

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**TRẦN HÒA**

**NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU GENE  
GIẢM CHỨC NĂNG CYP2C19 \*2 , \*3 VÀ TIÊN LƯỢNG  
Ở BỆNH NHÂN ĐƯỢC CAN THIỆP ĐẶT STENT  
ĐỘNG MẠCH VÀNH CÓ ĐIỀU TRỊ CLOPIDOGREL**

Chuyên ngành: Nội tim mạch

Mã số: 62720141

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học: GS.TS. Trương Quang Bình**

Thành Phố Hồ Chí Minh, Năm 2020

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được công bố ở bất kỳ nơi nào.

Tác giả luận án

**Trần Hòa**

## MỤC LỤC

	Trang
LỜI CAM ĐOAN .....	i
MỤC LỤC .....	ii
DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT .....	vii
DANH MỤC CÁC BẢNG .....	ix
DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ .....	xi
<b>MỞ ĐẦU</b> .....	<b>1</b>
<b>MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU</b> .....	<b>3</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b> .....	<b>4</b>
1.1. SƠ LƯỢC VỀ TIÊU CẦU VÀ THUỐC KHÁNG TIÊU CẦU .....	4
1.2. PHÂN LOẠI THUỐC KHÁNG TIÊU CẦU .....	6
1.2.1. Nhóm thuốc thứ 1: Ức chế COX 1 .....	6
1.2.2. Nhóm thuốc thứ 2: Ức chế thụ thể P2Y <sub>12</sub> .....	7
1.2.3. Nhóm thuốc thứ 3: Ức chế glycoprotein IIb/IIIa .....	11
1.3. CLOPIDOGREL TRONG CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH .....	11
1.3.1. Clopidogrel trong can thiệp hội chứng mạch vành mạn .....	11
1.3.2. Clopidogrel trong can thiệp hội chứng mạch vành cấp .....	12
1.3.3. Giải pháp khắc phục hạn chế của clopidogrel .....	14
1.4. KIỂU GENE CYP2C19 .....	17
1.4.1. Quy ước kiểu gene CYP2C19 *2, *3 và kiểu hình .....	17
1.4.2. Tần suất kiểu gene CYP2C19 trong dân số .....	20
1.4.3. Liên quan kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 và chuyển hóa clopidogrel .....	20
1.5. ĐẠI CƯƠNG VỀ CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH SAU CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH .....	22

1.5.1. Biên cố tim mạch chính .....	22
1.5.2. Huyết khối stent .....	24
1.6. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC .....	30
1.6.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới.....	30
1.6.2. Tình hình nghiên cứu trong nước.....	31
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>35</b>
2.1. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU .....	35
2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	35
2.2.1. Dân số mục tiêu.....	35
2.2.2. Dân số chọn mẫu .....	35
2.2.3. Cỡ mẫu.....	35
2.2.4. Tiêu chuẩn chọn mẫu.....	37
2.3. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU .....	38
2.4. QUY TRÌNH THU NHẬN BỆNH NHÂN, THU THẬP DỮ LIỆU .....	38
2.4.1. Quy trình can thiệp động mạch vành qua da .....	40
2.4.2. Quy trình xét nghiệm CYP2C19 *2, *3 .....	41
2.5. ĐỊNH NGHĨA BIẾN SỐ .....	42
2.5.1. Tăng huyết áp.....	42
2.5.2. Chỉ số khối cơ thể BMI (của WHO cho người Châu Á).....	43
2.5.3. Đái tháo đường.....	43
2.5.4. Rối loạn lipid máu .....	43
2.5.5. Hút thuốc lá.....	44
2.5.6. Tiền căn gia đình bệnh mạch vành sớm .....	44
2.5.7. Chẩn đoán bệnh lý mạch vành.....	44
2.5.8. Các biến cố sau can thiệp ĐMV .....	46
2.6. QUẢN LÝ VÀ PHÂN TÍCH DỮ LIỆU .....	48

2.7. Y ĐỨC .....	49
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b> .....	<b>50</b>
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA DÂN SỐ NGHIÊN CỨU .....	50
3.1.1. Đặc điểm nhân khẩu học và tiền căn bệnh lý của nhóm nghiên cứu .....	50
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu.....	51
3.1.3. Đặc điểm can thiệp mạch vành của nhóm nghiên cứu.....	52
3.2. ĐẶC ĐIỂM KIỂU GENE VÀ KIỂU HÌNH CYP2C19 *2 và *3: .....	53
3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU HÌNH CHUYỂN HÓA CYP2C19 *2, *3 VÀ CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG.....	54
3.3.1. Tuổi và giới tính.....	54
3.3.2. Các yếu tố nguy cơ tim mạch đi kèm.....	55
3.3.3. Bệnh cảnh lâm sàng của dân số nghiên cứu .....	56
3.3.4. Đặc điểm cận lâm sàng theo phân bố của các kiểu hình.....	57
3.3.5. Đặc điểm can thiệp mạch vành của nhóm nghiên cứu.....	57
3.4. CÁC KẾT CỤC LÂM SÀNG .....	60
3.4.1. Biến cố tim mạch chính .....	62
3.4.2. Tử vong do mọi nguyên nhân .....	67
3.4.3. Huyết khối stent .....	72
3.4.4. Các biến cố khác .....	77
<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN</b> .....	<b>79</b>
4.1. ĐẶC ĐIỂM DÂN SỐ NGHIÊN CỨU .....	79
4.1.1. Tuổi và giới tính.....	79
4.1.2. Các yếu tố nguy cơ tim mạch .....	80
4.2. TỈ LỆ KIỂU GENE VÀ KIỂU HÌNH CỦA CYP2C19 *2, *3.....	80
4.2.1. Tỉ lệ kiểu gene CYP2C19 *2, *3 .....	80

4.2.2. Đặc điểm các kiểu hình của CYP2C19 .....	81
4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU HÌNH CHUYỂN HÓA CYP2C19 *2, *3 VÀ CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG.....	85
4.3.1. Tuổi, giới tính và các yếu tố nguy cơ tim mạch .....	85
4.3.2. Các đặc điểm lâm sàng .....	85
4.3.3. Đặc điểm can thiệp động mạch vành .....	87
4.4. MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU HÌNH CYP2C19 *2, *3 VỚI BIẾN CỐ TIM MẠCH CHÍNH (30 NGÀY VÀ 1 NĂM).....	91
4.4.1. Biến cố tim mạch chính và kiểu hình CYP2C19 *2, *3 .....	91
4.4.2. Sự khác biệt về MACE giữa 2 nhóm: chuyển hóa kém (PM) và chuyển hóa trung gian (IM).....	98
4.4.3. Xét nghiệm di truyền để hướng dẫn điều trị kháng tiểu cầu .....	100
4.4.4. Các yếu tố dự đoán biến cố tim mạch chính (MACE).....	102
4.5. MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU HÌNH CYP2C19 *2, *3 VỚI TỬ VONG DO MỌI NGUYÊN NHÂN .....	103
4.5.1. Tử vong do mọi nguyên nhân và kiểu hình CYP2C19 *2, *3 .....	103
4.5.2. Các yếu tố dự đoán tử vong sau 1 năm .....	106
4.6. MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU HÌNH CYP2C19 *2, *3 VỚI HUYẾT KHỐI STENT .....	107
4.6.1. Huyết khối stent và kiểu hình CYP2C19 *2, *3.....	107
4.6.2. Các yếu tố dự đoán huyết khối stent .....	112
4.7. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI .....	115
<b>KẾT LUẬN</b> .....	116
<b>KIẾN NGHỊ</b> .....	118
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	

## **PHỤ LỤC**

Phụ lục 1: Phiếu thu thập dữ liệu bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Phụ lục 2: Phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phụ lục 3: Quy trình kỹ thuật can thiệp động mạch vành của Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.

Phụ lục 4: Chứng chỉ ISO 15189:2012 (vilas med 060) và Chứng chỉ ISO 9001:2015 của Khoa xét nghiệm MEDIC

Phụ lục 5: Quy trình xét nghiệm CYP2C19 allele 2, 3 của trung tâm MEDIC

Phụ lục 6: Chứng nhận hội đồng đạo đức của bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và hội đồng y đức của Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

Phụ lục 7: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

### TIẾNG VIỆT

BN	: Bệnh nhân
ĐMV	: Động mạch vành
ĐTĐ	: Đái tháo đường
HCMVC	: Hội chứng mạch vành cấp
NMCT	: Nhồi máu cơ tim
THA	: Tăng huyết áp

### TIẾNG ANH

### TIẾNG VIỆT

95% CI	95% Confidence Interval	Khoảng tin cậy 95%
ADP	Adenosine Diphosphate	
ARC	Academic Research Consortium	
BMI	Body mass index	Chỉ số khối cơ thể
BMS	Bare-metal Stent	Stent kim loại thường – stent trần
DES	Drug-eluting Stent	Stent phủ thuốc
EES	Everolimus-eluting stents	Stent phủ thuốc Everolimus
NM	Normal Metabolizers	Chuyển hóa bình thường
HR	Hazard ratio	
IM	Intermediate Metabolizers	Chuyển hóa trung gian
LAD	Left Anterior Descending Artery	Động mạch liên thất trước
LCx	Left circumflex artery	Động mạch mũ trái
MACE	Major Adverse Cardiac Event	Biến cố tim mạch chính
n	Number	Số lượng



OR	Odds ratio	
PCI	Percutaneous Coronary Intervention	Can thiệp mạch vành qua da
PES	Paclitaxel-eluting Stents	Stent phủ thuốc paclitaxel
PM	Poor Metabolizers	Chuyển hóa kém
RCA	Right coronary artery	Động mạch vành phải
SES	Sirolimus-eluting Stent	Stent phủ thuốc Sirolimus
ZES	Zotarolimus-eluting stents	Stent phủ thuốc Zotarolimus

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1: Đặc điểm các thuốc kháng tiểu cầu ức chế thụ thể P2Y <sub>12</sub> .....	7
Bảng 1.2: Hiệu quả và an toàn của hai phác đồ điều trị clopidogrel.....	16
Bảng 1.3: Quy ước kiểu gene CYP2C19 *2, *3 và kiểu hình chuyển hóa.....	19
Bảng 1.4: Định nghĩa huyết khối stent theo ARC .....	25
Bảng 1.5: Tần suất huyết khối stent qua một số nghiên cứu .....	26
Bảng 1.6: Phân bố kiểu gene CYP2C19 của các nghiên cứu tại Việt Nam ...	32
Bảng 2.1: Tỷ lệ người mang allele giảm chức năng CYP2C19 *2, *3 .....	36
Bảng 2.2: Diễn giải kết quả kiểu gene và kiểu hình chuyển hóa của CYP2C19 *2, *3 .....	42
Bảng 2.3: Chẩn đoán tăng huyết áp (Theo JNC VII) .....	42
Bảng 2.4: Biểu hiện chính của ĐTNKÔĐ .....	45
Bảng 3.1: Đặc điểm nhân khẩu học và tiền căn bệnh lý.....	50
Bảng 3.2: Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu .....	51
Bảng 3.3: Đặc điểm can thiệp mạch vành nhóm nghiên cứu.....	52
Bảng 3.4: Kiểu gene và kiểu hình CYP2C19 *2, *3 trong nghiên cứu.....	53
Bảng 3.5: Đặc điểm về tuổi theo phân bố ba kiểu hình.....	54
Bảng 3.6: Phân loại HCMVC phân bố theo ba nhóm kiểu hình .....	56
Bảng 3.7: Đặc điểm cận lâm sàng trước can thiệp theo phân bố kiểu hình....	57
Bảng 3.8: Đặc điểm nhánh ĐMV theo ba nhóm kiểu hình.....	58
Bảng 3.9: Đặc điểm số lượng stent phân bố theo ba kiểu hình.....	58
Bảng 3.10: Đặc điểm kích thước stent theo phân bố ba nhóm kiểu hình.....	59
Bảng 3.11: Loại stent sử dụng theo phân bố ba nhóm kiểu hình .....	59
Bảng 3.12: Phân bố thuốc sau can thiệp phân bố theo ba kiểu hình .....	60
Bảng 3.13: Phân bố các biến cố tim mạch theo lâm sàng.....	61
Bảng 3.14: Biến cố tim mạch chính theo 3 nhóm kiểu hình CYP2C19.....	62

Bảng 3.15: Liên quan giữa biến cố tim mạch chính và các cặp kiểu hình .....	62
Bảng 3.16: Liên quan giữa MACE và phân bố kiểu hình theo hai nhóm .....	64
Bảng 3.17: Phân tích đa biến với biến cố tim mạch chính sau 1 năm.....	66
Bảng 3.18: Tử vong do mọi nguyên nhân phân bố theo kiểu hình .....	67
Bảng 3.19: Liên quan giữa tử vong và các cặp kiểu hình.....	68
Bảng 3.20: Các yếu tố nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân sau 1 năm .....	71
Bảng 3.21: Huyết khối stent phân bố theo ba nhóm kiểu hình .....	72
Bảng 3.22: Liên quan giữa huyết khối stent và các cặp kiểu hình.....	73
Bảng 3.23: Các yếu tố nguy cơ huyết khối stent trong 1 năm .....	76
Bảng 3.24: NMCT phân bố theo ba nhóm kiểu hình.....	77
Bảng 3.25: Đột quy phân bố theo 3 nhóm kiểu hình.....	78
Bảng 3.26: Tỷ lệ tái thông lập lại sang thương đích phân bố theo kiểu hình ..	78
Bảng 4.1: Đặc điểm tuổi và giới tính trong các nghiên cứu về bệnh ĐMV ...	79
Bảng 4.2: Các yếu tố nguy cơ tim mạch đi kèm trong một số nghiên cứu.....	80
Bảng 4.3: Phân bố kiểu gene CYP2C19 allele 2 và 3 trong một số nghiên cứu .....	81
Bảng 4.4: Phân bố kiểu hình CYP2C19 * 2, *3 trong một số nghiên cứu .....	83
Bảng 4.5: Phân bố nhánh động mạch vành được can thiệp .....	88
Bảng 4.6: Biến cố tim mạch chính trong 1 số nghiên cứu theo kiểu hình.....	96
Bảng 4.7: Tỷ lệ tử vong (1 năm) theo phân bố kiểu hình trong các nghiên cứu .....	103
Bảng 4.8: Huyết khối stent phân bố theo 3 kiểu hình trong 1 số nghiên cứu .....	110
Bảng 4.9: Phân tích đa biến yếu tố tiên lượng huyết khối stent do huyết khối.....	113

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1: Tỷ lệ các biến cố tim mạch chính, so sánh clopidogrel và giả dược trong can thiệp HCMVC trong 30 ngày và 1 năm.....	12
Biểu đồ 1.2: Tỷ lệ đề kháng clopidogrel giảm ở BN được can thiệp đặt stent ĐMV khi tăng liều nạp (600 mg so với 300 mg). .....	14
Biểu đồ 1.3: Dược động học và dược lực học liên quan giữa các kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 và clopidogrel. ....	21
Biểu đồ 1.4: Chuyển hóa hoạt động của clopidogrel và các kiểu gene.....	22
Biểu đồ 1.5: Liên quan giữa kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 và MACE ở BN được can thiệp ĐMV và điều trị clopidogrel. ....	24
Biểu đồ 1.6: Huyết khối stent theo thời gian.....	27
Biểu đồ 1.7: Liên quan giữa kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 và tiên lượng ở BN can thiệp ĐMV có điều trị clopidogrel. ....	30
Biểu đồ 1.8: Tần suất các biến cố tim mạch can thiệp mạch vành (1 năm) ...	33
Biểu đồ 2.1. Sơ đồ tiến hành nghiên cứu .....	40
Biểu đồ 2.2. Phân tích đường cong nhiệt độ nóng chảy của CYP2C19 *2 và *3 .....	41
Biểu đồ 3.1: Phân bố giới tính theo 3 nhóm kiểu hình .....	54
Biểu đồ 3.2: Phân bố các yếu tố nguy cơ tim mạch theo 3 nhóm kiểu hình ..	55
Biểu đồ 3.3: Phân bố bệnh cảnh lâm sàng theo ba nhóm kiểu hình.....	56
Biểu đồ 3.4: Đường tiếp cận trong can thiệp ĐMV theo ba kiểu hình.....	57
Biểu đồ 3.5: Các biến cố tim mạch chính của nghiên cứu.....	60
Biểu đồ 3.6: Biểu đồ Kaplan-Meier so sánh tỷ lệ biến cố tim mạch chính.....	63
Biểu đồ 3.7: Biểu đồ Kaplan-Meier so sánh tỷ lệ MACE theo 2 nhóm kiểu hình (trung gian/kém so với bình thường) .....	65

Biểu đồ 3.8: Biểu đồ Kaplan-Meier so sánh tỉ lệ tử vong theo 3 nhóm kiểu hình.....	69
Biểu đồ 3.9: Biểu đồ Kaplan-Meier so sánh tỉ lệ tử vong theo 2 nhóm kiểu hình (trung gian/kém (IM/PM) so với bình thường (NM)).....	70
Biểu đồ 3.10: Tỉ lệ huyết khối stent theo 3 nhóm kiểu hình CYP2C19.....	74
Biểu đồ 3.11: Tỉ lệ huyết khối stent theo 2 nhóm kiểu hình CYP2C19.....	75
Biểu đồ 4.1: Tỉ lệ BN không bị MACE của hai nhóm có và không có mang gene giảm chức năng CYP2C19.....	93
Biểu đồ 4.2: Tỉ lệ không bị MACE theo 3 nhóm kiểu hình trong 2 nghiên cứu.....	99
Biểu đồ 4.3: Biểu đồ Kaplan–Meier tỉ lệ sống còn sau 1 năm can thiệp ĐMV có điều trị clopidogrel của 2 nhóm gene CYP2C19 ở người Mỹ da trắng...	105
Biểu đồ 4.4: Tỉ lệ huyết khối stent theo 3 kiểu allele của CYP2C19 *2 (30 ngày).....	108
Biểu đồ 4.5: Huyết khối stent ở nhóm mang 1 hoặc 2 allele giảm chức năng so với nhóm không có mang allele giảm chức năng CYP2C19.....	110
Biểu đồ 4.6: Huyết khối stent ở nhóm mang 1 allele giảm chức năng so với nhóm không có mang allele giảm chức năng CYP2C19.....	111
Biểu đồ 4.7: Huyết khối stent ở nhóm mang cả 2 allele giảm chức năng so với nhóm không có mang allele giảm chức năng CYP2C19.....	111

## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Các thụ thể tiêu cầu và vị trí tác dụng của các thuốc kháng tiêu cầu.....	5
Hình 1.2. Các nghiên cứu về thuốc kháng tiêu cầu trong bệnh động mạch vành từ năm 1996 đến năm 2017.....	6
Hình 1.3. Cơ chế tác động của các thuốc ức chế thụ thể P2Y <sub>12</sub> .....	8
Hình 1.4. Chuyển hóa của clopidogrel tại gan .....	10
Hình 1.5: Kiểu gene CYP2C19 với vị trí của các biến thể allele giảm chức năng (*2 - *8) và biến thể allele tăng cường chức năng (*17).....	18

## MỞ ĐẦU

Tiểu cầu là tế bào nhỏ nhất trong hệ tuần hoàn nhưng lại đóng vai trò then chốt trong sinh bệnh học của hội chứng mạch vành cấp (HCMVC) và liên quan chặt chẽ đến những biến cố trầm trọng sau can thiệp động mạch vành (ĐMV) như huyết khối stent, nhồi máu cơ tim (NMCT) cấp [55], [79], [115]. Chính vì thế, điều trị kháng tiểu cầu kép được xem là hòn đá tảng trong điều trị bệnh nhân (BN) được can thiệp ĐMV qua da (hội chứng mạch vành mạn cũng như HCMVC) [26], [69], [95], [103].

Song song với sự phát triển không ngừng của can thiệp ĐMV, trị liệu kháng tiểu cầu cũng có những bước tiến thuyết phục trong 30 năm qua. Việc chọn lựa thuốc kháng tiểu cầu dựa trên sự cân bằng giữa tính hiệu quả và tính an toàn của thuốc [3], [10], [26], [64], [111]. Thuốc kháng tiểu cầu làm giảm các nguy cơ thiếu máu cục bộ (NMCT tái phát, huyết khối stent,...) nhưng cũng có thể làm tăng nguy cơ chảy máu [64], [71], [88], [103]. Sự kết hợp mà nền tảng là aspirin với một thuốc thuộc nhóm ức chế thụ thể P2Y<sub>12</sub> đã trở thành trị liệu nòng cốt trước, trong và sau can thiệp ĐMV [111]. Bộ đôi aspirin và clopidogrel mang lại nhiều lợi ích trên lâm sàng và có lúc, người ta cho rằng đây là một công thức chuẩn không thể thay thế được [77], [78]. Tuy nhiên, sử dụng clopidogrel vẫn còn xảy ra các biến cố liên quan đến một số hạn chế về cơ chế và thời gian tác dụng cũng như tính biến thiên trong đáp ứng điều trị liên quan đến di truyền hay kiểu gene [46], [81], [82], [87], [88].

Clopidogrel là một tiền chất đòi hỏi phải được chuyển dạng sinh học thành chất chuyên hóa hoạt động nhờ hệ thống men cytochrome P-450 (CYP) [47], [114]. CYP2C19, đặc biệt là CYP2C19 \*2, \*3 đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa clopidogrel, đây cũng được xem là những allele giảm chức năng. Người mang kiểu gene này kèm theo giảm thấp mức độ hoạt động

chuyển hóa của clopidogrel, giảm chức năng ức chế tiêu cầu dẫn đến làm tăng các biến cố tim mạch do thiếu máu cục bộ liên quan đến sự tạo lập huyết khối sau can thiệp [81]. Một số nghiên cứu cho thấy có khoảng 30% người da trắng, 40% người da đen và khoảng 55% người đông Á có mang ít nhất một allele của kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 [44], [75], [82], [99], [119]. Cho đến nay, nhiều khía cạnh cơ bản về cấu trúc và chức năng cũng như những trị liệu kháng tiêu cầu vẫn còn chưa được biết rõ.

Tại Việt Nam, can thiệp ĐMV đã được triển khai hơn 20 năm và clopidogrel kết hợp với aspirin vẫn là một trong những công thức có thể chọn lựa ở những BN sau can thiệp đặt stent. Nghiên cứu về gene CYP2C19 ở BN mắc bệnh ĐMV đã được triển khai trong những năm gần đây và sơ bộ cho thấy tỉ lệ kiểu gene tương đồng với các nghiên cứu của các nước Châu Á. Tuy nhiên, cỡ mẫu trong các nghiên cứu còn ít và chủ yếu nghiên cứu ở BN có HCMVC [9], [16], [23]. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “**Mối liên quan giữa kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 \*2, \*3 và tiên lượng ở bệnh nhân được can thiệp đặt stent ĐMV có điều trị clopidogrel**”, để xác định mối liên quan của các kiểu gene này với các biến cố lâm sàng trong dân số nghiên cứu.



## MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

### **I. Mục tiêu tổng quát:**

Xác định mối liên quan giữa kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 \*2, \*3 và tiên lượng ở bệnh nhân được can thiệp đặt stent động mạch vành có điều trị clopidogrel.

### **II. Mục tiêu cụ thể:**

1. Xác định tỉ lệ kiểu gene và kiểu hình của CYP2C19 \*2, \*3.
2. Xác định mối liên quan giữa kiểu hình chuyển hóa CYP2C19 \*2, \*3 (trong 30 ngày và trong 1 năm), với:
  - Biến cố tim mạch chính.
  - Tử vong do mọi nguyên nhân.
  - Huyết khối stent.

## **CHƯƠNG 1:**

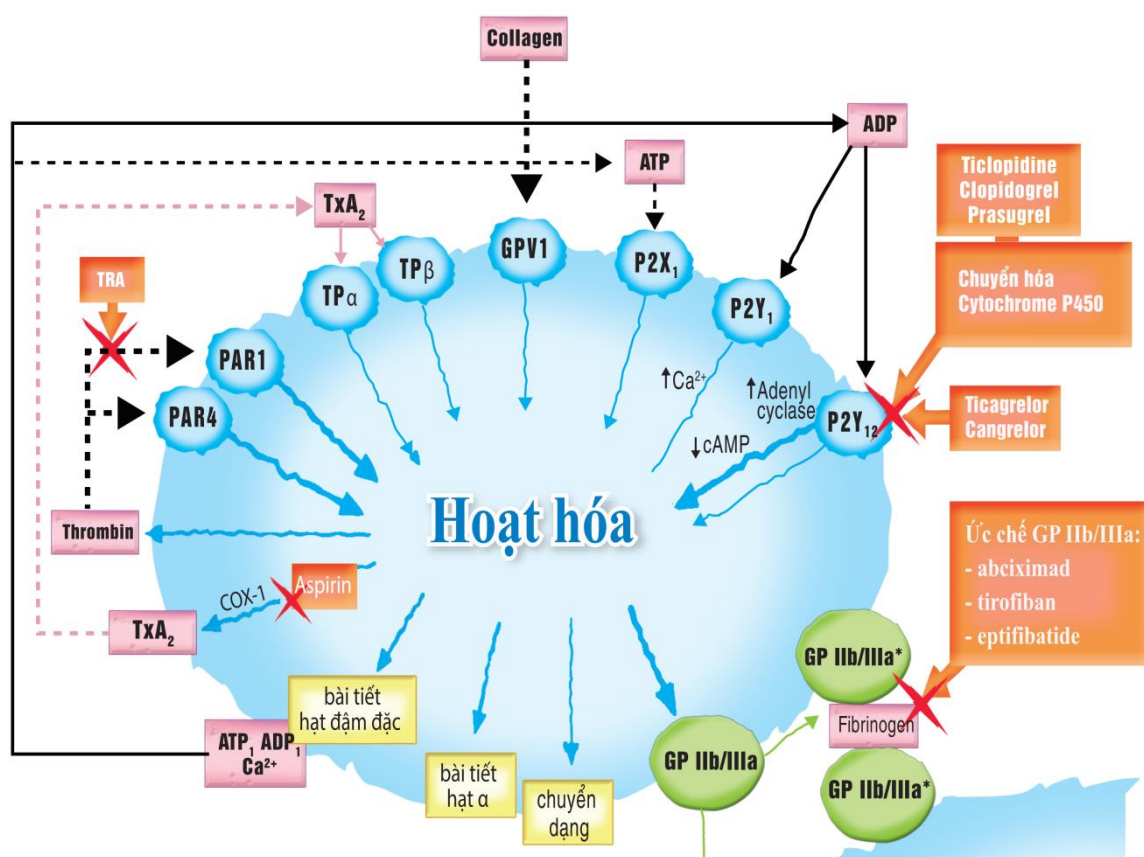
### **TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

#### **1.1. SƠ LƯỢC VỀ TIỂU CẦU VÀ THUỐC KHÁNG TIỂU CẦU**

Tiểu cầu là tế bào không nhân dạng đĩa, kích thước từ 2–4  $\mu\text{m}$ , được tạo ra từ bào tương của tế bào khổng lồ. Trên bề mặt tiểu cầu có rất nhiều thụ thể kích hoạt tiểu cầu. Thrombin hoạt động thông qua thụ thể được kích hoạt protease (PAR) 1 và 4, thromboxane A<sub>2</sub> thông qua thụ thể TP, collagene thông qua glycoprotein (GP) VI và adenosine disphosphate (ADP) thông qua thụ thể P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>. ADP cũng liên kết với thụ thể P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, hoạt động như một con đường khuếch đại mạnh mẽ. Kích hoạt GPVI dẫn đến sự hình thành thromboxane A<sub>2</sub>. Bên trong tiểu cầu có 2 nhóm hạt chứa các hóa chất trung gian. Nhóm hạt  $\alpha$  chứa các protein kết dính như fibrinogene, fibronectin, vitronectin, yếu tố von Willebrand và các glycoprotein như GP IIb/IIIa. Nhóm hạt đậm đặc “dense granules” mang những chất hoạt hóa hòa tan như ADP và serotonin (Hình 1.1) [53], [92].

Bình thường, tiểu cầu lưu thông trong hệ tuần hoàn dưới dạng không hoạt động và tiểu cầu không kết dính vào thành động mạch. Khi mảng xơ vữa bị vỡ tự phát hay tổn thương trong quá trình can thiệp ĐMV (nong bóng hoặc đặt stent) bộc lộ lớp dưới nội mạc làm khởi phát quá trình kích hoạt tiểu cầu. Tại vị trí động mạch bị tổn thương, lớp dưới nội mạc vỡ và tiểu cầu kết dính với lớp collagene đã bị bộc lộ, thông qua yếu tố von Willebrand, fibrinogene và những thụ thể tế bào đặc trưng. Tiếp theo, sự kết dính tiểu cầu được hoạt hóa bởi nhiều chất trung gian độc lập gồm collagene, thromboxane, ADP và thrombin. Kết quả này làm tiểu cầu sản xuất và phóng thích thromboxane A<sub>2</sub> và ADP từ các hạt. Chính các sản phẩm tiểu cầu này kích thích sự co mạch và kích hoạt thêm nhiều tiểu cầu. Kết tập tiểu cầu, còn gọi là sự ghép tiểu cầu

này với các tiểu cầu khác, là sự kết hợp của những phức hợp glycoprotein IIb/IIIa thông qua sự liên kết của những phân tử fibrinogene. Quá trình hoạt hóa kéo theo sự thay đổi hình dạng tiểu cầu. Tiểu cầu thay đổi hình dạng nhanh chóng theo từng giai đoạn hoạt động để giúp cho tiểu cầu dễ dàng kết dính và kết tập lại với nhau. Hình dạng mới có nhiều chân giả bao quanh giúp tiểu cầu bám dính vào bề mặt lớp nội mạc mạch máu và kháng lại với dòng máu chảy nhanh trong hệ tuần hoàn [53], [55].



Hình 1.1. Các thụ thể tiểu cầu và vị trí tác dụng của các thuốc kháng tiểu cầu.

**Ghi chú:** TxA<sub>2</sub>: Thromboxane A<sub>2</sub>, GP: glycoprotein, PAR: protease, ADP: adenosine diphosphate, ATP: adenosine triphosphate.

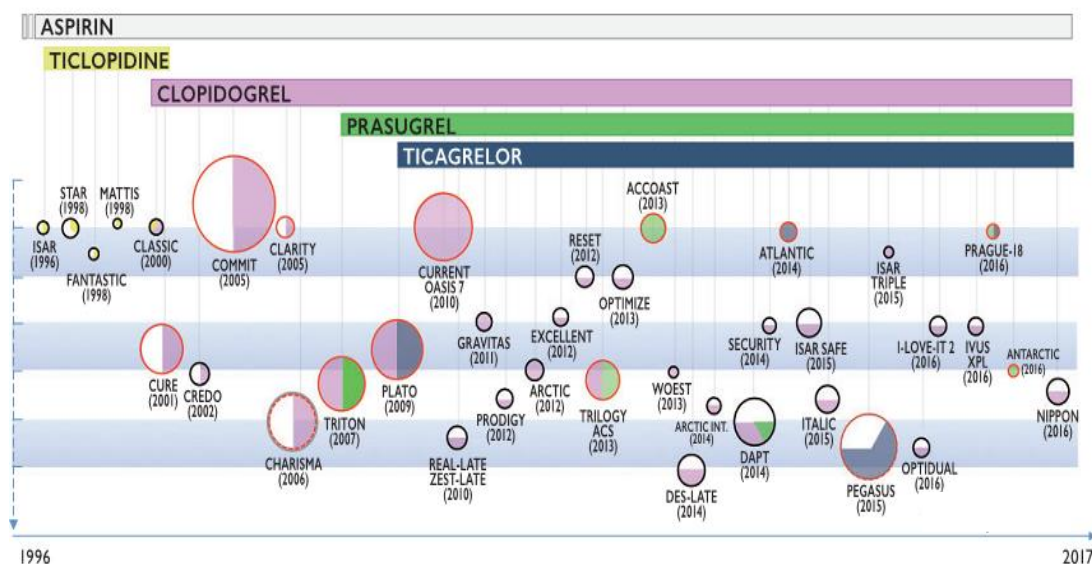
“Nguồn: Wallentin L., 2009” [114].

## 1.2. PHÂN LOẠI THUỐC KHÁNG TIỂU CẦU

Qua 3 quá trình kết dính, kích hoạt và kết tập tiểu cầu, cho đến nay, người ta đã tìm thấy 3 yếu tố chính liên quan đến hoạt động của tiểu cầu (COX 1 – thụ thể P2Y<sub>12</sub> – thụ thể glycoprotein IIb/IIIa) (Hình 1.1) [114]. Thông qua đó, đã có ba nhóm thuốc kháng tiểu cầu áp dụng trên lâm sàng phân loại theo cơ chế tác dụng của chúng (Hình 1.1) [111].

### 1.2.1. Nhóm thuốc thứ 1: Ức chế COX 1

Aspirin ức chế enzyme cyclooxygenase – thông qua đó, ức chế tổng hợp prostaglandin và thromboxane A<sub>2</sub> từ arachidonic acid (Hình 1.1). Đây là quá trình ức chế không hồi phục và tiểu cầu không tổng hợp enzyme cyclooxygenase mới trong suốt đời sống tiểu cầu (7 ngày). Nhóm thuốc kỳ diệu này ngoài tác dụng giảm đau, kháng viêm, hạ sốt còn có tác dụng kháng tiểu cầu – góp phần quan trọng và trở thành hòn đá tảng trong điều trị cũng như dự phòng các bệnh lý xơ vữa động mạch nói chung và trong bệnh ĐMV nói riêng [55], [79].



Hình 1.2. Các nghiên cứu về thuốc kháng tiểu cầu trong bệnh động mạch vành từ năm 1996 đến năm 2017.

“Nguồn: Valgimigli M., 2018” [111].

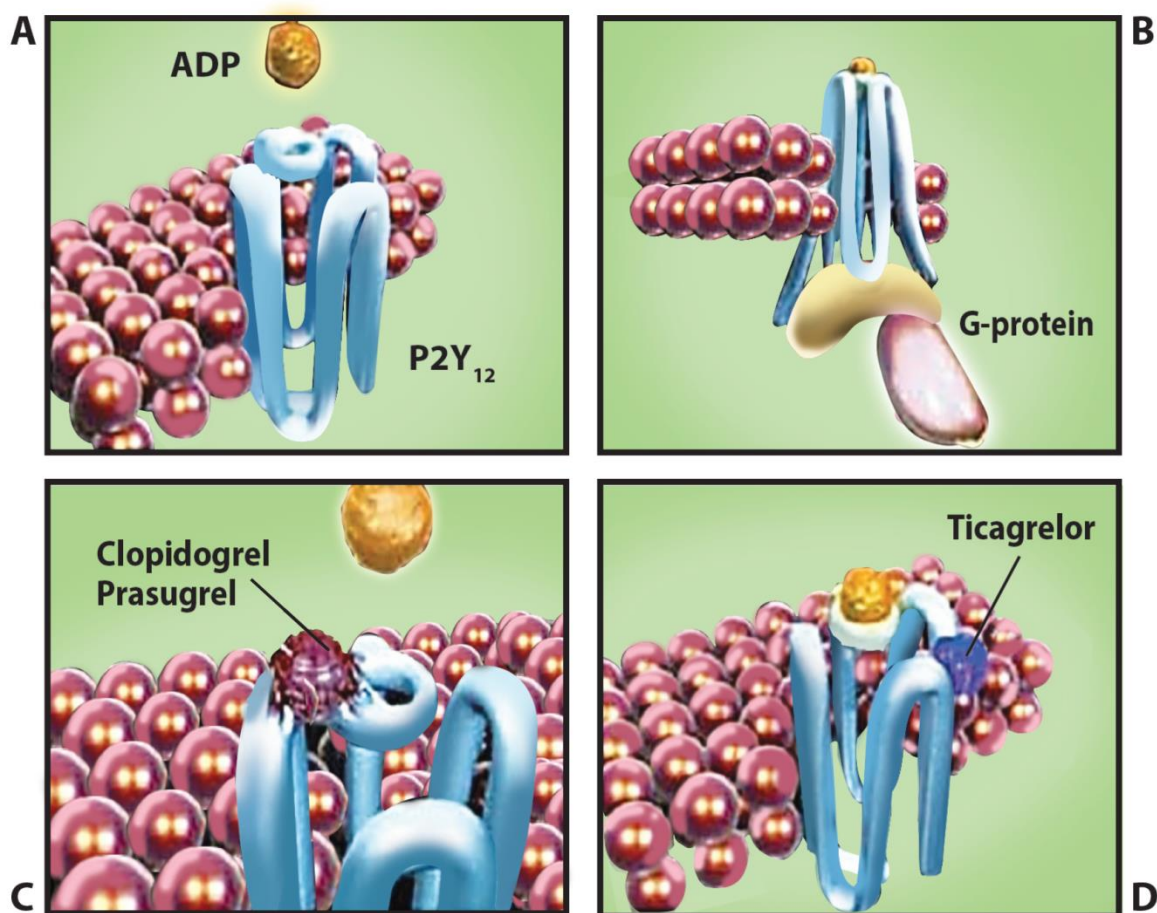
### 1.2.2. Nhóm thuốc thứ 2: Ức chế thụ thể P2Y<sub>12</sub> gồm nhóm thienopyridine và nhóm non-thienopyridine

ADP kích thích sự hoạt hóa tiểu cầu thông qua thụ thể đôi hai protein G là P2Y<sub>1</sub> và P2Y<sub>12</sub>, trong đó, P2Y<sub>12</sub> là thụ thể ưu thế hơn. Sự gắn kết của ADP với P2Y<sub>1</sub> kích thích hoạt động của thụ thể GP IIb/IIIa dẫn đến sự huy động calci làm thay đổi hình dạng tiểu cầu và chỉ làm kết tập tiểu cầu thoáng qua. Trong khi đó, sự gắn kết của ADP với thụ thể P2Y<sub>12</sub> 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 kết tập tiểu cầu kéo dài (Hình 1.3) [47], [114]. Chính vì thế, việc tìm kiếm một chất có thể ức chế hoạt động của tiểu cầu thông qua ức chế thụ thể P2Y<sub>12</sub> là mấu chốt quan trọng trong can thiệp ĐMV qua da cũng như trong điều trị HCMVC.

Bảng 1.1: Đặc điểm các thuốc kháng tiểu cầu ức chế thụ thể P2Y<sub>12</sub>

Đặc điểm	Clopidogrel	Prasugrel (CS-747)	Ticargrelor (AZD-6140)	Cangrelor (AR-C699931)
Phân loại	Thienopyridine		Cyclopentyl- triazolo- pyrimidine	ATP analogue
Đường sử dụng	Uống			Truyền tĩnh mạch
Tiền chất	+	+	Không	Không
Chuyển hóa	Chuyển hóa qua gan thành dạng hoạt động		Không chuyển hóa qua gan, ức chế trực tiếp cơ chế cạnh tranh	
Ức chế tiểu cầu	Không hồi phục		Có hồi phục	
Liều lượng (nạp/duy trì)	300-600/ 75 – 150 mg	60/10 mg PRINCIPLE	180mg 90mg x2 /ngày	30 µg/kg bolus, 4 µg /kg/phút trong 2-4 giờ
Nghiên cứu chính	CURE, PCI-CURE CREDO	TIMI 44 TRITON – TIMI 38	PLATO	Champion PCI Champion Platform

“Nguồn: Châu Ngọc Hoa, 2011” [10].



Hình 1.3. Cơ chế tác động của các thuốc ức chế thụ thể P2Y<sub>12</sub>

“Nguồn: Van Giezen JJ (2008)” [112].

**Chú thích hình 1.3:**

- A và B: Bình thường, ADP kết hợp với thụ thể P2Y<sub>12</sub> làm thay đổi hình dạng và hoạt hóa G-protein.

- C: Thienopyridine gắn kết với thụ thể P2Y<sub>12</sub> gây ức chế không hồi phục, làm cho thụ thể không hoạt động suốt đời sống tiểu cầu.

- D: Ticagrelor gắn kết ở một vị trí khác biệt với vị trí gắn kết của ADP và ức chế tín hiệu ADP làm thay đổi hình dạng của thụ thể bằng cách “khóa” thụ thể trong một trạng thái bất hoạt, ức chế có hồi phục thụ thể P2Y<sub>12</sub> và thụ thể này sẽ hoạt động trở lại khi có sự phân ly của các phân tử ticagrelor.

**1.2.2.1. Nhóm thienopyridine** (gồm: ticlopidine, clopidogrel, và prasugrel) là những tiền chất phải chuyển hóa thành dạng hoạt động ở gan và ức chế hoạt động tiểu cầu gián tiếp bằng cách gắn kết vào thụ thể P2Y<sub>12</sub> trong suốt đời sống của tiểu cầu.

**Chuyển hóa của nhóm thienopyridine:** Thienopyridines được chuyển hóa ở gan và ruột non thành dạng hoạt động và dạng này gắn kết đồng hóa trị với thụ thể P2Y<sub>12</sub> dẫn đến ức chế tiểu cầu không hồi phục. Mặc dù các thuốc nhóm thienopyridine đều phải chuyển hóa thông qua cytochrome P450 để trở thành dạng hoạt động nhưng những con đường dẫn đến sự chuyển đổi thành dạng hoạt động của các tiền chất trong nhóm không giống nhau [47], [65].

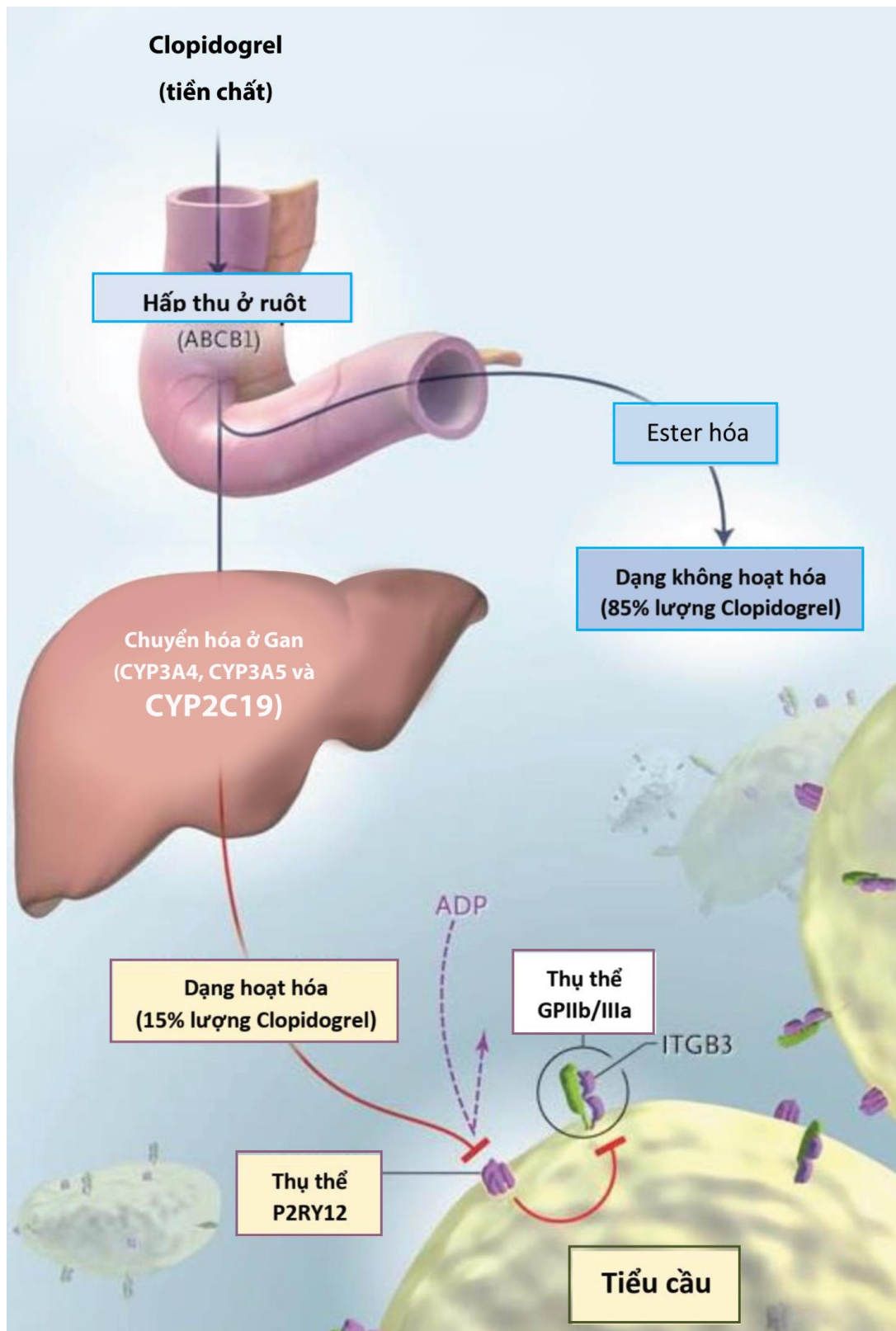
**Clopidogrel được chuyển hóa bởi 2 đường** (Hình 1.4) [102]:

- Đường thứ nhất, hầu hết (85%) lượng clopidogrel bị chuyển hóa thành dạng không hoạt động do khử ester hóa;
- Đường thứ hai, chuyển clopidogrel thành dạng hoạt động bởi ít nhất hai bước phụ thuộc cytochrome.

