

Bước đầu nghiên cứu ứng dụng tính đa hình gen đột biến kháng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu clopidogrel trong điều trị các bệnh nhân sau đặt stent động mạch vành qua da

Nguyễn Thị Mai Ngọc*, Nguyễn Thị Trang**, Kim Ngọc Thanh*,**
Nguyễn Tuấn Hải*,**, Lê Thanh Tùng*, Nguyễn Đoàn Thủy**, Bùi Đình Tùng**
Nguyễn Thị Ngọc Hồng**, Đỗ Doãn Lợi*,**, Trương Thanh Hương*,**

Viện Tim mạch Việt Nam*

Đại học Y Hà Nội**

TÓM TẮT

Cơ sở khoa học: Clopidogrel là thuốc kháng ngưng tập tiểu cầu được sử dụng phổ biến trong liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép và được chuyển hóa bởi CYP2C19. Đa hình gen CYP2C19 ảnh hưởng đến chuyển hóa Clopidogrel.

Mục tiêu: Nghiên cứu chúng tôi nhằm đánh giá ảnh hưởng tính đa hình gen đột biến kháng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu Clopidogrel trong điều trị các bệnh nhân sau đặt stent động mạch vành qua da.

Phương pháp: Chúng tôi tuyển chọn 30 bệnh nhân đã được đặt stent động mạch vành qua da và được dùng Clopidogrel, xác định kiểu gen CYP2C19 và đánh giá tác dụng của đa hình gen CYP2C19 lên độ ngưng tập tiểu cầu ở giai đoạn sớm và muộn sau dùng thuốc.

Kết quả: Có 10/30 bệnh nhân (33,4%) kiểu gen CYP2C19*1/*1, 18/30 ca (60%) kiểu gen CY2C19*1*2, 1/30 ca (3,3%) kiểu gen CY2C19*1*3, 1/30 ca (3,3%) kiểu gen CY2C19*2*2. Độ ngưng tập tiểu cầu ở những bệnh nhân kiểu gen

CY2C19*1*1 trung bình là $19.2 \pm 13.6\%$; ở các bệnh nhân có kiểu gen CY2C19*2*2 là 58% tại thời điểm lúc trước khi làm xét nghiệm gen và được dùng Clopidogrel 75mg/1 ngày, and 6% 30 ngày sau khi chuyển sang dùng 90 mg Ticagrelor 2 lần/1 ngày. Độ ngưng tập tiểu cầu ở những bệnh nhân có kiểu gen CY2C19*1*2 và CY2C19*1*3 là $33.5 \pm 8.7\%$ trước khi làm xét nghiệm gen dùng 75 mg Clopidogrel mỗi ngày, và $19.5 \pm 5.9\%$ 30 ngày sau khi tăng liều Clopidogrel lên gấp 3 lần (225mg/1 ngày).

Kết luận: Có sự ảnh hưởng giữa kiểu gen CYP2C19 và tác dụng của Clopidogrel. Xác định được kiểu đa hình gen CYP2C19 giúp ích đánh giá được tác dụng lên độ ngưng tập tiểu cầu của clopidogrel trong điều trị.

Từ khóa: Đa hình gen CYP2C19, kháng Clopidogrel.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đặt stent động mạch vành qua da là một kỹ thuật can thiệp tim mạch tích cực. Tuy nhiên, sau khi đặt

stent vẫn có một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân bị tái hẹp do các mảng xơ vữa phát triển vào lòng stent. Do đó, việc điều trị duy trì bằng thuốc chống kết tập tiểu cầu là liệu pháp bắt buộc đối với các bệnh nhân đặt stent động mạch vành. Clopidogrel là thuốc chống kết tập tiểu cầu được chỉ định để dự phòng huyết khối cũng như các biến cố tim mạch khác cho người bệnh sau can thiệp stent mạch vành [1].

