

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

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - NĂM 2025

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI HỌC VIỆN QUÂN Y

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS. TS Trương Đình Cẩm
2. TS Nguyễn Duy Toàn

Phản biện 1:

.....

Phản biện 2:

.....

Phản biện 3:

.....

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
vào hồi: giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc Gia
2. Thư viện Học viện Quân y

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sử dụng clopidogrel vẫn còn xảy ra các biến cố tim mạch (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. 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 động mạch vành (ĐMV). Tuy nhiên, đa hình gen *CYP2C19* chỉ giải thích được khoảng 12% số trường hợp có liên quan đến kháng clopidogrel. 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 *P2Y12* (*P2RY12*) - thụ thể tác động trực tiếp của clopidogrel hay glycoprotein IIb/IIIa (*ITGB3*) - thụ thể đóng vai trò quan trọng trong hình thành huyết khối.

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 bệnh nhân (BN) mắc bệnh ĐMV. 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.

Mục tiêu nghiên cứu:

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.*

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

- Xác định được đặc điểm đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* trên đối tượng bệnh nhân được can thiệp động mạch vành qua da.
- Xác định được mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* với kháng clopidogrel và một số đặc điểm lâm sàng.
- Xác định được mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, kháng clopidogrel với các biến cố tim mạch theo dõi trong 12 tháng.

BỐ CỤC LUẬN ÁN

Luận án gồm 133 trang (chưa kể phụ lục và tài liệu tham khảo). Đặt vấn đề: 2 trang; Tổng quan tài liệu: 32 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 30 trang; Kết quả nghiên cứu: 31 trang. Bàn luận: 34 trang. Hạn chế của nghiên cứu: 1 trang. Kết luận: 2 trang. Kiến nghị: 1 trang. Với 52 bảng, 5 biểu đồ, 12 hình. Có 155 tài liệu tham khảo gồm 23 tài liệu tiếng Việt và 132 tài liệu tiếng Anh.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan bệnh động mạch vành

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

Sự đáp ứng không đầy đủ hiệu quả CNTTTC của thuốc clopidogrel này được gọi là “kháng clopidogrel”. Tỷ lệ mắc kháng clopidogrel ở dân số Châu Á được báo cáo là từ 17,2% đến 81,6%. Tại Việt Nam,

một số nghiên cứu cho thấy tỉ lệ này dao động từ 29,3% đến 34,68%. Cơ chế của tình trạng này chưa được sáng tỏ hoàn toàn, phụ thuộc nhiều yếu tố bao gồm cả yếu tố gen và ngoài gen.

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy sự xuất hiện tình trạng kháng clopidogrel là một YTNC đáng kể cho các BCTM ở BN sau can thiệp ĐMV.

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

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

Gen *CYP2C19* nằm trên nhiễm sắc thể 10q23.33, chứa 9 exon và xen kẽ 8 intron. Alen *CYP2C19*2* và *CYP2C19*3* tạo ra bộ ba kết thúc sớm chuỗi acid amin gây mất chức năng của enzym *CYP2C19*. Do *CYP2C19*2* và *CYP2C19*3* là các alen không mang chức năng liên quan đến kháng clopidogrel và chiếm tỷ lệ cao ở người Châu Á.

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

Gen *P2RY12* nằm ở nhiễm sắc thể 3q25.1, bao gồm 3 exon và 2 intron. Nghiên cứu phân tích tổng hợp của Cui G. với 15 nghiên cứu (tổng số 5.769 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 ($p < 0,05$).

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

Gen quy định sự tổng hợp *ITGB3* nằm trên nhiễm sắc thể 17q21.32, gồm 15 exon và dài khoảng 46kb. Đa hình phổ biến của gen *ITGB3* đó là *T1565C* trên exon 2 (rs5918). Sự biến đổi đơn nucleotide này đã có một số nghiên cứu cho thấy đây là nguy cơ của HCĐMVC và kháng clopidogrel.

1.4. Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước

1.4.1. Nghiên cứu trong nước

- 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 tỉ lệ kháng clopidogrel cao hơn nhóm BN có kiểu hình *CYP2C19* chuyển hóa mạnh.

- 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%).

1.4.2. Nghiên cứu ngoài nước

- 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.

- Nghiên cứu của Pandey C. và cs (2019) trên 207 BN NMCT có sử dụng phác đồ CNTTTC kép (aspirin và clopidogrel) 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.

- Nghiên cứu cộng gộp được tiến hành bởi Zhao K. và cs (2019) bao gồm 14 nghiên cứu với tổng số 8.698 BN xác định mối liên quan của đa hình gen *P2RY12* với các biến cố bất lợi ở các BN được điều trị bằng clopidogrel cho thấy: các biến cố thiếu máu cục bộ có mối liên quan tới biến thể *C34T* (OR = 1,70; 95% CI: 1,22 - 2,36; p <0,05).

