

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



VŨ NGỌC TRUNG

**NGHIÊN CỨU TẦN SUẤT ĐA HÌNH
GEN *CYP2C19* VÀ MỐI LIÊN QUAN
VỚI KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CHỐNG
NGỪNG TẬP TIỂU CẦU Ở NGƯỜI
BỆNH HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH CẤP**

Chuyên ngành : Nội tim mạch

Mã số : 62720141

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Lâm Hiếu
2. PGS.TS. Đinh Đoàn Long

HÀ NỘI - 2021

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là: **VŨ NGỌC TRUNG**, nghiên cứu sinh khoá 33 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành: **Nội Tim Mạch**, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy Nguyễn Lâm Hiếu và Thầy Đinh Đoàn Long.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2021

Người viết cam đoan

VŨ NGỌC TRUNG

CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG ĐỀ TÀI

VIẾT TẮT	TIẾNG ANH	TIẾNG VIỆT
ACC	American college of Cardiology	Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ
ACS	Acute Coronary Syndrome	Hội chứng mạch vành cấp
AHA	American Heart Association:	Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ
ADP	Adenosine diphosphate	Adenosin diphosphat
AMP	Adenoine Monophosphate	Adenosin monophosphat
ANOVA	Analysis Of Variance	Phân tích phương sai
ASA	Aspirin	Aspirin
BMI	Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
BMV		Bệnh mạch vành
BTTMCB		Bệnh tim thiếu máu cục bộ
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate	AMP vòng
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting	Phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành
CI	Confidence Interval	Khoảng tin cậy
CK	Creatine Kinase	
CK-MB	Creatine Kinase Myocardial Band	
CLO	Clopidogrel	Clopidogrel
COX	Cyclooxygenase	
CYP2C19	Cytochrome P450 2C19	
DNA	Deoxyribonucleic Acid	Acid deoxyribonucleotit
DAPT	Dual antiplatelet Therapy	Liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu kép
ĐMC		Động mạch chủ
ĐMV		Động mạch vành
ĐTNÔĐ		Đau thắt ngực ổn định
ĐTNKÔĐ		Đau thắt ngực không ổn định
ĐTĐ		Điện tâm đồ
EM	Extensive Metabolizer	Chuyển hoá mạnh
ESC	European Society of Cardiology	Hội Tim mạch châu Âu
GP	Glycoprotein	
G-protein	Group protein	
GTT		Giải trình tự

HCMVC		Hội chứng mạch vành cấp
HDL-C	High Density Lipoprotein – Cholesterol	Cholesterol-lipoprotein tỷ trọng cao
HPR	High Platelet Reactivity	Phản ứng tiểu cầu cao
HR	Hazard Ratio	Tỷ số rủi ro
IM	Intermediate Metabolizer	Chuyển hoá trung bình
LDL-C	Low Density Lipoprotein - Cholesterol	Lipoprotein – Cholesterol tỷ trọng thấp
LTA	Light Transmission Aggregometry	Đo độ kết tập tiểu cầu bằng phương pháp đo ánh sáng truyền qua
n		Cỡ mẫu
NMCT		Nhồi máu cơ tim
NSTE-ACS	Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome	Hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên
NSTEMI	Non-ST-Elevation Myocardial Infarction	Nhồi máu cơ tim cấp không ST chênh lên
NTTC		Ngưng tập tiểu cầu
OR	Odds Ratio	Tỷ suất chênh
p	Probability Value	Giá trị xác suất
PCI	Percutaneous Coronary Intervention	Can thiệp động mạch vành qua da
PCR	Polymerase chain reaction	Phản ứng chuỗi polymerase
PDGF	Platelet derived growth factor	Yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu
PGH2	Prostaglandin H2	
PGI2	Prostaglandin I2	
PGE1	Prostaglandin E1	
PLC	Phospholypase C	
PM	Poor Metabolizer	Chuyển hóa kém
PPI	Proton-Pump Inhibitors	Nhóm thuốc chẹn bơm proton
PRI	Platelet Reactvity Index	Chỉ số phản ứng tiểu cầu
PRU	Platelet Reactivity Units	Đơn vị phản ứng tiểu cầu

RFLP	Restriction fragment length polymorphism	Kỹ thuật xác định đa hình độ dài đoạn cắt giới hạn
SD	Standard Deviation	Độ lệch chuẩn
SNP	Single Nucleotide polymorphism	Đa hình đơn nucleotit
STE-ACS	ST-Elevation Acute Coronary Syndrome	Hội chứng mạch vành cấp có ST chênh lên
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction	Nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên
TC		Tiểu cầu
TXA2	Thromboxan A2	
THA		Tăng huyết áp
TNF α	Tumor necrosis factor α	Yếu tố hoại tử khối u α
UA	Unstable Angina	Đau thắt ngực không ổn định
UCMC		Ức chế men chuyển
UM	Ultra Metabolizer	Chuyển hóa nhanh
VASP	Vasodilator - Stimulated Phosphoprotein	Phosphoprotein kích thích giãn mạch
vWF	von Willebrand Factor	Yếu tố von Willebrand

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. TỔNG QUAN VỀ HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH CẤP VÀ ĐIỀU TRỊ KHÁNG KẾT TẬP TIỂU CẦU TRONG HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH CẤP.	3
1.1.1. Định nghĩa và phân loại hội chứng mạch vành cấp.....	3
1.1.2. Dịch tễ học hội chứng mạch vành cấp.....	3
1.1.3. Nguyên nhân cơ chế bệnh sinh hội chứng mạch vành cấp.....	5
1.1.4. Chẩn đoán hội chứng mạch vành cấp.....	7
1.1.5. Các thang điểm nguy cơ và tiên lượng bệnh.	9
1.1.6. Kháng tiểu cầu kép trong điều trị hội chứng mạch vành cấp	11
1.1.7. Nguyên tắc tiếp cận chung hội chứng mạch vành cấp	18
1.2. TỔNG QUAN VỀ NGUNG TẬP TIỂU CẦU VÀ CÁC KIỂU HÌNH GEN <i>CYP2C19</i> ẢNH HƯỞNG ĐẾN TÁC DỤNG CHỐNG NGUNG TẬP TIỂU CẦU.....	18
1.2.1. Các thụ thể quan trọng của tiểu cầu	18
1.2.2. Sự kết dính tiểu cầu	19
1.2.3. Sự kết tập tiểu cầu	20
1.2.4. Khái niệm về đa hình đơn nucleotit	21
1.2.5. Các phương pháp phân tích đa hình đơn nucleotit.....	23
1.2.6. Đa hình di truyền gen <i>CYP2C19</i>	27
1.3. NGHIÊN CỨU VỀ ẢNH HƯỞNG CỦA ĐA HÌNH GEN <i>CYP2C19</i> LÊN KHẢ NĂNG CHỐNG NGUNG TẬP TIỂU CẦU Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH CẤP.....	30
1.3.1. Các nghiên cứu chứng minh vai trò của kiểu gen <i>CYP2C19</i> ảnh hưởng đến độ ngưng tập tiểu cầu và các biến cố lâm sàng	30
1.3.2. Các nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của các quá trình hấp thu và chuyển hoá thuốc trong tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu của clopidogrel	32
1.3.3. Các nghiên cứu cho kết quả không thấy sự liên quan giữa kiểu gen và các biến cố lâm sàng của clopidogrel	33

1.3.4. Các nghiên cứu về ảnh hưởng đa hình gen <i>CYP2C19</i> trên tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu của clopidogrel ở các bệnh nhân Châu Á .	34
1.3.5. Nghiên cứu về khía cạnh tài chính của việc xét nghiệm <i>CYP2C19</i> định hướng dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu	36
1.3.6. Nghiên cứu về đa hình gen <i>CYP2C19</i> và các yếu tố nguy cơ tim mạch	36
1.3.7. Tình hình nghiên cứu ở Việt Nam.....	37
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	38
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.....	38
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	38
2.1.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	38
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	39
2.2.2. Công thức tính cỡ mẫu	39
2.2.3. Phương pháp lựa chọn đối tượng nghiên cứu.....	40
2.2.4. Các bước tiến hành	40
2.2.5. Quy trình điều trị và theo dõi bệnh nhân.....	41
2.2.6. Quy trình xét nghiệm gen <i>CYP2C19</i> và đo độ ngưng tập tiểu cầu...	42
2.2.7. Thu thập các biến cố lâm sàng	45
2.3. NỘI DUNG NGHIÊN CỨU.....	46
2.3.1. Mục tiêu 1	46
2.3.2. Mục tiêu 2.....	47
2.4. MỘT SỐ TIÊU CHUẨN SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU.....	48
2.4.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng mạch vành cấp.....	48
2.4.2. Tiêu chuẩn đánh giá các yếu tố nguy cơ tim mạch	48
2.4.3. Kiểu gen và kiểu hình của <i>CYP2C19</i>	49
2.4.4. Các biến cố tim mạch	50
2.4.5. Các thang điểm nguy cơ các biến cố do tắc mạch và xuất huyết	51
2.5. XỬ LÝ VÀ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU.....	53
2.6. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU.....	54
2.7. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU	55

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	56
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA CÁC ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	56
3.1.1. Đặc điểm chung về nhân trắc học và yếu tố nguy cơ động mạch vành..	56
3.1.2. Đặc điểm chung về lâm sàng.....	57
3.1.3. Các đặc điểm về xét nghiệm.....	58
3.1.4. Các thang điểm nguy cơ TIMI và CRUSADE	60
3.1.5. Đặc điểm về tổn thương động mạch vành và can thiệp.....	61
3.1.6. Đặc điểm điều trị nội khoa phối hợp trong hội chứng mạch vành cấp...	65
3.1.7. Đặc điểm dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu.	66
3.1.8. Kết quả theo dõi các biến cố	67
3.2. TẦN SUẤT PHÂN BỐ KIỂU GEN <i>CYP2C19</i> Ở NGƯỜI BỆNH HỘI CHỨNG ĐÔNG MẠCH VÀNH CẤP TẠI MỘT SỐ BỆNH VIỆN Ở HÀ NỘI.....	70
3.2.1. Tần số phân bố kiểu gen <i>CYP2C19</i>	70
3.2.2. Phân tích tần số kiểu gen <i>CYP2C19</i> theo mức hoạt tính enzym	73
3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU GEN <i>CYP2C19</i> VỚI ĐỘ NGỪNG TẬP TIỂU CẦU VÀ MỘT SỐ BIẾN CỐ LÂM SÀNG.	79
3.3.1. Mối liên quan giữa kiểu gen <i>CYP2C19</i> với độ ngưng tập tiểu cầu ..	79
3.3.2. Mối liên quan đa hình gen <i>CYP2C19</i> với các biến cố lâm sàng	83
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	96
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA CÁC ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	96
4.1.1. Đặc điểm nhân trắc học	96
4.1.2. Đặc điểm về chẩn đoán HCMVC của các bệnh nhân nghiên cứu....	97
4.1.3. Đặc điểm về các yếu tố nguy cơ của các đối tượng nghiên cứu.....	98
4.1.4. Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các bệnh nhân nghiên cứu....	99
4.1.5. Các thang điểm nguy cơ trong các nhóm bệnh nhân nghiên cứu...	100
4.1.6. Đặc điểm về tổn thương động mạch vành.	101
4.1.7. Đặc điểm về các phác đồ điều trị nội khoa phối hợp khác.	103
4.1.8. Đặc điểm về dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu.....	103
4.1.9. Về kết quả theo dõi các biến cố lâm sàng.	104
4.2. TẦN SUẤT PHÂN BỐ KIỂU GEN <i>CYP2C19</i> Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH CẤP	107

4.2.1. Đặc điểm kiểu gen tại vị trí xảy ra đột biến các alen *2, *3, và *17.	107
4.2.2. Tần số phân bố kiểu gen <i>CYP2C19</i>	109
4.2.3. Tỷ lệ phân bố các nhóm bệnh nhân phân loại theo tác dụng enzym <i>CYP2C19</i> do kiểu gen quy định	110
4.2.4. Mọi liên quan giữa tuổi, giới và BMI với mức hoạt tính enzyme <i>CYP2C19</i>	113
4.2.5. Mọi liên quan giữa chẩn đoán hội chứng mạch vành cấp với mức hoạt tính enzym <i>CYP2C19</i>	114
4.2.6. Mọi liên quan giữa các yếu tố nguy cơ động mạch vành với mức hoạt tính enzym <i>CYP2C19</i>	114
4.2.7. Mọi liên quan giữa các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng với các mức hoạt tính enzyme <i>CYP2C19</i>	115
4.2.8. Mọi liên quan giữa các nhóm sử dụng loại thuốc chống ngưng tập tiểu cầu với các nhóm phân loại theo mức hoạt tính enzym	116
4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU GEN <i>CYP2C19</i> VỚI ĐỘ NGỪNG TẬP TIỂU CẦU VÀ MỘT SỐ BIẾN CỐ LÂM SÀNG.....	117
4.3.1. Mọi liên quan về độ NTTC giữa các kiểu gen trong mỗi alen <i>CYP2C19</i> *2, *3 và *17.....	117
4.3.2. Mọi liên quan về độ NTTC giữa các nhóm phân loại theo hoạt tính enzym <i>CYP2C19</i> và nhóm sử dụng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu	119
4.3.3. Mọi liên quan đa hình gen <i>CYP2C19</i> với các biến cố lâm sàng	121
4.4. MỘT SỐ HẠN CHẾ TRONG NGHIÊN CỨU CỦA CHÚNG TÔI.....	130
KẾT LUẬN	132
KIẾN NGHỊ	134
ĐÓNG GÓP MỚI, Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN.....	135
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Liên quan điểm TIMI và tỷ lệ biến cố chính	10
Bảng 1.2.	Biểu hiện kiểu gen liên quan đến hoạt tính Enzym	29
Bảng 2.1.	Điều kiện tối ưu phản ứng PCR cho CYP2C19*2, *3 và *17	45
Bảng 2.2.	Định nghĩa và phân độ tăng huyết áp (mmHg).....	49
Bảng 2.3.	Kiểu hình và kiểu gen <i>CYP2C19</i>	50
Bảng 2.4.	Bảng điểm TIMI cho bệnh nhân HCMVC.	52
Bảng 2.5.	Bảng điểm CRUSADE nguy cơ xuất huyết.....	53
Bảng 2.6.	Phân tầng nguy cơ theo thang điểm CRUSADE	53
Bảng 3.1.	Các đặc điểm nhân trắc học và yếu tố nguy cơ của đối tượng nghiên cứu....	56
Bảng 3.2.	Các đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.....	58
Bảng 3.3.	Các đặc điểm chỉ điểm sinh học cơ tim	58
Bảng 3.4.	Các kết quả xét nghiệm công thức máu và hóa sinh máu	59
Bảng 3.5.	Đặc điểm phân loại theo các thang điểm nguy cơ.	60
Bảng 3.6.	Vị trí tổn thương động mạch vành.	61
Bảng 3.7.	Tính chất tổn thương động mạch vành.	62
Bảng 3.8.	Tổng số stent và độ dài stent được đặt cho bệnh nhân.....	63
Bảng 3.9.	Vị trí đặt stent trong các nhóm chẩn đoán hội chứng mạch vành cấp. .	64
Bảng 3.10.	Các phác đồ điều trị nội khoa phối hợp.	65
Bảng 3.11.	Phân bố các loại thuốc điều trị chống ngưng tập tiểu cầu ở nhóm đối tượng nghiên cứu	66
Bảng 3.12.	Phân bố đặc điểm nhân trắc học và 1 số đặc điểm lâm sàng theo tình trạng xuất hiện biến cố của đối tượng nghiên cứu	68
Bảng 3.13.	Phân bố đặc điểm sử dụng thuốc kháng ngưng tập tiểu cầu và tình trạng dùng thuốc theo sự xuất hiện biến cố của đối tượng nghiên cứu.....	69
Bảng 3.14.	Tần số kiểu gen và alen *2, *3 và *17 của gen <i>CYP2C19</i>	70
Bảng 3.15.	Phân loại chẩn đoán Hội chứng mạch vành cấp với kiểu gen <i>CYP2C19</i>	71
Bảng 3.16.	Phân bố kiểu gen theo nhóm sử dụng thuốc của đối tượng nghiên cứu ...	72

Bảng 3.17. Phân bố đặc điểm nhân trắc học, yếu tố nguy cơ và chẩn đoán bệnh theo hoạt tính enzym <i>CYP2C19</i>	74
Bảng 3.18. Phân bố một số đặc điểm lâm sàng theo mức hoạt tính enzym <i>CYP2C19</i> của nhóm đối tượng nghiên cứu.....	75
Bảng 3.19. Phân tích kết quả enzyme cơ tim và chỉ số đông máu của đối tượng nghiên cứu theo các mức hoạt tính enzym <i>CYP2C19</i>	76
Bảng 3.20. Phân tích một số chỉ số công thức máu và hóa sinh máu của đối tượng nghiên cứu theo các mức hoạt tính enzym <i>CYP2C19</i>	77
Bảng 3.21. Phân bố hoạt tính enzyme <i>CYP2C19</i> theo nhóm sử dụng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu của đối tượng nghiên cứu	78
Bảng 3.22. Độ ngưng tập tiểu cầu ở từng nhóm nghiên cứu theo kiểu gen <i>CYP2C19</i> ..	79
Bảng 3.23. Độ ngưng tập tiểu cầu giữa các kiểu gen trong mỗi alen <i>CYP2C19*2</i> , <i>CYP2C19*3</i> , <i>CYP2C19*17</i> của đối tượng nghiên cứu.....	80
Bảng 3.24. Kết quả độ ngưng tập tiểu cầu theo mức hoạt tính enzym <i>CYP2C19</i> và nhóm sử dụng thuốc kháng ngưng tập tiểu cầu của đối tượng nghiên cứu.	81
Bảng 3.25. Kết quả độ NTTC theo mức hoạt tính enzym <i>CYP2C19</i> và phân độ TIMI của đối tượng nghiên cứu	82
Bảng 3.26. Kết quả độ NTTC theo mức hoạt tính enzym <i>CYP2C19</i> và phân độ CRUSADE của đối tượng nghiên cứu	83
Bảng 3.27. Phân bố tình trạng xuất hiện biến cố của đối tượng nghiên cứu theo từng loại kiểu gen <i>CYP2C19</i>	84
Bảng 3.28. Phân bố tình trạng xuất hiện các loại biến cố theo kiểu gen <i>CYP2C19</i> của các đối tượng nghiên cứu.	85
Bảng 3.29. Phân bố tình trạng xuất hiện biến cố của đối tượng nghiên cứu theo các kiểu gen ở 3 alen <i>CYP2C19*2</i> , <i>CYP2C19*3</i> , <i>CYP2C19*17</i>	86
Bảng 3.30. Phân bố tình trạng xuất hiện các loại biến cố của các đối tượng nghiên cứu theo hoạt tính enzym <i>CYP2C19</i>	87
Bảng 3.31: Bảng phân tích hồi quy logistic đa biến mối liên quan giữa một số các yếu tố nguy cơ trong tiên lượng biến cố của đối tượng nghiên cứu	89

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố tỷ lệ các yếu tố nguy cơ.....	57
Biểu đồ 3.2.	Biến cố lâm sàng của đối tượng nghiên cứu theo thời gian ...	67
Biểu đồ 3.3.	Tỷ lệ phân loại theo mức tác dụng của đa hình gen <i>CYP2C19</i> ...	73
Biểu đồ 3.4.	Kaplan-Meier thể hiện xác suất không có biến cố tích lũy của đối tượng nghiên cứu theo từng nhóm kiểu gen.....	87
Biểu đồ 3.5.	Kaplan-Meier thể hiện xác suất không có biến cố tích lũy của đối tượng nghiên cứu theo các nhóm dùng thuốc kháng ngưng tập tiểu cầu.	88
Biểu đồ 3.6.	Xác suất xảy ra các biến cố tắc mạch giữa các nhóm kiểu gen có và không làm giảm tác dụng thuốc.....	90
Biểu đồ 3.7.	Xác suất xuất hiện biến cố xuất huyết giữa các nhóm đa hình gen không và có làm giảm tác dụng enzym <i>CYP2C19</i>	91
Biểu đồ 3.8.	Xác suất xuất hiện các biến cố tắc mạch trong nhóm bệnh nhân không có kiểu gen <i>CYP2C19</i> làm giảm tác dụng thuốc giữa các nhóm dùng thuốc chống NTTTC.	91
Biểu đồ 3.9.	Xác suất xuất hiện các biến cố tắc mạch trong nhóm bệnh nhân có kiểu gen <i>CYP2C19</i> làm giảm tác dụng thuốc giữa các nhóm dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu.....	92
Biểu đồ 3.10.	Xác suất xảy ra các biến cố xuất huyết của các bệnh nhân có kiểu gen không làm chuyển hoá thuốc giảm giữa các nhóm sử dụng ticagrelor và clopidogrel.	93
Biểu đồ 3.11.	Xác suất xảy ra các biến cố tắc mạch của các bệnh nhân dùng thuốc dựa theo kết quả xét nghiệm gen <i>CYP2C19</i>	94
Biểu đồ 3.12.	Xác suất xảy ra các biến cố chung của các bệnh nhân dùng thuốc dựa theo kết quả xét nghiệm gen <i>CYP2C19</i>	94

Biểu đồ 3.13.	Xác suất xảy ra các biến cố tắc mạch trên những bệnh nhân dùng lopidogrel giữa nhóm chứa alen *2 và nhóm không mang alen này.	95
Biểu đồ 4.1.	Sự khác biệt về độ NTTC trung bình giữa các kiểu gen trong alen <i>CYP2C19</i> *2	118
Biểu đồ 4.2.	Độ ngưng tập tiểu cầu giữa các nhóm kiểu gen trong từng alen*2 và *17.	118
Biểu đồ 4.3.	NTTC tồn dư sau liệu pháp kháng tiểu cầu kép giữa các nhóm theo phân loại tác dụng của enzyme <i>CYP2C19</i> theo kiểu gen	120
Biểu đồ 4.4.	Biểu đồ so sánh tỷ lệ các biến cố tim mạch chính giữa các nhóm bệnh nhân có và không có mang gen làm giảm chuyển hoá clopidogrel.....	126
Biểu đồ 4.5.	Biểu đồ Kaplan Meier thể hiện tỷ lệ biến cố tích lũy giữa 2 nhóm bệnh nhân HCMVC được điều trị kháng NTTC theo hướng dẫn xét nghiệm gen <i>CYP2C19</i> (Pharmacogenomic) và theo chỉ định lâm sàng (Standard of care).....	128
Biểu đồ 4.6.	Biểu đồ Kaplan Meier minh họa xác suất sống còn giữa 2 nhóm bệnh nhân có (GA+AA) và không mang alen *2 (GG).....	129
Biểu đồ 4.7.	Kết quả khác nhau của các biến cố lâm sàng sau 1 năm theo dõi trên các bệnh nhân HCMVC giữa các kiểu gen alen*2 khác nhau.....	130

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Phác đồ tiếp cận NSTE-ACS dựa trên sự thay đổi chất chỉ điểm sinh học cơ tim.	8
Hình 1.2.	Phác đồ 1 giờ dựa trên xét nghiệm Troponin siêu nhạy (hs-cTn) để xác định hoặc loại trừ NST-ACS.	9
Hình 1.3.	Thang điểm CRUSADE Tiên lượng tỷ lệ chảy máu tại bệnh viện	11
Hình 1.4.	Cơ chế tác dụng của aspirin lên quá trình NTTC	12
Hình 1.5.	Các thuốc ức chế thụ thể P2Y12 thông dụng hiện nay	14
Hình 1.6.	Cơ chế đề kháng aspirin.	15
Hình 1.7.	Nguyên tắc tiếp cận chung HCMVC.....	18
Hình 1.8.	Các thụ thể bị thu hút tham gia vào sự kết dính tiểu cầu	20
Hình 1.9.	Một số chất gây ngưng tập tiểu cầu và thụ thể tương ứng	21
Hình 1.10.	Mô tả Single nucleotide polymorphisms (SNP).....	22
Hình 1.11.	Quy trình PCR.....	23
Hình 1.12.	Giải trình tự theo phương pháp Sanger	24
Hình 1.13.	Giải trình tự gen bằng máy tự động	25
Hình 1.14.	Các kiểu cắt RE.....	26
Hình 1.15.	Mô tả vị trí của các allen trên gen <i>CYP2C19</i> , hộp đen biểu thị các exon của gen	28
Hình 2.1.	Máy đo quang phổ thể tích nano	43
Hình 2.2.	Máy chụp ảnh điện di.....	43
Hình 2.3.	Máy PCR.....	43
Hình 2.4.	Máy điện di.....	43
Hình 2.5.	Máy giải trình tự ABI 3500.....	43
Hình 2.6.	Máy đo độ NTTC CHRONO-LOG.....	44
Hình 2.7.	Quy trình xét nghiệm gen <i>CYP2C19</i> và đo độ ngưng tập tiểu cầu.	44
Hình 2.8.	Sơ đồ nghiên cứu.....	55
Hình 4.1.	Tần số các alen <i>CYP2C19</i> thu được trong Dự án 1000 genome ..	108

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng mạch vành cấp (HCMVC) là một cấp cứu tim mạch có biểu hiện lâm sàng đa dạng, nguy cơ tử vong cao nếu không được điều trị kịp thời [1].

Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, tỷ lệ tử vong do bệnh lý tim mạch, bao gồm HCMVC đang tăng lên 12,5% đạt đến gần 1/3 tỷ lệ tử vong chung trên toàn cầu và đang dẫn đầu trong số các nguyên nhân tử vong[2]. Bệnh nhân HCMVC vẫn còn 7,1% tử vong, 6,3% suy tim, và 4,4% tái nhồi máu cơ tim (NMCT), trong vòng 2 năm đầu kể từ khi phát hiện[3].

Kháng tiểu cầu kép (DAPT) với Aspirin và một thuốc ức chế thụ thể P2Y12 như clopidogrel, ticagrelor, prasugrel vẫn là điều trị chống ngưng tập tiểu cầu (NTTC) chính được dùng cho các người bệnh HCMVC [4], [5]. Các hướng dẫn điều trị quốc tế gần đây đều nhấn mạnh prasugrel và ticagrelor có tác dụng dự phòng các biến cố tim mạch do tắc mạch tốt hơn clopidogrel nhưng lại gây ra nhiều biến cố chảy máu hơn[4], [6], [7], [1]. Các thuốc chống NTTC mới có giá thành cao và nguy cơ xuất huyết lớn, đồng thời clopidogrel đã có hàng generic. Vì vậy, tỷ lệ sử dụng clopidogrel cho đến nay vẫn là phổ biến nhất [8], [9], [10], [11].

Tuy nhiên, vẫn còn một tỷ lệ đáng kể người bệnh còn nguy cơ tử vong, nhồi máu cơ tim, đột quy, huyết khối trong stent liên quan đến giảm khả năng ức chế tiểu cầu của clopidogrel [12], [13], [14], [11].

Clopidogrel là một tiền chất không hoạt tính, đòi hỏi hoạt hóa ở gan bởi cytochrome P450 trong đó chủ yếu là enzym CYP2C19 để trở thành chất có hoạt tính, chất hoạt tính này ức chế không hồi phục thụ thể P2Y12 của ADP tiểu cầu [15], [16], [11], [14].

Gen mã hoá cho enzym CYP2C19 có tính đa hình cao, tùy theo sự xuất hiện các alen đột biến trong kiểu gen sẽ quy định biểu hiện hoạt tính enzym bình

thường (*1), giảm hoặc mất (*2,*3,*4,*5,*6,*7,*8) và tăng (*17) [15], [17], [16], [11], [14].

Một số nghiên cứu ở các quốc gia châu Á cho thấy tần số xuất hiện các kiểu gen làm chuyển hoá thuốc giảm (44,4%) hoặc kém (8,4%) là khá cao [18]. Các nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy có sự khác biệt về độ NTTC cũng như tỷ lệ các biến cố lâm sàng như huyết khối, tử vong, NMCT ở nhóm người bệnh có kiểu gen làm chuyển hoá thuốc kém so với nhóm bệnh nhân không mang kiểu gen này [18], [19], [20], [9], [15],[21], [22], [23], [24], [25].

Cho đến nay, ở Việt Nam mới chỉ có một vài nghiên cứu về độ NTTC ở người bệnh NMCT cấp hoặc tìm hiểu tần số phân bố kiểu gen *CYP2C19* mà chưa có nhiều nghiên cứu về mối liên quan giữa kiểu gen *CYP2C19* với khả năng chống NTTC của clopidogrel[26], [27], [28].

Việc tìm hiểu tỷ lệ phân bố kiểu gen *CYP2C19* ở người bệnh HCMVC ở Việt Nam cũng như mối liên quan giữa tính đa hình gen *CYP2C19* với khả năng chống NTTC của clopidogrel là vấn đề cấp thiết vì sự nguy hiểm gây ra do các biến cố lâm sàng trầm trọng xảy ra khi có đề kháng clopidogrel.

Xuất phát từ những vấn đề cấp bách trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Nghiên cứu tần suất đa hình gen *CYP2C19* và mối liên quan với kết quả điều trị chống ngưng tập tiểu cầu ở người bệnh hội chứng mạch vành cấp”. Nhằm 2 mục tiêu:

1. **Xác định tần suất phân bố kiểu gen *CYP2C19* ở người bệnh hội chứng mạch vành cấp.**
2. **Đánh giá mối liên quan giữa kiểu gen *CYP2C19* với độ ngưng tập tiểu cầu và một số biến cố lâm sàng ở những người bệnh hội chứng mạch vành cấp được điều trị liệu pháp kháng ngưng tập tiểu cầu.**

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TỔNG QUAN VỀ HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH CẤP VÀ ĐIỀU TRỊ KHÁNG KẾT TẬP TIỂU CẦU TRONG HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH CẤP.

1.1.1. Định nghĩa và phân loại hội chứng mạch vành cấp

Cho đến tận thế kỷ 21 này chúng ta vẫn còn các thử nghiệm, nghiên cứu về NMCT cấp dựa trên các biểu hiện có hay không chênh lên của đoạn ST trên ĐTĐ. Theo xu hướng này HCMVC bao gồm: (1) NMCTST chênh lên (STEMI) (hoặc có sóng Q trên ĐTĐ); (2) HCMVC không ST chênh lên (NST-ACS) bao gồm: NMCT không ST chênh lên (NSTMI) (không Q trên ĐTĐ), và đau thắt ngực không ổn định (ĐTNKÔĐ) (UA) [1], [7].

1.1.2. Dịch tễ học hội chứng mạch vành cấp

Hội chứng lâm sàng kèm theo NMCT cấp tính được hai bác sĩ người Nga, Obrastzov và Strazhesko mô tả năm 1910, sau đó là William Herrick năm 1912 [29].

Thuật ngữ HCMVC được giới thiệu bởi Fuster và các đồng nghiệp vào năm 1985 để chỉ một tình trạng liên quan đến việc thiếu máu cơ tim/NMCT cấp tính, thường là do sự giảm đột ngột dòng chảy qua ĐMV [30].

1.1.2.1. Tình hình mắc bệnh hội chứng mạch vành cấp trên thế giới

Bệnh mạch vành (BMV) gây ra HCMVC vẫn còn là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới. Theo thống kê của tổ chức y tế thế giới năm 2015, tỷ lệ tử vong do BMV chiếm 13% trong tổng số 57,1 triệu trường hợp tử vong chung, $\frac{3}{4}$ số này là từ các nước có thu nhập bình quân thấp và trung bình [31]. Tỷ lệ này cũng tương tự như thống kê của hội tim mạch Anh năm 2015 với 14% tử vong ở nam và 9% ở nữ là do BMV [32].

Nhờ sự cải thiện độ nhạy kết quả của các xét nghiệm troponin mà tỷ lệ các bệnh lý ĐTNKÔĐ giảm xuống ngược lại NMCT lại tăng lên. Năm 2012, một thống kê ở Áo đã báo cáo có 68.200 trường hợp HCMVC [33]. Trong số hơn 500.000 bệnh nhân đau ngực nhập viện các khoa cấp cứu hàng năm ở Áo, hơn 80% không phải là HCMVC. Tỷ lệ UA là 5-10%, STEMI là 2-5%, 5-10% NSTEMI, 15-20% là các bệnh lý tim mạch khác, và 50-70% là các nguyên nhân khác không phải do tim mạch [33],[34].

Ở Mỹ, tuổi trung bình mắc HCMVC là 68 (56-79), Nam:Nữ xấp xỉ 3:2 [35], ước tính mỗi năm trung bình có trên 780.000 người bệnh bị HCMVC, trong đó khoảng 70% là HCMVC không ST chênh (NSTE-ACS) [36].

Trong ba thập kỷ gần đây, tỷ lệ tử vong do bệnh tim thiếu máu cục bộ (BTTMCB) ở châu Âu có xu hướng giảm [37]. Hàng năm, có khoảng 1,8 triệu tử vong do BTTMCB, chiếm 20% tử vong chung trong toàn bộ châu Âu [38]. Tỷ lệ STEMI có xu hướng giảm ngược lại NSTEMI có xu hướng tăng lên. Theo thống kê tại Thụy Điển, năm 2015 tỷ lệ STEMI là 58/100.000, còn ở các nước khác trong châu Âu là từ 43 đến 144/100.000 [4]. Tỷ lệ STEMI ở Mỹ giảm từ 133/100.000 năm 1999 xuống còn 50/100.000 năm 2008, trong khi tỷ lệ NSTEMI vẫn còn duy trì hoặc tăng nhẹ [39]. Tỷ lệ STEMI ở nam cao hơn ở nữ, và tuổi trẻ cao hơn người già [40]. Tỷ lệ tử vong trong bệnh viện của STEMI vào khoảng 4 đến 12%, tử vong sau thời gian 1 năm ở nhóm bệnh nhân được chụp ĐMV khoảng 10% [4]. Tỷ lệ HCMVC ở nam cao gấp 3 đến 4 lần so với ở nữ ở lứa tuổi dưới 60 tuổi, tuy nhiên ở lứa tuổi từ 75 nữ chiếm tỷ lệ phổ biến[41]. Triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân nữ bị HCMVC thường không điển hình, và nguy cơ chảy máu khi can thiệp cũng cao hơn [41], [42].

1.1.2.2. Tình hình mắc bệnh hội chứng mạch vành cấp ở Việt Nam

Ở Việt Nam, theo tài liệu báo cáo cho biết có 2 trường hợp NMCT lần đầu tiên được phát hiện trước năm 1960 [43],[44].

Theo thống kê của Viện Tim mạch quốc gia Việt nam từ 1980 đến 1990 có 108 trường hợp NMCT vào viện, nhưng chỉ trong vòng 5 năm (từ 1/91 đến 10/ 95) đã có 82 trường hợp vào viện vì NMCT cấp[45].

Theo Trần Đỗ Trinh và cộng sự (Viện Tim mạch quốc gia Việt Nam), tỷ lệ NMCT so với tổng số bệnh nhân nằm tại viện lần lượt là: 1%; 2,74% và 2,53%; tương ứng với các năm 1991; 1992 và 1993, trong đó tỷ lệ tử vong là 27,4% [46].

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Tiến cho thấy NMCT ở Việt Nam gặp chủ yếu ở nam giới với 87,2%; trong đó có 49,3% bệnh nhân dưới 60 tuổi và tỷ lệ tử vong chiếm 24,9% [44].

Theo tác giả Phạm Việt Tuấn nghiên cứu tại Viện Tim mạch Quốc gia Việt nam từ năm 2003 – 2007 cho kết quả tỷ lệ bệnh nhân bị BTTMCB chiếm 18,3% số bệnh nhân nằm viện, với tỷ lệ tăng dần từ 11,2% (2003) lên 24% (2007); trong đó có 3662 bệnh nhân bị NMCT chiếm 37,9% [47].

Ở bệnh viện Chợ Rẫy, năm 2010 có tới 7421 trường hợp nhập viện vì đau thắt ngực, 1538 ca phải nhập viện và điều trị vì HCMVC, 267 trường hợp tử vong [48].

1.1.3. Nguyên nhân cơ chế bệnh sinh hội chứng mạch vành cấp

Cơ chế chủ yếu của NMCT cấp là do sự không ổn định và nứt vỡ của mảng xơ vữa, từ đó hình thành huyết khối gây lấp toàn bộ lòng mạch làm dừng đột ngột dòng máu đến nuôi dưỡng vùng cơ tim phía sau và khá nhanh chóng dẫn đến hoại tử. Quá trình hoại tử này có thể diễn ra nhanh hay chậm tùy thuộc vào tình trạng bệnh nhân có tuần hoàn bàng hệ trước đó có nhiều hay không (đã có hẹp nhiều lòng ĐMV trước đó). Tuy vậy có tới 50% số

bệnh nhân bị NMCT cấp là lần đầu tiên bị đau ngực và cũng trên 50% số trường hợp bị NMCT cấp xảy ra trên tổn thương xơ vữa trước đó chỉ gây hẹp nhẹ và vừa lòng ĐMV. Trong thực tế, NMCT cấp còn được mở rộng khái niệm khi có sự hoại tử vùng cơ tim liên quan đến giảm dòng máu tưới đột ngột do những nguyên nhân khác hoặc sau những thủ thuật khác như sau phẫu thuật cầu nối ĐMV(CABG), sau can thiệp ĐMV qua da (PCI) mà có những biến cố gây tắc hoặc giảm dòng máu tưới đột ngột dẫn tới hoại tử cơ tim [49].

Cơ chế của NST-ACS là sự không ổn định của mảng xơ vữa và mảng này bị nứt vỡ ra, cục máu đông hình thành chưa dẫn đến tắc hoàn toàn ĐMV. Bên cạnh đó, các cơ chế về sự di chuyển của huyết khối nhỏ đến tắc vi mạch phía sau và sự co thắt càng làm cho tình trạng thiếu máu cơ tim thêm trầm trọng. Tuy nhiên, NST-ACS có thể diễn biến nặng và biến thành NMCT thực sự[50].

Hậu quả là lòng mạch bị hẹp đi nhanh chóng và làm giảm nghiêm trọng dòng máu tới vùng cơ tim do ĐMV đó nuôi dưỡng, biểu hiện trên lâm sàng là cơn đau thắt ngực mới xuất hiện, kéo dài trên 20 phút, trên ĐTĐ có thể là hình ảnh thiếu máu cơ tim cấp với ST chênh xuống hoặc T âm nhọn, các chất chỉ điểm sinh học cơ tim như Troponin có thể tăng khi có thiếu máu cơ tim nhiều gây hoại tử vùng cơ tim phía xa và không phải là xuyên thành. Với xét nghiệm troponin siêu nhạy, cho phép phát hiện được các hoại tử nhỏ của cơ tim [50].

Biểu hiện lâm sàng đột ngột của HCMVC nói lên sự mất cân bằng giữa tình trạng diễn biến tự nhiên của mảng xơ vữa. Trong khi tiến triển của bệnh lý xơ vữa là tình trạng không triệu chứng lâm sàng trong hàng năm, chục năm thậm chí cả đời. Ngược lại, các bệnh nhân xuất hiện HCMVC có thể xảy ra ở bất cứ thời điểm nào sau một tình trạng bệnh lý xơ vữa ổn định. Điều này cho

ta thấy có nhiều cơ chế khác nhau cho việc chuyển từ tình trạng ổn định thành không ổn định của mảng xơ vữa. Cơ chế đơn thuần là việc mất ổn định mảng xơ vữa ở ĐMV thủ phạm không còn phù hợp sau một số nghiên cứu giải phẫu bệnh [51]. Hơn nữa, sự nứt vỡ mảng xơ vữa thường xảy ra từng bước và không gây ra triệu chứng hơn là xảy ra đột ngột gây tắc cấp tính ĐMV, ngược lại thì khoảng 30-50% các bệnh nhân HCMVC không có hiện tượng nứt vỡ mảng xơ vữa [52].

Cho đến nay, khái niệm hoạt hoá tế bào viêm đóng vai trò chủ đạo trong cơ chế bệnh sinh của HCMVC được nhiều người ủng hộ, trong đó sự hoạt hoá tế bào viêm ở vị trí động mạch thủ phạm được cho là nguyên nhân của bệnh ĐMV không ổn định ở tất cả các trường hợp. Tuy nhiên, lại có tới khoảng 40% bệnh nhân HCMVC có mức CRP một chỉ điểm rất nhạy với các tình trạng viêm thấp hoặc rất thấp. Ngoài ra khoảng 1/3 các trường hợp HCMVC chụp ĐMV không tìm thấy tổn thương tắc nghẽn do xơ vữa gợi cho chúng ta nghĩ tới vai trò bệnh sinh do hệ thống vi mạch vành hoặc co thắt mạch vành [53].

1.1.4. Chẩn đoán hội chứng mạch vành cấp

1.1.4.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp của Tổ chức y tế thế giới 1971

Chẩn đoán xác định NMCT cấp khi có ít nhất hai trong ba tiêu chuẩn sau [54], [55],[49]:

- Cơ đau thắt ngực điển hình của NMCT cấp.
- Điện tâm đồ biến đổi điển hình.
- Các chỉ điểm sinh học đặc hiệu cơ tim hoại tử biến đổi điển hình.

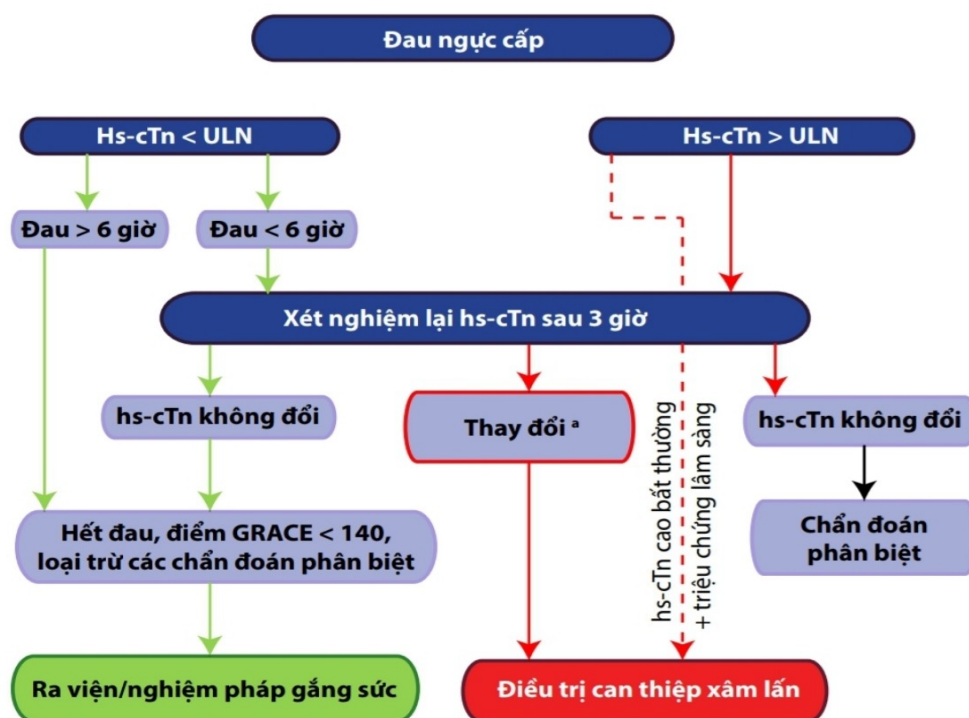
1.1.4.2. Chẩn đoán nhồi máu cơ tim theo định nghĩa toàn cầu lần thứ tư

Theo định nghĩa toàn cầu lần thứ tư [56]: thuật ngữ NMCT được sử dụng khi có tình trạng tổn thương cơ tim cấp với bằng chứng lâm sàng của

thiếu máu cơ tim cục bộ cấp và sự tăng troponin với ít nhất một giá trị trên bách phân vị thứ 99, kèm theo ít nhất một trong các yếu tố sau:

- Triệu chứng cơ năng của thiếu máu cơ tim cục bộ.
- Thay đổi ĐTĐ kiểu thiếu máu cục bộ mới.
- Có sóng Q bệnh lý.
- Có bằng chứng hình ảnh mới của cơ tim mất chức năng sống hoặc rối loạn vận động vùng trong bệnh cảnh phù hợp với thiếu máu cục bộ.
- Ghi nhận có huyết khối ĐMV khi chụp mạch vành hoặc khi mô tử thi.

1.1.4.3. Phác đồ 3 giờ chẩn đoán hội chứng mạch vành cấp không ST chênh



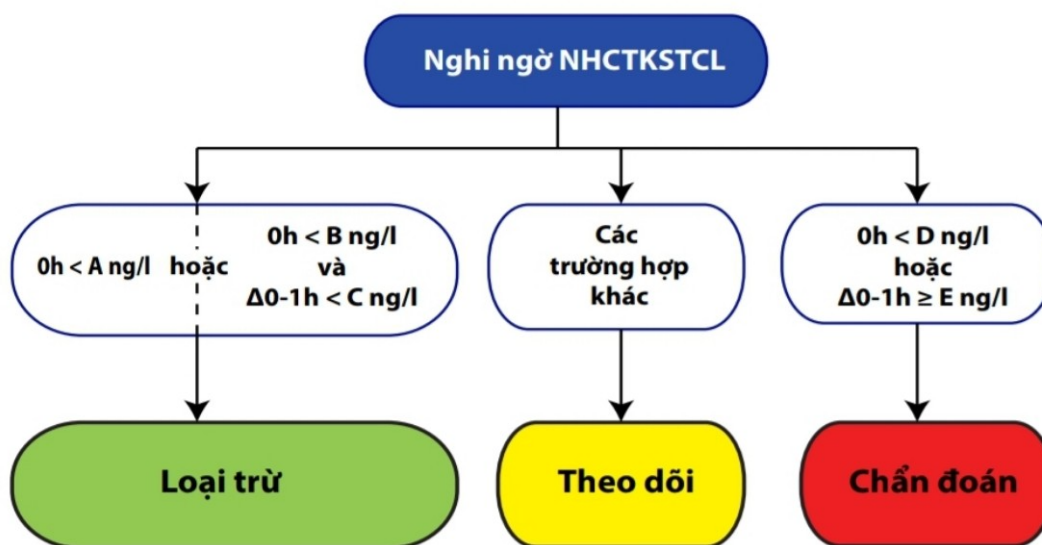
Hình 1.1. Phác đồ tiếp cận NSTEMI-ACS dựa trên sự thay đổi chất chỉ điểm sinh học cơ tim.

(Nguồn: P. Daman *Neth Heart J* (2017) 25:181–185)

Tiếp cận này lần đầu tiên được đề cập trong hướng dẫn xử trí NSTEMI-ACS năm 2011 của Hội Tim Châu Âu (phác đồ 0h-3h) và được sử dụng nhiều trong thực hành lâm sàng [69].

1.1.4.4. Phác đồ 1 giờ chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp

Phác đồ 1 giờ chẩn đoán được đưa ra trong hướng dẫn xử trí NSTEMI-ACS năm 2015 của Hội Tim Châu Âu (phác đồ 0h-1h) [1].



	A	B	C	D	E
hs-cTn (Elecsys)	5	12	3	52	5
hs-cTnI (Architect)	2	5	2	52	6
hs-cTnI (Dimension Vista)+	0.5	5	2	107	19

Hình 1.2. Phác đồ 1 giờ dựa trên xét nghiệm Troponin siêu nhạy (hs-cTn) để xác định hoặc loại trừ NST-ACS.