Clopidogrel là một tiền thuốc chưa có tác dụng, sau quá trình chuyển hóa bởi CYP2C19 ở gan, clopidogrel sẽ được chuyển hóa thành chất có tác dụng chống kết tập tiểu cầu, ngăn ngừa cục máu đông và giảm hình thành huyết khối. Ở những người có kiểu gen CYP2C19 chuyển hóa bình thường hoặc siêu nhanh, sử dụng liều clopidogrel 75mg/ngày, dùng hàng ngày với thời gian tối ưu 1 năm có thể làm giảm đáng kể các biến cố tim mạch [1, 2]. Tuy nhiên, ở những người có kiểu gen CYP2C19 chuyển hóa chậm hoặc trung gian thì cần phải tăng liều clopidogrel hoặc chuyển thuốc khác mới có tác dụng [1],[2].

Có thể nói việc xác định được kiểu gen CYP2C19 có vai trò rất quan trọng trong tiên lượng đáp ứng thuốc, đặc biệt những thuốc chịu sự chuyển hóa qua enzym này như clopidogrel. Một số hướng dẫn điều trị về can thiệp tim mạch thậm chí đã đề cập đến việc cần làm xét nghiệm gen CYP2C19 trước khi chỉ định dùng clopidogrel [1]. Với mong muốn góp phần nâng cao hiệu quả điều trị chống ngưng tập tiểu cầu ở người bệnh sau đặt stent động mạch vành qua da, giảm biến chứng và nâng cao chất lượng cuộc sống người bệnh, chúng tôi thực hiện đề tài: **“Bước đầu nghiên cứu ứng dụng tính đa hình gen đột biến kháng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu Clopidogrel trong điều trị các bệnh nhân sau đặt stent động mạch vành qua da”**. Đề tài được tiến hành với 2 mục tiêu sau:

1. Tỷ lệ mang đột biến gen kháng Clopidogrel trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu
2. Ứng dụng hiệu chỉnh liều Clopidogrel ở các

bệnh nhân có mang gen kháng Clopidogrel này.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Tất cả các bệnh nhân sau đặt stent động mạch vành qua da, tình trạng ổn định có chỉ định dùng Clopidogrel đồng ý làm xét nghiệm gen tìm đột biến kháng Clopidogrel trong thời gian từ tháng 10/2016 – tháng 10/2017.

Địa điểm nghiên cứu

Viện Tim mạch Việt Nam - Bệnh viện Bạch Mai. Tim đột biến gen kháng Clopidogrel tại Bộ môn Y sinh học di truyền - Đại học Y Hà Nội.

Chọn mẫu nghiên cứu

- Cỡ mẫu: 30 bệnh nhân mạch vành đã được đặt stent.

- Tất cả các mẫu nghiên cứu đều được xác định các đa hình gen CYP2C19 bằng phương pháp Real-time PCR: Phản ứng PCR được thực hiện bởi bộ kit Realtime DNA - express Cardiogenetics (CYP2C19), Lytech, Nga (IVD).

Thu thập và xử lý mẫu

Thu thập mẫu: 3 ml máu lấy từ tĩnh mạch bệnh nhân được chứa vào ống chuyên dụng chứa sẵn EDTA chống đông, đảm bảo không bị nhiễm bẩn và không bị lẫn các mẫu với nhau. Mẫu được bảo quản trong điều kiện -20°C cho đến khi được sử dụng. Ống chứa máu phải có đầy đủ thông tin: mã bệnh nhân, tên, tuổi, ngày lấy mẫu.

Xử lý và phân tích số liệu

Dựa trên kiểu gen đã được xác định thông qua phương pháp Real - time PCR, tiến hành phân tích và xác định tính đa hình dựa trên các thông số:

- Tần số kiểu gen: để tính tần số kiểu gen của một locut gen, ta tính số cá thể mang kiểu gen cần tính rồi chia cho tổng số cá thể trong quần thể.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung các bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung các bệnh nhân nghiên cứu:

Các đặc điểm	X ± SD (n = 30)
Tuổi (năm)	63,1 ± 9,2
Nam/Nữ (n,%)	27/3 (90%/10%)
Chiều cao (cm)	159,8 ± 3,3
Cân nặng (kg)	59,2 ± 7,5

Nhận xét: Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là 63 (lớn nhất 72, nhỏ nhất 54); tỷ lệ Nam chiếm đến 90%.

