

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y



TẠ ANH HOÀNG

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM ĐA HÌNH GEN *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*
VÀ ĐỀ KHÁNG CLOPIDOGREL Ở BỆNH NHÂN ĐƯỢC
CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH QUA DA

DỰ THẢO LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y



TẠ ANH HOÀNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM ĐA HÌNH GEN *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*
VÀ ĐỀ KHÁNG CLOPIDOGREL Ở BỆNH NHÂN ĐƯỢC
CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH QUA DA**

Ngành: Nội khoa

Mã số: 9 72 01 07

DỰ THẢO LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

- 1. PGS.TS. TRƯƠNG ĐÌNH CẨM**
- 2. TS. NGUYỄN DUY TOÀN**

HÀ NỘI – 2025

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của tôi với sự hướng dẫn khoa học của tập thể cán bộ hướng dẫn.

Các kết quả nêu trong luận án là trung thực và được công bố một phần trong các bài báo khoa học. Luận án chưa từng được công bố. Nếu có điều gì sai tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm.

Tác giả

Tạ Anh Hoàng

LỜI CẢM ƠN

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng tri ân sâu sắc tới PGS.TS.BS Trương Đình Cẩm và TS.BS Nguyễn Duy Toàn, là những người thầy, người hướng dẫn khoa học, đã tận tình giúp đỡ, động viên tôi trong suốt quá trình học tập, trực tiếp hướng dẫn tôi thực hiện nghiên cứu, góp ý và sửa chữa luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc PGS.TS.BS Lương Công Thức, chủ nhiệm Bộ môn - Trung tâm Tim mạch, giám đốc Bệnh viện Quân Y 103, là người thầy đã tận tình chỉ dạy, hướng dẫn cũng như tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành đề tài luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn tới PGS.TS Hoàng Văn Tổng, trưởng phòng An toàn sinh học (D6), Viện nghiên cứu Y - Dược học quân sự, Học viện Quân Y, là người thầy đã tận tình truyền đạt kiến thức, kinh nghiệm, đồng thời tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện đề tài.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến những thầy cô, đồng nghiệp, những người đã tạo mọi điều kiện, giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện luận án:

- Ban Giám đốc Học viện Quân Y;
- Ban Giám đốc Bệnh viện Quân Y 103;
- Ban Giám đốc Bệnh viện Quân Y 175;
- GS.TS Nguyễn Lĩnh Toàn, trưởng phòng sau đại học, Học viện Quân Y cùng toàn thể các anh chị đồng nghiệp phòng Sau Đại học, Học viện Quân Y;
- PGS.TS.BS Trần Đức Hùng, trưởng Khoa Can thiệp tim mạch - Bộ môn trung tâm tim mạch Bệnh viện Quân Y 103, cùng toàn thể các Bác sĩ, Điều dưỡng, Kỹ thuật viên của Khoa;
- Toàn thể các bác sĩ, điều dưỡng, kỹ thuật viên của Khoa Can thiệp tim mạch, Bệnh viện Quân Y 175;

- Toàn thể các Bác sĩ, Kỹ thuật viên khoa Huyết học - Bệnh viện Quân Y 103 và khoa Huyết học - Bệnh viện Quân Y 175.

- Toàn thể các đồng nghiệp, các nghiên cứu viên của phòng An toàn sinh học (D6), Viện nghiên cứu Y - Dược học quân sự, Học viện Quân Y;

Xin được gửi lời cảm ơn đến các bệnh nhân cùng gia đình của họ đã giúp tôi có được các số liệu trong luận án này.

Xin cảm ơn các bạn bè, đồng nghiệp đã giúp đỡ tôi trong quá trình học tập.

Cuối cùng, tôi xin ghi nhớ công ơn sinh thành, nuôi dưỡng và tình yêu thương của bố mẹ tôi, bố mẹ vợ tôi cùng sự ủng hộ, động viên của vợ tôi, hai con và các anh em trong gia đình, những người đã luôn ở bên tôi, là chỗ dựa vững chắc để tôi yên tâm học tập và hoàn thành luận án.

Hà Nội, tháng 10 năm 2025

Tạ Anh Hoàng

MỤC LỤC

Trang

TRANG PHỤ BÌA

LỜI CAM ĐOAN

LỜI CẢM ƠN

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

DANH MỤC CÁC HÌNH

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Tổng quan bệnh động mạch vành	3
1.1.1. Khái niệm, dịch tễ, cơ chế bệnh sinh.....	3
1.1.2. Tổng quan về các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu.....	5
1.1.3. Tổng quan về can thiệp động mạch vành qua da.....	10
1.2. Ảnh hưởng của kháng clopidogrel trong điều trị bệnh động mạch vành. 14	
1.2.1. Khái niệm kháng clopidogrel và cơ chế.....	14
1.2.3. Ảnh hưởng của kháng clopidogrel với kết quả điều trị bệnh động mạch vành	20
1.2.4. Một số yếu tố lâm sàng liên quan đến đề kháng clopidogrel.....	22
1.3. Đa hình gen CYP2C19, P2RY12, ITGB3 và mối liên quan với tính đề kháng clopidogrel.....	25
1.3.1. Ảnh hưởng của đa hình gen với đề kháng clopidogrel	25
1.3.2. Ảnh hưởng của đa hình gen P2RY12 với kháng clopidogrel.....	29
1.3.3. Ảnh hưởng của đa hình gen ITGB3 với kháng clopidogrel	31

1.4. Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước	32
1.4.1. Các nghiên cứu trong nước.....	32
1.4.2. Các nghiên cứu ngoài nước	33
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	35
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	36
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	36
2.2.2. Quy trình thu nhận bệnh nhân, thu thập số liệu.....	37
2.2.3. Các tiêu chuẩn chẩn đoán sử dụng trong nghiên cứu	41
2.3. Quy trình xét nghiệm độ ngưng tập tiểu cầu xác định tính đề kháng clopidogrel.....	50
2.3.1. Nguyên liệu, phương tiện kỹ thuật đo độ ngưng tập tiểu cầu	50
2.3.2. Chuẩn bị bệnh nhân	51
2.3.3. Nguyên lý và kỹ thuật xét nghiệm.....	51
2.4. Quy trình xét nghiệm đa hình gen CYP2C19, P2RY12 và ITGB3.....	53
2.4.1. Nguyên liệu và phương tiện kỹ thuật xét nghiệm đa hình gen.....	53
2.4.2. Quy trình tách chiết DNA.....	55
2.4.3. Quy trình khuếch đại gen PCR.....	55
2.4.4. Quy trình điện di.....	57
2.4.5. Quy trình tinh sạch DNA.....	58
2.4.6. Quy trình giải trình tự gen	58
2.5. Phân tích và xử lý số liệu.	62
2.6. Vấn đề y đức.....	63
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	65
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	65
3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới	65
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu ...	65
3.1.3. Đặc điểm tổn thương và can thiệp động mạch vành qua da.....	68

3.1.4. Đặc điểm các thuốc dùng trong điều trị.....	69
3.2. Đặc điểm đa hình gen <i>CYP2C19</i> , <i>P2RY12</i> , <i>ITGB3</i> và kháng clopidogrel.....	69
3.2.1. Đặc điểm đa hình gen <i>CYP2C19</i> , <i>P2RY12</i> và <i>ITGB3</i>	69
3.2.2. Đặc điểm độ ngưng tập tiểu cầu và kháng clopidogrel	71
3.3. Mối liên quan giữa đa hình gen <i>CYP2C19</i> , <i>P2RY12</i> , <i>ITGB3</i> với kháng clopidogrel, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị trong 12 tháng.....	77
3.3.1. Mối liên quan giữa đa hình gen <i>CYP2C19</i> , <i>P2RY12</i> , <i>ITGB3</i> với kháng clopidogrel.....	77
3.3.2. Mối liên quan giữa đa hình gen <i>CYP2C19</i> , <i>P2RY12</i> , <i>ITGB3</i> với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	84
3.3.3. Mối liên quan giữa đa hình gen <i>CYP2C19</i> , <i>P2RY12</i> , <i>ITGB3</i> , kháng clopidogrel với các kết quả điều trị trong thời gian theo dõi dọc 12 tháng ...	89
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN	96
4.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	96
4.1.1. Đặc điểm tuổi, giới	96
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	97
4.1.3. Đặc điểm tổn thương và can thiệp động mạch vành.....	100
4.1.4. Đặc điểm các thuốc dùng trong điều trị.....	103
4.2. Đặc điểm đa hình gen <i>CYP2C19</i> , <i>P2RY12</i> , <i>ITGB3</i> và kháng clopidogrel	106
4.2.1. Đặc điểm đa hình gen <i>CYP2C19</i>	106
4.2.2. Đặc điểm đa hình gen <i>P2RY12</i>	108
4.2.3. Đặc điểm đa hình gen <i>ITGB3</i>	109
4.2.4. Đặc điểm kháng clopidogrel	110
4.3. Mối liên quan giữa đa hình gen <i>CYP2C19</i> , <i>P2RY12</i> , <i>ITGB3</i> với đề kháng clopidogrel, một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và biến cố tim mạch.....	115
4.3.1. Mối liên quan giữa đa hình gen <i>CYP2C19</i> , <i>P2RY12</i> , <i>ITGB3</i> với kháng clopidogrel.....	115

4.3.2. Mối liên quan giữa đa hình gen <i>CYP2C19</i> , <i>P2RY12</i> , <i>ITGB3</i> với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	120
4.3.3. Mối liên quan giữa đa hình gen <i>CYP2C19</i> , <i>P2RY12</i> , <i>ITGB3</i> và kháng clopidogrel với một số biến cố tim mạch	122
HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....	130
KẾT LUẬN	131
KIẾN NGHỊ.....	133
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

TT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
1	ADP	Adenosine diphosphate
2	ARC	Academic Research Consortium (Hiệp hội nghiên cứu hàn lâm)
3	BN	Bệnh nhân
4	BMI	Body Mass Index (Chỉ số khối cơ thể)
5	CNTTC	Chống ngưng tập tiểu cầu
6	CRP	C-Reactive Protein (Protein phản ứng C)
7	cs	Cộng sự
8	CYP	Cytochrome P450
9	ĐMV	Động mạch vành
10	DNA	Deoxyribonucleic acid
11	ĐTĐ	Đái tháo đường
12	ESC	European Society of Cardiology (Hội tim mạch Châu Âu)
13	GP	Glycoprotein
14	HCDMVC	Hội chứng động mạch vành cấp
15	HDL-C	High Density Lipoprotein - Cholesterol (Lipoprotein tỷ trọng cao)
16	LDL-C	Low Density Lipoprotein - Cholesterol (Lipoprotein tỷ trọng thấp)
17	LTA	Light Transmission Aggregometry (Đo độ ngưng tập tiểu cầu bằng phương pháp truyền quang)
18	LVEF	Left Ventricle Ejection Fraction (Phân suất tống máu thất trái)

TT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
19	MACE	Major adverse cardiovascular event (Biến cố tim mạch chính)
20	MLCT	Mức lọc cầu thận
21	NMCT	Nhồi máu cơ tim
22	NT-proBNP	N terminal pro-B type Natriuretic Peptide (Chuỗi N tiền chất Peptid lợi niệu type B)
23	NTTC	Ngưng tập tiểu cầu
24	PAR	Protease Receptor
25	PCR	Polymerase Chain Reaction (Phản ứng chuỗi trùng hợp)
26	PPI	Proton Pump Inhibitor (Ức chế bơm Proton)
27	RLLPM	Rối loạn lipid máu
28	SNP	Single Nucleotide Polymorphism (Đa hình đơn nucleotide)
29	THA	Tăng huyết áp
30	TNLS	Thử nghiệm lâm sàng
31	TMCT	Thiếu máu cơ tim
32	TV	Tử vong
33	TxA2	Thromboxane A2
34	UCMC	Ức chế men chuyển
35	UCTT	Ức chế thụ thể Angiotensin II
36	WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế thế giới)
37	YTNC	Yếu tố nguy cơ

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng	Tên bảng	Trang
1.1.	Các yếu tố nguy cơ của bệnh động mạch vành	4
2.1.	Tính cỡ mẫu dựa theo các nghiên cứu của từng đa hình gen.....	37
2.2.	Định nghĩa và phân độ tăng huyết áp.....	41
2.3.	Tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim mạn tính.....	45
2.4.	Định nghĩa huyết khối trong stent theo ARC.....	49
2.5.	Hóa chất sử dụng trong xét nghiệm đa hình gen.....	54
2.6.	Máy móc và thiết bị sử dụng xét nghiệm đa hình gen.....	55
2.7.	Các cặp mồi sử dụng trong nghiên cứu.....	56
2.8.	Thành phần phản ứng PCR.....	56
2.9.	Chu trình luân nhiệt của phản ứng PCR.....	57
2.10.	Quy định về kiểu gen trong nghiên cứu.....	61
3.1.	Đặc điểm tuổi, giới.....	65
3.2.	Đặc điểm các thể bệnh.....	66
3.3.	Đặc điểm các yếu tố nguy cơ.....	66
3.4.	Đặc điểm một số xét nghiệm cận lâm sàng	67
3.5.	Đặc điểm tổn thương và can thiệp động mạch vành	68
3.6.	Đặc điểm các thuốc dùng trong điều trị.....	69
3.7.	Đặc điểm đa hình gen <i>CYP2C19</i>	70
3.8.	Đặc điểm kiểu hình của gen <i>CYP2C19</i>	70
3.9.	Đặc điểm đa hình gen <i>P2RY12</i>	70
3.10.	Đặc điểm đa hình gen <i>ITGB3</i>	71
3.11.	Đặc điểm độ ngưng tập tiểu cầu.....	71
3.12.	Mối liên quan giữa độ ngưng tập tiểu cầu với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.....	72

Bảng	Tên bảng	Trang
3.13.	Tương quan giữa độ ngưng tập tiểu cầu với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.....	73
3.14.	Mối liên quan giữa một số yếu tố lâm sàng với kháng clopidogrel.....	74
3.15.	Mối liên quan giữa một số yếu tố cận lâm sàng với kháng clopidogrel....	75
3.16.	Mối liên quan giữa đặc điểm tổn thương và can thiệp động mạch vành với kháng clopidogrel.....	76
3.17.	Mối liên quan giữa các thuốc dùng trong điều trị với kháng clopidogrel..	77
3.18.	Mối liên quan giữa kiểu gen <i>CYP2C19</i> với độ ngưng tập tiểu cầu.....	78
3.19.	Mối liên quan giữa kiểu gen <i>CYP2C19</i> với kháng clopidogrel.....	79
3.20.	Mối liên quan giữa kiểu hình gen <i>CYP2C19</i> với độ ngưng tập tiểu cầu...	79
3.21.	Mối liên quan giữa kiểu hình gen <i>CYP2C19</i> với kháng clopidogrel.....	80
3.22.	Mối liên quan giữa kiểu gen <i>P2RY12</i> với độ ngưng tập tiểu cầu.....	80
3.23.	Mối liên quan giữa kiểu gen <i>P2RY12</i> với kháng clopidogrel.....	81
3.24.	Mối liên quan giữa kiểu gen <i>ITGB3</i> với độ ngưng tập tiểu cầu.....	81
3.25.	Mối liên quan giữa đa hình gen <i>ITGB3</i> với kháng clopidogrel.....	82
3.26.	Giá trị diện tích dưới đường cong ROC đánh giá tiên lượng kháng clopidogrel của các đa hình gen.....	82
3.27.	Phân tích hồi quy đa biến mối liên quan đến kháng clopidogrel.....	83
3.28.	Mối liên quan giữa đa hình gen <i>CYP2C19</i> với một số đặc điểm lâm sàng.....	84
3.29.	Mối liên quan giữa đa hình gen <i>CYP2C19</i> với một số đặc điểm cận lâm sàng.....	85
3.30.	Mối liên quan giữa đa hình gen <i>P2RY12</i> với một số đặc điểm lâm sàng...	86
3.31.	Mối liên quan giữa đa hình gen <i>P2RY12</i> với một số đặc điểm cận lâm sàng.....	87
3.32.	Mối liên quan giữa đa hình gen <i>ITGB3</i> với một số đặc điểm lâm sàng....	88

Bảng	Tên bảng	Trang
3.33.	Mối liên quan giữa đa hình gen <i>ITGB3</i> với một số đặc điểm cận lâm sàng.....	89
3.34.	Đặc điểm các biến cố tim mạch trong thời gian theo dõi dọc.....	89
3.35.	Mối liên quan giữa kháng clopidogrel với các biến cố tim mạch.....	90
3.36.	Mối liên quan giữa đa hình gen <i>CYP2C19</i> với biến cố tim mạch.....	92
3.37.	Mối liên quan giữa đa hình gen <i>P2RY12</i> với biến cố tim mạch.....	92
3.38.	Mối liên quan giữa đa hình gen <i>ITGB3</i> với biến cố tim mạch.....	93
3.39.	Phân tích hồi quy đa biến môi ảnh hưởng đến biến cố tim mạch chính (MACE).....	93
3.40.	Phân tích hồi quy đa biến môi ảnh hưởng đến biến cố tái nhập viện vì suy tim.....	94
3.41.	Phân tích hồi quy đa biến môi ảnh hưởng đến biến cố nhập viện vì đau ngực tái phát.....	95

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ	Tên biểu đồ	Trang
3.1.	Phương trình hồi quy tuyến tính giữa MPA và BMI.....	73
3.2.	Tỉ lệ kháng clopidogrel.....	73
3.3.	Đường cong ROC đánh giá tiên lượng ảnh hưởng đề kháng clopidogrel của đa hình gen <i>CYP2C19</i> G681A và G636A.....	82
3.4.	Đường Kaplan-Meier biểu hiện mối liên quan giữa kháng clopidogrel và biến cố tim mạch chính (MACE).....	91
3.5.	Đường Kaplan-Meier biểu hiện mối liên quan giữa kháng clopidogrel và biến cố nhập viện vì đau ngực tái phát.....	91

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ	Tên sơ đồ	Trang
2.1.	Sơ đồ thiết kế nghiên cứu.....	64

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình	Tên hình	Trang
1.1.	Cơ chế hình thành mảng vữa xơ.....	5
1.2.	Các thụ thể tiểu cầu và vị trí tác dụng của các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu.....	6
1.3.	Dược động học của các thuốc ức chế thụ thể P2Y ₁₂	7
1.4.	Quá trình hấp thu, chuyển hóa và tác động thụ thể của clopidogrel.....	17
1.5.	Nguyên lý đo độ ngưng tập tiểu cầu.....	19
2.1.	Các dụng cụ lấy máu xét nghiệm độ ngưng tập tiểu cầu.....	51
2.2.	Thiết bị đo độ ngưng tập tiểu cầu.....	51
2.3.	Kết quả đo độ ngưng tập tiểu cầu của bệnh nhân nghiên cứu.....	53
2.4.	Kết quả điện di sản phẩm PCR của gen <i>CYP2C19 G681A</i>	57
2.5.	Kết quả điện di sản phẩm PCR của gen <i>CYP2C19 G636A</i>	57
2.6.	Kết quả điện di sản phẩm PCR của gen <i>P2RY12 C34T</i> và <i>G52T</i>	58
2.7.	Kết quả điện di sản phẩm PCR của gen <i>ITGB3 T1565C</i>	58
2.8.	Phân tích kiểu gen <i>CYP2C19 G681A</i>	59
2.9.	Phân tích kiểu gen <i>CYP2C19 G636A</i>	59
2.10.	Phân tích kiểu gen <i>P2RY12 C34T</i>	60
2.11.	Phân tích kiểu gen <i>P2RY12 G52T</i>	60
2.12.	Phân tích kiểu gen <i>ITGB3 T1565C</i>	61

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh động mạch vành (ĐMV) hiện nay vẫn là nguyên nhân gây tử vong (TV) hàng đầu thế giới và có xu hướng ngày càng gia tăng [1]. Trong đó, can thiệp ĐMV qua da là biện pháp điều trị đã trở nên phổ biến và mang lại hiệu quả rõ rệt trong cải thiện triệu chứng lâm sàng, chức năng thất trái, tiên lượng sống còn cũng như giảm thiểu các biến cố tim mạch (BCTM) [2], [3]. Ở người bệnh sau can thiệp đặt stent ĐMV, quá trình ngưng tập tiểu cầu (NTTC) liên quan chặt chẽ đến các biến cố bất lợi trầm trọng như huyết khối stent, nhồi máu cơ tim (NMCT) hay TV. Do đó, liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu (CNTTC) đóng vai trò vô cùng quan trọng và được xem là trụ cột với sự kết hợp giữa aspirin và một thuốc thuộc nhóm ức chế thụ thể P2Y₁₂ [4], [5], [6].

Trong các thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂ đang được lưu hành, mỗi thuốc đều có những ưu, nhược điểm riêng và đã có những hướng dẫn, khuyến cáo về việc lựa chọn, chuyển đổi cũng như thời gian sử dụng các thuốc này [7]. Trong thực hành lâm sàng, việc sử dụng các thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂ mạnh (ticagrelor và prasugrel) có liên quan tới gia tăng chi phí điều trị cũng như nguy cơ xuất huyết [8], [9], [10]. Đặc biệt, hiện tượng “nghịch thường Đông Á” (East Asia Paradox) cho thấy các thuốc CNTTC mạnh không có hiệu quả lâm sàng tốt hơn và làm tăng nguy cơ xuất huyết khi so sánh với clopidogrel [11]. Do đó, clopidogrel vẫn là sự lựa chọn phổ biến tại Việt Nam nhằm cá thể hóa điều trị giúp cân bằng giữa tính hiệu quả và an toàn của thuốc, đặc biệt ở các bệnh nhân (BN) nguy cơ xuất huyết cao hoặc cần xuống thang điều trị [12], [13].

Tuy vậy, sử dụng clopidogrel vẫn còn xảy ra các BCTM ảnh hưởng đến các kết quả điều trị ngắn hạn cũng như dài hạn do tác động bởi các đa hình gen liên quan đến tình trạng kháng clopidogrel [13]. Cơ chế ảnh hưởng của các đa hình gen này rất phức tạp và liên quan tới nhiều quá trình như: hấp thu, chuyển hóa, hoạt tính sinh học đối với các thụ thể trên màng tiểu cầu [14]. Đã có những

nghiên cứu cho thấy những đa hình đột biến đơn nucleotide (SNPs) của gen mã hóa enzym đóng vai trò chuyển hóa clopidogrel (*CYP2C19*) có mối liên quan với sự đề kháng thuốc clopidogrel cũng như các BCTM bất lợi sau can thiệp đặt stent ĐMV [15], [16], [17]. Tuy nhiên, đa hình gen *CYP2C19* chỉ giải thích được khoảng 12% số trường hợp có liên quan đến kháng clopidogrel [18]. Gần đây, đã có một số bằng chứng cho thấy SNPs của các gen mã hóa thụ thể trên màng tiểu cầu cũng có mối liên quan với tính đề kháng clopidogrel cũng như các BCTM như P2Y₁₂ (*P2RY12*) - thụ thể tác động trực tiếp của clopidogrel [18], [19], [20] hay glycoprotein IIb/IIIa (*ITGB3*) - thụ thể đóng vai trò quan trọng trong hình thành huyết khối [21], [22], [23].

Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu khảo sát mối liên quan giữa SNPs của gen *CYP2C19* với kháng clopidogrel cũng như tiên lượng ở một số nhóm BN mắc bệnh ĐMV [24], [25], [26]. Tuy nhiên còn khá ít dữ liệu ở các BN được can thiệp đặt stent ĐMV. Hơn nữa, chưa thấy có nghiên cứu nào tìm hiểu mối liên quan này đối với SNPs của các gen như *P2RY12* và *ITGB3* trên đối tượng là người Việt Nam. Bên cạnh đó, việc đánh giá mối liên quan của tổ hợp các SNPs này có mối liên quan như thế nào với đặc điểm lâm sàng cũng như kết quả điều trị ở người bệnh được can thiệp ĐMV có ý nghĩa vô cùng quan trọng, cần được triển khai nghiên cứu nhằm góp phần cá thể hóa điều trị. Xuất phát từ những thực tiễn đó, chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu đặc điểm đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* và đề kháng clopidogrel ở bệnh nhân được can thiệp động mạch vành qua da” nhằm mục tiêu:

1. Khảo sát đặc điểm đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* và đề kháng clopidogrel ở bệnh nhân được can thiệp đặt stent động mạch vành qua da.
2. Đánh giá mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12* và *ITGB3* với tính đề kháng thuốc clopidogrel, một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị trong 12 tháng ở bệnh nhân được can thiệp đặt stent động mạch vành qua da.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan bệnh động mạch vành

1.1.1. Khái niệm, dịch tễ, cơ chế bệnh sinh

1.1.1.1. Khái niệm

Bệnh động mạch vành (CAD - Coronary Artery Disease) là tình trạng khi có sự suy giảm lưu lượng máu qua các ĐMV do bị hẹp hoặc tắc nghẽn, thông thường là do các mảng xơ. Hậu quả là ĐMV không đủ khả năng đáp ứng nhu cầu oxy cho cơ tim, từ đó dẫn đến biểu hiện của các triệu chứng của thiếu máu cơ tim (TMCT).

Bệnh ĐMV do xơ vữa bao gồm 2 hội chứng trên lâm sàng:

- **Hội chứng động mạch vành mạn** (Chronic Coronary Syndrome): thuật ngữ này được đưa ra tại hội nghị tim mạch Châu Âu (ESC) trong năm 2019 và thay cho một số tên gọi trước đây như đau thắt ngực ổn định, bệnh ĐMV ổn định, bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ mạn tính hoặc suy vành [27].
- **Hội chứng động mạch vành cấp** (Acute Coronary Syndrome): đây là thuật ngữ dùng để chỉ các thể bệnh bao gồm nhồi máu cơ tim (NMCT) có ST chênh lên hoặc không có ST chênh lên và đau thắt ngực không ổn định [28].

1.1.1.2. Dịch tễ

Bệnh ĐMV là nguyên nhân gây tử vong (TV) hàng đầu thế giới. Theo Roth G. và cs, gánh nặng toàn cầu của bệnh ĐMV trong giai đoạn 1999-2019 là vô cùng lớn với 523 triệu ca mắc và 18,6 triệu ca TV [1]. Đồng thời, bệnh ĐMV cũng là nguyên nhân chính làm giảm số năm sống còn và số năm sống trong bệnh tật hiệu chỉnh [4]. Tại Việt Nam trong năm 2016, theo thống kê của WHO bệnh tim mạch đã trở thành nguyên nhân gây TV hàng đầu. Trong số 77% nguyên nhân TV do bệnh không lây nhiễm ở Việt Nam thì có tới khoảng 31% TV do bệnh tim mạch mà đứng hàng đầu là bệnh ĐMV [4].

1.1.1.3. Cơ chế bệnh sinh

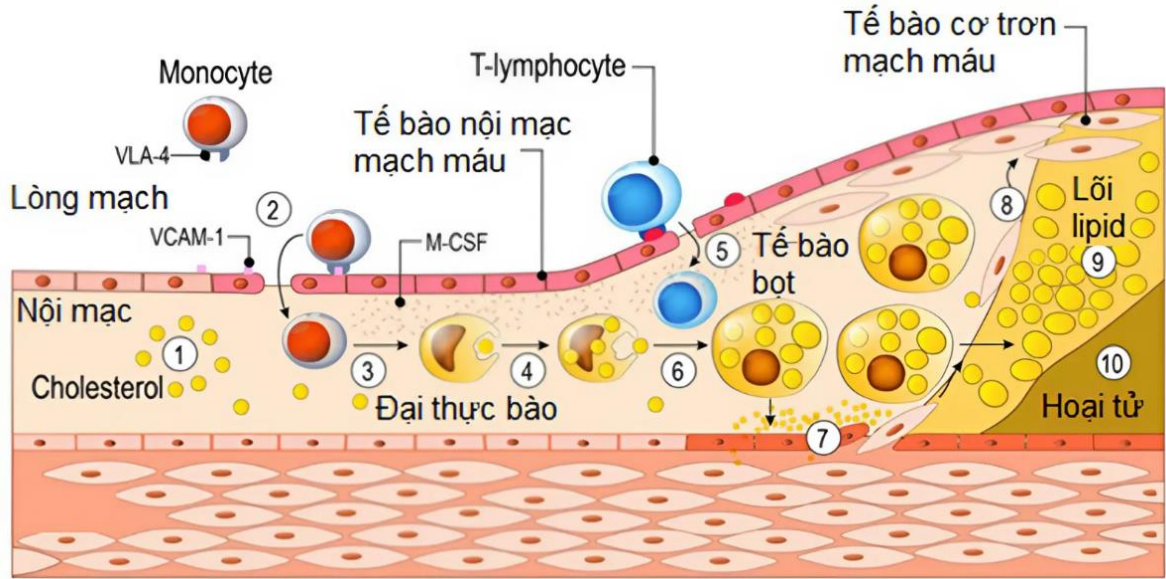
Có nhiều yếu tố nguy cơ (YTNC) đối với bệnh ĐMV (Bảng 1.1). Một người bệnh có thể mang nhiều YTNC và các yếu tố này thường tác động lẫn nhau một cách phức tạp, thúc đẩy sự hình thành và phát triển của mảng xơ ĐMV.

Bảng 1.1. Các yếu tố nguy cơ của bệnh động mạch vành

YTNC không thay đổi được	YTNC thay đổi được
- Tuổi - Giới - chủng tộc - Yếu tố gia đình (bị bệnh ĐMV trước 50 tuổi)	- Ít vận động thể lực - Béo phì - Hút thuốc lá - Dùng thuốc tránh thai - Trạng thái căng thẳng lo lắng (stress) - Rối loạn lipid máu (RLLPM) - Tăng huyết áp (THA) - Đái tháo đường (ĐTĐ) - Hội chứng chuyển hóa - Tăng CRP, homocystein máu hoặc các gốc oxy hóa tự do

* Nguồn: theo Turaman C. [29].

Cơ chế bệnh sinh của bệnh ĐMV bắt đầu từ sự hình thành và phát triển của mảng xơ. Xơ động mạch (VXĐM) là một quá trình sinh bệnh học kéo dài và phức tạp, trong đó rối loạn chức năng nội mạc mạch máu đóng vai trò là yếu tố khởi đầu của VXĐM. Quá trình này bao gồm: tăng sự bám dính nội mạc mạch máu thông qua VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Protein), tăng tính thấm nội mạc mạch máu, sự di chuyển của đại thực bào, thực bào các phân tử cholesterol hình thành tế bào bọt, tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu, phóng thích những men thủy phân, cytokine và các yếu tố tăng trưởng, hoạt tử thành mạch tại chỗ và tái tạo mô thành sợi hóa (Hình 1.1).



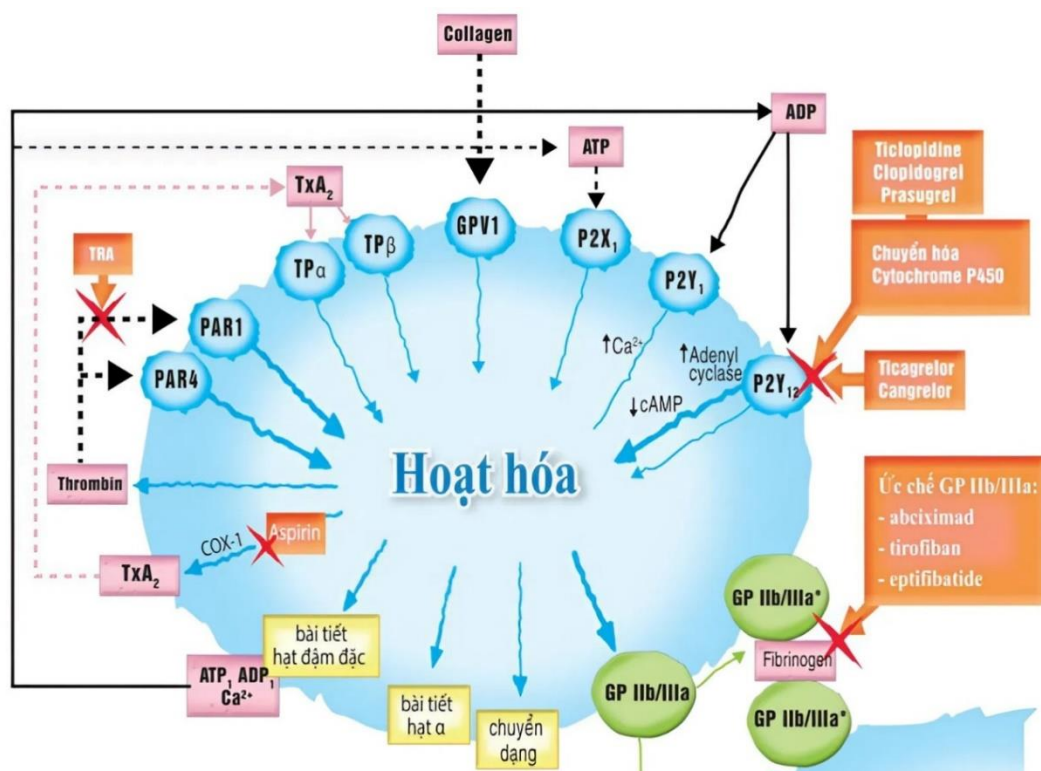
Hình 1.1. Cơ chế hình thành mảng vữa xơ

* Nguồn: theo Minelli S. và cs (2020) [30].

Trên cơ sở các mảng vữa xơ bị nứt vỡ sẽ hình thành huyết khối. Sau khi các mảng vữa xơ nứt ra sẽ làm lộ ra lớp nội mạc mạch máu (giàu các yếu tố mô và các yếu tố tiền đông máu) tiếp xúc với dòng tuần hoàn có tiểu cầu, từ đó kích hoạt các thụ thể Glycoprotein (GP) IIb/IIIa trên bề mặt tiểu cầu và kích hoạt quá trình NTTTC. Các tiểu cầu ngưng kết cũng đồng thời giải phóng ra hàng loạt các chất trung gian hóa học làm co mạch và hình thành nhanh hơn cục máu đông. Đã có nhiều nghiên cứu chứng minh vai trò trung tâm của tiểu cầu trong việc hình huyết khối trong bệnh sinh HCDMVC và liên quan chặt chẽ đến những biến cố trầm trọng sau can thiệp ĐMV như huyết khối stent, NMCT tái phát [25]. Do đó, điều trị CNTTTC đóng vai trò vô cùng quan trọng và được xem là “hòn đá tảng” trong điều trị.

1.1.2. Tổng quan về các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu

Các thuốc CNTTTC đã có những bước phát triển không ngừng, bắt đầu với các nghiên cứu đầu tiên về tác dụng của aspirin hơn 30 năm về trước đến những nhóm thuốc mới được công bố gần đây. Có 4 nhóm thuốc CNTTTC chính với cơ chế, thụ thể rất phong phú và đa dạng (Hình 1.2).



Hình 1.2. Các thụ thể và vị trí tác dụng của các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu

* Nguồn: theo Wallentin L. và cs (2009) [31].

1.1.2.1. Nhóm thuốc ức chế enzym COX-1

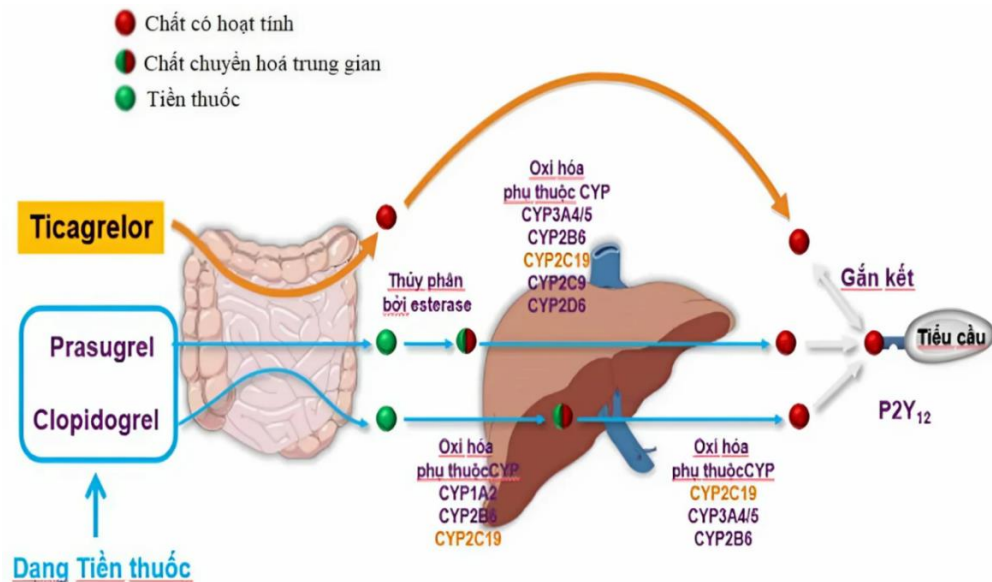
Aspirin ức chế enzym cyclo oxygenase-1 thông qua đó ức chế tổng hợp prostaglandin và thromboxane A2 (TxA2) từ arachidonic acid. Đây là quá trình ức chế không hồi phục và tiểu cầu không tổng hợp enzym cyclo oxygenase-1 mới trong suốt 7 ngày đời sống của tiểu cầu (Hình 1.2) [25].

1.1.2.2. Nhóm thuốc ức chế thụ thể P2Y12

ADP kích thích sự hoạt hóa tiểu cầu thông qua 2 thụ thể là P2Y1 và P2Y12, trong đó P2Y12 là thụ thể ưu thế hơn. Sự gắn kết của ADP với thụ thể P2Y12 kích thích hoạt động của thụ thể GP IIb/IIIa làm gia tăng sự phóng thích chất từ các hạt và sản xuất thromboxane và làm quá trình NTTTC kéo dài (Hình 1.2). Nhóm thuốc ức chế thụ thể P2Y12 bao gồm 2 phân nhóm:

- Thienopyridine (gồm ticlopidine, clopidogrel và prasugrel):
- + Clopidogrel được hấp thu nhanh sau khi uống, ít nhất 50% được hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 1-

2 giờ sau khi uống liều nạp 600 mg. Liều duy trì 75 mg clopidogrel gây ra khả năng ức chế tiểu cầu đạt đến trạng thái ổn định sau 3 đến 7 ngày [24]. Sau khi được hấp thu ở ruột, khoảng 85% lượng thuốc hấp thu được chuyển hóa bởi các enzym esterase thành những chất không có hoạt tính và 15% được chuyển hóa bởi hệ enzym cytochrome P-450 (CYP) thành chất có hoạt tính ức chế thụ thể P2Y₁₂ trên bề mặt tiểu cầu [26]. Enzym chủ yếu trong hệ CYP biến clopidogrel thành chất có hoạt tính CNTTTC là CYP2C19. Sau khi trở thành chất có hoạt tính, clopidogrel ức chế chọn lọc và không hồi phục quá trình gắn phân tử ADP vào các thụ thể P2Y₁₂ của nó lên bề mặt tiểu cầu, làm cho các thụ cảm thụ GP IIb/IIIa không được hoạt hóa, từ đó ngăn cản quá trình NTTTC (Hình 1.3).



Hình 1.3. Dược động học của các thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂

* Nguồn: theo Gragnano F. và cs (2022) [32].

+ Prasugrel là thuốc mới nhất thuộc nhóm thienopyridine. Sau khi vào ống tiêu hóa, prasugrel bị thủy phân nhanh chóng bởi esterase trong ruột và máu thành chất chuyển hóa trung gian. Chất này lại được biến thành chất chuyển hóa có hoạt tính bởi enzym hệ CYP (một bước duy nhất chứ không phải hai bước như đối với clopidogrel). Chất chuyển hóa có hoạt tính của prasugrel ức chế không hồi phục thụ thể P2Y₁₂ của tiểu cầu. Nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của

prasugrel trong huyết tương đạt đỉnh khoảng 30 phút sau khi uống [26]. Do các đặc điểm dược lý này, prasugrel có tác dụng ức chế NTTTC mạnh hơn, nhanh hơn so với clopidogrel.

- Non - Thienopyridine (ticagrelor và cangrelor):

+ Ticagrelor có tác dụng ức chế trực tiếp có hồi phục thụ thể P2Y₁₂ của tiểu cầu. Ticagrelor khởi phát tác dụng nhanh, ức chế khoảng 80% tiểu cầu sau 2 giờ, đồng thời hết tác dụng cũng nhanh, sau 3 ngày ngừng thuốc chỉ còn 20% tiểu cầu bị ức chế, so với 5 ngày sau khi ngừng clopidogrel [26].

+ Cangrelor là thuốc sử dụng đường tĩnh mạch. Ưu điểm của cangrelor là khởi đầu tác dụng nhanh và cũng hồi phục nhanh chức năng tiểu cầu sau khi ngừng thuốc. Tổng hợp kết quả của 3 thử nghiệm lâm sàng (TNLS) CHAMPION PLATFROM, CHAMPION PCI, CHAMPION PHOENIX cho thấy: cangrelor làm giảm tỉ lệ kết cục chính bao gồm TV, NMCT, tái thông mạch do TMCT hoặc huyết khối trong stent tại thời điểm 48 giờ khi so sánh với nhóm chứng [33].

Ở những BN được can thiệp đặt stent ĐMV, phối hợp aspirin với một trong các thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂ (liệu pháp CNTTTC kép - DAPT) đã trở thành nền tảng trong điều trị. Khái niệm DAPT lần đầu tiên được đưa ra trong TNLS CURE (2001) đã chứng minh sự kết hợp giữa hai thuốc CNTTTC là aspirin và clopidogrel trên đối tượng BN HCDMVC dùng kéo dài tới 12 tháng mang lại lợi ích lâm sàng tốt hơn hẳn so với những BN chỉ dùng aspirin đơn thuần [34]. Tiếp đến là sự ra đời của các TNLS trên các thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂ mới với các nghiên cứu bản lẻ như PLATO (đối với ticagrelor) và TRITON - TIMI 38 (đối với prasugrel) tiếp tục chứng minh hiệu quả vượt trội của liệu pháp CNTTTC kép. TNLS DAPT đánh giá lợi ích và nguy cơ của việc dùng liệu pháp CNTTTC kép (aspirin kết hợp với clopidogrel hoặc prasugrel) đã cho thấy nhóm BN dùng liệu pháp CNTTTC kép kéo dài 30 tháng giảm nguy cơ mắc BCTM chính và huyết khối trong stent (HR = 0,29; 95% CI: 0,17 - 0,48), giảm nguy cơ TV, NMCT hoặc đột quỵ (HR = 0,71; 95% CI: 0,59 - 0,85) [34].

Nghiên cứu gộp được tiến hành với số liệu được lấy từ các nghiên cứu CHARISMA, PRODIGY, ARCTIC Interruption, DAPT, LATE và PEGASUS - TIMI 54 với tổng cộng 33.435 BN cho thấy dùng liệu pháp CNTTTC kép kéo dài hơn 12 tháng giúp giảm 15% nguy cơ TV tim mạch; giảm 8% tổng BCTM gồm TV tim mạch, NMCT không TV và đột quỵ não không TV [35]. Do đó, các thuốc ức chế thụ thể P2Y12 đóng vai trò vô cùng quan trọng trong và sau can thiệp ĐMV. Việc lựa chọn loại thuốc ức chế thụ thể P2Y12 nào nhằm cá thể hóa điều trị mang lại hiệu quả tối ưu cũng như giảm thiểu các biến cố bất lợi là vô cùng quan trọng.

1.1.2.3. Nhóm thuốc ức chế GP IIb/IIIa

Gồm abciximab, tirofiban và eptifibatide. Trong quá trình hoạt hóa tiểu cầu, thụ thể GP IIb/IIIa bị kích hoạt và đóng vai trò quan trọng trong việc hình thành huyết khối. Thụ thể GP IIb/IIIa thuộc họ integrin, một nhóm phân tử kết dính có trong tất cả các dạng tế bào, là thụ cảm thể đặc trưng cho tiểu cầu. Ức chế thụ thể GP IIb/IIIa làm ức chế con đường chung cuối cùng của quá trình NTTTC. Đồng thời, nó cũng giúp ngăn cản sự kết dính của tiểu cầu lên thành mạch máu (Hình 1.2). Nhóm thuốc này chỉ có thể sử dụng đường tĩnh mạch hoặc tiêm trực tiếp vào ĐMV và thời gian sử dụng trong 24 - 48 giờ trong can thiệp ĐMV ở HCĐMVC [25]. Hiện nay, thuốc đã thu hẹp chỉ định và xem xét như là biện pháp cứu trợ trong trường hợp không có dòng chảy ĐMV hoặc biến chứng do huyết khối.

1.1.2.4. Nhóm thuốc đối kháng PAR1

Nhóm thuốc này gắn vào thụ thể PAR1 trên bề mặt tiểu cầu (gồm vorapaxar và atopaxar), từ đó bất hoạt thụ thể này và ức chế hoạt hóa tiểu cầu gây ra bởi thrombin (Hình 1.2). Năm 2015, FDA đã cấp phép cho lưu hành vorapaxar (Zontovity), đây là thế hệ thuốc đầu tiên và có tác dụng CNTTTC mà rất ít tác dụng phụ. Trong TNLS TRA 2P-TIMI 50 với vorapaxar cho thấy thuốc này làm giảm nguy cơ TV, NMCT, hoặc đột quỵ ở nhóm BN có tiền sử NMCT

(n=17.779) so với giả được, ở thời điểm 36 tháng theo dõi [36].

1.1.3. Tổng quan về can thiệp động mạch vành qua da

1.1.3.1. Vai trò của can thiệp động mạch vành qua da

Song song với sự phát triển của các thuốc CNTTTC, can thiệp ĐMV qua da cũng có những bước phát triển không ngừng. Bắt đầu từ năm 1977, Andreas Grüntzig là người đầu tiên trên thế giới tiến hành can thiệp ĐMV qua da thành công, từ đó đã mở ra thời đại mới trong lĩnh vực tim mạch học can thiệp. Hiện nay, can thiệp ĐMV đã được mở rộng thông qua sự phát triển của công nghệ chẩn đoán hình ảnh cũng như chức năng ĐMV, cải tiến của các thể hệ stent và cải thiện các kỹ thuật can thiệp. Ngày nay, chúng ta có thể điều trị các tổn thương phức tạp hơn ở những BN có nguy cơ cao hơn với kết quả vô cùng khả quan. Với sự phát triển của các loại dây dẫn can thiệp, đa dạng các loại hình bóng can thiệp, đồng thời ứng dụng các kỹ thuật khoan cắt mảng xơ vữa (rotablation) hoặc tán vỡ mảng canxi nội mạch (lithotripsy), cải thiện chất lượng stent là những tiến bộ cho phép chúng ta giải quyết các tổn thương phức tạp như thân chung ĐMV trái, các chỗ chia đôi phức tạp hoặc tắc nghẽn hoàn toàn mạn tính. Mặt khác, sự phát triển của các công cụ đánh giá sinh lý dòng chảy, hình ảnh học nội mạch (siêu âm nội mạch hoặc cắt lớp quang học ĐMV) nhằm tối ưu hoá kết quả điều trị hiện là “tiêu chuẩn vàng” khi thực hiện can thiệp ĐMV qua da. Đặc biệt hiện nay ứng dụng trí tuệ nhân tạo được xem là tiến bộ mới nhất nhằm cải thiện việc điều trị chăm sóc BN bệnh ĐMV.

Đã có nhiều nghiên cứu cũng như các TNLS cho thấy can thiệp ĐMV qua da mang lại lợi ích to lớn đối với bệnh ĐMV. Hiệu quả này biểu hiện rõ rệt trên lâm sàng với cải thiện triệu chứng đau thắt ngực, cải thiện tình trạng suy tim, tăng khả năng gắng sức, giảm tỉ lệ TV do mọi nguyên nhân cũng như TV tim mạch, giảm tỉ lệ các BCTM khác. Bên cạnh đó, hiệu quả này còn biểu hiện trên cận lâm sàng với cải thiện cấu trúc và giảm tái cấu trúc cơ tim, cải thiện chức năng từng vùng hoặc toàn bộ thất trái, cải thiện dòng chảy ĐMV và tưới máu cơ

tim. Một nghiên cứu cộng gộp với 23 TNLS, trong đó có 12 nghiên cứu với đặt stent ĐMV, kết quả cho thấy khi so sánh với phương pháp tiêu sợi huyết thì can thiệp đặt stent ĐMV thì đầu làm giảm TV, tái NMCT, và đột quỵ não [37]. Phân tích tổng hợp của Liza C. và cs (2020) trên 46 TNLS với số lượng BN là 37.757 cho thấy: với HCĐMVC không ST chênh lên, can thiệp ĐMV làm giảm 16% tỷ lệ TV (RR = 0,84; p = 0,02); với những trường hợp bệnh ĐMV không ổn định, can thiệp ĐMV cũng làm giảm TV do tim 31% (RR = 0,69; p = 0,007) và NMCT 26% (RR = 0,74; p = 0,002) [38]. Bên cạnh đó, can thiệp ĐMV cũng đã mang lại lợi ích cải thiện tỉ lệ TV theo nghiên cứu của Puja B. (2021) từ 6% đến 20%. Đồng thời, nghiên cứu hậu kiểm sau TNLS EPHEUS cho thấy can thiệp ĐMV là một yếu tố độc lập trong giảm tỉ lệ TV do mọi nguyên nhân (HR = 0,42; 95% CI: 0,35 - 0,51), TV tim mạch (HR = 0,41; 95% CI: 0,33 - 0,50), đột tử do tim (HR = 0,49; 95% CI: 0,36 - 0,65), NMCT cấp (HR = 0,34; 95% CI: 0,20 - 0,56), nhập viện do bệnh tim mạch (HR = 0,73; 95% CI: 0,64 - 0,84) và nhập viện do suy tim (HR = 0,67; 95% CI: 0,56 - 0,80) [39].

