

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

TRẦN HÒA

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

Chuyên ngành: Nội tim mạch

Mã số: 62720141

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. Hồ Chí Minh, năm 2020

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

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

Phản biện 1:

Phản biện 2

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án
cấp trường họp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM

MỞ ĐẦU

Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu:

Điều trị kháng tiểu cầu kép được xem là hòn đá tảng trong can thiệp động mạch vành (ĐMV). Việc chọn lựa thuốc kháng tiểu cầu dựa trên sự cân bằng giữa tính hiệu quả và tính an toàn của thuốc. Thuốc kháng tiểu cầu làm giảm nguy cơ thiếu máu cục bộ nhưng cũng có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Sự kết hợp aspirin với một thuốc thuộc nhóm ức chế thụ thể P2Y₁₂ đã trở thành trị liệu nòng cốt trước, trong và sau can thiệp ĐMV. Bộ đôi aspirin và clopidogrel mang lại nhiều lợi ích trên lâm sàng, tuy nhiên, sử dụng clopidogrel vẫn còn xảy ra các biến cố liên quan đến một số hạn chế về cơ chế tác dụng cũng như tính biến thiên trong đáp ứng điều trị liên quan đến di truyền. Clopidogrel là một tiền chất phải chuyển dạng sinh học thành chất chuyển hóa hoạt động nhờ hệ thống men cytochrome P-450 (CYP). CYP2C19 *2, *3 đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa clopidogrel, đây cũng là những allele giảm chức năng. Người mang kiểu gen này kèm theo giảm chức năng ức chế tiểu cầu dẫn đến làm tăng các biến cố tim mạch do thiếu máu cục bộ liên quan đến sự tạo lập huyết khối. Tại Việt Nam, hiện tại, clopidogrel vẫn là một thuốc được sử dụng trong các bệnh lý tim mạch và đã có rất ít nghiên cứu (NC) về vai trò của kiểu gen CYP2C19 trên BN có bệnh ĐMV. Chính vì thế, chúng tôi tiến hành NC đề tài này để xác định mối liên quan của các kiểu gen này với các biến cố lâm sàng ở bệnh nhân (BN) bệnh ĐMV.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định tỉ lệ kiểu gen và kiểu hình của CYP2C19 *2, *3.

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

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng: Bệnh nhân có bệnh ĐMV được can thiệp ĐMV qua da, được điều trị với clopidogrel và theo dõi tại bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, thời gian từ tháng 08 năm 2012 đến tháng 12 năm 2015.

Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu đoàn hệ, theo dõi dọc

Ý nghĩa khoa học, thực tiễn, đóng góp mới của đề tài

Đây là NC có ý nghĩa khoa học, thực tiễn và đóng góp mới cho chuyên ngành Tim mạch là:

- Nghiên cứu cho biết tần suất người mang kiểu gen giảm chức năng CYP2C19 và phân bố kiểu hình theo 3 nhóm: kiểu hình chuyển hóa bình thường: 40%; kiểu hình chuyển hóa trung gian: 48,2% và kiểu hình chuyển hoá kém: 11,8%.
- Nghiên cứu cho biết kiểu gen giảm chức năng CYP2C19 *2, *3 là yếu tố dự đoán một cách độc lập các biến cố tim mạch.

BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án dài 118 trang bao gồm các phần: Mở đầu và mục tiêu nghiên cứu (3 trang), Chương 1: Tổng quan tài liệu (31 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (15 trang), Chương 3: Kết quả nghiên cứu (29 trang), Chương 4: Bàn luận (37 trang), Kết luận (2 trang), Kiến nghị (1 trang). Luận án có 45 bảng, 28 biểu đồ, 5 hình. Sử dụng 122 tài liệu tham khảo (27 tài liệu tiếng Việt, 95 tài liệu tiếng Anh).

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Sơ lược về tiểu cầu và thuốc kháng tiểu cầu

Tiểu cầu là tế bào không nhân dạng đĩa, kích thước từ 2–4 μm , được tạo ra từ bào tương của tế bào khổng lồ. Trên bề mặt tiểu cầu có rất nhiều thụ thể kích hoạt tiểu cầu. ADP liên kết với thụ thể P2Y₁₂, hoạt động như một con đường khuếch đại mạnh mẽ.

1.2. Phân loại thuốc kháng tiểu cầu: Qua 3 quá trình kết dính, kích hoạt và kết tập tiểu cầu, cho đến nay, người ta đã tìm thấy 3 yếu tố chính liên quan đến hoạt động của tiểu cầu:

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

1.2.2. Nhóm thuốc thứ 2: Ức chế thụ thể P2Y₁₂ gồm nhóm thienopyridine và nhóm non-thienopyridine

1.2.2.1. Chuyển hóa của clopidogrel: clopidogrel được chuyển hóa ở gan thành dạng hoạt động và dạng này gắn kết với thụ thể P2Y₁₂ dẫn đến ức chế tiểu cầu không hồi phục. Quá trình chuyển hóa bởi 2 đường: thứ nhất, hầu hết lượng clopidogrel bị chuyển hóa thành dạng không hoạt động do khử ester hóa; thứ hai, chuyển clopidogrel thành dạng hoạt động phụ thuộc cytochrome và sự khiếm khuyết CYP2C19 trong biến đổi di truyền kết hợp với việc giảm nồng độ trong máu của dạng hoạt động, làm giảm thấp mức độ ức chế tiểu cầu.

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

1.3. Clopidogrel trong can thiệp động mạch vành

1.3.1. Clopidogrel trong can thiệp hội chứng mạch vành mạn

Nghiên cứu CREDO so sánh hiệu quả của clopidogrel với giả dược trong can thiệp ĐMV chọn lọc, cho thấy, điều trị với clopidogrel trong 1 năm giảm 26,9% biến cố tim mạch chính.