Đặc điểm phân bố kiểu hình gen CYP2C19

Bảng 2. Đặc điểm phân bố kiểu gen CYP2C19 và tần số các alleles

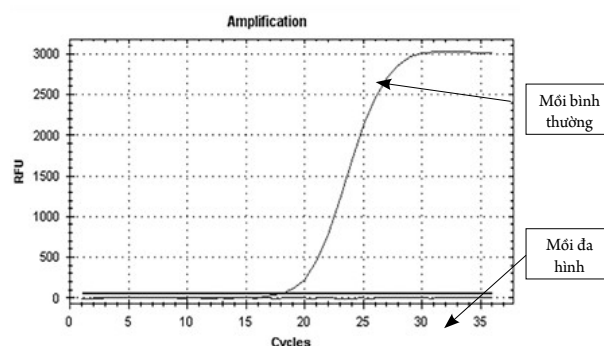
Kiểu gen CYP2C19	N	%
*1*1	10	33,4
*1*2	18	60
*1*3	1	3,3
*2*2	1	3,3
Alleles	n	%
*1	39	65
*2	20	33,3
*3	1	1,7

Nhận xét: Đa số là dạng đa hình dị hợp tử kiểu Cyp2C19*2 (chiếm đến 60%; chỉ có 1 trường hợp đa hình dị hợp tử kiểu CYP2C19 *3; 1 trường hợp đa hình đồng hợp tử).

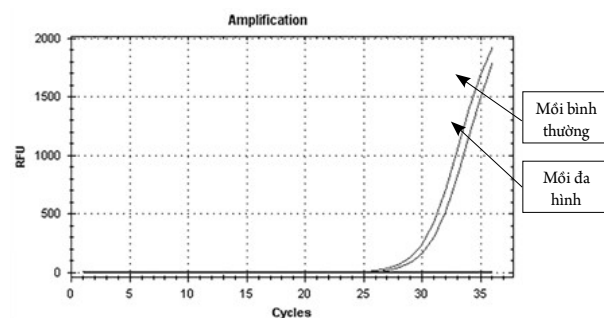
Hình ảnh các đa hình gen CYP2C19 theo phương pháp Realtime PCR

30 mẫu nghiên cứu được tiến hành xác định đa hình gen CYP2C19 bằng bộ kit Realtime – PCR của hãng Lytech, Nga. Tất cả 30 mẫu đều cho kết quả với hình ảnh rõ nét, không có đường ảo hay đường nhiễu.

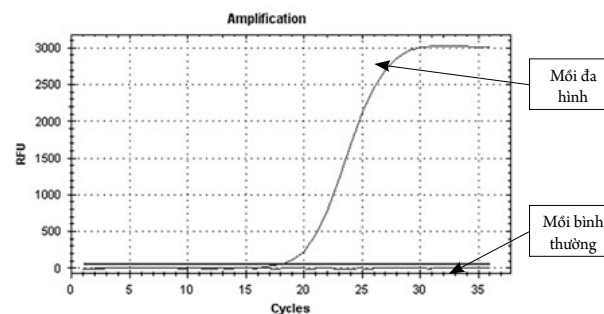
Hình ảnh kết quả Real – time PCR của một số mẫu nghiên cứu



Biểu đồ 1. Kết quả Real – time PCR với kiểu gen đồng hợp tử bình thường CYP2C19



Biểu đồ 2. Kết quả Real – time PCR mang kiểu gen dị hợp tử đa hình CYP2C19



Biểu đồ 3. Kết quả Real - time PCR mang kiểu gen đồng hợp tử đa hình với gen CYP2C19

Đáp ứng độ ngưng tập tiểu cầu trên các nhóm gen CYP2C19

Bảng 3. So sánh độ ngưng tập tiểu cầu giữa nhóm CYP2C19 bình thường và nhóm đa hình dị hợp tử CYP2C19

Agonists	Đa hình dị hợp tử CYP2C19	Gen CYP2C19 bình thường	p
ADP	33.5 ± 8.7	19.2 ± 13.6	0.03
Ristocetin	58.75 ± 21.27	51.5 ± 28.19	0.21

Nhận xét: Về chất lượng tiểu cầu của 2 nhóm là như nhau (đánh giá theo Ristocetin khác nhau không có ý nghĩa thống kê). Nhóm đa hình dị hợp tử CYP2C19 có độ ngưng tập tiểu cầu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm gen CYP2C19 bình thường (p = 0,03).

