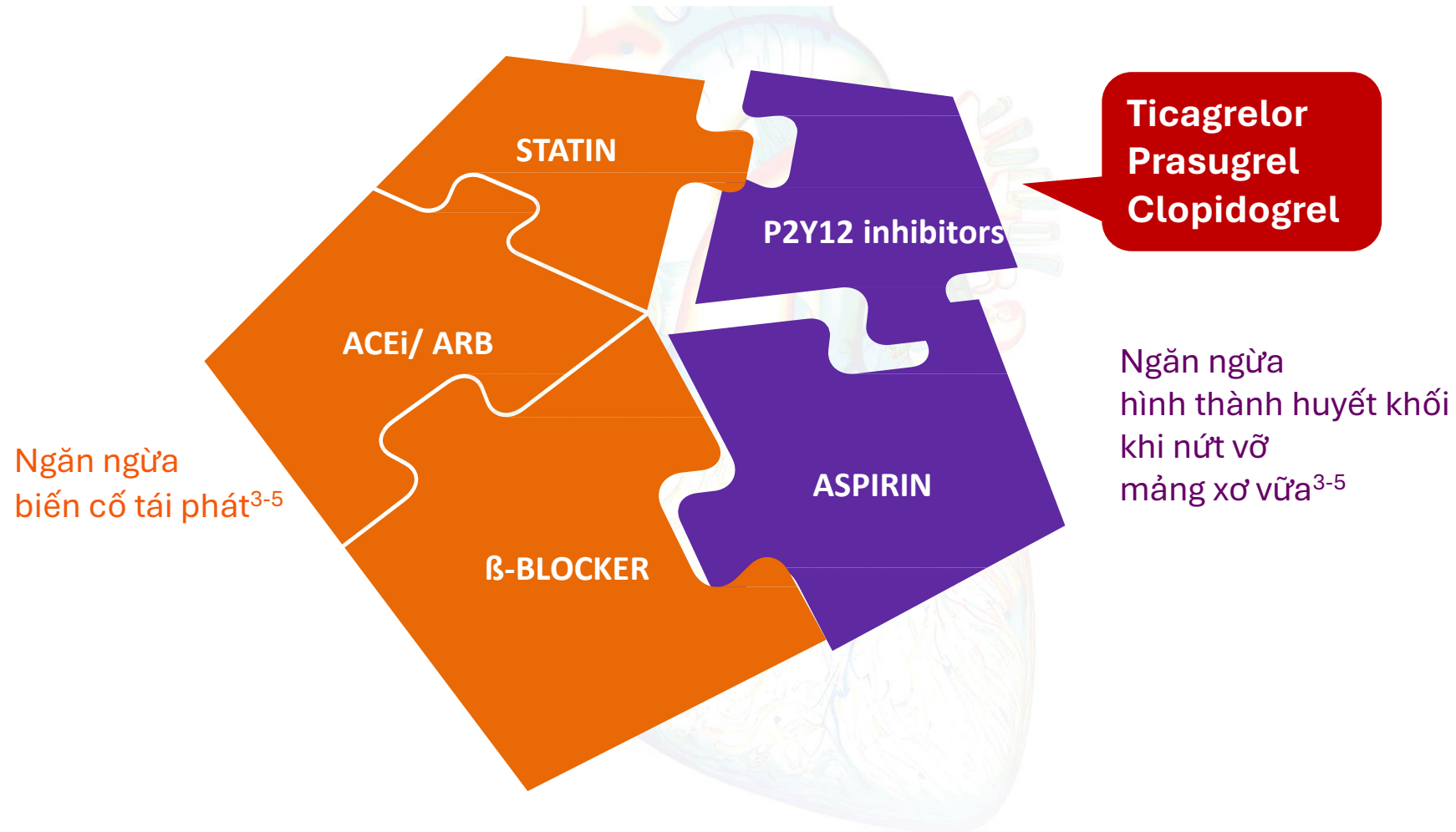




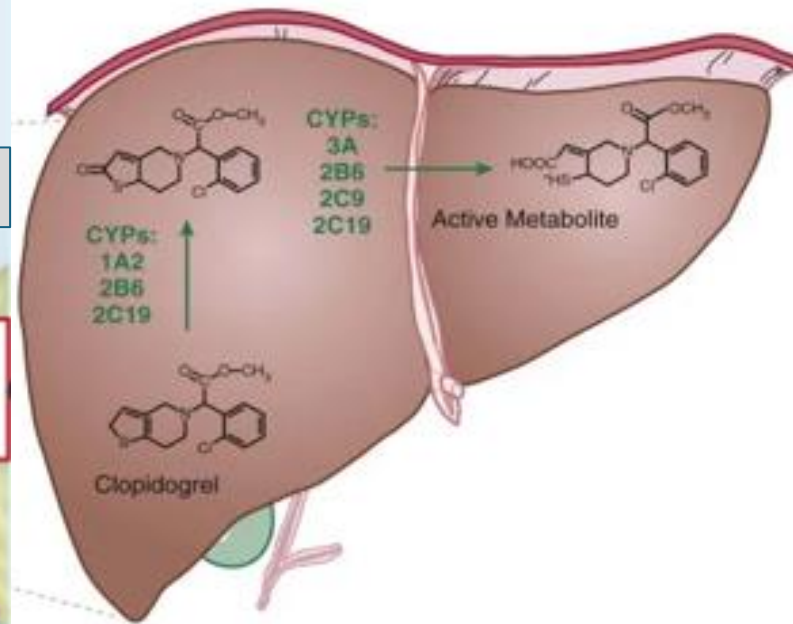
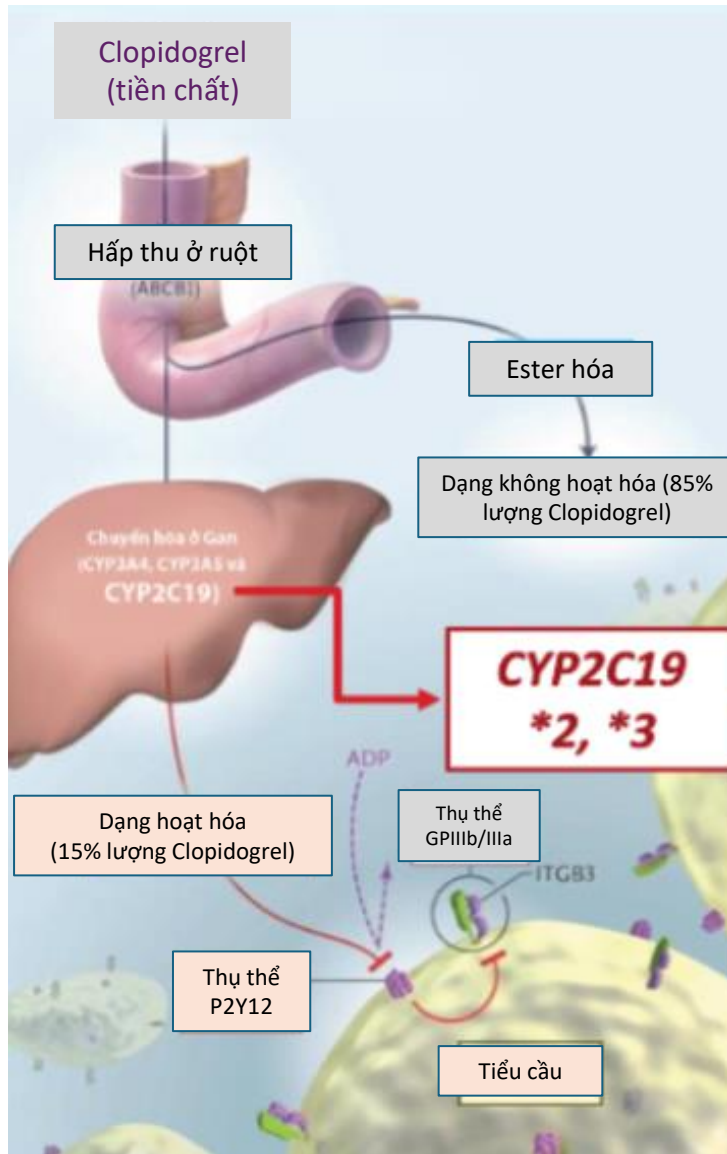
Đề kháng di truyền CYP2C19 trong điều trị bệnh mạch vành: vấn đề cần quan tâm trong cá thể hóa điều trị

