

**ĐẶC ĐIỂM VÀ MỐI LIÊN QUAN CỦA ĐA HÌNH GEN *CYP2C19*
VỚI ĐỀ KHÁNG CLOPIDOGREL Ở BỆNH NHÂN
ĐẶT STENT ĐỘNG MẠCH VÀNH**

Tạ Anh Hoàng¹, Nguyễn Duy Toàn^{1}
Hoàng Văn Tổng², Trương Đình Cẩm³*

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm và mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* với kháng clopidogrel ở bệnh nhân (BN) được can thiệp đặt stent động mạch vành (ĐMV). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 171 BN đặt stent ĐMV điều trị với clopidogrel tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Quân y 175 từ tháng 9/2021 - 12/2022. Kháng clopidogrel khi độ ngưng tập tiểu cầu tối đa > 50% bằng phương pháp đo độ truyền quang. **Kết quả:** Tần số alen G và A của đa hình đơn nucleotid (single nucleotide polymorphism - SNP) *CYP2C19* G681A và G636A lần lượt là 73,98%; 26,02% và 92,98%; 7,02%. Tỷ lệ kháng clopidogrel khác biệt giữa các nhóm phân theo kiểu gen của *CYP2C19*, trong đó BN mang alen A của SNP *CYP2C19* G681A hoặc SNP *CYP2C19* G636A có tỷ lệ kháng clopidogrel cao hơn nhóm còn lại lần lượt là 2,83 và 17,09 lần ($p < 0,05$). Tỷ lệ kháng clopidogrel ở BN kiểu hình chuyển hóa trung gian (intermediate metabolizer - IM) và kém (poor metabolizer - PM) cao hơn so với nhóm có kiểu hình chuyển hóa bình thường (normal metabolizer - NM) (32,75% so với 19,88%, $p < 0,05$). **Kết luận:** Tần số alen A của SNP *CYP2C19* G681A và G636A lần lượt là 26,02% và 7,02%. Tỷ lệ kháng clopidogrel cao hơn ở BN mang alen A của SNP *CYP2C19* G681A và G636A ($p < 0,05$). BN kiểu hình IM + PM có tỷ lệ kháng clopidogrel cao hơn so với nhóm NM ($p < 0,05$).

Từ khóa: *CYP2C19*; Clopidogrel; Bệnh động mạch vành.

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Viện Nghiên cứu Y Dược Quân sự, Học viện Quân y

³Bệnh viện Quân y 175

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Duy Toàn (Ndtoan.hvqy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 05/7/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 14/8/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i8.888>

STUDY ON CHARACTERISTICS OF *CYP2C19* GENE POLYMORPHISM AND ITS RELATIONSHIP WITH CLOPIDOGREL RESISTANCE IN PATIENTS UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Abstract

Objectives: To investigate the characteristics of *CYP2C19* gene polymorphism and its relationship with clopidogrel resistance (CR) in patients undergoing coronary artery stenting intervention. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 171 patients who were successfully intervened coronary artery stenting and treated with clopidogrel at Military Hospital 175 and Military Hospital 103 from September 2021 to December 2022. **Results:** The G and A allele frequencies of single nucleotide polymorphism (SNP) *CYP2C19* G681A were 73.98% and 26.02%, respectively. The G and A allele frequencies of SNP *CYP2C19* G636A were 92.98% and 7.02%, respectively. CR rates differed between groups according to *CYP2C19* genotype, in which patients carrying the A allele of SNP *CYP2C19* G681A or G636A had CR rates 2.83 and 17.09 times higher, respectively, than those of the other groups ($p < 0.05$). The CR rate was different between patient groups by phenotype ($p < 0.05$), in which patients with intermediate metabolizer (IM) and poor metabolizer (PM) phenotypes had a higher CR rate than the group with normal metabolizer (NM) phenotype (32.75% vs. 19.88%, $p < 0.05$). **Conclusion:** SNP *CYP2C19* G681A had 73.98% G and 26.02% A allele frequencies. SNP *CYP2C19* G636A has 92.98% G and 7.02% A allele frequencies. The A allele of SNP *CYP2C19* G681A and *CYP2C19* G636A were associated with increasing CR rate ($p < 0.05$). The group of patients with IM and PM phenotypes had a higher CR rate than the NM phenotype group ($p < 0.05$).