1.3.2. Clopidogrel trong can thiệp hội chứng mạch vành cấp

Nghiên cứu PCI-CURE cho kết quả đặc biệt ấn tượng về vai trò của clopidogrel trên BN HCMVC được can thiệp ĐMV. Theo dõi ngắn hạn và theo dõi trung hạn đều cho thấy: nhóm dùng clopidogrel giảm 30% nguy cơ tương đối các biến cố tim mạch chính so với nhóm giả dược.

Nghiên cứu PCI-CURE và CREDO đã ủng hộ sự kết hợp aspirin và clopidogrel với thời gian điều trị ít nhất 1 năm sau can thiệp ĐMV để làm giảm các biến cố tim mạch.

Những hạn chế của clopidogrel: Clopidogrel có phổ đáp ứng rộng tùy thuộc từng cá nhân, khoảng 31% BN có độ biến thiên nồng độ kết tập tiểu cầu <10%, được gọi là nhóm đề kháng clopidogrel. CYP2C19^{*2}, ^{*3} đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa clopidogrel, đây cũng được xem là những allele giảm chức năng. Người mang kiểu gen này kèm theo giảm thấp mức độ hoạt động chuyển hóa của clopidogrel, dẫn đến các biến cố tim mạch liên quan đến sự tạo lập huyết khối sau can thiệp.

1.3.3. Giải pháp khắc phục hạn chế của clopidogrel

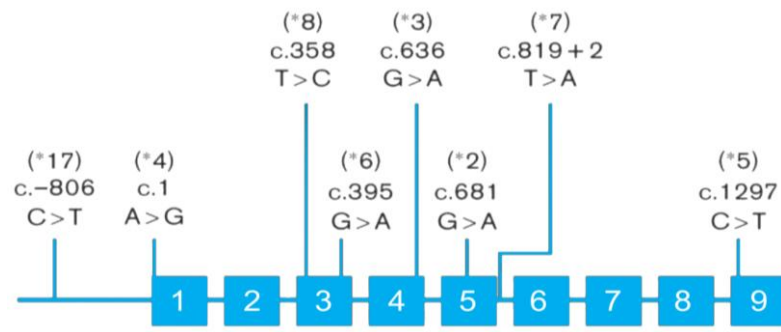
Tăng liều nạp và liều duy trì của clopidogrel: là một trong những phương cách giúp cải thiện tình trạng kém đáp ứng của clopidogrel. Nghiên cứu CURRENT-OASIS 7 và GRAVITAS, rút ra những kết luận: BN HCMVC can thiệp ĐMV có đặt stent: để dự phòng huyết khối stent có thể dùng clopidogrel liều gấp đôi (600 mg liều nạp và 150 mg liều duy trì trong 1 tuần). BN đề kháng với clopidogrel, liều gấp đôi clopidogrel không cải thiện tiên lượng cũng như nguy cơ huyết khối stent.

Việc nghiên cứu đột biến gen CYP2C19 liên quan trực tiếp đến clopidogrel là một vấn đề quan trọng.

1.4. Kiểu gen cytochrome2C19 (CYP2C19)

CYP2C19: *Family 2 (họ 2), Subfamily C (phân họ C), polypeptide 19* nằm trong một cụm gen cytochrome P450. CYP2C19 góp phần chuyển hóa một số thuốc, trong đó có clopidogrel. CYP2C19 có chín exon và có tính đa hình cao.

- CYP2C19 *1: tình trạng chuyển hóa bình thường.
- CYP2C19 *2: ở nucleotide 681, guanine (G) thay thế bằng adenine (A), tìm thấy trong exon 5: giảm chuyển hóa các chất.
- CYP2C19 *3: ở nucleotide 636 guanine (G) thay thế bằng adenine (A), tìm thấy trong exon 4: giảm chuyển hóa các chất.



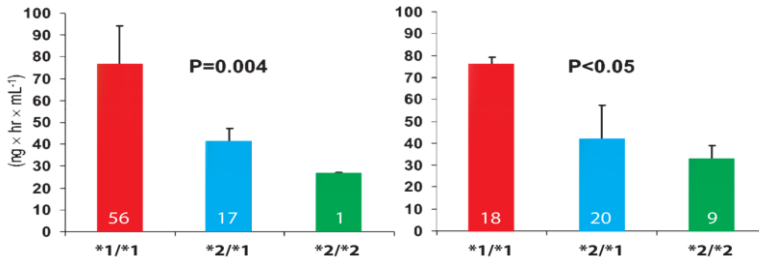
Hình 1.5: Kiểu gen CYP2C19 với vị trí của các biến thể allele.

1.4.1. Tần suất kiểu gen CYP2C19 trong dân số

Theo y văn, tỉ lệ đột biến gen CYP2C19 *2, *3 chiếm tỉ lệ đáng kể trong quần thể người châu Á (khoảng 55%), trong khi đó, tỉ lệ này ở người da trắng thấp hơn (khoảng 30%).

1.4.2. Liên quan giữa kiểu gen CYP2C19 và clopidogrel

Nhóm người mang allele giảm chức năng CYP2C19*2 so với người không mang kiểu allele này (*1/*1) có giảm hoạt động chuyển hóa của clopidogrel, giảm nồng độ huyết tương tối đa, giảm thấp ức chế hoạt động tiểu cầu của thuốc và có tình trạng đáp ứng kém.



Biểu đồ 1.4: Chuyển hóa của clopidogrel và các kiểu gen.

