PCR có thể tích 35 µl gồm các thành phần sau:

17,5 µl Tag Mastex Mix 2X (hãng New England Biolabs), 1 µl mồi xuôi, 1 µl mồi ngược, 3 µl DNA, 12.5 µl nước cất PCR

Chu trình nhiệt của phản ứng PCR: Biến tính 94°C trong 3 phút, tiếp theo là 35 chu kỳ bao gồm biến tính 94°C/30 giây, gắn mồi 58.3/30 giây, kéo dài 72°C/30 giây, hoàn chỉnh 72°C/40 giây. Bảo quản mẫu ở 4°C.

Sản phẩm PCR thu được tiến hành gửi tinh sạch và giải trình tự Sanger. Kết quả thu được và xử lý bằng phần mềm ApE - A plasmid Editor và so sánh với trình tự gốc trên NCBI.

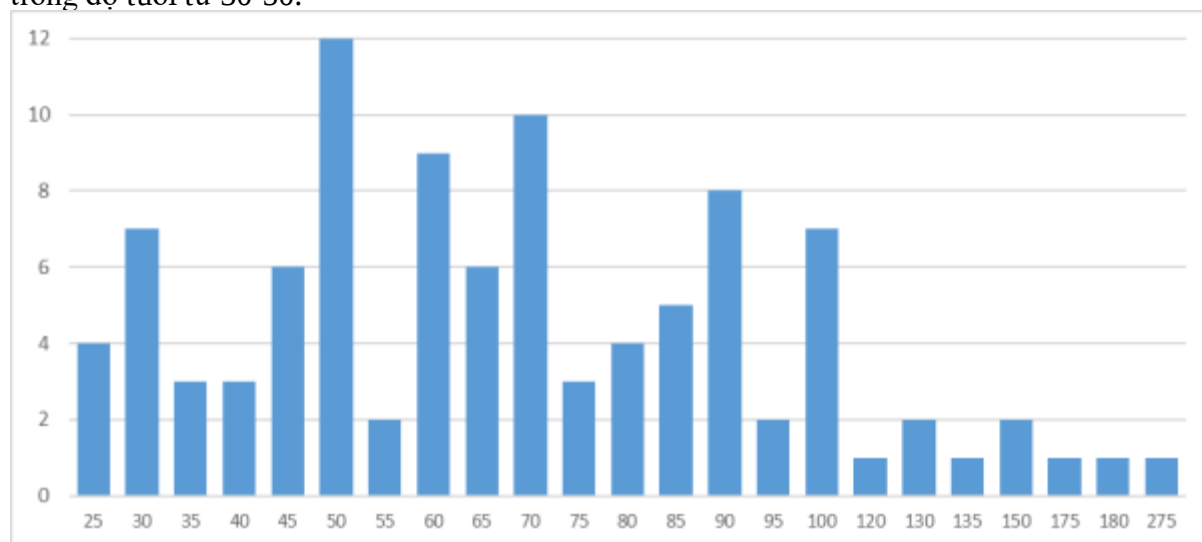
Mối liên quan giữa đa hình đơn gen CYP2B6 và một số yếu tố ở bệnh nhân điều trị methadone thay thế được tổng hợp và phân tích trên phần mềm Microsoft Excel 2016 và IBM SPSS 26.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	N	%
Giới		
Nam	100	100%
Nữ	0	0%
Tuổi		
< 30	1	1%
30 – 50	74	74%
≥ 50	25	25%
Trình độ		
Mù chữ	0	0%
Tiểu học – THCS	51	51%
THPT	39	39%
Trung cấp/cao đẳng	4	4%
Đại học/Sau đại học	6	6%
Thời gian dùng liệu duy trì (năm)	Trung bình: 1 năm Dài nhất: 10 năm Ngắn nhất: 3 tháng	

Nhận xét: Tổng số 100 bệnh nhân trong đó 100% là nam giới. Phần lớn bệnh nhân nằm trong độ tuổi từ 30-50.

**Hình 1. Phân bố liều methadone duy trì của đối tượng nghiên cứu**

Nhận xét: Liều duy trì methadone hàng ngày của 100 đối tượng trong nghiên cứu dao động từ 25 đến 275 mg/ngày, trung bình $71,7 \pm 37,6$ mg/ngày.

