

TỶ LỆ KHÔNG ĐÁP ỨNG VỚI ĐIỀU TRỊ THUỐC CHỐNG KẾT TẬP TIỂU CẦU TRÊN BỆNH NHÂN ĐƯỢC CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH QUA DA

ĐỖ QUANG HUÂN, HỒ TẤN THỊNH

TÓM TẮT

Mục đích: khảo sát tỷ lệ không đáp ứng với điều trị aspirin, clopidogrel trên bệnh nhân được can thiệp động mạch vành qua da.

Phương pháp: nghiên cứu mô tả cắt ngang trong thời gian từ tháng 12/2011 đến tháng 6/2012 tại Viện Tim Tụy Hồ Chí Minh trên bệnh nhân có bệnh lý mạch vành được đặt stent, dùng hai loại chống kết tập tiểu cầu aspirin và clopidogrel trước can thiệp cấp cứu với liều nạp 600mg clopidogrel và 325mg aspirin cho hội chứng mạch vành cấp. Bệnh nhân bệnh mạch vành mạn được dùng liều 100 mg aspirin và 75mg clopidogrel trong ít nhất 4 ngày và được ngưng mạch vành chương trình. Sau can thiệp, tất cả các bệnh nhân đều được dùng liều duy trì aspirin 250 mg/ngày, clopidogrel 75 mg/ngày, được đo chức năng tiểu cầu khoảng 48 giờ sau can thiệp, sử dụng phương pháp PFA 100 (Platelet Function Analyzer 100) với màng

ngăn collagen/epinephrine (CEPI) để đánh giá kháng aspirin và INNOVANCE P2Y cho kháng clopidogrel.

Kết quả: trong 174 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tỷ lệ không đáp ứng với aspirin 21,3%; clopidogrel 26,4%.

Kết luận: tỷ lệ đề kháng thuốc chống kết tập tiểu cầu khá cao ở bệnh nhân bệnh mạch vành được can thiệp động mạch vành qua da.

Từ khóa: aspirin, clopidogrel, động mạch vành.

SUMMARY

Objective: To survey the prevalence of nonresponse to aspirin, clopidogrel in patients with percutaneous coronary intervention.

Methods: A cross-sectional study was conducted at the Heart Institute in Ho Chi Minh City from 12/2011 to 6/2012 on patients with percutaneous coronary intervention. Two antiplatelet agents with a loading

dose of 600 mg clopidogrel and 325 mg aspirin were used for patient with acute coronary syndrome before undergoing urgent intervention. Patients with chronic coronary artery disease received the dose of 100 mg aspirin and 75 mg clopidogrel/day at least 4 days before undergoing scheduled angioplasty. After the intervention, all patients take aspirin 250 mg/day and clopidogrel 75 mg/day. Platelet function were measured about 48 hours after the intervention with PFA 100 (Platelet Function Analyzer 100) with cartridge collagen/epinephrine (CEPI) for aspirin and INNOVANCE P2Y for clopidogrel nonresponse.

Results: In 174 patients enrolled in the study, the prevalence of nonresponse to aspirin, clopidogrel were 21.3% and 26.4%.

Conclusion: Prevalence of antiplatelet therapy nonresponse is higher in patients undergoing percutaneous coronary intervention.