1.5. Đại cương về các biến cố tim mạch

1.5.1. Biến cố tim mạch chính: là biến cố gộp được sử dụng phổ biến trong các NC tim mạch. Rất nhiều NC về thuốc kháng tiểu cầu trong bệnh ĐMV có thiết kế với tiêu chí chính là MACE 3 điểm cố điển (*đột quỵ không tử vong, nhồi máu cơ tim không tử vong và tử vong do tim mạch*) như: TRITON TIMI 38, PLATO. Bên cạnh đó, có nhiều biến thể của MACE, đặc biệt trong các NC về kiểu gen CYP2C19 trong can thiệp ĐMV.

1.5.2. Huyết khối stent: Trước đây, có nhiều định nghĩa và tiêu chuẩn chẩn đoán huyết khối stent sau can thiệp ĐMV. Do đó, tỉ lệ huyết khối stent trong các NC rất khác nhau. Từ năm 2007, hầu hết các NC đều sử dụng tiêu chuẩn của Hiệp hội NC hàn lâm (ARC).

1.6. Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước

1.6.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới

- **Châu Âu:** Mega đã phân tích từ 9 NC với 9685 BN được can thiệp ĐMV và điều trị với clopidogrel. **Kết quả:** nhóm mang allele giảm chức năng CYP2C19 có nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch chính cao hơn (HR = 1,57; p = 0,006).

- **Châu Á:** Xie X. đã phân tích gộp từ 20 NC với 15056 BN, được can thiệp ĐMV và điều trị với clopidogrel. Kết quả: người mang allele giảm chức năng clopidogrel: tăng nguy cơ các biến cố tim

mạch chính lên 2 lần (OR: 1,99, với $p < 0,01$); tăng nguy cơ huyết khối stent gần 5 lần (OR: 4,77, $p < 0,01$).

1.6.2. Tình hình nghiên cứu trong nước: Tại Việt Nam, NC về kiểu gen CYP2C19 ở BN mắc bệnh ĐMV đã được thực hiện và cho thấy tỉ lệ kiểu gen tương đồng với các NC các nước Châu Á. Trong đó, NC của Hoàng Quốc Hòa là một NC tiên phong về đột biến gen CYP2C19 ở BN NMCT cấp tại Việt Nam. Đột biến gen CYP2C19 *2, *3 ở BN NMCT cấp là 48,8%. Sau 1 năm, trên BN có đột biến gen CYP2C19 *2, *3 sử dụng clopidogrel: tần suất huyết khối cấp trong stent là 1,5% và tần suất MACE là 24,5%. NC này chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm chuyển hóa bình thường và nhóm đột biến gen.

CHƯƠNG 2:

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Đây là nghiên cứu đoàn hệ.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

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

2.2.3. Cỡ mẫu

Tính cỡ mẫu theo tần suất mang kiểu gen CYP2C19 *2, *3, áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỷ lệ:

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

Trong đó:

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

- $Z_{(1-\alpha/2)}$: hệ số phân phối chuẩn, với $\alpha = 0,05$ thì $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$
 - p : tỷ lệ người mang allele đột biến, chọn $p = 0,6$ (60%). Lý do: tỉ lệ người mang đột biến gen CYP2C19 trong các nghiên cứu trong nước và Đông Á.
 - d : sai số cho phép, chọn $d = 0,04$ (khoảng tin cậy 96%).
 - k : tỷ lệ mất theo dõi, tỷ lệ mất theo dõi cho phép là 10%.
- Do đó cỡ mẫu tính toán được là: **$n \geq 642$ người.**

2.2.4. Tiêu chuẩn chọn mẫu

2.2.4.1. Tiêu chuẩn chọn vào: Bệnh nhân > 18 tuổi, đồng ý tham gia nghiên cứu, được can thiệp đặt stent ĐMV thành công, được điều trị với clopidogrel.

2.2.4.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Có tiền sử tai biến mạch máu não (xuất huyết não, nhồi máu não), đã từng can thiệp ĐMV hay mổ bắc cầu ĐMV, đang điều trị kháng đông đường uống, trường hợp đang điều trị với thuốc kháng tiểu cầu khác: prasugrel, ticagrelor, suy thận nặng (Độ lọc cầu thận < 30 ml/phút), suy gan nặng (xơ gan Child B, C).

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

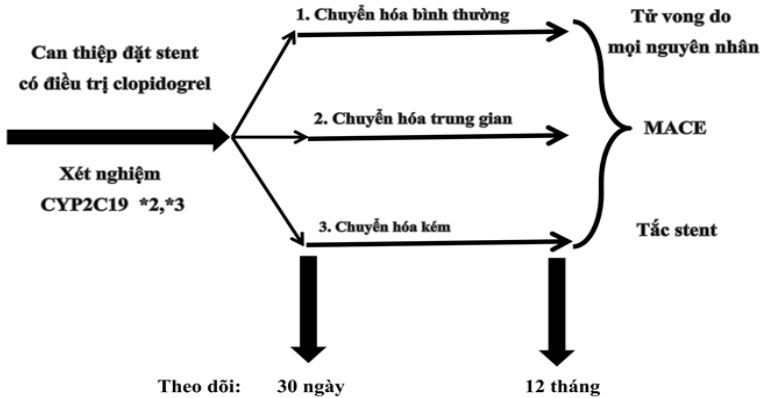
Địa điểm nghiên cứu, gồm: Khoa Nội tim mạch và Khoa sinh hóa Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, Khoa xét nghiệm – Trung tâm chẩn đoán y khoa Hòa Hảo.

Thời gian nghiên cứu: tháng 08/2012 đến tháng 12/2015.

