

PERSONALIZED MEDICINE IN GOUT TREATMENT

Nguyen Thu Hien¹, Hoang Thi Thu Yen^{2*}, Do Ha Thanh³¹TNU - University of Medicine and Pharmacy, ²TNU - University of Sciences, ³Thai Nguyen National Hospital

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 13/5/2024	In gout treatment, celecoxib is commonly used to treat inflammation, fever and pain while allopurinol, lesinurad and pegloticase are prescribed to reduce blood uric acid levels. <i>CYP2C9*2</i> and <i>CYP2C9*3</i> of <i>CYP2C9</i> gene, <i>HLA-B*58:01</i> of <i>HLA-B</i> gene and some variants causing G6PD deficiency (Viangchan, Canton...) are related to adverse reactions when gout treatment using above drugs. In this study, we analyzed pathological characteristics, method of gout treatment, distribution of <i>CYP2C9*2</i> , <i>CYP2C9*3</i> , <i>HLA-B*58:01</i> , Viangchan variants and the relationship with the adverse reactions occurring during gout treatment. Analysis results suggested that celecoxib and lesinurad are primarily metabolized by <i>CYP2C9</i> . <i>CYP2C9*2</i> and <i>CYP2C9*3</i> reducing <i>CYP2C9</i> activity causes a serious risk for cardiovascular and gastrointestinal tract when using celecoxib, while lesinurad causing cardiovascular and kidney problems. People carrier <i>HLA-B*58:01</i> or G6PD deficiency are recommended not to use allopurinol and pegloticase due to causing severe cutaneous adverse reactions, hemolysis and methemoglobinemia which can lead to death. <i>CYP2C9*3</i> , <i>HLA-B*58:01</i> and Viangchan variants account for a large proportion in Vietnamese people and Asian countries. These results are the basis for constructive research personalized medical treatment to optimize treatment effectiveness and improve the quality of life for gout patients.
Revised: 17/6/2024	
Published: 17/6/2024	
KEYWORDS	
Gout	
CYP2C9	
CYP2C9*3	
HLA-B	
HLA-B*58	
G6PD deficiency	
Viangchan variant	
Personalized medicine	

Y HỌC CÁ THỂ HÓA TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH GOUT

Nguyễn Thu Hiền¹, Hoàng Thị Thu Yến^{2*}, Đỗ Hà Thanh³¹Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên, ²Trường Đại học Khoa học - ĐH Thái Nguyên,³Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 13/5/2024	Trong điều trị gout, celecoxib được sử dụng để điều trị viêm, sốt và đau, còn allopurinol, lesinurad và pegloticase được kê đơn để làm giảm nồng độ uric acid máu. Biến thể <i>CYP2C9*2</i> và <i>CYP2C9*3</i> gene <i>CYP2C9</i> , <i>HLA-B*58:01</i> gene <i>HLA-B</i> và một số biến thể gene gây nên thiếu G6PD (Viangchan, Canton, ...) liên quan đến các phản ứng có hại khi điều trị gout sử dụng các thuốc trên. Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân tích đặc điểm bệnh lý, phương pháp điều trị gout, sự phân bố của <i>CYP2C9*2</i> , <i>CYP2C9*3</i> , <i>HLA-B*58:01</i> , Viangchan và mối liên quan với các phản ứng có hại trong điều trị gout. Kết quả phân tích cho thấy, celecoxib và lesinurad được chuyển hóa chủ yếu bởi <i>CYP2C9</i> . <i>CYP2C9*2</i> và <i>CYP2C9*3</i> gây giảm hoạt tính <i>CYP2C9</i> dẫn đến nguy cơ biến cố tim mạch và đường tiêu hóa khi sử dụng thuốc celecoxib, trong khi lesinurad gây nên các vấn đề về thận và tim mạch. Bệnh nhân mang <i>HLA-B*58:01</i> hoặc thiếu G6PD được khuyến cáo không sử dụng allopurinol hoặc pegloticase do gây nên phản ứng có hại nghiêm trọng ở da, tan máu và methemoglobin huyết có thể dẫn đến tử vong. <i>CYP2C9*3</i> , <i>HLA-B*58:01</i> , Viangchan chiếm tỷ lệ không nhỏ ở người Việt Nam và các nước châu Á. Kết quả phân tích này là cơ sở để nghiên cứu xây dựng liệu pháp điều trị y học cá thể hóa nhằm tối ưu hóa hiệu quả điều trị và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân gout.
Ngày hoàn thiện: 17/6/2024	
Ngày đăng: 17/6/2024	
TỪ KHÓA	
Bệnh gout	
CYP2C9	
CYP2C9*3	
HLA-B	
HLA-B*58:01	
Thiếu G6PD	
Biến thể Viangchan	
Y học cá thể hóa	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.10372>

* Corresponding author. Email: yenhtt@tnus.edu.vn

1. Mở đầu

Những chẩn đoán và điều trị hiện tại thường dựa trên các yếu tố như tuổi tác, cân nặng, sinh hóa cơ thể và bệnh tật. Tuy nhiên, những yếu tố này sẽ không ứng dụng được trên tất cả các bệnh nhân. Số lượng bệnh nhân cho đáp ứng có lợi của một loại thuốc nhất định rơi vào khoảng 25% đến 80% [1], có khoảng 6% số ca nhập viện có liên quan đến phản ứng có hại của thuốc (Adverse drug reactions - ADRs) [2]. Các phân tích đã chỉ ra rằng hơn 97% dân số thế giới mang ít nhất một biến thể trong một gene có thể ảnh hưởng đến đáp ứng của thuốc bằng cách làm rối loạn các quá trình được động học hoặc được lực học trong cơ thể [3]. Nguyên nhân gây nên ADRs có thể là kết quả từ việc kê đơn thuốc không phù hợp với bệnh nhân. Hiện nay, lĩnh vực di truyền dược học phát triển nhanh chóng đã cải thiện những hiểu biết về ADRs, đồng thời tăng tính chính xác trong việc kê đơn thuốc, giảm thiểu những gánh nặng không cần thiết trong trường hợp chịu ảnh hưởng tác dụng phụ của thuốc [4]. Bên cạnh các chỉ dẫn về liều dùng, công tác quản lý thuốc và những hướng dẫn y tế thường quy, việc kết hợp áp dụng di truyền dược học cũng sẽ góp phần giảm thiểu các nguy cơ khi bệnh nhân được chỉ định dùng thuốc không phù hợp. Việc sử dụng thuốc chiếm 15-20% chi phí trong quá trình điều trị, như vậy có thể nói việc tiến hành kiểm tra di truyền trước khi điều trị sẽ đem lại lợi ích rất lớn về mặt kinh tế, nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh cũng như tối ưu hóa quá trình điều trị [5], [6].