BS.CKI. Nguyễn Đức Chính
Bệnh viện đa khoa Quốc tế S.I.S Cần Thơ

Kháng tiểu cầu kép (aspirin + P2Y12i) có vai trò quan trọng trong dự phòng tim mạch ở bệnh nhân bệnh mạch vành



Đặc điểm chuyển hóa của clopidogrel

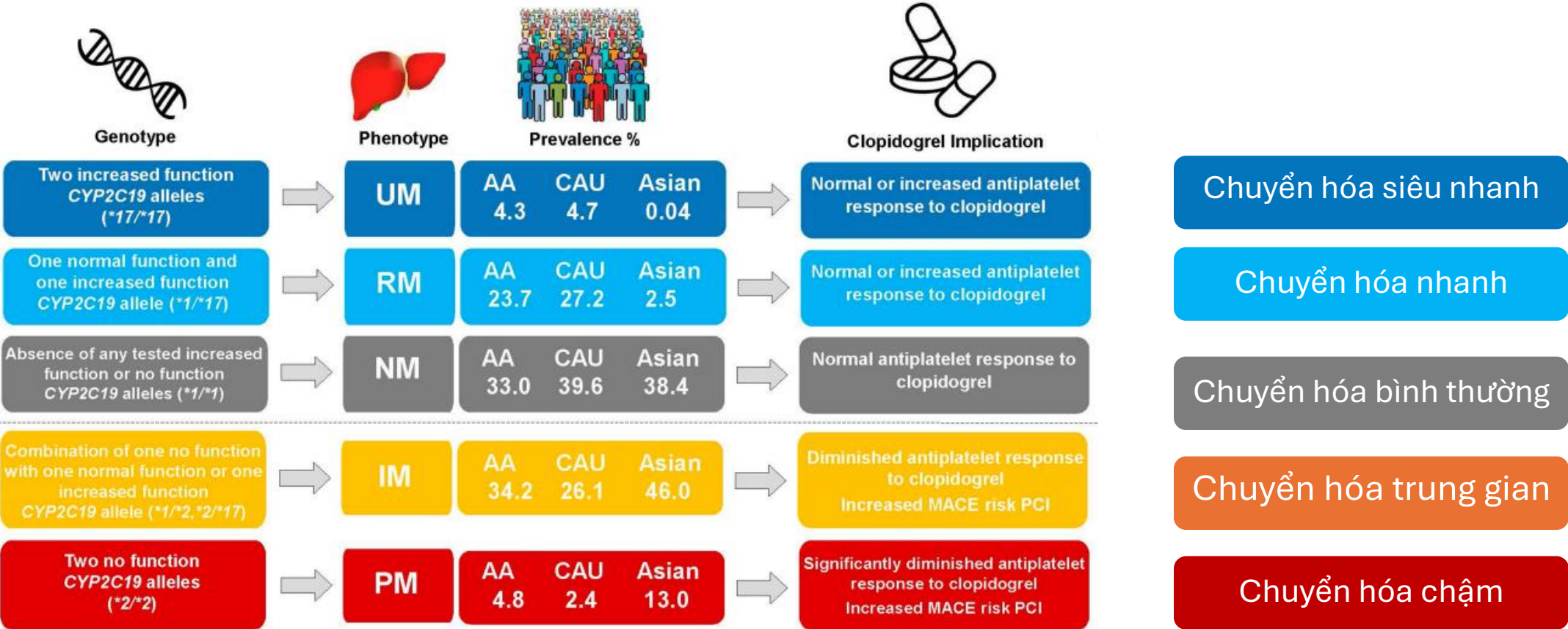


Clopidogrel là tiền thuốc cần được chuyển hóa qua CYP2C19

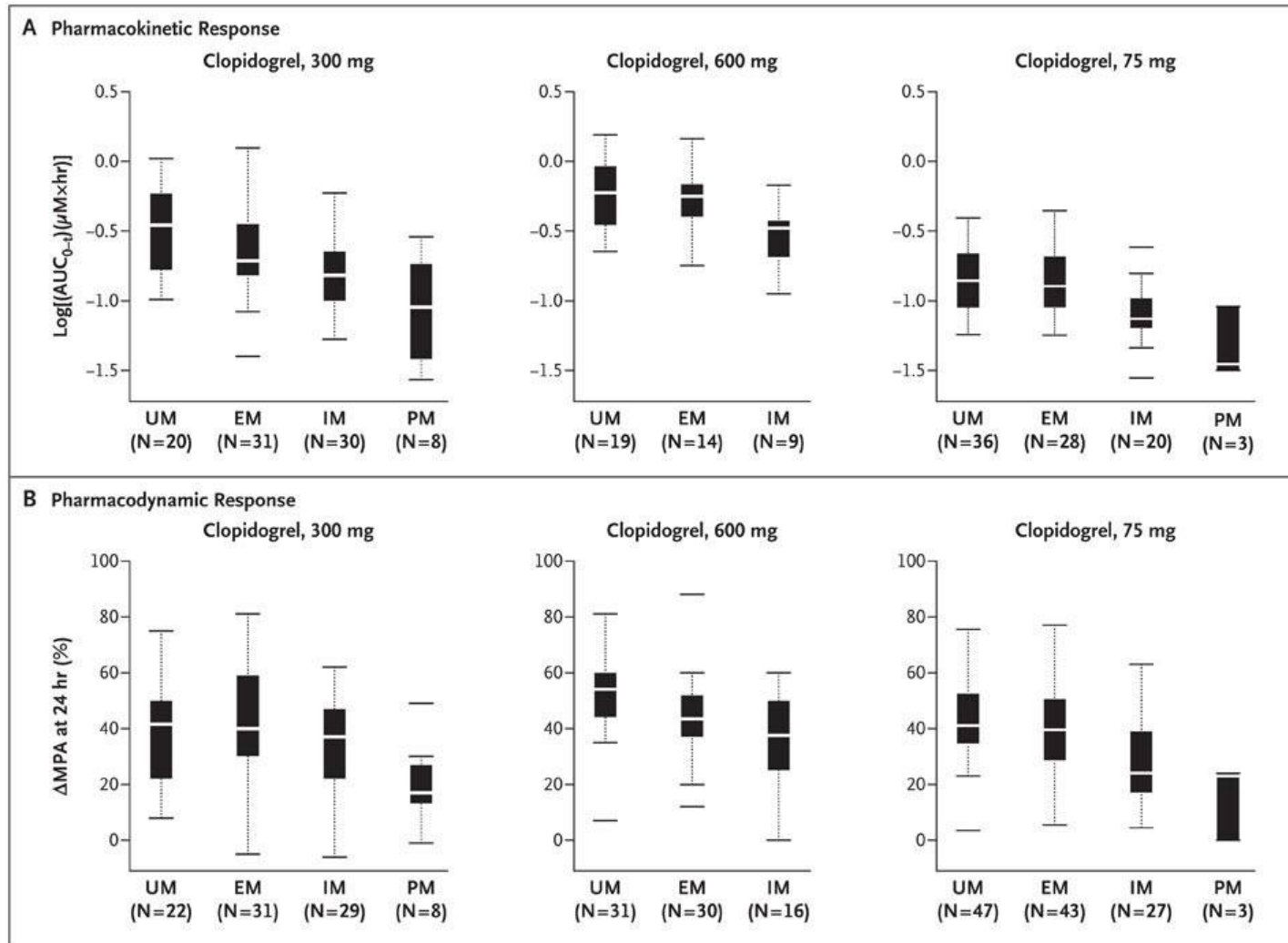
Các alen mất chức năng (LOF) của CYP2C19