2.4. Quy trình thu thập dữ liệu

Những BN nhập viện điều trị tại khoa Nội tim mạch, bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh được chẩn đoán HC mạch vành cấp hoặc mạn, có sang thương hẹp $\geq 70\%$ ở ít nhất một ĐMV lớn, thỏa tiêu chuẩn chọn vào và không có tiêu chuẩn loại ra được chọn vào nghiên cứu. BN được giải thích về mục đích của nghiên cứu, quy trình nghiên cứu, những lợi ích và nguy cơ có thể gặp khi tham gia

ngiên cứu. BN đồng ý tham gia được ký bản cam kết đồng ý tham gia NC và bắt đầu được thực hiện đầy đủ quy trình nghiên cứu.



Biểu đồ 2.1. Sơ đồ tiến hành nghiên cứu

2.4.1. Quy trình can thiệp động mạch vành qua da

Địa điểm và phương tiện: Phòng thông tim, bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. Quy trình can thiệp đặt stent ĐMV theo Quy trình can thiệp ĐMV của bệnh viện ĐHYD thành phố Hồ Chí Minh và “Hướng dẫn quy trình kỹ thuật nội khoa chuyên ngành tim mạch” của Bộ Y Tế.

2.4.2. Phương tiện xác định đột biến CYP2C19 *2, *3

- Máy LightMix® (hãng TIB MOBIOL, Đức) thiết bị LightCycler®. Bộ thuốc thử: chất chỉ thị màu: LightMix® - Color Compensation 530/640; Đoạn dò: LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe, bộ chuẩn bị mẫu thử: HighPure PCR Template Preparation Kit. Hỗn hợp đoạn mồi và đoạn dò được xử lý bằng phương pháp đông khô lạnh.

- Tiến trình xét nghiệm: gồm 4 bước: Thực hiện biến tính mẫu thuốc thử và hoạt hóa enzyme; Khuếch đại đoạn ADN đích bằng phương

pháp PCR; Phân tích đường cong nhiệt độ nóng chảy; Làm lạnh hệ thống.

- CYP2C19*2 được phát hiện bằng đoạn dò SimpleProbe® (kênh 530) và CYP2C19*3 được phát hiện bằng đoạn dò LightCycler® Red 640 (kênh 640).

- Kiểu gen được xác định dựa trên phương pháp phân tích đường cong nhiệt độ nóng chảy với điểm cắt đặc hiệu (T_m)

- CYP2C19 *1 có điểm T_m lần lượt là 54,1°C (kênh 530) và 52,9°C (kênh 640); CYP2C19 *2 có điểm T_m là 47,8°C (kênh 530); allele CYP2C19 *3 có điểm T_m là 60,5°C (kênh 640).

2.5. Định nghĩa biến số

2.5.7. Kiểu gen CYP2C19 và kiểu hình

A. Tổ hợp kiểu gen CYP2C19 *2 và *3 là sự kết hợp của 1 sao (*) CYP2C19 *2 và 1 sao (*) của CYP2C19 *3

- Kiểu gen bình thường: gồm 2 allele kiểu dại (wild type) (*1): CYP2C19 *1/*1.

- Kiểu gen đột biến dị hợp tử: là sự kết hợp 1 allele kiểu dại (*1) và 1 sao đột biến (*2 hoặc *3): CYP2C19 *1/*2 hoặc *1/*3.

- Kiểu gen đột biến - đồng hợp tử: là sự kết hợp của 2 allele đột biến: CYP2C19 *2/*2, *2/*3, *3/*3.

B. Quy ước kiểu hình theo tổ hợp kiểu gen

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

- Kiểu hình chuyển hóa trung gian: IM (Intermediate Metabolizers), mang một allele đột biến, kiểu gen *1/*2, *1/*3.

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

2.5.9. Các biến cố sau can thiệp ĐMV

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

2.5.9.1. Huyết khối stent : theo định nghĩa của ARC. Gồm:

A. Theo sự chắc chắn xảy ra biến cố: *Chắc chắn huyết khối stent; Khả năng có huyết khối stent; Có thể huyết khối stent.*

B. Theo thời điểm xuất hiện biến cố

- Sớm : *Cấp tính trong vòng 24 giờ sau đặt stent; Bán cấp từ ngày 2 đến ngày 30 sau đặt stent.*

- Muộn : *từ tháng thứ 2 đến tháng 12 sau đặt stent.*

- Rất muộn : *sau 1 năm đặt stent.*

2.5.9.2. Tử vong do mọi nguyên nhân, gồm:

Tử vong do tim mạch: do NMCT, Đột tử do tim, do suy tim hoặc choáng tim, do đột quỵ, do nguyên nhân tim mạch khác (Rối loạn nhịp, thuyên tắc phổi, bóc tách ĐMC,...).

Tử vong không do tim mạch: do ung thư, do bệnh phổi, do nhiễm trùng, do bệnh lý tiêu hóa, do tai nạn/chấn thương, do tổn thương cơ quan khác không phải tim mạch

2.6. Quản lý và phân tích dữ liệu

Nhập liệu bằng Excel và phân tích số liệu bằng phần mềm R phiên bản 3.4.4. Các biến sống còn (tử vong, tắc stent, MACE): thời gian trung vị, biểu đồ Kaplan Meier. Sử dụng mô hình hồi quy logistic đơn biến và đa biến để xác định các yếu tố liên quan đến biến chứng và loại trừ các yếu tố gây nhiễu.

2.7. Y đức

Nghiên cứu được duyệt bởi: (1) Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và của Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. Tại thời điểm NC, việc sử dụng ticagrelor và prasugrel tại Việt Nam vẫn chưa được sử dụng rộng rãi. Vì vậy, BN trong NC được sử dụng clopidogel theo hướng dẫn của Hội Tim mạch học Việt Nam.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Dân số NC gồm 650 BN được can thiệp ĐMV, nam giới chiếm 62,3%; tuổi trung bình là 65,2 tuổi, tuổi thấp nhất là 28 và tuổi cao nhất là 92 tuổi. Trong đó, 81,7% BN là HCMVC, 18,3% BN là HC mạch vành mạn.