(Nguồn: P. Daman *Neth Heart J* (2017) 25:181–185)

1.1.5. Các thang điểm nguy cơ và tiên lượng bệnh.

1.1.5.1. Thang điểm TIMI:

Thang điểm TIMI dựa trên nghiên cứu TIMI 11B và ESSENCE [58]. Thang điểm này cho 1 điểm cho mỗi yếu tố sau:

- Tuổi trên 65
- Có từ 3 yếu tố nguy cơ ĐMV trở lên

- Có tiền sử bị hẹp ĐMV từ 50% trở lên.
- Có ít nhất hai cơn đau ngực mới xuất hiện trong vòng 24 giờ
- Có thay đổi ST trên ĐTĐ
- Có tăng men tim (Troponin T,I)
- Đã được dùng Aspirin trong vòng 7 ngày

Nếu có từ 0 -1 điểm là nguy cơ thấp; từ 2- 3 là nguy cơ vừa và có từ 4 trở lên là nguy cơ cao.

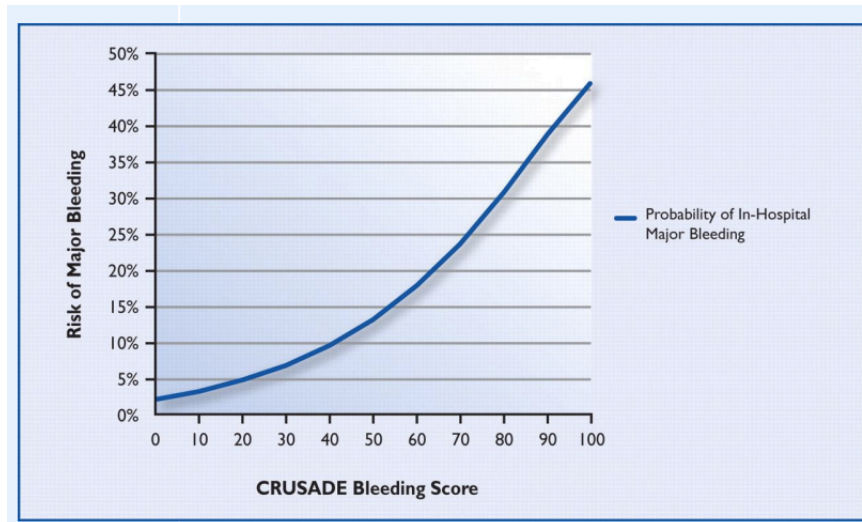
**Bảng 1.1. Liên quan điểm TIMI và tỷ lệ biến cố chính
(Tử vong, NMCT, tái can thiệp)**

Điểm TIMI	Tỷ lệ biến cố (%)
0-1	4,7
2	8,3
3	13,2
4	19,9
5	26,2
6-7	40,9

1.1.5.2. Thang điểm CRUSADE.

Hướng dẫn 2011 khuyên nên dùng thang điểm CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) [59] để tiên lượng các nguy cơ chảy máu do dùng thuốc.

Yếu tố dự báo: Giới, Tần số tim, HATT, Creatinin máu, Hematocrit, Mức lọc cầu thận (Cockcroft-Gault), Tiểu đường, Bệnh mạch máu trước đó, Triệu chứng suy tim.



Hình 1.3. Thang điểm CRUSADE Tiên lượng tỷ lệ chảy máu tại bệnh viện

1.1.6. Kháng tiểu cầu kép trong điều trị hội chứng mạch vành cấp

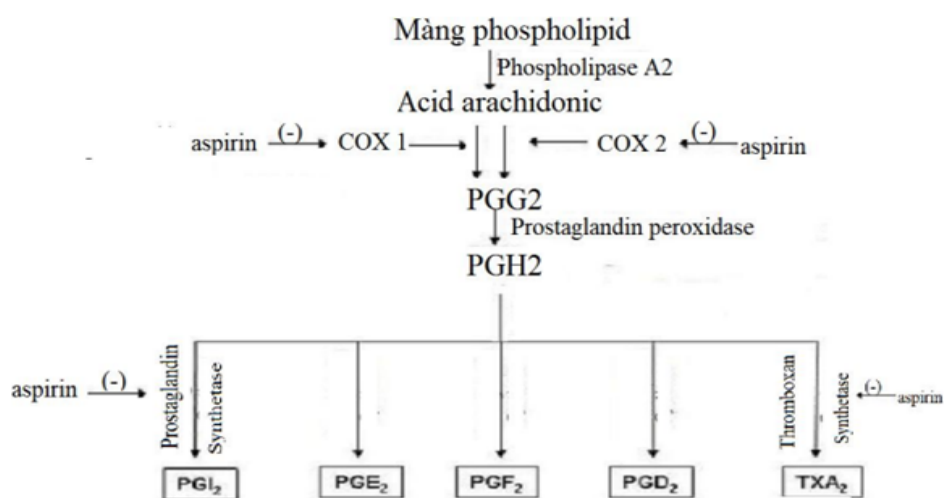
Kháng tiểu cầu kép nên được sử dụng càng sớm càng tốt ngay khi có chẩn đoán HCMVC để giảm nguy cơ tiến triển hoặc tái phát những biến cố thiếu máu cục bộ. Khuyến cáo nên cho kháng kết tập tiểu cầu kép: aspirin kết hợp với một thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂.

Kháng tiểu cầu kép (DAPT) với aspirin kết hợp với ticagrelor hoặc prasugrel (hoặc clopidogrel nếu không có ticagrelor, prasugrel hoặc bị chống chỉ định) được khuyến cáo dùng 12 tháng sau PCI, trừ khi có chống chỉ định như nguy cơ chảy máu quá mức [60], [61], [1], [4].

1.1.6.1. Cơ chế tác dụng của các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu

a. Cơ chế chống ngưng tập tiểu cầu của aspirin.

Aspirin ở liều thấp có tác dụng ức chế chọn lọc enzym COX-1 là enzym xúc tác bước đầu trong quá trình biến đổi acid arachidonic thành PGH₂. PGH₂ là chất trung gian không bền và là cơ chất của nhiều isomerase tạo ra ít nhất 5 prostanoid có hoạt tính sinh học khác nhau trong đó có TXA₂.



Hình 1.4. Cơ chế tác dụng của aspirin lên quá trình NTTC [62]

TC tổng hợp và phóng thích TXA₂ để đáp ứng lại một số tác nhân kích thích (collagen, thrombin, ADP) và nó gây ra NTTC bất hồi phục thông qua thụ thể TXA₂. Sự ức chế COX-1 này rất mạnh, diễn ra trong suốt đời sống của tiểu cầu vì TC không thể tổng hợp thêm COX-1 mới [63].

b. Cơ chế chống ngưng tập tiểu cầu của các thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂

Clopidogrel được hấp thu nhanh sau khi uống, ít nhất 50% được hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 1-2 giờ sau khi uống liều nạp 600mg [64], [65]. Thời gian bán hủy của clopidogrel từ 7-8 giờ, khoảng 50% liều clopidogrel được bài xuất qua nước tiểu và 46% bài xuất qua phân [66]. Suy thận hoặc suy gan mức độ vừa không cần điều chỉnh liều clopidogrel. Khả năng ức chế tiểu cầu đạt mức tối đa sau khi uống liều nạp 600mg sau 4-6 giờ. Liều duy trì 75mg clopidogrel gây ra khả năng ức chế 40-60% tiểu cầu sau 3 đến 7 ngày, tương đương với khoảng 2 giờ sau khi uống liều nạp 600mg [64]. Sau khi được hấp thu ở ruột, khoảng 85% lượng thuốc hấp thu được chuyển hóa bởi các enzym esterase thành những chất không có hoạt tính và 15% được chuyển hóa bởi hệ enzym cytochrome P-450 thành chất có hoạt tính ức chế thụ thể P2Y₁₂ trên bề mặt TC [64], [65], [66]. Enzym chủ yếu trong hệ cytochrome P-450 biến

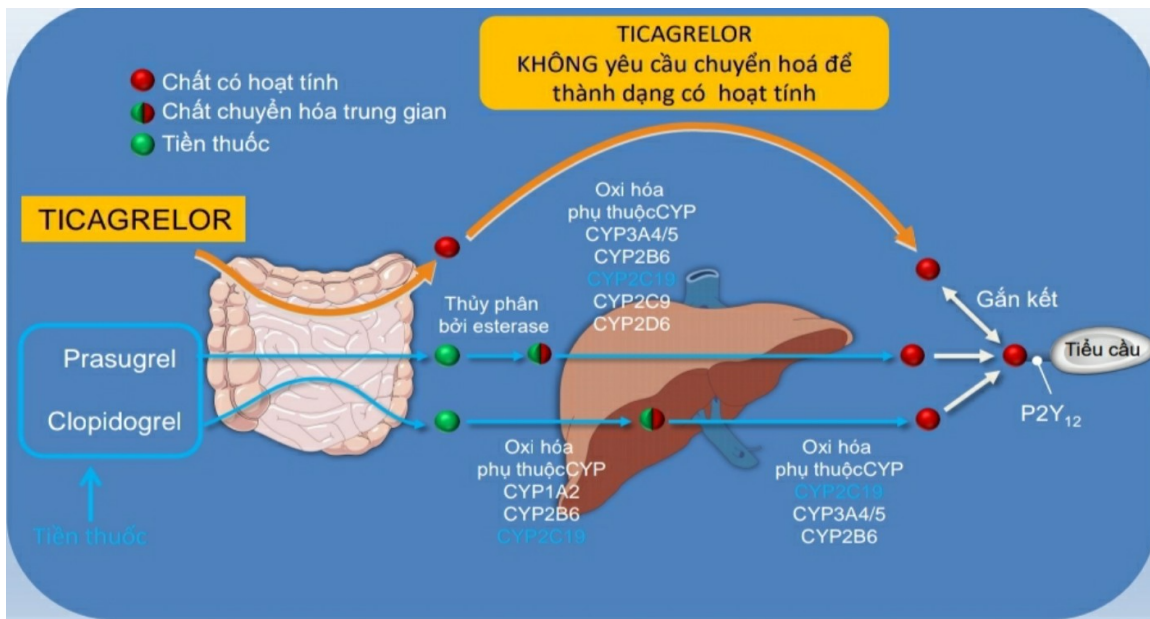
clopidogrel thành chất có hoạt tính kháng tiểu cầu là CYP2C19. Có nhiều gen allele khác nhau mã hóa sự tổng hợp enzym CYP2C19 [67].

Sau khi trở thành chất có hoạt tính clopidogrel ức chế chọn lọc và không hồi phục quá trình gắn phân tử ADP vào các thụ thể P2Y₁₂ của nó lên bề mặt TC, làm cho các cảm thụ GPIIb/IIIa không được hoạt hóa, ngăn cản quá trình NTTTC [68].

Thuốc mới nhóm thienopyridine: Prasugrel là thuốc mới nhất thuộc nhóm thienopyridine. Sau khi vào ống tiêu hóa, prasugrel bị thủy phân nhanh chóng bởi esterase trong ruột và máu thành chất chuyển hóa trung gian. Chất này lại được biến thành chất chuyển hóa có hoạt tính bởi enzym cytochrome P450 (một bước duy nhất chứ không phải hai bước như đối với clopidogrel). Chất chuyển hóa có hoạt tính của prasugrel ức chế không hồi phục thụ thể P2Y₁₂ của tiểu cầu [69]. Nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của prasugrel trong huyết tương đạt đỉnh khoảng 30 phút sau khi uống. Prasugrel không tương tác với các thuốc hoạt hóa hay ức chế hệ cytochrome P450 [69], [64].

Cũng giống như clopidogrel, suy thận hoặc suy gan mức độ vừa không cần điều chỉnh liều prasugrel. Do các đặc điểm dược lý này, prasugrel có tác dụng ức chế NTTTC mạnh hơn, nhanh hơn và ổn định hơn so với clopidogrel.

Thuốc ức chế P2Y₁₂ không thuộc nhóm thienopyridine: Ticagrelor là một thuốc kháng TC dùng đường uống không thuộc nhóm thienopyridine, có tác dụng ức chế trực tiếp có hồi phục thụ thể P2Y₁₂ của TC. Ticagrelor khởi phát tác dụng nhanh, ức chế khoảng 80% TC sau 2 giờ, đồng thời hết tác dụng cũng nhanh, sau 3 ngày ngừng thuốc chỉ còn 20% TC bị ức chế, so với 5 ngày sau khi ngừng clopidogrel. Không giống như clopidogrel và prasugrel, bệnh nhân suy gan hoặc dùng thuốc ức chế CYP3A4 cần phải giảm liều ticagrelor [64], [70]. Ticagrelor bài tiết qua phân nên không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận [64].



Hình 1.5. Các thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂ thông dụng hiện nay

(Nguồn: Schomig A (2009). CYP, cytochrome P450. *N Engl J Med* 2009;361:1108-1111).

1.1.6.2. Cơ chế đề kháng aspirin và clopidogrel

a. Đề kháng aspirin

Tỷ lệ đề kháng aspirin khác biệt rất lớn giữa các nghiên cứu, dao động từ 2,8 đến 59,5% tùy thuộc vào cách định nghĩa và các phương pháp đánh giá [71].

Có nhiều yếu tố làm TC đáp ứng kém với aspirin như yếu tố lâm sàng, di truyền, dược học, sinh học.

Yếu tố đơn giản nhất là bệnh nhân do dị ứng hoặc rối loạn tiêu hóa không uống được aspirin, hoặc giảm hấp thu aspirin qua ruột. Hút thuốc lá làm tăng kết dính TC, tăng tạo huyết khối trên những bệnh nhân đang điều trị bằng aspirin. Thuốc kháng viêm không steroid cạnh tranh ức chế COX-1 của aspirin, do đó làm giảm tác dụng của aspirin; tuy nhiên trên lâm sàng tác dụng cạnh tranh này không có ý nghĩa nhiều. Khi sử dụng lâu ngày cũng làm giảm tác dụng của aspirin lên TC, cơ chế giảm tác dụng này vẫn chưa được làm rõ. Sau CABG, TC được sản xuất nhiều hơn và dẫn đến 1 tỷ lệ cao TC không tiếp

xúc được với aspirin nên không bị ức chế. Mặc dù aspirin đã ức chế hoàn toàn sản xuất TXA₂, nhưng TC vẫn bị hoạt hoá và kết dính qua tác dụng của ADP, collagen và những yếu tố khác được coi là kháng aspirin.

Yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng của TC với aspirin. Các đa hình của COX-1 như C50T (A842G) đã được nhiều nghiên cứu cho kết quả có liên quan đến đề kháng aspirin. Yếu tố di truyền được cho là ảnh hưởng lên đáp ứng của tiểu cầu đối với aspirin nhiều hơn các yếu tố nguy cơ tim mạch khác (như cao huyết áp, tiểu đường, tăng cholesterol máu, hút thuốc lá, béo phì [88]).



Hình 1.6. Cơ chế đề kháng aspirin.

Cơ chế phân tử đề kháng aspirin có thể liên quan đến một protein kháng đa thuốc 4 (MPR4), do làm giảm nồng độ tối đa trong huyết tương cũng như giá trị dưới đường cong của aspirin [72].

Đa hình gen mã hoá Glycoprotein IIIa đột biến ở exon 2 (1565C/T) gọi tắt là *PIA2* có liên quan đến đề kháng aspirin gây các hậu quả trên lâm sàng [73], [72].

b. Đề kháng clopidogrel

Tỷ lệ bệnh nhân kháng clopidogrel là khoảng từ 15 đến 40% [74], [89], [64]. Hấp thu của clopidogrel tại tế bào nội mô của ruột non phụ thuộc vào một glycoprotein P (P-gp), có tác dụng vận chuyển thuốc ra. Khi P-gp bị ức chế sẽ làm tăng tỷ lệ hấp thu thuốc. Đa hình gen mã hoá cho tình trạng tăng hoạt động tương tác của P-gp (*ABCB1*) với gen kháng đa thuốc 1 (*MRD1*) làm giảm nồng độ tối đa trong huyết tương cũng như giá trị dưới đường cong của clopidogrel cả ở liều 300 cũng như liều 600 mg. Những người mang kiểu gen đồng hợp tử đột biến gen này có tỷ lệ tử vong do các biến cố tim mạch cao hơn người có kiểu gen bình thường [76].

Hiện nay có nhiều chứng cứ cho thấy chính đặc điểm chuyển hóa của clopidogrel đóng vai trò then chốt trong cơ chế đề kháng với thuốc. Cytochrome P450 (CYP) là siêu họ enzyme tham gia vào quá trình chuyển hóa phần lớn các thuốc được sử dụng trong lâm sàng hiện nay như thuốc chống ngưng tập tiểu cầu clopidogrel, thuốc chống động kinh như mephenytoin, omeprazole, diazepam và các thuốc an thần... Quá trình chuyển hoá thuốc clopidogrel trải qua 2 bước. Các Enzyme CYP tham gia vào quá trình chuyển hoá clopidogrel bao gồm: CYP1A2, CYP2B6 và CYP2C19, trong bước 1 và CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4/5, và CYP2C19 trong bước 2 [82].

Trong đó, enzyme CYP2C19 là enzyme chính tham gia vào cả 2 bước trong quá trình chuyển hóa thuốc chống NTTC clopidogrel với 44,9% trong bước 1, 20,6% trong bước 2. Enzyme CYP3A4 đóng vai trò cơ bản tham gia vào 39,8% trong bước 2 [66].

Cho đến nay đã có rất nhiều nghiên cứu chứng tỏ mối liên quan của đa hình gen *CYP2C19* với khả năng chống NTTC của clopidogrel, các *CYP2C19* có gen alen làm giảm chuyển hoá thuốc có liên quan đến việc làm giảm khả

năng chống NTTC của clopidogrel và từ đó làm tăng các biến cố tim mạch trong các bệnh nhân HCMVC [25], [77], [78].

Bên cạnh sự đề kháng clopidogrel liên quan với gen alen *CYP2C19**2 còn có sự đề kháng clopidogrel do tương tác với thuốc ức chế bơm proton. Kết quả của nghiên cứu OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) cho thấy mức độ ức chế tiểu cầu của nhóm omeprazole thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm placebo. Hiện tượng này được giải thích là do omeprazole ức chế enzym *CYP2C19* và gây cản trở sự chuyển clopidogrel thành dạng có hoạt tính. Ý nghĩa lâm sàng của hiện tượng này vẫn chưa được xác định rõ vì trong nghiên cứu COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial) thực hiện trên 3761 bệnh nhân đang dùng phối hợp aspirin – clopidogrel (sau HCMVC hoặc đặt stent ĐMV), việc dùng omeprazole 20 mg/ngày không tăng tần suất các biến cố tim mạch nặng (tử vong do nguyên nhân tim mạch, NMCT không tử vong, tái tưới máu mạch vành hoặc đột quỵ) [97].

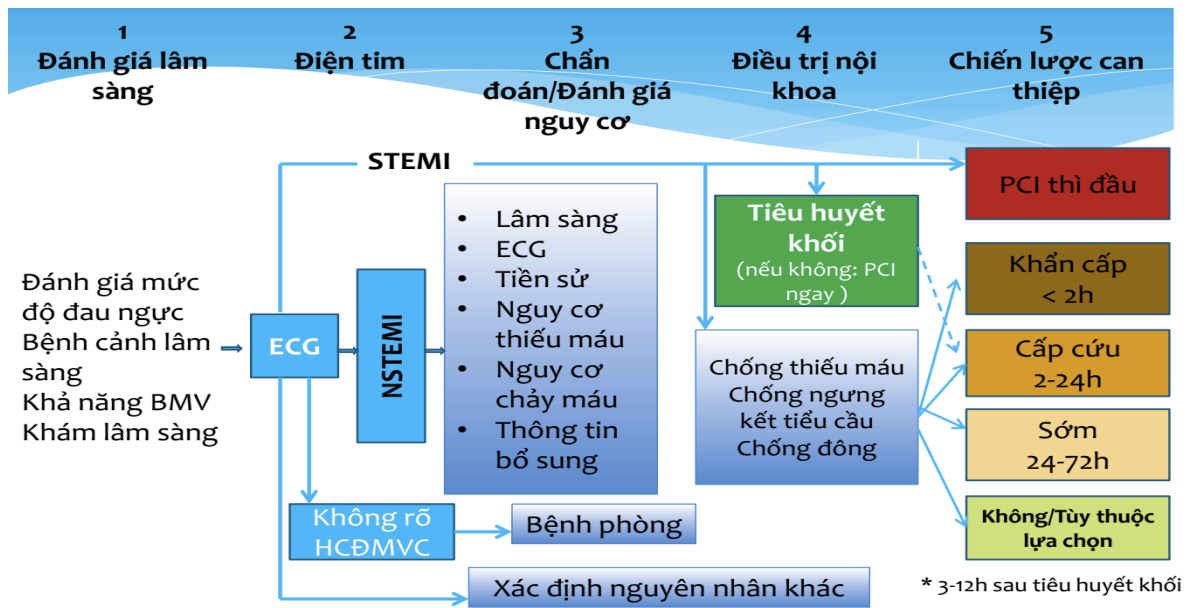
1.1.6.3. Chuyển đổi các thuốc ức chế thụ thể P2Y12

Trong nghiên cứu PLATO, gần 50% bệnh nhân được dùng ngẫu nhiên ticagrelor trước đó, đa số được dùng liều 300-600 mg [80]. Hiệu quả và tính an toàn của ticagrelor không bị ảnh hưởng bởi việc dùng clopidogrel từ trước [81].

Mặt khác, nghiên cứu TRITON–TIMI 38 có tiêu chuẩn loại trừ là các bệnh nhân đã được dùng clopidogrel từ trước [82]. Trong khi các dữ liệu cho thấy tính an toàn của việc chuyển đổi từ clopidogrel sang prasugrel, lại không có dữ liệu nào về các biến cố lâm sàng của việc chuyển đổi này [83]. Tương tự như vậy thì cũng không có dữ liệu nào về kết quả của việc chuyển đổi từ prasugrel và ticagrelor sang clopidogrel [84].

Kết quả nghiên cứu TOPIC chuyển từ liệu pháp dùng ticagrelor hoặc prasugrel với aspirin sang clopidogrel với aspirin 1 tháng sau HCMVC cho thấy ngăn chặn được biến chứng chảy máu mà không làm tăng các biến cố tim mạch do thiếu máu cục bộ [85].

1.1.7. Nguyên tắc tiếp cận chung hội chứng mạch vành cấp



Hình 1.7. Nguyên tắc tiếp cận chung HCMVC

(Nguồn: P. Daman Neth Heart J (2017) 25:181–185)

1.2. TỔNG QUAN VỀ NGỪNG TẬP TIỂU CẦU VÀ CÁC KIỂU HÌNH GEN CYP2C19 ẢNH HƯỞNG ĐẾN TÁC DỤNG CHỐNG NGỪNG TẬP TIỂU CẦU.

1.2.1. Các thụ thể quan trọng của tiểu cầu

Có nhiều chất chủ vận TC như Adenosine diphosphate (ADP), thromboxane A₂ (TXA₂), epinephrine, serotonin, và thrombin tương tác với các thụ thể xuyên màng, khởi động các tín hiệu đưa đến hoạt hóa PLC cuối cùng làm thay đổi hình dáng TC và giải phóng các hạt [86].

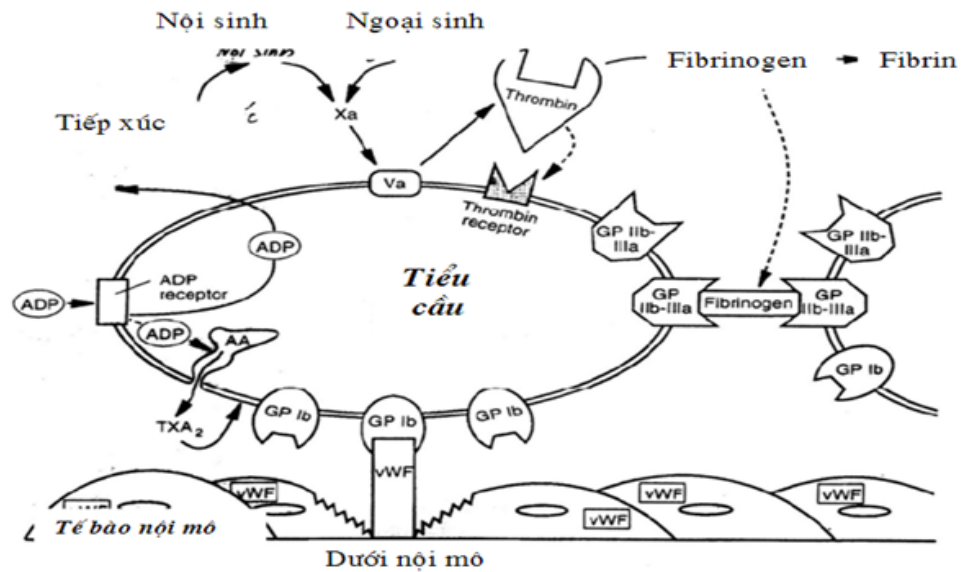
Các thụ thể của TXA₂, thông qua G-protein, kích thích PLC làm tăng nồng độ calci trong dịch tương bào, làm hoạt hóa protein kinase. Aspirin liều thấp ức chế COX-1 và ức chế kéo dài sự NTTC.

Có 3 thụ thể quan trọng của ADP trên bề mặt TC: Thụ thể P2X₁ phụ trách nhanh chóng nạp đầy calci vào trong bào tương. Thụ thể P2Y₁ gián tiếp cố định calci thông qua PLC và sự thay đổi hình dạng. Thụ thể P2Y₁₂ bắt cặp với adenyl cyclase bị ức chế gián tiếp bởi G-Protein hậu quả làm giảm Cyclic adenosine monophosphate (AMPc). Giảm AMPc kích thích tái phosphoryl hóa vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) là sản phẩm có liên quan chặt chẽ với hoạt tính của GPIIb/IIIa. ADP hoạt hóa thụ thể P2Y₁₂ để thúc đẩy NTTC. Thienopyridines (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticargrelor) ức chế thụ thể này làm bất hoạt thụ thể vĩnh viễn [87].

1.2.2. Sự kết dính tiểu cầu

Tế bào nội mạc bình thường có một hệ thống chống đông sinh học khá phức tạp nên TC cũng như các tế bào máu khác không thể kết dính vào các tế bào nội mạc được. Khi tế bào nội mạc bị tổn thương, hàng rào giải phẫu giữa các thành phần hữu hình trong máu và các chất dưới nội mạc bị phá vỡ, TC nhanh chóng kết dính vào các collagen và các microfibrin của lớp dưới nội mạc. Quá trình này được thực hiện nhờ yếu tố VIII (v-WF), là yếu tố luôn có trong máu lưu hành và trên hồng cầu. Yếu tố VIII một đầu gắn vào TC, một đầu gắn vào thành động mạch, giúp cho TC gắn vào thành động mạch [87].

Nhiều yếu tố khác tham gia vào sự kết dính của TC: ion calci, các yếu tố huyết tương, GPIb, GPIIb/IIIa, fibronectin, thrombospondin...



Hình 1.8. Các thụ thể bị thu hút tham gia vào sự kết dính tiểu cầu

(Nguồn: Aman.Raul et al (2007) *Textbook of Interventional Cardiovascular Pharmacology* p.31-40)

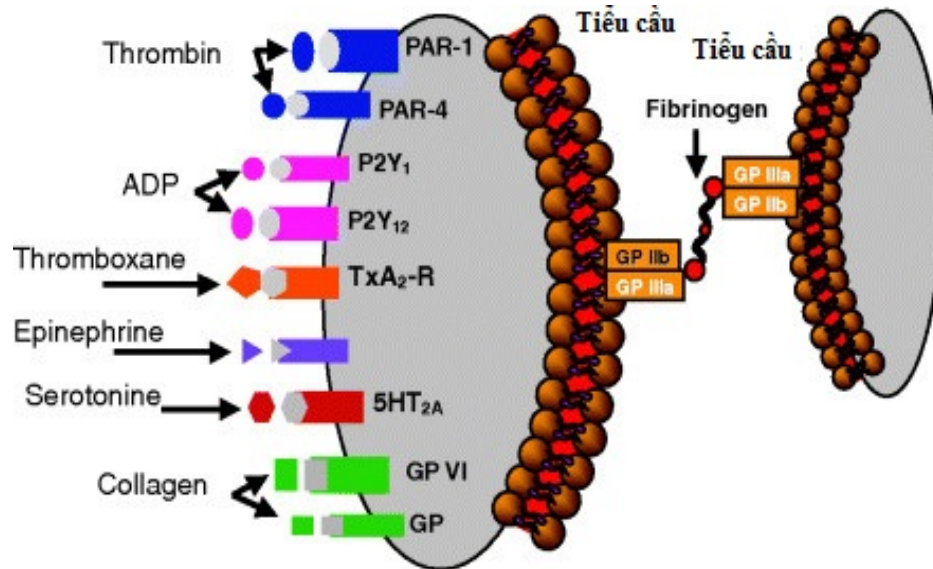
Phức bộ GPIb/IX/V là thụ thể trung gian của TC để gắn với yếu tố VIII. Sự gắn kết này chậm có hồi phục và không ổn định, để thay thế GPIIb/IIIa có khả năng gắn với yếu tố VIII nhanh và ổn định hơn.

Các sợi Collagen ở lớp dưới nội mạc được tiếp xúc gắn trực tiếp với các thụ thể GPIa/IIa và GPVI và gắn gián tiếp với hệ thống gắn collagen-vWF bởi GP Ib/-IX-V và GP IIb/IIIa.

Các chất cao phân tử khác trong tế bào như fibronectin, vitronectin, laminin cũng có thụ thể tương ứng trên TC và có thể tham gia kết dính TC.

1.2.3. Sự kết tập tiểu cầu

TC có khả năng kết dính lẫn nhau tạo nên các cụm TC, gọi là hiện tượng NTTC. Đây là một khả năng rất đặc biệt của TC, thông qua hiện tượng này TC thực hiện chức năng của mình. Hiện tượng này xảy ra đồng thời với hiện tượng dính để đưa đến kết quả là hình thành cục fibrin-TC vững chắc, bít thành mạch bị tổn thương, giúp cho việc cầm máu [88].



Hình 1.9. Một số chất gây ngưng tập tiểu cầu và thụ thể tương ứng

(Nguồn: https://www.researchgate.net/figure/277699670_fig13_Figure-4-Mechanism-of-platelet-aggregation-Platelets-have-different-cell-surface)

Thụ thể GPIIb/IIIa có vai trò trung tâm trong sự kết tập tiểu cầu, có thể gắn với ít nhất là 4 protein: fibrinogen, vWF, fibronectin, và vitronectin tại vị trí đoạn peptide gồm 3 acid amin Arginin-glicine-aspartic liên tiếp.

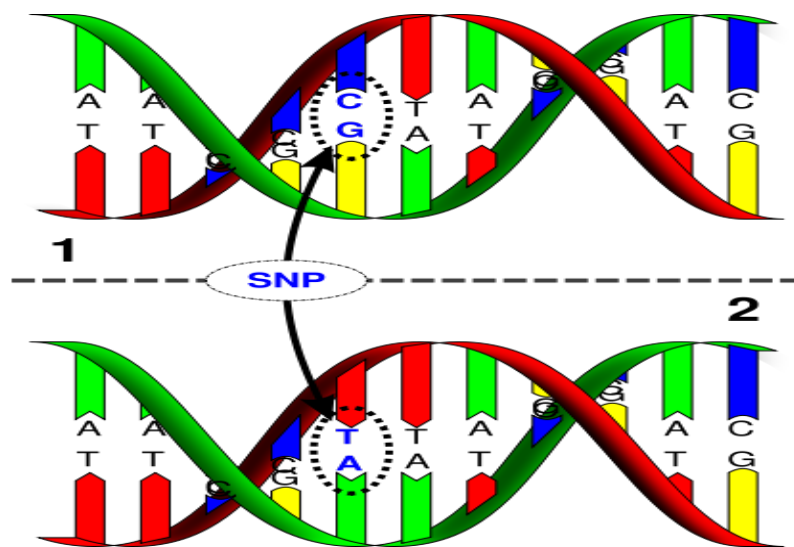
Thụ thể GPIIb/IIIa bình thường tồn tại ở dạng không hoạt tính, không kết dính với fibrinogen và yếu tố VIII hòa tan trong huyết thanh. Khi yếu tố VIII gắn với GPIIb sẽ làm kích hoạt sự nhận biết của GPIIb/IIIa với collagen, G-protein, calci trong tế bào, Protein kinases và các protein khác làm thay đổi các sợi actin của khung tế bào cho phép thụ thể GPIIb/IIIa được hoạt hóa làm tăng khả năng gắn với collagen. NTTC là một hiện tượng có thể phục hồi tự nhiên. Trong quá trình phục hồi này là do sự có mặt của một hệ thống men ở trong huyết tương và trong TC, trong đó adenylat kinase đóng vai trò quan trọng nhất [87].

1.2.4. Khái niệm về đa hình đơn nucleotit

Trình tự DNA của hơn 6 tỷ người hiện nay trên Trái đất ước tính có sự tương đồng đến 99,9% và chỉ có 0,1% khác biệt.

Theo Kruglyak và Nikerson, ít nhất 90% phần khác biệt di truyền đó là các đa hình đơn nucleotit (single nucleotide polymorphism, được viết tắt là SNP và đọc là “snip”). Đây là loại đột biến thay thế một nucleotit tại cùng locut gen giữa các cá thể trong loài, thậm chí giữa các bản sao khác nhau của cùng cá thể [40].

Thông tin di truyền được mã hóa bởi trình tự sắp xếp của 4 loại nucleotit, mã di truyền gồm 3 nucleotit mã hóa cho một axit amin (ví dụ ACG mã hóa cho Threonine). Đột biến trên phương diện sinh học là sự biến đổi của nucleotit (ví dụ như $G \rightarrow A$, $C \rightarrow T$).



Hình 1.10. Mô tả Single nucleotide polymorphisms (SNP)

(Nguồn: <http://www.viagenefertility.com/Available-PGD-Technologies.php>)

Các nhà di truyền học phân tử hy vọng rằng trong tương lai có thể hoàn thiện bản đồ các SNP có liên quan đến bệnh tật, tiến đến việc giải mã chức năng của các gen ở mỗi cá thể giúp tiên lượng các nguy cơ mắc bệnh, từ đó có lời khuyên thích hợp trong vấn đề phòng bệnh đối với từng cá thể [41].

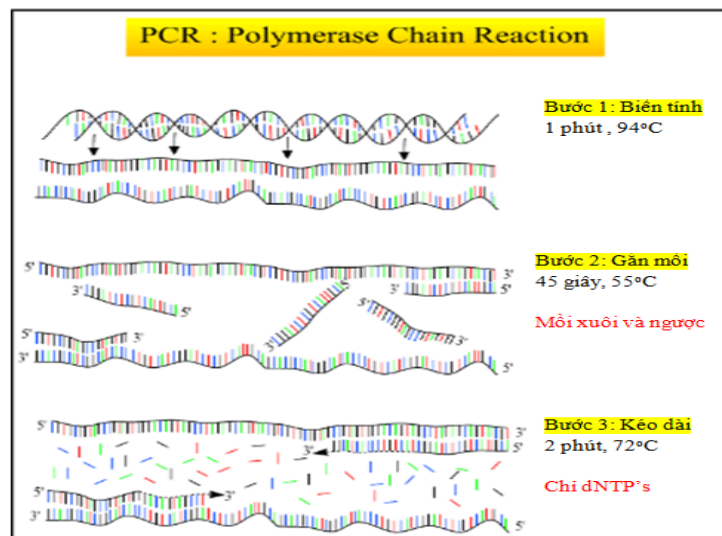
1.2.5. Các phương pháp phân tích đa hình đơn nucleotit

1.2.5.1. PCR-Giải trình tự

A. PCR

PCR (polymerase chain reaction) được dùng để khuếch đại một chuỗi DNA (DNA đích). Chuỗi này có thể là gen, một phần của gen, hay chuỗi không mã hóa. PCR dựa trên hoạt động của DNA polymerase. Khi DNA polymerase tổng hợp một mạch DNA mới từ mạch khuôn cần có môi chuyên biệt. Môi là những đoạn DNA ngắn thường 18-25 nucleotit, có thể bắt cặp đặc hiệu với một đầu của mạch khuôn và DNA polymerase nối dài môi tạo một mạch DNA mới [89], [90].

Chuỗi phản ứng gồm các bước: khởi đầu, biến tính, gắn môi, kéo dài chuỗi và kết thúc [89], [90], [91].



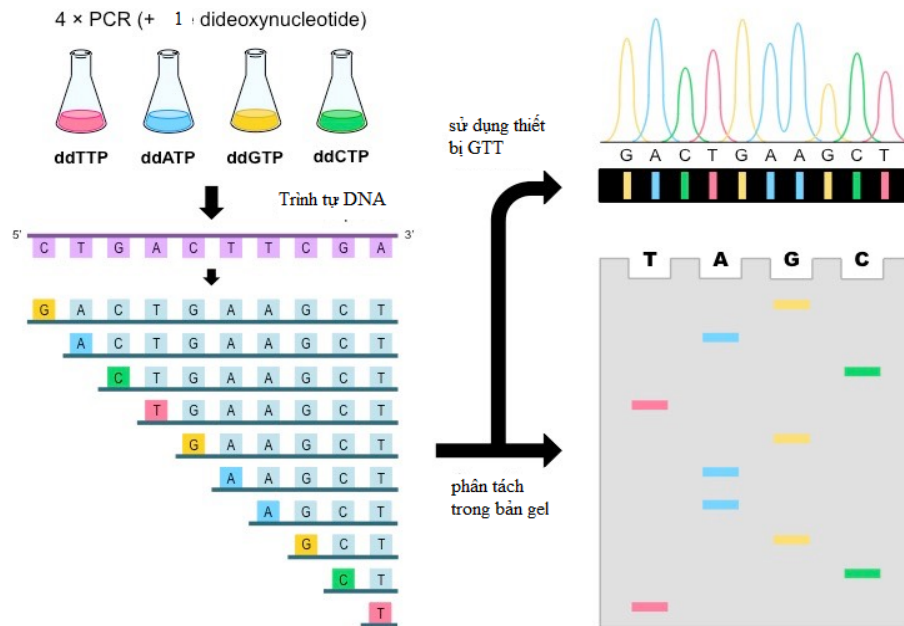
Hình 1.11. Quy trình PCR

(Nguồn: Andy Vierstraete, 1999)

B. Giải trình tự

Giải trình tự gen (DNA sequencing) là phương pháp xác định vị trí sắp xếp của các nucleotide trong phần tử DNA [92].

Phương pháp giải trình tự Sanger [92]:



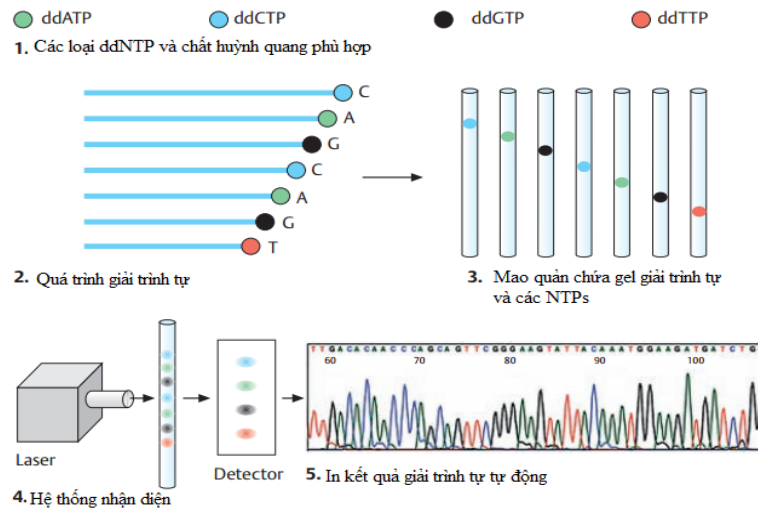
Hình 1.12. Giải trình tự theo phương pháp Sanger

(Nguồn: <http://ib.bioninja.com.au/higher-level/topic-7-nucleic-acids/71-dna-structure-and-replic/dna-sequencing.html>)

Kết quả phản ứng có thể nhận biết nhờ phương pháp điện di thông qua các đoạn oligonucleotide dài ngắn khác nhau của một nucleotide. Các đoạn oligonucleotide kích thước khác nhau di chuyển với tốc độ khác nhau, tạo nên các vị trí khác nhau trên bản gel, thực hiện phản ứng hình phóng xạ có thể quan sát được các đoạn mạch đơn DNA bằng các vạch trên bản gel.

Giải trình tự bằng máy giải trình tự tự động:

Máy giải trình tự tự động bao gồm các thành phần chính như: hệ mao quản, hệ chiếu sáng laser, hệ nhận và xử lý tín hiệu. Các vạch điện di trong mao quản sẽ được phát sáng đi qua một chùm tia sáng laser. Hệ thống nhận điện tín hiệu màu sẽ ghi lại và mã hóa thành các nucleotit A, T, C, G.



Hình 1.13. Giải trình tự gen bằng máy tự động

(Nguồn: Colour atlas of genetics 2007)

1.2.5.2. PCR-RFLP (Restriction fragment length polymorphism)

Kỹ thuật RFLP là kỹ thuật nghiên cứu tính đa hình chiều dài của các phân đoạn DNA dựa trên điểm cắt các enzyme giới hạn (Restriction Enzyme, RE). Khi ủ DNA với enzyme giới hạn ở dung dịch đệm thích hợp với pH, nhiệt độ thích hợp sẽ tạo ra những phân đoạn DNA với kích thước khác nhau, từ đó lập nên các bản đồ gen [93].

Nguyên tắc của kỹ thuật này dựa trên độ đặc hiệu của các RE đối với vị trí nhận biết của chúng trên DNA bộ gen. Sự khác biệt vị trí cắt giữa hai cá thể sẽ tạo ra những phân đoạn cắt khác nhau [93].

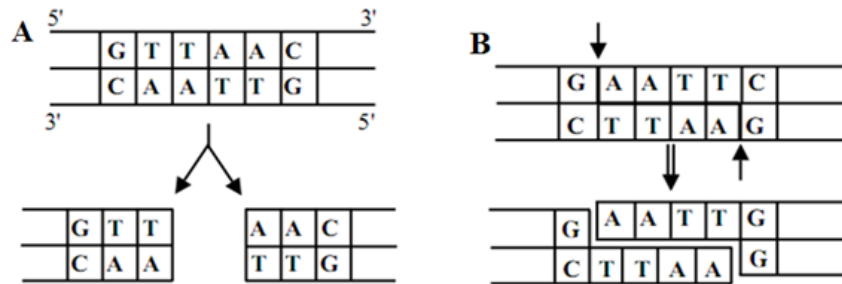
➤ **Trình tự nhận biết của RE**

Mỗi một enzyme giới hạn nhận biết một đoạn nucleotit khác nhau rất đặc hiệu đối với nó và được gọi là trình tự nhận biết (chuỗi đích) hay đoạn đọc ngược xuôi.

Ví dụ như đoạn DNA được đóng khung sau [93]:



➤ **Các kiểu cắt của RE**



Hình 1.14. Các kiểu cắt RE

A. Cắt đầu bằng sử dụng enzyme cắt HpaI

B. Cắt đầu lệch sử dụng enzyme cắt EcoRI

Cắt đầu bằng: Một số RE tạo vết cắt trên phân tử DNA ngay chính giữa palindromic, tạo ra hai đoạn DNA đầu bằng. Sau khi cắt, hai đầu không có khả năng tự kết hợp trở lại.

Cắt đầu dính (đầu lệch): Cắt bên này và bên kia của tâm đối xứng để tạo ra hai đầu lệch nhau một vài bazơ. Trong trường hợp này, các đầu dính bổ sung có thể bị bắt cặp trở lại. Như vậy, khi các DNA khác nguồn nhưng cùng có chứa trình tự nhận biết đặc hiệu của một RE, sau khi bị cắt sẽ có các đầu dính bổ sung giống nhau nên các đoạn DNA khác nguồn có thể nối lại để tạo ra những phân tử lai. Đây là cơ sở của phương pháp tạo dòng gen, một phương pháp thúc đẩy sự phát triển của công nghệ di truyền [93].

➤ **Ưu điểm của PCR-RFLP**

Phân tích PCR-RFLP dựa trên nguyên tắc đa hình vị trí giới hạn trong các phân đoạn DNA được nhân bản bởi kỹ thuật PCR. Những phân đoạn như vậy có thể được phân tách bằng cách chạy điện di trên gel agarose, nhờ

nhuộm màu gel bằng ethidium bromide, tính đặc thù của các đoạn này có thể được quan sát trực tiếp hoặc chụp ảnh qua máy soi DNA. Số lượng và kích thước của các phân đoạn sẽ phản ánh sự phân bố của những vị trí cắt trong phân tử DNA. Sự hiện diện của các đoạn cắt này mang tính đặc trưng cho từng tổ hợp DNA/enzyme giới hạn. Người ta có thể sử dụng PCR–RFLP để đánh giá trực tiếp tính biến dị di truyền của sinh vật.

Phương pháp PCR–RFLP có ưu điểm là kỹ thuật đơn giản, nhanh, tiết kiệm chi phí và độ tin cậy cao [93].

1.2.5.3. RT-PCR (Real-time PCR)

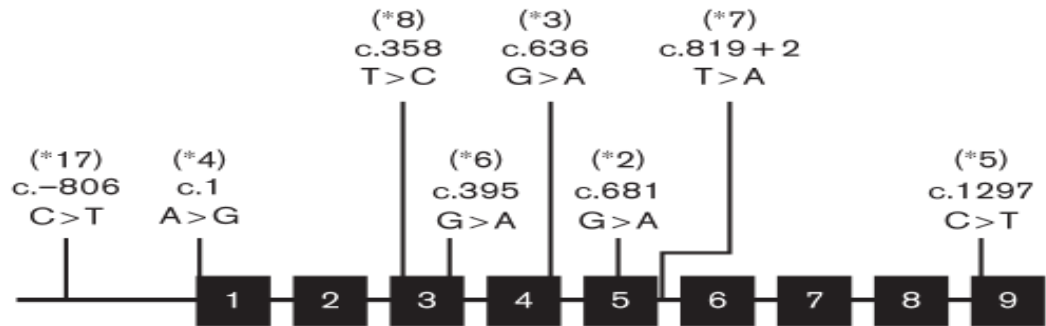
Real-time PCR (hay còn gọi là PCR định lượng – qPCR) là kỹ thuật mới dựa trên phản ứng PCR. Người thực hiện sẽ theo dõi sự khuếch đại của một phân tử DNA đích sau từng chu kỳ nhiệt của phản ứng, nghĩa là trong thời gian thực (real-time) chứ không phải ở cuối phản ứng như PCR thông thường.

Phương pháp này có nguyên lý giống với phương pháp PCR, đó là một phản ứng tái bản các trình tự đặc hiệu nhưng có sử dụng chất phát huỳnh quang. Tín hiệu huỳnh quang được phát hiện ngay trong bước bắt cặp mồi và kéo dài chuỗi DNA. Do đó Real-time PCR còn có thể sử dụng để định lượng hoặc bán định lượng DNA. Ngoài ra, phản ứng cũng có thể giúp phát hiện các khác biệt SNP và xác định kiểu di truyền [94].