- Giảm khả năng hoạt động của CYP2C19
- Mất khả năng hoạt hóa clopidogrel
- Giảm hiệu quả clopidogrel dự phòng các biến cố tim, mạch máu

Người bệnh mang kiểu hình chuyển hóa trung gian/chậm (50%-60% ở người châu Á) sẽ giảm đáp ứng với clopidogrel và có nguy cơ tăng biến cố tim mạch



Đa hình gen CYP2C19 có ảnh hưởng lớn đến đáp ứng Dược động học và Dược lực học của thuốc



Đa hình gen CYP2C19 và đáp ứng dược động học, dược lực học sau khi sử dụng liều nạp và liều duy trì clopidogrel ở người tình nguyện khỏe mạnh

Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(4):354-362. doi:10.1056/NEJMoa0809171

Các nghiên cứu cho thấy: >50% người bệnh Việt Nam có đột biến gen chuyển hóa CYP2C19

Kiểu hình chuyển hóa [Kiểu gen]	Bình thường (%)	Trung gian [đột biến 1 allele] (%)	Kém [đột biến 2 allele] (%)	Trung gian + Kém (%)
Hoàng Q. Hòa ¹	51.2	37.6	11.2	48.8
Đào V. Đôn ¹	41.3	45.6	13.1	58.7
Trần Hòa ¹	40	48.2	11.8	60
Vũ Thị Thơm ²	44.4	40.7	14.5	55.2
Nguyễn T Thúy Mậu ³	40.7	48.4	10.9	59.3
Nguyễn Hải Hà ⁴	45.83	41.67	10.42	52.09
Vũ Ngọc Trung ⁵	39.49	44.62	13.84	58.46

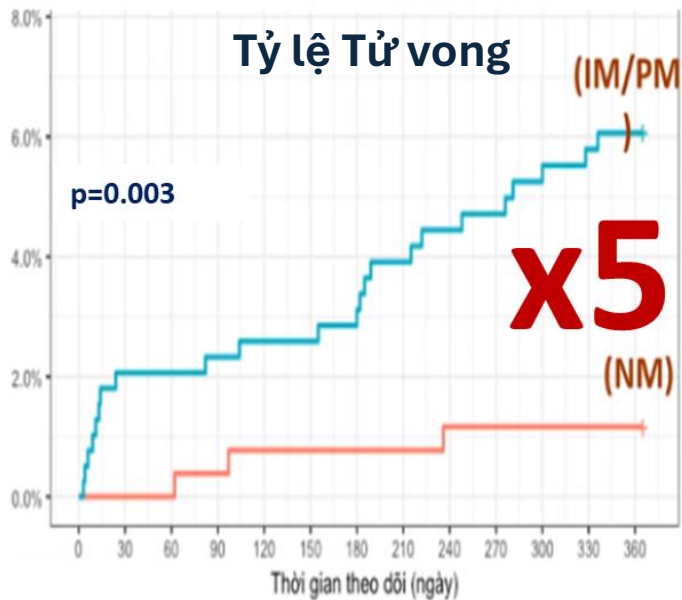
>50%

Việt Nam

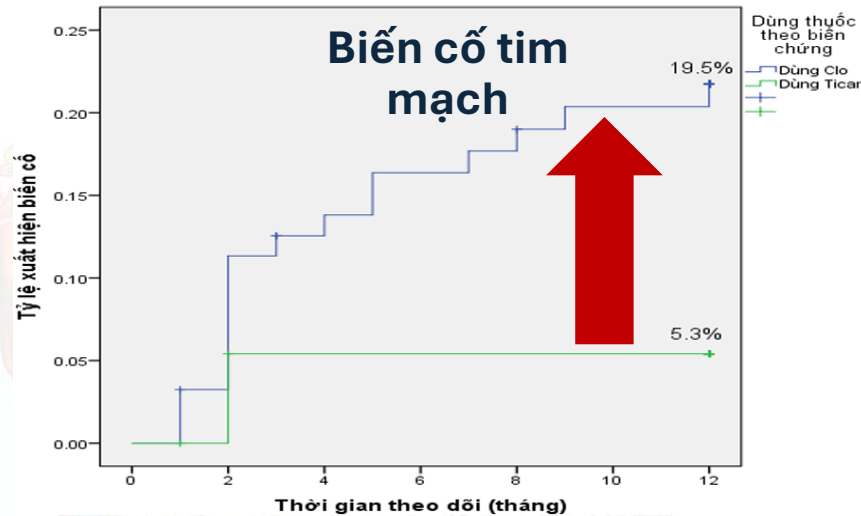
1. Hoàng Q. Hòa, Y học Tp. HCM, Tập 20, tr. 308; Đào V. Đôn, Tạp chí Dược học, 57(8), tr 1-7; Trần Hòa, DHYD Tp. HCM 2021
 2. Mối liên quan giữa độ ngưng tập tiểu cầu với kiểu gen CYP2C19*2, CYP2C19*3 và một số yếu tố khác trên 54 bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định tại Viện Tim mạch Việt Nam
 3. Bước 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
 4. 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, 2020
 5. NGHIÊN CỨU TẦN SUẤT ĐA HÌNH GEN CYP2C19 VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CHÓNG NGỪNG TẬP TIỂU CẦU Ở NGƯỜI BỆNH HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH CẤP
 Vui lòng tham khảo Thông tin kê toa các thuốc được phê duyệt tại Việt Nam khi sử dụng

3 Nghiên cứu tại Việt Nam (982 BN): BN sử dụng Clopidogrel mang allele giảm chuyển hóa CYP2C19 có tỷ lệ Tử vong và biến cố tim mạch cao hơn BN không mang allele

Nghiên cứu của Trần Hòa năm 2021 trên 650 BN có đặt stent mạch vành

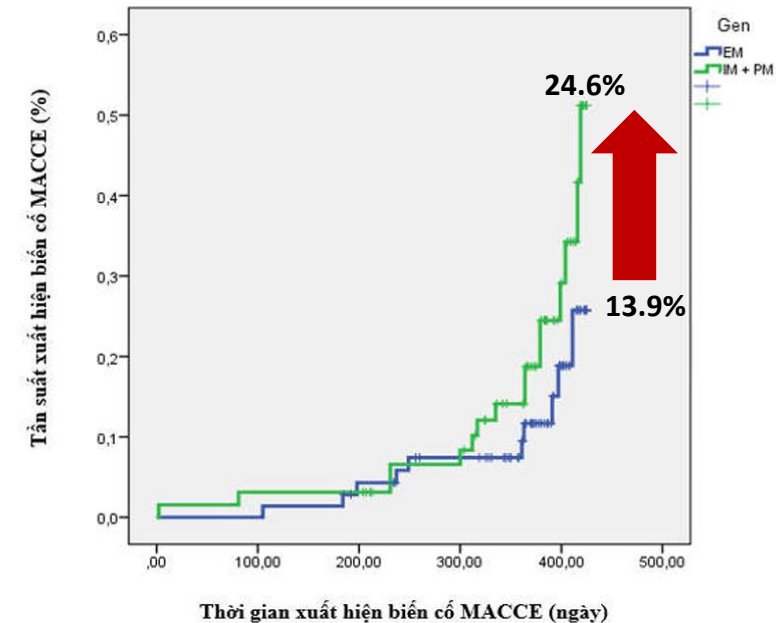


Nghiên cứu của Vũ Ngọc Trung năm 2021 trên 195 BN HCMVC



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.