3.2. Đặc điểm kiểu gen và kiểu hình CYP2C19 *2, *3

Nghiên cứu có 5 kiểu gen với các tỉ lệ: CYP2C19 *1/*1(40%), CYP2C19 *1/*2(42,2%), CYP2C19 *1/*3(6%), CYP2C19 *2/*2(3,2%), CYP2C19 *2/*3(8,6%). Từ 5 kiểu gen đó, có 3 nhóm kiểu hình với các tỉ lệ: Nhóm kiểu hình chuyển hóa bình thường (NM): 40%; Nhóm chuyển hóa trung gian (IM): 48,2%; Nhóm chuyển hoá kém: 11,8%.

3.3. Mối liên quan giữa kiểu hình CYP2C19 và các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

Phân bố các đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng, thuốc sử dụng, được trình bày bảng 3.1.

Bảng 3.1 Phân bố các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng theo 3 nhóm kiểu hình

Đặc điểm	Kiểu hình chuyển hóa			p
	Bình thường	Trung gian	Kém	
Tuổi	65,1 ± 1	65,1 ± 1	66,0 ± 1	0,69
Giới (nam)	59,4%	65,9%	66%	0,09
Bệnh cảnh lâm sàng -HC mạch vành cấp	81,9%	81,2%	83,1%	0,95
Hemoglobin (g/dl)	13,2 ± 1	13,3 ± 1	13,2 ± 1	0,55
Tiểu cầu (g/l)	264 ± 6	266 ± 6	267 ± 6	0,98
Creatinin(mg/dl)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,18
Phân suất tổng máu thất trái (%)	58,2 ± 7,9	59,0 ± 7,5	59,3 ± 7,5	0,39
Thuốc sử dụng sau can thiệp ĐMV				
Statin	99,2%	98,1%	98,7%	0,44
Thuốc ức chế men chuyển	95,4%	90,8%	93,5%	0,09
Thuốc chẹn Beta	78,0%	74,8%	79,2%	0,59
Thuốc ức chế bơm proton	90,3%	89,5%	89,6%	0,93

Ghi nhận: sự khác biệt không có ý nghĩa ($p > 0,05$) giữa ba nhóm kiểu hình về các đặc điểm này.

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

Phân bố các đặc điểm can thiệp ĐMV như: đường tiếp cận, nhánh ĐMV can thiệp, số lượng stent, loại stent, chiều dài và đường kính stent được trình bày bảng 3.2.

Bảng 3.2 Phân bố các đặc điểm can thiệp ĐMV theo 3 nhóm kiểu hình

Đặc điểm	NM	IM	PM	p
Đường tiếp cận (ĐM quay)	92,3%	90,7%	87%	0,35
Nhánh ĐMV can thiệp				
PCI nhánh LM	5,4%	7,3%	11,7%	0,16
PCI nhánh LAD	71,4%	65,0%	63,6%	0,19
PCI nhánh LCx	19,3%	22,9%	14,3	0,21
PCI nhánh RCA	34,9%	42,4%	43,4%	0,14
Chiều dài và đường kính stent				
Chiều dài stent dài nhất (mm)	31,1 ± 6	30,7 ± 7	31,3 ± 7	0,85
Đường kính stent lớn nhất (mm)	3,2 ± 0,4	3,3 ± 0,4	3,3 ± 0,4	0,24
Loại stent				
Stent trần	7,7%	5,7%	5,2%	0,81
Stent phủ thuốc	90,3%	91,4%	93,5%	
Phối hợp stent trần và stent phủ thuốc	1,9%	2,9%	1,3%	
Số lượng stent				
1 stent	62,5%	58,0%	64,9%	0.91
2 stent	28,6%	30,9%	27,3%	
3 stent	6,2%	7,6%	6,5%	
4 stent	1,9%	3,2%	1,3%	
5 stent	0,8%	0,3%	0,0%	

Ghi nhận: sự khác biệt không có ý nghĩa ($p > 0,05$) giữa ba nhóm kiểu hình về các đặc điểm này.

3.4. Các kết cục lâm sàng

3.4.1. Biến cố tim mạch chính (MACE)

3.4.1.1. Phân bố MACE theo ba nhóm kiểu hình

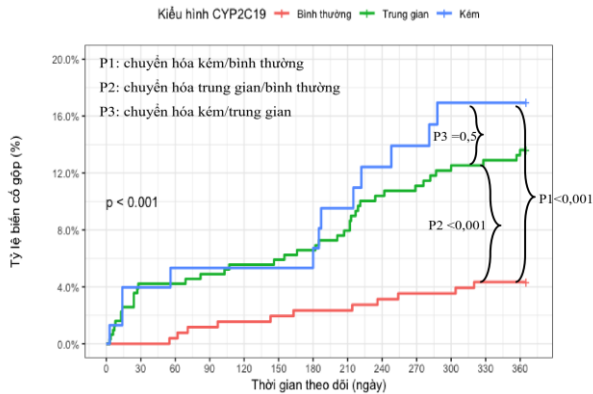
+ **MACE trong 30 ngày:** dân số chung là 2,5%, nhóm chuyển hóa kém là 3,9%, chuyển hóa trung gian là 4,1% và chuyển hóa bình thường là 0%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,0008$.

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

3.4.1.2. Phân bố MACE theo từng cặp kiểu hình

Phân tích tỉ lệ MACE theo từng cặp kiểu hình (Biểu đồ 3.6).

Ghi nhận: trong 1 năm theo dõi, MACE nhóm PM và ở nhóm IM cao hơn nhóm NM, sự khác biệt có ý nghĩa.