Bảng 4. So sánh độ ngưng tập tiểu cầu trước và sau khi tăng liều thuốc Clopidogrel nhóm đa hình dị hợp tử CYP2C19

Agonists	Dị hợp tử CYP2C19 liều 75 mg/ngày	Dị hợp tử CYP2C19 liều 225 mg/ngày	p
ADP	33.5 ± 8.7	19.5 ± 5.9	0.01
Ristocetin	58.75 ± 21.27	60.25 ± 38.03	0.53

Nhận xét: Nhóm sau tăng liều Clopidogrel lên 225 mg/1 ngày có độ ngưng tập tiểu thấp hơn hẳn có ý nghĩa thống kê so với lúc đầu (p = 0,01)

Bảng 5. So sánh độ ngưng tập tiểu cầu nhóm đa hình dị hợp tử CYP2C19 sau khi tăng liều Clopidogrel với nhóm CYP2C19 bình thường

Agonists	Dị hợp tử CYP2C19 liều 225 mg/ngày	Gen CYP2C19 bình thường	p
ADP	19.5 ± 5.9	19.2 ± 13.6	0.81
Ristocetin	60.25 ± 38.03	51.5 ± 28.19	0.54

Nhận xét: Độ ngưng tập tiểu cầu của nhóm đa hình dị hợp tử CYP2C19 sau khi tăng liều Clopidogrel thấy không có sự khác biệt gì với nhóm CYP2C19 bình thường (p = 0,81).

Bảng 6. So sánh độ ngưng tập tiểu cầu trước và sau khi tăng liều thuốc Clopidogrel nhóm đa hình đồng hợp tử CYP2C19:

Agonists	Đồng hợp tử CYP2C19 liều 75 mg/ngày	Đồng hợp tử CYP2C19 thay thuốc
ADP (%)	52	6
Ristocetin (%)	13	27

Nhận xét: Nhóm sau thay thuốc khác có độ ngưng tập tiểu thấp hơn hẳn so với lúc đầu (vì chỉ có 01 case nên so sánh trực tiếp kết quả độ ngưng tập tiểu cầu)

BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $63,1 \pm 9,2$ không có sự khác biệt về tuổi trung bình của hai giới. Năm 2006, theo số liệu thống kê ở Anh, nghiên cứu trên 71.470 bệnh nhân, ghi nhận tuổi trung bình của bệnh nhân mạch vành là $62,9 \pm 8,6$ [3]. Nghiên cứu của Quách Hữu Trung (2014) cũng chỉ ra độ tuổi trung bình của các bệnh nhân mạch vành là $66,2 \pm 10,1$ [4]. Độ tuổi từ 39 – 79 phù hợp với tuổi mắc các bệnh tim mạch và bệnh chuyển hóa theo các nghiên cứu trong nước và trên thế giới.

Phân bố theo giới tính của nghiên cứu thì tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm đa số so với bệnh nhân nữ, với 90% là bệnh nhân nam. Theo nhiều nghiên cứu trong nước và trên thế giới thì bệnh mạch vành cũng hay gặp ở nam giới hơn là nữ giới.

Về tình trạng kháng clopidogrel

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra sự đề kháng với clopidogrel, làm giảm hiệu quả điều trị. Theo nghiên cứu của Boris T. và cs (2009), tỷ lệ không đáp ứng với clopidogrel 6 - 25% [5]. Ở Việt Nam, Đỗ Quang Huân (2013) khi khảo sát 174 bệnh nhân mạch vành thấy tỷ lệ không đáp ứng clopidogrel là 26,4% [6]. Từ những yêu cầu đặt ra trong thực hành lâm sàng cũng như kết quả của các nghiên cứu đi trước cho thấy việc tìm hiểu về các yếu tố liên quan đến sự đề kháng clopidogrel, đặc biệt yếu tố di truyền là rất cần thiết trong việc phòng và điều trị bệnh mạch vành.