Gout là bệnh do rối loạn chuyển hóa nhân purine, có đặc điểm chính là tăng uric acid máu. Hậu quả của bệnh gout phổ biến gồm gây xương, sỏi thận, đột quỵ - là những biến chứng nguy hiểm có thể gây tàn phế, thậm chí dẫn đến tử vong [7]. Tăng uric acid máu là nguyên nhân chính gây ra bệnh gout. Do đó, người mắc bệnh gout sẽ điều trị tình trạng này bằng thuốc theo đơn. Viêm khớp gout cấp tính thường được điều trị để giảm đau, chống viêm; còn điều trị bệnh gout tập trung vào việc làm giảm nồng độ uric acid trong máu [8]-[11]. Một số đa hình nucleotide đơn (Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs) ở vùng mã hóa của gene có liên quan đến điều trị bệnh gout với sự khác biệt trong đáp ứng thuốc đã được xác định như: *CYP2C9*, *HLA-B* và *G6PD*. Năm 2021, Victoria và cộng sự đã có các khuyến nghị về liều lượng sử dụng thuốc trong điều trị bệnh gout dựa trên các kiểu gene từ các gene này [12]. Trên cơ sở đó, bài báo này phân tích các nguy cơ ảnh hưởng của một số biến thể gene *CYP2C9*, *HLA-B* và *G6PD* trong điều trị bệnh gout từ đó đưa ra giải pháp y học cá thể hóa để tối ưu hóa liệu pháp điều trị và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

2. Phương pháp nghiên cứu

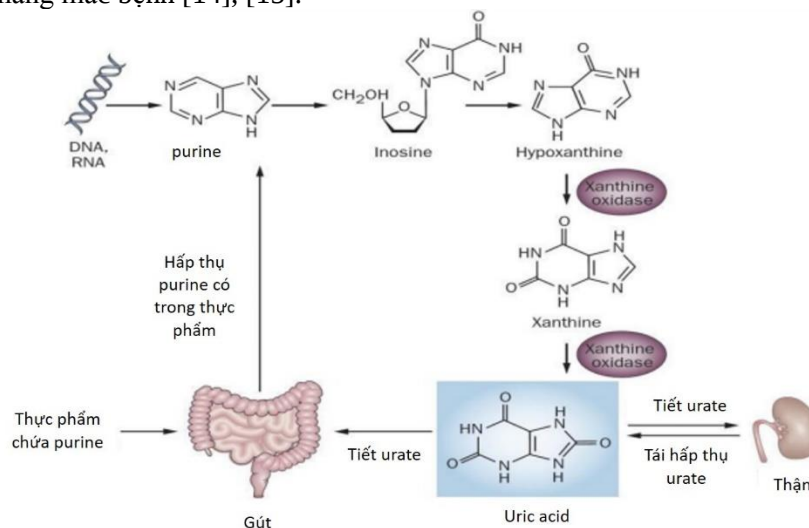
Nghiên cứu này đã phân tích đặc điểm bệnh lý học của gout, phương pháp điều trị gout, sự phân bố của *CYP2C9**2, *CYP2C9**3 gene *CYP2C9*, *HLA-B**58:01 gene *HLA-B*, Viangchan gene *G6PD* và mối liên quan với các phản ứng có hại trong điều trị gout từ 57 tài liệu đã được công bố đến năm 2022.

3. Kết quả và bàn luận

Bệnh gout – triệu chứng, nguyên nhân và hậu quả

Bệnh gout là một trong những loại viêm khớp phổ biến nhất, tỷ lệ mắc bệnh gout rất khác nhau tùy theo dân số được nghiên cứu và các phương pháp được sử dụng nhưng tỷ lệ hiện mắc <1% đến 6,8% và tỷ lệ này hiện đang gia tăng [13]. Biểu hiện của bệnh gout là xảy ra phản ứng viêm khớp do sự tích tụ của các tinh thể monosodium urate (urate), nồng độ uric acid trong máu cao, bệnh gout thường có khớp vô cùng đau đớn, sưng tấy - được gọi là viêm khớp gout cấp tính. Ở một số ít người, tăng uric acid máu kéo dài dẫn đến bệnh gout mãn tính - liên quan đến sự lắng đọng của các tinh thể urate được gọi là tophi [8], [9]. Thông thường, uric acid được hòa tan trong máu và đào thải ra khỏi cơ thể qua nước tiểu qua thận. Nếu một người tạo ra quá nhiều uric acid hoặc không bài tiết hết, nó có thể tích tụ và hình thành các tinh thể giống như kim. Những nguyên nhân này gây ra tình trạng viêm và đau ở khớp và mô xung quanh. Ở người mắc bệnh

gout, các tinh thể urate lắng đọng trong mô chính là hệ quả của tình trạng có quá nhiều uric acid trong máu liên quan đến vấn đề rối loạn chuyển hóa purine. Uric acid có thể được chính cơ thể tổng hợp hoặc lấy từ môi trường bên ngoài nên nguyên nhân hàm lượng của hợp chất này quá cao thường do: giảm bài tiết uric acid; tăng lượng uric acid sản sinh; rối loạn chuyển hóa enzyme tham gia vào quá trình chuyển hóa uric acid và chế độ ăn uống chứa nhiều purine (Hình 1). Do đó, có nhiều yếu tố khác có thể làm tăng uric acid máu và bệnh gout: tuổi tác, giới tính, lối sống, tiếp xúc chì, cân nặng, các bệnh đi kèm và yếu tố di truyền, tiền sử gia đình mắc bệnh gout có thể làm tăng khả năng mắc bệnh [14], [15].



Hình 1. Cơ chế phát sinh bệnh gout [16]

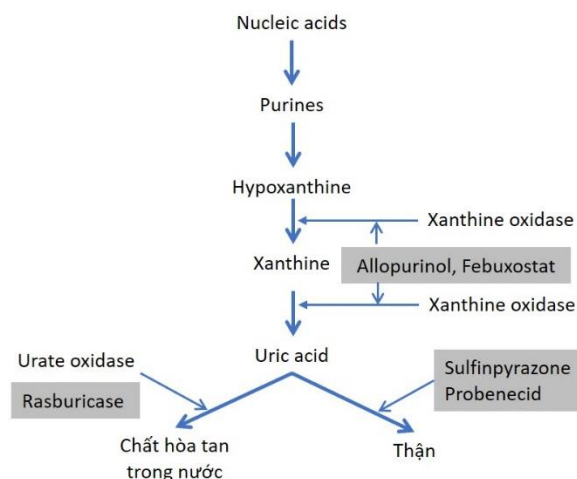
Vì gout không chỉ lắng đọng tinh thể urate vào khớp và phần mềm quanh khớp, mà còn lắng đọng trong tổ chức như da, thận, tim... gây tăng huyết áp, suy thận; tim gây tổn thương vào trong các mạng lưới thần kinh tự động trong tim, gây rối loạn nhịp tim, rung nhĩ, tắc các mạch máu làm cho suy tim, thậm chí còn gây nên đột quỵ ở tim như nhồi máu cơ tim, đột quỵ ở mạch máu não gây tai biến liệt nửa người. Do đó, hậu quả của bệnh gout phổ biến gồm gãy xương, sỏi thận, đột quỵ - là những bệnh lý nguy hiểm có thể gây tàn phế, thậm chí dẫn đến tử vong [7].

Phương pháp điều trị và các phản ứng có hại của thuốc

Các loại thuốc được Bác sĩ kê đơn nhằm điều trị các triệu chứng của cơn gout, ngăn ngừa các đợt bùng phát trong tương lai và giảm nguy cơ biến chứng như sỏi thận và hạt tophi. Bệnh nhân gout có thể sử dụng các loại thuốc để giảm sản xuất uric acid hoặc cải thiện khả năng loại bỏ uric acid ra khỏi cơ thể qua thận [14]. Viêm khớp gout cấp tính thường được điều trị bằng cách sử dụng các thuốc chống viêm không steroid (Non-steroidal antiinflammatory drug – NSAID), colchicin, hoặc cả hai; còn điều trị bệnh gout tập trung vào việc sử dụng các thuốc làm giảm nồng độ uric acid trong máu [8], [9], [17]. Có 3 nhóm thuốc giảm uric acid chính được sử dụng hiện nay: 1) thuốc ức chế xanthine oxidase làm giảm sản xuất uric acid như allopurinol, febuxostat; 2) thuốc ức chế tái hấp thụ uric acid ở thận như benzbromarone, probenecid và lesinurad; 3) thuốc giúp chuyển đổi uric acid thành chất chuyển hóa dễ hòa tan hơn như pegloticase và rasburicase [12].