Biểu đồ 3.6: Biểu đồ Kaplan-Meier so sánh tỉ lệ biến cố tim mạch chính theo 3 nhóm kiểu hình

3.4.1.3. Phân bố MACE theo hai nhóm kiểu hình

Chúng tôi phân tích MACE: so với nhóm BN có chuyển hóa bình thường, nhóm BN mang ít nhất một allele giảm chức năng (chuyển hóa trung gian và kém) có nguy cơ MACE cao hơn, sự khác

biệt có ý nghĩa: trong 30 ngày (4,1% so với 0%, $p=0,0004$); trong 1 năm (13,3% so với 4,2%, $p=0,0001$).

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

Chúng tôi phân tích đa biến ghi nhận có 2 yếu tố liên quan nguy cơ độc lập của MAC có ý nghĩa, gồm: (1) Tuổi ($OR = 1,042$; với $p < 0,001$); và (2) Kiểu hình chuyển hoá trung gian và kém ($OR = 3,43$; với $p < 0,001$)

3.4.2. Tử vong do mọi nguyên nhân

3.4.2.1. Tỷ lệ tử vong theo ba nhóm kiểu hình

Trong 30 ngày: nhóm chuyển hóa kém là 2,6%, nhóm chuyển hóa trung gian là 1,9% và nhóm chuyển hóa bình thường là 0%, sự khác biệt với $p = 0,023$. **Trong 1 năm:** nhóm chuyển hóa kém là 11,7%, nhóm chuyển hóa trung gian là 4,5%, nhóm chuyển hóa bình thường là 1,2%, sự khác biệt với $p = 0,0003$.

3.4.2.3. Tỷ lệ tử vong theo hai nhóm kiểu hình

Phân tích biến cố tử vong: so với nhóm BN có chuyển hóa bình thường, nhóm BN mang ít nhất một allele giảm chức năng (chuyển hóa trung gian và kém) có nguy cơ tử vong cao hơn, có ý nghĩa, trong 1 năm (5,59% so với 1,2%, $p=0,003$).

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

Chúng tôi phân tích đa biến nhằm xác định các yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong. Có 2 yếu tố dự đoán độc lập tử vong, gồm: (1) Tuổi ($OR = 1,052$; với $p = 0,011$); và (2) Kiểu hình chuyển hoá trung gian và kém ($OR = 5,11$; với $p = 0,01$).

3.4.3. Huyết khối stent

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

- **Trong 30 ngày:** nhóm PM là 2,6%, nhóm IM là 1,3% và nhóm NM là 0%, sự khác biệt không có ý nghĩa với $p = 0,052$. **Trong 1 năm:**

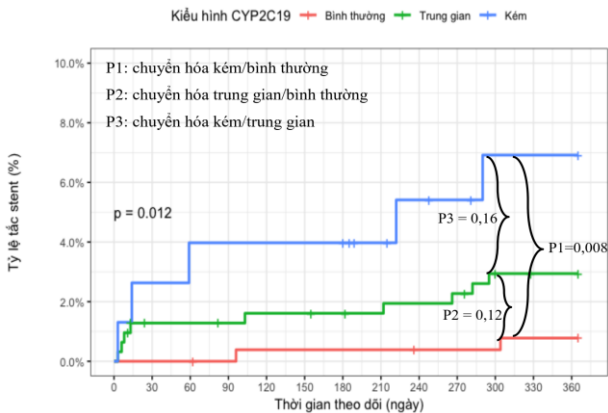
nhóm PM là 6,5%, nhóm IM là 2,9% và nhóm NM là 0,8%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,013$.

3.4.3.2. Tỷ lệ huyết khối stent theo hai nhóm kiểu hình

Trong NC này, biến cố huyết khối stent nhóm BN mang gen đột biến (chuyển hóa trung gian và kém) có nguy cơ cao hơn nhóm không mang gen đột biến, có ý nghĩa, với $p = 0,022$.

3.4.3.3. Tỷ lệ huyết khối stent theo từng cặp kiểu hình

Phân tích tỷ lệ huyết khối stent theo từng cặp kiểu hình (Biểu đồ 3.10). Ghi nhận : Tắc stent do huyết khối ở nhóm kiểu hình kém cao hơn nhóm kiểu hình bình thường, sự khác biệt với $p=0,008$.



Biểu đồ 3.10: Biểu đồ Kaplan-Meier so sánh tỉ lệ huyết khối stent theo 3 nhóm kiểu hình

3.4.3.4. Các yếu tố nguy cơ độc lập của huyết khối stent:

Chúng tôi phân tích đa biến nhằm xác định các yếu tố nguy cơ độc lập của huyết khối stent. Có 3 yếu tố dự đoán độc lập huyết khối stent: (1) ĐTĐ (OR= 3,8, $p=0,017$); (2) phân suất tổng máu thất trái (OR= 0,94, $p=0,036$); (3) kiểu hình chuyển hoá trung gian hoặc kém (PM/IM) (OR=4,9 với $p = 0,039$).

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.2. Tỷ lệ kiểu gen và kiểu hình của CYP2C19 *2, *3

Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với kết quả trong các NC thực hiện ở Đông Á và Việt Nam. Trong khi đó, nghiên cứu ở Châu Âu, Mỹ với phần lớn là người da trắng, kết quả cho thấy: tỉ lệ người mang ít nhất 1 gen giảm chức năng của clopidogrel từ 19 – 27% (Bảng 4.2).

