



Original Article

## Characteristics of N-acetyltransferase 2 Phenotype Status and Pharmacokinetic Parameters of Vietnam Pulmonary Tuberculosis Patients

Le Anh Tuan<sup>1</sup>, Bui Son Nhat<sup>1</sup>, Le Thi Luyen<sup>1</sup>, Vu Duong Anh Minh<sup>2</sup>,  
Le Ba Hai<sup>2</sup>, Tran Thi Thu Trang<sup>2</sup>, Nguyen Thi Lien Huong<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Ha Noi, Vietnam

Received 08 September 2022

Revised 10 September 2022; Accepted 12 September 2022

**Abstract:** We conducted this research to determine the NAT2 gene-phenotype characteristics and pharmacokinetics (PK) parameters of isoniazid among patients with non-MDR pulmonary tuberculosis. Data were collected from 132 patients diagnosed with newly acquired or relapsed tuberculosis and treated at 03 hospitals: Hanoi Lung Hospital, Central Lung Hospital, and National K74 Hospital. PK samples were collected one day from the 10<sup>th</sup> – 14<sup>th</sup> day after commencing treatment. The average age of the recruited patients was  $45.43 \pm 15.76$  years; the majority were male (74.24%). The slow and medium acetylator types, as indicated by NAT2 phenotypes, were the two major types (37.88% and 35.6%, respectively). 61.12% of the patients had their Bayesian isoniazid-acetyl isoniazid population PK modeling - determined C<sub>max</sub> value within the therapeutic range of 3 – 6 µg/mL. Acetylator type showed a statistically significant correlation with C<sub>max</sub>.

**Keywords:** Isoniazid, pharmacokinetics, C<sub>max</sub>, tuberculosis.

\* Corresponding author.

E-mail address: [huongntl@hup.edu.vn](mailto:huongntl@hup.edu.vn)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4440>

# Một số đặc điểm dược động học của isoniazid và gen n-acetyltransferase 2 trên bệnh nhân lao phổi Việt Nam

Lê Anh Tuấn<sup>1</sup>, Bùi Sơn Nhật<sup>1</sup>, Lê Thị Luyên<sup>1</sup>, Vũ Dương Anh Minh<sup>2</sup>,  
Lê Bá Hải<sup>2</sup>, Trần Thị Thu Trang<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Liên Hương<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 08 tháng 9 năm 2022

Chỉnh sửa ngày 10 tháng 9 năm 2022; Chấp nhận đăng ngày 12 tháng 9 năm 2022

**Tóm tắt:** Nghiên cứu được thực hiện nhằm xác định đặc điểm thông số dược động học quần thể của isoniazid cũng như kiểu gen, kiểu hình NAT2 trên bệnh nhân mắc lao phổi không đa kháng. Dữ liệu thu thập ở 132 bệnh nhân được chẩn đoán lao phổi mới hoặc tái trị, được điều trị tại 03 bệnh viện: Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện Phổi Trung ương và Bệnh viện K74 Trung ương. Bệnh nhân lao phổi được lấy mẫu vào ngày thứ 10 – 14 sau khi bắt đầu điều trị. Độ tuổi trung bình của quần thể bệnh nhân trong nghiên cứu là  $45,43 \pm 15,76$  tuổi, nam giới chiếm đa số (74,24%). Kiểu hình acetyl hóa trung gian và chậm, thể hiện qua kiểu gen NAT2, là hai kiểu hình chủ yếu (37,88% và 35,6%). 61,12% số bệnh nhân đạt giá trị nồng độ cao nhất (Cmax – giá trị được ước tính theo tiếp cận Bayesian dựa trên mô hình dược động học quần thể của isoniazid – acetyl isoniazid) trong khoảng 3 – 6 µg/mL. Kiểu hình chuyển hóa cho thấy có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ tối đa (Cmax).

*Từ khóa:* isoniazid, dược động học, Cmax, lao phổi.