NSAID được sử dụng phổ biến nhất để điều trị viêm, sốt và đau, ước tính có hơn 30 triệu người sử dụng NSAID hàng ngày trên toàn thế giới. Đến nay, có hơn 40 loại NSAID được cấp phép sử dụng. Một số NSAID cân kê đơn (celecoxib và piroxicam...) hoặc không (aspirin, ibuprofen và naproxen...), khoảng 25% dân số đã trải qua các tác dụng phụ liên quan đến NSAID cần được chăm sóc y tế. Celecoxib được sử dụng để điều trị viêm khớp gout cấp tính và được chuyển hóa thành chất chuyển hóa không có hoạt tính. Mặc dù có thể bảo vệ dạ dày tốt hơn các NSAID khác, celecoxib vẫn gây nên nguy cơ biến cố tim mạch nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim, đột quỵ và các tác dụng phụ nghiêm trọng về đường tiêu hóa như chảy máu, loét và thủng [10].

Thuốc NSAID được sử dụng để điều trị các đợt bùng phát bệnh gout cấp tính, điều trị bệnh gout cần dùng thuốc giảm uric acid liên tục để duy trì nồng độ trong huyết thanh dưới mức cần thiết nhằm ngăn chặn sự hình thành tinh thể urate. Allopurinol là thuốc thường được kê đơn để kiểm soát bệnh gout, làm giảm sản xuất uric acid bằng cách ức chế xanthine oxidase – enzyme xúc tác chuyển đổi hypoxanthine và xanthine thành uric acid. Allopurinol bị oxy hóa nhanh chóng trong gan thành chất chuyển hóa có hoạt tính oxypurinol, là chất ức chế chính của xanthine oxidase. Allopurinol được đánh giá là thuốc điều trị chính cho bệnh gout - nó có hiệu quả trong việc hạ nồng độ uric acid, giảm tần suất các đợt bùng phát gout cấp tính và góp phần giải quyết các hạt tophi. Allopurinol có thể gây nên phản ứng có hại nghiêm trọng ở da (Severe cutaneous adverse reactions-SCAR) có khả năng dẫn đến tử vong. SCAR bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS - Stevens-Johnson syndrome) hoặc hoại tử biểu bì nhiễm độc (toxic epidermal necrolysis - TEN)... [9]. Mặt khác, trong quá trình điều trị bệnh gout, lesinurad được chỉ định bổ sung cho những bệnh nhân không đạt được mức uric acid mục tiêu mặc dù đã được điều trị bằng chất ức chế xanthine oxidase. Các chất ức chế xanthine oxidase làm giảm uric acid bằng cách ức chế sản xuất nó, trong khi lesinurad làm giảm uric acid bằng cách ngăn chặn sự tái hấp thu ở thận. Lesinurad là loại thuốc uricosuric mới nhất được phê duyệt để điều trị bệnh gout. Tuy nhiên, kể từ khi allopurinol được giới thiệu vào những năm 1960, thuốc uricosuric không được sử dụng phổ biến. Điều này là do chúng có liên quan đến nhiều tương tác thuốc và tác dụng phụ [8]. Giống như tất cả các tác nhân uricosuric, các phản ứng có hại của liệu pháp lesinurad bao gồm các vấn đề về thận và tăng nguy cơ biến cố tim mạch [8]. Ngoài ra, pegloticase được sử dụng để điều trị dành riêng cho những người bị bệnh gout mãn tính, có triệu chứng, những người không đáp ứng hoặc không thể sử dụng các phương pháp điều trị bệnh gout thông thường. Pegloticase là urate oxidase – một enzyme xúc tác quá trình oxy hóa uric acid thành 5-hydroxyisourate và hydrogen peroxide ở hầu hết các loài động vật có vú. Tuy nhiên, urate oxidase không hoạt động ở người do đột biến bất hoạt trong gene. Pegloticase oxy hóa uric acid và khử carboxyl của 5-hydroxyisourate dẫn đến sự hình thành chất chuyển hóa dễ hòa tan hơn (allantoin) được bài tiết qua thận [11] (hình 2).



Hình 2. Con đường tạo uric acid từ purine và vị trí tác dụng của một số loại thuốc dùng trong điều trị gout và tăng uric acid máu [18]

Liệu pháp cá thể hóa trong điều trị gout

Trong điều trị bệnh nhân gout, celecoxib có thể được sử dụng là thuốc điều trị giảm viêm, sốt và đau; còn lesinurad được chỉ định bổ sung cho những bệnh nhân không đạt được mức uric acid mong muốn. Cả hai loại thuốc này đều được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9, celecoxib được chuyển hóa thành celecoxib carboxylic acid (CCA) và lesinurad biến đổi thành chất chuyển hóa không hoạt động [8], [10]. Nhiều nghiên cứu cho rằng tính đa hình di truyền của CYP2C9 có ảnh

hưởng đáng kể đến dược động học của thuốc và sự xuất hiện các phản ứng có hại của thuốc. CYP2C9 là một enzyme thuộc họ Cytochrome P450 - đóng vai trò quan trọng trong quá trình oxy hóa các hợp chất nội sinh và ngoại sinh ở gan, chiếm khoảng 20% tổng lượng Cytochrome P450 trong microsom ở gan, tham gia chuyển hóa >15% loại thuốc trên lâm sàng [19-21]. Gene mã hóa CYP2C9 nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể số 10 (10q24), có kích thước >50kb, bao gồm 9 exon và 8 intron, mã hóa 362 amino acid. Cho đến nay, hơn 60 biến thể CYP2C9 khác nhau đã được biết đến ở các vùng điều hòa và mã hóa của gene. Hai biến thể phổ biến liên quan đến giảm hoạt động và làm mất chức năng của CYP2C9, tương ứng là: CYP2C9*2 (rs1799853) và CYP2C9*3 (rs1057910), CYP2C9*2 thuộc exon 2, trong khi CYP2C9*3 thuộc exon 7. Dựa vào sự có mặt của các biến thể này và biến thể kiểu dại (CYP2C9*1) sẽ tạo các tổ hợp kiểu gene. Hiệp hội thực hành di truyền dược lâm sàng (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium – CPIC) đã đề xuất ở người có các loại kiểu gene tương ứng với các loại kiểu hình CYP2C9 chuyển hóa celecoxib khác nhau để khuyến nghị điều trị: chuyển hóa yếu (PM- Poor metabolizer); chuyển hóa bình thường (NM- Normal metabolizer) và chuyển hóa chậm (IM- Intermediate Metabolizer). Các kiểu gene của CYP2C9 tương ứng với các kiểu hình này được CPIC khuyến cáo điều trị cho sử dụng celecoxib được mô tả ở bảng 1 [10]. Đối với thuốc lesinurad, FDA (Food and Drug Administration) khuyến nghị nồng độ thuốc lesinurad tăng lên khi dùng đồng thời lesinurad với các chất ức chế CYP2C9 và ở những người CYP2C9 chuyển hóa yếu. Lesinurad nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế CYP2C9 vừa phải (fluconazole, amiodarone) và ở những người CYP2C9 chuyển hóa yếu [8].