Keywords: *CYP2C19*; Clopidogrel; Coronary artery disease.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Can thiệp ĐMV qua da đã có nhiều phát triển và mang lại hiệu quả lớn trong điều trị bệnh ĐMV. Song song với sự phát triển của can thiệp ĐMV, các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu (CNTTC) cũng có những bước tiến với sự ra đời của những loại thuốc mới. Ở BN sau

can thiệp đặt stent ĐMV, điều trị thuốc CNTTC (phối hợp giữa Aspirin và 1 thuốc thuộc nhóm ức chế thụ thể P2Y12) đóng vai trò vô cùng quan trọng [1]. Tuy nhiên, thuốc ức chế thụ thể P2Y12 mới làm gia tăng nguy cơ xuất huyết cũng như chi phí điều trị. Do đó, clopidogrel là thuốc ức chế thụ thể

P2Y12 được sử dụng phổ biến và phù hợp với điều kiện tại Việt Nam. Clopidogrel là tiền chất được chuyển hóa tại gan thành dạng hoạt tính bằng hệ thống enzym cytochrome P-450 mà đặc biệt là *CYP2C19*. Vì vậy, các alen mất chức năng của gen *CYP2C19* (alen A của SNP *CYP2C19* G681A và *CYP2C19* G636A) làm giảm hoạt động chuyển hóa của clopidogrel, từ đó giảm hiệu quả CNTTTC dẫn đến gia tăng các biến cố tim mạch (BCTM) như huyết khối stent, nhồi máu cơ tim (NMCT) hay tử vong [2]. Đặc biệt, các alen mất chức năng này thường gặp ở dân số châu Á (khoảng 55 - 70%) và đã có nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan chặt chẽ đến tình trạng đề kháng clopidogrel cũng như các BCTM nặng [2]. Xuất phát từ thực tiễn đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Xác định đặc điểm và mối liên quan của đa hình gen CYP2C19 với đề kháng clopidogrel ở BN được can thiệp đặt stent ĐMV tại Việt Nam.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

171 BN được can thiệp đặt stent ĐMV thành công và điều trị với clopidogrel tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Quân y 175 từ tháng 9/2021 - 12/2022.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN ≥ 18 tuổi; BN được can thiệp đặt stent ĐMV thành công theo hướng dẫn của ECS 2021, gồm BN hội chứng động mạch vành cấp (HCĐMVC) và hội chứng động mạch vành mạn (HCĐMVM) [1]; BN duy trì sử dụng thuốc clopidogrel liên tục ít nhất 7 ngày (75 mg/ngày) và chấp thuận tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN dị ứng với clopidogrel; BN sử dụng các thuốc như ticagrelor hoặc prasugrel, chống đông đường uống, chống viêm giảm đau không steroid hoặc omeprazol trong điều trị; BN có rối loạn nước và điện giải nặng, Hb < 80 g/L hoặc > 170 g/L, tiểu cầu < 100 G/L hoặc > 450 G/L; BN hoặc gia đình mắc các bệnh lý liên quan rối loạn đông cầm máu; BN mắc viêm gan, xơ gan, ung thư gan; BN có mức lọc cầu thận < 30 mL/phút/1,73m² Da hoặc đang lọc máu chu kỳ.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích.

* *Phương pháp chọn mẫu:* Chọn mẫu thuận tiện.

* *Quy trình tiến hành:*

BN được khám và làm xét nghiệm theo mẫu nghiên cứu thống nhất.

Xét nghiệm độ ngưng tập tiểu cầu với chất kích tập đặc hiệu ADP (Adenosine diphosphat) 5 $\mu\text{mol/L}$ bằng phương pháp truyền quang (Light Transmission Aggregometry - LTA) với mẫu máu tĩnh mạch tại thời điểm khi đã sử dụng duy trì clopidogrel ít nhất 7 ngày. Tiêu chuẩn xác định tình trạng kháng clopidogrel khi độ ngưng tập tiểu cầu tối đa (Maximal Platelet Aggregation - MPA) > 50% [3].

Xác định đa hình gen *CYP2C19*: Từ mẫu máu toàn phần tách chiết DNA bằng bộ GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Hãng Thermo Fisher Scientific). Tiến hành phản ứng PCR (Polymerase Chain Reaction) với trình tự mỗi đầu được thiết kế bằng phần mềm trực tuyến Primer Blast (NCBI) và được tổng hợp bởi công ty Phù Sa Genomics (Bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm của phản ứng PCR.