## 1. Mở đầu

Lao là căn bệnh đã tồn tại trong nhiều thế kỉ; cho tới hiện tại, đây vẫn đang là một vấn đề trên phạm vi toàn cầu, nhiều nghiên cứu cho thấy bệnh nhân lao mặc dù vẫn nhạy cảm với thuốc nhưng lại không đáp ứng với điều trị hoặc thất bại điều trị [1, 2].

Xuất phát từ sự khác biệt cá thể giữa các bệnh nhân về quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ có thể dẫn tới sự thay đổi các thông số dược động học và hiệu quả điều trị tương ứng [2, 3], trong đó gen N-acetyltransferase 2 (NAT2) được đánh giá là có tác động lớn đến dược động học của isoniazid (INH), liên quan đến độc tính

trên gan cũng như hiệu quả điều trị trên bệnh nhân lao [4, 5].

Kiểu gen NAT2 được dự đoán với 3 kiểu hình tương ứng là nhanh, trung gian và chậm, trong khi kiểu hình acetyl hóa chậm thường làm tăng nồng độ của INH trong máu bệnh nhân và có liên quan đến độc tính [6], thì kiểu hình acetyl hóa nhanh thường cho thấy nồng độ INH thấp hơn so với 2 nhóm kiểu hình còn lại và có liên quan đến kết quả điều trị cho bệnh nhân [7].

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã đưa ra các phương pháp áp dụng trong thực hành lâm sàng để tối ưu hoá điều trị và giảm độc tính của thuốc dựa trên kiểu gen NAT2 của bệnh nhân [8].

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: huongntl@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4440>

Tại Việt Nam, mặc dù đã có một số nghiên cứu về kiểu gen NAT2, tuy nhiên các nghiên cứu này mới tiến hành trên đối tượng là người tình nguyện khỏe mạnh [9] hoặc phương pháp xác định kiểu gen đang sử dụng là mẫu nước tiểu [10] có thể chưa thực sự sát với điều trị trên lâm sàng. Xuất phát từ nhu cầu thực tiễn, chúng tôi tiến hành nghiên cứu về đặc điểm dược động học của isoniazid và gen NAT2 trên nhóm bệnh nhân điều trị lao phổi tại Bệnh viện Phổi Trung ương, Bệnh viện Phổi Hà Nội và Bệnh viện K74 Trung ương.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện ở bệnh nhân lao phổi người lớn mắc lao mới hoặc tái trị, được điều trị bằng các thuốc chống lao hàng 1, tại các địa điểm: Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện Phổi Trung ương và Bệnh viện K74 Trung ương. Các bệnh nhân không được thu nhận gồm: Phụ nữ có thai và cho con bú; trẻ dưới 16 tuổi; bệnh nhân mắc lao đa kháng; bệnh nhân suy gan, suy thận nặng hoặc có nguy cơ tử vong. Tổng số bệnh nhân thu nhận được trong nghiên cứu này là 132 bệnh nhân.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả tiến cứu.

#### 2.2.2. Quy trình nghiên cứu

Các bệnh nhân được áp dụng phác đồ I hoặc phác đồ II (phụ thuộc tình trạng mắc lao mới hoặc tái trị) theo phác đồ của Chương trình chống lao Quốc gia Việt Nam. Bệnh nhân được lấy mẫu máu vào ngày thứ 10 – 14 sau khi bắt đầu điều trị để đảm bảo lấy mẫu isoniazid trong tình trạng ổn định [11]. Bệnh nhân ăn sáng trước thời điểm lấy mẫu và uống thuốc ít nhất 2 giờ, mỗi bệnh nhân được lấy 04 mẫu: Thời điểm lấy mẫu được phân bố theo từng dưới nhóm theo 2 chế độ khác nhau như sau: i) Trước khi dùng thuốc và 1, 4, 6 giờ sau dùng thuốc; và ii) Trước khi dùng thuốc và 2, 5, 8 giờ sau khi dùng thuốc. Mẫu huyết tương được định lượng theo phương

pháp sắc ký lỏng khối phổ (HPLC-MS/MS). xây dựng và chuẩn hóa bởi Trung tâm đánh giá tương đương sinh học - Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương [12]. Một phần nhỏ máu được sử dụng để chiết xuất DNA, xác định kiểu gen NAT2 được tiến hành tại phòng thí nghiệm Bộ môn Y Dược học cơ sở, Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội.