1.1.3.2. Các biến cố tim mạch sau đặt stent động mạch vành

Mặc dù đã có những bước phát triển vượt bậc trong can thiệp ĐMV và mang lại lợi ích cải thiện tiên lượng rõ rệt cho BN mắc bệnh ĐMV. Tuy nhiên, các BCTM nặng vẫn còn xảy ra với tỉ lệ ước tính khoảng 1,47% đến 9,1% trong thời gian theo dõi tương ứng là 30 ngày và 4 năm [40]. Có nhiều YTNC dẫn đến các BCTM này ở BN sau can thiệp ĐMV, trong đó sự đáp ứng không đầy đủ với thuốc CNTTTC đã được nhiều nghiên cứu chứng minh cho thấy mối liên quan rất chặt chẽ và ảnh hưởng nghiêm trọng đến hiệu quả điều trị.

Định nghĩa về các BCTM sau can thiệp ĐMV đã được đưa ra lần đầu tiên bởi Hiệp hội nghiên cứu học thuật (ARC - Academic Research Consortium) vào năm 2007. Đến năm 2018, các định nghĩa này đã được xem xét lại và cập nhật bởi đồng thuận ARC-2 để phù hợp hơn trong thực hành lâm sàng [41]. Cụ thể:

- Huyết khối stent:

Huyết khối trong stent gây tắc lại stent là một biến chứng hiếm gặp nhưng nghiêm trọng của can thiệp ĐMV, với tỉ lệ tái NMCT (15 - 20%) và TV cao (5 - 45%) [42]. Phân loại huyết khối gây tắc lại stent hiện nay dựa vào thời điểm xuất hiện sau can thiệp ĐMV cũng như bằng chứng của huyết khối [43]. Để dự phòng biến cố này, cần tối ưu hoá quá trình can thiệp, cũng như duy trì liệu pháp CNTTTC kép đầy đủ sau can thiệp đặt stent ĐMV. Trong trường hợp tắc lại stent do huyết khối, tái tưới máu ĐMV càng sớm càng tốt là biện pháp có hiệu quả nhất để giảm tỉ lệ TV cho người bệnh.

Tần suất huyết khối trong stent thay đổi tùy theo định nghĩa huyết khối trong stent và thời gian theo dõi của nghiên cứu, trung bình là 0,5 - 1,3% [44], [45]. Huyết khối trong stent kim loại trần (BMS - Bare Metal Stent) thường xảy ra sau 30 ngày đặt stent do stent được nội mạc hóa hoàn toàn trong thời gian này. Đối với stent phủ thuốc (DES - Drug Eluting Stent) thì huyết khối stent xảy ra trong 30 ngày đầu của can thiệp ĐMV. Nghiên cứu của Dutch S. trên 21.000 BN đã cho thấy trên 70% huyết khối stent xảy ra trong tháng đầu sau đặt stent, với tỉ lệ huyết khối trong stent trong 3 năm là 2,1%. Đồng thời, không có sự khác biệt về tỉ lệ huyết khối trong stent giữa stent thường và stent phủ thuốc [46]. Huyết khối trong stent thường biểu hiện lâm sàng bằng NMCT cấp với ST chênh lên (70 - 80%) và tỉ lệ TV lên đến 40%, điều này trở thành nỗi “ác mộng” đối với các bác sĩ can thiệp tim mạch [47].

Có nhiều yếu tố liên quan đến tiên lượng huyết khối trong stent như: tổn thương ĐMV phức tạp, do kỹ thuật can thiệp (stent không áp sát, stent không nở hết, chiều dài stent trên 30 mm, nhiều stent, nối stent, stent tại vị trí phân chia ĐMV, bóc tách mép stent), bệnh kết hợp (ĐTĐ, suy thận, bệnh lý ác tính) và đặc biệt là do thuốc CNTTTC (ngưng sớm, sử dụng không liên tục, thời gian sử dụng, loại thuốc, hay sự đề kháng thuốc CNTTTC). Nghiên cứu của Cayla G. và cs (2011) về mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, chụp ĐMV và đa hình

các gen liên quan đến huyết khối sớm trong stent ĐMV cho thấy: có mối liên quan giữa huyết khối sớm trong stent với đa hình gen chuyển hóa *CYP2C19* (OR = 1,99; 95% CI: 1,47 - 2,69), kiểu gen *TT* của *ABCB1* (OR = 2,16; 95% CI: 1,21 - 3,88), và alen *PLA2* của *ITGB3* (OR = 0,52; 95% CI: 0,28 - 0,95). Mô hình kết hợp giữa lâm sàng và kiểu gen làm gia tăng có ý nghĩa thống kê khả năng tiên lượng huyết khối sớm trong stent hơn so với mô hình đặc điểm lâm sàng đơn độc (Diện tích dưới đường cong: 0,78 [95% CI: 0,73 - 0,83] so với 0,73 [95% CI: 0,67 - 0,78]; $p = 0,004$) [21].

- Biến cố tim mạch chính (MACE - Major Adverse Cardiac Events):

Thuật ngữ MACE được định nghĩa là BCTM bất lợi chính (gọi tắt là: biến cố tim mạch chính). Đây là biến cố gộp được sử dụng phổ biến trong các nghiên cứu tim mạch nhằm đánh giá hiệu quả của điều trị cũng như để đánh giá tiên lượng bệnh.

Ngày nay, mặc dù chưa có định nghĩa chuẩn về MACE nhưng vẫn thường xuyên được sử dụng trong các nghiên cứu tim mạch. Định nghĩa MACE có thể khác nhau tùy thuộc vào thiết kế ban đầu và mục tiêu của từng nghiên cứu hay TNLS, điều này khiến việc so sánh kết quả các nghiên cứu trở nên khó khăn. "MACE 3 điểm cổ điển" được định nghĩa là một hỗn hợp của ba biến cố: đột quỵ não không TV, NMCT không TV và TV do tim mạch. Rất nhiều nghiên cứu tim mạch lớn về thuốc CNTTTC trong bệnh ĐMV có thiết kế với tiêu chí chính là "MACE 3 điểm cổ điển" này như nghiên cứu CURE, TRITON TIMI-38, PLATO [25]. MACE trong nghiên cứu của Collet J. để đánh giá vai trò của thuốc CNTTTC gồm: TV do mọi nguyên nhân, NMCT, đột quỵ hoặc thiếu máu não thoáng qua, tái thông động mạch vành khẩn cấp và huyết khối stent [48]. Nghiên cứu của Grichstein Y. đối với đa hình các gen *ITGB3*, *ITGA2*, và *CYP2C19*2* liên quan đến tiên lượng ở BN phẫu thuật bắc cầu chủ - vành là NMCT, đột quỵ thiếu máu não và TV do mọi nguyên nhân [23]. Nghiên cứu của Li M. trong đánh giá mối liên quan giữa đa hình gen *P2RY12* với các biến

cổ tim mạch thì MACE gồm: NMCT, tái thông ĐMV cấp cứu, huyết khối trong stent và TV [18]. Đối với các nghiên cứu liên quan đến can thiệp ĐMV, các BCTM chính thường được định nghĩa cộng gộp thêm biến cố tái thông tổn thương ĐMV đích (TVR - Target vessel revascularization). Tái thông tổn thương ĐMV đích thường gặp do tình trạng tái hẹp trong stent (ISR – Intra stent restenosis). Tình trạng này là sự giảm đường kính trong lòng stent theo thời gian do tăng sản lớp nội mạc mạch máu mới. Trên hình ảnh chụp ĐMV, tái hẹp được định nghĩa khi hẹp lại $\geq 50\%$ tại vị trí đặt stent hoặc trong vòng 5mm tới hai đầu stent. Tái hẹp trên lâm sàng để chỉ định tái can thiệp lại tổn thương đích (TLR - Target Lesion Revascularization), với tiêu chuẩn về mặt hình ảnh chụp mạch (hẹp lại từ 50% đường kính lòng mạch) sẽ có thêm một trong các tiêu chuẩn sau: có triệu chứng lâm sàng của cơn đau thắt ngực tái phát, hình ảnh TMCT (thay đổi hình ảnh điện tâm đồ, hay nghiệm pháp gắng sức dương tính), bằng chứng về tình trạng TMCT với các thăm dò có định hướng ($\text{FFR} < 0,8$; hình ảnh siêu âm nội mạch (IVUS) cho thấy diện tích vùng cắt ngang $< 4\text{mm}^2$ hoặc vị trí thân chung $< 6\text{mm}^2$) hoặc tái hẹp $\geq 70\%$ bất kể có triệu chứng hay không. Trước đây, tỷ lệ tái hẹp trong stent sau khi can thiệp đặt stent kim loại trần là khoảng 16% - 44%, nhưng với việc sử dụng rộng rãi stent phủ thuốc hiện nay thì tỷ lệ này giảm xuống còn 5% - 15% [49]. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng cơ chế sinh bệnh của tái hẹp trong stent là do tổn thương mạch máu do đặt stent, gây ra một loạt các phản ứng dây chuyền tại chỗ và toàn thân. Quá trình này bao gồm hoạt hóa các tế bào nội mô, hoạt hóa NTTTC, giải phóng các yếu tố tăng trưởng và cytokine, tăng sinh và di chuyển của các tế bào cơ trơn, và phản ứng viêm [49]. Do đó, quá trình tái hẹp trong stent này chịu ảnh hưởng rất lớn bởi sự đề kháng các thuốc CNTTTC được sử dụng sau can thiệp ĐMV.

1.2. Ảnh hưởng của kháng clopidogrel trong điều trị bệnh động mạch vành

1.2.1. Khái niệm kháng clopidogrel và cơ chế

Mặc dù clopidogrel có tác dụng đáng kể đối với sự NTTTC, các nghiên cứu

đã cho thấy rằng phản ứng của tiểu cầu đối với clopidogrel thay đổi đáng kể theo từng cá thể. Một số BN vẫn mắc các biến cố TMCT tái phát như huyết khối stent và NMCT trong quá trình điều trị bằng clopidogrel. Sự đáp ứng không đầy đủ hiệu quả CNTTTC của thuốc clopidogrel này được gọi là “kháng clopidogrel”. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng có từ 4 đến 30% BN có tình trạng đề kháng clopidogrel sau can thiệp đặt stent ĐMV. Matetzky S. và cs (2004) cũng phát hiện ra rằng có tới 25% BN bị NMCT cấp với ST chênh lên có biểu hiện kháng clopidogrel. Nghiên cứu của Muller I. và cs (2003) chỉ ra rằng 4,7% BN dùng clopidogrel sau can thiệp ĐMV có tỷ lệ ức chế NTTTC thấp, điều này liên quan đến nguy cơ huyết khối trên lâm sàng tăng cao. Dựa trên một số nghiên cứu, tỉ lệ mắc kháng clopidogrel ở dân số Châu Á được báo cáo là từ 17,2% đến 81,6% [13]. Tại Việt Nam, một số nghiên cứu cho thấy tỉ lệ này dao động từ 29,3% đến 34,68% [24], [50].

1.2.1.1. Các khái niệm chỉ tính đáp ứng của clopidogrel

Có nhiều thuật ngữ được dùng để chỉ tình trạng đề kháng clopidogrel như: kháng clopidogrel (resistance); phản ứng tiểu cầu cao khi được điều trị thường quy (HTPR: high on - treatment platelet reactivity); phản ứng tiểu cầu cao (HPR: high platelet reactivity), hoặc không đáp ứng với clopidogrel (non-responsiveness) [24]. Hiện tại không có định nghĩa thống nhất về kháng clopidogrel, nhưng định nghĩa được chấp nhận nhiều nhất đó là BN vẫn bị biến cố huyết khối sau khi được điều trị bằng clopidogrel và các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm cho thấy chức năng tiểu cầu không bị ức chế [13]. Trong thực hành lâm sàng, khi BN đang được điều trị bằng clopidogrel để dự phòng biến cố huyết khối động mạch nhưng trên lâm sàng biến chứng huyết khối vẫn xảy ra được gọi là “thất bại điều trị với clopidogrel”.

Trên phương diện xét nghiệm, kháng clopidogrel được định nghĩa là khi chất chuyển hóa từ clopidogrel ức chế không hoàn toàn các thụ thể P2Y₁₂ trên màng tiểu cầu, kết quả được đo lường bằng xét nghiệm đo độ NTTTC với chất

kích tập đặc hiệu dựa trên cơ chế ức chế NTTTC của clopidogrel. Tình trạng này còn được hiểu tương đồng với các thuật ngữ không đáp ứng với clopidogrel hay sự hoạt hóa tiểu cầu tồn dư được tính bằng độ NTTTC tối đa sau điều trị để mô tả tình trạng kháng clopidogrel.

1.2.1.2. Cơ chế của kháng clopidogrel

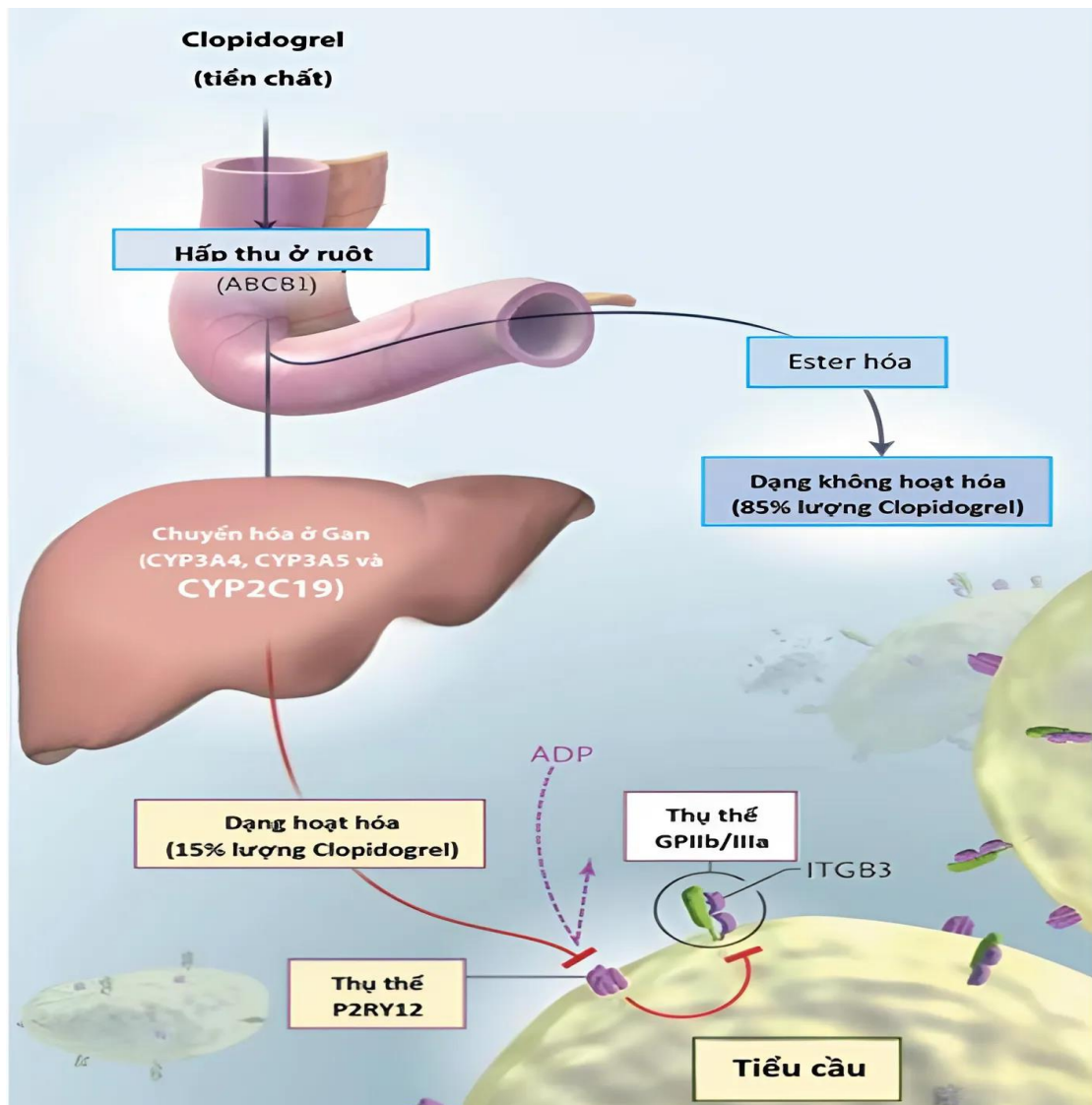
Cơ chế của tình trạng đề kháng clopidogrel đến nay vẫn chưa được sáng tỏ hoàn toàn. Xuất phát từ đặc điểm dược động học của clopidogrel khi được đưa vào cơ thể tồn tại dưới dạng một tiền chất chưa có tác dụng mà cần được hấp thu qua ruột và chuyển hóa thành các thành phần hoạt động thông qua quá trình chuyển hóa của nhiều loại enzym khác nhau trong gan để phát huy tác dụng CNTTTC (Hình 1.4). P-glycoprotein (P-gp), một protein xuyên màng được mã hóa bởi gen *ABCB1*, đóng vai trò điều chỉnh sự hấp thu clopidogrel ở ruột non. Sau khi clopidogrel được hấp thu ở ruột, 85% bị thủy phân bởi enzym carboxylesterase 1 (CES1) thành các chất chuyển hóa không hoạt động. Chỉ có 15% được chuyển hóa qua cytochrome P450 ở gan (CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5) để tạo ra dạng hoạt hóa, từ đó liên kết chọn lọc và không thể đảo ngược với thụ thể P2Y₁₂ trên màng tiểu cầu để giảm tác động của ADP. Đồng thời, liên kết này ngăn chặn sự kết hợp trung gian của ADP giữa fibrinogen với thụ thể GP IIb/IIIa làm ức chế hoạt hóa và kết tập tiểu cầu, từ đó phát huy tác dụng CNTTTC của clopidogrel [13].

Do đó, tác giả Gragnano F. (2022) đã đưa ra một số cơ chế liên quan đến tình trạng đề kháng clopidogrel dựa trên đặc điểm quá trình hấp thu, chuyển hóa cũng như hoạt tính sinh học tác động vào các thụ thể trên màng tiểu cầu của thuốc. Các cơ chế này tập trung vào 3 nhóm yếu tố chính đó là: lâm sàng, tế bào và di truyền [32].

- + Nhóm yếu tố lâm sàng bao gồm: tuổi, BMI, MLCT, ĐTĐ, tình trạng tuân trị cũng như tương tác thuốc khác dùng trong điều trị, tình trạng hấp thu tại ruột non.
- + Nhóm yếu tố liên quan đến tế bào bao gồm: tăng vận tốc luân chuyển (tạo và

hủy) tiểu cầu, tăng hoặc giảm hoạt hóa P2Y₁₂ hoặc con đường hoạt hóa không phụ thuộc P2Y₁₂ (như collagen, epinephrine, TxA₂ và thrombin).

+ Nhóm yếu tố liên quan đến di truyền bao gồm: những đa hình về kiểu gen cũng như kiểu hình của gen chuyển hoá chính của clopidogrel là *CYP2C19*, hay thụ thể *P2RY12* (đích tác động ức chế của clopidogrel) và *GP IIb/IIIa* (thụ thể đóng vai trò quan trọng trong hoạt tính sinh học của clopidogrel) (Hình 1.4).



Hình 1.4. Quá trình hấp thu, chuyển hóa và tác động thụ thể của clopidogrel

* Nguồn: theo Lanham K. và cs (2010) [51].

1.2.1.2. Tiêu chuẩn đề kháng clopidogrel trên xét nghiệm

Xét nghiệm độ NTTC là kỹ thuật phổ biến để đánh giá chức năng tiểu cầu

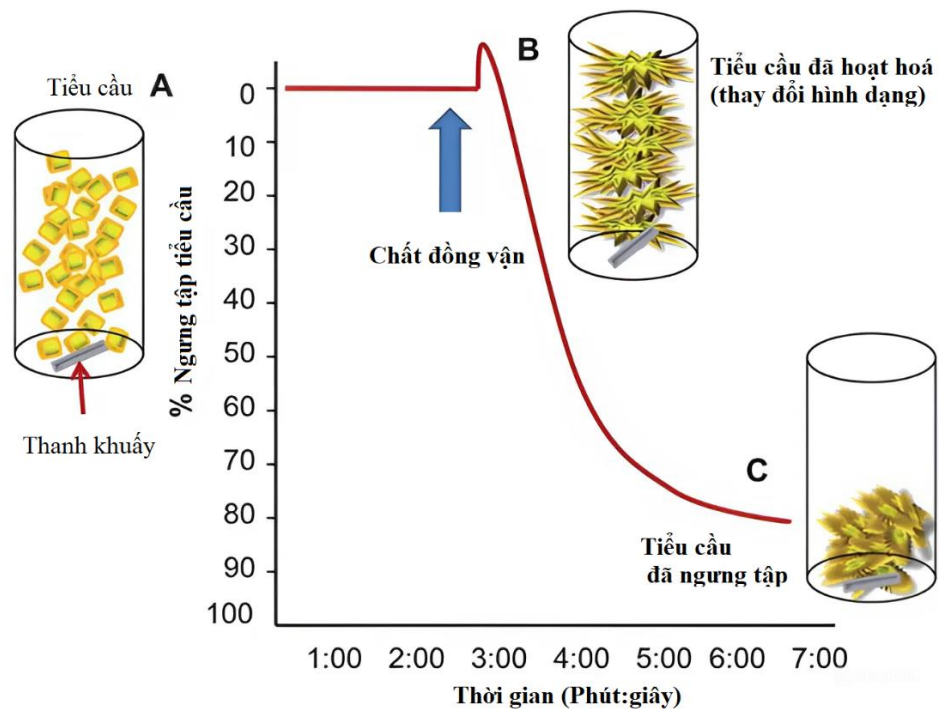
sau điều trị liệu pháp CNTTTC cũng như để theo dõi đáp ứng của thuốc trong quá trình điều trị sau can thiệp ĐMV.

Có nhiều phương pháp đo độ NTTTC để đánh giá sự đáp ứng của thuốc CNTTTC như phương pháp đo độ truyền quang (LTA - Light Transmission Aggregometry), VerifyNow, WBA, PFA-100 [52]. Mỗi phương pháp đều có những ưu, nhược điểm và ngưỡng xác định khác nhau. Trong đó, phương pháp đo độ truyền quang được coi là “tiêu chuẩn vàng” để đánh giá độ NTTTC [52]. Một nghiên cứu toàn cầu năm 2009 về đánh giá chức năng tiểu cầu (PFT - Platelet functional testing) từ 49 quốc gia với 359 phòng xét nghiệm (244 phòng xét nghiệm lâm sàng, 115 phòng xét nghiệm nghiên cứu) cho thấy phương pháp đo độ truyền quang được sử dụng rất phổ biến để đánh giá chức năng tiểu cầu và theo dõi tác dụng của các thuốc CNTTTC [52].

Phương pháp đo này dựa trên cơ sở là đo lường sự thay đổi trong quá trình ánh sáng của huyết tương chứa tiểu cầu đã được khuấy với chất kích hoạt NTTTC. Quá trình đo này được hiệu chuẩn bởi 1 ống chứa huyết tương nghèo tiểu cầu tương đương với độ truyền quang là 100%. Huyết tương giàu tiểu cầu khi chưa được khuấy với chất kích tập tương đương với độ truyền quang là 0% (đường nền, A). Thay đổi hình dạng tiểu cầu do sự hoạt hóa tiểu cầu được gây ra bởi việc bổ sung chất kích tập đặc hiệu (chất đồng vận) dẫn đến sự giảm truyền ánh sáng trong thời gian ngắn (B). Khi các tập hợp tiểu cầu được hình thành, sự thay đổi khả năng truyền ánh sáng được thiết bị ghi lại và tính theo phần trăm (%) kết tập (C) (Hình 1.5).

Trên lâm sàng, đánh giá chức năng tiểu cầu có thể được xét nghiệm để xác định phản ứng tiểu cầu của BN sau khi dùng thuốc nhằm xác định nguy cơ tiềm ẩn về các BCTM. Sử dụng xét nghiệm chức năng tiểu cầu để cá thể hóa lựa chọn thuốc CNTTTC đã được thảo luận nhiều trong thời gian gần đây. Một số nghiên cứu đã cho thấy xét nghiệm đánh giá chức năng tiểu cầu có thể mang lợi ích lâm sàng tiềm năng trong việc chuyển đổi thuốc CNTTTC. Hướng dẫn

năm 2011 của Hội Tim mạch Hoa Kỳ/Trường môn tim mạch Hoa Kỳ đã ban hành khuyến cáo mức IIb về việc sử dụng xét nghiệm đánh giá chức năng tiểu cầu ở những BN đang dùng thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂. Trong các trường hợp HCĐMVC, các hướng dẫn mới nhất của Châu Âu chỉ ra rằng có thể cân nhắc việc xuống thang các thuốc ức chế P2Y₁₂ theo hướng dẫn của xét nghiệm đánh giá chức năng tiểu cầu với khuyến cáo mức IIb [13].



Hình 1.5. Nguyên lý đo độ ngưng tập tiểu cầu

* Nguồn: theo Santos-Martinez M. và cs (2011) [53].

ADP là chất đông vận tác động trực tiếp lên thụ thể P2Y₁₂ trên màng tiểu cầu và chỉ đặc hiệu cho cơ chế CNTTTC của clopidogrel, do đó BN có thể dùng kết hợp aspirin nhưng xét nghiệm đánh giá kháng clopidogrel không bị ảnh hưởng (aspirin ức chế NTTTC thông qua ức chế tổng hợp TxA₂ từ arachidonic acid - Hình 1.2). Gurbel P. được coi là người đầu tiên đưa ra tiêu chuẩn kháng clopidogrel khi chênh lệch độ NTTTC xác định bằng phương pháp truyền quang với ADP 5μmol/l trước và sau dùng clopidogrel $\leq 10\%$ [24]. Tuy nhiên, cách xác định này đòi hỏi phải đo độ NTTTC tại 2 thời điểm nên khó thực hiện trong thực hành lâm sàng, đặc biệt là đo ở thời điểm trước dùng clopidogrel. Để dễ

áp dụng thực tế hơn, nhiều nghiên cứu sau này đo độ NTTC ở 1 thời điểm sau dùng clopidogrel liều duy trì để xác định kháng clopidogrel. Sử dụng phương pháp LTA đo độ kết tập tiểu cầu với mức nồng độ chất kích tập đặc hiệu ADP khác nhau (5, 10, 20 $\mu\text{mol/l}$) thì ngưỡng giá trị độ NTTC của tình trạng kháng clopidogrel cũng khác nhau. Một số nghiên cứu cho thấy biến chứng tắc mạch hay xảy ra khi dùng clopidogrel đủ liều, đủ thời gian mà độ NTTC sau điều trị trên 50% [50], [54]. Dựa trên các kết quả nghiên cứu trước đó, Hwang J. và cs (2011) đã sử dụng ngưỡng xác định tình trạng kháng clopidogrel là $> 50\%$ với chất kích tập đặc hiệu là ADP 5 $\mu\text{mol/l}$ xác định bằng phương pháp truyền quang [55]. Bởi vậy, tiêu chuẩn chẩn đoán đề kháng clopidogrel với độ NTTC tối đa (xét nghiệm bằng phương pháp LTA sử dụng ADP 5 $\mu\text{mol/l}$) sau dùng clopidogrel đủ liều, đủ thời gian mà lớn hơn 50% được sử dụng nhiều trong các nghiên cứu gần đây.

1.2.2. Ảnh hưởng của kháng clopidogrel với kết quả điều trị bệnh động mạch vành

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy sự xuất hiện tình trạng kháng clopidogrel mặc dù đã được điều trị phác đồ thuốc CNNTC theo các khuyến cáo hiện hành là một YTNC đáng kể cho các BCTM ở BN sau can thiệp ĐMV.

Nghiên cứu của Matetzky S. và cs đã đánh giá khả năng đáp ứng với clopidogrel ở những BN NMCT có ST chênh lên được can thiệp đặt stent ĐMV và phát hiện ra rằng những BN có kháng clopidogrel thì khả năng tái phát BCTM trong vòng 6 tháng cao hơn hẳn. Nghiên cứu này kết luận rằng có tới 25% BN NMCT có ST chênh lên sẽ bị huyết khối stent do tình trạng kháng clopidogrel. Trong nghiên cứu PREPARE POST STENTING, những BN bị các biến cố thiếu máu cục bộ tái phát trong vòng 6 tháng sau khi đặt stent có kháng clopidogrel cao hơn so với những BN không có kháng clopidogrel [56].

Một nghiên cứu gần đây hơn, nghiên cứu ARMYDA-PRO cho thấy những BN có kháng clopidogrel được xác định nhanh trong vòng 24 giờ đầu

tiên sau can thiệp ĐMV qua da có tỷ lệ cao nhất về các BCTM bất lợi lớn (bao gồm TV do tim, NMCT, tái thông mạch máu đích) trong vòng 30 ngày theo dõi. Tỷ lệ mắc BCTM lớn cao hơn ở những BN kháng clopidogrel cũng được ghi nhận sau 30 ngày theo dõi ngay cả sau khi đã được can thiệp ĐMV theo chương trình [57]. Khi theo dõi dài hạn hơn, Price M. và cs nhận thấy rằng ở những BN HCĐMVC được can thiệp đặt stent phủ thuốc ĐMV, tình trạng kháng clopidogrel kể cả khi dùng liều nạp 600 mg clopidogrel có liên quan đến nguy cơ TV do tim mạch và huyết khối stent cao hơn trong thời gian theo dõi 6 tháng. Kháng clopidogrel cũng làm gia tăng nguy cơ mắc các BCTM tương tự trong 12 tháng theo dõi theo Marcucci R. và cs [57].

Trong nghiên cứu RECLOSE 2-ACS, Parodi G. và cs đã đề xuất rằng kháng clopidogrel như một chỉ số tiên lượng độc lập cho sự xuất hiện của các biến cố huyết khối trong dài hạn. Trong nghiên cứu GRAVITAS cho thấy các BCTM chính xảy ra ở 14,6% BN nhóm kháng clopidogrel so với 8,7% còn lại, với mức giảm nguy cơ tuyệt đối là 5,9% (95% CI: 1,6% - 11,1%, $p = 0,003$). Đồng thời cũng ghi nhận sự khác biệt liên quan đến tỷ lệ TV tim mạch (9,7% so với 4,3%) [57]. Hay trong nghiên cứu ADAPT-DES, kháng clopidogrel được xem như là 1 yếu tố dự báo độc lập tình trạng tái NMCT hay huyết khối stent trong vòng 2 năm ở BN HCĐMVC [45].

Do ảnh hưởng của tình trạng kháng clopidogrel đến các kết quả điều trị như vậy, một số nghiên cứu đã sử dụng các phương pháp đánh giá chức năng tiểu cầu nhằm định hướng điều trị chuyển đổi giữa các thuốc CNTTTC và hạn chế tác động bất lợi của kháng clopidogrel. Nghiên cứu của Siller-Matula J. và cs (2013) trên 798 BN được can thiệp ĐMV cho thấy ở các BN điều trị có hướng dẫn của xét nghiệm chức năng tiểu cầu làm giảm tỉ lệ huyết khối trong stent (0,2% so với 1,9%, $p = 0,027$) [58]. Mayer K. và cs (2014) tiến hành nghiên cứu trên 999 BN được can thiệp ĐMV theo chương trình hoặc cấp cứu cho thấy kết quả tương tự khi làm giảm TV và huyết khối stent là 2,5% với $p =$

0,009 [58]. Kết quả nghiên cứu của Hazarbasanov D. (2012) cũng cho kết quả tương tự khi làm giảm các NCTM chính rõ rệt khi so sánh với nhóm không có hướng dẫn của xét nghiệm đánh giá chức năng tiểu cầu (0% so với 5,3%, $p = 0,03$) [58].

1.2.3. Một số yếu tố lâm sàng liên quan đến đề kháng clopidogrel

1.2.4.1. Tuổi

Có nhiều nghiên cứu cho thấy tuổi cao là yếu tố gây giảm đáp ứng của clopidogrel. Cơ chế được cho là có thể do sự suy giảm hoạt động hệ enzym chuyển hóa CYP. BN tuổi cao có tỷ lệ sử dụng các thuốc chuyển hóa qua CYP cao, đồng thời các bệnh đồng mắc như THA, ĐTĐ và thừa cân, béo phì cũng ảnh hưởng đến chuyển hóa hệ enzym CYP. Nguyên nhân khác gây giảm đáp ứng clopidogrel ở người cao tuổi còn có thể do đời sống tiểu cầu ngắn lại [50]. Trong nghiên cứu cộng gộp của Ali Z. và cs cho thấy: cứ gia tăng mỗi 1 tuổi ở BN không đáp ứng với clopidogrel sẽ làm tăng BCTM chính thêm 3% với OR: 1,03; 95% CI: 1,003 - 1,07 [59]. Nghiên cứu của Ma Q. và cs (2019) cũng cho thấy có mối liên quan giữa tuổi cao và đáp ứng tiểu cầu cao khi điều trị với clopidogrel với (OR = 1,030; 95% CI: 1,002 - 1,058, $p = 0,036$) [60].

1.2.4.2. Giới

Một số nghiên cứu cho thấy nữ giới có nguy cơ kháng clopidogrel cao hơn so với nam giới. Nghiên cứu của Hobson A. và cs (2009) cho thấy sự đáp ứng với clopidogrel giảm ở giới nữ so với giới nam ở nhóm dưới 50 tuổi, sự khác biệt này được tác giả cho rằng ở phụ nữ tiền mãn kinh để hạn chế việc mất máu do kinh nguyệt bằng việc tăng khả năng phản ứng của tiểu cầu, điều đó được tác động bởi hóc môn nữ và các hóc môn điều trị thay thế [50].

1.2.4.3. Hút thuốc lá

Hút thuốc lá có thể ảnh hưởng đến hiệu quả CNTTTC của clopidogrel thông qua cơ chế ức chế enzym CYP1A2 và CYP2B6. Cả hai enzym này đều tham gia vào quá trình hoạt hóa hai bước của tiền chất clopidogrel trong gan, từ đó

tăng cường quá trình chuyển đổi thành chất không có hoạt tính, cuối cùng làm giảm tác dụng ức chế tiểu cầu của clopidogrel ở người hút thuốc. Dobrinas M. và cs đã thực hiện nghiên cứu đánh giá hoạt động của CYP1A2 ở những người đang hút thuốc và ở những đối tượng đã kiêng hút thuốc trong bốn tuần. Kết quả cho thấy những người đang hút thuốc có hoạt tính CYP1A2 cao hơn 1,55 lần so với những đối tượng đã kiêng hút thuốc ($p = 0,001$) [61]. Do vậy, hút thuốc lá có thể làm tăng nguy cơ đề kháng với clopidogrel.

1.2.4.4. Thừa cân, béo phì

Thừa cân, béo phì là yếu tố được nhiều nghiên cứu chứng minh có ảnh hưởng đến tính đáp ứng của clopidogrel. Điều này có thể được giải thích do béo phì làm tăng insulin và leptin, đây là hai yếu tố thúc đẩy quá trình oxy hóa lipid, kích thích các yếu tố gây viêm (như CRP) từ đó tăng hoạt hóa tiểu cầu [50]. Nghiên cứu của Dogan A. và cs (2016) cho rằng leptin tăng cao ở người béo phì, mà tiểu cầu lại có thụ thể của leptin ở bề mặt [62]. Do đó, tăng leptin trong máu gây tăng NTTTC qua chất trung gian ADP. Cũng trong nghiên cứu cộng gộp của Ali Z. và cs (2019) cho thấy: cứ gia tăng mỗi 1 đơn vị BMI ở BN không đáp ứng với clopidogrel sẽ làm tăng BCTM chính 8% với OR = 1,08; 95% CI: 1,004 - 1,181 [59]. Từ các kết quả nghiên cứu này cho thấy béo phì có thể là YTNC gây kháng clopidogrel.

1.2.4.5. Tăng huyết áp

Nghiên cứu của Akturk F. và cs (2014) cho thấy những BN THA có tỉ lệ đề kháng clopidogrel cao hơn so với những BN không mắc THA với $p = 0,007$, đồng thời có mối tương quan thuận với huyết áp tâm thu trung bình 24 giờ với $r = 0,2$ ($p = 0,016$). Tương tự như vậy, nghiên cứu của Kim H. và cs cũng cho thấy huyết áp tâm thu cũng như tâm trương có mối liên quan đến đề kháng clopidogrel ở BN bệnh ĐMV hay bệnh mạch máu não. Các nghiên cứu này cho rằng sự tăng kết dính và tăng ngưng tập là nguyên nhân của đề kháng clopidogrel. Song song với đó, nghiên cứu của Ozben B. hay của Kim H. và cs

cho rằng tăng độ cứng thành mạch trong bệnh cảnh THA làm suy yếu đáp ứng của tiểu cầu [63].

1.2.4.6. Đái tháo đường

Một số nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa ĐTĐ và kháng clopidogrel [64]. Các cơ chế được cho là có thể dẫn đến giảm hoạt lực của clopidogrel ở BN ĐTĐ đó là [50]:

- Tăng thủy phân clopidogrel thành chất không có hoạt tính.
- Sự giảm hoạt động của enzym CYP2C19 ở BN ĐTĐ.
- Giảm hấp thu clopidogrel ở dạ dày - ruột.
- Tăng thủy phân sản phẩm có hoạt tính của clopidogrel.

1.2.4.7. Rối loạn lipid máu

Nghiên cứu của Freynhofer K. (2016) cho rằng tỉ số Cholesterol/HDL-C là 1 yếu tố dự đoán mạnh sự tăng chỉ số hoạt động của tiểu cầu. Bên cạnh đó, cũng tương tự như các nghiên cứu trước đó cho rằng nồng độ cholesterol cao và nồng độ HDL-C thấp có liên quan chặt chẽ với hoạt tính tiểu cầu cao. Điều này được giải thích bởi tăng cholesterol máu có mối liên quan với rối loạn chức năng tế bào nội mạc mạch máu, tình trạng viêm và từ đó tăng hoạt tính của tiểu cầu, mặt khác HDL-C được cho rằng là làm giảm chức năng của tiểu cầu [65]. Nghiên cứu của Dukanovic N. và cs thì cho rằng, HDL-C làm tăng NTTC do làm tăng quá trình thâm nhập của LDL-C đã được oxi hóa trong những tế bào viêm thông qua con đường PPAR γ /CD36 [66]. Nghiên cứu của Jäger B. và cs (2019) trên những BN mắc bệnh ĐMV được sử dụng liệu pháp CNTTTC kép thì cho thấy rằng: sau khi phân tích đa biến thì nồng độ HDL-C có mối liên quan mạnh với tính đáp ứng của tiểu cầu [67].

1.2.4.8. Các thuốc cùng sử dụng trong điều trị

Thuốc ức chế bơm proton (PPI) được cho là có ảnh hưởng đến tính kháng clopidogrel do ức chế cạnh tranh với clopidogrel trên enzym CYP2C19 và CYP3A4. Các nghiên cứu được công bố từ năm 2012 đến năm 2016 cho thấy

việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế bơm proton với clopidogrel có liên quan đến các BCTM bất lợi cao hơn đáng kể như NMCT có ST chênh lên sau can thiệp ĐMV qua da. Trong năm 2011-2012, cơ quan quản lý thuốc của Hoa Kỳ (FDA) đã đưa ra cảnh báo về việc sử dụng đồng thời omeprazol và esomeprazol với clopidogrel có thể ảnh hưởng đến hiệu quả CNTTTC của clopidogrel. Đối với các thuốc như pantoprazol và lansoprazol lại chưa có bằng chứng cho thấy ảnh hưởng đến tương tác thuốc với clopidogrel [13].

Nhóm thuốc statin cũng được chứng minh có ảnh hưởng lên đáp ứng của clopidogrel. Khi statin và clopidogrel được sử dụng kết hợp, chúng có thể tương tác thông qua con đường ức chế cạnh tranh chuyển hóa CYP3A4. Sự kết hợp này có thể làm giảm hoạt động CNTTTC của clopidogrel. Lau W. và cs (2004) đã báo cáo rằng atorvastatin ảnh hưởng đến mức clopidogrel thông qua con đường chuyển hóa CYP3A4, trong khi tác dụng này không có ở pravastatin [13].

1.3. Đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* và mối liên quan với tính đề kháng clopidogrel

1.3.1. Ảnh hưởng của đa hình gen với đề kháng clopidogrel

Ngày nay, những tiến bộ của công nghệ giải trình tự gen đã được ứng dụng rộng rãi ở nhiều lĩnh vực chẩn đoán, tầm soát và chữa trị bệnh. Trong điều trị bệnh, trình tự DNA của BN có thể giúp các bác sĩ điều chỉnh phác đồ điều trị phù hợp và hiệu quả hơn. Trình tự DNA của hơn 8 tỷ người hiện nay trên trái đất ước tính có sự tương đồng đến 99,9% và chỉ có 0,1% khác biệt. Theo Kruglyak L. và Nikerson D., ít nhất 90% phần khác biệt di truyền đó là các đa hình đơn nucleotide (Single Nucleotide Polymorphism, được viết tắt là SNP và đọc là “snip”). Đây là một dạng đột biến phổ biến trong gen học, đại diện cho sự khác nhau giữa các cá thể về một nucleotide đơn nhất trong chuỗi DNA [26]. Một SNP thường xảy ra khi một nucleotide trong chuỗi DNA thay thế bởi một nucleotide khác. SNP có thể có ảnh hưởng đến tính trạng di truyền của cá thể, bao gồm khả năng mắc các bệnh di truyền hoặc phản ứng khác nhau với thuốc.

SNP cũng là một công cụ hữu ích để phân tích đa dạng di truyền giữa các nhóm dân tộc và các loài sinh vật khác nhau. Các nghiên cứu về SNP đang được thực hiện rộng rãi để giúp hiểu sâu hơn về di truyền và các yếu tố gây bệnh, cũng như phát triển các phương pháp chẩn đoán và điều trị bệnh.

SNP có thể được phát hiện và phân tích thông qua nhiều phương pháp, bao gồm kỹ thuật PCR và các công nghệ giải trình tự gen. Trong đó phương pháp xác định đa hình gen bằng phương pháp giải trình tự Sanger vẫn được sử dụng rộng rãi và cho kết quả chính xác, độ tin cậy cao. Những SNP mà ảnh hưởng đến sự đáp ứng của clopidogrel thường nằm trên các gen mã hóa các protein chịu trách nhiệm clopidogrel (*ABCD1*) và chuyển đổi sinh học của nó thành dạng hoạt động (*CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C19*), gen thụ thể của thuốc trên màng tiểu cầu như *P2RY12* hoặc trong các gen thụ thể màng tiểu cầu khác như Glycoprotein (*ITGB3*, *ITGA2*) (Hình 1.4) [68]. Nghiên cứu được tiến hành trên những BN mắc NMCT có và không có ST chênh lên ở Pháp nhằm đánh giá ảnh hưởng của các đa hình gen liên quan đến sự hấp thu clopidogrel (*ABCD1*), chuyển hóa (*CYP3A5* và *CYP2C19*) và hoạt động sinh học (*P2RY12* và *ITGB3*) tới TV hoặc các biến cố thiếu máu cục bộ trong thời gian theo dõi 1 năm thấy rằng di truyền các biến thể gen *CYP2C19* mất chức năng có liên quan làm tăng nguy cơ TV, NMCT hoặc đột quy, đặc biệt là ở những BN đang điều trị can thiệp ĐMV [69].

Hấp thu của clopidogrel tại tế bào nội mô của ruột non phụ thuộc vào một GP có tác dụng vận chuyển thuốc. Khi GP này bị ức chế sẽ làm giảm tỷ lệ hấp thu của thuốc. Đa hình gen mã hoá cho tình trạng tăng hoạt động tương tác của GP (*ABCB1*) với gen kháng đa thuốc (*MDR1*) làm giảm nồng độ tối đa trong huyết tương của clopidogrel cả ở liều 300 và 600 mg. Do đó, những cá thể mang kiểu gen đồng hợp tử đột biến gen này có tỷ lệ TV do các BCTM cao hơn người có kiểu gen bình thường [26]. Tuy nhiên đa hình gen này không đặc hiệu cho một loại thuốc nào, đồng thời một số nghiên cứu gần đây cho thấy đa

hình gen này không có mối liên quan đến kháng clopidogrel trên đối tượng BN châu Á [13]. Ngoài ra, một nghiên cứu thuần tập được thực hiện trên 72 BN gốc Ấn Độ cho thấy sự biến đổi gen *ITGB3* cùng với *CYP2C19**2 có mối liên quan đến những người bệnh đáp ứng không hoàn toàn với clopidogrel [22]. Một nghiên cứu dịch tễ học di truyền khác cũng trên 2.128 người Ấn Độ Âu cư trú ở Bắc Ấn Độ, đã được nghiên cứu về sự hiện diện của các biến thể liên quan đến di truyền dược học của clopidogrel. Nghiên cứu này thấy rằng tần số alen biến thể trong các gen *CYP2C9**2, *CYP2C9**3 và *P2RY1* thường gặp hơn, trong khi tần số các biến thể gen *ABCB1*, *CYP1A2*, *CYP3A5* và *PON1* ít gặp hơn [69]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tập trung nghiên cứu vào các đa hình gen liên quan chuyển hóa thuốc clopidogrel là *CYP2C19*, thụ thể tác động trực tiếp của clopidogrel là *P2RY12* và thụ thể liên quan đến hoạt tính sinh học của clopidogrel là *ITGB3*.

1.3.2. Ảnh hưởng của đa hình gen *CYP2C19* với kháng clopidogrel

Ngày càng có nhiều chứng cứ cho thấy chính đặc điểm chuyển hóa của clopidogrel có liên quan với di truyền đóng vai trò then chốt trong cơ chế đề kháng với thuốc. Enzym chủ yếu trong hệ CYP biến clopidogrel thành chất có hoạt tính CNTTTC là enzym *CYP2C19*.

Gen *CYP2C19* nằm trên nhánh dài (q) của nhiễm sắc thể số 10 ở vị trí 23.33, chứa 9 exon (đoạn DNA chứa thông tin di truyền) và xen kẽ 8 intron (đoạn DNA không chứa thông tin di truyền). Alen *CYP2C19* được xác định có hơn 35 biến thể, mỗi biến thể được kí hiệu bởi các số *1, *2, *3, *4... [50].

Tần suất các alen khác nhau theo chủng tộc, nền tảng di truyền. Trong đó, alen *CYP2C19**2 (SNP G681A), *CYP2C19**3 (SNP G636A) chiếm tỷ lệ 28,0% và 9,3% ở người Châu Á, hai alen này quy định kiểu hình enzym mất chức năng chuyển hóa thuốc thành chất có hoạt tính. Alen *CYP2C19**17 (SNP C806T) gặp 20,2% ở người da trắng nhưng chỉ gặp 1,8% ở người Châu Á, là alen duy nhất cho kiểu hình enzym tăng hoạt tính chuyển hóa thuốc [50].

Alen *CYP2C19**2 đột biến tại Nucleotide 681 thay thế Guanine bằng Adenine tìm thấy ở exon số 5, từ đó thay đổi bộ ba mã hóa acid amin số 227. Alen *CYP2C19**3 đột biến tại Nucleotide 636 thay thế Guanine bằng Adenine trên exon số 4 từ đó làm thay đổi bộ ba mã hóa acid amin số 212. Đột biến ở hai alen *CYP2C19**2 và *CYP2C19**3 đều tạo ra bộ ba kết thúc sớm chuỗi acid amin gây mất chức năng của enzym *CYP2C19* [50]. Do *CYP2C19**2 và *CYP2C19**3 là các alen không mang chức năng và chiếm tỷ lệ cao ở người Châu Á [13], [15]. Do đó, trong nghiên cứu này chúng tôi tập trung khảo sát ảnh hưởng của 2 alen này.

Nghiên cứu EXCELSIOR được xem là “nghiên cứu bản lề” về sự đề kháng clopidogrel, các tác giả nhận thấy những BCTM chính như TV, NMCT hoặc can thiệp lại trên ĐMV đích sau 30 ngày đều có mối liên quan chặt chẽ với độ NTTC [70]. Cụ thể, tỉ lệ có mức NTTC tồn lưu > 14% ở những người có ít nhất một gen alen *2 cao hơn có ý nghĩa so với tỉ lệ này ở những người mang kiểu gen đồng hợp tử (*1/*1), kể cả sau khi sử dụng liều nạp 600 mg clopidogrel (62,4% so với 43,4%, $p < 0,001$) cũng như khi xuất viện và đang dùng liều duy trì 75 mg/ngày (41,3% so với 22,5%, $p < 0,001$). Tần suất TV hoặc NMCT sau 1 năm của những người có mức NTTC tồn lưu > 14% cao gấp 3 lần so với tần suất này của những người có mức NTTC tồn lưu < 14% [71].

Nghiên cứu của Mega J. và cs khảo sát mối liên quan giữa các kiểu gen mã hóa CYP với tần suất các BCTM nặng ở 1.477 BN HCĐMVC trong TNLS TRITON-TIMI 38 được điều trị bằng clopidogrel cho thấy những người bệnh mang alen *CYP2C19**2 có tần suất TV tim mạch, NMCT hoặc đột quỵ não cao hơn so với những người không mang alen này (12,1% so với 8,0%, $p = 0,01$). Tần suất huyết khối tắc stent của người mang gen *CYP2C19**2 cũng cao hơn có ý nghĩa (2,6% so với 0,8%, $p = 0,02$) [26].