Tỷ lệ các đa hình gen CYP2C19

Tình trạng chuyển hóa thuốc được phân loại dựa trên kiểu gen CYP2C19 với các allele *2, *3 và *17. Những người mang 2 allele *2 hoặc 2 allele *3 hoặc phối hợp allele *2 và *3 (kiểu gen *2/*2, *2/*3 hoặc *3/*3) được phân loại là chuyển hóa kém (poor metabolizers), những người có 1 allele *2 hoặc *3 (*1/*2 hoặc *1/*3) được phân loại là

chuyển hóa trung gian (intermediate metabolizers) và những người không mang allele *2, *3, hoặc *17 (kiểu gen *1/*1) được phân loại là chuyển hoá nhanh (extensive metabolizers). Những người mang ít nhất một allele *17 (*1/*17 hoặc *17/*17) được phân loại là chuyển hóa siêu nhanh (ultra - metabolizers). Những người mang kiểu gen *2/*17 hoặc *3/*17 được coi là chuyển hóa chưa rõ ràng (unknown - metabolizers).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 63,3% số BN có mang ít nhất 1 alen CYP2C19 làm giảm khả năng chuyển hóa clopidogrel (CYP2C19*2 hoặc CYP2C19*3). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Liu Mao và cộng sự (2013): có khoảng 55% người Châu Á mang ít nhất 1 alen làm giảm hoạt tính của enzym CYP2C19 [7]. Trong đó, chủ yếu là các bệnh nhân có kiểu gen dị hợp CYP2C19*2 (18 bệnh nhân - 60%) và dị hợp tử CYP2C19*3 (1 bệnh nhân - 3,3%). Như vậy, kiểu gen chuyển hóa ở mức trung gian clopidogrel chiếm tỷ lệ tương đối lớn.

Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận có 1 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 3,3% số bệnh nhân nghiên cứu) có kiểu gen đồng hợp CYP2C19*2 và đồng hợp CYP2C19*3 – kiểu gen chuyển hóa kém.

Theo kết quả một số nghiên cứu cho thấy, biến cố tim mạch hay gặp hơn ở các bệnh nhân mang alen giảm chức năng chuyển hóa, đặc biệt những người có bất kỳ 2 alen nào trong số các allele 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 mang alen nào trong số này (21,5% so với 13,3%). Khảo sát riêng ở 1535 bệnh nhân đã được can thiệp mạch vành qua da trong thời gian nằm viện cho thấy những người có bất kỳ 2 alen 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 ($p = 0,005$) [8].

Trong một nghiên cứu tại Hoa Kỳ, Mega và cộng sự tiến hành theo hai phần. Ở phần đầu các

tác giả tìm hiểu mối liên quan giữa các kiểu gen mã hóa enzym CYP với nồng độ huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và độ kết tập tiểu cầu bởi clopidogrel ở 162 người tình nguyện khỏe mạnh. Trong phần sau, các tác giả khảo sát mối liên quan giữa các kiểu gen mã hóa CYP với tần suất các biến cố tim mạch nặng (chết do nguyên nhân tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ) ở 1477 bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp tham gia vào thử nghiệm TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial infarction – 38) được điều trị bằng clopidogrel. Kết quả phân đầu chỉ ra so với những người không mang gen allele CYP2C19*2, những người mang gen này (chiếm 30% quần thể nghiên cứu) có nồng độ huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel

thấp hơn 32,4% ($p < 0,001$) và mức ức chế tiểu cầu tối đa thấp hơn 9% ($p < 0,001$). Ở phần sau, các tác giả nhận thấy trong số những bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp tham gia TRITON-TIMI 38 được điều trị bằng clopidogrel, những người mang gen allen CYP2C19*2 có tần suất tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ cao hơn so với những người không mang gen này (12,1% so với 8,0%, $p = 0,01$). Tần suất huyết khối gây tắc stent của người mang gen CYP2C19*2 cũng cao hơn rõ rệt (2,6% so với 0,8%, $p = 0,02$) [9].