Trong số nhiều men cytochrome đã được xác định, CYP1A2, CYP3A4/5 và CYP2C19 được xem là những yếu tố chính góp phần tạo thành dạng chuyển hóa. Tuy nhiên, sự khiếm khuyết CYP2C19 trong biến đổi di truyền dường như kết hợp với việc giảm nồng độ trong máu của dạng hoạt động, làm giảm thấp mức độ ức chế tiểu cầu và tình trạng kém đáp ứng trên lâm sàng [47], [102], [114].

Ngược lại, prasugrel chỉ trải qua một giai đoạn ngắn phản ứng khử ester để thành dạng trung gian, sau đó được chuyển đổi thành dạng hoạt động chỉ có một bước phụ thuộc vào cytochrome. Các nghiên cứu tương tác dược động học cho thấy, chuyển hóa của prasugrel không bị ảnh hưởng bởi sự giảm chức năng của các cytochrome [47], [114].





Hình 1.4. Chuyển hóa của clopidogrel tại gan

“Nguồn: Simon T., 2009” [102].



### 1.2.2.2. Nhóm Non-thienopyridine

Ticagrelor và cangrelor có cấu trúc tương tự ADP là nguyên nhân làm ức chế có hồi phục thụ thể P2Y<sub>12</sub>. Cả hai thuốc này đều trực tiếp đối kháng ADP gắn kết vào thụ thể P2Y<sub>12</sub> mà không cần bất kỳ hoạt động chuyển hóa nào (Hình 1.3 và Bảng 1.1) [10], [112].

### 1.2.3. Nhóm thuốc thứ 3: Ức chế glycoprotein IIb/IIIa

Gồm abciximab, tirofiban và eptifibatide. Ức chế thụ thể - kháng thể GP IIb/IIIa là ức chế con đường chung cuối cùng của quá trình kết tập tiểu cầu, đồng thời, nó cũng giúp ngăn cản sự kết dính của tiểu cầu lên thành mạch máu (Hình 1.1). 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 mạch vành ở HCMVC [10], [114].

## 1.3. CLOPIDOGREL TRONG CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH

### 1.3.1. Clopidogrel trong can thiệp hội chứng mạch vành mạn

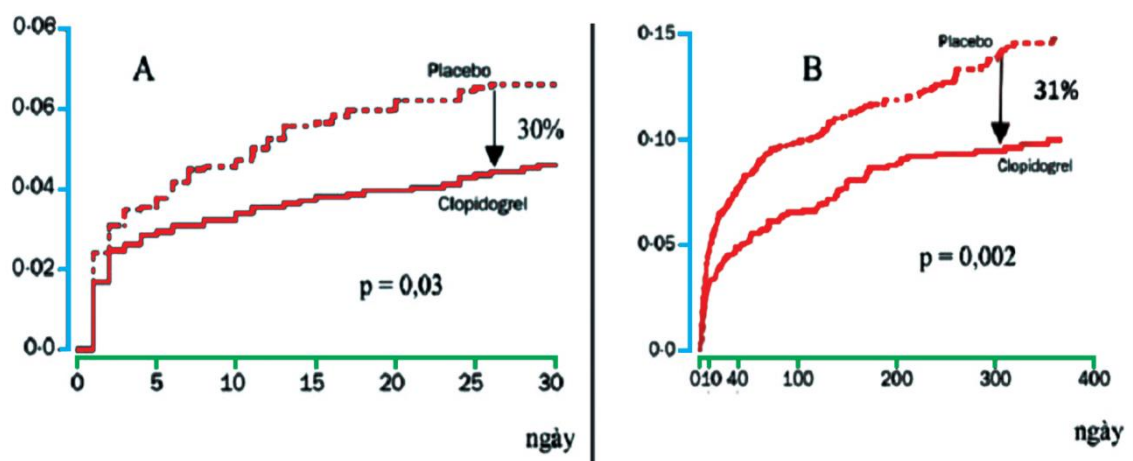
Nghiên cứu CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) là một nghiên cứu lớn đầu tiên, mù đôi tại 99 trung tâm ở Bắc Mỹ, so sánh hiệu quả của clopidogrel với giả dược trong can thiệp ĐMV chọn lọc. 2116 BN được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: nhóm 1 (n = 1053) được dùng liều nạp clopidogrel 300 mg và nhóm 2 (n = 1063) dùng giả dược từ 3 – 24 giờ trước can thiệp ĐMV. Ngay sau can thiệp ĐMV, tất cả BN (cả nhóm dùng giả dược) đều được dùng clopidogrel 75 mg/ngày trong 4 tuần. Từ ngày 29 đến 1 năm, nhóm 1 (có dùng liều nạp clopidogrel) được uống clopidogrel 75 mg/ngày và nhóm 2 dùng giả dược. Cả 2 nhóm đều được dùng aspirin trong suốt quá trình nghiên cứu. Việc sử dụng clopidogrel liên tục trong 1 năm giảm 26,9% nguy cơ tương đối biến cố tim mạch chính gồm tử vong,

NMCT cấp hay đột quỵ; nguy cơ tuyệt đối giảm 3%: 8,5% ở nhóm dùng clopidogrel và 11,5% ở nhóm dùng giả dược) [105].

CREDO cũng là một trong những nghiên cứu đầu tiên phân tích hiệu quả của việc dùng liều nạp 300mg clopidogrel trước can thiệp ĐMV qua da. Có 893 BN uống 300 mg clopidogrel trong vòng 3 – 6 giờ trước can thiệp ĐMV không giảm nguy cơ tim mạch so với nhóm dùng giả dược (RRR, -13,4%; 95% CI, 29,8% - 83,3% p = 0,60). Tuy nhiên, ở phương diện khác, 851 BN được uống clopidogrel trước can thiệp ĐMV 6 giờ đã làm giảm nguy cơ tương đối các biến cố tim mạch chính đến 38,6% so với nhóm dùng giả dược với ý nghĩa ở mức giới hạn với p = 0,05 [105]. Kết quả này cho thấy, can thiệp ĐMV chương trình có chuẩn bị với liều nạp clopidogrel 300 mg trước 6 giờ sẽ làm giảm các biến cố tim mạch chính.

### 1.3.2. Clopidogrel trong can thiệp hội chứng mạch vành cấp

Nghiên cứu PCI-CURE cho kết quả đặc biệt ấn tượng vai trò của clopidogrel trên đối tượng HCMVC được can thiệp ĐMV [78].



Biểu đồ 1.1: Tỷ lệ các biến cố tim mạch chính, so sánh clopidogrel và giả dược trong can thiệp HCMVC trong 30 ngày (A) và 1 năm (B)

“Nguồn: PCI-CURE, Mehta S.R., 2001” [78].

Từ tổng số 12562 BN trong nghiên cứu CURE, 2658 BN phân chia ngẫu nhiên và mù đôi được can thiệp ĐMV qua da (1313 BN có dùng clopidogrel và 1345 BN không dùng clopidogrel) [78]. Theo dõi ngắn hạn (trong 30 ngày) và theo dõi trung hạn (trung bình 8 tháng) đều cho thấy: nhóm dùng clopidogrel giảm 30% nguy cơ tương đối các biến cố tim mạch chính (gồm NMCT, đột quy hoặc tử vong do tim mạch) so với nhóm giả dược (Biểu đồ 1.1). Theo dõi trung hạn, các biến chứng chảy máu nhỏ gặp ở nhóm dùng clopidogrel là 3,5% so với nhóm dùng giả dược là 2,1% với  $p = 0,03$ . Trong khi đó, tỉ lệ các biến chứng chảy máu nghiêm trọng đe dọa tính mạng hoặc cần thiết phải truyền từ 2 đơn vị máu trở lên khác biệt không có ý nghĩa. Với nghiên cứu PCI-CURE, ở BN HCMVC được can thiệp ĐMV và đặt stent, sự kết hợp aspirin và clopidogrel sớm cũng như kéo dài trong 1 năm là cần thiết và thuận lợi làm giảm các biến cố tim mạch chính [78].

Hai nghiên cứu PCI-CURE và CREDO trình bày trên đã ủng hộ sự kết hợp aspirin và clopidogrel với thời gian điều trị ít nhất 1 năm sau can thiệp ĐMV trong HCMVC cũng như trong can thiệp chương trình để làm giảm các biến cố tim mạch chính [78], [105].

**Những hạn chế của clopidogrel:** clopidogrel có một số hạn chế liên quan trực tiếp đến đặc tính dược lý học, dược động học và di truyền hay gene [44].

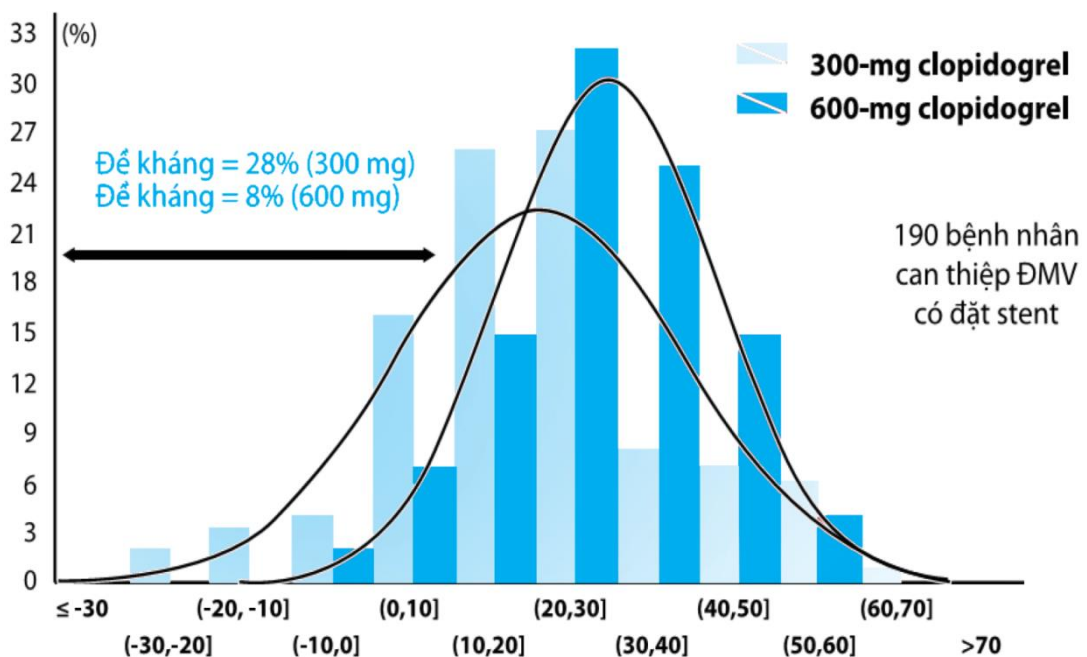
- Clopidogrel có phổ đáp ứng rộng tùy thuộc từng cá nhân. Gurbel và cs đã nhận thấy có khoảng 31% BN có độ biến thiên nồng độ kết tập tiểu cầu <10%, được gọi là nhóm “đề kháng clopidogrel” [60]. Tính chất biến thiên của sự đáp ứng clopidogrel phụ thuộc vào nhiều yếu tố: liều nạp cũng như liều duy trì của clopidogrel, thời gian điều trị trước can thiệp, phương pháp đo độ kết tập tiểu cầu, sự tương tác thuốc, tình trạng hấp thu thuốc tại ruột. Đặc biệt là tình trạng biến đổi di truyền liên quan đến CYP2C19 - một thành phần

quan trọng trong chuyển hóa clopidogrel và \*2 và \*3 là những allele giảm chức năng [10], [114] (Hình 1.4). Người mang các kiểu allele này kèm theo giảm thấp mức độ hoạt động của clopidogrel, giảm chức năng ức chế tiểu cầu dẫn đến các biến cố tim mạch do thiếu máu cục bộ liên quan đến sự tạo lập huyết khối sau can thiệp [81], [87], [112].

### 1.3.3. Giải pháp khắc phục hạn chế của clopidogrel

#### Tăng liều nạp và liều duy trì của clopidogrel:

Với việc tăng liều clopidogrel, 1 nghiên cứu đánh giá hiệu quả bằng cách tăng liều tải clopidogrel cho thấy nhóm BN mang gene CYP2C19 kiểu \*1/\*1, \*1/\*2 khi điều trị clopidogrel từ 300 đến 900 mg, hoạt tính ức chế kết tập tiểu cầu tốt hơn, nhưng nhóm kiểu gene CYP2C19 \*2/\*2 không cho thấy tăng hoạt tính ức chế kết tập tiểu cầu khi tăng liều tải của clopidogrel [45].



Biểu đồ 1.2: Tỷ lệ đề kháng clopidogrel giảm ở BN được can thiệp đặt stent ĐMV khi tăng liều nạp (600 mg so với 300 mg).

“Nguồn: Gurbel P.A., 2005” [59].

Năm 2005, Gurbel và cs đã nghiên cứu so sánh sự đáp ứng giữa liều nạp 300 mg và 600 mg. Có khoảng 28% BN đề kháng hay đáp ứng kém với liều nạp clopidogrel 300 mg, trong khi có khoảng 8% BN đề kháng hay đáp ứng kém với liều nạp 600mg (Biểu đồ 1.2) [59].

Tăng liều nạp là một trong những phương cách giúp cải thiện tình trạng kém đáp ứng của clopidogrel. Tuy nhiên với liều cao clopidogrel 600 mg vẫn còn một số BN không đáp ứng với thuốc.

### **Clopidogrel liều cao (liều nạp và duy trì) trong HCMVC**

**Nghiên cứu CURRENT-OASIS 7:** Đây là nghiên cứu tiền cứu, mù đôi, thực hiện tại 597 trung tâm ở 39 nước. 25086 BN (17232 BN được can thiệp ĐMV và 7855 BN điều trị nội khoa). Dân số nghiên cứu được phân chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: nhóm điều trị với phác đồ chuẩn với clopidogrel (liều nạp 300mg sau đó 75 mg mỗi ngày) và nhóm dùng clopidogrel liều cao (liều nạp 600 mg ngày thứ 1, sau đó 150 mg từ ngày thứ 2 đến thứ 7, sau đó là 75mg/ngày). Nhóm can thiệp ĐMV, liều gấp đôi clopidogrel (so với liều chuẩn) cải thiện tiên lượng trong 30 ngày theo dõi, với giảm biến cố tim mạch chính, giảm tỉ lệ NMCT cấp và đặc biệt là giảm thấp nguy cơ huyết khối stent, đều có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó, ở nhóm điều trị nội, việc dùng liều cao clopidogrel không góp phần cải thiện tiên lượng so với nhóm điều trị liều chuẩn. So với nhóm điều trị phác đồ chuẩn, dùng liều gấp đôi clopidogrel làm tăng nguy cơ chảy máu nghiêm trọng (1,9% so với 1,6% với  $p = 0,04$ ) và tăng nguy cơ phải truyền máu ( $\geq 2$  đơn vị hồng cầu) (2,2% so với 1,7% với  $p = 0,01$ ) (Bảng 1.2). Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỉ lệ tai biến chảy máu nội sọ hay chảy máu nguy hiểm đến tính mạng [77].

Với nghiên cứu CURRENT – OASIS 7, việc dùng liều gấp đôi clopidogrel trong HCMVC cần suy xét vì nó không mang lại lợi ích trên đối tượng chỉ điều trị nội khoa đơn thuần và làm tăng nguy cơ chảy máu. Phác đồ

này chỉ có lợi trên đối tượng can thiệp ĐMV (giảm nguy cơ huyết khối stent, NMCT cấp cũng như biến cố tim mạch chính).

Bảng 1.2: Hiệu quả và an toàn của hai phác đồ điều trị clopidogrel.

	<b>Liều chuẩn (300/75 mg)</b>	<b>Liều cao (600/150 mg)</b>	<b>HR</b>	<b>p</b>
<b>Biến cố tim mạch chính</b>				
- Nhóm can thiệp mạch vành	4,5%	3,9%	0,85 (0,74-0,99)	<b>0,036</b>
- Nhóm không can thiệp	4,2%	4,9%	1,17 (0,95-1,44)	0,14
- Chung	4,4%	4,2%	0,95 (0,84-1,07)	0,37
<b>NMCT cấp</b>				
- Nhóm can thiệp mạch vành	2,6%	2%	0,78 (0,64-0,95)	<b>0,012</b>
- Nhóm không can thiệp	1,4%	1,7%	1,25 (0,87-1,79)	0,23
- Chung	2,2%	1,9%	0,86 (0,73-1,03)	0,097
<b>- Huyết khối stent</b>	1,6%	2,3%	0,71 (0,57-0,89)	<b>0,002</b>
- Huyết khối stent chắc chắn, có bằng chứng chụp ĐMV	0,7%	1,2%	0,58 (0,42-0,79)	<b>0,001</b>
<b>Nguy cơ chảy máu</b>				
- Chảy máu nghiêm trọng	1,6%	1,9%	1,22 (1,01-1,47)	<b>0,04</b>
- Phải truyền $\geq 2$ đơn vị hồng cầu	1,7%	2,2%	1,28 (1,07-1,54)	<b>0,01</b>
- Xuất huyết nội sọ có triệu chứng	0,05%	0,03%	0,67 (0,19-2,37)	0,53
- Giảm Hb $\geq 5$ g/dl	0,9%	1%	1,22 (0,95-1,58)	0,13
- Đe dọa tính mạng	0,1%	0,1%	1,07 (0,53-2,16)	0,85

“Nguồn: Mehta S.R., 2009” [77].

Nghiên cứu GRAVITAS cho thấy không có lợi ích về mặt tiên lượng cũng như huyết khối stent với liều gấp đôi clopidogrel ở BN được đặt stent phủ thuốc nhưng mức hoạt động tiểu cầu tồn lưu cao (hay còn gọi là đối tượng có tình trạng đề kháng clopidogrel). 5429 BN đang uống clopidogrel 75mg/ngày được đánh giá chức năng tiểu cầu với phân tích VerifyNow từ 12 – 24 giờ sau can thiệp ĐMV, dân số nghiên cứu có nguy cơ tương đối thấp

với 60% HC mạch vành mạn. Mức hoạt động tiểu cầu tồn lưu cao (PRU: platelet reactivity unit > 230) gặp ở 2214 BN chiếm 41% được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: nhóm 1 tiếp tục điều trị phác đồ chuẩn với 75mg clopidogrel/ngày và nhóm 2 được uống 1 liều nạp 600mg ngày thứ 1 sau đó mỗi ngày 150 mg clopidogrel liên tục trong 6 tháng. Sau 6 tháng theo dõi, biến cố tim mạch chính gồm tử vong do tim mạch, NMCT cấp, huyết khối stent tương đương giữa hai nhóm, đều 2,3% và cũng không có sự khác biệt về nguy cơ chảy máu [89].

**Từ nghiên cứu CURRENT-OASIS 7 và GRAVITAS, rút ra những kết luận:**

- BN HCMVC nhưng chỉ điều trị nội khoa: clopidogrel vẫn tiếp tục liều chuẩn (300 mg liều nạp và 75 mg liều duy trì).

- BN HCMVC can thiệp ĐMV có đặt stent: để dự phòng huyết khối stent có thể dùng clopidogrel liều gấp đôi: 600 mg liều nạp và 150 mg liều duy trì ít nhất trong 1 tuần sau can thiệp ĐMV.

- BN đề kháng với clopidogrel, liều gấp đôi clopidogrel không cải thiện tiên lượng cũng như nguy cơ huyết khối stent, cần một phác đồ thay thế.

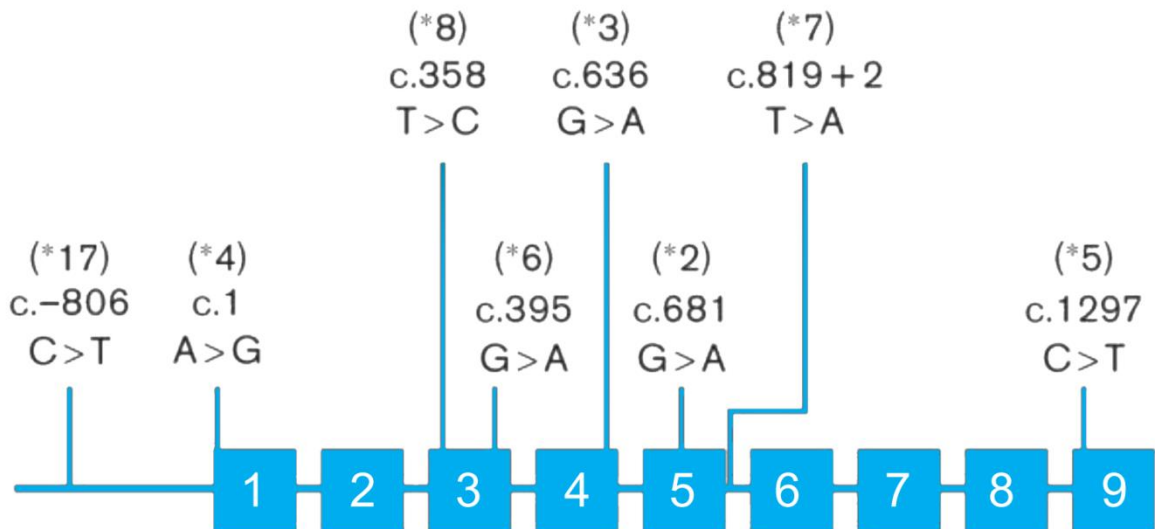
Những hạn chế của clopidogrel là một thách thức lớn trong chuyên ngành tim mạch can thiệp, đặc biệt trong can thiệp mạch vành những tình huống cấp cứu, cần thiết phải ức chế nhanh chóng hoạt động tiểu cầu nhằm làm giảm các biến cố liên quan đến thiếu máu cục bộ cơ tim cũng như nguy cơ huyết khối stent sau can thiệp ĐMV.

## **1.4. KIỂU GENE CYP2C19**

### **1.4.1. Quy ước kiểu gene CYP2C19 \*2, \*3 và kiểu hình [65], [90]**

**CYP2C19:** *Family 2 (họ 2), Subfamily C (phân họ C), polypeptide 19* nằm trong một cụm gene cytochrome P450 (centromere-CYP2C18-CYP2C19-CYP2C9-CYP2C8-telomere) [96], [97].

Enzyme CYP2C19 góp phần chuyển hóa một số lượng lớn các loại thuốc và nhóm thuốc có liên quan đến lâm sàng như thuốc chống trầm cảm, benzodiazepin, mephenytoin, thuốc ức chế bơm proton và đặc biệt là clopidogrel [97]. CYP2C19 có chín exon và có tính đa hình cao, với hơn 25 biến thể (Hình 1.5) [96].



Hình 1.5: Kiểu gene CYP2C19 với vị trí của các biến thể allele giảm chức năng (\*2 - \*8) và biến thể allele tăng cường chức năng (\*17).

Exon là các hộp màu xanh được đánh số từ 1 đến 9.

“Nguồn: Scott S.A., 2012” [96].

- CYP2C19 \*1: tình trạng chuyển hóa bình thường.
- CYP2C19 \*2: là đột biến gene được nghiên cứu nhiều nhất, rs4244285 (c.681G> A), hiện diện ở nucleotide 681 thay thế guanine (G) bằng adenine (A), được tìm thấy trong exon 5, kết hợp với tình trạng giảm hay mất chức năng chuyển hóa các chất.
- CYP2C19 \*3: rs4986893 (c.636G> A), hiện diện ở nucleotide 636 thay thế guanine (G) bằng adenine (A), được tìm thấy trong exon 4, kết hợp với tình trạng giảm hay mất chức năng chuyển hóa các chất.



- CYP2C19 \*4 đến \*8 là: CYP2C19 \*4 (rs28399504), \*5 (rs56337013), \*6 (rs72552267), \*7 (rs72558186) và \*8 (rs41291556), kết hợp với tình trạng giảm hay mất chức năng chuyển hóa các chất. Tuy nhiên, các biến thể này rất hiếm (tần suất <1%) và ít được nghiên cứu.
- CYP2C19 \*17: rs12248560 (c.806C> T), hiện diện ở nucleotide 806 và chuyển tiếp C thành T, dẫn đến tăng biểu hiện và hoạt động CYP2C19. Tần số CYP2C19 \*17 xấp xỉ 21% ở người da trắng, 16% ở người Mỹ gốc Phi và chỉ có khoảng 3% ở người châu Á [97].

**A. Tổ hợp kiểu gene CYP2C19 \*2 và \*3 là sự kết hợp của 1 sao (\*) CYP2C19 \*2 và 1 sao (\*) của CYP2C19 \*3 (Bảng 1.3)**

- Kiểu gene bình thường - đồng hợp tử: gồm 2 sao allele kiểu dại (wild type) (\*1): CYP2C19 \*1/\*1
- Kiểu gene đột biến dị hợp tử: là sự kết hợp 1 sao kiểu dại (\*1) và 01 sao đột biến (\*2 hoặc \*3): CYP2C19 \*1/\*2 hoặc CYP2C19 \*1/\*3.
- Kiểu gene đột biến - đồng hợp tử: là sự kết hợp của 2 allele đột biến: CYP2C19 \*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3.

Bảng 1.3: Quy ước kiểu gene CYP2C19 \*2, \*3 và kiểu hình chuyển hóa

Quy ước	Kiểu gen	Kiểu hình
Kiểu gene bình thường – đồng hợp tử, gồm 2 allele kiểu dại (*1)	CYP2C19 *1/*1	Chuyển hóa bình thường: NM (Normal Metabolizers)
Kiểu gene đột biến, dị hợp tử: kết hợp 1 allele kiểu dại (*1) và 1 sao đột biến (*2 hoặc *3)	CYP2C19 *1/*2 CYP2C19 *1/*3	Chuyển hóa trung gian: IM (Intermediate Metabolizers)
Kiểu gene đột biến, đồng hợp tử: là sự kết hợp của 2 allele đột biến	CYP2C19 *2/*2, CYP2C19 *2/*3, CYP2C19 *3/*3	Chuyển hóa kém: PM (Poor Metabolizers)

## **B. Quy ước kiểu hình theo tổ hợp kiểu gene [96]**

- Kiểu hình chuyển hóa bình thường: NM (Normal Metabolizers) cá thể không mang allele đột biến, kiểu gene  $*1/*1$ .

- Kiểu hình chuyển hóa trung gian: IM (Intermediate Metabolizers) cá thể chỉ mang một allele đột biến, kiểu gene  $*1/*2$  hoặc  $*1/*3$ .

- Kiểu hình chuyển hóa kém: PM (Poor Metabolizers) cá thể mang hai allele đột biến với các kiểu gene  $*2/*2$ ,  $*2/*3$ ,  $*3/*3$ .

### **1.4.2. Tần suất kiểu gene CYP2C19 trong dân số**

Theo y văn, tỉ lệ người mang gene đột biến CYP2C19  $*2$ ,  $*3$  chiếm tỉ lệ đáng kể trong quần thể người châu Á (55%), trong khi đó, tỉ lệ này ở người da trắng thấp hơn (khoảng 30%) [44], [75], [82], [99], [119]. Trong 3 nghiên cứu lớn về thuốc kháng tiểu cầu trong bệnh ĐMV với dân số đa số là người da trắng, kết quả cho thấy tỉ lệ người mang ít nhất 1 allele giảm chức năng CYP2C19 của clopidogrel từ 19 – 27% [77], [81], [116]. Trong một phân tích gộp từ 9 nghiên cứu tại Châu Âu cho thấy, có 28,5% số BN có mang ít nhất 1 allele giảm chức năng CYP2C19 [75].

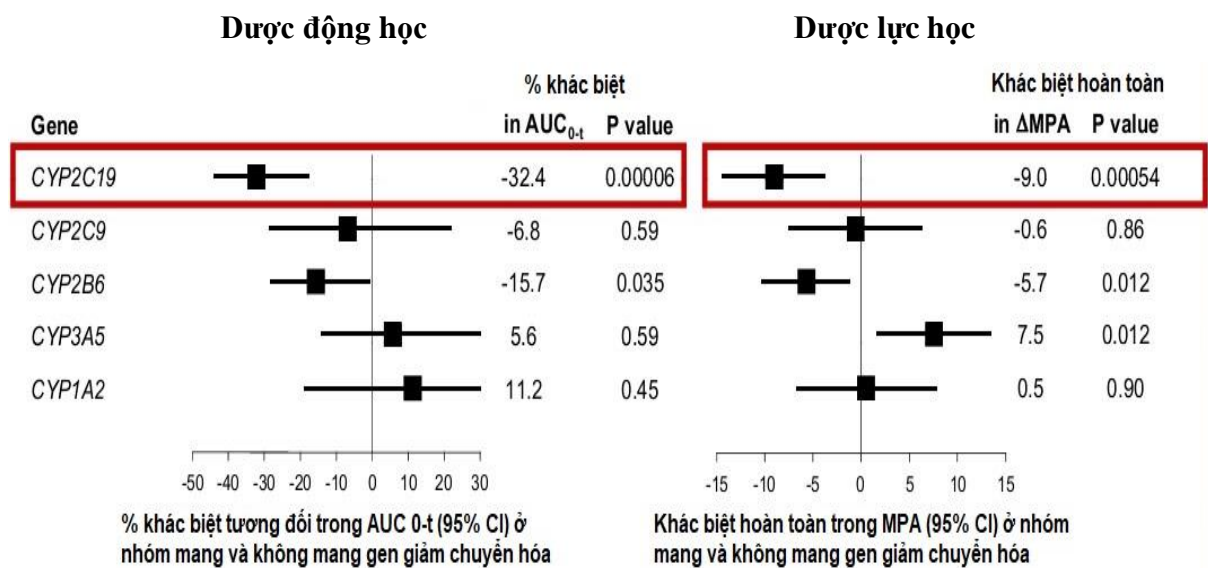
Ở Nhật, tỉ lệ người có mang allele chuyển hóa bình thường (từ 36,4 đến 40%) thấp hơn người có mang allele chuyển hóa trung gian (từ 43,5 đến 50,5%) [83], [108], [122]. Một nghiên cứu của Hàn Quốc cho thấy tỉ lệ BN mang ít nhất một allele giảm chức năng lên đến 60% [84]. Một nghiên cứu tại Trung Quốc với 1068 BN cho thấy tỉ lệ BN mang ít nhất một allele giảm chức năng lên đến 57,5% [120].

### **1.4.3. Liên quan kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 và chuyển hóa clopidogrel**

Năm 2009, Mega và cs nghiên cứu mối liên quan giữa các kiểu gene CYP2C19, nồng độ chuyển hóa thuốc trong huyết tương và ức chế tiểu cầu trên 162 người khỏe tình nguyện uống clopidogrel (Biểu đồ 1.3) [74].

### Kết quả cho thấy:

- (1) Về dược lực học, người mang ít nhất 1 allele giảm chức năng CYP2C19 kèm theo giảm 32,4% nồng độ chuyển hóa clopidogrel trong huyết tương so với người không mang các allele này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ );
- (2) Về dược động học, người mang ít nhất 1 allele giảm chức năng CYP2C19 kèm theo giảm độ kết tập tiểu cầu tối đa 9% so với người không mang các allele này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

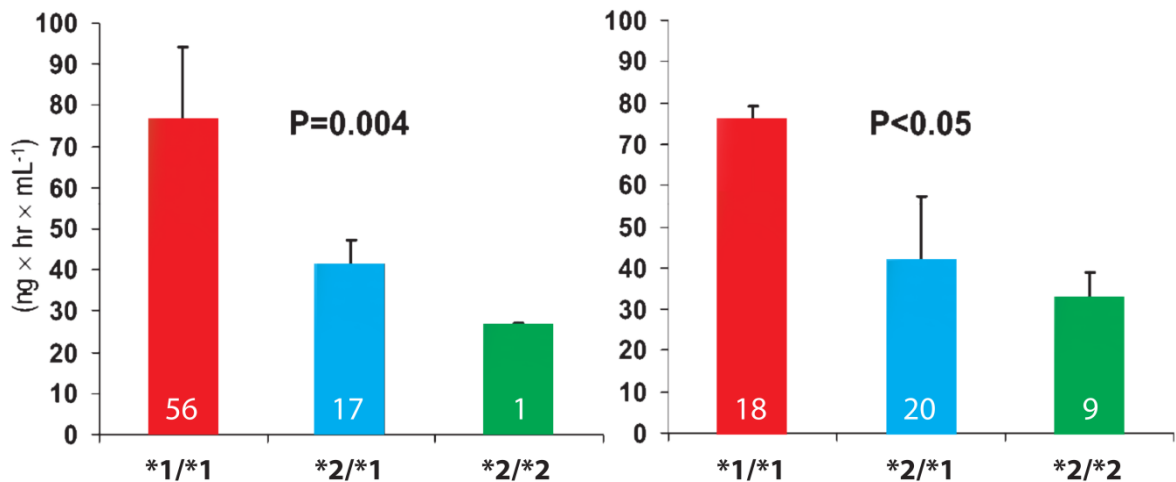


Biểu đồ 1.3: Dược động học và dược lực học liên quan giữa các kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 và clopidogrel.

“Nguồn: Mega J.L., 2009” [74].

Có 2 nghiên cứu ở người lớn tình nguyện uống clopidogrel và đo hoạt động chuyển hóa clopidogrel ở các kiểu gen khác nhau (Biểu đồ 1.4). Kết quả cho thấy: nhóm người mang cả 2 allele giảm chức năng CYP2C19 \*2, gọi là dạng đột biến đồng hợp tử (\*2/\*2), có hoạt động chuyển hóa clopidogrel thấp nhất; kế đến là nhóm người mang 1 allele giảm chức năng, gọi là dạng đột biến dị hợp tử (\*1/\*2), có hoạt động chuyển hóa clopidogrel ở mức trung gian; so với nhóm người không mang kiểu allele này (\*1/\*1), sự khác biệt ở 3 nhóm có ý nghĩa thống kê.

Qua đó cho thấy, người mang càng nhiều allele giảm chuyển hóa, càng giảm thấp hoạt động chuyển hóa của clopidogrel, giảm thấp nồng độ huyết tương tối đa, giảm thấp mức ức chế hoạt động tiểu cầu của thuốc [32], [110].



Biểu đồ 1.4: Chuyển hóa hoạt động của clopidogrel và các kiểu gene.

“Nguồn: Brandt J.T., 2007 [32] và Umemura K., 2008” [110]

Ghi chú : (\*2/\*2: đột biến đồng hợp tử; \*1/\*2: đột biến dị hợp tử; \*1/\*1: bình thường)

## 1.5. ĐẠI CƯƠNG VỀ CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH SAU CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH

### 1.5.1. Biến cố tim mạch chính

Thuật ngữ MACE, được định nghĩa là **biến cố tim mạch bất lợi chính**, gọi tắt là: **biến cố tim mạch chính**, là biến cố gộp được sử dụng phổ biến trong các nghiên cứu tim mạch. Trong lịch sử, thuật ngữ MACE bắt đầu được sử dụng từ giữa những năm 1990 với việc công bố các biến chứng trong bệnh viện liên quan đến can thiệp mạch vành qua da [68].

Ngày nay, mặc dù không có định nghĩa chuẩn về MACE, nó vẫn thường xuyên được sử dụng trong các nghiên cứu tim mạch, đánh giá kết quả ngắn hạn và dài hạn, liên quan đến các phương pháp điều trị tim mạch khác nhau. Định nghĩa MACE tùy thuộc vào thiết kế ban đầu và mục tiêu của

nhóm nghiên cứu. MACE, cũng như tất cả các biến cố gộp khác, bao gồm nhiều biến cố lâm sàng với mức độ liên quan khác nhau. Ở cấp độ rộng nhất, các định nghĩa về MACE được sử dụng ngày nay bao gồm các biến số phản ánh cả tính an toàn và hiệu quả của các phương pháp điều trị khác nhau. Mặc dù sử dụng rộng rãi thuật ngữ này trong các thử nghiệm lâm sàng, các định nghĩa về MACE có thể khác nhau, điều này khiến việc so sánh các nghiên cứu tương tự trở nên khó khăn. Cái gọi là "**MACE 3 điểm cố điển**" được định nghĩa là một hỗn hợp của ba biến cố cố điển: đột quỵ không tử vong, nhồi máu cơ tim không tử vong và tử vong do tim mạch [50].

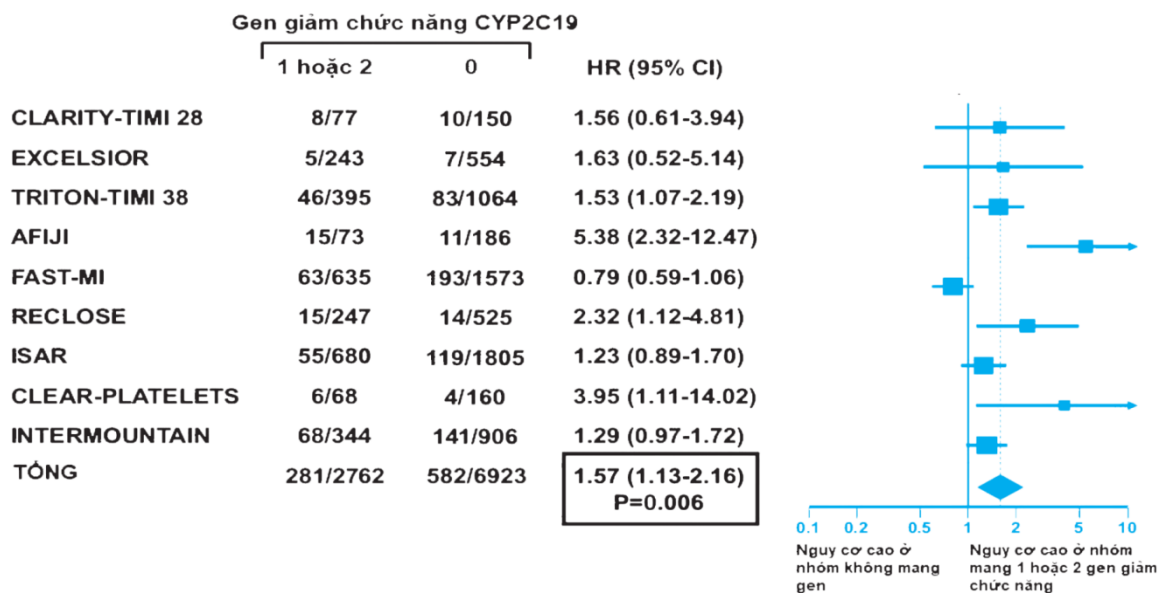
Rất nhiều nghiên cứu tim mạch lớn về thuốc kháng tiểu cầu trong bệnh ĐMV có thiết kế với tiêu chí chính là **MACE 3 điểm cố điển** này, như: nghiên cứu CURE, TRITON TIMI 38, PLATO [77], [81], [116]. Bên cạnh đó, có nhiều biến thể của MACE, đặc biệt trong các nghiên cứu về vai trò của kiểu gene CYP2C19 trong can thiệp ĐMV. MACE trong nghiên cứu của Collet (Pháp) gồm: nhồi máu cơ tim không tử vong, tử vong do tim mạch và tái thông sang thương đích [38]. MACE trong nghiên cứu của Xiang Xie (Trung Quốc) gồm: tử vong, nhồi máu cơ tim cấp, huyết khối stent [120].

Nghiên cứu về ảnh hưởng của các gene đột biến trên CYP2C19, Cavallari và cs đánh giá cách điều trị theo sự hướng dẫn của đột biến gene CYP2C19 và biến cố tim mạch chính (MACE). Nghiên cứu trên 1815 BN, trong đó 31% có mang allele đột biến. Kết quả cho thấy nguy cơ xảy ra MACE cao hơn có ý nghĩa thống kê trong nhóm BN mang allele giảm chức năng được điều trị bằng clopidogrel so với điều trị bằng thuốc khác (prasugrel, ticagrelor), tỉ lệ là 23,4 so với 8,7 với  $p = 0,013$ ). Kết quả tương tự cũng thu được ở nhóm BN có HCMVC tại thời điểm can thiệp qua da (HR 2,87;  $p = 0,013$ ). Trong khi đó, không có sự khác biệt về tỉ lệ MACE giữa các nhóm BN có mang hoặc không mang allele đột biến được điều trị bằng thuốc

không phải clopidogrel. Các tác giả kết luận những cá thể mang allele giảm chức năng của CYP2C19 được điều trị bằng clopidogrel có tỉ lệ MACE cao hơn có ý nghĩa so với nhóm được điều trị bằng thuốc ức chế kết tập tiểu cầu mới khác [34].

Phân tích gộp từ 9 nghiên cứu ngẫu nhiên với 9685 BN, 91,5% BN được can thiệp ĐMV và điều trị với clopidogrel. Tiêu chí đánh giá gồm: gộp các biến cố tim mạch chính (tử vong do tim mạch, NMCT hoặc đột quy)[75].

**Kết quả:** So sánh với nhóm không mang gene đột biến: nhóm có mang ít nhất 1 allele giảm chức năng CYP2C19 có nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch chính cao hơn (HR = 1,57; p = 0,006).



Biểu đồ 1.5: Liên quan giữa kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 và MACE ở BN được can thiệp ĐMV và điều trị clopidogrel.

“Nguồn: Mega J.L., 2010” [75].

### 1.5.2. Huyết khối stent

**Định nghĩa:** Trước đây, có nhiều định nghĩa và tiêu chuẩn chẩn đoán huyết khối stent sau can thiệp động mạch vành. Do đó, tỉ lệ huyết khối stent trong các nghiên cứu rất khác nhau. Từ năm 2007, để chẩn đoán biến chứng này,

hầu hết các nghiên cứu đều sử dụng tiêu chuẩn của ARC (Academic Research Consortium, ARC) [40]. Theo ARC, định nghĩa huyết khối stent dựa trên sự chắc chắn và thời điểm xảy ra biến cố (Bảng 1.4).

Bảng 1.4: Định nghĩa huyết khối stent theo ARC

<b>Theo sự chắc chắn xảy ra biến cố</b>	
Chắc chắn huyết khối stent	HCMVC (đau ngực điển hình, thay đổi điện tâm đồ, tăng men tim có động học trong vòng 48 giờ), với bằng chứng huyết khối stent (huyết khối stent hay cách hai đầu stent dưới 5mm) trên: Chụp hình động mạch vành, tử thiết.
Khả năng huyết khối stent	Tử vong không rõ nguyên nhân trong vòng 30 ngày sau đặt stent, hoặc NMCT cấp ở vùng chi phối bởi ĐMV có đặt stent
Có thể có huyết khối stent	Tử vong không rõ nguyên nhân sau 30 ngày đặt stent.
<b>Theo thời điểm xuất hiện biến cố</b>	
Sớm	Cấp tính: trong vòng 24 giờ sau đặt stent. Bán cấp: từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 30 sau đặt stent.
Muộn	Từ tháng thứ 2 đến tháng thứ 12 sau đặt stent.
Rất muộn	Sau 1 năm đặt stent

**Tần suất:** Tần suất huyết khối stent thay đổi trong các nghiên cứu khác nhau, tùy theo tiêu chuẩn chẩn đoán và thời gian theo dõi (Bảng 1.5). Nhìn chung, biến chứng này tương đối hiếm gặp, khoảng 0,5-1% sau 1 năm [33], [62], [70]. Tuy nhiên, tỉ lệ tử vong có thể lên đến 45%, với hầu hết các trường hợp có biểu hiện là NMCT cấp ST chênh lên và đột tử [63].

- Một nghiên cứu trên 8146 trường hợp PCI với SES hoặc PES trong 3 năm. Tỷ lệ huyết khối gây huyết khối stent là 2,9%, với 60% trường hợp xuất hiện trong giai đoạn sớm và 40% xuất hiện trong giai đoạn muộn. Sau một năm, huyết khối gây huyết khối stent rất hiếm, khoảng 0,6% [41].

- Một nghiên cứu trên 21009 BN cho thấy tỷ lệ huyết khối stent là 2,1% sau 3 năm theo dõi, hầu hết xảy ra trong vòng 30 ngày đầu (70%) và không có sự khác biệt về tỷ lệ huyết tắc giữa stent trần và stent phủ thuốc [113].

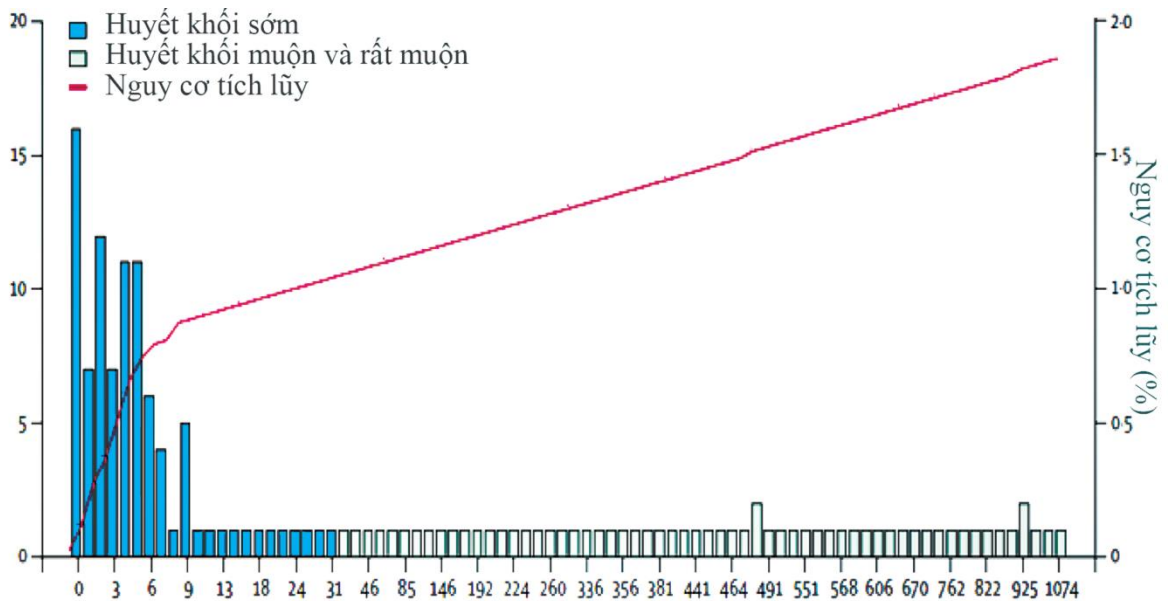
- Nghiên cứu SCAAR theo dõi 42150 BN được can thiệp đặt stent trần hoặc stent phủ thuốc trong thời gian 2 năm, tỷ lệ chắc chắn có huyết khối stent là 1,2%, mỗi năm sau đó tỷ lệ biến cố tăng thêm 0,3-0,4% [94].