Nghiên cứu tổng quan hệ thống của Sun Y. và cs (2020) tập trung vào các đối tượng BN bệnh ĐMV là người châu Á cho thấy đa hình gen *CYP2C19**2

có mối liên quan chặt chẽ với kháng clopidogrel và alen A (kiểu gen GA, AA) làm gia tăng tính đề kháng clopidogrel [15].

Chính vì sự ảnh hưởng của đa hình gen *CYP2C19* như vậy, một số nghiên cứu đã sử dụng xét nghiệm gen này để hướng dẫn trong điều trị nhằm hạn chế những ảnh hưởng bất lợi lên khả năng đáp ứng NTTC của clopidogrel. Nghiên cứu tiên phong đầu tiên đó là của Deiman B. (2016) và Sanchez-Ramos J. (2016) trên các BN được can thiệp ĐMV cho thấy đã làm giảm đáng kể các BCTM nặng lần lượt là 28,5% và 3% so với nhóm không được xét nghiệm gen *CYP2C19* [58].

1.3.2. Ảnh hưởng của đa hình gen *P2RY12* với kháng clopidogrel

P2Y₁₂ là một thụ thể trên màng tiểu cầu, đóng vai trò quan trọng trong hoạt hóa và hóa ứng động tiểu cầu khác cũng như duy trì ổn định NTTC. Sự kích hoạt P2RY₁₂ làm biến đổi cấu trúc subunit của thụ thể, từ đó kích hoạt hàng loạt tín hiệu nội bào. Kể từ khi các tiểu cầu được hoạt hóa, chúng tăng cường hoạt động (mà chủ yếu dưới tác động của ADP), từ đó có thể dẫn đến các biến chứng của hệ mạch máu [72].

Gen *P2RY12* nằm ở trên nhánh dài (q) của nhiễm sắc thể số 3 tại vị trí 25.1, dài khoảng 47kb, bao gồm 3 exon và 2 intron. Ở những nghiên cứu khởi đầu đã có 5 đa hình gen *P2RY12* được phát hiện. Trong đó, haplotyp *H2* chiếm 14%, và đã được nghiên cứu có mối liên quan chặt chẽ với các YTNC tim mạch [73]. Ban đầu, ảnh hưởng của đa hình gen *P2RY12* trên đáp ứng với clopidogrel còn chưa được sáng tỏ. Nghiên cứu tiên phong của Ziegler S. và cs đã cho rằng biến thể gen *P2RY12* (*C34T*) có mối liên quan đến các biến cố trên mạch máu não ở các BN mắc bệnh động mạch ngoại vi. Trong khi đó, một nghiên cứu của Simon T. và cs thì lại không ghi nhận mối liên quan giữa đa hình gen này với các BCTM ở BN NMCT cấp có điều trị bằng clopidogrel. Đồng thời, một số nghiên cứu khác cho thấy haplotyp *H2* lại có ảnh hưởng đến tính đề kháng

clopidogrel. Hay haplotyp F có mối liên quan chặt chẽ với tình trạng NTTTC với clopidogrel khi so sánh với halotyp A [74].

Nghiên cứu của Cavallari U. và cs (2017) cho rằng những biến thể của gen thụ thể *P2RY12* có mối liên quan chặt chẽ với ĐMV, một số nghiên cứu khác cho rằng mối liên quan này cũng có ở những BN bệnh động mạch ngoại vi chi dưới. Có mối liên quan giữa halotyp *H2* với độ NTTTC ở 182 BN bệnh động mạch ngoại vi chi dưới trong nghiên cứu của Fontana P. và cs năm 2013. Kết quả nghiên cứu của Priyadharsini R. và cs cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa đa hình gen *P2Y12 T744C* với bệnh ĐMV [73]. Nghiên cứu của Zhao K. lại cho thấy đa hình gen này có mối liên quan đến các biến cố thiếu máu cục bộ với (OR = 3,32, 95% CI: 1,62 - 6,82, $p = 0,001$) [20]. Nghiên cứu của Staritz P. cho thấy: những người bệnh mang kiểu gen *H2/H2* có độ NTTTC cao hơn so với những người mang alen *H1* ($6,3 \pm 7,5$ và $1,8 \pm 3,3$, $p = 0,0212$), đồng thời có mối liên quan chặt chẽ với đề kháng clopidogrel với OR = 5,42; 95% CI: 1,82 - 16,11 [75]. Mặc dù vậy, nghiên cứu phân tích tổng hợp của Cui G. với 15 nghiên cứu (tổng số 5769 BN) cho thấy: đa hình *G52T* có mối liên quan với kháng clopidogrel được tìm thấy theo mô hình di truyền trội ($p < 0,05$). Đồng thời có mối tương quan rõ ràng giữa đa hình *C34T* và kháng clopidogrel theo mô hình di truyền trội, lặn, cộng gộp ($p < 0,05$). Trong khi đó, tác giả không tìm thấy mối liên quan nào đối với đa hình *T744C* với tình trạng kháng clopidogrel thông qua khảo sát bởi các mô hình di truyền khác nhau [19]. Hay nghiên cứu của Li M. và cs (2017) trên các BN HCĐMVC được đặt stent ĐMV tập trung vào nghiên cứu 2 biến thể *P2RY12 C34T* và *G52T* cho thấy: 2 biến thể này có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với tình trạng đề kháng clopidogrel với tương ứng $p < 0,001$ và $p = 0,03$. Đồng thời cũng có mối liên quan với các BCTM nặng sau can thiệp đặt stent ĐMV [18]. Do đó, trong nghiên cứu này chúng tôi tập trung nghiên cứu đối với các biến thể *C34T* và *G52T*.

1.3.3. Ảnh hưởng của đa hình gen *ITGB3* với kháng clopidogrel

ITGB3 (Intergrin subunit beta 3) là tiểu đơn vị beta 3 của GP thụ thể integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$ – là các thụ thể trên màng tiểu cầu. Sự gắn integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$ từ tiểu cầu tiếp giáp với fibrinogen thúc đẩy quá trình NTTTC từ đó hình thành cục máu đông. Gen quy định sự tổng hợp *ITGB3* nằm trên nhánh dài (q) của nhiễm sắc thể số 17 tại vị trí 21.32, gồm 15 exon và dài khoảng 46kb [76].

Đa hình phổ biến của gen *ITGB3* đó là HPA-1b (human platelet antigen-1b) hay còn có tên gọi khác là *PLA2* (rs5918), được hình thành từ sự thay đổi 1 Nucleotide ở vị trí 1565 (SNP *T1565C*) trên exon 2 của *ITGB3*. Sự biến đổi đơn nucleotide này đã có một số nghiên cứu cho thấy đây là nguy cơ của HCTĐMV và có ảnh hưởng lên chức năng của tiểu cầu [76]. Mặt khác, thụ thể GPIIb/IIIa là nơi gắn của fibrinogen và yếu tố von-Willebrand, giúp tiểu cầu kết tập và tạo cục máu đông. Do đó, biến thể này có thể làm tăng ái lực gắn kết fibrinogen, dẫn đến tăng nguy cơ huyết khối đặc biệt khi có yếu tố kháng thuốc CNTTTC như kháng clopidogrel. Bên cạnh đó, biến thể này còn có thể liên quan đến các BCTM sau can thiệp ĐMV như huyết khối stent hoặc tái hẹp trong stent tuy nhiên các bằng chứng chưa được nhất quán.

Một số nghiên cứu cho thấy alen *PLA2* có liên quan đến sự gia tăng phản ứng tiểu cầu, đồng thời cho rằng đây có thể là một YTNC đối với bệnh ĐMV và huyết khối trong stent. Hơn nữa, dữ liệu gần đây báo cáo rằng tính đa hình *PLA2* có thể ảnh hưởng đến sự khác biệt về đáp ứng của aspirin và abciximab do gây ra tác dụng CNTTTC [77]. Nghiên cứu của Khatami M. và cs (2016) cho thấy SNP này có mối liên quan đến bệnh ĐMV khi phân tích mô hình hồi quy đa biến với kiểu gen đồng hợp lặn *PLA2/A2* với OR = 4,71; 95% CI: 1,32 - 16,80; p = 0,0067 [78]. Nghiên cứu của Arya V. (2015) cho thấy người mang alen *PLA2* có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm BN đáp ứng và không đáp ứng hoàn toàn với clopidogrel [22]. Nghiên cứu của Cayla G. và cs lại cho thấy người mang alen *PLA2* có nguy cơ gia tăng huyết khối trong stent ở BN đặt

stent ĐMV đang điều trị CNTTTC kép với $OR = 0,52$; 95% CI: 0,28 - 0,95. Nghiên cứu này cũng cho thấy mô hình nguy cơ gen tích hợp đa biến thể (alen mất chức năng gen *CYP2C19* và *ITGB3 P1A2*) liên quan tới tình trạng huyết khối sớm stent [21]. Điều này cho thấy mối tác động hiệp đồng của các biến thể này với tình trạng đề kháng clopidogrel cũng như các BCTM. Mặc dù vậy, vai trò tiềm năng của tính đa hình *ITGB3* đối với kháng clopidogrel vẫn chưa được báo cáo nhiều. Đồng thời, vấn đề này còn tranh cãi bởi có một số nghiên cứu khác lại cho thấy SNP này không có mối liên quan đến tính đáp ứng của clopidogrel [79]. Do đó, trong các đa hình gen *ITGB3* thì biến thể *T1565C* là duy nhất có bằng chứng lâm sàng mạnh nhất hiện nay liên quan đến kháng clopidogrel cũng như các BCTM được chúng tôi tập trung khảo sát trong nghiên cứu này.

1.4. Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước

1.4.1. Các nghiên cứu trong nước

- Nghiên cứu của Hoàng Quốc Hòa, Nguyễn Đỗ Anh (2016) trên 170 BN NMCT cấp đặt stent có sử dụng clopidogrel cho thấy alen *2, *3 của gen *CYP2C19* có tỉ lệ là 48,8%. Tàn suất huyết khối cấp trong stent là 1,5%, tàn suất các BCTM chính là 24,5% bao gồm: TV (1,5%), NMCT cấp không TV (1,5%), đột quỵ thiếu máu não (1,5%), cần tái thông ĐMV đích (20%) sau thời gian theo dõi 12 tháng [80].
- Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thúy Mậu và cs (2017) cho thấy trên 64 người bệnh NMCT cấp, tỷ lệ kiểu hình chuyển hoá gen *CYP2C19* trung bình và kém là 59,3%. Độ NTTTC trung bình ở BN gen chuyển hóa (kém, giảm) và bình thường của nhóm dùng clopidogrel lần lượt là $26,2 \pm 10,5 \%$ và $29,9 \pm 13,6 \%$ ($p > 0,05$) [81].
- Nghiên cứu của Nguyễn Thị Minh Ngọc và cs (2017) ứng dụng Real-time PCR cho thấy tỷ lệ BN mang đa hình gen *CYP2C19**2 và *CYP2C19**3 trong nghiên cứu 52,5%, tỷ lệ BN mang đa hình *ITGB3 T1565C* là 4% [82].

- Nghiên cứu của Vũ Phương Nhung (2020) cho thấy: Gen *CYP2C19* có tỉ lệ kiểu gen là *1/*1 (58%), *1/*2 (32%), *1/*3 (4%), *2/*2 (3%), *2/*3 (1%) và *2/*17 (2%). Ngoài ra, tần số của các alen xác định được lần lượt là: *1 (76%), *2 (20,5%), *3 (2,5%) và *17 (1%) [83].
- Nghiên cứu của Đào Văn Đôn (2020) trên 116 BN HCĐMVC cho thấy tỉ lệ kháng clopidogrel 29,3%. Nhóm BN có kiểu hình *CYP2C19* chuyển hóa trung bình/kém có độ NTTC cao hơn và tỉ lệ kháng clopidogrel cũng cao hơn nhóm BN có kiểu hình *CYP2C19* chuyển hóa mạnh [24].
- Nghiên cứu trên 650 BN được can thiệp đặt stent ĐMV có điều trị clopidogrel của Trần Hòa (2020) cho thấy có 5 kiểu gen với các tỉ lệ phân bố như sau: *CYP2C19* *1/*1 (40%), *CYP2C19* *1/*2 (42,2%), *CYP2C19* *1/*3 (6%), *CYP2C19* *2/*2 (3,2%), *CYP2C19* *2/*3 (8,6%) [25].
- Nghiên cứu của Vũ Ngọc Trung (2021) trên 195 BN HCĐMVC cho thấy: kiểu gen *CYP2C19* *1/*1, *1/*2 chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 39,5% và 37,9%; Tiếp đến *2/*2, *1/*3, *2/*3; Độ NTTC giữa các kiểu gen của alen *CYP2C19**2 khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ NTTC cao nhất ở kiểu gen AA, thấp nhất là kiểu gen GG [26].

1.4.2. Các nghiên cứu ngoài nước

- Nghiên cứu thuần tập tiến cứu của Arya V. và cs (2015) trên 72 BN bệnh ĐMV kết quả cho thấy có 51,4% BN đáp ứng không đầy đủ với clopidogrel. Đồng thời, tỉ lệ đa hình các alen *CYP2C19**2 và *ITGB3 T1565C* có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đáp ứng không hoàn toàn và đáp ứng hoàn toàn với clopidogrel [22].
- Nghiên cứu phân tích gộp của Cui G. và cs (2017) cho thấy đa hình gen *P2RY12 G52T* và *C34T* có mối liên quan với kháng clopidogrel ($p < 0,05$). Tác giả cũng kết luận rằng đa hình gen thụ thể *P2RY12 G52T* và *C34T* có thể là YTNC gây ra đáp ứng kém với tiểu cầu ở các BN đang điều trị với clopidogrel [19].
- Nghiên cứu của Grinshtein Y. và cs (2018) trên 130 BN được phẫu thuật bắc

cầu chủ - vành cho thấy BN với tổ hợp gen bao gồm *ITGB3* + *CYP2C19**2 hoặc là với alen *2 của *CYP2C19* gặp nhiều BCTM hơn nhóm còn lại với HR = 4; 95% CI: 2,19 - 7,29, p = 0,008 [23].

- Nghiên cứu của Patel S. và cs (2019) trên 65 BN đột quy được điều trị duy trì với 75mg clopidogrel kết quả cho thấy có 15,4% BN đề kháng clopidogrel. Tỷ lệ đột biến kiểu gen *CYP2C19**2 có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ở nhóm không đáp ứng với clopidogrel khi so sánh với nhóm có đáp ứng với clopidogrel với p = 0,014 [84].

- Nghiên cứu của Pandey C. và cs (2019) trên 207 BN NMCT có sử dụng phác đồ CNTTTC kép với aspirin và clopidogrel, các đa hình gen được xác định ở các BN đáp ứng kém với 2 thuốc này và kết quả cho thấy: có mối liên quan độc lập và có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng không đáp ứng với thuốc và gen *CYP2C19**2 (OR = 3,33; 95% CI: 1,04 - 10,69; p = 0,044) sau khi đã hiệu chỉnh các yếu tố nhân chủng học và lâm sàng [85].

- Nghiên cứu cộng gộp được tiến hành bởi Zhao K. và cs (2019) bao gồm 14 nghiên cứu với tổng số 8.698 BN nhằm xác định mối liên quan của đa hình gen *P2RY12* với các biến cố bất lợi ở các BN được điều trị bằng clopidogrel. Kết quả cho thấy: các biến cố thiếu máu cục bộ có mối liên quan tới SNP *P2RY12* C34T (OR = 1,70; 95% CI: 1,22 - 2,36; p = 0,002) [20].

- Nghiên cứu tổng quan hệ thống của Li J. và cs (2018) bao gồm 10 nghiên cứu với 10.810 BN bệnh ĐMV được điều trị bằng clopidogrel. Kết quả cho thấy: những BN mang các biến thể của gen *P2RY12* có nguy cơ cao hơn về các biến cố thiếu máu cục bộ so với các BN không mang các biến thể (RR = 1,39; 95% CI: 1,14 - 1,69; p = 0,001); đồng thời, cũng làm tăng nguy cơ huyết khối trong stent (RR = 2,67; 95% CI: 1,03 - 6,91; p = 0,04), NMCT (RR = 1,6; 95% CI: 1,06 - 2,42; p = 0,03) và đau thắt ngực không ổn định (RR = 1,72; 95% CI: 1,37 - 2,16; p < 0,00001) [86].

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên đối tượng BN mắc bệnh ĐMV được can thiệp đặt stent ĐMV thành công và có điều trị với clopidogrel thỏa mãn:

*** Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:**

- BN trên 18 tuổi.
- BN được chẩn đoán HCDMVC hoặc HCDMVM có chỉ định can thiệp và được đặt stent ĐMV thành công.
- BN được điều trị CNTTTC bằng thuốc clopidogrel (Plavix) với liều 75 mg/ngày và dùng ít nhất 7 ngày liên tục.
- BN hoặc người đại diện pháp lý đồng ý tham gia nghiên cứu.

*** Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân:**

- Dị ứng với clopidogrel hay dùng liều thấp hơn hoặc cao hơn so với phác đồ điều trị thuốc CNTTTC.
- Sử dụng các thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂ khác clopidogrel (ticagrelor hoặc prasugrel) hoặc thuốc chống viêm giảm đau không steroid (NSAIDs) trong vòng 7 ngày trước thời điểm nghiên cứu.
- Có sử dụng thuốc chống đông đường uống hoặc omeprazol hoặc esomeprazol trong điều trị.
- Có tiền sử: can thiệp ĐMV hoặc phẫu thuật bắc cầu ĐMV hoặc đột quỵ não (xuất huyết não, nhồi máu não) trước đó.
- Phẫu thuật lớn trong 7 ngày trước khi nghiên cứu.
- Hemoglobin dưới 80 g/l hoặc trên 170 g/l.
- Tiểu cầu dưới 100 G/l hoặc trên 450 G/l.
- BN hoặc gia đình mắc các bệnh lý rối loạn đông cầm máu.
- Viêm gan, xơ gan, ung thư gan.

- Nhiễm trùng nặng tại thời điểm nghiên cứu.
- Có MLCT dưới 30 ml/phút/1,73 m² da hoặc đang lọc máu chu kỳ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang có phân tích và theo dõi dọc 12 tháng.

2.2.1.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Khoa Can thiệp tim mạch, Bệnh viện Quân Y 103.
- Khoa Can thiệp tim mạch, Bệnh viện Quân Y 175.
- Xét nghiệm độ NTTC được tiến hành tại Khoa Huyết học - Bệnh viện Quân Y 103 và Khoa Huyết học - Bệnh viện Quân Y 175.
- Xét nghiệm đa hình gen của các SNPs: *CYP2C19 G681A*, *CYP2C19 G636A*, *P2RY12 C34T*, *P2RY12 G52T* và *ITGB3 T1565C* được tiến hành tại Viện nghiên cứu Y - Dược học quân sự, Học viện Quân Y.
- Thời gian nghiên cứu từ 09/2021 đến 12/2023.

2.2.1.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

- Mục tiêu 1: Sử dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu mô tả ước lượng cho một tỷ lệ [87].

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu tối thiểu.

α : Sai lầm loại 1 (alpha) là 0,05.

Z: là hệ số tin cậy ($Z_{1-\alpha/2} = 1,96$).

d: sai số cho phép của nghiên cứu (Chọn d = 0,05).

p: tỉ lệ ước lượng ban đầu theo nghiên cứu trước đây.

Theo nghiên cứu của Guha S. và cs (2009) thì tỉ lệ kháng clopidogrel là p = 12,5% [88]. Thay vào công thức cho kết quả n = 168,07.

- Mục tiêu 2: Sử dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu về mối liên quan

giữa tình trạng kháng clopidogrel theo kiểu gen [87].

$$n = \frac{\left\{ Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2P_2(1-P_2)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu tối thiểu.

α : Sai lầm loại 1 (alpha) là 0,05. $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

β : Sai lầm loại 2 (beta) là 0,2. $Z_{1-\beta} = 0,84$

P_1 : Tỷ lệ kiểu gen mang biến thể ở nhóm kháng clopidogrel.

P_2 : Tỷ lệ kiểu gen mang biến thể ở nhóm không kháng clopidogrel.

Bảng 2.1. Tính cỡ mẫu dựa theo các nghiên cứu của từng đa hình gen

Nghiên cứu	Kiểu gen	P_1	P_2	n
Alhazzani A. và cs [89]	<i>CYP2C19 G681A: GA+AA</i>	60%	16%	13
	<i>CYP2C19 G636A: GA+AA</i>	48%	20%	35
Hidayat R. và cs [90]	<i>P2RY12 C34T: CT+TT</i>	16,2%	83,8%	5
	<i>P2RY12 G52T: GT+TT</i>	15,8%	84,2%	5
Arya V. và cs [22]	<i>ITGB3 T1565C: TC+CC</i>	37,8%	14,3%	40

Vậy cỡ mẫu cho mỗi nhóm tối thiểu là 40. Đồng thời, chúng tôi chọn tỷ lệ lấy dư mẫu là 20% cho theo dõi dọc 12 tháng. Vậy $n \geq (2 \times 40) \times 1,2 = 96$.

Tóm lại, cỡ mẫu tối thiểu đảm bảo cho cả 2 mục tiêu nghiên cứu là 169 BN.

2.2.1.3. Phương pháp chọn mẫu

Chọn tất cả các trường hợp thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu tại khoa Can thiệp tim mạch - Bệnh viện Quân Y 103 và khoa Can thiệp tim mạch - Bệnh viện Quân Y 175.

2.2.2. Quy trình thu nhận bệnh nhân, thu thập số liệu

Những BN nhập viện Khoa Can thiệp tim mạch - Bệnh viện Quân Y 103

và Khoa Can thiệp tim mạch - Bệnh viện Quân Y 175 được chẩn đoán bệnh ĐMV và được can thiệp đặt stent ĐMV qua da thành công thỏa tiêu chuẩn chọn vào và không có đặc điểm nào ở tiêu chuẩn loại trừ được giới thiệu vào nghiên cứu. BN được giải thích về mục đích nghiên cứu, quy trình nghiên cứu, những lợi ích và nguy cơ có thể gặp khi tham gia nghiên cứu. BN đồng ý tham gia nghiên cứu được ký bản cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu (Phụ lục 3) và bắt đầu thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu được thiết kế sẵn (Phụ lục 1).

Các bước tiến hành như sau:

- **Bước 1:** Lựa chọn những BN bệnh ĐMV được can thiệp đặt stent ĐMV thành công và có điều trị với thuốc clopidogrel, tiến hành giải thích và mời tham gia vào nghiên cứu.

Trong đó, thuốc clopidogrel được điều trị theo phác đồ “Chẩn đoán và điều trị bệnh mạch vành” của Bộ Y tế Việt Nam [4]. Clopidogrel có thể được dùng liều nạp 300 hoặc 600 mg (đối với BN NMCT cấp), sau đó tất cả các BN được duy trì liều 75 mg/ngày, tối thiểu trong 7 ngày.

- **Bước 2:** Bác sĩ khám và ghi nhận các thông tin lâm sàng và cận lâm sàng theo mẫu bệnh án nghiên cứu, bao gồm các thông tin về tuổi, giới tính, các YTNC tim mạch, triệu chứng lâm sàng lúc nhập viện.

BN được thực hiện các xét nghiệm tiền can thiệp ĐMV, quy trình chăm sóc trước khi can thiệp ĐMV theo quy trình thường quy tại bệnh viện.

BN được thực hiện can thiệp đặt stent ĐMV với quy trình của bệnh viện theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam [91].

Sau can thiệp BN tiếp tục được theo dõi với quy trình theo dõi và điều trị sau can thiệp thường quy của bệnh viện.

Nhóm nghiên cứu thu thập đầy đủ thông tin lâm sàng và cận lâm sàng trước can thiệp và các thông tin liên quan đến thủ thuật chụp và can thiệp ĐMV bao gồm: vị trí và số nhánh ĐMV tổn thương, đường vào can thiệp, loại stent sử dụng, kích thước (nếu ≥ 1 stent thì ghi nhận kích thước của stent nhỏ nhất)

và tổng chiều dài stent, số lượng stent được can thiệp cho 01 BN, thành công về mặt thủ thuật. Đồng thời theo dõi, ghi nhận thu thập các diễn biến lâm sàng, các biến chứng/biến cố sau can thiệp ĐMV và các thuốc được sử dụng cho BN sau đặt stent ĐMV.

- **Bước 3:** Lấy mẫu máu tĩnh mạch xét nghiệm đo độ NTTC bằng phương pháp truyền quang (LTA) tại thời điểm đã sử dụng clopidogrel 75 mg/ngày đủ ít nhất 7 ngày theo quy trình (Mục 2.3) được tiến hành tại Khoa huyết học – Bệnh viện Quân Y 103 và Khoa Huyết học – Bệnh viện Quân Y 175 nhằm xác định tính đề kháng clopidogrel.

- **Bước 4:** Lấy mẫu máu tĩnh mạch để xét nghiệm gen các SNPs: *CYP2C19* (*G681A* và *G636A*), *P2RY12* (*C34T* và *G52T*) và *ITGB3* (*T1565C*) theo quy trình (Mục 2.4) được tiến hành tại Viện nghiên cứu Y - Dược quân sự, Học viện Quân Y nhằm xác định xác định kiểu gen và kiểu hình của các gen này.

- **Bước 5:** Theo dõi BN và ghi nhận các kết quả điều trị.

+ Phương pháp điều trị sau can thiệp đặt stent ĐMV:

BN được tư vấn, giải thích về tầm quan trọng của việc tái khám định kì. Dựa trên đặc điểm cá thể, BN được điều trị theo khuyến cáo và duy trì điều trị nội khoa thống nhất theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam [4]. Các phương pháp điều trị chính bao gồm:

Thay đổi lối sống đóng vai trò quan trọng bao gồm chế độ ăn uống tập luyện hợp lý, bỏ thuốc lá, hạn chế rượu bia.

Điều chỉnh tốt các YTNC như THA, ĐTĐ, RLLPM hay thừa cân béo phì.

Điều trị thuốc: gồm các thuốc làm giảm triệu chứng (như nhóm nitrat, chẹn beta giao cảm, chẹn kênh calci, ivabradin, nicorandil, trimetazidin) và dự phòng BCTM (CNTTC kép với aspirin kết hợp clopidogrel, nhóm statin, nhóm ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron, thuốc lợi tiểu kháng aldosteron).

BN NMCT có tổn thương đa nhánh ĐMV sẽ được tái thông theo chương

trình tổn thương ĐMV còn lại trong đó có cá thể hoá theo từng BN theo khuyến cáo ACC 2021 [92].

+ Phương pháp theo dõi:

BN tiếp tục được duy trì liều clopidogrel 75 mg hàng ngày đến khi ra viện cũng như duy trì liều clopidogrel như vậy định kỳ hàng tháng (có toa thuốc kèm theo) theo khuyến cáo điều trị CNTTTC kép sau can thiệp của Bộ Y tế Việt Nam [4]. Đồng thời, BN được theo dõi dọc định kỳ 1 – 3 – 6 – 9 – 12 tháng sau can thiệp ĐMV tại phòng khám tim mạch – Bệnh viện Quân y 103 và phòng khám Nội tim mạch – Bệnh viện Quân y 175 kể từ khi xuất viện. Các dữ liệu theo dõi được thu thập từ các tài liệu điều trị định kỳ, bệnh án nhập viện điều trị vì BCTM (nếu có) và các thông tin thăm khám lâm sàng tại phòng khám theo mẫu phiếu theo dõi BN nghiên cứu (Phụ lục 2), bao gồm:

Đánh giá tuân thủ điều trị, kiểm tra toa thuốc cũng như phỏng vấn trực tiếp BN có duy trì đúng liều clopidogrel hay không.

Các dấu hiệu lâm sàng thiếu máu cục bộ cơ tim.

Ghi nhận các BCTM nếu có.

Ngay sau khi có kết quả xét nghiệm gen mà đặc biệt là đa hình gen *CYP2C19*, nếu có sự xuất hiện của các alen mất chức năng (loss-of-function) hoặc BN có xuất hiện các BCTM liên quan đến thiếu máu cục bộ trong quá trình sử dụng thuốc clopidogrel thì người bệnh được xét nghiệm đa hình gen ngay, đồng thời tư vấn và khuyến cáo chuyển đổi thuốc CNTTTC từ clopidogrel sang ticagrelor [4]. Trong trường hợp BN không đồng ý điều chỉnh thuốc theo khuyến cáo thì tiếp tục duy trì clopidogrel và theo dõi ghi nhận các BCTM cho đến hết thời gian nghiên cứu.

+ Thời gian theo dõi được xác định như sau:

Với BN có xuất hiện BCTM thì được xác định là số tháng từ khi bắt đầu theo dõi đến khi xuất hiện biến cố đầu tiên.

Với BN được chuyển đổi thuốc từ clopidogrel sang ticagrelor thì được

xác định là số tháng từ khi bắt đầu theo dõi đến thời điểm chuyển đổi thuốc.

Với BN không xuất hiện BCTM thì được xác định là số tháng từ khi theo dõi đến khi kết thúc theo dõi.

2.2.3. Các tiêu chuẩn chẩn đoán sử dụng trong nghiên cứu

2.2.3.1. Tăng huyết áp

Tăng huyết áp được xác định qua tiền sử bệnh (có giấy tờ ghi nhận bệnh lý từ chẩn đoán trong hồ sơ bệnh án). Trường hợp bệnh mới được chẩn đoán chúng tôi dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán THA theo khuyến cáo của Hội tim mạch học Quốc gia Việt Nam [93].

Bảng 2.2. Định nghĩa và phân độ tăng huyết áp

Tối ưu	< 120	và	< 80
Bình thường	120 - 129	và/hoặc	80 - 84
Bình thường cao	130 - 139	và/hoặc	85 - 89
Tăng huyết áp độ 1	140 - 159	và/hoặc	90 - 99
Tăng huyết áp độ 2	160 - 179	và/hoặc	100 - 109
Tăng huyết áp độ 3	≥ 180	và/hoặc	≥ 110
Tăng huyết áp tâm thu đơn độc	≥ 140	và	< 90

* Nguồn: theo Hội Tim mạch học Việt Nam [93].

* Nếu huyết áp không cùng mức để phân loại thì chọn mức huyết áp tâm thu hay tâm trương cao nhất. THA tâm thu đơn độc được xếp loại theo mức huyết áp tâm thu.

2.2.3.2. Chỉ số khối cơ thể

Chiều cao BN nghiên cứu được đo ở tư thế nằm (theo hướng dẫn của Viện dinh dưỡng Việt Nam) bằng thước cuộn chuẩn. Cân nặng BN bằng cân bàn 300 kg, thực hiện cân BN ở tư thế đứng, hoặc được xác định bằng người hỗ trợ cộng BN cân (khi BN không tự đứng được) sau đó trừ đi cân nặng của người hỗ trợ. Thước cuộn và cân được kiểm định bởi Tổng cục tiêu chuẩn và đo lường chất lượng thuộc Bộ Khoa học và Công nghệ.

Chỉ số khối cơ thể (BMI) được tính như sau:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Cân nặng (Kg)}}{(\text{Chiều cao (m)})^2}$$

Phân loại BMI theo tiêu chuẩn của WHO cho người Châu Á [94].

- BMI < 18,5 kg/m² → Thiếu cân
- BMI: 18,5 – 22,9 kg/m² → Bình thường
- BMI: 23 – 24,9 kg/m² → Thừa cân
- BMI: 25 – 29,9 kg/m² → Béo phì độ I
- BMI ≥ 30 kg/m² → Béo phì độ II

2.2.3.3. Đái tháo đường

Đái tháo đường được xác định thông qua hỏi tiền sử (có giấy tờ ghi nhận bệnh lý từ chẩn đoán trong hồ sơ bệnh án). Trường hợp mới chẩn đoán, chúng tôi dựa trên định nghĩa của Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA – American Diabetes Association) năm 2020, BN thỏa một trong các tiêu chuẩn chẩn đoán sau [95]:

- Đường huyết đói ≥ 7 mmol/L (≥ 126 mg%).
- Đường huyết 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose ≥ 11,1 mmol/L (≥ 200 mg%).
- HbA_{1c} ≥ 6,5 %.
- Một mẫu đường huyết bất kỳ ≥ 11,1 mmol/L (≥ 200 mg%) ở BN có triệu chứng điển hình của tăng đường huyết (sụt cân nhiều, tiểu nhiều, khát nhiều, mệt nhiều).

2.2.3.4. Rối loạn lipid máu

Rối loạn lipid máu được xác định theo tiêu chuẩn của NCEP-ATP III [25].

- Cholesterol toàn phần ≥ 200 mg/dL (5,1 mmol/L).
- LDL - C > 70 mg/dL (2,6 mmol/L).
- HDL - C ≤ 40 mg/dL ở nam (1,0 mmol/L) và ≤ 48 mg/dL ở nữ (1,2 mmol/L).
- Triglyceride ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L).

2.2.3.5. Hút thuốc lá

BN đang hút thuốc lá với bất kì dạng thuốc lá nào trước nhập viện [96].

2.2.3.6. Tiền căn gia đình bị bệnh mạch vành sớm

Thân nhân bậc một (bố, anh em trai) bị NMCT trước 55 tuổi, hoặc thân nhân bậc một (mẹ, chị em gái) bị NMCT trước 65 tuổi [25].

2.2.3.7. Chẩn đoán hội chứng động mạch vành cấp

Theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hội chứng động mạch vành cấp” của Bộ Y tế Việt Nam [97]:

* NMCT cấp có ST chênh lên

Chẩn đoán xác định NMCT cấp theo đồng thuận toàn cầu lần thứ 4 về NMCT [98]: khi có biến đổi các dấu ấn sinh học của tim (CK và CK-MB, đặc biệt là Troponin), biến đổi điện tâm đồ với đoạn ST chênh lên mới tại điểm $J \geq 0,2 \text{ mV}$ (nam) $\geq 0,15 \text{ mV}$ (nữ) ở V1-V2; và/hoặc $\geq 0,1 \text{ mV}$ ở các chuyển đạo khác, và kèm theo ít nhất một trong các dấu hiệu sau:

- Triệu chứng đau thắt ngực cấp tính do TMCT.
- Các biến đổi trên điện tâm đồ, bao gồm: biến đổi đoạn ST và sóng T, có sóng Q hoại tử cơ tim, hoặc xuất hiện bloc nhánh trái mới.
- Các đặc điểm qua chẩn đoán hình ảnh (siêu âm tim), bao gồm: rối loạn vận động vùng mới xuất hiện hoặc hoại tử cơ tim.
- Xác định có huyết khối trong lòng ĐMV qua chụp ĐMV.

Theo phân loại, có 5 tít của NMCT cấp, chúng tôi chỉ chọn những BN mới mắc NMCT xảy ra lần đầu và NMCT tít 1 (NMCT cấp tự phát, có thể tự nhiên do nứt vỡ mảng xơ vữa gây huyết khối tắc hoàn toàn ĐMV, gây nên giảm tưới máu cơ tim và/hoặc thuyên tắc xa và tiếp theo gây hoại tử cơ tim) [98].

* Hội chứng động mạch vành cấp không ST chênh lên

HCDMVC không ST chênh lên bao gồm hai dạng bệnh cảnh:

- NMCT không ST chênh lên
- Đau thắt ngực không ổn định.

Về lâm sàng và điện tim đồ không có sự khác biệt giữa hai bệnh cảnh này, trong đó NMCT không có ST chênh lên có sự tăng dấu ấn sinh học Troponin tim trên các xét nghiệm (hs-cTn), còn đau thắt ngực không ổn định thì không có. Triệu chứng điển hình là đau ngực kiểu ĐMV: đau thắt (bóp) nghẹt sau xương ức, có thể lan lên vai trái, lên cằm, lên cả hai vai, cơn đau thường kéo dài trên 20 phút có thể xảy ra trong lúc nghỉ ngơi, không hoặc ít đáp ứng với nhóm nitrate.

Phân độ suy tim cấp (Killip): dựa theo phân loại suy tim trái trên lâm sàng sau NMCT cấp của Killip T. và cs [99].

- Killip 1: Không có triệu chứng suy tim trái.
- Killip 2: Có ran ẩm nửa dưới phổi, tĩnh mạch cổ nổi, có thể có tiếng T3 ngựa phi.
- Killip 3: Dấu hiệu phù phổi cấp.
- Killip 4: Shock tim.

2.2.3.8. Chẩn đoán hội chứng động mạch vành mạn

Chẩn đoán HCĐMVM theo hướng dẫn “Thực hành chẩn đoán và điều trị bệnh mạch vành” của Bộ Y tế Việt Nam năm 2020 [4].

Theo ESC 2019, HCĐMVM có 6 bệnh cảnh lâm sàng:

- BN nghi ngờ có bệnh ĐMV với triệu chứng đau thắt ngực ổn định và/hoặc khó thở.
- BN mới khởi phát triệu chứng suy tim/giảm chức năng thất trái và nghi ngờ có bệnh lý bệnh ĐMV.
- BN có tiền sử HCĐMVC hoặc được tái thông ĐMV trong vòng 1 năm, có hoặc không có triệu chứng.
- BN sau HCĐMVC hoặc được tái thông ĐMV trên 1 năm.
- BN đau thắt ngực nghi ngờ do bệnh lý vi mạch hoặc co thắt ĐMV.
- BN không triệu chứng, khám sàng lọc phát hiện ra bệnh ĐMV.

2.2.3.9. Chẩn đoán suy tim mạn tính

Chẩn đoán suy tim mạn tính theo tiêu chuẩn của ESC năm 2016 (Bảng 2.3) [100].

Bảng 2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim mạn tính

Suy tim với phân suất tổng máu thất trái giảm (HFrEF)	Suy tim với phân suất tổng máu thất trái giảm nhẹ (HFmrEF)	Suy tim với phân suất tổng máu thất trái bảo tồn (HFpEF)
Triệu chứng±dấu hiệu ^a	Triệu chứng±dấu hiệu ^a	Triệu chứng±dấu hiệu ^a
LVEF < 40%	LVEF 40 - 49%	LVEF ≥ 50%
	1. Mức độ natriuretic peptide tăng lên ^b . 2. Ít nhất một tiêu chuẩn bổ xung: a. Bệnh tim thực thể thích hợp (phì đại thất và/hoặc nhĩ trái). b. Rối loạn chức năng tâm trương thất trái	1. Mức độ natriuretic peptide tăng lên ^b . 2. Ít nhất một tiêu chuẩn bổ xung: a. Bệnh tim thực thể thích hợp (phì đại thất và/hoặc nhĩ trái). b. Rối loạn chức năng tâm trương thất trái

^a Dấu hiệu có thể không biểu hiện ở các giai đoạn sớm của suy tim (đặc biệt suy tim phân suất tổng máu bảo tồn), BN được điều trị lợi tiểu

^b BNP > 35pg/ml hoặc NT-proBNP > 125pg/ml

* Nguồn: theo Bộ Y tế Việt Nam [100].

Phân độ suy tim mạn tính theo NYHA (New York Heart Association) [4]:

- Độ I: Không hạn chế – Vận động thể lực thông thường không gây mệt, khó thở hay hồi hộp.
- Độ II: Hạn chế nhẹ vận động thể lực. Bệnh nhân khỏe khi nghỉ ngơi. Vận động thể lực thông thường dẫn đến mệt, hồi hộp, khó thở.

- Độ III: Hạn chế nhiều vận động thể lực. Mặc dù bệnh nhân khỏe khi nghỉ ngơi nhưng chỉ cần vận động nhẹ đã có triệu chứng cơ năng.
- Độ IV: Không vận động thể lực nào mà không gây khó chịu. Triệu chứng cơ năng của suy tim xảy ra ngay cả khi nghỉ ngơi, chỉ một vận động thể lực nhẹ cũng làm triệu chứng cơ năng gia tăng.

2.2.3.10. Tiêu chuẩn kháng clopidogrel

Kháng clopidogrel ở BN sau can thiệp đặt stent ĐMV được xác định khi độ NTTC > 50%, sau dùng clopidogrel 75 mg/ngày và sử dụng ≥ 7 ngày, xét nghiệm thực hiện bằng phương pháp LTA với chất kích tập ADP 5 μ mol/l [54], [55], [101].

2.2.3.11. Đánh giá tổn thương trên chụp động mạch vành qua da và kỹ thuật can thiệp

- Tất cả BN được chụp ĐMV trong thời gian nằm viện. Bệnh thân chung được xác định khi có hẹp $\geq 50\%$ đường kính thân chung ĐMV trái. Bệnh 3 nhánh ĐMV được xác định khi tổn thương có ý nghĩa (hẹp $\geq 70\%$) cả ba nhánh chính ĐMV [102].
- BN được can thiệp động mạch vành qua da theo quy trình bệnh viện và được đánh giá các thông số như: số lượng stent đặt, tổng chiều dài stent (mm), đường kính stent (mm).

2.2.3.13. Các biến cố tim mạch theo dõi trong 12 tháng

BCTM được theo dõi trong nghiên cứu của chúng tôi gồm:

- Tiêu chí đánh giá chính: BCTM chính (MACE) gồm TV do mọi nguyên nhân, NMCT không TV, đột quỵ não và tái thông ĐMV đích được định nghĩa theo nghiên cứu của Khan U. (2017) [103].
- Tiêu chí đánh giá phụ: huyết khối stent, tái nhập viện vì suy tim hoặc vì đau ngực tái phát.

Cách xác định các biến cố như sau:

- Tử vong do mọi nguyên nhân bao gồm: TV do tim mạch, TV không do tim

mạch và TV không xác định được [25], [104].

TV trong nghiên cứu của chúng tôi được xác định dựa vào:

- + BN được xác định là TV tại viện sau can thiệp: có ghi thông tin diễn biến và xác nhận TV trong hồ sơ bệnh án.
- + BN nặng sau can thiệp xin về TV: các thông tin diễn biến có ghi trong hồ sơ bệnh án là BN rất nặng, không có khả năng qua khỏi và gia đình BN xin cho người bệnh về nhà, được xác nhận sau đó bởi giấy báo tử.
- + Gọi điện hoặc gửi thư được gia đình BN thông báo đã TV trong thời gian theo dõi, sau đó được xác nhận bởi giấy báo tử hoặc giấy chứng tử.

Trong đó:

Tử vong do tim mạch

- + TV do NMCT
- + Đột tử do tim
- + TV do suy tim hoặc sốc tim
- + TV do đột quy
- + TV do nguyên nhân tim mạch khác (Rối loạn nhịp, thuyên tắc phổi, do can thiệp ĐMV, bóc tách động mạch chủ,...)

Tử vong không do tim mạch

- + TV do ung thư
 - + TV do bệnh phổi
 - + TV do nhiễm trùng
 - + TV do bệnh lý tiêu hóa
 - + TV do tai nạn/chấn thương
 - + TV do tổn thương cơ quan khác không phải tim mạch
- NMCT cấp tái phát không TV sau can thiệp ĐMV (týp 4a) theo định nghĩa toàn cầu lần IV về NMCT cấp [98].

NMCT cấp sau can thiệp ĐMV qua da được định nghĩa đồng thuận bằng sự tăng giá trị của cTn (> 5 lần 99% bách phân vị của giới hạn trên) ở các BN

có giá trị nền bình thường ($\leq 99\%$ bách phân vị của giới hạn trên) hoặc có sự tăng trị giá của cTn $> 20\%$ nếu giá trị nền đã tăng và ổn định hoặc đang giảm. Ngoài ra, cần có một trong những điều kiện sau:

- (i) triệu chứng nghi ngờ có thiếu máu cục bộ cơ tim cơ tim hoặc
- (ii) dấu thiếu máu cục bộ cơ tim mới hoặc block nhánh trái mới hoặc
- (iii) chụp ĐMV thấy mất sự thông thương của một nhánh ĐMV lớn hoặc một nhánh bên hoặc dòng chảy chậm liên tục hoặc không còn dòng chảy hoặc huyết khối gây nghẽn mạch hoặc
- (iv) bằng chứng hình ảnh học cho thấy mới mất hình ảnh cơ tim còn sống hoặc rối loạn vận động vùng mới xuất hiện.

- Định nghĩa cần tái thông động mạch vành đích:

BN cần thực hiện can thiệp ĐMV qua da lại hoặc phẫu thuật bắc cầu mạch vành ngay tại tổn thương ĐMV đích khi xuất hiện tái hẹp trong stent (ISR) hoặc các biến chứng cấp khác tại tổn thương ĐMV đích đã can thiệp. Tổn thương ĐMV đích sau đặt stent được định nghĩa gồm đoạn trong stent và cách hai đầu của stent dưới 5 mm [104]. Tái hẹp trong stent được định nghĩa là tình trạng hẹp dần trở lại của tổn thương ĐMV được đặt stent do tổn thương động mạch với sự tăng sinh mô tân nội mạc sau đó và được xác định khi xuất hiện tình trạng hẹp tái phát đường kính tại đoạn stent lớn hơn 50% đường kính mạch máu trên chụp ĐMV cản quang [105].

- Biến cố đột quỵ não:

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), đột quỵ não là một hội chứng lâm sàng được đặc trưng bởi sự khởi phát đột ngột của các triệu chứng biểu hiện tổn thương của não (thường là khu trú), tồn tại trên 24 giờ hoặc BN TV trước 24 giờ. Những triệu chứng thần kinh khu trú phù hợp với vùng não do động mạch bị tổn thương phân bố, loại trừ các nguyên nhân khác ngoài tổn thương mạch máu não. Biến cố này được xác nhận chẩn đoán bởi các bác sĩ chuyên ngành nội thần kinh với các bằng chứng trên phim cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ

sọ não có hình ảnh đặc hiệu của nhồi máu não hay xuất huyết não được ghi nhận từ hồ sơ bệnh án hoặc giấy ra viện [25].

- Huyết khối stent: theo định nghĩa của Hiệp hội nghiên cứu học thuật (ARC – Academic Research Consortium).

Bảng 2.4. Định nghĩa huyết khối trong stent theo ARC

Theo sự chắc chắn của biến cố	
Chắc chắn	HCDMVC với bằng chứng huyết khối trên chụp ĐMV hay trên tử thiết.
Có khả năng	TV không giải thích được nguyên nhân trong vòng 30 ngày sau đặt stent mà không có tử thiết. Hay NMCT cấp trong vùng mạch máu có đặt stent nhưng không được khẳng định bằng chụp ĐMV.
Có thể	TV không giải thích được sau 30 ngày đặt stent mà không có tử thiết.
Theo thời gian xuất hiện	
Sớm	Cấp: trong vòng 24 giờ sau đặt stent Bán cấp: từ 2 tới 30 ngày sau đặt stent
Muộn	Từ tháng thứ 2 tới tháng thứ 12
Rất muộn	Sau 1 năm đặt stent

* Nguồn: theo Kafkas N. (2018) [43].

- Biến cố tái nhập viện:

+ Tái nhập viện vì suy tim:

BN có các triệu chứng cơ năng (khó thở, giảm khả năng gắng sức) và thực thể (phù ngoại biên, ran ẩm ở phổi, tĩnh mạch cổ nổi) mới hoặc gia tăng do suy tim mất bù cấp. Đồng thời, BN có bằng chứng cận lâm sàng: tăng BNP hoặc NT-proBNP, Xquang phổi sung huyết hoặc rối loạn chức năng tim trên siêu âm. BN được nhập viện điều trị nội trú với chẩn đoán chính là suy tim và

thời gian nằm viện kéo dài ít nhất 24 giờ. BN cần thay đổi điều trị như: bắt đầu hay tăng liều thuốc lợi tiểu đường uống, phối hợp thuốc lợi tiểu hay chuyển sang dùng thuốc lợi tiểu đường tĩnh mạch, cần dùng thuốc vận mạch hoặc cần can thiệp hỗ trợ huyết động. Các thông tin được ghi nhận từ hồ sơ bệnh án, hồ sơ theo dõi của bác sĩ điều trị hoặc giấy ra viện.

+ Tái nhập viện vì đau thắt ngực tái phát:

Được xác định khi BN nhập viện nội trú không theo chương trình sau can thiệp ĐMV với chẩn đoán đau thắt ngực tái phát và thời gian nằm viện kéo dài ít nhất 24 giờ, kèm theo các tiêu chí sau: điện tim có thay đổi động học hoặc rối loạn nhịp có ý nghĩa, Troponin tăng so với nền trước nhập viện, siêu âm tim có rối loạn vận động vùng mới (nếu có).

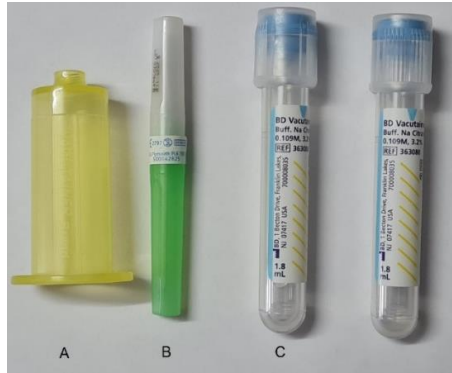
BN được chỉ định làm lại chụp ĐMV (có thể kèm theo đánh giá FFR hoặc hình ảnh học nội mạch tổn thương) mà có hoặc không dẫn tới can thiệp lại, đồng thời được chuyển đổi thuốc CNTTTC từ clopidogrel sang ticagrelor. Các thông tin được ghi nhận từ hồ sơ bệnh án, hồ sơ theo dõi của bác sĩ điều trị hoặc giấy ra viện.