1.2.6. Đa hình di truyền gen *CYP2C19*

Enzyme CYP2C19 thuộc hệ enzym chuyển hóa thuốc của gan có tác dụng trên chuyển hóa nhiều thuốc trên lâm sàng như: thuốc chống trầm cảm, benzodiazepine, mephenytoin, một số thuốc ức chế bơm proton và clopidogrel [15], [95], [9], [96].

Gen *CYP2C19* có 9 exon và có tính đa hình cao với 25 alen hiện đã được xác định. Ngoài alen *CYP2C19*1* quy định biểu hiện enzym CYP2C19 có chức năng hoạt động bình thường, gen *CYP2C19* còn có các alen sau:



Hình 1.15. Mô tả vị trí của các allen trên gen *CYP2C19*, hộp đen biểu thị các exon của gen [17], [16], [11], [66].

1.2.6.1. Các alen phổ biến mã hóa cho enzym giảm hoặc mất hoạt tính

A. *CYP2C19**2: rs4244285 (c.681G→A) là đa hình xác định của alen *CYP2C19**2, đây là dạng đột biến đồng hoán thay G bằng A ở exon 5 làm xuất hiện một vị trí cắt nối intron-exon bất thường. Đột biến này làm khung đọc mRNA bị cắt ngắn hơn bình thường và tạo ra dạng enzym không có hoạt tính. *CYP2C19**2 là dạng alen mã cho enzym *CYP2C19* mất hoạt tính phổ biến nhất với tần số xuất hiện khoảng 15-30% ở người da trắng, 33-40% ở người Mỹ gốc Phi và 40-50% ở người châu Á [97], [98], [99].

B. *CYP2C19**3: rs4986893 (c.636G→A) là đa hình xác định của alen *CYP2C19**3, đây là dạng đột biến thay G bằng A ở exon 4 làm xuất hiện mã kết thúc sớm ở axit amin 212. Tần số của alen *CYP2C19**3 trong phần lớn các quần thể là dưới 1%; tuy nhiên ở quần thể người châu Á là 2–9% [16], [11], [14].

1.2.6.2. Các alen hiếm mã cho enzym giảm hoặc có hoạt tính chưa được xác định.

A. Các alen khác mã hóa cho enzym có hoạt tính giảm hoặc mất hoạt tính là *CYP2C19**4 (rs28399504), *5 (rs56337013), *6 (rs72552267), *7 (rs72558186) và *8 (rs41291556). Các alen này có tần số dưới 1% trong các quần thể người [16], [11], [14].

B. Một số alen khác cũng được xác định trong các quần thể khác nhau với rất ít dữ liệu về chức năng được mô tả hoặc được dùng các thuật toán phân tích để dự đoán ảnh hưởng của chúng lên chức năng protein [16], [11], [14].

1.2.6.3. Alen mã hóa cho enzyme có hoạt tính tăng

*CYP2C19*17* (rs12248560) (c.-806C→T) là đa hình xác định của alen *17 với sự thay thế C bằng T ở promoter tạo ra vị trí liên kết với yếu tố phiên mã GATA qua đó làm tăng biểu hiện và hoạt động của enzym CYP2C19. Tần số alen *CYP2C19*17* là khoảng 21% ở người da trắng, 16% ở người Mỹ gốc Phi và 3% ở người châu Á [16], [66], [11].

1.2.6.4. Mối liên quan giữa kiểu gen và hoạt tính enzym chuyển hóa thuốc

Dựa vào kiểu gen theo các alen trên đây sẽ có các hình thái tác dụng hoạt tính enzym CYP2C19 được phân loại như sau [16], [11], [14]:

Bảng 1.2. Biểu hiện kiểu gen liên quan đến hoạt tính Enzym

Hoạt tính enzym	Kiểu gen	Tần suất
Mạnh	*1/*17, *17/*17	5-30% bệnh nhân
Bình thường	*1/*1	35-50% bệnh nhân
Yếu	*1 kết hợp với một trong các allele từ *2 - *8 phổ biến *1/*2, *1/*3	18 -45% bệnh nhân
Rất yếu	Mang 2 allele từ *2-*8 phổ biến *2/*2, *2/*3, *3/*3	-15% bệnh nhân

*Ghi chú: Alen mã hoá cho enzym có hoạt tính bình thường (kiểu đại) được ký hiệu là *1.*

1.3. NGHIÊN CỨU VỀ ẢNH HƯỞNG CỦA ĐA HÌNH GEN *CYP2C19* LÊN KHẢ NĂNG CHỐNG NGỪNG TẬP TIỂU CẦU Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH CẤP

1.3.1. Các nghiên cứu chứng minh vai trò của kiểu gen *CYP2C19* ảnh hưởng đến độ ngưng tập tiểu cầu và các biến cố lâm sàng

Collet và Montalescot và các cộng sự theo dõi 259 bệnh nhân dưới 45 tuổi đã từng bị NMCT được điều trị bằng clopidogrel ít nhất một tháng. Có 73 bệnh nhân mang gen alen *CYP2C19*2* và 186 bệnh nhân không mang gen này. Kết quả theo dõi cho thấy so với bệnh nhân không mang gen *CYP2C19*2*, bệnh nhân mang gen này có tần suất tử vong, NMCT tái phát hoặc tái tưới máu mạch vành khẩn và tần suất huyết khối tắc Sten cao hơn có ý nghĩa thống kê (15 và 11 HR=3.69 [95% CI 1.69 – 8.05], p=0,0005) và tần suất huyết khối tắc sten (8 và 4; HR=6,02 [1,81–20,04], p=0,0009) cao hơn có ý nghĩa. Ảnh hưởng xấu của gen alen *CYP2C19*2* đối với các bệnh nhân dùng clopidogrel tối thiểu 6 tháng cho đến hết thời gian nghiên cứu (HR=3.00 [1,27–7,10], p=0,0009). Phân tích đa biến cho thấy sự hiện diện gen alen *CYP2C19*2* là yếu tố duy nhất dự báo một cách độc lập các biến cố tim mạch nặng (HR=4.04; KTC 95% 1.81-9.02; P=0.0006) [100].

Các tác giả Hoa Kỳ đứng đầu là Mega và Sabatine cho thấy trong số những bệnh nhân HCMVC tham gia TRITON-TIMI 38 được điều trị bằng clopidogrel, những người mang gen alen *CYP2C19*2* có tần suất các biến cố tim mạch nặng cao hơn so với những người không mang gen này (12.1% so với 8.0%, p=0.01). Tần suất huyết khối tắc Stent của người mang gen *CYP2C19*2* cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với người không mang gen này (2.6% so với 0.8%, p=0.02) [101].

Nghiên cứu EXCELSIOR (Impact of Extent of Clopidogrel-Induced Platelet Inhibition During Elective Stent Implantation on Clinical Event Rate),

cho thấy những người được đặt sten mạch vành có mức kết tập tiểu cầu tồn lưu (residual platelet aggregation) >14% sau liều nạp 600 mg clopidogrel có nguy cơ tử vong, NMCT hoặc can thiệp lại trên mạch vành đích sau 30 ngày cao hơn có ý nghĩa so với những người có mức kết tập tiểu cầu tồn lưu <14%. Trong số những bệnh nhân tham gia nghiên cứu EXCELSIOR có 797 người được theo dõi đủ 1 năm, gồm 552 người mang kiểu gen *CYP2C19* đồng hợp tử (*1/*1) và 245 người có ít nhất một gen alen*2. Các nhà nghiên cứu nhận thấy tỉ lệ có mức KTTC tồn lưu >14% ở những người có ít nhất một gen alen*2 cao hơn có ý nghĩa so với tỉ lệ này ở những người mang kiểu gen đồng hợp tử (*1/*1), cả sau khi uống liều nạp 600 mg clopidogrel (62,4% so với 43,4%, $p<0,001$) lẫn khi xuất viện khi đang dùng liều duy trì 75 mg/ngày (41,3% so với 22,5%, $p<0,001$). Tần suất chết hoặc NMCT sau 1 năm của những người có mức KTTC tồn lưu >14% cao gấp 3 lần so với tần suất này của những người có mức KTTC tồn lưu <14% [102].

Trong nghiên cứu PLATO phân nhóm xét nghiệm gen, 10.285 bệnh nhân được xét nghiệm gen. Các biến cố tim mạch chính xảy ra ít hơn giữa 2 nhóm bệnh nhân được dùng ticagrelor và clopidogrel tương ứng với các nhóm gen có ít nhất 1 alen làm giảm tác dụng của thuốc là 8,6% và 11,2% (HR=0,77, 95% CI:0,60-0,99, $p=0,0380$); và ở nhóm không có alen nào gây giảm tác dụng thuốc là 8,8% so với 10,0% (HR=0,86, CI:0,74–1,01, $p=0,0608$). Trong nhóm dùng clopidogrel, tỷ lệ các biến cố lâm sàng sau 30 ngày cao hơn ở nhóm bệnh nhân có alen làm giảm tác dụng thuốc so với nhóm không có alen nào (5,7% và 3,8%, $p=0,028$). Các bệnh nhân có alen làm tăng tác dụng thuốc có tỷ lệ biến cố chảy máu cao hơn so với nhóm không có hoặc có alen làm giảm tác dụng thuốc (11,9% so với 9,5%, $p=0,022$) [15].

Guillaume Paré và các cộng sự trong thử nghiệm CURE (the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) xét nghiệm gen CYP2C19 cho 5.059 bệnh nhân HCMVC, sau đó chia thành 2 nhóm: 2.549 bệnh nhân được dùng clopidogrel và aspirin; 2.510 bệnh nhân chỉ dùng aspirin (nhóm chứng). Kết quả cho thấy 9,1% các bệnh nhân dùng clopidogrel có các biến cố chính so với 12,6% các bệnh nhân trong nhóm chứng (HR với clopidogrel =0,71, 95% CI:0,60 – 0,84; $p < 0,001$). Hiệu quả làm giảm các biến cố của clopidogrel trong nhóm bệnh nhân có alen làm giảm tác dụng thuốc so với nhóm chứng là tương tự nhau (HR nhóm mang alen giảm tác dụng thuốc =0,69; 95%CI:0,49–0,98; HR nhóm không mang alen giảm tác dụng thuốc =0,72; 95%CI:0,59-0,87; $p=0,84$). Ngược lại đối với nhóm không mang alen làm giảm tác dụng thuốc hoặc mang alen làm tăng tác dụng thuốc thì nhóm clopidogrel làm giảm rõ các biến cố tim mạch so với nhóm chứng [7].

Notarangelo và các cộng sự châu Âu trong nghiên cứu PHARMCLO (Pharmacogenomic Approach to Selecting Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes) thiết kế để lựa chọn thuốc kháng tiểu cầu dựa trên kết quả phân tích gen *CYP2C19*. Kết quả các biến cố lâm sàng xảy ra ở nhóm bệnh nhân chỉ định dùng thuốc theo kết quả xét nghiệm gen là 15,9% thấp hơn hẳn so với nhóm chỉ định theo lâm sàng 25,9% (HR=0,58; 95%CI:0,43-0,78; $p < 0,0001$) [25].

1.3.2. Các nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của các quá trình hấp thu và chuyển hoá thuốc trong tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu của clopidogrel

Trong nghiên cứu được thực hiện bởi một nhóm tác giả Pháp, đứng đầu là Simon (Khoa Dược lý, Đại học Pierre và Marie Curie, Paris), được tiến hành cho 2.208 bệnh nhân NMCT cấp được điều trị bằng clopidogrel. Kết quả cho thấy những người có bất kỳ 2 gen nào trong số các gen alen mã hóa enzym CYP2C19 khiếm khuyết (*2, *3, *4, *5) có tần suất các biến cố tim

mạch nặng sau 1 năm cao hơn rất có ý nghĩa so với những người không có gen nào trong số này (21,5% so với 13,3%). Khảo sát riêng ở 1.535 bệnh nhân đã được PCI trong thời gian nằm viện cho thấy những người có bất kỳ 2 gen nào trong số các gen mã hóa enzym CYP2C19 khiếm khuyết có nguy cơ bị các biến cố tim mạch nặng tăng gấp 3 lần ($p=0,005$) [104].

Nghiên cứu ELEVATE-TIMI 56 là một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi tiến hành cho 333 bệnh nhân bị bệnh tim, 86 bệnh nhân có mang gen alen *CYP2C19*2* được dùng lần lượt các liều 75 mg, 150 mg, 225 mg và 300 mg. Nghiên cứu chỉ ra với các bệnh nhân mang kiểu gen dị hợp tử *CYP2C19*2* liều clopidogrel 225 mg có tác dụng dược lý tương đương với liều chuẩn 75 mg, còn với bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp tử *CYP2C19*2* thì với liều 300 mg cũng không có tác dụng chống NTTC [105].

1.3.3. Các nghiên cứu cho kết quả không thấy sự liên quan giữa kiểu gen và các biến cố lâm sàng của clopidogrel

Antonio Tello-Montoliu và các cộng sự ở Tây Ban Nha cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về độ NTTC ở 2 nhóm bệnh nhân có kiểu gen alen *CYP2C19*2* so với nhóm bình thường *CYP2C19*1* ($p=0,020$) và bệnh nhân mang kiểu gen alen *CYP2C19*17* ($p=0,048$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa về các biến cố tim mạch giữa các nhóm *CYP2C19*2* (HR=1; 95%CI:0,94 – 1,55, $p=0,984$) hoặc *17 (HR=0,93; 95%CI:0,61 – 1,43, $p=0,753$) so với nhóm có kiểu gen alen bình thường [22].

Michael V.Holmes và các cộng sự trong một nghiên cứu tổng quan hệ thống và nghiên cứu phân tích gộp với 32 nghiên cứu trên 42.016 bệnh nhân, kết quả đã báo cáo có 3.545 biến cố tim mạch, 579 huyết khối sten và 1.413 biến cố chảy máu. Mặc dù có sự liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* với phản ứng đề kháng clopidogrel tuy nhiên không thấy sự liên quan có ý nghĩa thống kê với các biến cố tim mạch [106].

Jacob A. Doll và các cộng sự trong nghiên cứu của mình đã công bố không có mối liên quan giữa tình trạng chuyển hoá thuốc theo kiểu gen và các biến cố lâm sàng chính (Tử vong, NMCT, đột quỵ) (HR=0,36); Các bệnh nhân nhóm bình thường và nhóm chuyển hoá giảm có tỷ lệ các biến cố như nhau trong nhóm dùng prasugrel (HR=0,82) hoặc clopidogrel (HR=0,91). Sau khi điều chỉnh các biến số lâm sàng và điều trị, nhóm bệnh nhân bình thường có nguy cơ NMCT thấp hơn so với nhóm có chuyển hoá chậm (HR=0,80), tuy nhiên nguy cơ cho các biến cố khác thì như nhau. Nhóm bệnh nhân có tác dụng chuyển hoá giảm có độ NTTC (39,93 U) cao hơn trong nhóm dùng clopidogrel so với nhóm được dùng prasugrel (3,87 U) [21].

1.3.4. Các nghiên cứu về ảnh hưởng đa hình gen *CYP2C19* trên tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu của clopidogrel ở các bệnh nhân Châu Á

Yunmei ZHANG và các cộng sự Trung Quốc đã nghiên cứu so sánh hiệu quả của việc sử dụng liều cao clopidogrel và thay thế bằng ticagrelor cho các bệnh nhân HCMVC được đặt stent ĐMV có kiểu gen *CYP2C19* làm chuyển hoá thuốc giảm hoặc kém. Sau 6 tháng theo dõi tỷ lệ biến cố trong nhóm dùng ticagrelor là 4,4% so với 20,0% ở nhóm dùng liều cao clopidogrel ($p < 0,001$). Phân tích sống còn cho thấy tỷ lệ sống sót của nhóm dùng ticagrelor (95% khả năng sống sót) cao hơn nhóm dùng clopidogrel (87% khả năng sống sót), chỉ ra rằng tỷ lệ các biến cố chính thấp hơn ở nhóm dùng ticagrelor so với nhóm dùng clopidogrel (HR=2,54; 95% CI:0,89 – 7,81; $p=0,07$). Mặc dù tỷ lệ biến cố chảy máu trong nhóm dùng clopidogrel cao hơn so với nhóm dùng ticagrelor tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (2,2% và 1,6% $p=0,380$) [19].

Hisao Ogawa và các cộng sự Nhật Bản nghiên cứu 773 bệnh nhân trong tổng số 1.363 bệnh nhân của nghiên cứu PRASFIT-ACS được xét nghiệm gen *CYP2C19* để xác định ảnh hưởng của đa hình gen trên hiệu quả

và tính an toàn của prasugrel và clopidogrel. Kết quả 39,2% và 60,8% bệnh nhân trong nhóm dùng prasugrel và 35,2% và 64,8% các bệnh nhân trong nhóm dùng clopidogrel có kiểu gen bình thường và kiểu gen làm chuyển hoá thuốc chậm hoặc kém. Trong nhóm có kiểu gen bình thường, độ NTTC trong nhóm dùng prasugrel thấp hơn ở thời điểm 2-4 giờ và 5-12 giờ sau khi dùng liều nạp so với nhóm dùng clopidogrel, tuy nhiên độ NTTC của 2 nhóm sau thời gian theo dõi 4 tuần là như nhau. Ngược lại, ở nhóm bệnh nhân có kiểu gen làm chuyển hoá thuốc chậm hoặc kém, độ NTTC ở nhóm dùng prasugrel thấp hơn có ý nghĩa trong suốt cả thời gian nghiên cứu. Đối với các bệnh nhân có kiểu gen bình thường, tỷ lệ các biến cố chính sau thời gian theo dõi 24 tuần là 11,8% với nhóm dùng prasugrel và 11,9% với nhóm dùng clopidogrel (HR= 0,99; 95%CI:0,5-1,96). Trong nhóm bệnh nhân có kiểu gen làm chuyển hoá thuốc chậm hoặc kém, tỷ lệ các biến cố chính là 9,3% ở nhóm dùng prasugrel và 12,5% ở nhóm dùng clopidogrel (HR=0,78; 95%CI:0,45-1,35). Tỷ lệ các biến cố chảy máu là tương tự nhau giữa 2 nhóm xét nghiệm gen [18].

Xiao-Fang Tang và các tác giả Trung Quốc kết hợp xét nghiệm đa hình gen *CYP2C19* và đo độ NTTC để tiên lượng các biến cố lâm sàng ở 1.104 bệnh nhân đặt stent ĐMV. Các bệnh nhân được xét nghiệm gen, đo độ NTTC và ghi nhận các biến cố lâm sàng trong thời gian theo dõi là 12 tháng. Nguy cơ biến cố tim mạch xảy ra cho 2 nhóm bệnh nhân có và không có alen làm mất chức năng lần lượt là (HR=2,515; 95% CI:1,150 – 5,501, p=0,021); nguy cơ xảy ra đối với nhóm có mức ức chế tiểu cầu <30% là (HR=1,992; 95%CI:1,040–3,818, p=0,038). Một thang điểm nguy cơ biến cố thiếu máu được tính toán từ 0 đến 2. So với nhóm có điểm nguy cơ bằng 0, HR cho các biến cố tim mạch là 4,078 so với nhóm có điểm nguy cơ là 2 (95% CI:1,525 - 10,905, p=0,005). Tuy nhiên không có sự khác biệt giữa 2 nhóm có điểm

nguy cơ là 0 và nhóm có điểm nguy cơ là 1. Kết quả của nghiên cứu cho thấy khi kết hợp cả 2 phương pháp thì khả năng tiên đoán nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch chính trong 1 năm cho các bệnh nhân được đặt sten ĐMV tốt hơn hẳn từng phương pháp riêng lẻ [107].

1.3.5. Nghiên cứu về khía cạnh tài chính của việc xét nghiệm *CYP2C19* định hướng dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu

Phân tích về hiệu quả tài chính của xét nghiệm gen *CYP2C19* ở bệnh nhân dùng liệu pháp DAPT sau HCMVC và sau PCI, kết quả cho thấy việc dùng xét nghiệm đa hình gen *CYP2C19* để hướng dẫn dùng thuốc chống NTTC kép bằng cách chuyển sang ticagrelor hoặc prasugrel cho những bệnh nhân có alen làm giảm tác dụng thuốc là có ích lợi về mặt kinh tế do hạn chế các biến cố xảy ra liên quan đến giảm tác dụng của clopidogrel. Tổng chi phí tiết kiệm được ước tính hàng năm tiết kiệm được lên tới 444.852 USD [9].

1.3.6. Nghiên cứu về đa hình gen *CYP2C19* và các yếu tố nguy cơ tim mạch

Efrén Martínez-Quintana và các cộng sự Tây Ban Nha nghiên cứu đa hình gen *CYP2C19* và các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân HCMVC. 503 bệnh nhân HCMVC được nghiên cứu mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* với phân loại HCMVC, các yếu tố nguy cơ tim mạch (tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu và hút thuốc lá). Các bệnh nhân được xét nghiệm đa hình gen *CYP2C19* và phân loại thành các loại theo tác dụng dược lý: rất kém, kém, bình thường, nhanh và rất nhanh. Nhóm có tác dụng chuyển hoá rất kém có tỷ lệ mắc đái tháo đường phụ thuộc insulin hơn phần còn lại ($p=0,067$). Trong khi các yếu tố nguy cơ tim mạch khác như THA, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá, tiền sử gia đình mắc bệnh ĐMV không có xu hướng này. Mặt khác, số lượng và loại tổn thương HCMVC (Cục máu đông, huyết khối hoặc cả 2) cũng không có sự khác biệt nào có ý nghĩa giữa các nhóm theo kiểu gen. Ngược lại, khi so sánh giữa các nhóm kiểu gen làm

chuyển hoá thuốc rất kém, kém và bình thường so với nhóm có kiểu gen làm chuyển hoá thuốc nhanh và rất nhanh thấy có sự khác nhau rõ trên đối tượng ĐTĐ được dùng insulin (18% so với 11%, $p=0,032$) [108].

1.3.7. Tình hình nghiên cứu ở Việt Nam.

Ở Việt Nam, chưa nhiều nghiên cứu về ảnh hưởng đa hình gen *CYP2C19* trên khả năng chống NTTC của clopidogrel.

Hoàng Quốc Hoà và các cộng sự đã công bố kết quả khảo sát vai trò của *CYP2C19* trên tổn thương mạch vành đích ở bệnh nhân NMCT cấp sau đặt sten ĐMV kết luận chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đa hình gen *CYP2C19* [109].

Các tác giả Đào Văn Đôn và các cộng sự nghiên cứu xác định đa hình gen *CYP2C19**2 và 3 trên bệnh nhân mạch vành, đã tiến hành lấy mẫu máu của 46 bệnh nhân HCMVC tại bệnh viện Quân Y 103 từ 1/1/2015 đến 1/1/2016 xét nghiệm đa hình gen *CYP2C19*. Kết quả cho thấy 41,30% kiểu gen *1*1; 45,65% có kiểu gen *1*2 hoặc *1*3; 13,05% có kiểu gen *2*2 hoặc *2*3 [110].

Nguyễn Thị Minh Ngọc và các cộng sự nghiên cứu trên 40 BN mạch vành (được chẩn đoán HCMVC: NMCT, ĐTNKÔĐ), được đặt sten ĐMV qua da và có chỉ định điều trị clopidogrel và aspirin. Khi phân tích đa hình gen *CYP2C19* (*CYP2C19**2 và *CYP2C19**3) phát hiện 21 người (52,5%) có mang đột biến gen, trong đó 14 người (35%) mang gen dị hợp tử và 4 người (10%) mang đồng hợp tử đột biến *CYP2C19**2 và 3 người mang gen dị hợp *CYP2C19**3 [111].

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Gồm 195 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là HCMVC được điều trị chống NTTC tại Viện Tim Mạch - Bệnh viện Bạch Mai và Trung tâm Tim mạch Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 06/2015 đến tháng 01/2019.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán HCMVC dựa vào các tiêu chuẩn chẩn đoán STEMI, NSTEMI và ĐTNKÔĐ. Chẩn đoán xác định HCMVC khi có ít nhất 2 trong các tiêu chuẩn sau[25]:

- 1) Triệu chứng thiếu máu cục bộ khi nghỉ kéo dài trên 20 phút.
- 2) ĐTĐ có ST chênh lên hoặc chênh xuống ít nhất 1mm ở 2 chuyển đạo liên tiếp.
- 3) Tăng hoặc giảm mức troponin T hoặc I trên mức 99% bách phân vị giới hạn trên.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ[25]

- Đang chảy máu ngoài hoặc có chảy máu tạng.
- Chống chỉ định dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu.
- Suy thận, suy gan giai đoạn cuối.
- Bệnh lý ngoài tim có tiên lượng sống dưới 1 năm.
- Đã biết về kết quả các đa hình gen *ABCB1*, *CYP2C19**2, *3, *17.

2.1.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- ❖ Thời gian nghiên cứu: từ tháng 6/2015- 1/2019
- ❖ Địa điểm lấy mẫu: Viện Tim mạch Việt Nam và Trung tâm Tim mạch Bệnh viện Đại học Y Hà nội.
- ❖ Địa điểm nghiên cứu:

- Bộ môn Y Dược học cơ sở, khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội
- Viện Tim mạch Việt Nam
- Trung tâm Tim mạch Bệnh viện Đại học Y Hà Nội
- Viện nghiên cứu hệ gen thuộc Viện hàn lâm khoa học Việt Nam.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Các đối tượng nghiên cứu được theo dõi dọc theo thời gian, phân tích sự khác biệt giữa các nhóm bệnh nhân có kiểu gen và kiểu hình khác nhau.

2.2.2. Công thức tính cỡ mẫu

Đối với mục tiêu 1 cỡ mẫu được ước tính theo công thức ước tính cỡ mẫu cho một tỷ lệ với sai số tương đối:

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{1-P}{\varepsilon^2 P}$$

Trong đó:

- **P = 0,34**: tỷ lệ người có nhóm gen CYP2C19*2 trong quần thể[16]
- **$\alpha = 0,05$** : mức ý nghĩa thống kê $\Rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$
- **$\varepsilon = 0,2$** : mức sai số tương đối cho phép

Ta có cỡ mẫu cần thiết cho thiết kế nghiên cứu này là 187 bệnh nhân, cộng thêm 5% số bệnh nhân trong danh sách dự phòng đối tượng không tham gia nghiên cứu (thông qua xin ý kiến chuyên gia), tổng cộng cỡ mẫu cần có là 187-196 bệnh nhân.

Đối với mục tiêu 2 cỡ mẫu được ước tính theo công thức tính cỡ mẫu cho so sánh hai trị số trung bình:

$$n = \frac{2\sigma^2(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Trong đó:

- $\mu_1=71$: mức độ % độ NTTC trung bình trong nhóm có CYP2C19*2 với clopidogrel 75mg (theo nghiên cứu trước đó)[105]
- $\mu_2=57.5$: mức độ % độ NTTC trung bình trong nhóm không có CYP2C19*2 với clopidogrel 75mg (theo nghiên cứu trước đó).
- $\sigma =18.3$: độ lệch chuẩn chung của 2 nhóm
- $\alpha = 0,05$: mức ý nghĩa thống kê $\Rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$
- $\beta = 0,80$: lực mẫu $\Rightarrow Z_{1-\beta} = 0,84$

Ta có cỡ mẫu cho mỗi nhóm là 29 nhân cỡ mẫu với hệ số thiết kế = 2 (tương ứng với hai cụm là hai bệnh viện nghiên cứu), ta có cỡ mẫu cho mỗi nhóm là 58. Ước tính thêm 10% mẫu dự phòng bỏ cuộc \Rightarrow cỡ mẫu mỗi nhóm là 64. Tổng cộng cỡ mẫu cần là $64 \times 3 = 192$.

2.2.3. Phương pháp lựa chọn đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được lựa chọn theo trình tự thời gian, không phân biệt về tuổi, giới tính cũng như tình trạng khi nhập viện của người bệnh. Nhóm nghiên cứu lựa chọn liên tiếp các bệnh nhân tại hai bệnh viện, đồng ý tham gia nghiên cứu cho đến khi đủ cỡ mẫu.

2.2.4. Các bước tiến hành

Nghiên cứu sinh trực tiếp hỏi tiền sử, bệnh sử và khám lâm sàng kỹ lưỡng bệnh nhân, giải thích kỹ về quy trình nghiên cứu cho bệnh nhân, khi bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu tiến hành cho bệnh nhân ký bản thoả thuận đồng ý tham gia nghiên cứu, sau đó tiến hành làm bệnh án theo mẫu riêng (Phụ lục 1).

Bệnh nhân được lấy máu xét nghiệm gen *CYP2C19* ngay sau khi đồng ý tham gia nghiên cứu, và xét nghiệm độ NTTC vào thời điểm sau liều nạp thuốc chống NTTC ít nhất 24 giờ và đảm bảo xét nghiệm lúc đói.

Theo dõi thu thập các dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng, các biến cố tim mạch chính, các biến cố về tính an toàn cũng như các biến cố khác của bệnh nhân trong suốt quá trình nằm viện và sau khi ra viện tái khám 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng.

Sau khi có kết quả xét nghiệm gen *CYP2C19*, bệnh nhân sẽ được khuyến cáo điều chỉnh thuốc chống NTTC theo kết quả xét nghiệm gen, nếu bệnh nhân không đồng ý điều chỉnh thuốc theo khuyến cáo thì không bắt buộc và tiếp tục theo dõi ghi nhận các biến cố tim mạch cho đến hết thời gian nghiên cứu.

Các bệnh nhân được theo dõi, thu thập, phân tích đánh giá các biến cố tim mạch theo 4 nhóm dựa vào kết quả xét nghiệm gen *CYP2C19* có hay không có alen làm giảm tác dụng clopidogrel (gen làm chuyển hoá chậm) và tình trạng dùng thuốc chống NTTC. Các nhóm đó bao gồm:

- Nhóm có gen *CYP2C19* chuyển hoá chậm dùng ticagrelor.
- Nhóm có gen *CYP2C19* chuyển hoá chậm dùng clopidogrel.
- Nhóm không có gen *CYP2C19* chuyển hoá chậm dùng ticagrelor.
- Nhóm không có gen *CYP2C19* chuyển hoá chậm dùng clopidogrel.

2.2.5. Quy trình điều trị và theo dõi bệnh nhân

- Các bệnh nhân đều được dùng thuốc chống NTTC liều tấn công với thuốc aspirin 300mg kết hợp clopidogrel 300-600mg hoặc ticagrelor 180 mg. Sau đó dùng liều duy trì: Clopidogrel 75mg x 1lần/ngày hoặc ticagrelor 90mg x 2 lần/ngày kết hợp với Aspirin 80-100mg/ngày. Liều duy trì được dùng liên tục cho đủ 12 tháng.

- Các bệnh nhân đều được theo dõi kỹ về lâm sàng: mức độ suy tim (NYHA) và biến cố tim mạch chính, các biến cố về chảy máu liên quan đến dùng thuốc, và các biến cố khác trong thời gian 1, 3, 6, và 12 tháng.

- Các biến cố tim mạch chính bao gồm: tử vong do nguyên nhân tim mạch, đột quy, tái NMCT, tái thông ĐM thủ phạm.

2.2.6. Quy trình xét nghiệm gen *CYP2C19* và đo độ ngưng tập tiểu cầu

2.2.6.1. Nguyên liệu và phương tiện

A. Hoá chất

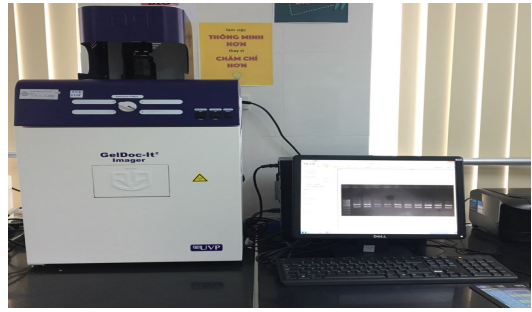
- Cặp mồi được đặt tổng hợp từ hãng IDT- Mỹ. Đây là mồi tự thiết kế.
- Lambda DNA/HindIII Marker, code: SM0103, hãng: Fermentas
- GeneRuler 100bp Plus DNA Ladder, code: SM0321, hãng Thermo Scientific
- Q5 High – Fidelity DNA polymerase, hãng: Neb (New England Biolabs)
- E.Z.N.A blood DNA Mini kit, code : D3392, hãng Omega-Biotek
- GeneJET PCR Kit, hãng: Thermo Fisher Scientific
- Sử dụng chất kích tập là ADP 5 μ M của hãng Nippon Corporation (Nhật Bản).

B. Thiết bị

- Máy PCR Prime Thermal Cycler (Code: 5PRIME/02, Anh)
- Máy đo nồng độ DNA Eppendorf Bio Photometer Plus (Eppendorf, Đức)
- Máy giải trình tự 3500 Genetic Analyzer applied Biosystems, Mỹ.
- Máy đo độ NTTC Chrono–LOG của Mỹ đang vận hành tại khoa huyết học bệnh viện Bạch Mai.



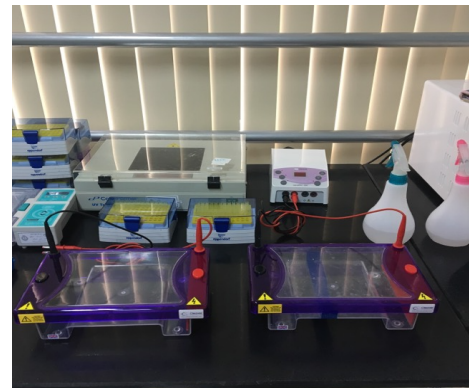
Hình 2.1. Máy đo quang phổ thể tích nano



Hình 2.2. Máy chụp ảnh điện di



Hình 2.3. Máy PCR



Hình 2.4. Máy điện di



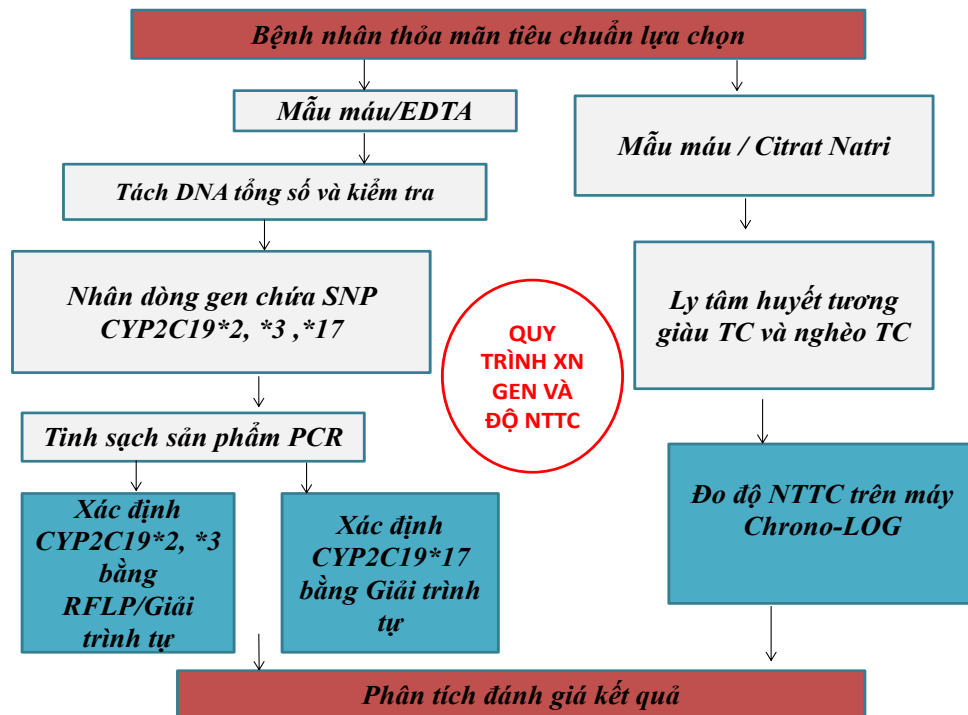
Hình 2.5. Máy giải trình tự ABI 3500



Hình 2.6. Máy đo độ NTTC CHRONO-LOG

(Nguồn: Các hình từ 2.1 đến 2.5 là hình ảnh chụp tại labo sinh học phân tử khoa Y dược Đại học Quốc gia Hà Nội; Hình 2.6 được chụp từ khoa huyết học bệnh viện Bạch Mai)

2.2.6.2. Quy trình xét nghiệm gen CYP2C19 và đo độ ngưng tập tiểu cầu



Hình 2.7. Quy trình xét nghiệm gen CYP2C19 và đo độ ngưng tập tiểu cầu.

Xét nghiệm gen CYP2C19 được tiến hành trong điều kiện tối ưu như thể hiện trong bảng 2.1.

Bảng 2.1. Điều kiện tối ưu phản ứng PCR cho CYP2C19*2, *3 và *17

Thành phần	Nồng độ hoạt động		
	CYP2C19 *2	CYP2C19 *3	CYP2C19 *17
DNA template	5-100 ng	40-170 ng	5-100 ng
dNTP mix, 2 mM	0.2 mM	0.2 mM	0.2 mM
Q5® Reaction Buffer 5X	1X	1X	1X
Mồi (*2 *3, *17) F 10 mM	0.25 µM	0.25 µM	0.25 µM
Mồi (*2 *3, *17) R 10mM	0.25 µM	0.25 µM	0.25 µM
Q5 pol 2 u/µl	0.02 u/µl	0.02 u/µl	0.02 u/µl
Chu trình nhiệt cho phản ứng PCR	Biến tính: 98°C- 3 phút; 35 chu kỳ x (98°C-10 giây; 59°C - 30 giây; 72°C- 30 giây); Kết thúc: 72°C- 5 phút	Biến tính: 98°C- 3 phút; 35 chu kỳ x (98°C-10 giây; 68°C - 30 giây; 72°C- 30 giây); Kết thúc: 72°C- 5 phút	Biến tính: 98°C- 3 phút; 35 chu kỳ x (98°C-10 giây; 59°C - 30 giây; 72°C- 30 giây); Kết thúc: 72°C- 5 phút
Trình tự các cặp mồi	TGGAATTTGAAGTATCTTTGAGCC CCAATGAATCAAATACGCAAGCAG	GCAACCATTTAACCAGCTAGG CTGTCTCATCAGCTAGAATCCCA	GCCCTTAGCACCAAATTCTC AGACCCTGGGAGAACAGGC
ĐỘ DÀI SẢN PHẨM	719 bp	898 bp	421 bp

2.2.7. Thu thập các biến cố lâm sàng

- Các biến cố tim mạch chính bao gồm: Tử vong do nguyên nhân tim mạch, NMCT, đột quy, Tái can thiệp ĐMV đích. Các tiêu chí an toàn: xuất huyết các mức độ theo tiêu chuẩn PLATO, Được thu thập khi bệnh nhân đang nằm viện, khám lại hàng tháng sau 1, 3, 6, 12 tháng.

- Các thông tin khác được thu thập qua thăm khám bệnh nhân lúc nằm viện:

+ Các thông tin chung của bệnh nhân: tuổi, giới, nghề nghiệp, địa lý.

+ Các yếu tố nguy cơ tim mạch: tăng huyết áp, tăng cholesterol máu, đái tháo đường, hút thuốc lá, tiền sử gia đình.

+ Các xét nghiệm tình trạng cận lâm sàng: suy thận, EF, tiền sử NMCT.

+ Các xét nghiệm khác: số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu, hemoglobin.

- Các phác đồ điều trị nội khoa kết hợp khác ngoài thuốc kháng kết tập tiểu cầu được ghi nhận phân tích.

- Các đặc điểm tổn thương ĐMV được ghi nhận: số nhánh tổn thương, mức độ tổn thương, số lượng, vị trí can thiệp, phương pháp can thiệp được ghi nhận phân tích.

- Tính các thang điểm đánh giá nguy cơ tim mạch do huyết khối cũng như các nguy cơ chảy máu do dùng thuốc chống NTTC gồm thang điểm TIMI và CRUSADE.

2.3. NỘI DUNG NGHIÊN CỨU

2.3.1. Mục tiêu 1: Xác định tần suất phân bố kiểu gen CYP2C19 ở người bệnh hội chứng mạch vành cấp

2.3.1.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

- Tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể (BMI), các loại chẩn đoán HCMVC.
- Các yếu tố nguy cơ: Hút thuốc lá, ĐTD, THA, tiền sử NMCT, tiền sử ĐTN, tiền sử PCI, rối loạn lipid máu.
- Các đặc điểm lâm sàng: Mạch, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, suy tim.
- Các chỉ tiêu nghiên cứu về sinh hóa máu cần thu thập: glucose, HbA1C, ure, creatinin, GOT, GPT, acid uric, cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, C-reactive protein, CK, CK-MB, TroponinT, NT-proBNP.
- Các chỉ tiêu nghiên cứu thuộc huyết học: số lượng bạch cầu, tỷ lệ bạch cầu trung tính, số lượng tiểu cầu, độ NTTC.
- Đặc điểm dùng thuốc chống NTTC của các bệnh nhân nghiên cứu
- Các biến cố lâm sàng: tử vong do tim mạch, tái can thiệp ĐMV, đột quỵ, tái nhập viện, và biến cố xuất huyết do dùng thuốc chống NTTC.

2.3.1.2. Tần suất phân bố kiểu gen CYP2C19

- Xác định số lượng, tỷ lệ alen CYP2C19*2, CYP2C19*3 và CYP2C19*17 theo các nhóm chẩn đoán HCMVC, cũng như theo cách dùng thuốc chống NTTC.
- Xác định số lượng, tỷ lệ các kiểu gen, kiểu hình CYP2C19 theo các nhóm chẩn đoán HCMVC, cũng như theo cách dùng thuốc chống NTTC.

2.3.2. Mục tiêu 2: Mối liên quan giữa kiểu gen CYP2C19 với độ ngưng tập tiểu cầu và một số biến cố lâm sàng

2.3.2.1. Mối liên quan với các đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu.

- Tìm hiểu mối liên quan giữa các nhóm kiểu gen và kiểu hình với đặc điểm về nhân trắc học, lâm sàng, xét nghiệm

- Tìm hiểu mối liên quan giữa các nhóm kiểu gen và kiểu hình với các đặc điểm về cách dùng thuốc chống NTTC.

2.3.2.2. Mối liên quan với độ ngưng tập tiểu cầu

- Tìm hiểu mối liên quan về độ NTTC giữa các kiểu gen CYP2C19 với các nhóm chẩn đoán HCMVC

- Tìm hiểu mối liên quan về độ NTTC giữa các kiểu alen CYP2C19*2, *3 và *17.

- Tìm hiểu mối liên quan về độ NTTC giữa các nhóm dùng thuốc chống NTTC và mức hoạt tính enzym.

2.3.2.3. Mối liên quan đa hình gen CYP2C19 với các biến cố tim mạch.

- Tìm hiểu mối liên quan giữa các kiểu gen CYP2C19 với tình trạng xảy ra biến cố và không xảy ra biến cố.

- Tìm hiểu mối liên quan giữa các kiểu gen CYP2C19 với các biến cố cụ thể.

- Tìm hiểu mối liên quan giữa các kiểu alen CYP2C19 *2, *3, *17 với tình trạng xảy ra biến cố và không xảy ra biến cố.

- Tìm hiểu mối liên quan giữa các kiểu hình gen CYP2C19 với các nhóm biến cố cụ thể.

- Phân tích sống còn tìm hiểu xác suất xảy ra biến cố trong từng nhóm kiểu gen CYP2C19, cũng như trong các nhóm dùng thuốc chống NTTC.

- Phân tích hồi quy logistic đa biến mối liên quan giữa một số các yếu tố nguy cơ trong tiên lượng cổ của các đối tượng nghiên cứu

- Phân tích sống còn tìm hiểu xác suất xảy ra biến cố của từng loại biến cố cụ thể.

2.4. MỘT SỐ TIÊU CHUẨN SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

2.4.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng mạch vành cấp

Dựa trên các tiêu chuẩn chẩn đoán NMCT cấp của tổ chức y tế thế giới 1971, định nghĩa toàn cầu về NMCT, Phác đồ 3 giờ, 1 giờ chẩn đoán NSTEMI-ACS [4], [5], [43], [50], [54], [55], [56], [60], [57].

Tổng hợp lại chúng tôi chẩn đoán xác định HCMVC khi có ít nhất 2 trong các tiêu chuẩn sau:

- 1) Triệu chứng thiếu máu cục bộ khi nghỉ kéo dài trên 20 phút.
- 2) ĐTĐ có ST chênh lên hoặc chênh xuống ít nhất 1mm ở 2 chuyển đạo liên tiếp.
- 3) Tăng hoặc giảm mức troponin T hoặc I trên mức 99% bách phân vị giới hạn trên.

2.4.2. Tiêu chuẩn đánh giá các yếu tố nguy cơ tim mạch

- Chỉ số khối cơ thể (BMI): Áp dụng công thức tính chỉ số khối cơ thể theo hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2014 [112].

Công thức tính BMI = W/H^2

Trong đó: W: trọng lượng cơ thể (kg)

H: chiều cao cơ thể (m)

- Đang hút thuốc lá: khi hút thuốc ≥ 1 điếu mỗi ngày trong vòng 1 tháng trước khi nhập viện [113].

- Tăng huyết áp: Xác định qua tiền sử bệnh (có giấy tờ ghi nhận bệnh lý từ chẩn đoán trong hồ sơ bệnh án). Trường hợp bệnh mới được chẩn đoán chúng tôi dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán tăng huyết áp của JNC VI (Ủy ban phòng chống huyết áp Hoa Kỳ) [114].

Bảng 2.2. Định nghĩa và phân độ tăng huyết áp (mmHg)

	Huyết áp tâm thu		Huyết áp tâm trương
Tối ưu	< 120	Và	< 80
Bình thường	120-129	Và/hoặc	80-84
Bình thường cao	130-139	Và/hoặc	85-89
THA độ 1	140 - 159	Và/hoặc	90 - 99
THA độ 2	160-179	Và/hoặc	100-109
THA độ 3	≥ 180	Và/hoặc	≥110

*Nguồn: theo Lackland D.T (2013) [114]

Nếu huyết áp không cùng mức để phân loại thì chọn mức huyết áp tâm thu hay tâm trương cao nhất.

- Đái tháo đường: Dựa theo hướng dẫn của Bộ Y tế (2014) về “Bệnh đái tháo đường” trong quyết định số 3879/QĐ – BYT ngày 30 tháng 09 năm 2014 về hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết – chuyển hoá[115].

+ Nồng độ glucose máu tĩnh mạch lúc đói (sau bữa ăn gần nhất tối thiểu 8 giờ), xét nghiệm tại labo là $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dL). Hoặc

+ Nồng độ glucose máu ở giờ thứ 2 của nghiệm pháp dung nạp glucose $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dL), sau uống 75 g glucose.

+ HbA1C $\geq 6,5\%$. Hoặc

+ Bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng kinh điển của ĐTD hoặc nồng độ glucose máu tĩnh mạch, xét nghiệm ngẫu nhiên $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dL).

- Rối loạn lipid máu khi có 1 hoặc nhiều các rối loạn sau: cholesterol $\geq 5,2$ mmol/l hoặc/và LDL-C $\geq 3,4$ mmol/l hoặc/và triglyceride $\geq 2,3$ mmol/l hoặc/và HDL-C $\leq 0,9$ mmol/l [116].