Bảng 1. Kiểu gene và kiểu hình chuyển hóa thuốc celecoxib của CYP2C9 và khuyến cáo điều trị

Kiểu gene CYP2C9	Kiểu hình chuyển hóa	Khuyến cáo điều trị của CPIC
*1/*1	Chuyển hóa bình thường - NM	- Bắt đầu điều trị với liều khởi đầu được khuyến cáo; - Hãy sử dụng liều lượng thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất phù hợp với mục tiêu điều trị của từng cá nhân.
*1/*2	Chuyển hóa chậm	- Bắt đầu điều trị với liều khởi đầu được khuyến cáo; - Hãy sử dụng liều lượng thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất phù hợp với mục tiêu điều trị của từng cá nhân.
*1/*3, *2/*2	(Trung gian) – IM	- Bắt đầu điều trị với liều khởi đầu được khuyến cáo thấp nhất. Chuẩn độ liều lên đến hiệu quả lâm sàng hoặc liều khuyến cáo tối đa một cách thận trọng; - Theo dõi cẩn thận các tác dụng phụ, chẳng hạn như huyết áp và chức năng thận trong quá trình điều trị.
*2/*3; *3/*3	Chuyển hóa yếu – PM	- Bắt đầu điều trị với 25–50% liều khởi đầu được khuyến cáo thấp nhất. Điều chỉnh liều tăng dần đến mức có hiệu quả lâm sàng hoặc 25–50% liều khuyến cáo tối đa một cách thận trọng. - Hãy sử dụng liều lượng thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất phù hợp với mục tiêu điều trị của từng cá nhân. - Không nên điều chỉnh liều tăng dần cho đến khi đạt được trạng thái ổn định (ít nhất 8 ngày đối với celecoxib). Theo dõi cẩn thận các tác dụng phụ như huyết áp và chức năng thận trong quá trình điều trị. - Hãy xem xét một liệu pháp thay thế không được chuyển hóa bởi CYP2C9 hoặc không bị ảnh hưởng nhiều bởi các biến thể di truyền CYP2C9

Mặc dù đã có sẵn các thuốc làm giảm uric acid như probenecid và sulfinpyrazone, allopurinol vẫn là thuốc hạ acid uric được sử dụng thường xuyên nhất do chế độ dùng thuốc thuận tiện, hiệu quả toàn diện, an toàn và lâu dài. Tuy nhiên, allopurinol có tác dụng phụ SCAR. Biến thể HLA-B*58:01 gene HLA-B có liên quan chặt chẽ với SCAR trong điều trị gout bằng allopurinol [9]. HLA-B thuộc hệ thống kháng nguyên bạch cầu người (human leucocyte antigen - HLA) - là một phần quan trọng của hệ miễn dịch và được kiểm soát bởi các gene nằm trên nhiễm sắc thể số 6

với tính đa hình cao. Gene *HLA-B* biểu hiện nhiều nhất ở lách, sau đó là phổi, hạch bạch huyết, đại tràng và ruột non... *HLA-B* có kích thước vùng phiên mã dài 3855 bp bao gồm 7 exon và 6 intron, mã hóa 362 amino acid (NG_023187). Hướng dẫn sử dụng thuốc allopurinol được FDA cấp phép sử dụng liều tối thiểu có hiệu quả là 100–200 mg mỗi ngày và liều khuyến cáo tối đa là 800 mg mỗi ngày. Để giảm khả năng bùng phát bệnh gout, người bệnh nên bắt đầu với liều thấp allopurinol viên (100 mg mỗi ngày) và tăng 100 mg mỗi tuần cho đến khi đạt được mức uric acid huyết thanh từ 6 mg/dL trở xuống, nhưng không vượt quá liều lượng khuyến cáo tối đa. Năm 2020, CAR (American College of Rheumatology) khuyến cáo nên xét nghiệm *HLA-B**58:01 trước khi bắt đầu sử dụng allopurinol cho người dân gốc Đông Nam Á và người Mỹ gốc Phi, những người được cho là có tỷ lệ biến thể *HLA-B**58:01 cao. Các khuyến cáo điều trị khi giảm uric acid đối với người có các loại kiểu gene của *HLA-B* được trình bày ở bảng 2 [9].

Bảng 2. Kiểu gene và kiểu hình của *HLA-B* và khuyến cáo điều trị gout

Kiểu gene <i>HLA-B</i>	Kiểu hình	Khuyến cáo điều trị của CPIC và DPWG
Các kiểu gene khác của <i>HLA-B</i>	Nguy cơ thấp hoặc giảm SCAR do allopurinol gây ra	Sử dụng allopurinol theo hướng dẫn (CPIC)
*58:01/*X *58:01/*58:01	Tăng đáng kể nguy cơ SCAR do allopurinol gây ra	+ Chống chỉ định allopurinol (CPIC) + Chọn một giải pháp thay thế, chẳng hạn thuốc febuxostat; Một lựa chọn khác là tạo ra sự dung nạp allopurinol trước tiên: tăng liều allopurinol sau 3 ngày cho đến khi đã đạt được liều 100 mg/ngày vào ngày thứ 28. Các liều hàng ngày liên tiếp trong phác đồ cảm ứng là 50 µg, 100 µg, 200 µg, 500 µg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg và 100 mg (DPWG)

Ghi chú: DPWG: Hiệp hội di truyền học Hà Lan (Dutch Pharmacogenetics Working Group, Royal Dutch Pharmacists Association)

Ở người, các tế bào hồng cầu thiếu enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) rất nhạy cảm với tổn thương oxy hóa gây ra bởi các tác nhân như hydrogen peroxide. Sau khi tiếp xúc, các tế bào hồng cầu bị thay đổi về cấu trúc và nhanh chóng bị phá vỡ (tan máu). Điều này có thể dẫn đến sự thiếu hụt các tế bào hồng cầu trưởng thành (thiếu máu huyết tán) và sản xuất các tế bào hồng cầu có nồng độ methemoglobin cao bất thường (methemoglobin huyết). Thiếu G6PD là một nhóm các rối loạn di truyền liên kết với X, do đột biến gene *G6PD*. Những đột biến này dẫn đến các biến thể protein với mức độ hoạt động của enzyme giảm và có mối tương quan với một loạt các kiểu hình sinh hóa và lâm sàng. Tùy thuộc vào mức độ hoạt động của enzyme, G6PD đã được phân loại thành bốn loại: Thiếu G6PD loại I thường xảy ra với bệnh thiếu máu tan máu và khá hiếm. Ngược lại, loại II và III là những khiếm khuyết phổ biến nhất trong bệnh thiếu máu tán huyết cấp tính và loại IV thường không có triệu chứng với sự thiếu nhẹ hoặc tăng hoạt động của enzyme. Gene *G6PD* thuộc nhiễm sắc thể X (Xq28) có kích thước 18 kb, vùng phiên mã bao gồm 13 exon, 12 intron, mã hóa 515 amino acid (NG_009015). Hầu hết các trường hợp thiếu G6PD là do đột biến SNP dẫn đến thay đổi một amino acid. Hơn 180 biến thể di truyền của gene *G6PD* đã được xác định, với khoảng 400 biến thể sinh hóa và enzyme. FDA khuyến cáo rằng những người có nguy cơ thiếu G6PD nên được sàng lọc di truyền gene *G6PD* trước khi bắt đầu điều trị bằng pegloticase [11].