Thông số dược động học của từng cá thể được ước tính theo tiếp cận Bayesian dựa trên mô hình dược động học quần thể của isoniazid – acetyl isoniazid được xây dựng dựa trên dữ liệu nồng độ của 136 bệnh nhân điều trị tại các Phổi Trung Ương, Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện K74 Trung ương và sử dụng phần mềm MONOLIX version 2021 (Lixoft, Antony, France). Các biến số nghiên cứu bao gồm: tuổi, giới, cân nặng, chiều cao, chỉ số khối cơ thể (BMI), tình trạng mắc HIV, thói quen hút thuốc, thói quen uống rượu, loại thuốc sử dụng (viên 3 thành phần Turbezid, viên 2 thành phần Turbe hoặc viên đơn thành phần), liều điều trị, kiểu gen NAT2 và kiểu hình acetyl hóa (nhanh/chậm/trung gian) được đưa vào sàng lọc và đánh giá mức độ ảnh hưởng lên các thông số dược động học của quần thể. Giá trị Cmax ước tính theo tiếp cận Bayesian dựa trên mô hình dược động học quần thể của isoniazid – acetyl isoniazid xác định được của từng cá thể được vào phân tích mối liên quan tương ứng với các loại kiểu hình gen acetyl hóa được xác định trong quần thể.

Trình tự PCR-RFLP và Sanger's được áp dụng để xác định kiểu gen NAT2 bằng cách sử dụng một cặp mồi 5'-GGA ACA AAT TGG ACT TGG-3' và 5'-TCT AGC ATG AAT CAC TCT GC-3' đã sử dụng trong một số nghiên cứu trước đây [13] được đặt tổng hợp hóa học ở công ty PHUSA Biochem (Việt Nam). Để có quy trình nhân dòng đặc hiệu và ổn định, chúng tôi tiến hành tối ưu nhiệt độ gắn mồi, nồng độ ADN khuôn tham gia phản ứng sử dụng Kapa2G Robust Hotstart ADN polymerase (Technismax). Chu trình nhiệt gồm 3 giai đoạn: biến tính 95 °C trong 3 phút; 35 chu kì: 95 °C trong 10 giây, gắn mồi trong 15 giây, 72 °C trong 60 giây; thời gian kéo dài cuối 72 °C trong 10

phút. Sản phẩm PCR được kiểm tra trên gel agarose 1,5 %. Những sản phẩm nhân dòng thành công được tinh sạch bằng E.Z.N.A.® CyclePure Kit (Omega-biotek) trước khi tiến hành phân tích gen. Phân tích trình tự được thực hiện bằng tìm kiếm BLAST trong cơ sở dữ liệu GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) và phần mềm BioEdit phiên bản 7.1.9, từ đó xác định kiểu gen của bệnh nhân. Các bệnh nhân được phân loại thành ba nhóm: kiểu hình acetyl nhanh (đồng hợp tử đối với alen NAT2\*4 kiểu hoang dã), acetyl trung gian (dị hợp tử với NAT2\*4 và alen đột biến) và acetyl chậm (kết hợp các alen đột biến).

### 2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập vào Microsoft Excel và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Các biến định tính được biểu diễn dưới dạng tỷ lệ phần trăm, các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng trung bình  $\pm$  SD hoặc tứ phân vị. Kiểm định mối tương quan bằng với Chi-square test đối với các biến định tính; T-test, One-way ANOVA (phân phối

chuẩn) hoặc test phi tham số Kruskal-Wallis (phân phối không chuẩn – kèm theo test hậu định Dunn) đối với các biến định lượng.

### 2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua ngày 23/11/2016 của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Khoa Y Dược – Đại học Quốc gia Hà Nội.