Bảng 4.4. Phân bố kiểu hình CYP2C19 * 2, *3 trong một số NC

	Bình thường (%)	Trung gian	Kém
TRITON TIMI 38	72,9	24,6	2,5
CURE	80,2	17,5	2,3
Nakata T.	40	45,2	14,8
Xie X.	42,5	48,2	9,4
Hoàng Quốc Hòa	51,2	37,6	11,2
Đào Văn Đôn	41,3	45,6	13,1
CHÚNG TÔI	40	48,2	11,8

Như vậy, tỉ lệ người mang gen đột biến CYP2C19 *2, *3 ở các nước Châu Á (trong đó có Việt Nam), cao hơn so với người da trắng. Việc tầm soát kiểu gen này cần được đặt ra ở BN Việt Nam có can thiệp mạch vành đặt stent và dùng thuốc clopidogrel.

4.4. Mối liên quan giữa kiểu hình CYP2C19 *2, *3 với MACE

Trong NC này, so với nhóm có chuyển hóa bình thường, nhóm BN mang ít nhất một allele giảm chức năng (chuyển hóa trung gian và kém) có nguy cơ MACE cao hơn, sự khác biệt có ý nghĩa: trong 30 ngày (4,1% so với 0%, $p=0,0004$) và trong 1 năm (13,3% so với 4,2%, $p=0,0001$).

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

	Chuyển hóa kém	Chuyển hóa trung gian	Bình thường	p
Tahara N	7,8%	10,5%	33,3%	< 0,01
Xie X	3,5%	9,7%	16%	<0,001
Nishio R	5%	22,1%	30,4%	0,005
Chúng tôi	4,2%	12,7%	15,6%	0,0002

Mega thực hiện một NC gộp đánh giá kiểu gen giảm chức năng CYP2C19 và các biến chứng trên những BN can thiệp mạch vành sử dụng clopidogrel. Kết quả cho thấy MACE tăng lên có ý nghĩa ở nhóm BN có mang allele giảm chức năng. Nhóm mang **1 hoặc 2 allele** giảm chức năng CYP2C19 có nguy cơ tăng MACE gấp 1,57 lần. Nhóm chỉ mang 1 allele giảm chức năng có nguy cơ tăng MACE gấp 1,55 lần. Nhóm mang **cả 2 allele** giảm chức năng CYP2C19 có nguy cơ tăng MACE gấp 1,76 lần. Những số liệu này cho thấy: mặc dù người da trắng tỉ lệ mang gen đột biến CYP2C19 không nhiều Châu Á, nhưng người mang các kiểu gen này vẫn có nguy cơ cao xảy ra các biến cố tim mạch sau can thiệp ĐMV có sử dụng clopidogrel.

Tại Châu Á, Nishio (Nhật Bản), Tahara (NHật Bản) và Xiang Xie (Trung Quốc) đánh giá tác động kiểu hình của CYP2C19 trên BN đặt stent phủ thuốc điều trị clopidogrel. Kết quả cho thấy MACE của nhóm chuyển hóa trung gian và kém cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chuyển hóa bình thường (Bảng 4.6).

4.4.4. Các yếu tố dự đoán biến cố tim mạch chính sau 1 năm

Trong NC của chúng tôi, tuổi và kiểu gen đột biến của CYP2C19 *2, *3 là hai yếu tố nguy cơ độc lập của MACE, qua phân tích đa biến. BN mang ít nhất một allele giảm chức năng của

clopidogrel, có nguy cơ tăng MACE 3,4 lần so với nhóm BN chuyển hóa bình thường (**$OR=3,435$; $KTC\ 95\% <1,792 - 7,170>$, $p < 0,001$**). Một số NC trên thế giới của Collet (Pháp), IL-Young Oh (Hàn Quốc), N. Tahara (Nhật Bản) đã cho kết quả tương tự trong NC của chúng tôi.

4.5. Tử vong do mọi nguyên nhân và kiểu hình CYP2C19

Phân tích tỉ lệ tử vong (TV) theo phân nhóm chuyển hóa từ nhiều NC cho kết quả không đồng nhất. Trong NC của Xiang Xie ở Trung Quốc rất tương đồng với kết quả tử vong trong NC của chúng tôi. NC của Rio Nishio trên BN được can thiệp ĐMV điều trị với clopidogrel, TV do mọi nguyên nhân ở nhóm kiểu hình kém có tỉ lệ cao nhất là 8,7%, nhóm kiểu hình trung gian là 2,6% và nhóm chuyển hóa bình thường 1,7%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa với $p=0,24$. Cả 3 NC tại Đông Á của Xie Xang, Rio Nishio và IL-Young Oh đều tương đồng với kết quả trong NC của chúng tôi khi cho thấy người mang gen giảm chức năng clopidogrel có tỉ lệ TV cao hơn nhóm có chuyển hóa bình thường, tuy nhiên, chỉ có NC của Xie Xang và của chúng tôi là cho thấy có ý nghĩa thống kê.

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

Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến TV sau 1 năm bằng phân tích đa biến, có 2 yếu tố liên quan TV có ý nghĩa, gồm: (1) tuổi ($OR = 1,05$ với $p=0,02$); (2) kiểu hình chuyển hoá trung gian và kém so với kiểu hình bình thường ($OR=5,11$ với $p=0,01$).

4.6. Mối liên quan giữa kiểu hình CYP2C19 *2, *3 với huyết khối stent

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

Trong NC của chúng tôi, biến cố huyết khối stent nhóm BN mang gen đột biến (chuyển hóa trung gian và kém) có nguy cơ

cao hơn nhóm không mang gen đột biến, có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,022$.