Tình hình nghiên cứu mối liên quan của đa hình nucleotide các gene đến đáp ứng thuốc trong điều trị bệnh gout ở trên thế giới

Nhiều nghiên cứu báo cáo rằng tính đa hình di truyền của *CYP2C9* có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của celecoxib và sự xuất hiện các phản ứng có hại của thuốc. Trong hai biến thể phổ biến liên quan đến hoạt động của enzyme *CYP2C9* bị giảm, *CYP2C9**2 phổ biến hơn ở người da trắng (10–20%), so với người châu Á (1–3%) hoặc người châu Phi (0–6%). *CYP2C9**3 ít phổ biến hơn, chiếm <10% ở hầu hết các quần thể và hiếm gặp ở các quần thể Châu Phi. Bên

cạnh các nghiên cứu về sự phân bố của các biến thể gene trong quần thể, nhiều công bố đã nghiên cứu mối liên quan của thuốc celecoxib với các kiểu gene *CYP2C9* (*CYP2C9*1/*1*, *CYP2C9*1/*3* và *CYP2C9*3/*3*) [10]. Nghiên cứu của Liu và cộng sự (2015) ở 52 nam giới người Trung Quốc khỏe mạnh đề nghị rằng người có kiểu gene *CYP2C9*1/*3* tăng phơi nhiễm và làm chậm quá trình phân hủy celecoxib [22]. Kết quả tương tự cũng được chỉ ra trong nghiên cứu ở người Hàn Quốc [23]. Năm 2021, Kim và cộng sự nghiên cứu mô hình dược động học lâm sàng với một liều duy nhất 200 mg celecoxib cho 39 đối tượng Hàn Quốc khỏe mạnh với các kiểu gene *CYP2C9* (*CYP2C9*1/*3*, *CYP2C9*1/*13* và *CYP2C9*3/*3*). Nghiên cứu này xác định liều celecoxib thích hợp cho từng cá nhân thông qua thông tin gene *CYP2C9*. Cách tiếp cận này có thể góp phần làm giảm các phản ứng có hại của thuốc của celecoxib và tạo cơ sở cho y học cá thể hóa [24]. Đến nay, mối liên quan giữa lesinurad, kiểu gene *CYP2C9* và các tác dụng phụ chưa được nghiên cứu. Các nghiên cứu chủ yếu tập trung vào hiệu quả điều trị gout khi kết hợp sử dụng lesinurad và allopurinol [25]-[27].

Phản ứng bất lợi trên da phát triển ở 2–3% bệnh nhân dùng allopurinol [28], với tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân SCAR do allopurinol cao tới 26% [29]. Cho đến nay, mặc dù cơ chế phản ứng có hại của thuốc allopurinol với *HLA-B*58:01* vẫn chưa rõ ràng, một số nghiên cứu đề xuất rằng allopurinol hoặc chất chuyển hóa của nó, oxypurinol có thể được kết hợp với các peptide của tế bào đích để tạo thành một hapten. Sau đó, hapten này sẽ trải qua quá trình xử lý kháng nguyên trước khi được *HLA-B*58:01* trình diện để kích hoạt các tế bào T-CD8(+), kích hoạt phản ứng quá mẫn qua trung gian tế bào T [30]-[33]. Tần số của *HLA-B*58:01* khác nhau giữa các nhóm dân tộc. Tần số biến thể *HLA-B*58:01* ở người Hán, Đài Loan, Hàn Quốc và dân số châu Âu tương ứng là 10–15%, 12%, 6–8% và 1–2% [34]-[37]. Các nghiên cứu trước đây đã đề xuất rằng *HLA-B*58:01* có liên quan chặt chẽ với SCAR do allopurinol gây nên. Tần số của *HLA-B*58:01* ở bệnh nhân mắc SCAR do allopurinol, bệnh nhân dung nạp và người khỏe mạnh lần lượt là khoảng 90–100%, 10–15% và 8–10% [11]-[22]. *HLA-B*58:01* cho thấy tính nhạy cảm di truyền đối với SCAR do allopurinol ở các quần thể Đài Loan [38], Thái Lan [39], Nhật Bản [40] và Hàn Quốc [41], Malaysia [42], Australia [43].

Mặt khác, thiếu G6PD là tình trạng phổ biến nhất ở người, ảnh hưởng đến 500 triệu người trên toàn thế giới, với tỷ lệ phổ biến trên toàn thế giới là khoảng 5%. Ở Châu Phi và các nước Đông Nam Á, tỷ lệ thiếu G6PD được ước tính là hơn 10%. Trong khi ở Nhật Bản, Bắc Trung Quốc và các nước Bắc Âu, tỷ lệ thiếu G6PD thấp hơn 0,1% [44]. Một số biến thể thiếu G6PD bao gồm: *G6PD A-* (202G>A, rs1050828 và 376A>G rs1050829, loại III) có liên quan đến tan máu từ nhẹ đến trung bình và gặp ở 15% người Mỹ gốc Phi. Đột biến Mediterranean (563C>T, rs5030868, loại II) có thể gây tan máu nghiêm trọng và là biến thể bất thường phổ biến nhất người da trắng và Viangchan (871G>A, rs137852327) có thể gây tan máu nặng và gặp ở người châu Á [11], [45]. Do đó, kết quả sàng lọc đột biến gene *G6PD* ở mỗi quần thể sẽ là một công cụ hữu ích góp phần xây dựng liệu pháp điều trị cá thể hóa hiệu quả.

Tình hình nghiên cứu mối liên quan của đa hình nucleotide các gene đến đáp ứng thuốc trong điều trị bệnh gout ở Việt Nam

Các nghiên cứu về biến thể gene *CYP2D9*, *HLA-B* và *G6PD* ở người Việt Nam khỏe mạnh và một số bệnh đã và đang được quan tâm nghiên cứu. Đối với biến thể gene *CYP2C9*, nhóm nghiên cứu của Lee và cộng sự (2005) đã nghiên cứu đa hình của gene *CYP2C9* ở 157 người Kinh Việt Nam và phát hiện tần số *CYP2C9*3* có tỷ lệ 2,2%, không phát hiện được *CYP2C9*2* [46]. Gần đây, nhóm nghiên cứu của Nguyễn Hải Hà và cộng sự đã tập trung nghiên cứu biến thể thuộc *CYP2C9* ở một số dân tộc người Việt Nam, người Việt Nam mắc bệnh ung thư vú. Nghiên cứu đa hình toàn bộ các vùng exon của gene *CYP2C9* ở 100 người Kinh Việt Nam và xác định tần số hai biến thể *CYP2C9*2* và *CYP2C9*3* ở 573 cá thể thuộc dân tộc Kinh, Tày, Nùng, Mường và H'Mong, kết quả nghiên cứu cho thấy không có *CYP2C9*2*, còn *CYP2C9*3* chiếm 3,23%. Nhóm nghiên cứu đã phát hiện được biến thể mới ở vị trí nucleotide 42627 (C>T) dẫn đến sự thay đổi amino acid 363 (Pro>His) ở người Kinh, sự thay đổi này đã được phân tích là có thể ảnh hưởng

đến chức năng của CYP2C9. Số cá thể mang *CYP2C9*3* không chức năng tồn tại ở trạng thái dị hợp chiếm 7% ở người Kinh Việt Nam [47], [48].