## 3. Kết quả

### 3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Trong tổng số 132 bệnh nhân, nam giới chiếm 74,24%; tuổi trung bình  $45,43 \pm 15,76$  (trung vị 45,5). Cân nặng của nhóm bệnh nhân nằm trong khoảng 32 – 73 kg (trung vị: 49,5 kg); BMI nằm trong khoảng 10,82 – 24,30 kg/m<sup>2</sup>. 34,09% số bệnh nhân có thói quen hút thuốc và 27,27% thường xuyên uống rượu. 58,33% số bệnh nhân thu nhận được là bệnh nhân mắc lao mới, số còn lại là bệnh nhân lao tái trị.

Bảng 1. Đặc điểm quần thể bệnh nhân (n=132)

Đặc điểm chung	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
Tuổi	< 20 tuổi	2	1,51
	20 – 29 tuổi	24	18,18
	30 – 39 tuổi	21	15,91
	40 – 49 tuổi	35	26,52
	$\geq 50$ tuổi	50	37,88
	$\bar{X} \pm SD$ (GTNN – GTLN) Trung vị	$45,43 \pm 15,76$ (16 – 93) 45,5	
Giới tính	Nam	98	74,24
	Nữ	34	25,76
Cân nặng	$\bar{X} \pm SD$ (GTNN – GTLN) Trung vị	$49,77 \pm 7,96$ (32 – 73) 49,5	
	Thê lao	Mới	77
Tái trị		55	41,67
BMI	< 18,5	62	46,97
	18,5 – 24,9	70	53,03
	$\geq 25$	0	0
	$\bar{X} \pm SD$ (GTNN – GTLN) Trung vị	$18,62 \pm 2,49$ (10,82 – 24,30) 18,68	
Hút thuốc	Có	45	34,09
	Không	87	65,91
Uống rượu	Có	36	27,27
	Không	96	72,73

Bảng 2. Liều điều trị INH theo cân nặng/ngày (n=132)

	$\bar{X}^a \pm SD$	KTC95%	GTNN <sup>c</sup>	GTLN <sup>d</sup>
Liều điều trị (mg/kg cân nặng)	5,16 ± 0,82	5,02 – 5,31	3,95	7,50
a: Giá trị trung bình		c: Giá trị nhỏ nhất		
b: Khoảng tin cậy 95%		d: Giá trị lớn nhất		

Liều điều trị của quần thể bệnh nhân có giá trị trung bình 5,16 ± 0,83 mg/kg cân nặng; dao động trong khoảng 3,95 – 7,50 mg/kg cân nặng.

### 3.2. Đặc điểm kiểu gen và kiểu hình mẫu nghiên cứu

Phần lớn bệnh nhân có kiểu hình acetyl hóa trung gian và chậm (lần lượt là 50 và 47 người) chiếm tỷ lệ 37,88 % và 35,6% với các kiểu gen NAT2 đa dạng. Kiểu gen NAT2 phổ biến nhất là \*4\*4, tương ứng với kiểu hình acetyl hóa duy nhất là chuyển hóa nhanh (36 người) chiếm 26,52%.

Bảng 3. Kiểu hình và kiểu gen NAT2 trên quần thể bệnh nhân

Kiểu gen NAT2	Số lượng	Kiểu hình acetyl hóa	Số lượng KH	Tỷ lệ KH (%)
*4*4	35	Nhanh	35	26,52
*4*5	8	Trung gian	50	6,06
*4*6	29			21,97
*4*7	13			9,85
*5*5	1	Chậm	47	0,76
*5*6	6			4,54
*5*7	2			1,52
*6*6	17			12,88
*6*7	15			11,36
*7*7	6			4,54

Bảng 4. Giá trị Cmax của INH (n=132) (Đơn vị: µg/mL)

Cmax	Kiểu hình acetyl hóa INH			P*
	Nhanh (1) (n=35)	Trung gian (2) (n=50)	Chậm (3) (n=47)	
Trung vị	4,62	3,73	5,19	p <sub>1-2</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05
Tứ phân vị	(3,37 – 5,50)	(3,06 – 4,67)	(3,91 – 6,43)	
Lớn nhất	12,36	10,03	10,18	
Nhỏ nhất	1,91	0,61	1,61	

\*Test Mann - Whitney

### 3.3. Đặc điểm Cmax và kiểu gen NAT2 của mẫu nghiên cứu

Giá trị nồng độ Cmax INH của quần thể dao động trong khoảng 0,61 – 12,36 µg/mL. Kết quả so sánh Cmax giữa 03 phân nhóm kiểu hình chuyển hóa cho thấy nhóm kiểu hình nhanh và

trung gian, cũng như giữa chậm và trung gian là khác biệt có ý nghĩa thống kê (P<0,05), tuy nhiên sự khác biệt Cmax giữa 2 nhóm nhanh và chậm là không có ý nghĩa thống kê (P>0,05).