Nghiên cứu của Hoàng Quốc Hòa năm 2016 trên 137 BN HCMVC



Biểu đồ 3: Tần suất xuất hiện biến cố tim mạch sau 12 tháng can thiệp mạch vành.

IM/PM (Intermediate Metabolizer/ Poor Metabolizer): Chuyển hóa trung gian/ Chuyển hoá kém (Mang allele đột biến)

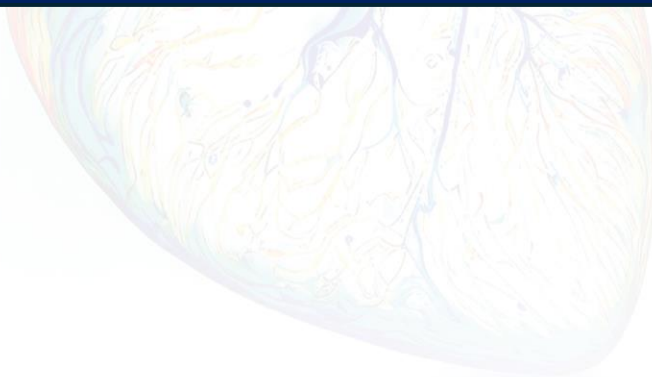
NM (Normal Metabolizer): Chuyển hóa bình thường (Mang allele bình thường)

1. Hoàng Q. Hòa, *Y học Tp. HCM, Tập 20, tr. 308; Đào V. Đôn, Tạp chí Dược học, 57(8), tr 1-7; Trần Hòa, DHYD Tp. HCM 2021*
2. 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, 2020*
3. 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



Đột biến giảm chuyển hóa CYP2C19 ảnh hưởng tới nhóm bệnh nhân nào?

Chủng tộc có phải yếu tố quyết định việc dùng kháng KTTC?



Hiện tượng mà ai cũng đã từng nghe đến 1 lần: Nghịch thường Đông Á là gì?

“Mặc dù bệnh nhân Đông Á có tần suất cao (~65%) mang allele gây giảm hoạt tính của enzyme CYP2C19 so với bệnh nhân da trắng nhưng tần suất biến cố huyết khối thấp hơn người phương Tây trong các nghiên cứu số bộ”

Người Đông Á (chủ yếu Hàn Quốc, Nhật Bản)

Người Việt Nam

Tỷ lệ mang allele giảm hoạt tính CYP2C19 cao nhưng nguy cơ biến cố tim mạch thấp → sử dụng Clopidogrel là đủ



Người Việt Nam mặc dù thuộc Đông Nam Á nhưng có điểm giống người Nhật Bản, Hàn Quốc nên có thể ngoại suy

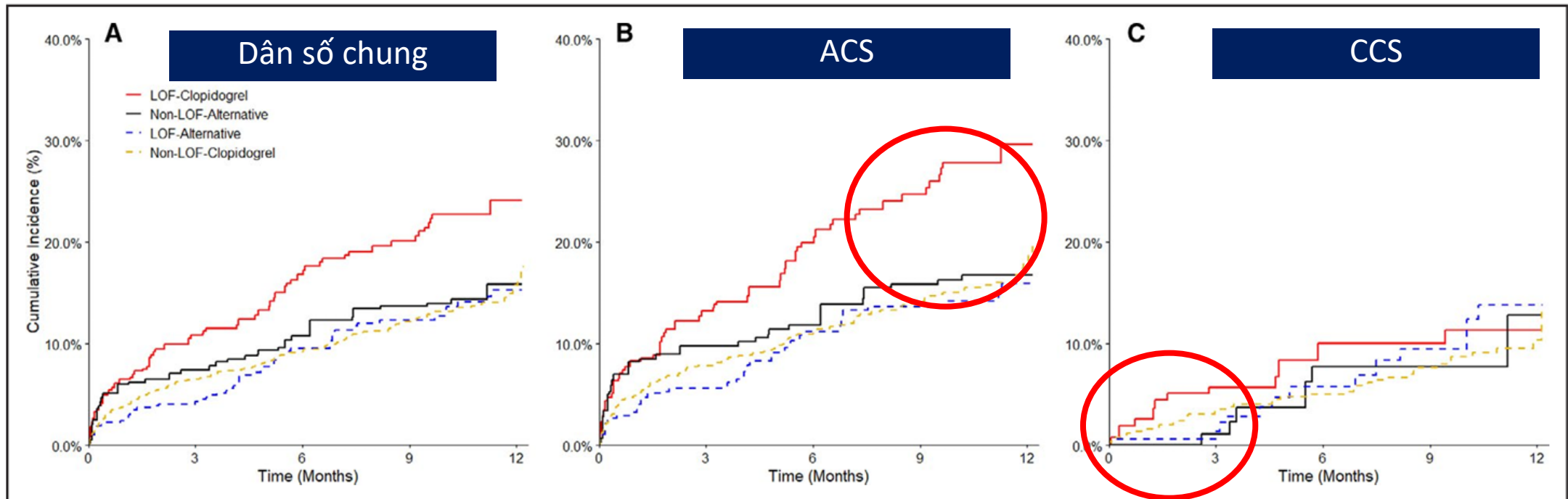
Đâu là yếu tố quyết định tới ảnh hưởng của đột biến giảm chuyển hóa CYP2C19?

Mang allen giảm chuyển hóa CYP2C19 ảnh hưởng rõ ràng nhất ở nhóm nguy cơ cao bao gồm ACS và những tháng đầu sau PCI CCS