Theo khuyến cáo của Hội dược lí lâm sàng và điều trị Hoa Kỳ (ASCPT) năm 2013 về sử dụng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu dựa trên kiểu gen CYP2C19 [1], thì các bệnh nhân có kiểu gen CYP2C19 chuyển hóa trung gian hoặc chuyển hóa kém cần xem xét tăng liều clopidogrel hoặc điều trị thay thế prasugrel, ticagrelor...

Bảng 7. Kết quả một số nghiên cứu đa hình gen CYP2C19 ở bệnh nhân mạch vành

	Nguyễn Thị Minh Ngọc và cs (2017) [16]	Kavita K. và cs (2013) [17]	Karin Badavievich Mizaev và cs (2013) [15]	Xiang Xie và cs (2013)[18]
Chủng tộc	Việt Nam	Ấn Độ	Nga	Trung Quốc
Cỡ mẫu	50	26	53	1068
Tuổi trung bình	62,92 ± 9,29	51,0 ± 10,0	66,0 ± 10,2	59,46 ± 11,04
Kỹ thuật sử dụng phát hiện đa hình	Real – time PCR	Multiplex PCR	TaqMan PCR	PCR- RFLP
Tỷ lệ đa hình CYP2C19*2 (G681A)				
GG	54,0%	27,0%	66,7%	49,06%
GA	38,0%	61,5%	33,3%	43,54%
AA	8,0%	11,5%	0%	7,40%
Tần số alen đa hình	681A = 0,27	681A = 0,423	681A = 0,167	681A = 0,292
Tỷ lệ đa hình CYP2C19*3 (G636A)				
GG	90,0%	100%	93,3%	88,67%
GA	10,0%	0%	6,7%	9,36%
AA	0%	0%	0%	1,97%
Tần số alen đa hình	636A = 0,05	636A = 0	636A = 0,033	636A = 0,057

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tần số allel CYP2C19*2 là 33,3% và tần số allel CYP2C19*3 là 1,7%.

Nghiên cứu của Lee Sang Seop và cộng sự (năm 2007) trên 165 người Việt Nam và 377 người Hàn Quốc khỏe mạnh cho thấy tần số phân bố của các allel CYP2C19*1, *2 và *3 ở người Việt Nam lần lượt là 69%, 24% và 5%. Tần số kiểu gen chuyển hóa kém (*2/*2; *2/*3; *3/*3 ở người Việt Nam lần lượt là 4,2%; 2,4% và 0,6%). Không có sự khác biệt về tần số allel và tần số kiểu gen chuyển hóa kém giữa người Hàn Quốc và người Việt Nam ($p = 0,074$) [10].

Ngoài ra, dự án giải mã 1000 gen người (1000 Genomes Project) giai đoạn 3 phân tích tất cả các gen trên nhiều chủng tộc, trong đó có chủng tộc người Kinh sống ở thành phố Hồ Chí Minh (198 người) cho thấy tần số phân bố của các allel CYP2C19*2, *3 và *17 ở người Việt Nam lần lượt là 28%, 4% và 2% [11].

Các nghiên cứu trước đây trên quần thể người châu Á, như nghiên cứu của Desta Z. (2002), Xie H. G (2001)... chỉ ra rằng tần số allel CYP2C19*2 là xấp xỉ 30% và tần số allel CYP2C19*3 là khoảng 10%. [12],[13] hay nghiên cứu của Yeong Y. H trên các bệnh nhân Hàn Quốc cũng cho thấy tần số allel CYP2C19*2 và CYP2C19*3 lần lượt là 28,6% và 8,3% [14], nghiên cứu của Xiang xie trên đối tượng bệnh nhân Trung Quốc thì tần số allel CYP2C19*2 và CYP2C19*3 là 29,2% và 5,7% [13].

Như vậy có thể thấy kết quả nghiên cứu của chúng tôi là phù hợp với các nghiên cứu trước đó. Đặc biệt có sự tương đồng giữa các nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân Việt Nam với nghiên cứu của Xiang Xie và cộng sự trên đối tượng bệnh nhân Trung Quốc nhất, có thể giải thích sự tương đồng này do đặc điểm chủng tộc người Việt Nam và người Trung Quốc khá gần gũi.