2.4.3. Kiểu gen và kiểu hình của CYP2C19

Tính tỷ lệ (%) kiểu gen CYP2C19 lý thuyết từ tần suất alen CYP2C19*2, *3, *17 trong nghiên cứu theo phương trình Hardy – Weinberg

[117]: Tần số kiểu gen GG,GA, và AA (đối với alen 2 và 3) và CC, CT và TT (đối với alen 17) lần lượt là: p^2 , p^*q và q^2 trong đó q là tần số alen A hoặc T; $p = 1 - q$ (tần suất alen G hoặc C).

Từ kiểu gen thu được chúng tôi phân loại theo các nhóm kiểu hình theo hoạt tính enzym CYP2C19 thành 4 nhóm: Nhóm có hoạt tính enzym mạnh, bình thường, yếu và rất yếu. Bảng 2.3 thể hiện kết quả phân loại này[16], [11], [14].

Bảng 2.3. Kiểu hình và kiểu gen CYP2C19

Kiểu gen CYP2C19	Kiểu hình enzym CYP2C19
*1*17, *17*17, *3*17	Hoạt tính enzym mạnh
*1/*1	Hoạt tính enzym bình thường
*1/*2, *1/*3	Hoạt tính enzym yếu
*2/*2, *2/*3, *3/*3	Hoạt tính enzym rất yếu

*Nguồn: Scott S.A. và cộng sự (2011)[105]

2.4.4. Các biến cố tim mạch

- Các biến cố chính do nguyên nhân tắc mạch được định nghĩa theo tiêu chuẩn nghiên cứu PLATO[118].

+ *Tử vong do nguyên nhân tim mạch*: Tử vong do nguyên nhân tim mạch bao gồm tử vong do nguyên nhân tim mạch, tử vong do tai biến mạch máu não, và các tử vong không có bằng chứng không phải tim mạch khác.

+ *Đột quy*: Được định nghĩa là tổn thương thần kinh khu trú gây ra bởi một tình trạng thiếu máu cục bộ hoặc xuất huyết xảy ra ít nhất sau 24 giờ khởi phát HCMVC.

+ *Tái NMCT*: Tái NMCT trong vòng 18 giờ khởi phát HCMVC được xác định khi có triệu chứng TMCBCT kèm theo ST chênh lên mới. Tái NMCT sau 18 giờ nhưng trước khi chỉ điểm sinh học cơ tim trở về bình thường khi

có triệu chứng TMCBCT kèm theo các chỉ điểm sinh học cơ tim CK-MB hoặc troponin tăng thêm ít nhất 50% giá trị trước đó. Tái NMCT sau khi chỉ điểm sinh học cơ tim đã trở về bình thường là khi có bất kỳ dấu hiệu bệnh TMCBCT lúc nghỉ, kèm theo các chỉ điểm sinh học cơ tim tăng hơn giá trị giới hạn trên. Tái NMCT sau PCI trong vòng 24 giờ là khi chỉ điểm sinh học cơ tim tăng trên hoặc bằng 3 lần giới hạn trên của giá trị bình thường hoặc giá trị đã giảm từ trước đó. Tái NMCT sau CABG khi chỉ điểm sinh học cơ tim tăng ít nhất 10 lần so với giới hạn trên hoặc trị số đã giảm trước đó.

- Các biến cố liên quan đến xuất huyết do dùng thuốc chống đông định nghĩa các biến xuất huyết theo tiêu chuẩn PLATO [118]:

+ *Xuất huyết nặng đe dọa tính mạng*: Tử vong, xuất huyết nội sọ, hoặc tràn máu màng tim gây ép tim, shock mất máu, hoặc hạ huyết áp trầm trọng cần phẫu thuật. Hemoglobin giảm > 50 g/L, hoặc cần truyền 4 đơn vị máu.

+ *Xuất huyết nặng*: làm ảnh hưởng đáng kể đến chức năng các cơ quan như xuất huyết võng mạc gây mất thị lực; Hemoglobin giảm 30 - 50 g/L, hoặc cần truyền 2 -3 đơn vị máu.

+ *Xuất huyết nhẹ*: đòi hỏi phải can thiệp y tế để ngừng hoặc điều trị xuất huyết.

+ *Xuất huyết tối thiểu*: các xuất huyết khác không đáng kể không cần phải can thiệp, điều trị.

- Tái nhập viện vì lý do tim mạch khác

2.4.5. Các thang điểm nguy cơ các biến cố do tắc mạch và xuất huyết

2.4.5.1. Thang điểm TIMI.

Chúng tôi tính thang điểm TIMI để phân tầng nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch do tắc mạch dựa trên các thông số theo bảng 2.4[119], [120], [121].

Bảng 2.4. Bảng điểm TIMI cho bệnh nhân HCMVC.

TIMI – STEMI		TIMI – NSTEMI/UA	
Thông số	Điểm	Thông số	Điểm
Tuổi 65-74	2	Tuổi ≥ 65	1
Tuổi ≥ 75	3	≥ 3 yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành	1
Tiền sử ĐTD/THA/ ĐTN	1	Có sử dụng Aspirin trong vòng 7 ngày trước nhập viện	1
Huyết áp tâm thu < 90 mmHg	3	Bệnh mạch vành đã biết trước đó (hẹp $\geq 50\%$)	1
Nhịp tim > 100 nhịp/phút	2	Có trên 1 cơn đau ngực khi nghỉ trong vòng 24 giờ	1
Độ Killip II-IV	2	Biến đổi đoạn ST	1
Cân nặng < 67 kg	1	Tăng dấu ấn sinh học của tim	1
NMCT thành trước	1	Tổng điểm	7
Đến viện quá 4 giờ kể từ khi có triệu chứng	1		
Tổng điểm	14		

Phân loại nguy cơ:

- 0-2 điểm: nguy cơ tử vong thấp
- 3-4 điểm: nguy cơ tử vong vừa
- 4 điểm: nguy cơ tử vong cao

2.4.5.2. Thang điểm CRUSADE.

Chúng tôi tính điểm nguy cơ xuất huyết theo thang điểm CRUSADE dựa trên các thông số như bảng 2.5 [122], [123], [124].

Bảng 2.5. Bảng điểm CRUSADE nguy cơ xuất huyết.

Chỉ số	Điểm	Chỉ số	Điểm	Chỉ số	Điểm
Mức lọc cầu thận (ml/phút)		Huyết áp tâm thu (mmHg)		Nhịp tim (nhịp/phút)	
≤ 15	39	≤ 90	10	≤ 70	0
> 15 - 30	35	91 – 100	8	71 – 80	1
> 30 – 60	28	101 – 120	5	81 -90	3
> 60 – 90	17	121 – 180	1	91 – 100	6
> 90 – 120	7	181 – 200	3	101 – 110	8
> 120	0	> 200	5	111 – 120	10
				≥ 121	11
Hematocrit (%)		Giới tính		Bệnh mạch máu trước đó	
< 31	9	Nam	0	Không	0
31 – 33,9	7	Nữ	8	Có	6
34 – 36,9	3	Dấu hiệu của suy tim mạn		Đái tháo đường	
37 – 39,9	2	Không	0	Không	0
≥ 40	0	Có	7	Có	6

Phân tầng nguy cơ chảy máu theo các mức:

Bảng 2.6. Phân tầng nguy cơ theo thang điểm CRUSADE

Điểm CRUSADE	Nguy cơ	Dự báo nguy cơ chảy máu
1 – 20	Rất thấp	3,1%
21 - 30	Thấp	5,5%
31 – 40	Trung bình	8,6%
41 – 50	Cao	11%
> 50	Rất cao	19,5%

2.5. XỬ LÝ VÀ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

- Sử dụng thống kê mô tả cho biến định tính bằng tính tỷ lệ %
- So sánh sự khác biệt của hai biến định tính bằng kiểm định khi bình phương (χ^2) và Fisher test nếu trong ô có số mẫu dưới 5.
- So sánh sự khác biệt của từ ba biến định tính trở lên bằng kiểm định ANOVA (đồng nhất phương sai).

- So sánh tương quan hai biến định tính bằng kiểm định OR (tỷ suất chênh - Odds Ratio). OR có ý nghĩa khi $p < 0,05$ và khoảng tin cậy 95% (CI) không chứa 1.

- Với các biến định lượng đều được khảo sát sự phân bố, sự tập trung và biến thiên của các biến trước khi phân tích.

+ Biến định lượng có phân bố chuẩn: tính trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị lớn nhất, nhỏ nhất. Dùng T-test, ANOVA so sánh trung bình, kết luận phép kiểm có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

+ Nếu các biến có giá trị không theo phân bố chuẩn: chúng tôi ghi nhận giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị (25%, 75%), dùng test Mann Whitney U để so sánh hai giá trị, kết luận phép kiểm có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Đánh giá ảnh hưởng của liệu pháp điều trị lên các biến cố tim mạch, mô hình hồi quy đa biến Cox được áp dụng nhằm tính toán tỷ số nguy cơ (hazard ratio).

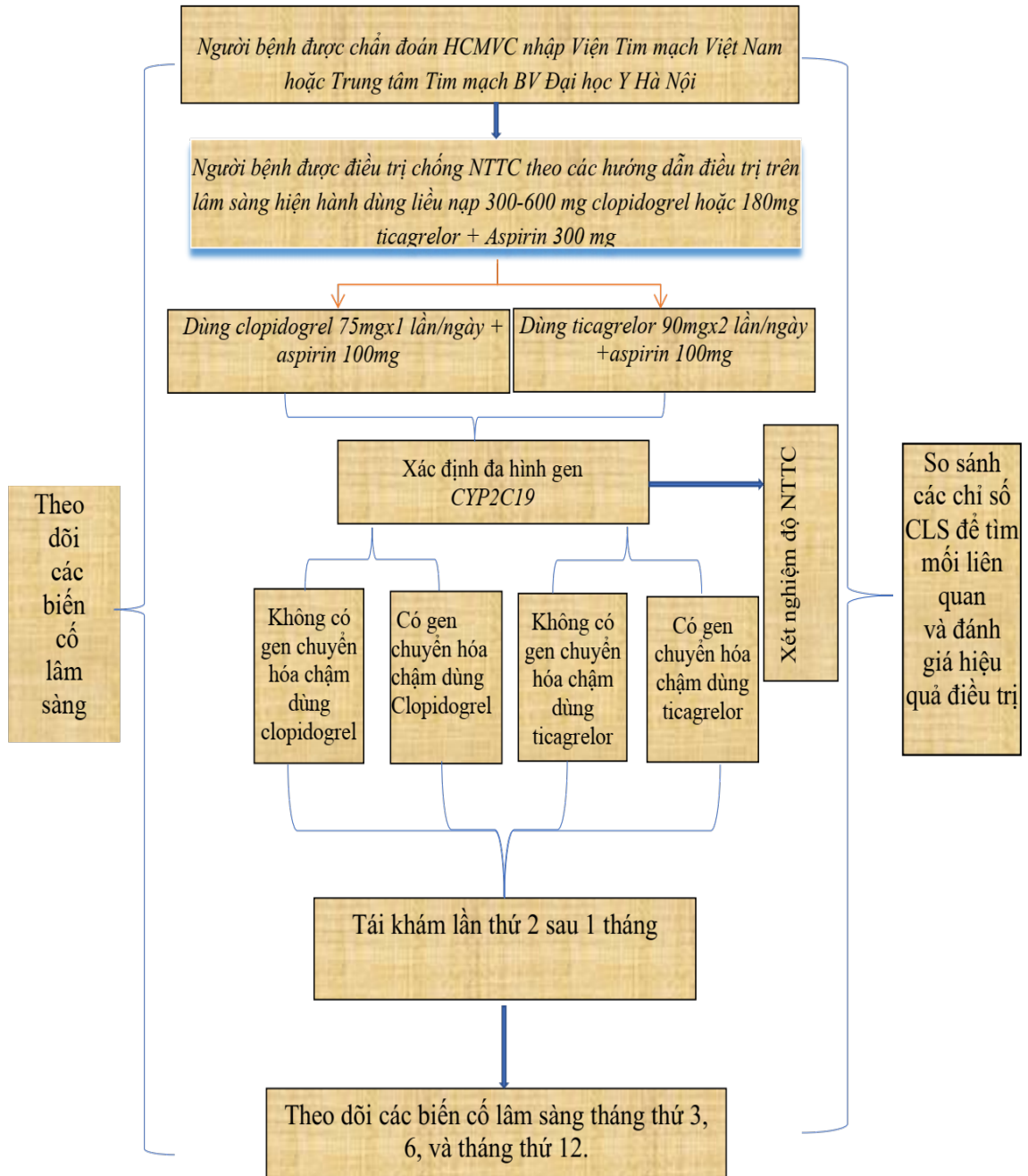
Biểu đồ Kaplan – Mayer được thiết lập để đánh giá khả năng mắc các biến cố tim mạch theo thời gian. Giá trị $p < 0,05$ được xem xét có ý nghĩa thống kê.

2.6. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trong một nhánh của đề tài nghiên cứu cấp Đại học Quốc gia và được thông qua tại hội đồng đạo đức Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, ngày 02/10/2015, theo mã số đề tài QG.15.32. Bệnh nhân trước khi tham gia nghiên cứu được thông báo đầy đủ về mục đích và mục tiêu nghiên cứu, cũng như lợi ích của nghiên cứu và những ảnh hưởng bất lợi của nghiên cứu tới bệnh nhân.

2.7. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

Sơ đồ nghiên cứu được minh họa như hình 2.8.



Hình 2.8. Sơ đồ nghiên cứu

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA CÁC ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 6 năm 2015 đến tháng 1 năm 2019 chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu trên 195 bệnh nhân bị HCMVC tại Viện Tim Mạch Việt Nam–Bệnh viện Bạch Mai và Trung tâm Tim Mạch Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

3.1.1. Đặc điểm chung về nhân trắc học và yếu tố nguy cơ động mạch vành

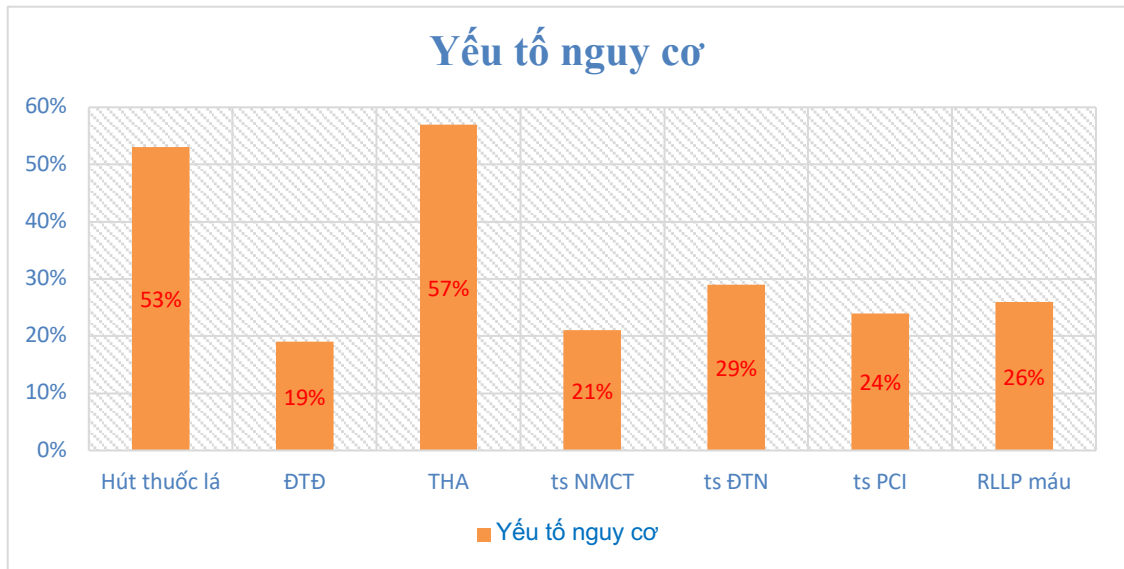
Các đặc điểm chung về nhân trắc học và các yếu tố nguy cơ được chúng tôi thu thập, kết quả được thể hiện trong bảng 3.1.

Bảng 3.1. Các đặc điểm nhân trắc học và yếu tố nguy cơ của đối tượng nghiên cứu

Biến số	NSTEMI (n = 38)	STEMI (n = 86)	UA (n = 71)	Tổng	p	
Đặc điểm nhân trắc học						
Tuổi (năm)	63,05±9,91	64,62±12,51	63,83±10,36	64,03±11,24	0,508	
Giới	Nam	29 (19,3%)	68 (45,3%)	53 (35,3%)	150 (76,92%)	0,803
	Nữ	9 (20%)	18 (40%)	18 (40%)	45 (23,08%)	
BMI (kg/m ²)	22,28±2,63	22,09±2,86	21,92±2,89	22,07±2,82	0,819	
Yếu tố nguy cơ						
Hút thuốc lá	17 (16,5%)	44 (42,7%)	42 (40,8%)	103 (100%)	0,327	
ĐTĐ	9 (24,3%)	13 (35,1%)	15 (40,5%)	37 (100%)	0,450	
THA	21 (18,9%)	47 (42,3%)	43 (38,7%)	111 (100%)	0,738	
Ts NMCT	10 (25%)	10 (25%)	20 (50%)	40 (100%)	0,024	
Ts ĐTN	8 (14,3%)	17 (30,4%)	31 (55,4%)	56 (100%)	0,002	
Ts PCI	9 (19,1%)	14 (29,8%)	24 (51,1%)	47 (100%)	0,038	
RL Lipid máu	15 (29,4%)	19 (37,3%)	17 (33,3%)	51 (100%)	0,111	

Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là 64,03±11,24, không có sự khác biệt giữa 3 nhóm NSTEMI, STEMI và UA. Tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm đa số với 76,92%. Trung bình chỉ số khối cơ thể (BMI) của các bệnh nhân là 22,07±2,82. Có sự khác biệt về tiền sử NMCT, đau thắt ngực và PCI giữa 3 nhóm NSTEMI, STEMI và UA (p<0,05).

Đối với các yếu tố nguy cơ chung trong tổng số các bệnh nhân của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ các bệnh nhân được thể hiện trên biểu đồ 3.1.



Biểu đồ 3.1. Phân bố tỷ lệ các yếu tố nguy cơ

Biểu đồ 3.1 cho thấy tỷ lệ gặp nhiều nhất là THA chiếm 57%, hút thuốc lá chiếm 53%, thấp nhất là ĐTĐ với tỷ lệ 19%. Các yếu tố nguy cơ khác như tiền sử NMCT: 21%; tiền sử ĐTN: 29%; tiền sử PCI: 24% và rối loạn lipid máu: 26%.

3.1.2. Đặc điểm chung về lâm sàng

Tần số tim cao hơn ở nhóm chẩn đoán STEMI ($83,06 \pm 14,77$) so với nhóm chẩn đoán NSTEMI ($77,61 \pm 10,73$), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,028$. HATT trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là $133,46 \pm 21,90$ trong khi HATT trung bình là $80,21 \pm 12,37$. HATT trung bình ở nhóm chẩn đoán AU ($137,04 \pm 20,21$) cao hơn so với nhóm STEMI ($129,59 \pm 23,05$), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,034$. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận có 4 (2,05%) trường hợp có suy tim ở hai nhóm STEMI và UA. Theo phân loại độ Killip, 97,95% đối tượng thuộc độ Killip 1. Kết quả được trình bày ở bảng 3.2.

Bảng 3.2. Các đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Biến số	NSTEMI (N1) (n=38)	STEMI (N2) (n=86)	UA (N3) (n=71)	Tổng	p12	p13	p23
Tần số tim (L/phút)	77,61±10,73	83,06±14,77	79,11±10,62	80,56±12,79	0,028	0,554	0,053
HATT (mmHg)	135,53±21,40	129,59±23,05	137,04±20,21	133,46±21,90	0,163	0,729	0,034
HATTr (mmHg)	80,79±11,48	78,49±13,91	81,97±10,61	80,21±12,37	0,339	0,634	0,080
Suy tim	0/4	2/4	2/4	4	0,32	0,81	0,568
Killip 1	37 (19,4%)	84 (44,0%)	70 (36,6%)	191 (100%)	0,209		
Killip 2	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)			
Killip 3	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)			
Killip 4	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)			

3.1.3. Các đặc điểm về xét nghiệm**3.1.3.1. Các xét nghiệm về chỉ điểm sinh học cơ tim**

Bảng 3.3 trình bày kết quả xét nghiệm chỉ điểm sinh học cơ tim.

Bảng 3.3. Các đặc điểm chỉ điểm sinh học cơ tim

Biến số	NSTEMI (n = 38)	STEMI (n = 86)	UA (n = 71)	Tổng	p
CK (U/L)(trung vị)	227,00	310,00	107,00	163,00	<0,001
CK-MB (U/L) (trung vị)	20,00	35,50	15,00	20,50	<0,001
Hs-Troponin T (ng/L) (trung vị)	27,50	94,10	2,00	19,54	<0,001
NT-proBNP (pmol/L) (trung vị)	62,04	122,50	31,87	60,76	<0,001
Độ NTTC (%) (trung vị)	22,00	23,00	28,00	25,00	0,053

Giá trị trung vị của các chỉ điểm sinh học cơ tim ở nhóm chẩn đoán có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, trong đó giá trị ở nhóm STEMI là cao nhất ($p < 0,001$). Giá trị trung vị độ NTTC ở nhóm UA là cao nhất, tuy nhiên sự khác biệt không có giá trị thống kê ($p = 0,053$).

3.1.3.2. Các xét nghiệm huyết học sinh hoá khác

Kết quả xét nghiệm công thức máu ngoại vi và hóa sinh máu thể hiện trong Bảng 3.4.

Bảng 3.4. Các kết quả xét nghiệm công thức máu và hóa sinh máu

Biến số		NSTEMI (n = 38)	STEMI (n = 86)	UA (n = 71)	Tổng	p
Bạch cầu (G/L)	\bar{X}	8,43	11,60	9,82	10,33	<0,001
	Trung vị	8,04	10,80	8,18	9,16	
% BCDNTT	$\bar{X} \pm SD$	63,74 \pm 11,87	73,78 \pm 11,41	60,29 \pm 14,27	67,36 \pm 13,85	<0,001
Tiểu cầu (G/L)	\bar{X}	236,78	257,57	250,17	250,87	0,576
	Trung vị	228,00	240,00	238,00	236,00	
SGOT (U/L)	\bar{X}	69,00	111,57	32,26	74,46	<0,001
	Trung vị	42,00	51,00	24,00	35,00	
SGPT (U/L)	\bar{X}	34,72	50,86	36,13	42,43	0,025
	Trung vị	28,50	30,00	24,00	27,00	
Cholesterol TP (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	4,82 \pm 1,64	4,38 \pm 1,04	4,20 \pm 1,09	4,39 \pm 1,21	0,323
Triglycerit (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	2,66 \pm 2,07	1,91 \pm 1,28	2,04 \pm 1,06	2,11 \pm 1,41	0,063
HDL_C (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	0,99 \pm 0,32	1,06 \pm 0,29	1,03 \pm 0,27	1,03 \pm 0,29	0,411
LDL_C (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	2,03 \pm 1,55	1,81 \pm 1,39	1,83 \pm 1,19	1,86 \pm 1,35	0,646
	Trung vị	2,31	2,14	1,90	2,12	
CRP.hs (mg/dL)	$\bar{X} \pm SD$	0,92 \pm 1,37	2,52 \pm 4,92	0,64 \pm 1,09	1,52 \pm 3,52	0,008
	Trung vị	0,54	0,40	0,20	0,36	
Acid Uric (μ mol/L)	$\bar{X} \pm SD$	416,72 \pm 134,24	384,15 \pm 118,96	399,47 \pm 108,36	396,48 \pm 117, 16	0,599
	Trung vị	412,00	363,00	377,00	378,00	

Số lượng bạch cầu trung bình là 10,33 \pm 8,29 G/L với trung vị là 9,16 G/L và tỉ lệ bạch cầu đa nhân trung tính trung bình là 67,36 \pm 13,85 (%), có sự khác biệt giữa 3 nhóm, cụ thể nhóm STEMI có giá trị trung vị cao nhất là 10,80 G/L và 75,20% bạch cầu đa nhân trung tính. Số lượng TC trung bình ở

đối tượng nghiên cứu là $250,87 \pm 90,76$ (G/L), không có sự khác biệt giữa các nhóm ($p > 0,05$).

Các giá trị hoạt độ trung bình của SGOT và SGPT với các kết quả lần lượt là: $74,46 \pm 98,08$ (U/L) và $42,43 \pm 53,21$ (U/L). Trong đó, giá trị trung vị của 2 enzyme này tương ứng là: 35,00 U/L và 27,00 U/L. Kết quả enzyme SGOT, SGPT giữa các nhóm đối tượng NSTEMI, STEMI và UA có sự khác biệt ($p < 0,05$).

Chỉ số CRP trung bình của các đối tượng nghiên cứu là $1,52 \pm 3,52$ mg/L với trung vị là 0,36 mg/L, có sự khác biệt giữa ba nhóm ($p = 0,008$), trong đó nhóm STEMI có giá trị trung bình là cao nhất ($2,52 \pm 4,92$ mg/L).

Các chỉ số cholesterol, triglycerid, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol và acid uric, không có sự khác biệt giữa ba nhóm đối tượng nghiên cứu.

3.1.4. Các thang điểm nguy cơ TIMI và CRUSADE

Kết quả các thang điểm nguy cơ TIMI và CRUSADE được trình bày trong bảng 3.5.

Bảng 3.5. Đặc điểm phân loại theo các thang điểm nguy cơ.

Biến số	NSTEMI(n=38)	STEMI (n=86)	AU (n=71)	Tổng	p	
Điểm TIMI	$3,63 \pm 0,94$	$4,23 \pm 0,90$	$3,31 \pm 1,06$	$3,78 \pm 1,05$	<0,001	
Phân độ TIMI	Thấp	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (100%)	<0,001	
	Vừa	17 (24,3%)	15 (21,4%)	38 (54,3%)		
	Cao	21 (17,4%)	71 (58,7%)	29 (24,0%)		
Điểm CRUSADE	$24,97 \pm 11,24$	$27,23 \pm 11,82$	$25,06 \pm 10,54$	$26,00 \pm 11,25$	0,399	
Phân độ CRUSADE	Rất thấp	16 (21,9%)	29 (39,7%)	28 (38,4%)	73 (100%)	0,518
	Thấp	9 (16,4%)	23 (41,8%)	23 (41,8%)	28,2 (100%)	
	Trung bình	11 (25%)	21 (47,7%)	12 (27,3%)	44 (100%)	
	Cao	2 (9,5%)	11 (52,4%)	8 (38,1%)	21 (100%)	
	Rất cao	0 (0,0%)	2 (100%)	0 (0,0%)	2 (100%)	

Theo kết quả trong bảng 3.5, có sự khác biệt về thang điểm TIMI và phân loại thang điểm TIMI giữa các nhóm chẩn đoán HCMVC. Điểm TIMI cao nhất ở nhóm STEMI ($4,23 \pm 0,90$), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Về phân độ TIMI đối với nhóm nguy cơ thấp tỷ lệ bệnh nhân AU là 100%, nhóm nguy cơ vừa tỷ lệ này cũng là cao nhất chiếm 54,3%. Trong khi ở nhóm nguy cơ cao theo thang điểm TIMI, tỷ lệ bệnh nhân STEMI là cao nhất (58,7%), sự khác biệt này cũng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Ngược lại thì không có sự khác biệt về thang điểm CRUSADE, cũng như phân loại thang điểm này giữa các nhóm chẩn đoán HCMVC với $p = 0,399$ và $p = 0,518$.

3.1.5. Đặc điểm về tổn thương động mạch vành và can thiệp.

3.1.5.1. Đặc điểm về vị trí tổn thương động mạch vành.

Kết quả về vị trí tổn thương động mạch vành thể hiện trong bảng 3.6.

Bảng 3.6. Vị trí tổn thương động mạch vành.

Vị trí tổn thương	NSTEMI (n = 38)	STEMI (n = 86)	AU (n = 71)	Tổng	P
LM (1)	0	0	0		0,855
LAD (2)	5 (13,2)	22 (57,9)	11 (28,9)	38	
LCx (3)	1 (33,3)	0	2 (66,7)	3	
RCA (4)	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (25,0)	8	
2,3,4	10 (22,7)	16 (36,4)	18 (40,9)	44	
2,3	3 (16,7)	8 (44,4)	7 (38,9)	18	
2,4	6 (17,1)	17 (48,6)	12 (34,3)	35	
3,4	2 (25,0)	3 (37,5)	3 (37,5)	8	
1,2,3	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	4	
1,2,3,4	4 (36,4)	5 (45,5)	2 (18,2)	11	
1,2,4	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	3	
1,2	0	1 (100,0)	0	1	

Ghi chú: LM: thân chung ĐMV trái; LAD: động mạch liên thất trước; LCx: nhánh động mạch mũ; RCA: động mạch vành phải

Vị trí tổn thương hay gặp nhất là dạng phối hợp tổn thương cả 3 nhánh ĐMV (ĐM liên thất trước, ĐM mũ và ĐM vành phải), tổn thương 1 nhánh ĐMV hay gặp nhất là ĐM liên thất trước, không có trường hợp nào có tổn thương thân chung đơn độc. Tuy nhiên sự khác biệt về vị trí tổn thương ĐMV giữa các nhóm chẩn đoán HCMVC không có ý nghĩa thống kê.

3.1.5.2. Đặc điểm về tính chất tổn thương động mạch vành.

Tính chất tổn thương ĐMV được chúng tôi tổng hợp theo phân loại tổn thương tại vị trí nguy hiểm, tổn thương có canxi hoá hay không, có lệch tâm, có lan toả, có tắc hoàn toàn, có huyết khối không. Kết quả được trình bày trong bảng 3.7.

Bảng 3.7. Tính chất tổn thương động mạch vành.

Tính chất tổn thương	NSTEMI (n = 38)	STEMI (n = 86)	AU (n = 71)	Tổng	p
Tại lỗ ĐMV	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)	6	0,002
Tại chỗ chia	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	6	
Canxi hóa	2 (100,0)	0	0	2	
Lệch tâm	1 (100,0)	0	0	1	
Lan toả	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	4	
Huyết khối	0	4 (100,0)	0	4	
Tắc hoàn toàn	6 (16,7)	24 (66,7)	6 (16,7)	36	
Tại chỗ chia và lan toả	1 (100,0)	0	0	1	

Theo kết quả trong bảng 3.7 ta thấy tổn thương ở các vị trí nguy hiểm, tổn thương lan toả, tắc hoàn toàn gặp nhiều ở nhóm bệnh nhân NMCTST chênh. Tổn thương canxi hoá, lệch tâm chủ yếu ở nhóm bệnh nhân NMCTKoST chênh, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,002$.

3.1.5.3. Đặc điểm về số lượng và độ dài stent động mạch vành

Chúng tôi tổng hợp số lượng stent được can thiệp cho 1 bệnh nhân trong toàn bộ quá trình điều trị của bệnh nhân cho đến thời điểm nghiên cứu và ghi nhận được thể hiện trong bảng 3.8.

Bảng 3.8. Tổng số stent và độ dài stent được đặt cho bệnh nhân.

Số lượng và tổng độ dài stent	NSTEMI (n = 38)	STEMI (n = 86)	AU (n = 71)	Tổng	P
1 stent	13 (20,3)	37 (57,8)	14 (21,9)	64	0,001
2 stent	11 (20,4)	27 (50,0)	16 (29,6)	54	
3 stent	7 (33,3)	8 (38,1)	6 (28,6)	21	
4 stent	1 (11,1)	5 (55,6)	3 (33,3)	9	
5 stent	0	1 (20,0)	4 (80,0)	5	
6 stent	1 (100,0)	0	0	1	
7 stent	0	0	1 (100,0)	1	
8 stent	0	0	1 (100,0)	1	
Tổng độ dài stent (mm)	68,09 ± 41,12	62,01 ± 35,81	83,5 ± 58,27	69,35 ± 44,93	0,038

Kết quả bảng 3.8 cho ta thấy số lượng bệnh nhân đặt 1 stent là chủ yếu, trong đó 57,8% là nhóm bệnh nhân NMCTST chênh. Số lượng stent được đặt nhiều nhất là 8 và số lượng chỉ có 1 bệnh nhân ở nhóm ĐTNKoÔĐ. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$. Về tổng độ dài stent, dài nhất ở nhóm ĐTNKoÔĐ ($69,35 \pm 44,93$), ngắn nhất ở nhóm NMCTKoST chênh ($68,09 \pm 41,12$), và trung bình là nhóm NMCTST chênh ($62,01 \pm 35,81$). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,038$.

3.1.5.4. Đặc điểm vị trí đặt stent động mạch vành.

Chúng tôi tổng hợp các đặc điểm về vị trí và độ dài stent được đặt cho các bệnh nhân thu được kết quả được trình bày trong bảng 3.9.

Bảng 3.9. Vị trí đặt stent trong các nhóm chẩn đoán hội chứng mạch vành cấp.

Vị trí đặt stent	NSTEMI (n = 38)	STEMI (n = 86)	AU (n = 71)	Tổng	P
LM	0	1 (100,0)	0	1	0,276
LAD	5 (9,8)	35 (68,6)	11 (21,6)	51	
LCx	3 (37,5)	2 (25,0)	3 (37,5)	8	
RCA	6 (20,0)	16 (53,3)	8 (26,7)	30	
LAD+LCx	5 (31,3)	4 (25,0)	7 (43,8)	16	
LAD+RCA	4 (23,5)	5 (29,4)	8 (47,1)	17	
LCx+RCA	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)	5	
LAD+LCx+RCA	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)	5	
LAD+Ramus	2 (66,7)	1 (33,3)	0	3	
LCx+Ramus	0	1 (100,0)	0	1	
LM+LAD	3 (37,5)	4 (50,0)	1 (12,5)	8	
LM+LAD+LCx+RCA	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	5	
LM+LCx	0	1 (100,0)	0	1	
LM+LAD+LCx	0	1 (100,0)	0	1	
LM+LAD+RCA	1 (33,3)	0	2 (66,7)	3	

Ghi chú: LM: thân chung ĐMV trái; LAD: động mạch liên thất trước; LCx: nhánh động mạch mũ; RCA: động mạch vành phải; Ramus: Nhánh phân giác.

Kết quả bảng 3.9 cho ta thấy vị trí đặt 1 stent thường gặp nhất là ĐM liên thất trước, trong đó 68,6% là nhóm bệnh nhân NMCTST chênh. Các vị trí ít gặp là stent thân chung ĐMV hoặc kết hợp thân chung với ĐM mũ, nhánh

phân giác với nhánh mũ hoặc thân chung + liên thất trước + mũ. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,276$.

3.1.6. Đặc điểm điều trị nội khoa phối hợp trong hội chứng mạch vành cấp.

Đặc điểm về các phác đồ điều trị nội khoa khác cho mỗi bệnh nhân trong các nhóm bệnh nhân HCMVC chúng tôi ghi nhận và trình bày trong bảng 3.10.

Bảng 3.10. Các phác đồ điều trị nội khoa phối hợp.

Phác đồ điều trị	NSTEMI (n = 38)	STEMI (n = 86)	AU (n = 71)	Tổng	p
Phác đồ 1	18 (19,6)	46 (50,0)	28 (30,4)	92	0,073
Phác đồ 2	8 (14,8)	22 (40,7)	24 (44,4)	54	
Phác đồ 3	2 (40,0)	3 (60,0)	0	5	
Phác đồ 4	1 (9,1)	3 (27,3)	7 (63,6)	11	
Phác đồ 5	0	3 (75,0)	1 (25,0)	4	
Phác đồ 6	0	0	1 (100,0)	1	
Phác đồ 7	0	3 (100,0)	0	3	
Phác đồ 8	1 (50,0)	1 (50,0)	0	2	
Phác đồ 9	1 (100,0)	0	0	1	
Phác đồ 10	6 (31,6)	4 (21,1)	9 (47,4)	19	
Phác đồ 11	1 (100,0)	0	0	1	
Phác đồ 12	0	1 (100,0)	0	1	
Phác đồ 13	0	0	1 (100,0)	1	

Ghi chú: Phác đồ 1: (Statin + Ức chế bơm proton + ức chế men chuyển) (PĐCB); Phác đồ 2: PĐCB + 1 thuốc giãn mạch vành; Phác đồ 3: PĐCB + 2 thuốc giãn mạch vành; Phác đồ 4: PĐCB + Chẹn beta; Phác đồ 5: PĐCB + Lợi tiểu; Phác đồ 6: PĐCB + Chẹn kênh calci; Phác đồ 7: PĐCB + 1 thuốc giãn mạch + lợi tiểu; Phác đồ 8: PĐCB + 2 thuốc giãn mạch + lợi tiểu; Phác đồ 9: PĐCB + chẹn beta + chẹn kênh calci; Phác đồ 10: PĐCB + 1 thuốc giãn mạch + chẹn beta; Phác đồ 11: PĐCB + 2 thuốc giãn mạch + chẹn beta; Phác đồ 12: PĐCB + 1 thuốc giãn mạch vành + chẹn kênh calci; Phác đồ 13: PĐCB + 1 thuốc giãn mạch vành + lợi tiểu + chẹn kênh calci.

Kết quả trong bảng 3.10 cho chúng ta thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các phác đồ điều trị nội khoa phối hợp trong các nhóm bệnh nhân HCMVC với $p=0,073$.

3.1.7. Đặc điểm dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu.

Các bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu của chúng tôi được ghi nhận tình hình sử dụng thuốc chống NTTC, kết quả thể hiện trong bảng 3.11.

Bảng 3.11. Phân bố các loại thuốc điều trị chống ngưng tập tiểu cầu ở nhóm đối tượng nghiên cứu

Biến số	NSTEMI (n=38)	STEMI (n= 86)	UA (n= 71)	Tổng	p12	p13	p23
Duy trì CLO	33(22,6%)	56(38,4%)	57(39%)	146(74,9%)	0,058	0,002	0,097
Duy trì T	2(14,3%)	9(64,3%)	3(21,4%)	14(7,2%)	0,516	0,163	0,365
CLO chuyển T	1(4,8%)	11(52,4%)	9(42,9%)	21(10,8%)	0,141	0,289	0,906
T chuyển CLO	2(14,3%)	10(71,4%)	2(14,3%)	14(7,2%)	0,009	0,461	0,038

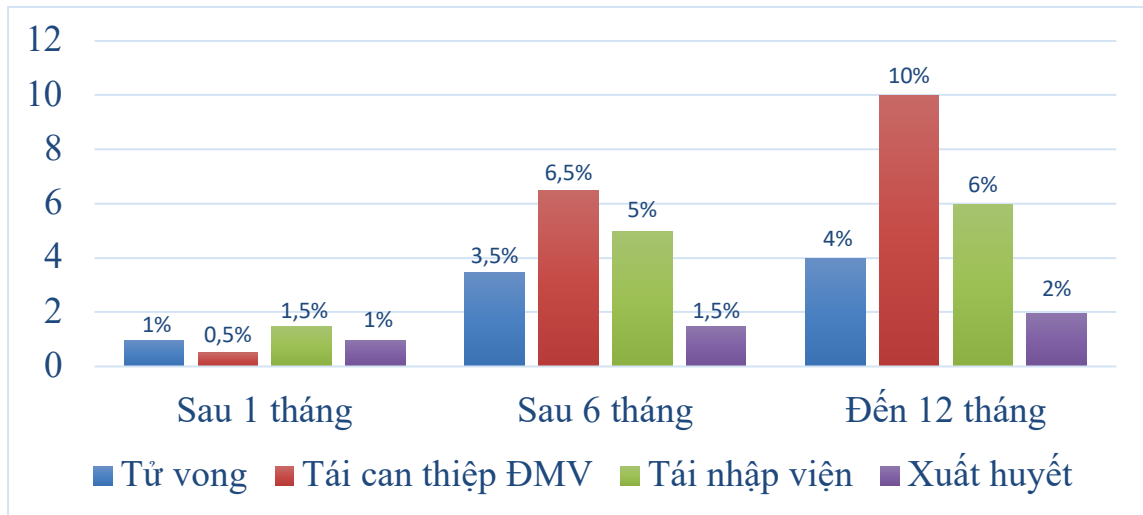
Ghi chú: CLO: clopidogrel, T: ticagrelor

Đa số bệnh nhân của nghiên cứu duy trì clopidogrel với tỉ lệ 74,9%. Tỷ lệ bệnh nhân dùng nhiều nhất ở nhóm UA chiếm 39%, tỷ lệ này cao hơn ở nhóm NSTEMI (22,6%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,002$. Các bệnh nhân duy trì ticagrelor, chuyển từ clopidogrel sang ticagrelor, lần lượt là 7,2%, 10,8%, không có sự khác biệt về tỷ lệ dùng thuốc giữa các nhóm chẩn đoán. Các bệnh nhân được chuyển từ ticagrelor sang clopidogrel chiếm tỷ lệ 7,2%, trong đó chủ yếu là ở nhóm bệnh nhân STEMI (71,4%), cao hơn hẳn so với các nhóm chẩn đoán còn lại. Sự khác biệt giữa tỷ lệ dùng chuyển đổi thuốc giữa nhóm UA với 2 nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê với $p=0,009$ và 0,038.

3.1.8. Kết quả theo dõi các biến cố

3.1.8.1. Tổng hợp các biến cố ghi nhận được

Sau khi ra viện, các đối tượng tham gia nghiên cứu được chúng tôi tiếp tục theo dõi tình hình xuất hiện biến cố trong 12 tháng, kết quả chi tiết thể hiện trong Biểu đồ 3.2.



Biểu đồ 3.2. Biến cố lâm sàng của đối tượng nghiên cứu theo thời gian

Sau 12 tháng theo dõi chúng tôi ghi nhận 44 (22,0%) bệnh nhân xuất hiện các biến cố tim mạch chính. Biến cố tử vong gặp 8 trường hợp, tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi là 4%, trong đó 2 trường hợp (1,0%) xảy ra sau 1 tháng; 7 trường hợp (3,5%) xảy ra sau 6 tháng và đến 12 tháng xảy ra 8 trường hợp (4%).

Biến cố gặp nhiều nhất là tái PCI với 20 bệnh nhân chiếm 10,0%, chỉ 1 trường hợp (0,5%) xảy ra sau 1 tháng và 13 trường hợp (6,5%) xảy ra sau 6 tháng.

Tái nhập viện có 12 bệnh nhân chiếm 6,0%, 3 trường hợp (1,5%) xảy ra sau 1 tháng và 10 bệnh nhân (5,0%) xảy ra sau 6 tháng.

Biến cố xuất huyết nặng xảy ra ở 4 trường hợp chiếm 2,0%, 2 trường hợp (1,0%) xảy ra sau 1 tháng và 3 trường hợp (1,5%) xảy ra sau 6 tháng.

3.1.8.2. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ với các biến cố

Để tìm hiểu rõ hơn phân bố tình trạng xảy ra biến cố ở đối tượng nghiên cứu, chúng tôi tiếp tục phân tích các biến cố thu nhận được theo một số đặc điểm nhân trắc học và đặc điểm lâm sàng, phân tầng nguy cơ của bệnh nhân. Kết quả thể hiện trong bảng 3.12.

Bảng 3.12. Phân bố đặc điểm nhân trắc học và 1 số đặc điểm lâm sàng theo tình trạng xuất hiện biến cố của đối tượng nghiên cứu

Biến số		Có biến cố n = 44	Không biến cố n = 151	P
Đặc điểm nhân trắc học				
Tuổi (năm)		65,84 ± 9,93	63,50 ± 11,58	0,225
Giới	Nam	30 (68,2%)	120 (79,5%)	0,118
	Nữ	14 (31,9%)	31 (20,5%)	
Chẩn đoán				
NSTEMI		9 (20,5%)	29 (19,2%)	0,334
STEMI		23 (52,3%)	63 (41,7%)	
UA		12 (27,3%)	59 (39,1%)	
Phân tầng nguy cơ				
Phân loại điểm TIMI	Nguy cơ thấp	1 (2,3%)	3 (2,0%)	0,399
	Nguy cơ vừa	12 (27,3%)	58 (38,4%)	
	Nguy cơ cao	31 (70,5%)	90 (59,6%)	
Phân loại điểm Crusade	Rất thấp	10 (22,7%)	63 (41,7%)	0,148
	Thấp	13 (29,5%)	42 (27,8%)	
	Trung bình	14 (31,8%)	30 (19,0%)	
	Cao	6 (13,6%)	15 (9,9%)	
	Rất cao	1 (2,3%)	1 (0,7%)	

Ở nhóm đối tượng xảy ra biến cố độ tuổi trung bình cao hơn, tỷ lệ xảy ra biến cố ở nữ giới cao hơn, tuy nhiên khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nhóm STEMI có tỷ lệ biến chứng là cao nhất với 23 trường hợp (52,3%), nhóm NSTEMI là thấp nhất với 9 bệnh nhân (20,5%), tuy nhiên, sự khác biệt giữa 3 nhóm chẩn đoán chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Tỷ lệ xuất hiện biến cố ở nhóm có điểm TIMI nguy cơ cao chiếm tỷ lệ cao nhất với 31 trường hợp (chiếm 70,5%), nhóm có điểm TIMI nguy cơ thấp có tỷ lệ xảy ra biến cố thấp nhất, với 1 bệnh nhân (chiếm 2,3%) tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Tỷ lệ xuất hiện biến cố ở nhóm có điểm CRUSADE nguy cơ trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất với 14 trường hợp (31,8%). Không có sự khác biệt về tỷ lệ xảy ra biến cố giữa các nhóm theo thang điểm CRUSADE ($p > 0,05$).

Để tìm hiểu rõ hơn mối liên quan giữa tình trạng dùng thuốc cũng như can thiệp thuốc điều trị kháng NTTC của đối tượng nghiên cứu, chúng tôi tiến hành phân tích các kết quả này theo tình trạng xảy ra biến cố của bệnh nhân kết quả thu được trình bày ở bảng 3.13.

Bảng 3.13. Phân bố đặc điểm sử dụng thuốc kháng ngưng tập tiểu cầu và tình trạng dùng thuốc theo sự xuất hiện biến cố của đối tượng nghiên cứu

Biến số	Có biến cố n = 44	Không biến cố n = 151	p
Sử dụng thuốc			
Duy trì CLO	29 (65,9%)	117 (77,5%)	0,051
Duy trì T	0 (0,0%)	14 (9,3%)	0,097
CLO chuyển T	12 (27,3%)	9 (6,0%)	0,001
T chuyển CLO	3 (6,8%)	11 (7,3%)	0,808

Ghi chú: CLO: clopidogrel, T: ticagrelor

Kết quả trong bảng 3.13 cho thấy tỷ lệ xảy ra biến cố ở nhóm duy trì clopidogrel là cao nhất chiếm 65,9%, trong khi ở nhóm duy trì ticagrelor thì tỷ lệ này là thấp nhất với ghi nhận 100% trường hợp không xảy ra biến cố nào. Trong nhóm các bệnh nhân được chuyển thuốc chống NTTC từ clopidogrel sang ticagrelor, sự khác biệt về tỷ lệ có và không có biến cố có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$.