Bảng 1.5: Tần suất huyết khối stent qua một số nghiên cứu

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Loại stent</b>	<b>Huyết khối sớm</b>	<b>Huyết khối muộn</b>	<b>Huyết khối rất muộn</b>
<b>SIRIUS</b>	BMS	0,5	0,28	0,0
	DES	0,44	0,5	0,5
	p	0,74	0,22	<b>0,002</b>
<b>RAVEL</b>	BMS	0,35	0,49	0,0
	SES	0,42	0,35	0,36
	p	0,79	0,61	0,22
<b>TAXUS</b>	BMS	0,63	0,11	0,0
	PES	0,46	0,63	0,59
	p	0,51	<b>0,034</b>	<b>0,049</b>

*“Nguồn: Iakovou I., 2005” [63].*





Biểu đồ 1.6: Huyết khối stent theo thời gian.

“Nguồn: Daemen J., 2007” [41].

## Phân loại huyết khối stent

### Huyết khối stent sớm

Vào đầu những năm 1990, khi chưa có liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu kép, huyết khối stent sớm là một biến chứng thường gặp sau đặt stent, với tỉ lệ lên tới 15%. Sự phối hợp giữa aspirin và clopidogrel đã làm giảm đáng kể tần suất huyết khối stent. Các phân tích gộp gần đây, cho thấy tỉ lệ biến chứng này còn khoảng 1%, và tỉ lệ huyết khối stent trong vòng 24 giờ sau đặt stent trần và stent phủ thuốc là tương đương nhau [42].

### Huyết khối stent muộn

Các nghiên cứu và các phân tích gộp gần đây cho thấy tần suất huyết khối stent muộn khoảng 0,5%, tần suất tích lũy là 1,5%, không có sự khác biệt giữa stent trần và stent phủ thuốc [104]. Vì thời gian sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu kép là khác nhau, nên thật khó để so sánh giữa hai loại stent này.

Spaulding và cs đã phân tích gộp trên 4 nghiên cứu (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS) gồm 1748 BN và sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán của ARC [40]. Kết quả ghi nhận tỉ lệ huyết khối stent là 0,8% đối với stent trần và 1,8% đối với stent phủ thuốc sirolimus ( $p=0,53$ ) [104].

### **Huyết khối stent rất muộn**

Hiện tại, chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá tần suất huyết khối stent ở giai đoạn rất muộn. Một số tác giả báo cáo tỉ lệ này khoảng 0,4-0,6% mỗi năm sau đặt stent phủ thuốc. Các stent phủ thuốc thế hệ mới có tỉ lệ tắc trong stent thấp hơn thế hệ cũ. Thử nghiệm RESOLUTE cho thấy tỉ lệ huyết khối stent ở nhóm EES so với ZES là 0,3% và 1,2% ( $p=0,01$ ) [100]. Tỉ lệ chắc chắn hoặc có khả năng huyết khối stent ở ZES là 1,3% năm thứ nhất và 1,7% năm thứ hai, còn với stent EES là 1,4% và 1,7% trong năm thứ nhất và năm thứ hai. Tần số tăng giữa năm thứ nhất và năm thứ hai của stent ZES và EES lần lượt là 0,2%, 0,25% năm [42].

### **Các yếu tố nguy cơ huyết khối stent**

Các yếu tố tiên lượng khả năng huyết khối stent được chia làm 3 nhóm. Tuy nhiên, sự xuất hiện của biến chứng này thường liên quan đến nhiều yếu tố nguy cơ khác nhau.

Yếu tố nguy cơ độc lập thường gặp nhất của biến cố này liên quan tới thuốc kháng kết tập tiểu cầu. Một báo cáo cho biết ngưng thuốc clopidogrel làm tăng nguy cơ huyết khối stent lên 50 lần sau 9 tháng [63].

Nghiên cứu PARIS chứng minh mối liên hệ giữa việc ngưng liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu kép và các biến cố tim mạch sau can thiệp ĐMV qua thử nghiệm trên 5018 BN. Tại thời điểm hai năm, có khoảng 57,3% BN ngưng kháng kết tập tiểu cầu kép vì mọi lí do, trong đó bao gồm ngưng dùng thuốc (do bác sĩ đề nghị) là 40,8%, ngắt quãng (ngưng dưới 14 ngày do phẫu thuật) là 10,5%, và gián đoạn (do chảy máu hoặc không tuân thủ điều

trị) là 14,4%. Tỷ số nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch (tử vong do nguyên nhân tim mạch, huyết khối stent, NMCT...) cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm gián đoạn thuốc, thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm dùng thuốc và không thay đổi ở BN ngắt quãng thuốc [78].

Tuy nhiên, sử dụng tối ưu chống kết tập tiểu cầu kép vẫn không chắc chắn rằng BN sẽ không bị huyết khối stent. Một nghiên cứu quan sát trên 10000 BN đặt stent phủ thuốc, có 86% trường hợp bị huyết khối sớm và 57% trường hợp bị huyết khối muộn khi đang dùng chống kết tập tiểu cầu kép [67]. Kết quả tương tự cũng tìm thấy trong nghiên cứu PARIS, với 80% trường hợp chắc chắn huyết khối stent mặc dù có sử dụng chống kết tập tiểu cầu kép. Ở những BN này, dường như có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ khác dẫn đến thành lập cục máu đông [78]. Dữ liệu đầy đủ về nguy cơ chắc chắn huyết khối stent sớm (<30 ngày) được mô tả qua hai nghiên cứu:

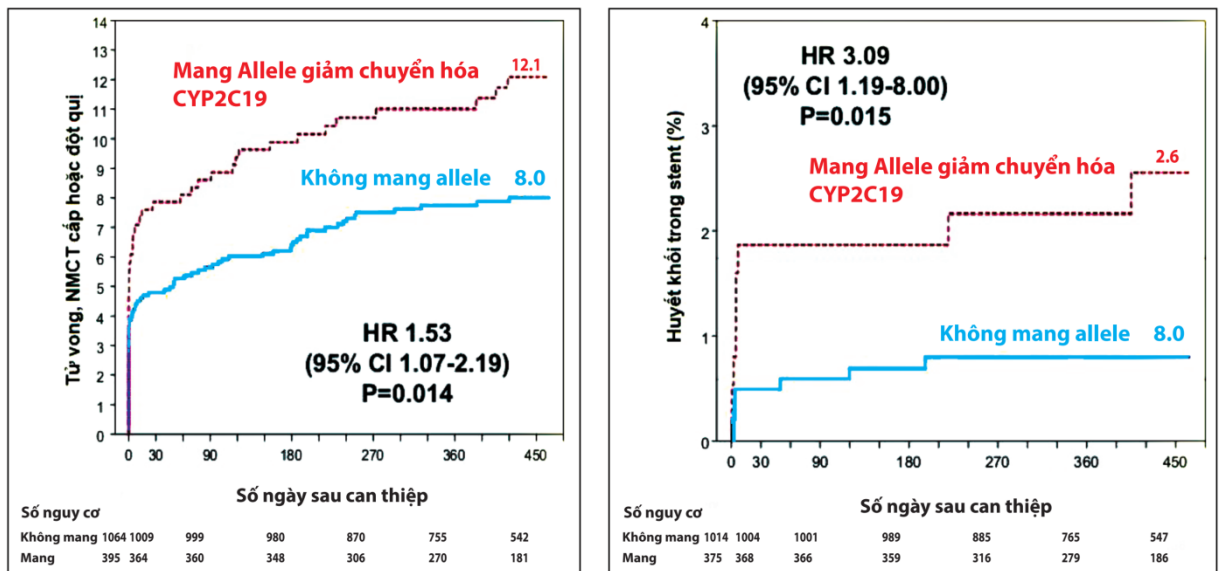
- Phân tích trên 21009 BN trong nghiên cứu Dutch Stent Thrombosis, có 437 BN bị huyết khối stent, các yếu tố nguy cơ chính quan trọng là ngưng clopidogrel (OR=13,46), stent không đủ kích thước (OR=13,46), bóc tách (OR=6,19), dòng chảy TIMI sau PCI thấp (OR=5,24), hẹp đoạn gần động mạch chủ phạm >50% (OR=4,15), bệnh lý ác tính (OR=3,06), không dùng aspirin trong lúc thủ thuật (OR=2,82) và phân suất tổng máu < 30% [113].

- Một phân tích các yếu tố nguy cơ liên quan di truyền học và lâm sàng theo nghiên cứu French, các yếu tố nguy cơ độc lập không phải di truyền bao gồm ĐTĐ týp 2 (OR =1,82), sử dụng thuốc ức chế bơm proton (OR =2,19), liều tải clopidogrel cao (OR =0,73). Các chỉ dấu liên quan di truyền bao gồm liên quan chuyển hóa CYP2C19 (OR =1,99), sự hiện diện của ABCB1 3435 TT (OR =2,16) [35].

## 1.6. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC

### 1.6.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới

**Nghiên cứu CURE:** 5059 BN HCMVC, phân tích hồi cứu xác định mối liên quan giữa kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 với các biến cố lâm sàng. **Kết quả cho thấy:** kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 không làm ảnh hưởng đến tiên lượng trong nghiên cứu này ở cả 2 tiêu chí (hiệu quả và độ an toàn) [87]. Tuy nhiên, nghiên cứu này có một số hạn chế: là một nghiên cứu hồi cứu, phần lớn BN điều trị nội khoa bảo tồn, chỉ có 14% số BN được can thiệp đặt stent kim loại không tẩm thuốc (thời điểm của nghiên cứu này, stent phủ thuốc chưa được sử dụng). **Kết luận của tác giả:** Những người mang allele giảm chức năng CYP2C19 không làm thay đổi hiệu quả và tính an toàn của clopidogrel, vì vậy, ở BN HCMVC chỉ điều trị nội khoa bảo tồn, kiểu gene giảm chức năng không cản trở việc sử dụng clopidogrel.



Biểu đồ 1.7: Liên quan giữa kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 và tiên lượng ở BN can thiệp ĐMV có điều trị clopidogrel.

“Nguồn: Mega J.L., 2009” [74]

**Nghiên cứu TRITON-TIMI 38:** 1477 BN HCMVC, phân tích mẫu DNA cho thấy có 27% BN mang kiểu gene CYP2C19 giảm chức năng. Tất cả BN đều được can thiệp đặt stent ĐMV và có uống clopidogrel [74]. **Kết quả:** nhóm BN mang kiểu gene đột biến CYP2C19 có nguy cơ tăng MACE so với nhóm BN không mang gene này (12,1% so với 8%, HR = 1.53 với p=0,01). Đồng thời, nguy cơ huyết khối stent cũng **tăng gấp 3 lần** so với nhóm không mang kiểu gene này (2,6% so với 0,8%, HR=3,09 với p = 0,02) (Biểu đồ 1.7).

**Ở Châu Á:** Phân tích gộp từ 20 nghiên cứu với 15056 BN, so với người có chuyển hóa bình thường, người mang ít nhất 1 allele giảm chức năng của clopidogrel (\*2 và/hoặc \*3) [119]:

- Tăng nguy cơ các biến cố tim mạch chính (MACE) lên gần 2 lần (10,58% so với 6,07%, OR: 1,99, 95% CI: 1,64 – 2,42 với p < 0,01).

- Tăng nguy cơ huyết khối stent gần 5 lần (2,22% so với 0,44%, OR: 4,77, 95% CI: 2,84 – 8,01, p < 0,01).

Các tác giả gợi ý rằng các xét nghiệm về di truyền học (genetic testing) có thể giúp cho người làm lâm sàng cá thể hóa trong chọn lựa thuốc kháng tiểu cầu, đặc biệt ở người Châu Á [119], [121].

### 1.6.2. Tình hình nghiên cứu trong nước

Tại Việt Nam, can thiệp ĐMV đã được nghiên cứu và ứng dụng thành công từ gần 20 năm qua [15], [18], [25]. Cho đến nay, can thiệp ĐMV đã được triển khai rộng rãi gần khắp các tỉnh thành của cả nước, không chỉ ở các thành phố lớn mà cả những tỉnh xa, là một phương tiện quan trọng góp phần rút ngắn khoảng cách về chăm sóc y tế cho người dân giữa các vùng miền [1], [4], [6], [8], [11], [12], [15], [20], [21], [22].

Nhiều nghiên cứu về can thiệp cấp cứu điều trị trong NMCT cấp đã được công bố [1], [7], [8], [24]. Hơn nữa, có nghiên cứu chuyên sâu về thời

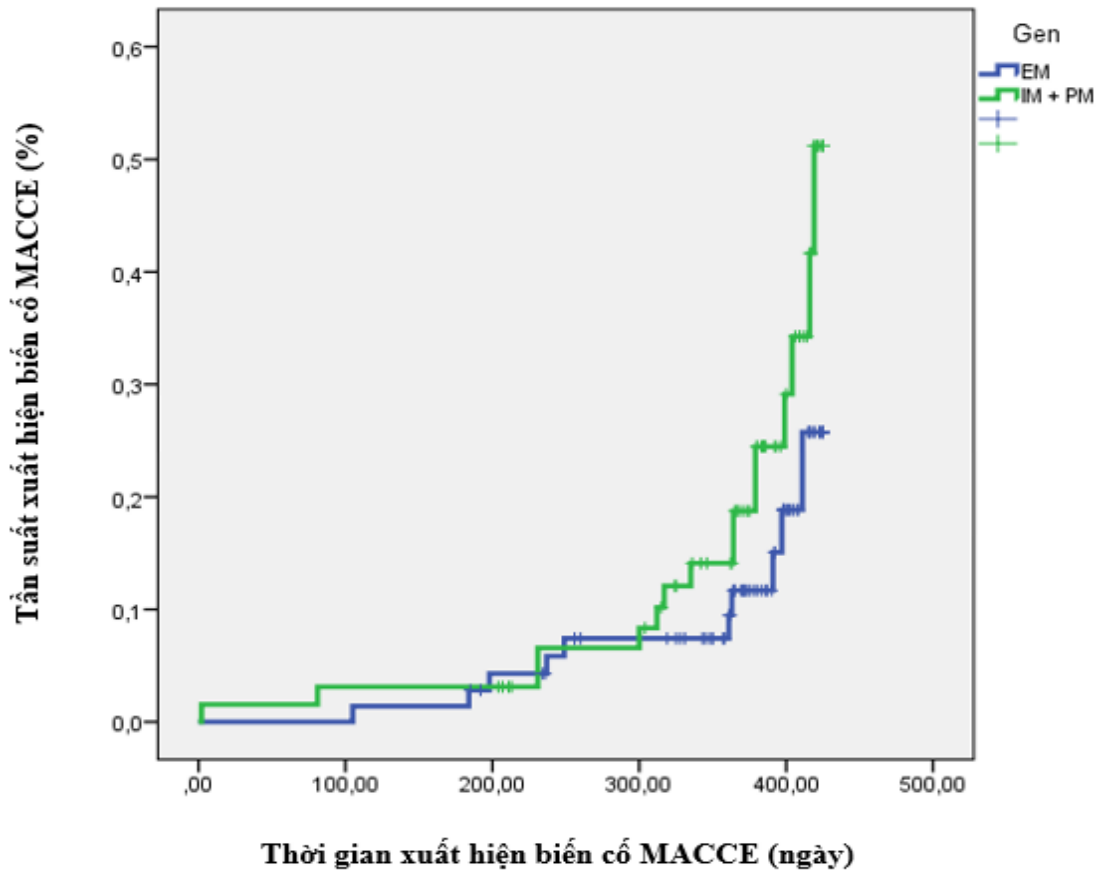
gian can thiệp cấp cứu trong NMCT cấp có ST chênh lên [17]. Bên cạnh đó, cũng có nhiều nghiên cứu ứng dụng thành công các kỹ thuật cao trong can thiệp ĐMV [19], [21]. Các khuyến cáo về can thiệp ĐMV cũng đã được công bố cho riêng dân số người Việt Nam [3], [14].

Bảng 1.6: Phân bố kiểu gene CYP2C19 của các nghiên cứu tại Việt Nam

Tác giả	n	Đối tượng	Phân bố kiểu hình chuyển hóa (%)		
			Bình thường	Trung gian	Kém
Đào Văn Đôn [5]	46	HCMVC	41,3	45,6	13,1
Vũ Thị Thom [23]	54	HCMVC	44,4	40,7	14,9
Nguyễn T. Thúy Mậu [16]	64	NMCT cấp	40,7	48,4	10,9
Hoàng Quốc Hòa [9]	170	NMCT cấp	51,2	37,6	11,2

Sinh học phân tử là một ngành mới với nhiều ứng dụng giá trị trong y học [5], [9], [16], [23], [27]. Nghiên cứu về kiểu gene CYP2C19 ở BN mắc bệnh ĐMV đã được triển khai trong những năm gần đây và sơ bộ cho thấy tỉ lệ kiểu gene tương đồng với các nghiên cứu của các nước Châu Á (Bảng 1.6) [5], [9], [16], [23]. Trong đó, nổi bật là nghiên cứu của Hoàng Quốc Hòa và cs [9]. Đây là một trong những nghiên cứu tiên phong về đột biến gene CYP2C19 ở BN NMCT cấp tại Việt Nam. Đột biến gene CYP2C19 \*2, \*3 ở BN nhập viện vì NMCT cấp có tỉ lệ khá cao là 48,8%. Sau thời gian theo dõi 1 năm trên BN NMCT cấp có đột biến gene CYP2C19 \*2, \*3 sử dụng Clopidogrel: tần suất huyết khối cấp trong stent là 1,5%. Tần suất MACE sau 1 năm trên BN NMCT cấp (được điều trị với clopidogrel) có đột biến gene CYP2C19 \*2, \*3 là 24,5%. Sau 1 năm theo dõi, nghiên cứu này chưa ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm chuyển hóa CYP2C19 bình thường và nhóm đột biến gene. Tại thời điểm dừng nghiên cứu, các biến cố

tim mạch chính chưa thấy có sự khác biệt giữa hai nhóm gene bình thường và gene đột biến CYP2C19. Tuy nhiên đường cong Kaplan-Meier có chiều hướng đi lên, có thể nghiên cứu kéo dài trên 1 năm sẽ có sự khác biệt (Biểu đồ 1.8) [9].



Biểu đồ 1.8: Tần suất các biến cố tim mạch can thiệp mạch vành (1 năm)

(Giá trị p qua phép kiểm log-rank là 0,181).

“Nguồn: Hoàng Quốc Hoà, 2016” [10].

Tóm lại, clopidogrel hiện nay là thuốc kháng tiểu cầu vẫn còn được sử dụng trong các bệnh lý tim mạch, đặc biệt trên nhóm bệnh nhân can thiệp đặt stent động mạch vành. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về đề kháng clopidogrel cũng như khẳng định vai trò thật sự của kiểu gene giảm chức năng CYP2C19. Tại Việt Nam, nghiên cứu về kiểu gene CYP2C19 ở BN mắc

bệnh ĐMV đã được triển khai và bước đầu cho thấy tỉ lệ kiểu gene tương đồng với kết quả của các nước Châu Á. Tuy nhiên, sự liên quan của đột biến gene CYP2C19 \*2, \*3 với các biến cố lâm sàng chưa được làm sáng tỏ.

Chính vì vậy, cần thiết có những nghiên cứu mới để bổ sung cho những gợi ý rút ra từ nghiên cứu của các tác giả trước đây:

- Cần có những nghiên cứu về đột biến gene CYP2C19 ở cộng đồng người dân Việt Nam có bệnh ĐMV ổn định;
- Cần có những nghiên cứu sâu rộng hơn, với thời gian nghiên cứu dài hơn và số lượng BN lớn hơn, để đánh giá biến cố tim mạch liên quan đến đột biến gene CYP2C19.



## **CHƯƠNG 2:**

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.1. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU**

Đây là nghiên cứu đoàn hệ, theo dõi dọc nhằm xác định mối liên quan giữa các nhóm kiểu gene CYP2C19 \*2, \*3 với các kết cục lâm sàng.

#### **2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

##### **2.2.1. Dân số mục tiêu**

Bệnh nhân có bệnh động mạch vành điều trị tại bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

##### **2.2.2. Dân số chọn mẫu**

Bệnh nhân có bệnh mạch vành cấp hoặc mạn được can thiệp ĐMV qua da, được điều trị với clopidogrel và theo dõi tại bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

##### **2.2.3. Cỡ mẫu**

Nghiên cứu có 2 mục tiêu chính:

- Xác định tỉ lệ kiểu gene CYP2C19 \*2, \*3 trong nghiên cứu.
- Tìm mối liên quan giữa kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 và biến cố tim mạch chính (MACE).

**Chúng tôi áp dụng 2 công thức ước tính cỡ mẫu:**

(1). Tính cỡ mẫu theo tần suất mang kiểu gene CYP2C19 \*2 và \*3, áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỷ lệ:

$$N \geq Z^2_{(1-\alpha/2)} \times p \times (1-p) / ((1 - k) \times d^2)$$

Trong đó:

$\alpha$ : sai lầm loại 1, chọn  $\alpha = 0,05$  (5%)

$Z_{(1-\alpha/2)}$ : hệ số phân phối chuẩn, với  $\alpha = 0,05$  thì  $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

$p$ : tỷ lệ người mang allele giảm chức năng CYP2C19. Chọn  $p = 0,6$  (60%). Lý do chọn  $p = 0.6$ , chúng tôi dựa vào tỉ lệ người mang đột biến gene CYP2C19 trong một số nghiên cứu trong nước và Đông Á.

Bảng 2.1: Tỷ lệ người mang allele giảm chức năng CYP2C19 \*2, \*3

Tác giả	P	Nguồn
Nakata T.	60%	CIRC J, 77(6), pp. 1436-44 [83]
Xie X.	57,5%	PLoS One, 8(3), e59344 [120]
Đào Văn Đôn	58,7%	Tạp chí dược học. 57 (8), tr. 1-7 [5]
Nguyễn T. T. Mậu	59,3%	Tạp chí Khoa học ĐHQGHN [16]

$d$ : sai số cho phép, chọn  $d = 0,04$  (khoảng tin cậy 96%)

$k$ : tỷ lệ mất theo dõi, ước tính tỷ lệ mất theo dõi cho phép là 10%.

Do đó cỡ mẫu tính toán được là:  **$n \geq 642$  người.**

(2). So sánh 2 tỷ lệ (so sánh tỷ lệ MACE sau 1 năm ở 2 nhóm bệnh nhân:

Công thức:

$$p = \frac{p_1 + rp_2}{1+r}$$

$$n_1 \geq \frac{[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{(r+1)p(1-p)} + Z_{1-\beta}\sqrt{rp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{r(p_2 - p_1)^2}$$

$$n_2 = n_1 \times r$$

$$N_{\text{Tổng}} \geq n_1 + n_2$$

Trong đó:

$\alpha$ : sai lầm loại 1, chọn  $\alpha = 0,05$  (5%)

$\beta$ : sai lầm loại 2, chọn  $\beta = 0,2$  (20%)

p1: tỷ lệ MACE ở nhóm không giảm chức năng CYP2C19

p2: tỷ lệ MACE ở nhóm giảm chức năng CYP2C19

Theo nghiên cứu trước đây ở bệnh viện Nhân Dân Gia Định, sau 1 năm, tỷ lệ MACE ở BN không giảm chức năng CYP2C19 là 13,9%; ở BN giảm chức năng CYP2C19 là 24,5%. Chọn  $p1 = 0,15$ ;  $p2 = 0,25$  [9].

r: tỷ lệ người không giảm chức năng CYP2C19 so với người mang allele giảm chức năng CYP2C19. Ước tính tỷ lệ người mang allele giảm chức năng là 60%. Do đó  $r = 0,4/0,6 = 0,667$ .

Áp dụng vào công thức, tính ra N tổng = 514 bệnh nhân. Ước tính tỷ lệ mất mẫu theo dõi tối đa cho phép trong nghiên cứu là 10%. Cỡ mẫu cần có là  $n \geq 572$  bệnh nhân.

**Từ hai công thức trên, cỡ mẫu trong nghiên cứu cần là:  $n \geq 642$ .**

#### **2.2.4. Tiêu chuẩn chọn mẫu**

##### **2.2.4.1. Tiêu chuẩn chọn vào**

- Bệnh nhân > 18 tuổi.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân được can thiệp ĐMV và có đặt stent thành công, được điều trị với clopidogrel.

##### **2.2.4.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

Các trường hợp kèm theo các vấn đề sau:

- Có tiền sử bị tai biến mạch máu não (xuất huyết não, nhồi máu não)
- Đã từng can thiệp ĐMV hay mổ bắc cầu ĐMV.

- Các trường hợp đang điều trị kháng đông đường uống.
- Các trường hợp đang điều trị với thuốc kháng tiểu cầu khác: prasugrel, ticagrelor.
- Suy thận nặng (Độ lọc cầu thận < 30 ml/phút)
- Suy gan nặng (xơ gan Child B, C).
- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú

### 2.3. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

**Địa điểm nghiên cứu, gồm:**

- Khoa Nội tim mạch Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
- Phòng khám tim mạch – Khoa khám bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
- Khoa Sinh hóa - Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
- Phòng sinh hóa miễn dịch – Khoa xét nghiệm – Trung tâm chẩn đoán y khoa Hòa Hảo (Medic-LAB).

**Thời gian nghiên cứu:** từ tháng 08 năm 2012 đến tháng 12 năm 2015.

### 2.4. QUY TRÌNH THU NHẬN BỆNH NHÂN, THU THẬP DỮ LIỆU

Những BN nhập viện điều trị tại khoa Nội tim mạch, bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh được chẩn đoán HC mạch vành cấp hoặc mạn, có sang thương hẹp  $\geq 70\%$  ở ít nhất một ĐMV lớn, thỏa tiêu chuẩn chọn vào và không có đặc điểm nào ở tiêu chuẩn loại ra được giới thiệu vào nghiên cứu. BN được giải thích về mục đích của 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 được ký bản cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu và bắt đầu được thực hiện đầy đủ quy trình nghiên cứu. Bao gồm:

**Bước 1:** Lựa chọn những BN vừa được can thiệp mạch vành đặt stent và có điều trị bằng Clopidogel, tiến hành giải thích và mời tham gia vào nghiên cứu.

**Bước 2:** Bác sĩ khám và ghi nhận các thông tin lâm sàng và cận lâm sàng theo bệnh án mẫu, bao gồm các thông tin về tuổi, giới tính, các yếu tố nguy cơ tim mạch chính, thông tin lúc nhập viện.

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

- BN được thực hiện can thiệp mạch vành theo quy trình 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 mạch vành, bao gồm ĐMV thủ phạm, phương pháp can thiệp, loại stent sử dụng, số stent cho 1 BN, các biến chứng trong can thiệp, thành công về mặt thủ thuật.

**Bước 3:** Lấy máu làm xét nghiệm gene CYP2C19: Một mẫu máu tĩnh mạch (2 ml trong chai EDTA) đã được lấy ngay sau can thiệp ĐMV.

**Bước 4:** Điều trị và chăm sóc BN sau can thiệp:

- Sau khi can thiệp BN được theo dõi tại khoa nội tim mạch. Nhóm nghiên cứu thu thập các thông tin lâm sàng và cận lâm sàng, theo dõi và ghi nhận các biến chứng và biến cố tim mạch nếu xảy ra. BN được xuất viện nếu thỏa tiêu chuẩn xuất viện theo quy trình thường quy của bệnh viện.

**Bước 5:** Theo dõi BN và ghi nhận các biến cố:

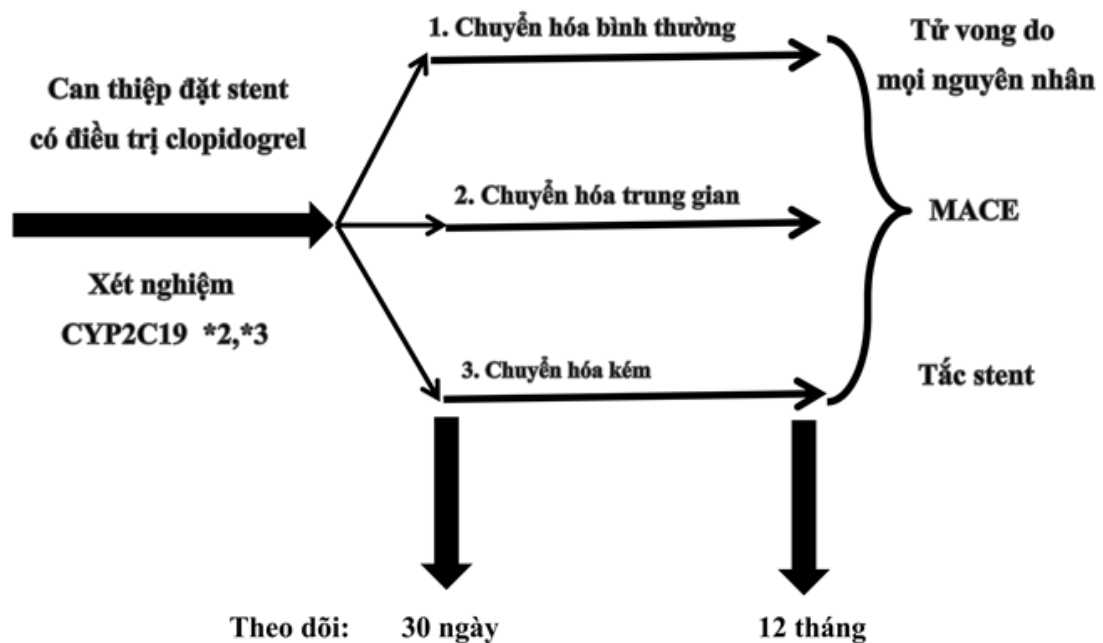
- BN được theo dõi tái khám tại phòng khám Nội tim mạch, bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh mỗi tháng 1 lần. Đồng thời nhóm nghiên cứu gọi điện mỗi tháng 1 lần vào giữa 2 lần tái khám để thu thập các thông tin về tình trạng diễn tiến bệnh và các biến cố tim mạch xảy ra. Mỗi BN được theo dõi trong suốt 1 năm sau khi can thiệp mạch vành, bao gồm:

- Theo dõi các dấu hiệu lâm sàng thiếu máu cục bộ cơ tim.

- Ghi nhận các biến cố tim mạch (nếu có).

- Đánh giá tuân thủ thuốc điều trị, đặc biệt là sử dụng thuốc clopidogrel bằng cách kiểm đơn thuốc ngoại trú và phỏng vấn trực tiếp BN có uống clopidogrel và aspirin liên tục, đủ liều hay không.

- Chỉ các trường hợp BN tuân thủ điều trị clopidogrel và aspirin liên tục mới được đưa vào nghiên cứu và phân tích.



Biểu đồ 2.1. Sơ đồ tiến hành nghiên cứu

#### 2.4.1. Quy trình can thiệp động mạch vành qua da

Địa điểm và phương tiện: Phòng thông tim, bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

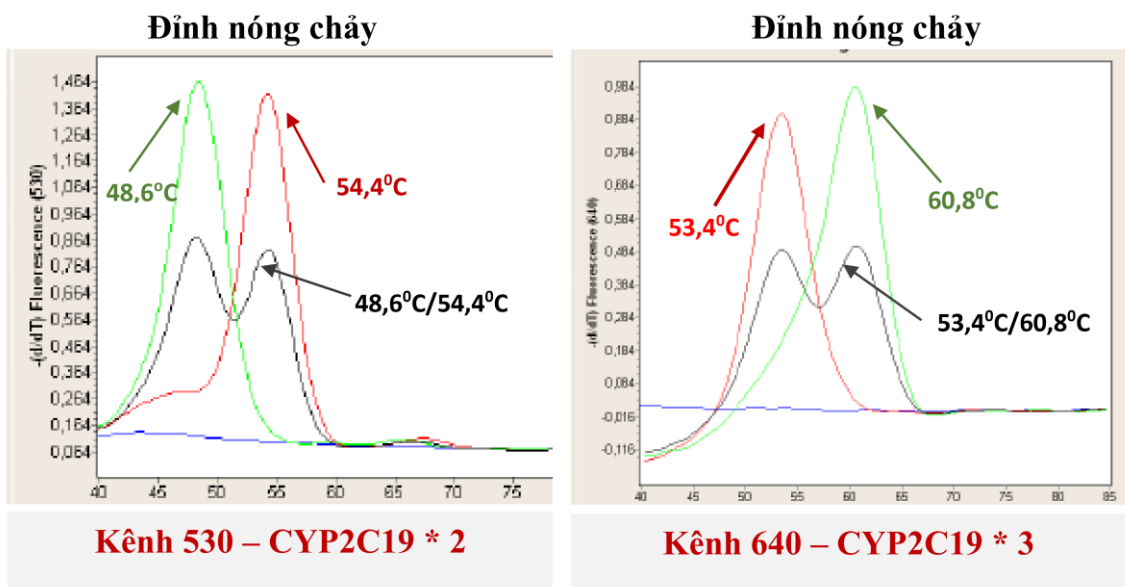
Quy trình can thiệp đặt stent ĐMV qua da theo Quy trình can thiệp động mạch vành của bệnh viện ĐHYD thành phố Hồ Chí Minh (Xin xem phần Phụ lục) và “Hướng dẫn quy trình kỹ thuật nội khoa chuyên ngành tim mạch” của Bộ Y Tế [2].

### 2.4.2. Quy trình xét nghiệm CYP2C19 \*2, \*3

- Mẫu : máu chống đông EDTA 2ml (không cần nhịn đói). Sau khi lấy chuyển cho phòng xét nghiệm trong 4h, hoặc nếu giữ 2 – 8<sup>0</sup>C trong 7 ngày.

- Mẫu máu hoặc dịch phết sẽ tách chiết DNA bằng hệ thống Magna Pure LC96 Roche. Sau tách chiết, DNA sẽ dùng để chạy PCR Realtime bằng máy Lightcycler 2.0 Roche với kit của hãng Tibmobiol, kết quả sẽ phân tích bằng phần mềm của hãng Roche.

- Phân tích đường cong nhiệt độ nóng chảy:



Biểu đồ 2.2. Phân tích đường cong nhiệt độ nóng chảy của CYP2C19 \*2 và \*3

Đoạn 133 bp và 164 bp trên gen CYP2C19 được khuếch đại với đoạn mồi đặc hiệu. Allele CYP2C19\*2 được phát hiện bằng đoạn dò SimpleProbe® (kênh 530), đoạn dò LightCycler® Red 640 được dùng để xác định allele CYP2C19\*3 (kênh 640). Kiểu gen được xác định dựa trên phương pháp phân tích đường cong nhiệt độ nóng chảy với điểm cắt đặc hiệu (T<sub>m</sub>) với chất chỉ thị màu LightMix® - Assay Color Compensation 530/640:

- Allele CYP2C19 \*1 có điểm Tm lần lượt là 54,4°C (kênh 530) và 53,4°C (kênh 640) ; Allele CYP2C19 \*2 có điểm Tm là 48,6°C (kênh 530); Allele CYP2C19 \*3 có điểm Tm là 60,8°C (kênh 640)

- Ống xét nghiệm nắp màu đỏ chứa đoạn môi và đoạn dò được xử lý trước bằng phương pháp đông khô lạnh, tiến hành 16 chu kỳ phản ứng đối với mỗi allele CYP2C19\*2 và CYP2C19\*3.

- Diễn giải kết quả theo phân tích Bảng 1.3 và Bảng 2.1.

Bảng 2.2: Diễn giải kết quả kiểu gene và kiểu hình chuyển hóa của CYP2C19 \*2, \*3

*2 Kênh 530 Điểm nóng chảy		*3 Channel 640 Điểm nóng chảy		CYP 2C19 *2	CYP 2C19 *3	Kiểu hình chuyển hóa
-	54.4°C	53.4°C		Wild type	Wild type	Bình thường
48.6°C	54.4°C	53.4°C	-	Hetero	Wild type	Trung gian
-	54.4°C	53.4°C	60.8°C	Wild type	Hetero	Trung gian
48.6°C	-	53.4°C	-	Mutant	Wild type	Kém
-	54.4°C	-	60.8°C	Wild type	Mutant	Kém
48.6°C	54.4°C	53.4°C	60.8°C	Hetero	Hetero	Kém
48.6°C			60.8°C	Mutant	Mutant	Kém

## 2.5. ĐỊNH NGHĨA BIẾN SỐ

### 2.5.1. Tăng huyết áp (THA)

Bảng 2.3: Chẩn đoán tăng huyết áp (Theo JNC VII) [37]

	Huyết áp tâm thu (mmHg)		Huyết áp tâm trương (mmHg)
Bình thường	< 120	và	< 80
Tiền THA	120 – 139	hoặc	80 – 89
THA độ I	140 – 159	hoặc	90 – 99
THA độ II	≥ 160	hoặc	≥ 100



### 2.5.2. Chỉ số khối cơ thể BMI (của WHO cho người Châu Á) [118]

$$\text{BMI} = \frac{\text{cân nặng (kg)}}{(\text{chiều cao (m)})^2}$$

- BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>: Thiếu cân
- BMI: 18,5 – 22,9 kg/m<sup>2</sup>: Bình thường
- BMI: 23 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>: Thừa cân
- BMI: 25 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>: Béo phì độ I
- BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>: Béo phì độ II

### 2.5.3. Đái tháo đường

Theo định nghĩa của Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ 2012, BN thỏa một trong các tiêu chuẩn chẩn đoán sau [30]:

- Đường huyết đói ≥ 7 mmol/L (≥ 126 mg%).
- Đường huyết 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp Glucose ≥ 11,1 mmol/L (≥ 200 mg%).
- HbA1C ≥ 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, tiểu nhiều, khát nhiều, mệt mỏi).

### 2.5.4. Rối loạn lipid máu [29]

- Cholesterol toàn phần ≥ 200 mg/dL (5,1 mmol/L).
- LDL-Cholesterol > 70 mg/dL (2,6 mmol/L).
- HDL - Cholesterol ≤ 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).

### 2.5.5. Hút thuốc lá [118]

BN đang hút thuốc lá hoặc đã từng hút thuốc lá trong 1 năm qua.

### 2.5.6. Tiền căn gia đình 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 [118].

### 2.5.7. Chẩn đoán bệnh lý mạch vành

**2.5.7.1. Bệnh động mạch vành mạn ổn định:** chẩn đoán xác định cơn đau thắt ngực ổn định điển hình dựa vào các yếu tố sau [13]:

Đau thắt ngực điển hình, bao gồm 3 yếu tố sau:

- (1) Đau thắt chẹn sau xương ức với tính chất và thời gian điển hình.
- (2) Cơn đau xuất hiện khi gắng sức hoặc xúc cảm.
- (3) Cơn đau giảm khi nghỉ ngơi hoặc dùng nhóm nitrate.

Trong nghiên cứu này, bệnh động mạch vành mạn ổn định được chẩn đoán dựa theo “khuyến cáo 2011 của Hội Tim mạch Quốc Gia Việt Nam” [13].

### 2.5.7.2. NMCT cấp có ST chênh lên [106], [109]

Theo định nghĩa toàn cầu lần thứ 3 của ESC/ACCF/AHA/WHF, chẩn đoán xác định NMCT cấp 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  $\geq 0,2$  mV (nam)  $\geq 0,15$  mV (nữ) ở V1-V2; và/hoặc  $\geq 0,1$  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 thiếu máu cơ tim.
- 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 động mạch vành qua chụp mạch.

Theo phân loại, có 5 tít của NMCT cấp, chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân 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 mạch vành, gây nên giảm tưới máu cơ tim và/hoặc thuyên tắc xa và tiếp theo gây hoại tử cơ tim).

### 2.5.7.3. Hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên [117]

HCMVC 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, sự phân biệt là 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 đau ngực giống như đau thắt ngực ổn định nhưng khác nhau về tính chất. Trong đau thắt ngực không ổn định tính chất dữ dội hơn, thời gian kéo dài hơn, có thể xảy ra trong lúc nghỉ ngơi, có thể không hoặc ít đáp ứng với nhóm nitrate. Triệu chứng điển hình là đau ngực kiểu động mạch vành: 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.

Bảng 2.4: Biểu hiện chính của ĐTNKÔĐ

<b>ĐTN khi nghỉ</b>	ĐTN xảy ra khi nghỉ và kéo dài, thường trên 20 phút
<b>ĐTN mới xuất hiện (ít hơn 2 tháng)</b>	ĐTN mới xuất hiện và nặng từ mức III theo phân độ của Hội Tim mạch Canada trở lên.
<b>ĐTN gia tăng</b>	Ở những bệnh nhân đã được chẩn đoán ĐTN trước đó mà: Đau với gia tăng tần số, kéo dài hơn hoặc có giảm ngưỡng gây đau ngực (nghĩa là tăng ít nhất một mức theo phân độ của Hội Tim mạch Canada và tới mức III trở lên).

Chẩn đoán NMCT không ST chênh lên [117]

- Biến đổi động học Troponin I hoặc T.

- Biến đổi điện tâm đồ với đoạn ST chênh xuống và/hoặc thay đổi sóng T: ST mới chênh xuống nằm ngang hoặc chênh xuống  $\geq 0,05$  mV ở hai chuyển đạo liên tiếp; và/hoặc sóng T đảo ngược  $\geq 0,1$  mV ở hai chuyển đạo với sóng R cao hoặc  $R/S > 1$ .

- Và/hoặc lâm sàng có cơn đau thắt ngực cấp tính.

### **2.5.8. Các biến cố sau can thiệp ĐMV**

Biến cố theo dõi trong nghiên cứu của chúng tôi gồm: huyết khối stent và biến cố tim mạch chính (MACE), bao gồm: tử vong do mọi nguyên nhân, NMCT không tử vong, tái thông mạch vành đích, đột quy não.

**2.5.8.1. Huyết khối stent:** theo định nghĩa của ARC [40] (Bảng 1.4)

**2.5.8.2. Tử vong do mọi nguyên nhân,** gồm: tử vong do tim mạch, tử vong không do tim mạch và tử vong không xác định được [40].

#### **Tử vong do tim mạch**

- TV do NMCT

- Đột tử do tim

- TV do suy tim hoặc choáng tim

- TV do đột quy

- TV do nguyên nhân tim mạch khác (Rối loạn nhịp, thuyên tắc phổi, do can thiệp ĐMV, bóc tách ĐMC,...)

#### **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

**2.5.8.3. Nhồi máu cơ tim cấp:** NMCT cấp tái phát không tử vong sau can thiệp mạch vành (týp 4a) theo định nghĩa toàn cầu lần III về NMCT cấp [109].

NMCT cấp sau can thiệp động mạch mạch vành 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 bloc nhánh trái mới hoặc
- (iii) chụp mạch vành thấy mất sự thông thương của một nhánh mạch vành 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.

**2.5.8.4. Các mức độ suy tim cấp theo Killip:** phân loại suy tim trái trên lâm sàng sau NMCT cấp của Killip và cs [80].

**2.5.8.5. Định nghĩa cần tái thông động mạch vành đích [50]**

Cần thực hiện can thiệp mạch vành qua da lại hoặc phẫu thuật bắc cầu mạch vành ngay tại sang thương mạch vành đích khi xuất hiện tái hẹp hoặc các biến chứng cấp khác tại sang thương ĐMV đích đã can thiệp. Sang thương ĐMV đích sau đặt stent được định nghĩa gồm đoạn trong stent và cách hai đầu của stent dưới 5 mm.

**2.5.8.6. Biến cố đột quy não [50]**

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), đột quy 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 tử vong 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. Các bệnh nhân được xác nhận chẩn đoán bằng CT hoặc MRI.

## 2.6. QUẢN LÝ VÀ PHÂN TÍCH DỮ LIỆU

Nhập liệu bằng Excel và phân tích số liệu bằng phần mềm R phiên bản 3.4.4.

Thống kê mô tả các biến số nền, biến số độc lập và biến số phụ thuộc:

- Biến định tính: sử dụng tần số và tỷ lệ%.
- Biến định lượng: sử dụng trung bình và độ lệch chuẩn nếu phân phối chuẩn, sử dụng trung vị và khoảng tứ phân vị nếu phân phối không bình thường.
- Các biến sống còn (tử vong, tắc stent, MACE): thời gian trung vị, biểu đồ Kaplan Meier.

Thống kê phân tích: so sánh các chỉ số thống kê giữa các nhóm:

- So sánh tỷ lệ của 2 hay nhiều nhóm: sử dụng phép kiểm Chi bình phương. Nếu  $>20\%$  số vọng trị  $<5$  hoặc có vọng trị  $<1$ : phép kiểm chính xác Fisher
- So sánh trung bình của 2 nhóm: sử dụng phép kiểm t nếu biến định lượng có phân phối chuẩn, nếu phân phối lệch thì sử dụng phép kiểm phi tham số Mann-Whitney.
- So sánh trung bình của  $>2$  nhóm: sử dụng phép kiểm ANOVA một chiều nếu biến định lượng có phân phối chuẩn, nếu phân phối lệch thì sử dụng phép kiểm phi tham số Kruskal Wallis.