Trong số 132 bệnh nhân có tới 15,15% bệnh nhân có nồng độ tối đa thấp hơn ngưỡng khuyến

cáo (3-6  $\mu\text{g/mL}$ ) với mức liều theo hướng dẫn của tổ chức y tế thế giới (4-6 mg/kg).

Bảng 5. Cmax của INH theo khoảng điều trị

Giá trị Cmax INH theo khoảng điều trị [14, 15]	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
< 3 $\mu\text{g/mL}$	20	15,15
3 – 6 $\mu\text{g/mL}$	82	62,12
> 6 $\mu\text{g/mL}$	30	22,73
Tổng số	132	100

Bảng 6. Phân bố của Cmax của INH theo khoảng điều trị đối với các nhóm kiểu hình chuyển hóa

Cmax	Kiểu hình chuyển hóa			p-value
	Nhanh	Trung gian	Chậm	
< 3 $\mu\text{g/mL}$	4	11	5	0,01324*
3-6 $\mu\text{g/mL}$	24	34	24	
> 6 $\mu\text{g/mL}$	7	5	18	

\*Test Chi-squared

Chia Cmax thành 2 nhóm: < 3 và > 3  $\mu\text{g/mL}$ : Chi-square test  $p = 0,2292$ )

Kết quả test Chi-squared giữa kiểu hình chuyển hóa dựa trên kiểu gen NAT2 và phân loại Cmax INH theo khoảng điều trị cho thấy có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa hai biến trên ( $p = 0,01324 < 0,05$ ).

#### 4. Bàn luận

Đối tượng thu nhận được trong nghiên cứu này phần lớn là nam giới (74,2%) tương đồng với kết quả thu được từ nghiên cứu của Trần Thanh Hùng với đối tượng bệnh nhân lao phổi tái phát tại Cần Thơ tiến hành năm 2010 [16] cũng như nghiên cứu của Kok Yong-seng và cộng sự tại Singapore [17]. Phần lớn bệnh nhân trên 50 tuổi (50 người), phản ánh xu hướng bệnh tật ở đối tượng tuổi cao. Cân nặng trong quần thể có sự dao động khá lớn (từ 32-73 kg), có thể dẫn tới sự dao động tương đối lớn giữa các thông số dược động học của mỗi cá thể.

Đa số các nghiên cứu hiện nay đều cho thấy phản ứng bất lợi trên gan do sử dụng INH liên

quan đến nhóm bệnh nhân có kiểu hình acetyl hóa chậm [18-20], do đó việc làm rõ đặc điểm acetyl hóa của NAT2 trên nhóm bệnh nhân lao là cần thiết nhằm giảm các tác dụng không mong muốn trên gan cũng như đảm bảo hiệu quả điều trị cho bệnh nhân lao.

Giá trị trung bình Cmax INH của quần thể là 4,73  $\mu\text{g/mL}$ , ở trên mức đạt đích dược động học của isoniazid là 3  $\mu\text{g/mL}$ ; tuy nhiên, giá trị này dao động lớn trong quần thể: 0,61-12,36  $\mu\text{g/mL}$ , cho thấy biến động lớn về dược động học giữa các cá thể. Kết quả thống kê các khoảng nồng độ Cmax INH cho thấy có tới 20 người (15,15%) dưới đích điều trị, cho dù chế độ liều đều ở mức 5 mg/kg. Kết quả so sánh Cmax giữa 03 phân nhóm kiểu hình acetyl hóa cho thấy nhóm kiểu hình nhanh và trung gian, cũng như giữa chậm và trung gian là khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $P < 0,05$ ), tuy nhiên sự khác biệt Cmax giữa 2 nhóm nhanh và chậm là không có ý nghĩa thống kê ( $P > 0,05$ ), mặc dù vậy giá trị Cmax ở nhóm kiểu hình acetyl hóa chậm vẫn cho thấy xu hướng cao hơn so với nhóm kiểu hình acetyl hóa nhanh.