Chỉ tiêu	SNP <i>CYP2C19</i> G681A	SNP <i>CYP2C19</i> G636A
Môi xuôi (Fp)	5'-ATTACAACCAGAGCTTGGCA-3'	5'-ACCAGCTAGGCTGTAATTGTTA-3'
Môi ngược (Rp)	5'-ACTGGAAGCTGCAGAACAGA-3'	5'-TGGGCTTAGAAGCCTGATCTAT-3'
Thành phần phản ứng	Master mix 20 μL ; Fp 1,5 μL ; Rp 1,5 μL ; DNA 2 μL ; Nước cất: 15 μL (Tổng: 40 μL).	Master mix 20 μL ; Fp 1,5 μL ; Rp 1,5 μL ; DNA 2 μL ; Nước cất: 15 μL (Tổng: 40 μL).
Chu trình luân nhiệt	95°C - 3 phút, 35 chu kỳ (95°C - 15 giây, 59°C - 15 giây, 72°C - 20 giây), 72°C - 5 phút	95°C - 3 phút, 35 chu kỳ (95°C - 15 giây, 58°C - 15 giây, 72°C - 20 giây), 72°C - 5 phút

Sản phẩm PCR có kích thước lần lượt là 537bp và 578bp. Tiến hành giải trình tự theo nguyên lý Sanger bằng máy ABI 3500, phân tích bằng phần mềm Bioedit nhằm xác định kiểu gen. Quy trình này được thực hiện tại Viện Nghiên cứu Y Dược Quân sự, Học viện Quân y.

Dựa vào kiểu gen, kiểu hình chuyển hóa clopidogrel được quy ước như sau [4]:

- NM: Mang gen *CYP2C19* bình thường;
- IM: Mang 1 alen *CYP2C19* không chức năng;
- PM: Mang 2 alen *CYP2C19* không chức năng.

* *Xử lý số liệu*: Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0. Biến định lượng được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Biến định tính được biểu diễn dưới dạng tỷ lệ % và so sánh bằng kiểm định khi χ^2 và Fisher's exact test. Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Y đức Bệnh viện Quân y 175 theo Quyết định số 3045/QĐ-HĐĐĐ-2021.02 ngày 29/8/2021. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm chung của nhóm BN nghiên cứu (n = 171).

Biến số	Giá trị
Tuổi (năm)	61,99 ± 11,26
Nam giới, n (%)	128 (74,85)
Nữ giới, n (%)	43 (25,15)
Hút thuốc lá, n (%)	62 (36,26)
Tăng huyết áp, n (%)	134 (78,36)
Đái tháo đường, n (%)	46 (26,90)
Rối loạn lipid máu, n (%)	128 (74,85)
Thừa cân - béo phì, n (%)	85 (49,71)
HCDMVC, n (%)	152 (88,89)
HCDMVM, n (%)	19 (11,11)
LVEF (%)	59,94 ± 10,80
Tổn thương 1 nhánh ĐMV, n (%)	80 (46,78)
Tổn thương 2 nhánh ĐMV, n (%)	53 (30,99)
Tổn thương 3 nhánh ĐMV, n (%)	38 (22,22)
Số stent được đặt (n)	1,16 ± 0,38
Chiều dài stent (mm)	33,20 ± 14,66
Đường kính stent (mm)	3,07 ± 0,44

Tuổi trung bình là 61,99 ± 11,26. Nam giới chiếm đa số (74,85%). Tăng huyết áp chiếm 78,36%, rối loạn lipid máu chiếm 74,85%, thừa cân - béo phì chiếm

49,71%. Tỷ lệ BN mắc HCĐMVC chiếm chủ yếu (88,89%). Tỷ lệ có tổn thương 1 nhánh động mạch trên chụp ĐMV cản quang chiếm 46,78%.

2. Đặc điểm kiểu gen và kiểu hình *CYP2C19*

Bảng 3. Đặc điểm kiểu gen *CYP2C19* (n = 171).

SNP	Kiểu gen n (%)	Tần số alen n (%)		P (Cân bằng Hardy-Weinberg)
<i>CYP2C19</i> G681A	GG 94 (54,97)	G 253 (73,98)	A 89 (26,02)	> 0,05
	GA 65 (38,01)			
	AA 12 (7,02)			
<i>CYP2C19</i> G636A	GG 149 (87,13)	G 318 (92,98)	A 24 (7,02)	> 0,05
	GA 20 (11,70)			
	AA 2 (1,17)			

Tần số alen G và A của SNP *CYP2C19* G681A lần lượt là 73,98% và 26,02%. Tần số alen G và A của SNP *CYP2C19* G636A lần lượt là 92,98% và 7,02%. Tần số các alen này đều tuân theo định luật Hardy-Weinberg.