- Phân tích các yếu tố có liên quan đến biến cố tim mạch: sử dụng mô hình hồi quy logistic đơn biến và đa biến để xác định các yếu tố liên quan đến biến chứng chu phẫu và loại trừ các yếu tố gây nhiễu.

## 2.7. Y ĐỨC

Nghiên cứu được duyệt bởi:

(1) Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

(2) Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

Nghiên cứu không đem lại nguy cơ cho người bệnh vì:

- Những thông tin cá nhân như tên, năm sinh, số điện thoại liên lạc, địa chỉ,... được bảo mật, không công khai, chỉ sử dụng khi cần liên lạc với người bệnh hoặc thân nhân để thu thập những thông tin liên quan đến nghiên cứu.

- Xét nghiệm gene CYP2C19 thu thập 2 ml máu của BN và không ảnh hưởng đến quy trình điều trị thông thường của bệnh nhân.

- Chi phí xét nghiệm do nhóm nghiên cứu chi trả (có 1 phần tài trợ của công ty ROCHE).

- Nghiên cứu không ảnh hưởng đến quy trình thăm khám, can thiệp, theo dõi BN bệnh mạch vành cấp và mạn tính.

- Tại thời điểm nghiên cứu, việc sử dụng ticagrelor và prasugrel tại Việt Nam vẫn chưa được sử dụng rộng rãi, bảo hiểm y tế chưa chấp nhận thanh toán các thuốc này cho BN sau can thiệp động mạch vành. Vì vậy, BN trong nghiên cứu của chúng tôi sau can thiệp đặt stent ĐMV vẫn được sử dụng clopidogrel theo hướng dẫn phác đồ của Hội Tim mạch học Việt Nam.

## CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA DÂN SỐ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 8 năm 2012 đến tháng 12 năm 2015, từ số mẫu ban đầu với 692 BN, chúng tôi đưa vào phân tích 650 BN. Có 42 BN (6%) không đưa vào phân tích do: (1) mất liên lạc sau nhiều lần gọi điện: 9 BN; (2) 19 BN không thể đến tái khám tại BV Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh; (3) 14 BN không tuân thủ điều trị kháng tiêu cầu kép.

#### 3.1.1. Đặc điểm nhân khẩu học và tiền căn bệnh lý của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm nhân khẩu học và tiền căn bệnh lý

Đặc điểm	N = 650	Tỉ lệ (%)
<b>Giới tính</b>		
Nữ	245	37,7
Nam	405	62,3
<b>Tuổi trung bình (năm)</b>	$65,2 \pm 12,1$ ;	[28 – 92]
<b>Chỉ số khối cơ thể (BMI)</b>	23,4	
<b>Đặc điểm tiền căn bệnh lý</b>		
Hút thuốc lá	236	36,3
THA	447	68,8
ĐTĐ	223	34,3
Rối loạn chuyển hóa lipid máu	253	38,9
Tiền sử gia đình mắc bệnh ĐMV sớm	201	30,9



Trong nghiên cứu, tỉ lệ nam giới là 62,3%; tuổi trung bình là 65,2 tuổi, tuổi thấp nhất là 28 và tuổi cao nhất là 92 tuổi. Một số yếu tố nguy cơ tim mạch chính được trình bày trong bảng 3.1. Trong đó, THA là yếu tố nguy cơ tim mạch thường gặp nhất chiếm 68,8%.

### 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Dân số nghiên cứu gồm 650 BN được can thiệp ĐMV qua da. Trong đó, 81,7% BN được chẩn đoán HCMVC, 18,3% HC mạch vành mạn. Trong HCMVC, đau thắt ngực không ổn định là thường gặp nhất chiếm 40,1%.

BN có lâm sàng trước khi can thiệp khá ổn định. Nhóm BN HCMVC đa số BN có phân độ Killip I (93,2%), chỉ có 1 BN (0,2%) có phân độ Killip III và 1 BN (0,2%) có phân độ Killip IV (Bảng 3.2).

Bảng 3.2: Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu

	<b>N = 650</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
<b>Chẩn đoán</b>		
HCMVC	531	81,7
HC mạch vành mạn	119	18,3
<b>Phân loại HCMVC (n= 531)</b>		
NMCT cấp ST chênh lên	201	37,8
NMCT cấp không ST chênh lên	117	22,1
Đau thắt ngực không ổn định	213	40,1
<b>Phân độ Killip (HCMVC, n = 531)</b>		
Độ I	495/531	93,2
Độ II	34/531	6,4
Độ III	1/531	0,2
Độ IV	1/531	0,2

### 3.1.3. Đặc điểm can thiệp mạch vành của nhóm nghiên cứu

90,7% BN được can thiệp qua đường động mạch quay. Nhánh động mạch liên thất trước được can thiệp nhiều nhất, chiếm 67,4%. 60,6% BN được đặt 1 stent; 29,6% BN được đặt 2 stent và số BN được đặt từ 3 stent chỉ chiếm 9,8%. Một số đặc điểm khác được trình bày trong bảng 3.3.

Bảng 3.3: Đặc điểm can thiệp mạch vành nhóm nghiên cứu

	<b>N = 650</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
<b>Đường tiếp cận</b>		
Động mạch quay	590	90,7
Động mạch đùi	60	9,3
<b>Nhánh ĐMV được can thiệp</b>		
Thân chung	46	7,1
Liên thất trước	438	67,4
Nhánh mũ	133	20,5
ĐMV phải	256	39,4
<b>Số lượng stent</b>		
1	394	60,6
2	192	29,6
3	45	6,9
4	16	2,4
5	3	0,5

### 3.2. ĐẶC ĐIỂM KIỂU GENE VÀ KIỂU HÌNH CYP2C19 \*2 và \*3:

Khảo sát gene CYP2C19 \*2 và \*3, chúng tôi ghi nhận:

+ Với CYP2C19 \*2: có 298 BN (46%) đồng hợp tử kiểu hoang dại (wild-homozygous) là kiểu gene bình thường, 296 BN (45%) mang đột biến dị hợp tử (heterozygous) và 56 BN (9%) mang đột biến đồng hợp tử (mutant homozygous).

+ Với CYP2C19 \*3: có 590 BN (91%) đồng hợp tử kiểu hoang dại (wild-homozygous) là kiểu gene bình thường và 60 BN (9%) mang đột biến dị hợp tử (heterozygous) và không có BN nào mang đột biến đồng hợp tử.

Từ 650 BN có 5 kiểu gene: CYP2C19 \*1/\*1, CYP2C19 \*1/\*2, CYP2C19 \*1/\*3, CYP2C19 \*2/\*2, CYP2C19 \*2/\*3. Từ 5 kiểu gene đó, chúng tôi có 3 kiểu hình với các tỉ lệ phân bố như sau (Bảng 3.5): nhóm kiểu hình chuyển hóa bình thường: 40 %; nhóm kiểu hình chuyển hóa trung gian: 48,2 %; nhóm kiểu hình chuyển hoá kém: 11,8%.

Bảng 3.4: Kiểu gene và kiểu hình CYP2C19 \*2, \*3 trong nghiên cứu

CYP 2C19 *2	CYP 2C19 *3	Kiểu gen CYP2C19 *2,*3	Kiểu hình chuyển hóa (phenotype)	Tỉ lệ %
Wild type	Wild type	CYP2C19 *1/*1 (n=259; 40%)	Chuyển hóa bình thường -Normal metabolizers (NM)	40%
Hetero	Wild type	CYP2C19 *1/*2 (n=275; 42,2%)	Chuyển hóa trung gian Intermediate metabolizers (IM)	48,2%
Wild type	Hetero	CYP2C19 *1/*3 (n=39; 6%)		
Mutant	Wild type	CYP2C19 *2/*2 (n=21; 3,2%)	Chuyển hóa kém -Poor metabolizers (PM)	11,8%
Hetero	Hetero	CYP2C19 *2/*3 (n=56; 8,6%)		

### 3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU HÌNH CHUYỂN HÓA CYP2C19 \*2, \*3 VÀ CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

#### 3.3.1. Tuổi và giới tính

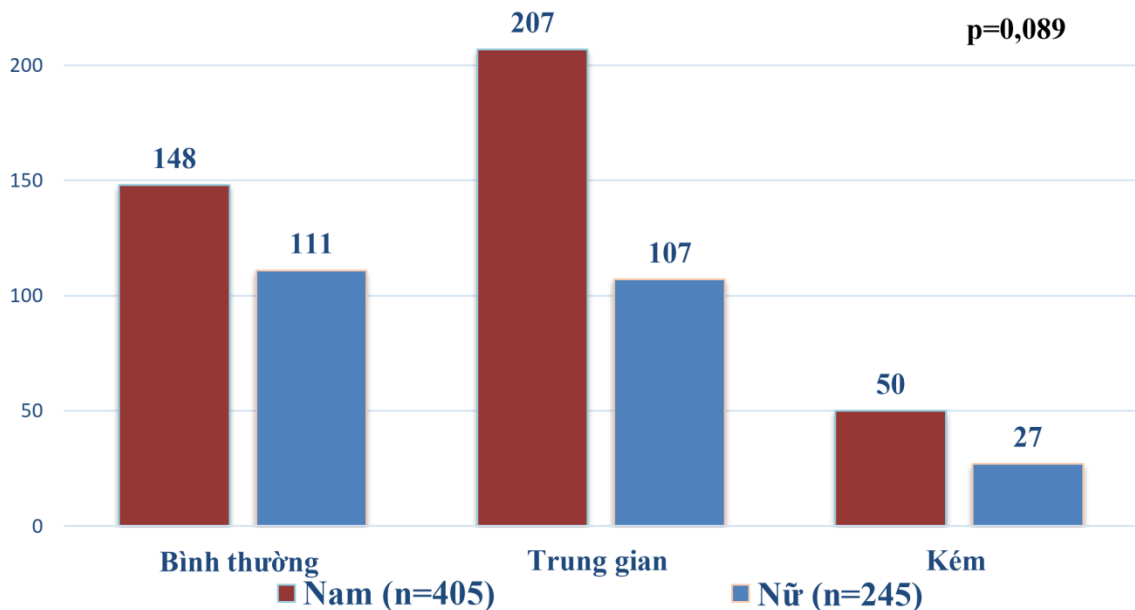
Về **tuổi**: BN trẻ nhất là 28 tuổi, BN lớn nhất là 92, tuổi trung bình của dân số chung là  $65,2 \pm 12,1$ , sự khác biệt không có ý nghĩa về tuổi giữa các nhóm kiểu hình ( $p=0,688$ ) (Bảng 3.6).

Bảng 3.5: Đặc điểm về tuổi theo phân bố ba kiểu hình

Đặc điểm	Dân số chung (n = 650)	Kiểu hình			Giá trị p**
		Bình thường	Trung gian	Kém	
Tuổi	$65,2 \pm 12,1$	$65,1 \pm 12$	$65,1 \pm 12$	$66,0 \pm 13$	0,69

\*\* : phép kiểm t-test.

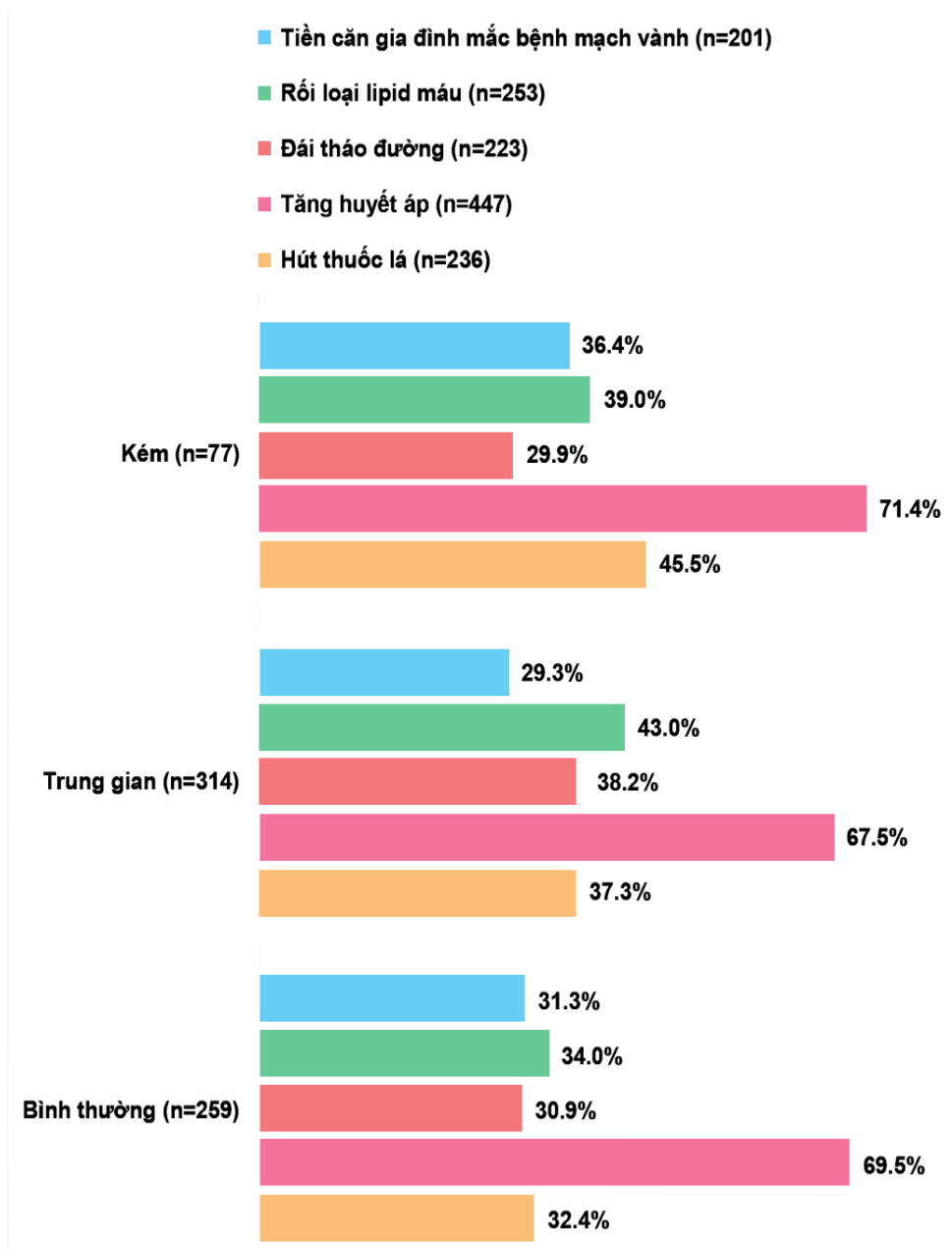
Về **giới tính**: Tỷ lệ nam cao hơn nữ ở tất cả các kiểu hình, sự khác biệt không có ý nghĩa về phân bố giới tính giữa các kiểu hình ( $p=0,089$ ) (Biểu đồ 3.1).



Biểu đồ 3.1: Phân bố giới tính theo 3 nhóm kiểu hình

### 3.3.2. Các yếu tố nguy cơ tim mạch đi kèm

Các yếu tố nguy cơ tim mạch chính trong nghiên cứu được phân bố theo 3 nhóm kiểu hình (Biểu đồ 3.2). Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ này là tương đương ở 3 nhóm kiểu hình, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ : THA,  $p = 0,774$ ; Rối loạn lipid/máu,  $p = 0,089$ ; Tiền căn gia đình mắc bệnh ĐMV sớm,  $p = 0,476$ ; Hút thuốc lá,  $p = 0,101$ ; ĐTĐ,  $p = 0,129$ .

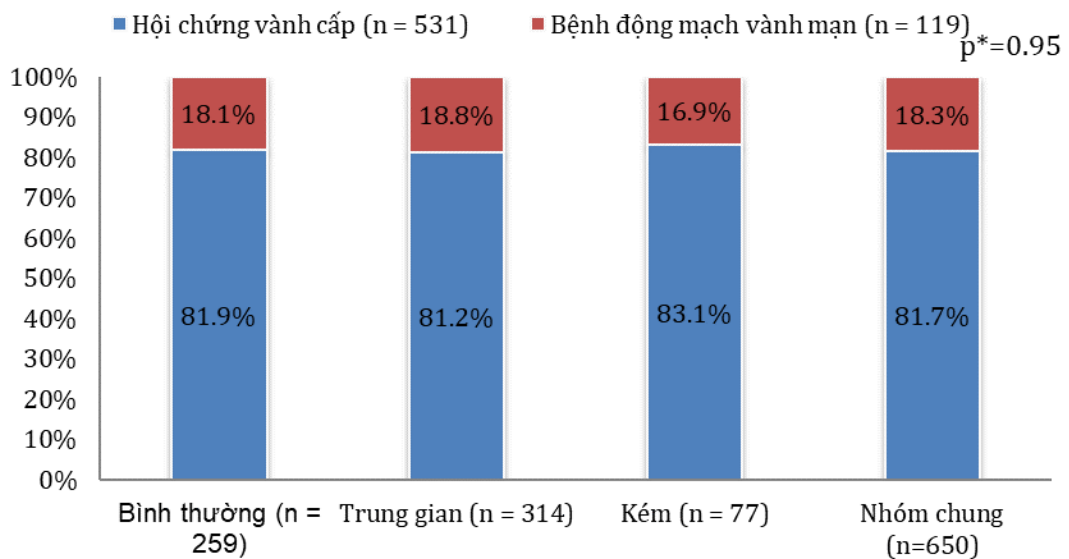


Biểu đồ 3.2: Phân bố các yếu tố nguy cơ tim mạch theo 3 nhóm kiểu hình

### 3.3.3. Bệnh cảnh lâm sàng của dân số nghiên cứu

Trong nghiên cứu, 81,7% BN được chẩn đoán HCMVC, 18,3% HC mạch vành mạn, sự khác biệt không có ý nghĩa về phân bố bệnh cảnh lâm sàng (HCMVC hay HC mạch vành mạn) theo 3 nhóm kiểu hình ( $p=0.95$ ).

#### Đặc điểm lâm sàng nhóm nghiên cứu



Biểu đồ 3.3: Phân bố bệnh cảnh lâm sàng theo ba nhóm kiểu hình

Bảng 3.6: Phân loại HCMVC phân bố theo ba nhóm kiểu hình

Đặc điểm	NM	IM	PM	p*
NMCT cấp ST chênh lên	35,4%	40,4%	35,9%	0,70
NMCT cấp không ST chênh lên	24,1%	21,2%	18,8%	
Đau thắt ngực không ổn định	40,6%	38,4%	45,3%	

\*: phép kiểm Chi-square

#### Trong HCMVC:

- Nhóm NM, đau thắt ngực không ổn định có tỉ lệ cao nhất chiếm 40,6%.
  - Nhóm IM, NMCT cấp ST chênh lên chiếm tỉ lệ cao nhất 40,4%.
  - Nhóm PM, đau thắt ngực không ổn định có tỉ lệ cao nhất chiếm 45,3%.
- Sự khác biệt không có ý nghĩa về phân loại lâm sàng ở 3 nhóm (với  $p=0,7$ ).

### 3.3.4. Đặc điểm cận lâm sàng theo phân bố của các kiểu hình

Một số cận lâm sàng được phân tích trong bảng 3.8. Sự khác biệt không có ý nghĩa giữa các nhóm kiểu hình và các cận lâm sàng với  $p > 0,05$ .

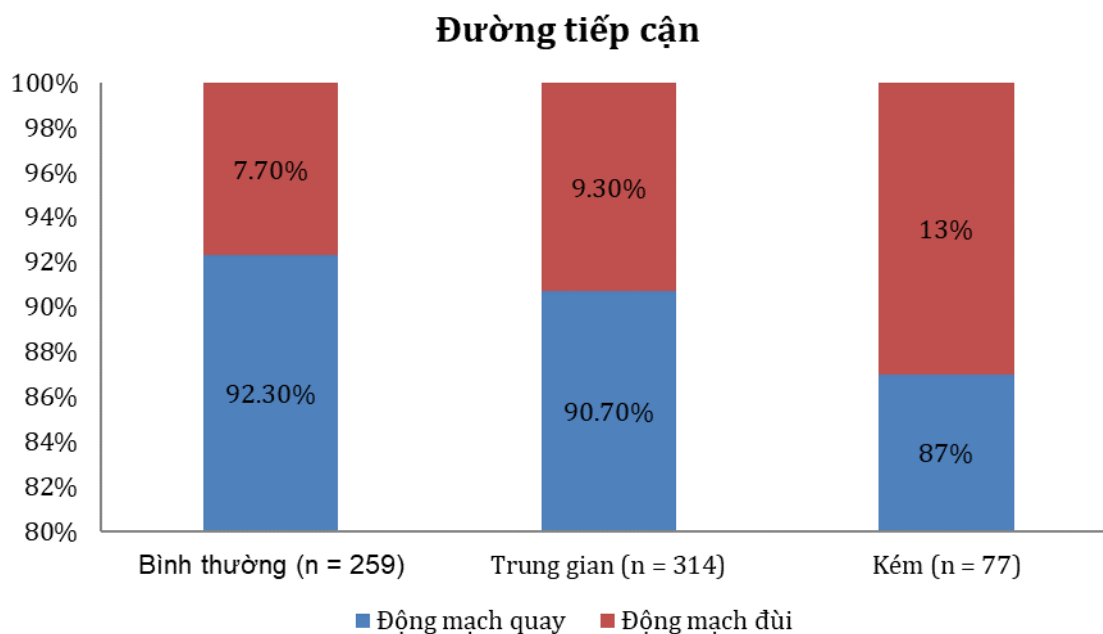
Bảng 3.7: Đặc điểm cận lâm sàng trước can thiệp theo phân bố kiểu hình

Đặc điểm	Chung	NM	IM	PM	p
Hemoglobin(g/dl)	13,3 ± 1,5	13,2 ± 1,5	13,3 ± 1,5	13,2 ± 1,4	<b>0,55</b>
Tiểu cầu (g/l)	265,7 ± 66,1	264,4 ± 62,7	266,2 ± 68,4	267,9 ± 68,3	<b>0,98</b>
Creatinin (mg/dl)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	<b>0,18</b>
Phân suất tổng máu thất trái (%)	58,7 ± 7,7	58,2 ± 7,9	59,0 ± 7,5	59,3 ± 7,5	<b>0,39</b>

\*\* : phép kiểm t-test

### 3.3.5. Đặc điểm can thiệp mạch vành của nhóm nghiên cứu

**3.3.5.1. Đường tiếp cận:** hầu hết BN được can thiệp qua động mạch quay, và tương đương ở 3 nhóm kiểu hình, sự khác biệt không có ý nghĩa với  $p = 0,35$  (Biểu đồ 3.4).



Biểu đồ 3.4: Đường tiếp cận trong can thiệp ĐMV theo ba kiểu hình

**Nhánh ĐMV được can thiệp:** sang thương can thiệp nhiều nhất là động mạch liên thất trước với tỉ lệ ở 3 nhóm lần lượt là 71,4%, 65% và 63,6%; sự khác biệt không có ý nghĩa về tổn thương ĐMV và các nhóm kiểu hình (Bảng 3.8).

Bảng 3.8: Đặc điểm nhánh ĐMV theo ba nhóm kiểu hình

Đặc điểm	NM	IM	PM	p*
PCI nhánh LM	14 (5,4%)	23 (7,3%)	9 (11,7%)	0,16
PCI nhánh LAD	185 (71,4%)	204 (65,0%)	49 (63,6%)	0,19
PCI nhánh LCx	50 (19,3%)	72 (22,9%)	11 (14,3%)	0,21
PCI nhánh RCA	90 (34,9%)	133 (42,4%)	33 (43,4%)	0,14

\*: phép kiểm Chi-square

- Về phân bố số lượng stent: đa số chỉ dùng 1 hoặc 2 stent trên 1 BN, sự khác biệt không có ý nghĩa giữa các nhóm kiểu hình (Bảng 3.9).

Bảng 3.9: Đặc điểm số lượng stent phân bố theo ba kiểu hình

Đặc điểm	NM	IM	PM	p*
<b>SỐ LƯỢNG STENT</b>				
1	162 (62,5%)	182 (58,0%)	50 (64,9%)	0,91
2	74 (28,6%)	97 (30,9%)	21 (27,3%)	
3	16 (6,2%)	24 (7,6%)	5 (6,5%)	
4	5 (1,9%)	10 (3,2%)	1 (1,3%)	
5	2 (0,8%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	

\*: Phép kiểm Chi-square



- Về kích thước stent: phân bố chiều dài của stent và đường kính trung bình của stent trong nghiên cứu, sự khác biệt không có ý nghĩa giữa các nhóm kiểu hình (Bảng 3.10).

- Về loại stent sử dụng: phần lớn các trường hợp can thiệp với stent phủ thuốc, sự khác biệt không có ý nghĩa giữa loại stent sử dụng và các nhóm kiểu hình ( $p=0,8038$ ) (Bảng 3.11).

Bảng 3.10: Đặc điểm kích thước stent theo phân bố ba nhóm kiểu hình

<b>Đặc điểm</b>	<b>NM</b>	<b>IM</b>	<b>PM</b>	<b>p*</b>
Chiều dài stent dài nhất (mm)	31,1 ± 6,7	30,7 ± 7,3	31,3 ± 6,9	0,85
Đường kính stent lớn nhất	3,2 ± 0,4	3,3 ± 0,4	3,3 ± 0,4	0,24

\*: phép kiểm t-test

Bảng 3.11: Loại stent sử dụng theo phân bố ba nhóm kiểu hình

<b>Đặc điểm</b>	<b>NM</b>	<b>IM</b>	<b>PM</b>	<b>p*</b>
Stent trần	20 (7,7%)	18 (5,7%)	4 (5,2%)	0,81
Stent phủ thuốc	234 (90,3%)	287 (91,4%)	72 (93,5%)	
Kết hợp stent trần và stent phủ thuốc	5 (1,9%)	9 (2,9%)	1 (1,3%)	

\*: phép kiểm Chi-square

- Về điều trị nội khoa sau can thiệp ĐMV: thuốc nhóm statin và thuốc ức chế men chuyển/ức chế thụ thể angiotensin được điều trị ở hầu hết các BN với tỉ lệ hơn 90%; sự khác biệt không có ý nghĩa về các loại thuốc sử dụng sau can thiệp theo phân bố các nhóm kiểu hình (Bảng 3.12).

Bảng 3.12: Phân bố thuốc sau can thiệp phân bố theo ba kiểu hình

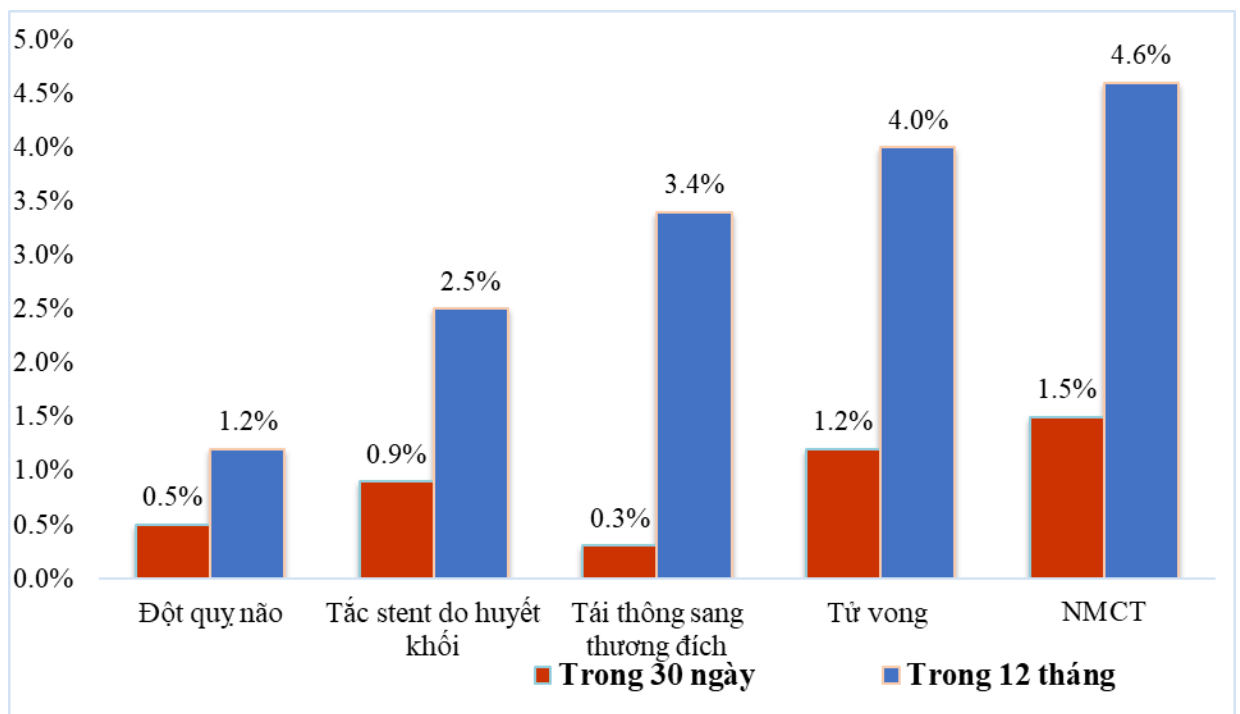
Đặc điểm	NM	IM	PM	p *
<b>Statin</b>	257 (99,2%)	308 (98,1%)	76 (98,7%)	0,44
<b>Thuốc ức chế men chuyển/ Ức chế thụ thể angiotensin II</b>	247 (95,4%)	285 (90,8%)	72 (93,5%)	0,09
<b>Thuốc chẹn Beta</b>	202 (78,0%)	235 (74,8%)	61 (79,2%)	0,59
<b>Thuốc ức chế bơm proton</b>	232 (90,3%)	281 (89,5%)	69 (89,6%)	0,93

\*: phép kiểm Chi-square

### 3.4. CÁC KẾT CỤC LÂM SÀNG

Tại thời điểm 30 ngày, tử vong do mọi nguyên nhân chiếm 1,2% và NMCT không tử vong chiếm 1,5%, huyết khối stent chỉ có 0,9%.

Tại thời gian 1 năm, tử vong do mọi nguyên nhân 4%, NMCT không tử vong 4,6%, huyết khối stent chiếm 2,5%. Các biến cố khác được trình bày trong Biểu đồ 3.5.



Biểu đồ 3.5: Các biến cố tim mạch chính của nghiên cứu

Chúng tôi phân tích các biến cố tim mạch theo phân loại lâm sàng, gồm hai nhóm: **HCMVC và HC mạch vành mạn** (Bảng 3.13).

Bảng 3.13: Phân bố các biến cố tim mạch theo lâm sàng

<b>Đặc điểm</b>	<b>HC mạch vành cấp (n = 531)</b>	<b>HC mạch vành mạn (n = 119)</b>	<b>p*</b>
TV do mọi nguyên nhân (30 ngày)	8 (1,5%)	0 (0,0%)	0,36
TV do mọi nguyên nhân (1 năm)	23 (4,3%)	3 (2,5%)	0,44
NMCT không tử vong(30 ngày)	10 (1,9%)	0 (0,0%)	0,22
NMCT không tử vong(1 năm)	25 (4,7%)	5 (4,2%)	1,00
Đột quy (30 ngày)	2 (0,4%)	1 (0,8%)	0,45
Đột quy (1 năm)	7 (1,3%)	1 (0,8%)	1,00
Huyết khối stent (30 ngày)	6 (1,1%)	0 (0,0%)	0,59
Huyết khối stent (1 năm)	14 (2,6%)	2 (1,7%)	0,74
Tái thông sang thương đích (30 ngày)	1 (0,2%)	1 (0,8%)	0,33
Tái thông sang thương đích (1 năm)	17 (3,2%)	5 (4,2%)	0,57

\*: phép kiểm Chi-square

Kết quả: giữa 2 nhóm lâm sàng (HC mạch vành cấp và HC mạch vành mạn), sự khác biệt không có ý nghĩa về các biến cố tim mạch với  $p > 0,05$  (NMCT cấp, huyết khối stent, tử vong do mọi nguyên nhân, đột quy, tái thông lập lại sang thương đích) (Bảng 3.13).

### 3.4.1. Biến cố tim mạch chính

#### 3.4.1.1. Tỷ lệ biến cố tim mạch chính (MACE):

MACE trong nghiên cứu bao gồm: tử vong do mọi nguyên nhân, NMCT không tử vong, tái thông mạch vành đích, đột quy não. Trong dân số chung, biến cố tim mạch chính trong 30 ngày là 2,5%, trong 1 năm là 9,7%.

#### 3.4.1.2. Phân bố biến cố tim mạch chính (MACE) theo ba nhóm kiểu hình

- Phân tích MACE theo ba nhóm kiểu hình riêng biệt (Bảng 3.14)

Bảng 3.14: Biến cố tim mạch chính theo 3 nhóm kiểu hình CYP2C19

Đặc điểm	Bình thường (NM)	Trung gian (IM)	Kém (PM)	p*
Trong 30 ngày	0 (0,0%)	13 (4,1%)	3 (3,9%)	0,0008
Trong 1 năm	11 (4,2%)	40 (12,7%)	12 (15,6%)	0,0002

\*Phép kiểm chính xác Fisher

**Ghi nhận:** có sự khác biệt có ý nghĩa về MACE giữa ba nhóm kiểu hình, trong 30 ngày (với  $p = 0,0008$ ) và trong 1 năm (với  $p = 0,0002$ ).

- Phân tích MACE theo từng cặp kiểu hình (Bảng 3.15)

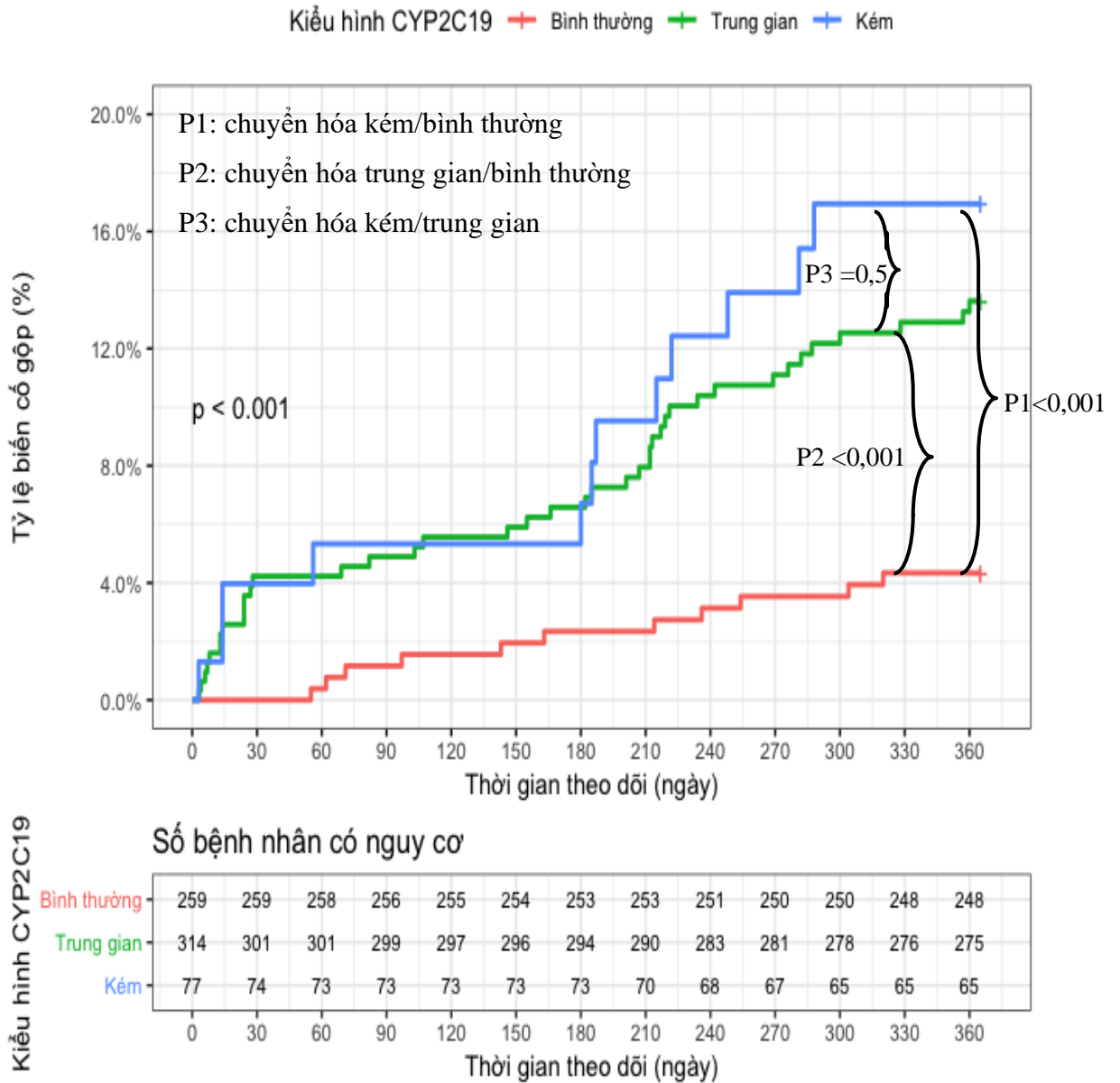
Bảng 3.15: Liên quan giữa biến cố tim mạch chính và các cặp kiểu hình

MACE	(IM so với NM)			(PM so với NM)			PM so với IM		
	NM	IM	p	NM	PM	p	PM	IM	p*
<b>30 ngày</b>	0%	13 (4,1%)	<b>0,0004</b>	0%	3 (3,9%)	<b>0,011</b>	3 (3,9%)	13 (4,1%)	1
<b>1 năm</b>	11 (4,2%)	40 (12,7%)	<b>0,0003</b>	11 (4,2%)	12 (15,6%)	<b>0,001</b>	12 (15,6%)	40 (12,7%)	0,5

\*Phép kiểm chính xác Fisher

**Ghi nhận:** có sự khác biệt có ý nghĩa về MACE giữa hai nhóm kiểu hình IM và PM so với NM; không có sự khác biệt về MACE giữa 2 nhóm PM và IM.

**So sánh tỉ lệ biến cố tim mạch chính theo 3 nhóm kiểu hình (trong 1 năm theo dõi) theo biểu đồ Kaplan-Meier:**



Biểu đồ 3.6: Biểu đồ Kaplan-Meier so sánh tỉ lệ biến cố tim mạch chính

**Ghi nhận:** trong 1 năm, MACE ở nhóm chuyển hóa kém (PM) và ở nhóm chuyển hóa trung gian (IM) cao hơn nhóm chuyển hóa bình thường (NM), sự khác biệt có ý nghĩa; trong khi đó, MACE ở nhóm chuyển hóa kém (PM) và trung gian (IM), sự khác biệt không có ý nghĩa, với  $p = 0,5$ .

### 3.4.1.3. Biến cố tim mạch chính (MACE) theo hai nhóm kiểu hình

Chúng tôi phân tích MACE so sánh nhóm mang ít nhất 1 allele giảm chức năng và nhóm bệnh nhân không mang các allele này, theo 2 nhóm:

- **Nhóm 1** gồm những BN mang ít nhất 1 allele giảm chức năng (nhóm chuyển hóa trung gian và chuyển hóa kém, IM/PM).
- **Nhóm 2** gồm những BN chuyển hóa bình thường (NM).

Bảng 3.16: Liên quan giữa MACE và phân bố kiểu hình theo hai nhóm (chuyển hóa trung gian và kém so với chuyển hóa bình thường)

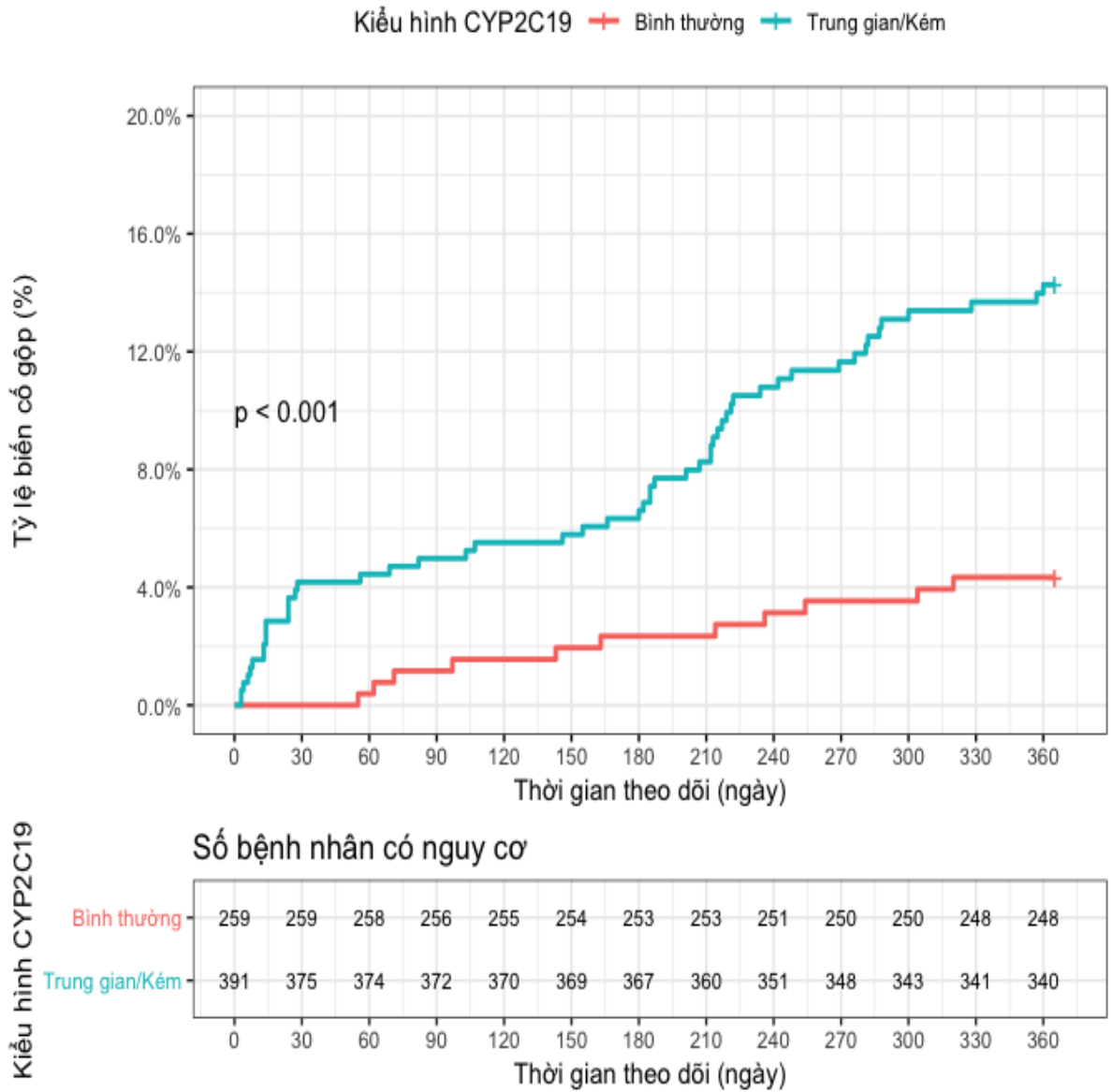
Biến cố tim mạch chính	IM/PM so với NM		
	NM (n=259)	IM/PM (n=391)	p*
<b>30 ngày</b>	0%	16 (4,1%)	<b>0,0004</b>
<b>1 năm</b>	11 (4,2%)	52 (13,3%)	<b>0,0001</b>

\* phép kiểm chính xác Fisher

**Ghi nhận:** so với nhóm bệnh nhân có chuyển hóa bình thường, nhóm mang ít nhất một allele giảm chức năng có nguy cơ MACE cao hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,

- trong 30 ngày (4,1% so với 0%,  $p=0,0004$ ),
- trong 1 năm (13,3% so với 4,2%,  $p=0,0001$ ).

**So sánh tỉ lệ biến cố tim mạch chính theo 2 nhóm kiểu hình**



Biểu đồ 3.7: Biểu đồ Kaplan-Meier so sánh tỉ lệ MACE theo 2 nhóm kiểu hình (trung gian/kém so với bình thường)

**Tóm lại:** BN mang ít nhất một allele đột biến CYP2C19 \*2, \*3 của clopidogrel, tăng nguy cơ biến cố tim mạch chính so với nhóm BN không mang các gene đột biến này, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

#### 3.4.1.4. Các yếu tố nguy cơ của biến cố tim mạch chính:

Chúng tôi phân tích đơn biến và đa biến nhằm xác định các yếu tố nguy cơ độc lập của biến cố tim mạch chính. Có 2 yếu tố liên quan biến cố tim mạch chính có ý nghĩa thống kê, gồm:

- Tuổi ( $OR = 1,042$ ;  $KTC\ 95\% < 1,018 - 1,069 >$  với  $p < 0,001$ ); và
- Kiểu hình chuyển hoá trung gian và kém ( $OR = 3,435$ ;  $KTC\ 95\% < 1,792 - 7,170 >$ ,  $p < 0,001$ ).