ORIGINAL RESEARCH

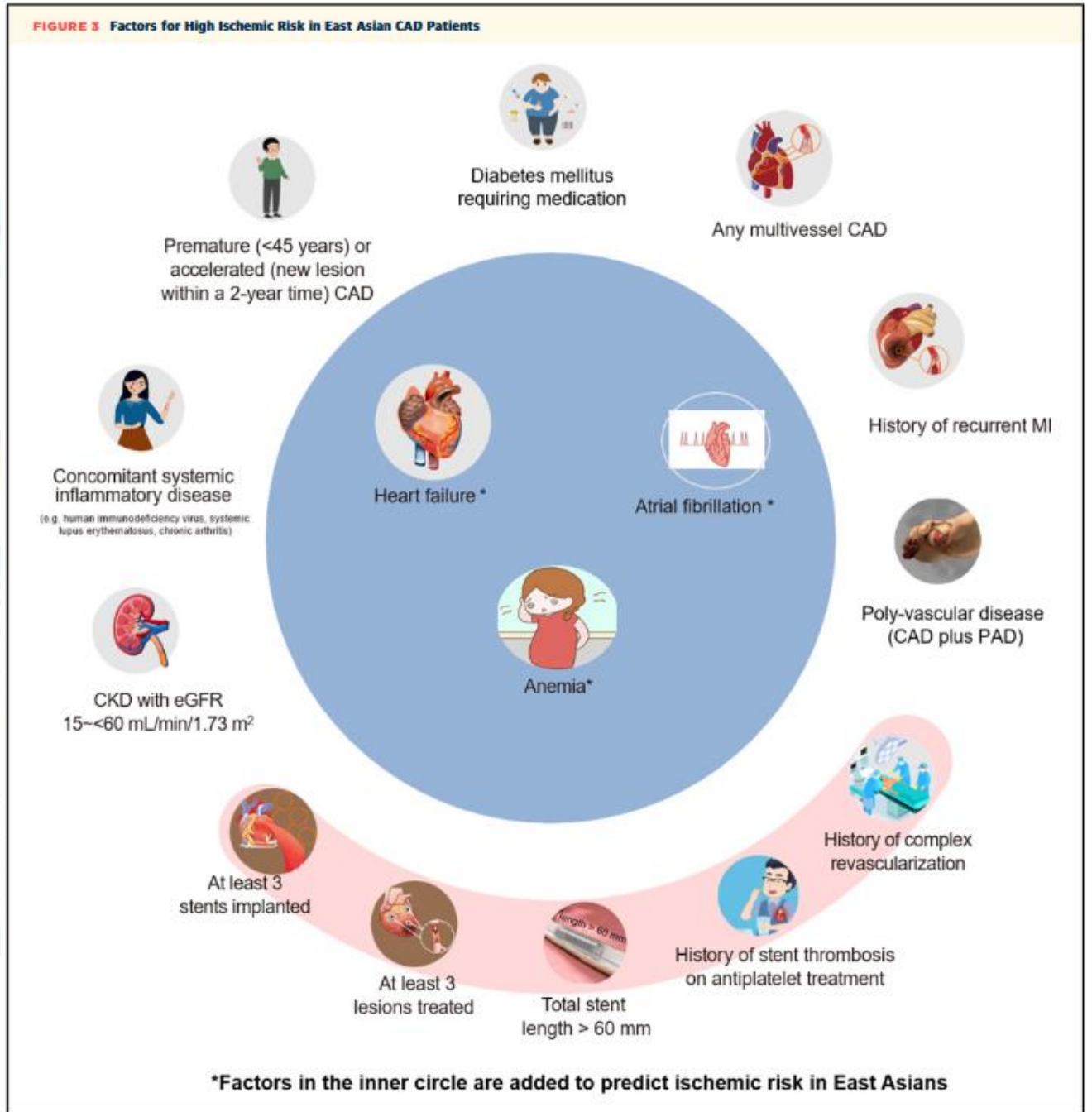
CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Diverse Clinical Settings

Dữ liệu từ 9 trung tâm PCI có thể thực hiện xét nghiệm gen CYP2C19 bao gồm 3342 bệnh nhân theo dõi trong 12 tháng sau PCI



Nguy cơ biến cố tim mạch nền quyết định ảnh hưởng của mang allen giảm chuyển hóa CYP2C19

**Nguy cơ biến cố tim mạch nền
quyết định bởi các đặc điểm
lâm sàng trên từng người bệnh**





CYP2C19 không phải yếu tố duy nhất liên quan đến đề kháng Clopidogrel cần lưu ý trên lâm sàng



Nghiên cứu GRAVITAS: 7 yếu tố lâm sàng liên quan đến tình trạng hoạt tính tiểu cầu cao tại thời điểm 30 ngày sau PCI ở bệnh nhân có dùng Clopidogrel

Phân tích về mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và tình trạng hoạt tính tiểu cầu cao khi sử dụng Clopidogrel tại thời điểm 30 ngày sau PCI

	Phân tích đơn biến		
	OR	95% CI	p Value
Tuổi > 75	2.82	1.70 – 4.67	< 0.001
BMI > 30 kg/m ²	1.61	1.18-2.20	0.006
Đái tháo đường	1.68	1.24-2.27	0.001
Bệnh thận mạn trung bình (CrCl 30-60ml/min)	2.06	1.36–3.12	0.001
Bệnh thận mạn nặng (CrCl <30ml/min)	3.43	1.42–8.26	0.006
CYP2C19*2 đột biến 1 allen	2.86	1.97–4.15	<0.001
CYP2C19*2 đột biến 2 allen	7.98	2.13–29.99	0.002

KDIGO và ESC đều nhấn mạnh tình trạng làm giảm hoạt tính của Clopidogrel (đề kháng) ở bn bệnh thận mạn hoặc đái tháo đường

KDIGO 2012

be outweighed by the substantial benefits. Clopidogrel is used as an alternative to aspirin but CKD has been shown to be associated with an increase in platelet reactivity and there is resistance to clopidogrel in people with CKD, diabetes, and CVD.⁴⁵¹ The Clopidogrel for Reduction of Events During



KDIGO: “Bệnh thận mạn có liên quan đến tăng hoạt tính tiểu cầu và có tình trạng **ĐỀ KHÁNG** Clopidogrel ở bệnh nhân Bệnh thận mạn, đái tháo đường và bệnh tim mạch”

ESC 2023: Bệnh tim mạch kèm ĐTĐ

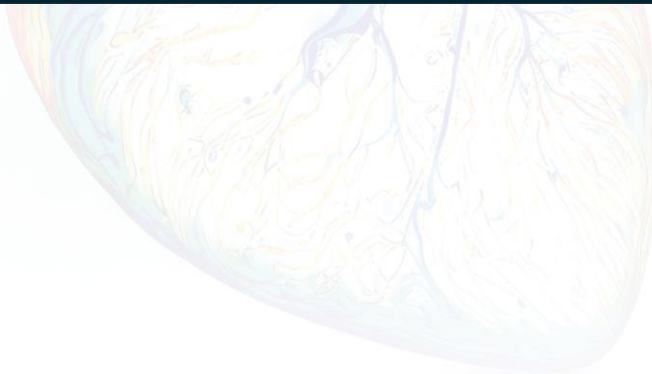
Thus, DAPT, i.e. low-dose ASA with prasugrel or ticagrelor are preferred to DAPT with clopidogrel in patients with diabetes and ACS (Supplementary data online, Table S12),^{309–312} unless the patient is deemed at very high bleeding risk. Of note, patients with T2DM have a reduced generation of the active metabolite of clopidogrel compared with patients without diabetes (Supplementary data



ESC 2023: “Cần lưu ý, bệnh nhân có đái tháo đường typ 2 có sự giảm sản sinh chất chuyển hóa có hoạt tính của Clopidogrel so với bệnh nhân không có đái tháo đường”

