

Hà nội, ngày 27 tháng 10 năm 2025

TRÍCH YẾU LUẬN ÁN TIẾN SĨ

1. Hành chính:

- Họ tên nghiên cứu sinh: TẠ ANH HOÀNG
- Tên luận án: “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
- Cán bộ hướng dẫn: PGS.TS Trương Đình Cẩm; TS Nguyễn Duy Toàn

2. Nội dung trích yếu luận án:

- Mục đích của luận án:
 - + 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.
 - + Mục tiêu 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.
- Đối tượng nghiên cứu:

Nghiên cứu được tiến hành trên đối tượng bệnh nhân (trên 18 tuổi) mắc bệnh ĐMV được can thiệp đặt stent ĐMV thành công và có điều trị với clopidogrel liều 75 mg/ngày và dùng ít nhất 7 ngày liên tục tại Bệnh viện Quân Y 103 và 175.
- Phương pháp nghiên cứu:
 - + Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang có phân tích và theo dõi dọc 12 tháng.
 - + Xét nghiệm độ ngưng tập tiểu cầu bằng phương pháp đo độ truyền quang được tiến hành tại Khoa Huyết học – Bệnh viện Quân y 103 và 175.
 - Xét nghiệm đa hình gen bằng phương pháp giải trình tự Sanger 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.
 - Sử dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu mô tả ước lượng một tỷ lệ và so sánh tỉ lệ kiểu gen của từng đa hình gen khảo sát theo nhóm kháng và không kháng clopidogrel.
- Các kết quả chính và kết luận:

MT1: Đặc điểm đa hình gen *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* và đề kháng clopidogrel

- + Tần số alen thiếu số của SNPs *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%.
- + Độ ngưng tập tiểu cầu trung bình: $46,78 \pm 15,45$ %. 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; và 3,68 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 yếu tố nguy cơ 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 ($p < 0,05$).

MT2: 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 $p < 0,05$.

+ 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.

CÁN BỘ HƯỚNG DẪN

NGHIÊN CỨU SINH

TRƯƠNG ĐÌNH CẨM NGUYỄN DUY TOÀN

TẠ ANH HOÀNG

CHỦ NHIỆM BỘ MÔN

PGS.TS LƯƠNG CÔNG THỨC