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.

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

Theo nghiên cứu của Guha S. và cs (2009) thì tỉ lệ kháng clopidogrel là p = 12,5%. Thay vào công thức 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.

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

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

Nghiên cứu	Kiểu gen	P₁	P₂	n
Alhazzani A. và cs	<i>CYP2C19 G681A: GA+AA</i>	60%	16%	13
	<i>CYP2C19 G636A: GA+AA</i>	48%	20%	35
Hidayat R. và cs	<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	<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 tỉ 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.

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

- **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.

- **Bước 2:** Bác sĩ khám và ghi nhận các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng, đặc điểm tổn thương và can thiệp ĐMV theo quy trình thống nhất của Bộ Y tế Việt Nam.

- **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 thống nhất.

- **Bước 4:** Lấy mẫu máu tĩnh mạch để xét nghiệm gen các SNPs: *CYP2C19 (G681A và G636A)*, *P2RY12 (C34T và G52T)* và *ITGB3 (T1565C)* bằng phương pháp giải trình tự Sanger theo quy trình thống nhất.

- **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 kỳ. 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.

+ 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. 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, 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. 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.

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

2.2.3.1. Tăng huyết áp (Theo khuyến cáo Hội tim mạch Việt Nam - 2018)

2.2.3.2. Chỉ số khối cơ thể (Theo WHO - 2004)

2.2.3.3. Đái tháo đường (Theo ADA - 2020)

2.2.3.4. Rối loạn lipid máu (Theo NCEP-ATP III - 2020)

2.2.3.5. Hút thuốc lá (Theo Mohammadi S. - 2021)

2.2.3.6. Tiền căn gia đình bị bệnh mạch vành sớm (Theo Trần Hoà - 2020)

2.2.3.7. Chẩn đoán hội chứng động mạch vành cấp (Theo Bộ Y tế Việt Nam - 2019)

2.2.3.8. Chẩn đoán hội chứng động mạch vành mạn (Theo Bộ Y tế Việt Nam - 2020)

2.2.3.9. Chẩn đoán suy tim mạn tính (Theo Bộ Y tế Việt Nam - 2020)

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 (Blinden - 2007, Hwang – 2011 và Lee – 2014).

2.2.3.11. Đánh giá đặc điểm tổn thương và can thiệp động mạch vành

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

- 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).

- Tiêu chí đánh giá phụ: huyết khối stent, tái nhập viện vì suy tim hoặc vì đau ngực tái phát.

2.5. Phân tích và xử lý số liệu

Xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0 và Excel 2013. Kết quả được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi, $\bar{X} \pm SD$	Nam, n (%)	Nữ, n (%)	p (T-test)
	128 (74,85)	43 (25,15)	
61,99 $\pm$ 11,26	59,91 $\pm$ 11,11	68,21 $\pm$ 9,3	<0,05

Nhận xét: Nam giới chiếm chủ yếu với 74,85% và có độ tuổi trung bình thấp hơn nữ giới với $p < 0,05$.

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

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%.

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

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%.

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
BMI (kg/m ²)	≥ 23, n (%)	44 (25,73)	41 (23,98)	1,94 [1,03-3,51]	<0,05^a
	< 23, n (%)	31 (18,13)	55 (32,16)		
	$\bar{X} \pm SD$	23,62±2,89	22,74±2,58		<0,05^b
Hút thuốc lá, n (%)	Có	41 (23,98)	21 (12,28)	4,30 [2,21-8,36]	<0,05^a
	Không	34 (19,88)	75 (43,86)		

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).

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
	< 60, n (%)	54 (31,58)	83 (48,54)		
NT-proBNP (pg/ml)	<300, n (%)	32 (18,71)	62 (36,26)	2,45 [1,31-4,55]	<0,05
	≥300, n (%)	43 (25,15)	34 (19,88)		

p: Kiểm định Mantel-Haenszel

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 3.17. 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
Kháng aldosteron	Có	38 (22,2)	29 (16,96)	2,37 [1,26-4,44]	<0,05
	Không	37 (21,64)	67 (39,18)		
PPI	Có	70 (40,94)	76 (44,44)	3,68 [1,31-10,34]	<0,05
	Không	5 (2,92)	20 (10,70)		

p: Kiểm định Mantel-Haenszel

Nhận xét: Nhóm BN có sử dụng PPI hoặc lợi tiểu kháng aldosteron có nguy cơ kháng clopidogrel gấp 3,68 và 2,37 lần với $p < 0,05$.

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

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: BN mang alen A của *CYP2C19* G681A hoặc *CYP2C19* G636A có tỉ lệ kháng clopidogrel cao gấp 2,83 và 17,09 lần 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: BN với 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 $p < 0,05$.