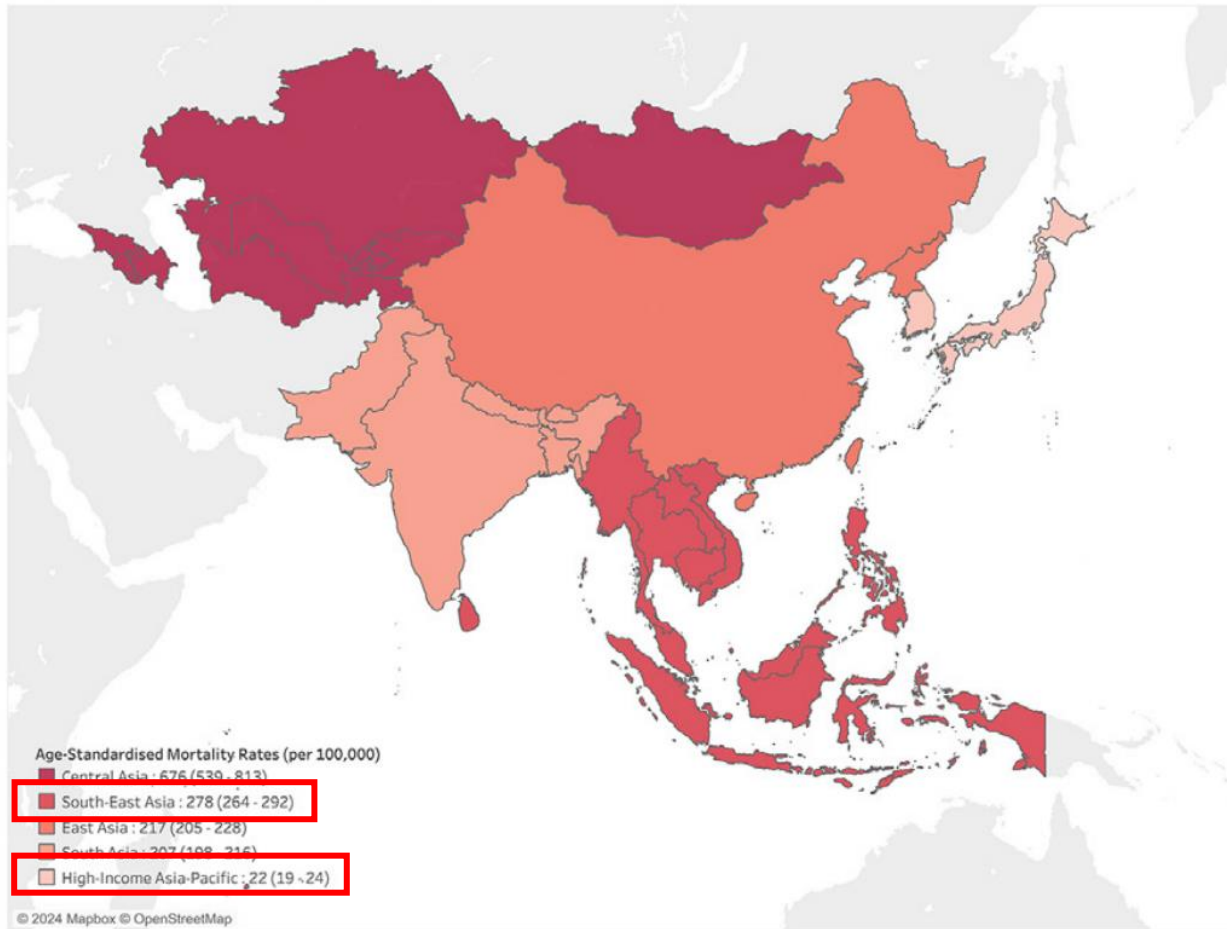


Nguy cơ biến cố tim mạch nền trên người Việt Nam như thế nào?



Từ 2025-2050, khu vực Đông Nam Á được dự đoán có tỷ lệ tử vong tim mạch rất cao, gấp hơn 10 lần các nước Đông Á có thu nhập cao

Age-Standardised Mortality Rates



A Ranking of Age-Standardised Mortality Rates Attributed to Cardiovascular Risk Factors in 2050

	High-Income Asia-Pacific	Central Asia	East Asia	South-East Asia	South Asia
High systolic blood pressure	1	2	1	1	1
Dietary risks	2	3	2	2	4
High fasting plasma glucose	3	1	4	4	2
High LDL cholesterol	4	5	3	3	5
High body-mass index	5	4	7	6	3
Air pollution	6	6	5	9	7
Tobacco	7	7	6	5	6
Kidney dysfunction	8	8	8	7	8
Other environmental risks	9	11	10	11	9
Non-optimal temperature	10	9	9	8	11
Low physical activity	11	10	11	10	11

Các yếu tố nguy cơ hàng đầu ở khu vực Đông Nam Á bao gồm THA, ĐTĐ, béo phì, bệnh thận mạn...

Đối với Việt Nam, nguy cơ huyết khối đến từ bệnh đồng mắc vẫn còn rất lớn

- Tỷ lệ **đạt mục tiêu huyết áp** <140/90 mmHg theo STEPS 2021 **chỉ khoảng 30%**, đối với mục tiêu <130/80 mmHg thậm chí còn thấp hơn rất nhiều ¹
- Tỷ lệ đạt **mục tiêu HbA1C < 7.0 mmHg** tại một số bệnh viện lớn tại Việt Nam dao động từ **40-50%** ^{2 3 4}
- Theo nghiên cứu DA VINCI: Chỉ khoảng **18% bệnh nhân** đạt được mục tiêu **LDL-C < 1.4 mmol/L** ⁵
- Việt Nam thuộc nhóm các nước sử dụng rượu bia, thuốc lá nhiều nhất thế giới

1. Điều tra STEPS 2021 của WHO

2. Thực trạng kiểm soát đường huyết và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại bệnh viện nội tiết trung ương năm 2022. <https://doi.org/10.51298/vmj.V527i1.5704>

3. Plos ONE 17(7): e0270901. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270901>

4. Tỷ lệ đạt mục tiêu kiểm soát đường huyết trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 tại phòng khám nội tiết bệnh viện đa khoa hoàn mỹ cừu long . doi: 10.47122/vjde.2020.45.4

5. Eur J prev cardiol. 2021 sep 20;28(11):1279-1289. Doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047



**Cá thể hóa kháng kết tập tiểu cầu trên bệnh nhân
Việt Nam như thế nào**



Ticagrelor là thuốc KKTTC thế hệ mới với hoạt tính sẵn có không bị ảnh hưởng bởi tình trạng CYP2C19 như đối với Clopidogrel