Bảng 2: Phân tích thống kê kiểu gen CYP2B6 và liều duy trì methadone mỗi ngày (mg/ngày)

	Kiểu gen tại SNP1			Kiểu gen tại SNP2			Kiểu gen tại SNP3	
	Tỷ lệ: G: 70,0% T: 30,0%			Tỷ lệ: A: 28,5% G: 71,5%			Tỷ lệ: C: 93,5% T: 6,5%	
	GG	GT	TT	AA	AG	GG	CC	CT
Mức nồng độ duy trì ≤ 60 mg/ngày								
Số lượng	27 (50.0%)	12 (37.5%)	7 (50.0%)	2 (33.3%)	26 (57.8%)	18 (36.7%)	44 (50.6%)	2 (15.4%)
GTTB	43.70	50.00	39.29	35.00	44.81	45.56	45.34	30.00
SD	11.90	9.29	12.05	14.14	12.12	10.83	11.38	7.07
Mức nồng độ duy trì 61-100 mg/ngày								
Số lượng	21 (38.9%)	18 (56.3%)	6 (42.9%)	4 (66.7%)	17 (37.8%)	24 (49.0%)	35 (40.2%)	10 (76.9%)
GTTB	84.05	78.33	82.50	87.50	81.47	80.63	82.29	79.00
SD	12.61	12.25	9.35	10.41	12.47	12.36	12.74	9.94
Mức nồng độ duy trì 101-150 mg/ngày								
Số lượng	4 (7.4%)	1 (3.1%)	1 (7.1%)	0 (0%)	2 (4.4%)	4 (8.2%)	5 (5.8%)	1 (7.7%)
GTTB	133.75	130	150	-	135.00	136.25	139.00	120.00
SD	12.50	-	-	-	21.21	9.46	10.25	-
Mức nồng độ duy trì >150 mg/ngày								
Số lượng	2 (3.7%)	1 (3.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6.1%)	3 (3.4%)	0 (0%)
GTTB	227.50	175	-	-	-	210.00	210.00	-
SD	67.18	-	-	-	-	56.35	56.35	-

Nhận xét: Tỷ lệ xuất hiện của base phổ biến tại SNP1, SNP2, và SNP3 lần lượt là G (70,0%), G (71,5%), và C (93,5%). Các đối tượng mang kiểu gen GG tại SNP1 và 2 cũng có xu hướng sử dụng liều duy trì cao hơn (trung bình SNP1: $72,87 \pm 5,91$ mg GG so với $65,71 \pm 9,01$ mg TT, SNP2: $80,20 \pm 6,42$ GG với $62,67 \pm 3,98$ mg AA).

Bảng 3: Đặc điểm phân bố kiểu hình dự đoán của đối tượng nghiên cứu

Alen	N	Tỷ lệ	Kiểu gen	Kiểu hình dự đoán	N	Tỷ lệ
*1	49	23.90%	*1/*1	Chức năng bình thường	4	4%
*2	13	6.34%	*1/*2	Chức năng bình thường	2	2%
*4	83	40.49%	*1/*4	Chức năng tăng	31	31%
*6	58	28.29%	*1/*6	Chức năng trung bình	8	8%
*9	2	0.98%	*2/*4	Chức năng tăng	5	5%
			*2/*6	Chức năng trung bình	1	1%
			*4/*4	Chức năng tăng mạnh	12	12%
			*4/*6	Chức năng trung bình	23	23%
			*6/*6	Chức năng giảm	12	12%
			*6/*9	Chức năng giảm	2	2%

Nhận xét: Tỷ lệ xuất hiện của các alen CYP2B6*1 (kiểu gen trên SNP1, 2, và 3: G-A-C), *2 (G-A-T), *4 (G-G-C), *6 (T-G-C), và *9 (T-A-C) lần lượt là 23,9%, 6,34%, 40,49%, 28,29%, và 0,98%. Tỷ lệ alen CYP2B6*4 cao so với các alen khác, kể cả alen hoang dại CYP2B6*1. Tỷ lệ xuất hiện alen CYP2B6*9 là thấp nhất.

Bảng 4: Phân tích thống kê kiểu gen (*) CYP2B6 và liều duy trì methadone mỗi ngày (mg/ngày)