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</i> C34T, n (%)				
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

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

Nhận xét: Tỉ lệ kháng clopidogrel ở nhóm BN có kiểu gen CT+TT của gen *P2RY12* C34T cao hơn kiểu gen CC 1,97 lần 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 G681A</i>	0,627	<0,05
Alen A của gen <i>CYP2C19 G636A</i>	0,623	<0,05

Nhận xét: Alen A của gen *CYP2C19 G681A* và *G636A* có giá trị tiên lượng kháng clopidogrel với UAC là 0,627 và 0,623 ($p < 0,05$).

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 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

Bảng 3.30. Mối liên quan giữa đa hình gen *P2RY12* G52T với một số đặc điểm lâm sàng

Biến số	GG (n=135)	GT+TT (n=36)	p
Thừa cân béo phì	61 (35,67)	24 (14,04)	<0,05

p: Kiểm định χ^2

Nhận xét: Có mối liên quan giữa kiểu gen *GT+TT* của đa hình gen *P2RY12* G52T với tình trạng thừa cân béo phì với $p < 0,05$.

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

Số nhánh ĐMV tổn thương	<i>ITGB3</i> T1565C		p
	TT (n=156)	TC+CC (n=15)	
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: Kiểm định χ^2

Nhận xét: Ở BN mang alen T của đa hình gen *ITGB3* T1565C có số lượng nhánh ĐMV tổn thương tăng dần với $p < 0,05$.

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 quy 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)

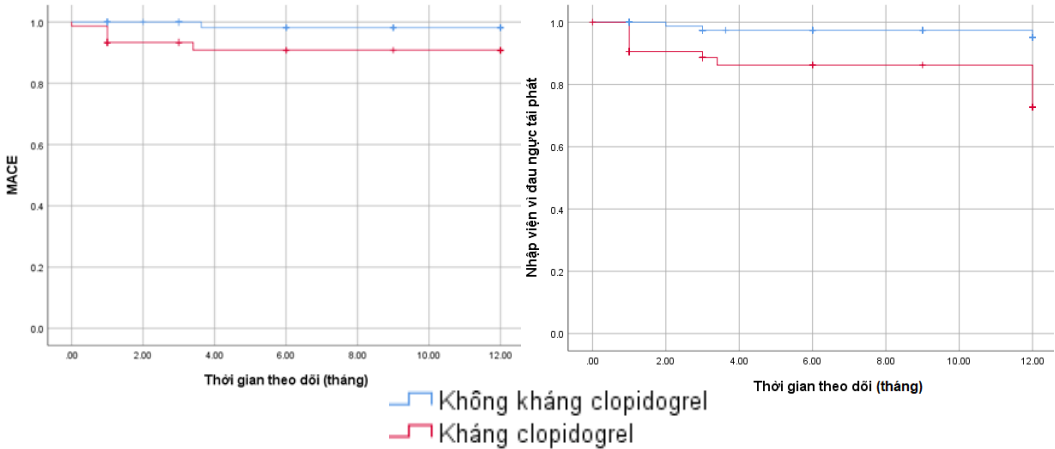
Nhận xét: Tỷ lệ MACE chiếm 4,09%, tái nhập viện vì đau thắt ngực tái phát là 9,94% và tái nhập viện vì suy tim là 4,09%.

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
	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
	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
	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 gấp 7,11 lần với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.4 và 3.5. Đường Kaplan-Meier biểu hiện mối liên quan giữa kháng clopidogrel và MACE và tái nhập viện vì đau ngực tái phát

Nhận xét: Kháng clopidogrel làm gia tăng MACE và biến cố 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 Kaplan-Meier.

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

Biến số, n (%)		<i>CYP2C19</i> G636A		p
		GG (n=149)	GA+AA (n=22)	
MACE	Có	6 (3,51)	1 (0,58)	>0,05 ^a
	Không	143 (83,63)	21 (12,28)	
Tái nhập viện vì suy tim	Có	4 (2,34)	3 (1,75)	<0,05 ^a
	Không	145 (84,80)	19 (11,11)	
Nhập viện vì đau ngực tái phát	Có	11 (6,43)	6 (3,51)	<0,05 ^b
	Không	138 (80,70)	16 (9,36)	

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

Nhận xét: 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 3.41. 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</i> G681A	0,73 [0,19-2,81]	>0,05
Alen A của gen <i>CYP2C19</i> G636A	2,57 [0,59-11,18]	>0,05
Alen T của gen <i>P2RY12</i> C34T	1,00 [0,29-3,41]	>0,05
Alen T của gen <i>P2RY12</i> G52T	0,06 [0,006-1,83]	>0,05
Alen C của gen <i>ITGB3</i> T1565C	1,10 [0,09-3,63]	>0,05

p: Kiểm định hồi quy logistic đa biến

Nhận xét: Kháng clopidogrel cùng với giới nam và đái tháo đường là các yếu tố nguy cơ 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 $p < 0,05$.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