3.2. TẦN SUẤT PHÂN BỐ KIỂU GEN *CYP2C19* Ở NGƯỜI BỆNH HỘI CHỨNG ĐỘNG MẠCH VÀNH CẤP TẠI MỘT SỐ BỆNH VIỆN Ở HÀ NỘI

3.2.1. Tần số phân bố kiểu gen *CYP2C19*.

3.2.1.1. Đặc điểm kiểu gen tại vị trí xảy ra đột biến *2, *3 và *17

Đặc điểm kiểu gen tại vị trí xảy ra đột biến ở 195 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, chúng tôi thu được kết quả như trình bày ở bảng 3.14.

Từ số lượng kiểu gen, chúng tôi tính được tần số các alen như sau:

Tần số alen *2: 0,3

Tần số alen *3: 0,06

Tần số alen *17: 0,01

Kiểm định chi-square cho thấy tần số của các alen trên phân bố theo định luật Hardy-Weinberg nhóm mẫu nghiên cứu có tính đại diện cho quần thể bệnh nhân HCMVC ở người Việt Nam.

Bảng 3.14. Tần số kiểu gen và alen *2, *3 và *17 của gen *CYP2C19*

Alen	Tần số kiểu gen			Tần số alen	
	GG (n, %)	GA (n, %)	AA (n, %)	G	A
<i>CYP2C19</i> *2 (rs4244285)	95 (48,7%)	83 (42,6%)	17 (8,7%)	0,70	0,30
	G=273, A=117, $\chi^2 = 0,0094$, p = 0,923				
<i>CYP2C19</i> *3 (rs4986893)	171 (87,7%)	23 (11,8%)	1 (0,5%)	0,94	0,06
	G= 365, A= 25, $\chi^2 = 0,0642$, p = 0,8				
Alen	CC	CT	TT	C	T
<i>CYP2C19</i> *17 (rs12248560)	191 (97,9%)	4 (2,1%)	0 (0%)	0,99	0,01
	C=386, T=4, $\chi^2 = 0,0206$, p = 0,886				

Đối với kiểu gen *CYP2C19**2 số lượng kiểu gen GG chiếm 48,7%, GA chiếm 42,6% và thấp nhất là AA chỉ chiếm 8,7%. Tần số alen G là 70% và alen A là 30%.

Kiểu gen *CYP2C19**3 thì tỷ lệ GG là phổ biến chiếm 87,7%, GA chiếm 11,8% và kiểu gen AA chỉ chiếm 0,5%. Tần số alen G chiếm 94% còn alen A chỉ chiếm 6%.

Kiểu gen *CYP2C19**17 thì tỷ lệ CC là phổ biến chiếm 97,9%, chỉ 2,1% là CT, không thấy xuất hiện kiểu gen TT trong nghiên cứu của chúng tôi. Tần số alen C chiếm 99% còn lại alen T chỉ chiếm 1%.

3.2.1.2. Kết quả kiểu gen theo nhóm chẩn đoán.

Kết quả kiểu gen theo nhóm chẩn đoán được thể hiện trong bảng 3.15.

Bảng 3.15. Phân loại chẩn đoán Hội chứng mạch vành cấp với kiểu gen *CYP2C19*

Kiểu gen	NSTEMI (n, %)	STEMI (n, %)	UA (n, %)	Tổng (n, %)	p12	p13	p23
*1*1	18 (23,4%)	33 (42,9%)	26 (33,8%)	77 (39,5%)	0,268	0,777	0,535
*1*2	14 (18,9%)	37 (50%)	23 (31,1%)	74 (37,9%)	0,876	0,195	0,226
*1*3	3 (23,1%)	6 (46,2%)	4 (30,8%)	13 (6,7%)	0,735	0,877	0,662
*1*17	1/3 (33,3%)	0/3 (0,0%)	2/3 (66,7%)	3 (1,5%)	-	-	-
*2*2	2 (11,8%)	5 (29,4%)	10 (58,8%)	17 (8,7%)	0,400	0,202	0,044
*2*3	0/9 (0,0%)	5/9 (55,6%)	4/9 (44,4%)	9 (4,6%)	0,131	0,479	0,608
*3*3	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	1/1 (100%)	1 (0,5%)	-	-	-
*3*17	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	1/1 (100%)	1 (0,5%)	-	-	-
Tổng	38	86	71	195			

Trong các kiểu gen thì tỉ lệ phân bố ở *1*1 và *1*2 chiếm đa số với tỉ lệ lần lượt là 39,5% và 37,9%, trong đó, nhóm STEMI chiếm tỉ lệ cao nhất 42,9% và 50%.

Các kiểu gen *1*3, *2*2 và *2*3 được phân bố ở mức dưới 10%. Trong số các bệnh nhân có kiểu gen *1*3 và *2*3 thì tỉ lệ phân bố nhiều nhất ở nhóm STEMI với 46,2% và 55,6%.

Ở các bệnh nhân có kiểu gen *2*2 thì nhóm UA chiếm đa số (58,8%), sự khác biệt giữa các nhóm chẩn đoán giữa các bệnh nhân STEMI và UA, có

ý nghĩa thống kê với $p=0,044$. Các kiểu gen *1*17, *3*3, *3*17 có tỉ lệ thấp dao động từ 0,5% đến 1,5% và phân bố chủ yếu ở nhóm UA.

3.2.1.3. Tần số kiểu gen theo từng nhóm sử dụng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu.

Theo nhóm dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu phân bố kiểu gen CYP2C19 được trình bày trong bảng 3.16.

Bảng 3.16. Phân bố kiểu gen theo nhóm sử dụng thuốc của đối tượng nghiên cứu

Biến số	Kiểu gen								p
	*1*1 n (%)	*1*2 n (%)	*1*3 n (%)	*1*17 n (%)	*2*2 n (%)	*2*3 n (%)	*3*3 n (%)	*3*17 n (%)	
Duy trì CLO	63 (43,2%)	55 (37,7%)	11 (7,5%)	3 (2,1%)	9 (6,2%)	3 (2,1%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0,001
Duy trì T	3 (21,4%)	4 (28,6%)	2 (14,3%)	0 (0%)	2 (14,3%)	3 (21,4%)	0 (0%)	0 (0%)	
CLO chuyển T	1 (4,8%)	11 (52,4%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (28,6%)	3 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
T chuyển CLO	10 (71,4%)	4 (28,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Ghi chú: CLO: clopidogrel, T: ticagrelor

Kết quả trên bảng 3.16 cho thấy: Đối với nhóm duy trì clopidogrel nhóm bệnh nhân có kiểu gen *1*1 chiếm tỷ lệ cao nhất (43,2%), sau đó đến nhóm có kiểu gen *1*2 (37,7%), các kiểu gen khác chỉ chiếm dưới 10%. Ngược lại nhóm bệnh nhân duy trì ticagrelor có tỷ lệ cao nhất là nhóm có kiểu gen *1*2 (28,6%), Các kiểu gen *1*3 (14,3%), *2*2 (14,3%), và *2*3 (21,3%) chiếm tỷ lệ cao so với các nhóm dùng thuốc khác, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

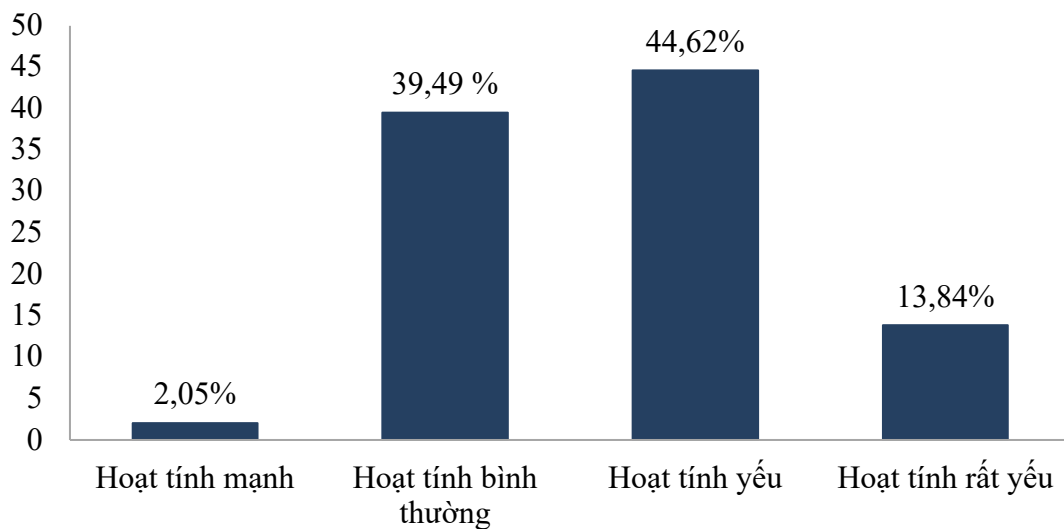
Trong nhóm bệnh nhân dùng clopidogrel chuyển sang dùng ticargrelor chủ yếu là bệnh nhân có kiểu gen *1*2 (52,4%), *2*2 (28,6%), và *2*3

(14,3%). Trong khi ở nhóm chuyển từ ticagrelor sang clopidogrel chủ yếu là nhóm kiểu gen *1*1 (71,4%) và *1*2 (28,6%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

3.2.2. Phân tích tần số kiểu gen *CYP2C19* theo mức hoạt tính enzym

3.2.2.1. Tần số kiểu gen theo mức hoạt tính enzym *CYP2C19*.

Phân tích kiểu gen *CYP2C19* theo hoạt tính enzym của 195 bệnh nhân HCMVC tham gia nghiên cứu kết quả được trình bày trong Biểu đồ 3.3.



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ phân loại theo mức tác dụng của đa hình gen *CYP2C19*

Ghi chú: Kiểu gen có mức hoạt tính enzyme mạnh (*1*17, *3*17), bình thường (*1*1), yếu (*1*2, *1*3), rất yếu (*2*2, *2*3, *3*3)

Tỷ lệ phân loại theo mức hoạt tính enzym của đa hình gen *CYP2C19* với tỷ lệ cao nhất là mức hoạt tính yếu 44,62%; mức hoạt tính bình thường chiếm 39,49%, hoạt tính rất yếu chiếm 13,84% và hoạt tính mạnh chiếm 2,05%.

3.2.2.2. Mối liên quan hoạt tính enzym *CYP2C19* với các đặc điểm nhân trắc học, yếu tố nguy cơ và chẩn đoán bệnh.

Kết quả được trình bày ở bảng 3.17.

Bảng 3.17. Phân bố đặc điểm nhân trắc học, yếu tố nguy cơ và chẩn đoán bệnh theo hoạt tính enzym CYP2C19

Biến số	Hoạt tính mạnh (n=4)	Hoạt tính bình thường (n=77)	Hoạt tính yếu (n=87)	Hoạt tính rất yếu (n=27)	p
Đặc điểm nhân trắc học					
Tuổi (năm) ($\bar{X} \pm SD$)	57,75±13,5	65,65±10,81	64,67±11,02	58,26±11,38	0,016
Giới	Nam, n (%)	2 (1,3%)	56 (37,3%)	71 (47,3%)	0,323
	Nữ, n (%)	2 (4,4%)	21 (46,7%)	16 (35,6%)	
BMI (kg/m²) ($\bar{X} \pm SD$)	21,35±2,97	21,93±2,8	21,89±2,87	23,12±2,57	0,207
Yếu tố nguy cơ					
Hút thuốc lá	3 (2,9%)	38 (36,9%)	48 (46,6%)	14 (13,6%)	0,714
ĐTĐ	1 (2,7%)	15 (40,5%)	17 (45,9%)	4 (10,8%)	0,934
THA	1 (0,9%)	45 (40,5%)	48 (43,2%)	17 (15,3%)	0,523
RL Lipid	1 (2,0%)	21 (41,2%)	21 (41,2%)	8 (15,7%)	0,939
Chẩn đoán					
STEMI	0 (0,0%)	33 (38,4%)	43 (50%)	10 (11,6%)	0,104
NSTEMI	1 (2,6%)	18 (47,4%)	17 (44,7%)	2 (5,3%)	
UA	3 (4,2%)	26 (36,6%)	27 (38,0%)	15 (21,1%)	

*Ghi chú: Kiểu gen có mức hoạt tính enzyme mạnh (*1*17, *3*17), bình thường (*1*1), yếu (*1*2, *1*3), rất yếu (*2*2, *2*3, *3*3)*

Theo mức hoạt tính enzym CYP2C19, tuổi trung bình cao nhất ở nhóm bệnh nhân có hoạt tính enzym bình thường (65,65±10,81), thấp nhất ở nhóm bệnh nhân có hoạt tính mạnh (57,75±13,5). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p=0,016.

Chúng tôi chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm giới tính, BMI, các yếu tố nguy cơ và chẩn đoán giữa các nhóm bệnh nhân phân loại theo hoạt tính enzyme CYP2C19 (p>0,05).

3.2.2.3. Mối liên quan hoạt tính enzym CYP2C19 với đặc điểm lâm sàng.

Kết quả thể hiện trong bảng 3.18.

Bảng 3.18. Phân bố một số đặc điểm lâm sàng theo mức hoạt tính enzym CYP2C19 của nhóm đối tượng nghiên cứu

Yếu tố		Hoạt tính mạnh (n=4)	Hoạt tính bình thường (n=77)	Hoạt tính yếu (n=87)	Hoạt tính rất yếu (n=27)	p
Tần số tim (ck/phút)		80,00 ± 10,80	80,81 ± 12,93	80,37 ± 13,25	80,56 ± 11,69	0,997
HATT (mmHg)		132,5 ± 15,00	133,12 ± 19,97	132,99 ± 23,11	136,11 ± 24,74	0,928
HATTr (mmHg)		82,5 ± 5,00	78,96 ± 10,74	81,03 ± 13,66	80,74 ± 13,28	0,718
Có suy tim		1 (25,0%)	0 (0,0%)	2 (50,0%)	1 (25,0%)	0,006
Killip	1	3 (1,6%)	76 (39,8%)	85 (44,5%)	27 (14,1%)	<0,001
	2	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	3	0 (0,0%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0,0%)	
	4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	
Điểm TIMI		4,00 ± 1,41	3,97 ± 1,02	3,84 ± 1,06	3,52 ± 1,12	0,551
Phân độ TIMI	Thấp	0 (0,0%)	2 (50,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)	0,75
	Vừa	1 (1,4%)	27 (38,6%)	29 (41,4%)	13 (18,6%)	
	Cao	3 (2,5%)	48 (39,7%)	57 (47,1%)	13 (10,7%)	
Điểm CRUSADE		27,25 ± 9,81	27,08 ± 12,68	25,15 ± 10,45	25,48 ± 9,77	0,730
Phân độ CRUSADE	Rất thấp	1 (1,4%)	31 (42,5%)	31 (42,5%)	10 (13,7%)	0,498
	Thấp	1 (1,8%)	15 (27,3%)	30 (54,5%)	9 (16,4%)	
	Trung bình	2 (4,5%)	17 (38,6%)	19 (43,2%)	6 (13,6%)	
	Cao	0 (0,0%)	12 (57,1%)	7 (33,3%)	2 (9,5%)	
	Rất cao	0 (0,0%)	2 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

*Kiểu gen có mức hoạt tính enzyme mạnh (*1*17, *3*17), bình thường (*1*1), yếu (*1*2, *1*3), rất yếu (*2*2, *2*3, *3*3)*

Trong 4 bệnh nhân có suy tim thì có 2 bệnh nhân có kiểu gen biểu hiện hoạt tính enzyme yếu (50%), 1 bệnh nhân có hoạt tính rất yếu và 1 bệnh nhân có hoạt tính mạnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,006).

Trong phân độ Killip 1, chiếm đa số là nhóm bệnh nhân có kiểu gen biểu hiện hoạt tính bình thường và hoạt tính yếu với tỉ lệ lần lượt là 39,8% và 44,5%. Sự khác biệt giữa các nhóm ở phân độ Killip có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Đối với các nhóm theo các đặc điểm lâm sàng khác không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm theo phân loại hoạt tính enzym CYP2C19.

3.2.2.4. Mối liên quan hoạt tính enzym CYP2C19 với chỉ số xét nghiệm dấu ấn sinh học cơ tim, một số chỉ số đông máu.

Kết quả thể hiện trong bảng 3.19.

Bảng 3.19. Phân tích kết quả enzyme cơ tim và chỉ số đông máu của đối tượng nghiên cứu theo các mức hoạt tính enzym CYP2C19

Yếu tố	Hoạt tính mạnh (n=4)	Hoạt tính bình thường (n=77)	Hoạt tính yếu (n=87)	Hoạt tính rất yếu (n=27)	p
CK (U/L)(trung vị)	122,00	165,00	187,00	142,00	0,651
CK-MB (U/L) (trung vị)	13,00	21,00	21,00	19,00	0,664
Hs-Troponin T (ng/L) (trung vị)	69,50	23,00	19,54	12,00	0,418
NT-proBNP (pmol/L) (trung vị)	55,25	80,23	50,51	55,39	0,418
Độ NTTTC (%) (trung vị)	19,25 ± 4,57	20,43 ± 9,09	28,82 ± 13,11	29,26 ± 15,06	<0,001
Fibrinogen (g/L) ($\bar{x} \pm$ SD)	4,44 ± 1,80	3,79 ± 1,11	3,95 ± 1,46	3,27 ± 0,80	0,084
INR ($\bar{x} \pm$ SD)	1,05 ± 0,03	1,05 ± 0,08	1,26 ± 2,04	1,03 ± 0,08	0,760

*Ghi chú: Kiểu gen có mức hoạt tính enzyme mạnh (*1*17, *3*17), bình thường (*1*1), yếu (*1*2, *1*3), rất yếu (*2*2, *2*3, *3*3)*

Kết quả độ ngưng tập tiêu cầu của đối tượng nghiên cứu ở nhóm có hoạt độ enzyme CYP2C19 rất yếu và yếu là cao nhất lần lượt là ($29,26 \pm 15,06\%$ và $28,82 \pm 13,11\%$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Kết quả các xét nghiệm khác không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm theo hoạt tính enzym CYP2C19.

3.2.2.5. *Mối liên quan hoạt tính enzym CYP2C19 với chỉ số xét nghiệm công thức máu và sinh hoá khác.*

Kết quả được trình bày trong bảng 3.20.

Bảng 3.20. Phân tích một số chỉ số công thức máu và hóa sinh máu của đối tượng nghiên cứu theo các mức hoạt tính enzym CYP2C19

Yếu tố		Hoạt tính mạnh (n=4)	Hoạt tính bình thường (n=77)	Hoạt tính yếu (n=87)	Hoạt tính rất yếu (n=27)	p
Bạch cầu (G/L) ($\bar{X} \pm SD$)		9,15 \pm 0,93	11,36 \pm 12,47	9,65 \pm 3,25	9,78 \pm 4,01	0,593
%Bạch cầu đa nhân ($\bar{X} \pm SD$)		49,00 \pm 0,00	66,07 \pm 16,51	68,94 \pm 12,00	66,79 \pm 11,18	0,436
SGOT (U/L)	Trung vị	19,00	34,50	36,00	30,00	0,672
SGPT (U/L)	Trung vị	30,00	26,00	28,00	27,00	0,742
Cholesterol (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)		3,88 \pm 1,27	4,46 \pm 0,99	4,37 \pm 1,49	4,36 \pm 0,85	0,822
Triglycerid ($\bar{X} \pm SD$)		1,99 \pm 0,57	2,05 \pm 1,08	2,14 \pm 1,69	2,20 \pm 1,48	0,972
HDL_Cholesterol (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)		0,93 \pm 0,24	0,99 \pm 0,27	1,07 \pm 0,32	1,08 \pm 0,27	0,382
LDL_Cholesterol (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)		1,99 \pm 1,02	2,03 \pm 1,35	1,72 \pm 1,43	1,82 \pm 1,12	0,536
CRP.hs (mg/dL) ($\bar{X} \pm SD$)		1,12 \pm 0,70	1,39 \pm 2,99	1,99 \pm 4,47	0,67 \pm 0,76	0,390
Acid Uric ($\mu\text{mol/L}$) ($\bar{X} \pm SD$)		370,00 \pm 74, 60	393,34 \pm 110,1 9	398,40 \pm 132,2 9	405,44 \pm 113, 15	0,953

*Ghi chú: Kiểu gen có mức hoạt tính enzyme mạnh (*1*17, *3*17), bình thường (*1*1), yếu (*1*2, *1*3), rất yếu (*2*2, *2*3, *3*3)*

Phân tích kết quả từ bảng 3.20, chúng tôi thấy rằng các chỉ số đông máu, công thức máu, enzyme gan, các chỉ số cholesterol máu, CRP và acid uric phân bố theo hoạt độ enzyme CYP2C19 trong nghiên cứu này chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.2.6. Tần số phân bố hoạt tính enzym CYP2C19 theo các nhóm dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu.

Kết quả thể hiện trong bảng 3.21

Bảng 3.21. Phân bố hoạt tính enzyme CYP2C19 theo nhóm sử dụng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu của đối tượng nghiên cứu

Biến số	Hoạt tính enzym					p1	p2	p3	p4
	Mạnh n (%)	Bình thường n (%)	Yếu n (%)	Rất yếu n (%)	Tổng n (%)				
Duy trì CLO	4 (2,7%)	63 (43,2%)	66 (45,2%)	13 (8,9%)	146 (74,9%)	0,242	0,258	0,775	0,013
Duy trì T	0 (0,0%)	3 (21,4%)	6 (42,9%)	5 (35,7%)	14 (7,2%)	0,657	0,699	0,486	0,083
CLO chuyển T	0 (0,0%)	1 (4,8%)	11 (52,4%)	9 (42,9%)	21 (10,8%)	0,449	0,004	0,571	<0,001
T chuyển CLO	0 (0,0%)	10 (71,4%)	4 (28,6%)	0 (0,0%)	14 (7,2%)	0,546	0,049	0,550	0,094

Ghi chú: CLO: clopidogrel, T: ticagrelor, Kiểu gen có mức hoạt tính enzyme mạnh (*1*17, *3*17), bình thường (*1*1), yếu (*1*2, *1*3), rất yếu (*2*2, *2*3, *3*3)

Kết quả trên bảng 3.21 cho thấy: Đối với nhóm duy trì clopidogrel nhóm bệnh nhân có hoạt tính enzym bình thường và nhóm có hoạt tính enzym yếu là chủ yếu, chiếm tỷ lệ tương ứng là 43,2% và 45,2%. Nhóm bệnh nhân có hoạt tính enzyme mạnh và rất yếu chiếm tỷ lệ thấp 8,9% và 2,7%. Ngược lại nhóm bệnh nhân duy trì ticagrelor thì nhóm bệnh nhân có hoạt tính enzyme yếu và rất yếu (42,9 và 35,7%) chiếm tỷ lệ cao so với các nhóm dùng thuốc khác, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

Trong nhóm bệnh nhân dùng clopidogrel chuyển sang dùng ticargrelor chủ yếu là bệnh nhân có hoạt tính enzyme yếu và rất yếu (52,4% và 42,9%). Trong khi ở nhóm chuyển từ ticagrelor sang clopidogrel chủ yếu là nhóm có hoạt tính enzym bình thường (71,4%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU GEN *CYP2C19* VỚI ĐỘ NGỪNG TẬP TIỂU CẦU VÀ MỘT SỐ BIẾN CỐ LÂM SÀNG.

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

Để tìm hiểu rõ hơn mối liên quan giữa kiểu gen *CYP2C19* với độ NTTC, chúng tôi tiếp tục phân tích phân bố giá trị độ NTTC theo từng kiểu gen ở từng nhóm đối tượng nghiên cứu. Kết quả thể hiện trong bảng 3.22.

Bảng 3.22. Độ ngưng tập tiểu cầu ở từng nhóm nghiên cứu theo kiểu gen *CYP2C19*

Kiểu gen	NSTEMI ($\bar{x} \pm SD$)	STEMI ($\bar{x} \pm SD$)	UA ($\bar{x} \pm SD$)	p
*1*1	20,06 ± 7,56	19,49 ± 11,20	21,89 ± 6,94	0,596
*1*2	30,79 ± 9,07	27,54 ± 14,96	32,96 ± 11,15	0,281
*1*3	13,67 ± 7,50	27,33 ± 15,62	23,50 ± 9,26	0,347
*1*17	14,00 ± 0,00	-	20,5 ± 4,95	0,478
*2*2	24,50 ± 21,92	29,20 ± 7,69	36,10 ± 10,41	0,307
*2*3	-	14,6 ± 7,57	31,00 ± 27,80	0,241
*3*3	-	-	37,00 ± 0,00	-
*3*17	-	-	22,00 ± 0,00	-

Qua kết quả trong bảng 3.22, chúng tôi ghi nhận ở nhóm UA đều có giá trị độ NTTC cao hơn 2 nhóm NSTEMI và STEMI trong tất cả các kiểu gen ngoại trừ kiểu gen *1*3 thì giá trị độ NTTC của nhóm STEMI là cao nhất (27,33±15,62%), tuy nhiên, sự khác biệt giữa các nhóm chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kết quả độ NTTC của nhóm đối tượng nghiên cứu tiếp tục được chúng tôi phân tích theo các kiểu gen trong mỗi alen *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*. Kết quả thể hiện trong bảng 3.23.

Bảng 3.23. Độ ngưng tập tiêu cầu giữa các kiểu gen trong mỗi alen *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17* của đối tượng nghiên cứu

Alen <i>CYP2C19</i>	Kiểu gen			p
<i>CYP2C19*2</i> (681G>A)	GG (n=95)	GA (n=83)	AA (n=17)	
NTTC (%)	20,91±9,59	28,98±13,94	32,71±11,19	<0,001
<i>CYP2C19*3</i> (636G>A)	GG (n=171)	GA (n=23)	AA (n=1)	0,342
NTTC (%)	25,68±12,13	22,52±15,25	37,00±0,00	
<i>CYP2C19*17</i> (806C>T)	CC (n=191)	CT (n=4)	TT (n=0)	
NTTC (%)	25,50±12,62	19,25±4,57	-	0,325

Phân tích riêng từng kiểu gen trong mỗi alen chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt rõ về ĐNTTC trong các kiểu gen ở nhóm alen *CYP2C19*2*. Độ NTTC của kiểu gen GG là thấp nhất (20,91±9,59%), tiếp theo là kiểu gen GA (28,98±13,94%) và cao nhất là ở kiểu gen AA (32,71±11,19%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Đối với các kiểu alen *CYP2C19*3* và *CYP2C19*17* không thấy sự khác biệt về độ NTTC giữa các nhóm kiểu gen với p lần lượt là 0,342 và 0,325.

Để làm rõ ảnh hưởng giữa mức hoạt tính enzym *CYP2C19* với độ NTTC, chúng tôi tiếp tục phân tích độ NTTC theo mức hoạt tính enzym *CYP2C19* ở từng nhóm sử dụng thuốc kháng NTTC, kết quả cụ thể trình bày trong bảng 3.24.

Trong nhóm bệnh nhân chỉ dùng clopidogrel, độ NTTC ở nhóm có hoạt tính enzym yếu và rất yếu là cao nhất tương ứng là $29,85 \pm 10,99\%$ và $29,54 \pm 11,33\%$, độ NTTC thấp nhất ở nhóm có hoạt tính enzym mạnh ($19,25 \pm 4,57$), và Thấp hơn ở nhóm có hoạt tính enzym bình thường ($22,63 \pm 7,88$). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.24. Kết quả độ ngưng tập tiểu cầu theo mức hoạt tính enzym CYP2C19 và nhóm sử dụng thuốc kháng ngưng tập tiểu cầu của đối tượng nghiên cứu

Mức hoạt tính enzym	Duy trì CLO ($\bar{x} \pm SD$)	Duy trì T ($\bar{x} \pm SD$)	CLO chuyển T ($\bar{x} \pm SD$)	T chuyển CLO ($\bar{x} \pm SD$)	p
Mạnh	$19,25 \pm 4,57$	-	-	-	
Bình thường	$22,63 \pm 7,88$	$4,67 \pm 4,04$	$28,00 \pm 0,00$	$10,50 \pm 5,74$	<0,001
Yếu	$29,85 \pm 10,99$	$9,83 \pm 5,74$	$34,36 \pm 14,70$	$25,00 \pm 25,60$	0,001
Rất yếu	$29,54 \pm 11,33$	$14,80 \pm 9,58$	$36,89 \pm 17,40$	-	0,024
Tổng	$26,42 \pm 10,28$	$10,50 \pm 7,65$	$35,14 \pm 15,28$	$14,64 \pm 14,84$	<0,001
p	<0,001	0,192	0,847	0,100	

*Ghi chú: Kiểu gen có mức hoạt tính enzyme mạnh (*1*17, *3*17), bình thường (*1*1), yếu (*1*2, *1*3), rất yếu (*2*2, *2*3, *3*3)*

Với các nhóm dùng thuốc còn lại không thấy sự khác biệt về độ NTTC giữa các nhóm theo mức hoạt tính enzym với $p = 0,192, 0,847$ và $0,1$.

Chúng tôi thấy rằng độ NTTC phân nhóm theo hoạt tính enzym CYP2C19 thì kết quả độ NTTC trung bình ở nhóm dùng clopidogrel chuyển sang ticagrelor là cao nhất, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở tất cả các mức hoạt tính enzym ($p < 0,05$).

Trong cả 3 nhóm phân loại theo hoạt tính enzym: bình thường, yếu, và rất yếu, sự khác biệt về độ NTTC giữa các nhóm dùng thuốc là có ý nghĩa

thống kê với $p < 0,05$. Độ NTTC trong nhóm dùng ticagrelor thấp hơn hẳn so với nhóm dùng clopidogrel ($p < 0,05$).

Để tìm hiểu mối liên quan giữa độ NTTC với phân tầng nguy cơ các biến cố tim mạch cũng như các biến cố chảy máu chúng tôi so sánh độ NTTC giữa các nhóm theo hoạt tính enzym CYP2C19 với các mức phân độ theo thang điểm TIMI và CRUSADE kết quả được trình bày ở bảng 3.25 và 3.26.

Bảng 3.25. Kết quả độ NTTC theo mức hoạt tính enzym CYP2C19 và phân độ TIMI của đối tượng nghiên cứu

Hoạt tính enzym CYP2C19	Phân độ TIMI			p
	Thấp	Vừa	Cao	
Mạnh		24,00 ± 0,00	17,67 ± 4,04	0,308
Bình thường	25,00 ± 12,73	21,11 ± 8,25	19,85 ± 9,53	0,659
Yếu	50,00 ± 0,00	28,62 ± 12,41	28,54 ± 13,37	0,269
Rất yếu	40,00 ± 0,00	30,23 ± 16,16	27,46 ± 14,71	0,705

Từ bảng 3.25, chúng tôi thấy rằng tất cả các trường hợp có hoạt tính enzym CYP2C19 mạnh đều có phân độ TIMI vừa và cao với độ NTTC lần lượt là: 24,00 ± 0,00% và 17,67 ± 4,04%. Với các phân độ hoạt tính enzym CYP2C19 còn lại, kết quả độ NTTC cao nhất ở nhóm có phân độ TIMI thấp, và giảm dần theo mức phân độ TIMI vừa và cao. Độ NTTC trung bình ở nhóm có phân độ TIMI và có hoạt độ enzyme CYP2C19 yếu là cao nhất với kết quả là 50,00 ± 0,00%. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các nhóm chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Từ bảng 3.26, chúng tôi thấy rằng ở nhóm có phân độ CRUSADE mức rất thấp và trung bình thì độ NTTC ở nhóm có hoạt tính enzyme CYP2C19 rất yếu là cao nhất tương ứng là 29,70 ± 13,74 và 32,33 ± 12,09. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm, $p > 0,05$.

Bảng 3.26. Kết quả độ NTTC theo mức hoạt tính enzym CYP2C19 và phân độ CRUSADE của đối tượng nghiên cứu

Hoạt tính enzym CYP2C19	Phân độ CRUSADE					p
	Rất thấp	Thấp	Trung bình	Cao	Rất cao	
Mạnh	24,00 ± 0,00	14,00 ± 0,00	19,50 ± 3,54			0,446
Bình thường	20,77 ± 8,56	20,40 ± 6,77	21,47 ± 10,86	16,58 ± 9,54	29,50 ± 13,44	0,359
Yếu	26,48 ± 13,37	30,73 ± 13,76	31,47 ± 12,19	23,71 ± 10,44		0,329
Rất yếu	29,70 ± 13,74	29,67 ± 18,61	32,33 ± 12,09	16,00 ± 16,97		0,637

3.3.2. Mối liên quan đa hình gen *CYP2C19* với các biến cố lâm sàng

3.3.2.1. Mối liên quan với các biến cố chung

Các đối tượng tham gia nghiên cứu được chúng tôi theo dõi sự xuất hiện của các biến cố lâm sàng trong vòng 12 tháng sau khi ra viện. Sự xuất hiện biến cố của các đối tượng nghiên cứu được thu thập và phân tích theo từng loại kiểu gen. Kết quả thể hiện trong bảng 3.27, 3.28.

Phân tích số liệu từ bảng 3.27 chúng tôi thấy rằng tỉ lệ xuất hiện biến cố ở nhóm có kiểu gen *1*1, *1*2 là cao nhất với 18 trường hợp chiếm 40,9% trong khi nhóm có kiểu gen *3*3 và *3*17 có tỷ lệ xuất hiện biến cố thấp nhất (0,0%).

Tuy nhiên, chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm kiểu gen với $p = 0,920$.

Bảng 3.27. Phân bố tình trạng xuất hiện biến cố của đối tượng nghiên cứu theo từng loại kiểu gen CYP2C19

Kiểu gen <i>CYP2C19</i>	Có biến cố n = 44	Không biến cố n = 151	p
*1*1	18 (40,9%)	59 (39,1%)	0,826
*1*2	18 (40,9%)	56 (37,1%)	0,646
*1*3	1 (2,3%)	12 (7,9%)	0,184
*1*17	1 (2,3%)	2 (1,3%)	0,653
*2*2	4 (9,1%)	13 (8,6%)	0,921
*2*3	2 (4,5%)	7 (4,6%)	0,980
*3*3	0 (0,0%)	1 (0,7%)	0,588
*3*17	0 (0,0%)	1 (0,7%)	0,588

Kết quả khi phân tích bảng 3.28 cho thấy tần suất xảy ra biến cố và từng loại biến cố ở các nhóm *1*1 và *1*2 có tỉ lệ là cao nhất, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Ở nhóm có kiểu gen *2*2 thì loại biến cố tái nhập viện chiếm tỷ lệ cao nhất với 2 trường hợp trong khi ở nhóm có kiểu gen khác thì tỷ lệ biến cố tái can thiệp ĐMV chiếm tỷ lệ cao nhất, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.28. Phân bố tình trạng xuất hiện các loại biến cố theo kiểu gen *CYP2C19* của các đối tượng nghiên cứu.

Biến cố	Kiểu gen							
	*1*1 n	*1*2 n	*1*3 n	*1*17 n	*2*2 n	*2*3 n	*3*3 n	*3*17 n
Tử vong	1/8	6/8	0/8	0/8	1/8	0/8	0/8	0/8
Tái can thiệp ĐMV	7/20	8/20	1/20	1/20	1/20	2/20	0/20	0/20
Tái nhập viện	6/12	4/12	0/12	0/12	2/12	0/12	0/12	0/12
Xuất huyết	4/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4

Chúng tôi tiếp tục phân tích tình trạng xuất hiện biến cố của đối tượng nghiên cứu theo các kiểu gen ở 3 alen *CYP2C19**2, *CYP2C19**3, *CYP2C19**17. Kết quả được thể hiện ở bảng 3.29.

Kết quả từ bảng 3.29 cho thấy với alen *CYP2C19**2 thì tỉ lệ có biến cố ở nhóm có kiểu gen GG và GA như nhau là 45,5%, còn kiểu gen AA tỉ lệ biến cố thấp nhất với 4 trường hợp chiếm 9,1%.

Với alen *CYP2C19**3 thì tỉ lệ có biến cố ở nhóm có kiểu gen GG là cao nhất chiếm 93,2%, trong khi nhóm có kiểu gen GA chiếm tỉ lệ biến cố thấp là 6,8% và nhóm có kiểu gen AA không có trường hợp biến cố.

Với alen *CYP2C19**17 thì tỉ lệ có biến cố ở nhóm có kiểu gen CC là cao nhất chiếm 97,7%, trong khi nhóm có kiểu gen CT chiếm tỉ lệ biến cố thấp là 2,3% và nhóm có kiểu gen TT không có trường hợp biến cố.

Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.29. Phân bố tình trạng xuất hiện biến cố của đối tượng nghiên cứu theo các kiểu gen ở 3 alen *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*

Kiểu gen	Có biến cố (n=44)	Không biến cố (n=151)	p
<i>CYP2C19*2 (rs4244285)</i>			
GG	20 (45,5%)	75 (49,7%)	0,623
GA	20 (45,5%)	63 (41,7%)	0,659
AA	4 (9,1%)	13 (8,6%)	0,921
<i>CYP2C19*3 (rs4986893)</i>			
GG	41 (93,2%)	130 (86,1%)	0,208
GA	3 (6,8%)	20 (13,2%)	0,245
AA	0 (0,0%)	1 (0,7%)	0,588
<i>CYP2C19*17 (rs12248560)</i>			
CC	43 (97,7%)	148 (98,0%)	0,906
CT	1 (2,3%)	3 (2,0%)	0,906
TT	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Để tìm hiểu rõ hơn mối liên quan giữa hoạt tính enzym CYP2C19 với sự xuất hiện của các biến cố lâm sàng của bệnh nhân, chúng tôi tiến hành phân tích kết quả trong bảng 3.30.

Kết quả ở bảng 3.30 cho thấy, tình trạng xuất hiện biến cố lâm sàng cũng như các loại biến cố cụ thể: tử vong, tái can thiệp động mạch vành ở nhóm có hoạt tính enzyme CYP2C19 yếu là cao nhất.

Bảng 3.30. Phân bố tình trạng xuất hiện các loại biến cố của các đối tượng nghiên cứu theo hoạt tính enzym CYP2C19

Biến cố	Hoạt tính enzym				
	Mạnh (n)	Bình thường (n)	Yếu (n)	Rất yếu (n)	Tổng (n)
Tử vong	0/8	1/8	6/8	1/8	8
Tái can thiệp ĐMV	1/20	7/20	9/20	3/20	20
Tái nhập viện	0/12	6/12	4/12	2/12	12
Xuất huyết	0/4	4/4	0/4	0/4	4

Kiểu gen có mức hoạt tính enzyme mạnh (*1*17, *3*17), bình thường (*1*1), yếu (*1*2, *1*3), rất yếu (*2*2, *2*3, *3*3)

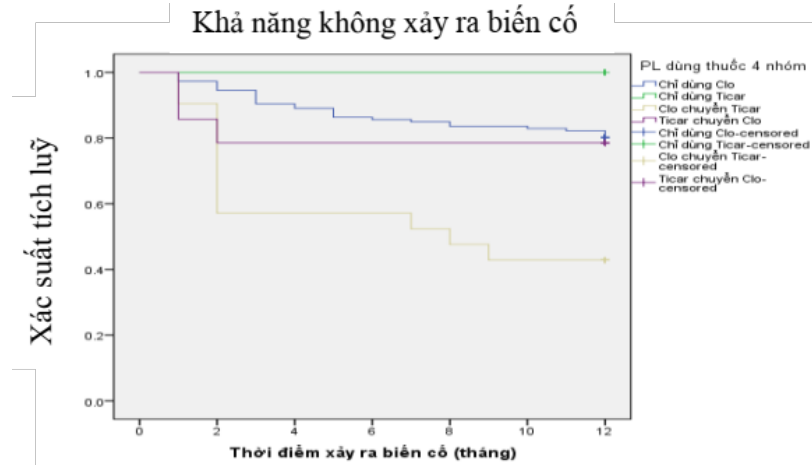
Để phân tích sâu hơn mối liên quan giữa kiểu gen và tình trạng biến cố của đối tượng nghiên cứu, chúng tôi tiếp tục phân tích ước lượng xác suất không có biến cố tích lũy theo từng nhóm kiểu gen. Kết quả thể hiện trong biểu đồ 3.4.



Biểu đồ 3.4. Kaplan-Meier thể hiện xác suất không có biến cố tích lũy của đối tượng nghiên cứu theo từng nhóm kiểu gen

Để phân tích rõ tình trạng xuất hiện biến cố, chúng tôi tiến hành phân tích Kaplan Meier ước lượng xác suất không biến cố tích lũy của đối tượng

ngiên cứu theo các nhóm dùng thuốc kháng NTTC. Kết quả thể hiện trong biểu đồ 3.5.



Biểu đồ 3.5. Kaplan-Meier thể hiện xác suất không có biến cố tích lũy của đối tượng nghiên cứu theo các nhóm dùng thuốc kháng ngưng tập tiểu cầu.

Từ kết quả thể hiện trên biểu đồ 3.5, chúng tôi thấy nhóm “dùng clopidogrel chuyển ticagrelor” có ước lượng xác suất không biến cố tích lũy là thấp nhất với 0,429 và nhóm chỉ dùng ticagrelor có ước lượng xác suất không biến cố tích lũy là cao nhất (100% trường hợp không xảy ra biến cố). Kiểm định sự khác biệt giữa các nhóm dùng thuốc có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Để làm rõ mối liên quan giữa 1 số đặc điểm của bệnh nhân với ý nghĩa tiên lượng nguy cơ xảy ra biến cố, chúng tôi lựa chọn 1 số biến số định lượng đưa vào mô hình phân tích hồi quy logistic, kết quả thể hiện trong bảng 3.37.

Từ việc phân tích kết quả trong bảng 3.37, chúng tôi thấy rằng trong các biến số liên quan đến đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân như: tuổi, trị số huyết áp, điểm TIMI, điểm CRUSADE, độ NNTC, chỉ số bạch cầu, tỷ lệ bạch cầu đa nhân, các enzyme cơ tim (CK, CKMB, Troponin T, NT-proBNP), CRP, Axit uric, các hoạt độ enzyme (Creatinine, SGOT, SGPT) trong nghiên cứu của chúng tôi đều chưa ghi nhận là yếu tố độc lập có giá trị tiên lượng nguy cơ biến cố của đối tượng nghiên cứu, với $p > 0,05$.

Bảng 3.31: Bảng phân tích hồi quy logistic đa biến mối liên quan giữa một số các yếu tố nguy cơ trong tiên lượng biến cố của đối tượng nghiên cứu

Biến số	Hệ số β	OR	Khoảng tin cậy 95%	p
Tuổi (năm)	-0,005	0,995	0,840 – 1,177	0,949
HATT (mmHg)	-0,133	1,065	0,929 – 1,221	0,366
HATTr (mmHg)	0,063	0,875	0,667 – 1,149	0,337
Điểm CRUSADE	0,189	1,208	0,897 – 1,628	0,214
Điểm TIMI	-0,364	0,695	0,075 – 6,468	0,749
Số lượng BC (G/L)	-0,456	0,634	0,110 – 3,662	0,611
% BC đa nhân	0,013	1,013	0,847 – 1,212	0,887
Số lượng TC (G/L)	0,01	1,010	0,957 – 1,066	0,723
Độ NNTC (%)	0,032	0,532	0,725 – 1,469	0,860
CK (U/L)	0,0001	1,000	0,989 – 1,011	0,968
CKMB (U/L)	0,008	1,008	0,847 – 1,199	0,930
Hs-Troponin T (ng/L)	0,001	1,001	0,950 – 1,055	0,978
NT-proBNP (pmol/L)	0,016	1,017	0,987 – 1,047	0,271
CRP.hs (mg/dL)	-0,117	0,889	0,075 – 10,609	0,926
Axit uric ($\mu\text{mol/L}$)	0,0001	1,000	0,981 – 1,018	0,981
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	0,087	1,091	0,886 – 1,342	0,412
SGOT (U/L)	0,003	1,003	0,807 – 1,246	0,979
SGPT (U/L)	-0,261	0,770	0,532 – 1,114	0,166
Hằng số (constant) = 2,359				

3.3.2.2. Mối liên quan giữa các biến cố giữa các nhóm dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu với đa hình gen CYP2C19

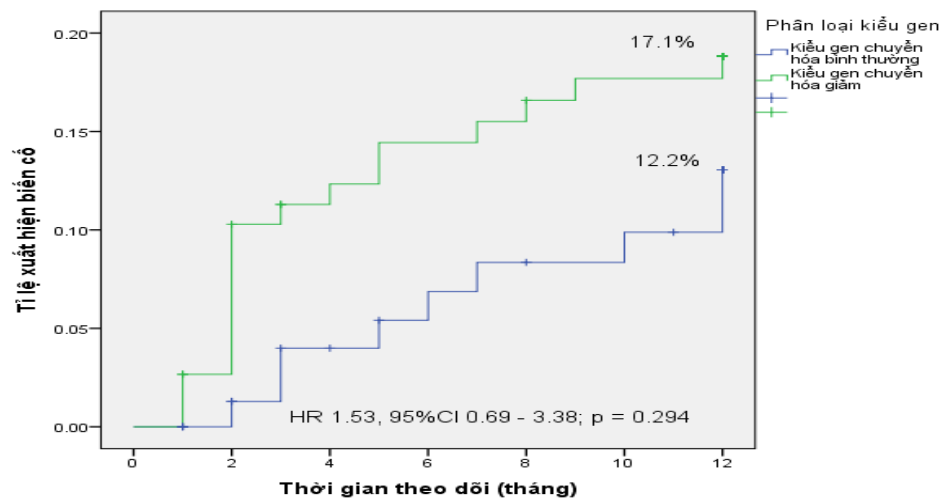
Các bệnh nhân sau khi có kết quả xét nghiệm gen thì được theo dõi theo 2 nhóm: Nhóm dùng thuốc chống NTTC theo định hướng kết quả xét nghiệm gen (can thiệp) và nhóm dùng thuốc theo hướng dẫn lâm sàng đang

áp dụng (không can thiệp). Sau thời gian theo dõi 12 tháng chúng tôi thu được kết quả theo từng biến cố cụ thể như sau.

a. Mối liên quan giữa các biến cố do tắc mạch (tử vong và tái can thiệp ĐMV) với đa hình gen CYP2C19

Khi phân tích hồi quy Cox về khả năng sống còn với biến cố tử vong và tái can thiệp ĐMV giữa nhóm các bệnh nhân có kiểu gen gây ra tình trạng chuyển hoá bình thường (*1*1, *1*17) và nhóm có kiểu gen gây ra hoạt tính enzym giảm (*1*2, *2*2 và *1*3,*3*3, *2*3) chúng tôi ghi nhận được kết quả thể hiện trên biểu đồ Kaplan-Meier như biểu đồ 3.6.

Nhóm bệnh nhân mang kiểu gen chuyển hóa giảm (*1*2, *2*2 và *1*3,*3*3, *2*3) có nguy cơ xuất hiện biến cố tắc mạch (tử vong do NMCT hoặc tái can thiệp ĐMV) cao gấp 1,53 lần nhóm bệnh nhân mang kiểu gen chuyển hóa bình thường (*1*1 và *1*17) với HR=1,53 (KTC 95%: 0,69 – 3,38). Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p=0,294).