2.3. Quy trình xét nghiệm độ ngưng tập tiểu cầu xác định tính đề kháng clopidogrel

Trong nghiên cứu này, chúng tôi xác định độ NTTTC bằng phương pháp đo độ truyền quang (LTA), đây được coi là “tiêu chuẩn vàng” để đánh giá tính đề kháng clopidogrel [106], [107].

2.3.1. Nguyên liệu, phương tiện kỹ thuật đo độ ngưng tập tiểu cầu

- Dụng cụ lấy mẫu máu xét nghiệm độ NTTTC (Hình 2.1).
- Các phương tiện kỹ thuật để đo độ NTTTC, đánh giá kháng clopidogrel được thực hiện tại Khoa Huyết học – Bệnh viện Quân y 103 và Khoa Huyết học – Bệnh viện Quân y 175. Sử dụng máy huyết học chuyên dụng Chronolog (Mỹ) và CS2500 (Nhật Bản) để đo độ NTTTC bằng phương pháp truyền quang – LTA (Hình 2.2).



Hình 2.1. Các dụng cụ lấy máu xét nghiệm độ ngưng tập tiểu cầu (A. Đốc gắn kim lấy máu chân không; B. Kim lấy máu chân không; C: Ống xét nghiệm chân không (BD Vacutainer) với chất chống đông *Natricitrat* 3,2%)

* Nguồn: Hình chụp tại khoa Can thiệp tim mạch – Bệnh viện Quân Y 175.



Hình 2.2. Thiết bị đo độ ngưng tập tiểu cầu

* Nguồn: Hình chụp tại khoa Huyết học – Bệnh viện Quân Y 175.

2.3.2. Chuẩn bị bệnh nhân

BN được giải thích mục đích làm xét nghiệm NTTC và hướng dẫn chuẩn bị xét nghiệm trong ngày hôm trước xét nghiệm, đồng thời không tự ý dùng thêm các thuốc hoặc chất có ảnh hưởng đến NTTC. BN được lấy máu tại giường bệnh lúc đói buổi sáng (có tối thiểu 8 giờ không ăn) ở tư thế nằm, tránh vận động tay trong quá trình lấy máu để thành mạch không bị tổn thương nhiều.

2.3.3. Nguyên lý và kỹ thuật xét nghiệm

2.3.3.1. Nguyên lý

Thiết bị đo độ NTTC bằng phương pháp truyền quang là một quang phổ kế có bước sóng thích hợp cố định. Một chùm tia ánh sáng đỏ chiếu qua một

ống chứa huyết tương giàu tiểu cầu và một chùm tia khác chiếu qua một ống chứa huyết tương nghèo tiểu cầu. Khi đo sẽ sử dụng một mẫu huyết tương giàu tiểu cầu của mẫu máu cần đo để thiết lập điểm chuẩn ở đó ánh sáng bị cản hoàn toàn và độ dẫn truyền ánh sáng là 0%. Đồng thời sử dụng huyết tương nghèo tiểu cầu của cùng mẫu máu để thiết lập điểm chuẩn ở đó ánh sáng đi qua hoàn toàn và độ dẫn truyền ánh sáng là 100%.

Khi cho chất kích tập đặc hiệu ADP vào ống nghiệm (cuvette) huyết tương giàu tiểu cầu sẽ xảy ra hiện tượng các tiểu cầu ngưng tập với nhau tạo thành đám từ đó làm độ dẫn truyền ánh sáng sẽ tăng lên và phản ánh mức độ NTTC.

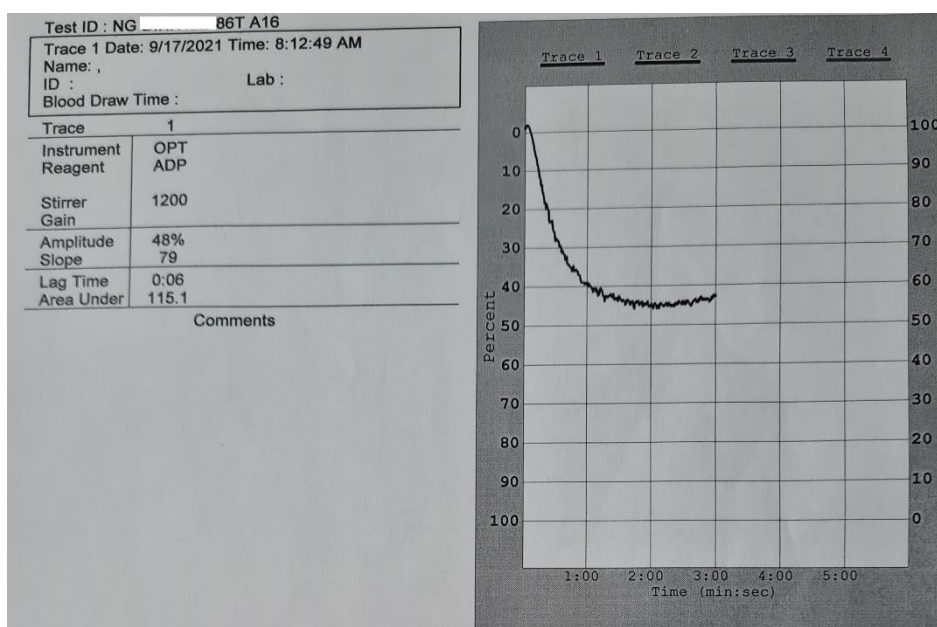
2.3.3.2. Kỹ thuật xét nghiệm

Lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng, lúc đói để ở nhiệt độ phòng thí nghiệm ($24^{\circ}\text{C} - 27^{\circ}\text{C}$), các xét nghiệm được tiến hành sớm sau khi lấy máu, trong vòng 2 giờ. Máu được lấy thông qua kim lấy máu chân không (Hình 2.1) và được đựng trong ống chân không với chất chống đông bằng natri citrat 3,2% với tỷ lệ 9 thể tích máu/1 thể tích natri citrat 3,2% (Hình 2.1).

Huyết tương giàu tiểu cầu: được chuẩn bị từ mẫu máu chống đông bằng natri citrat 3,2% bằng ly tâm với một lực ly tâm thấp (500 vòng trong 10 phút). Sau ly tâm phần huyết tương giàu tiểu cầu được chuyển sang một ống cuvette khác để chuẩn bị cho đo độ NTTC.

Huyết tương nghèo tiểu cầu: cũng được chuẩn bị từ mẫu máu chống đông bằng natri citrat 3,2% nhưng ly tâm với một lực ly tâm cao 4000 vòng trong 10 phút. Sau ly tâm phần huyết tương nghèo tiểu cầu cũng được chuyển sang cuvette để chuẩn bị cho đo độ NTTC. Ở 2 cuvette này ở nhiệt độ 37°C trong 5 phút sau đó đưa vào vị trí đo của máy và chạy cân bằng trong 2 phút. Cho chất đồng vận ADP $5\mu\text{mol/l}$ vào huyết tương giàu tiểu cầu sẽ xảy ra hiện tượng các tiểu cầu ngưng tập với nhau tạo thành đám khi đó độ dẫn truyền ánh sáng sẽ tăng lên khi được chiếu chùm ánh sáng qua ống nghiệm. Độ dẫn truyền ánh sáng phản ánh mức độ ngưng tập tiểu cầu. Kết quả đo NTTC được tính bằng

phần trăm (%) độ dẫn truyền ánh sáng của huyết tương giàu tiểu cầu ở 37°C, trong đó tiểu cầu đã ngưng tập tối đa (MPA – Maximal platelet aggregation). Khi MPA > 50% được xác định là kháng clopidogrel [55].



Hình 2.3. Kết quả đo độ ngưng tập tiểu cầu của bệnh nhân nghiên cứu

* Nguồn: Hình chụp kết quả xét nghiệm đo độ ngưng tập tiểu cầu bệnh nhân mã số A001.

2.4. Quy trình xét nghiệm đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12* và *ITGB3*

Lấy 2ml máu ngoại vi được chống đông bằng EDTA, ly tâm với tốc độ 3000 vòng/phút trong 1 phút sau đó tách bỏ phần huyết tương, phần còn lại được cho vào ống Skirted Deep Screw Cap Microtube và bảo quản ở tủ âm với nhiệt độ -80°C, sau đó được xét nghiệm đa hình gen tại Viện Nghiên cứu Y - Dược học quân sự, Học viện Quân y.

2.4.1. Nguyên liệu và phương tiện kỹ thuật xét nghiệm đa hình gen

Các hóa chất, thiết bị, phương tiện sử dụng để xác định đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12* và *ITGB3* bao gồm (Bảng 2.5 và Bảng 2.6):

Bảng 2.5. Hóa chất sử dụng trong xét nghiệm đa hình gen

Hóa chất	Mục đích
- GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific)	Tách chiết DNA từ mẫu máu tổng số
- DreamTaq Green PCR Master Mix 2X (K1081) - Mồi đặc hiệu (primer) - UltraPure™ DNase/RNase-Free Distilled Water (10977015)	Khuếch đại đoạn gen PCR
- Đệm TBE 0.5X - Agarose (Thermo Fisher Scientific) - Gene Ruler 100bp và 1kb Plus DNA Ladders (Thermo Fisher Scientific) - The TriTrack DNA Loading Dye 6X (Thermo Fisher Scientific) - RedSafe Nucleic Acid Staining Solution 1ml (20,000x) (iNtRON Biotechnology)	Điện di
GeneJET PCR Purification Kit (Thermo Fisher Scientific)	Tinh sạch sản phẩm PCR để giải trình tự gen

Bảng 2.6. Máy móc và thiết bị sử dụng xét nghiệm đa hình gen

Máy móc và thiết bị	Hãng
Cân điện tử	Mettler Toledo
Máy ủ nhiệt có lắc	Eppendorf
Lò vi sóng	Sharp
Máy chạy điện di	Appolo CLP 300
Máy chụp gel QUANTUM CX5	Vilber Lourmat
Máy đo nồng độ DNA (Scandrop – 2)	Analytik Jena
Máy lắc Gyromax 737R	Amerex
Máy ly tâm Vision	Vision Scientific
Máy PCR	Eppendorf
Máy Vortex	IKA® vortex genius 3 Rotamixer
Pipette	Eppendorf Research Plus
Tủ lạnh (– 80°C)	Nuaire
Máy giải trình tự ABI 3500	Thermo Scientific

2.4.2. Quy trình tách chiết DNA

- Tách chiết DNA từ mẫu máu toàn phần bằng bộ GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit của Thermo Fisher Scientific. Các bước tiến hành được thực hiện theo quy trình thống nhất (Phụ lục 4).
- Kiểm tra độ tinh sạch và chất lượng của DNA bằng máy quang phổ định lượng – Scandrop 2. DNA được đánh giá là sạch khi có tỷ số A260/280 nằm trong khoảng 1,8 - 2,0 [108]. Nồng độ DNA (ng/μl): 50 x HSPL x OD260 (HSPL: hệ số pha loãng; OD260: chỉ số được đo ở bước sóng 260nm).

2.4.3. Quy trình khuếch đại gen PCR

- Trình tự mỗi đoạn được thiết kế dựa vào phần mềm trực tuyến Primer Blast (NCBI) và được tổng hợp bởi công ty Phù Sa Genomics.

Bảng 2.7. Các cặp mồi sử dụng trong nghiên cứu

SNP	Cặp mồi	Kích thước
<i>CYP2C19</i> <i>G681A</i>	Mồi xuôi: 5'-ACCAGCTAGGCTGTAATTGTTA-3' Mồi ngược: 5'-TGGGCTTAGAAGCCTGATCTAT-3'	537 bp
<i>CYP2C19</i> <i>G636A</i>	Mồi xuôi: 5'-ATTACAACCAGAGCTTGGCA-3' Mồi ngược: 5'-ACTGGAAGCTGCAGAACAGA-3'	578 bp
<i>P2RY12</i> <i>C34T</i> và <i>G52T</i>	Mồi xuôi: 5'-TTGAAAGAAAATCCTCATCGCCAG-3' Mồi ngược: 5'-CTCAACTTTTAGAGGAGGCTGTG-3'	274 bp
<i>ITGB3</i> <i>T1565C</i>	Mồi xuôi: 5'-GGATTATCCCAGGAAAGACCAC-3' Mồi ngược: 5'-GACTTCCTCCTCAGACCTCCAC-3'	424 bp

- Thành phần phản ứng PCR như sau:

Bảng 2.8. Thành phần phản ứng PCR

SNP	Master mix (µL)	Mồi xuôi (µL)	Mồi ngược (µL)	DNA (µL)	Nước cất (µL)	Tổng (µL)
<i>CYP2C19</i> <i>G681A</i>	20	1,5	1,5	2	15	40
<i>CYP2C19</i> <i>G636A</i>	20	1,5	1,5	2	15	40
<i>P2RY12</i> <i>C34T</i> và <i>G52T</i>	20	1,5	1,5	2	15	40
<i>ITGB3</i> <i>T1565C</i>	20	1,5	1,5	2	15	40

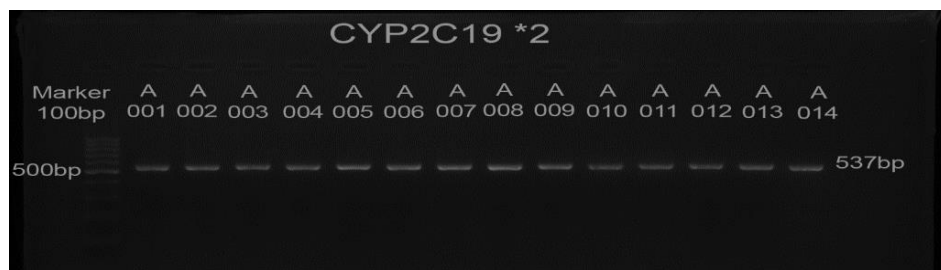
- Thực hiện kỹ thuật PCR trên máy với chu trình luân nhiệt như sau:

Bảng 2.9. Chu trình luân nhiệt của phản ứng PCR

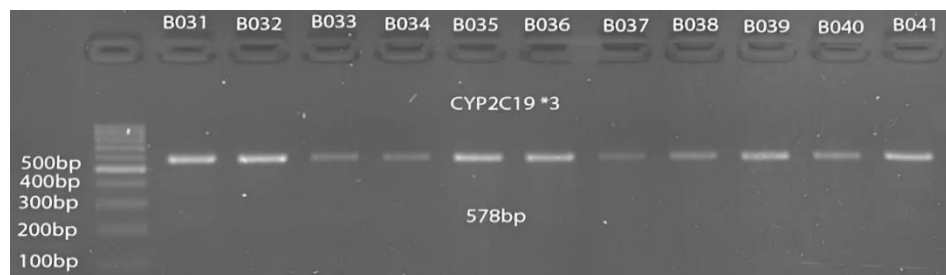
SNP	Chu trình nhiệt
<i>CYP2C19 G681A</i>	95°C - 3 phút, 35 chu kỳ (95°C – 15 giây, 59°C – 15 giây, 72°C – 20 giây), 72°C – 5 phút
<i>CYP2C19 G636A</i>	95°C - 3 phút, 35 chu kỳ (95°C – 15 giây, 58°C – 15 giây, 72°C – 20 giây), 72°C – 5 phút
<i>P2RY12 C34T</i> và <i>G52T</i>	95°C - 3 phút, 35 chu kỳ (95°C – 15 giây, 60°C – 15 giây, 72°C – 25 giây), 72°C – 5 phút
<i>ITGB3 T1565C</i>	95°C - 2 phút, 35 chu kỳ (95°C – 20 giây, 62°C – 15 giây, 72°C – 50 giây), 72°C – 5 phút

2.4.4. Quy trình điện di

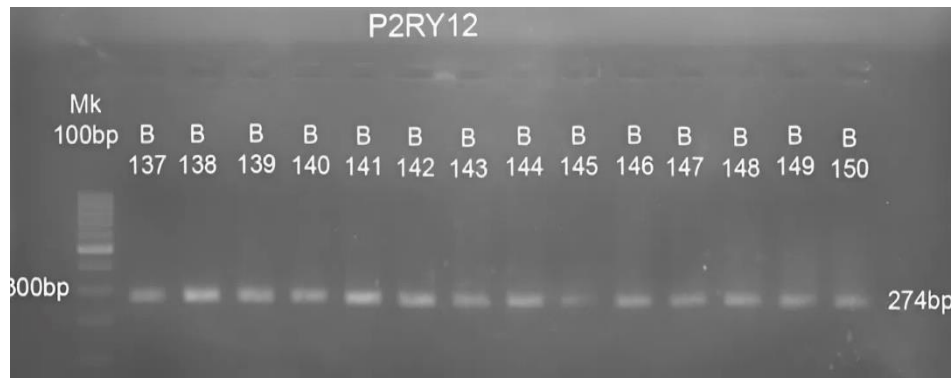
- Sản phẩm PCR được điện di trên gel Agarose 1,5% với điều kiện điện thế 110V – 30 phút. Sau đó được phân tích kết quả hình ảnh dưới tia UV bằng máy đọc điện di chuyên dụng. Các mẫu có chất lượng tốt là các mẫu cho băng điện di sáng, rõ và có kích thước băng điện di như sau (Bảng 2.7):

Hình 2.4. Kết quả điện di sản phẩm PCR của gen *CYP2C19 G681A*

* Nguồn: Hình chụp kết quả điện di sản phẩm PCR của bệnh nhân nghiên cứu.

Hình 2.5. Kết quả điện di sản phẩm PCR của gen *CYP2C19 G636A*

* Nguồn: Hình chụp kết quả điện di sản phẩm PCR của bệnh nhân nghiên cứu.



Hình 2.6. Kết quả điện di sản phẩm PCR của gen *P2RY12* C34T và G52T

* Nguồn: Hình chụp kết quả điện di sản phẩm PCR của bệnh nhân nghiên cứu.



Hình 2.7. Kết quả điện di sản phẩm PCR của gen *ITGB3* T1565C

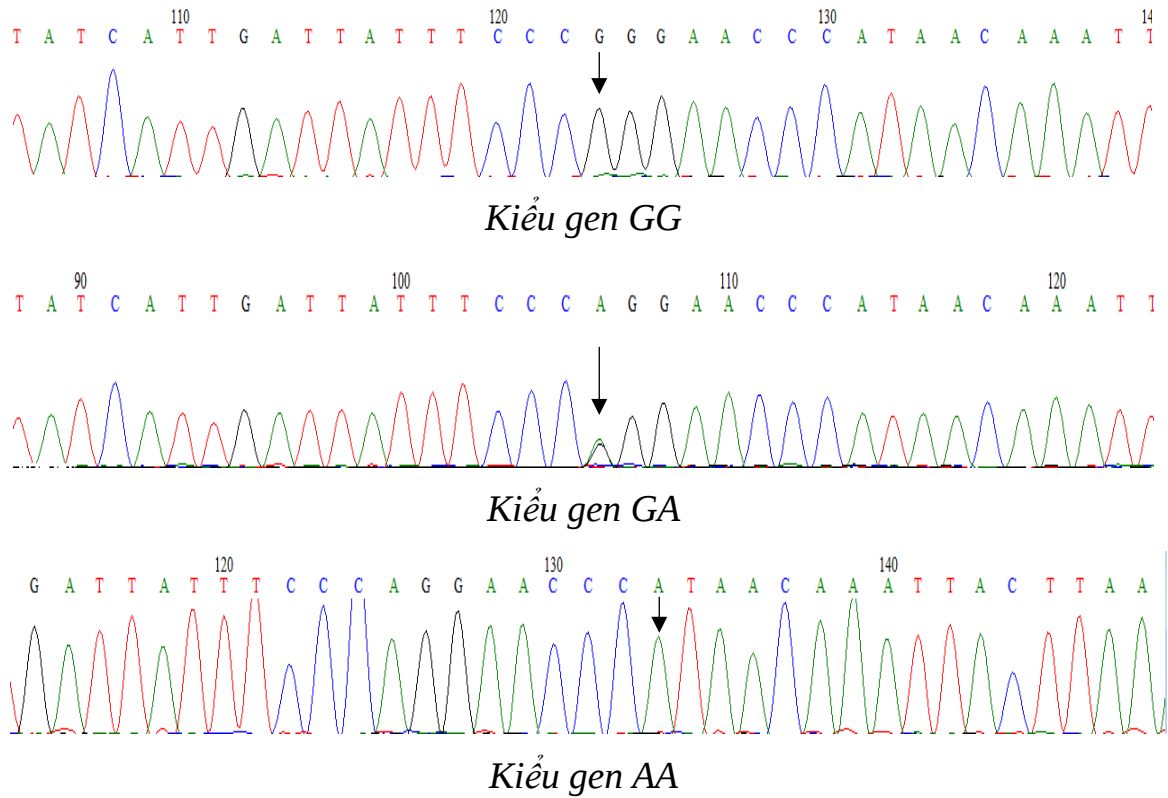
* Nguồn: Hình chụp kết quả điện di sản phẩm PCR của bệnh nhân nghiên cứu.

2.4.5. Quy trình tinh sạch DNA

Sản phẩm PCR được tinh sạch bằng bộ GeneJET PCR Purification Kit của hãng Thermo Fisher Scientific. Các bước được thực hiện theo quy trình thống nhất (phụ lục 4).

2.4.6. Quy trình giải trình tự gen

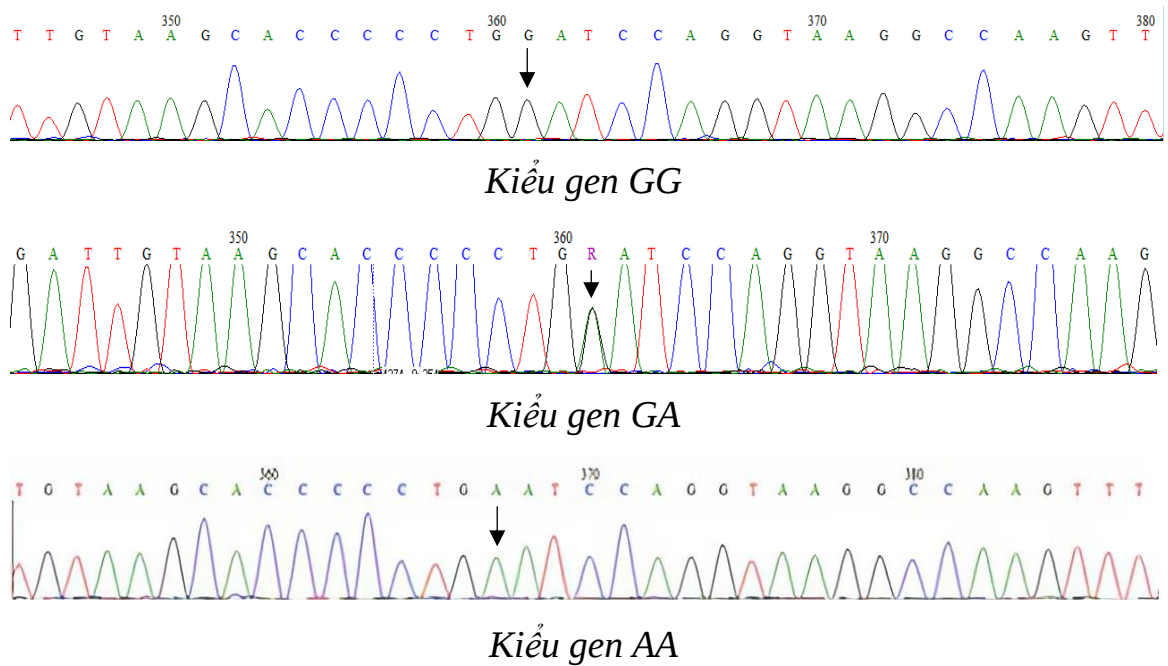
- Sử dụng sản phẩm đã tinh sạch tiến hành giải trình tự theo phương pháp Sanger chạy trên máy giải trình tự tự động ABI 3500 để xác định kiểu gen.
- Phân tích kết quả giải trình tự dựa trên phần mềm BioEdit phiên bản 7.2.5.
- + Phân tích kiểu gen *CYP2C19* G681A (nucleotide 681 thay thế G bằng A):



Hình 2.8. Phân tích kiểu gen *CYP2C19* G681A

* Nguồn: Hình chụp kết quả giải trình tự Sanger trên Bio edit của bệnh nhân nghiên cứu.

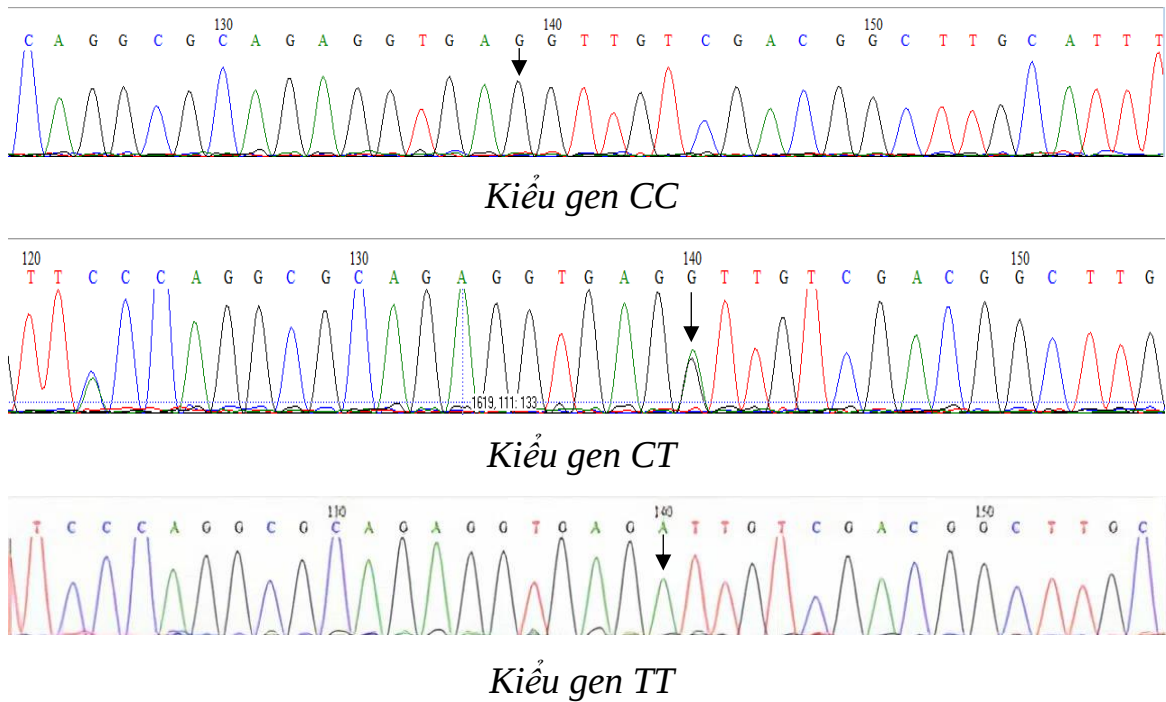
+ Phân tích kiểu gen *CYP2C19* G636A (nucleotide 636 thay thế G bằng A):



Hình 2.9. Phân tích kiểu gen *CYP2C19* G636A

* Nguồn: Hình chụp kết quả giải trình tự Sanger trên Bio edit của bệnh nhân nghiên cứu.

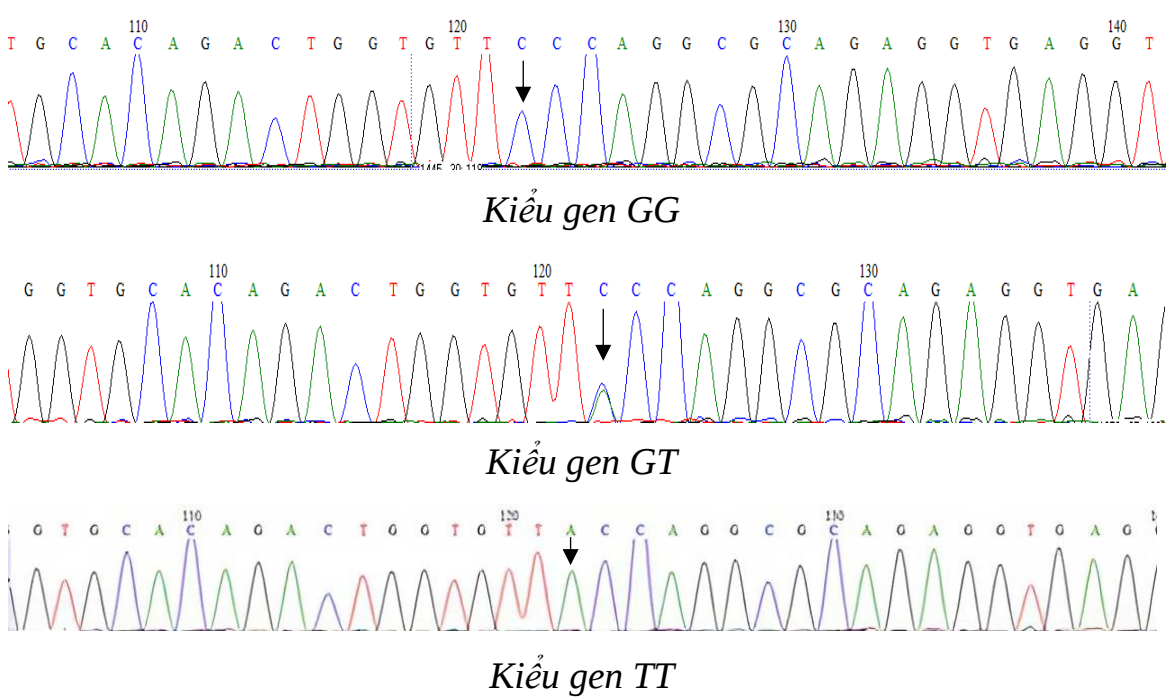
+ Phân tích kiểu gen *P2RY12 C34T* (nucleotide 34 thay thế C bằng T):



Hình 2.10. Phân tích kiểu gen *P2RY12 C34T*

* Nguồn: Hình chụp kết quả giải trình tự Sanger trên Bio edit của bệnh nhân nghiên cứu.

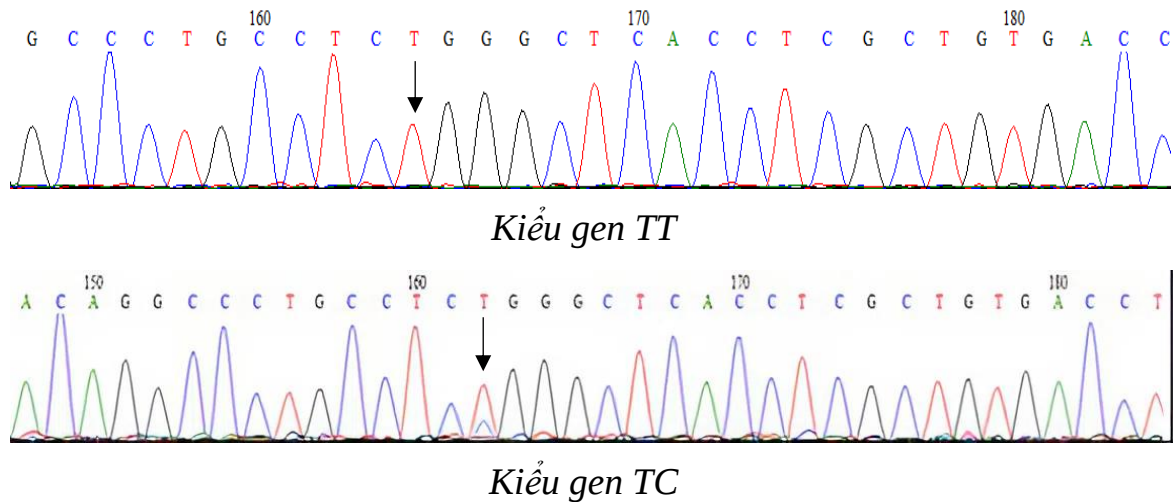
+ Phân tích kiểu gen *P2RY12 G52T* (nucleotide 52 thay thế G bằng T):



Hình 2.11. Phân tích kiểu gen *P2RY12 G52T*

* Nguồn: Hình chụp kết quả giải trình tự Sanger trên Bio edit của bệnh nhân nghiên cứu

+ Phân tích kiểu gen *ITGB3* T1565C (nuclotide 1565 thay thế T bằng C):



Hình 2.12. Phân tích kiểu gen *ITGB3* T1565C

* Nguồn: Hình chụp kết quả giải trình tự Sanger trên Bio edit của bệnh nhân nghiên cứu.

- Từ các kết quả này, xác định tần suất các alen bình thường cũng như biến thể, kiểm định theo định luật Hardy – Weinberg [109]. Đồng thời xác định kiểu gen và kiểu hình của từng BN nghiên cứu.

- Quy định về kiểu gen như sau:

Bảng 2.10. Quy định về kiểu gen trong nghiên cứu

SNP	Kiểu gen		
	Bình thường	Dị hợp tử	Đồng hợp tử biến thể
<i>CYP2C19</i> G681A	GG	GA	AA
<i>CYP2C19</i> G636A	GG	GA	AA
<i>P2RY12</i> C34T	CC	CT	TT
<i>P2RY12</i> G52T	GG	GT	TT
<i>ITGB3</i> T1565C	TT	TC	CC

- Quy định về kiểu hình sử dụng trong nghiên cứu như sau:

Phân loại kiểu hình *CYP2C19* chuyển hóa clopidogrel dựa theo kiểu gen gồm 3 nhóm [110]:

+ Kiểu hình *CYP2C19* chuyển hóa bình thường: NM (Normal Metabolizer),

mang gen *CYP2C19* bình thường.

+ Kiểu hình *CYP2C19* chuyển hóa trung bình: IM (Intermediate Metabolizer), mang 1 alen *CYP2C19* không chức năng.

+ Kiểu hình *CYP2C19* chuyển hóa kém: PM (Poor Metabolizer), mang 2 alen *CYP2C19* không chức năng.

2.5. Phân tích và xử lý số liệu

Các số liệu của nghiên cứu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0 của hãng IBM và Excel 2013 của hãng Microsoft. Kết quả được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Đối với biến định tính:

- Sử dụng thống kê mô tả cho biến định tính bằng tính tỷ lệ phần trăm (%).
- So sánh sự khác biệt của hai biến định tính bằng kiểm định khi bình phương (χ^2) và Fisher's exact test nếu trong ô có số mẫu dưới 5.
- So sánh tương quan hai biến định tính bằng OR (tỷ suất chênh - Odds Ratio) với kiểm định Mantel-Haenszel. OR có ý nghĩa khi $p < 0,05$ và khoảng tin cậy 95% CI (Confidence Interval) không chứa 1. Trong đó:
 - $OR > 1 \rightarrow$ yếu tố nguy cơ
 - $OR = 1 \rightarrow$ không liên quan
 - $OR < 1 \rightarrow$ yếu tố bảo vệ
- So sánh tương quan từ ba biến định tính trở lên dùng bảng chéo (RxC) với kiểm định khi bình phương (χ^2).
- Xác định sự tương quan giữa các biến thứ bậc, danh mục và định lượng với biến kháng clopidogrel hay xuất hiện BCTM bằng phân tích hồi quy logistic đa biến.
- Diện tích dưới đường cong ROC (Area under ROC curve - AUC): Được sử dụng để đánh giá khả năng dự báo tính kháng clopidogrel của đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12* và *ITGB3*. Diện tích dưới đường cong ROC càng lớn thì giá trị dự báo càng tốt và có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

- Đường Kaplan-Meier được sử dụng phân tích mối liên quan giữa đề kháng clopidogrel và đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* với các BCTM được ghi nhận trong thời gian theo dõi.

Đối với biến định lượng

- Biến định lượng có phân bố chuẩn: tính trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị lớn nhất, nhỏ nhất. Dùng T-test (so sánh 2 nhóm), ANOVA (so sánh nhiều hơn 2 nhóm) để so sánh giá trị trung bình.

- Biến định lượng không theo phân bố chuẩn: ghi nhận giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị (25%, 75%). Dùng Mann-Whitney U test để so sánh giữa 2 nhóm.

- Xác định mối quan hệ tuyến tính của biến liên tục với biến độ NTTC qua phân tích phương trình hồi quy tuyến tính và hệ số tương quan r:

$r < 0$: tương quan nghịch

$r > 0$: tương quan thuận

$|r| < 0,3$: tương quan yếu

$0,3 \leq |r| < 0,5$: tương quan vừa

$0,5 \leq |r| < 0,7$: tương quan chặt

$|r| \geq 0,7$: tương quan rất chặt

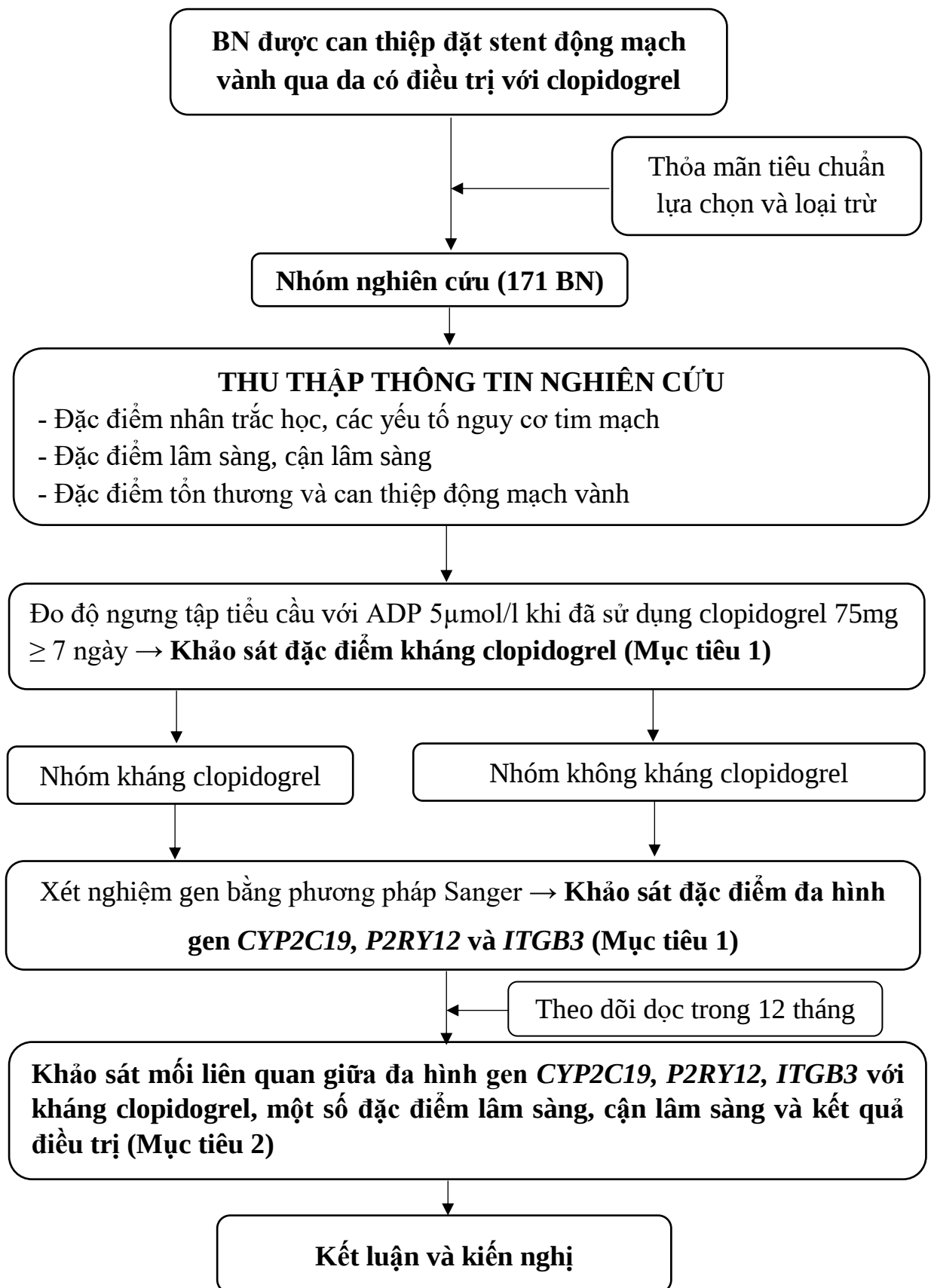
2.6. Vấn đề y đức

Nghiên cứu được phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bệnh viện Quân y 175 số 3045/QĐ-HĐĐĐ-2021.02 ngày 29/08/2021.

- Tất cả BN đều tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Mọi thông tin liên quan đến BN đều được bảo mật, chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu khoa học, không phục vụ cho bất cứ mục đích nào khác.

- Các số liệu trong nghiên cứu trung thực, chính xác.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, giới (n=171)

Tuổi	n (%)	Nam, n (%)	Nữ, n (%)	p
< 40	4 (2,34)	4 (2,34)	0 (0)	<0,05^a
40 – 49	24 (14,04)	23 (13,45)	1 (0,58)	
50 – 59	42 (24,56)	35 (20,47)	7 (4,09)	
60 – 69	61 (35,67)	47 (27,49)	14 (8,19)	
70 – 79	32 (18,71)	15 (8,77)	17 (9,94)	
≥ 80	8 (4,68)	4 (2,34)	4 (2,34)	
Tổng	171 (100)	128 (74,85)	43 (25,15)	
Min–Max	37 - 93			
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	61,99±11,26	59,91±11,11	68,21±9,3	<0,05^b

p^a : Kiểm định χ^2 ; p^b : Kiểm định T-test

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là $61,99 \pm 11,26$. Trong đó nhóm tuổi 60 – 69 chiếm tỉ lệ cao nhất với 35,67%. Nhóm tuổi dưới 40 và trên 80 chiếm tỉ lệ thấp nhất với lần lượt là 2,34% và 4,68%. Bên cạnh đó, giới nam chiếm tỉ lệ chủ yếu với 74,85%, nữ giới chiếm tỉ lệ là 25,15%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ các nhóm tuổi phân theo giới, đồng thời tuổi trung bình của nhóm BN nam ($59,91 \pm 11,11$) thấp hơn so với nữ ($68,21 \pm 9,3$) với $p < 0,05$.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

3.1.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.2. Đặc điểm các thể bệnh (n=171)

Thể bệnh lâm sàng	n	%
HCDMVC	152	88,89
<i>NMCT có ST chênh lên</i>	86	50,29
<i>NMCT không có ST chênh lên</i>	29	16,96
<i>Đau thắt ngực không ổn định</i>	37	21,64
HCDMVM	19	11,11

Nhận xét: HCDMVC chiếm tỉ lệ chủ yếu với 88,89%, trong đó NMCT có ST chênh lên chiếm tỉ lệ cao với 50,29%. Trong khi đó, HCDMVM chiếm tỉ lệ thấp hơn với 11,11%.

Bảng 3.3. Đặc điểm các yếu tố nguy cơ (n=171)

Yếu tố nguy cơ, n (%)	Tổng	HCDMVC (n=152)	HCDMVM (n=19)	p
Giới nam	128 (74,85)	116 (67,84)	12 (7,02)	>0,05
Tuổi ≥ 60	101 (59,06)	86 (50,29)	15 (8,77)	>0,05
Hút thuốc lá	62 (36,26)	57 (33,33)	5 (2,92)	>0,05
Tăng huyết áp	134 (78,36)	117 (68,42)	17 (9,94)	>0,05
Đái tháo đường	46 (26,90)	40 (23,39)	6 (3,51)	>0,05
Rối loạn lipid máu	128 (74,85)	115 (67,25)	13 (7,60)	>0,05
Thừa cân béo phì	85 (49,71)	75 (43,86)	10 (5,85)	>0,05

p: Kiểm định χ^2

Nhận xét: Các YTNC chiếm tỉ lệ chủ yếu là THA và RLLPM với tỉ lệ là 78,36% và 74,85%. Các YTNC bao gồm tuổi cao, hút thuốc lá, ĐTD và thừa cân béo phì cũng chiếm tỉ lệ cao với lần lượt là 59,06%; 36,26%; 26,90% và 49,71%. Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa HCDMVC và HCDMVM ở những YTNC này.

3.1.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.4. Đặc điểm một số xét nghiệm cận lâm sàng (n=171)

Cận lâm sàng	Chung	HCDMVC	HCDMVM	p
Glucose (mmol/L)	8,41±4,02	8,56±4,06	7,14±3,61	>0,05 ^a
Creatinin (μmol/L)	94,63±25,39	94,24±24,88	97,77±29,72	>0,05 ^a
GOT (U/L)	69,91 [23,90-81,40]	74,02 [24,02-88,32]	37 [23,30-28,70]	<0,05 ^b
GPT (U/L)	38,79±34,18	39,83±35,11	30,45±24,72	>0,05 ^a
Cholesterol (mmol/L)	5,03±1,19	5,05±1,18	4,91±1,22	>0,05 ^a
Triglyceride (mmol/L)	2,06±1,26	2,09±1,27	1,86±1,17	>0,05 ^a
LDL-C (mmol/L)	3,06±0,94	3,08±0,93	2,90±1,01	>0,05 ^a
CK-MB (U/L)	58,24 [15-57]	63,79 [15,82-68,66]	13,85 [11-17,70]	<0,05 ^b
hs-TnT (ng/ml)	1,26 [0,01-0,45]	1,39 [0,01-0,58]	0,01 [0,007-0,01]	<0,05 ^b
NT-ProBNP (pg/mL)	999,77 [65,32-855,70]	1057,41 [70,67-914,50]	538,67 [59,27-667,70]	>0,05 ^b
Hồng cầu (T/L)	4,58±0,60	4,62±0,61	4,27±0,34	<0,05 ^a
Huyết sắc tố (g/L)	13,49±1,64	13,57±1,65	12,84±1,44	>0,05 ^a
Bạch cầu (G/L)	10,79±4,02	11,19±4,06	7,61±1,45	<0,05 ^a
Tiểu cầu (G/L)	260,23±71,79	263,67±72,06	232,78±64,96	>0,05 ^a
LVDd (mm)	48,68±5,93	48,63±6,10	49,10±4,42	>0,05 ^a
LVDs (mm)	31,34±6,21	31,35±6,36	31,27±5,06	>0,05 ^a
LVEF (%)	59,94±10,80	59,47±10,85	63,64±9,87	>0,05 ^a

GOT: Glutamate Oxaloacetate Transaminase; GPT: Glutamate Pyruvate Transaminase; CK-MB: Creatine Kinase – MB isoenzyme; hs-TnT: high-sensitivity Troponin T; LVDd: Left Ventricular end-Diastolic diameter; LVDs: Left Ventricular end-Systolic diameter

p^a: Kiểm định T-test; p^b: Kiểm định Mann-Whitney U test

Nhận xét: Nhóm BN HCĐMVC có giá trị trung vị của GOT, CK-MB và hs-TnT cao hơn so với nhóm BN HCĐMVM với $p < 0,05$. Giá trị trung bình của số lượng hồng cầu ($4,62 \pm 0,61$ T/L) và bạch cầu ($11,19 \pm 4,06$ G/L) ở nhóm BN HCĐMVC cũng cao hơn so với nhóm BN HCĐMVM có với $p < 0,05$.

3.1.3. Đặc điểm tổn thương và can thiệp động mạch vành qua da

Bảng 3.5. Đặc điểm tổn thương và can thiệp động mạch vành (n=171)

Đặc điểm		Giá trị	
Đường vào	Động mạch quay	n (%)	152 (88,89)
	Động mạch đùi		19 (11,11)
Số nhánh ĐMV tổn thương	1 nhánh	n (%)	80 (46,78)
	2 nhánh		53 (30,99)
	3 nhánh		38 (22,23)
Nhánh ĐMV được can thiệp đặt stent	LM-LAD	n (%)	1 (0,58)
	LAD		88 (51,47)
	LCx		21 (12,28)
	RCA		57 (33,34)
	LAD+LCx		1 (0,58)
	LAD+RCA		2 (1,17)
	LCx+RCA		1 (0,58)
Stent phủ thuốc		n (%)	171 (100)
Số stent được đặt	1 stent	n (%)	144 (84,22)
	2 stent		26 (15,20)
	3 stent		1 (0,58)
Đường kính stent (mm)		Trung vị [25%-75%]	3 [2,5-3,5]
Tổng chiều dài stent (mm)		Trung vị [25%-75%]	28 [23-38]

LM: Left main (thân chung động mạch vành trái); LAD: Left Anterior Descending artery (Động mạch liên thất trước); LCx: Left Circumflex artery (Động mạch mũ); RCA: Right Coronary Artery (Động mạch vành phải)

Nhận xét: Đường tiếp cận chủ yếu là động mạch quay với 88,89%. BN có tổn thương 1 nhánh ĐMV chiếm tỉ lệ chủ yếu với 46,78%. Bệnh 3 nhánh ĐMV chiếm 22,22%. Nhánh ĐMV được can thiệp chủ yếu là LAD (51,47%) và RCA (33,34%). Toàn bộ BN được can thiệp với stent phủ thuốc. BN được can thiệp đặt 01 stent chiếm tỉ lệ chủ yếu với 84,22%.