Việc nồng độ thuốc thấp trong máu có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị đã được nhiều nghiên cứu khẳng định [7, 21, 22], nghiên cứu của chúng tôi và nhiều nghiên cứu khác cho thấy nồng độ INH trong máu thấp liên quan trực tiếp đến kiểu hình chuyển hóa nhanh và trung gian của NAT2 [23, 24], bên cạnh đó một nghiên cứu tại Nhật Bản [4] đánh giá giữa 2 nhóm bệnh nhân lao được điều trị với liều theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới và mức liều theo sự phân chia kiểu hình (nhanh, chậm, trung gian), kết quả nghiên cứu cho thấy ở nhóm bệnh nhân có kiểu hình acetyl hóa chậm được sử dụng mức liều mới thì tỷ lệ bệnh nhân bị tổn thương gan do thuốc thấp hơn đáng kể so với nhóm điều trị với liều thông thường, tương tự ở nhóm kiểu hình acetyl hóa nhanh nhóm bệnh nhân sử dụng liều theo kiểu hình gen NAT2 cho thấy làm giảm tỷ lệ thất bại điều trị sớm có ý nghĩa thống kê so với nhóm sử dụng liều thông thường.

Bên cạnh đó phân bố kiểu hình acetyl hóa trong nghiên cứu của chúng tôi hơi khác so với nghiên cứu của Nguyễn Xuân Thiệu và cộng sự

năm 1987 là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam về loại hình chuyển hóa acetyl hóa INH đánh giá trên 767 người Việt Nam [10] cho thấy acetyl hóa chậm chiếm tới 60,6% và 39,4% là acetyl hóa nhanh, cũng như nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Hồng Nhung (2010) đánh giá trên 195 người khỏe mạnh bằng phân tích gen của NAT2 cho thấy 64% người có kiểu hình acetyl hóa chậm [9]. Trong khi phân bố kiểu hình acetyl hóa nhanh/trung gian/chậm trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với 1 quần thể tại Singapore [17]. Bên cạnh đó các nghiên cứu trên thế giới cho thấy kiểu hình acetyl hóa chậm là phổ biến ở các quần thể châu Âu (59%) và không đồng nhất ở châu Phi và châu Mỹ [25]. Trong khi các nghiên cứu khác lại cho rằng ở các nước Đông Á kiểu hình acetyl hóa nhanh thường chiếm tỷ lệ lớn [18, 26]. Sự khác biệt về phân bố kiểu hình acetyl hóa có thể được giải thích liên quan đến đặc điểm di truyền của các quần thể người tại các vị trí địa lý khác nhau cũng có thể là đặc điểm mẫu xét nghiệm.

Từ các kết quả trên gợi ý ảnh hưởng đáng kể của kiểu hình chuyển hóa đối với dược động học của INH, có thể dẫn tới ảnh hưởng tới tác dụng không mong muốn trên gan cũng như kết quả điều trị cho bệnh nhân.

## 5. Kết luận

Nghiên cứu thu thập dữ liệu của 132 bệnh nhân được chẩn đoán lao phổi mới hoặc tái trị, được điều trị tại 03 bệnh viện: Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện Phổi Trung ương và Bệnh viện K74 Trung ương. Phần lớn bệnh nhân là nam giới; khoảng cân nặng dao động tương đối lớn. Các kết quả phân tích đều cho thấy kiểu hình acetyl hóa (thể hiện qua kiểu gen NAT2) có thể có ảnh hưởng tới dược động học của INH trên bệnh nhân (thể hiện qua khả năng đạt đích C<sub>max</sub>). Nghiên cứu này cũng như một số nghiên cứu khác tại Châu Á cũng khuyến cáo nên xây dựng mô hình liều cụ thể, đặc biệt cho nhóm bệnh nhân có kiểu hình acetyl hóa chậm từ đó có thể kiểm soát được các tác dụng không mong muốn trên gan do thuốc gây ra, hạn chế dùng thuốc và ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