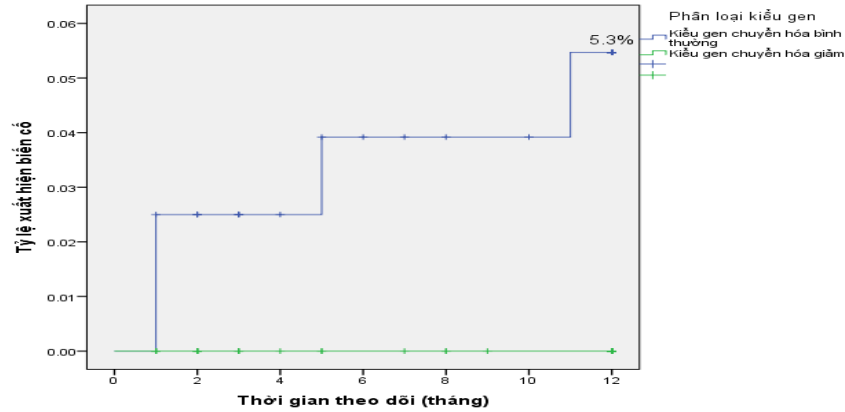


Biểu đồ 3.6. Xác suất xảy ra các biến cố tắc mạch giữa các nhóm kiểu gen có và không làm giảm tác dụng thuốc.

b. Mối liên quan giữa biến cố xuất huyết với đa hình gen CYP2C19

Biểu đồ Kaplan-Meier thể hiện xác suất xuất hiện biến cố xuất huyết giữa các nhóm đa hình gen không và có làm giảm tác dụng enzym CYP2C19 được ghi nhận trên biểu đồ 3.7.

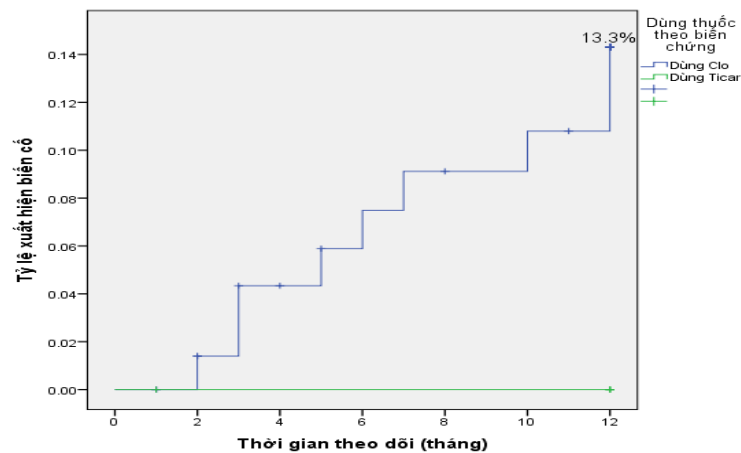
Nhóm bệnh nhân mang kiểu gen không gây giảm tác dụng (*1*1 và *1*17) có nguy cơ xuất hiện biến cố xuất huyết tích lũy khoảng 5,3%. Trong khi đó ở nhóm chuyển hóa giảm (*1*2, *2*2 và *1*3,*3*3, *2*3) không ghi nhận trường hợp nào xảy ra xuất huyết sau 12 tháng theo dõi.



Biểu đồ 3.7. Xác suất xuất hiện biến cố xuất huyết giữa các nhóm đa hình gen không và có làm giảm tác dụng enzyme CYP2C19.

c. Mối liên quan giữa biến cố tắc mạch với thuốc chống NTTC trên nhóm kiểu gen không làm giảm chuyển hoá thuốc

Biểu đồ Kaplan-Meier thể hiện xác suất xuất hiện các biến cố tắc mạch trong nhóm bệnh nhân không có kiểu gen CYP2C19 làm giảm tác dụng thuốc giữa các nhóm dùng thuốc chống NTTC được trình bày trên biểu đồ 3.8.

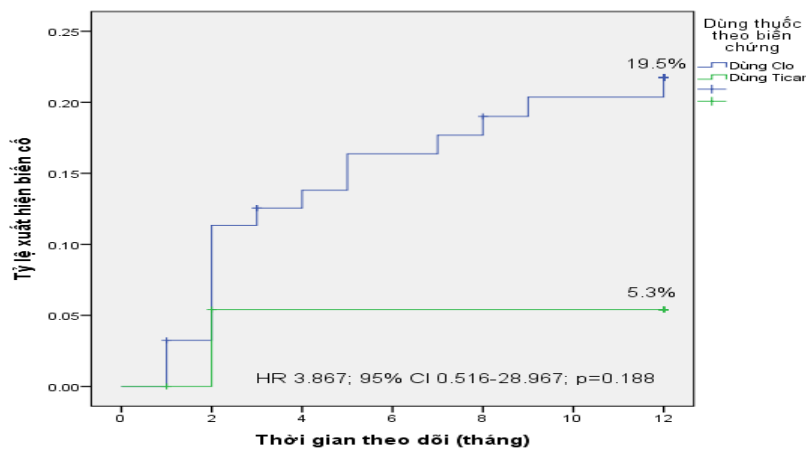


Biểu đồ 3.8. Xác suất xuất hiện các biến cố tắc mạch trong nhóm bệnh nhân không có kiểu gen CYP2C19 làm giảm tác dụng thuốc giữa các nhóm dùng thuốc chống NTTC.

Trên những bệnh nhân mang kiểu gen không làm giảm chuyển hóa thuốc (*1*1 và *1*17), nhóm sử dụng Clopidogrel có nguy cơ tích lũy xuất hiện biến cố tắc mạch khoảng 13,3%. Trong khi đó ở nhóm sử dụng Ticagrelor không ghi nhận trường hợp nào xảy ra biến cố sau 12 tháng theo dõi.

d. Mối liên quan giữa biến cố tắc mạch với thuốc chống NTTC trên nhóm kiểu gen làm giảm tác dụng thuốc

Biểu đồ Kaplan-Meier thể hiện xác suất xuất hiện các biến cố tắc mạch trong nhóm bệnh nhân có kiểu gen CYP2C19 làm giảm tác dụng thuốc giữa các nhóm dùng thuốc chống NTTC được trình bày trên biểu đồ 3.9.

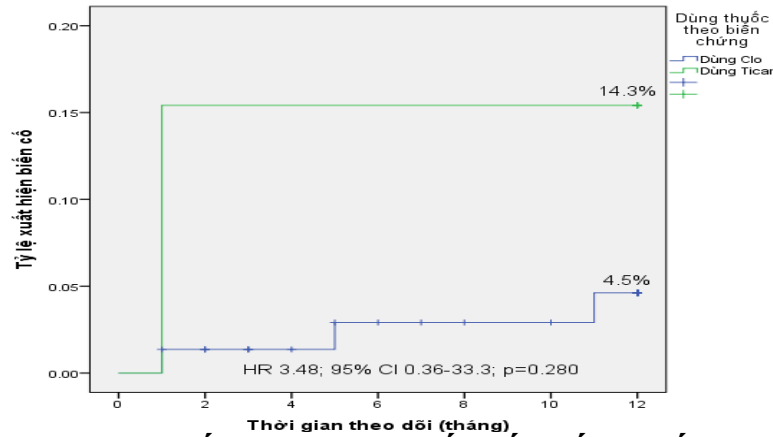


Biểu đồ 3.9. Xác suất xuất hiện các biến cố tắc mạch trong nhóm bệnh nhân có kiểu gen CYP2C19 làm giảm tác dụng thuốc giữa các nhóm dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu.

Trên những bệnh nhân mang kiểu gen chuyển hóa giảm (*1*2, *2*2 và *1*3, *3*3, *2*3), Nhóm sử dụng clopidogrel có nguy cơ xuất hiện biến cố tắc mạch cao hơn 3,87 lần so với nhóm sử dụng ticagrelor với HR=3,87 (KTC 95%: 0,52 – 28,9). Tuy nhiên sự khác biệt chưa cho thấy có ý nghĩa thống kê (p=0,188).

e. Mối liên quan giữa biến cố xuất huyết trong nhóm có kiểu gen không làm giảm chuyển hoá thuốc giữa các nhóm dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu

Biểu đồ Kaplan-Meier thể hiện xác suất xảy ra các biến cố xuất huyết của các bệnh nhân có kiểu gen không làm chuyển hoá thuốc giảm giữa các nhóm sử dụng ticagrelor và clopidogrel được trình bày trên biểu đồ 3.10.



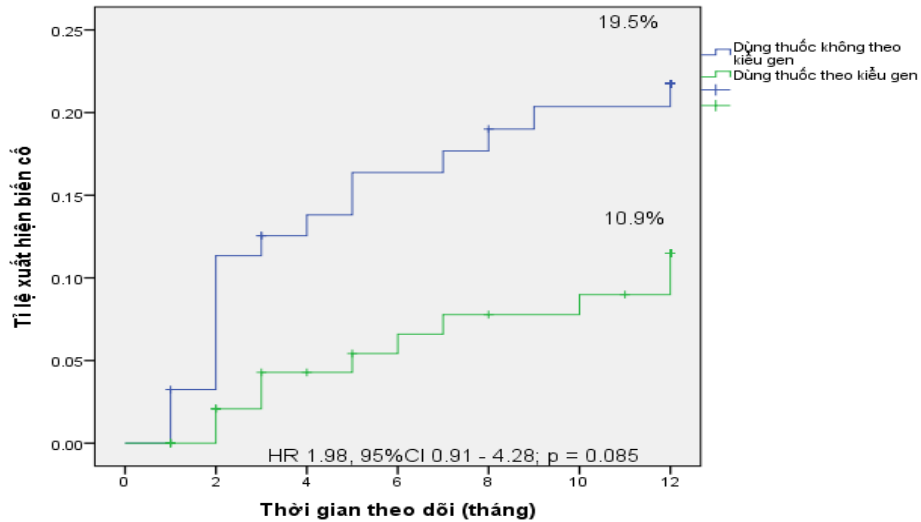
Biểu đồ 3.10. Xác suất xảy ra các biến cố xuất huyết của các bệnh nhân có kiểu gen không làm chuyển hoá thuốc giảm giữa các nhóm sử dụng ticagrelor và clopidogrel.

Trên những bệnh nhân không mang kiểu gen làm giảm chuyển hóa thuốc (*1*1 và *1*17), Nhóm sử dụng ticagrelor có nguy cơ xuất hiện biến cố xuất huyết cao hơn 3,48 lần so với nhóm sử dụng clopidogrel với HR=3,48 (KTC 95%: 0,36 – 33,3). Tuy nhiên sự khác biệt chưa cho thấy có ý nghĩa thống kê ($p=0,28$).

f. Mối liên quan giữa biến cố tắc mạch với cách dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu dựa trên kết quả xét nghiệm gen CYP2C19

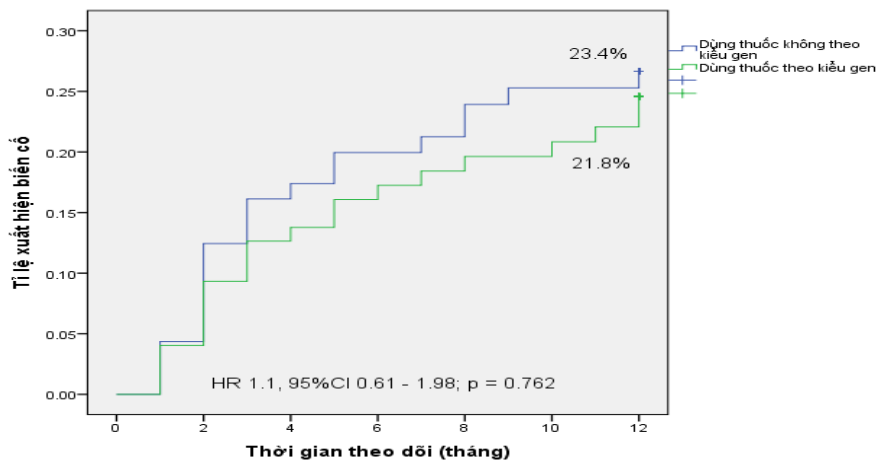
Nhóm sử dụng thuốc không theo kết quả xét nghiệm gen *CYP2C19* có nguy cơ xuất hiện biến cố tắc mạch cao hơn 1,98 lần so với nhóm sử dụng thuốc tuân theo kiểu gen với HR=1,98 (KTC 95%: 0,91 – 4,28). Tuy nhiên sự khác biệt chưa cho thấy có ý nghĩa thống kê ($p=0,085$).

Biểu đồ Kaplan-Meier thể hiện xác suất xảy ra các biến cố tắc mạch của các bệnh nhân dùng thuốc dựa theo kết quả xét nghiệm gen *CYP2C19* được trình bày trên biểu đồ 3.11.



Biểu đồ 3.11. Xác suất xảy ra các biến cố tắc mạch của các bệnh nhân dùng thuốc dựa theo kết quả xét nghiệm gen *CYP2C19*.

*g. Mối liên quan giữa biến cố chung với cách dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu dựa trên kết quả xét nghiệm gen *CYP2C19**



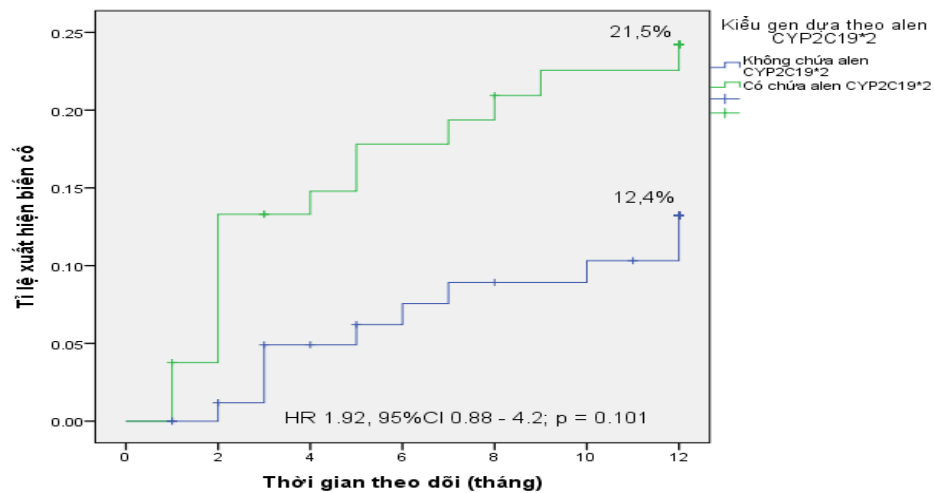
Biểu đồ 3.12. Xác suất xảy ra các biến cố chung của các bệnh nhân dùng thuốc dựa theo kết quả xét nghiệm gen *CYP2C19*.

Biểu đồ Kaplan-Meier thể hiện xác suất xảy ra các biến cố chung của các bệnh nhân dùng thuốc dựa theo kết quả xét nghiệm gen *CYP2C19* được trình bày trên biểu đồ 3.12.

Nhóm sử dụng thuốc không theo tính chất dược lý của kiểu gen có nguy cơ xuất hiện biến cố gấp cao hơn 1,1 lần so với nhóm sử dụng thuốc tuân theo kiểu gen với HR=1,1 (KTC 95%: 0,61 – 1,98). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,762$).

h. Mối liên quan giữa biến cố tắc mạch với đa hình gen khi chỉ xét riêng trong alen *2 trên các bệnh nhân dùng clopidogrel

Biểu đồ Kaplan-Meier thể hiện xác suất xảy ra các biến cố tắc mạch trên những bệnh nhân dùng clopidogrel giữa nhóm chứa kiểu gen alen *2 và nhóm không mang alen này được thể hiện trên biểu đồ 3.13.



Biểu đồ 3.13. Xác suất xảy ra các biến cố tắc mạch trên những bệnh nhân dùng lopidogrel giữa nhóm chứa alen *2 và nhóm không mang alen này.

Trên những bệnh nhân sử dụng clopidogrel, nhóm mang kiểu gen chứa alen *CYP2C19**2 có nguy cơ xuất hiện biến cố tắc mạch cao hơn 1,92 lần so với nhóm không mang kiểu gen chứa alen *CYP2C19**2 với HR=1,92 (KTC 95%: 0,88 – 4,2). Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p=0,101$).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA CÁC ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm nhân trắc học

4.1.1.1. Đặc điểm về tuổi trung bình các bệnh nhân nghiên cứu

Độ tuổi trung bình các ĐTNC trong nghiên cứu của chúng tôi là: $64,03 \pm 11,24$. Tuổi trung bình của các ĐTNC trong các nghiên cứu về ảnh hưởng của đa hình gen CYP2C19 đối với khả năng chống NTTC của liệu pháp kháng NTTC kép trên thế giới cũng tương tự như chúng tôi.

Trong nghiên cứu PLATO phân nhóm gen độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân dùng ticagrelor là $62,5 \pm 10,90$ và với nhóm dùng clopidogrel là $62,5 \pm 11,04$ [15]. Antonio Tello-Montoliu và các cộng sự Tây Ban Nha trong nghiên cứu về ảnh hưởng của đa hình gen CYP2C19 trên các bệnh nhân NSTE-ACS báo cáo tỷ lệ tuổi trung bình của các bệnh nhân là: $65,8 \pm 10$ [22]. Xiao-Fang Tang và các tác giả Trung Quốc, trong các nghiên cứu của mình cũng công bố các kết quả trong đó độ tuổi trung bình là: 58 ± 11 và $59,0 \pm 11,4$ [125], [107]. Nghiên cứu PHARMCLO đánh giá lựa chọn thuốc chống NTTC dựa trên kết quả xét nghiệm gen CYP2C19 có tuổi trung bình các bệnh nhân nghiên cứu là: $70,9 \pm 12,2$ [25].

Một số nghiên cứu trong nước cũng cho kết quả tương tự về độ tuổi các đối tượng nghiên cứu. Hoàng Quốc Hoà trong nghiên cứu khảo sát vai trò của CYP2C19 trên tổn thương mạch vành đích ở bệnh nhân NMCT cấp sau đặt stent ĐMV có dùng clopidogrel đã báo cáo tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là $56,9 \pm 0,9$. Nguyễn Thị Minh Ngọc trong nghiên cứu ứng dụng Realtime-PCR để xác định đa hình gen CYP2C19 và ITGB3 trong chẩn đoán tính kháng thuốc Clopidogrel và Aspirin ở bệnh nhân đặt sten ĐMV thì công bố độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của mình là $62,6 \pm 9,5$ [109], [111].

4.1.1.2. Đặc điểm về giới tính của các bệnh nhân nghiên cứu

Tỷ lệ bệnh nhân nam là 76,92% so với nữ là 23,08% trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu trên thế giới. Tỷ lệ bệnh nhân nam trong nghiên cứu của Antonio Tello-Montoliu là 90%, Xiao-Fang Tang và các tác giả Trung Quốc là 76,9% và 75,4% còn trong nghiên cứu PHARMCLO là 68% [22], [125], [107]. Colet và các cộng sự trong nghiên cứu về ảnh hưởng của đa hình gen *CYP2C19* trên các bệnh nhân trẻ tuổi bị NMCT được dùng clopidogrel báo cáo kết quả cho thấy tỷ lệ nam chiếm 92,3% [126]. Theo Hoàng Quốc Hoà thì tỷ lệ bệnh nhân nam trong nghiên cứu của mình là 84,7%, còn trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Minh Ngọc thì tỷ lệ nam chiếm 85% [109], [111].

4.1.1.3. Đặc điểm về chỉ số BMI của các đối tượng nghiên cứu

Chỉ số BMI trung bình các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là $22,07 \pm 2,82$. Trong nghiên cứu của Hoàng Quốc Hoà chỉ số này là $23,3 \pm 0,3$ lớn hơn so với kết quả của chúng tôi có lẽ là do bệnh nhân trong nghiên cứu này trẻ tuổi hơn ($56,9 \pm 0,9$) so với nghiên cứu của chúng tôi ($64,03 \pm 11,24$)[109]. Theo Colet và các cộng sự, chỉ số BMI trong nghiên cứu của họ là 25,7 cao hơn so với kết quả của chúng tôi, tuy nhiên đây là nghiên cứu trên đối tượng là người trẻ ở Châu Âu[126]. Còn theo các tác giả Notrangelo và các cộng sự trong nghiên cứu PHARMCLO thì đa số các bệnh nhân có chỉ số BMI từ 25 đến 30 chiếm 69,7%, chỉ có 13,2 % có BMI <25 và 17,1% có BMI > 30 [25].

4.1.2. Đặc điểm về chẩn đoán HCMVC của các bệnh nhân nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ STE-ACS chiếm 44,1%, NSTEMI-ACS chiếm 55,9% (36,4% là UA và 19,5% là NSTEMI). Theo Notrangelo và các cộng sự, trong nghiên cứu PHARMCLO tỷ lệ bệnh nhân STEMI là 27,5%, NSTEMI là 67,8% chỉ 1,9% là bệnh nhân UA [25]. Trong nghiên cứu

FRASFIT-ACS, Hisao Ogawa và các cộng sự báo cáo có khoảng 50% bệnh nhân là NSTEMI-ACS [18]. Trong nghiên cứu của Colet và các cộng sự thì tỷ lệ bệnh nhân có chẩn đoán STEMI chiếm tới 78,8% còn lại là NSTEMI chỉ chiếm 21,2% [126]. So với các nghiên cứu khác tỷ lệ UA trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn với tỷ lệ 36,4% điều này có lẽ là do các bệnh nhân UA của chúng tôi chủ yếu là có tiền sử NMCT có hoặc không có PCI. Điều này cũng một phần là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình cao hơn, HCMVC xảy ra trên nền BMV do xơ vữa.

4.1.3. Đặc điểm về các yếu tố nguy cơ của các đối tượng nghiên cứu

Các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi được xét trên đặc điểm chung theo 3 nhóm chẩn đoán HCMVC. Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ các yếu tố nguy cơ: Hút thuốc lá, ĐTD, THA và RLLP máu giữa 3 nhóm chẩn đoán. Trong khi có sự khác biệt về tỷ lệ các yếu tố nguy cơ như tiền sử NMCT, tiền sử ĐTN và tiền sử PCI giữa các nhóm chẩn đoán, trong đó tỷ lệ gặp cao nhất là ở nhóm chẩn đoán UA với tỷ lệ 50%, 55,4% và 51,1%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,024; 0,002 và 0,038, điều này cho ta thấy một sự chuyển dạng trong bệnh lý HCMVC, UA có thể diễn biến thành NMCT và ngược lại sau NMCT có thể là những cơn ĐTNKÔĐ. Kết quả này cũng giải thích cho tỷ lệ gặp chẩn đoán ĐTNKÔĐ trong nghiên cứu của chúng tôi là khá cao.

Tỷ lệ gặp các yếu tố nguy cơ trong nghiên cứu của chúng tôi với 57% có tăng huyết áp, 53% hút thuốc lá, tiền sử ĐTN 29%, RLLP máu 26%, tiền sử PCI 24%, tiền sử NMCT chiếm 21% và ĐTD là 19%. Kết quả nghiên cứu của Hoàng Quốc Hoà cũng cho kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ cao đối với các yếu tố nguy cơ tăng huyết áp (49,6%), hút thuốc lá (54,7%), trong khi tỷ lệ RLLP máu chiếm tỷ lệ 58,4% cao hơn so với kết quả của chúng tôi, tỷ lệ ĐTD thì thấp hơn nhiều so với ghi nhận của chúng tôi với

chỉ 8,8%[109]. Sự khác biệt này có lẽ là do tỷ lệ bệnh nhân nam trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn (76,92% so với 84,7%), cũng như bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả Hoàng Quốc Hoà trẻ hơn ($56,9 \pm 0,9$) và đối tượng chỉ là NMCT cấp. Theo Notarangelo và các cộng sự Tây Ban Nha trong nghiên cứu The PHARMCLO, bệnh nhân có tỷ lệ yếu tố nguy cơ THA là cao nhất (74,3%) giống kết quả của chúng tôi, trong khi tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá thấp hơn nhiều (22,5%) so với kết quả của chúng tôi ghi nhận được[25]. Ngược lại thì tỷ lệ bệnh nhân RLLP máu với tỷ lệ 54,4% cao hơn so với ghi nhận của chúng tôi, cũng như tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ là 26,5% cao hơn so với chúng tôi chỉ chiếm 19%. Tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá trong thử nghiệm CURE và ACTIVE A lần lượt là 23,1% và 8,4% cũng cho thấy tỷ lệ yếu tố nguy cơ hút thuốc lá trong các nghiên cứu trên thế giới thấp hơn so với kết quả của chúng tôi cũng như tác giả Hoàng Quốc Hoà[127].

4.1.4. Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các bệnh nhân nghiên cứu.

4.1.4.1. Các đặc điểm về lâm sàng.

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có tần số tim cao nhất ở nhóm STEMI nói lên tính chất cấp cứu của dạng chẩn đoán này. Các dấu hiệu lâm sàng khác không thấy sự khác biệt giữa các nhóm chẩn đoán, tuy nhiên trong nhóm STEMI có dấu hiệu lâm sàng suy tim khi vào viện với mức độ Killip 3 nói lên tính chất trầm trọng cấp tính của dạng chẩn đoán này. Trong khi, ở nhóm chẩn đoán ĐTNKÔĐ có 2 trường hợp suy tim và 1 bệnh nhân ở mức Killip 4 có lẽ là hậu quả cấp tính của tình trạng suy tim. Tabassome Simon và các cộng sự trong nghiên cứu về mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* và các biến cố lâm sàng khi dùng clopidogrel cho bệnh nhân HCMVC đã công bố kết quả với tần số tim 81 ± 23 ở nhóm có biến chứng và 78 ± 18 ở nhóm không có biến cố xảy ra cũng tương tự như kết quả của chúng tôi là $80,56 \pm 12,79$. Kết quả của Simon huyết áp tâm thu trung bình 141 ± 28 và huyết áp tâm

trung bình 81 ± 17 cũng tương tự với kết quả của chúng tôi $133,46 \pm 21,9$ và $80,21 \pm 12,37$, ngược lại thì tỷ lệ bệnh nhân có Killip ≥ 2 là 17% ở nhóm không biến chứng và 45% ở nhóm có biến chứng là khá cao so với kết quả của chúng tôi chủ yếu là Killip 1 (97,95%)[98].

4.1.4.2. Các đặc điểm về xét nghiệm.

Đối với các đặc điểm xét nghiệm đặc biệt là các chỉ điểm sinh học cơ tim như: CK, CK-MB, Troponin, NT-proBNP; Các chỉ điểm viêm như: số lượng bạch cầu, % bạch cầu trung tính, SGOT, SGPT, CRP. Có sự khác biệt rõ trong các nhóm chẩn đoán HCMVC chỉ số cao nhất là ở nhóm chẩn đoán STE-ACS phù hợp với mức độ cấp tính của dạng chẩn đoán này. Trong khi các kết quả xét nghiệm khác không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nói lên tính khách quan của các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.5. Các thang điểm nguy cơ trong các nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Chúng tôi tính thang điểm TIMI của các ĐTNC để đánh giá khả năng nguy cơ xảy ra các biến cố do thiếu máu cục bộ cơ tim. Kết quả cho thấy nguy cơ trên nhóm bệnh nhân STEMI là cao nhất sau đó đến nhóm NSTEMI và nhóm AU có nguy cơ thấp nhất khẳng định nguy cơ cao xảy ra các biến cố tim mạch liên quan đến tắc mạch trong các nhóm ĐTNC của chúng tôi. Điểm TIMI trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $3,78 \pm 1,05$ là cao hơn so với kết quả của một số nghiên cứu khác trên thế giới. Antonio Tello-Montoliu và các cộng sự báo cáo kết quả $3,2 \pm 1,5$ tuy nhiên các đối tượng trong nghiên cứu này đều là NSTEMI[128].

Ngược lại, đối với thang điểm CRUSADE dự đoán nguy cơ chảy máu, không thấy có sự khác biệt giữa các nhóm chẩn đoán cho ta thấy đối với bệnh nhân HCMVC trong nghiên cứu của chúng tôi nguy cơ chảy máu là như nhau.

4.1.6. Đặc điểm về tổn thương động mạch vành.

4.1.6.1. Đặc điểm về vị trí tổn thương động mạch vành

Vị trí tổn thương hay gặp nhất là dạng phối hợp tổn thương cả 3 nhánh ĐMV (ĐM liên thất trước, ĐM mũ và ĐM vành phải), trong dạng tổn thương này tỷ lệ gặp cao nhất trong nhóm ĐTNKoÔĐ nói lên tính chất diễn biến bệnh lâu dài và xuất hiện tình trạng cấp tính trên nền tổn thương đa dạng và phức tạp. Tổn thương 1 nhánh ĐMV hay gặp nhất là ĐM liên thất trước, tỷ lệ gặp cao nhất ở nhóm NMCTST chênh lên nói lên tình trạng tổn thương cấp tính thường là tổn thương mới. Tuy nhiên sự khác biệt về vị trí tổn thương ĐMV giữa các nhóm chẩn đoán HCMVC không có ý nghĩa thống kê có lẽ do cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn để đánh giá đặc điểm này.

Stengaard và cộng sự khi nghiên cứu 250 bệnh nhân HCMVC được chụp ĐMV cũng công bố kết quả vị trí tổn thương hay gặp nhất là ĐM liên thất trước chiếm 32,9%, tổn thương 1 mạch cũng chiếm tỷ lệ cao nhất với tỷ lệ 37,7%[129]. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HCMVC của hội tim mạch Châu Âu cũng chỉ rõ 40-80% bệnh nhân tổn thương nhiều mạch, trong đó động mạch liên thất trước là động mạch thủ phạm trong trên 40% các trường hợp kể HCMVCST chênh hay HCMVCKoST chênh[1].

4.1.6.2. Đặc điểm về tính chất tổn thương động mạch vành.

Tổn thương ở các vị trí nguy hiểm, tổn thương lan toả, tắc hoàn toàn gặp nhiều ở nhóm bệnh nhân NMCTST chênh. Tổn thương canxi hoá, lệch tâm chủ yếu ở nhóm bệnh nhân NMCTKoST chênh, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,002$. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu trên thế giới, theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HCMVC của hội tim mạch Châu Âu năm 2015 tỷ lệ tổn thương thân chung ĐMV chiếm khoảng 5-10%, Serruys và cộng sự thì công bố tỷ lệ tổn thương thân chung ĐMV chiếm 6% ở nhóm bệnh nhân chụp ĐMV chẩn đoán và 30% ở nhóm

bệnh nhân phẫu thuật[1],[130]. Tổn thương nhiều mạch gặp xấp xỉ 50% trong các bệnh nhân NMCTST chênh lên[4].

4.1.6.3. Đặc điểm về số lượng và độ dài stent đặt cho bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi số lượng stent đặt cho các bệnh nhân phổ biến là 1-2 stent, nhiều nhất vẫn là 1 stent điều này phù hợp với tính chất cấp tính của các bệnh nhân HCMVC. Trong các nhóm phổ biến này thì tỷ lệ gặp nhiều nhất là ở nhóm bệnh nhân HCMVCST chênh lên sau đó đến nhóm bệnh nhân ĐTNKoÔĐ và thấp nhất ở nhóm bệnh nhân NMCTST không chênh. Như vậy có thể nói với nhóm bệnh nhân có tính chất cấp tính cao như NMCTST chênh, vị trí can thiệp ĐM thủ phạm thường là chỉ 1 mạch. Trong khi số lượng đặt stent nhiều chủ yếu gặp ở các bệnh nhân ít tính chất khẩn cấp hơn đặc biệt là ở nhóm bệnh nhân ĐTNKoÔĐ. Điều này phù hợp với diễn biến lâm sàng ở nhóm bệnh nhân ĐTNKoÔĐ có tiền sử HCMVC, trong khi nhóm bệnh nhân NMCTST chênh thường là khởi phát lần đầu.

Về độ dài stent ĐMV cũng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm bệnh nhân thể hiện sự liên quan chặt chẽ giữa số lượng stent và chiều dài khi độ dài stent dài nhất ở nhóm bệnh nhân ĐTNKoÔĐ. Độ dài stent trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $69,35 \pm 44,93$ mm cao hơn so với kết quả của Hoàng Quốc Hoà ($31,9 \pm 1,2$) báo cáo trong nghiên cứu về ảnh hưởng của *CYP2C19* trên tổn thương ĐMV đích ở bệnh nhân NMCT cấp[109].

4.1.6.4. Đặc điểm về vị trí đặt stent động mạch vành.

Về vị trí đặt stent ĐMV tỷ lệ gặp cao nhất là đặt stent ĐM liên thất trước, sau đó đến vị trí ĐMV phải, và trong nhóm này thì NMCTST chênh chiếm tỷ lệ cao nhất cũng phù hợp với tính chất tổn thương mà chúng tôi gặp trong các bệnh nhân HCMVC. Tuy nhiên sự khác biệt về vị trí đặt stent trong các nhóm chẩn đoán HCMVC không có ý nghĩa thống kê thể hiện tính đa dạng của tổn thương ĐMV trong các bệnh nhân HCMVC. Đặc điểm này

trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như công bố của Hoàng Quốc Hoà với tỷ lệ ĐM liên thất trước là 49,6% và ĐMV phải là 36,5%[109]. TANG Xiao-fang, và các cộng sự Trung Quốc trong nghiên cứu về ảnh hưởng của đa hình gen *CYP2C19* trên khả năng chống NTTC và các biến cố lâm sàng của các bệnh nhân HCMVC cũng công bố kết quả tương tự với tỷ lệ đặt stent ở ĐM liên thất trước là 77,3% và ĐMV phải là 95%[125].

4.1.7. Đặc điểm về các phác đồ điều trị nội khoa phối hợp khác.

Đặc điểm về các phác đồ điều trị nội khoa khác trong các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm chẩn đoán HCMVC nói lên tính đồng nhất trong tình trạng nền của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.8. Đặc điểm về dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu

Chỉ định dùng thuốc chống NTTC trong nghiên cứu của chúng tôi là theo các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HCMVC hiện hành, đồng thời cũng theo kết quả xét nghiệm gen *CYP2C19*. Kết quả các bệnh nhân sử dụng thuốc chống NTTC trong nghiên cứu của chúng tôi đa số là dùng Clopidogrel (74,9%), không có sự khác nhau có ý nghĩa giữa các nhóm chẩn đoán HCMVC. Ngược lại, tỷ lệ dùng ticagrelor thấp chỉ là 7,2%, trong đó tỷ lệ này cao hơn ở nhóm bệnh nhân STE-ACS (64,3%) so với các nhóm bệnh nhân còn lại tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Điều này phù hợp với các hướng dẫn về điều trị chống NTTC trên bệnh nhân HCMVC hiện tại.

Trong một nghiên cứu phân tích về hiệu quả tài chính của xét nghiệm gen *CYP2C19* định hướng cho việc sử dụng thuốc chống NTTC trên bệnh nhân HCMVC và PCI, Samuel G. Johnson và các cộng sự đã báo cáo tỷ lệ bệnh nhân dùng clopidogrel là 93%, ticagrelor là 2% và prasugrel là 5%. Sau khi áp dụng kết quả xét nghiệm gen *CYP2C19* để định hướng dùng thuốc chống NTTC thì tỷ lệ dùng thuốc chuyển thành 73% dùng clopidogrel, 7,7% dùng ticagrelor và 19,3% dùng prasugrel[9].

Theo Alexopoulos và các cộng sự trong thử nghiệm GRAPE, tỷ lệ dùng clopidogrel là 67,7% còn theo Kudaravalli và các cộng sự thì tỷ lệ dùng clopidogrel trong nghiên cứu của họ là 80,2% [131], [132].

Tỷ lệ dùng clopidogrel ở nhóm bệnh nhân NSTEMI-ACS cao hơn so với nhóm bệnh nhân STEMI-ACS trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của Maximilian Tscharré và các cộng sự Áo với 51,5% so với 48,5% [133].

Tỷ lệ chuyển đổi thuốc chống NTTC từ clopidogrel sang ticagrelor trong nghiên cứu của chúng tôi là 10,8%, không có sự khác biệt giữa các nhóm chẩn đoán HCMVC. Tỷ lệ chuyển đổi này cũng tương tự như Akshay Bagai và các cộng sự Canada công bố trong thử nghiệm TRANSLATE-ACS, trong số 8715 bệnh nhân dùng clopidogrel có 11,4% bệnh nhân được chuyển đổi sang dùng ticagrelor hoặc prasugrel [134].

Tỷ lệ chuyển đổi từ ticagrelor sang clopidogrel trong nghiên cứu của chúng tôi là 7,2%, trong khi tỷ lệ này trong thử nghiệm TRANSLATE – ACS là 13,6% [134]. Tỷ lệ chuyển đổi này theo Alexopoulos và các cộng sự trong thử nghiệm GRAPE là 5,3% [83].

4.1.9. Về kết quả theo dõi các biến cố lâm sàng.

4.1.9.1. Tần số các biến cố lâm sàng ghi nhận được.

Tần số xảy ra các biến cố xảy ra trong nghiên cứu của chúng tôi là 22,0% trong đó các biến cố do tắc mạch chiếm tỷ lệ cao 20% chỉ 2% có biến cố xuất huyết cũng gần giống như báo cáo của tác giả Hoàng Quốc Hoà khi nghiên cứu trên 170 bệnh nhân NMCT cấp đặt stent có sử dụng clopidogrel ghi nhận 24,5% các biến cố [109]. Các tác giả Guillaume Paré và cộng sự trong thử nghiệm CURE nghiên cứu trên 2530 bệnh nhân HCMVC dùng clopidogrel ghi nhận 25,6% các biến cố tắc mạch và 4% các biến cố xuất huyết. Còn trong thử nghiệm ACTIVE A các tác giả này cũng báo cáo tỷ lệ

các biến cố do tắc mạch 20% và 5,7% là biến cố xuất huyết khi nghiên cứu trên 560 bệnh nhân HCMVC dùng clopidogrel[127].

Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi là 4% là khá cao so với kết quả nghiên cứu của Hoàng Quốc Hoà chỉ ghi nhận 1,5% và tác giả Notarangelo và các cộng sự Tây Ban Nha báo cáo là 2,8%[109], [25].

4.1.9.2. Mọi liên quan giữa các yếu tố nguy cơ, dấu hiệu lâm sàng và các biến cố.

Chúng tôi xem xét mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ, các đặc điểm nhân trắc học, chẩn đoán HCMVC, phân tầng nguy cơ bằng các thang điểm TIMI và CRUSADE cũng như một số xét nghiệm khác không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm bệnh nhân có và không có biến cố. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa cho thấy mối liên quan giữa các yếu tố trên với các biến cố lâm sàng mà chúng tôi ghi nhận được. T.Simon và các cộng sự Pháp khi nghiên cứu ảnh hưởng của đa hình gen *CYP2C19* trên khả năng chống NTTC của clopidogrel và các biến cố lâm sàng ở các bệnh nhân HCMVC cho kết quả thấy rõ sự khác biệt giữa các nhóm về các yếu tố nguy cơ, lâm sàng cũng như các thang điểm nguy cơ giữa nhóm bệnh nhân có biến cố và không có biến cố. Trong nhóm có biến cố tỷ lệ giới nữ, tuổi cao, THA, các thang điểm đánh giá nguy cơ đều cao hơn trong nhóm có biến cố so với nhóm không có biến cố[98].

4.1.9.3. Mọi liên quan giữa các chỉ số xét nghiệm trong các nhóm bệnh nhân có và không có biến cố.

Khi xem xét trên các chỉ số xét nghiệm chính về các chỉ điểm sinh học cơ tim, các chỉ điểm viêm, xét nghiệm đông máu, độ NTTC cũng như chức năng thận giữa 2 nhóm bệnh nhân có và không có biến cố lâm sàng chúng tôi thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm bệnh nhân này, như vậy có thể thấy chưa có sự ảnh hưởng của các yếu tố xét nghiệm này lên

khả năng xảy ra biến cố trên các bệnh nhân HCMVC trong nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.9.4. Đặc điểm dùng thuốc chống NTTC giữa các nhóm có và không có biến cố lâm sàng.

Khi tìm hiểu mối liên quan giữa tình trạng dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu giữa 2 nhóm bệnh nhân có và không có biến chứng chúng tôi nhận thấy ở nhóm duy trì clopidogrel có tỷ lệ biến cố cao nhất còn nhóm duy trì ticagrelor có tỷ lệ biến cố thấp nhất. Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Sự khác biệt giữa nhóm chuyển từ clopidogrel sang ticagrelor có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ có biến chứng là 27,3% so với 6% ở đây nói lên tỷ lệ các bệnh nhân có kiểu gen làm giảm chuyển hoá thuốc đã làm tăng tỷ lệ biến cố khi được dùng clopidogrel. Ở nhóm duy trì ticagrelor trong nghiên cứu của chúng tôi là các bệnh nhân có kiểu gen làm giảm tác dụng clopidogrel và khi được dùng ticagrelor không có trường hợp nào xảy ra biến cố tim mạch tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê có lẽ là do cỡ mẫu chưa đủ lớn.

4.1.9.5. Đặc điểm về vị trí và tính chất tổn thương động mạch vành giữa các nhóm có và không có biến cố lâm sàng.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về vị trí, tính chất tổn thương ĐMV giữa các nhóm có và không có biến cố lâm sàng. Điều này cho ta thấy các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng về tổn thương ĐMV.

4.1.9.6. Đặc điểm về số lượng, độ dài và vị trí đặt stent ở các nhóm bệnh nhân có và không có biến cố.

Số lượng, độ dài và vị trí đặt stent cũng không thấy có sự khác biệt giữa các nhóm bệnh nhân có và không có biến cố. Các nghiên cứu trên thế giới đều chỉ rõ tỷ lệ biến cố tim mạch cao hơn ở các nhóm bệnh nhân được đặt stent ở các vị trí nguy hiểm như thân chung ĐMV, đặt ở nhiều mạch, nhiều stent hoặc độ dài stent[135].

4.1.9.7. Đặc điểm về phác đồ điều trị nội khoa kết hợp khác giữa các nhóm bệnh nhân có và không có biến cố tim mạch.

Các phác đồ điều trị nội khoa khác trong nghiên cứu của chúng tôi không thấy có mối tương quan giữa các nhóm bệnh nhân có và không có biến cố lâm sàng.

4.2. TẦN SUẤT PHÂN BỐ KIỂU GEN *CYP2C19* Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH CẤP

4.2.1. Đặc điểm kiểu gen tại vị trí xảy ra đột biến các alen *2, *3, và *17.

Tần số xuất hiện các alen trong nghiên cứu của chúng tôi là:

Tần số alen *1: 0,63

Tần số alen *2: 0,30

Tần số alen *3: 0,06

Tần số alen *17: 0,01

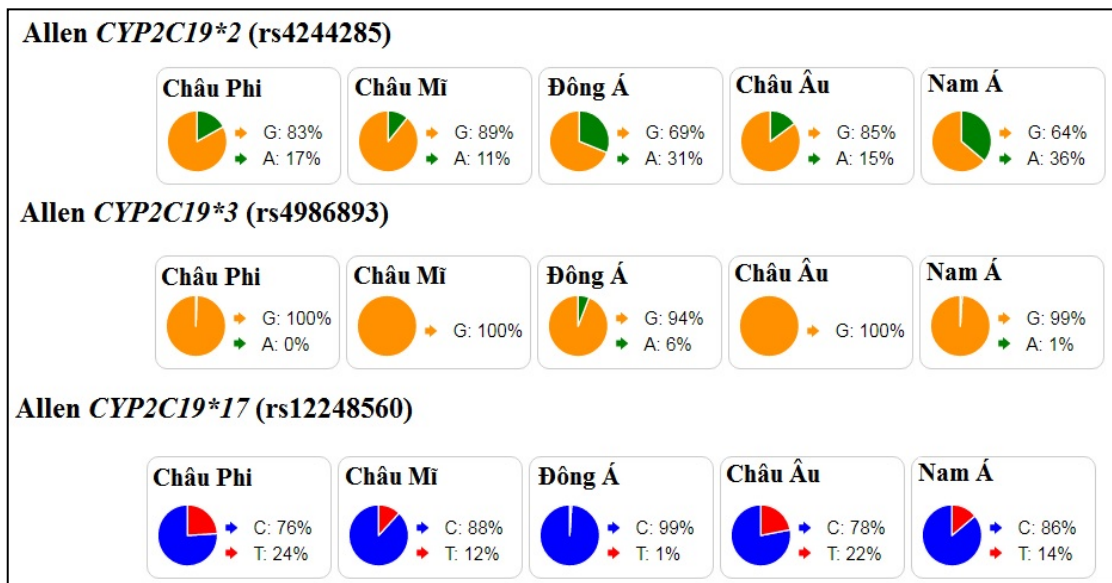
Kiểm định chi-square cho thấy tần số của các alen trên phân bố theo định luật Hardy-Weinberg, nhóm mẫu nghiên cứu có tính đại diện cho quần thể bệnh nhân HCMVC ở người Việt Nam.

So sánh với số liệu công bố từ Dự án 1000 genome Pha 3 [136], [137], chúng tôi thấy tần số các alen thu được từ nghiên cứu này có độ tương đồng cao với tần số thu được từ hơn 1000 cá thể thuộc quần thể Đông Á. Kết quả của Dự án 1000 genome Pha 3 cũng một lần nữa cho thấy sự biến động của tần số các alen *CYP2C19* ở các vùng địa lý khác nhau.

Khi phân tích tần số phân bố các alen trong từng kiểu đa hình gen *CYP2C19* chúng tôi thu được tần số các alen tương tự như tỷ lệ từ quần thể người Đông Á thu được trong dự án 1000 gen pha 3. Với tần số alen G trong đa hình *CYP2C19**2 là 70%; alen A là 30% so với kết quả Đông Á 69% và

31%, Nam Á thì tỷ lệ này là 64% và 36%. Ngược lại tỷ lệ này cao hơn ở alen G với tỷ lệ 83% ở Châu Phi, 89% ở Châu Mỹ và 85% ở Châu Âu.

Đối với đa hình *CYP2C19*3* tỷ lệ tần số alen trong nghiên cứu của chúng tôi là G: 94% và A là 6%, tỷ lệ này giống với tỷ lệ của quần thể người Đông Á, trong khi tỷ lệ alen G là 100% ở Châu Phi, Mỹ, Châu Âu và 99% ở Nam Á.



Hình 4.1. Tần số các alen *CYP2C19* thu được trong Dự án 1000 genome[136]

Đối với đa hình *CYP2C19*17* tỷ lệ tần số alen C chiếm 99% của chúng tôi cũng giống như tỷ lệ này ở quần thể người Đông Á, nhưng cao hơn hẳn so với Châu Phi 76%, Châu Mỹ 88%, Châu Âu 78% và Nam Á là 86%.

Theo Nguyễn Hải Hà và các cộng sự trong nghiên cứu đa hình kiểu gen *CYP2C19*2*, **3* và *17* trên người Việt Nam mắc bệnh ĐMV. Tần số các alen G là 0,72 và A là 0,28 đối với kiểu gen *CYP2C19*2*. Đối với *CYP2C19*3* tần số G là 0,97 và A là 0,03, còn với *CYP2C19*17* tần số C là 0,99 và T là 0,01[26]. Kết quả này tương tự như kết quả mà nghiên cứu chúng tôi thu được.

4.2.2. Tần số phân bố kiểu gen *CYP2C19*

Tần số phân bố các kiểu gen *CYP2C19* của nhóm nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới.