3.1.4. Đặc điểm các thuốc dùng trong điều trị

Bảng 3.6. Đặc điểm các thuốc dùng trong điều trị (n=171)

Thuốc dùng trong điều trị	n (%)
Statin	171 (100)
UCMC	70 (40,94)
UCTT	74 (43,27)
Chẹn beta giao cảm	118 (69,01)
Chẹn kênh canxi	13 (7,60)
Lợi tiểu kháng aldosteron	67 (39,18)
Lợi tiểu quai	16 (9,36)
Ức chế bơm proton (PPI)	146 (85,38)

Nhận xét: Trong nhóm BN nghiên cứu, 100% được sử dụng statin trong điều trị. Bên cạnh đó, các nhóm thuốc được sử dụng kèm chiếm tỉ lệ cao đó là: ức chế men chuyển với 40,94%, ức chế thụ thể Angiotensin II với 43,27%, chẹn beta giao cảm với 69,01% và ức chế bơm proton (bao gồm pantoprazol, rabeprazol, lansoprazol và dexlansoprazol) với 85,38%.

3.2. Đặc điểm đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* và kháng clopidogrel

3.2.1. Đặc điểm đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12* và *ITGB3*

Bảng 3.7. Đặc điểm đa hình gen *CYP2C19* (n=171)

Gen	Kiểu gen, n (%)		Alen, n (%)		p
<i>CYP2C19</i> <i>G681A</i>	GG	94 (54,97)	G 253 (73,98)	A 89 (26,02)	>0,05
	GA	65 (38,01)			
	AA	12 (7,02)			
<i>CYP2C19</i> <i>G636A</i>	GG	149 (87,13)	G 318 (92,98)	A 24 (7,02)	>0,05
	GA	20 (11,70)			
	AA	2 (1,17)			

p: Kiểm định cân bằng Hardy – Weinberg

Nhận xét: Tần số alen G và A của SNP *CYP2C19 G681A* và *G636A* lần lượt là 73,98%; 92,98% và 26,02%; 7,02%. Tần số các alen tuân theo định luật Hardy-Weinberg.

Bảng 3.8. Đặc điểm kiểu hình của gen *CYP2C19* (n=171)

Kiểu hình gen <i>CYP2C19</i>	n (%)
Chuyển hóa bình thường (NM)	81 (47,37)
Chuyển hóa trung bình (IM)	69 (40,35)
Chuyển hóa kém (PM)	21 (12,28)

Nhận xét: Kiểu hình chuyển hóa trung bình và kém của gen *CYP2C19* chiếm tỉ lệ là 40,35% và 12,28%.

Bảng 3.9. Đặc điểm đa hình gen *P2RY12* (n=171)

Gen	Kiểu gen, n (%)		Alen, n (%)		p
<i>P2RY12</i> <i>C34T</i>	CC	98 (57,31)	C 255 (74,56)	T 87 (25,44)	>0,05
	CT	59 (34,50)			
	TT	14 (8,19)			
<i>P2RY12</i> <i>G52T</i>	GG	135 (78,95)	G 302 (88,30)	T 40 (11,70)	>0,05
	GT	32 (18,71)			
	TT	4 (2,34)			

p: Kiểm định cân bằng Hardy – Weinberg

Nhận xét: Tần số alen C và T của SNP *P2RY12 C34T* là 74,56% và 25,44%. Tần số alen G và T của SNP *P2RY12 G52T* là 88,30% và 11,70%. Tần số các alen đều tuân theo định luật Hardy – Weinberg.

Bảng 3.10. Đặc điểm đa hình gen *ITGB3* (n=171)

Gen	Kiểu gen, n (%)		Alen, n (%)		p
<i>ITGB3</i> <i>T1565C</i>	<i>TT</i>	156 (91,23)	T 327 (95,61)	C 15 (4,39)	>0,05
	<i>TC</i>	15 (8,77)			
	<i>CC</i>	0 (0)			

p: Kiểm định cân bằng Hardy – Weinberg

Nhận xét: Tần số alen T và C của SNP *ITGB3 T1565C* là 95,61% và 4,39%. Không ghi nhận trường hợp nào có kiểu gen đồng hợp lặn CC. Tần số các alen này tuân theo định luật Hardy – Weinberg.

3.2.2. Đặc điểm độ ngưng tập tiểu cầu và kháng clopidogrel

3.2.2.1. Đặc điểm độ ngưng tập tiểu cầu

Bảng 3.11. Đặc điểm độ ngưng tập tiểu cầu

Biến số	Min – Max	$\bar{X} \pm SD$	Z Skewness	Z Kurtosis
MPA (%)	1,7 – 82,6	46,78 $\pm$ 15,45	-0,312	0,172

Nhận xét: Giá trị trung bình độ NTTC trong nghiên cứu là 46,78 $\pm$ 15,45%. Giá trị độ NTTC tuân theo luật phân phối chuẩn.

Bảng 3.12. Mối liên quan giữa độ ngưng tập tiểu cầu với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng (n=171)

Biến số		MPA (%)	p
Tuổi	≥ 60 (n=101)	45,70±15,11	>0,05
	< 60 (n=70)	48,33±15,90	
Giới	Nam (n=128)	46,07±15,24	>0,05
	Nữ (n=43)	48,88±16,05	
Hút thuốc lá	Có (n=62)	51,48±15,07	<0,05
	Không (n=109)	44,11±15,09	
THA	Có (n=134)	46,90±15,47	>0,05
	Không (n=37)	46,35±15,56	
ĐTĐ	Có (n=46)	46,35±13,53	>0,05
	Không (n=125)	46,94±16,15	
RLLPM	Có (n=128)	47,79±15,45	>0,05
	Không (n=43)	43,77±15,23	
Thừa cân béo phì	Có (n=85)	48,97±15,58	>0,05
	Không (n=86)	44,61±15,09	
MLCT < 60 (ml/phút)	Có (n=34)	49,28±15,94	>0,05
	Không (n=137)	46,16±15,32	
HCĐMVC (n=152)		46,92±15,82	>0,05
HCĐMVM (n=19)		45,64±12,31	

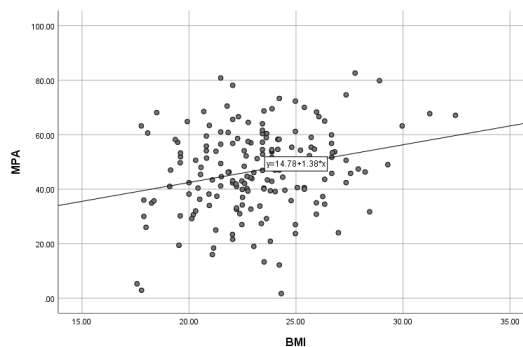
p: Kiểm định T-test

Nhận xét: Độ NTTC trung bình ở nhóm BN hút thuốc lá (51,48±15,07%) cao hơn so với nhóm BN không hút thuốc lá (44,11±15,09) với $p < 0,05$. Không ghi nhận mối sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị trung bình độ NTTC khi so sánh về tuổi, giới, thể bệnh lâm sàng, các bệnh kèm theo như THA, ĐTĐ, RLLPM hay tình trạng thừa cân béo phì hoặc MLCT < 60 ml/phút.

Bảng 3.13. Tương quan giữa độ ngưng tập tiểu cầu với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

Biến số	Hệ số tương quan (r)	p
Tuổi	0,06	>0,05
BMI	0,24	<0,05
Creatinin	-0,06	>0,05
Cholesterol	-0,06	>0,05
Triglyceride	0,008	>0,05
LDL-C	0,001	>0,05
Số lượng tiểu cầu	0,12	>0,05

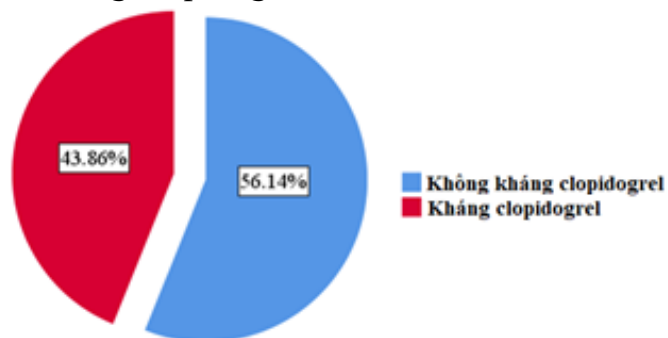
p: Kiểm định tương quan Pearson



Biểu đồ 3.1. Phương trình hồi quy tuyến tính giữa MPA và BMI

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ yếu giữa độ NTTC và BMI ($r = 0,24$) với $p < 0,05$ với phương trình $y = 14,75 + 1,38x$.

3.3.2.2. Đặc điểm kháng clopidogrel



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ kháng clopidogrel (n=171)

Nhận xét: Tỷ lệ kháng clopidogrel trong nghiên cứu là 43,86%.

Bảng 3.14. Mối liên quan giữa một số yếu tố lâm sàng với kháng clopidogrel

Đặc điểm		Kháng clopidogrel (n=75)	Không kháng clopidogrel (n=96)	OR [95%CI]	p
Tuổi	< 60, n (%)	38 (22,22)	49 (28,65)	1,01	>0,05 ^a
	≥ 60, n (%)	37 (21,64)	47 (27,49)	[0,85-1,85]	
	$\bar{X} \pm SD$	62,80±11,88	61,36±10,77		>0,05 ^b
Giới, n (%)	Nam	55 (32,16)	73 (42,69)	0,86	>0,05 ^a
	Nữ	20 (11,70)	23 (13,45)	[0,43-1,73]	
THA, n (%)	Có	59 (34,50)	75 (43,86)	1,03	>0,05 ^a
	Không	16 (9,36)	21 (12,28)	[0,49-2,15]	
ĐTĐ, n (%)	Có	18 (10,53)	28 (16,37)	0,76	>0,05 ^a
	Không	57 (33,33)	68 (39,77)	[0,38-1,52]	
RLLPM, n (%)	Có	61 (35,67)	67 (39,18)	1,88	>0,05 ^a
	Không	14 (8,19)	29 (16,96)	[0,91-3,89]	
BMI (kg/m ²)	≥ 23, n (%)	44 (25,73)	41 (23,98)	1,94	<0,05 ^a
	< 23, n (%)	31 (18,13)	55 (32,16)	[1,03-3,51]	
	$\bar{X} \pm SD$	23,62±2,89	22,74±2,58		<0,05 ^b
Hút thuốc lá, n (%)	Có	41 (23,98)	21 (12,28)	4,30	<0,05 ^a
	Không	34 (19,88)	75 (43,86)	[2,21-8,36]	
HCĐMVC, n (%)		67 (39,18)	85 (49,71)	1,08	>0,05 ^a
HCĐMVM, n (%)		8 (4,68)	11 (6,43)	[0,41-2,84]	

p^a: Kiểm định Mantel-Haenszel; p^b: Kiểm định T-test

Nhận xét: Ở nhóm BN có BMI ≥23 kg/m² hoặc hút thuốc lá thì tỉ lệ kháng clopidogrel cao hơn so với nhóm còn lại với OR lần lượt là 1,94 và 4,30 ($p < 0,05$). BMI trung bình ở nhóm BN có kháng clopidogrel (23,62±2,89 kg/m²) cao hơn so với nhóm không kháng clopidogrel (22,74±2,58 kg/m²) với $p < 0,05$.

Không có sự khác biệt về tỉ lệ kháng clopidogrel giữa các nhóm phân theo tuổi, giới, THA, ĐTĐ và RLLPM.

Bảng 3.15. Mối liên quan giữa một số yếu tố cận lâm sàng với kháng clopidogrel

Đặc điểm		Kháng clopidogrel (n=75)	Không kháng clopidogrel (n=96)	OR [95%CI]	p
MLCT (ml/phút)	≥ 60, n (%)	21 (12,28)	13 (7,60)	2,48 [1,14-5,37]	<0,05^a
	< 60, n (%)	54 (31,58)	83 (48,54)		
	$\bar{X} \pm SD$	71,66±18,60	74,68±17,00		>0,05 ^b
NT-proBNP (pg/ml)	<300, n (%)	32 (18,71)	62 (36,26)	2,45 [1,31-4,55]	<0,05^a
	≥300, n (%)	43 (25,15)	34 (19,88)		
LVEF (%)	≥ 50, n (%)	63 (36,84)	80 (46,78)		>0,05 ^c
	40-50, n (%)	9 (5,26)	12 (7,02)		
	< 40, n (%)	3 (1,75)	4 (2,34)		
	$\bar{X} \pm SD$	58,91±10,60	60,74±10,94		>0,05 ^b

p^a : Kiểm định Mantel-Haenszel; p^b : Kiểm định T-test; p^c : Kiểm định χ^2

Nhận xét: Ở nhóm BN có mức lọc cầu thận dưới 60 ml/phút hoặc có nồng độ NT-proBNP trên 300 pg/ml thì có tỉ lệ kháng clopidogrel cao hơn so với nhóm còn lại lần lượt là 2,48 và 2,45 lần với $p < 0,05$.

Bảng 3.16. Mối liên quan giữa đặc điểm tổn thương và can thiệp động mạch vành với kháng clopidogrel

Đặc điểm		Kháng clopidogrel (n=75)	Không kháng clopidogrel (n=96)	p
Số nhánh ĐMV tổn thương, n (%)	1 nhánh	32 (18,71)	48 (28,07)	>0,05 ^a
	2 nhánh	22 (12,87)	31 (18,13)	
	3 nhánh	21 (12,28)	17 (9,94)	
Số stent được đặt	1 stent	61 (35,67)	83 (48,54)	>0,05 ^a
	2 stent	13 (7,60)	13 (7,60)	
	3 stent	1 (0,58)	0 (0)	
Đường kính stent (mm), Trung vị [25%-75%]		3 [2,5–3,5]	3 [2,75–3,0]	>0,05 ^b
Tổng chiều dài stent (mm), Trung vị [25%-75%]		33 [24–40]	28 [23–38]	>0,05 ^b

p^a : Kiểm định χ^2 ; p^b : Kiểm định Mann – Whitney U test

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa 2 nhóm kháng và không kháng clopidogrel với các đặc điểm số nhánh ĐMV tổn thương, số lượng stent đặt, tổng chiều dài stent, và đường kính stent.

Bảng 3.17. Mối liên quan giữa các thuốc dùng trong điều trị với kháng clopidogrel

Thuốc dùng trong điều trị, n (%)		Kháng clopidogrel (n=75)	Không kháng clopidogrel (n=96)	OR [95%CI]	p
UCMC	Có	35 (20,47)	35 (20,47)	1,52	>0,05
	Không	40 (23,39)	61 (35,67)	[0,82-2,82]	
UCTT	Có	27 (15,79)	47 (27,49)	0,58	>0,05
	Không	48 (28,07)	49 (28,65)	[0,31-1,08]	
Chẹn Beta giao cảm	Có	57 (33,33)	61 (35,67)	1,81	>0,05
	Không	18 (10,53)	35 (20,47)	[0,92-3,56]	
Chẹn kênh canxi	Có	9 (5,26)	4 (2,34)	3,13	>0,05
	Không	66 (38,60)	92 (53,80)	[0,92-10,61]	
Lợi tiểu quai	Có	9 (5,26)	7 (4,09)	1,73	>0,05
	Không	66 (38,60)	89 (52,05)	[0,61-4,89]	
Kháng aldosteron	Có	38 (22,2)	29 (16,96)	2,37	<0,05
	Không	37 (21,64)	67 (39,18)	[1,26-4,44]	
PPI	Có	70 (40,94)	76 (44,44)	3,68	<0,05
	Không	5 (2,92)	20 (10,70)	[1,31-10,34]	

p: Kiểm định Mantel-Haenszel

Nhận xét: Ở nhóm BN có sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI) hoặc thuốc lợi tiểu kháng aldosteron có tỉ lệ kháng clopidogrel cao hơn so với nhóm còn lại lần lượt là 2,37 và 3,68 lần với $p < 0,05$. Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm BN sử dụng thuốc ức chế men chuyển, ức chế thụ thể, chẹn beta giao cảm, chẹn kênh canxi hoặc lợi tiểu quai.

3.3. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* với kháng clopidogrel, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị trong 12 tháng

3.3.1. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* với kháng clopidogrel

Bảng 3.18. Mối liên quan giữa kiểu gen *CYP2C19* với độ ngưng tập tiểu cầu

Gen	MPA ($\bar{X} \pm SD$)	p
<i>CYP2C19 G681A</i>		
GG (n = 94)	43,42 $\pm$ 15,62	<0,05 ^a
GA (n = 65)	50,42 $\pm$ 14,11	
AA (n = 12)	53,36 $\pm$ 15,62	
(GA+AA) so với GG	51,01 $\pm$ 14,34 so với 43,42 $\pm$ 15,62	<0,05 ^b
<i>CYP2C19 G636A</i>		
GG (n = 149)	44,94 $\pm$ 15,34	<0,05 ^a
GA (n = 20)	59,81 $\pm$ 9,55	
AA (n = 2)	53,35 $\pm$ 1,62	
(GA+AA) so với GG	59,22 $\pm$ 9,29 so với 44,94 $\pm$ 15,34	<0,05 ^b

p^a: Kiểm định ANOVA; *p*^b: Kiểm định T-test

Nhận xét: Giá trị trung bình độ NTTC có sự khác biệt giữa các nhóm phân theo kiểu gen GG, GA, AA của đa hình gen *CYP2C19 G681A* và *G636A* với $p < 0,05$. Đồng thời, giá trị trung bình độ NTTC của nhóm có kiểu gen (GA+AA) cao hơn nhóm có kiểu gen bình thường (GG) với $p < 0,05$.

Bảng 3.19. Mối liên quan giữa kiểu gen *CYP2C19* với kháng clopidogrel

Kiểu gen	Kháng clopidogrel (n=75)	Không kháng clopidogrel (n=96)	OR [95%CI]	p
<i>CYP2C19</i> G681A, n (%)				
GG	31 (18,13)	63 (36,84)		<0,05 ^a
GA	35 (20,47)	30 (17,54)		
AA	9 (5,26)	3 (1,75)		
(GA+AA) so với GG			2,83 [1,51-5,30]	<0,05 ^b
<i>CYP2C19</i> G636A, n (%)				
GG	55 (32,16)	94 (54,97)		<0,05 ^a
GA	18 (10,53)	2 (1,17)		
AA	2 (1,17)	0 (0)		
(GA+AA) so với GG			17,09 [3,84-75,92]	<0,05 ^b

p^a: Kiểm định χ^2 ; *p^b*: Kiểm định Mantel-Haenszel

Nhận xét: Tỷ lệ kháng clopidogrel khác biệt giữa các nhóm phân theo kiểu gen của *CYP2C19*, trong đó những BN mang alen A của SNP *CYP2C19* G681A hoặc SNP *CYP2C19* G636A có tỷ lệ kháng clopidogrel cao hơn nhóm còn lại lần lượt 2,83 và 17,09 lần với $p < 0,05$.

Bảng 3.20. Mối liên quan giữa kiểu hình chuyển hoá gen *CYP2C19* với độ ngưng tập tiểu cầu

Kiểu hình gen <i>CYP2C19</i>	MPA ($\bar{X} \pm SD$)	p
Chuyển hoá bình thường - NM (n = 81)	41,34 $\pm$ 15,60	<0,05
Chuyển hoá trung bình - IM (n = 69)	50,12 $\pm$ 13,24	
Chuyển hoá kém - PM (n = 21)	56,78 $\pm$ 14,00	

p: kiểm định ANOVA

Nhận xét: Giá trị trung bình của độ NTTC có sự khác biệt giữa các nhóm phân theo kiểu hình gen *CYP2C19* với $p < 0,05$.

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa kiểu hình gen *CYP2C19* với kháng clopidogrel

Kiểu hình	Kháng clopidogrel (n=75)	Không kháng clopidogrel (n=96)	OR [95%CI]	p
NM, n (%)	19 (11,11)	62 (36,26)		<0,05 ^a
IM, n (%)	39 (22,81)	30 (17,54)		
PM, n (%)	17 (9,94)	4 (2,34)		
NM so với (IM+PM)	56 (32,75)	34 (19,88)	5,37 [2,76-10,48]	<0,05 ^b

p^a : Kiểm định χ^2 ; p^b : Kiểm định Mantel-Haenszel

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ kháng clopidogrel giữa các BN phân nhóm theo kiểu hình chuyển hóa NM, IM và PM của gen *CYP2C19* với $p < 0,05$. Những BN với kiểu hình IM+PM có tỉ lệ kháng clopidogrel cao gấp 5,37 lần so với nhóm BN với kiểu hình NM với $p < 0,05$.

Bảng 3.22. Mối liên quan giữa kiểu gen *P2RY12* với độ ngưng tập tiểu cầu

Kiểu gen	MPA ($\bar{X} \pm SD$)	p
<i>P2RY12 C34T</i>		
CC (n = 98)	45,25 $\pm$ 14,59	>0,05 ^a
CT (n = 59)	48,91 $\pm$ 16,58	
TT (n = 14)	48,46 $\pm$ 16,26	
(CT+TT) so với CC	48,83 $\pm$ 16,41 so với 45,25 $\pm$ 14,59	>0,05 ^b
<i>P2RY12 G52T</i>		
GG (n = 135)	45,77 $\pm$ 14,29	<0,05 ^a
GT (n = 32)	48,75 $\pm$ 19,25	
TT (n = 4)	65,10 $\pm$ 6,53	
(GT+TT) so với GG	50,49 $\pm$ 18,47 so với 45,77 $\pm$ 14,29	<0,05 ^b

p^a : Kiểm định ANOVA; p^b : Kiểm định T-test

Nhận xét: Độ NTTC có sự khác biệt giữa các nhóm phân theo kiểu gen *P2RY12 G52T*, trong đó BN với kiểu gen GT và TT (50,49 $\pm$ 18,47 %) cao hơn so với

nhóm GG ($45,77 \pm 14,29\%$) với $p < 0,05$.

Bảng 3.23. Mối liên quan giữa kiểu gen *P2RY12* với kháng clopidogrel

Kiểu gen	Kháng clopidogrel (n=75)	Không kháng clopidogrel (n=96)	OR [95%CI]	p
<i>P2RY12 C34T, n (%)</i>				
CC	36 (21,05)	62 (36,26)		>0,05 ^a
CT	30 (17,54)	29 (16,96)		
TT	9 (5,26)	5 (2,92)		
(CT+TT) so với CC			1,97 [1,06-3,66]	<0,05^b
<i>P2RY12 G52T, n (%)</i>				
GG	55 (32,16)	80 (46,78)		>0,05 ^a
GT	16 (9,36)	16 (9,36)		
TT	3 (1,75)	1 (0,59)		
(GT+TT) so với GG			1,63 [0,78-3,4]	>0,05 ^b

p^a : Kiểm định χ^2 ; p^b : Kiểm định Mantel-Haenszel

Nhận xét: Tỷ lệ kháng clopidogrel ở nhóm BN có kiểu gen CT và TT của gen *P2RY12 C34T* cao hơn so với nhóm có kiểu gen CC 1,97 lần với $p < 0,05$. Bên cạnh đó, nhóm BN có kiểu gen GT và TT của gen *P2RY12 G52T* cũng có tỷ lệ kháng clopidogrel cao hơn so với nhóm GG với OR là 1,63, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.24. Mối liên quan giữa kiểu gen *ITGB3* với độ ngưng tập tiểu cầu.

Kiểu gen		MPA (%)	p
<i>ITGB3</i>	TT (n=156)	$46,24 \pm 14,98$	>0,05
<i>T1565C</i>	TC+CC (n=15)	$52,34 \pm 19,46$	

p: kiểm định T-test

Nhận xét: Chưa ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh độ NTTC giữa kiểu gen TT ($46,24 \pm 14,98\%$) và TC+CC ($52,34 \pm 19,46\%$) với $p > 0,05$.

Bảng 3.25. Mối liên quan giữa đa hình gen *ITGB3* với kháng clopidogrel

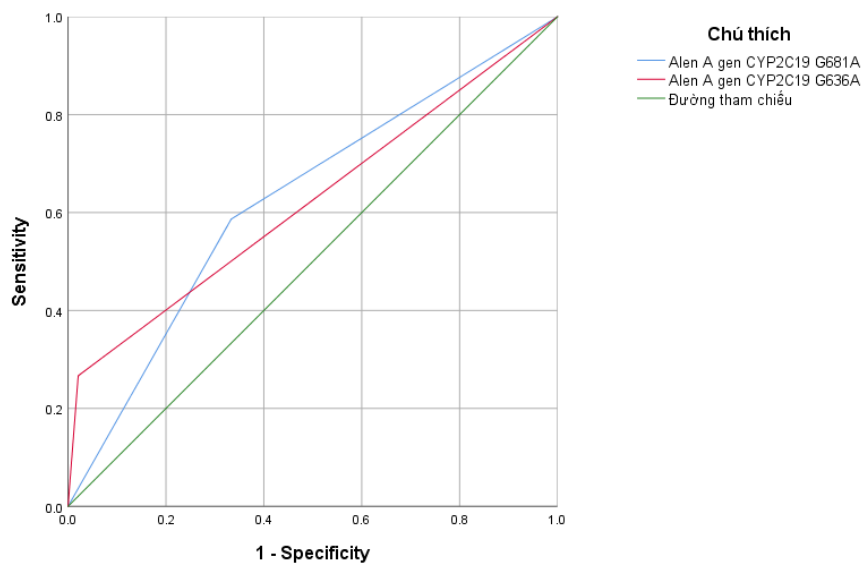
Gen	Kiểu gen	Kháng clopidogrel (n=75)	Không kháng clopidogrel (n=96)	OR [95%CI]	p
<i>ITGB3</i>	<i>TT</i>	67 (39,18)	89 (52,05)	0,66 [0,23-1,91]	>0,05
<i>T1565C</i>	<i>TC+CC</i>	8 (4,68)	7 (4,09)		

p: Kiểm định Mantel-Haenszel

Nhận xét: Chưa ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh tỉ lệ kháng clopidogrel giữa kiểu gen *TT* và *TC+CC* với $p > 0,05$.

Bảng 3.26. Giá trị diện tích dưới đường cong ROC đánh giá tiên lượng kháng clopidogrel của các đa hình gen

Đa hình gen	Diện tích dưới đường cong	p
Alen A của gen <i>CYP2C19</i> G681A	0,627	<0,05
Alen A của gen <i>CYP2C19</i> G636A	0,623	<0,05
Alen T của gen <i>P2RY12</i> C34T	0,583	>0,05
Alen T của gen <i>P2RY12</i> G52T	0,55	>0,05
Alen T của gen <i>ITGB3</i> T1565C	0,517	>0,05



Biểu đồ 3.3. Đường cong ROC đánh giá tiên lượng ảnh hưởng đề kháng clopidogrel của đa hình gen *CYP2C19* G681A và G636A

Nhận xét: Alen A của gen *CYP2C19 G681A* và *G636A* có giá trị tiên lượng sự đề kháng clopidogrel với diện tích dưới đường cong (UAC) lần lượt là 0,627 và 0,623 với $p < 0,05$.

Bảng 3.27. Phân tích hồi quy đa biến mối liên quan đến kháng clopidogrel (n=171)

Biến số	OR hiệu chỉnh [95% CI]	p
Tuổi > 60	0,76 [0,29 - 1,95]	>0,05
Giới nam	0,40 [0,12 - 1,27]	>0,05
Hút thuốc lá	7,90 [2,67 - 23,38]	<0,05
Tăng huyết áp	0,99 [0,34 - 2,90]	>0,05
Đái tháo đường	1,03 [0,38 - 2,75]	>0,05
Rối loạn lipid máu	1,46 [0,53 - 4,00]	>0,05
Thừa cân béo phì	1,51 [0,60 - 3,82]	>0,05
MLCT < 60 ml/phút	3,78 [1,16 - 12,23]	<0,05
NT-proBNP > 300 pg/ml	1,47 [0,60 - 3,59]	>0,05
Dùng thuốc PPI	4,87 [1,07 - 22,20]	<0,05
Dùng thuốc lợi tiểu kháng aldosteron	2,20 [0,90 - 5,34]	>0,05
Alen A của gen <i>CYP2C19 G681A</i>	6,05 [2,44 - 15,00]	<0,05
Alen A của gen <i>CYP2C19 G636A</i>	16,04 [2,90 - 88,67]	<0,05
Alen T của gen <i>P2RY12 C34T</i>	2,02 [0,85 - 4,82]	>0,05
Alen T của gen <i>P2RY12 G52T</i>	2,77 [0,95 - 8,06]	>0,05
Alen C của gen <i>ITGB3 T1565C</i>	1,20 [0,25 - 5,80]	>0,05

p: Kiểm định hồi quy logistic đa biến

Nhận xét: Tình trạng hút thuốc lá, MLCT < 60 ml/phút, dùng thuốc PPI trong điều trị, alen A của đa hình gen *CYP2C19 G681A* và *G636A* là những YTNC độc lập với kháng clopidogrel khi phân tích hồi quy đa biến với OR hiệu chỉnh lần lượt là 7,90; 3,78; 4,87; 6,05 và 16,04 ($p < 0,05$).

3.3.2. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

3.3.2.1. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3.28. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* với một số đặc điểm lâm sàng

Biến số	CYP2C19 G681A		p	CYP2C19 G636A		p
	GG (n=94)	GA+AA (n=77)		GG (n=149)	GA+AA (n=22)	
Tuổi, $\bar{X} \pm SD$	61,60±10,44	62,49±12,72	>0,05 ^a	61,59±11,25	64,73±11,24	>0,05 ^a
Giới nam, n (%)	78 (45,61)	50 (29,24)	<0,05 ^b	112 (65,5)	16 (9,36)	>0,05 ^b
Giới nữ, n (%)	16 (9,36)	27 (15,79)		37 (21,64)	6 (3,51)	
Yếu tố nguy cơ, n (%)						
Hút thuốc lá	38 (22,22)	24 (14,04)	>0,05 ^b	48 (28,07)	14 (8,19)	<0,05 ^b
THA	74 (43,27)	60 (35,09)	>0,05 ^b	116 (67,84)	18 (10,53)	>0,05 ^b
ĐTĐ	29 (16,96)	17 (9,94)	>0,05 ^b	40 (23,39)	6 (3,51)	>0,05 ^b
RLLPM	70 (40,94)	58 (33,92)	>0,05 ^b	111 (64,91)	17 (9,94)	>0,05 ^b
Thừa cân béo phì	50 (29,24)	35 (20,47)	>0,05 ^b	70 (40,94)	15 (8,77)	>0,05 ^b
Thể bệnh, n (%)						
HCDMVC	84 (49,12)	68 (39,77)	>0,05 ^b	133 (77,78)	19 (11,11)	>0,05 ^c
HCDMVM	10 (5,85)	9 (5,26)		16 (9,36)	3 (1,75)	
Số nhánh ĐMV tổn thương, n (%)						
1 nhánh	47 (27,49)	33 (19,30)	>0,05 ^b	71 (41,52)	9 (5,26)	>0,05 ^b
2 nhánh	27 (15,79)	26 (15,20)		45 (26,32)	8 (4,68)	
3 nhánh	20 (11,70)	18 (10,52)		33 (19,30)	5 (2,92)	

p^a : Kiểm định T-test; p^b : Kiểm định χ^2 ; p^c : Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét: Alen A của đa hình gen *CYP2C19* G681A ở nam giới (29,24%) cao hơn so với nữ giới (15,79%) với $p < 0,05$. Đồng thời, BN mang alen A của đa

hình gen *CYP2C19* G636A có mối liên quan đến tình trạng hút thuốc lá với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về thể bệnh và số nhánh ĐMV tổn thương giữa các nhóm kiểu gen *CYP2C19*.

Bảng 3.29. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* với một số đặc điểm cận lâm sàng

Biến số		<i>CYP2C19</i> G681A		p	<i>CYP2C19</i> G636A		p
		GG (n=94)	GA+AA (n=77)		GG (n=149)	GA+AA (n=22)	
NT-proBNP >300 pg/mL, n (%)		41 (23,98)	36 (21,05)	>0,05	63 (36,84)	14 (8,19)	>0,05
MLCT <60 ml/phút, n (%)		22 (12,87)	12 (7,02)	>0,05	27 (15,79)	7 (4,09)	>0,05
LVEF, n (%)	< 40	5 (2,92)	2 (1,17)	>0,05	6 (3,51)	1 (0,58)	>0,05
	40 - 50	13 (7,60)	8 (4,68)		17 (9,94)	4 (2,34)	
	≥ 50	76 (44,44)	67 (39,19)		126 (73,68)	17 (9,94)	

p: Kiểm định χ^2

Nhận xét: Chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa đa hình gen *CYP2C19* G681A và G636A với một số đặc điểm cận lâm sàng.

3.3.2.2. Mối liên quan giữa đa hình gen *P2RY12* với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3.30. Mối liên quan giữa đa hình gen *P2RY12* với một số đặc điểm lâm sàng

Biến số	P2RY12 C34T		p	P2RY12 G52T		p
	CC (n=98)	CT+TT (n=73)		GG (n=135)	GT+TT (n=36)	
Tuổi, $\bar{X} \pm SD$	62,41±10,74	61,44±11,98	>0,05 ^a	62,38±11,51	60,56±10,30	>0,05 ^a
Giới nam, n (%)	72 (42,11)	56 (32,75)	>0,05 ^b	99 (57,89)	29 (16,96)	>0,05 ^b
Giới nữ, n (%)	26 (15,20)	17 (9,94)		36 (21,05)	7 (4,09)	
Yếu tố nguy cơ, n (%)						
Hút thuốc lá	30 (17,54)	32 (18,71)	>0,05 ^b	49 (28,65)	13 (7,60)	>0,05 ^b
Tăng huyết áp	80 (46,78)	54 (31,58)	>0,05 ^b	107 (62,57)	27 (15,79)	>0,05 ^b
Đái tháo đường	27 (15,79)	19 (11,11)	>0,05 ^b	35 (20,47)	11 (6,43)	>0,05 ^b
RLLPM	74 (43,27)	54 (31,58)	>0,05 ^b	102 (59,65)	26 (15,20)	>0,05 ^b
Thừa cân béo phì	50 (29,24)	35 (20,47)	>0,05 ^b	61 (35,67)	24 (14,04)	<0,05 ^b
Thể bệnh, n (%)						
HCMVC	83 (48,54)	69 (40,35)	>0,05 ^c	118 (69,01)	34 (19,88)	>0,05 ^c
HCMVM	15 (8,77)	4 (2,34)		17 (9,94)	2 (1,17)	
Số nhánh ĐMV tổn thương, n (%)						
1 nhánh	44 (25,73)	36 (21,05)	>0,05 ^b	63 (36,84)	17 (9,94)	>0,05 ^b
2 nhánh	30 (17,54)	23 (13,45)		45 (26,32)	8 (4,68)	
3 nhánh	24 (14,04)	14 (8,19)		27 (15,79)	11 (6,43)	

p^a: Kiểm định T-test; *p*^b: Kiểm định χ^2 ; *p*^c: Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét: Giữa một số đặc điểm lâm sàng với đa hình gen *P2RY12 C34T* chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê. Có mối liên quan giữa kiểu gen *GT+TT* của đa hình gen *P2RY12 G52T* với tình trạng thừa cân béo phì có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về thể bệnh và số nhánh ĐMV tổn thương giữa các nhóm kiểu gen *P2RY12*.

Bảng 3.31. Mối liên quan giữa đa hình gen *P2RY12* với một số đặc điểm cận lâm sàng

Biến số		<i>P2RY12 C34T</i>		p	<i>P2RY12 G52T</i>		p
		<i>CC</i> (n=98)	<i>CT+TT</i> (n=73)		<i>GG</i> (n=135)	<i>GT+TT</i> (n=36)	
NT-proBNP >300 pg/mL, n (%)		45 (26,32)	32 (18,71)	>0,05	61 (35,67)	16 (9,36)	>0,05
MLCT <60 ml/phút, n (%)		19 (11,11)	15 (8,77)	>0,05	25 (14,62)	9 (5,26)	>0,05
LVEF%, n (%)	< 40	3 (1,75)	4 (2,34)	>0,05	5 (2,92)	2 (1,17)	>0,05
	40 - 50	13 (7,60)	8 (4,68)		19 (11,11)	2 (1,17)	
	≥ 50	82 (47,95)	61 (35,67)		111 (64,91)	32 (18,71)	

p: Kiểm định χ^2

Nhận xét: Chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa một số đặc điểm cận lâm sàng với đa hình gen *P2RY12 C34T* và *G52T*.

3.3.2.3. Mối liên quan giữa đa hình gen *ITGB3* với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

Bảng 3.32. Mối liên quan giữa đa hình gen *ITGB3 T1565C* với một số đặc điểm lâm sàng

Biến số	ITGB3 T1565C		p
	TT (n=156)	TC+CC (n=15)	
Tuổi, $\bar{X} \pm SD$	61,81±11,23	63,87±11,86	>0,05 ^a
Giới nam, n (%)	117 (68,42)	11 (6,43)	>0,05 ^c
Giới nữ, n (%)	39 (22,81)	4 (2,34)	
Yếu tố nguy cơ, n (%)			
Hút thuốc lá	56 (32,75)	6 (3,51)	>0,05 ^c
Tăng huyết áp	124 (72,51)	10 (5,85)	>0,05 ^c
Đái tháo đường	43 (25,15)	3 (1,75)	>0,05 ^c
Rối loạn lipid máu	119 (69,59)	9 (5,26)	>0,05 ^c
Thừa cân béo phì	79 (46,20)	6 (3,51)	>0,05 ^c
Thể bệnh, n (%)			
HCDMVC	137 (80,12)	15 (8,77)	>0,05 ^c
HCDMVM	19 (11,11)	0 (0)	
Số nhánh ĐMV tổn thương, n (%)			
1 nhánh	76 (44,44)	3 (1,75)	<0,05 ^b
2 nhánh	50 (29,24)	4 (2,34)	
3 nhánh	30 (17,54)	8 (4,68)	

p^a: Kiểm định T-test; *p*^b: Kiểm định χ^2 ; *p*^c: Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét: Ở BN mang alen T của đa hình gen *ITGB3 T1565C* có số lượng nhánh ĐMV tổn thương tăng dần có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Đa hình gen *ITGB3 T1565C* chưa nhận thấy mối liên quan với một số đặc điểm tuổi, giới, YTNC và thể bệnh lâm sàng có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.33. Mối liên quan giữa đa hình gen *ITGB3* với một số đặc điểm cận lâm sàng

Biến số		<i>ITGB3 T1565C</i>		p
		<i>TT</i> (n=156)	<i>TC+CC</i> (n=15)	
NT-proBNP >300 pg/mL, n (%)		68 (39,77)	9 (5,26)	>0,05 ^a
MLCT <60 ml/phút, n (%)		29 (16,96)	5 (2,92)	>0,05 ^a
LVEF%, n (%)	< 40	5 (2,92)	2 (1,17)	>0,05 ^b
	40 - 50	19 (11,11)	2 (1,17)	
	≥ 50	132 (77,19)	11 (6,43)	

p^a: Kiểm định Fisher's exact test; *p*^b: Kiểm định χ^2

Nhận xét: Chưa ghi nhận mối liên quan giữa đa hình gen *ITGB3 T1565C* với một số đặc điểm cận lâm sàng.

3.3.3. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, kháng *clopidogrel* với các kết quả điều trị trong thời gian theo dõi dọc 12 tháng

Bảng 3.34. Đặc điểm các biến cố tim mạch trong thời gian theo dõi dọc (n=171)

Đặc điểm	n (%)
Tiêu chí đánh giá chính (MACE)	
Tử vong tim mạch	3 (1,75)
Tử vong do mọi nguyên nhân	4 (2,34)
NMCT không tử vong	0 (0)
Tái hẹp trong stent	1 (0,58)
Tái thông tổn thương ĐMV đích	1 (0,58)
Đột quỵ não	2 (1,17)
Tiêu chí đánh giá phụ	
Huyết khối stent	0 (0)
Tái nhập viện vì suy tim	7 (4,09)
Tái nhập viện vì đau ngực tái phát	17 (9,94)

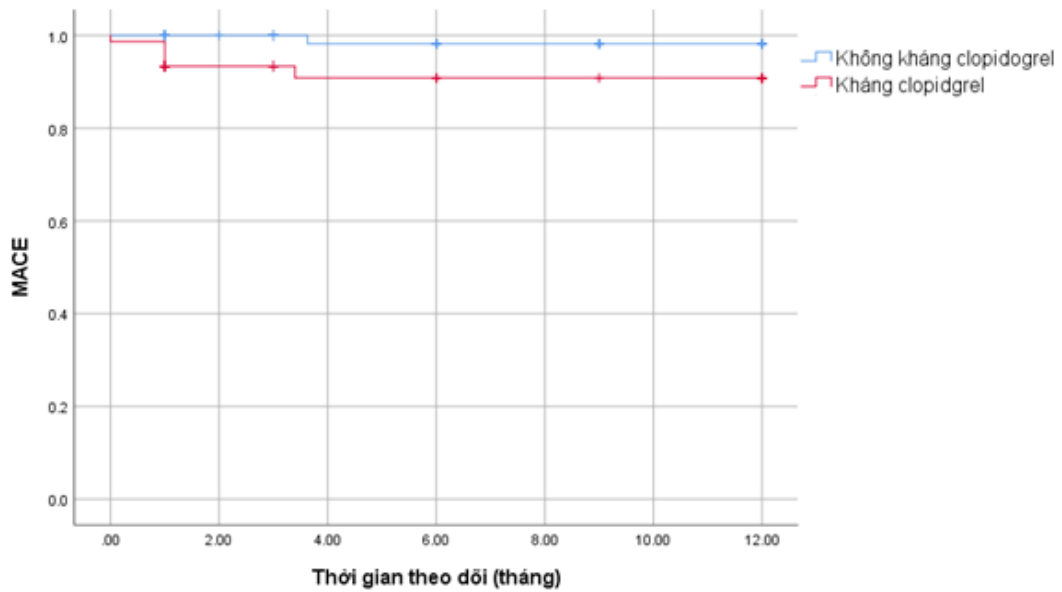
Nhận xét: Trong thời gian theo dõi dọc 12 tháng (trung bình là $6,72 \pm 4,92$ tháng), MACE có 7 trường hợp chiếm 4,09% (trong đó TV do mọi nguyên nhân chiếm 2,34%, NMCT không TV là 0%, tái thông tổn thương ĐMV đích chiếm 0,58% và đột quỵ não chiếm 1,17%). Tái nhập viện vì đau thắt ngực tái phát là 17 trường hợp (9,94%) và tái nhập viện vì suy tim là 7 trường hợp (4,09%).

Bảng 3.35. Mối liên quan giữa kháng clopidogrel với các biến cố tim mạch

Đặc điểm, n (%)		Kháng clopidogrel (n=75)	Không kháng clopidogrel (n=96)	OR [95%CI]	p
MACE	Có	6 (3,51)	1 (0,58)	8,26	>0,05 ^b
	Không	69 (40,35)	95 (55,56)	[0,97-70,18]	
Tái nhập viện vì suy tim	Có	5 (2,92)	2 (1,17)	3,35	>0,05 ^b
	Không	70 (40,94)	94 (54,97)	[0,63-17,81]	
Tái nhập viện vì đau thắt ngực tái phát	Có	14 (8,19)	3 (1,75)	7,11	<0,05 ^b
	Không	61 (35,67)	93 (54,39)	[1,96-25,79]	

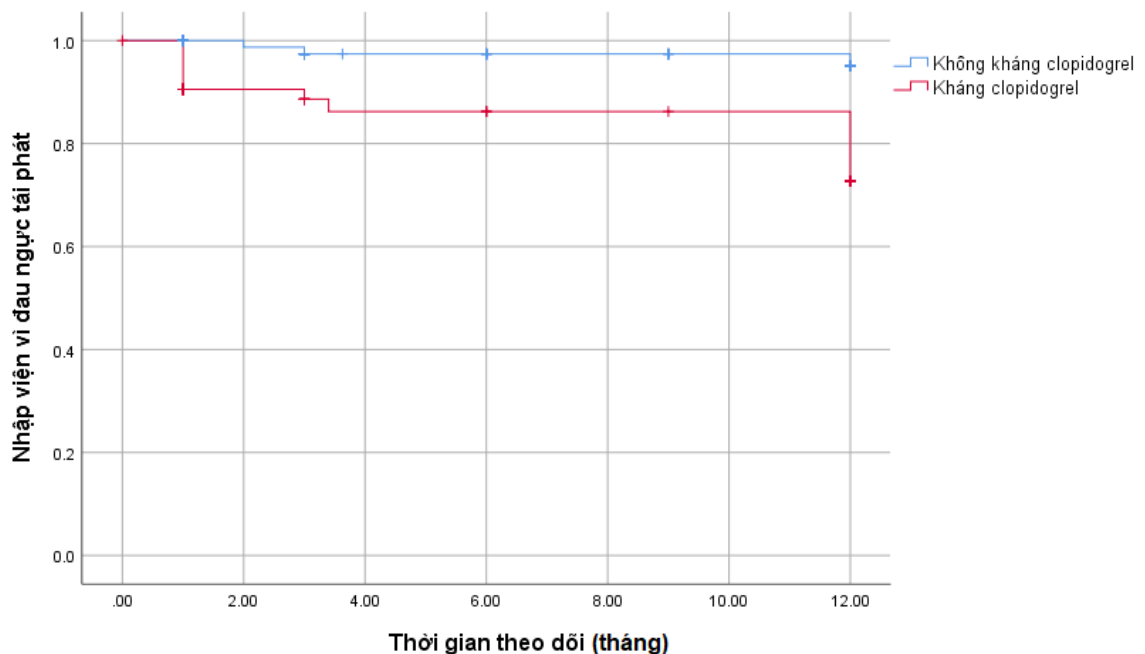
p: Kiểm định Mantel-Haenszel

Nhận xét: Những BN có tình trạng đề kháng clopidogrel có nguy cơ tái nhập viện vì đau thắt ngực cao hơn nhóm không đề kháng clopidogrel gấp 7,11 lần với $p < 0,05$. Bên cạnh đó, kháng clopidogrel có khuynh hướng gia tăng biến cố tim mạch chính (MACE) cũng như tái nhập viện vì suy tim (OR lần lượt là 8,26 và 3,35), tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.4. Đường Kaplan-Meier biểu hiện mối liên quan giữa kháng clopidogrel và biến cố tim mạch chính (MACE)

Nhận xét: Tình trạng kháng clopidogrel làm gia tăng các BCTM chính (MACE) trong thời gian theo dõi 12 tháng với p log rank (Mantel-Cox) = 0,02.



Biểu đồ 3.5. Đường Kaplan-Meier biểu hiện mối liên quan giữa kháng clopidogrel và biến cố nhập viện vì đau ngực tái phát

Nhận xét: Kháng clopidogrel làm gia tăng biến cố nhập viện vì đau ngực tái phát với p log rank (Mantel-Cox) = 0,001.

Bảng 3.36. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* với biến cố tim mạch

Biến số, n (%)		<i>CYP2C19</i> G681A		p	<i>CYP2C19</i> G636A		p
		GG (n=94)	GA+AA (n=77)		GG (n=149)	GA+AA (n=22)	
MACE	Có	2 (1,17)	5 (2,92)	>0,05 ^a	6 (3,51)	1 (0,58)	>0,05 ^a
	Không	92 (53,80)	72 (42,11)		143 (83,63)	21 (12,28)	
Tái nhập viện vì suy tim	Có	4 (2,34)	3 (1,75)	>0,05 ^a	4 (2,34)	3 (1,75)	<0,05 ^a
	Không	90 (52,63)	74 (43,28)		145 (84,80)	19 (11,11)	
Nhập viện vì đau ngực tái phát	Có	10 (5,85)	7 (4,09)	>0,05 ^b	11 (6,43)	6 (3,51)	<0,05 ^b
	Không	84 (49,12)	70 (40,94)		138 (80,70)	16 (9,36)	

p^a : Kiểm định Fisher's exact test; p^b : Kiểm định χ^2

Nhận xét: Không có sự liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* G681A với các BCTM. Alen A của đa hình gen *CYP2C19* G636A có liên quan đến biến cố tái nhập viện vì suy tim và đau ngực tái phát với $p < 0,05$.

Bảng 3.37. Mối liên quan giữa đa hình gen *P2RY12* với biến cố tim mạch

Biến số, n (%)		<i>P2RY12</i> C34T		p	<i>P2RY12</i> G52T		p
		CC (n=98)	CT+TT (n=73)		GG (n=135)	GT+TT (n=36)	
MACE	Có	3 (1,75)	4 (2,34)	>0,05 ^a	6 (3,51)	1 (0,58)	>0,05 ^a
	Không	95 (55,56)	69 (40,35)		129 (75,44)	35 (20,47)	
Tái nhập viện vì suy tim	Có	4 (2,34)	3 (1,75)	>0,05 ^a	6 (3,51)	1 (0,58)	>0,05 ^a
	Không	94 (54,97)	70 (40,94)		129 (75,44)	35 (20,47)	
Nhập viện vì đau ngực tái phát	Có	8 (4,68)	9 (5,26)	>0,05 ^b	16 (9,36)	1 (0,58)	>0,05 ^a
	Không	90 (52,63)	64 (37,43)		119 (69,59)	35 (20,47)	

p^a : Kiểm định Fisher's exact test; p^b : Kiểm định χ^2

Nhận xét: Chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đa hình gen *P2RY12* C34T và G52T với các BCTM trong thời gian theo dõi 12 tháng.

Bảng 3.38. Mối liên quan giữa đa hình gen *ITGB3* với biến cố tim mạch

Đặc điểm		<i>ITGB3 T1565C</i>		p
		<i>TT</i> (n=156)	<i>TC+CC</i> (n=15)	
MACE, n (%)	Có	5 (2,92)	2 (1,17)	>0,05
	Không	151 (88,30)	13 (7,60)	
Tái nhập viện vì suy tim, n (%)	Có	5 (2,92)	2 (1,17)	>0,05
	Không	151 (88,30)	13 (7,60)	
Nhập viện vì đau ngực tái phát, n (%)	Có	16 (9,36)	1 (0,58)	>0,05
	Không	140 (81,87)	14 (8,19)	

p: Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét: Chưa ghi nhận có mối liên quan giữa các BCTM với đa hình gen *ITGB3 T1565C*.