Tần số allel CYP2C19*2 ở người da trắng và

người Mỹ gốc Phi lần lượt là 13% và 18%, còn tần số allel CYP2C19*3 ở các quần thể này là ít hơn 1% [12],[13]. Theo nghiên cứu của Karin trên các bệnh nhân Nga thì tần số allel CYP2C19*2 và CYP2C19*3 là 16,7% và 3,3% [15]. Nhiều nghiên cứu khác cũng chỉ ra rằng các allel CYP2C19 giảm chức năng thường gặp ở chủng tộc châu Á hơn các chủng tộc khác.

Những kết quả nghiên cứu trên của chúng tôi bước đầu cho thấy tỉ lệ mang đa hình gen CYP2C19 làm giảm khả năng chuyển hóa clopidogrel ở nhóm bệnh nhân mạch vành Việt Nam là tương đối lớn, cần có sự quan tâm cần thiết từ phía các bác sĩ lâm sàng trước khi điều trị phác đồ chống kết tập tiểu cầu.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ bệnh nhân mang đa hình gen CYP2C19 là 66,6% trong đó chủ yếu là kiểu CYP2C19*2 (60%); CYP2C19*3 (3,3%) và đa hình gen loại đồng hợp tử (3,3%).

Ứng dụng hiệu chỉnh liều Clopidogrel ở các bệnh nhân có mang gen kháng Clopidogrel:

- **Clopidogrel 75mg/ngày theo khuyến cáo** cho các bệnh nhân có kiểu hình gen CYP2C19 bình thường, nghĩa là không mang allel nào làm mất chức năng của CYP2C19 (CYP2C19*1/*1).

- **Tăng liều Clopidogrel lên gấp 3 lần thông thường (225 mg/1 ngày)** cho các bệnh nhân có kiểu hình đột biến dị hợp tử gen CYP2C19, nghĩa là những người này mang 1 allel làm mất chức năng của CYP2C19 (CYP2C19*1/*2; CYP2C19*1/*3).

- **Đổi sang 1 loại thuốc chống ngưng tập tiểu cầu thế hệ ra sau Clopidogrel** cho các bệnh nhân có kiểu hình đột biến đồng hợp tử gen CYP2C19, nghĩa là những người này mang cả 2 allel làm mất chức năng của CYP2C19 (CYP2C19*2/*2). Nhóm này không uống được Clopidogrel nữa vì thuốc sẽ bị làm mất tác dụng hoàn toàn.

SUMMARY**A study on the impact of genetic polymorphisms on the Clopidogrel Response in Patients with Percutaneous Coronary Intervention**

Background: Clopidogrel is a widely used antiplatelet agent for dual antiplatelet therapy and metabolized by CYP2C19. Polymorphism of CYP2C19 gene affects the metabolism of clopidogrel.

Objectives: This study sought to evaluate the influence of the genetic polymorphisms on platelet reactivity in patients with percutaneous coronary intervention (PCI) receiving antiplatelet therapy.

Methods: The study included 30 patients with PCI receiving clopidogrel. We determined CYP2C19 genotype, and evaluated the effect of CYP2C19 polymorphism on platelet reactivity at the early and late phases of treatment using a conventional light transmission aggregometry.

Results: The study recorded 10/30 cases (33.4%) with genotype CYP2C19*1/*1, 18/30 cases (60%) with genotype CYP2C19*1*2, 1/30 case (3.3%) with genotype CYP2C19*1*3, 1/30 case (3.3%) with genotype CYP2C19*2*2. Platelet reactivity levels (PRL) in patients with CYP2C19*1*1 was 19.2±13.6%. PRL in patient with genotype CYP2C19*2*2 was 58% with the use of 75mg Clopidogrel daily, and 6% 30 days after using 90 mg Ticagrelor bid. PRL in patients with genotype CYP2C19*1*2 and genotype CYP2C19*1*3 was 33.5± 8.7% with the use of 75 mg Clopidogrel daily, and 19.5±5.9% 30 days after increasing Clopidogrel dose to 225mg daily.