Tần số gặp cao nhất là kiểu gen *1*1 chiếm 39,5%. Zhong Z và cộng sự báo cáo tỷ lệ này của các quần thể người miền nam Trung Quốc là 41,73% [138]. Trong khi trong báo cáo của các tác giả Sana Riaz và các cộng sự phân tích đa hình gen *CYP2C19* trên quần thể người Pakistan báo cáo tỷ lệ này là 29,8% [139]. Tần số phân bố kiểu gen này theo tác giả Nguyễn Hải Hà là 45,83%, tỷ lệ này cao hơn so với tần số mà chúng tôi thu được [26].

Tần số gặp kiểu gen *1*2 chiếm 37,9% tỷ lệ này cao hơn hẳn so với kết quả nghiên cứu PLATO (17%) [15]. Tác giả Sana Riaz và các cộng sự phân tích đa hình gen *CYP2C19* trên quần thể người Pakistan báo cáo tỷ lệ này là 18,9% [139]. Tỷ lệ này cũng cao hơn Trong một nghiên cứu về tần số đa hình gen *CYP2C19* trên quần thể người miền nam Trung Quốc, Zhong Z và cộng sự báo cáo tỷ lệ này là 39,65% [138]. Kết quả này cũng tương tự như tần số mà Nguyễn Hải Hà công bố là 37,5% [26].

Tần số xuất hiện *1*3 trong nghiên cứu của chúng tôi (6,7%) cũng phù hợp với tỷ lệ xuất hiện alen này ở người châu á (2-9%), và cao hơn hẳn so với châu Âu và Mỹ (<1%) [16]. Tỷ lệ này là 4,17% trong nghiên cứu của Nguyễn Hải Hà và các cộng sự [26].

Riêng tần số kiểu gen *1*17 trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,5% thấp hơn so với các nghiên cứu của thế giới (5-30%) [16], theo Sana Riaz và các cộng sự là 16,10% [139], đặc biệt theo Fahad và cộng sự trên các bệnh nhân Saudi Arabians là 46% [140]. Nguyễn Hải Hà cũng công bố kết quả tương tự chúng tôi với tỷ lệ 2,08% [26].

Tần số xuất hiện *2*2 là 8,7% khá cao và tương tự như kết quả của Nguyễn Hải Hà là 8,34% cũng như các tác giả Sana Riaz và các cộng sự tỷ lệ

này là 6,2%, còn tác giả Zhong Z và cộng sự là 9,75%[138], [139]. Tỷ lệ này cao hơn hẳn so với ghi nhận trong nghiên cứu PLATO chỉ là 2% [15]. Tần số xuất hiện kiểu gen *CYP2C19* *2*2 trong nghiên cứu The PHARMCLO cũng thấp hơn so với chúng tôi là 4,3% [25].

Tần số xuất hiện kiểu gen *2*3 trong nghiên cứu của chúng tôi là 4,5% cũng là một tỷ lệ khá cao so với các báo cáo trên thế giới. Zhong Z và cộng sự báo cáo tỷ lệ này là 2,96% trong khi các tác giả Sana Riaz và các cộng sự, Lars Wallentin và các cộng sự trong nghiên cứu PLATO thì không thấy xuất hiện kiểu gen này [15],[138], [139]. Tác giả Nguyễn Hải Hà công bố tần số kiểu gen này là 2,08%[26].

Tần số xuất hiện kiểu gen *3*3 trong nghiên cứu của chúng tôi là 0,5% cũng là tần số xuất hiện thấp giống như các nghiên cứu khác trên thế giới (0,35%) theo Zhong và các cộng sự, không thấy xuất hiện kiểu gen này trong các nghiên cứu của Lars Wallentin và các cộng sự trong nghiên cứu PLATO, Efrén Martínez-Quintana và các cộng sự Tây Ban Nha [108], [138], [139].

Chúng tôi cũng ghi nhận 1 bệnh nhân có kiểu gen *3*17 chiếm 0,5% và không ghi nhận thấy các kiểu gen khác đối với alen *17. Trong nghiên cứu của Nguyễn Hải Hà và cộng sự ghi nhận tỷ lệ 2,08% kiểu gen *CYP2C19**1*17. Trong nghiên cứu PLATO phân nhóm gen, tỷ lệ *1*17 là 27-28%, *17*17 là 5%; *2*17 là 6-7% và *3*17 là 1%, tỷ lệ này cũng khá cao trong các nghiên cứu trong quần thể người Ả Rập và Pakitan[139], [140], [141].

4.2.3. Tỷ lệ phân bố các nhóm bệnh nhân phân loại theo tác dụng enzym CYP2C19 do kiểu gen quy định

Tỷ lệ phân loại theo hoạt tính enzym CYP2C19 trong nghiên cứu của chúng tôi gặp cao nhất là mức hoạt tính yếu 44,62%. Tỷ lệ này trên thế giới là

từ 18–45% [16]. Các nghiên cứu tiền hành trên các bệnh nhân Châu Âu có tỷ lệ thấp hơn so với chúng tôi cụ thể trong nghiên cứu PLATO 17-18%, 29,2% trong nghiên cứu PHARMCLO, 17,5% trong thử nghiệm CURE, 16,3% trong thử nghiệm ACTIVE A và 20,4% trong nghiên cứu TRYLOGY ACS [15], [25], [21], [103]. Trong khi các nghiên cứu tiền hành trên các bệnh nhân châu Á thì có tỷ lệ tương đương với nghiên cứu của chúng tôi hơn. Theo Yuichiro Arima và các cộng sự Nhật Bản tỷ lệ này là 47,8%, còn H.Ogawa thì báo cáo tỷ lệ này trong một nghiên cứu khác tại nhật bản là 41,0% và 44,6% [142], [18]. Xiao-Fang Tang và các tác giả Trung Quốc báo cáo tỷ lệ này là 45,1%, còn Zhong Z và các cộng sự báo cáo tỷ lệ này là 45,21% [107], [138]. Theo công bố của tác giả Hoàng Quốc Hoà tỷ lệ phân loại theo mức hoạt tính enzym CYP2C19 yếu là 37,6%, nghiên cứu này thực hiện trên các bệnh nhân miền nam Việt Nam và đối tượng nghiên cứu trẻ hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [109]. Nguyễn Hải Hà và các cộng sự khi nghiên cứu 96 bệnh nhân mắc bệnh ĐMV tại bệnh viện Bạch Mai cho kết quả tương tự với nghiên cứu của chúng tôi là 41,67% [26].

Nhóm bệnh nhân có hoạt tính Enzyme CYP2C19 bình thường chiếm tỷ lệ 39,49% là tỷ lệ tương tự như các nghiên cứu trên thế giới. Tỷ lệ này là: 40,3% trong thử nghiệm CURE, 38,3% trong thử nghiệm ACTIVE A, 36% trong nghiên cứu PLATO [103], [15]. Xiao-Fang Tang và các tác giả Trung Quốc báo cáo tỷ lệ này là 40,7%, còn Zhong Z và các cộng sự báo cáo tỷ lệ này là 41,73% [107], [138]. Theo Yuichiro Arima và các cộng sự Nhật Bản tỷ lệ này là 33,6%, còn H.Ogawa thì báo cáo tỷ lệ này trong một nghiên cứu khác tại nhật bản là 39,2% và 35,2% [142], [18]. Tỷ lệ nhóm bệnh nhân này của các nghiên cứu trong nước khác cao hơn so với kết quả của chúng tôi, Hoàng Quốc Hoà công bố tỷ lệ này là 51,2%, còn Nguyễn Hải Hà thì công bố tỷ lệ này là 45,83% [109], [26].

Nhóm bệnh nhân có hoạt tính Enzym CYP2C19 rất yếu chiếm tỷ lệ 13,84%. Tỷ lệ này cao hơn so với các nghiên cứu Châu Âu nhưng lại tương đồng với các báo cáo từ các nghiên cứu khu vực châu Á. Theo Lars Wallentin và các cộng sự trong nghiên cứu PLATO tỷ lệ này là: 2%; trong thử nghiệm CURE là 2,3%; trong thử nghiệm ACTIVE A là 1,9% và trong nghiên cứu TRYLOGY ACS là : 4,4% [15], [25], [21], [103]. Xiao-Fang Tang và các tác giả Trung Quốc báo cáo tỷ lệ này là 14,2%, còn Zhong Z và các cộng sự báo cáo tỷ lệ này là 13,06% [107], [138]. Theo Yuichiro Arima và các cộng sự Nhật Bản tỷ lệ này là 19,7%, còn H.Ogawa thì báo cáo tỷ lệ này trong một nghiên cứu khác tại nhật bản là 19,7% và 20,1% [142], [18]. Kết quả này cũng tương đương với các nghiên cứu trong nước khác, Hoàng Quốc Hoà công bố tỷ lệ này là 11,2%, còn Nguyễn Hải Hà thì công bố tỷ lệ này là 10,42% [26], [109].

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân có hoạt tính enzyme mạnh chỉ là 2,05%. Tỷ lệ này thấp hơn nhiều so với các báo cáo từ các nghiên cứu trên bệnh nhân châu Âu với tỷ lệ 32% trong nghiên cứu PLATO; và 29,2% trong nghiên cứu TRYLOGY ACS [15], [21]. Tỷ lệ này cũng tương tự như công bố của Nguyễn Hải Hà là 2,08% [26].

Xét riêng theo đặc điểm kiểu gen tại từng vị trí xảy ra đột biến, với kiểu gen *CYP2C19*2*, trong nghiên cứu của chúng tôi thu được tỷ lệ gen GG là 48,7%, GA là 42,6% và AA là 8,7%. Trong nghiên cứu của Rothenbacher và các cộng sự Đức kết quả tỷ lệ này là 70,9% GG, 26,6% GA và chỉ 2,6% AA [143]. Theo Nguyễn Thị Minh Ngọc và các cộng sự khi nghiên cứu 40 bệnh nhân HCMVC tại bệnh viện Bạch Mai tỷ lệ này là GG: 55%, GA: 35% và AA: 10%; còn theo Nguyễn Hải Hà thì tỷ lệ này là GG: 52,08, GA: 39,58 và AA: 8,34% [111], [26].

4.2.4. Mối liên quan giữa tuổi, giới và BMI với mức hoạt tính enzyme CYP2C19

Tìm hiểu mối liên quan giữa các chỉ số nhân trắc học với các mức hoạt tính enzyme CYP2C19, chúng tôi nhận thấy tuổi trung bình của các bệnh nhân giữa các nhóm theo mức hoạt tính enzyme có sự khác biệt, nhóm có hoạt tính enzyme bình thường ($65,6 \pm 10,7$) có tuổi trung bình lớn nhất, nhóm có hoạt tính enzyme mạnh có tuổi trung bình thấp nhất ($57,75 \pm 13,5$), sau đó là nhóm có hoạt tính enzyme rất yếu ($58,26 \pm 11,38$), và nhóm có hoạt tính enzyme yếu ($64,67 \pm 11,2$). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,01$.

Trong nghiên cứu về ảnh hưởng đa hình gen CYP2C19 với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân HCMVC của E.Martínez và các tác giả Tây Ban Nha cho thấy tuổi trung bình của các nhóm bệnh nhân có hoạt tính enzyme rất yếu là 64 ± 16 , yếu là 60 ± 13 và bình thường là 61 ± 12 tuy nhiên sự khác biệt này lại không có ý nghĩa thống kê với $p=0,410$ [108]. Theo Colet và các cộng sự, Tuổi trung bình giữa các nhóm bệnh nhân không mang gen allen làm giảm tác dụng thuốc Clopidogrel là $39,5 \pm 5,0$, và nhóm có mang gen allen là $40,6 \pm 5,2$ sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê [126]. Doll và các cộng sự thì công bố kết quả tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân bình thường là $66(59-74)$; nhóm bệnh nhân có hoạt tính enzyme giảm (bao gồm yếu và rất yếu) là $65(58-73)$ sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$ [21].

Các chỉ số nhân trắc học khác như giới tính, BMI, không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong nghiên cứu của chúng tôi với $p>0,05$. Kết quả này cũng giống với nghiên cứu của E.Martínez và các tác giả Tây Ban Nha và nghiên cứu của Doll và các cộng sự [108], [21].

4.2.5. Mối liên quan giữa chẩn đoán hội chứng mạch vành cấp với mức hoạt tính enzym CYP2C19

Trong nhóm bệnh nhân chẩn đoán STEMI, nhóm có hoạt tính enzym yếu chiếm tỷ lệ cao nhất (50%), sau đó là nhóm có hoạt tính bình thường (38,4%) và thấp nhất là nhóm có hoạt tính enzym rất yếu (11,6%) không có trường hợp nào có hoạt tính enzym mạnh. Trong khi kết quả của Hoàng Quốc Hoà cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có hoạt tính enzym bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất (51,9%), sau đó là nhóm hoạt tính yếu (35,6%) và thấp nhất cũng gần tương tự như kết quả của chúng tôi là 12,5%[109]. Theo kết quả nghiên cứu của E.Martínez và các tác giả Tây Ban Nha thì tỷ lệ bệnh nhân có hoạt tính bình thường cao nhất với 55,2%, tỷ lệ bệnh nhân có hoạt tính enzym rất yếu chỉ chiếm 1,6% thấp hơn nhiều so với kết quả của chúng tôi cũng như các tác giả khác khu vực châu Á, tỷ lệ bệnh nhân có chuyển hoá mạnh chiếm tỷ lệ 28,2% là rất cao và điều này lý giải cho việc tỷ lệ xuất huyết do dùng thuốc clopidogrel rất cao [108].

4.2.6. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ động mạch vành với mức hoạt tính enzym CYP2C19

Kết quả về mối liên quan giữa tỷ lệ các yếu tố nguy cơ ĐMV so với các mức hoạt tính enzym CYP2C19 của chúng tôi thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ cũng giống với các kết quả nghiên cứu của E.Martínez và các tác giả Tây Ban Nha. Trong khi kết quả nghiên cứu của Doll và các cộng sự thì lại cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm bệnh nhân có mức hoạt tính enzym bình thường và nhóm giảm trên các yếu tố nguy cơ: Tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn lipid máu cao hơn ở nhóm bệnh nhân có mức hoạt tính enzym bình thường (64,6%) so với ở nhóm có hoạt tính giảm (56,1%) với $p < 0,001$; Tỷ lệ THA cũng tương tự với 85,5% so với 82% với $p = 0,002$; Các yếu tố nguy cơ khác cho kết quả giống nghiên cứu của chúng tôi với $p > 0,05$ [108], [21].

4.2.7. Mối liên quan giữa các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng với các mức hoạt tính enzyme CYP2C19

4.2.7.1. Mối liên quan giữa các dấu hiệu lâm sàng với các mức hoạt tính enzyme CYP2C19

Chúng tôi không thấy có sự khác biệt về triệu chứng lâm sàng khi nhập viện giữa các nhóm bệnh nhân nghiên cứu theo mức hoạt tính enzym CYP2C19. Kết quả này cũng tương tự như các nghiên cứu trên thế giới khi nghiên cứu về ảnh hưởng của đa hình gen *CYP2C19* trên khả năng chống NTTC ở bệnh nhân HCMVC [108], [21]. Tuy nhiên đối với tình trạng có suy tim hay không có suy tim thấy có sự khác biệt giữa các nhóm: không thấy có suy tim ở nhóm bệnh nhân có hoạt tính enzym bình thường, trong khi tỷ lệ suy tim cao nhất ở nhóm bệnh nhân có hoạt tính enzym yếu (50%), còn lại mỗi nhóm hoạt tính enzym mạnh và rất yếu chiếm 25% sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,006$. Điều này khiến ta nghĩ đến liệu có mối liên quan giữa tác dụng thuốc chống NTTC trên bệnh nhân bệnh lý ĐMV trước khi biểu hiện HCMVC.

Doll và các cộng sự trong nghiên cứu so sánh ảnh hưởng đa hình gen *CYP2C19* trên bệnh nhân HCMVC được điều trị prasugrel và clopidogrel đã công bố kết quả cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử suy tim có gen làm giảm hoạt tính enzym CYP2C19 (17,5%) thấp hơn trong nhóm không có gen này (21,9%) trong nhóm chỉ xét nghiệm gen, và trong nhóm sử dụng thuốc theo kết quả xét nghiệm gen cũng cho kết quả tương tự (22,9%) so với (16,9%) sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$ [21].

4.2.7.2. Mối liên quan giữa các dấu hiệu cận lâm sàng với các mức hoạt tính enzym CYP2C19

Chúng tôi không thấy có sự khác biệt về các dấu hiệu xét nghiệm các chỉ điểm sinh học tim, các bằng chứng viêm, các xét nghiệm huyết học,

sinh hoá khác giữa các nhóm phân loại theo mức hoạt tính enzym. Kết quả này cũng tương tự như các nghiên cứu trên thế giới khi nghiên cứu về ảnh hưởng của đa hình gen *CYP2C19* trên khả năng chống NTTC ở bệnh nhân HCMVC [108], [21]. Tuy nhiên, có sự khác biệt rõ về độ NTTC giữa các nhóm bệnh nhân theo hoạt tính enzym. Độ NTTC tăng dần từ nhóm có hoạt tính enzym mạnh ($19,25 \pm 4,57$) cho đến nhóm có hoạt tính enzyme rất yếu ($29,26 \pm 15,06$), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Điều này cũng đã được khẳng định trong rất nhiều nghiên cứu trên thế giới [142], [18], [125], [22].

4.2.8. Mối liên quan giữa các nhóm sử dụng loại thuốc chống ngưng tập tiểu cầu với các nhóm phân loại theo mức hoạt tính enzym

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu được sử dụng clopidogrel, trong đó chủ yếu là nhóm có mức hoạt tính enzym bình thường (43,2%) và nhóm có hoạt tính enzym yếu (45,2%). Nhóm chỉ dùng ticagrelor chủ yếu là các bệnh nhân có hoạt tính enzym yếu (42,9%) và rất yếu (35,7%) là do chỉ định thuốc theo định hướng xét nghiệm gen *CYP2C19*. Tương tự như vậy với các chỉ định chuyển thuốc từ clopidogrel sang ticagrelor chủ yếu ở các bệnh nhân có hoạt tính yếu (52,4%) và rất yếu (42,9%). Ngược lại, các chỉ định chuyển đổi thuốc từ ticagrelor sang clopidogrel chủ yếu ở nhóm có hoạt tính enzym bình thường. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

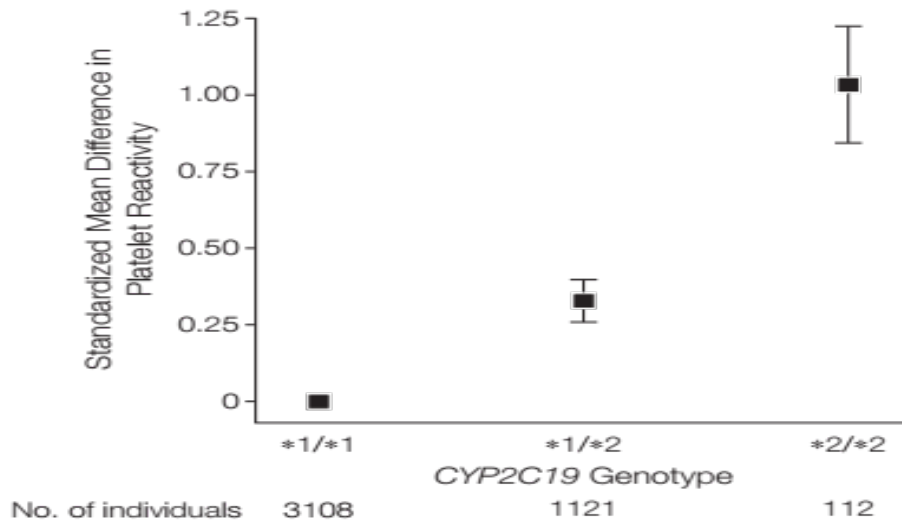
Việc sử dụng thuốc chống NTTC ngày nay đã có nhiều thay đổi, căn cứ vào các hướng dẫn dùng thuốc theo lâm sàng cũng như theo định hướng kết quả xét nghiệm gen *CYP2C9*. Các chỉ định dùng thuốc này đều nhằm mục tiêu giảm các biến cố gây ra do tác dụng của thuốc cũng như tác dụng phụ của thuốc. Thomas Cuisset và các cộng sự trong nghiên cứu TOPIC về việc

chuyển đổi giữa các thuốc chống NTTC trong HCMVC, nhận thấy trong nhóm các bệnh nhân được chuyển đổi từ các thuốc chống NTTC mới ticagrelor hoặc prasugrel sau 1 tháng sang clopidogrel có các biến cố chung (13,4%) thấp hơn hẳn so với nhóm không chuyển đổi thuốc (26,3%) (HR=0,48 KTC95: 0,34 – 0,68; p<0,01). Không có sự khác biệt về các biến cố do tắc mạch giữa 2 nhóm với p=0,36, trong khi biến cố xuất huyết do dùng thuốc giảm hẳn giữa nhóm chuyển đổi so với nhóm không chuyển đổi thuốc (4% so với 14,9% với HR=0,30 KTC95%: 0,18 – 0,50; p<0,01) [144].

4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU GEN *CYP2C19* VỚI ĐỘ NGỪNG TẬP TIÊU CẦU VÀ MỘT SỐ BIẾN CỐ LÂM SÀNG.

4.3.1. Mối liên quan về độ NTTC giữa các kiểu gen trong mỗi alen *CYP2C19* *2, *3 và *17.

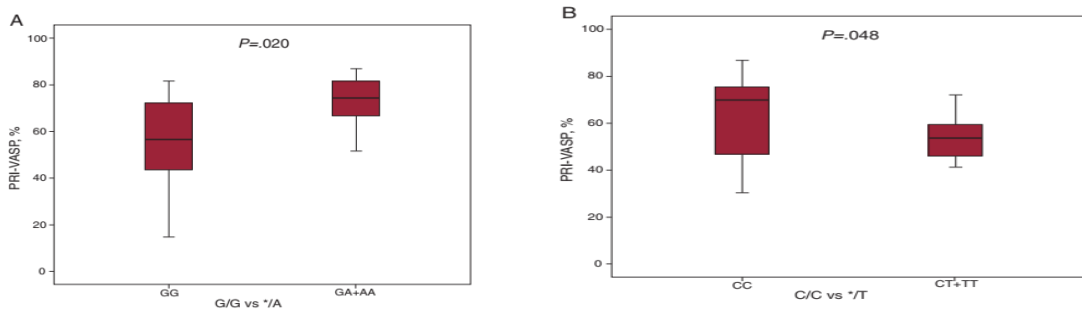
Phân tích riêng về độ NTTC giữa các kiểu gen trong mỗi alen *CYP2C19* *2, chúng tôi nhận thấy độ NTTC của nhóm bệnh nhân có kiểu gen alen GG là thấp nhất ($20,91 \pm 9,59$) sau đó đến GA ($28,98 \pm 13,94$), cao nhất là nhóm AA ($32,71 \pm 11,19$), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,001. Đối với các kiểu gen *CYP2C19* *3, *17 không thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm kiểu gen. Kết quả này cũng phù hợp với các công bố của Michael V.Homes và các cộng sự trong một phân tích gộp về ảnh hưởng của đa hình gen *CYP2C19* với chuyển hoá clopidogrel, chức năng tiêu cầu và các biến cố lâm sàng của các bệnh nhân HCMVC. Phân tích ảnh hưởng của các kiểu gen trong alen *CYP2C19**2 trên khả năng chống NTTC của clopidogrel trong 4 nghiên cứu với 4341 bệnh nhân được dùng 600 mg clopidogrel thấy kết quả độ NTTC của nhóm bệnh nhân có kiểu gen GG (*1*1) thấp hơn nhóm bệnh nhân có kiểu gen GA (*1*2) và độ NTTC cao nhất ở nhóm có kiểu gen AA (*2*2), kết quả thể hiện trên biểu đồ 4.1 [106].



Biểu đồ 4.1. Sự khác biệt về độ NTTC trung bình giữa các kiểu gen trong alen CYP2C19*2

(Nguồn: JAMA, December 28, 2011—Vol 306, No. 24)

A.Tello-Montoliu và các cộng sự Tây Ban Nha trong nghiên cứu về ảnh hưởng đa hình gen *CYP2C19* lên độ NTTC và các biến cố lâm sàng ở bệnh nhân NSTEMI-ACS đã cho thấy sự khác biệt về độ NTTC giữa các kiểu gen trong alen CYP2C19*2, sự khác biệt này được thể hiện trên biểu đồ 4.2.



A. Độ ngưng tập tiểu cầu giữa các kiểu gen bình thường GG và có ít nhất 1 alen A trong kiểu gen CYP2C19*2 (*A)

B. Độ ngưng tập tiểu cầu giữa các kiểu gen bình thường CC và có ít nhất 1 alen T trong kiểu gen CYP2C19*2 (*T).

Biểu đồ 4.2. Độ ngưng tập tiểu cầu giữa các nhóm kiểu gen trong từng alen*2 và *17. (Nguồn: A. Tello-Montoliu et al. / Rev Esp Cardiol. 2012;65(3):219–226)

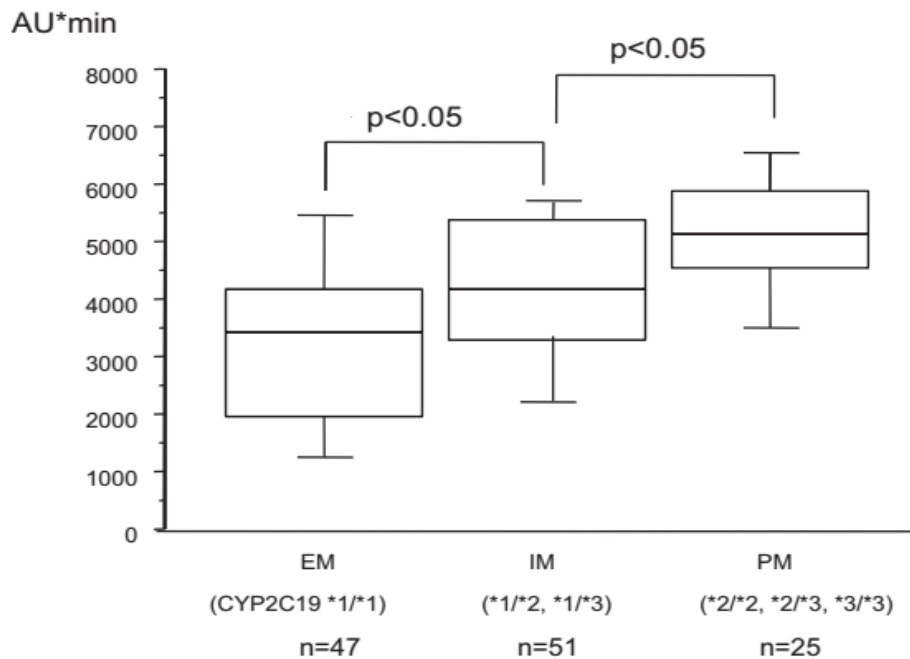
Kết quả độ NTTC trong nhóm bệnh nhân có kiểu gen *CYP2C19**2 GG là $47,1 \pm 14,3$ so với kiểu gen có ít nhất 1 alen */A là $54,2 \pm 12,5$. Đối với alen *CYP2C19**17, kiểu gen CC có độ NTTC $50,3 \pm 14,6$ còn với kiểu gen có ít nhất 1 alen T (*T) có độ NTTC $45,5 \pm 12,8$ [128].

4.3.2. Mối liên quan về độ NTTC giữa các nhóm phân loại theo hoạt tính enzym *CYP2C19* và nhóm sử dụng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu

Kết quả độ NTTC của nhóm bệnh nhân dùng clopidogrel ($26,42 \pm 10,28$) và ($35,14 \pm 15,28$) cao hơn hẳn so với nhóm dùng ticagrelor ($10,50 \pm 7,65$) và ($14,64 \pm 14,84$) với $p < 0,001$, trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu trên thế giới. Angiolillo và các cộng sự trong nghiên cứu đánh giá hiệu quả của ticagrelor so với clopidogrel ở bệnh nhân HCMVC không có tăng troponin thấy độ NTTC ở nhóm bệnh nhân dùng ticagrelor ($98,4 \pm 95,4$ PRU) thấp hơn hẳn so với nhóm bệnh nhân dùng clopidogrel ($257,5 \pm 74,5$ PRU) sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [145].

Trong nhóm bệnh nhân chỉ dùng clopidogrel, sự khác biệt về độ NTTC giữa các nhóm theo phân loại hoạt tính enzym là rất rõ với độ NTTC thấp nhất ở nhóm có hoạt tính enzym mạnh, sau đó đến nhóm có hoạt tính enzym bình thường và tăng cao ở nhóm có hoạt tính enzym yếu và rất yếu. Sự khác biệt này phù hợp với cơ sở lý thuyết về mức hoạt tính enzym do kiểu gen quy định. Điều này cũng đã được nhiều nghiên cứu trên thế giới và trong nước chứng minh. Nguyễn Thị Minh Ngọc và các cộng sự trong một nghiên cứu trên 30 bệnh nhân HCMVC được xét nghiệm gen *CYP2C19* nhận thấy độ NTTC ở nhóm bệnh nhân có ít nhất 1 gen alen làm giảm chức năng enzym *CYP2C19* ($33,5 \pm 8,7$) cao hơn hẳn so với nhóm có kiểu gen *CYP2C19* bình thường ($19,2 \pm 13,6$) sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,03$ [127].

Jessica L.Mega và các cộng sự khi nghiên cứu ảnh hưởng của *CYP2C19* lên khả năng chống NTTC của clopidogrel trong các nhóm bệnh nhân được dùng liều khác nhau, đối với nhóm dùng clopidogrel 75mg/ngày cho thấy sự khác biệt rõ về độ NTTC của các nhóm bệnh nhân có kiểu gen *CYP2C19* khác nhau. Nhóm có kiểu gen bình thường có độ NTTC 57,5 (55,1-59,9) PRI, trong khi nhóm có mang ít nhất 1 alen làm giảm chuyển hoá thuốc là 71,0 (67,1-74,9) PRI, nhóm có 1 alen là 70,0 (66,0-74,0) PRI và nhóm có 2 alen là 86,6 (80,7 – 92,5) PRI [105]. K.Yamamoto và các cộng sự Nhật Bản công bố kết quả ảnh hưởng của đa hình gen *CYP2C19* trên NTTC tồn dư ở bệnh nhân bệnh ĐMV được điều trị DAPT cho thấy kết quả khác biệt rõ giữa các nhóm theo phân loại tác dụng của enzym *CYP2C19* như trên biểu đồ 4.3.



Biểu đồ 4.3. NTTC tồn dư sau liệu pháp kháng tiểu cầu kép giữa các nhóm theo phân loại tác dụng của enzyme *CYP2C19* theo kiểu gen [146] .

Đối với các nhóm dùng thuốc chống NTTC còn lại sự khác biệt về độ NTTC không có ý nghĩa thống kê đặc biệt là ở nhóm dùng ticagrelor điều này nói lên không có sự ảnh hưởng của đa hình gen *CYP2C19* đối với tác dụng chống NTTC của ticagrelor.

4.3.3. Mối liên quan đa hình gen *CYP2C19* với các biến cố lâm sàng

4.3.3.1. Mối liên quan với các biến cố chung

Chúng tôi theo dõi và ghi nhận các biến cố lâm sàng, tìm hiểu mối liên quan với sự phân bố theo từng kiểu gen *CYP2C19*, thấy tỷ lệ biến chứng xuất hiện ở nhóm có kiểu gen *1*1 và *1*2 là cao nhất đều chiếm tỷ lệ 40,9% tuy nhiên điều này có lẽ do tần số xuất hiện các kiểu gen này cao vì không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân xuất hiện biến cố và không xuất hiện biến cố. Tương tự như vậy thì tỷ lệ gặp biến cố thấp nhất (không xảy ra biến cố) là trong nhóm kiểu gen *3*3 và *3*17 tuy nhiên đây là 2 trường hợp ĐTNKÔĐ. Khi xem xét từng biến cố cụ thể theo từng kiểu gen thì nhận thấy với biến cố tử vong tỷ lệ gặp cao nhất ở kiểu gen *1*2, với 6/8 trường hợp, 1/8 trường hợp là kiểu gen *2*2 chỉ có 1/8 trường hợp có kiểu gen *1*1. Như vậy với biến cố tử vong chúng tôi nhận thấy tỷ lệ xảy ra cao hơn nhiều ở kiểu gen có ít nhất 1 alen *2 so với kiểu gen bình thường (*1*1), tuy nhiên có lẽ do tần số xuất hiện các biến cố và cỡ mẫu chưa đủ lớn để thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Với biến cố tái can thiệp ĐMV tỷ lệ xảy ra biến cố cũng xảy ra cao nhất ở nhóm có kiểu gen *1*2 (8/20), tỷ lệ xảy ra biến cố ở các kiểu gen khác cao hơn so với kiểu gen bình thường (*1*1). Với biến cố xuất huyết thì tất cả các bệnh nhân xảy ra biến cố có kiểu gen *1*1. Điều này gợi cho chúng ta thấy tỷ lệ biến cố liên quan đến tắc mạch xảy ra nhiều hơn ở nhóm các kiểu gen có ít nhất một alen *2 hoặc *3 trong khi biến cố xuất huyết chỉ xảy ra ở các bệnh nhân có kiểu gen bình thường, chưa

thấy mối liên quan với biến cố xuất huyết với các alen *17 có thể là do tỷ lệ gặp alen này trong nghiên cứu của chúng tôi là rất thấp đồng thời các bệnh nhân có kiểu gen này là bệnh nhân không có nguy cơ cao.

Khi nghiên cứu mối liên quan giữa tỷ lệ các biến cố với các nhóm phân loại theo hoạt tính enzym chúng tôi cũng nhận thấy tỷ lệ gặp các biến cố tử vong, tái PCI, tái nhập viện gặp tỷ lệ cao trong các nhóm có hoạt tính enzym yếu và rất yếu, trong khi biến cố xuất huyết chỉ gặp ở nhóm có hoạt tính enzym bình thường. Kiểm định xác suất không xảy ra biến cố trong từng kiểu gen thấy kết quả chưa thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Khi phân tích đến đặc điểm dùng thuốc chống NTTC chúng tôi thấy có mối liên quan giữa các biến cố lâm sàng được ghi nhận với các nhóm dùng thuốc. Sự khác biệt về xác suất không biến cố tích lũy giữa các nhóm bệnh nhân được dùng các thuốc chống NTTC khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ định dùng thuốc ban đầu là theo chỉ định lâm sàng, sau khi có kết quả xét nghiệm gen *CYP2C19* khuyến cáo bệnh nhân dùng thuốc theo kết quả xét nghiệm gen. Các bệnh nhân duy trì ticagrelor là các bệnh nhân có chỉ định ban đầu và sau khi có kết quả xét nghiệm gen thuộc chỉ định dùng ticagrelor. Kết quả cho thấy xác suất không xuất hiện biến cố trong nghiên cứu của chúng tôi là 100% cho thấy chỉ định ticagrelor cho các bệnh nhân có kiểu gen làm giảm tác dụng của thuốc là một chỉ định có tính hiệu quả cao.

Nhóm duy trì clopidogrel là nhóm bệnh nhân hoặc có kiểu gen không làm giảm tác dụng thuốc hoặc một số bệnh nhân chưa kịp hoặc không đồng ý thay đổi thuốc. Nhóm này có xác suất không biến cố tích lũy là 0,801.

Nhóm bệnh nhân chuyển thuốc chống NTTC từ clopidogrel sang ticagrelor có xác suất không gặp biến cố thấp nhất (0,429) ở nhóm này chủ

yếu là các bệnh nhân có gen làm chuyển hoá thuốc giảm và có thể các biến cố tái nhập viện làm ảnh hưởng đến xác suất xảy ra biến cố.

Cuối cùng là nhóm bệnh nhân chuyển từ ticagrelor sang clopidogrel là nhóm bệnh nhân khi vào viện được dùng clopidogrel tuy nhiên xét nghiệm gen không có gen làm giảm tác dụng thuốc nên được chuyển sang dùng clopidogrel. Nhóm này có xác suất không xảy ra biến cố tích lũy là 0,789, xác suất này có thể liên quan đến biến cố xuất huyết do ticagrelor gây ra.

Phân tích hồi quy logistic đa biến mỗi liên quan giữa một số các yếu tố nguy cơ trong tiên lượng biến cố của các đối tượng nghiên cứu chúng tôi nhận thấy chưa ghi nhận yếu tố nào là nguy cơ độc lập có giá trị tiên lượng nguy cơ biến cố.

4.3.3.2. Mỗi liên quan giữa đa hình gen CYP2C19 với các biến cố cụ thể

a. Biến cố tắc mạch

Phân tích sự khác biệt về tỷ lệ nguy cơ xuất hiện biến cố tắc mạch tích lũy giữa 2 nhóm bệnh nhân có và không có kiểu gen làm giảm chuyển hoá thuốc chúng tôi đã ghi nhận có sự khác biệt tỷ lệ xuất hiện biến cố ở nhóm bệnh nhân có kiểu gen làm giảm chuyển hoá thuốc (17,1%) cao gấp 1,53 lần so với nhóm còn lại (12,2%) (HR=2,36 (KTC 95%: 0,43 – 12,8). Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,294$. Guillaume Paré và các cộng sự trong các thử nghiệm CURE và ACTIVE A cũng cho kết quả tương tự, trong thử nghiệm CURE các tác giả không thấy tăng tỷ lệ biến cố tắc mạch trong nhóm bệnh nhân mang gen giảm chuyển hoá thuốc so với nhóm còn lại với HR=0,86 (KTC 95%: 0,63-1,17) còn trong thử nghiệm ACTIVE A thì tỷ lệ này là HR=1,07 (KTC 95%: 0,70-1,63) [127]. Michael V.Holmes và các cộng sự trong 1 phân tích gộp đa biến với 32 nghiên cứu tổng số 42016 bệnh nhân, cũng đã có kết luận mặc dù có

mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* với khả năng chống NTTC của clopidogrel nhưng vẫn chưa thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa đa hình gen này với các biến cố tim mạch[106]. Tabassome Simon và các cộng sự trong 1 nghiên cứu trên 2208 bệnh nhân NMCT cấp để tìm hiểu mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* với các biến cố tim mạch thì ghi nhận các bệnh nhân có ít nhất 1 alen làm giảm chuyển hoá thuốc clopidogrel có tỷ lệ biến cố tắc mạch cao hơn (21,5%) 1,98 lần so với nhóm không có alen này (13,3%) (HR=1,98, KTC 95%: 1,1 – 3,58, p=0,003) [98].

b. Biến cố xuất huyết do dùng thuốc

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không ghi nhận trường hợp nào có kiểu gen làm giảm chuyển hoá thuốc gây các biến cố chảy máu nặng, xác suất xảy ra biến cố xuất huyết tích lũy khoảng 5,3% trong nhóm bệnh nhân có kiểu gen không làm giảm chuyển hoá thuốc. Cũng tương tự như Michael V.Holmes và các cộng sự trong công bố nghiên cứu của mình kết luận tỷ lệ xuất huyết trong nhóm các bệnh nhân có kiểu gen làm giảm chuyển hoá thuốc thấp hơn nhóm còn lại tuy nhiên cũng chưa cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [106]. Kết quả nghiên cứu PLATO cho thấy xác suất xảy ra biến cố xuất huyết trong nhóm không có bất kỳ alen gây giảm tác dụng clopidogrel nào là 10,6%, nếu nhóm có ít nhất 1 alen làm tăng tác dụng thuốc thì xác suất này là 11,9% [15].

c. Biến cố tắc mạch trong các nhóm dùng thuốc chống NTTC

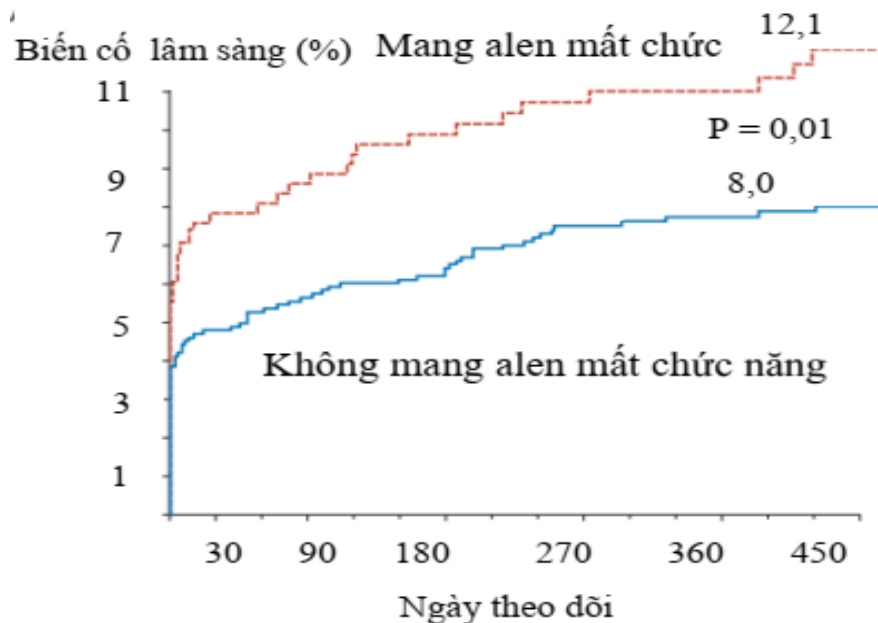
Trong nhóm bệnh nhân có kiểu gen không làm giảm tác dụng thuốc nhóm bệnh nhân được dùng clopidogrel có nguy cơ tích lũy xuất hiện biến cố tắc mạch là 13,3% trong khi ở nhóm dùng ticagrelor không có trường hợp nào. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê có thể do tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm này dùng ticagrelor cũng rất thấp (do chỉ định lâm sàng).

Trong nhóm những bệnh nhân có kiểu gen làm chuyển hoá thuốc giảm, nhóm sử dụng clopidogrel có nguy cơ xuất hiện biến cố tắc mạch (19,5%) cao hơn nhóm sử dụng ticagrelor (5,3%) là 3,87 lần (HR=3,87 (KTC 95%: 0,52 – 28,6), tuy nhiên, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p=0,188$.

Lars Wallentin và các cộng sự trong nghiên cứu PLATO phân nhánh xét nghiệm gen tiến hành xét nghiệm gen cho 10285 bệnh nhân cũng công bố kết quả đối với các biến cố tắc mạch nguy cơ xuất hiện trong 30 ngày trong nhóm có kiểu gen làm giảm chuyển hoá thuốc của nhóm dùng ticagrelor là 4,1% so với clopidogrel là 5,1% (HR=0,73 (KTC 95%: 0,52 – 1,03, $p=0,078$). Trong khi ở nhóm không có kiểu gen làm giảm tác dụng thuốc thì tỷ lệ này là 3,8% so với 3,8% (HR=0,96 (KTC 95%: 0,76 – 1,22, $p=0,76$) [15].

Paré G. và các cộng sự trong nghiên cứu ảnh hưởng của đa hình gen *CYP2C19* trên việc dự phòng các biến cố tim mạch ở bệnh nhân HCMVC được điều trị bằng clopidogrel. Kết quả cho thấy trong nhóm các bệnh nhân có gen làm giảm tác dụng thuốc, hoặc không mang kiểu gen này hiệu quả của clopidogrel trong việc làm giảm tỷ lệ các biến cố tim mạch không khác biệt so với chỉ dùng aspirin (8% so với 11,6%, HR=0,69 KTC 95%: 0,49 – 0,98 đối với nhóm có gen làm giảm tác dụng; và 9,5% so với 13,0%, HR=0,72 KTC 95%: 0,59 – 0,87 với $p=0,84$). Ngược lại thì trong nhóm các bệnh nhân có kiểu gen làm tăng tác dụng của thuốc thì nhóm dùng clopidogrel làm giảm có ý nghĩa các biến cố tim mạch so với nhóm chỉ dùng aspirin (7,7% so với 13%, HR=0,55 KTC 95%: 0,42 – 0,73 trong nhóm mang gen và 10,0% so với 12,2%, HR=0,85 KTC 95%: 0,68 – 1,05; ở nhóm không mang gen với $p=0,02$)[103].

Mega và các cộng sự trong nghiên cứu TRITON-TIMI 38, nghiên cứu về ảnh hưởng của đa hình gen *CYP2C19* lên tác dụng của clopidogrel báo cáo kết quả cho thấy so với nhóm không có gen làm giảm chuyển hoá thuốc, tỷ lệ gặp các biến cố tắc mạch cao hơn 53%. Tỷ lệ biến cố 12,1% so với 8% với HR = 1,53 KTC 95%: 1,07 – 2,19. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,01$ [97]. Biểu đồ 4.4 mô tả kết quả này.



Biểu đồ 4.4. Biểu đồ so sánh tỷ lệ các biến cố tim mạch chính giữa các nhóm bệnh nhân có và không có mang gen làm giảm chuyển hoá clopidogrel.

(Nguồn: J.L. Mega et al N. ENGL J MED 360;4 nejm.org january 22, 2009)

d. Mối liên quan giữa biến chứng xuất huyết với dùng thuốc chống NTTC trên các bệnh nhân có kiểu gen không làm giảm chuyển hoá thuốc

Nhóm sử dụng ticagrelor có nguy cơ xuất hiện biến cố xuất huyết (14,3%) cao hơn nhóm sử dụng clopidogrel (4,5%) 3,48 lần (HR=3,48 KTC 95%: 0,36 – 33,3, $p=0,28$). Mặc dù sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê nhưng điều này cũng nói lên việc sử dụng ticagrelor cho nhóm bệnh nhân

không có bằng chứng đề kháng clopidogrel sẽ làm tăng nguy cơ biến cố xuất huyết. Đặc biệt trong nghiên cứu của chúng tôi xuất hiện 1 bệnh nhân xuất huyết não do dùng ticagrelor sau đó được chuyển dùng clopidogrel qua theo dõi hết thời gian nghiên cứu thì không xuất hiện biến cố nào nữa.