Bảng 3.39. Phân tích hồi quy logistic đa biến môi ảnh hưởng đến MACE

Biến số	OR hiệu chỉnh [95% CI]	p
Tuổi > 60	1,67 [0,22-12,49]	>0,05
Giới nam		>0,05
Hút thuốc lá		>0,05
Tăng huyết áp	0,62 [0,07-5,46]	>0,05
Đái tháo đường		>0,05
Thừa cân béo phì	0,52 [0,05-5,06]	>0,05
Rối loạn lipid máu	0,63 [0,05-7,42]	>0,05
Kháng clopidogrel	8,56 [0,68-107,01]	>0,05
Alen A của gen <i>CYP2C19 G681A</i>	1,22 [0,14-10,40]	>0,05
Alen A của gen <i>CYP2C19 G636A</i>	0,33 [0,02-5,11]	>0,05
Alen T của gen <i>P2RY12 C34T</i>	1,37 [0,20-9,41]	>0,05
Alen T của gen <i>P2RY12 G52T</i>	0,88 [0,05-13,38]	>0,05
Alen C của gen <i>ITGB3 T1565C</i>	2,58 [0,22-30,00]	>0,05

p: Kiểm định hồi quy logistic đa biến

Nhận xét: Phân tích đa biến với các đặc điểm tuổi, giới, YTNC, kháng clopidogrel và đa hình gen *CYP2C19* (*G681A* và *G636A*), *P2RY12* (*C34T* và *G52T*), *ITGB3 T1565C* chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê với các BCTM chính (MACE).

Bảng 3.40. Phân tích hồi quy logistic đa biến mối ảnh hưởng đến biến cố tái nhập viện vì suy tim

Biến	OR hiệu chỉnh [95% CI]	P
Tuổi > 60	4,05 [0,28-57,53]	>0,05
Giới nam		>0,05
Hút thuốc lá		>0,05
Tăng huyết áp	0,41 [0,05-3,29]	>0,05
Đái tháo đường	0,74 [0,10-5,38]	>0,05
Thừa cân béo phì	3,04 [0,29-31,76]	>0,05
Rối loạn lipid máu	0,73 [0,07-7,07]	>0,05
Kháng clopidogrel	2,57 [0,24-26,74]	>0,05
Alen A của gen <i>CYP2C19 G681A</i>	0,51 [0,07-3,75]	>0,05
Alen A của gen <i>CYP2C19 G636A</i>	2,61 [0,33-20,31]	>0,05
Alen T của gen <i>P2RY12 C34T</i>	0,65 [0,10-4,31]	>0,05
Alen T của gen <i>P2RY12 G52T</i>	0,56 [0,04-7,99]	>0,05
Alen C của gen <i>ITGB3 T1565C</i>	5,97 [0,58-61,23]	>0,05

p: Kiểm định hồi quy logistic đa biến

Nhận xét: Phân tích đa biến với các đặc điểm tuổi, giới, YTNC, kháng clopidogrel và đa hình gen *CYP2C19* (*G681A* và *G636A*), *P2RY12* (*C34T* và *G52T*), *ITGB3 T1565C* chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê với các biến cố tái nhập viện vì suy tim.

Bảng 3.41. Phân tích hồi quy đa biến mỗi ảnh hưởng đến biến cố nhập viện vì đau ngực tái phát

Biến	OR hiệu chỉnh [95% CI]	p
Tuổi > 60	1,02 [0,27-3,77]	>0,05
Giới nam	25,26 [1,85-344,89]	<0,05
Hút thuốc lá	0,43 [0,10-1,92]	>0,05
Tăng huyết áp	0,81 [0,16-4,01]	>0,05
Đái tháo đường	4,84 [1,22-19,09]	<0,05
Thừa cân béo phì	0,74 [0,20-2,65]	>0,05
Rối loạn lipid máu	4,42 [0,76-25,68]	>0,05
Kháng clopidogrel	15,72 [2,76-89,23]	<0,05
Alen A của gen <i>CYP2C19 G681A</i>	0,73 [0,19-2,81]	>0,05
Alen A của gen <i>CYP2C19 G636A</i>	2,57 [0,59-11,18]	>0,05
Alen T của gen <i>P2RY12 C34T</i>	1,00 [0,29-3,41]	>0,05
Alen T của gen <i>P2RY12 G52T</i>	0,06 [0,006-1,83]	>0,05
Alen C của gen <i>ITGB3 T1565C</i>	1,10 [0,09-3,63]	>0,05

p: Kiểm định hồi quy logistic đa biến

Nhận xét: Phân tích đa biến chưa ghi nhận sự liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* (*G681A* và *G636A*), *P2RY12* (*C34T* và *G52T*), *ITGB3 T1565C* với biến cố tái nhập viện vì đau ngực tái phát. Trong khi đó, kháng clopidogrel cùng với giới nam và đái tháo đường là các YTNC độc lập với tính trạng tái nhập viện vì đau thắt ngực tái phát với OR hiệu chỉnh lần lượt là 15,72; 25,26 và 4,84 với $p < 0,05$.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm tuổi, giới

4.1.1.1. Đặc điểm về tuổi

Tuổi là một YTNC không thay đổi được và ảnh hưởng lớn đến bệnh ĐMV. Tỷ lệ mắc bệnh ĐMV tăng theo tuổi bất kể giới nam hay nữ. Đồng thời, yếu tố tuổi cũng làm gia tăng tỷ lệ TV ở những BN bệnh ĐMV. Có nhiều cơ chế ảnh hưởng giữa tuổi và quá trình sinh lý bệnh của bệnh ĐMV, trong đó một số nghiên cứu đã chứng minh sự tái tạo mạch máu theo tuổi tác thông qua rối loạn chức năng nội mô hoặc độ cứng động mạch. Giảm oxit nitric (NO) theo tuổi tác đóng vai trò quan trọng trong sự rối loạn điều hòa các cơ chế giãn mạch và chống huyết khối [111]. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là $61,99 \pm 11,26$. Trông đó, nhóm tuổi từ 60 đến 69 chiếm đa số với 35,67% (Bảng 3.1). Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trên đối tượng dân số Việt Nam được can thiệp ĐMV qua da như nghiên cứu của Hoàng Quỳnh Huê (2023) trên đối tượng BN HCĐMVC ghi nhận tuổi trung bình là 68 ± 10 tuổi, trong đó nhóm trên 65 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 58,9% [112]. Hay nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Minh Phương và cs (2021) trên đối tượng BN HCĐMV cho thấy tuổi trung bình là $68,9 \pm 8,7$ [113]. Đồng thời, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Hosseini K. (2021) trên các đối tượng BN bệnh ĐMV trong giai đoạn 10 năm (2005 – 2015) nhận thấy tuổi trung bình là $61,0 \pm 10,7$. Đồng thời tuổi phát hiện bệnh của nam giới cũng trẻ hơn nữ giới ($p < 0,001$) [114]. Nghiên cứu của Damien C. (2023) trên đối tượng BN được can thiệp ĐMV cho thấy độ tuổi trung bình là $60,9 \pm 8,6$ [3]. Điều này cho thấy các BN càng cao tuổi nguy cơ mắc bệnh ĐMV và phải can thiệp đặt stent càng cao, do đó cần phải tầm soát thường xuyên bệnh lý này ở các BN lớn tuổi.

4.1.1.2. Đặc điểm về giới

Giới tính là một yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ mắc bệnh ĐMV. Một số nghiên cứu đã cho thấy nam giới thường phổ biến và khởi phát sớm hơn nữ giới. Đồng thời, tỉ lệ mắc bệnh ĐMV ở nữ giới tăng nhanh sau độ tuổi mãn kinh do liên quan đến vai trò của hóc môn sinh dục. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy tỉ lệ nam giới chiếm chủ yếu với 74,85%, bên cạnh đó BN nữ giới sau 50 tuổi chiếm tỉ lệ chủ yếu với 24,57% (Bảng 3.1). Kết quả này tương đồng với một số dữ liệu được công bố tại Việt Nam như nghiên cứu của Đào Văn Đôn (2020) trên các BN HCDMVC cho thấy tỉ lệ nữ giới chiếm 23,3% [24]. Hay nghiên cứu của Trần Thị Hải Hà (2017) ở các BN được can thiệp ĐMV qua da cũng ghi nhận tỉ lệ nữ giới là 23,4% [115]. Nghiên cứu của Sayed A. (2022) đánh giá sự khác biệt về giới tính ở BN bệnh ĐMV cho thấy trong số 498 BN có 20,1% là nữ và 79,9% là nam. Độ tuổi trung bình khi khám bệnh cao hơn đáng kể ở nữ (59,44 tuổi) so với nam (55,1 tuổi; $p = 0,0002$). Ngoài ra, độ tuổi trung bình của nữ là 60 tuổi trong khi độ tuổi trung bình của nam là 50 tuổi [116]. Nghiên cứu của Mohammadi S. (2021) cũng ghi nhận kết quả tương tự ở đối tượng BN được can thiệp ĐMV đó là tỉ lệ nam giới/nữ giới là 1,55, đồng thời nữ giới lớn tuổi hơn ($62,38 \pm 10,34$) so với nam giới ($58,72 \pm 11,51$) ($p < 0,001$) [96].

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

4.1.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Béo phì là một YTNC độc lập đối với bệnh tim mạch bao gồm bệnh ĐMV, THA và suy tim. Bên cạnh đó, béo phì là một yếu tố tiên lượng kém trong dân số nói chung và là một yếu tố quan trọng liên quan đến TV sớm. Béo phì thường được đánh giá bằng chỉ số khối cơ thể (BMI) và những người béo phì thường có tỷ lệ mắc bệnh ĐMV cao [117]. Ở các đối tượng BN mắc bệnh ĐMV trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy tỉ lệ thừa cân béo phì chiếm tỉ lệ cao với 49,71% (Bảng 3.3). Điều này cho thấy việc kiểm soát BMI là rất cần

thiết để hạn chế các tác động bất lợi của thừa cân béo phì đối với quá trình xơ vữa gây bệnh ĐMV. Kết quả nghiên cứu này chúng tôi khác biệt so với kết quả của Vũ Ngọc Trung (2021) trên các đối tượng BN HCĐMVC với BMI trung bình là $22,07 \pm 2,82$ (kg/m²) [26]. Có sự khác biệt này có thể do các đối tượng của chúng tôi là các BN được can thiệp đặt stent ĐMV, mà ở các BN này tình trạng thừa cân béo phì là rất thường gặp. Trong nghiên cứu của Đào Văn Đôn (2020) cũng cho thấy tỉ lệ BN thừa cân béo phì cũng thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi với tỉ lệ lần lượt là 21,6% và 18,1% [24]. Điều này có thể được lí giải tương tự vì trong nghiên cứu của Đào Văn Đôn tỉ lệ BN được can thiệp ĐMV chỉ chiếm 83,6% [24]. Nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của BMI tới các BCTM ở đối tượng được can thiệp ĐMV qua da trên 572 BN của Yui và cs (2020) cho thấy BMI trung bình là 23,9 kg/m² (dao động từ 14,1–38,8 kg/m²), đồng thời cho thấy sự thay đổi BMI sau can thiệp có thể là yếu tố tiên lượng các biến cố bất lợi ở BN bệnh ĐMV [117]. Một số cơ chế có thể giải thích cho sự ảnh hưởng của gia tăng BMI đối với bệnh ĐMV đó là [118]:

- + Béo phì đẩy nhanh sự phát triển của bệnh động mạch vành thông qua một số cơ chế, bao gồm giảm độ nhạy insulin, quá trình chuyển hóa axit béo tự do, trương lực giao cảm cơ bản, khả năng đông máu và tình trạng viêm toàn thân.
- + Béo phì cũng là một YTNC phát triển các YTNC tim mạch khác như ĐTĐ, RLLPM và THA.

Các bằng chứng từ các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy mô mỡ, là cơ quan nội tiết lớn nhất, sản xuất ra các hormone bao gồm leptin, adiponectin và resistin, có các yếu tố gây xơ vữa động mạch đã được xác định rõ ràng có thể góp phần vào sự phát triển của bệnh tim thiếu máu cục bộ và các rối loạn liên quan đến béo phì khác như ĐTĐ và THA [118].

Trong nghiên cứu của chúng tôi đồng thời ghi nhận các YTNC như THA và RLLPM chiếm tỉ lệ rất cao với 78,36% và 74,85%. Các YTNC bao gồm hút thuốc lá, ĐTĐ cũng thường gặp với tỉ lệ là 36,26% và 26,90% (Bảng 3.3). Kết

quả này tương đồng với các nghiên cứu khác trên các đối tượng được can thiệp đặt stent ĐMV. Nghiên cứu của Phạm Vũ Thu Hà (2021) ở các BN bệnh ĐMV cho thấy tỉ lệ các YTNC cũng thường gặp với THA chiếm 82,95%, RLLPM 43,4% và ĐTĐ chiếm 28,7% [119]. Hay nghiên cứu của tác giả Trần Hòa (2020) cũng ghi nhận BN THA chiếm 68,8%, ĐTĐ là 34,3%, RLLPM chiếm 38,9% và hút thuốc lá là 36,3% [25]. Theo Gurm Z. và cs (2021) trên 69.571 BN nam và 38.930 BN nữ được can thiệp ĐMV cho thấy các YTNC phổ biến nhất là THA (71,9%) và RLLPM (65,1%), tiếp theo là béo phì (44,9%), hút thuốc lá (34,5%) và ĐTĐ (27,8%). Trong số nữ giới, THA hiện diện ở 80,7%, RLLPM ở 68,9%, béo phì ở 48%, ĐTĐ ở 35,5% và 31% có tiền sử hút thuốc lá. Gần một nửa số BN có 3 hoặc nhiều YTNC (55,2% nữ giới và 48,7% nam giới), số lượng trung bình các YTNC là 2,51 (2,64 đối với nữ giới và 2,44 đối với nam giới) [120]. Do đó, trong thực hành lâm sàng rất cần thiết quan tâm đến việc ngăn ngừa, xác định và kiểm soát các YTNC này nhằm góp phần làm giảm tỷ lệ mắc cũng như nâng cao hiệu quả điều trị bệnh ĐMV.

Bên cạnh đó, trong nghiên cứu này tỉ lệ BN HCĐMVC chiếm đa số với 88,89%, trong đó NMCT có ST chênh lên chiếm tỉ lệ cao nhất với 50,29% (Bảng 3.2). Kết quả này khá phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Trần Hòa (2020) ở 650 BN được can thiệp ĐMV cho thấy tỉ lệ HCĐMVC cũng chiếm tỉ lệ chủ yếu với 81,7%, tuy nhiên bệnh cảnh lâm sàng chiếm tỉ lệ cao nhất là đau thắt ngực không ổn định với 40,1% [25]. Hay nghiên cứu của Thân Hà Ngọc Thê (2014) cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi với tỉ lệ BN NMCT cấp có ST chênh lên chiếm chủ yếu với 65,3% [121]. Mặt khác, trong nghiên cứu này tỉ lệ HCĐMVM thấp hơn với 11,11% (Bảng 3.2). Điều này phản ánh thực tại khách quan tại thời điểm tiến hành nghiên cứu chủ yếu tiếp nhận thu dung điều trị BN có tính chất bệnh cấp cứu như HCĐMVC. Kết quả này làm cho số lượng chênh lệch giữa HCĐMVC và HCĐMVM nhiều, tuy nhiên khi chúng tôi phân tích thì không có sự khác biệt về các đặc điểm liên

quan đến tuổi, giới, các bệnh đồng mắc như THA, ĐTĐ, RLLPM, thừa cân béo phì (Bảng 3.3).

4.1.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Các dấu ấn sinh học như CK-MB, GOT, mà đặc biệt là hs-Troponin cực kì quan trọng trong xác định chẩn đoán bệnh ĐMV. Trong bệnh cảnh NMCT thì các dấu ấn sinh học này thường tăng cao phản ánh tình trạng hoại tử tế bào cơ tim. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy ở nhóm BN HCĐMVC các dấu ấn này có giá trị trung vị hay giá trị trung bình cao hơn so với nhóm BN HCĐMVM với $p < 0,05$ (Bảng 3.4). Bên cạnh đó, trong quá trình bệnh sinh của HCĐMVC thì số lượng bạch cầu phản ánh quá trình phản ứng viêm cũng thường tăng cao. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy giá trị trung bình của số lượng bạch cầu ($11,19 \pm 4,06$ G/L) ở nhóm BN HCĐMVC cũng cao hơn so với nhóm BN HCĐMVM có với $p < 0,05$ (Bảng 3.4). Các kết quả này phản ánh sự khác nhau cơ bản giữa 2 hội chứng này và hoàn toàn phù hợp với cơ chế bệnh sinh cũng như diễn tiến của bệnh ĐMV.

4.1.3. Đặc điểm tổn thương và can thiệp động mạch vành

4.1.3.1. Đặc điểm về tổn thương động mạch vành

Vị trí và số lượng nhánh ĐMV tổn thương liên quan chặt chẽ đến mức độ nặng của bệnh cũng như tiên lượng bệnh. Đồng thời, vị trí hẹp hoặc tắc ĐMV quyết định đến vùng cơ tim bị tổn thương. Tổn thương thân chung ĐMV trái là dạng tổn thương nặng và là thách thức trong điều trị can thiệp hiện nay, đồng thời tiên lượng cũng rất xấu đặc biệt trong bệnh cảnh HCĐMVC. Động mạch liên thất trước cấp máu cho khoảng 50% cơ thất trái, khi động mạch này bị hẹp hoặc tắc thì khối lượng cơ tim bị tổn thương khá lớn, khả năng suy thất trái và tỉ lệ TV cao. Phạm vi cấp máu của ĐMV phải tuy hẹp hơn ĐM liên thất trước nhưng nó là nhánh ĐM cấp máu chủ yếu cho thất phải, nút xoang và nút nhĩ – thất, vì vậy tổn thương ĐMV phải có thể gây suy tim phải và thường kèm theo các rối loạn dẫn truyền nhĩ – thất, làm tăng tỷ lệ TV của BN [119]. Trong 171

BN nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận BN có tổn thương 1 nhánh ĐMV chiếm tỉ lệ chủ yếu với 46,78%, bên cạnh đó bệnh 3 nhánh ĐMV chiếm 22,22% (Bảng 3.5). Kết quả này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu trên 129 BN được can thiệp ĐMV của tác giả Phạm Vũ Thu Hà (2021) với tổn thương 1 nhánh chiếm tỷ lệ cao nhất là 44,2%, sau đó là đến tổn thương 2 nhánh là 31,8%, 3 nhánh là 17,8% [119]. Hay nghiên cứu của Thân Hà Ngọc Thê (2014), kết quả cũng cho thấy có 55,1% BN tổn thương 1 nhánh, 22,5% tổn thương 2 nhánh và 22,5% tổn thương 3 nhánh ĐMV [121]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của Trần Thị Hải Hà (2017) lại cho thấy 25,2% BN tổn thương 1 nhánh ĐMV, tổn thương 2 và 3 nhánh ĐMV đều là 37,4%. Như vậy tỷ lệ tổn thương từ 2 nhánh ĐMV trở lên chiếm tới 74,8% [115]. Có sự khác biệt này có thể do đối tượng lựa chọn đưa vào nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình thấp hơn so với của tác giả Trần Thị Hải Hà ($71,63 \pm 6,8$), đồng thời nhóm tuổi chủ yếu trong nghiên cứu của tác giả này là nhóm tuổi từ 70-79 (50,5%), trong khi nghiên cứu của chúng tôi nhóm tuổi chủ yếu là 60 đến 69 [115]. Nghiên cứu của Han-Ping Wu cho kết quả khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi với tỉ lệ bệnh 1 nhánh ĐMV là 50,7%, còn bệnh 3 nhánh ĐMV là 20,7% [122].

4.1.3.2. Đặc điểm về can thiệp động mạch vành

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đường tiếp cận chủ yếu là đường động mạch quay với 88,89% (Bảng 3.5). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Trần Hòa (2020) với tỉ lệ can thiệp đường động mạch quay là 92,3% [25]. Việc sử dụng động mạch quay trong can thiệp ĐMV mang lại một số ưu điểm như: giảm tỉ lệ TV và các biến cố tim mạch lớn (MACE), cải thiện an toàn, giảm chảy máu lớn và biến chứng mạch máu trên tất cả các BN bệnh ĐMV. Khi xảy ra những biến chứng liên quan đến mạch máu khi can thiệp bằng đường ĐM đùi đòi hỏi phải ngưng thuốc chống NTTTC và thuốc kháng đông khác, từ đó làm tăng biến cố ĐMV sau can thiệp và làm tăng tỉ lệ TV. Phân tích tổng hợp của Chiarito M. (2021) từ 31 TNLS với 30.096 BN, trong đó can thiệp ĐMV

được thực hiện ở 21.225 BN. Kết quả cho thấy khi so sánh với đường vào động mạch đùi, đường vào động mạch quay có liên quan đến việc giảm đáng kể nguy cơ chảy máu lớn (OR = 0,53, 95%CI: 0,42-0,66, $I^2 = 3,3\%$). Mối liên quan này nhất quán bất kể các đặc điểm lâm sàng hoặc việc chụp ĐMV được thực hiện có hay không có can thiệp ĐMV qua da. Nguy cơ TV và biến chứng mạch máu thấp hơn đáng kể ở đường vào động mạch quay so với động mạch đùi [123].

Toàn bộ BN trong nghiên cứu của chúng tôi được can thiệp với stent phủ thuốc (Bảng 3.5), tương tự với kết quả nghiên cứu của Hasabo A. (2022) [124]. Trong đó, nhánh ĐMV được can thiệp chủ yếu là LAD (51,47%) và RCA (33,34%) (Bảng 3.5). Kết quả này phù hợp với công bố của Hoàng Quỳnh Huê (2023) với ĐMV thủ phạm được can thiệp chủ yếu ở BN HCMVC là LAD và RCA trong đó: ở nhóm NMCT có ĐMV thủ phạm chính là LAD chiếm 59,6%, RCA chiếm 52,5% so với nhóm ĐNKOD lần lượt là 40,4%, 47,5% [112]. Báo cáo kết quả can thiệp trong nghiên cứu của Thân Hà Ngọc Thê (2014) ghi nhận trong số 68 ĐMV được can thiệp (trung bình trên 1 BN là $1,4 \pm 0,6$) thì can thiệp LAD là 48,5%, RCA là 32,4% và 19,1% là LCx [121]. Hay nghiên cứu của Vũ Ngọc Trung (2021) cho thấy vị trí can thiệp nhiều nhất là đặt stent động mạch liên thất trước, sau đó đến vị trí ĐMV phải, và trong nhóm này thì NMCT có ST chênh chiếm tỷ lệ cao nhất [26]. Đặc điểm này cũng tương tự như công bố của Hoàng Quốc Hoà (2016) với tỷ lệ can thiệp động mạch liên thất trước là 49,6% và ĐMV phải là 36,5% [80]. Tương tự nghiên cứu của Hasabo A. (2022) cũng nhận thấy can thiệp đặt stent ở động mạch liên thất trước là chủ yếu với 44,9% và ĐMV phải là 36,4%, [124].

Về đặc điểm stent được can thiệp, chúng tôi ghi nhận số stent được can thiệp là 1 stent (84,22%), trung vị của đường kính stent và chiều dài stent là 3,0 mm và 28 mm (Bảng 3.5). Kết quả này có sự tương đồng với nghiên cứu của Vũ Ngọc Trung (2021) ghi nhận số lượng stent đặt cho các BN là 1 đến 2 stent, trong đó chủ yếu là can thiệp đặt 1 stent, với độ dài stent trung là $69,35 \pm 44,93$

mm [26]. Nghiên cứu của Hà Quang Tạo (2024) cho thấy đặc điểm các stent được can thiệp khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, trong đó ĐMV thủ phạm có tỷ lệ cao nhất là động mạch liên thất trước (46,0%), tỉ lệ tổn thương 1 nhánh là cao nhất (54,0%). BN được can thiệp 1 stent có tỷ lệ cao nhất (62,0%). Độ dài stent trung bình là $43,7 \pm 18,1$ mm, cỡ stent được sử dụng có tỷ lệ cao là 3,5mm (44%) và 3,0mm (32,0%) [125]. Đặc điểm stent được can thiệp là yếu tố ảnh hưởng rất lớn đến độ NTTC, đáp ứng điều trị của thuốc, cũng như là những yếu tố tiên lượng quan trọng các BCTM trong ngắn hạn và dài hạn. Hầu hết các tác giả đều đồng thuận rằng số lượng stent ĐMV được đặt càng nhiều thì tiên lượng sẽ làm gia tăng nguy cơ biến chứng liên quan đến stent ĐMV. Bên cạnh đó, đường kính stent và chiều dài stent là những yếu tố ảnh hưởng đến kết quả lâu dài của stent ĐMV [25]. Kết quả của TNLS SYNTAX trong thời gian theo dõi 10 năm cho thấy tổng chiều dài stent có liên quan đáng kể đến tỷ lệ TV sau 10 năm ($HR = 1,05 [1,01 - 1,09]$ trên mỗi 10 mm tăng thêm). BN được can thiệp với stent đường kính nhỏ có liên quan đến tỷ lệ TV sau 10 năm cao hơn ($HR = 1,66 [1,23 - 2,26]$) và can thiệp được thực hiện với stent đường kính lớn ($HR = 1,74 [1,19 - 2,53]$) [126]. Trong nghiên cứu sổ bộ GRAND-DES (2021), tổng cộng có 8.035 BN được phân loại vào nhóm đặt stent ngắn (≤ 40 mm) và 1.182 vào nhóm đặt stent dài (> 40 mm). Tiêu chí đánh giá chính là thất bại điều trị tổn thương đích (TLF- target lesion failure). Đặt stent dài (> 40 mm) có liên quan đáng kể đến TLF cao hơn (HR hiệu chỉnh là 1,88, 95%CI: 1,67 - 2,13; $p < 0,001$) và huyết khối stent (HR hiệu chỉnh là 2,20, 95%CI: 1,51 - 3,20; $p < 0,001$). Đặc biệt là, tỉ lệ mắc TLF cao hơn đáng kể ở nhóm đặt stent dài trong 30 ngày đầu sau can thiệp ĐMV (log-rank $p = 0,001$) và sau 30 ngày (log-rank $p < 0,001$). Việc đặt stent dài có liên quan đến nguy cơ huyết khối stent sớm cao hơn (log-rank $p = 0,001$), nhưng không liên quan đến nguy cơ huyết khối stent muộn (log-rank $p = 0,887$) [127].

4.1.4. Đặc điểm các thuốc dùng trong điều trị

Ở các BN được can thiệp ĐMV, ngoài thuốc CNTTTC kép thì điều trị với nhóm thuốc statin là vô cùng quan trọng. Trong nghiên cứu này, toàn bộ BN đều được điều trị với statin (Bảng 3.6). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Đào Văn Đôn (2020) trên các đối tượng BN HCDMVC [24]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ BN HCDMVC chiếm tỉ lệ cao do đó các BN này thường được sử dụng liều nạp trước can thiệp ĐMV. Sau can thiệp ĐMV, BN tiếp tục được sử dụng liều duy trì để làm giảm thiểu các BCTM trong trung và dài hạn. Nghiên cứu của Wu H. trên 1.760 BN cho thấy việc sử dụng statin làm giảm đáng kể TV do mọi nguyên nhân và tái can thiệp ĐMV với OR lần lượt là 0,53 và 0,69 [122]. Một số nghiên cứu cho thấy việc sử dụng statin để điều trị tăng cholesterol máu có thể cải thiện tiên lượng của những người mắc bệnh tim mạch. Ở những BN THA có mức cholesterol huyết thanh bình thường, statin cũng có thể làm giảm hiệu quả tỷ lệ mắc các BCTM trong tương lai. Mặt khác, tiên lượng đối với những BN mắc bệnh ĐMV ổn định được điều trị nội khoa chuyên sâu, bao gồm statin, không khác so với những BN được can thiệp ĐMV. Tuy nhiên, đối với kết quả ngắn hạn của HCDMVC, liệu pháp hạ lipid máu bằng statin có thể làm giảm các biến cố thiếu máu cục bộ tái phát trong 16 tuần đầu tiên; đối với những BN mắc HCDMVC được can thiệp đặt stent ĐMV, việc sử dụng liệu pháp statin liều cao trước và sau khi tái tưới máu ĐMV có thể làm giảm tỷ lệ mắc các BCTM bất lợi trong vòng 30 ngày. Một số nghiên cứu đã báo cáo rằng, ở những BN mắc bệnh ĐMV ổn định, so với liệu pháp statin liều thấp hoặc cường độ trung bình, việc sử dụng statin liều cao hoặc cường độ cao có thể cải thiện thêm các BCTM sau này [122].

Các BN trong nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ sử dụng PPI cao với tỉ lệ 85,38% (Bảng 3.6). Ở các BN được can thiệp đặt stent ĐMV, thuốc chống NTTTC kép là bắt buộc, tuy nhiên sử dụng các thuốc này có thể dẫn đến các tác dụng không mong muốn như xuất huyết tiêu hóa, loét đường tiêu hóa. Do đó, thuốc ức chế bơm proton thường được chỉ định điều trị kèm với clopidogrel

nhằm giảm thiểu nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn nêu trên ở BN có nguy cơ cao. Theo khuyến cáo của Bộ Y tế Việt Nam (2019), PPI được khuyến cáo sử dụng ở BN có nguy cơ xuất huyết tiêu hóa sau giai đoạn cấp của NMCT có ST chênh lên. Trong khuyến cáo của Hội Tim mạch học Việt Nam trong quản lý HCDMVC không ST chênh lên, PPI nên dùng cho BN có tiền sử loét dạ dày tá tràng khi sử dụng đồng thời thuốc chống đông, thuốc chống NTTC [24]. Theo khuyến cáo của Hội tim mạch châu Âu (ESC) 2019, ức chế bơm proton nên có thể được chỉ định trên BN aspirin dùng đơn trị hoặc trong liệu pháp chống NTTC kép hoặc trên những BN bệnh ĐMV mạn dùng thuốc chống đông đường uống có nguy cơ chảy máu tiêu hóa cao (khuyến cáo phân nhóm I) [128]. Tuy nhiên, các thuốc ức chế bơm proton ức chế enzym CYP2C19, đặc biệt là omeprazol và esomeprazol làm giảm đáp ứng dược lực học của clopidogrel, vì vậy trong nghiên cứu của chúng tôi đã loại trừ những BN này ra khỏi nghiên cứu. Clopidogrel khi được hấp thu vào cơ thể sẽ được chuyển hóa tại gan thành chất ức chế ADP có hoạt tính, gắn kết đặc hiệu và không hồi phục vào thụ thể P2Y₁₂. Chỉ khoảng 15% clopidogrel được chuyển thành dạng hoạt tính nhờ sự chuyển hóa của enzym CYP2C19. Trong khi đó, thuốc ức chế bơm proton cũng chuyển hóa tại gan bởi hệ enzym cytochrom P450 ở gan thành dạng mất hoạt tính. Hầu hết các PPI chuyển hóa bởi CYP2C19 và ức chế enzym này do vậy việc sử dụng đồng thời các thuốc chuyển hóa qua CYP2P19 như PPI có thể làm giảm hiệu quả chống NTTC của clopidogrel.

Bên cạnh đó, trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận sử dụng thuốc UCMC chiếm 40,94%, thuốc UCTT 43,27%, và thuốc chẹn beta giao cảm chiếm 69,01% (Bảng 3.6). Đây cũng là các nhóm thuốc rất quan trọng trong điều trị sau can thiệp ĐMV. Theo khuyến cáo điều trị HCDMVC (2019) của Bộ Y tế, thuốc UCMC nên được bắt đầu sử dụng và kéo dài vô hạn ở tất cả các BN có phân số tổng máu thất trái dưới 40% và ở những BN có THA, ĐTĐ hoặc bệnh thận mạn ổn định, trừ khi có chống chỉ định. Thuốc UCTT của

Angiotensin II được khuyến cáo sử dụng ở những BN bị suy tim hoặc NMCT với LVEF dưới 40% không dung nạp được thuốc UCMC. Trong khi đó, thuốc chẹn beta giao cảm nên sử dụng đường uống trong vòng 24 giờ nếu không có tình trạng suy tim cấp, tình trạng cung lượng tim thấp; nguy cơ bị sốc tim hoặc các chống chỉ định khác. Các thuốc được khuyến cáo sử dụng là metoprolol, carvedilol hoặc bisoprolol dạng giải phóng chậm và nên duy trì liên tục ở những BN vừa có HCDMVC không ST chênh lên, vừa có suy tim ổn định và giảm chức năng tâm thu thất trái. Nếu trong giai đoạn cấp không sử dụng được thì nên đánh giá lại khi BN ổn định để bắt đầu sử dụng lại sớm [97]. Đối với HCDMVM, thuốc chẹn beta giao cảm là thuốc khởi đầu trong điều trị giảm đau ngực ở hầu hết BN với cơ chế giảm tiêu thụ oxy cơ tim do giảm nhịp tim, giảm co bóp cơ tim và giảm hậu gánh; giảm tái cấu trúc cơ tim do giảm sức căng thành thất trái; kéo dài thời kỳ tâm trương, tăng tưới máu ĐMV, làm tăng cung cấp oxy cơ tim. Lợi ích của việc điều trị chẹn beta giao cảm lâu dài đã được chứng minh trên BN HCDMVM do giảm gánh nặng TMCT, cải thiện sống còn ở BN có giảm chức năng thất trái hoặc tiền sử NMCT. Chẹn beta giao cảm nên được dùng ở tất cả BN có giảm chức năng tâm thu thất trái ($LVEF \leq 40\%$) hoặc tiền sử NMCT, trừ khi có chống chỉ định [4].

4.2. Đặc điểm đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* và kháng clopidogrel

4.2.1. Đặc điểm đa hình gen *CYP2C19*

Cytochrom P450 có vai trò quan trọng chuyển hóa thuốc clopidogrel. Trong đó, *CYP2C19* là enzym tham gia chủ yếu vào quá trình chuyển hóa clopidogrel tại gan. Gen *CYP2C19* có tính đa hình cao với 35 alen đã được phát hiện, trong đó được nghiên cứu nhiều nhất đó là các alen mất chức năng của SNP *G681A* (*rs4244285*) và SNP *G636A* (*rs4986893*). Tần suất alen A của SNP *CYP2C19 G681A* và *G636A* thường gặp ở người bệnh Đông Á với khoảng 29% và 5% [24]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tần số alen G và A của SNP *CYP2C19 G681A* lần lượt là 73,98% và 26,02%. Tần số alen G và A của

SNP *CYP2C19* G636A lần lượt là 92,98% và 7,02% (Bảng 3.7). Tần số các alen này đều tuân theo định luật Hardy-Weinberg. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu Sugimoto K. (2008) trên đối tượng dân số Nhật Bản hay nghiên cứu của Kim (2010) trên dân số Hàn Quốc hoặc nghiên cứu của Đào Văn Đôn (2020) và Vũ Ngọc Trung (2021) trên dân số Việt Nam [13], [24], [26]. Alen A của SNP *CYP2C19* G681A có tỷ lệ lưu hành dao động trong khoảng 4,0 – 59,6%, với tỷ lệ lưu hành trung bình là 23,00%. Tỷ lệ lưu hành của alen này ở Ả Rập Saudi, Qatar và Jordan là dưới 10%, thấp so với các quốc gia khác ở khu vực Đông Á [13]. Trong khi đó, tỷ lệ lưu hành alen A của đa hình gen *CYP2C19* G636A là 0 - 13,03% với tỷ lệ lưu hành trung bình là 4,61%. Người ta nhận thấy rằng alen này thường gặp hơn ở các nước Đông Nam Á và Đông Á. Tuy nhiên, tỷ lệ lưu hành của nó thấp hơn ở Ấn Độ, nằm ở phía nam châu Á, Nga, ở phía bắc và hầu hết các quốc gia ở Tây Á, ngoại trừ Thổ Nhĩ Kỳ [13].

Tỉ lệ alen *CYP2C19* có sự khác biệt giữa các chủng tộc, khu vực địa lý dẫn tới sự khác nhau về phân bố kiểu hình chuyển hóa của gen *CYP2C19*. Một số báo cáo cho thấy BN có kiểu hình chuyển hóa trung bình và kém cũng thường gặp ở khu vực Đông Á với tỉ lệ khoảng 55% [24].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kiểu hình chuyển hóa trung bình chiếm 40,35% và chuyển hóa kém chiếm 12,28% (Bảng 3.8). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trên đối tượng BN Việt Nam của Vũ Thị Thơm (2018), Trần Hòa (2021) và Vũ Ngọc Trung [24], [25] [26]. Nghiên cứu của Hu C. (2024) trên đối tượng BN Trung Quốc cũng cho thấy ở người bệnh có kháng clopidogrel thì kiểu hình chuyển hoá trung bình và kém cũng thường gặp với 49,3% và 14,3% [17]. Kiểu hình chuyển hoá của gen *CYP2C19* ở BN châu Á có đặc điểm khá khác so với quần thể châu Âu, chủ yếu do tần suất cao hơn của các alen mất chức năng như đã trình bày ở trên. Đồng thời, dân số châu Âu còn có 1 đặc điểm khác biệt đó là tỉ lệ mang alen *17 (alen làm tăng chuyển hoá clopidogrel) hơn so với dân số châu Á. Nghiên cứu của Alina M. trên dân số

Romani cho thấy tỉ lệ chuyển hoá bình thường chiếm chủ yếu với 61,1%, còn chuyển hoá trung bình và kém chỉ chiếm 28,9 và 10% [129].

4.2.2. Đặc điểm đa hình gen *P2RY12*

Thụ thể tác động của ADP là P2Y₁₂, đây là thụ thể tác động đích của thuốc clopidogrel, được mã hóa bởi gen *P2RY12*. Dạng thiol hoạt động của clopidogrel có tác dụng ức chế chọn lọc và không thể đảo ngược các thụ thể P2Y₁₂ trên bề mặt tiểu cầu, do đó ức chế hoạt hóa tiểu cầu do ADP gây ra và ngăn ngừa kết tập tiểu cầu [130]. Do đó, các đa hình di truyền của *P2RY12* có thể thay đổi cách protein tương tác với chất chủ vận tự nhiên ADP, có thể thay đổi chuỗi phản ứng hoặc với các chất đối kháng P2Y₁₂ [131]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã bước đầu mô tả được tần suất các biến thể *P2RY12 C34T* và *G52T* trên đối tượng người Việt Nam. Tần số alen C và T của đa hình gen *P2RY12 C34T* là 74,56% và 25,44%. Tần số alen G và T của đa hình gen *P2RY12 G52T* là 88,30% và 11,70% (Bảng 3.9). Tần số các alen này đều tuân theo định luật Hardy – Weinberg. Chúng tôi quan sát thấy tần suất alen T của các biến thể này tương tự như tần suất được báo cáo trong nghiên cứu của Li M. ở các BN mắc HCTMVC: trong số 498 BN, kết quả phân tích kiểu gen cho thấy 324 BN có kiểu gen CC (65,1%), 146 có kiểu gen CT (29,3%) và 28 có kiểu gen TT (5,6%) ở đa hình gen *P2RY12 C34T*. Tần số alen cho các alen C và T lần lượt là 79,7% và 20,3%. Ở đa hình gen *P2RY12 G52T*, 396 BN có kiểu gen GG (79,5%), 88 có kiểu gen GT (17,7%) và 14 có kiểu gen TT (2,8%). Tần số alen cho các alen G và T lần lượt là 88,4% và 11,6%. Cả hai đa hình đều ở trạng thái cân bằng Hardy–Weinberg [18]. Hay nghiên cứu của Hidayat R. trên đối tượng BN Indonesia cho thấy đa hình gen *P2RY12* cho thấy phần lớn là đồng hợp tử, trong đó kiểu gen CC của biến thể *C34T* là 67% và kiểu gen GG của biến thể *G52T* là 66,1% [90]. Ở dân số châu Âu, các nghiên cứu về đa hình gen *P2RY12* liên quan đến đề kháng clopidogrel cho thấy tỉ lệ alen biến thể thấp hơn đáng kể so với quần thể châu Á. Trong nhiều nghiên cứu, tần suất *H2* ở BN

châu Âu chỉ dao động 7 - 15%, so với khoảng 20 - 35% ở một số quần thể Đông Á [73].

4.2.3. Đặc điểm đa hình gen *ITGB3*

Cơ chế bệnh sinh của bệnh ĐMV đó là trên cơ sở các mảng vữa xơ bị nứt vỡ sẽ hình thành huyết khối. Sau khi các mảng vữa xơ nứt ra sẽ làm lộ ra lớp nội mạc mạch máu (giàu các yếu tố mô và các yếu tố tiền đông máu) tiếp xúc với dòng tuần hoàn có tiểu cầu, từ đó kích hoạt các thụ thể GPIIb/IIIa trên bề mặt tiểu cầu và kích hoạt quá trình NTTTC. Vai trò của *ITGB3* liên quan chặt chẽ với đáp ứng NTTTC do khi tiểu cầu được kích hoạt đến kết dính vào vị trí tổn thương của mảng xơ vữa và được kết tập thông qua cầu nối fibrinogen của thụ thể GP IIb/IIIa. Do đó, tính đa hình gen *ITGB3* có ảnh hưởng đến khả năng NTTTC cũng như đáp ứng với thuốc clopidogrel. Đa hình phổ biến của *ITGB3* đó là *T1565C* (*rs5918*) và đã có một số nghiên cứu cho thấy đây là nguy cơ của HCDMVC và có ảnh hưởng lên chức năng của tiểu cầu [76]. Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu đã mô tả tần số các alen T và C của điểm đa hình gen *ITGB3* *T1565C* trên đối tượng BN bệnh ĐMV tại Việt Nam với tần số alen T và C của SNP *ITGB3* *T1565C* là 95,61% và 4,39%. Không ghi nhận trường hợp nào có kiểu gen đồng hợp lặn CC. Tần số các alen này tuân theo định luật Hardy – Weinberg (Bảng 3.10). Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu của Nguyễn Thị Minh Ngọc (2017) trên đối tượng người bệnh Việt Nam và Zhang Y. (2013) trên đối tượng các người bệnh Trung Quốc [82], [132]. Hai nghiên cứu này đều cho thấy kiểu gen chủ yếu là TT và không ghi nhận trường hợp đồng hợp tử CC nào. Tần số alen C thường gặp hơn ở các chủng tộc và vùng địa lý khác như người da trắng (13,7%) hay châu Phi (12,8%) [76]. Nghiên cứu của Islam R. và cộng sự (2021) cũng trên 1.000 đối tượng BN được can thiệp ĐMV qua da cho thấy tỉ lệ kiểu gen dị hợp tử và đồng hợp tử biến thể chiếm tỉ lệ thấp với 15,6% và 0,3% [133]. Hay nghiên cứu của Grinshtein Y. (2017) trên các BN người Nga được phẫu thuật bắc cầu chủ vành cho thấy tần số alen C chiếm 19,2% [23].

4.2.4. Đặc điểm kháng clopidogrel

4.2.4.1. Đặc điểm độ ngưng tập tiểu cầu

NTTC đóng vai trò quan trọng trong điều trị sau can thiệp đặt stent ĐMV do sự liên quan chặt chẽ với các BCTM. Có nhiều phương pháp để xác định độ NTTC, tuy nhiên trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng phương pháp LTA. Đây được coi là “tiêu chuẩn vàng” để đánh giá độ NTTC. Kết quả đo độ NTTC ở các BN được can thiệp ĐMV khi đã sử dụng đủ ít nhất 7 ngày trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Zhang H. (2014) với giá trị trung bình NTTC là $44 \pm 18\%$; tuy nhiên, cao hơn các nghiên cứu của Đào Văn Đôn (2020) và Trần Thị Hải Hà (2017) với kết quả lần lượt là $41,2 \pm 14,6\%$ và $37,64 \pm 16,04\%$ [24], [115]. Có sự khác biệt này đó là do sự khác nhau đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là các BN được can thiệp đặt stent ĐMV. Nghiên cứu của Redfors B. (2019) cho thấy đường kính của stent ĐMV có ảnh hưởng tới đáp ứng NTTC [134]. Kết quả phù hợp với nghiên cứu Trần Thị Hải Hà (2017) cho thấy độ NTTC tăng cao có ý nghĩa thống kê ở các nhóm BN có tổn thương 2 nhánh ĐMV hoặc can thiệp 2 nhánh ĐMV [115]. Điều này cho thấy, đối với các BN đặt stent dài việc duy trì nghiêm ngặt thuốc CNTTTC là rất quan trọng.

4.2.4.2. Đặc điểm tỉ lệ kháng clopidogrel

Kháng clopidogrel là tình trạng không đáp ứng đầy đủ khi sử dụng thuốc này và có liên quan chặt chẽ đến các BCTM như làm gia tăng nguy cơ NMCT tái phát, tỉ lệ TV sau HCĐMVC và huyết khối trong stent. Tỉ lệ kháng clopidogrel tùy thuộc vào từng chủng tộc, vùng địa lý, phương pháp đo cũng như ngưỡng xác định [13]. Tỉ lệ kháng clopidogrel trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao với 43,86% (Biểu đồ 3.2), kết quả này cao hơn nghiên cứu của Đào Văn Đôn là 29,3% [3]. Tuy nhiên, kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Park K. (2011) trên đối tượng BN Hàn Quốc với tỉ lệ kháng clopidogrel là 46%; hay nghiên cứu của Amin A. (2017) ở BN Malaysia thì tỉ lệ này là 38% [13].

Hiện tại không có định nghĩa thống nhất về kháng clopidogrel, nhưng định nghĩa được chấp nhận rộng rãi nhất đó là tình trạng thuốc đã không đạt được mục tiêu chống NTTC trong điều trị. Một số tác giả cho rằng kháng clopidogrel có nghĩa là BN vẫn bị tình trạng huyết khối sau khi điều trị bằng clopidogrel và các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm cho thấy chức năng tiểu cầu không bị ức chế [13]. Một số nhà nghiên cứu gọi đây là tình trạng kháng thuốc lâm sàng ở những BN đã bị huyết khối tắc mạch và các tác dụng phụ khác sau khi điều trị bằng clopidogrel đường uống trong thời gian dài. Theo các báo cáo tài liệu, tỷ lệ mắc kháng clopidogrel ở các nước phương Tây là 5 đến 44%, trong khi ở các quần thể châu Á, tỷ lệ này có thể lên tới 20 đến 65% [13]. Có một số phương pháp thường được sử dụng để đánh giá tình trạng kháng clopidogrel, trong đó phương pháp lâu đời nhất và chính xác hơn là phương pháp đo độ truyền quang. Phương pháp này đánh giá khả năng đáp ứng của tiểu cầu với ADP thông qua chức năng của thụ thể P2Y1 và P2Y12. Hiện nay, xét nghiệm phosphoryl hóa protein phospho kích thích giãn mạch (VASP) (VerifyNow) và theo dõi bên giường bệnh cũng có thể được sử dụng trong lâm sàng do thao tác tương đối dễ dàng, tuy nhiên kết quả không chính xác bằng phương pháp đo độ truyền quang. Cho đến hiện tại, vẫn còn thiếu các phương pháp thử nghiệm tiêu chuẩn để chẩn đoán kháng clopidogrel. Về mặt lâm sàng, chức năng tiểu cầu có thể được xét nghiệm để xác định phản ứng tiểu cầu của BN sau khi uống thuốc để xác định nguy cơ tiềm ẩn của các BCTM hoặc chảy máu tăng lên. Tỷ lệ kháng clopidogrel ở BN cao tuổi có thể cao hơn ở BN trẻ tuổi và nguy cơ chảy máu khi dùng clopidogrel cũng tăng lên. Việc sử dụng các xét nghiệm chức năng tiểu cầu (PFT – Platelet Functional Testing) để phân bổ lựa chọn thuốc chống tiểu cầu tốt hơn cho BN mắc bệnh tim mạch đã được thảo luận trong nhiều năm qua. Hướng dẫn năm 2011 của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ/Hội Tim mạch Hoa Kỳ đã ban hành khuyến nghị mức IIb về việc sử dụng PFT ở những BN dùng thuốc ức chế P2Y12. Trong các trường hợp HCMVC,

hướng dẫn mới nhất của Châu Âu chỉ ra rằng có thể xem xét việc xuống thang, hoặc lên thang phác đồ điều trị thuốc ức chế P2Y₁₂ theo hướng dẫn của xét nghiệm đánh giá chức năng tiểu cầu với mức độ khuyến cáo loại IIb [13].