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

	Bình thường	Trung gian	Kém	Giá trị p
Nishio	1,7%	2,6%	4,3%	0,79
Xie X	0,9%	4,7%	10%	<0,001
Chúng tôi	0,8%	2,9%	6,5%	0,013

Mega và cộng sự thực hiện NC gộp đánh giá nguy cơ biến cố trên những BN có mang allele giảm chức năng CYP2C19. Nghiên cứu cho thấy, trong tổng số 5894 BN, có 84 BN bị huyết khối stent với tỉ lệ 1,42%. Nhóm BN **mang 1 hoặc 2 allele** giảm chức năng CYP2C19 có nguy cơ huyết khối stent tăng gấp 2,8 lần so với những BN có chuyển hóa bình thường (HR = 2,81; CI: 1,81 – 4,37 với $p < 0,00001$). Nhóm BN chỉ **mang 1 allele** giảm chức năng CYP2C19 có nguy cơ huyết khối stent tăng lên rõ rệt so với những BN có chuyển hóa bình thường (HR = 2,67; CI: 1,69 – 4,22 với $p < 0,00001$). Nhóm BN **mang cả 2 allele** giảm chức năng CYP2C19 có nguy cơ huyết khối stent tăng gần 4 lần so với những BN có chuyển hóa bình thường (HR = 3,97; CI: 1,75 – 9,02 với $p = 0,001$). Trước những số liệu từ các nước phương tây về tiên lượng BN sau can thiệp ĐMV có điều trị với clopidogrel, Ziwei Xi và cộng sự đã thực hiện một NC gộp để đánh giá vấn đề này ở người Châu Á. Kết quả từ NC này cho thấy, nhóm BN mang allele giảm chức năng CYP2C19 (*2 và/hoặc *3) có nguy cơ bị huyết khối stent gấp 4,7 lần nhóm BN không mang các allele này, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (2,22% so với 0,44%, OR: 4,77, 95% CI: 2,84 – 8,01, $p < 0,001$).

Qua các kết quả NC của tác giả trong và ngoài nước, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ huyết khối stent sớm và muộn trong 1 năm theo dõi của chúng tôi tương đồng với các tác giả trên. Đồng thời cũng cho

thấy các BN mang 1 hoặc 2 allele giảm chức năng của CYP2C19 có thể đứng trước nguy cơ huyết khối stent cao hơn những BN có kiểu hình chuyển hóa bình thường. Việc tầm soát kiểu gen CYP2C19 sớm để định hướng điều trị cho những BN có kiểu hình chuyển hóa trung gian và kém là cần thiết thực hiện, đem lại lợi ích ngắn hạn và lâu dài cho BN.

4.6.2. Các yếu tố dự đoán huyết khối stent

Trong NC của chúng tôi, phân tích đa biến có 3 yếu tố liên quan huyết khối stent trong 1 năm, gồm: (1) ĐTD (OR= 3,8, $p=0,017$); (2) phân suất tổng máu thất trái (OR= 0,94, $p=0,036$); và kiểu gen đột biến (IM/PM) so với kiểu gen bình thường (OR=4,9 với $p=0,039$).

Trong NC của Giusti B: BN mang kiểu gen giảm chức năng clopidogrel CYP2C19 *2 tăng nguy cơ huyết khối stent với OR: 3,43 với $p=0,047$. Trong phân tích đa biến thì kiểu gen giảm chức năng cũng là một yếu tố nguy cơ độc lập của huyết khối stent. Nghiên cứu của Sibbing cho thấy người mang allele giảm chức năng clopidogrel có nguy cơ huyết khối stent tăng cao hơn gấp 3,8 lần nhóm không mang allele giảm chức năng. Đồng thời, trong phân tích đa biến cho thấy nhóm mang allele giảm chức năng clopidogrel là **yếu tố dự đoán độc lập duy nhất** nguy cơ huyết khối stent ngắn hạn (30 ngày) sau can thiệp ĐMV.

Nghiên cứu của Xiang Xie tại Trung Quốc, cho thấy chỉ có tuổi và nhóm BN mang kiểu hình chuyển hóa kém (PM) là các yếu tố dự đoán độc lập huyết khối stent.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận trong phân tích đa biến, người mang allele giảm chức năng CYP2C19 cũng có nguy cơ huyết khối stent cao gấp 4,8 lần so với nhóm không mang các allele này. Các NC của ở Châu Âu – Châu Mỹ cũng cho kết quả tương tự, người mang allele giảm chức năng CYP2C19 tăng nguy cơ

huyết khối stent từ 3 – 6 lần so với nhóm không mang các allele này ở những BN được can thiệp ĐMV có sử dụng clopidogrel.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Đây là NC thực hiện tại một trung tâm nên có những hạn chế nhất định trong việc chọn lựa mẫu. NC chưa khảo sát về các biến cố liên quan đến xuất huyết. Thời gian NC 1 năm nên chưa theo dõi được dài hạn hơn các biến cố lâm sàng.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 650 bệnh nhân được can thiệp đặt stent ĐMV có điều trị clopidogrel, ghi nhận:

1. Tỷ lệ kiểu gen và kiểu hình CYP2C19 *2, *3:

Nghiên cứu có 5 kiểu gen với các tỉ lệ: CYP2C19 *1/*1 (40%), CYP2C19 *1/*2 (42,2%), CYP2C19 *1/*3 (6%), CYP2C19 *2/*2 (3,2%), CYP2C19 *2/*3 (8,6%).

Từ 5 kiểu gen đó, có 3 nhóm kiểu hình với các tỉ lệ: nhóm kiểu hình chuyển hóa bình thường: 40%; nhóm chuyển hóa trung gian: 48,2%; nhóm chuyển hoá kém: 11,8%.

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

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

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

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

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

KIẾN NGHỊ

Từ những kết quả đạt được, chúng tôi kiến nghị như sau: xem xét việc định danh kiểu gen CYP2C19 giảm chức năng trong dân số những người bệnh được can thiệp ĐMV có sử dụng clopidogrel. Nếu bệnh nhân có kiểu gen CYP2C19 giảm chức năng thì phải theo dõi sát, điều trị tích cực và xem xét chuyển đổi thuốc khác.