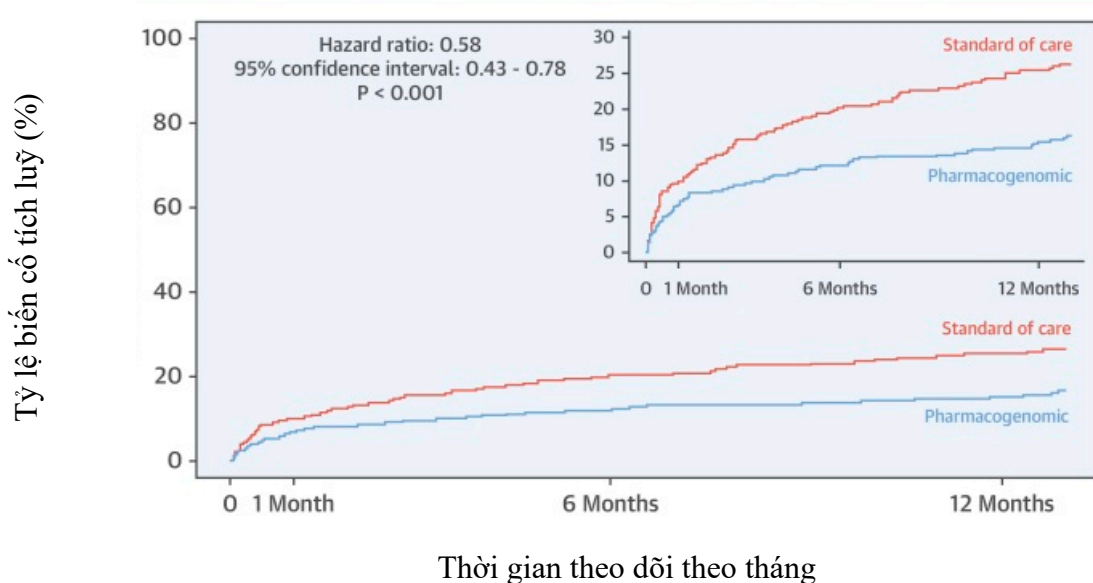
Trong nghiên cứu PLATO, sự khác biệt về biến cố xuất huyết giữa các nhóm dùng thuốc trong nhóm bệnh nhân có kiểu gen không làm giảm tác dụng thuốc cũng không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ nguy cơ xuất hiện các biến cố xuất huyết chính không liên quan đến CABG trong nhóm dùng Ticagrelor là 3,9% so với 3,6% trong nhóm dùng clopidogrel $p=0,55$. Tuy nhiên, tỷ lệ nguy cơ xuất hiện các biến cố xuất huyết chính trong nhóm dùng Ticagrelor là 10,3% so với 10,6% trong nhóm dùng clopidogrel $p=0,61$. Chỉ có trong nhóm dùng clopidogrel tỷ lệ gặp biến cố chảy máu chính ở nhóm có ít nhất 1 allele làm tăng tác dụng thuốc cao hơn nhóm còn lại có ý nghĩa với $p=0,022$ [15].

e. Mối liên quan giữa biến cố tắc mạch với cách sử dụng thuốc theo hướng dẫn xét nghiệm gen CYP2C19

Nhóm sử dụng thuốc không theo hướng dẫn xét nghiệm gen có nguy cơ xuất hiện biến cố tắc mạch (19,5%) cao hơn 1,98 lần so với nhóm dùng thuốc theo hướng dẫn xét nghiệm gen (10,9%) (HR=1,98 KTC 95%: 0,91–4,28, $p=0,085$). Khi phân tích tình trạng xuất hiện các biến cố chung với chỉ các cách dùng thuốc chống NTTC chúng ta thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm. Điều này cho ta thấy việc điều chỉnh thuốc chống NTTC đối với các trường hợp cụ thể là rất cần thiết.

Notarangelo và các cộng sự, trong nghiên cứu PHARMCLO, nghiên cứu đánh giá hiệu quả của việc lựa chọn thuốc chống NTTC dựa trên kết quả xét nghiệm gen và lựa chọn theo các hướng dẫn lâm sàng đã báo cáo kết quả cho thấy nhóm dùng thuốc theo hướng dẫn xét nghiệm gen có tỷ lệ biến

cô tắc mạch (15,9%) thấp hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm dùng thuốc theo hướng dẫn lâm sàng (25,9%), (HR=0,58, KTC 95%: 0,43 – 0,78; p=0,001) Biến cố chảy máu cũng có kết quả tương tự với chỉ 4,2% trong nhóm theo xét nghiệm gen và 6,8% trong nhóm theo lâm sàng (HR=0,62; KTC 95%: 0,35 – 1,1, p=0,1) [25]. Biểu đồ 4.5. minh họa điều này.

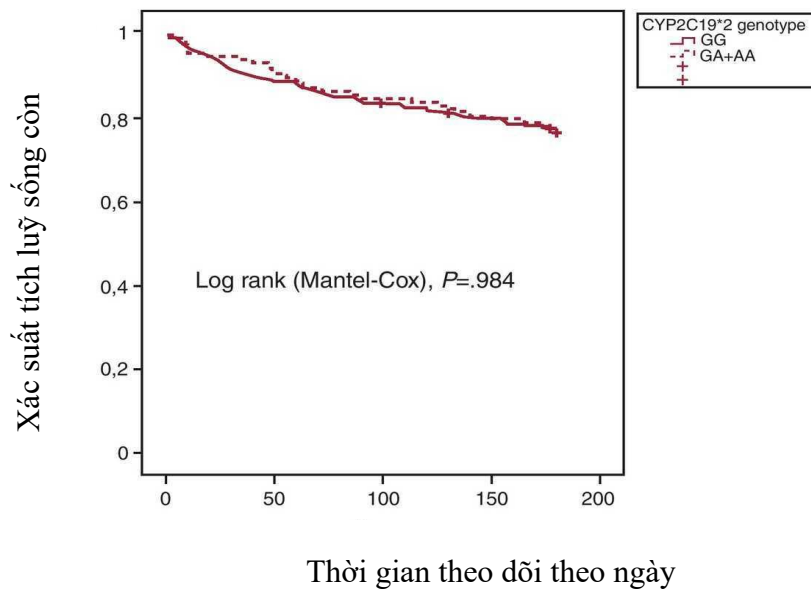


Biểu đồ 4.5. Biểu đồ Kaplan Meier thể hiện tỷ lệ biến cố tích lũy giữa 2 nhóm bệnh nhân HCMVC được điều trị kháng NTTC theo hướng dẫn xét nghiệm gen CYP2C19 (Pharmacogenomic) và theo chỉ định lâm sàng (Standard of care). (Nguồn: [J Am Coll Cardiol](#). 2018 May, 71 (17) 1869–1877)

f. Mối liên quan giữa các biến cố tắc mạch với kiểu gen chỉ xem xét có hay không có allen *2

Chúng tôi phân tích mối liên quan giữa các biến cố tắc mạch với kiểu gen chỉ có hay không có allen *2 trong nhóm bệnh nhân được dùng clopidogrel thấy nhóm mang kiểu gen có allen *2 có tỷ lệ biến cố tắc mạch cao hơn (21,5%) so với nhóm không mang allen này 1,92 lần (12,4%) tuy nhiên cũng vẫn chưa có ý nghĩa thống kê với p=0,101, (HR=1,92; KTC 95%: 0,88–4,2).

Tello-Montoliu, A. và các cộng sự khi nghiên cứu ảnh hưởng của đa hình gen *CYP2C19* trên khả năng chống NTTC của các bệnh nhân HCMVCKoST chên nhận thấy các bệnh nhân mang alen*2 không ảnh hưởng đến nguy cơ xảy ra các biến cố trên lâm sàng (HR=0,99; KTC 95%: 0,64–1,55, p=0,984) [128]. Biểu đồ 4.6. minh hoạ điều này.



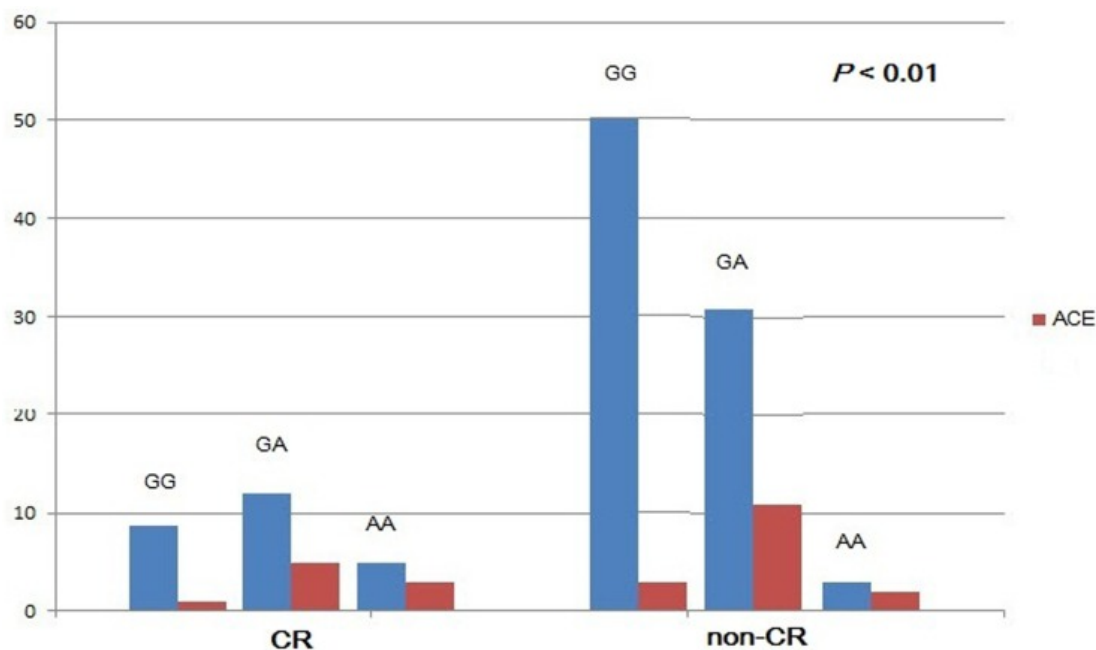
Biểu đồ 4.6. Biểu đồ Kaplan Meier minh hoạ xác suất sống còn giữa 2 nhóm bệnh nhân có (GA+AA) và không mang alen *2 (GG).

(Nguồn: A.Tello-Montoliu et al./ Rev Esp Cardiol.2012;65(3):219–226)

Rothenbacher và các cộng sự khi nghiên cứu ảnh hưởng của đa hình *CYP2C19**2 trên bệnh nhân bệnh mạch vành ổn định được theo dõi lâm sàng thường qui kết quả dài hạn nhận thấy các biến cố tim mạch xảy ra nhiều hơn ở nhóm có kiểu gen mang alen*2 đặc biệt là mang 2 alen[143].

Wei và các cộng sự Trung Quốc, trong một nghiên cứu về mối liên quan giữa đa hình alen*2 với các biến cố tim mạch chính ở bệnh nhân

HCMVC được điều trị clopidogrel thấy tỷ lệ các biến cố tim mạch chính sau 1 năm ở nhóm bệnh nhân có kiểu gen GG thấp hơn có ý nghĩa so với các nhóm còn lại (GA+AA). Tỷ lệ đau ngực tái phát, NMCT cấp và huyết khối trong stent lần lượt là 2/59, 1/59 và 0/59 so với 8/51, 6/51 và 4/51 với p lần lượt là 0,025; 0,031 và 0,028. Kết quả được minh họa trong biểu đồ 4.7 [147].



Biểu đồ 4.7. Kết quả khác nhau của các biến cố lâm sàng sau 1 năm theo dõi trên các bệnh nhân HCMVC giữa các kiểu gen alen*2 khác nhau.

(Nguồn: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132561.g002>)

4.4. MỘT SỐ HẠN CHẾ TRONG NGHIÊN CỨU CỦA CHÚNG TÔI

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ là mô tả, không can thiệp nên không chủ động được về vấn đề dùng thuốc chống NTTC theo kết quả xét nghiệm gen CYP2C19. Hơn nữa, chưa có hướng dẫn lâm sàng nào trên thế giới về sử dụng thuốc chống NTTC theo kết quả xét nghiệm gen nên gây khó khăn cho việc khuyến cáo bệnh nhân chuyển đổi thuốc chống NTTC.

Để tìm hiểu mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* với các biến cố tim mạch xảy ra ở bệnh nhân HCMVC, các nghiên cứu trên thế giới đã tiến hành trên cỡ mẫu lớn, trong điều kiện của nghiên cứu chúng tôi số lượng bệnh nhân chưa đủ lớn vì vậy các so sánh xác suất xảy ra biến cố giữa các nhóm có xu hướng ủng hộ giả thuyết của nghiên cứu nhưng lại chưa có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng còn hạn chế là không đảm bảo tính ngẫu nhiên trong nghiên cứu. Vì vấn đề đạo đức trong nghiên cứu chúng tôi không được phép bắt buộc bệnh nhân tuân theo hoàn toàn về vấn đề dùng thuốc theo kiểu gen mà chỉ được phép khuyến cáo nếu bệnh nhân đồng ý thì mới được phép dùng thuốc theo hướng dẫn kiểu gen *CYP2C19*. Chính vì điều này mà có 45,2% bệnh nhân có kiểu hình enzym *CYP2C19* chuyển hoá yếu vẫn tiếp tục dùng clopidogrel, 8,9% bệnh nhân có kiểu hình enzym *CYP2C19* chuyển hoá rất yếu vẫn tiếp tục dùng clopidogrel. Trong số này tỷ lệ xảy ra biến cố do tắc mạch cao đặc biệt là biến cố tử vong.

KẾT LUẬN

1. Kết quả nghiên cứu đã cho chúng tôi rút ra được một số đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân HCMVC nhập viện điều trị liệu pháp chống NTTC kép.

➤ Tỷ lệ các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ gồm tiền sử NMCT, tiền sử ĐTN, tiền sử can thiệp ĐMV qua da, Huyết áp tâm thu ở nhóm bệnh nhân ĐTNKoÔĐ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm bệnh nhân còn lại.

➤ Các xét nghiệm chỉ điểm sinh học cơ tim, số lượng bạch cầu, % bạch cầu trung tính, SGOT, SGPT, CRP.hs ở nhóm bệnh nhân NMCTST chênh là cao nhất, sau đó đến NMCTST không chênh và thấp nhất là ĐTNKoÔĐ.

➤ Điểm TIMI cao nhất ở nhóm NMCTST chênh sau đó đến NMCTKoST chênh và thấp nhất ở nhóm ĐTNKoÔĐ. Không thấy có sự khác biệt về thang điểm CRUSADE giữa các nhóm chẩn đoán HCMVC.

➤ Tổn thương ĐMV ở các vị trí nguy hiểm, tổn thương lan toả, tắc hoàn toàn gặp nhiều ở nhóm bệnh nhân NMCTST chênh. Tổn thương canxi hoá, lệch tâm chủ yếu ở nhóm bệnh nhân NMCTKoST chênh, và ĐTNKoÔĐ.

➤ Số lượng bệnh nhân đặt 1 stent là chủ yếu, trong đó 57,8% là nhóm bệnh nhân NMCTST chênh. Về độ dài stent, dài nhất ở nhóm ĐTNKoÔĐ ($69,35 \pm 44,93$), ngắn nhất ở nhóm NMCTKoST chênh ($68,09 \pm 41,12$), và trung bình là nhóm NMCTST chênh ($62,01 \pm 35,81$).

➤ Các bệnh nhân duy trì clopidogrel với tỉ lệ 74,9%. Tỷ lệ bệnh nhân dùng nhiều nhất ở nhóm UA chiếm 39%, tỷ lệ này cao hơn ở nhóm NSTEMI (22,6%). Các bệnh nhân duy trì ticagrelor, chuyển từ clopidogrel sang ticagrelor, lần lượt là 7,2%, 10,8%. Các bệnh nhân được chuyển từ ticagrelor sang clopidogrel chiếm tỷ lệ 7,2%, trong đó chủ yếu là ở nhóm bệnh nhân STEMI (71,4%), cao hơn hẳn so với các nhóm chẩn đoán còn lại.

➤ Tỷ lệ các bệnh nhân có xảy ra biến cố lâm sàng ở nhóm chuyển từ clopidogrel sang ticagrelor là 27,3% cao hơn nhóm không xảy ra biến cố (6,0%).

2. Đề tài xác định được tần số phân bố của các alen (*1, *2, *3, *17), kiểu gen, kiểu hình của gen CYP2C19 trên quần thể bệnh nhân HCMVC.

➤ Alen *1 và *2 chiếm tỷ lệ chủ yếu lần lượt với 63% và 30%, alen *3, *17 chiếm tỷ lệ rất thấp trong quần thể nghiên cứu.

➤ Kiểu gen *1*1, *1*2 chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 39,5% và 37,9%; Tiếp đến *2*2, *1*3, *2*3; Kiểu gen *1*17, *3*3 và *3*17 chiếm tỷ lệ thấp.

➤ Từ tần số các kiểu gen suy luận được ra tần số kiểu hình enzyme CYP2C19 với hoạt tính mạnh, bình thường, yếu và rất yếu lần lượt là: 2,05%; 39,49%; 44,62%; 13,84%.

2. Đề tài đánh giá được mối liên quan giữa kiểu gen CYP2C19 với độ NTTC và một số biến cố lâm sàng ở bệnh nhân HCMVC sử dụng liệu pháp kháng NTTC kép.

➤ Có mối liên quan chặt giữa khả năng chống NTTC của clopidogrel với các nhóm đa hình gen CYP2C19 phân loại theo hoạt tính enzyme CYP2C19. Độ NTTC tăng dần từ nhóm có hoạt tính mạnh, bình thường, rất yếu và yếu.

➤ Trong các đa hình gen CYP2C19, độ NTTC giữa các kiểu gen của alen CYP2C19*2 khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ NTTC cao nhất ở kiểu gen AA, thấp nhất là kiểu gen GG. Không thấy sự khác biệt về độ NTTC các kiểu gen của alen CYP2C19 *3 và *17.

➤ Có sự khác biệt về nguy cơ không xảy ra biến cố tích lũy trong các nhóm dùng thuốc chống NTTC. Cụ thể, nhóm chỉ dùng ticagrelor có xác suất không xảy ra biến cố lớn nhất (1), nhóm chuyển từ clopidogrel sang ticagrelor có xác suất thấp nhất (0,429). Dùng ticagrelor chuyển clopidogrel có xác suất không xảy ra biến cố tích lũy 0,789 và chỉ dùng clopidogrel là 0,801.

➤ Tỷ lệ các biến cố chính ở nhóm bệnh nhân có kiểu gen CYP2C19 làm hoạt tính enzyme yếu hoặc rất yếu cao hơn; Nguy cơ xảy ra biến cố xuất huyết chỉ xảy ra ở nhóm kiểu gen làm hoạt tính enzyme bình thường tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.

KIẾN NGHỊ

Từ các kết quả thu được chúng tôi xin đề xuất 2 kiến nghị:

1. Cần nghiên cứu nhiều hơn về mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* với các biến cố tim mạch có thể xảy ra khi dùng thuốc chống NTTC cho bệnh nhân HCMVC.

2. Đối với các bệnh nhân có nguy cơ cao nên xét nghiệm đa hình gen *CYP2C19* đặc biệt là với alen*2 là một lựa chọn thêm để đánh giá nguy cơ kháng clopidogrel ở bệnh nhân được điều trị kháng ngưng tập tiểu cầu kép để dự phòng các biến cố cho bệnh nhân sau HCMVC.

ĐÓNG GÓP MỚI, Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN

- Cung cấp dữ liệu tần số phân bố kiểu gen và kiểu alen *2, *3, *17 của gen *CYP2C19* của người bệnh mắc hội chứng mạch vành cấp tại Viện tim mạch Việt Nam và Trung tâm Tim mạch Đại học Y Hà Nội.
- Đánh giá được ảnh hưởng của đa hình gen *CYP2C19* trên khả năng chống ngưng tập tiểu cầu ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp được điều trị kháng tiểu cầu kép.
- Bước đầu đánh giá được mối liên quan với các biến cố lâm sàng của đa hình gen *CYP2C19* ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp được dùng thuốc kháng tiểu cầu kép.
- Xác suất không xảy ra biến cố tim mạch ở nhóm bệnh nhân có kiểu gen *CYP2C19* làm giảm tác dụng clopidogrel được dùng ticagrelor là cao nhất.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. Vũ Ngọc Trung, & Phạm Thị Hồng Nhung. (2016). Kết quả bước đầu xác định tần số phân bố kiểu gen CYP2C19 ở người bệnh hội chứng động mạch vành cấp tại một số bệnh viện ở Hà Nội. *Tạp chí Y học Việt nam*, 449(1), 127–131.
2. Phạm Thị Hồng Nhung, & Vũ Ngọc Trung. (2016). Xây dựng quy trình phân tích đa hình gen CYP2C19 ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp. *Tạp chí Y học Việt nam*, 449(1), 172–176.
3. Nguyễn Thị Thuý Mẫ, & Vũ Ngọc Trung. (2017). Bước đầu đánh giá mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19 và độ ngưng tập tiểu cầu trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tại một số bệnh viện ở Hà Nội. *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Y Dược*, 33(2), 68–74.
4. Vu et al. (2018) The effects of CYP2C19 genotype and other factors on platelet aggregation in Vietnamese patients with acute coronary syndrome. *Academia Journal of Scientific Research*, 6(4): 172-179.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Roffi, M., Patrono, C., Collet, J.-P., et al. (2016). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 37(3), 267–315.
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* (London, England), 388(10053), 1459–1544.
3. Alnasser, S. M. A., Huang, W., Gore, J. M., et al. (2015). Late Consequences of Acute Coronary Syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Follow-up. *The American Journal of Medicine*, 128(7), 766–775.
4. Ibanez, B., James, S., Agewall, S., et al. (2017). 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 (ESC). *Eur Heart J*.
5. Damman, P., van 't Hof, A. W., Ten Berg, J. M., et al. (2017). 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: comments from the Dutch ACS working group. *Neth Heart J*, 25(3), 181–185.
6. O’Gara, P. T., Kushner, F. G., Ascheim, D. D., et al. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of

Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians and Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*, 82(1), E1-27.

7. Amsterdam, E. A., Wenger, N. K., Brindis, R. G., et al. (2014). 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(24), e139–e228.
8. Zhao, Y. J., Khoo, A. L., Lin, L., et al. (2016). Cost-Effectiveness Analysis of Ticagrelor and Prasugrel for the Treatment of Acute Coronary Syndrome. *Value Health Reg Issues*, 9, 22–27.
9. Johnson, S. G., Gruntowicz, D., Chua, T., et al. (2015). Financial Analysis of CYP2C19 Genotyping in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy Following Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention. *J Manag Care Spec Pharm*, 21(7), 552–7.
10. Fox, C. S., Hall, J. L., Arnett, D. K., et al. (2015). Future translational applications from the contemporary genomics era: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 131(19), 1715–1736.
11. Brown, S.-A., & Pereira, N. (2018). Pharmacogenomic Impact of CYP2C19 Variation on Clopidogrel Therapy in Precision Cardiovascular Medicine. *Journal of Personalized Medicine*, 8(1).
12. Price, M. J., Murray, S. S., Angiolillo, D. J., et al. (2012). Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study. *J Am Coll Cardiol*, 59(22), 1928–37.

13. Knauer, M. J., Diamandis, E. P., Hulot, J. S., et al. (2015). Clopidogrel and CYP2C19: pharmacogenetic testing ready for clinical prime time? *Clin Chem*, 61(10), 1235–40.
14. Amin, A. M., Sheau Chin, L., Azri Mohamed Noor, D., et al. (2017). The Personalization of Clopidogrel Antiplatelet Therapy: The Role of Integrative Pharmacogenetics and Pharmacometabolomics. *Cardiology Research and Practice*, 2017, 8062796.
15. 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), 1320–8.
16. Scott, S. A., Sangkuhl, K., Stein, C. M., et al. (2013). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*, 94(3), 317–23.
17. Scott, S. A., Sangkuhl, K., Stein, C. M., et al. (2011). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther*, 90(2), 328–32.
18. Ogawa, H., Isshiki, T., Kimura, T., et al. (2016). Effects of CYP2C19 allelic variants on inhibition of platelet aggregation and major adverse cardiovascular events in Japanese patients with acute coronary syndrome: The PRASFIT-ACS study. *J Cardiol*, 68(1), 29–36.
19. Zhang, Y., Zhao, Y., Pang, M., et al. (2016). High-dose clopidogrel versus ticagrelor for treatment of acute coronary syndromes after percutaneous coronary intervention in CYP2C19 intermediate or poor metabolizers: a prospective, randomized, open-label, single-centre trial. *Acta Cardiol*, 71(3), 309–16.

20. Tang, X. F., Wang, J., Zhang, J. H., et al. (2013). Effect of the CYP2C19 2 and 3 genotypes, ABCB1 C3435T and PON1 Q192R alleles on the pharmacodynamics and adverse clinical events of clopidogrel in Chinese people after percutaneous coronary intervention. *Eur J Clin Pharmacol*, 69(5), 1103–12.
21. Doll, J. A., Neely, M. L., Roe, M. T., et al. (2016). Impact of CYP2C19 Metabolizer Status on Patients With ACS Treated With Prasugrel Versus Clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*, 67(8), 936–47.
22. Tello-Montoliu, A., Jover, E., Marin, F., et al. (2012). Influence of CYP2C19 polymorphisms in platelet reactivity and prognosis in an unselected population of non ST elevation acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 65(3), 219–26.
23. Fan, W., Plent, S., Prats, J., & Deliargyris, E. N. (2016). Trends in P2Y12 Inhibitor Use in Patients Referred for Invasive Evaluation of Coronary Artery Disease in Contemporary US Practice. *The American Journal of Cardiology*, 117(9), 1439–1443.
24. Mao, L., Jian, C., Changzhi, L., et al. (2013). Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: a meta-analysis based on 23,035 subjects. *Arch Cardiovasc Dis*, 106(10), 517–27.
25. Notarangelo, F. M., Maglietta, G., Bevilacqua, P., et al. (2018). Pharmacogenomic Approach to Selecting Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes: The PHARMCLO Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(17), 1869–1877.
26. Lê Thị Bích Thảo Nguyễn Hải Hà, Lê Thị Thu Hiền và cs (2020). Nghiên cứu đa hình kiểu gen CYP2C19*2, *3 và *17 trên người Việt Nam mắc bệnh động mạch vành. *Tạp chí Công nghệ Sinh học*, 18(1), 41–48.

27. Nguyễn Thị Minh Nguyệt (2003). Nghiên cứu chức năng ngưng tập tiểu cầu có chất kích tập ADP ở bệnh nhân thiếu máu cục bộ cơ tim (Thesis).
28. Nghiêm Hoàng Lan Phương (2007). Nghiên cứu độ ngưng tập tiểu cầu ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp trước và sau nong động mạch vành. Luận văn thạc sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
29. Eugene Braunwald. (2011). Clinical Recognition of Acute Coronary Syndromes. In *Acute Coronary Syndromes (A Companion to Braunwald's Heart Disease)* (Second edition., Vol. Chapter 11, pp. 94–100). 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899: ELSEVIER SAUDERS.
30. Fuster, V., Steele, P. M., & Chesebro, J. H. (1985). Role of platelets and thrombosis in coronary atherosclerotic disease and sudden death. *Journal of the American College of Cardiology*, 5(6 Suppl), 175B-184B.
31. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). (n.d.). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (accessed 4 July 2018).
32. British Heart Foundation. Cardiovascular disease statistics. (2017). (n.d.). <https://www.bhf.org.uk/research/heart-statistics/heartstatisticspublications/cardiocvascular-disease-statistics-2017> (accessed 5 January 2018).
33. Chew, D. P., Scott, I. A., Cullen, L., et al. (2016). National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian clinical guidelines for the management of acute coronary syndromes 2016. *The Medical Journal of Australia*, 205(3), 128–133.
34. Cullen, L., Greenslade, J., Merollini, K., et al. (2015). Cost and outcomes of assessing patients with chest pain in an Australian emergency department. *The Medical Journal of Australia*, 202(8), 427–432.

35. Peterson, E. D., Roe, M. T., Mulgund, J., et al. (2006). Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA*, 295(16), 1912–1920.
36. Go Alan S., Benjamin Emelia J., Berry Jarett D., et al. (2013). Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update. *Circulation*, 127(1), e6–e245.
37. Hartley, A., Marshall, D. C., Saliccioli, J. D., et al. (2016). Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*, 133(20), 1916–1926.
38. Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., et al. (2016). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*, 37(42), 3232–3245.
39. Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., et al. (2015). Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 131(4), e29-322.
40. Khera, S., Kolte, D., Gupta, T., et al. (2015). Temporal Trends and Sex Differences in Revascularization and Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Younger Adults in the United States. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(18), 1961–1972.
41. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek, V., Oertelt-Prigione, S., Prescott, E., et al. (2016). Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *European Heart Journal*, 37(1), 24–34.
42. Kytö, V., Sipilä, J., & Rautava, P. (2015). Gender and in-hospital mortality of ST-segment elevation myocardial infarction (from a multihospital nationwide registry study of 31,689 patients). *The American Journal of Cardiology*, 115(3), 303–306.
43. Phạm Gia Khải, Nguyễn Lân Việt (1997). “Nhồi máu cơ tim”, Bài giảng bệnh học nội khoa, Nhà xuất bản Y học, (2), Tr 82 - 94.

44. Nguyễn Văn Tiên. (1998). Tình hình tử vong ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim. Tạp chí Tim mạch học Việt Nam, 14, tr. 3-7.
45. Nguyễn Thị Bạch Yến và cs. (1996). Tình hình bệnh mạch vành qua 130 trường hợp nằm viện tại Viện Tim mạch trong 5 năm (1/91 - 10/95). Tạp chí Tim mạch học Việt Nam, tr. 1 - 5.
46. Trần Đỗ Trinh và cs (1990). Một số nhận xét về bệnh nhồi máu cơ tim tại khoa Tim mạch Bệnh viện Bạch mai 1980-1990. Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học 89-90, Bệnh viện Bạch mai, Tr 82-86.
47. Phạm Việt Tuấn (2008). Nghiên cứu mô hình bệnh tật ở bệnh nhân điều trị nội trú tại Viện Tim mạch Việt Nam trong thời gian 2003-2007. Luận văn thạc sỹ Y học. Hà Nội.
48. Nguyễn Thị Hồng Huệ. (2013). Nghiên cứu giá trị NT-proBNP trong tiên lượng ngắn hạn bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp không ST chênh lên. Y học thực hành, 108, 21.
49. Nguyễn Lâm Việt. (2015). Nhồi máu cơ tim cấp. Thực hành bệnh tim mạch (pp. 20–50). Hà nội: Nhà xuất bản Y học.
50. Nguyễn Lâm Việt. (2015). Hội chứng mạch vành cấp không có đoạn ST chênh lên. Thực hành bệnh tim mạch (pp. 51–65). Hà nội: Nhà xuất bản Y học.
51. Ferrante, G., Nakano, M., Prati, F., et al. (2010). High Levels of Systemic Myeloperoxidase Are Associated With Coronary Plaque Erosion in Patients With Acute Coronary SyndromesClinical Perspective: A Clinicopathological Study. *Circulation*, 122(24), 2505–2513.
52. Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*, 352(16), 1685–1695.
53. Crea, F., & Liuzzo, G. (2013). Pathogenesis of acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(1), 1–11.

54. Mendis, S., Thygesen, K., Kuulasmaa, K., et al. (2011). World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *International Journal of Epidemiology*, 40(1), 139–146.
55. The Joint European Society of Cardiology/American College of & Cardiology Committee. (2000). Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *European Heart Journal*, 21(18), 1502–1513.
56. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. (2018) Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*;72(18):2231-2264.
57. Hamm, C. W., Bassand, J.-P., Agewall, S., et al. ESC Committee for Practice Guidelines. (2011). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 32(23), 2999–3054.
58. Antman, E. M., Cohen, M., Bernink, P. J., et al. (2000). The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*, 284(7), 835–842.
59. Subherwal, S., Bach, R. G., Chen, A. Y., et al. (2009). Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*, 119(14), 1873–1882.

60. Amsterdam, E. A., Wenger, N. K., Brindis, R. G., et al. ACC/AHA Task Force Members. (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 130(25), e344-426.
61. 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). *European Heart Journal*, 39(3), 213–260.
62. Khan Amna Nisar, Fatima Itrat, Khaliq Urooj Abdul, et al. (2011). Potent anti-platelet constituents from *Centaurea iberica*. *Molecules*, 16(3), 2053–2064.
63. Nguyễn Anh Trí. (2002). Lý thuyết đông máu ứng dụng. Đông máu ứng dụng lâm sàng (pp. 7–33). Hà Nội: NXB Y Học.
64. Oprea, A. D., & Popescu, W. M. (2013). P2Y12 Receptor Inhibitors in Acute Coronary Syndromes: What Is New on the Horizon? *Cardiology Research and Practice*, 2013, 195456.
65. Taubert, D., Kastrati, A., Harlfinger, S., et al. (2004). Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thrombosis and Haemostasis*, 92(2), 311–316.
66. Amin, A. M., Sheau Chin, L., Azri Mohamed Noor, D., et al. (2017). The Personalization of Clopidogrel Antiplatelet Therapy: The Role of Integrative Pharmacogenetics and Pharmacometabolomics. *Cardiology Research and Practice*, 2017, 8062796.
67. 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), 1097–1105.

68. Scott, S. A., Sangkuhl, K., Stein, C. M., et al. (2013). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 94(3), 317–323.
69. Wiviott, S. D., Antman, E. M., & Braunwald, E. (2010). Prasugrel. *Circulation*, 122(4), 394–403.
70. Storey, R. F., Bliden, K. P., Ecob, R., et al. (2011). Earlier recovery of platelet function after discontinuation of treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in patients with high antiplatelet responses. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9(9), 1730–1737.
71. Lordkipanidzé, M., Pharand, C., Schampaert, E., et al. (2007). A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *European Heart Journal*, 28(14), 1702–1708.
72. Floyd, C. N., & Ferro, A. (2015). Antiplatelet drug resistance: Molecular insights and clinical implications. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 120, 21–27.
73. Blood platelet surface receptor genetic variation and risk of thrombotic episodes. (2019). *Clinica Chimica Acta*, 496, 84–92.
74. Gurbel, P. A., & Tantry, U. S. (2006). Drug Insight: clopidogrel nonresponsiveness. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 3(7), 387–395.
75. Gurbel, P. A., & Tantry, U. S. (2007). Clopidogrel resistance? *Thrombosis Research*, 120(3), 311–321.
76. Christopher N. Floyd AlbertFerro. (2015). Antiplatelet drug resistance: Molecular insights and clinical implications. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, Volume 120, Pages 21-27.

77. Mega, J. L., Close, S. L., Wiviott, S. D., et al. (2010). Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet*, 376(9749), 1312–9.
78. Dankovtseva, E. N., & Sidorenko, B. A. (2011). [The effectiveness of Ticagrelor does not depend on CYP2C19 gene polymorphism and ABCB1: results of a genetic analysis of the study PLATO]. *Kardiologiya*, 51(12), 90–2.
79. Vardi, M., Cryer, B. L., Cohen, M., et al. (2015). The effects of proton pump inhibition on patient-reported severity of dyspepsia when receiving dual anti-platelet therapy with clopidogrel and low-dose aspirin: analysis from the Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 42(3), 365–374.
80. Held, C., Asenblad, N., Bassand, J. P., et al. (2011). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(6), 672–684.
81. Cannon, C. P., Harrington, R. A., James, S., et al. PLATelet inhibition and patient Outcomes Investigators. (2010). Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet (London, England)*, 375(9711), 283–293.
82. Udell, J. A., Braunwald, E., Antman, E. M., et al. (2014). Prasugrel versus clopidogrel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction according to timing of percutaneous coronary intervention: a

- TRITON-TIMI 38 subgroup analysis (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38). *JACC. Cardiovascular interventions*, 7(6), 604–612.
83. Alexopoulos, D., Xanthopoulou, I., Deftereos, S., et al. (2014). In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence, predictors and short-term outcome. *American Heart Journal*, 167(1), 68-76.e2.
 84. Angiolillo, D. J., Curzen, N., Gurbel, P., et al. (2014). Pharmacodynamic Evaluation of Switching From Ticagrelor to Prasugrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Results of the SWAP-2 Study (Switching Anti Platelet-2). *Journal of the American College of Cardiology*, 63(15), 1500–1509.
 85. Cuisset, T., Deharo, P., Quilici, J., et al. (2017). Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *European Heart Journal*, 38(41), 3070–3078.
 86. Nguyễn Anh Trí (2002). Lý thuyết đông máu ứng dụng. Đông máu ứng dụng lâm sàng (pp. 7–33). Hà nội: NXB Y học.
 87. Alman, R., Scazziota, A., & Herrera, M. de L. (2007). Principles of antiplatelet therapy. In *Textbook of Interventional Cardiovascular Pharmacology* (1st ed., pp. 31–40). London -United Kingdom: Informa UK Ltd.
 88. Farrell, T. P., Hayes, K. B., Sobel, B. E., et al. (1999). The lack of augmentation by aspirin of inhibition of platelet reactivity by ticlopidine. *Am J Cardiol*, 83(5), 770–4.

89. Tạ Thành Văn. (2010). PCR và một số kỹ thuật y sinh học phân tử. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
90. Phạm Hùng Vân. (2009). PCR và real-time PCR - Các vấn đề cơ bản và các ứng dụng thường gặp. Nhà xuất bản Y học, Thành phố Hồ Chí Minh.
91. Hồ Huỳnh Thuỳ Dương. (2003). Sinh học phân tử. Nhà xuất bản Giáo dục, Hà Nội.
92. Jeremy W. Dale, Malcolm von Schantz, Nicholas Plant. (2011). From Genes to Genomes: Concepts and Applications of DNA Technology, 3rd Edition Wiley (3rd Edition.). London -United Kingdom: Wiley-Blackwell.
93. Jeremy W. Dale, Malcolm von Schantz, & Nick Plant. (2012). From genes to genomes: concepts and applications of DNA technology. In Restriction endonucleases (3th ed., pp. 36–74). UK: University of Surrey.
94. Ugorcakova, J., Hlavaty, T., Novotna, T., & Bukovska, G. (2012). Detection of point mutations in KRAS oncogene by real-time PCR-based genotyping assay in GIT diseases. Bratislavske Lekarske Listy, 113(2), 73–79.
95. Hicks, J. K., Bishop, J. R., Sangkuhl, K., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation, C. (2015). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Clin Pharmacol Ther, 98(2), 127–34.
96. 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 Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals, 38(1), 92–99.

97. Mega, J. L., Close, S. L., Wiviott, S. D., Shen, L., et al. (2009). Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *The New England Journal of Medicine*, 360(4), 354–362.
98. Simon, T., Verstuyft, C., Mary-Krause, M., et al. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. (2009). Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*, 360(4), 363–375.
99. Luo, H.-R., Poland, R. E., Lin, K.-M., & Wan, Y.-J. Y. (2006). Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in Mexican Americans: a cross-ethnic comparative study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 80(1), 33–40.
100. 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 (London, England)*, 373(9660), 309–317.
101. Mega, J. L., Close, S. L., Wiviott, S. D., et al. (2009). Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *The New England Journal of Medicine*, 360(4), 354–362.
102. Trenk, D., Hochholzer, W., Fromm, M. F., et al. (2008). Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(20), 1925–1934.
103. 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), 1704–14.

104. Simon, T., Verstuyft, C., Mary-Krause, M., et al. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. (2009). Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*, 360(4), 363–375.
105. Mega, J. L., Hochholzer, W., Frelinger, 3rd, A. L., et al. (2011). Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA*, 306(20), 2221–8.
106. Holmes, M. V., Perel, P., Shah, T., et al. (2011). CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 306(24), 2704–14.
107. Tang, X.-F., Han, Y.-L., Zhang, J.-H., et al. (2016). CYP2C19 genotyping combined with on-clopidogrel platelet reactivity in predicting major adverse cardiovascular events in Chinese patients with percutaneous coronary intervention. *Thrombosis Research*, 147, 108–114.
108. Martínez-Quintana, E., Rodríguez-González, F., Medina-Gil, J. M., et al. (2017). CYP2C19 activity and cardiovascular risk factors in patients with an acute coronary syndrome. *Medicina Clinica*, 149(6), 235–239.
109. Nguyễn Đỗ Anh, Hoàng Quốc Hoà (2016). Khảo sát vai trò của CYP2C19 trên tổn thương mạch vành đích ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp sau đặt. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 20(6), 307–316.
110. Đào Văn Đôn, Nguyễn Thị Mỹ Duyên. (2017). Nghiên cứu xác định đa hình gen CYP2C19*2 và CYP2C19*3 trên bệnh nhân mạch vành. *Tạp chí Dược học*, 57(8), 57.
111. Nguyễn Thị Minh Ngọc; Nguyễn Thị Trang & Lương Thị Lan Anh; Nguyễn Thị Mai Ngọc; Triệu Tiến Sang. (2017). Ứng dụng Real time PCR để xác định nhanh các đa hình gen CYP2C19 và ITGB3 trong chẩn đoán tính kháng thuốc Clopidogrel và Aspirin ở bệnh nhân đặt Stent động mạch vành. *Tạp chí Y Dược học quân sự*.

112. Bệnh béo phì, Quyết định số 3879/QĐ-BYT ngày 30 tháng 09 năm 2014 về Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết - chuyển hóa. (2014). Hà Nội: Nhà xuất bản Y học.
113. Berger, J. S., Bhatt, D. L., Steinhubl, S. R., et al. (2009). Smoking, clopidogrel, and mortality in patients with established cardiovascular disease. *Circulation*, 120(23), 2337–2344.
114. Lackland, D. T. (2013). Hypertension: Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure guidelines. *Current Opinion in Neurology*, 26(1), 8–12.
115. Bộ Y tế. (2014). “Bệnh đái tháo đường”, Quyết định số 3879/QĐ-BYT ngày 30 tháng 09 năm 2014 về Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết - chuyển hóa,. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học.
116. Nguyễn Lâm Việt, Đỗ Doãn Lợi, Phạm Mạnh Hùng và CS. (2015). Rối loạn lipid máu, trong: Thực hành bệnh Tim mạch. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học.
117. Mayo, O. (2008). A Century of Hardy–Weinberg Equilibrium. *Twin Research and Human Genetics*, 11(3), 249–256.
118. James, S., Akerblom, A., Cannon, C. P., et al. (2009). Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y12 receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *American Heart Journal*, 157(4), 599–605.
119. Morrow, D. A., Antman, E. M., Charlesworth, A., et al. (2000). TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*, 102(17), 2031–2037.

120. Kozieradzka, A., Kamiński, K., Dobrzycki, S., et al. (2007). TIMI Risk Score accurately predicts risk of death in 30-day and one-year follow-up in STEMI patients treated with primary percutaneous coronary interventions. *Kardiologia Polska*, 65(7), 788–795; discussion 796-797.
121. Antman, E. M., Cohen, M., Bernink, P. J., et al. (2000). The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*, 284(7), 835–842.
122. Al-Daydamony, M. M., & Farag, E.-S. M. (2016). CRUSADE bleeding score as a predictor of bleeding events in patients with acute coronary syndrome in Zagazig University Hospital. *Indian Heart Journal*, 68(5), 632–638.
123. Choi, S. Y., Kim, M. H., & Serebruany, V. (2018). Comparison of ACUITY, CRUSADE, and GRACE Risk Scales for Predicting Clinical Outcomes in Patients Treated with Dual-Antiplatelet Therapy. *TH open: companion journal to thrombosis and haemostasis*, 2(4), e399–e406.
124. Bento, D., Marques, N., Azevedo, P., et al. (2018). CRUSADE: Is it still a good score to predict bleeding in acute coronary syndrome? *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 37(11), 889–897.
125. Tang, X. F., Zhang, J. H., Wang, J., et al. (2013). Effects of coexisting polymorphisms of CYP2C19 and P2Y12 on clopidogrel responsiveness and clinical outcome in patients with acute coronary syndromes undergoing stent-based coronary intervention. *Chin Med J (Engl)*, 126(6), 1069–75.
126. 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. *The Lancet*, 373(9660), 309–317.
127. Guillaume Paré, M. D., Shamir R. Mehta, M. D., Salim Yusuf, D. Phil., et al. (2010). Effects of CYP2C19 Genotype on Outcomes of Clopidogrel Treatment. *The new england journal of medicine*, 363, 1704–14.

128. Tello-Montoliu, A., Jover, E., Marín, F., et al. (2012). Influence of CYP2C19 polymorphisms in platelet reactivity and prognosis in an unselected population of non ST elevation acute coronary syndrome. *Revista Espanola De Cardiologia (English Ed.)*, 65(3), 219–226.
129. Stengaard, C., Sørensen, J. T., Rasmussen, M. B., et al. (2017). Editor's Choice-Acute versus subacute angiography in patients with non-ST-elevation myocardial infarction – the NONSTEMI trial phase I. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, 6(6), 490–499.
130. Serruys, P., & Garg, S. (2009). Percutaneous Coronary Interventions for All Patients With Complex Coronary Artery Disease: Triple Vessel Disease or Left Main Coronary Artery Disease. Yes? No? Don't Know? *Revista Española de Cardiología*, 62(7), 719–725.
131. Alexopoulos, D., Goudevenos, J. A., Xanthopoulou, I., et al. (2013). Implementation of contemporary oral antiplatelet treatment guidelines in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the GReek AntiPlatelet rEGistry (GRAPE). *International Journal of Cardiology*, 168(6), 5329–5335.
132. Kudaravalli, M., Althouse, A. D., Marroquin, O. C., et al. (2016). Assessment of P2Y12 inhibitor usage and switching in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *International Journal of Cardiology*, 223, 854–859.
133. Tscharre, M., Egger, F., Machata, M., et al. (2017). Contemporary use of P2Y12-inhibitors in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in Austria: A prospective, multi-centre registry. *PLoS ONE*, 12(6).
134. Bagai, A., Peterson, E. D., Honeycutt, E., et al. (2015). In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Insights into contemporary practice from the TRANSLATE-ACS study. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, 4(6), 499–508.

135. Chaitman, B. R., Ryan, T. J., Kronmal, R. A., et al. (1990). Coronary Artery Surgery Study (CASS): comparability of 10 year survival in randomized and randomizable patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 16(5), 1071–1078.
136. 1000 Genomes Project Publications | 1000 Genomes. (n.d.). Retrieved April 1, 2020, from <https://www.internationalgenome.org/1000-genomes-project-publications/>
137. Zhou, Y., Ingelman-Sundberg, M., & Lauschke, V. (2017). Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 102(4), 688–700.
138. Zhong, Z., Hou, J., Li, B., Zhang, Q., et al. (2017). Analysis of CYP2C19 Genetic Polymorphism in a Large Ethnic Hakka Population in Southern China. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 23, 6186–6192.
139. Riaz, S., Muhammad Din, S., Usman Tareen, M., et al. (2019). Genetic Polymorphism of CYP2C19 in Pakistani Population. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 18(2), 1097–1102.
140. Fahad I. Al-Jenoobi, K. M. A. ., et al. (2013). CYP2C19 Genetic Polymorphism in Saudi Arabians. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 112, 50–54.
141. Lars Wallentin, Stefan James, Robert F. Storey 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*, Vol 376, 1320–28.
142. Arima, Y., Hokimoto, S., Akasaka, T., et al. (2015). Comparison of the effect of CYP2C19 polymorphism on clinical outcome between acute coronary syndrome and stable angina. *Journal of Cardiology*, 65(6), 494–500.

143. Rothenbacher, D., Hoffmann, M. M., Breitling, L. P., et al. (2013). Cytochrome P450 2C19*2 polymorphism in patients with stable coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular disease events: results of a long-term follow-up study in routine clinical care. *BMC Cardiovascular Disorders*, 13, 61.
144. Cuisset, T., Deharo, P., Quilici, J., et al. (2017). Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *European Heart Journal*.
145. Angiolillo, D. J., Franchi, F., Waksman, R., et al. (2016). Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Troponin-Negative Patients With Low-Risk ACS Undergoing Ad Hoc PCI. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(6), 603–613.
146. 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), 194–201.
147. Wei, Y.-Q., Wang, D.-G., Yang, H., & Cao, H. (2015). Cytochrome P450 CYP 2C19*2 Associated with Adverse 1-Year Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *PloS One*, 10(7), e0132561.