4.2.4.3. *Mối liên quan giữa các yếu tố ngoài gen với kháng clopidogrel*

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng kháng clopidogrel như đặc điểm lâm sàng, tương tác thuốc, tế bào cũng như di truyền. Nghiên cứu chúng tôi nhận thấy tình trạng thừa cân béo phì ($\text{BMI} \geq 23 \text{ kg/m}^2$) có tương quan thuận với độ NTTC, từ đó dẫn đến hậu quả sẽ làm tăng tình trạng kháng clopidogrel (Biểu đồ 3.1, bảng 3.14). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Dogan A. (2016) cho thấy nồng độ leptin tăng cao ở người béo phì, mà tiểu cầu lại có thụ thể của leptin trên bề mặt. Do đó, tăng leptin trong máu gây tăng NTTC qua chất trung gian ADP, từ đó dẫn tới tình trạng kháng clopidogrel [62]. Do đó, ở các đối tượng BN này nên được đánh giá độ NTTC để từ đó có thể dùng thuốc với phác đồ phù hợp. Đồng thời, một cơ chế khác có thể được giải thích đó là do béo phì làm tăng insulin, tăng leptin là hai yếu tố thúc đẩy quá trình oxy hóa lipid, kích thích các yếu tố gây viêm từ đó tăng hoạt hóa tiểu cầu [24]. Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tình trạng hút thuốc lá là YTNC độc lập với tình trạng kháng clopidogrel (Bảng 3.14, bảng 3.27). Kết quả này tương đồng một số nghiên cứu cho thấy độ NTTC ở nhóm BN có hút thuốc lá cao hơn so với nhóm không hút thuốc. Điều này có thể được giải thích đó là do trong khói thuốc lá có chứa các chất ảnh hưởng đến hoạt động của enzym CYP1A2 tham gia quá trình chuyển hóa clopidogrel thành chất chuyển hóa có hoạt tính. CYP1A2 đóng vai trò 35,8% trong quá trình oxy hóa clopidogrel nên hút thuốc lá có thể làm giảm hoạt động chuyển hóa các chất qua enzym này [13]. Do đó, để tăng hiệu quả điều trị thuốc clopidogrel thì việc tư vấn BN bỏ hút thuốc lá cũng như điều chỉnh cân nặng là rất quan trọng.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy có mối liên quan giữa tăng nồng độ NT-proBNP với tình trạng kháng clopidogrel (Bảng 3.15). NT-proBNP phản ánh

tình trạng tăng áp lực tác động lên thành tim hoặc thành tim bị giãn, mà trong nghiên cứu của chúng tôi đa phần các BN mắc HCDMVC do đó thường gặp tình trạng suy tim sau NMCT nên tình trạng tăng chất chỉ điểm sinh học này cũng rất thường gặp. Trong giai đoạn cấp của bệnh ĐMV thì hiện tượng kết dính và NTTC diễn ra mạnh. Do đó có thể dẫn đến tình trạng kháng clopidogrel cao hơn ở các BN có tăng NT-proBNP. Kết quả này cũng có thể được giải thích dựa trên kết quả có tăng độ NTTC ở những BN này, từ đó làm gia tăng tình trạng kháng thuốc clopidogrel. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chưa nhận thấy sự khác biệt độ NTTC giữa các nhóm BN suy tim phân loại theo phân suất tống máu. Do đó cần có những nghiên cứu sâu hơn để có thể làm rõ cơ chế của hiện tượng này.

Mặt khác, chúng tôi phát hiện ra rằng suy giảm chức năng thận (MLCT < 60 ml/phút) là YTNC độc lập với tình trạng kháng clopidogrel (Bảng 3.15, bảng 3.27). Phát hiện này phù hợp với các nghiên cứu trước đây với nhiều xét nghiệm chức năng tiểu cầu được khảo sát. Ví dụ, khi sử dụng LTA ở BN ĐTD đang điều trị DAPT duy trì trong tối thiểu 30 ngày, Angiolillo D. đã chứng minh mối liên hệ giữa kháng clopidogrel và suy giảm chức năng thận [135]. Tương tự như vậy, nghiên cứu của Zhang Y. xác định giảm MLCT là một YTNC độc lập đối với kháng clopidogrel [136]. Nghiên cứu của Li Q. trên BN HCDMVC được điều trị bằng clopidogrel cho thấy rối loạn chức năng thận có liên quan đến phản ứng tiểu cầu tồn dư và nguy cơ cao gặp các BCTM bất lợi lớn trong vòng một năm theo dõi [137]. Do đó, BN có MLCT thấp nên được theo dõi điều trị kỹ lưỡng và đánh giá định kì để có thể làm giảm tình trạng đề kháng clopidogrel.

Bên cạnh đó, các thuốc dùng kèm trong điều trị cũng có ảnh hưởng lớn đến đáp ứng CNTTTC của thuốc. Clopidogrel được chuyển đổi thành một sản phẩm có hoạt tính thông qua con đường chuyển hóa được trung gian bởi các enzym CYP. Quá trình này liên quan đến nhiều loại isoenzym như CYP2C19,

CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, nhưng những isoenzym quan trọng nhất là CYP3A4 và CYP2C19 góp phần vào quá trình hình thành chất chuyển hóa hoạt động của clopidogrel; do đó, việc sử dụng kết hợp các thuốc mà có tác động chuyển hóa đối với CYP3A4 và CYP2C19 có thể ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa clopidogrel từ đó ảnh hưởng đến tình trạng đề kháng clopidogrel. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy ở nhóm BN có sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI) có tỉ lệ kháng clopidogrel cao hơn so với nhóm còn lại là 3,68 lần với $p < 0,05$ (Bảng 3.17), đồng thời là YTNC độc lập với tình trạng này (Bảng 3.27). Một đánh giá tổng quan hệ thống của Chen J. và cs cho thấy tác dụng chống tiểu cầu của clopidogrel giảm khi sử dụng đồng thời PPI [138]. Dữ liệu gần đây chỉ ra rằng một số PPI có thể ức chế cytochrome P450 2C19, có thể thay đổi dược động học của clopidogrel và làm tăng nguy cơ các BCTM bất lợi. Người ta đã chỉ ra rằng PPI có các mức độ ức chế CYP2C19 khác nhau; ví dụ, omeprazole là chất ức chế mạnh hơn các PPI khác trong nhóm [139]. Do đó, FDA đã đưa omeprazole vào cảnh báo tương tác clopidogrel [13]. COGENT là TNLS ngẫu nhiên có đôi chứng quy mô lớn duy nhất khảo sát những người bệnh được điều trị bằng cả thuốc chống NTTC và PPI. Các TNLS nhỏ hơn, các phân tích tổng hợp khác và các nghiên cứu quan sát cho thấy dữ liệu trái ngược nhau về hiệu quả của PPI [140]. Tuy nhiên, các nghiên cứu được công bố từ năm 2012 đến năm 2016 chỉ ra rằng việc sử dụng phối hợp PPI có liên quan đến việc tăng đáng kể các BCTM bất lợi và NMCT có ST chênh lên sau can thiệp ĐMV [13]. Do đó, việc sử dụng PPI ở những BN đã trải qua can thiệp ĐMV và được điều trị bằng thuốc chống NTTC như clopidogrel vẫn còn gây tranh cãi, đòi hỏi phải đánh giá nguy cơ chảy máu cũng như tuân theo các khuyến nghị hiện hành để cân bằng lợi ích và rủi ro cho BN.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy ở nhóm BN có sử dụng thuốc lợi tiểu kháng aldosteron có tỉ lệ kháng clopidogrel cao hơn so với nhóm còn lại là 2,37 lần với $p < 0,05$ (Bảng 3.17). Đây có thể là một trong những kết quả

mới trong nghiên cứu của chúng tôi. Hiện tại chúng tôi chưa ghi nhận bất cứ tài liệu y văn nào chứng minh mối liên quan giữa thuốc lợi tiểu kháng aldosteron với tình trạng đề kháng clopidogrel. Bên cạnh đó chúng tôi không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm BN sử dụng thuốc UCMC, UCTT, chẹn beta giao cảm, chẹn kênh canxi hoặc lợi tiểu quai. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy các thuốc có thể ảnh hưởng đến tình trạng đề kháng clopidogrel đó là statin và thuốc chẹn kênh canxi. Statin ức chế 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)-reductase, chịu trách nhiệm làm giảm tốc độ hình thành cholesterol. Các statin trải qua quá trình chuyển hóa gan mạnh mẽ thông qua CYP3A4 và CYP2C9. CYP3A4 chủ yếu chuyển hóa atorvastatin, lovastatin và simvastatin, trong khi CYP2C9 chuyển hóa fluvastatin và rosuvastatin. Mức độ hoạt động chuyển hóa của CYP3A4 có liên quan nghịch đảo với tác dụng chống tiểu cầu của clopidogrel. Khi statin và clopidogrel được sử dụng kết hợp, chúng có thể tương tác thông qua con đường chuyển hóa CYP3A4, do cạnh tranh vị trí liên kết. Sự kết hợp này có thể làm giảm hoạt động chống NTTC của clopidogrel, mặc dù các tác dụng vẫn còn gây tranh cãi [13]. Trong khi đó, thuốc chẹn kênh canxi cũng được chuyển hóa bởi CYP3A4 thành các chất chuyển hóa không hoạt động. Điều này có thể ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa clopidogrel thông qua CYP3A4. Lee J. và cs (2020) đã chỉ ra rằng thuốc chẹn kênh canxi được chuyển hóa bởi CYP3A4 có thể làm giảm hiệu quả của clopidogrel, điều này được phản ánh trong sự ức chế tiểu cầu. Bên cạnh đó, P-glycoprotein bị ức chế bởi thuốc chẹn kênh canxi có thể làm tăng nồng độ clopidogrel trong huyết tương và có thể làm giảm tác dụng của tương tác giữa clopidogrel và thuốc chẹn kênh canxi thông qua CYP3A4 [13].

4.3. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* với đề kháng clopidogrel, một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và biến cố tim mạch

4.3.1. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* với kháng

clopidogrel

4.3.1.1. Mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19 với kháng clopidogrel

Ảnh hưởng của đa hình gen *CYP2C19* đến tình trạng đề kháng clopidogrel trong nhiều nghiên cứu đã được chỉ ra. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy BN mang alen A của đa hình gen *CYP2C19 G681A* làm gia tăng độ NTTC (Bảng 3.18) và làm tăng 2,83 lần tỉ lệ kháng clopidogrel với $p < 0,05$ (Bảng 3.19) đồng thời là YTNC độc lập với tình trạng này (Bảng 3.27). Kết quả của chúng tôi tương đồng với một số nghiên cứu trên đối tượng BN Việt Nam. Nghiên cứu của Đỗ Đức Thuần (2020) cho thấy BN mang 1 alen *CYP2C19*2* hoặc *CYP2C19*3* có độ NTTC là $39,29 \pm 17,61\%$, BN mang 2 alen giảm chức năng *CYP2C19*2* và *CYP2C19*3* có độ NTTC là $47,02 \pm 18,40\%$. Các bệnh nhân mang gen *CYP2C19*2/*3* có tỷ lệ kháng clopidogrel là 54,17%. Đồng thời, kiểu gen *CYP2C19*2/*3* là YTNC độc lập làm tăng nguy cơ kháng clopidogrel lên 2,48 lần (OR = 2,48, 95% CI: 1,11 - 5,54) [50]. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Hwang S. trên BN người Hàn Quốc có can thiệp ĐMV qua da; nghiên cứu của Su Q. trên BN HCĐMVC có dùng clopidogrel; nghiên cứu của Antonio T. trên BN có can thiệp ĐMV qua da [24]. Nghiên cứu cộng gộp của Ying S. (2020) tổng hợp 12 nghiên cứu với 3.073 BN cho thấy tính đa hình gen *CYP2C19 G681A* có liên quan chặt chẽ đến tình trạng kháng clopidogrel, trong đó alen A, kiểu gen GA, AA có thể làm tăng tình trạng kháng clopidogrel, đặc biệt ở người châu Á [15].

Đối với SNP *CYP2C19 G636A*, chúng tôi cũng ghi nhận kết quả tương tự với BN mang alen A làm tăng độ NTTC và gia tăng tỉ lệ kháng clopidogrel 17,09 lần với $p < 0,05$ (Bảng 3.18, bảng 3.19), đồng thời là YTNC độc lập với tình trạng này (Bảng 3.27). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Alhazzani A. (2017) cho thấy alen A của SNP *CYP2C19 G636A* làm gia tăng tình trạng đáp ứng kém với clopidogrel với OR = 3,45; 95% CI: 1,57 - 7,70, $p < 0,05$. Đồng thời tác giả cũng chỉ ra rằng các alen biến thể (đồng hợp tử và dị

hợp tử) ảnh hưởng đáng kể đến tác dụng CNTTTC của clopidogrel [89].

Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi còn nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ NTTTC và tỉ lệ kháng clopidogrel giữa các BN phân nhóm theo kiểu hình chuyển hóa NM, IM và PM dựa theo phân loại kiểu gen của *CYP2C19* với $p < 0,05$ (Bảng 3.20, bảng 3.21). Những BN có kiểu hình chuyển hóa trung bình và kém (IM+PM) thì tỉ lệ kháng clopidogrel cao hơn so với nhóm BN có kiểu hình bình thường (NM) (32,75% so với 19,88%) với $OR = 5,37$ và $p < 0,05$ (Bảng 3.21). Trên đối tượng dân số Việt Nam, kết quả này tương đồng với tác giả Đào Văn Đôn (2020) với độ NTTTC của BN có kiểu hình *CYP2C19* chuyển hóa mạnh, trung bình và yếu lần lượt là $35,1 \pm 13,3\%$; $43,4 \pm 14,0\%$ và $51,8 \pm 12,5\%$, có sự khác biệt giữa các nhóm. Tỉ lệ kháng clopidogrel ở BN có kiểu hình *CYP2C19* chuyển hóa mạnh, trung bình và kém lần lượt là 16,0%, 31,9% và 57,9%, có sự khác biệt giữa các nhóm. Nhóm BN có kiểu hình *CYP2C19* chuyển hóa trung bình/kém có độ NTTTC cao hơn và tỉ lệ kháng clopidogrel cũng cao hơn nhóm BN có kiểu hình *CYP2C19* chuyển hóa mạnh [24]. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Hwang J. cho thấy phân bố BN theo kiểu hình NM, IM và PM thì tỉ lệ kháng clopidogrel gia tăng lần lượt là 9%; 22% và 50%, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm này [55]. Nghiên cứu của Hwang trên đối tượng BN có can thiệp ĐMV cho thấy tỉ lệ kháng clopidogrel cũng gia tăng lần lượt là 36%, 55% và 72% khi phân bố theo kiểu hình như trên ($p < 0,05$) [24]. Như vậy, trong nghiên cứu này cho thấy hơn 1/2 dân số nghiên cứu có kiểu hình chuyển hóa trung bình và kém, đồng thời tỉ lệ đề kháng clopidogrel cũng tăng lên đáng kể ở những BN này. Do đó, những kiểu hình này ảnh hưởng rất lớn đến đáp ứng NTTTC của clopidogrel.

Khi phân tích đường cong ROC theo mô hình di truyền trội chúng tôi nhận thấy BN mang alen A của đa hình gen *CYP2C19* G681A và G636A có ý nghĩa dự báo tình trạng đề kháng clopidogrel với diện tích dưới đường cong (UAC) lần lượt là 0,627 và 0,623 với $p < 0,05$ (Bảng 3.26 và biểu đồ 3.3).

Nghiên cứu của Collet J. cũng cho kết quả tương tự khi cho thấy các biến thể mất chức năng *CYP2C19* là một yếu tố quyết định quan trọng đối với tiên lượng của bệnh nhân điều trị bằng clopidogrel sau NMCT cấp bao gồm MACE (HR = 1,55; 95% CI: 1,11 - 2,17) và huyết khối stent (HR = 2.67; 95% CI = 1,69 - 4,22) [59]. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Lee S. trên các đối tượng BN được can thiệp ĐMV qua da với ý nghĩa tiên lượng của đa hình gen *CYP2C19* là có ý nghĩa ở những BN HCĐMVC (HR hiệu chỉnh: 1,88; 95% CI: 1,20 - 2,93; $p < 0,005$) [141]. Hay nghiên cứu của Trần Hoà (2020) cũng trên các đối tượng BN được can thiệp đặt stent ĐMV cho thấy kiểu gen giảm chức năng *CYP2C19* là yếu tố dự đoán độc lập các BCTM như MACE cao hơn 3,4 lần ($p < 0,001$), nguy cơ TV cao hơn 4,3 lần ($p = 0,027$) và nguy cơ huyết khối stent cao hơn 4,9 lần ($p = 0,039$) [25]. Điều này cho thấy việc xét nghiệm đa hình gen *CYP2C19* *G681A* và *G636A* là một công cụ hữu ích để dự báo tình trạng đề kháng clopidogrel cho các bác sĩ lâm sàng. Từ đó có thể điều chỉnh phác đồ thuốc CNTTTC kép ở BN sau can thiệp đặt stent ĐMV để có thể hạn chế các BCTM nặng như huyết khối stent hoặc MACE. Xét nghiệm này có thể mang lại lợi ích to lớn cho cá thể hoá điều trị những BN mà nguy cơ đề kháng clopidogrel cao, giúp chẩn đoán sớm và điều chỉnh phác đồ kịp thời góp phần nâng cao chất lượng điều trị trong ngắn và dài hạn, đồng thời có thể cải thiện tiên lượng cho BN.

4.3.1.2. Mối liên quan giữa đa hình gen *P2RY12* với kháng clopidogrel

Một số nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* và kháng clopidogrel. Điều này là do clopidogrel, hoạt động như một tiền chất trước khi ức chế kết tập tiểu cầu thông qua thụ thể *P2Y12*. Tuy nhiên, đa hình gen *CYP2C19* chỉ giải thích được khoảng 12% các trường hợp có biểu hiện tình trạng đề kháng clopidogrel [18]. Điều này cho thấy ảnh hưởng đến kháng clopidogrel không chỉ có liên quan đến quá trình chuyển hóa thuốc mà còn bị ảnh hưởng đáng kể bởi các biến thể đa hình di truyền liên quan đến hoạt hóa

sinh học của thuốc, chẳng hạn như *P2RY12*. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy alen T của *P2RY12 G52T* tác động đáng kể đến sự NTTC, đặc biệt là kiểu gen *TT* (Bảng 3.22). Đồng thời, nhóm BN có kiểu gen *TT+CT* của *P2RY12 C34T* cũng có độ NTTC lớn hơn những BN có kiểu gen *CC*, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cơ chế có thể giải thích cho kết quả này là các đa hình gen này ảnh hưởng đến sự liên kết của thuốc với thụ thể *P2Y12* và con đường truyền tín hiệu trong tế bào sau khi được clopidogrel kích hoạt. Ngoài ra, một cơ chế tiềm ẩn khác là các đa hình gen có thể dẫn đến biểu hiện biến thể thụ thể, làm thay đổi hiệu quả của thuốc bằng cách ảnh hưởng đến ái lực liên kết thuốc-thụ thể [86]. Một số nghiên cứu bệnh chứng đã chỉ ra rằng alen C của biến thể *T744C* khá phổ biến và có liên quan đến hoạt động của tiểu cầu [142], [143], [144]. Hai phân tích tổng hợp cho thấy mối quan hệ đáng kể giữa alen T của đa hình *C34T* và nguy cơ đáp ứng chống NTTC không đầy đủ với clopidogrel [19], [20]. Tuy nhiên, có rất ít nghiên cứu đánh giá tác động của tình trạng kết tập tiểu cầu do biến thể *P2RY12* gây ra ở quần thể BN châu Âu.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy BN có alen T của *P2RY12 C34T* có nguy cơ mắc kháng clopidogrel cao hơn đáng kể so với BN có kiểu gen *CC* (Bảng 3.23). Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Cui G. và cs (2017), cho thấy sự hiện diện của alen T ở *C34T* làm tăng gấp đôi nguy cơ mắc kháng clopidogrel [19]. Li M. cũng nghiên cứu các đa hình thụ thể *P2Y12* và đáp ứng NTTC với clopidogrel ở 498 BN bị HCTMVC. Kết quả cho thấy các đa hình gen *P2RY12 C34T* và *G52T* có liên quan đáng kể đến nguy cơ kháng clopidogrel và các BCTM nặng cao hơn ở BN HCTMVC sau can thiệp ĐMV [18]. Ở những đối tượng người châu Âu, các báo cáo liên quan đến alen T của SNP *P2RY12 C34T* khá hạn chế. Nghiên cứu của Ulehlova J. cho thấy không có mối liên hệ nào giữa alen T này và tình trạng kháng clopidogrel ở những BN bị NMCT [145]. Tuy nhiên, dữ liệu còn hạn chế và vẫn còn nhiều tranh cãi về tác động của các biến thể *C34T* và *G52T*. Nghiên cứu của Hidayat R. cho thấy

không có mối tương quan đáng kể nào giữa khả năng kháng clopidogrel và các gen *G52T* và *C34T* của *P2RY12* [90]. Trong nghiên cứu của Giantini A., đa hình gen *P2RY12* cho thấy không có liên quan đến tình trạng kháng clopidogrel [40]. Do đó, việc tìm hiểu mối liên quan kết hợp giữa các đa hình gen *P2RY12* và các đa hình gen liên quan đến chuyển hóa như *CYP2C19* là rất quan trọng để hiểu rõ hơn cơ chế kháng clopidogrel.

4.3.1.3. Mối liên quan giữa đa hình gen *ITGB3* với kháng clopidogrel

Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy độ NTTC ở nhóm BN có kiểu gen TC cao hơn so với nhóm BN có kiểu gen TT, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.24). Khi xem xét đến tình trạng kháng clopidogrel, kết quả cũng cho thấy kiểu gen TC cao hơn nhưng chưa có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.25). Kết quả này khá tương đồng với các nghiên cứu của Grinshtein Y, Morawski W. khi không nhận thấy sự khác biệt về NTTC có ý nghĩa thống kê [23]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại cho thấy alen C của đa hình gen *ITGB3 T1565C* có mối liên quan với khả năng phản ứng và kết tập tiểu cầu tăng lên và/hoặc khả năng liên kết fibrinogen như của tác giả Dropinski J. (2007) hay nghiên cứu của Kucharska-Newton A. (2011) cho thấy mối liên quan tới tăng kích hoạt tiểu cầu cũng như làm dày lớp xơ vữa động mạch [23]. Điều này cho thấy mối liên hệ giữa đa hình gen này còn chưa được thống nhất. Cần có những nghiên cứu sâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn để có thể hiểu rõ hơn cơ chế của sự hình thành đề kháng clopidogrel.

4.3.2. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Khi khảo sát mối liên quan giữa đa hình các gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* với các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng chúng tôi nhận thấy alen A của đa hình gen *CYP2C19 G681A* ở nam giới (29,24%) cao hơn so với nữ giới (15,20%) với $p < 0,05$. Đồng thời, alen A của đa hình gen *CYP2C19 G636A* có liên quan đến tình trạng đến hút thuốc lá (Bảng 3.28). Kết quả này cũng góp

phần giải thích thêm về mối liên quan giữa tình trạng đề kháng clopidogrel và hút thuốc lá. Những BN hút thuốc lá kèm theo sự xuất hiện của các alen mất chức năng của đa hình gen *CYP2C19* sẽ góp phần thúc đẩy tình trạng đề kháng clopidogrel. Hiện nay, các tác giả cả trong và ngoài nước chỉ chủ yếu tập trung tìm hiểu mối liên hệ giữa đa hình gen *CYP2C19* với tình trạng đáp ứng NTTC cũng như các BCTM. Do đó dữ liệu về mối liên quan giữa đa hình các gen này đối các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng còn rất ít. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng ghi nhận có mối liên quan giữa kiểu gen *GT+TT* của đa hình gen *P2RY12 G52T* với tình trạng thừa cân béo phì có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 3.30). Tuy nhiên, nghiên cứu của Li M. (2017) cho thấy không có sự khác biệt nào được tìm thấy về độ tuổi, tỷ lệ giới tính, thói quen hút thuốc, kết quả sinh hóa, LVEF, thuốc được dùng kèm trong điều trị hoặc điểm Gensini giữa các nhóm kiểu gen khác nhau của đa hình gen *P2RY12* [18].

Mặt khác, chúng tôi còn nhận thấy alen C của đa hình gen *ITGB3 T1565C* có mối liên quan với gia tăng số nhánh ĐMV tổn thương với $p < 0,05$ (Bảng 3.32). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của Conkbayir C. và cs (2021) cho thấy alen C cao hơn ở nhóm bệnh ĐMV so với nhóm đối chứng với $p = 0,001$ [146]. Cơ chế có thể được giải thích đó là do những người mang alen C ở BN mắc bệnh ĐMV dẫn đến tăng biểu hiện thụ thể fibrinogen trên màng tiểu cầu, từ đó có thể có mức độ kết tập tiểu cầu cao hơn và thúc đẩy quá trình xơ vữa động mạch nhanh hơn và nhiều hơn [23]. Một cơ chế khác đó là sự tăng biểu hiện của P-selecting trên màng tiểu cầu từ đó gia tăng hoạt hóa tiểu cầu thúc đẩy quá trình tổn thương ĐMV đồng thời làm dày thêm tổ chức mảng xơ vữa [147]. Mặt khác sự gia tăng tổn thương ĐMV còn có thể do sự làm tăng gắn fibrinogen thông qua GP IIb/IIIa từ đó thúc đẩy quá trình tổn thương gây hẹp lòng mạch và tạo huyết khối [148]. Nghiên cứu của Hoppmann P. (2014) cho rằng alen này ảnh hưởng tới thụ thể fibrinogen từ đó thúc đẩy quá trình tổn thương thành mạch, tiểu cầu kết dính, bài tiết và tập hợp thúc đẩy tăng sinh tế

bào cơ tron, di cư và hình thành mảng xơ vữa [149]. Để hiểu rõ hơn về mối liên quan này, rất cần thiết tiến hành nghiên cứu sâu hơn nữa trong thời gian tới.

4.3.3. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* và kháng *clopidogrel* với một số biến cố tim mạch

4.3.3.1. Đặc điểm các biến cố tim mạch trong thời gian theo dõi 12 tháng

Trong thời gian theo dõi với trung vị là 6 tháng, thời gian thấp nhất là 0 tháng khi BN xuất hiện BCTM ngay trong thời gian nội viện sau can thiệp đặt stent ĐMV, thời gian dài nhất là 12 tháng. Chúng tôi ghi nhận các BCTM chính (MACE) chiếm 4,09%, trong đó TV do mọi nguyên nhân chiếm 2,34%, NMCT không TV là 0%, tái thông tổn thương ĐMV đích chiếm 0,58% và đột quỵ não chiếm 1,17%. Tỷ lệ tái nhập viện vì đau thắt ngực tái phát là 9,94%. Kết quả này phù hợp với báo cáo của một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ MACE đang có xu hướng giảm do sự phát triển của chuyên ngành can thiệp ĐMV.

Định nghĩa các BCTM chưa có sự thống nhất giữa các nghiên cứu, cũng như các đối tượng đưa vào nghiên cứu cũng không đồng nhất, do đó kết quả này của chúng tôi có sự khác biệt với một số nghiên cứu trong nước trên các đối tượng BN được can thiệp đặt stent ĐMV. Tỷ lệ TV trong nghiên cứu của Vũ Ngọc Trung là khá cao với 4% [26], so với kết quả nghiên cứu của Hoàng Quốc Hoà chỉ ghi nhận là 1,5% [80]. Trong khi đó, tỷ lệ TV do mọi nguyên nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 2,34%. Nghiên cứu của Li M. (2017) cho kết quả khá tương đồng với tỷ lệ TV là 1,8% đồng thời đau thắt ngực tái phát là 10% [18]. Tỷ lệ MACE khi theo dõi trong 12 tháng theo công bố của tác giả Lê Văn Duy và cs (2024) cũng khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi với 3,6%, bên cạnh đó biến cố NMCT và đột quỵ não không TV lần lượt là 0,9% và 0,3% [150]. Kết quả từ nghiên cứu WALTZ All-Comers (2019) trên 201 BN với theo dõi trong bệnh viện (30 ngày, 6 và 12 tháng) sau $376 \pm 18,1$ ngày theo dõi cho thấy các BCTM tích lũy như sau: sau 1 năm, BCTM chính (MACE) được quan sát thấy ở 10,4% (21 trong số 201) BN: TV + NMCT +

Đột quy não là 3% (6 trong số 201 BN) và TV tim mạch + NMCT + Đột quy não là 1,5% (3 trong số 201 BN). Đồng thời, tái thông mạch tổn thương ĐMV đích là 9,4% (19 trong số 201) và không ghi nhận trường hợp có biến cố huyết khối stent [151]. Nghiên cứu sổ bộ REACH (2020) đã cung cấp cái nhìn sâu sắc rất cần thiết về tỷ lệ biến cố lâm sàng của những BN có nguy cơ mắc hoặc đã mắc bệnh xơ vữa động mạch. Kết quả từ các phân tích REACH cho thấy tỉ lệ MACE trong năm đầu tiên là 1,4%, tuy nhiên tăng dần theo năm (đến năm thứ 4 theo dõi thì tỉ lệ mắc MACE vượt quá 14%). Các tác giả cho rằng những tiến bộ trong điều trị và phòng ngừa xơ vữa động mạch và những thay đổi đối với các hướng dẫn dựa trên bằng chứng trong thập kỷ qua đã có tác động tích cực đến nguy cơ MACE [152].

Như vậy, tỉ lệ MACE và tái nhập viện vì đau ngực tái phát khá gần với một số nghiên cứu gần đây. Đây là kết quả của sự tiến bộ trong chuyên ngành tim mạch can thiệp với sự phát triển không ngừng trong cải tiến stent ĐMV. Các thế hệ stent mới tiếp tục được phát triển với kích thước nhỏ gọn, mắt stent mỏng hơn, linh hoạt hơn, phủ thuốc mới (everolimus, zotarolimus). Cho tới hiện nay, stent phủ thuốc thế hệ mới được khuyến cáo sử dụng. Vai trò của stent không phủ thuốc đã hầu như biến mất. Trong nghiên cứu của chúng tôi, toàn bộ BN được can thiệp bằng stent phủ thuốc. Đồng thời, sự phát triển các kỹ thuật can thiệp mới cùng với ứng dụng các công cụ hình ảnh học và đánh giá chức năng ĐMV để tối ưu hóa quá trình can thiệp đặt stent ĐMV đã cải thiện đáng kể tiên lượng lâu dài của người bệnh. Bên cạnh đó là sự phát triển của các thuốc trong điều trị sau can thiệp đặt stent ĐMV. Chính vì sự phát triển này đã làm giảm rõ rệt các BCTM nặng, cải thiện tiên lượng trong ngắn hạn và dài, nâng cao hiệu quả điều trị ở các BN bệnh ĐMV.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giữa 2 nhóm HCĐMVC và HCĐMVM có số lượng chênh lệch nhiều do điều kiện khách quan tại thời điểm nghiên cứu đã được bàn luận trước đó. Tuy vậy, qua phân tích chúng tôi nhận thấy giữa 2

nhóm này không có sự khác biệt về các đặc điểm bệnh lý nền (Bảng 3.3), độ NTTC (Bảng 3.12) hay đề kháng clopidogrel (Bảng 3.14). Bên cạnh đó, chúng tôi cũng chưa ghi nhận sự khác biệt về đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* giữa 2 nhóm HCĐMVC và HCĐMVM (Bảng 3.28, bảng 3.30 và bảng 3.32).

4.3.3.2. *Mối liên quan giữa đề kháng clopidogrel với một số biến cố tim mạch*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy BN có tình trạng kháng clopidogrel có nguy cơ tái nhập viện vì đau thắt ngực cao hơn nhóm không đề kháng clopidogrel gấp 7,11 lần với $p < 0,05$ (Bảng 3.35). Đồng thời, tình trạng kháng clopidogrel làm gia tăng các BCTM chính (MACE) và tái nhập viện vì đau ngực tái phát với p log rank (Mantel-Cox) lần lượt là 0,02 và 0,001 khi phân tích đường cong Kaplan-Meier (Biểu đồ 3.4 và 3.5). Không những thế, kháng clopidogrel còn là YTNC độc lập với tình trạng tái nhập viện vì đau ngực tái phát (Bảng 3.41). Điều này có thể giải thích đó là do kháng clopidogrel dẫn đến giảm ức chế NTTC, do đó BN có tình trạng huyết khối cao, đây là một phần của quá trình sinh bệnh quan trọng của MACE cũng như tái nhập viện vì đau thắt ngực tái phát. Đồng thời, đáp ứng clopidogrel là đa yếu tố và có thể bị ảnh hưởng bởi tương tác thuốc, liều lượng thuốc, tuân thủ clopidogrel và yếu tố di truyền. Aghajani H. và cs (2018) ở Iran đã tìm thấy mối quan hệ tương tự giữa tình trạng kháng clopidogrel và MACE ở những BN bị HCĐMVC sau can thiệp ĐMV nguyên phát được theo dõi trong 1 tháng và 3 năm [153]. Một số nghiên cứu khác cũng đã chỉ ra mối liên kết giữa tình trạng kháng clopidogrel với MACE dựa trên xét nghiệm đánh giá phản ứng của tiểu cầu. Frere C. và cs đã chỉ ra rằng nhóm kháng clopidogrel có nguy cơ gặp phải MACE cao hơn 8,62 lần so với nhóm nhạy cảm với clopidogrel (95% CI; 2,31 - 32,15) [40]. Tình trạng kháng clopidogrel được đánh giá bằng LTA với chất chủ vận ADP 10 μ M. Price M. và cs cũng tìm thấy kết quả tương tự là nhóm kháng clopidogrel có nguy cơ gặp phải MACE cao hơn 7,17 lần (95% CI; 1,46 - 35,17). Tuy nhiên, tình trạng kháng clopidogrel được xác định bằng VerifyNow P2Y12 với

ngưỡng xác định kháng clopidogrel dựa trên đơn vị phản ứng tiểu cầu (PRU - Platelet Reaction Unit) > 235 [40]. Gurbel P. và cs cho thấy mối liên quan giữa phản ứng tiểu cầu và ADP, được đo bằng LTA với các biến cố thiếu máu cục bộ (MACE) trong vòng 2 năm sau can thiệp ĐMV qua da nguyên phát. Nhóm MACE được phát hiện có tỷ lệ giá trị kết tập cao hơn nhóm không có MACE ($46 \pm 14\%$ so với $30 \pm 17\%$; $p < 0,001$ đối với ADP 5 μM và $60 \pm 13\%$ so với $43 \pm 19\%$, $p < 0,001$ đối với ADP 20 μM) [154]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của Giantini A. lại không tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng kháng clopidogrel và MACE [40]. Như vậy, kết quả này của chúng tôi đã góp phần cung cấp thêm các bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa tình trạng kháng clopidogrel với các biến cố bất lợi, đặc biệt ở những BN sau can thiệp đặt stent ĐMV. Điều này đặt ra vấn đề thực tiễn trong thực hành lâm sàng đó là cần xét nghiệm đánh giá tình trạng đáp ứng của thuốc nhằm tránh trường hợp đề kháng clopidogrel mà có thể ảnh hưởng xấu đến kết quả điều trị sau đặt stent ĐMV.

4.3.3.3. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* với các biến cố tim mạch

Sau thời gian theo dõi trong 12 tháng, khi đánh giá mối liên quan giữa các đa hình gen được khảo sát với các BCTM, chúng tôi chưa ghi nhận sự liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* (*G681A* và *G636A*), *P2RY12* (*C34T* và *G52T*), *ITGB3* *T1565C* với BCTM chính (MACE) và biến cố tái nhập viện vì đau ngực tái phát khi phân tích hồi quy logistic đa biến (Bảng 3.39, bảng 3.41). Trong khi đó, tình trạng kháng clopidogrel cùng với giới nam và ĐTĐ là các YTNC độc lập với tính trạng tái nhập viện vì đau thắt ngực tái phát với OR lần lượt là 15,72; 25,26 và 4,84 với $p < 0,05$ (Bảng 3.41).

Khi xét trên khía cạnh mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* với các BCTM, kết quả này của chúng tôi có sự khác biệt so với một số công bố trong và ngoài nước. Nghiên cứu của Trần Hòa (2020) cho thấy BN mang ít nhất một alen giảm chức năng của *CYP2C19* làm tăng nguy cơ MACE so với nhóm BN

chuyển hóa bình thường [25]. Hay nghiên cứu của Collet J. và cs thực hiện nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng kiểu hình của *CYP2C19* trên 259 BN HCĐMVC tuổi dưới 45 tuổi được điều trị bằng clopidogrel trong ít nhất một tháng, các YTNC tương đồng giữa những BN trong những nhóm chuyển hóa khác nhau. Kết quả cho thấy nhóm BN có mang alen giảm chức năng có MACE cao hơn so với những BN không mang alen này ($HR = 3,69$; $p = 0,0005$) và tỉ lệ huyết khối stent cũng cao hơn ở những BN có kiểu hình chuyển hóa trung bình và kém ($HR = 6,02$; $p = 0,0009$). Các tác giả kết luận rằng các biến thể *CYP2C19* là một yếu tố quyết định quan trọng đối với tiên lượng của BN trẻ được điều trị bằng clopidogrel sau NMCT cấp. Nghiên cứu cho thấy có một mối liên quan mạnh giữa các biến thể của *CYP2C19**2 và các biến cố mạch vành tái phát sau NMCT [25]. Tuy nhiên, vẫn còn sự không thống nhất về kết quả này ở các nghiên cứu khác. Bauer T. và cs thực hiện nghiên cứu gộp đánh giá ảnh hưởng của các kiểu gen của *CYP2C19* lên hiệu quả lâm sàng của clopidogrel. Có 15 nghiên cứu thỏa tiêu chí được đưa vào phân tích, trong đó có 3/12 nghiên cứu cho kết quả kiểu gen chứa ít nhất 1 alen đột biến có tỉ lệ MACE cao hơn nhóm không có alen đột biến; 1/12 nghiên cứu cho kết quả ngược lại với tỉ lệ MACE ở nhóm không có alen đột biến lại cao hơn; và 8/12 nghiên cứu còn lại cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Qua đây cho thấy tác động của các biến thể kiểu gen *CYP2C19* lên kết quả lâm sàng ở những BN điều trị với clopidogrel còn chưa nhất quán [25]. Sự khác biệt kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thể được giải thích là do thời gian theo dõi của chúng tôi mới chỉ trong vòng 1 năm nên chưa đánh giá được đầy đủ mối liên quan này bởi vì theo phân tích tổng hợp của Biswas M. và cs, nguy cơ mắc MACE tăng tích lũy trong 12 - 24 tháng trong trường hợp xảy ra đa hình *CYP2C19* ở một alen (*CYP2C19**2 hoặc *CYP2C19**3), và nguy cơ cao hơn trong trường hợp xảy ra ở cả hai alen ($OR = 2,22$, 95%CI: 1,60 - 3,09). Theo phân tích tổng hợp của Xi Z. và cs, một kết quả tương tự đã thu được bao gồm các

quần thể người Trung Quốc, Nhật Bản và Hàn Quốc. Có nguy cơ mắc MACE tăng trong nhóm đa hình *CYP2C19* khi thời gian theo dõi tới 30 tháng. Collet J. và cs phát hiện ra rằng đa hình *CYP2C19**2 có liên quan đến MACE (TV, NMCT và cần tái thông lại tổn thương ĐMV đích) khi theo dõi đến 2 năm [40]. Cũng có thể cỡ mẫu của chúng tôi còn chưa đủ lớn để tìm thấy mối liên quan. Một lý do khác có thể được giải thích đó là “hiện tượng nghịch thường Đông Á”. BN Đông Á có tỉ lệ biến cố thiếu máu cục bộ thấp hơn và gặp nhiều biến cố xuất huyết so với BN da trắng. Cơ chế chính xác của hiện tượng này liên quan đến thuốc chống NTTC vẫn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Sự khác biệt rõ rệt giữa các dân tộc về khả năng sinh huyết khối nội tại, đặc điểm dược động học và dược lực học của thuốc ức chế thụ thể P2Y12, cũng như khuynh hướng biến chứng chảy máu có thể tồn tại giữa BN phương Tây và Đông Á. Các nghiên cứu dược lý lâm sàng bao gồm đối tượng Nhật Bản hoặc Trung Quốc phát hiện ra rằng việc tiếp xúc nhiều hơn với ticagrelor dẫn đến mức độ ức chế NTTC cao hơn khi so sánh với dữ liệu của đối tượng da trắng. Ngoài ra, sự khác biệt về đa hình di truyền (như là đột biến gen yếu tố V Leiden [*G1691A*] và prothrombin [*G20210A*]), các yếu tố cầm máu huyết tương (như là fibrinogen, D-dimer và yếu tố VIII) và các dấu hiệu hoạt hóa nội mô (như là yếu tố von Willebrand, VCAM-1 và E-selectin) có thể ít nhất một phần góp phần vào sự chênh lệch này [10]. Tuy nhiên, khi xét đến biến cố tái nhập viện vì suy tim, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy alen A của đa hình gen *CYP2C19* *G636A* có liên quan đến biến cố tái nhập viện vì suy tim với $p < 0,05$ khi phân tích đơn biến (Bảng 3.37). Điều này có thể giải thích là do đa hình gen *CYP2C19* *G636A* có mối liên quan chặt chẽ đến tình trạng đáp ứng NTTC cũng như tình trạng đề kháng clopidogrel trong điều trị, do đó có thể dẫn tới làm giảm hiệu quả của điều trị tái thông ĐMV từ đó tiếp tục thúc đẩy quá trình thiếu máu cục bộ mà dẫn đến suy tim. Tuy nhiên, kết quả này của chúng tôi trái ngược với kết

quả nghiên cứu của Lee S. (2023) khi không thấy sự khác biệt giữa tình trạng suy tim đánh giá theo kiểu gen của *CYP2C19* (9,3% so với 8,9%) [141].

Đối với đa hình gen *P2RY12*, kết quả của chúng tôi tương đồng với kết quả của Giantini A. (2023) cũng không ghi nhận mối liên quan đến các BCTM chính trong thời gian theo dõi 1 năm [40]. Tuy vậy, đa hình gen *P2RY12* cũng tương tự như đa hình gen của *CYP2C19* đối với MACE, kết quả giữa các nghiên cứu là không nhất quán. Như trong nghiên cứu của Li M., tác giả đưa ra kết luận rằng BN có biến thể T ở *C34T* hoặc *G52T* của *P2RY12* có nguy cơ mắc các BCTM (*C34T*: $p = 0,013$; *G52T*: $p = 0,018$) cao hơn so với những BN có kiểu gen kiểu bình thường. Hơn nữa, hồi quy logistic đa biến cho thấy các biến thể T ở *C34T* (OR = 2,68; 95% CI: 1,07 - 6,73; $p = 0,035$) và *G52T* (OR = 5,64; 95% CI: 1,52 - 20,88; $p = 0,010$) làm tăng đáng kể nguy cơ các BCTM sau can thiệp ĐMV [18]. Nghiên cứu tổng hợp của Zhao K. (2019) nhận thấy trong quần thể người da trắng, đa hình gen *P2RY12* không liên quan đến các biến cố lâm sàng. Tuy nhiên, trong quần thể người Hán Trung Quốc, đa hình *P2RY12* *T744C* và *C34T* có liên quan đáng kể đến các biến cố lâm sàng bất lợi [20]. Điều này cho thấy, ảnh hưởng của biến thể này là không đồng nhất giữa các chủng tộc. Hay nghiên cứu Li Y. (2018) tổng hợp 10 nghiên cứu với 10.810 BN bệnh ĐMV được điều trị bằng clopidogrel. Các đối tượng có các alen biến thể của đa hình *P2RY12* cho thấy nguy cơ cao hơn đối với các biến cố thiếu máu cục bộ hỗn hợp so với những người không mang alen biến thể ($n = 434$ trong số 3.268 [13,3%] so với $n = 646$ trong số 6.133 [10,5%]; RR = 1,39, 95%CI: 1,14 - 1,69; $p = 0,001$). Những người mang alen này cũng cho thấy nguy cơ huyết khối stent tăng (RR = 2,67, 95%CI: 1,03 - 6,91; $p = 0,04$), NMCT (RR = 1,60, 95%CI: 1,06 - 2,42; $p = 0,03$) và đau thắt ngực không ổn định (RR = 1,72, 95%CI: 1,37 - 2,16; $p < 0,00001$) (so với những người không mang alen biến thể). Không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm về nguy cơ TV, tái thông mạch máu đích hoặc chảy máu (lần lượt là $p = 0,29$ và $p = 0,48$) [86].

Đối với đa hình gen *ITGB3*, nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận mối liên quan đến các BCTM. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Sheikhvatan M. (2019) cho rằng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ MACE toàn phần giữa các BN có kiểu gen đa hình *T1565C* khác nhau trong nhóm NMCT (HR = 1,202, 95%CI: 0,648 - 2,230, p = 0,559 đối với kiểu gen đồng hợp tử và HR = 2,061, 95%CI: 0,950 - 4,475, p = 0,067 đối với kiểu gen đột biến), và trong nhóm không NMCT (HR = 0,879, 95%CI: 0,426 - 1,816, p = 0,728 đối với kiểu gen đồng hợp tử và HR = 2,239, 95%CI: 0,791 - 6,339, p = 0,129 đối với kiểu gen đột biến) [155]. Một số nghiên cứu khác lại cho thấy tác dụng hiệp đồng giữa hút thuốc lá và đa hình gen *ITGB3 T1565C* có thể dẫn đến nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao hơn cũng như mối liên hệ giữa tăng lipid huyết tương và tăng nguy cơ mắc bệnh động mạch vành ở những đối tượng có đa hình *T1565C*. Điều thú vị là theo nghiên cứu của Grove E. và cs đã chỉ ra rằng mối quan hệ giữa alen T và NMCT với mức cholesterol tăng [155]. Mặc dù đã có một số nghiên cứu cho thấy mối liên quan đến tình trạng kháng clopidogrel, tuy nhiên hiện nay các dữ liệu về mối liên quan giữa đa hình gen *ITGB3* và các BCTM còn rất hạn chế. Do đó, rất cần có nhiều nghiên cứu theo dõi dài hạn đánh giá ảnh hưởng của đa hình gen này nhằm tìm hiểu rõ hơn cơ chế ảnh hưởng cũng như tiềm năng ứng dụng trong lâm sàng.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Sau khi hoàn thành nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy đề tài có một số điểm hạn chế sau đây:

1. Chưa đánh giá độ NTTC tại các thời điểm theo dõi điều trị, do đó chưa có đánh giá được đầy đủ đáp ứng của thuốc trong quá trình điều trị. Nếu theo dõi độ NTTC với clopidogrel tại nhiều thời điểm theo dõi sẽ cung cấp thêm dữ liệu chính xác hơn về đáp ứng điều trị với thuốc.
2. Số lượng BN trong nhóm HCĐMVC và HCĐMVM chênh lệch lớn. Mặc dù do điều kiện khách quan tại thời điểm nghiên cứu đặc điểm cơ cấu bệnh tật chủ yếu thu dung điều trị là đối tượng BN HCĐMVC, nhưng điều này ảnh hưởng lớn đến đánh giá mối liên quan giữa kháng clopidogrel và đa hình gen đối với các BCTM được khảo sát.
3. Chưa đánh giá khía cạnh mức độ biểu hiện của các gen này. Nếu có thêm những dữ liệu về mức độ biểu hiện gen có thể phân tích cung cấp nhiều cơ sở hơn cho việc đánh giá về mối liên hệ kiểu gen - kiểu hình với tình trạng kháng clopidogrel và đặc điểm bệnh ĐMV.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 171 BN được can thiệp đặt stent động mạch vành có điều trị với clopidogrel và xét nghiệm đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* từ tháng 9/2021 đến tháng 12/2023 tại Bệnh viện Quân Y 103 và Bệnh viện Quân Y 175, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* và đề kháng clopidogrel.

- Tần số alen thiểu số của đa hình đơn nucleotide gen *CYP2C19* *G681A*, *CYP2C19* *G636A*, *P2RY12* *C34T*, *P2RY12* *G52T* và *ITGB3* *T1565C* lần lượt là 26,02%, 7,02%, 25,44%, 11,70%, 4,39%. Tần số các alen đều tuân theo định luật Hardy-Weinberg.
- Kiểu hình chuyển hóa của gen *CYP2C19* trung bình là 40,35% và kém là 12,28%.
- Tỷ lệ kháng clopidogrel là 43,86%.
- Tình trạng BMI ≥ 23 kg/m², nồng độ NT-proBNP ≥ 300 pg/ml, có sử dụng thuốc lợi tiểu kháng aldosteron làm tăng nguy cơ kháng clopidogrel với OR lần lượt là 1,94; 2,45; 2,37 với $p < 0,05$ khi phân tích đơn biến. Tình trạng hút thuốc lá, MLCT < 60 ml/phút, dùng thuốc PPI trong điều trị là những YTNC độc lập với kháng clopidogrel khi phân tích hồi quy đa biến với OR hiệu chỉnh lần lượt là 7,90; 3,78; 4,87 ($p < 0,05$).

2. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* với kháng clopidogrel và một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, biến cố tim mạch theo dõi trong 12 tháng.

* Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* với kháng clopidogrel.

- Alen A của đa hình gen *CYP2C19* *G681A* và *G636A*, alen T của đa hình gen *P2RY12* *C34T* làm gia tăng nguy cơ kháng clopidogrel với OR lần lượt là 2,83;

17,09 và 1,97 với $p < 0,05$ khi phân tích đơn biến.

- Kiểu hình chuyển hoá trung gian và kém của gen *CYP2C19* có tỉ lệ kháng clopidogrel cao gấp 5,37 lần so với nhóm BN với kiểu hình bình thường với $p < 0,05$.
- Alen A của gen *CYP2C19* G681A và G636A là yếu tố nguy cơ độc lập (OR hiệu chỉnh lần lượt là 6,05 và 16,04) và có ý nghĩa trong dự báo sự đề kháng clopidogrel (UAC lần lượt là 0,627 và 0,623) với $p < 0,05$.
- Chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đa hình gen *P2RY12* G52T và *ITGB3* T1565C với kháng clopidogrel.

*** Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.**

- Có mối liên quan giữa kiểu gen GT+TT của đa hình gen *P2RY12* G52T với tình trạng thừa cân béo phì có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Alen C của đa hình gen *ITGB3* T1565C có mối liên quan với gia tăng số nhánh ĐMV tổn thương với $p < 0,05$.

*** Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, kháng clopidogrel với một số biến cố tim mạch.**

- Kháng clopidogrel có nguy cơ tái nhập viện vì đau thắt ngực cao hơn nhóm không đề kháng clopidogrel gấp 7,11 lần với $p < 0,05$. Kháng clopidogrel làm gia tăng các BCTM chính (MACE) và tái nhập viện vì đau ngực tái phát trong thời gian theo dõi 12 tháng với p log rank (Mantel-Cox) lần lượt là 0,02 và 0,001 khi phân tích đường Kaplan-Meier.
- Kháng clopidogrel cùng với giới nam và đái tháo đường là các yếu tố nguy cơ độc lập với tình trạng tái nhập viện vì đau thắt ngực tái phát với OR hiệu chỉnh lần lượt là 15,72; 25,26 và 4,84 với $p < 0,05$ khi phân tích hồi quy logistic đa biến.
- Alen A của đa hình gen *CYP2C19* G636A có liên quan đến biến cố tái nhập viện vì suy tim và đau ngực tái phát với $p < 0,05$ khi phân tích đơn biến.

KIẾN NGHỊ

- Ở những BN có chỉ định điều trị với clopidogrel mà nguy cơ đề kháng cao như BMI ≥ 23 kg/m², hút thuốc lá, MLCT < 60 ml/phút, nồng độ NT-proBNP ≥ 300 pg/ml, có sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI) hoặc thuốc lợi tiểu kháng aldosteron thì trong quá trình điều trị nên xét nghiệm độ NTTC nhằm xác định tình trạng kháng clopidogrel để tối ưu hóa phác đồ điều trị thuốc CNTTC hợp lí.

- Đồng thời, cần xem xét tiến hành đánh giá xét nghiệm đa hình gen *CYP2C19* (*G681A*, *G636A*) và *P2RY12 C34T* để có thêm công cụ dự báo, chẩn đoán tình trạng kháng clopidogrel, từ đó có thể chuyển đổi phác đồ dùng thuốc CNTTC phù hợp nhằm cá thể hoá điều trị.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. Tạ Anh Hoàng, Nguyễn Duy Toàn, Trương Đình Cẩm (2024), “*Khảo sát đặc điểm độ ngưng tập tiểu cầu và đề kháng clopidogrel ở bệnh nhân được can thiệp động mạch vành qua đường ống thông*”, Tạp chí Y dược lâm sàng 108, Tập 19, Số 2/2024, tr. 44-50.
2. Tạ Anh Hoàng, Nguyễn Duy Toàn, Hoàng Văn Tổng, Trương Đình Cẩm (2024), “*Đặc điểm và mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19 với đề kháng clopidogrel ở bệnh nhân đặt stent động mạch vành*”, Tạp chí Y dược học Quân sự, số 8/2024, tr. 113-123.
3. Tạ Anh Hoàng, Nguyễn Duy Toàn, Hoàng Văn Tổng, Trương Đình Cẩm (2024), “*Khảo sát mối liên quan giữa đa hình gen ITGB3 với đáp ứng ngưng tập tiểu cầu của clopidogrel và đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân được can thiệp đặt stent động mạch vành*”, Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 542, số 3, tháng 9, tr. 156-160.
4. Tạ Anh Hoàng, Nguyễn Duy Toàn, Bùi Đức Thanh, Hoàng Văn Tổng, Nguyễn Oanh Oanh, Lương Công Thức, Trương Đình Cẩm, “*Association of P2RY12 Gene Variants and Non-Genetic Factors With Clopidogrel Responsiveness in Vietnamese Patients After Percutaneous Coronary Intervention: A Cross-Sectional Study*”, J Clin Lab Anal. 2025 Feb 10:e70003. doi: 10.1002/jcla.70003. Epub ahead of print. PMID: 39927599.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Roth G. A., Mensah G. A., Johnson C. O., et al. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25): 2982-3021.
2. Perera D., Clayton T., O'Kane P. D., et al. (2022). Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med*, 387(15): 1351-1360.
3. Collison D., Copt S., Mizukami T., et al. (2023). Angina After Percutaneous Coronary Intervention: Patient and Procedural Predictors. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 16(4): e012511.
4. Bộ Y tế Việt Nam (2020). *Thực hành chẩn đoán và điều trị bệnh động mạch vành (Ban hành kèm theo Quyết định số 5332/QĐ-BYT)*, Hà Nội.
5. Luo L., Wang S., Tang K., et al. (2022). Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary drug-eluting stenting: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 101(42): e31158.
6. Wongsalap Y., Kengkla K., Wilairat P., et al. (2023). Efficacy and safety of different dual antiplatelet strategies in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and network meta-analysis. *Chronic Dis Transl Med*, 9(4): 299-308.
7. Capodanno D. and Angiolillo D. J. (2023). Timing, Selection, Modulation, and Duration of P2Y(12) Inhibitors for Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing PCI. *JACC Cardiovasc Interv*, 16(1): 1-18.
8. Wu B., Tobe R. G., Liu Y., et al. (2018). Health Economic Analysis of Antiplatelet Therapy for Acute Coronary Syndromes in the Context of Five Eastern Asian Countries. *Clin Drug Investig*, 38(7): 621-630.

9. Fan Z.-G., Zhang W.-L., Xu B., et al. (2019). Comparisons between ticagrelor and clopidogrel following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a comprehensive meta-analysis. *Drug design, development and therapy*, 13: 719-730.
10. Park D. W., Kwon O., Jang J. S., et al. (2019). Clinically Significant Bleeding With Ticagrelor Versus Clopidogrel in Korean Patients With Acute Coronary Syndromes Intended for Invasive Management: A Randomized Clinical Trial. *Circulation*, 140(23): 1865-1877.
11. Jeong Y.-H., Tantry U. S., Omar M., et al. (2024). “East Asian Paradox” Revisited: Precision Medicine for Antithrombotic Strategies Tailored to Atherothrombotic Cardiovascular Risks. *J Cardiovasc Interv*, 3(3):119-135.
12. Patti G., Micieli G., Cimminiello C., et al. (2020). The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Cardiovascular therapeutics*, 2020: 8703627-8703627.
13. Akkaif M. A., Daud N. A. A., Sha’aban A., et al. (2021). The Role of Genetic Polymorphism and Other Factors on Clopidogrel Resistance (CR) in an Asian Population with Coronary Heart Disease (CHD). *Molecules*, 26(7): 1987.
14. Zhang Y.-J., Li M.-P., Tang J., et al. (2017). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Responses to Clopidogrel: Evidences and Perspectives. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(3): 301.
15. Sun Y., Lu Q., Tao X., et al. (2020). CYP2C19*2 Polymorphism Related to Clopidogrel Resistance in Patients With Coronary Heart Disease, Especially in the Asian Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Genetics*, 11(1676).
16. Lopez J., Mark J., Duarte G. J., et al. (2023). Role of genetic

polymorphisms in clopidogrel response variability: a systematic review. *Open Heart*, 10(2): e002436.

17. Hu C.-Y., Wang Y.-L., Fan Z.-X., et al. (2024). Effect of cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) gene polymorphism and clopidogrel reactivity on long term prognosis of patients with coronary heart disease after PCI. *Journal of Geriatric Cardiology*, 21(1): 90-103.
18. Li M., Wang H., Xuan L., et al. (2017). Associations between P2RY12 gene polymorphisms and risks of clopidogrel resistance and adverse cardiovascular events after PCI in patients with acute coronary syndrome. *Medicine*, 96(14): e6553.
19. Cui G., Zhang S., Zou J., et al. (2017). P2Y12 receptor gene polymorphism and the risk of resistance to clopidogrel: A meta-analysis and review of the literature. *Adv Clin Exp Med*, 26(2): 343-349.
20. Zhao K., Yang M., Lu Y., et al. (2019). P2Y12 Polymorphisms and the Risk of Adverse Clinical Events in Patients Treated with Clopidogrel: A Meta-Analysis. *Drug Res (Stuttg)*, 69(1): 23-31.
21. Cayla G., Hulot J. S., O'Connor S. A., et al. (2011). Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *Jama*, 306(16): 1765-74.
22. Arya V., Mahajan P., Saraf A., et al. (2015). Association of CYP 2C19, CYP 3A5 and GPIIb/IIIa gene polymorphisms with Aspirin and Clopidogrel Resistance in a cohort of Indian patients with Coronary Artery Disease. *International journal of laboratory hematology*, 37(6): 809-818.
23. Grinshtein Y. I., Kosinova A. A., Grinshtein I. Y., et al. (2018). The Prognostic Value of Combinations of Genetic Polymorphisms in the ITGB3, ITGA2, and CYP2C19*2 Genes in Predicting Cardiovascular Outcomes After Coronary Bypass Grafting. *Genet Test Mol Biomarkers*,

22(4): 259-265.

24. Đào Văn Đôn (2020). Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả chống kết tập tiểu cầu của Clopidogrel trong điều trị hội chứng mạch vành cấp. *Luận án Tiến sĩ Y học, Trường đại học Dược Hà Nội*.
25. Trần Hòa (2020). Nghiên cứu mối liên quan giữa kiểu gen giảm chức năng CYP2C19* 2,* 3 và tiên lượng ở bệnh nhân được can thiệp đặt stent động mạch vành có điều trị Clopidogrel. *Luận án tiến sĩ Y học, Trường đại học Y - Dược Thành phố Hồ Chí Minh*.
26. 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*.
27. Bộ Y tế Việt Nam (2023). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Hội chứng mạch vành mạn (Ban hành kèm theo Quyết định số 2248/QĐ-BYT)*, Hà Nội.
28. Byrne R. A., Rossello X., Coughlan J. J., et al. (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 44(38): 3720-3826.
29. Turaman C. (2022). Classification of the risk factors of coronary heart disease and their evolutionary origins. *Health Sciences Review*, 3: 100027.
30. Minelli S., Minelli P. and Montinari M. R. (2020). Reflections on Atherosclerosis: Lesson from the Past and Future Research Directions. *J Multidiscip Healthc*, 13: 621-633.
31. Wallentin L. (2009). P2Y(12) inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J*, 30(16): 1964-77.
32. Gragnano F., Capolongo A., Terracciano F., et al. (2022). Escalation and

De-Escalation of Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI: Available Evidence and Implications for Practice. *J Clin Med*, 11(21): 6246.

33. Majmundar M., Kansara T., Jain A., et al. (2019). Meta-Analysis of the Role of Cangrelor for Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*, 123(7): 1069-1075.
34. Tạ Mạnh Cường, Văn Đức Hạnh (2016). Liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp: kéo dài bao lâu là đủ? *Tạp chí tim mạch học Việt Nam*, 77: 20-26.
35. Udell J. A., Bonaca M. P., Collet J. P., et al. (2016). Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 37(4): 390-9.
36. Scirica B. M., Bonaca M. P., Braunwald E., et al. (2012). Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2°P-TIMI 50 trial. *Lancet*, 380(9850): 1317-24.
37. Abbott J. D. (2015). Measuring the Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 8(8): e003024.
38. Chacko L., P. Howard J., Rajkumar C., et al. (2020). Effects of Percutaneous Coronary Intervention on Death and Myocardial Infarction Stratified by Stable and Unstable Coronary Artery Disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 13(2): e006363.
39. Parikh P. B., Bhatt D. L., Bhasin V., et al. (2021). Impact of Percutaneous Coronary Intervention on Outcomes in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(19): 2432-2447.

40. Giantini A., Timan I. S., Dharma R., et al. (2023). The role of clopidogrel resistance-related genetic and epigenetic factors in major adverse cardiovascular events among patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9:1027892.
41. Garcia-Garcia H. M., McFadden E. P., Farb A., et al. (2018). Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation*, 137(24): 2635-2650.
42. Ullrich H., Münzel T. and Gori T. (2020). Coronary Stent Thrombosis - Predictors and Prevention. *Dtsch Arztebl Int*, 117(18): 320-326.
43. Kafkas N. and Dragasis S. (2018). Current knowledge on very late stent thrombosis. *Continuing Cardiology Education*, 4(1): 40-44.
44. Batchelor R., Dinh D., Brennan A., et al. (2020). Incidence, Predictors and Clinical Outcomes of Stent Thrombosis Following Percutaneous Coronary Intervention in Contemporary Practice. *Heart, Lung and Circulation*, 29(10): 1433-1439.
45. Pradhan A., Bhandari M., Vishwakarma P., et al. (2024). Clopidogrel resistance and its relevance: Current concepts. *J Family Med Prim Care*, 13(6): 2187-2199.
46. Buchanan G. L., Basavarajaiah S. and Chieffo A. (2012). Stent thrombosis: incidence, predictors and new technologies. *Thrombosis*, 2012: 956962-956962.
47. Yildiz M., Oksen D. and Akın I. (2017). "Cardiogenic Shock Due to Coronary Artery Stent Thrombosis", *Interventional Cardiology*, IntechOpen, Chapter 8: 165-178.
48. Collet J.-P., Cuisset T., Rangé G., et al. (2012). Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *New England*

Journal of Medicine, 367(22): 2100-2109.

49. Yang Z., Wang T., Dong Y., et al. (2023). Analysis of Risk Factors for Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Coronary Stent Restenosis after Revascularization. *RCM*, 24(5): 146.
50. Đỗ Đức Thuần (2020). Nghiên cứu ảnh hưởng của Alen CYP2C19*2, CYP2C19*3 và một số yếu tố liên quan tới tính đáp ứng của Clopidogrel ở bệnh nhân nhồi máu não. *Luận án Tiến sĩ Y học, Học Viện Quân Y, Bộ Quốc Phòng*.
51. Lanham K. J., Oestreich J. H., Dunn S. P., et al. (2010). Impact of genetic polymorphisms on clinical response to antithrombotics. *Pharmgenomics Pers Med*, 3: 87-99.
52. Quách Hữu Trung (2014). Nghiên cứu tình trạng kháng Aspirin ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tim mạch cao. *Luận án Tiến sĩ Y học, Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108, Bộ Quốc Phòng*.
53. Santos-Martinez M., Prina-Mello A. and Radomski M. (2011). Analysis of platelet function: Role of microfluidics and nanodevices. *The Analyst*, 136: 5120-6.
54. Bliden K. P., DiChiara J., Tantry U. S., et al. (2007). Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol*, 49(6): 657-66.
55. Hwang S. J., Jeong Y. H., Kim I. S., et al. (2011). The cytochrome 2C19*2 and *3 alleles attenuate response to clopidogrel similarly in East Asian patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*, 127(1): 23-8.
56. Ray S. (2014). Clopidogrel resistance: the way forward. *Indian heart journal*, 66(5): 530-534.
57. Garabedian T. and Alam S. (2013). High residual platelet reactivity on

clopidogrel: its significance and therapeutic challenges overcoming clopidogrel resistance. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 3(1): 23-37.

58. Sibbing D., Aradi D., Alexopoulos D., et al. (2019). Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y₁₂ Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 12(16): 1521-1537.
59. Ali Z. and Elewa H. (2019). The Effect of CYP2C19 and Nongenetic Factors on Clopidogrel Responsiveness in the MENA Region: A Systematic Review. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 25: 1076029619875520-1076029619875520.
60. Ma Q., Chen G. Z., Zhang Y. H., et al. (2019). Clinical outcomes and predictive model of platelet reactivity to clopidogrel after acute ischemic vascular events. *Chin Med J (Engl)*, 132(9): 1053-1062.
61. Nawaz U., Noor M., Khan W. A., et al. (2024). Effect of Smoking on Antiplatelet Action of Clopidogrel in Patients with Ischemic Heart Disease. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, 74(6): 1599-1603.
62. Doğan A., Kahraman S., Usta E., et al. (2016). Effect of obesity and serum leptin level on clopidogrel resistance. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 44(7): 548-553.
63. Akturk I. F., Caglar F. N., Erturk M., et al. (2014). Hypertension as a Risk Factor for Aspirin and Clopidogrel Resistance in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 20(7): 749-754.
64. Sun Y., Venugopal J., Guo C., et al. (2020). Clopidogrel Resistance in a Murine Model of Diet-Induced Obesity Is Mediated by the Interleukin-1 Receptor and Overcome With DT-678. *Arteriosclerosis, Thrombosis,*

and Vascular Biology, 40(6): 1533-1542.

65. Freynhofer M. K., Bruno V., Brozovic I., et al. (2014). Variability of on-treatment platelet reactivity in patients on clopidogrel. *Platelets*, 25(5): 328-36.
66. Đukanović N., Obradović S., Zdravković M., et al. (2021). Lipids and Antiplatelet Therapy: Important Considerations and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*, 22(6): 3180.
67. Jäger B., Piackova E., Haller P. M., et al. (2019). Increased platelet reactivity in dyslipidemic patients with coronary artery disease on dual anti-platelet therapy. *Archives of Medical Science*, 15(1): 65-71.
68. Malek L. A., Kisiel B., Spiewak M., et al. (2008). Coexisting polymorphisms of P2Y12 and CYP2C19 genes as a risk factor for persistent platelet activation with clopidogrel. *Circ J*, 72(7): 1165-9.
69. Sabreen B. and R P. (2016). Pharmacogenetic variations related to clopidogrel resistance and its clinical implications: An issue which remains largely unaddressed. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(5): 194-196.
70. Ford N. F. (2009). Clopidogrel Resistance: Pharmacokinetic or Pharmacogenetic? *The Journal of Clinical Pharmacology*, 49(5): 506-512.
71. Trenk D., Hochholzer W., Fromm M. F., et al. (2008). Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*, 51(20): 1925-34.
72. Bijak M., Szelenberger R., Dziedzic A., et al. (2018). Inhibitory Effect of Flavonolignans on the P2Y12 Pathway in Blood Platelets. *Molecules*, 23(2): 374.

73. Priyadharsini R., Umamaheswaran G., Raja T. A., et al. (2017). Frequency of single nucleotide platelet receptor gene polymorphism (P2Y12-i744T>C) in coronary artery disease patients among Tamilian population. *J Community Genet*, 8(2): 127-132.
74. Sangkuhl K., Shuldiner A. R., Klein T. E., et al. (2011). Platelet aggregation pathway. *Pharmacogenet Genomics*, 21(8): 516-21.
75. Staritz P., Kurz K., Stoll M., et al. (2009). Platelet reactivity and clopidogrel resistance are associated with the H2 haplotype of the P2Y12-ADP receptor gene. *International Journal of Cardiology*, 133(3): 341-345.
76. Xiang Q., Ji S. D., Zhang Z., et al. (2016). Identification of ITGA2B and ITGB3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Their Influences on the Platelet Function. *Biomed Res Int*, 2016: 5675084.
77. Angiolillo D. J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E., et al. (2004). PLA polymorphism and platelet reactivity following clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stent implantation. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 15(1): 89-93.
78. Khatami M., Heidari M. M. and Soheilyfar S. (2016). Common rs5918 (PLA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease. *Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases*, 1(1): e9-e15.
79. Ou W., He Y., Li A., et al. (2016). Genotype Frequencies of CYP2C19, P2Y12 and GPIIIa Polymorphisms in Coronary Heart Disease Patients of Han Ethnicity, and Their Impact on Clopidogrel Responsiveness. *Int Heart J*, 57(5): 586-92.
80. Hoàng Quốc Hòa, Nguyễn Đỗ Anh (2016). Khảo sát vai trò của CYP2C19 trên tổn thương mạch vành đích ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp sau đặt stent có sử dụng Clopidogrel. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ*

Chí Minh, phụ bản tập 2, số 6: 308-316.

81. Nguyễn Thị Thúy Mậu, Vũ Ngọc Trung, Nguyễn Hữu Hiếu, cs. (2017). Bước đầu đánh giá mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19 và độ ngưng tập tiểu cầu trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tại một số bệnh viện ở Hà Nội. *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Y Dược, Tập 33, Số 2*: 68-74.
82. Nguyễn Thị Minh Ngọc, Nguyễn Thị Trang, Lương Thị Lan Anh, cs. (2017). Ứng dụng RT-PCR để xác định nhanh các đa hình gen CYP2C19 và ITGB3 trong chẩn đoán tính kháng thuốc Clopidogrel và Aspirin ở bệnh nhân đặt stent động mạch vành. *Tạp chí Y - Dược học quân sự, Số chuyên đề hình thái học-2017*: 311-316.
83. Vũ Phương Nhung (2020). Nghiên cứu đa hình/đột biến gen CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5 và CYP2D6 Cytochrome P450 ở người kinh Việt Nam. *Luận án Tiến sĩ Sinh học, Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam*.
84. Patel S., Arya V., Saraf A., et al. (2019). Aspirin and clopidogrel resistance in Indian patients with ischemic stroke and its associations with gene polymorphisms: A pilot study. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 22(2): 147.
85. Pandey C. P., Misra A., Negi M. P. S., et al. (2019). Aspirin & clopidogrel non-responsiveness & its association with genetic polymorphisms in patients with myocardial infarction. *Indian J Med Res*, 150(1): 50-61.
86. Li J. L., Fu Y., Qin S. B., et al. (2018). Association between P2RY12 gene polymorphisms and adverse clinical events in coronary artery disease patients treated with clopidogrel: A systematic review and meta-analysis. *Gene*, 657: 69-80.
87. Hoàng Văn Minh, Lưu Ngọc Hoạt (2020). Phương pháp chọn mẫu và

tính toán cỡ mẫu trong nghiên cứu khoa học sức khỏe (Lưu hành nội bộ).
Trường Đại học Y tế công cộng.

88. Guha S., Sardar P., Guha P., et al. (2009). Dual antiplatelet drug resistance in patients with acute coronary syndrome. *Indian Heart J*, 61(1): 68-73.
89. Alhazzani A. A., Munisamy M. and Karunakaran G. (2017). Pharmacogenetics of CYP2C19 genetic polymorphism on clopidogrel response in patients with ischemic stroke from Saudi Arabia. *Neurosciences (Riyadh)*, 22(1): 31-37.
90. Hidayat R., Rasyid A., Harris S., et al. (2023). Correlation P2Y12 Genetic Polymorphism As Risk Factor of Clopidogrel Resistance in Indonesian Stroke Patients. *Vasc Health Risk Manag*, 19: 53-61.
91. Bộ Y tế Việt Nam (2017). *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật nội khoa chuyên ngành tim mạch (Ban hành kèm theo Quyết định số 3983/QĐ-BYT)*, Nhà xuất bản Y học: 111-116.
92. Lawton J. S., Tamis-Holland J. E., Bangalore S., et al. (2022). 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 145(3): e18-e114.
93. Hội tim mạch học quốc gia Việt Nam (2018). *Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
94. Consultation W. E. (2004). Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet (London, England)*, 363(9403): 157-163.
95. Association A. D. (2020). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes care*, 43(Supplement 1): S14-S31.

96. Mohammadi S. S., Zibaeenezhad M. J., Sayadi M., et al. (2021). The Impact of Smoking on Clinical Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention in Women Compared to Men. *J Interv Cardiol*, 2021: 6619503.
97. Bộ Y tế Việt Nam (2019). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hội chứng động mạch vành cấp (Ban hành kèm theo Quyết định số 2187/QĐ-BYT)*, Hà Nội.
98. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., et al. (2018). Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*, 40(3): 237-269.
99. Mello B. H., Oliveira G. B., Ramos R. F., et al. (2014). Validation of the Killip-Kimball classification and late mortality after acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*, 103(2): 107-17.
100. Bộ Y tế Việt Nam (2020). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim mạn tính (Ban hành kèm theo Quyết định số 1762/QĐ-BYT)*, Hà Nội.
101. Leé S., Vargová K., Hizoh I., et al. (2014). High on clopidogrel treatment platelet reactivity is frequent in acute and rare in elective stenting and can be functionally overcome by switch of therapy. *Thromb Res*, 133(2): 257-64.
102. Glazier J. J., Ramos-Parra B. and Kaki A. (2021). Therapeutic Options for Left Main, Left Main Equivalent, and Three-Vessel Disease. *Int J Angiol*, 30(1): 76-82.
103. Khan S. U., Rahman H., Arshad A., et al. (2018). Percutaneous Coronary Intervention Versus Surgery in Left Main Stenosis: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Heart, Lung and Circulation*, 27(2): 138-146.
104. Cutlip D. E., Windecker S., Mehran R., et al. (2007). Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*,

115(17): 2344-51.

105. Bajeu I.-T., Niculescu A.-G., Scafa-Udriște A., et al. (2024). Intrastent Restenosis: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3): 1715.
106. Le Blanc J., Mullier F., Vayne C., et al. (2020). Advances in Platelet Function Testing-Light Transmission Aggregometry and Beyond. *J Clin Med*, 9(8): 2636.
107. Sarkar M. and Hinz C. (2023). Assessment of Platelet Function by Automated Light Transmission Aggregometry. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 2663: 611-625.
108. Desjardins P. and Conklin D. (2010). NanoDrop microvolume quantitation of nucleic acids. *Journal of visualized experiments: JoVE*(45): 2565.
109. Mayo O. (2008). A century of Hardy-Weinberg equilibrium. *Twin Res Hum Genet*, 11(3): 249-56.
110. de Jong L. M., Boussallami S., Sánchez-López E., et al. (2023). The impact of CYP2C19 genotype on phenoconversion by concomitant medication. *Front Pharmacol*, 14: 1201906.
111. Fadah K., Hechanova A. and Mukherjee D. (2022). Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Coronary Artery Disease in the Elderly. *Int J Angiol*, 31(4): 244-250.
112. Hoàng Quỳnh Huê, Trần Lan Anh (2023). Đánh giá kết quả can thiệp động mạch vành qua da ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp tại bệnh viện đa khoa tỉnh Yên Bái năm 2021-2022. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 529(1B): 22-26.
113. Nguyễn Hoàng Minh Phương, Phạm Thái Giang, Phạm Mạnh Hùng (2021). Đánh giá kết quả can thiệp thân chung động mạch vành trái dưới hướng dẫn của siêu âm nội mạch ở bệnh nhân bệnh động mạch vành mạn

tính. *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108, Tập 16 - Số 8/2021: 87-93.

114. Hosseini K., Mortazavi S. H., Sadeghian S., et al. (2021). Prevalence and trends of coronary artery disease risk factors and their effect on age of diagnosis in patients with established coronary artery disease: Tehran Heart Center (2005–2015). *BMC Cardiovascular Disorders*, 21(1): 477.
115. Trần Thị Hải Hà (2017). *Nghiên cứu biến đổi độ ngưng tập tiểu cầu, số lượng tiểu cầu, nồng độ Fibrinogen ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định được can thiệp động mạch vành qua da có sử dụng Clopidogrel*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học Viện Quân Y, Bộ Quốc Phòng.
116. Sayed A. I. (2022). Gender Differences in Coronary Artery Disease, Clinical Characteristics, and Angiographic Features in the Jazan Region, Saudi Arabia. *Cureus*, 14(10): e30239.
117. Yui H., Ebisawa S., Miura T., et al. (2020). Impact of changes in body mass index after percutaneous coronary intervention on long-term outcomes in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels*, 35(12): 1657-1663.
118. Shahim B., Redfors B., Chen S., et al. (2020). BMI, Infarct Size, and Clinical Outcomes Following Primary PCI. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 13(8): 965-972.
119. Phạm Vũ Thu Hà (2021). *Nghiên cứu sự biến đổi chỉ số tương hợp thất trái–động mạch ở người mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính trước và sau can thiệp động mạch vành qua da*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học Viện Quân Y, Bộ Quốc Phòng.
120. Gurm Z., Seth M., Daher E., et al. (2021). Prevalence of coronary risk factors in contemporary practice among patients undergoing their first percutaneous coronary intervention: Implications for primary prevention. *PLoS One*, 16(6): e0250801.
121. Thân Hà Ngọc Thê (2014). *Đánh giá hiệu quả của can thiệp động mạch*

vành qua da bằng cộng hưởng từ tim trên bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp, Luận án tiến sĩ Y học, Trường đại học Y - Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

122. Wu H.-P., Yang F.-C., Lin H.-D., et al. (2024). Association between statin therapy and long-term clinical outcomes in patients with stable coronary disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Scientific Reports*, 14(1): 12674.
123. Chiarito M., Cao D., Nicolas J., et al. (2021). Radial versus femoral access for coronary interventions: An updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv*, 97(7): 1387-1396.
124. Hasabo E. A., Mustafa G. E., Jabir A. M., et al. (2022). Clinical Characteristics and Treatment of Patients with Ischemic Heart Disease Underwent Percutaneous Coronary Intervention (PCI): An African Experience from a Tertiary Hospital. *American Heart Journal*, 254: 255-256.
125. Hà Quang Tạo, Nguyễn Vũ Thắng (2024). Đánh giá kết quả can thiệp động mạch vành qua da điều trị bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp tại bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*, 49(6): 133-142.
126. Hara H., Ono M., Kawashima H., et al. (2021). Impact of stent length and diameter on 10-year mortality in the SYNTAXES trial. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 98(3): E379-E387.
127. Kong M. G., Han J.-K., Kang J., et al. (2021). Clinical outcomes of long stenting in the drug-eluting stent era: patient-level pooled analysis from the GRAND-DES registry. *EuroIntervention*, 16(16): 1318-1325.
128. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur*

Heart J, 41(3): 407-477.

129. Mărginean A., Bănescu C., Moldovan V., et al. (2017). The Impact of CYP2C19 Loss-of-Function Polymorphisms, Clinical, and Demographic Variables on Platelet Response to Clopidogrel Evaluated Using Impedance Aggregometry. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 23(3): 255-265.
130. Zhang Y. J., Li D. J., Li Z. Y., et al. (2022). Influence of genetic polymorphisms in P2Y₁₂ receptor signaling pathway on antiplatelet response to clopidogrel in coronary heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*, 22(1): 575.
131. Danielak D., Pawlak K., Głowska F., et al. (2022). Influence of Genetic and Epigenetic Factors of P2Y₁₂ Receptor on the Safety and Efficacy of Antiplatelet Drugs. *Cardiovasc Drugs Ther*, 38(3):621-636.
132. Zhang Y., Han Y., Dong L., et al. (2013). Genetic Variation of ITGB3 Is Associated with Asthma in Chinese Han Children. *PLOS ONE*, 8(2): e56914.
133. Islam R., Nova T. T., Momenuzzaman N., et al. (2021). Prevalence of CYP2C19 and ITGB3 polymorphisms among Bangladeshi patients who underwent percutaneous coronary intervention. *SAGE Open Medicine*, 9: 20503121211042209.
134. Redfors B., Chen S., G  n  reux P., et al. (2019). Relationship Between Stent Diameter, Platelet Reactivity, and Thrombotic Events After Percutaneous Coronary Artery Revascularization. *Am J Cardiol*, 124(9): 1363-1371.
135. Angiolillo D. J., Bernardo E., Capodanno D., et al. (2010). Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*, 55(11): 1139-46.

136. Zhang Y., Zong Y., Liu J., et al. (2023). Clopidogrel-Related High Residual Platelet Reactivity Associated with Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis Extra*, 13(1): 83-89.
137. Li Q., Chen Y., Liu Y., et al. (2021). Impact of renal function on residual platelet reactivity and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome treated with clopidogrel. *Clin Cardiol*, 44(6): 789-796.
138. Chen J., Chen S. Y., Lian J. J., et al. (2013). Pharmacodynamic impacts of proton pump inhibitors on the efficacy of clopidogrel in vivo--a systematic review. *Clin Cardiol*, 36(4): 184-9.
139. Chang C.-C., Chou Y.-C., Chang J.-Y., et al. (2024). Effects of treatment with clopidogrel with or without proton pump inhibitor omeprazole on the risk of ischemic stroke: a nationwide cohort study. *Scientific Reports*, 14(1): 1686.
140. Saven H., Zhong L. and McFarlane I. M. (2022). Co-prescription of Dual-Antiplatelet Therapy and Proton Pump Inhibitors: Current Guidelines. *Cureus*, 14(2): e21885.
141. Lee S. H., Jeong Y.-H., Hong D., et al. (2023). Clinical Impact of *CYP2C19* Genotype on Clopidogrel-Based Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 16(7): 829-843.
142. Yang H. H., Chen Y. and Gao C. Y. (2016). Associations of P2Y12R gene polymorphisms with susceptibility to coronary heart disease and clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel. *Cardiovasc Ther*, 34(6): 460-467.
143. Hassani Idrissi H., Hmimech W., El Khorb N., et al. (2017). Does i-T744C P2Y12 Polymorphism Modulate Clopidogrel Response among Moroccan Acute Coronary Syndromes Patients? *Genet Res Int*, 2017:

9532471.

144. Zoheir N., Abd Elhamid S., Abulata N., et al. (2013). P2Y12 receptor gene polymorphism and antiplatelet effect of clopidogrel in patients with coronary artery disease after coronary stenting. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 24(5): 525-31.
145. Ulehlova J., Slavik L., Kucerovala J., et al. (2014). Genetic polymorphisms of platelet receptors in patients with acute myocardial infarction and resistance to antiplatelet therapy. *Genet Test Mol Biomarkers*, 18(9): 599-604.
146. Conkbayir C., Ergoren M., Cobanogullari H., et al. (2021). Associations of the ITGB3 gene rs5918T>C and the APOA1 gene rs1799837C>T markers with serum lipid metabolism in coronary artery disease patients. *European Heart Journal*, 42(Supplement_1).
147. Kucharska-Newton A. M., Monda K. L., Campbell S., et al. (2011). Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*, 216(1): 151-6.
148. Dropinski J., Musial J., Sanak M., et al. (2007). Antithrombotic effects of aspirin based on PLA1/A2 glycoprotein IIIa polymorphism in patients with coronary artery disease. *Thrombosis Research*, 119(3): 301-303.
149. Hoppmann P., Koch W., Laugwitz K. L., et al. (2014). Genetic risk of restenosis after percutaneous coronary interventions in the era of drug-eluting stents. *Coron Artery Dis*, 25(8): 658-64.
150. Le Van Duy, Ho Anh Binh, Tran Quoc Bao (2024). The rate of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Journal of Clinical Medicine - Hue Central Hospital*, 95/2024: 84-91.
151. Rodriguez A. E., Larribau M., Fernandez-Pereira C., et al. (2019). One-

Year Follow-Up Results From the Observational, Multicenter, Prospective, and Controlled Registry: The WALTZ All-Comers Study. *Clin Med Insights Cardiol*, 13: 1179546819854059.

152. Miao B., Hernandez A. V., Alberts M. J., et al. (2020). Incidence and Predictors of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Established Atherosclerotic Disease or Multiple Risk Factors. *Journal of the American Heart Association*, 9(2): e014402.
153. Haji Aghajani M., Kobarfard F., Shojaei S. P., et al. (2018). The Impact of Clopidogrel Resistance on Clinical Outcome of Iranian Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Iran J Pharm Res*, 17(3): 1099-1104.
154. Gurbel P. A., Antonino M. J., Bliden K. P., et al. (2008). Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target. *Platelets*, 19(8): 595-604.
155. Sheikhvatan M., Boroumand M. A., Behmanesh M., et al. (2019). Integrin Beta-3 Gene Polymorphism and Risk for Myocardial Infarction in Premature Coronary Disease. *Iran J Biotechnol*, 17(2): e1921.

PHỤ LỤC 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

“Nghiên cứu đặc điểm đa hình gen CYP2C19, P2RY12, ITGB3 và đề kháng clopidogrel ở bệnh nhân được can thiệp động mạch vành qua da”

Mã hồ sơ:

THÔNG TIN CƠ BẢN

Họ và tên:.....

Năm sinh:.....

Giới: Nữ 0 ☐ Nam 1 ☐

Địa chỉ: (ghi xã/huyện/tỉnh).....

Số điện thoại và tên người có thể liên lạc:.....

Số nhập viện:.....

Ngày nhập viện (ngày/tháng/năm):----/----/----

Ngày làm thủ thuật (ngày/tháng/năm):----/----/----

Ngày ra viện (ngày/tháng/năm):----/----/----

THÔNG TIN LÂM SÀNG

Lý do nhập viện:.....

Bệnh sử:

- Triệu chứng khởi phát:.....

- Thời gian bệnh:.....

- Điều trị trước đó:.....

Tiền sử:

Gia đình mắc bệnh động mạch vành sớm 0 ☐, 1 ☐

THA 0 ☐, 1 ☐ Thời điểm chẩn đoán Điều trị:

Hút thuốc lá: 0 ☐, 1 ☐,gói/ năm

Thừa cân, béo phì 0 ☐, 1 ☐

Đột quỵ não 0 ☐, 1 ☐

NMCT 0 ☐, 1 ☐ Thời điểm NMCT: Điều trị:

PT tim mạch 0 ☐, 1 ☐

Suy thận mạn 0 ☐, 1 ☐

Ngất 0 ☐, 1 ☐

Bệnh mạch máu ngoại biên 0 ☐, 1 ☐

Đái tháo đường 0 ☐, 1 ☐

Triệu chứng lâm sàng

Sinh hiệu:

Mạch: lần/phút Huyết áp: mmHg T°C:

Hội chứng động mạch vành cấp ☐ Hội chứng động mạch vành mạn ☐

Không triệu chứng ☐

Đau ngực 0 ☐, 1 ☐ CCS.....

Khó thở 0 ☐, 1 ☐

Ngất 0 ☐, 1 ☐

BMI (CN/CC²):

Phân loại HCĐMVC:

NMCT cấp ST chênh lên ☐

NMCT cấp ST không chênh ☐

Đau thắt ngực không ổn định ☐

Phân độ Killip: I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐

Phân loại HCĐMVM: 0 ☐, 1 ☐

Phân độ NYHA: I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐

Triệu chứng cận lâm sàng

ECG: Nhịp: xoang 0 ☐, khác 1 ☐

RL nhịp: Rung nhĩ 0 ☐, 1 ☐ NTT nhĩ 0 ☐, 1 ☐

NTT thất 0 ☐, 1 ☐

SA tim: Dd.....mm; Ds.....mm; EF:%

XN sinh hóa máu:

Chỉ số	Giá trị	Đơn vị
Glucose		mmo/l
Creatinin		μmol/l
EGFR		ml/phút
GOT		U/L
GPT		U/L
Cholesterol		mmo/l
Triglycerid		mmo/l
LDL-C		mmo/l
HDL-C		mmo/l
CK-MB		U/L
Troponin		ng/ml
NT-ProBNP		pg/ml

XN Công thức máu ngoại vi:

Chỉ số	Giá trị	Đơn vị
BC		G/L
Neutrophil		%
Lymphocyte		%
HC		T/L
HST		g/dL
TC		G/L

XN đông máu cơ bản:

Chỉ số	Giá trị	Đơn vị
PT		%
APTT		S

Kết quả đo độ NTTC: MPA%

Kháng clopidogrel: 0 (Không) ☐, 1 (Có) ☐

Đặc điểm giải trình tự gene

Gen	Kết quả giải trình tự kiểu gen
<i>CYP2C19 G681A</i>	
<i>CYP2C19 G636A</i>	
<i>P2RY12 C34T</i>	
<i>P2RY12 G52T</i>	
<i>ITGB3 T1565C</i>	

Đặc điểm can thiệp động mạch vành qua da

Đường tiếp cận: ĐM quay ☐ ĐM đùi ☐

Nhánh ĐM vành tổn thương:.....

PCI nhánh LM ☐ PCI nhánh LAD ☐

PCI nhánh LCx ☐ PCI nhánh RCA ☐

Số lượng stent đặt:

Chiều dài stent:..... mm

Đường kính stent: mm

Loại stent: BMS ☐ DES ☐

Biến chứng: 0 (Không) ☐, 1 (Có) ☐

Thuốc sử dụng sau đặt stent:

Statin ☐: (mg)

UCMC/UCTT ☐: (mg)

Chẹn Beta ☐: (mg)

PPI ☐: (mg)

Lợi tiểu kháng Aldosterol ☐: (mg)

Lợi tiểu quai ☐: (mg)

Chẹn kênh canxi ☐: (mg)

Theo dõi kết quả điều trị:

BCTM	T1	T3	T6	T9	T12
Tử vong (Nguyên nhân:.....)					
Huyết khối stent					
Tái hẹp trong stent					
Đột quỵ não					
Tái thông tổn thương mạch vành đích					
NMCT không TV					
Tái nhập viện vì đau ngực tái phát					
Tái nhập viện vì suy tim					

Ngày..... tháng.... năm 20....

Nghiên cứu viên

Tạ Anh Hoàng

PHỤ LỤC 2

PHIẾU THEO DÕI BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

“Nghiên cứu đặc điểm đa hình gen CYP2C19, P2RY12, ITGB3 và đề kháng clopidogrel ở bệnh nhân được can thiệp động mạch vành qua da”

Mã hồ sơ:

THÔNG TIN CƠ BẢN

Họ và tên:

Năm sinh:

Giới: Nữ ☐ Nam ☐

Địa chỉ: (ghi xã/huyện/tỉnh)

Ngày tái khám (ngày/tháng/năm): ----/----/----

Lần tái khám thứ:

THÔNG TIN LÂM SÀNG

Triệu chứng lâm sàng

Sinh hiệu:

Mạch: lần/phút Huyết áp: mmHg T°C:

Không triệu chứng ☐

Đau ngực tái phát 0 ☐, 1 ☐ CCS

Khó thở 0 ☐, 1 ☐

Duy trì đúng liều clopidogrel 0 ☐, 1 ☐

Theo dõi kết quả điều trị tháng thứ

BCTM	Có	Không
Tử vong (Nguyên nhân:.....)		
Huyết khối stent		
Tái hẹp trong stent		
Đột quỵ não		
Tái thông tổn thương đích		
NMCT không tử vong		
Tái nhập viện vì đau ngực tái phát		
Tái nhập viện vì suy tim		

Ngày..... tháng.... năm 20....

Bác sĩ điều trị

Nghiên cứu viên

Tạ Anh Hoàng

*** Tài liệu kèm theo:**

.....

PHỤ LỤC 3

PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên nghiên cứu: Nghiên cứu đặc điểm đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* và đề kháng clopidogrel ở bệnh nhân được can thiệp động mạch vành qua da.

Nghiên cứu viên chính: Ths. BSCKI. TẠ ANH HOÀNG

Đơn vị: Khoa Can thiệp tim mạch, Bệnh viện Quân Y 175.

Địa chỉ: 786 Nguyễn Kiệm, phường 3, Quận Gò Vấp, TP Hồ Chí Minh.

Điện thoại: 0969.474.976

I. THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU

Mục đích và tiến hành nghiên cứu

- Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để xác định đặc điểm đa hình các gen *CYP2C19*, *P2RY12* và *ITGB3* và mối liên quan đến tính kháng thuốc clopidogrel cũng như với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị sau theo dõi dọc 12 tháng ở những bệnh nhân được can thiệp đặt stent động mạch vành.
- Hai mẫu máu tĩnh mạch được lấy để xét nghiệm đo độ ngưng tập tiểu cầu cũng như giải trình tự gen *CYP2C19*, *P2RY12* và *ITGB3*.

Các nguy cơ và bất lợi: Không

- Ông/Bà tham gia nghiên cứu sẽ mất khoảng 20 phút để phỏng vấn về bệnh sử và tiền sử bệnh.
- Nghiên cứu này là nghiên cứu quan sát, cung cấp thêm thông tin về đáp ứng ngưng tập tiểu cầu với clopidogrel cũng như đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* góp phần giúp cho bác sĩ điều trị tối ưu hóa và cá thể hóa quá trình chẩn đoán, điều trị cũng như theo dõi cho bệnh nhân của bác sĩ điều trị.
- Chi phí xét nghiệm đo độ ngưng tập tiểu cầu và xét nghiệm gen *CYP2C19*, *P2RY12* và *ITGB3* do nhóm nghiên cứu chi trả.
- Chi phí/chi trả cho đối tượng nghiên cứu: Không.

Người liên hệ

- Họ tên: Ths. BSCKI. Tạ Anh Hoàng.
- Liên hệ trực tiếp qua số điện thoại: 0969.474.976
- Email: anhhoang275@gmail.com.

Sự tự nguyện tham gia

- Người tham gia được quyền tự quyết định, không hề bị ép buộc tham gia.
- Người tham gia có thể rút lui ở bất kỳ thời điểm nào mà không bị ảnh hưởng gì đến việc điều trị và theo dõi của bác sĩ điều trị.

Tính bảo mật

- Tên của bệnh nhân được viết tắt chữ cái đầu tiên. Ví dụ: Nguyễn Văn Anh → Nguyễn Văn A.
- Địa chỉ ghi nhận mức phường/xã, quận/huyện, tỉnh/thành phố; không ghi rõ số nhà, tên đường.
- Những thông tin cá nhân như tên, năm sinh, số điện thoại liên lạc, địa chỉ, tư liệu, hồ sơ bệnh án được bảo mật, không công khai, chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu khoa học.

II. CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây, đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này. Tôi đã nói chuyện trực tiếp với nghiên cứu viên và được trả lời thỏa đáng tất cả các câu hỏi. Tôi đã nhận một bản sao của Bảng Thông tin cho đối tượng nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu này. Tôi tự nguyện đồng ý tham gia.

Chữ ký của người tham gia:

Họ và tên_____

Chữ ký_____

Ngày/tháng/năm_____

Chữ ký của Nghiên cứu viên/người lấy chấp thuận:

Tôi, người ký tên dưới đây, xác nhận rằng bệnh nhân/người tình nguyện tham gia nghiên cứu ký bảng chấp thuận đã đọc toàn bộ bảng thông tin trên đây, các thông tin này đã được giải thích cặn kẽ cho Ông/Bà và Ông/Bà đã hiểu rõ bản chất, các nguy cơ và lợi ích của việc Ông/Bà tham gia vào nghiên cứu này.

Họ tên _____

Chữ ký _____

....., ngày ... tháng ... năm ...

PHỤ LỤC 4

QUY TRÌNH TÁCH CHIẾT VÀ TINH SẠCH DNA

“Nghiên cứu đặc điểm đa hình gen CYP2C19, P2RY12, ITGB3 và đề kháng clopidogrel ở bệnh nhân được can thiệp động mạch vành qua da”

I. Quy trình tách chiết DNA

- Bước 1: Hút 200 µl máu vào ống ly tâm 1,5 ml, bổ sung thêm 400 µl Lysis solution và 20 µl proteinase K solution sau đó đóng nắp và lắc nhẹ trong vòng 15 giây.
- Bước 2: Ủ và lắc nhẹ ở 56°C trong vòng 15 phút. Ly tâm trong 3 giây để loại bỏ dung dịch dính trên nắp ống. Bổ sung 200 µl ethanol (96 - 100%), đóng nắp và lắc đều trong vòng 15 giây. Ủ ở nhiệt độ phòng trong 3 phút. Ly tâm trong 3 giây để loại bỏ dung dịch dính trên nắp ống.
- Bước 3: Chuyển hỗn hợp sang cột lọc đã có gắn collection tube, đóng nắp và ly tâm ở 6000 vòng/phút trong vòng 2 phút. Loại bỏ ống collection đã dùng và dung dịch trong đó, thay ống collection tube mới. Bổ sung 500 µl Wash Buffer I vào ống cột lọc và ly tâm ở 8000 vòng/phút trong vòng 2 phút. Loại bỏ ống collection đã dùng và dung dịch trong đó, đặt ống cột lọc vào ống collection mới.
- Bước 4: Tiếp tục bổ sung 500 µl Wash Buffer II vào ống cột lọc và ly tâm ở 12000 vòng/phút trong vòng 4 phút. Loại bỏ ống collection đã dùng và dung dịch trong đó, đặt ống cột lọc vào ống collection mới. Nếu còn dịch trong cột lọc thì ly tâm tiếp 12000 vòng/phút trong 1 phút.
- Bước 5: Đặt ống cột lọc vào ống ép 1,5 ml sạch, mở nắp và ủ ở 56°C trong vòng 3 phút.
- Bước 6: Thêm 40 µl buffer AE vào giữa màng của ống cột lọc QIAamp. Đóng nắp và ủ ở nhiệt độ phòng trong 1 phút. Ly tâm ở 14000 vòng/phút trong vòng 1 phút. Thu dịch DNA, bỏ cột lọc. Lưu DNA trong tủ âm sâu -30°C, để sử dụng

cho phản ứng PCR tiếp theo.

II. Quy trình tinh sạch DNA

- Bước 1: Thêm dung dịch Binding buffer tỉ lệ 1:1 vào sản phẩm PCR, trộn đều hỗn hợp.
- Bước 2: Chuyển hỗn hợp sang cột lọc, ly tâm 13000 vòng/ phút trong vòng 1 phút. Loại bỏ dung dịch khi ly tâm.
- Bước 3: Bổ sung dung dịch 700µl Wash Buffer, ly tâm 1 phút với tốc độ 13000 vòng/ phút. Dịch sẽ được loại bỏ khi ly tâm xong.
- Bước 4: Ly tâm 13000 vòng/ phút trong 1 phút để loại bỏ hoàn toàn Wash Buffer.
- Bước 5: Chuyển cột lọc vào ống eppendorf 1,5ml; Thêm 50 µl Elution Buffer vào trong cột lọc và ủ ở nhiệt độ phòng trong 3 - 5 phút. Ly tâm 13000 vòng/phút trong 1 phút. Ở cuối quy trình sẽ thu được DNA tinh sạch ở ống eppendorf 1,5ml và bỏ cột lọc. Mẫu sẽ được bảo quản ở tủ -20°C trước khi giải trình tự gen.