Bảng 4. Đặc điểm kiểu hình của gen *CYP2C19* (n = 171).

Kiểu hình	Giá trị, n (%)
NM	81 (47,37)
IM	69 (40,35)
PM	21 (12,28)

Kiểu hình chuyển hóa trung gian chiếm 40,35% và chuyển hóa kém chiếm 12,28%.

3. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* với kháng clopidogrel

Bảng 5. Mối liên quan giữa kiểu gen *CYP2C19* với đề kháng clopidogrel.

Kiểu gen	Kháng clopidogrel n (%)	Không kháng clopidogrel n (%)	OR; [95%CI]	p
<i>CYP2C19</i> G681A				
GG	31 (18,13)	63 (36,84)		
GA	35 (20,47)	30 (17,54)		< 0,05
AA	9 (5,26)	3 (1,75)		
(GA+AA) so với GG			2,83; [1,51 - 5,30]	< 0,05
<i>CYP2C19</i> G636A				
GG	55 (32,16)	94 (54,97)		
GA	18 (10,53)	2 (1,17)		< 0,05
AA	2 (1,17)	0 (0)		
(GA+AA) so với GG			17,09; [3,84 - 75,92]	< 0,05

Tỷ lệ kháng clopidogrel khác biệt giữa các nhóm phân theo kiểu gen của *CYP2C19*, trong đó, BN mang alen A của SNP *CYP2C19* G681A hoặc SNP *CYP2C19* G636A có tỷ lệ kháng clopidogrel cao hơn nhóm còn lại lần lượt là 2,83 và 17,09 lần ($p < 0,05$).

Bảng 6. Mối liên quan giữa kiểu hình của gen *CYP2C19* với đề kháng clopidogrel.

Kiểu hình	Kháng clopidogrel n (%)	Không kháng clopidogrel n (%)	OR; [95%CI]	p
NM	19 (11,11)	62 (36,26)		
IM	39 (22,81)	30 (17,54)		< 0,05
PM	17 (9,94)	4 (2,34)		
(IM + PM) so với NM	56 (32,75)	34 (19,88)	5,37; [2,76 - 10,48]	< 0,05

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ kháng clopidogrel giữa các BN phân nhóm theo kiểu hình chuyển hóa NM, IM và PM của gen *CYP2C19* ($p < 0,05$). BN với kiểu hình IM + PM có tỷ lệ kháng clopidogrel cao gấp 5,37 lần so với nhóm BN với kiểu hình NM ($p < 0,05$).

BÀN LUẬN

Bệnh ĐMV là một bệnh lý tim mạch phổ biến với nguyên nhân thường gặp là do xơ vữa ĐMV. Quá trình phát triển của mảng xơ vữa làm hẹp dần lòng mạch hoặc tắc nghẽn ĐMV, từ đó làm suy giảm lưu lượng máu và oxy cung cấp cho cơ tim. Có nhiều yếu tố nguy cơ dẫn đến bệnh ĐMV, trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các yếu tố thường gặp là tuổi cao ($61,99 \pm 11,26$), nam giới (74,85%), tăng huyết áp (78,36%), rối loạn lipid máu (74,85%), thừa cân - béo phì (49,71%), đái tháo đường (26,90%) và hút thuốc lá (36,26%) (Bảng 2). Các kết quả này phù hợp với các dữ liệu đã được công bố trước đây ở trong và ngoài nước [4, 5, 6]. Bệnh ĐMV có 2 thể bệnh chính là HCĐMVC và HCĐMVM. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng nghiên cứu là BN được can thiệp đặt stent ĐMV; do đó, tỷ lệ BN mắc HCĐMVC chiếm chủ yếu (88,89%), trong đó tỷ lệ bệnh 1 nhánh ĐMV chiếm đa số (46,78%).