Đối với biến thể *HLA-B*58:01* gene *HLA-B*, biến thể này lần đầu tiên được phát hiện ở người Kinh Việt Nam năm 2007 [49]. Năm 2015, tổng hợp của Galarza và cộng sự cho rằng, *HLA-B*58:01* ở người Việt Nam chiếm tỉ lệ 6,5–6,9% [50]. Tần số *HLA-B*58:01* tương tự cũng được chỉ ra ở bệnh nhân gout trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Định và cộng sự (2020) [51]. Năm 2019, Đỗ Duy Anh và cộng sự đã khẳng định mối liên hệ rõ rệt giữa *HLA-B*58:01* và dị ứng da nặng do allopurinol trên người Việt Nam và đề nghị nên tầm soát gene trước khi dùng allopurinol trên bệnh nhân gout sẽ giúp giảm thiểu biến cố dị ứng nặng do thuốc này gây ra [52]. Chỉ định tương tự cũng được đề xuất bởi Đỗ Minh Đức và cộng sự (2020) [53]. Nguyễn Văn Định và cộng sự (2021) nghiên cứu mối liên quan đặc điểm một số biến thể gene *HLA-B* ở bệnh nhân gout có phản ứng có hại trên da nghiêm trọng do allopurinol, kết quả cho thấy *HLA-B*58:01* có liên quan chặt chẽ với các SCAR do allopurinol và tương quan chặt chẽ với SNP rs9263726 [54]. Công bố gần đây nhất của Chu Văn Sơn và cộng sự (2021) cho rằng ngoài *HLA-B*58:01*, sự hiện diện của các biến thể gene *HLA-A* cũng có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc xuất hiện các phản ứng có hại do Allopurinol gây ra ở bệnh nhân gout người Việt Nam [55].

Ở người dân miền Bắc Việt Nam, tỷ lệ thiếu G6PD rất khác nhau giữa các dân tộc. Tần suất thiếu G6PD ở nhóm dân tộc Kinh và Mông thấp, lần lượt là 0,5% và 0,7%. Trong khi tỷ lệ thiếu G6PD ở các dân tộc sống ở 4 tỉnh miền núi phía Bắc Việt Nam (Thanh Hóa, Sơn La, Hà Giang và Hòa Bình) dao động từ 9,7% đến 31%. Nguyễn Thị Huệ và cộng sự (2009) công bố tỷ lệ thiếu G6PD và các biến thể gene *G6PD* giữa nhóm bệnh nhân haemoglobin niệu có G6PD bình thường và thiếu đã được nghiên cứu bằng phương pháp xác định trình tự các đoạn exon gene *G6PD*, kết quả cho thấy có sự khác biệt về trình tự nucleotide giữa nhóm người Kinh mắc bệnh haemoglobin niệu và đối chứng [56]. Nghiên cứu của Germana Bancone và cộng sự (2019) cho rằng người Việt Nam có tỷ lệ thiếu G6PD là 8,9%; các biến thể gene từ một số đoạn exon đã được xác định [57]. Năm 2021, phân tích của Tantula và cộng sự đã chỉ ra rằng biến thể Viangchan gene *G6PD* chiếm tỷ lệ cao ở người Kinh Việt Nam (59,6%) và 46,3% ở người K'Ho và Stieng [45].

4. Kết luận

Biến thể *CYP2C9*3* gene *CYP2C9*, *HLA-B*58:01* gene *HLA-B* và Viangchan gene *G6PD* có liên quan đến các tác dụng phụ của các thuốc trong điều trị bệnh gout (celecoxib, allopurinol, lesinurad và pegloticase). Tần số của các biến thể này ở người Việt Nam chiếm tỷ lệ không nhỏ. Do đó, việc nghiên cứu mối liên quan của các biến thể *CYP2C9*3*, *HLA-B*58:01* và Viangchan với tác dụng phụ và đặc điểm cận lâm sàng ở các bệnh nhân gout là cần thiết làm cơ sở để nghiên cứu xây dựng liệu pháp điều trị cá thể hóa nâng cao hiệu quả điều trị và chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

Lời cảm ơn

Công trình thực hiện được hỗ trợ kinh phí từ đề tài cấp Bộ Giáo dục và Đào tạo, mã số B2023-TNA-03.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] B. B. Spear, M. Heath-Chiozzi, and J. Huff, "Clinical application of pharmacogenetics," *Trends in Molecular Medicine*, vol. 7, no. 5, p. 201-4, 2001.
- [2] M. Pirmohamed, S. James, S. Meakin, C. Green, A. K. Scott, T. J. Walley, K. Farrar, B. K. Park, and A. M. Breckenridge, "Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients," *British medical journal*, vol. 329, no. 7456, p. 15-9, 2004.
- [3] H. M. Dunnenberger, K. R. Crews, J. M. Hoffman, K. E. Caudle, U. Broeckel, S. C. Howard, R. J. Hunkler, T. E. Klein, W. E. Evans, and M. V. Relling, "Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers," *Annual review of pharmacology and toxicology*, vol. 55, no. p. 89-106, 2015.