	*1/*1	*1/*2	*1/*4	*1/*6	*2/*4	*2/*6	*4/*4	*4/*6	*6/*6	*6/*9
Tổng quát										
GTTB	65,00	80,00	64,67	55,63	65,00	70,00	98,75	78,26	68,33	50,00
SD	35,82	7,07	27,29	18,02	37,58	-	72,24	29,14	35,18	28,28
Mức nồng độ duy trì ≤ 60 mg/ngày										
Số lượng	2 (50.0%)	0 (0%)	18 (58.1%)	6 (75.0%)	2 (40.0%)	0 (0%)	5 (41.6%)	6 (26.1%)	6 (50.0%)	1 (50%)
GTTB	35.00	-	46.39	47.50	30.00	-	43.00	52.50	40.83	30
SD	14.14	-	11.35	11.73	7.07	-	12.04	6.12	14.42	-
Mức nồng độ duy trì 61-100 mg/ngày										
Số lượng	2 (50.0%)	2 (100%)	12 (38.7%)	2 (25.0%)	2 (40.0%)	1 (100%)	3 (25.0%)	15 (65.2%)	5 (41.7%)	1 (50%)
GTTB	95.00	80.00	85.00	80.00	72.50	70,00	83.33	78.67	85.00	70
SD	7.07	7.07	13.14	0	3.54	-	17.56	13.29	7.91	-
Mức nồng độ duy trì 101-150 mg/ngày										
Số lượng	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.2%)	0 (0%)	1 (20.0%)	0 (0%)	2 (16.7%)	1 (4.4%)	1 (8.3%)	0 (0%)
GTTB	-	-	150	-	120	-	132.50	130	150	-
SD	-	-	-	-	-	-	3.54	-	-	-
Mức nồng độ duy trì >150 mg/ngày										
Số lượng	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (16.7%)	1 (4.4%)	0 (0%)	0 (0%)
GTTB	-	-	-	-	-	-	227.50	175	-	-
SD	-	-	-	-	-	-	67.18	-	-	-

Nhận xét: Các bệnh nhân mang alen CYP2B6*4, và đặc biệt khi là đồng hợp tử CYP2B6*4/*4, sử dụng liều duy trì ở mức cao hơn (98.75 ± 72.24 mg) các bệnh nhân mang alen khác (CYP2B6*6/*6: $68,33 \pm 35,18$ mg, CYP2B6*1/*6: $55,63 \pm 18,02$ mg, CYP2B6*1/*1: $65,00 \pm 35,82$ mg).

IV. BÀN LUẬN

Danh pháp CYP2B6* lần đầu tiên được mô tả đầu những năm 2000 theo cơ sở dữ liệu danh pháp alen Cytochrom P450. Danh pháp tập trung vào các halotype biểu thị sự tổ hợp của tất cả các biến thể trình tự trên một alen đối với hoạt động của enzyme. Alen *6

được xác định là c516 G>T (p.Q172H, rs3745274) gây ra sự thay đổi acid amin glutamine thành histidine ở vị trí acid amin 172 và c785 A>G (p.K262R, rs2279343) là sự thay thế lysine thành arginine ở vị trí acid amin 262. Quá trình phiên giải từ kiểu gen sang kiểu hình được xác định nếu một cá thể có hai halotype CYP2B6, mỗi halotype trên một nhiễm sắc thể sẽ tạo thành dilotype. Ví dụ kiểu gen *6/*6 chỉ ra trên mỗi nhiễm sắc thể có biến thể xác định kiểu halotype CYP2B6*6. Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy tỉ lệ xuất hiện các alen hay các halotype CYP2B6*4 khác biệt so với các nghiên cứu trên các quần thể người châu Á trước đây. Theo tổng hợp số liệu trong nghiên cứu của Langmia và cộng sự, tỉ lệ xuất hiện đa hình gen CYP2B6*4 trong đa số quần thể người châu Á đều dưới 10% (người Thái Lan: 3,6%; người Hán Trung Quốc: 9,1%; người Malay: 7,6%; v.v...)⁴. Tỉ lệ xuất hiện của CYP2B6*4 trên 100 đối tượng tham gia nghiên cứu là 40,49%, cao hơn kiểu gen hoang dại CYP2B6*1 là 23,90%, và cao hơn đáng kể so với tỉ lệ xuất hiện của các dân tộc, quốc gia lân cận. Theo một nghiên cứu khác (Hashemi-Soteh và cộng sự, 2021), tỉ lệ xuất hiện của CYP2B6*4 trên người Trung Quốc, Nhật Bản, và Hàn Quốc cũng đều thấp hơn 10% (lần lượt 3%, 9,3%, và 4,5%); tỉ lệ kiểu gen G tại SNP2 (đặc trưng của CYP2B6*4) theo nghiên cứu trên là 14,7% cho người Đông Á và 25,2% cho người Nam Á, so với tỉ lệ 71,5% của nghiên cứu của chúng tôi⁵. Tuy nhiên, tỉ lệ CYP2B6*6 phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi (28,29%) thì tương đối đồng thuận với các nghiên cứu trước: theo Langmia và cộng sự thì CYP2B6*6 xuất

hiện với tỉ lệ 25,4% ở người Malay, hoặc theo Hashemi-Soteh và cộng sự thì tỉ lệ này là 25,8% ở người Trung Quốc^{4,5}. Tương tự như vậy, tỉ lệ CYP2B6*2 cũng khá tương đồng với các nghiên cứu trước; tỉ lệ xuất hiện của CYP2B6*9 (0,98%) lại khá thấp tương tự với các quần thể người châu Á khác (1,8% ở người Trung Quốc hay 4,6% ở người Malay)⁴.