Bảng 3.17: Phân tích đa biến với biến cố tim mạch chính sau 1 năm

	Phân tích đơn biến			Phân tích đa biến		
<b>Các yếu tố lâm sàng</b>						
Yếu tố	OR	KTC 95%	p	OR	KTC 95%	P*
Tuổi (năm)	1,036	1,013 - 1,061	<b>0,003</b>	1,042	1,018 - 1,069	<b>&lt;0,001</b>
Giới (nam/nữ)	1,450	0,838 - 2,599	0,196	1,943	0,973 - 3,929	0,061
Hút thuốc lá	1,262	0,737 - 2,133	0,390	0,933	0,488 - 1,792	0,833
ĐTĐ	1,608	0,945 - 2,716	0,077	1,546	0,880 - 2,702	0,126
THA	0,831	0,485 - 1,457	0,507	0,695	0,392 - 1,255	0,218
Phân suất tổng máu thất trái (%)	0,981	0,951 - 1,015	0,255	0,981	0,949 - 1,016	0,278
Creatinin (mg/dl)	3,048	0,864 - 10,405	0,078	2,977	0,818 - 10,579	0,094
<b>Chẩn đoán: HCMVC so với HC mạch vành mạn</b>						
	0,827	0,386 - 1,611	0,599	0,816	0,370 - 1,642	0,589
<b>Kiểu hình CYP2C19 *2 và *3: chuyển hóa trung gian/kém so với bình thường</b>						
	3,45	1,83 - 7,11	<b>&lt;0,001</b>	3,43	1,79 - 7,17	<b>&lt;0,001</b>

\*hồi quy logistic đơn biến và đa biến



Trong khi đó, các yếu tố khác không phải là yếu tố nguy cơ của MACE:

- THA ( $OR=0,695$ ;  $p = 0,218$ ),
- ĐTĐ ( $OR=1,546$ ;  $p=0,126$ ),
- Giới tính ( $OR=1,943$ ;  $p = 0,061$ ),
- Hút thuốc lá ( $OR=0,933$ ;  $p = 0,833$ ),
- Creatinin huyết thanh ( $OR=2,977$ ;  $p=0,094$ ),
- Phân suất tổng máu thất trái ( $OR=0,981$ ;  $p = 0,278$ ),
- HCMVC hay HC mạch vành mạn ( $OR=0,816$ ;  $p = 0,589$ ).

**Tóm lại, trong nghiên cứu này, bên cạnh tuổi, người mang ít nhất một allele đột biến của CYP2C19 (kiểu hình chuyển hóa trung gian/kém) là yếu tố nguy cơ độc lập của biến cố tim mạch chính.**

### 3.4.2. Tử vong do mọi nguyên nhân

#### 3.4.2.1. Tỷ lệ tử vong theo ba nhóm kiểu hình

**Tử vong trong 30 ngày:** nhóm kiểu hình kém, tỷ lệ tử vong cao nhất là 2,6%. Sự khác biệt có ý nghĩa giữa tử vong trong 30 ngày và các nhóm kiểu hình ( $p=0,0234$ ).

**Tử vong trong 1 năm:** nhóm kiểu hình kém, tỷ lệ tử vong cao nhất là 11,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa giữa tử vong trong 1 năm và các nhóm kiểu hình ( $p=0,0003$ ).

Bảng 3.18: Tử vong do mọi nguyên nhân phân bố theo kiểu hình

Đặc điểm	Bình thường (NM)	Trung gian (IM)	Kém (PM)	p*
Tử vong (30 ngày)	0 (0,0%)	6 (1,9%)	2 (2,6%)	0,0234
Tử vong (1 năm)	3 (1,2%)	14 (4,5%)	9 (11,7%)	0,0003

\*: phép kiểm Fisher's

### 3.4.2.2. Tỷ lệ tử vong theo từng cặp kiểu hình

Chúng tôi phân tích tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân theo từng cặp kiểu hình (Bảng 3.19)

Bảng 3.19: Liên quan giữa tử vong và các cặp kiểu hình

Tử vong	(IM so với NM)			(PM so với NM)			PM so với IM		
	NM	IM	p	NM	PM	p	PM	IM	P*
<b>30 ngày</b>	0 (0,0%)	6 (1,9%)	<b>0,035</b>	0 (0,0%)	2 (2,6%)	<b>0,050</b>	2 (2,6%)	6 (1,9%)	0,659
<b>1 năm</b>	3 (1,2%)	14 (4,5%)	<b>0,025</b>	3 (1,2%)	9 (11,7%)	<b>0,0001</b>	9 (11,7%)	14 (4,5%)	<b>0,026</b>

\*: phép kiểm Fisher's

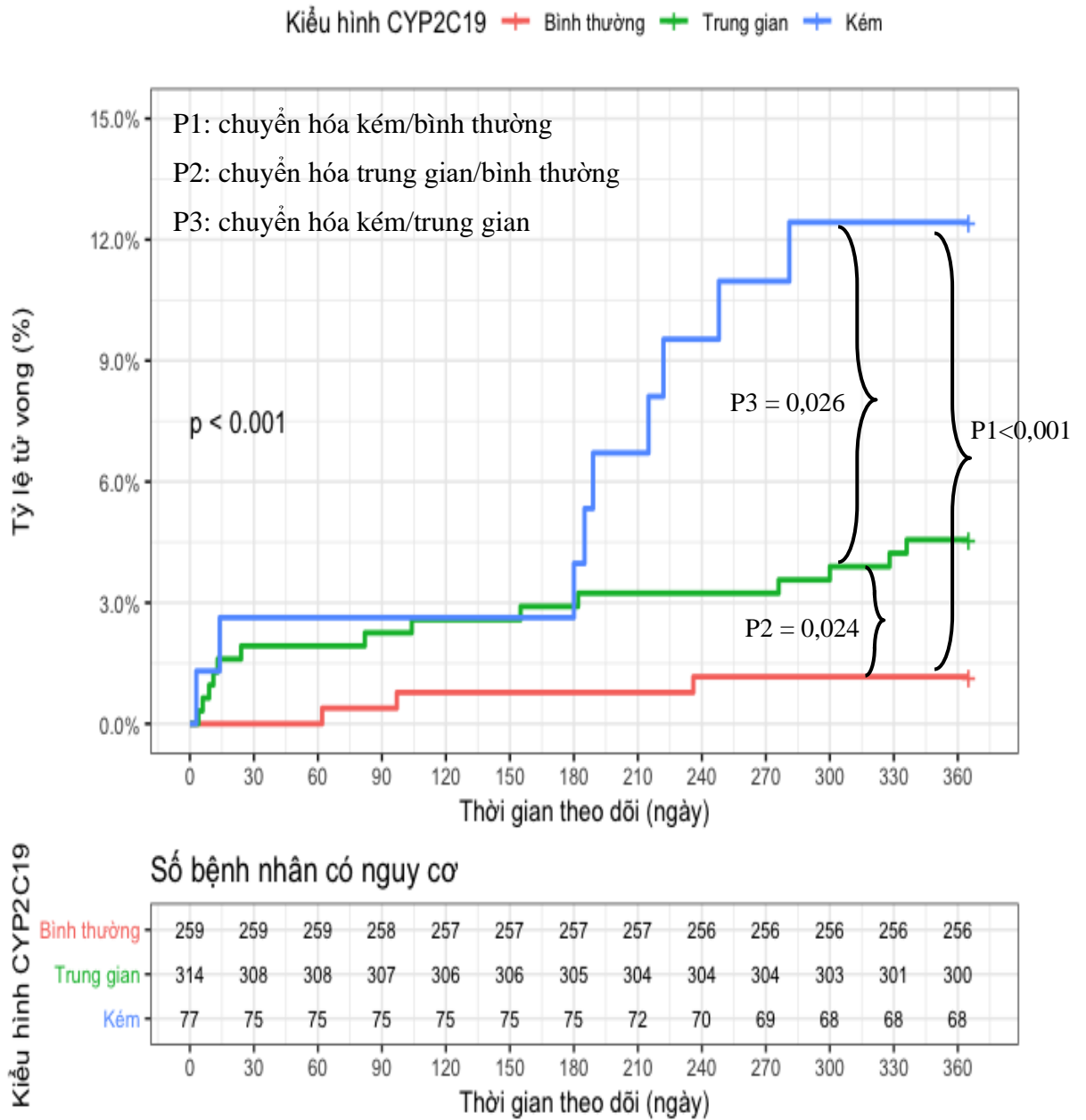
#### Ghi nhận:

- Tử vong ở nhóm kiểu hình trung gian (IM) cao hơn nhóm kiểu hình bình thường (NM), sự khác biệt có ý nghĩa trong 30 ngày (1,9% so với 0%,  $p=0,0348$ ) và trong 1 năm (4,5% so với 1,2%,  $p=0,0246$ ).

- Tử vong ở nhóm kiểu hình kém (PM) cao hơn nhóm kiểu hình bình thường (NM), sự khác biệt có ý nghĩa (trong 1 năm) (11,7% so với 1,2%,  $p=0,0001$ ).

- Tử vong ở nhóm kiểu hình kém (PM) tương đương với nhóm kiểu hình trung gian (IM) trong theo dõi ngắn hạn (30 ngày), sự khác biệt không có ý nghĩa với  $p=0,659$ . Tuy nhiên, theo dõi 1 năm, tử vong ở nhóm kiểu hình kém (PM) cao hơn nhóm kiểu hình trung gian (IM), sự khác biệt có ý nghĩa, với  $p = 0,026$ .

**So sánh tỉ lệ TV theo 3 nhóm kiểu hình với biểu đồ Kaplan-Meier, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong thời gian theo dõi.**

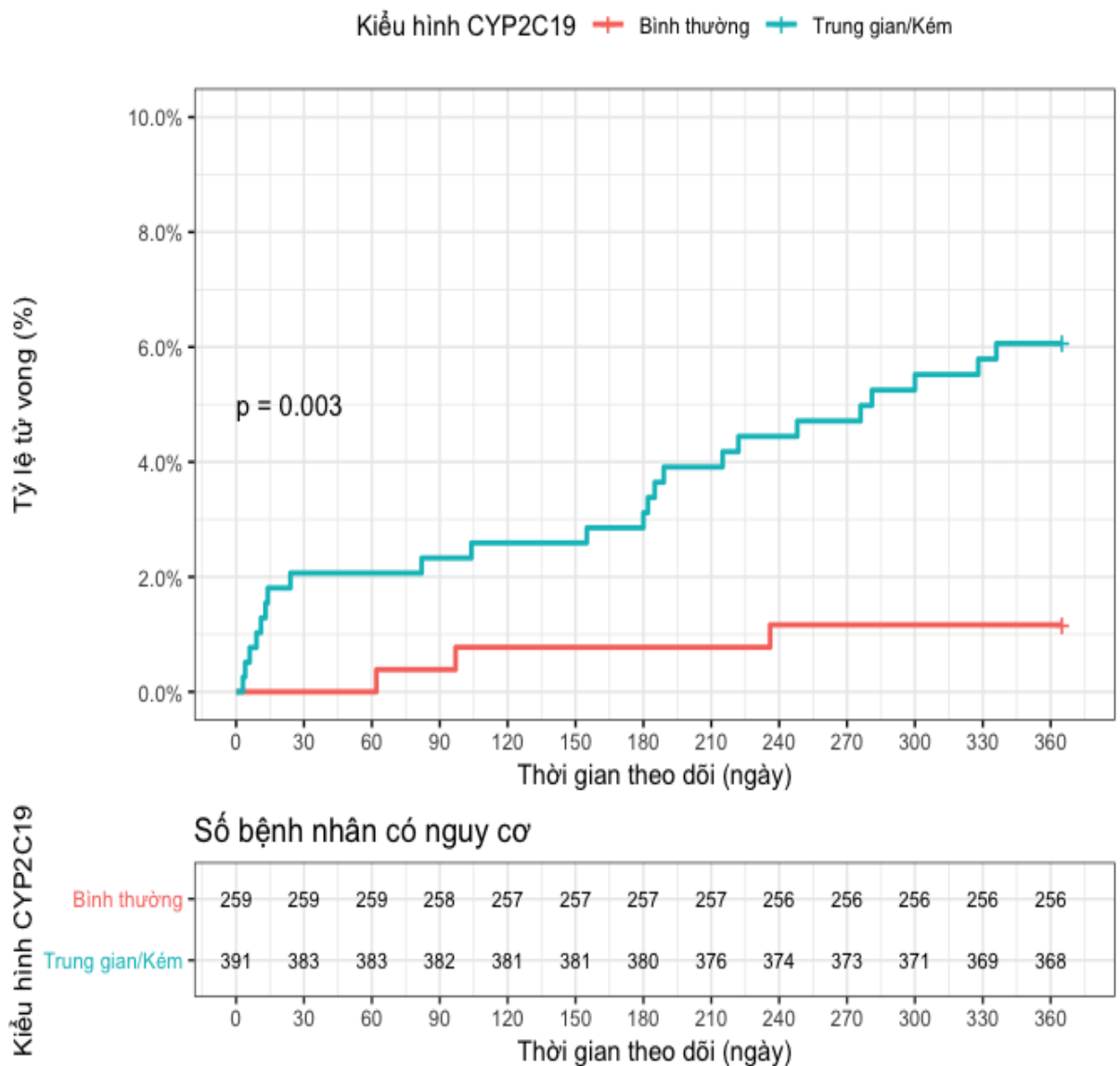


**Biểu đồ 3.8: Biểu đồ Kaplan-Meier so sánh tỉ lệ tử vong theo 3 nhóm kiểu hình**

Ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân giữa ba nhóm kiểu hình ( $p < 0,001$ ).

### 3.4.2.3. Tỷ lệ tử vong theo hai nhóm kiểu hình

Phân tích biến cố TV theo 2 nhóm: **nhóm 1** gồm những BN mang ít nhất 1 gene đột biến (nhóm chuyển hóa trung gian và chuyển hóa kém) và **nhóm 2** gồm những BN chuyển hóa bình thường. **Ghi nhận:** tử vong nhóm 1 cao hơn nhóm 2 có ý nghĩa (5,59% so với 1,20%,  $p=0,003$ ) (Biểu đồ 3.9)



Biểu đồ 3.9: Biểu đồ Kaplan-Meier so sánh tỷ lệ tử vong theo 2 nhóm kiểu hình (trung gian/kém (IM/PM) so với bình thường (NM))

### 3.4.2.4. Các yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong

Chúng tôi đưa vào phân tích đơn biến và đa biến nhằm xác định các yếu tố nguy cơ độc lập của TV. Có 2 yếu tố liên quan TV có ý nghĩa, gồm:

- **Tuổi** (OR =1,052 với p=0,011), và
- **Kiểu hình chuyển hoá trung gian và kém (PM/IM)** so với kiểu hình bình thường (NM) (OR=5,116 với p=0,01).

Bảng 3.20: Các yếu tố nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân sau 1 năm

	Phân tích đơn biến			Phân tích đa biến		
<b>Các yếu tố lâm sàng</b>						
Tuổi (năm)	1,055	1,018 - 1,097	0,005	1,052	1,013 - 1,096	0,011
Giới (nam/nữ)	0,967	0,437 - 2,239	0,934	0,729	0,227 - 2,200	0,582
Hút thuốc lá	1,798	0,812 - 3,982	0,143	2,374	0,818 - 7,614	0,125
ĐTĐ	1,971	0,890 - 4,368	0,091	1,718	0,74 - 3,987	0,203
THA	1,538	0,644 - 4,259	0,363	1,363	0,546 - 3,901	0,530
Phân suất tổng máu thất trái (%)	0,959	0,918 - 1,005	0,065	0,961	0,917 - 1,009	0,103
Creatinin mg/dl)	0,908	0,117 - 6,106	0,923	0,730	0,091 - 4,965	0,756
<b>Chẩn đoán: HCMVC so với HC mạch vành mạn</b>						
	0,57	0,13 - 1,67	0,36	0,59	0,137 - 1,80	0,415
<b>Kiểu hình CYP2C19 allele 2 và allele 3: chuyển hóa trung gian/kém so với chuyển hóa bình thường (IM/PM so với NM)</b>						
	5,33	1,83 - 22,65	0,007	5,11	1,71 - 22,06	0,010

\*hồi quy logistic đơn biến và đa biến

Trong khi đó, các yếu tố khác không là yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong như: giới tính, hút thuốc lá, THA, ĐTD, creatinin huyết thanh, phân suất lắng máu thất trái, HCMVC hay HC mạch vành mạn (Bảng 3.20).

**Tóm lại, trong nghiên cứu này, bên cạnh tuổi, người mang ít nhất một allele đột biến của CYP2C19 (kiểu hình chuyển hóa trung gian/kém) là yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong.**

### 3.4.3. Huyết khối stent

#### 3.4.3.1. Tỷ lệ huyết khối stent theo ba nhóm kiểu hình

Tại thời điểm 30 ngày, tỷ lệ huyết khối stent ở nhóm kiểu hình kém (PM) cao nhất và cao gấp 2 lần so với nhóm có kiểu hình trung gian (2,6% so với 1,3%), tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa giữa ba nhóm kiểu hình, với  $p = 0,052$ .

Tại thời điểm 1 năm, tỷ lệ huyết khối stent ở nhóm kiểu hình kém cao nhất và cao gấp 2 lần so với nhóm có kiểu hình trung gian (6,5% so với 2,9%), sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ huyết khối stent với ba nhóm kiểu hình, với  $p = 0,013$ .

Bảng 3.21: Huyết khối stent phân bố theo ba nhóm kiểu hình

Đặc điểm	Bình thường (NM)	Trung gian (IM)	Kém (PM)	Giá trị $p^*$
Huyết khối stent (30 ngày)	0 (0,0%)	4 (1,3%)	2 (2,6%)	0,052
Huyết khối stent (1 năm)	2 (0,8%)	9 (2,9%)	5 (6,5%)	0,013

\*: phép kiểm Fisher's

### 3.4.3.2. Tỷ lệ huyết khối stent theo từng cặp kiểu hình

Chúng tôi phân tích tỉ lệ huyết khối stent theo từng cặp kiểu hình (Bảng 3.22).

Bảng 3.22: Liên quan giữa huyết khối stent và các cặp kiểu hình

Huyết khối stent	(IM so với NM)			(PM so với NM)			PM so với IM		
	NM	IM	p	NM	PM	p	IM	PM	p
<b>30 ngày</b>	0 (0,0%)	4 (1,3%)	<b>0,13</b>	0 (0,0%)	2 (2,6%)	<b>0,052</b>	4 (1,3%)	2 (2,6%)	<b>0,337</b>
<b>1 năm</b>	2 (0,8%)	9 (2,9%)	<b>0,12</b>	2 (0,8%)	5 (6,5%)	<b>0,008</b>	9 (2,9%)	5 (6,5%)	<b>0,163</b>

\*: phép kiểm Fisher's

#### **Ghi nhận:**

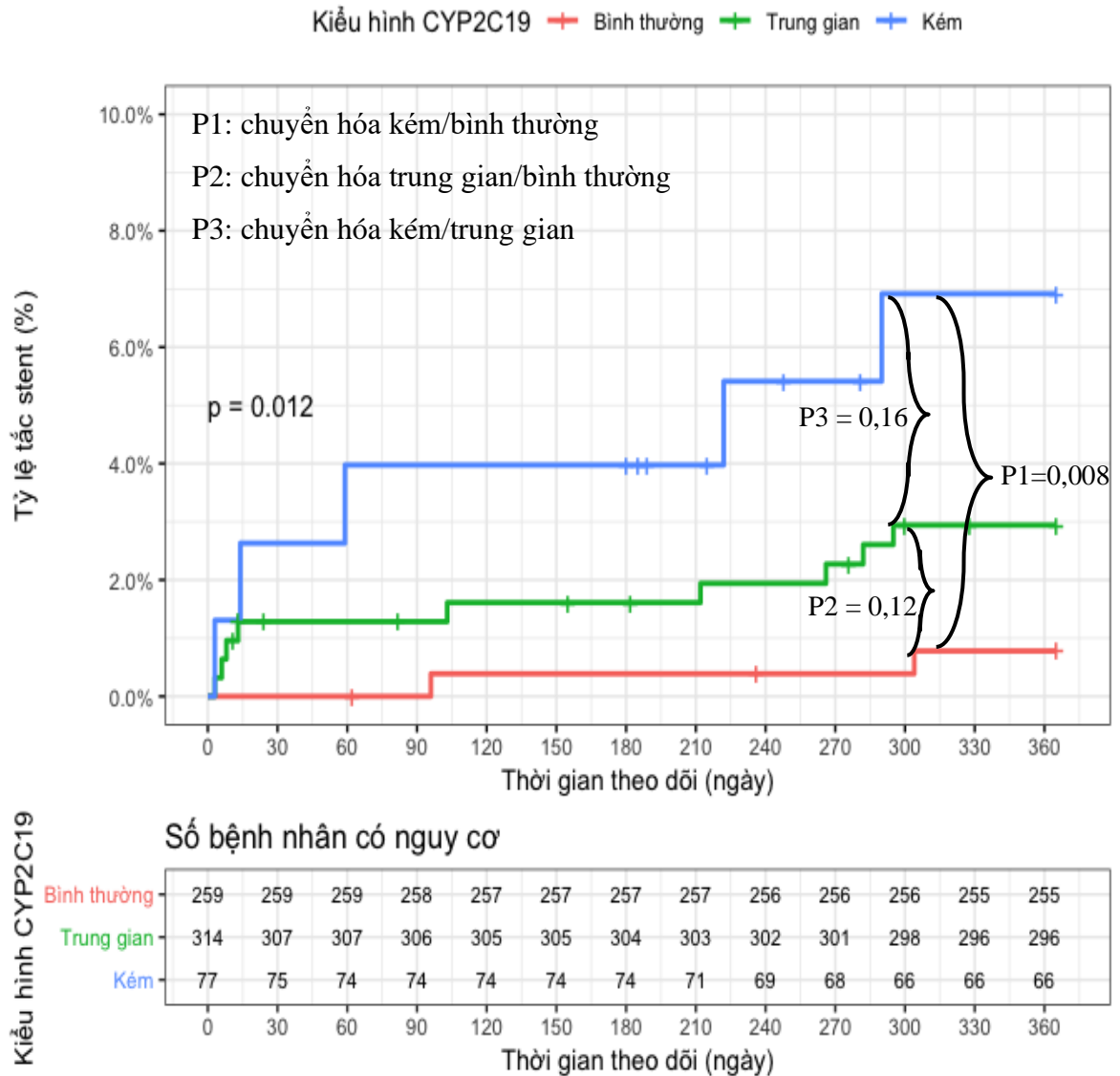
- Huyết khối stent ở nhóm kiểu hình trung gian cao hơn nhóm kiểu hình bình thường, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa trong 30 ngày (0% so với 1,3%,  $p=0,13$ ) và trong 1 năm (0,8% so với 2,9%,  $p=0,12$ ).

- Huyết khối stent ở nhóm kiểu hình kém cao hơn nhóm kiểu hình trung gian, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa trong 30 ngày (1,3% so với 2,6%, với  $p=0,337$ ) và trong 1 năm (2,9% so với 6,5%,  $p=0,163$ ).

- Huyết khối stent ở nhóm kiểu hình kém cao hơn nhóm kiểu hình bình thường:

- ✓ Trong 30 ngày: sự khác biệt không có ý nghĩa (0% so với 2,6%, với  $p=0,052$ ).
- ✓ Theo dõi dài hạn 1 năm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (0,8% so với 6,5%,  $p=0,008$ ).

**So sánh tỉ lệ huyết khối stent theo 3 nhóm kiểu hình với biểu đồ Kaplan-Meier.**



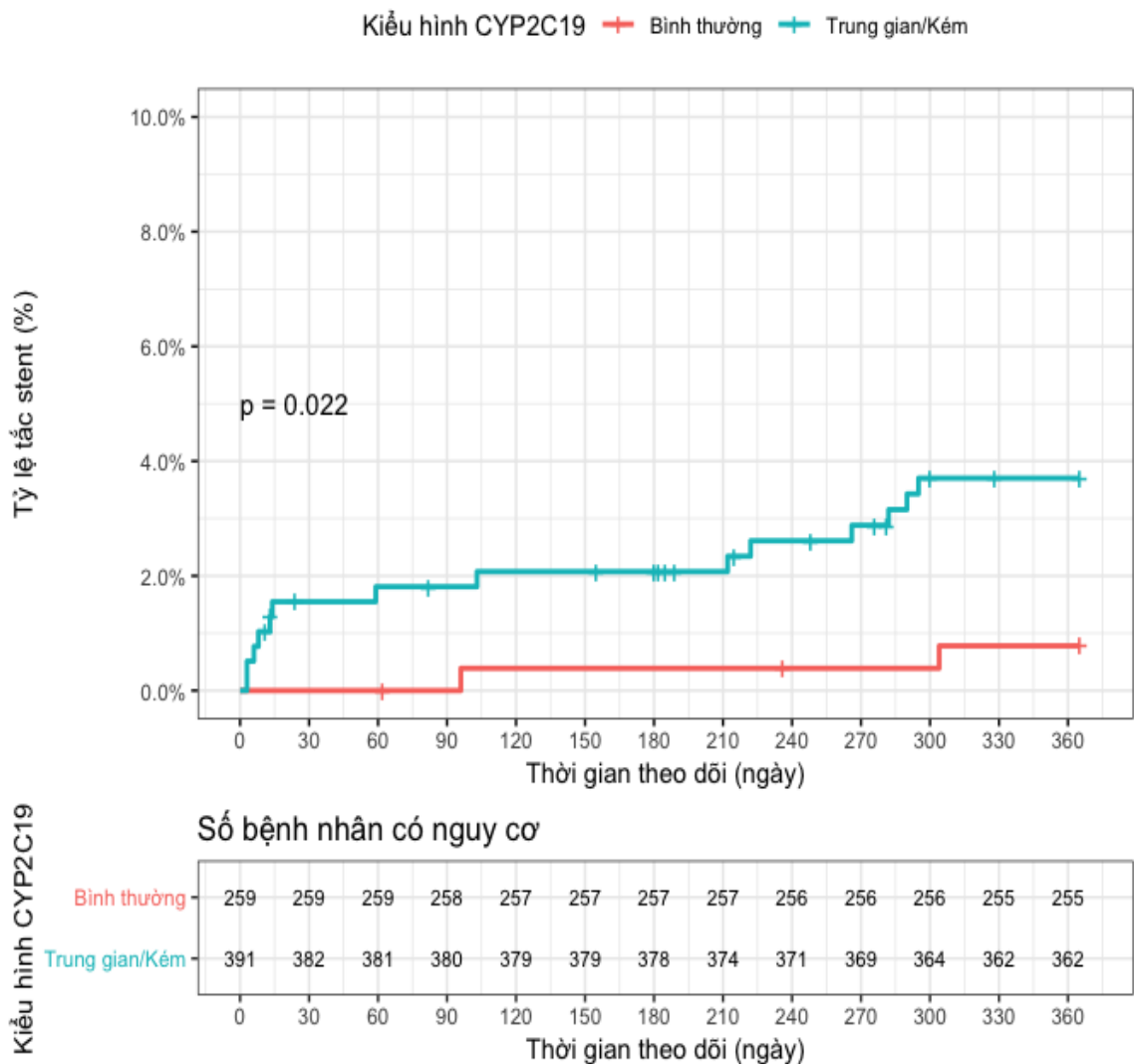
Biểu đồ 3.10: Tỉ lệ huyết khối stent theo 3 nhóm kiểu hình CYP2C19

**Kết luận:** So sánh cả 3 nhóm kiểu hình, sự khác biệt có ý nghĩa với  $p = 0,012$ . Huyết khối stent ở nhóm kiểu hình kém (PM) **cao hơn** nhóm kiểu hình bình thường (NM), sự khác biệt **có ý nghĩa với**  $p=0,008$ .



### 3.4.3.3. Tỷ lệ huyết khối stent theo hai nhóm kiểu hình:

Phân tích biến cố huyết khối stent theo 2 nhóm: **nhóm 1** gồm những BN mang ít nhất 1 allele giảm chức năng (nhóm chuyển hóa trung gian và kém) và **nhóm 2** gồm những BN chuyển hóa bình thường. **Ghi nhận:** huyết khối stent **nhóm 1** cao hơn **nhóm 2** có ý nghĩa thống kê, với  $p = 0,022$ .



Biểu đồ 3.11: Tỷ lệ huyết khối stent theo 2 nhóm kiểu hình CYP2C19

**Kết luận:** người mang ít nhất 1 allele giảm chức năng CYP2C19 (kiểu hình kém hoặc trung gian) có nguy cơ huyết khối stent cao hơn so với người có chuyển hóa bình thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với  $p = 0,022$ .

### 3.4.3.3 Các yếu tố nguy cơ độc lập của huyết khối stent

Phân tích đơn biến và đa biến cho thấy có 3 yếu tố liên quan đến huyết khối stent trong 1 năm, gồm: **(1) ĐTD** (OR= 3,8, p=0,017); **(2) phân suất tổng máu thất trái** (OR= 0,94, p=0,036); **(3) kiểu hình chuyển hoá trung gian hoặc kém** (PM/IM) (OR=4,9 với p =0,039).

Bảng 3.23: Các yếu tố nguy cơ huyết khối stent trong 1 năm

	Phân tích đơn biến			Phân tích đa biến		
	OR	KTC 95%	p	OR	KTC 95%	p
<b>Các yếu tố lâm sàng – cận lâm sàng</b>						
Tuổi (năm)	1,03	0,98 - 1,0	0,169	1,024	0,98 - 1,07	0,29
Giới (nam/nữ)	1,34	0,48 - 4,29	0,592	0,838	0,16 - 3,79	0,82
Hút thuốc lá	2,30	0,84 - 6,52	0,102	2,891	0,74 - 14,08	0,14
<b>ĐTD</b>	<b>4,37</b>	<b>1,57- 14,04</b>	<b>0,007</b>	<b>3,835</b>	<b>1,32 - 12,68</b>	<b>0,017</b>
THA	0,99	0,35 - 3,20	0,99	0,77	0,26 - 2,56	0,6
<b>Phân suất tổng máu thất trái</b>	<b>0,94</b>	<b>0,89 - 0,99</b>	<b>0,02</b>	<b>0,94</b>	<b>0,89 - 0,99</b>	<b>0,036</b>
Creatinin huyết thanh	1,45	0,11 - 14,88	0,76	1,28	0,12 - 11,27	0,82
<b>Chẩn đoán: HCMVC so với HC mạch vành mạn</b>						
	0,63	0,09 - 2,3	0,54	0,61	0,09 - 2,34	0,53
<b>Kiểu gene CYP2C19 *2, *3: PM/IM so với NM</b>						
	4,77	1,31 - 30,55	<b>0,04</b>	4,9	1,32 - 31,57	<b>0,039</b>

\*hồi quy logistic đơn biến và đa biến.

Trong khi đó, các yếu tố khác như tuổi, giới tính, hút thuốc lá, THA, creatinine huyết thanh, tình trạng lâm sàng (HCMVC hay HC mạch vành mạn) không ảnh hưởng đến nguy cơ huyết khối stent.

Tóm lại, trong nghiên cứu này, bên cạnh đái tháo đường và phân suất tổng máu thất trái, **người mang ít nhất một allele đột biến của CYP2C19 là yếu tố nguy cơ độc lập của huyết khối stent.**

#### 3.4.4. Các biến cố khác

##### 3.4.4.1. Nhồi máu cơ tim

Tại thời điểm 30 ngày, tỉ lệ NMCT ở nhóm kiểu hình kém là cao nhất chiếm 2,6%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ NMCT trong vòng 30 ngày với các nhóm kiểu hình ( $p=0,0125$ ). Tại thời điểm 1 năm, tỉ lệ NMCT ở nhóm kiểu hình kém cao nhất chiếm 9,1%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ NMCT trong 1 năm với các nhóm kiểu hình ( $p=0,0005$ ) (Bảng 3.24).

Bảng 3.24: NMCT phân bố theo ba nhóm kiểu hình

Đặc điểm	Bình thường (NM)	Trung gian (IM)	Kém (PM)	Giá trị p*
NMCT (30 ngày)	0 (0,0%)	8 (2,5%)	2 (2,6%)	0,0125
NMCT (1 năm)	3 (1,2%)	20 (6,4%)	7 (9,1%)	0,0005

\*: phép kiểm Fisher's

##### 3.4.4.2. Đột quy

Tại thời điểm 30 ngày, tỉ lệ đột quy ở nhóm kiểu hình kém cao nhất chiếm 1,3%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ đột quy trong vòng 30 ngày ( $p=0,2407$ ). Tại thời điểm 1 năm, tỉ lệ đột quy ở nhóm kiểu

hình trung gian cao nhất chiếm 2,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ đột quy trong 1 năm với các nhóm kiểu hình ( $p=0,0347$ ) (Bảng 3.25).

Bảng 3.25: Đột quy phân bố theo 3 nhóm kiểu hình

<b>Đặc điểm</b>	<b>Bình thường (NM)</b>	<b>Trung gian (IM)</b>	<b>Kém (PM)</b>	<b>Giá trị p*</b>
<b>Đột quy (30 ngày)</b>	0 (0,0%)	2 (0,6%)	1 (1,3%)	0,2407
<b>Đột quy (1 năm)</b>	0 (0,0%)	7 (2,2%)	1 (1,3%)	0,0347

\*: phép kiểm Fisher's

#### 3.4.4.3. Tái thông lập lại sang thương đích

Tại thời điểm 30 ngày, tỉ lệ tái thông sang thương đích ở nhóm kiểu hình trung gian cao nhất chiếm 0,6%. Tại thời điểm 1 năm, tỉ lệ tái thông sang thương đích ở nhóm kiểu hình trung gian cao nhất chiếm 4,5%. Sự khác biệt **không có ý nghĩa thống kê** về tỉ lệ tái thông sang thương đích trong 30 ngày và 1 năm với các nhóm kiểu hình (Bảng 2.27)

Bảng 3.26: Tỉ lệ tái thông lập lại sang thương đích phân bố theo kiểu hình

<b>Đặc điểm</b>	<b>Bình thường (NM)</b>	<b>Trung gian (IM)</b>	<b>Kém (PM)</b>	<b>Giá trị p*</b>
<b>Tái thông sang thương đích (30 ngày)</b>	0 (0,0%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	0,6144
<b>Tái thông sang thương đích (1 năm)</b>	6 (2,3%)	14 (4,5%)	2 (2,6%)	0,3707

\*: phép kiểm Fisher's

## CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

### 4.1. ĐẶC ĐIỂM DÂN SỐ NGHIÊN CỨU

#### 4.1.1. Tuổi và giới tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là 65,2; nam giới chiếm 62,3%. Trong nghiên cứu Reperfusion Time, Võ Thành Nhân và cs nghiên cứu trong HCMVC cho thấy tỉ lệ nam giới cũng chiếm đa số với 77%, tuổi trung bình 61,5 [17]. Huỳnh Văn Thương và cs cho thấy độ tuổi trung bình của các BN bị NMCT cấp có ST chênh lên là 60 tuổi, tỉ lệ nam giới là 75% [24]. Hoàng Quốc Hòa và cs báo cáo độ tuổi trung bình là 56,9, nam giới chiếm 84,7% [9]. Theo bảng 4.1, số liệu về tuổi và giới của chúng tôi khá tương đồng với các tác giả của Việt Nam cũng như các nghiên cứu ở các nước Đông Á và phương Tây trên dân số bệnh động mạch vành.

Bảng 4.1: Đặc điểm tuổi và giới tính trong các nghiên cứu về bệnh ĐMV

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Tuổi (năm)</b>	<b>Giới nam (%)</b>
Sibbing D [99]	66,5 (+/-10)	78
Tahara N [108]	68,7	76,7
Nakata T [83]	69,4	70,9
Xie X [120]	59,5	80
Ozawa T. [86]	68,1	65,9
Hoàng Văn Sỹ [19]	60	74
Hoàng Quốc Hòa [9]	56,9	84,7
Võ Thành Nhân [17]	61,5	77
<b>Chúng tôi</b>	<b>65,2</b>	<b>62,3</b>

#### 4.1.2. Các yếu tố nguy cơ tim mạch

Tỉ lệ các yếu tố nguy cơ tim mạch gồm: 36,3% có hút thuốc lá; 68,8% THA; 34,3% đái tháo đường; 38,9% rối loạn chuyển hóa lipid; 30,9% tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch sớm và BMI trung bình là 23,8.

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Hoàng Quốc Hòa và cs cho thấy tỉ lệ các yếu tố nguy cơ tim mạch như sau: Hút thuốc lá (54,7%), THA (49,6%), ĐTD (8,8%) và rối loạn chuyển hóa lipid (58,4%)[9]. Phân bố các yếu tố nguy cơ tim mạch trong bệnh ĐMV trong một số nghiên cứu trong và ngoài nước được trình bày trong bảng 4.2.

Bảng 4.2: Các yếu tố nguy cơ tim mạch đi kèm trong một số nghiên cứu

	<b>ĐTD</b>	<b>THA</b>	<b>Rối loạn lipid máu</b>	<b>Hút thuốc lá</b>	<b>BMI</b>
Sibbing D [99]	35	63	48	16	27,2
Tahara N. [108]	44,4	65,6	68,9	40	25,2
Xie X. [120]	30,9	60,6	44,3	54,9	25,9
Ozawa T [86]	48,7	65,9	61	36,6	23,7
Yamamoto K [122]	49	78	61	16	24
Võ Thành Nhân [17]	15,7	48,2	12,8	55,7	23
Hoàng Quốc Hòa [9]	8,8	49,6	58,4	54,7	-
<b>Chúng tôi</b>	<b>34,3</b>	<b>68,8</b>	<b>38,9</b>	<b>36,2</b>	<b>23,8</b>

## 4.2. TỈ LỆ KIỂU GENE VÀ KIỂU HÌNH CỦA CYP2C19 \*2, \*3

### 4.2.1. Tỉ lệ kiểu gene CYP2C19 \*2, \*3

Trong nghiên cứu này, 650 BN chia thành 5 kiểu gene: CYP2C19 \*1/\*1, CYP2C19 \*1/\*2, CYP2C19 \*1/\*3, CYP2C19 \*2/\*2, CYP2C19 \*2/\*3. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thúy Mậu và của Đào Văn Đôn cho kết quả

tương tự kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi, không có mẫu nào có kiểu gene CYP2C19 \*3/\*3 [5], [16]. Đặc điểm phân bố kiểu gene trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự trong nghiên cứu của Yadong Li, nghiên cứu trên người Hán tại Trung Quốc [72]. Một số nghiên cứu khác cho thấy kiểu gene CYP2C19 \*3/\*3 cũng rất ít gặp, như trong nghiên cứu của Hoàng Quốc Hòa thì tỉ lệ kiểu gene này chỉ chiếm 0,6%, trong nghiên cứu của Xie X. chỉ chiếm 1% (Bảng 4.3) [9], [120].

Bảng 4.3: Phân bố kiểu gene CYP2C19 allele 2 và 3 trong một số nghiên cứu

Kiểu gene (genotype)	Chúng tôi (%) N=650	Nguyễn T. T. Mậu [16] N=64	Đào V. Đôn [5] N=46	Hoàng Q. Hòa [9] N=170	Xie X. [120] N=	Y. Li [72] N=
CYP2C19 *1/*1	40	40,6	41,3	51,2	42,51	42,72
CYP2C19 *1/*2	42,2	43,8	45,65	31,7	46,16	40,46
CYP2C19 *1/*3	6	4,7		5,9	1,97	3,18
CYP2C19 *2/*2	3,2	3,1	13,05	1,8	0,75	2,27
CYP2C19 *2/*3	8,6	7,8		8,8	7,58	11,3
CYP2C19 *3/*3	0	0	0	0,6	1,03	0

#### 4.2.2. Đặc điểm các kiểu hình của CYP2C19

Từ 5 kiểu gene trong nghiên cứu của chúng tôi, có 3 kiểu hình với các tỉ lệ phân bố như sau: Nhóm kiểu hình chuyển hóa bình thường: 40 %; Nhóm kiểu hình chuyển hóa trung gian: 48,2 %; Nhóm kiểu hình chuyển hoá kém: 11,8 %.

Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, số BN mang ít nhất 1 allele đột biến (chuyển hóa trung gian và kém) **cao hơn** số BN không mang allele

đột biến (có chuyển hóa bình thường), với tỉ lệ lần lượt: PM/IM (60%) và NM (40%).

**Tại Việt Nam:** Một số nghiên cứu đã được thực hiện về kiểu gene CYP2C19 trên bệnh nhân HCMVC. Nghiên cứu của Đào Văn Đôn và cs cho kết quả tương tự với kết quả của chúng tôi. Trên BN bị HCMVC: 41,30% BN có kiểu hình chuyển hóa bình thường (*kiểu gene CYP2C19 \*1/\*1*); 45,65% BN có kiểu hình chuyển hóa trung gian (*kiểu gene CYP2C19 \*1/\*2 hoặc \*1/\*3*); 13,05% BN có kiểu hình chuyển hóa kém (*kiểu gene CYP2C19 \*2/\*2, \*2/\*3*) [5]. Nghiên cứu của Hoàng Quốc Hòa và cs thực hiện trên đối tượng NMCT cấp, cho thấy tỉ lệ người có kiểu hình chuyển hóa bình thường cao hơn của chúng tôi (51,2% so với 40%), tỉ lệ người mang 1 allele đột biến thấp hơn (37,6% so với 48,2%). Tuy nhiên, tỉ lệ người mang 2 allele đột biến tương đồng với chúng tôi (11,2% so với 11,8%) [9]. Tuy có sự khác biệt của nhóm người không mang allele đột biến và nhóm người mang 1 allele đột biến, tỉ lệ người mang ít nhất 1 allele đột biến của CYP2C19 \*2, \*3 trong nghiên cứu của Hoàng Quốc Hòa cũng khá cao, chiếm gần 50% dân số nghiên cứu.

Theo y văn thế giới, tỉ lệ người mang allele đột biến CYP2C19 \*2, \*3 chiếm tỉ lệ đáng kể trong quần thể người châu Á. Trong khi đó, tỉ lệ này ở người da trắng thấp hơn [44], [75], [82], [99], [119].

**Tại Châu Á:** Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với kết quả trong các nghiên cứu thực hiện ở Đông Á (Bảng 4.2). Ở Nhật, tỉ lệ người có kiểu hình chuyển hóa bình thường (từ 36,4 đến 40%) cũng thấp hơn người có kiểu hình chuyển hóa trung gian (từ 43,5 đến 50,5%) [83], [84], [86], [108]. Xie Xang và cs thực hiện nghiên cứu tại Trung Quốc với 1068 BN cho thấy tỉ lệ BN mang ít nhất một allele giảm chức năng cũng lên đến 57,5% [120]. Nghiên cứu của tác giả Myrand khảo sát tỉ lệ allele đột biến ở người Hàn



Quốc và Trung Quốc cũng cho thấy tỉ lệ tương đồng với chúng tôi với con số lần lượt là 60% và 57% [82]. Ngay tại một quốc gia rộng lớn và có nhiều sắc tộc như Trung Quốc, cũng có sự khác biệt trong phân bố tỉ lệ các kiểu hình của CYP2C19 giữa các dân tộc. Nghiên cứu trên hơn 1000 người bệnh tim mạch cho thấy: có sự khác biệt về tỉ lệ các kiểu hình CYP2C19 \*2, \*3 giữa 2 dân tộc: người Duy Ngô Nhĩ có tỉ lệ kiểu hình bình thường khá cao (62,1%) và cao hơn người Hán (42,7%), sự khác biệt có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ). Trong khi đó, người Hán có tỉ lệ đột biến cao hơn nhóm người Duy Ngô Nhĩ. Đặc biệt là nhóm chuyển hóa kém, người Hán 13,6% trong khi người Duy Ngô Nhĩ 4,76%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ) [72].

Bảng 4.4: Phân bố kiểu hình CYP2C19 \* 2, \*3 trong một số nghiên cứu

	<b>Bình thường (NM) (%)</b>	<b>Trung gian (IM) (%)</b>	<b>Kém (PM) (%)</b>
TRITON TIMI 38 [81]	72,9	24,6	2,5
CURE [76]	80,2	17,5	2,3
Ryo Nishio [84]	37,5	48,1	14,4
Tahara N. [108]	36,4	50,2	13,4
Nakata T. [83]	40	45,2	14,8
Xie X. [120]	42,5	48,2	9,4
Hoàng Quốc Hòa [9]	51,2	37,6	11,2
Đào Văn Đôn [5]	41,3	45,6	13,1
<b>CHÚNG TÔI</b>	<b>40</b>	<b>48,2</b>	<b>11,8</b>

**Tại Châu Âu và Mỹ:** Một số nghiên cứu về thuốc kháng tiểu cầu trong bệnh ĐMV (PCI-CURE, TRITON TIMI 38 và PLATEAU, ...) với dân số phần lớn là người da trắng, kết quả cho thấy: tỉ lệ người mang ít nhất 1 allele giảm chức năng của clopidogrel từ 19 – 27% [76], [78], [81], [116] (Bảng

4.4). Sibbing và cs đã báo cáo trên 2485 BN can thiệp đặt stent có điều trị clopidogrel. Kết quả cho thấy 1805 BN (73%) có kiểu hình chuyển hóa bình thường của CYP2C19 \*2 (\*1/\*1) và 680 BN (27%) mang ít nhất 1 allele giảm chức năng của CYP2C19 \*2 (\*1/\*2 or \*2/\*2) [99]. Collet và cs nghiên cứu trên 259 BN trẻ tuổi (< 45 tuổi) đánh giá kiểu gene của CYP2C19 được điều trị với clopidogrel sau NMCT cấp, các tác giả cũng nhận thấy tỉ lệ người mang allele đột biến của CYP2C19 \*2 là 28,2% [38].

Nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ BN mang 2 allele đột biến (kiểu gene \*2/\*2 hoặc \*2/\*3, tương ứng kiểu hình chuyển hóa kém) là 11,8%. Đây là nhóm BN có kiểu hình chuyển hóa clopidogrel kém nhất, có liên quan mạnh nhất đến các kết cục lâm sàng bất lợi trên BN HCMVC có sử dụng clopidogrel [75], [120], [121]. Nghiên cứu của Collet và cs cho thấy tỉ lệ này ở người Pháp trẻ tuổi chỉ vào khoảng 3% [38]. Các nghiên cứu lớn khác của phương Tây ở người da trắng (CURE, TRITON TIMI 38 và PLATEAU) cho thấy tỉ lệ này cũng rất thấp (khoảng từ 2,3 đến 2,5%) [78], [77], [81], [116]. Trong khi tỉ lệ này trong các nghiên cứu ở Đông Á cao hơn nhiều (từ 9,2 đến 19%) [83], [84], [108]. Một số nghiên cứu tại Việt Nam cũng cho thấy tỉ lệ tương đồng của những BN mang cả hai allele đột biến (từ 10,9% đến 14,9%) [5], [9], [16], [23].

Như vậy, tỉ lệ người mang gene đột biến CYP2C19 \*2, \*3 (kiểu hình chuyển hóa trung gian và kém) ở các nước Châu Á, trong đó có người Việt Nam, cao hơn so với người da trắng. Việc tầm soát người mang gene giảm chuyển hoá CYP2C19 có liên quan đến clopidogrel cần được đặt ra ở BN Việt Nam có can thiệp mạch vành đặt stent và dùng thuốc clopidogrel.

### **4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU HÌNH CHUYỂN HÓA CYP2C19 \*2, \*3 VÀ CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG**

#### **4.3.1. Tuổi, giới tính và các yếu tố nguy cơ tim mạch**

Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tuổi và giới tính, cũng như 6 yếu tố nguy cơ tim mạch cổ điển giữa 3 nhóm kiểu hình chuyển hóa của CYP2C19 \*2, \*3 (Bảng 3.6, Biểu đồ 3.1 và Biểu đồ 3.2).

Tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi, Hoàng Quốc Hòa và cs cũng cho thấy, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các yếu tố tuổi, giới tính, các yếu tố nguy cơ tim mạch với 3 nhóm kiểu hình chuyển hóa CYP2C19 \*2, \*3 của clopidogrel [9]. Kết quả này chúng tôi cũng ghi nhận trong các nghiên cứu trên thế giới về vai trò của đột biến gene CYP2C19 trong can thiệp ĐMV có điều trị clopidogrel [38], [83], [99], [108], [120].

Tóm lại, kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các tác giả trong nước và trên thế giới về các yếu tố tuổi, giới tính và các yếu tố nguy cơ tim mạch thường gặp. Đồng thời, khi phân tích mối liên quan giữa các yếu tố này và sự phân bố các kiểu hình, chúng tôi nhận thấy **sự khác biệt không có ý nghĩa**.

#### **4.3.2. Các đặc điểm lâm sàng**

Trong nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ HCMVC là 81,9% và HC mạch vành mạn là 18,1%. Trong các trường hợp HCMVC, NMCT cấp có ST chênh lên chiếm tỉ lệ 35,4%, NMCT cấp không có ST chênh lên chiếm tỉ lệ 24,1% và cơn đau thắt ngực không ổn định chiếm tỉ lệ 40,6% (Biểu đồ 3.3).

Tác giả Hoàng Quốc Hòa và cs thực hiện nghiên cứu trên những BN NMCT cấp, trong đó, dân số chính là nhóm BN NMCT cấp có ST chênh lên (75,9%), NMCT cấp không ST chênh lên chiếm tỉ lệ 24,1%. Tác giả Nishio và cs thực hiện trên 160 BN điều trị với clopidogrel và được đặt stent ĐMV

có phủ thuốc, trong đó HCMVC chỉ chiếm khoảng 10% các trường hợp, phần còn lại là cơn đau thắt ngực ổn định [84]. Tác giả Collet và cs thực hiện nghiên cứu trên 378 BN tuổi < 45 và bị NMCT cấp [38]. Qua đó cho thấy dân số nghiên cứu trong các nghiên cứu khá đa dạng.

Dân số trong nghiên cứu của chúng tôi có lâm sàng trước can thiệp khá ổn định. Nhóm BN HCMVC với tỉ lệ BN có phân độ Killip I lên đến 93,2%, chỉ có 1 BN (0,2%) có phân độ Killip III và 1 BN (0,2%) có phân độ Killip IV. Các tác giả khác của Việt Nam cũng cho thấy sự tương đồng về lâm sàng của BN NMCT cấp. Tác giả Ngô Tuấn Hiệp và Châu Ngọc Hoa cho thấy tỉ lệ phân độ Killip I là 84,6%, Killip II chỉ có 8,7% [7]. Tác giả Hoàng Quốc Hòa báo cáo tỉ lệ Killip I và II chiếm đa số với 96% [9]. Phân loại Killip đã được sử dụng để đánh giá nguy cơ tử vong trong bệnh viện cũng như lợi ích của các phương pháp điều trị đặc hiệu và được đề xuất từ những năm 1960. Bên cạnh đó, phân loại Killip còn giúp đánh giá tỉ lệ tử vong dài hạn cũng như giúp tiên lượng cho các BN. Mô hình Cox cho thấy phân độ Killip là một yếu tố dự đoán tốt, có giá trị cao và độc lập về tiên lượng tử vong cho các BN NMCT cấp [80].

Chúng tôi ghi nhận các đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán, phân loại nhóm bệnh và phân độ Killip, **không có sự khác biệt** giữa các kiểu hình chuyển hóa khác nhau. Tác giả Xie X., Nakata T, Hoàng Quốc Hòa cũng ghi nhận **không có sự khác biệt** giữa các yếu tố này khi phân nhóm theo kiểu gene chuyển hóa clopidogrel [9], [83], [120].

Như vậy, kiểu gene của CYP2C19 không làm ảnh hưởng đến các đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán cũng như phân loại lâm sàng.

### 4.3.3. Đặc điểm can thiệp động mạch vành

#### 4.3.3.1. Đường tiếp cận:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đường tiếp cận chính được sử dụng là động mạch quay, chiếm tỉ lệ 92,3% các trường hợp. Chỉ có 7,7% BN được tiếp cận qua động mạch đùi. Phân bố đường tiếp cận trong can thiệp ĐMV tương đương ở 3 nhóm kiểu hình, **sự khác biệt không có ý nghĩa** với  $p = 0,35$ .

Việc sử dụng động mạch quay trong can thiệp ĐMV đã được nhiều tác giả trên thế giới ủng hộ. Ferrante và cs thực hiện nghiên cứu gộp đánh giá các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng so sánh giữa động mạch đùi và động mạch quay trong can thiệp ĐMV. Khi so sánh với động mạch đùi, tiếp cận động mạch quay có nguy cơ thấp hơn có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân (OR 0,71; 0,59 – 0,87), về các biến cố tim mạch lớn (OR 0,84; 0,75 – 0,94), chảy máu quan trọng (OR 0,53; 0,42 – 0,65) và biến chứng mạch máu lớn (OR 0,23; 0,16 – 0,35). [51]. Qua kết quả trên, các tác giả kết luận việc sử dụng động mạch quay để thực hiện can thiệp mạch vành giảm tỉ lệ tử vong 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 mạch vành. Chính vì vậy, Hội tim Châu Âu (ESC) và Hội Tim Hoa Kỳ (ACC/AHA) đã khuyến cáo việc sử dụng động mạch quay để tiếp cận can thiệp ĐMV nhằm tránh các biến chứng của việc sử dụng động mạch đùi [71], [103]. Khi xảy ra những biến chứng này, đòi hỏi phải ngưng thuốc kháng kết tập tiểu cầu và thuốc kháng đông khác, từ đó làm tăng biến cố mạch vành sau can thiệp và làm tăng tỉ lệ tử vong [111].

**4.3.3.2. Động mạch vành được can thiệp:** Về các nhánh ĐMV được can thiệp trong nghiên cứu của chúng tôi, nhánh được can thiệp nhiều nhất là LAD (71,4%) (Bảng 4.5)

Bảng 4.5: Phân bố nhánh động mạch vành được can thiệp

	<b>LMCA (%)</b>	<b>LAD (%)</b>	<b>LCx (%)</b>	<b>RCA (%)</b>
Tahara N [108]	-	51,1	21,1	30
Nishio R [84]	-	48,7	17	34,3
Xie X [120]	4,2	71,6	13	11,23
Ozawa T [86]	2,4	51,2	9,8	36,6
Võ Thành Nhân [17]	-	78,5	18,6	38,2
Hoàng Q. Hòa [9]	2,2	49,6	11,7	36,5
<b>Chúng tôi</b>	<b>5,5</b>	<b>71,4</b>	<b>19,3</b>	<b>34,9</b>

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của các tác giả từ Nhật Bản và Trung Quốc. Theo Nishio và cộng sự, LAD được can thiệp trong 48,7% các trường hợp, RCA 34,3% và LCx 17%) [84]. Nghiên cứu của Xie X. tương đương với kết quả của chúng tôi, cũng cho thấy can thiệp nhánh LAD chiếm đến 71,6% [120]. Hoàng Quốc Hòa và cs báo cáo tỉ lệ đặt stent các nhánh mạch vành cũng tương tự nghiên cứu của chúng tôi với LMCA 2,2%; LAD 49,6%; RCA 36,5% [9].

**4.3.3.3. Số lượng stent, đường kính và chiều dài stent:** là những yếu tố tiên lượng quan trọng cho sống còn sau can thiệp đặt stent ĐMV [28], [50],[52]. Farshidi nghiên cứu trên 192 BN được can thiệp ĐMV đặt stent, trong đó có 62% can thiệp đặt 1 stent, 29,7% trường hợp can thiệp đặt 2 stent, 3,6% trường hợp được can thiệp đặt 3 stent trở lên [50]. Duggal và cs nghiên cứu trên 4595 BN trong 110 trung tâm ở Ấn Độ đã báo cáo số lượng stent mạch vành trung bình được đặt cho 1 BN là 1,55, tương đồng với con số của chúng tôi [48]. Các tác giả cho rằng số lượng stent mạch vành được đặt càng nhiều thì tiên lượng cho BN càng xấu, việc đặt thêm stent trên những sang thương

khác mà không quan tâm đến tình trạng thiếu máu của cơ tim vùng tương ứng sẽ làm giảm lợi ích của can thiệp mạch vành và làm tăng nguy cơ biến chứng liên quan đến stent mạch vành [48], [50].

Bên cạnh số lượng stent, đường kính stent và chiều dài stent là những yếu tố ảnh hưởng đến kết quả lâu dài của stent mạch vành [48], [107]. Suh và cs thực hiện nghiên cứu về mối quan hệ giữa chiều dài của stent mạch vành với nguy cơ huyết khối stent sau đặt stent phủ thuốc. Nghiên cứu bao gồm 3145 BN được đặt stent phủ thuốc can thiệp sang thương mạch vành, các tác giả đánh giá mối liên quan giữa tỉ lệ huyết khối stent và chiều dài stent sau thời gian theo dõi trung bình 29,6 tháng. Kết quả cho thấy tỉ lệ huyết khối stent trong 2,2% sau 3 năm theo dõi. Chiều dài stent là một yếu tố nguy cơ độc lập cho huyết khối stent. Ngưỡng chiều dài để tiên lượng huyết khối stent là 31,5 mm (diện tích dưới đường cong ROC là 0,746; 0,699 – 0,793). Chiều dài stent  $\geq$  31,5 mm có tỉ lệ huyết khối cao hơn (4% so với 0,7%,  $p < 0,001$ ), tử vong (5,2% so với 3%,  $p = 0,005$ ), NMCT cấp tái phát (2,4% so với 0,7%,  $p = 0,001$ ) tại thời điểm 3 năm theo dõi so với chiều dài stent  $<$  31,5 mm [107]. Tương tự như vậy, Duggal và cs cũng tìm thấy tương quan tuyến tính giữa chiều dài stent và tỉ lệ tử vong tại thời điểm 1 năm theo dõi [48].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chiều dài stent dài nhất là 31,1 mm, thấp hơn ngưỡng đề nghị của Suh và cộng sự. Đường kính stent lớn nhất là 3,3 mm. **Sự khác biệt không có ý nghĩa** về chiều dài stent và đường kính stent giữa 3 nhóm kiểu hình. Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với kết quả của tác giả Hoàng Quốc Hòa và cộng sự, với chiều dài stent trung bình là 31,9 mm và đường kính stent trung bình là 3,4 mm [9]. Như vậy số liệu của các nghiên cứu ở Việt Nam khá tương đồng với nhau về kích thước stent mạch vành được sử dụng.

#### 4.3.3.4. Về tỉ lệ stent trần và stent phủ thuốc

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 90,3% các trường hợp được đặt stent phủ thuốc, 7,7% sử dụng stent trần và 1,9% các trường hợp sử dụng phối hợp giữa stent trần và stent phủ thuốc. Tác giả Nguyễn Quốc Thái và Nguyễn Lâm Việt sử dụng 50% stent trần và 50% là stent phủ thuốc [21]. Nghiên cứu của Farshidi và cs cho thấy, 46,9% BN được sử dụng stent phủ thuốc, 40,1% bệnh được sử dụng stent trần và 8,3% BN được sử dụng phối hợp cả 2 loại stent [50]. Sim và cs thực hiện nghiên cứu so sánh stent phủ thuốc và stent trần trên 985 BN can thiệp 1 nhánh mạch vành với kích thước mạch vành lớn ( $\geq 3,5$  mm) và chiều dài tổn thương  $< 25$  mm và nhận thấy sau 1 năm: tử vong trong bệnh viện, sau 6 tháng và 1 năm không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Nhóm stent phủ thuốc có tỉ lệ tái can thiệp thấp hơn so với nhóm stent trần (1,7% so với 5,6%,  $p = 0,021$ ) và tỉ lệ tai biến do nguyên nhân tim mạch cũng thấp hơn so với stent trần (3,4% so với 11,9%,  $p = 0,025$ ). Các tác giả kết luận stent phủ thuốc ở BN có kích thước mạch vành lớn không làm tăng tỉ lệ tử vong và làm giảm nguy cơ can thiệp lại ở thời điểm 1 năm theo dõi [101]. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Quốc Thái cũng cho kết quả tương tự [21].

Hoàng Quốc Hòa và cs báo cáo tỉ lệ sử dụng stent trần là 22,4%, tỉ lệ stent phủ thuốc là 77,6%, loại stent sử dụng trên ba nhóm kiểu hình khác biệt không có ý nghĩa thống kê [9]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự, **sự khác biệt không có ý nghĩa** giữa loại stent sử dụng và ba nhóm kiểu hình ( $p=0,8038$ ) (Bảng 3.12).



#### 4.4. MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU HÌNH CYP2C19 \*2, \*3 VỚI BIẾN CỐ TIM MẠCH CHÍNH (30 NGÀY VÀ 1 NĂM)

##### 4.4.1. Biến cố tim mạch chính và kiểu hình CYP2C19 \*2, \*3

**MACE trong 30 ngày:** có 16 BN bị MACE, chiếm tỉ lệ 2,5%. Khi phân tích sự phân bố MACE theo 3 nhóm kiểu hình: chúng tôi ghi nhận tỉ lệ MACE trong vòng 30 ngày cao hơn, có ý nghĩa thống kê ở nhóm BN mang ít nhất một allele giảm chức năng (Bảng 3.14, Bảng 3.15 và Bảng 3.16).

- Tử vong sớm trong vòng 30 ngày chỉ xuất hiện ở nhóm BN có mang allele đột biến, bao gồm 6 trường hợp của nhóm BN mang 1 allele (1,9%) và 2 trường hợp trong nhóm BN mang 2 allele (2,6%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,0234$ ).

- NMCT sau can thiệp có 10 trường hợp, trong đó không có BN nào thuộc nhóm kiểu hình chuyển hóa bình thường, 8 trường hợp ở nhóm BN chuyển hóa trung gian (2,5%) và 2 trường hợp ở nhóm BN chuyển hóa kém (2,6%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,0125$ ).

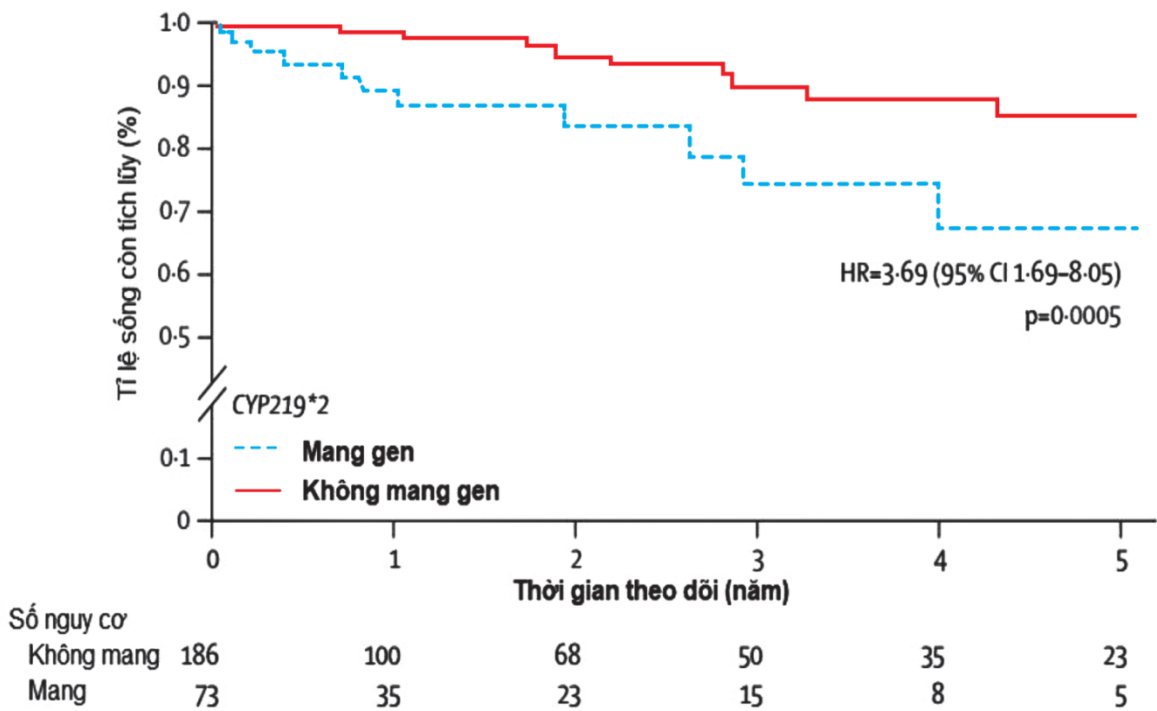
- Đột quy trong vòng 30 ngày cũng có sự phân bố tương tự như tử vong sớm và tỉ lệ NMCT, không có trường hợp nào thuộc nhóm kiểu hình chuyển hóa bình thường, 2 trường hợp thuộc nhóm kiểu hình chuyển hóa trung gian (0,6%) và 1 trường hợp thuộc nhóm kiểu hình chuyển hóa kém (1,3%). Tuy vậy, do số lượng BN đột quy ít nên sự khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,2407$ ).

**MACE trong 1 năm:** Tỉ lệ MACE của chúng tôi là 9,7% ( $n = 63$ ), phân tích BN theo kiểu hình chuyển hóa, các tỉ lệ này: chuyển hóa bình thường 4,2% ( $n = 11$ ), chuyển hóa trung gian 12,7% ( $n = 40$ ), chuyển hóa kém 15,6% ( $n = 12$ ), sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa ( $p = 0,0002$ ) (Bảng 3.14). BN mang ít nhất một allele giảm chức năng của clopidogrel, tăng nguy cơ MACE so với nhóm BN chuyển hóa bình thường (Biểu đồ 3.7).

Trong các biến cố tim mạch chính: tỉ lệ tử vong trong 1 năm giữa các nhóm có sự khác biệt rõ, trong đó nhóm BN chuyển hóa kém (PM) có tỉ lệ tử vong là 11,7%, so với 4,5% của nhóm chuyển hóa trung gian (IM), và 1,2% của nhóm chuyển hóa bình thường (NM), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê rõ ( $p = 0,0003$ ) (Bảng 3.18). Tuy vậy, tái thông sang thương đích sau 1 năm lại không có sự khác biệt giữa 3 nhóm kiểu hình với giá trị  $p = 0,37$  (Bảng 3.26).

### **Châu Âu và Hoa Kỳ:**

Collet và cs thực hiện nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng kiểu hình của CYP2C19 trên những BN HCMVC tuổi < 45 được điều trị bằng clopidogrel [38]. Nghiên cứu bao gồm 259 BN có NMCT lần đầu và được điều trị bằng clopidogrel trong ít nhất một tháng, các yếu tố nguy cơ tương đồng giữa những BN trong những nhóm chuyển hóa khác nhau. Các tác giả đánh giá tiêu chí chính là MACE gồm: tử vong do mọi nguyên nhân, NMCT không tử vong và tái thông mạch vành cấp cứu. Nhóm BN có mang allele giảm chức năng có MACE cao hơn so với những BN không mang allele 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 gian và kém ( $HR = 6,02$ ;  $p = 0,0009$ ) (Biểu đồ 4.1). Các tác giả kết luận 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 allele \*2 và các biến cố mạch vành tái phát sau NMCT của người trẻ dưới 45 tuổi trong dân số Châu Âu.



Biểu đồ 4.1: Tỷ lệ BN không bị MACE của hai nhóm có và không có mang gene giảm chức năng CYP2C19.

“Nguồn: Collet J.P., 2009” [38].

Các tác giả gợi ý rằng những thông tin tiên lượng kết hợp với kiểu gene CYP2C19 cũng có thể được sử dụng cho hướng dẫn điều trị những BN Châu Âu trẻ tuổi mắc HCMVC. Đồng thời, Collet cũng nhấn mạnh cần có những nghiên cứu độc lập trước khi ứng dụng kết quả này trên người lớn tuổi và các dân số khác ngoài châu Âu [38].

Bauer và cs thực hiện nghiên cứu gộp đánh giá ảnh hưởng của các kiểu gene của CYP2C19 lên hiệu quả lâm sàng của clopidogrel. Có 15 nghiên cứu thỏa tiêu chí đưa vào, trong đó: 03/12 nghiên cứu cho kết quả kiểu gene chứa ít nhất 1 allele đột biến có tỷ lệ MACE cao hơn nhóm không có allele đột biến; 01/12 nghiên cứu cho kết quả ngược lại với tỷ lệ MACE ở nhóm không có allele đột biến lại cao hơn; 08/12 nghiên cứu còn lại cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Qua đó các tác giả kết luận rằng tác động của các

biến thể kiểu gene CYP2C19 lên kết quả lâm sàng ở những BN điều trị với clopidogrel còn chưa nhất quán [31].

Mega và cs thực hiện một gộp đánh giá mức độ ảnh hưởng của kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 và các biến chứng có thể có trên những BN can thiệp mạch vành được sử dụng clopidogrel. Nghiên cứu bao gồm 9685 BN, trong đó có 54,5% BN nhập viện trong bệnh cảnh HCMVC, 71,5% BN thuộc nhóm chuyển hóa bình thường, 26,3% thuộc nhóm chuyển hóa trung gian và 2,2% thuộc nhóm chuyển hóa kém. Các tác giả cho thấy MACE tăng lên có ý nghĩa thống kê ở nhóm BN có mang allele giảm chức năng clopidogrel [75].

- Nhóm **mang 1 hoặc 2 allele** giảm chức năng CYP2C19 có nguy cơ tăng MACE gấp 1,57 lần so với nhóm có chuyển hóa bình thường (HR = 1,57; 95% CI: 1,13 – 2,16 với p = 0,006).

- Nhóm **chỉ mang 1 allele** giảm chức năng có nguy cơ tăng MACE gấp 1,55 lần so với nhóm có chuyển hóa bình thường (HR = 1,55; 95% CI: 1,11 – 2,17 với p = 0,01).

- Nhóm mang **cả 2 allele** giảm chức năng CYP2C19 có nguy cơ tăng MACE gấp 1,76 lần so với nhóm có chuyển hóa bình thường (HR = 1,76; 95% CI: 1,24 – 2,5 với p = 0,002).

Các tác giả kết luận ở những BN có mang allele giảm chức năng CYP2C19, nguy cơ của MACE tăng lên có ý nghĩa thống kê, đặc biệt là huyết khối stent [75]. Những số liệu từ nghiên cứu của Mega cho thấy, mặc dù dân số người da trắng tỉ lệ mang kiểu gene đột biến CYP2C19 \*2, \*3 không nhiều như trong dân số Châu Á, nhưng những người mang các kiểu gene này vẫn có nguy cơ cao xảy ra các biến cố tim mạch sau can thiệp ĐMV có sử dụng clopidogrel.

Có sự khác biệt về mặt tiên lượng trong HCMVC ở những chủng tộc khác nhau [39], [58], [91]. Ngay cả ở Hoa Kỳ, tiên lượng trong HCMVC cũng khác nhau giữa các nhóm chủng tộc. Theo nghiên cứu TACTICS-TIMI-18, so với nhóm người da trắng, các biến cố tim mạch sau NMCT ở nhóm người da đen và người gốc Hispanic cao hơn [58]. Tỷ lệ người mang kiểu gene giảm chức năng clopidogrel CYP2C19 rất khác biệt giữa các chủng tộc. Trong 3 nghiên cứu lớn về thuốc kháng tiểu cầu trong bệnh ĐMV với đa số là người da trắng, kết quả cho thấy tỷ lệ người mang ít nhất 1 gene CYP2C19 giảm chức năng của clopidogrel từ 19 – 27% [78], [81], [116]. Tỷ lệ người mang các kiểu gene này ở người châu Á cao hơn rất nhiều [9], [84], [86].

**Châu Á: Vây tiên lượng trong dân số người Châu Á, trong đó có Việt Nam thì sự khác biệt như thế nào ?**

Nishio và cs (Nhật Bản) đánh giá tác động kiểu hình của CYP2C19 trên các BN đặt stent phủ thuốc được điều trị clopidogrel. Nghiên cứu bao gồm 160 BN được đặt stent phủ thuốc và được điều trị ức chế kết tập tiểu cầu với clopidogrel. Các BN cũng được chia thành ba nhóm: Chuyển hóa bình thường (37,5%), chuyển hóa trung gian (48,1%) và chuyển hóa kém (14,4%). Các BN được chụp OCT để đánh giá huyết khối stent. Thời gian theo dõi trung bình của các tác giả là 646,2 ngày, trung vị là 692,5 ngày. Kết quả cho thấy tỷ lệ MACE của nhóm chuyển hóa trung gian (IM) và chuyển hóa kém (PM) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chuyển hóa bình thường (NM) (22,1% và 30,4% so với 5%,  $p = 0,005$ ) (Bảng 4.6).

Nghiên cứu của Xiang Xie và cs tại Trung Quốc, 1068 BN được chia thành 3 nhóm kiểu hình của CYP2C19\*2, \*3, kết quả nghiên cứu khá tương đồng với kết quả của chúng tôi. Theo đó, có 454 BN (42,5%) có chuyển hóa bình thường với clopidogrel (NM), 514 BN (48,1%) chuyển hóa trung gian (IM) và 100 BN (9,3%) có chuyển hóa kém (PM). Dân số nghiên cứu là nhóm

BN mắc HCMVC không ST chênh lên và tất cả đều được dùng liều nạp clopidogrel 600 mg và 300 mg aspirin 2 giờ trước thủ thuật can thiệp ĐMV. Sau 1 năm theo dõi, biến cố tim mạch chính (gồm tử vong do mọi nguyên nhân, huyết khối stent và NMCT cấp) của nhóm chuyển hóa kém (PM) và chuyển hóa trung gian (IM) cao hơn so với nhóm chuyển hóa bình thường (NM) (16% và 9,7% so với 3,5%) có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Nghiên cứu này cũng cho thấy nhóm BN có chuyển hóa kém có nguy cơ cao nhất so với hai nhóm còn lại [120].

Bảng 4.6: Biến cố tim mạch chính trong 1 số nghiên cứu theo kiểu hình

	<b>Bình thường (NM)</b>	<b>Trung gian (IM)</b>	<b>Kém (PM)</b>	<b>Giá trị p</b>
Tahara N [108]	7,8%	10,5%	33,3%	< 0,01
Xie X [120]	3,5%	9,7%	16%	<0,001
Nishio R [84]	5%	22,1%	30,4%	0,005
<b>Chúng tôi</b>	<b>4,2%</b>	<b>12,7%</b>	<b>15,6%</b>	<b>0,0002</b>

Tại Châu Á, không phải nghiên cứu nào cũng cho thấy có mối liên quan giữa người mang kiểu hình giảm chức năng clopidogrel với các biến cố lâm sàng:

- Tại Việt Nam, Hoàng Quốc Hòa và cs báo cáo kết quả MACE sau 1 năm với 26 biến cố tim mạch chính, chiếm 19%, các tác giả không tìm thấy sự khác biệt có nghĩa thống kê về tỉ lệ MACE giữa các nhóm BN có mức độ chuyển hóa khác nhau [9]. Tại thời điểm 1 năm, số biến cố tim mạch chính xảy ra nhiều hơn ở nhóm đột biến gene, biểu hiện bằng đường cong Kaplan – Meier có xu hướng đi lên và tách biệt với nhóm bình thường, nhưng khác biệt chưa thấy có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,181$ ), có thể do thời gian theo dõi 1 năm tương đối ngắn nên số biến cố chưa nhiều.

- Một nghiên cứu tại Hàn Quốc, ở nhóm BN bị NMCT cấp, nhóm BN có kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 có MACE cao hơn so với nhóm có chuyển hóa bình thường (HR = 2,88; 95% CI:1,27 – 6,53 với  $p = 0,011$ ). Tuy nhiên, các tác giả không thấy mối liên quan này ở nhóm BN mắc bệnh ĐMV ổn định [66].

Từ những kết quả không đồng nhất đó và để trả lời cho câu hỏi mối liên quan trong dân số chung Châu Á, Ziwei Xi và cs đã thực hiện một nghiên cứu gộp với hơn 15.000 BN từ 20 nghiên cứu của các quốc gia Châu Á. Tỷ lệ người Châu Á có mang ít nhất 1 allele giảm chức năng clopidogrel CYP2C19 trong nghiên cứu này là 57% [119]. Nghiên cứu trả lời một số thông tin quan trọng, so với nhóm không mang allele giảm chức năng CYP2C 19 \*2, \*3:

1. Nhóm BN **mang ít nhất một allele** giảm chức năng CYP2C19 (\*2 và/hoặc \*3) có nguy cơ MACE tăng gấp 2 lần, có ý nghĩa (10,58% so với 6,07%, OR: 1,99,  $p < 0,001$ ).
2. Nhóm BN **mang cả 2 allele** giảm chức năng (đồng hợp tử), có nguy cơ MACE cao hơn nhóm chỉ mang một allele (dị hợp tử):
  - nhóm đồng hợp tử, OR: 3,08,  $p < 0,001$ .
  - nhóm dị hợp tử, OR: 1,92,  $p < 0,001$ .
3. Phân tích dưới nhóm giữa ba quốc gia Trung Quốc, Hàn Quốc và Nhật:
  - nguy cơ MACE ở người Trung Quốc cao nhất (OR: 2,28,  $p < 0,001$ ),
  - kế đến là người Nhật (OR: 1,97,  $p < 0,001$ ),
  - và ít nhất là người Hàn Quốc (OR: 1,35,  $p < 0,001$ ).

Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi và từ nghiên cứu gộp của Ziwei Xi trên đối tượng BN Châu Á, cho thấy có một mối liên quan rõ rệt giữa những người mang allele giảm chức năng clopidogrel với các biến cố tim mạch sớm sau can thiệp đặt stent mạch vành. Dân số người Trung Quốc và

Nhật Bản có nguy cơ MACE cao hơn người Hàn Quốc. Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi, nhóm BN mang allele giảm chức năng CYP2C19 \*2, \*3 có tỉ lệ MACE cao hơn trong vòng 30 ngày ( $p=0,0004$ ) và trong 1 năm ( $p=0,0001$ ) so với nhóm không mang các allele này. Nghiên cứu của chúng tôi với dân số người Việt Nam, góp phần khẳng định nguy cơ MACE cao hơn ở người mang các kiểu allele đột biến này.

#### **4.4.2. Sự khác biệt về MACE giữa 2 nhóm: chuyển hóa kém (PM) và chuyển hóa trung gian (IM).**

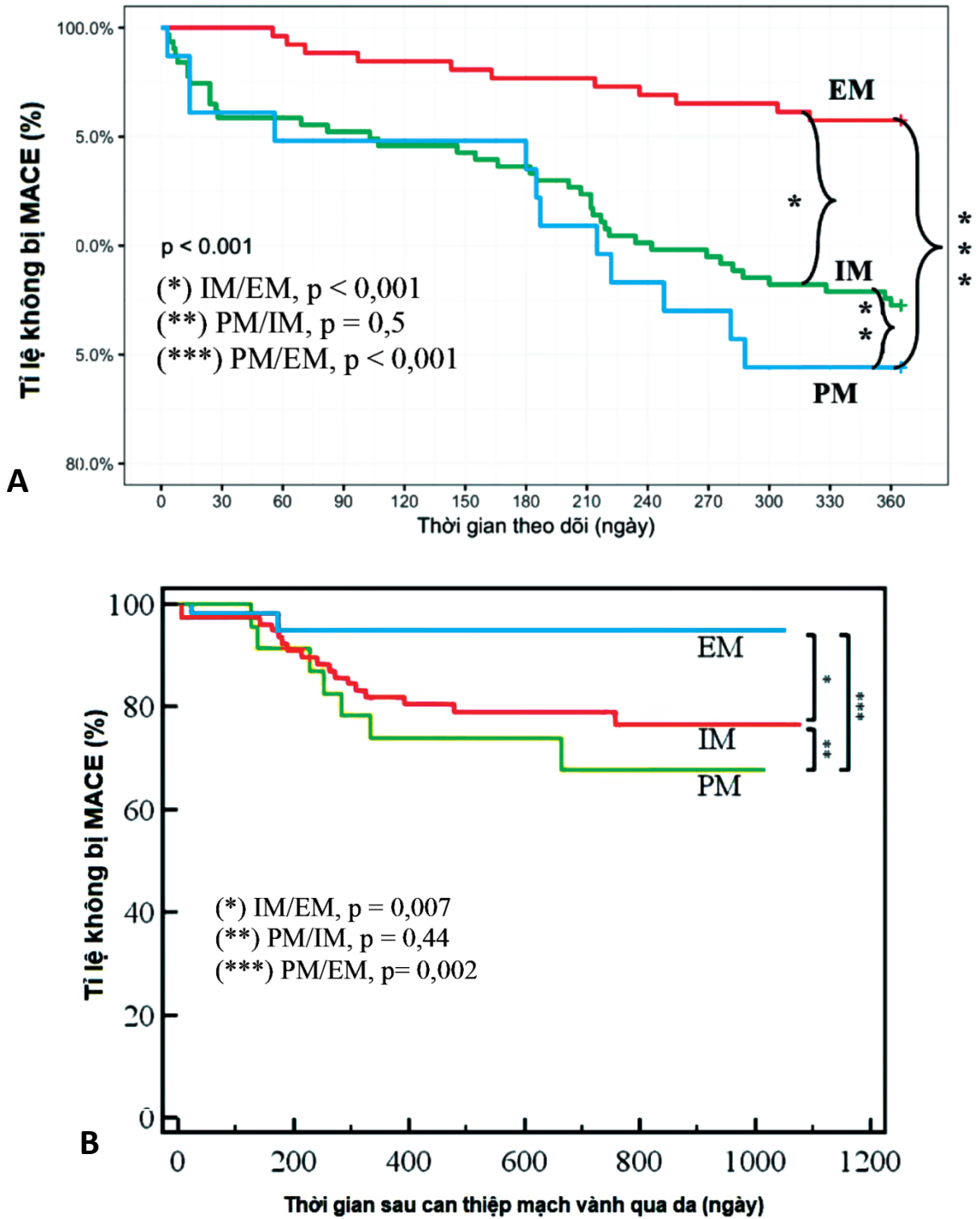
Hầu hết các nghiên cứu đã phân tích ở phần trên về mối liên quan giữa MACE và đột biến gene CYP2C19 trong bệnh ĐMV, người ta thường so sánh các biến cố tim mạch giữa nhóm có mang kiểu gene đột biến (PM hoặc IM) với nhóm không mang gene đột biến (NM) [38], [85], [86], [99], [108], [120]. Trong khi đó, có rất ít phân tích so sánh sự khác biệt giữa nhóm chuyển hóa kém (PM) và nhóm chuyển hóa trung gian (IM).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân tích tần suất MACE theo từng cặp kiểu hình (PM/NM, PM/IM và IM/NM) (Bảng 3.15 và Biểu đồ 3.6). Theo Bảng 3.15, MACE của nhóm IM và PM cao hơn nhóm NM có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, khi so sánh mối liên quan MACE giữa nhóm có kiểu hình chuyển hóa kém (PM) và nhóm kiểu hình chuyển hóa trung gian (IM), chúng tôi nhận thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

- Trong 30 ngày: PM so với IM (3,9% so với 4,1% với  $p = 1$ )
- Trong 1 năm: PM so với IM (15,6% so với 12,7% với  $p = 0,573$ ).

Tương tự kết quả của chúng tôi, nghiên cứu của Nishio và cs cũng ghi nhận: MACE giữa hai nhóm chuyển hóa kém (PM) và chuyển hóa trung gian (IM), khác biệt không có ý nghĩa thống kê [84].





Biểu đồ 4.2: Tỷ lệ không bị MACE theo 3 nhóm kiểu hình trong 2 nghiên cứu.

“Nguồn: A: Nghiên cứu của chúng tôi” và “B: Nishio R., 2012”[84].

Biểu đồ 4.2 với 2 biểu đồ Kaplan-Meier trong nghiên cứu của chúng tôi (A) và trong nghiên cứu của Nishio (B), cho kết quả tương tự nhau: MACE

của nhóm PM và IM cao hơn nhóm NM có ý nghĩa thống kê; trong khi đó, MACE giữa nhóm chuyển hóa kém (PM) và trung gian (IM) không có sự khác biệt với  $p = 0,5$  và  $p = 0,44$ .

#### 4.4.3. Xét nghiệm di truyền để hướng dẫn điều trị kháng tiểu cầu

Nghiên cứu ở Hà Lan tập trung chủ yếu vào các BN can thiệp mạch vành chương trình, các BN này được xét nghiệm đánh giá kiểu gene, và những BN có kiểu hình chuyển hóa kém sẽ được chỉ định điều trị bằng prasugrel thay vì clopidogrel. Kết quả, các biến cố xuất hiện ít hơn ở những BN được điều trị bằng prasugrel so với những BN được điều trị bằng clopidogrel [43].

Nghiên cứu ở Tây Ban Nha bao gồm những BN can thiệp mạch vành chương trình và cấp cứu, được điều trị bằng các thuốc không phải clopidogrel được khuyến cáo cho các trường hợp mang một allele hoặc hai allele giảm chức năng, kết quả cũng cho thấy tỉ lệ biến chứng thấp hơn ở các BN này khi so sánh với những nghiên cứu trước đó [93].

Một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng của các tác giả Trung Quốc cũng cho thấy việc điều trị theo hướng dẫn của định kiểu gene CYP2C19 làm giảm tỉ lệ MACE trên BN can thiệp mạch vành qua da [98].

Hướng dẫn sử dụng của clopidogrel khi được FDA chứng nhận có khuyến cáo về việc giảm tác dụng của thuốc ở những BN mang hai allele đột biến giảm chức năng CYP2C19 và khuyến cáo sử dụng thuốc khác ở những BN này [61]. Tuy vậy, đối với những trường hợp chỉ mang 1 allele đột biến, tỉ lệ BN được điều trị bằng thuốc khác không phải clopidogrel chỉ đạt 58%, qua đó có thể thấy tầm quan trọng của những trường hợp mang 1 allele đột biến bị đánh giá thấp hơn mức độ nguy hiểm thực tế của nó. Cavallari và cs đã cho thấy tỉ lệ MACE vẫn cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm BN mang 1 allele đột biến so với nhóm BN có chuyển hóa bình thường, điều này tương

đồng với những kết quả MACE sớm của chúng tôi, khi nhóm BN mang 1 allele vẫn có tỉ lệ MACE cao hơn nhóm chuyển hóa bình thường có ý nghĩa thống kê và có tỉ lệ MACE gần bằng với nhóm BN mang 2 allele giảm chức năng [34].

Qua những bằng chứng trên, có thể thấy nhóm BN chuyển hóa trung gian cũng có tầm quan trọng tương đương với nhóm bệnh chuyển hóa kém và đều cần được chỉ định liệu pháp điều trị khác không phải clopidogrel. Khi BN không mang allele đột biến, kết quả của nghiên cứu TRITON – TIMI 38 cho thấy nguy cơ MACE là tương đồng với nhau ở nhóm BN được điều trị bằng prasugrel và clopidogrel (RR = 0,98; 0,8 – 1,2) [81]. Mối liên quan giữa người mang allele giảm chức năng và việc sử dụng clopidogrel đã được chứng minh rõ trên những BN được can thiệp mạch vành qua da, tuy vậy, ở những BN nguy cơ thấp hơn như rung nhĩ, bệnh mạch vành chỉ điều trị nội khoa, mối liên hệ này trở nên không rõ ràng [87], [93]. Cavallari và cs cho rằng việc định kiểu gene CYP2C19 để định hướng điều trị cho BN sau can thiệp mạch vành qua da là có thể thực hiện được và cần thiết, trong trường hợp BN có mang allele giảm chức năng, cần sử dụng những thuốc khác ngoài clopidogrel để giảm tỉ lệ MACE [34].

Qua kết quả trên đây, chúng tôi nhận thấy tuy còn có sự tranh cãi về tác động của kiểu gene CYP2C19 lên tiên lượng BN can thiệp mạch vành qua da được điều trị với clopidogrel nhưng những bằng chứng hiện tại đều cho thấy cần phải có một mức độ quan tâm đúng mức đối với cytochrome này. Đặc biệt là đối với những trường hợp có đặt stent, nhằm tránh các biến cố tim mạch đáng tiếc cho bệnh nhân, cải thiện chất lượng điều trị và nâng cao chất lượng cuộc sống của BN sau khi can thiệp động mạch vành. Tại Mỹ, clopidogrel vẫn tiếp tục là thuốc được sử dụng nhiều nhất để ức chế kết tập tiểu cầu, được sử dụng trong 60 – 70% các trường hợp vào năm 2013 [49].

Việc định danh các kiểu gene CYP2C19 theo chúng tôi là nên thực hiện vì tỉ lệ người mang 1 hoặc 2 allele giảm chức năng là khá cao trong nghiên cứu của chúng tôi, từ đó bác sĩ lâm sàng có thể quyết định chiến lược điều trị phù hợp cho từng BN, giúp giảm thiểu các biến cố tim mạch.

#### 4.4.4. Các yếu tố dự đoán biến cố tim mạch chính (MACE):

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi và kiểu gene đột biến của CYP2C19 \*2, \*3 là hai yếu tố nguy cơ độc lập của MACE, qua phân tích đa biến. BN mang ít nhất một allele giảm chức năng của clopidogrel, có nguy cơ tăng MACE 3,4 lần so với nhóm BN chuyển hóa bình thường (**OR=3,435; KTC 95% <1,792 – 7,170>, p < 0,001**) (Bảng 3.17).

Một số nghiên cứu trên thế giới đã cho kết quả tương tự kết quả của chúng tôi.

- Nghiên cứu của Collet và cs ở Pháp trên BN nhồi máu cơ tim cấp người trẻ, sau khi phân tích hồi quy đa biến Cox, đột biến gene CYP2C19 \*2 là yếu tố độc lập quan trọng duy nhất có liên quan với sự xuất hiện MACE trong quá trình theo dõi (HR: 4,04 [95% CI 1,81 – 9,02] với p = 0,0006) [38].

- Nghiên cứu của IL-Young Oh và cs ở Hàn Quốc, biến cố gộp tim mạch nghiêm trọng (composite hard outcome) ở nhóm mang gene đột biến CYP2C19 \*2 cao hơn ở nhóm không mang gene này, có ý nghĩa (2,3% so với 0,9%, HR = 2,62 với p = 0,01). Đồng thời, trong phân tích đa biến, người có mang kiểu allele đột biến này là yếu tố dự đoán độc lập của biến cố gộp tim mạch nghiêm trọng trong 1 năm (HR = 2,53 với p = 0,01) [85].

- Nghiên cứu của N. Tahara ở Nhật Bản cũng cho thấy, phân tích đa biến, người có kiểu hình chuyển hóa kém (PM) là yếu tố dự đoán độc lập của MACE [OR = 3,773 (1,382-10,303); p = 0,01] [108].

**Tóm lại, kiểu allele giảm chức năng clopidogrel là yếu tố độc lập quan trọng giúp dự đoán MACE trong nghiên cứu của chúng tôi. Người mang ít nhất một allele đột biến có nguy cơ MACE tăng gấp 3,4 lần so với người không mang allele đột biến.**

#### **4.5. MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU HÌNH CYP2C19 \*2, \*3 VỚI TỬ VONG DO MỌI NGUYÊN NHÂN**

##### **4.5.1. Tử vong do mọi nguyên nhân và kiểu hình CYP2C19 \*2, \*3**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 8 BN tử vong trong 30 ngày chiếm 1,2% và 26 BN tử vong trong 1 năm chiếm 4%. Một nghiên cứu can thiệp ĐMV trong NMCT cấp tại Hà Nội ghi nhận tỉ lệ tử vong trong 30 ngày và 1 năm lần lượt là 2,7% và 7,8%. Sự khác biệt về tỉ lệ tử vong giữa hai nhóm điều trị với stent trần và stent phủ thuốc không có ý nghĩa thống kê [21].