Cytochrom P450 có vai trò quan trọng trong chuyển hóa thuốc clopidogrel. Trong đó, *CYP2C19* là enzym tham gia chủ yếu vào quá trình chuyển hóa clopidogrel tại gan. Gen *CYP2C19* có tính đa hình cao với 35 alen đã được phát hiện, trong đó được nghiên cứu nhiều nhất là các alen mất chức năng

của SNP G681A (rs4244285) và SNP G636A (rs4986893). Tần suất alen A của SNP *CYP2C19* G681A và G636A thường gặp ở BN Đông Á là khoảng 29% và 5% [5]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tần số alen G và A của SNP *CYP2C19* G681A lần lượt là 73,98% và 26,02%. Tần số alen G và A của SNP *CYP2C19* G636A lần lượt là 92,98% và 7,02%. Tần số các alen này đều tuân theo định luật Hardy-Weinberg (Bảng 3). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Sugimoto (2008) trên đối tượng dân số Nhật Bản [2], hay nghiên cứu của Kim (2010) trên dân số Hàn Quốc hoặc nghiên cứu của Đào Văn Đôn (2020) và Vũ Ngọc Trung (2021) trên dân số Việt Nam [5, 7]. Alen A của SNP *CYP2C19* G681A có tỷ lệ lưu hành dao động trong khoảng 4,0 - 59,6%, với tỷ lệ lưu hành trung bình là 23,00%. Tỷ lệ lưu hành của alen này ở Ả Rập Xê-út, Qatar và Jordan là < 10%, thấp hơn so với các quốc gia khác ở khu vực Đông Á [2]. Trong khi đó, tỷ lệ lưu hành alen A SNP *CYP2C19* G636A là 0 - 13,03% với tỷ lệ lưu hành trung bình là 4,61%. Các nghiên cứu cho thấy alen này thường gặp nhiều hơn ở các nước Đông Nam Á và Đông Á. Tuy nhiên, tỷ lệ lưu hành thấp hơn ở Ấn Độ, nằm ở phía Nam châu Á, Nga, ở phía Bắc và hầu hết các quốc gia ở Tây Á, ngoại trừ Thổ Nhĩ Kỳ [2]. Tỷ lệ alen *CYP2C19* có sự khác biệt giữa các chủng tộc, khu

vực địa lý dẫn tới sự khác nhau về phân bố kiểu hình chuyển hóa của gen *CYP2C19*. Một số báo cáo cho thấy BN có kiểu hình NM và PM cũng thường gặp ở khu vực Đông Á với tỷ lệ khoảng 55% [5]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kiểu hình NM chiếm 40,35% và PM chiếm 12,28% (Bảng 4). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Vũ Thị Thom (2018) [5], Trần Hòa (2021) [8] và Vũ Ngọc Trung [7].

Xét nghiệm đo độ ngưng tập tiểu cầu giúp đánh giá mức độ đáp ứng ngưng tập tiểu cầu cũng như xác định tình trạng kháng clopidogrel trong điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phương pháp LTA để xác định độ ngưng tập tiểu cầu. Phương pháp này được xem là “tiêu chuẩn vàng” để đánh giá đáp ứng ngưng tập tiểu cầu của thuốc [9]. Ảnh hưởng của đa hình gen *CYP2C19* đến tình trạng đề kháng clopidogrel trong nhiều nghiên cứu đã được chỉ ra. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy alen A của SNP *CYP2C19* G681A làm gia tăng 2,83 lần tỷ lệ kháng clopidogrel với $p < 0,05$ (Bảng 5). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Hwang SJ trên BN Hàn Quốc có can thiệp ĐMV qua da; nghiên cứu của Su Q trên BN HCMVC có dùng clopidogrel; nghiên cứu của Antonio TM trên BN có can thiệp ĐMV qua da [5]. Nghiên cứu cộng gộp của Ying Su

(2020) tổng hợp 12 nghiên cứu với 3.073 BN cho thấy tính đa hình gen *CYP2C19* G681A có liên quan chặt chẽ đến tình trạng kháng clopidogrel, trong đó alen A, kiểu gen GA, AA có thể làm tăng tình trạng kháng clopidogrel, đặc biệt ở người châu Á [10]. Đối với SNP *CYP2C19* G636A, alen A làm gia tăng tỷ lệ kháng clopidogrel 17,09 lần với $p < 0,05$ (Bảng 5). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Adel A Alhazzani (2017), alen A của SNP *CYP2C19* G636A làm gia tăng tình trạng đáp ứng kém với clopidogrel với $OR = 3,45$; 95%CI: 1,57 - 7,70, $p < 0,05$. Đồng thời, tác giả cũng chỉ ra các alen biến thể (đồng hợp tử và dị hợp tử) ảnh hưởng đáng kể đến tác dụng CNTTTC của clopidogrel [6].

Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi còn nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ kháng clopidogrel giữa các BN phân nhóm theo kiểu hình chuyển hóa NM, IM và PM dựa theo phân loại kiểu gen của *CYP2C19* với $p < 0,05$. BN có kiểu hình IM + PM thì tỷ lệ kháng clopidogrel cao hơn so với nhóm BN có kiểu hình NM (32,75% so với 19,88%) với $OR = 5,37$ và $p < 0,05$ (Bảng 6). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Jeong cho thấy phân bố BN theo kiểu hình NM, IM và PM thì tỷ lệ kháng clopidogrel gia tăng lần lượt là 9%; 22% và 50%, có sự khác

biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm này [3]. Nghiên cứu của Hwang trên đối tượng BN có can thiệp ĐMV cho thấy tỷ lệ kháng clopidogrel cũng gia tăng lần lượt là 36%, 55% và 72% khi phân bố theo kiểu hình như trên ($p < 0,05$) [5]. Như vậy, nghiên cứu này cho thấy hơn 1/2 đối tượng nghiên cứu có kiểu hình chuyển hóa trung bình và kém, đồng thời tỷ lệ đề kháng clopidogrel cũng tăng lên đáng kể ở những BN này. Do đó, những kiểu hình này ảnh hưởng rất lớn đến đáp ứng ngưng tập tiểu cầu của clopidogrel.

Qua kết quả nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy BN được can thiệp đặt stent ĐMV nên được xét nghiệm đánh giá chức năng tiểu cầu bằng phương pháp LTA cũng như xét nghiệm đa hình gen *CYP2C19* G681A và G636A nhằm xác định những BN có alen mất chức năng hay kiểu hình PM để có thể cá thể hóa và tối ưu hóa việc sử dụng thuốc CNTT.

KẾT LUẬN

Tần số alen A của SNP *CYP2C19* G681A và G636A lần lượt là 26,02% và 7,02%. Tỷ lệ kháng clopidogrel cao hơn ở BN mang alen A của SNP *CYP2C19* G681A hoặc alen A của SNP *CYP2C19* G636A ($p < 0,05$). Nhóm BN với kiểu hình IM và PM của gen *CYP2C19* có tỷ lệ đề kháng clopidogrel cao hơn so với nhóm với kiểu hình NM ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for coronary artery revascularization: A report of the american college of cardiology/ American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022; 145(3):e18-e114.
2. Akkaif Mohammed Ahmed, Daud Nur Aizati Athirah, Sha'aban Abubakar, et al. The role of genetic polymorphism and other factors on clopidogrel resistance (CR) in an Asian population with coronary heart disease (CHD). *Molecules*. 2021; 26(7):1987.
3. Hwang SJ, Jeong YH, Kim IS, et al. The cytochrome 2C19*2 and *3 alleles attenuate response to clopidogrel similarly in East Asian patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*. 2011; 127(1):23-28.
4. de Jong LM, Boussallami S, Sánchez-López E, et al. The impact of *CYP2C19* genotype on phenoconversion by concomitant medication. *Front Pharmacol*. 2023; 14:1201906.
5. Đào Văn Đôn. Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả chống kết tập tiểu cầu của Clopidogrel trong điều trị hội chứng mạch vành cấp. *Luận án Tiến sĩ Y học*. 2020.

6. Alhazzani AA, Munisamy M, Karunakaran G. Pharmacogenetics of CYP2C19 genetic polymorphism on clopidogrel response in patients with ischemic stroke from Saudi Arabia. *Neurosciences (Riyadh)*. 2017; 22(1):31-37.
7. Vũ Ngọc Trung. 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. *Luận án Tiến sĩ Y học*. 2021.
8. Trần Hòa. Nghiên cứu mối liên quan giữa kiểu gen giảm chức năng CYP2C19* 2,* 3 và tiên lượng ở bệnh nhân được can thiệp đặt stent động mạch vành có điều trị Clopidogrel. *Luận án Tiến sĩ Y học*. 2020.
9. Sarkar Mayukh, Hinz Christine. Assessment of platelet function by automated light transmission aggregometry. *Methods in Molecular Biology (Clifton NJ)*. 2023; 2663:611-625.
10. Sun Ying, Lu Qing, Tao Xuefei, et al. CYP2C19*2 polymorphism related to clopidogrel resistance in patients with coronary heart disease, especially in the Asian population: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Genetics*. 2020; 11(1676).