Keywords: aspirin, clopidogrel, coronary.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh mạch vành (BMV) không những là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng đầu trên thế giới, nó còn gây ra tình trạng thương tật, mất sức lao động và gánh nặng cho cộng đồng và hệ thống chăm sóc y tế, trong những năm gần đây việc điều trị BMV cũng có nhiều tiến bộ, đa dạng hơn về phương thức điều trị từ thông tim can thiệp cho đến phẫu thuật bắc cầu mạch vành. Tuy nhiên, điều trị nội khoa vẫn đóng vai trò cốt lõi. Trong đó, aspirin và clopidogrel là hai thuốc được dùng nhiều nhất trên lâm sàng để ngăn ngừa biến chứng huyết khối trong stent. Tuy nhiên, những dữ liệu gần đây cho thấy có khoảng 1 - 2%, số bệnh nhân đang điều trị với hai thuốc này có thể bị huyết khối gây lấp mạch khi theo dõi dài hạn. Cùng với aspirin, clopidogrel được xem là liệu pháp kháng tiểu cầu chuẩn trong hội chứng mạch vành cấp và trong các thủ thuật can thiệp mạch vành qua da[3]. Nếu như trong y văn trước đây chỉ đề cập đến hiện tượng đề kháng aspirin, thời gian gần đây ngày càng có nhiều tác giả quan tâm đến đề kháng với clopidogrel. Theo y văn tỷ lệ không đáp ứng với aspirin dao động từ 5-60%, với clopidogrel 6-25% và cả hai thuốc 10,4% [4], đáp ứng kém với thuốc chống kết tập tiểu cầu làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch bất lợi [10], Vì thế, hiện nay, các nhà lâm sàng tim mạch rất quan tâm đến khả năng đáp ứng của tiểu cầu đối với các thuốc chống kết tập tiểu cầu trong điều trị bệnh lý xơ vữa động mạch nói chung và trong BMV nói riêng. Trên thế giới đã có nhiều công trình nghiên cứu về lĩnh vực này nhưng ở Việt Nam vẫn còn bỏ ngõ. Từ đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để có cơ sở phù hợp hơn trong chiến lược dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu cho bệnh nhân có BMV.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Dân số nghiên cứu: bệnh nhân BMV nhập viện khoa Nội Tim Mạch, Viện Tim Tp Hồ Chí Minh.

- Đối tượng chọn bệnh: Bệnh nhân BMV đã được đặt stent mạch vành và đang sử dụng thuốc chống kết tập tiểu cầu kép (aspirin và clopidogrel) liên tục trong ít nhất 48 giờ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân trước đặt stent dùng liều nạp aspirin 325 mg và clopidogrel

600 mg ở bệnh nhân có HCMVC, nếu bệnh nhân đã dùng clopidogrel 75mg/ngày trong ít nhất 4 ngày trước đó và được nong mạch vành chương trình thì không dùng liều nạp, liều duy trì hằng ngày trên tất cả bệnh nhân sau đặt stent là aspirin 250mg và clopidogrel 75mg (trong 6 tháng với stent phủ thuốc, sau đó 81 mg/ngày và clopidogrel 75 mg/ngày trong ít nhất 1 năm). Thời điểm lấy máu thử xét nghiệm chức năng tiểu cầu khoảng 48 giờ sau đặt stent.

- Đối tượng loại trừ: các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm[1],[6]:

+ Bệnh nhân có dung tích hồng cầu $\leq 28\%$ hoặc $\geq 50\%$ hoặc hemoglobin $\leq 10\text{g/dl}$ hoặc $\geq 16\text{g/dL}$;

+ Số lượng tiểu cầu $\leq 100.000 \times 10^9/\text{L}$ hoặc $\geq 500.000 \times 10^9/\text{L}$;

+ Các bệnh lý bẩm sinh hoặc dùng thuốc các ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu như thuốc kháng viêm NSAID hoặc thuốc ức chế thụ thể GP IIb/IIIa hoặc kháng vitamin K;

+ Xơ gan;

+ Suy thận mạn creatinin $\leq 15 \text{ ml/phút}/1,73 \text{ m}^2$ da hoặc bệnh nhân đang lọc máu.

Thiết kế nghiên cứu: phương pháp mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu:

Tính cỡ mẫu cho đối tượng điều trị với aspirin:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2} = 135$$

Tính cỡ mẫu cho đối tượng điều trị với clopidogrel:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2} = 162$$

Trong đó:

Mức ý nghĩa $\alpha = 5\%$

Z: là hệ số tin cậy 1,96

d: sai số cho phép của nghiên cứu 0,07

p: tỷ lệ không đáp ứng điều trị với aspirin là 22% và clopidogrel 29% (qua nghiên cứu pilot trên 45 bệnh nhân).

Vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi cần ít nhất 162 BN. Nhưng thực tế chúng tôi đưa vào nghiên cứu là 174 BN.

Dùng xét nghiệm PFA 100 để đánh giá chức năng tiểu cầu:

+ Xác định tình trạng không đáp ứng với điều trị aspirin bằng màng ngăn CEPI khi thời gian lấp đầy lỗ trung tâm (closure time) ≤ 170 giây[9].