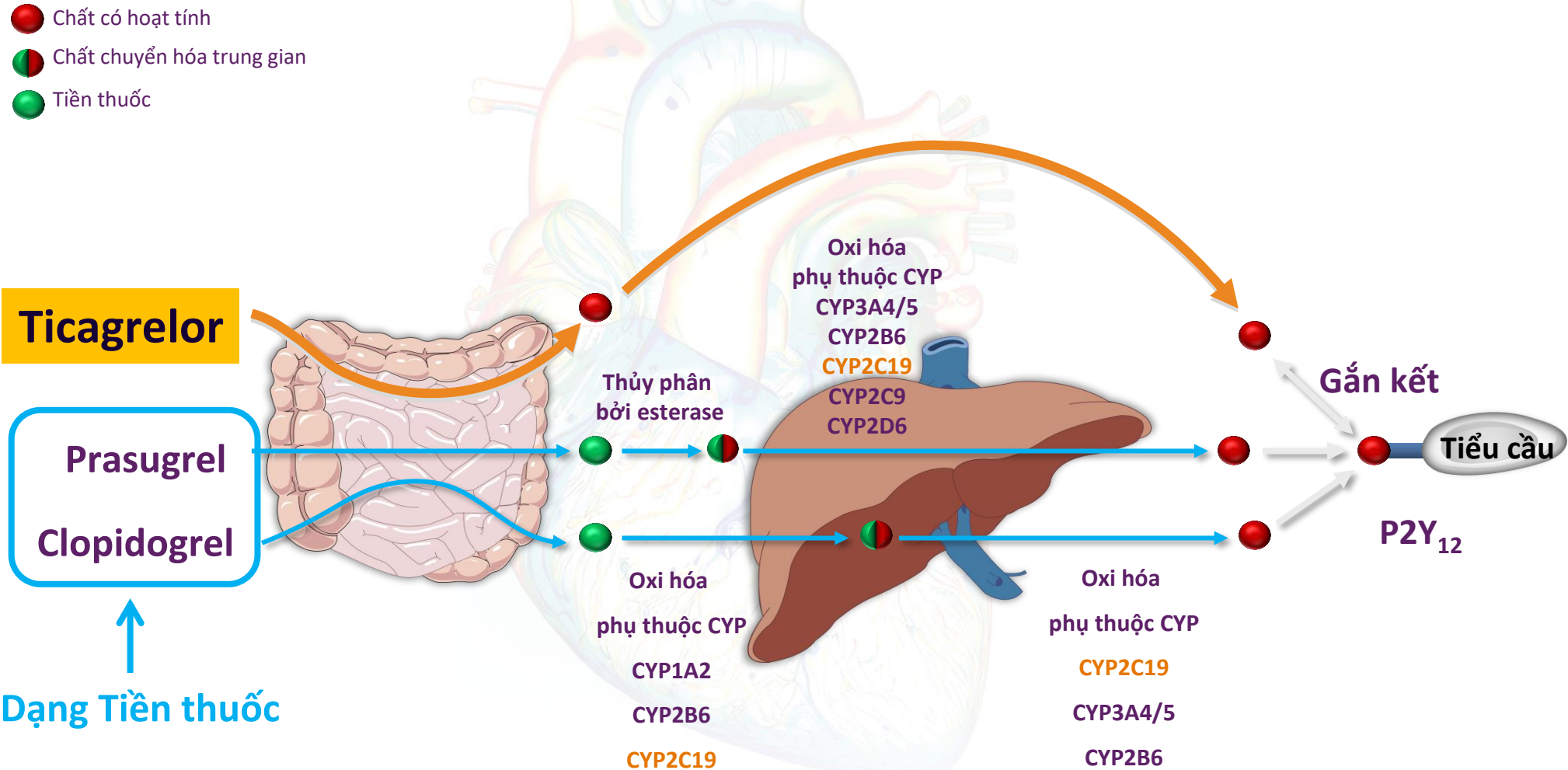
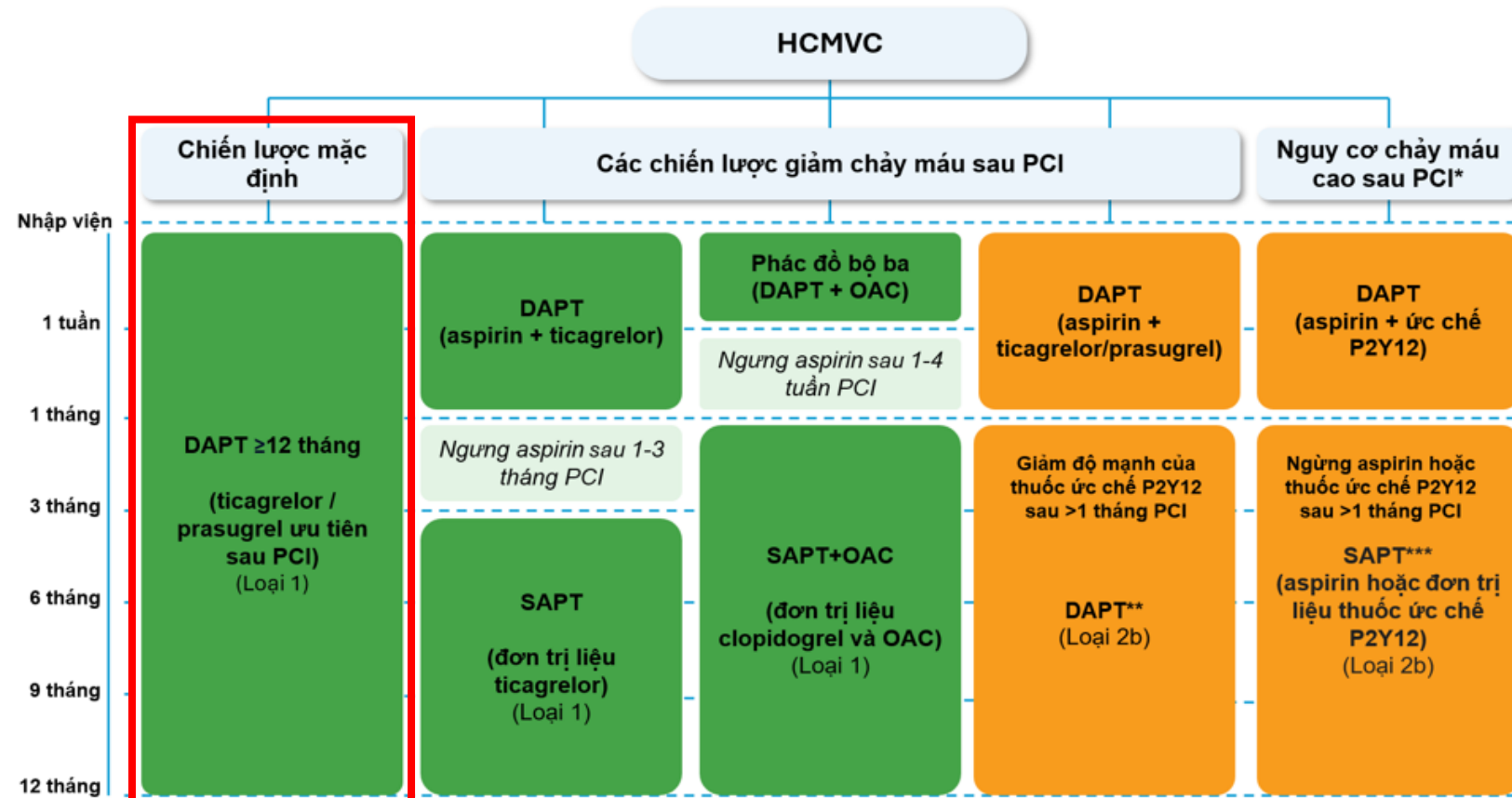


Figure adapted from Schömig A (2009). CYP, cytochrome P450.
Schömig A. *N Engl J Med* 2009;361:1108–1111.
•Adapted from Gurbel PA, et al. *Circulation*. 2009;120:2577–2585.