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

4.2.1. Đặc điểm đa hình gen *CYP2C19*

Kết quả kiểu gen và tần số alen đa hình gen *CYP2C19* phù hợp với nghiên cứu Sugimoto K. (2008) hay nghiên cứu của Kim (2010) hoặc nghiên cứu của Đào Văn Đôn (2020) và Vũ Ngọc Trung (2021) trên dân số Việt Nam. Kiểu hình chuyển hoá gen *CYP2C19* với các nghiên cứu trên đối tượng BN Việt Nam của Vũ Thị Thơm (2018), Trần Hòa (2021) và Vũ Ngọc Trung (2021).

4.2.2. Đặc điểm đa hình gen *P2RY12*

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 HCMVC, hay nghiên cứu của Hidayat R. trên đối tượng BN Indonesia.

4.2.3. Đặc điểm đa hình gen *ITGB3*

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.

4.2.4. Đặc điểm kháng clopidogrel

Tỉ lệ kháng clopidogrel trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao với 43,86%, kết quả này cao hơn nghiên cứu của Đào Văn Đôn là 29,3%. Tuy nhiên, kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Park K. (2011) với tỉ lệ kháng clopidogrel là 46%; hay nghiên cứu của Amin A. (2017) thì tỉ lệ này là 38%.

Nghiên cứu chúng tôi nhận thấy tình trạng thừa cân béo phì (BMI ≥ 23 kg/m²) có tương quan thuận với độ NTTC, từ đó dẫn đến hậu quả sẽ làm tăng tình trạng kháng clopidogrel. 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. 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. Điều này có thể được giải thích đó là do trong khối 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.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy có mối liên quan giữa tăng nồng độ NT-proBNP với tình trạng kháng clopidogrel. 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.

Mặt khác, chúng tôi phát hiện ra rằng suy giảm chức năng thận (MLCT < 60 ml/phút) là yếu tố nguy cơ độc lập với tình trạng kháng clopidogrel. Phát hiện này phù hợp với các nghiên cứu trước đây sử dụng nhiều xét nghiệm chức năng tiểu cầu.

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 $p < 0,05$, đồng thời là YTNC độc lập với tình trạng này. 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. Do đó, FDA đã đưa omeprazole vào cảnh báo tương tác clopidogrel.

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

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy BN mang alen A của đa hình gen *CYP2C19* G681A làm gia tăng độ NTTC và làm tăng 2,83 lần tỉ lệ kháng clopidogrel với $p < 0,05$, đồng thời là YTNC độc lập với tình trạng này. Kết quả của chúng tôi tương đồng với một số nghiên cứu

trên đối tượng BN Việt Nam. 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.

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 $p < 0,05$, đồng thời là YTNC độc lập với tình trạng này. 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, $p < 0,05$.

Những BN có kiểu hình chuyển hoá 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 $p < 0,05$. Trên đối tượng dân số Việt Nam, kết quả này tương đồng với tác giả Đào Văn Đôn (2020) và Hwang J (2011).

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. 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). 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 CNTT kép ở BN sau can thiệp đặt stent

ĐMV để có thể hạn chế các BCTM nặng như huyết khối stent hoặc MACE.

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*. Đồng thời, alen T của *P2RY12 C34T* có nguy cơ mắc kháng clopidogrel cao hơn đáng kể so với BN có kiểu gen *CC*. 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, đồng thời ảnh hưởng đến biểu hiện thụ thể, làm thay đổi hiệu quả của thuốc bằng cách ảnh hưởng đến ái lực liên kết thuốc-thụ thể.

Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy độ NTTC cũng như kháng clopidogrel ở nhóm BN có kiểu gen *TC+CC* cao hơn so với nhóm BN có kiểu gen *TT*, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê. 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.

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

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 tương tự.

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 $p < 0,05$. 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 $p = 0,001$.

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

Chúng tôi ghi nhận các BCTM chính (MACE) chiếm 4,09%, tỉ 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 tỉ lệ MACE đang có xu hướng giảm do sự phát triển của chuyên ngành can thiệp ĐMV.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kháng clopidogrel làm gia tăng MACE và là YTNC độc lập tái nhập viện vì đau ngực tái phát. 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.

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. 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. 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 $p < 0,05$. 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.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

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 thiếu 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 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 $BMI \geq 23 \text{ kg/m}^2$, hút thuốc lá, $MLCT < 60 \text{ ml/phút}$, nồng độ NT-proBNP $\geq 300 \text{ pg/ml}$, 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 CNTTTC hợp lý.

- 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 CNTTTC 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 Thúc, 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.