+ Màng ngăn PFA INNOVANCE P2Y để xác định không đáp ứng với điều trị clopidogrel khi thời gian lấp đầy lỗ trung tâm ≤ 106 giây[10].

Nhập và phân tích dữ liệu bằng phần mềm SPSS.

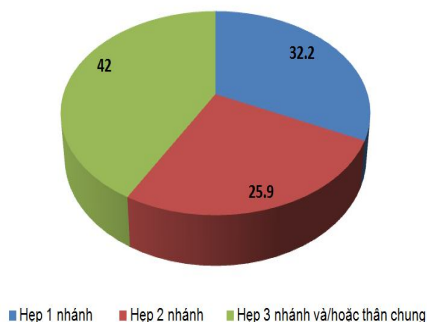
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu: Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu 64 ± 12 tuổi, lớn nhất 90 và nhỏ nhất là 35 tuổi. Có 29,2% nữ, 24% béo phì và 41,7% hút thuốc lá (Bảng 1).

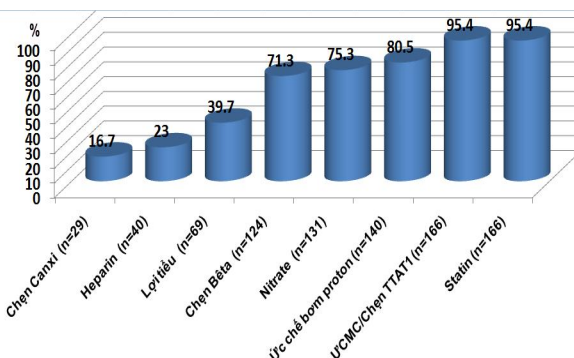
Hội chứng mạch vành cấp chiếm 61%, 39% BN có BMV mạn. Phần lớn bệnh nhân chụp mạch vành có hẹp thân chung và/hoặc 3 nhánh mạch vành, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu là các bệnh đồng phát chiếm tỷ lệ cao (Bểu đồ 1).

Về điều trị: 95,4% bệnh nhân được dùng U'CMC/Chẹn thụ thể AT1 và statin, số ít bệnh nhân dùng chẹn canxi và có đến 80,5% bệnh nhân dùng ức chế bơm proton, còn lại các thuốc chẹn beta, nitrate, heparin và lợi tiểu chiếm phần đáng kể (Biểu đồ 2).

Tỷ lệ không đáp ứng với aspirin 21,3% (37/174), clopidogrel 26,4% (46/174), với cả hai thuốc là 9,2%.



Biểu đồ 1. Tần suất tổn thương động mạch vành qua chụp động mạch vành cản quang



Biểu đồ 2. Tần suất các thuốc điều trị trong nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng và điều trị của đối tượng nghiên cứu

	N=174
Tuổi (Trung bình ± Độ lệch chuẩn, năm)	64±12 năm
Nữ (n,%)	51 (29,3%)
Hội chứng vành cấp (n,%)	106 (60,9%)
Bệnh mạch vành mạn (n,%)	69 (30,1%)
Tăng huyết áp (n,%)	128 (73,6%)
Đái tháo đường (n,%)	49 (28,2%)
Rối loạn lipid máu (n,%)	149 (85,6%)
Suy tim (n,%)	37 (21,3%)
Nhồi máu cơ tim cũ (n,%)	29 (16,7%)
Giảm chức năng thận (n,%)	73 (42,0%)
Béo phì (n,%)	43 (24,7%)
Hút thuốc lá (n,%)	(41,7%)