Theo nghiên cứu của Gadel và cộng sự (2015), CYP2B6*4 gây tăng biểu hiện gen CYP450 dẫn đến tăng chuyển hóa methadone trong cơ thể so với biến thể hoang dại CYP2B6*1 và tăng liều lượng methadone duy trì hàng ngày để kiểm soát hội chứng cai. Ngược lại, CYP2B6*6 và CYP2B6*9 gây giảm chuyển hóa methadone trong cơ thể và do đó liều lượng methadone hàng ngày cần thiết để hội chứng cai không xuất hiện sẽ thấp hơn⁶. Kết quả của nghiên cứu chúng tôi tương tự với phát hiện của Gadel và cộng sự về đa hình gen CYP2B6*4, nhóm các bệnh nhân mang đa hình gen CYP2B6*4, cả dị hợp tử và đồng hợp tử, xuất hiện các cá thể đang sử dụng liều duy trì cao hơn các nhóm khác (trung bình 98.75 ± 72.24 mg với kiểu gen CYP2B6*4/*4). Sự thay đổi hai acid amin của alen *6 được cho là dẫn đến sự ghép nối bất thường và giảm biểu hiện mRNA làm giảm hoạt động của enzyme. Đa số các bệnh nhân mang CYP2B6*6 hiện đang duy trì ở liều methadone hàng ngày mức trung bình (61-100 mg/ngày) thấp hơn so với bệnh nhân mang CYP2B6*4. Đối với các đa hình gen CYP2B6*9 và CYP2B6*2, kết quả thu được từ nghiên cứu này chưa thật sự rõ ràng do số lượng đối tượng tham gia nghiên cứu mang

các đa hình gen này khá thấp. Điều này có thể do quy mô của nghiên cứu còn hạn chế, số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu chưa đủ nhiều để phản ánh đúng thực trạng kiểu hình các đa hình gen này trên quần thể.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này là một trong những nghiên cứu đầu tiên về đa hình đơn gen CYP2B6 ở các bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện hiện đang điều trị bằng phương pháp methadone thay thế tại Việt Nam. Kết quả của nghiên cứu này là góc nhìn về nghiên cứu gen được động học với liều lượng methadone duy trì cần thiết, và góp phần hình thành nên công cụ hỗ trợ hữu hiệu các bác sĩ khi chỉ định liều dùng phù hợp và thực tiễn cho từng bệnh nhân trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kharasch ED, Regina KJ, Blood J, Friedel C.** Methadone Pharmacogenetics: CYP2B6 Polymorphisms Determine Plasma Concentrations, Clearance, and Metabolism. *Anesthesiology*. 2015 Nov;123(5):1142-53. doi: 10.1097/ ALN.0000000000000867. PMID: 26389554; PMCID: PMC4667947.
2. **Wang SC, Ho IK, Tsou HH, Tian JN, Hsiao CF, Chen CH, Tan HK, Lin L, Wu CS, Su LW, Huang CL, Yang YH, Liu ML, Lin KM, Chen CY, Liu SC, Wu HY, Chan HW, Tsai MH, Lin PS, Liu YL.** CYP2B6 polymorphisms influence the plasma concentration and clearance of the methadone S-enantiomer. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Aug;31(4):463-9. doi: 10.1097/ JCP.0b013e318222b5dd. PMID: 21694616.
3. **Zanger UM, Klein K.** Pharmacogenetics of cytochrome P450 2B6 (CYP2B6): advances on polymorphisms, mechanisms, and clinical relevance. *Front Genet*. 2013 Mar 5;4:24. doi: 10.3389/fgene.2013.00024. PMID: 23467454; PMCID: PMC3588594.
4. **Langmia IM, Just KS, Yamoune S, Brockmüller J, Masimirembwa C, Stingl JC.** CYP2B6 Functional Variability in Drug Metabolism and Exposure Across Populations-Implication for Drug Safety, Dosing, and Individualized Therapy. *Front Genet*. 2021 Jul 12;12:692234. doi: 10.3389/fgene.2021.692234. PMID: 34322158; PMCID: PMC8313315.
5. **Hashemi-Soteh MB, Hosseini E, Fazelnia S, Ghasemian-Sorbeni F, Madahian S, Shiran MR.** Frequencies of CYP2B6*4,*5, and *6 Alleles within an Iranian Population (Mazandaran). *Genet Res (Camb)*. 2021 Dec 2;2021:8703812. doi: 10.1155/2021/8703812. PMID: 34949964; PMCID: PMC8660211.
6. **Gadel S, Friedel C, Kharasch ED.** Differences in Methadone Metabolism by CYP2B6 Variants. *Drug Metab Dispos*. 2015 Jul;43(7): 994-1001. doi: 10.1124/dmd.115.064352. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25897175; PMCID: PMC4468442.