Conclusion: There was an association between CYP2C19 genotype and clopidogrel responsiveness. CYP2C19 polymorphisms might be a significant contributor to the variability in the platelet response to clopidogrel therapy.

Key words: Polymorphism of CYP2C19 gene, clopidogrel resistance.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 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 - 323.
2. Mega J. L., Simon T., Collet J. P. et al. (2010). Reduced – function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI : a meta - analysis. *JAMA*. **304** (16), 1821 - 1830.
3. Baskett R. J., Cafferty F. H., Powell S. J., Kinsman R., Keogh B. E., Nashef S. A. (2006). Total arterial revascularization is safe: multicenter ten-year analysis of 71,470 coronary procedures. *Ann Thorac Surg*. **81**(4), 1243 - 1248.
4. Quách Hữu Trung (2014), *Nghiên cứu tình trạng kháng aspirin ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tim mạch cao*, Viện Nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108. Hà Nội.

5. **Boris T. I., Mareike Sausemuth H. I., Evangelos G. et al (2009)**. Dual Antiplatelet Drug Resistance Is a Risk Factor for Cardiovascular Events after Percutaneous Coronary Intervention. *Clinical Chemistry*. **55**, 1171 - 1176.
6. **Đỗ Quang Huân, Hồ Tấn Thịnh (2013)**. Tỷ lệ không đáp ứng với điều trị thuốc chống kết tập tiểu cầu trên bệnh nhân được can thiệp động mạch vành qua da. *Tạp chí Y học thực hành (878)*, 9 - 13.
7. **Liu Mao et al (2013)**. Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: A meta-analysis based on 23035 subjects. *Archives of Cardiovascular Disease*. **106**, 517-527.
8. **Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. (2009)**. French Registry of Acute ST-elevation and Non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. *N Engl J Med*. **360**, 363 - 375.
9. **Mega J. L., Close S. L., Wiviott S. D., Shen L., Walker J. R., Simon T., Antman E. M., Braunwald E., Sabatine M. S. (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 - 1319.
10. **Lee S. S., Lee S. J. et al., (2007)**. Comparisons of CYP2C19 Genetic Polymorphisms Between Korean and Vietnamese Populations. *Therapeutic Drug Monitoring*. **29(4)**, 455 - 459.
11. **Veiga M. I., Asimus S., et al. (2009)**. Pharmacogenomics of CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 in Vietnam. *Eur J Clin Pharmacol*. **65(4)**, 355 - 363.
12. **Desta Z., Zhao X., Shin J. G. & Flockhart D. A. (2002)**. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet*. **41**, 913 - 958.
13. **Xie H. G., Kim R. B., Wood A. J. & Stein C. M. (2001)**. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. **41**, 815 - 850.
14. **Jeong, Y. H. et al. (2011)**. Effect of CYP2C19*2 and *3 loss-of-function alleles on platelet reactivity and adverse clinical events in East Asian acute myocardial infarction survivors treated with clopidogrel and aspirin. *Circ Cardiovasc Interv*. **4**, 585 - 594.
15. **Karin Badavievich Mirzaev et al (2013)**. CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 allele and genotype frequencies in clopidogrel – treated patients with coronary heart disease from the Russian population. *Biomeditsina*. **2**, 117 - 128
16. **Nguyễn Thị Minh Ngọc và cs.** Xây dựng quy trình xác định đa hình gen CYP2C19 và gen ITGB3 ở bệnh nhân mạch vành. Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ Nội trú. 2017.
17. **Kavita K. Shalia, Vinod K. Shah, Poonam Pawar et al (2013)**, Polymorphisms of MDR1, CYP2C19 and P2Y12 genes in Indian population: Effects on clopidogrel response. *Indian Heart Journal*. **65**, 158 – 167
18. **Xiang Xie, Yi - Tong Ma, Yi - Ning Yang.(2013)**. CYP2C19 Phenotype, Stent Thrombosis, Myocardial Infarction, and Mortality in Patients with Coronary Stent Placement in a Chinese Population. *PLoS One*. **8(3)**, 59344 - 59349.