BÀN LUẬN

Việc xác định không đáp ứng hoặc đáp ứng với điều trị thuốc chống kết tập tiểu cầu phụ thuộc nhiều vào các xét nghiệm khác nhau như đo kết tập tiểu cầu bằng phương pháp truyền quang bổ sung acid arachidonic hoặc ADP; PFA 100 System; VerifyNow, VASP; plateletwork; đo thromboxane B2 trong huyết thanh hoặc 11-B2 dehydrothromboxane trong nước tiểu (bảng 2), mỗi xét nghiệm cho kết quả khác nhau chứ không hoàn toàn thống nhất, ngay cả trong cùng một xét nghiệm, trên cùng đối tượng nghiên cứu kết quả này cũng khác nhau do việc chọn điểm cắt khác nhau giữa các nghiên cứu. Sở dĩ chúng tôi chọn phương pháp PFA 100 để khảo sát tình trạng đáp ứng tiểu cầu với điều trị aspirin vì những tiện ích như nhanh chóng, đơn giản, tương quan tốt với kết quả lâm sàng, với xét nghiệm đo độ kết tập tiểu cầu bằng phương pháp truyền quang và đã có nhiều nghiên cứu dùng để theo dõi điều trị aspirin. Tỷ lệ không đáp ứng với thuốc phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm: tuân thủ điều trị, cơ địa hay di truyền, liều lượng thuốc được sử dụng và phương pháp khảo sát chức năng tiểu cầu. Trong đó vấn đề tuân trị và liều thuốc duy trì hằng ngày đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng điều trị. Tỷ

lệ không đáp ứng aspirin trong nghiên cứu của chúng tôi cũng nằm trong khoảng giá trị mà y văn ghi nhận từ 5 đến 60%[8], nghiên cứu của tác giả M. Lordkipanidze thực hiện trên 201 bệnh nhân có BMV được dùng nhiều xét nghiệm khác nhau để đánh giá chức năng tiểu cầu trong đó có xét nghiệm PFA 100 với điểm cắt 193 giây nhưng tỷ lệ không đáp ứng aspirin trong nghiên cứu của tác giả này rất cao (59,5%) so với chúng tôi 21,3% điều này có thể lý giải trong nghiên cứu của chúng tôi liều aspirin được sử dụng cao hơn gấp 3 lần so với nghiên cứu của tác giả này, liều aspirin trong nghiên cứu này không nhất quán, bệnh nhân dùng liều >80mg được đưa vào nghiên cứu còn nghiên cứu của chúng tôi tất cả bệnh nhân đều được dùng liều cố định 250 mg/ngày sau can thiệp động mạch vành qua da trong những tháng đầu. Tỷ lệ không đáp ứng aspirin liên quan đến liều duy trì hằng ngày của thuốc đã được chứng minh qua một số nghiên cứu như: tác giả A. Aydinalp[2] nghiên cứu trên 186 bệnh nhân có bệnh tim mạch được chia thành hai nhóm dùng liều duy trì aspirin khác nhau, một nhóm dùng liều 100 mg/ngày tỷ lệ không đáp ứng 30,4%. Còn nhóm bệnh nhân dùng liều 300 mg/ngày con số này giảm đáng kể còn 13,8% sự khác biệt giữa hai nhóm này có ý nghĩa thống kê (p=0,013). Tác giả Albert và cộng sự cũng ghi nhận điều tương tự trong nghiên cứu của ông, trong điều trị bệnh lý mạch vành nếu tác giả dùng liều 81 mg/ngày thì tỷ lệ không đáp ứng với thuốc tới 56% (n=39), nhưng nếu tăng liều aspirin lên gấp 4 lần (325 mg/ngày), số người không đáp ứng với thuốc này giảm đi một nửa (28%)[6]. Cùng liều aspirin hằng ngày 250 mg giống nghiên cứu của chúng tôi, T. Chakroun và cộng sự khảo sát trên 191 bệnh nhân bệnh mạch vành bằng ba xét nghiệm khác nhau. Tác giả ghi nhận tỷ lệ không đáp ứng với aspirin gần giống chúng tôi: 15% cho phương pháp đo thời gian chảy máu; 20,5% cho PFA CEPI và 24,6% cho phương pháp định lượng nồng độ 11-dehydrothromboxane B2 trong nước tiểu[5]. Một số nghiên cứu khác cho kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi như Neubauer H và cộng sự, tỷ lệ không

đáp ứng aspirin 19,4%; nghiên cứu PROSPECTAR của nhóm tác giả Sittidetch Malithong và cộng sự, 22% không đáp ứng. Burak Pamukcu, 19% không đáp ứng, Grundmann và cộng sự 22,6% không đáp ứng.