Bảng 4.7: Tỉ lệ tử vong (1 năm) theo phân bố kiểu hình trong các nghiên cứu

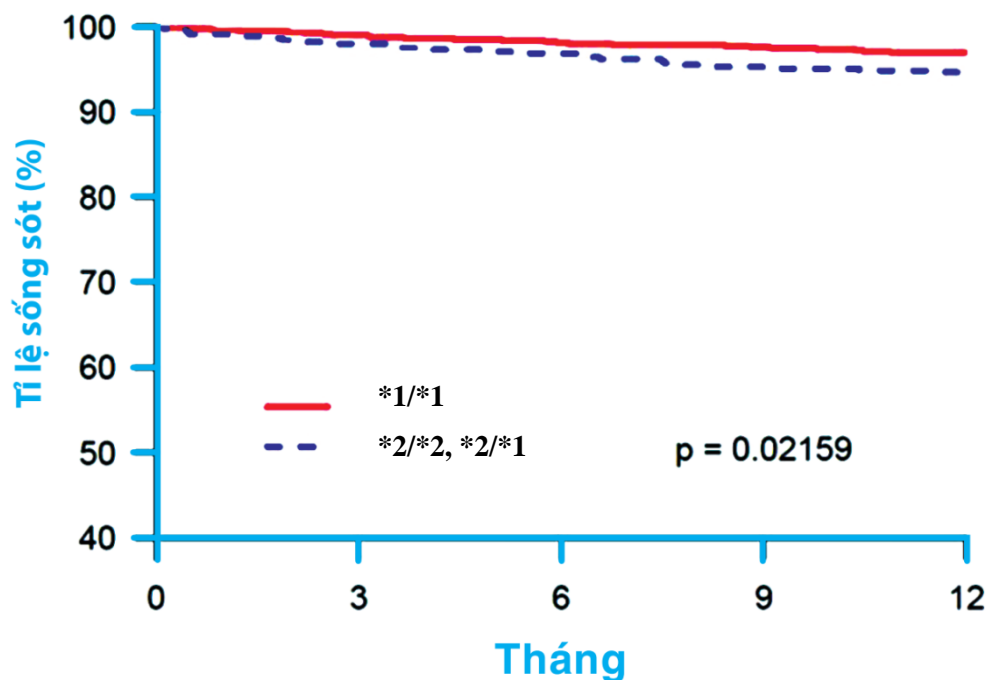
	<b>Bình thường (NM)</b>	<b>Trung gian (IM)</b>	<b>Kém (PM)</b>	<b>Giá trị p</b>
Nishio R [84]	1,7%	2,6%	8,7%	0,24
Xie X [120]	2,2%	3,5 %	8%	<0,001
Chúng tôi	1,2%	4,5%	11,7%	0,0003

Phân tích tỉ lệ tử vong phân bố theo kiểu hình cho thấy, tử vong trong vòng 30 ngày, nhóm kiểu hình chuyển hóa kém (PM) có tỉ lệ tử vong cao nhất là 2,6%, nhóm kiểu hình trung gian (IM) tử vong 1,9% và nhóm chuyển hóa bình thường (NM) không có BN tử vong, sự khác biệt có ý nghĩa với  $p=0,023$ . Tương tự, tử vong trong 1 năm, nhóm kiểu hình kém có tỉ lệ cao nhất là 11,7%, nhóm kiểu hình trung gian là 4,5% và nhóm chuyển hóa bình thường 1,2%, sự khác biệt có ý nghĩa với  $p=0,0003$ .

Phân tích tỉ lệ tử vong theo phân nhóm kiểu hình chuyển hóa clopidogrel cho kết quả không đồng nhất. Trong nghiên cứu của Xiang Xie và cs ở Trung Quốc với hơn 1068 BN được can thiệp ĐMV có đặt stent, tỉ lệ tử vong trong 1 năm là 3,3%. Nhóm có kiểu hình kém (PM) có tỉ lệ tử vong cao nhất là 8%, nhóm kiểu hình trung gian (IM) là 3,5% và nhóm chuyển hóa bình thường (NM) 2,2%, sự khác biệt có ý nghĩa với  $p = 0,014$  [120]. Kết quả này rất tương đồng với kết quả tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi. Một nghiên cứu ở Hàn Quốc với hơn 2000 BN cũng cho thấy người mang ít nhất 1 allele giảm chức năng CYP2C19 \*2 có tỉ lệ tử vong tim mạch cao gấp 2,26 lần nhóm người không có mang các kiểu allele giảm chức năng, tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,128$  [85]. Nghiên cứu của Rio Nishio và cs trên 160 BN được can thiệp ĐMV điều trị với clopidogrel theo dõi trung bình 692 ngày, tử vong do mọi nguyên nhân ở nhóm kiểu hình kém (PM) có tỉ lệ cao nhất là 8,7%, nhóm kiểu hình trung gian (IM) là 2,6% và nhóm chuyển hóa bình thường 1,7%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa với  $p=0,24$  [84]. Cả 3 nghiên cứu tại Đông Á của Xie Xang, Rio Nishio và Il-Young Oh đều tương đồng với kết quả của chúng tôi khi cho thấy người mang allele giảm chức năng clopidogrel có tỉ lệ tử vong cao hơn nhóm không mang các allele này, tuy nhiên, chỉ có phân tích của Xie Xang và của chúng tôi là cho thấy có ý nghĩa thống kê.

Collet và cs thực hiện nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng kiểu hình của CYP2C19 \*2 trên những BN NMCT cấp tuổi dưới 45 được điều trị bằng clopidogrel. Tử vong do nguyên nhân tim mạch trong 1 năm là 1,15%. Nhóm BN mang 1 hoặc 2 allele giảm chức năng CYP2C19 \*2 (có kiểu hình chuyển hóa trung gian hoặc kém), có tỉ lệ tử vong cao gần 5 lần so với nhóm BN không mang các allele này (2,73% so với 0,53%). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa với  $p = 0,1$  [38].

Nghiên cứu TRIUMPH tại Mỹ trên đối tượng NMCT cấp (55% NMCT cấp có ST chênh lên và 45% NMCT cấp không có ST chênh lên), 87,5% BN được can thiệp ĐMV qua da có điều trị với clopidogrel và được xét nghiệm kiểu allele CYP2C19. Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân sau 1 năm ở nhóm BN người da trắng là 3,6% (59/1632 BN). Trong số những BN này, những người mang gene giảm chức năng CYP2C19 \*2, nguy cơ tử vong tăng gấp 1,82 lần so với nhóm người không đột biến gene (\*1/\*1), có ý nghĩa với HR: 1,82 [CI]: 1,08–3,06; p = 0,021) (Biểu đồ 4.3) [39].



n	0	3	6	9	12
*1/*1	1169	1157	1147	1141	1134
*2/*1, *2/*2	446	437	432	425	422

Biểu đồ 4.3: Biểu đồ Kaplan–Meier tỷ lệ sống còn sau 1 năm can thiệp ĐMV có điều trị clopidogrel của 2 nhóm gene CYP2C19 ở người Mỹ da trắng.

“Nguồn: Cresci, 2014” [39].

Một phân tích gộp với 9685 BN từ 9 nghiên cứu, 26,3% BN mang 1 allele và chỉ có 2,2% BN mang 2 allele giảm chức năng clopidogrel, 54% BN

được chẩn đoán HCMVC và 91,3% BN được can thiệp ĐMV điều trị với clopidogrel. Tỷ lệ tử vong do nguyên nhân tim mạch là 2,8%. Điều đặc biệt nhóm BN mang 1 hoặc 2 allele giảm chức năng CYP2C19 \*2, \*3 có nguy cơ tử vong tăng gấp 1,84 lần so với nhóm BN không mang allele giảm chức năng (\*1/\*1) với HR: 1,84 [CI]: 1,03–3,28; p=0,041) [75].

Qua phân tích trên, cho thấy nhóm BN được can thiệp ĐMV qua da (điều trị clopidogrel) mang allele giảm chức năng clopidogrel có nguy cơ tăng tỷ lệ tử vong ngắn hạn cũng như trong quá trình theo dõi, so với nhóm không mang các allele này.

#### 4.5.2. Các yếu tố dự đoán tử vong sau 1 năm

Khi phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng tử vong sau 1 năm bằng phân tích đa biến, có 2 yếu tố liên quan tử vong có ý nghĩa thống kê, gồm: (1) tuổi (OR =1,05 với p=0,02); (2) kiểu hình chuyển hoá trung gian và kém so với kiểu hình bình thường (OR=5,11 với p=0,01). THA, ĐTĐ, phân suất tổng máu thất trái và creatinine/máu trước can thiệp không có ảnh hưởng đến tiên lượng tử vong sau 1 năm.

Maluenda và cs đánh giá các yếu tố tiên lượng tử vong sau 1 năm ở BN can thiệp ĐMV qua da. Nghiên cứu bao gồm 6932 BN được can thiệp mạch vành, loại trừ các trường hợp sốc tim khi nhập viện. Các biến số sau được xem là làm tăng nguy cơ tử vong sau 1 năm can thiệp mạch vành: lớn tuổi, ĐTĐ, suy thận mạn, suy tim, bệnh thân chung ĐMV trái, hematocrit thấp, dòng chảy TIMI < 3 sau khi can thiệp mạch vành. Với thang điểm sử dụng các yếu tố này, các tác giả thu được diện tích dưới đường cong ROC là 0,836; đây là giá trị rất tốt đối với 1 thang điểm đánh giá nguy cơ [73].

Trong phân tích đa biến trong nghiên cứu của Il-Young Oh, các yếu tố giúp tiên đoán tử vong trong 1 năm gồm: có mang allele giảm chức năng CYP2C19 allele 2 (HR = 2,53 với p = 0,01); rối loạn chuyển hóa lipid máu



(HR = 2,5 với  $p = 0,02$ ); bệnh thận mạn với độ lọc cầu thận dưới 60 ml/phút (HR = 2,07 với  $p = 0,02$ ). Trong khi đó, nghiên cứu cho thấy các yếu tố khác không giúp tiên đoán tử vong như: tiền sử hút thuốc lá, ĐTĐ, THA, lớn tuổi, chiều dài của stent phủ thuốc [85]. Các tác giả kết luận: người mang allele giảm chức năng có nguy cơ tử vong trong 1 năm gấp 2,5 lần so với nhóm BN không mang allele này. Như vậy, kết quả của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của Il-Young Oh. Số liệu của chúng tôi cũng góp phần cảnh báo các yếu tố nguy cơ tử vong ở thời điểm 1 năm sau theo dõi, giúp cho các nhà can thiệp tiên lượng tốt hơn cũng như giải thích cho BN và thân nhân rõ ràng và cụ thể hơn.

**Tóm lại, theo phân tích của chúng tôi cho thấy: kiểu allele giảm chức năng clopidogrel là yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong do mọi nguyên nhân. Người mang kiểu allele đột biến này có nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân cao gấp 5 lần (OR = 5,1) so với người không mang allele này.**

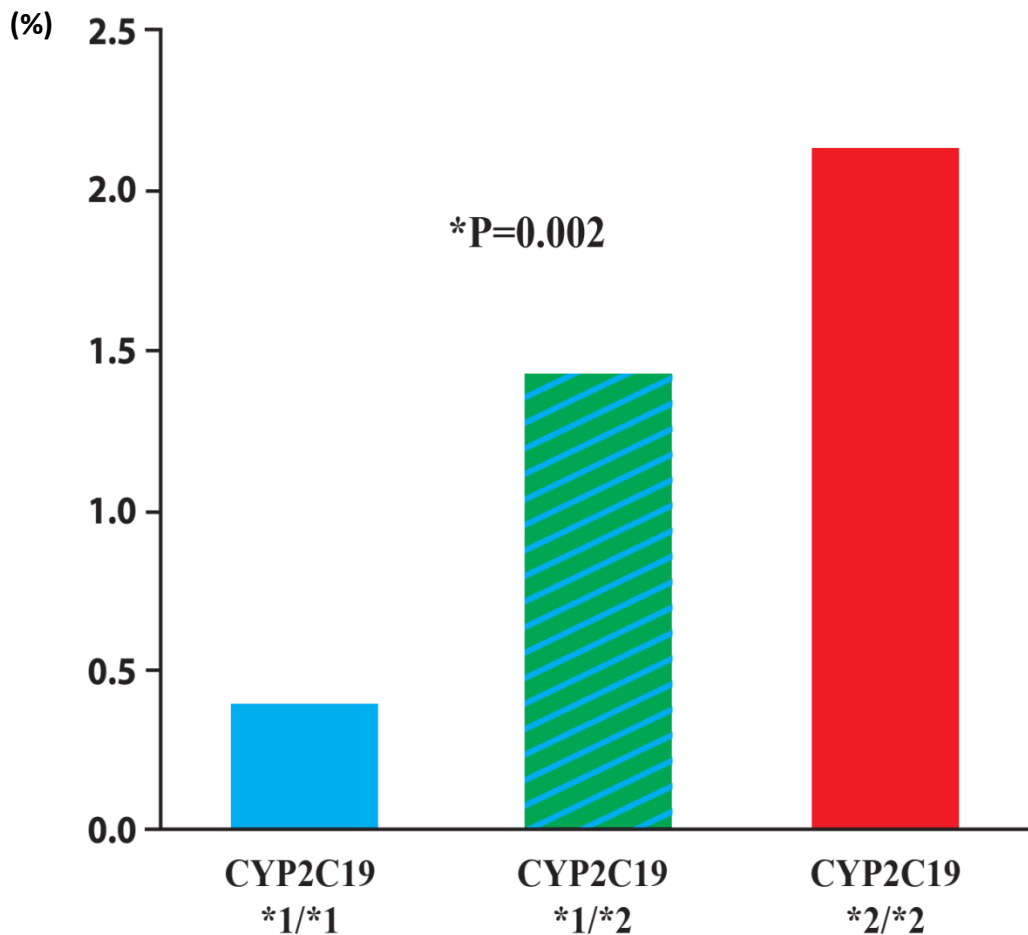
#### **4.6. MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU HÌNH CYP2C19 \*2, \*3 VỚI HUYẾT KHỐI STENT**

##### **4.6.1. Huyết khối stent và kiểu hình CYP2C19 \*2, \*3.**

Khi đánh giá về biến cố huyết khối stent, chúng tôi đánh giá tỉ lệ huyết khối sớm (trong vòng 30 ngày) và huyết khối tại thời điểm 1 năm sau can thiệp mạch vành.

Trong 30 ngày đầu, có 6 trường hợp huyết khối stent, chiếm tỉ lệ 0,9%. Khi xét đến phân bố kiểu hình CYP2C19 \*2, \*3, chúng tôi ghi nhận không có trường hợp nào huyết khối stent sớm trong nhóm có kiểu hình bình thường, 4 trường hợp huyết khối stent trong nhóm chuyển hóa trung gian và 2 trường hợp huyết khối stent trong nhóm chuyển hóa kém, sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê. Khi đánh giá huyết khối stent muộn trong vòng 1 năm

sau can thiệp ĐMV, chúng tôi ghi nhận có 16 trường hợp, chiếm tỉ lệ 2,4%; trong đó BN có kiểu hình bình thường có 2 trường hợp (0,8%), BN có kiểu hình giảm chức năng có 9 trường hợp (2,9%), BN có kiểu hình chuyển hóa kém có 5 trường hợp (6,5%), sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 4.4: Tỉ lệ huyết khối stent theo 3 kiểu allele của CYP2C19 \*2 (30 ngày) “Nguồn: Sibbing D., (2009)”[99].

Sibbing và cs nghiên cứu trên 2485 BN can thiệp đặt stent có điều trị clopidogrel với liều nạp 600 mg. Tỉ lệ huyết khối stent ở nhóm BN mang ít nhất 1 allele giảm chức năng CYP2C19 allele \*2 (\*1/\*2 hoặc \*2/\*2) cao hơn gấp 3,8 lần nhóm không mang allele giảm chức năng (\*1/\*1), có ý nghĩa thống kê [(1.5%) so với 0,4%, HR 3,81, p = 0,007]. Nguy cơ huyết khối stent

cao nhất ở nhóm mang 2 allele đột biến (chuyển hóa kém, PM) (\*2/\*2) với tỉ lệ 2,1%, sự khác biệt giữa 3 nhóm chuyển hóa có ý nghĩa với  $p = 0,002$  (Biểu đồ 4.4) [99].

Tại Paris, Collet và cs thực hiện nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng kiểu hình của CYP2C19 \*2 trên những BN NMCT cấp trễ với tuổi dưới 45 được điều trị bằng clopidogrel theo dõi trung bình 1 năm. Một trong những tiêu chí chính của nghiên cứu, tỉ lệ huyết khối stent là 1,5% trong 30 ngày, 2,7% trong 1 năm và 4,6% trong thời gian theo dõi. Số liệu này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi (2,4%). Điều đặc biệt quan trọng là nhóm BN mang 1 hoặc 2 allele giảm chức năng CYP2C19 \*2 (có kiểu hình chuyển hóa trung gian và kém), có tỉ lệ huyết khối stent cao gấp 6 lần (10,9% so với 2,1%) so với nhóm BN không mang các allele này, có ý nghĩa (HR (95% CI) = 6;  $p = 0,004$ ) [38]. Các tác giả kết luận 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 của Nishio và cs đánh giá các trường hợp đặt stent phủ thuốc trong HCMVC. Huyết khối stent (**intra-stent thrombi**) được quan sát bằng phương pháp OCT (Optical coherence tomography) thường gặp hơn ở những BN chuyển hóa kém và trung gian so với những BN chuyển hóa bình thường (63,2% và 45,6% so với 20,5%;  $p = 0,005$ ) [84]. Cũng trong nghiên cứu này, theo định nghĩa của ARC cho thấy, tỉ lệ huyết khối stent ở nhóm chuyển hóa kém và trung gian cao hơn nhóm chuyển hóa bình thường, tuy nhiên, không có ý nghĩa thống kê (4,3% và 2,6% so với 1,7%; với  $p = 0,79$ ) (Bảng 4.8) [40], [84].

Một nghiên cứu ở Trung Quốc cho thấy kết quả huyết khối stent cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi với tỉ lệ huyết khối stent trong 1 năm là 3,56% (38/1068 BN). Tuy nhiên, liên quan giữa kiểu allele giảm chức năng

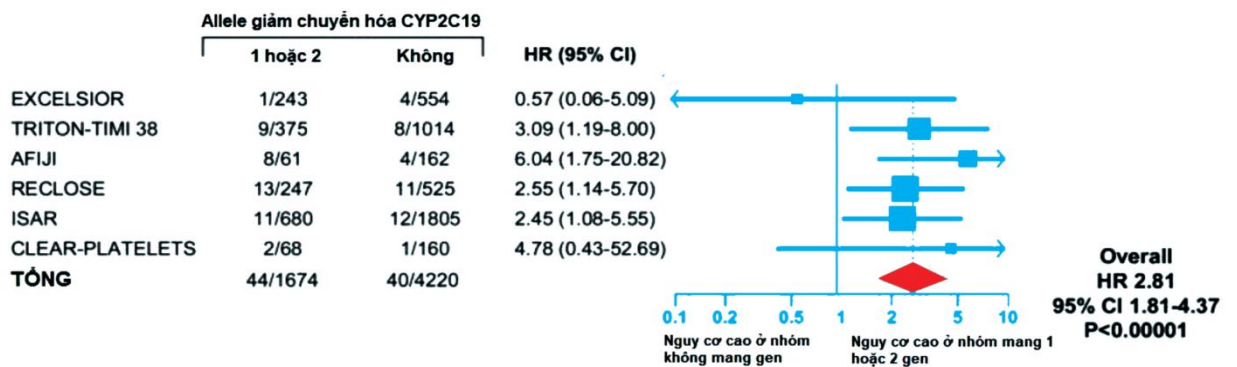
và tỉ lệ huyết khối stent tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi. Nhóm BN có kiểu hình kém (PM) có tỉ lệ huyết khối stent cao nhất là 10%, nhóm kiểu hình trung gian (IM) là 4,67% và nhóm chuyển hóa bình thường (NM) là 0,88%, sự khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,001$  (Bảng 4.8).

Bảng 4.8: Huyết khối stent phân bố theo 3 kiểu hình trong 1 số nghiên cứu

	NM	IM	PM	Giá trị p
Nishio [84]	1,7%	2,6%	4,3%	0,79
Xie X [120]	0,9%	4,7%	10%	<0,001
Chúng tôi	0,8%	2,9%	6,5%	0,013

Mega thực hiện nghiên cứu gộp đánh giá nguy cơ biến cố trên những BN có mang allele giảm chức năng CYP2C19. Nghiên cứu cho thấy, trong tổng số 5894 BN, có 84 trường hợp bị huyết khối stent với tỉ lệ 1,42% [75].

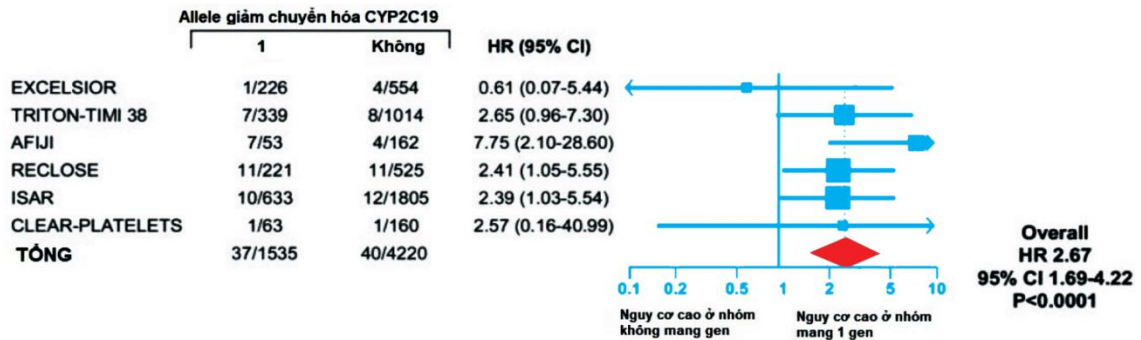
- Nhóm BN **mang 1 hoặc 2 allele** giảm chức năng CYP2C19 có nguy cơ huyết khối stent tăng gấp 2,8 lần so với những BN có chuyển hóa bình thường (HR = 2,81; CI: 1,81 – 4,37 với  $p < 0,00001$ ) (Biểu đồ 4.5).



Biểu đồ 4.5: Huyết khối stent ở nhóm **mang 1 hoặc 2 allele** giảm chức năng so với nhóm không có mang allele giảm chức năng CYP2C19 [75].

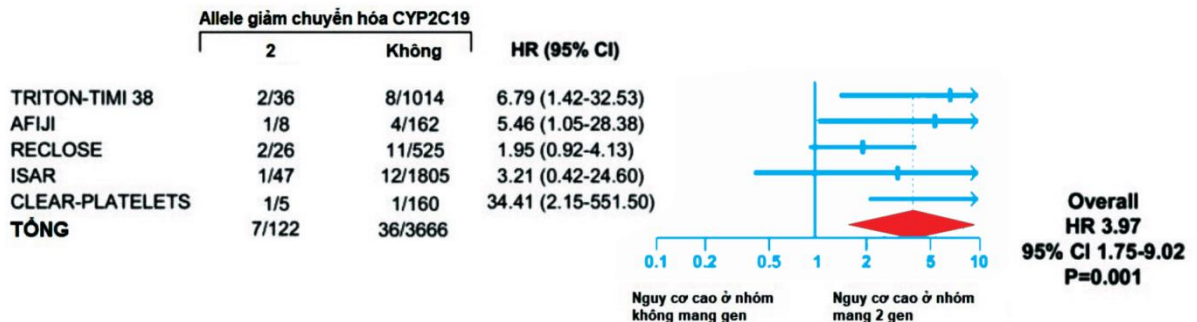
“Nguồn: Mega, J.L., 2010” [75].

- Nhóm BN chỉ **mang 1 allele** giảm chức năng CYP2C19 có nguy cơ huyết khối stent tăng lên rõ rệt so với những BN có chuyển hóa bình thường (HR = 2,67; CI: 1,69 – 4,22 với  $p < 0,00001$ ) (Biểu đồ 4.6).



Biểu đồ 4.6: Huyết khối stent ở nhóm mang 1 allele giảm chức năng so với nhóm không có mang allele giảm chức năng CYP2C19 [75].

- Nhóm BN **mang cả 2 allele** giảm chức năng CYP2C19 có nguy cơ huyết khối stent tăng gần 4 lần so với những BN có chuyển hóa bình thường (HR = 3,97; CI: 1,75 – 9,02 với  $p = 0,001$ ) (Biểu đồ 4.7).



Biểu đồ 4.7: Huyết khối stent ở nhóm mang cả 2 allele giảm chức năng so với nhóm không có mang allele giảm chức năng CYP2C19 [75].

“Nguồn: Mega, J.L., 2010” [75].

Trước những số liệu từ các nước phương tây về tiên lượng BN sau can thiệp ĐMV có điều trị với clopidogrel, Ziwei Xi và cs đã thực hiện một nghiên cứu gộp để đánh giá vấn đề này ở người Châu Á. Kết quả từ nghiên

cứu này cho thấy, nhóm BN mang allele giảm chức năng CYP2C19 (\*2 và/hoặc \*3) có nguy cơ bị huyết khối stent gấp 4,7 lần nhóm BN không mang các allele này, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (2,22% so với 0,44%, OR: 4,77, 95% CI: 2,84 – 8,01,  $p < 0,001$ ) [119].

Qua các kết quả của tác giả trong và ngoài nước, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ huyết khối stent sớm và muộn trong 1 năm theo dõi của chúng tôi tương đồng với các tác giả trên. Đồng thời cũng cho thấy BN mang 1 hoặc 2 allele giảm chức năng của CYP2C19 có thể đứng trước nguy cơ huyết khối stent cao hơn những BN có kiểu hình chuyển hóa bình thường. Việc tầm soát kiểu allele CYP2C19 sớm để định hướng điều trị cho những BN có kiểu hình chuyển hóa trung gian và kém là cần thiết thực hiện, đem lại lợi ích ngắn hạn và lâu dài cho BN.

#### **4.6.2. Các yếu tố dự đoán huyết khối stent**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân tích đa biến có 3 yếu tố liên quan huyết khối stent trong 1 năm, gồm: (1) ĐTD (OR= 3,8,  $p=0,017$ ); (2) phân suất tổng máu thất trái (OR= 0,94,  $p=0,036$ ); và kiểu gene đột biến so với kiểu gene bình thường (OR=4,9 với  $p = 0,039$ ). Trong khi đó, các yếu tố khác như tuổi, giới tính, hút thuốc lá, THA, chức năng thận, tình trạng lâm sàng HCMVC hay HC mạch vành mạn không ảnh hưởng đến nguy cơ huyết khối stent do huyết khối.

Trong nghiên cứu của Giusti B và cs cho thấy, nhóm BN mang kiểu gene giảm chức năng clopidogrel CYP2C19 \*2 có nguy cơ cao huyết khối stent với OR: 3,43; 95% [CI] 1,01 đến 12,78,  $p = 0,047$ . Trong phân tích đa biến thì kiểu gene giảm chức năng cũng là một yếu tố nguy cơ độc lập của huyết khối stent [56].

Bảng 4.9: Phân tích đa biến yếu tố tiên lượng huyết khối stent do huyết khối.

<b>Yếu tố</b>	<b>HR (khoảng tin cậy 95%)</b>	<b>Giá trị p</b>
<b>Allele CYP2C19*2</b>	<b>3,86 (1,47-10,14)</b>	<b>0,006</b>
<b>Tuổi</b>	1,10 (0,69-1,77)	0,69
<b>HCMVC</b>	2,18 (0,69-6,84)	0,18
<b>ĐTĐ</b>	2,13 (0,82-5,58)	0,12
<b>Loại stent sử dụng</b>	0,79 (0,23-2,76)	0,71
<b>Sử dụng abciximab</b>	0,71 (0,27-1,87)	0,49

“Nguồn: Sibbing D, 2009” [99].

Nghiên cứu của Sibbing và cs cho thấy người mang allele giảm chức năng clopidogrel có nguy cơ huyết khối stent tăng cao hơn gấp 3,8 lần nhóm không mang allele giảm chức năng (Bảng 4.9). Đồng thời, trong phân tích đa biến cho thấy nhóm mang allele giảm chức năng clopidogrel là **yếu tố dự đoán độc lập duy nhất** nguy cơ huyết khối stent ngắn hạn (30 ngày) sau can thiệp ĐMV [99].

Nghiên cứu của Xiang Xie tại Trung Quốc, có nhiều yếu tố được đưa vào phân tích đa biến ảnh hưởng đến huyết khối stent trong 1 năm theo dõi. Theo kết quả nghiên cứu, chỉ có tuổi và nhóm BN mang kiểu hình chuyển hóa kém (PM) là các yếu tố dự đoán độc lập huyết khối stent. Người mang kiểu hình chuyển hóa trung gian (IM) có nguy cơ tăng huyết khối stent lên 2,26 lần nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó, người mang kiểu hình chuyển hóa kém (PM) có tăng nguy cơ huyết khối stent lên 5,26 lần có ý nghĩa thống kê (HR = 5,26, 95% CI=1,52-18,16, p = 0,009) [120].

Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận trong phân tích đa biến, người mang allele giảm chức năng CYP2C19 có nguy cơ huyết khối stent cao

gấp 4,8 lần so với nhóm không mang các allele này. Các nghiên cứu ở Châu Âu – Châu Mỹ cũng cho kết quả tương tự, người mang allele giảm chức năng CYP2C19 tăng nguy cơ huyết khối stent từ 3 – 6 lần so với nhóm không mang các allele này ở những BN được can thiệp ĐMV có sử dụng clopidogrel [75], [81], [99].

Về vấn đề này, Buchanan và cs đã có nghiên cứu đánh giá về tần suất, yếu tố nguy cơ và các phương pháp dự phòng [33]. Theo các tác giả, có 3 nhóm yếu tố nguy cơ dẫn đến huyết khối stent sau thủ thuật: nhóm yếu tố nguy cơ từ BN, nhóm yếu tố nguy cơ từ tổn thương mạch vành và nhóm yếu tố nguy cơ từ thủ thuật. Tương tự như vậy, Gori và cs cũng thực hiện nghiên cứu đánh giá nguy cơ huyết khối stent, trong đó nguyên nhân huyết khối stent cũng được chia thành 3 nhóm tương tự như trên, các tác giả chia mức độ ảnh hưởng thành các nhóm  $OR < 5$ ,  $OR$  từ 5 – 10 và  $OR > 10$  [57].

Qua các số liệu trên, có thể thấy huyết khối stent là 1 biến cố quan trọng, bị chi phối bởi nhiều yếu tố khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi không nhân mạnh đến việc đánh giá mức độ ảnh hưởng của các yếu tố này, đồng thời số lượng BN chưa nhiều nên chưa đưa ra được những số liệu thuyết phục về mặt thống kê. Cần có những nghiên cứu lớn hơn, tập trung vào các yếu tố nguy cơ huyết khối stent với thiết kế phù hợp để đánh giá tốt hơn biến cố quan trọng này.

**Trong nghiên cứu của chúng tôi, người mang kiểu gene giảm chức năng clopidogrel có nguy cơ huyết khối stent cao gần 5 lần ( $OR = 4,9$ ) so với người không mang kiểu gene này.**



#### **4.7. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI**

Nghiên cứu của chúng tôi có những hạn chế nhất định:

- Đây là nghiên cứu thực hiện tại một trung tâm nên có những hạn chế nhất định trong việc chọn lựa mẫu.

- Nghiên cứu chỉ tập trung đánh giá mối liên quan giữa người mang kiểu gene giảm chức năng clopidogrel với các biến cố liên quan đến hiệu quả nhưng chưa nghiên cứu về các biến cố liên quan đến xuất huyết.

- Thời gian nghiên cứu 1 năm nên chưa theo dõi được dài hạn hơn các biến cố lâm sàng.

## KẾT LUẬN

Từ tháng 8/2012 đến tháng 12/2015, nghiên cứu trên 650 bệnh nhân được can thiệp đặt stent động mạch vành có điều trị clopidogrel tại bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, chúng tôi có được các kết quả sau:

### 1. Xác định tỉ lệ kiểu gene và kiểu hình CYP2C19 \*2, \*3:

Chúng tôi ghi nhận có 5 kiểu gene 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%). Từ 5 kiểu gene đó, có 3 nhóm kiểu hình với các tỉ lệ như sau: Nhóm kiểu hình chuyển hóa bình thường: 40 %; Nhóm kiểu hình chuyển hóa trung gian: 48,2 %; Nhóm kiểu hình chuyển hoá kém: 11,8 %.

### 2. Mối liên quan giữa kiểu hình CYP2C19 \*2, \*3 với các biến cố tim mạch trong nghiên cứu:

#### - Biến cố tim mạch chính (MACE):

**MACE trong 30 ngày:** nhóm chuyển hóa kém là 3,9%, nhóm chuyển hóa trung gian là 4,1% và nhóm chuyển hóa bình thường là 0%, sự khác biệt có ý nghĩa với  $p = 0,0008$ . **MACE trong 1 năm:** nhóm chuyển hóa kém là 15,6%, nhóm chuyển hóa trung gian là 12,7% và nhóm chuyển hóa bình thường là 4,2%, sự khác biệt có ý nghĩa với  $p = 0,0002$ .

#### - Tử vong do mọi nguyên nhân:

**Trong 30 ngày:** tử vong của nhóm chuyển hóa kém là 2,6%, nhóm chuyển hóa trung gian là 1,9% và nhóm chuyển hóa bình thường là 0%, sự khác biệt có ý nghĩa với  $p = 0,0234$ . **Trong 1 năm:** tử vong của nhóm chuyển hóa kém là 11,7%, nhóm chuyển hóa trung gian là 4,5% và nhóm chuyển hóa bình thường là 1,2%, sự khác biệt có ý nghĩa với  $p = 0,0003$ .

- **Huyết khối stent:**

**Trong 30 ngày:** Huyết khối stent của nhóm chuyển hóa kém là 2,6%, nhóm chuyển hóa trung gian là 1,3% và nhóm chuyển hóa bình thường là 0%, sự khác biệt không có ý nghĩa với  $p = 0,052$ . **Trong 1 năm:** Huyết khối stent của nhóm chuyển hóa kém cao nhất 6,5%, nhóm chuyển hóa trung gian 2,9% và nhóm chuyển hóa bình thường 0,8%, sự khác biệt có ý nghĩa với  $p = 0,013$ .

- **Kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 là yếu tố dự đoán độc lập** các biến cố tim mạch. So với nhóm không đột biến gene (có chuyển hóa bình thường), nhóm BN mang ít nhất một allele giảm chức năng có nguy cơ MACE cao hơn 3,4 lần ( $p < 0,001$ ), nguy cơ tử vong cao hơn 4,3 lần ( $p = 0,027$ ) và nguy cơ huyết khối stent cao hơn 4,9 lần ( $p = 0,039$ ).

## KIẾN NGHỊ

Từ nghiên cứu của chúng tôi với những kết quả đạt được, chúng tôi kiến nghị như sau: xem xét việc định danh kiểu gene CYP2C19 giảm chức năng trong dân số những người bệnh được can thiệp ĐMV có sử dụng Clopidogrel.

Nếu bệnh nhân có kiểu gene CYP2C19 giảm chức năng thì phải theo dõi sát và điều trị tích cực.

Cần thực hiện nghiên cứu lớn hơn đa trung tâm ngẫu nhiên đối chứng nhằm khẳng định giá trị của việc định danh kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 ở người Việt Nam khi có chỉ định can thiệp ĐMV cũng như quá trình lên xuống thang, có giá trị giảm các biến cố tim mạch và huyết khối stent và nguy cơ chảy máu để sử dụng clopidogrel thích hợp, bên cạnh đó còn có khía cạnh phù hợp kinh tế và tuân trị của người dân Việt Nam.

## DANH MỤC CÁC NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ

1. Trần Hòa, Trương Quang Bình (2020), “Liên quan giữa kiểu gen giảm chức năng CYP2 C19 (allele 2, 3) và tắc stent do huyết khối ở bệnh nhân đặt stent động mạch vành có điều trị clopidogrel”, *Tạp chí Y học thực hành*, Số 1 (1125), tr. 67-70.
2. Trần Hòa, Trương Quang Bình (2020), “Phân tích kiểu gen CYPTOCHROME 2C19 (ALLELE 2, 3) trên bệnh nhân bệnh động mạch vành tại bệnh viện đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh”, *Tạp chí Y học thực hành*, Số 3 (1128), tr. 45-48.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tiếng Việt

1. Phạm Hoà Bình, Nguyễn Văn Tân, Nguyễn Ngọc Tú và cs (2010), "Một số nhận xét về điều trị nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên tại bệnh viện Thống Nhất". *Y Học TP. HCM*. Tập 14, tr. 76-82.
2. Bộ Y Tế (2014), *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật nội khoa chuyên ngành tim mạch. Nong và đặt stent động mạch vành*. Nhà xuất bản Y học. tr. 111 - 116.
3. Bộ Y Tế (2019), "*Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí hội chứng mạch vành cấp*". Quyết định số 2187/QĐ-BYT ngày 03 tháng 06 năm 2019 của Bộ trưởng Bộ Y tế).
4. Hồ Thượng Dũng, Lê Thị Thuý Ba (2007), "*Khảo sát yếu tố tiên lượng nặng và tử vong trong nhồi máu cơ tim cấp ở người có tuổi tại bệnh viện Thống Nhất*". Luận văn, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
5. Đào Văn Đôn, Triệu Tiến Sang, Trần Văn Khoa và cs (2017), "Nghiên cứu xác định đa hình gene CYP2C19\*2 và CYP2C19\*3 trên bệnh nhân mạch vành". *Tạp chí dược học*. 57 (8), tr 1-7.
6. Trần Nguyễn Phương Hải, Võ Thành Nhân (2010), "Điều trị thân chung động mạch vành trái bằng kỹ thuật can thiệp qua da: kết quả trước mắt, ngắn hạn và trung hạn". *Y học TP Hồ Chí Minh*. Tập 14.
7. Ngô Tuấn Hiệp, Châu Ngọc Hoa (2012), "Áp dụng thang điểm nguy cơ GRACE trong dự đoán tử vong trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tại Viện Tim Tp. HCM". *Y học TP.HCM*, tr. 173.

8. Hoàng Quốc Hoà (2009), "Đặc điểm 99 trường hợp hội chứng vành cấp được chụp và can thiệp mạch vành tại bệnh viện Nhân Dân Gia Định". *Y Học TP. Hồ Chí Minh*. Tập 13, tr. 2359 - 2363.
9. Hoàng Quốc Hoà, Nguyễn Đỗ Anh (2016), "Khảo sát vai trò của CYP2C19 trên tổn thương động mạch vành đích ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp sau đặt stent có sử dụng Clopidogrel". *Y học Thành phố Hồ Chí Minh* (Chuyên đề: Hội nghị KHKT BV Nhân dân Gia Định), Tập 20, tr. 308.
10. Trần Hoà, Châu Ngọc Hoa, Đặng Vạn Phước (2011), "Thuốc kháng tiểu cầu trong can thiệp động mạch vành". *Can thiệp động mạch vành trong thực hành lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học TP. Hồ Chí Minh. tr. 77-118.
11. Trần Hoà, Vũ Hoàng Vũ, Nguyễn Hữu Khoa Nguyên và cs (2012), "Kết quả can thiệp động mạch vành tiên phát trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên tại bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh". *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 16, tr. 121-127.
12. Phạm Mạnh Hùng, Đào Trọng Thành, Nguyễn Ngọc Quang (2010), "Nghiên cứu tính khả thi và hiệu quả của can thiệp động mạch vành thì đầu qua đường động mạch quay ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim". *Tạp Chí Tim Mạch Học Việt Nam*.
13. Phạm Gia Khải (2011), *Khuyến cáo 2011 của Hội Tim Mạch Quốc Gia Việt Nam về chẩn đoán và xử trí Bệnh Tim thiếu máu cục bộ mạn tính*. Hội tim mạch học Việt Nam. Nhà xuất bản Y học.
14. Phạm Gia Khải, Nguyễn Quang Tuấn (2008), "Khuyến cáo của Hội Tim mạch học Việt Nam về can thiệp động mạch vành qua da". *Khuyến cáo 2008 về các bệnh lý Tim mạch và Chuyển hóa, Hội Tim mạch học Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học. tr. 512-531.

15. Nguyễn Cửu Lợi (2003), "Kết quả bước đầu can thiệp động mạch vành tại bệnh viện Trung Ương Huế". *Tạp Chí Tim Mạch Học Việt Nam*. 36, tr. 115-117.
16. Nguyễn Thị Thuý Mậu, Vũ Ngọc Trung, Nguyễn Hữu Hiếu và cs (2017), "Bước đầu đánh giá mối liên quan giữa đa hình gene 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*. 33, tr. 68-74.
17. Võ Thành Nhân, Trương Quang Bình, Hồ Thượng Dũng và cs (2013), "Nghiên cứu đánh giá thời gian tái tưới máu trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim ST chênh lên tại các trung tâm tim mạch lớn có đơn vị can thiệp tim". *Y Học TP. Hồ Chí Minh*. Tập 17.
18. Đặng Vạn Phước, Võ Thành Nhân (2004), "Tình hình hoạt động của đơn vị tim mạch học can thiệp tại bệnh viện Chợ Rẫy từ 1/2001 đến 12/2003". *Tạp chí Tim Mạch Học Việt Nam*. 37, tr. 139.
19. Hoàng Văn Sỹ, Châu Ngọc Hoa, Võ Thành Nhân (2012), "Tái định dạng mạch vành và đặc tính mảng xơ vữa trên siêu âm nội mạch". *Chuyên đề tim mạch học tháng 04/2012*. Nhà xuất bản Y học.
20. Nguyễn Văn Tân, Hồ Thượng Dũng, Châu Văn Tinh và cs (2015), "Đặc điểm và tiên lượng ngắn hạn nhồi máu cơ tim cấp type 2 tại bệnh viện Thống Nhất". *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*.
21. Nguyễn Quốc Thái, Nguyễn Lâm Việt (2012), *Nghiên cứu hiệu quả can thiệp động mạch vành của Stent phủ thuốc trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp*. Luận án tiến sĩ Y học, Khoa Y, Đại học Y Hà Nội.
22. Phạm Vũ Thanh, Nguyễn Cửu Lợi (2010), "Nghiên cứu đặc điểm tổn thương động mạch vành và tiên lượng ngắn hạn của bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp vùng dưới". *Tạp Chí Tim Mạch Học Việt Nam*.



23. Vũ Thị Thơm, Vũ Phương Thảo, Vũ Ngọc Trung và cs (2018), "Mối liên quan giữa độ ngưng tập tiểu cầu với kiểu gene CYP2C19\*2, CYP2C19\*3 và một số yếu tố khác trên 54 bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định tại Viện Tim mạch Việt Nam". *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Y Dược*. 34, tr. 74-81.
24. Huỳnh Văn Thường (2010), "Can thiệp thì đầu trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp tại bệnh viện đa khoa tỉnh Khánh Hòa". *Tạp Chí Tim Mạch Học Việt Nam*. tr. 91.
25. Nguyễn Quang Tuấn, Phạm Mạnh Hùng, Nguyễn Quốc Thái và cs (2002), "Nghiên cứu hiệu quả của phương pháp can thiệp động mạch vành qua da trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp". *Tạp Chí Tim Mạch Học Việt Nam*. 31, tr. 25-33.
26. Phạm Nguyễn Vinh, Nguyễn Lâm Việt, Châu Ngọc Hoa và cs(2011), "Nghiên Cứu Quan Sát Điều Trị Bệnh Nhân Nhập Viện Do Hội Chứng Động Mạch Vành Cấp (MEDI-ACS study)". *Tạp Chí Tim Mạch Học Việt Nam*. 58, tr. 12-25.
27. Hoàng Anh Vũ, Trần Văn Hùng (2017), "Phát hiện đột biến gene LDLR trên bệnh nhân tăng Cholesterol máu gia đình". *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. Tập 21.

## Tiếng Anh

28. Adnan Y., Noor L., Dar M.H., et al. (2017), "Impact of stent length and diameter on short term clinical outcomes of drug eluting stents in patients with stable coronary artery disease", *Pak J Med Sci*, 33(4), pp. 959-962.
29. ATP III (2002). "Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report". *Circulation*, 106(25), pp. 3143-3421.
30. American Diabetes Association (2012), "Standards of medical care in diabetes--2012", *Diabetes Care*, 35 Suppl 1:S11-S63. doi:10.2337/dc12-s011/
31. Bauer T., Bouman H.J., Van Werkum J.W., et al. (2011), "Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis", *BMJ*, 343, pp. d4588.
32. Brandt J.T., Payne C.D., Wiviott S.D., et al. (2007), "A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation", *Am Heart J*. 153(1), pp. 66.e9-16.
33. Buchanan G.L., Basavarajaiah S., Chieffo A., et al (2012), "Stent thrombosis: incidence, predictors and new technologies", *Thrombosis*, 2012, pp. 956 - 962.
34. Cavallari L.H., Lee C.R., Beitelshes A.L., et al. (2018), "Multisite investigation of outcomes with implementation of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention", *JACC Cardiovasc Interv*, 11(2), pp. 181-191.