## Lời cảm ơn

Nghiên cứu sử dụng kinh phí từ đề tài nghiên cứu Khoa học Công nghệ cấp Nhà nước (Mã số HNQT/SPĐP/01.16) do PGS.TS. Lê Thị Luyến chủ trì. Đề tài được Bộ Khoa học và Công nghệ tài trợ, thuộc Chương trình hợp tác Song phương và Đa phương về khoa học và công nghệ đến năm 2020 và Chương trình Newton Fund Việt Nam.

Chúng tôi cũng xin chân thành cảm ơn Bệnh viện Phổi Trung ương, Bệnh viện Phổi Hà Nội và Bệnh viện K74 Trung ương đã cung cấp các mẫu phẩm phục vụ cho nghiên cứu.

## Tài liệu tham khảo

- [1] A. Mah et al., Serum Drug Concentrations of INH and RMP Predict 2-Month Sputum Culture Results in Tuberculosis Patients, *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Vol. 19, No. 2, 2015, pp. 210-215, <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0405>.
- [2] J. G. Pasipanodya et al., Serum Drug Concentrations Predictive of Pulmonary Tuberculosis Outcomes, *The Journal of Infectious Diseases*, Vol. 208, No. 9, 2013, pp. 1464-1473, <https://doi.org/10.1093/infdis/jit352>.
- [3] J. Reynolds, S. K. Heysell, Understanding Pharmacokinetics to Improve Tuberculosis Treatment Outcome, Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, Vol. 10, No. 6, 2014, pp. 813-823, <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.895813>.
- [4] J. Azuma et al., NAT2 Genotype Guided Regimen Reduces Isoniazid-induced Liver Injury and Early Treatment Failure in the 6-Month Four-drug Standard Treatment of Tuberculosis: A Randomized Controlled Trial for Pharmacogenetics-based Therapy, *European Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 69, No. 5, 2013, pp. 1091-1101, <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1429-9>.
- [5] P. Y. Wang et al., NAT2 Polymorphisms and Susceptibility to Anti-tuberculosis Drug-induced Liver Injury: A Meta-analysis, *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Vol. 16, No. 5, 2012, pp. 589-595, <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0377>.
- [6] A. K. Hemanth Kumar et al., N-acetyltransferase gene polymorphisms & plasma isoniazid concentrations in patients with tuberculosis, *Indian*