Bảng 2: So sánh các xét nghiệm phân tích chức năng tiểu cầu và ứng dụng lâm sàng[7]:

Xét nghiệm	Ưu điểm	Nhược điểm	Nghiên cứu	Theo dõi aspirin/clopidogrel
Thời gian chảy máu	Xét nghiệm trực tiếp, sử dụng rộng rãi	Không đặc hiệu, không nhạy	Không	Không
PFA 100 System	Nhanh, đơn giản tương quan với kết quả lâm sàng	Phụ thuộc yếu tố Von Willebrand và dung tích hồng cầu	Có	Có
Verify now	Đơn giản, nhanh, tương quan với kết quả lâm sàng	Không điều chỉnh được độ chính xác của máy ở mỗi lần đo	Có	Có
Đo kết tập tiểu cầu bằng độ truyền quang	Tiêu chuẩn vàng (trong quá khứ). Tương quan với kết quả lâm sàng	Thời gian xét nghiệm lâu, đắt tiền. Giá trị chẩn đoán thấp	Có	Có
Đo 11 dehydrothromboxane trong nước tiểu	Đặc hiệu cyclooxygenase-1, xét nghiệm tương quan với kết quả lâm sàng	Không đặc hiệu cho tiểu cầu, đo gián tiếp, phụ thuộc chức năng thận. Giá trị chẩn đoán không chắc chắn	Có	Không
VASP	Đặc hiệu cho P2Y12 hoạt hóa	Đắt tiền, cần dụng cụ đặc biệt, người làm có kinh nghiệm	Có	Không
Thromboelastogram	Dùng kẹp ngón chân, thuận lợi cho gây mê tim mạch	Khó giải thích kết quả, phụ thuộc vào người làm, nghiên cứu lâm sàng nhỏ	Có	Với bản đồ tiểu cầu
Multiplate analyzer	Dùng nhiều điện cực, máu toàn phần, thể tích nhỏ, đơn giản và nhanh	Cần dụng cụ đặc biệt	Có	Có

Theo khuyến cáo của ACC/AHA và ESC, điều trị kết hợp aspirin và clopidogrel được xem là điều trị chuẩn cho bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp hoặc