35. 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), pp. 1765-74.
36. Chamberlain J.J., Rhinehart A.S., Shaefer C.F., et al. (2016), "Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes", *Ann Intern Med*, 164(8), pp. 542-52.
37. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR (2003), The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42: 1206–1252.
38. Collet J.P., Hulot J.S., Pena A., et al. (2009), "Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study", *LANCET*, 373(9660), pp. 309-17.
39. Cresci S., Depta J.P., Lenzini P.A., et al. (2014), "Cytochrome p450 gene variants, race, and mortality among clopidogrel-treated patients after acute myocardial infarction", *Circ Cardiovasc Geneet*, 7(3), pp. 277-86.
40. 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), pp. 2344-51.
41. Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K., et al. (2007), "Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study", *LANCET*, 369(9562), pp. 667-78.

42. De la Torre-Hernandez J.M., Alfonso F., Hernandez F., et al. (2008), "Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA", *J Am Coll Cardiol*, 51(10), pp. 986-90.
43. Deiman B., Tonino P.A.L., Kouhestani K., et al. (2016), "Reduced number of cardiovascular events and increased cost-effectiveness by genotype-guided antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary interventions in the Netherlands", *Neth Heart J*, pp. 589-99.
44. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA (2002), Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet*; 41:913–58.
45. Di Sciascio G., Patti G., Pasceri V., et al. (2010), "Clopidogrel reloading in patients undergoing percutaneous coronary intervention on chronic clopidogrel therapy: results of the ARMYDA-4 RELOAD randomized trial", *Eur Heart J*, 31(11), pp. 1337-43.
46. Dong P., Yang X., Bian, S. (2016), "Genetic polymorphism of CYP2C19 and inhibitory effects of ticagrelor and clopidogrel towards post-percutaneous coronary intervention platelet aggregation in patients with acute coronary syndromes", *Med Sci Monit*, pp. 4929-36.
47. Dorsam R.T., Kunapuli S.P. (2004), "Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation", *J Clin Invest*, 13(3), pp. 340-5.
48. Duggal B., Subramanian J., Duggal M., et al. (2018), "Survival outcomes post percutaneous coronary intervention: Why the hype about stent type? Lessons from a healthcare system in India", *PLoS One*, 13(5), pp. e0196830.

49. Fan W., Plent S., Prats J., et al. (2016), "Trends in P2Y12 inhibitor use in patients referred for invasive evaluation of coronary artery disease in contemporary US practice", *Am J Cardiol*, 117(9), pp. 1439-43.
50. Farshidi H., Abdi A., Madani A., et al. (2018), "Major adverse cardiovascular event (MACE) after percutaneous coronary intervention in one-year follow-up study", *Electron Physician*, 10(2), pp. 6383-6389.
51. Ferrante G., Rao S.V., Juni P., et al. (2016), "Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials", *JACC Cardiovasc Interv*, 9(14), pp. 1419-34.
52. Freed M. (2001), "Long lesions", *The new Manual of Interventional Cardiology*, pp. 281-287.
53. Gachet C. (2001), "ADP receptors of platelets and their inhibition", *Thromb Haemost*, 86(1), pp. 222-32.
54. 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), pp. 2635-2650.
55. Gawaz M., Langer H., May A.E., et al(2005), "Platelets in inflammation and atherogenesis", *J Clin Invest*, 115(12), pp. 3378-84.
56. Giusti B., Gori A.M., Marcucci R., et al. (2009), "Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis", *Am J Cardiol*, 103(6), pp. 806-11.

57. Gori T., Polimeni A., Indolfi C., et al. (2019), "Predictors of stent thrombosis and their implications for clinical practice", *Nat Rev Cardiol*, 16(4), pp. 243-256.
58. Graham G. (2016), Racial and ethnic differences in acute coronary syndrome and myocardial infarction within the United States: From demographics to outcomes", *Clin Cardiol*, 39(5), pp. 299-306.
59. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hayes K.M., et al. (2005), "The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting", *J Am Coll Cardiol*, 45(9), pp. 1392-6.
60. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.L., et al. (2003), "Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity", *Circulation*, 107(23), pp. 2908-13.
61. Holmes D.R., Dehmer G.J., Kaul S., et al. (2010), "ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons", *J Am Coll Cardiol*, 56(4), pp. 321-41.
62. Holmes D.R., Kereiakes D.J., Garg S., et al. (2010), "Stent thrombosis", *J Am Coll Cardiol*, 56(17), pp. 1357-65.
63. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzoni E., et al. (2005), "Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents", *JAMA*, 293(17), pp. 2126-2130.

64. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. (2018), "2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology", *Eur Heart J*, 39(2), pp. 119-177.
65. Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T., et al. (2010), "Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite", *Drug Metab Dispos*, 38(1), pp. 92-9.
66. Kim H.S., Chang K., Koh Y.S., et al. (2013), "CYP2C19 poor metabolizer is associated with clinical outcome of clopidogrel therapy in acute myocardial infarction but not stable angina", *Circ Cardiovasc Geneet*, 6(5), pp. 514-21.
67. Kimura T., Morimoto T., Nakagawa Y., et al. (2009), "Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation", *Circulation*, 119(7), pp. 987-95.
68. Kip K.E., (2008), "The problem with composite end points in cardiovascular studies", *JACC*, 51(7), pp. 701-7.
69. Lee S.Y., Hong M.K., Shin D.H., et al. (2017), "Clinical outcomes of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients with different cardiovascular risk factors", *Clin Res Cardiol*, 106(3), pp. 165-173.
70. Lemesle G., Delhaye C., Bonello L., et al. (2008), "Stent thrombosis in 2008: definition, predictors, prognosis and treatment", *Arch Cardiovasc Dis*, 101(11-12), pp. 769-77.

71. Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A., et al. (2016), "2016 ACC/AHA Guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. A report of the ACC/AHA Task Force on Clinical Practice Guidelines", *JACC*, 68(10), pp. 1082-1115.
72. Li Y., Yang H., Zou X., et al. (2014), "Analysis of the CYP2C19 genetic polymorphism in Han and Uyghur patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases in the Kashi area of Xinjiang", *Med Sci Monit*, 20, pp. 2213-8.
73. Maluenda G., Delhaye C., Gaglia M.A., et al. (2010), "A novel percutaneous coronary intervention risk score to predict one-year mortality", *Am J Cardiol*, 106(5), pp. 641-5.
74. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., et al. (2009), "Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel", *N Engl J Med*, 360(4), pp. 354-62.
75. Mega J.L., Simon T., Collet J.P., et al. (2010), "Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis", *JAMA*, 304(16), pp. 1821-30.
76. Mehran R., Baber U., Steg P.G., et al. (2013), "Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study", *LANCET*, 382(9906), pp. 1714-22.
77. Mehta S.R., Tanguay JF, et al. (2010), "Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for



- acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial", *LANCET*, 376(9748), pp. 1233-1243.
78. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J., et al. (2001), "Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study", *LANCET*, 358(9281), pp. 527-33.
  79. Michelson A.D. (2004), "Platelet function testing in cardiovascular diseases", *Circulation*, 110(19), pp. e489-93.
  80. 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), pp. 107-17.
  81. Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E., et al. (2009), "Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial", *LANCET*, 373(9665), pp. 723-31.
  82. Myrand S.P., Sekiguchi K., Man M.Z., et al. (2008), "Pharmacokinetics genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations", *Clin Pharmacol Ther*, Vol 84, pp. 347-361.
  83. Nakata T., Miyahara M., Nakatani K., et al. (2013), "Relationship between CYP2C19 loss-of-function polymorphism and platelet reactivities with clopidogrel treatment in Japanese patients undergoing coronary stent implantation", *CIRC J*, 77(6), pp. 1436-44.

84. Nishio R., Shinke T., Otake H., et al. (2012), "Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphism on target lesion outcome after drug-eluting stent implantation in Japanese patients receiving clopidogrel", *CIRC J*, 76(10), pp. 2348-55.
85. Oh I.Y., Park K.W., Kang S.H., et al. (2012), "Association of cytochrome P450 2C19\*2 polymorphism with clopidogrel response variability and cardiovascular events in Koreans treated with drug-eluting stents", *HEART*, 98(2), pp. 139-44.
86. Ozawa T., Suda M., Ikegami R., et al. (2018), "Dual antiplatelet therapy guided by cyp2c19 polymorphisms after implantation of second-generation drug-eluting stents for management of acute coronary syndrome", *Int Heart J*, 59(1), pp. 21-26.
87. Pare G., Mehta S.R., Yusuf S., et al. (2010), "Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment", *N Engl J Med*, 363(18), pp. 1704-14.
88. Park K.J., Chung H.S., Kim S.R., et al. (2011), "Clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic determinants of clopidogrel resistance in Korean patients with ACS", *Korean J Lab Med*, 31(2), pp. 91-4.
89. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S., et al. (2011), "Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial". *JAMA*, 305(11), pp. 1097-105.
90. Price M.J., Tantry U.S. and Gurbel P.A, et al (2011), "The influence of CYP2C19 polymorphisms on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical effectiveness of P2Y12 inhibitors", *Rev Cardiovasc Med* , (12), pp. 1-12.

91. Rosemary J., Adithan C. (2007), "The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance". *Curr Clin Pharmacol*, 2(1), pp. 93-109.
92. Ruggeri Z.M., (2002), "Platelets in atherothrombosis", *Nat Med*, 8(11), pp. 1227-34.
93. Sanchez-Ramos J., Davila-Fajardo C.L., Toledo Frias P., et al. (2016), "Results of genotype-guided antiplatelet therapy in patients who undergone percutaneous coronary intervention with stent", *Int J Cardiol*, 225, pp. 289-295.
94. Sarno G., Lagerqvist B., Frobert O., et al. (2012), "Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR)", *Eur Heart J*, 33(5), pp. 606-13.
95. Schomig A., Neumann F.J., Kastrati A., et al. (1996), "A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents", *N Engl J Med*, 334(17), pp. 1084-9.
96. Scott S. A., Sangkuhl K., Shuldiner A.R., et al. (2012), "PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19" *Pharmacogenet Geneomics*, 22(2), pp. 159–165.
97. Scott S.A., Sangkuhl K., Gardner E.E., et al. (2011), "Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy", *Clin Pharmacol Ther*, 90(2), pp. 328-32.

98. Shen D.L., Wang B., Bai J., et al. (2016), "Clinical value of CYP2C19 Genetic testing for guiding the antiplatelet therapy in a Chinese population", *J Cardiovasc Pharmacol*, 67(3), pp. 232-6.
99. Sibbing D., Stegherr J., Latz W., et al. (2009), "Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention", *Eur Heart J*, 30(8), pp. 916-22.
100. Silber S., Windecker S., Vranckx P., et al. (2011), "Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial", *LANCET*, 377(9773), pp. 1241-7.
101. Sim D.S., Jeong M.H., Ahn Y., et al. (2011), "Effectiveness of Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Large Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction", *J Korean Med Sci*, 26(4), pp. 521-7.
102. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., et al. (2009), "Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events", *N Engl J Med*, 360(4), pp. 363-75.
103. Sousa-Uva M., Neumann F.J., Ahlsson A., et al. (2019), "2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization", *Eur J Cardiothorac Surg*, 55(1), pp. 4-90.
104. Spaulding C., Daemen J., Boersma E., et al. (2007), "A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents", *N Engl J Med*, 356(10), pp. 989-97.
105. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T., et al. (2002), "Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous

- coronary intervention: a randomized controlled trial", *JAMA*, 288(19), pp. 2411-20.
106. Steg PG, James SK, Atar D, et al (2012)," ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation", *Eur Heart J*, 33, pp. 2569-2619.
  107. Suh J., Park D.W., Lee J.Y., et al. (2010), "The relationship and threshold of stent length with regard to risk of stent thrombosis after drug-eluting stent implantation". *JACC Cardiovasc Interv.* 3(4), pp. 383-9.
  108. Tahara N., Shinke T., Otake H., et al. (2018), "Impact of Cytochrome P450 2C19 Reduced-Function Polymorphism on Lesions and Clinical Outcome in Japanese Patients After Drug-eluting Stent Implantation", *Kobe J Med Sci*, 64(2), pp. E56-e63.
  109. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al (2012), "Third universal definition of myocardial infarction", *Circulation*, 126, pp. 2020–35
  110. Umemura K., Furuta T., Kondo K et al (2008), "The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects", *J Thromb Haemost. England*. pp. 1439-41.
  111. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., et al. (2018), 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 39(3): pp. 213-260.

112. Van Giezen JJ (2008), "Optimizing platelet inhibition". *Eur Heart J Suppl*, 10 (Suppl D), pp. D23-D29.
113. Van Werkum J.W., Heestermans A.A., Zomer A.C., et al. (2009), "Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry", *J Am Coll Cardiol*, 53(16), pp. 1399-409.
114. Wallentin L. (2009), "P2Y(12) inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use", *Eur Heart J*. 30(16), pp. 1964-77.
115. Wallentin L., Becker R.C., et al. (2009), "Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes", *N Engl J Med*, 361(11), pp. 1045-57.
116. Wallentin L., James S., Storey R.F., et al. (2010), "Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial", *LANCET*, 376(9749), pp. 1320-8.
117. Wenger N.K. (2012), "2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: highlights for the clinician". *Clin Cardiol*, 35(1), pp. 3-8.
118. Wilson P. (2012), "Overview of established risk factors for cardiovascular disease". [www.uptodate.com/contents/overview-of-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease).
119. Xi Z., Fang F., Wang J., et al. (2019), "CYP2C19 genotype and adverse cardiovascular outcomes after stent implantation in clopidogrel-treated Asian populations: A systematic review and meta-analysis", *Platelets*, 30(2), pp. 229-240.

120. Xie X., Ma Y.T., Yang Y.N., et al. (2013), "CYP2C19 Phenotype, Stent Thrombosis, Myocardial Infarction, and Mortality in Patients with Coronary Stent Placement in a Chinese Population", *PLoS One*, 8(3), e59344.
121. Xie X., Ma Y.T., Yang Y.N., et al. (2013), "Personalized antiplatelet therapy according to CYP2C19 genotype after percutaneous coronary intervention: a randomized control trial", *Int J Cardiol*, 168(4), pp. 3736-40.
122. Yamamoto K., Hokimoto S., Chitose T., et al. (2011), "Impact of CYP2C19 polymorphism on residual platelet reactivity in patients with coronary heart disease during antiplatelet therapy", *J Cardiol*, 57(2), pp. 194-201.

# PHỤ LỤC 1

## PHIẾU THU THẬP DỮ LIỆU BỆNH NHÂN

Mã Hồ Sơ: .....

### THÔNG TIN CƠ BẢN

Họ và tên:.....

Năm sinh:..... Giới: Nữ  Nam

Địa chỉ: (ghi tỉnh).....

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

Số nhập viện:.....

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

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

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

### THÔNG TIN LÂM SÀNG

Lý do nhập viện:.....

#### Bệnh sử

- Triệu chứng khởi phát:.....

- Thời gian bệnh:.....

- Điều trị trước đó:.....

#### Tiền sử

Cao HA  0,  1 Thời điểm chẩn đoán ..... Điều trị: .....

Hút thuốc lá:  0,  1, ..... gói/ năm Béo phì  0,  1

BMI (CN/CC<sup>2</sup>): .....

TBMMN  0,  1,

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

PT tim mạch  0,  1, Suy thận mạn  0,  1

Ngất  0,  1 Bệnh m/máu ngoại biên  0,  1,

Tiểu đường  0,  1,



### Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng khởi phát: .....

Sinh hiệu: Mạch: ..... lần/ phút      Huyết áp: ..... mmHg

Hội chứng MV cấp       HC mạch vành mạn

Không tr/ chứng

Đau ngực      0 , 1 ,

Khó thở      0 , 1 ,

Ngất      0 , 1 ,      BMI (CN/CC<sup>2</sup>): .....

Phân loại HCMVC:

NMCT cấp ST chênh lên

NMCT cấp ST không chênh

Đau thắt ngực không ổn định

Phân độ Killip:      I            II     

   III            IV     

ECG:      Nhịp: xoang 0 , khác 1

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

   NTT thất 0 , 1

SA tim:      LVDd: .....      LVDs:.....      EF: .....

### Đặc điểm kiểu gene CYP2C19

**Allele**      \*1/\*1       \*1/\*2       \*1/\*3

                                 \*2/\*2       \*2/\*3

                                 \*3/\*3

**Kiểu hình**      Bình thường       Trung gian       Chuyển hoá kém

### Đặc điểm can thiệp mạch vành

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

Thuốc sử dụng sau đặt stent:

Statin  UCMC/UCTT  Chẹn Beta  PPI

### Theo dõi các biến cố

#### Trong vòng 30 ngày:

Tử vong  Nguyên nhân:.....

Huyết khối stent  Xử trí:.....

Đột quy

Tái thông sang thương đích

Nhồi máu cơ tim không tử vong

#### Trong vòng 1 năm:

Tử vong  Nguyên nhân:.....

Huyết khối stent  Xử trí:.....

Đột quy

Tái thông sang thương đích

Nhồi máu cơ tim không tử vong

Ngày..... tháng.... năm 20...

## **PHỤ LỤC 2**

### **PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU**

**Tên nghiên cứu:** Mối liên quan giữa kiểu gene giảm chức năng CYP2C19 (allele 2, 3) và các biến cố tim mạch ở bệnh nhân được can thiệp đặt stent động mạch vành có điều trị clopidogrel.

Nghiên cứu viên chính: BS TRẦN HÒA

Đơn vị chủ trì: Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

Địa chỉ: 217 Hồng Bàng, Quận 5, TP HCM

Điện thoại: 0838558411

#### **I. THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU**

##### **Mục đích và tiến hành nghiên cứu**

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài để xác định tỉ lệ các kiểu gene này ở người Việt Nam và mối liên quan của nó với các biến cố lâm sàng.

Một mẫu máu tĩnh mạch (2 ml trong chai EDTA) được lấy ngay sau can thiệp ĐMV. Mẫu máu sẽ được xác định kiểu gene CYP2C19 \*2, \*3

Số người sẽ tham gia vào nghiên cứu: khoảng 650 bệnh nhân

##### **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 căn bệnh. Nghiên cứu này là nghiên cứu quan sát, không can thiệp gì vào quá trình chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân của bác sĩ điều trị.
- Chúng tôi sử dụng hồ sơ của Ông/Bà để tìm hiểu các thông tin về bệnh và diễn tiến bệnh.
- Chi phí/chi trả cho đối tượng: không

##### **Người liên hệ**

Họ tên: BS. Trần Hòa

Liên hệ trực tiếp số điện thoại: 0767835960, hoặc email: tranhoa1176@yahoo.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/chăm sóc mà họ đáng được hưởng.

### **Tính bảo mật**

Tên của bệnh nhân được viết tắt chữ cái đầu tiên. Ví dụ: Võ Anh Thành → Võ Anh T  
Địa chỉ ghi nhận mức quận/ huyện, tỉnh/ thành phố; không ghi rõ số nhà, tên đường, phường/ xã.

## **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 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 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 bằng 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 3.**

## **QUY TRÌNH KỸ THUẬT CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH CỦA BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP. HỒ CHÍ MINH**

### **I. ĐẠI CƯƠNG**

#### **1. Định nghĩa**

Can thiệp động mạch vành (ĐMV) qua da được hiểu là qua ống thông, luồn dây dẫn (guidewire) qua tổn thương (hẹp, tắc), rồi đưa bóng và/hoặc stent lên để nong rộng chỗ hẹp/tắc và đặt stent để lưu thông lòng mạch. Can thiệp ĐMV đôi khi cũng đi kèm các thủ thuật đặc biệt khác như hút huyết khối, khoan phá mảng xơ vữa (rotablator)...

#### **2. Thuật ngữ và từ viết tắt**

- BS:                               Bác sĩ
- DD:                               Điều dưỡng
- NB:                               Người bệnh
- HSBA:                            Hồ sơ bệnh án
- ĐMV                               Động mạch vành

### **II. CHỈ ĐỊNH**

- Đau thắt ngực ổn định mà không khống chế được dù đã điều trị nội khoa tối ưu
- Đau thắt ngực ổn định, có bằng chứng của tình trạng thiếu máu cơ tim (nghiệm pháp gắng sức dương tính hoặc xạ hình tưới máu cơ tim dương tính) và tổn thương ở động mạch vành cấp máu cho một vùng lớn cơ tim.
- Đau ngực không ổn định/nhồi máu cơ tim cấp không có ST chênh lên mà phân tầng nguy cơ cao.
- Nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên
- Đau thắt ngực xuất hiện sau khi phẫu thuật làm cầu nối chủ vành
- Có triệu chứng của tái hẹp mạch vành sau can thiệp động mạch vành qua da...

### III. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Tồn thương không thích hợp cho can thiệp (ví dụ: tổn thương nặng lan tỏa, tổn thương nhiều thân mạch vành, tổn thương đoạn xa,...).
  - Tổn thương mạch vành có nguy cơ cao dẫn đến tử vong nếu động mạch vành đó bị tắc lại trong quá trình can thiệp.
  - Thở tạng dễ chảy máu nặng (số lượng tiểu cầu thấp, rối loạn đông máu,...)
  - Người bệnh không tuân thủ điều trị trước và sau khi làm thủ thuật can thiệp.
  - Tái hẹp nhiều vị trí sau khi can thiệp...
- ❖ **Lưu ý:** nhiều Người bệnh có chống chỉ định tương đối, nhưng can thiệp mạch vành qua da lại là lựa chọn điều trị duy nhất của họ.

### IV. CHUẨN BỊ

#### 1. Người thực hiện

02 bác sĩ, 01 điều dưỡng và 01 kỹ thuật viên được đào tạo thành thạo về tim mạch can thiệp

#### 2. Người bệnh

- Người bệnh được giải thích kỹ về thủ thuật, đồng ý làm thủ thuật và ký vào giấy cam kết thực hiện thủ thuật.
- Cần đảm bảo người bệnh đã dùng đầy đủ thuốc chống ngưng tập tiểu cầu (aspirin, clopidogrel) trước thủ thuật can thiệp. Có thể thay bằng các nhóm thuốc mới như ticagrelor, prasugrel.
- Kiểm tra lại các tình trạng bệnh đi kèm (ví dụ: bệnh dạ dày, bệnh phổi mạn tính), chức năng thận...
- Kiểm tra người bệnh về tiền sử bệnh lý như tiền sử xuất huyết tiêu hóa, các bệnh rối loạn đông máu, dị ứng các thuốc cản quang...

#### 3. Phương tiện

- Bàn để dụng cụ: bao gồm bộ bát vô khuẩn, áo phẫu thuật, găng tay.
- Gạc vô khuẩn; bơm 5ml, 10ml, 20ml, 50ml; dụng cụ ba chạc.
- Bộ dụng cụ mở đường vào động mạch: 01 bộ sheath, 01 kim chọc mạch, thuốc gây tê tại chỗ (Lidocain hoặc Novocain)

- Ống thông can thiệp động mạch vành (guide): các loại guide thông thường là EBU, JL, JR, AL, AR, XB, tùy theo đặc điểm giải phẫu của động mạch vành cần can thiệp và thói quen của thủ thuật viên
- Dây dẫn (guidewire) cho guide
- Bộ kết nối guide can thiệp với hệ thống manifold (khúc nối chữ Y) và khúc nối ngắn.
- Thiết bị để điều khiển guidewire: introducer và torque.
- Bơm áp lực định liều: dùng để tạo áp lực làm nở bóng hoặc stent theo một áp lực mong muốn.
- Dây dẫn (guidewire) can thiệp động mạch vành. Có rất nhiều loại guidewire mạch vành. Chọn lựa guidewire tùy theo đặc điểm tổn thương động mạch vành và thói quen của thủ thuật viên.
- Bóng nong động mạch vành: chọn kích thước và loại bóng (áp lực thường, áp lực cao, bóng có lưỡi cắt - cutting balloon,...) tùy theo đặc điểm tổn thương.
- Stent: stent được lựa chọn phù hợp với độ dài và đường kính tham chiếu của tổn thương, chọn stent phù hợp để đảm bảo che phủ hết tổn thương và đảm bảo độ áp thành tối đa.
- Pha loãng thuốc cản quang và hút vào bơm áp lực. Pha loãng thuốc cản quang và nước muối sinh lý theo tỉ lệ 1:1
- Các loại thuốc dùng trong quá trình can thiệp và cấp cứu: heparin không phân đoạn, nitroglycerin, adenosin, dobutamin, dopamin, atropin, xylocain, verapamil, thuốc ức chế GP IIb/IIIa...
- Các phương tiện cấp cứu: oxy mask, bóng, nội khí quản, máy sốc điện, bóng ngược dòng động mạch chủ, máy tạo nhịp tạm thời,...

**4. Hồ sơ bệnh án:** được hoàn thiện đầy đủ theo quy định của Bộ Y tế

## V. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH

Stt	Người thực hiện	Các bước thực hiện	Mô tả cụ thể
1.	BS	Mở đường vào mạch máu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sát trùng da rộng rãi khu vực tạo đường vào mạch máu mở đường vào động mạch quay hoặc động mạch đùi.</li> </ul>
2.	BS	Đặt ống thông can thiệp	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sau khi chụp ĐMV chọn lọc, xác định tổn thương, xác định vị trí cần phải can thiệp.</li> <li>- Lên kế hoạch, chiến lược can thiệp.</li> <li>- Kết nối ống thông với hệ thống khoá chữ Y, manifold.</li> <li>- Trước khi đưa ống thông qua sheath động mạch, flush dịch nhiều lần để đảm bảo không còn không khí trong hệ thống guiding – manifold - bơm thuốc cản quang.</li> <li>- Đặt ống thông can thiệp vào lòng động mạch vành tương tự kỹ thuật đặt ống thông chẩn đoán.</li> <li>- Kết nối đuôi ống thông can thiệp (guiding) với đường đo áp lực.</li> </ul>
3.	BS hoặc ĐD	Tiêm Heparin cho người bệnh	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trước khi đưa dụng cụ can thiệp vào mạch vành phải cho Người bệnh dùng heparin. Liều heparin là 70 - 100 đơn vị/kg cân nặng, tiêm tĩnh mạch. Nếu người bệnh đã chụp ĐMV đường mạch quay, đã được dùng đủ heparin thì không cần cho thêm.</li> <li>- Khi thủ thuật kéo dài, kiểm tra thời gian đông máu hoạt hoá (ACT). Mục tiêu là ACT từ 250 - 350 giây. Nếu ACT thấp phải bổ sung liều heparin. Trong thực</li> </ul>



			hành, có thể cho thêm 1000 đơn vị heparin sau 1 giờ thủ thuật tiến hành.
4.	BS	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Tiến hành can thiệp động mạch vành </div>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uốn đầu dây dẫn (guide wire) can thiệp ĐMV (loại 0,014), hơi gấp một góc 45<sup>0</sup> – 60<sup>0</sup>, để có thể lái theo các nhánh ĐMV, qua tổn thương.</li> <li>- Luồn, lái guidewire can thiệp qua vị trí tổn thương, sau khi đầu guidewire đã qua tổn thương, tiếp tục đẩy guidewire tới đầu xa của ĐMV (chú ý không đi vào nhánh nhỏ hoặc quá xa).</li> <li>- Tiến hành nong bóng để làm nở rộng lòng mạch vị trí tổn thương <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Tùy thuộc vào mục đích (chỉ nong bóng đơn thuần, không đặt stent hoặc nong bóng kết hợp với đặt stent) mà chọn loại bóng có kích thước phù hợp với tổn thương.</li> <li>+ Kết nối bóng với bơm áp lực có chứa thuốc cản quang pha loãng.</li> <li>+ Luồn bóng vào guidewire và đẩy trượt bóng tới vị trí mong muốn, test lại bằng thuốc cản quang để đảm bảo vị trí chính xác của bóng.</li> <li>+ Bơm bóng với áp lực theo hướng dẫn ở bảng áp lực, thời gian lên bóng tùy thuộc vào ý định của bác sĩ can thiệp, thường từ 10 – 30 giây.</li> <li>+ Có thể bơm bóng và xẹp bóng nhiều lần tùy thuộc vào ý định của bác sĩ can thiệp.</li> <li>+ Rút bóng nong ra khỏi hệ thống guiding catheter.</li> </ul> </li> <li>- Tiến hành đặt stent để tránh hiện tượng hẹp trở lại (recoil) của lòng động mạch vành sau khi nong bóng</li> </ul>

		↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Chọn loại stent phù hợp với chiều dài và đường kính tham chiếu của tổn thương vừa được nong bóng.</li> <li>+ Luồn stent vào guide wire, nhẹ nhàng đẩy stent tới vị trí mong muốn, kết nối bơm áp lực định liều có thuốc cản quang pha loãng với đuôi stent, thử test nhiều lần ở các tư thế chụp khác nhau để đảm bảo vị trí chính xác tối ưu của stent.</li> <li>+ Làm nở stent với áp lực theo bảng áp lực và ý định của bác sĩ can thiệp.</li> <li>- Kiểm tra xem stent đã nở tốt hay không. Nếu stent chưa nở tốt theo lòng mạch có thể sử dụng bóng loại chịu được áp lực cao nong lại stent để đảm bảo stent áp sát thành động mạch tốt nhất.</li> <li>- Sau khi đã đặt stent, chụp lại ĐMV để đảm bảo không có biến chứng (lóc tách động mạch vành, dòng chảy chậm,...). Sau đó rút guide wire và guiding ra khỏi động mạch vành, kết thúc thủ thuật.</li> </ul>
5.	BS	↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Đường vào động mạch quay</li> <li>+ Sheath mạch quay được rút ngay sau khi kết thúc thủ thuật, băng ép bằng băng cố định.</li> <li>+ Nới băng ép sau 2 giờ, và tháo băng ép sau 4 giờ - 6 giờ (nếu không có tình trạng chảy máu).</li> <li>- Đường vào động mạch đùi</li> <li>+ Nếu dùng dụng cụ đóng động mạch chuyên dụng, có thể rút sheath ngay sau thủ thuật</li> <li>+ Nếu cầm máu bằng ép thủ công, sheath mạch đùi được khâu cố định và lưu giữ trong vòng 3 giờ sau thủ thuật. Lý tưởng nhất là thử ACT</li> </ul>

		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Rút sheath</div>	<p>trước khi rút sheath. Rút sheath nếu ACT &lt; 160 giây. Nếu muốn rút sheath sớm có thể dùng protamin trung hoà heparin (liều 10g protamin cho 100 đv heparin). Sau khi rút sheath, ép cầm máu bằng tay.</p>
6.	ĐD		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trong thời gian người bệnh còn nằm tại giường, y tá phải theo dõi người bệnh mỗi nửa giờ một lần, kiểm tra các thông số sau: <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Mạch, huyết áp và các dấu hiệu của sốc giảm thể tích</li> <li>+ Vùng đùi bên chọc nhằm phát hiện chảy máu hoặc sự hình thành khối máu tụ</li> <li>+ Mạch mu chân, màu sắc và nhiệt độ da của chân bên chọc mạch đảm bảo không có tình trạng thiếu máu chi.</li> </ul> </li> <li>- Ngoài ra cần hướng dẫn người bệnh: <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Nằm tại giường trong 6 giờ đầu nếu. Giữ thẳng chân bên can thiệp trong 2 giờ đầu</li> <li>+ Ấn giữ vùng vết chọc khi ho hoặc hắt hơi</li> <li>+ Gọi ngay y tá khi phát hiện ra chảy máu tái phát</li> <li>+ Báo cho y tá nếu thấy đau nhiều vùng can thiệp</li> <li>+ Uống thêm nước để phòng tụt áp và bệnh thận do thuốc cản quang</li> </ul> </li> </ul>

## VI. THEO DÕI VÀ XỬ TRÍ TAI BIẾN

### 1. Giảm áp lực đột ngột (hiện tượng tì đầu ống thông)

- Hiện tượng tì đầu do ống thông can thiệp nằm quá sâu trong lòng mạch vành, hoặc có hẹp lỗ vào động mạch vành. Xử trí: rút ống thông ra khỏi động mạch vành, dùng ống thông can thiệp có lỗ bên

### 2. Rối loạn nhịp

- Rối loạn nhịp nhanh: xử trí bằng các loại thuốc. Nếu có nhịp nhanh thất có rối

loạn huyết động hoặc rung thất: sốc điện

- Rối loạn nhịp chậm: dùng atropin, có thể cần đặt máy tạo nhịp tạm thời
- Tìm nguyên nhân gây ra rối loạn nhịp để điều trị.

### **3. Hiện tượng dòng chảy chậm**

- Xử trí bằng tiêm thuốc giãn mạch vào mạch vành, lý tưởng nhất là sử dụng micro - catheter để bơm vào đoạn xa mạch vành
  - + Các loại thuốc và liều dùng: Nitroglycerin: 100-200 $\mu$ g, Adenosin: 100 $\mu$ g, Verapamil: 100-200 $\mu$ g

### **4. Tách, vỡ thành mạch vành**

- Đặt stent nếu có tách thành động mạch vành
- Tràn máu màng tim: tùy theo mức độ tràn máu mà có thể gây ra ép tim cấp. Tiến hành chọc dẫn lưu máu màng tim, truyền dịch hoặc máu nếu cần thiết, đồng thời tìm vị trí vị vỡ ĐMV để bơm bóng cầm máu hoặc đặt stent loại có màng bọc, hoặc phẫu thuật cấp.

### **5. Thủng mạch vành**

- Lỗ thủng nhỏ: bơm bóng ở đầu gần mạch vành, trong vòng 5 - 10 phút để cầm máu
- Lỗ thủng lớn: đặt stent có màng bọc để bịt lỗ thủng
- Xử trí tràn máu màng tim
  - + Chọc dịch màng tim nếu có ép tim cấp, truyền dịch hoặc máu nếu cần thiết
  - + Hội chẩn ngoại khoa nếu cần phẫu thuật

### **6. Các biến chứng khác**

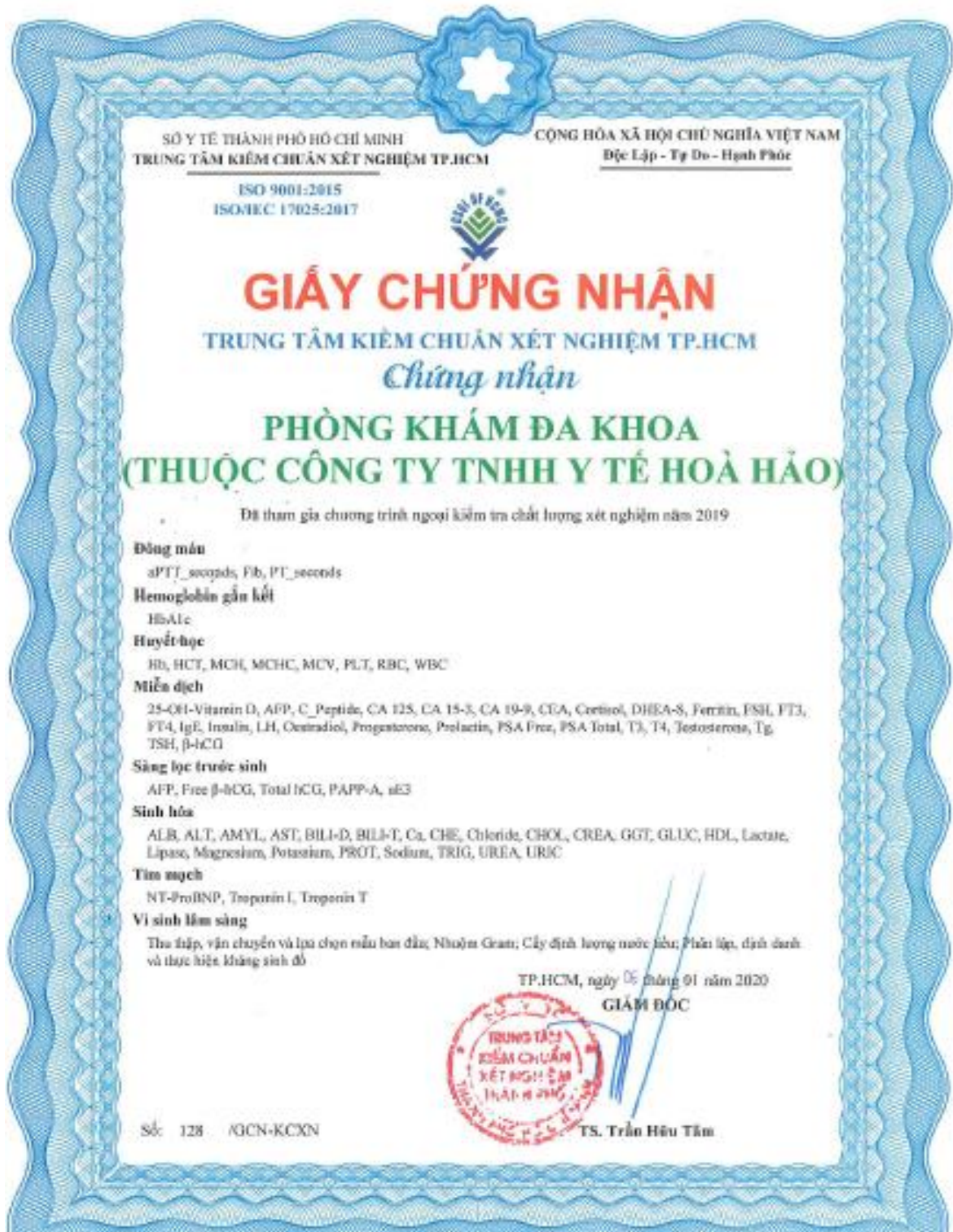
- Tắc mạch khác: tai biến mạch não, tắc mạch đùi, mạch quay...
- Biến chứng cường phế vị do đau gây nhịp chậm, tụt huyết áp (cho atropin, thuốc vận mạch nếu cần).
- Dị ứng thuốc cản quang, sốc phản vệ: cần phát hiện sớm để xử trí.
- Nhiễm trùng (hiếm gặp), biến chứng tại chỗ chọc mạch: chảy máu, máu tụ, ...
- Suy thận do thuốc cản quang (chú ý truyền đủ dịch trước can thiệp)
- Các biến chứng liên quan đến roi dụng cụ: roi stent, đứt roi đầu wire... có thể dùng dụng cụ như thòng lọng (snare) để kéo ra....

**PHỤ LỤC 4: CHỨNG CHỈ ISO 15189:2012 (VILAS Med 060)  
CỦA KHOA XÉT NGHIỆM MEDIC – CÔNG TY TNHH Y TẾ HÒA HẢO**

<b>BỘ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VĂN PHÒNG CÔNG NHẬN CHẤT LƯỢNG</b>	<b>MINISTRY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY BUREAU OF ACCREDITATION (BoA)</b>
	
<b>Member of ILAC/APLAC MRA</b>	
<b>CHỨNG CHỈ CÔNG NHẬN</b> <i>Certificate of Accreditation</i>	
<b>Phòng xét nghiệm:</b>	<b>KHOA XÉT NGHIỆM MEDIC CÔNG TY TNHH Y TẾ HÒA HẢO</b>
<b>Medical laboratory:</b>	<b>MEDIC LABORATORY (MEDIC MEDICAL CENTER) HOA HAO MEDIC COMPANY LIMITED</b>
<b>Địa điểm PXN/ Medical Lab location:</b>	<b>Số 254 Hoà Hảo, phường 4, quận 10, thành phố Hồ Chí Minh</b> <i>đã được đánh giá và phù hợp với các yêu cầu của has been assessed and found to conform with the requirements of</i>
<b>ISO 15189: 2012</b> Lĩnh vực công nhận <i>Field of Accreditation</i> <b>HÓA SINH</b> <i>Biological</i> Mã số <i>Accreditation No</i> <b>VILAS Med 060</b>	
<b>GIÁM ĐỐC</b> <b>VĂN PHÒNG CÔNG NHẬN CHẤT LƯỢNG</b> <i>(Director of Bureau of Accreditation)</i>	
 <b>VU XUÂN THỦY</b>	
Ngày/Date of Issue: 20/01/2017 (Annex of decision: 28.2017/QĐ-VPCNCL dated 20/01/2017). Hiệu lực công nhận/Period of Validation: up to 20/01/2020. Hiệu lực lần đầu/ Beginning of accreditation: 20/01/2017.	



**PHỤ LỤC 4: CHỨNG CHỈ ISO 9001:2015 CỦA KHOA XÉT  
NGHIỆM MEDIC – CÔNG TY TNHH Y TẾ HÒA HẢO**



## PHỤ LỤC 5

### QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM CYP2 C19 ALLEN 2, 3

1. **Mẫu:** máu chống đông EDTA 2ml (không cần nhịn đói), mẫu phết niêm mạc má. Sau khi lấy chuyển cho phòng xét nghiệm trong 4h, hoặc nếu giữ 2 – 80C trong 7 ngày.
2. Mẫu máu hoặc dịch phết sẽ tách chiết DNA bằng hệ thống Magna Pure LC96 Roche.
3. Sau tách chiết, DNA sẽ dùng để chạy PCR Realtime bằng máy Lightcycler 2.0 Roche với kit của hãng Tibmobiol, kết quả sẽ phân tích bằng phần mềm của hãng Roche.
4. **Phân tích kết quả:**

7.3. Sample Data – typical results

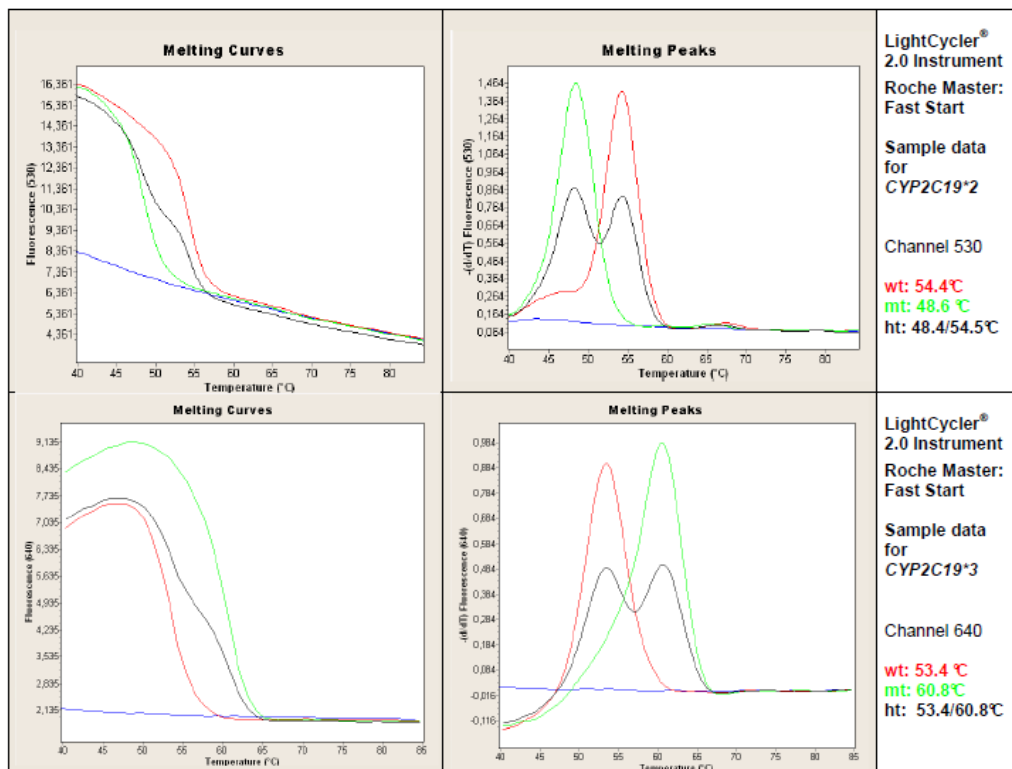


Fig.1. Sample data for the human CYP2C19\*2 and CYP2C19\*3 detection system.

**Upper panels:** Data from channel 530. Left panel melting curves for human CYP2C19\*2. Right panel melting peaks for human CYP2C19\*2. Wildtype (wt) corresponds with CYP2C19\*1/\*1, heterozygous (hetero) corresponds with CYP2C19\*1/\*2 and mutant (mt) corresponds with CYP2C19\*2/\*2.

**Lower panels:** Data from channel 640. Left panel melting curves for human CYP2C19\*3. Right panel melting peaks for human CYP2C19\*3. Wildtype (wt) corresponds with CYP2C19\*1/\*1, heterozygous (hetero) corresponds with CYP2C19\*1/\*3 and mutant (mt) corresponds with CYP2C19\*3\*3

## 5. Diễn giải kết quả

<b>*2</b> <b>Channel 530</b> <b>Melting point(s)</b>		<b>*3</b> <b>Channel 640</b> <b>Melting point(s)</b>		<b>CYP</b> <b>2C19*2</b>	<b>CYP 2</b> <b>C19*3</b>	<b>Metabolizers</b> <b>Phenotype</b>
-	54.4°C	53.4°C	-	Wild type	Wild type	Normal
48.6°C	54.4°C	53.4°C	-	Hetero	Wild type	Intermediate
-	54.4°C	53.4°C	60.8°C	Wild type	Hetero	Intermediate
48.6°C	-	53.4°C	-	Mutant	Wild type	Slow
-	54.4°C	-	60.8°C	Wild type	Mutant	Slow
48.6°C	54.4°C	53.4°C	60.8°C	Hetero	Hetero	Slow
48.6°C			60.8°C	Mutant	Mutant	Slow