- J Med Res, Vol. 145, No. 1, 2017, pp. 118-123, [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_2013\\_15](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2013_15)
- [7] E. Burhan et al., Isoniazid, rifampin, and pyrazinamide plasma concentrations in relation to treatment response in Indonesian pulmonary tuberculosis patients, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Vol. 57, No. 8, 2013, pp. 3614-3619, <https://doi.org/10.1128/AAC.02468-12>.
- [8] J. W. C. Alffenaar et al., Clinical Standards for the Dosing and Management of TB Drugs, *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Vol. 26, No. 6, 2022, pp. 483-499, <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0188>.
- [9] P. T. H. Nhung, An Analysis of Polymorphism of N-acetyltransferase-2 (NAT2) Gene in Vietnamese People, Undergraduate Thesis, Hanoi University of Science, Vietnam National University, Hanoi, 2010.
- [10] N. X. Thieu, A Contribution in Determining Acetylation Genotypes of Vietnamese People, *Matters of Tuberculosis and Pulmonary Diseases*, 1987, pp. 86-89 (in Vietnamese).
- [11] K. E. Stott et al., Pharmacokinetics of Rifampicin in Adult TB Patients and Healthy Volunteers: A Systematic Review and Meta-analysis, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Vol. 73, No. 9, 2018, pp. 2305-2313, <https://doi.org/10.1093/jac/dky152>.
- [12] T. M. Hung et al., Simultaneous Determination of Pyrazinamide, Rifampicin, Ethambutol, Isoniazid and Acetyl Isoniazid in Human Plasma by LC-MS/MS method, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, Vol. 8, No. 9, 2018, pp. 061-073, <https://doi.org/10.7324/JAPS.2018.8910>.
- [13] Ensembl - EBI, [http://asia.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Position?db=core;r=8:18399844-18400844;v=rs1801280;vdb=variation;vf=1243314](http://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Position?db=core;r=8:18399844-18400844;v=rs1801280;vdb=variation;vf=1243314) (accessed on: April 25<sup>th</sup>, 2019).
- [14] A. Alsultan, C. A. Peloquin, Therapeutic Drug Monitoring in the Treatment of Tuberculosis: an Update, *Drugs*, Vol. 74, No. 8, 2014, pp. 839-854, <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0222-8>.
- [15] C. Peloquin, The Role of Therapeutic Drug Monitoring in Mycobacterial Infections, *Microbiology Spectrum*, Vol. 5, No. 1, 2017, <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0029-2016>.
- [16] T. T. Hung, P. T. Tam, A Study of Relapse Tuberculosis and Its Influence on Health, Economic and Social Condition on Patients in Can Tho City in 2010, *Practical Medicine*, Vol. 876, No. 7, 2013, pp. 29-31 (in Vietnamese).
- [17] K. Y. Seng et al., Population Pharmacokinetic Analysis of Isoniazid, Acetylisoniazid, and Isonicotinic Acid in Healthy Volunteers, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Vol. 59, No. 11, 2015, pp. 6791-6799, <https://doi.org/10.1128/AAC.01244-15>.
- [18] B. Chen et al., The Influence of NAT2 Genotypes on the Plasma Concentration of Isoniazid and Acetylisoniazid in Chinese Pulmonary Tuberculosis Patients, *Clinica Chimica Acta*, Vol. 365, No. 1-2, 2006, pp. 104-108, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.08.012>.
- [19] N. Singla et al., Association of NAT2, GST and CYP2E1 polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity, *Tuberculosis*, Vol. 94, No. 3, 2014, pp. 293-298, <https://doi.org/10.1016/j.tube.2014.02.003>.
- [20] M. Ohno et al., Slow N-acetyltransferase 2 Genotype Affects the Incidence of Isoniazid and Rifampicin-induced Hepatotoxicity, *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Vol. 4, No. 3, 2000, pp. 256-261.
- [21] S. Chideya et al., Isoniazid, Rifampin, Ethambutol, and Pyrazinamide Pharmacokinetics and Treatment Outcomes Among A Predominantly HIV-infected Cohort of Adults with Tuberculosis from Botswana, *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 48, No. 12, 2009, pp. 1685-1694, <https://doi.org/10.1086/599040>.
- [22] A. Babalik et al., Therapeutic Drug Monitoring in the Treatment of Active Tuberculosis, *Canadian Respiratory Journal*, Vol. 18, No. 4, 2011, pp. 225-229, <https://doi.org/10.1155/2011/307150>.
- [23] K. Niward et al., Distribution of Plasma Concentrations of First-Line Anti-TB Drugs and Individual Mics: A Prospective Cohort Study in a Low Endemic Setting, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Vol. 73, No. 10, 2018, pp. 2838-2845, <https://doi.org/10.1093/jac/dky268>.
- [24] A. Mukherjee et al., Pharmacokinetics of Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamide and Ethambutol in Indian Children, *BMC Infectious Diseases*, Vol. 15, No. 1, 2015, pp. 1-11, <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0862-7>.
- [25] L. T. Chayeb et al., Arylamine N-acetyltransferase 2 Genotypes in a Mexican Population, *Genet Mol Res*, Vol. 11, No. 2, 2012, pp. 1082-92, <http://dx.doi.org/10.4238/2012.April.27.7>.
- [26] K. Fukino et al., Effects of N-acetyltransferase 2 (NAT2), CYP2E1 and Glutathione-S-transferase (GST) Genotypes on the Serum Concentrations of Isoniazid and Metabolites in Tuberculosis Patients, *The Journal of Toxicological Sciences*, Vol. 33, No. 2, 2008, pp. 187-195, <https://doi.org/10.2131/jts.33.187>.