được can thiệp động mạch vành qua da có đặt stent. Mặc dầu, đã thêm hai loại thuốc chống kết tập tiểu cầu trong điều trị nhưng biến cố tim mạch vẫn xảy ra trên đối tượng này, từ đó khái niệm đề kháng clopidogrel đã được đề cập, cũng như aspirin, kháng clopidogrel được xem hiện tượng mới nổi trong thực hành y khoa, khoảng 1/5 bệnh nhân được can thiệp đặt stent mạch vành, không đáp ứng với điều trị clopidogrel. Cùng đối tượng được đặt stent mạch vành qua da, liều lượng thuốc như nhau và điểm cắt sử dụng 106 ngày theo nhà sản xuất đưa ra, nhưng kết quả nghiên cứu của Juergen Koessler và cộng sự lại thấp hơn chúng tôi (16%), cũng với những đối tượng đó nếu điểm cắt 200 ngày, tỷ lệ này tăng lên 24%, nếu lấy số tối đa 300 ngày, tỷ lệ này tiếp tục tăng thêm (26%)[10]. Điều này cho thấy tỷ lệ không đáp ứng với thuốc phụ thuộc nhiều vào việc chọn một điểm cắt thích hợp. Chính vì thế, chúng tôi nghĩ rằng nên có nghiên cứu với số mẫu lớn hơn và có nhóm đối chứng để tìm một giá trị điểm cắt thích hợp với người Việt Nam. Bàn về vấn đề tại sao cùng giá trị điểm cắt, liều lượng và đối tượng nghiên cứu, nhưng kết quả của chúng tôi thấp hơn của Juergen Koessler, điều này có thể được lý giải, đề kháng clopidogrel phụ thuộc vào nhiều yếu tố lâm sàng, tế bào và di truyền. Về mặt lâm sàng, bệnh nhân chúng tôi tuân thủ tốt chế độ điều trị, tuy nhiên việc dùng nhiều loại thuốc phối hợp cùng nhau có thể ít nhiều ảnh hưởng tương tác thuốc, vấn đề thứ hai, cơ chế tế bào, cơ chế phụ thuộc nhiều vào các các bệnh đồng phát đi kèm (tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, suy tim) mà tỷ lệ các bệnh lý đi kèm trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao, các nguyên nhân này có thể làm tăng hoạt hóa tiểu cầu. Tuy nhiên, nguyên nhân quan trọng nhất ảnh hưởng đến tỷ lệ này là di truyền, nhiều nghiên cứu đã chứng minh, bệnh nhân có kiểu gen CYP2C19*2; CYP2C19*3 tỷ lệ hoạt hóa tiểu cầu cao (hay đáp ứng kém) với điều trị với clopidogrel cũng như có dự hậu tim mạch xấu hơn những bệnh nhân không có kiểu gen này. Điều này được chứng minh qua nghiên cứu của Alan R. Shuldiner và cộng sự, phân tích kiểu gen trên 429 bệnh nhân dùng clopidogrel liều nạp 300 mg và liều hàng ngày 75 mg trong ít nhất 7 ngày, người mang gen kiểu CYP2C19*2 giảm đáp ứng với clopidogrel và sau một năm theo dõi những bệnh nhân này lại có biến cố tim mạch xấu hơn những người không có gen này, điều đáng ghi nhận là có đến 99% người Châu Á có kiểu gen này, trong khi đó chỉ 85% ở người da trắng, có thể vì thế kết quả của chúng tôi (ở người Châu Á) và Juergen Koessler (ở người da trắng) khác nhau. Một vấn đề quan trọng khác có thể ảnh hưởng đến khả năng đáp ứng hoặc không đáp ứng của clopidogrel ở những người mang kiểu gen CYP2C19*2 dị hợp tử là liều thuốc được sử dụng. Nghiên cứu ELEVATE-TIMI 56 được thiết kế phân bố ngẫu nhiên mù đôi, đa trung tâm được thực hiện trên 333 bệnh nhân có kiểu gen CYP2C19*2, nhóm tác giả đánh giá chức năng tiểu cầu (hay khả năng đáp ứng với thuốc) của bệnh nhân mang kiểu gen này ở những liều clopidogrel khác nhau từ 75 mg đến 300 mg/ngày, kết quả cho thấy với liều 75mg/ngày có 52% số bệnh nhân không đáp ứng với clopidogrel, khi tăng liều gấp

đôi (150mg/ngày) sau 2 tuần tỷ lệ này giảm đi một nửa (26%), tiếp tục tăng gấp 3 lần (225mg/ngày), tỷ lệ kháng thuốc chỉ còn 10%, nhưng nếu tiếp tục tăng thêm liều thì tỷ lệ đáp ứng với thuốc cũng không thay đổi. Do vậy, chúng tôi thiết nghĩ cần có nghiên cứu về di truyền học phân tích kiểu gen trên những đối tượng không đáp ứng clopidogrel một phần để chứng minh lập luận trên và phân quan trọng khác để có kế hoạch điều trị tăng liều cho những bệnh nhân khiếm khuyết về kiểu gen CYP2C19. Một số tác giả ghi nhận tỷ lệ không đáp ứng với clopidogrel ở bệnh nhân can thiệp động mạch vành qua da cũng khá cao như Lepantalo và cộng sự (44%), Angiolillo và cộng sự 40%, Gurbel (31 – 35%). Kháng kết tập tiểu cầu kép được xác định làm tăng nguy cơ huyết khối trong stent và tăng nguy cơ tử vong tim mạch một cách có ý nghĩa thống kê theo nghiên cứu được thực hiện bởi nhóm tác giả Boris T. Ivandic và cộng sự trên 182 bệnh nhân được can thiệp mạch vành qua da được dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu kép. Trong nghiên cứu của tác giả này, tỷ lệ không đáp ứng với hai thuốc là 10,4% gần giống với nghiên cứu chúng tôi (9,2%). Tuy nhiên khi thực hiện tăng liều clopidogrel 150mg/ngày theo nghiên cứu ELEVATE TIMI 56 và không thay đổi liều aspirin chúng tôi tiến hành thử lại xét nghiệm trên những bệnh nhân này thì tất cả đều đáp ứng với ít nhất một loại thuốc và một hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là chưa theo dõi được dự hậu lâm sàng cho những đối tượng này. Hiện nay, y văn trong nước cũng như nước ngoài còn rất ít đề cập về kháng đồng thời hai loại thuốc này trên bệnh nhân BMV, vì vậy với kết quả trên cho thấy tỷ lệ không đáp ứng với hai thuốc này trong bệnh mạch vành là không nhỏ vì vậy theo chúng tôi nên chăng việc áp dụng xét nghiệm này một cách thường qui cho những bệnh nhân có bệnh mạch vành được đặt stent, và những bệnh nhân kháng kép như thế cần có chiến lược theo dõi và tăng liều để ngăn ngừa biến cố xảy ra[4].