- [4] Z. W. Zhou, X. W. Chen, K. B. Sneed, Y. X. Yang, X. Zhang, Z. X. He, K. Chow, T. Yang, W. Duan, and S. F. Zhou, "Clinical association between pharmacogenomics and adverse drug reactions," *Drugs*, vol. 75, no. 6, p. 589-631, 2015.
- [5] O. Osanlou, M. Pirmohamed, and A. K. Daly, "Pharmacogenetics of Adverse Drug Reactions," *Journal of advanced clinical pharmacology*, vol. 83, pp. 155-190, 2018.
- [6] K. K. Reynolds, D. L. Pierce, F. Weitendorf, and M. W. Linder, "Avoidable drug-gene conflicts and polypharmacy interactions in patients participating in a personalized medicine program," *Journal of Personalized Medicine*, vol. 14, no. 3, pp. 221-233, 2017.
- [7] Thu Ky, "Causes, symptoms and consequences of gout," (in Vietnamese), 2021. [Online]. Available: <https://vnexpress.net/nguyen-nhan-trieu-chung-va-hau-qua-cua-benh-gout-4357255.html> [Accessed Feb. 08, 2024].
- [8] L. Dean, "Lesinurad Therapy and CYP2C9 Genotype," 2019. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537366/> [Accessed Oct. 15, 2023].
- [9] L. Dean and M. Kane, "Allopurinol therapy and HLA-B* 58: 01 genotype," 2020. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk127547> [Accessed 16/10/2023].
- [10] L. Dean and M. Kane, "Celecoxib therapy and CYP2C9 genotype," 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379478/> [Accessed Oct. 16, 2023].
- [11] L. Dean and M. Kane, "Pegloticase therapy and G6PD genotype," 2020. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562620/> [Accessed Oct. 16, 2023].
- [12] M. P. Victoria, A. S. Stuart, P. Munir, E. Bernard, S. K. Megan, L. Brandi, and J. M. Adriana, "Medical Genetics Summaries, Last Updated: December 17, 2021," 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK61999/> [Accessed Oct. 12, 2023].
- [13] M. Dehlin, L. Jacobsson, and E. Roddy, "Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors," *Nature Reviews Rheumatology*, vol. 16, no. 7, p. 380-390, 2020.
- [14] M. James and B. Stella, "Everything you need to know about gout," 2021. [Online]. Available: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/144827> [Accessed Dec. 22, 2023].
- [15] Nguyen Thi Ngoc Lan, "Gout disease," in *Internal medicine musculoskeletal pathology (in Vietnamse)*. Ha Noi: Medical Publishing House, pp. 187-21, 2015.
- [16] K. L. Rock, H. Kataoka, and J.-J. Lai, "Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities," *Nature Reviews Rheumatology*, vol. 9, no. 1, pp. 13-23, 2013.
- [17] MSD manual, "Gout Disease, Arcording Lawrence M. Ryan , MD, Medical College of Wisconsin (in Vietnamse)," 2015. [Online]. Available: <https://www.msdmanuals.com> [Accessed 15/02/2024].
- [18] Clinical Reference, "Gout," 2024. [Online]. Available: <https://clinref.com/rheumatology/gout/> [Accessed Nov. 12, 2023].
- [19] A. Gupta, L. Zheng, V. Ramanujam, and J. Gallagher, "Novel use of pharmacogenetic testing in the identification of CYP2C9 polymorphisms related to NSAID-induced gastropathy," *Pain Medicine*, vol. 16, no. 5, pp. 866-869, 2015.
- [20] A. Isvoran, M. Louet, D. L. Vladiou, D. Craciun, M.-A. Lorient, B. O. Villoutreix, and M. A. Miteva, "Pharmacogenomics of the cytochrome P450 2C family: impacts of amino acid variations on drug metabolism," *Drug Discovery Today*, vol. 22, no. 2, pp. 366-376, 2017.
- [21] D. Van Booven, S. Marsh, H. McLeod, M. W. Carrillo, K. Sangkuhl, T. E. Klein, and R. B. Altman, "Cytochrome P450 2C9-CYP2C9," *Pharmacogenetics Genomics*, vol. 20, no. 4, pp. 277-281, 2010.
- [22] R. Liu, C. Gong, L. Tao, W. Yang, X. Zheng, P. Ma, and L. Ding, "Influence of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of celecoxib and its two main metabolites in healthy Chinese subjects," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 79, pp. 13-19, 2015.
- [23] S.-H. Kim, D.-H. Kim, J.-Y. Byeon, Y.-H. Kim, D.-H. Kim, H.-J. Lim, C.-M. Lee, S. S. Whang, C.-I. Choi, and J.-W. Bae, "Effects of CYP2C9 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of celecoxib and its carboxylic acid metabolite," *Archives of pharmacal research*, vol. 40, pp. 382-390, 2017.
- [24] Y.-H. Kim, P. Kang, C. K. Cho, E. H. Jung, H.-J. Park, Y. J. Lee, J. W. Bae, C.-G. Jang, and S.-Y. Lee, "Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling for prediction of celecoxib pharmacokinetics according to CYP2C9 genetic polymorphism," *Archives of pharmacal research*, vol. 44, pp. 713-724, 2021.
- [25] A. M. Abeles, "Lesinurad in combination with allopurinol: risk without reward? Comment on the article by Saag et al," *Arthritis Rheumatology*, vol. 69, no. 5, pp. 1122-1122, 2017.

- [26] T. Bardin, R. T. Keenan, P. P. Khanna, J. Kopicko, M. Fung, N. Bhakta, S. Adler, C. Storgard, S. Baumgartner, and A. So, "Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study)," *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 76, no. 5, pp. 811-820, 2017.
- [27] J. A. Singh, "Lesinurad combination therapy with allopurinol in gout: do CLEAR studies make the treatment of gout clearer?," *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 76, no. 5, pp. 779-781, 2017.
- [28] X. Zhang, H. Ma, C. Hu, B. Yu, W. Ma, Z. Wu, X. Luo, H. Zou, and M. Guan, "Detection of HLA-B* 58: 01 with TaqMan assay and its association with allopurinol-induced sCADR," *Clinical Chemistry Laboratory Medicine*, vol. 53, no. 3, pp. 383-390, 2015.
- [29] X. Zhang, H. Ma, C. Hu, B. Yu, W. Ma, Z. Wu, X. Luo, H. Zou, M. J. C. C. Guan, and L. Medicine, "Detection of HLA-B* 58: 01 with TaqMan assay and its association with allopurinol-induced sCADR," *Clinical Chemistry Laboratory Medicine*, vol. 53, no. 3, pp. 383-390, 2015.
- [30] C.-H. Lin, J.-K. Chen, T.-M. Ko, C.-Y. Wei, J.-Y. Wu, W.-H. Chung, S.-Y. Chen, Y.-D. Liao, S.-I. Hung, and Y.-T. Chen, "Immunologic basis for allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: HLA-B* 58: 01-restricted activation of drug-specific T cells and molecular interaction," *Journal of Allergy Clinical Immunology*, vol. 135, no. 4, pp. 1063-1065, 2015.
- [31] R. Pavlos, S. Mallal, D. Ostrov, S. Buus, I. Metushi, B. Peters, and E. Phillips, "T cell-mediated hypersensitivity reactions to drugs," *Annual review of medicine*, vol. 66, pp. 439-454, 2015.
- [32] W. J. Pichler, A. Beeler, M. Keller, M. Lerch, S. Posadas, D. Schmid, Z. Spanou, A. Zawodniak, and B. Gerber, "Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the pi concept," *Allergology International*, vol. 55, no. 1, pp. 17-25, 2006.
- [33] J. Yun, M. J. Marcaida, K. K. Eriksson, H. Jamin, S. Fontana, W. J. Pichler, and D. Yerly, "Oxypurinol directly and immediately activates the drug-specific T cells via the preferential use of HLA-B* 58: 01," *The Journal of Immunology*, vol. 192, no. 7, pp. 2984-2993, 2014.
- [34] Z.-h. Cao, Z.-y. Wei, Q.-y. Zhu, J.-y. Zhang, L. Yang, S.-y. Qin, L.-y. Shao, Y.-t. Zhang, J.-k. Xuan, and Q.-l. Li, "HLA-B* 58: 01 allele is associated with augmented risk for both mild and severe cutaneous adverse reactions induced by allopurinol in Han Chinese," *Pharmacogenomics*, vol. 13, no. 10, pp. 1193-1201, 2012.
- [35] T.-M. Ko, C.-Y. Tsai, S.-Y. Chen, K.-S. Chen, K.-H. Yu, C.-S. Chu, C.-M. Huang, C.-R. Wang, C.-T. Weng, and C.-L. Yu, "Use of HLA-B* 58: 01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: national prospective cohort study," *British medical journal*, vol. 351, 2015, doi: 10.1136/bmj.h4848.
- [36] C. Lonjou, N. Borot, P. Sekula, N. Ledger, L. Thomas, S. Halevy, L. Naldi, J.-N. Bouwes-Bavinck, A. Sidoroff, and C. De Toma, "A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs," *Pharmacogenetics Genomics*, vol. 18, no. 2, pp. 99-107, 2008.
- [37] H. J. Park, Y. J. Kim, D. H. Kim, J. Kim, K. H. Park, J.-W. Park, and J.-H. Lee, "HLA allele frequencies in 5802 Koreans: varied allele types associated with SJS/TEN according to culprit drugs," *Yonsei medical journal*, vol. 57, no. 1, pp. 118, 2016.
- [38] S.-I. Hung, W.-H. Chung, L.-B. Liou, C.-C. Chu, M. Lin, H.-P. Huang, Y.-L. Lin, J.-L. Lan, L.-C. Yang, and H.-S. Hong, "HLA-B* 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 102, no. 11, pp. 4134-4139, 2005.
- [39] W. Tassaneeyakul, T. Jantararungtong, P. Chen, P.-Y. Lin, S. Tiamkao, U. Khunarkornsiri, P. Chucherd, P. Konyoung, S. Vannaprasaht, and C. Choonhakarn, "Strong association between HLA-B* 5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population," *Pharmacogenetics Genomics*, vol. 19, no. 9, pp. 704-709, 2009.
- [40] M. Tohkin, N. Kaniwa, Y. Saito, E. Sugiyama, K. Kurose, J. Nishikawa, R. Hasegawa, M. Aihara, K. Matsunaga, and M. Abe, "A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients," *The pharmacogenomics journal*, vol. 13, no. 1, pp. 60-69, 2013.
- [41] H.-R. Kang, Y. K. Jee, Y.-S. Kim, L. C. Hwa, J.-W. Jung, S. H. Kim, H.-W. Park, Y.-S. Chang, I.-J. Jang, S.-H. Cho, K.-U. Min, S.-H. Kim, and W. L. Kyung, "Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans," *Pharmacogenetics Genomics*, vol. 21, no. 5, pp. 303-307, 2011.