KẾT LUẬN

Tỷ lệ không đáp ứng với thuốc chống kết tập tiểu cầu khá cao ở bệnh nhân bệnh mạch vành được can thiệp mạch vành qua da. Qua nghiên cứu này chúng tôi có một số kiến nghị như sau:

1. Cần mở rộng nghiên cứu ở nhiều trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn cho tỷ lệ không đáp ứng aspirin cũng như clopidogrel đại diện hơn;

2. Cần có những nghiên cứu so sánh xét nghiệm PFA 100 với các xét nghiệm đánh giá chức năng tiểu cầu khác và có nhóm đối chứng để tìm một giá trị điểm cắt thích hợp cho người Việt Nam;

3. Những đối tượng không đáp ứng với thuốc cần được tăng liều (theo nghiên cứu ELEVATE TIMI 56 đối với clopidogrel) hoặc chuyển sang sử dụng thuốc khác;

4. Cần có những nghiên cứu về di truyền để đánh giá kiểu gen CYP2C19 trên những bệnh nhân không đáp ứng với clopidogrel.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Công Ty TNHH Trang Thiết Bị Y Mai Đông (2011), *Hướng dẫn sử dụng tóm tắt máy phân tích chức năng tiểu cầu PFA 100*. Công Ty TNHH Trang Thiết Bị Y Tế Mai Đông - Nhà phân phối Các sản phẩm của Siemens Diagnostics Tp. Hồ Chí Minh, Tr 1 - 10.

2. Aydinalp A., Atar I., Altin C., et al. (2010), "Platelet function analysis with two different doses of aspirin". *Turk Kardiyol Dern Ars*, 38(4), 239-243.

3. Bernlochner I., Byrne R. A., Kastrati A., et al. (2011), "The future of platelet function testing to guide therapy in clopidogrel low and enhanced responders". *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*, 9(8), p999-1014.

4. Boris T. Ivandic, Mareike Sausemuth H. I., Evangelos Giannitsis, et al. (2009), "Dual Antiplatelet Drug Resistance Is a Risk Factor for Cardiovascular Events after Percutaneous Coronary Intervention". *Clinical Chemistry*, 55, p1171-1176.

5. Chakroun T., Addad F., Abderazek F., et al. (2007), "Screening for aspirin resistance in stable coronary artery patients by three different tests". *Thromb Res*, 121(3), 413-418.

6. Ferguson A. D., Dokainish H., Lakkis N. (2008), "Aspirin and clopidogrel response variability: review of the published literature". *Tex Heart Inst J*, 35(3), 313-320.

7. Gladding P., Webster M., Ormiston J., et al. (2008), "Antiplatelet drug nonresponsiveness". *Am Heart J*, 155(4), 591-599.

8. Hennekens C. H., Cutlip D., Zehnder J. L. (2011). Nonresponse and resistance to aspirin and clopidogrel, *UpToDate Desktop 19.3*, UpToDate. Inc.

9. Hobikoglu G. F., Norgaz T., Aksu H., et al. (2005), "High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome". *Tohoku J Exp Med*, 207(1), p59-64.

10. Koessler J., Kobsar A. I., Rajkovic M. s., et al. (2011), "The new INNOVANCE PFA P2Y cartridge is sensitive to the detection of the P2Y12 receptor inhibition". *Platelets*, 22(1), p20-27.