- [42] D. E. Low, A. F. Nurul-Aain, W. C. Tan, J. J. Tang, M. F. Bakhtiar, S. Murad, C. C. Chang, C. L. Too, and M. M. Tang, "HLA-B* 58: 01 association in allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the implication of ethnicity and clinical phenotypes in multiethnic Malaysia," *Pharmacogenetics Genomics*, vol. 30, no. 7, pp. 153-160, 2020.
- [43] T. Tse, B. Wu, S. Vaghokar, and S. Willcock, "Allopurinol for gout: Consider the case for limited HLA-B 5801 screening," *Australian Journal of General Practice*, vol. 51, no. 10, p. 813-814, 2022.
- [44] H. Matsuoka, D. T. V. Thuan, H. van Thien, T. Kanbe, A. Jalloh, M. Hirai, M. Arai, and F. Kawamoto, "Seven different glucose-6-phosphate dehydrogenase variants including a new variant distributed in Lam Dong Province in southern Vietnam," *Acta Medica Okayama*, vol. 61, no. 4, pp. 213-219, 2007.
- [45] I. S. Tantular and F. Kawamoto, "Distribution of G6PD deficiency genotypes among Southeast Asian populations," *Tropical Medicine Health*, vol. 49, no. 1, pp. 1-7, 2021.
- [46] S. S. Lee, K.-M. Kim, H. Thi-Le, S.-S. Yea, I.-J. Cha, and J.-G. Shin, "Genetic polymorphism of CYP2C9 in a Vietnamese Kinh population," *Therapeutic drug monitoring*, vol. 27, no. 2, p. 208-210, 2005.
- [47] P.T.T, "Research on genetic diversity CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 gene in healthy Vietnamese and breast cancer patients (in Vietnamese)," 2021. [Online]. Available: <https://www.vista.gov.vn/news/ket-qua-nghien-cuu-trien-khai/nghien-cuu-da-dang-di-truyen-cac-gen-cytochrome-450-cyp2c9-cyp2c19-va-cyp2d6-tren-cac-nhom-nguoi-viet-nam-khoe-manh-va-benh-nhan-ung-thu-vu-4370.html> [Accessed Feb. 11, 2024].
- [48] N. P. Vu, T. T. H. Ma, N. T. B. Tran, H. T. T. Huynh, T. D. Nguyen, D. T. Nguyen, H. Van Nong, M. T. M. Lee, and H. H. Nguyen, "Polymorphic analysis of CYP2C9 gene in Vietnamese population," *Molecular biology reports*, vol. 45, no. 5, pp. 893-900, 2018.
- [49] B. Hoa, N. Hang, K. Kashiwase, J. Ohashi, L. Lien, T. Horie, J. Shojima, M. Hijikata, S. Sakurada, and M. Satake, "HLA-A,-B,-C,-DRB1 and-DQB1 alleles and haplotypes in the Kinh population in Vietnam," *Tissue antigens*, vol. 71, no. 2, pp. 127-134, 2008.
- [50] F. F. González-Galarza, L. Y. Takeshita, E. J. Santos, F. Kempson, M. H. T. Maia, A. L. S. d. Silva, A. L. T. e. Silva, G. S. Ghataoraya, A. Alfievic, and A. R. Jones, "Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations," *Nucleic acids research*, vol. 43, no. D1, pp. D784-D788, 2015.
- [51] D. V. Nguyen, H. C. Chu, C. Vidal, J. Anderson, N. N. Nguyen, N. Q. T. Do, T. L. Tran, T. N. Nguyen, H. T. T. Nguyen, and R. B. Fulton, "Gene expression profiling in allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in Vietnamese," *Pharmacogenomics*, vol. 21, no. 14, pp. 985-994, 2020.
- [52] D. A. Do, G. H. L. Le, M. D. Do, and P. T. Mai, "Prevalence of carrying the HLA-B*58:01 allele in patients with skin allergic gout due to allopurinol treatment," *Medical Research*, vol. 23, no. 1, 2019.
- [53] M. D. Do, T. P. Mai, A. D. Do, Q. D. Nguyen, N. H. Le, L. G. H. Le, V. A. Hoang, A. N. Le, H. Q. Le, and P. Richette, "Risk factors for cutaneous reactions to allopurinol in Kinh Vietnamese: results from a case-control study," *Arthritis research therapy*, vol. 22, no. 1, pp. 1-10, 2020.
- [54] D. V. Nguyen, H. C. Chu, C. Vidal, R. B. Fulton, N. N. Nguyen, N. Q. T. Do, T. L. Tran, T. N. Nguyen, H. T. T. Nguyen, and H. H. Chu, "Genetic susceptibilities and prediction modeling of carbamazepine and allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in Vietnamese," *Pharmacogenomics*, vol. 22, no. 1, pp. 1-12, 2021.
- [55] V. S. Chu, T. H. L. Nguyen, H. T. Tran, X. T. Le, B. K. Nguyen, T. H. N. Le, V. H. Nguyen, N. Q. Tran, V. L. Nguyen, and D. T. Pham, "Predominant HLA Alleles and Haplotypes in Mild Adverse Drug Reactions Caused by Allopurinol in Vietnamese Patients with Gout," *Diagnostics*, vol. 11, no. 9, p. 1611, 2021.
- [56] H. T. Nguyen, J. P. Charlier, C. T. H. Tran, N. Day, J. J. Farrar, H. T. Tran, and S. J. Dunstan, "Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations and haemoglobinuria syndrome in the Vietnamese population," *Malaria journal*, vol. 8, no. 1, pp. 1-8, 2009.
- [57] G. Bancone, D. Menard, N. Khim, S. Kim, L. Canier, C. Nguong, K. Phommasone, M. Mayxay, S. Dittrich, and M. Vongsouvath, "Molecular characterization and mapping of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in the Greater Mekong Subregion," *Malaria journal*, vol. 18, no. 1, pp. 1-15, 2019.