ACC và VNHA 2025: DAPT 12 tháng với Ticagrelor là điều trị mặc định cho bệnh nhân HCMVC

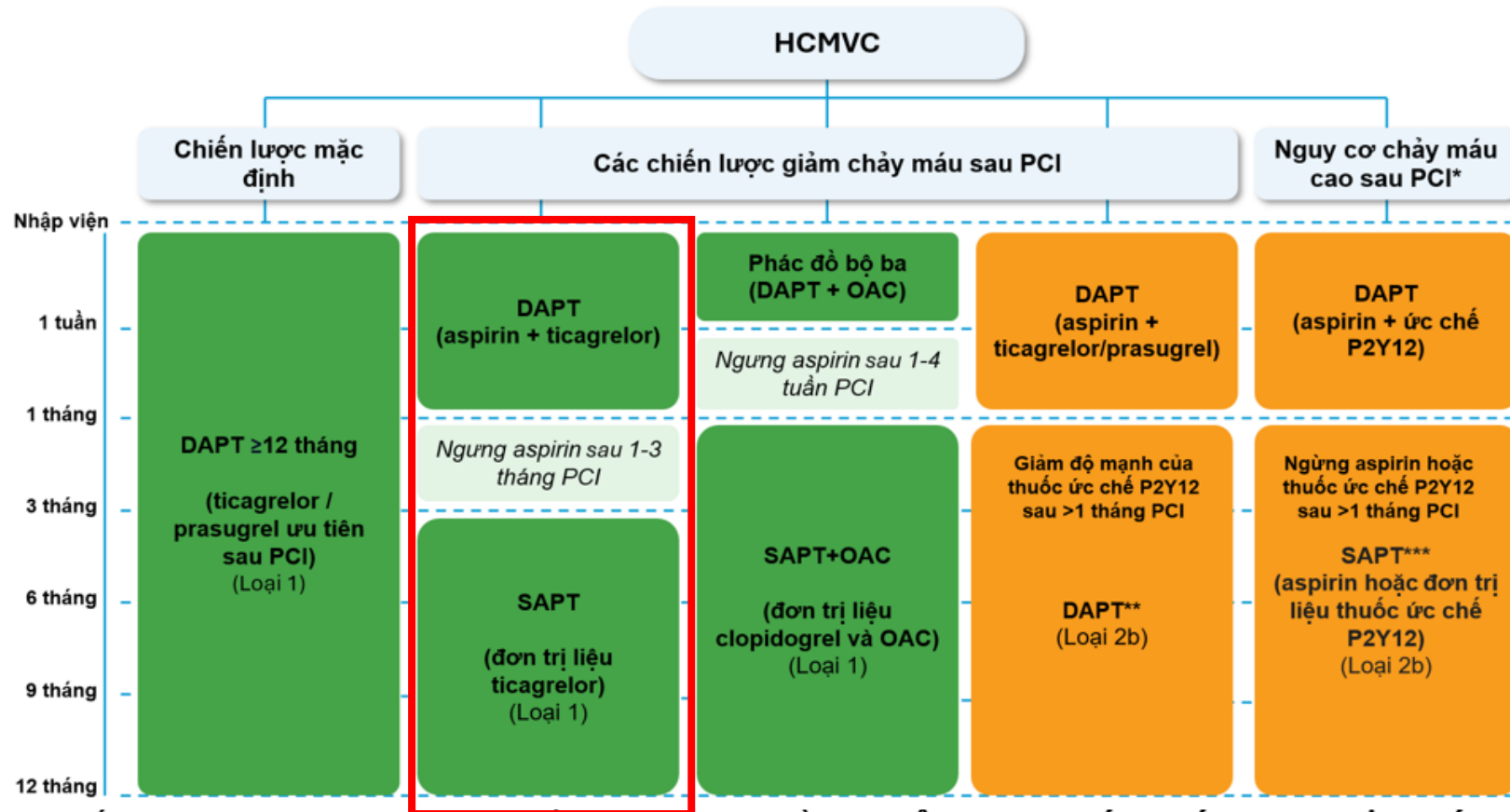


Màu sắc tương ứng với mức khuyến cáo trong phần “PHÂN LOẠI CÁC MỨC KHUYẾN CÁO”.

*Nguy cơ xuất huyết cao theo ARC-HBR

**DAPT với Ticagrelor 60mg hoặc Prasugrel 5mg hoặc Clopidogrel 75mg.

ACC và VNHA 2025: Khi có băn khoăn nguy cơ chảy máu, áp dụng đơn trị Ticagrelor sau DAPT ≥ 1 tháng (Class 1A)

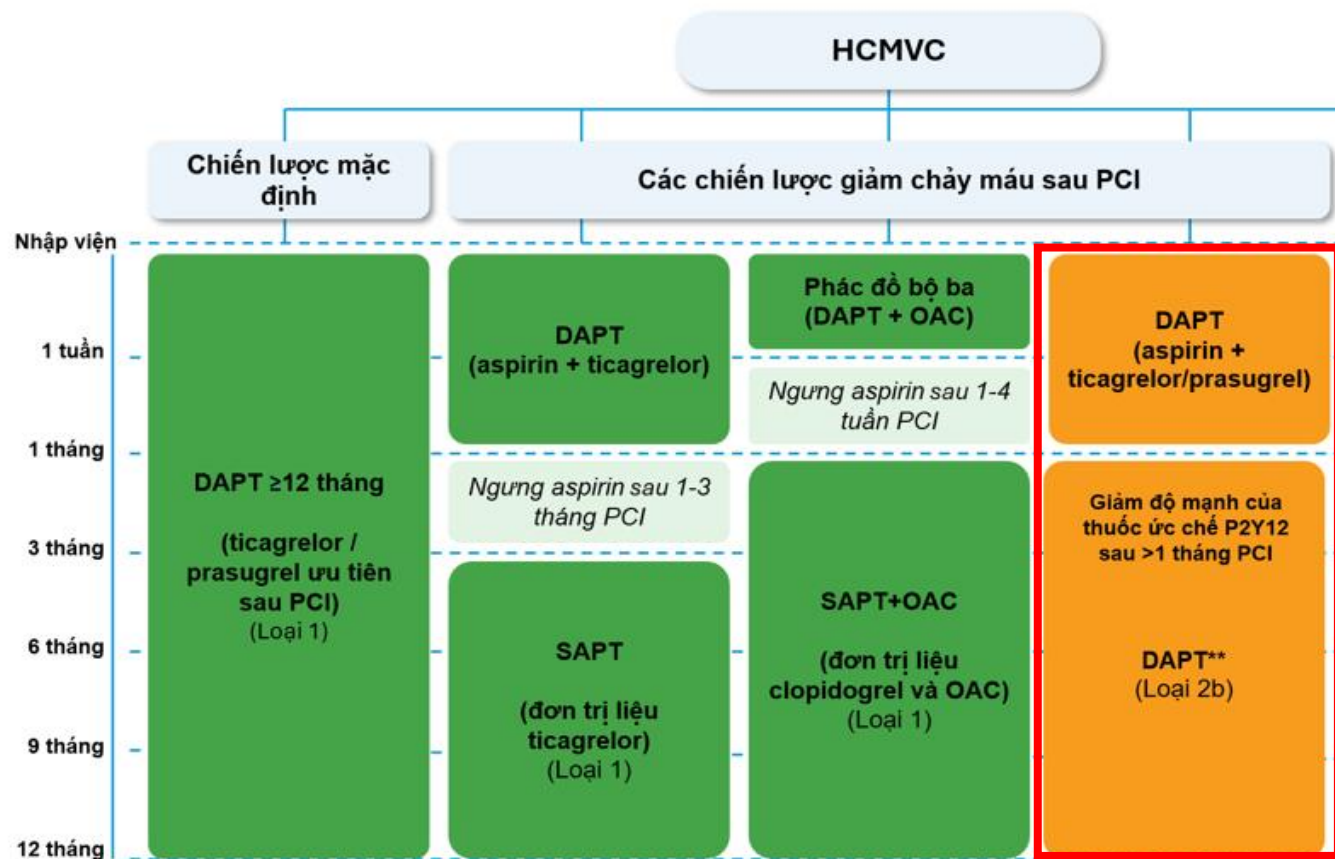


Màu sắc tương ứng với mức khuyến cáo trong phần “PHÂN LOẠI CÁC MỨC KHUYẾN CÁO”.

*Nguy cơ xuất huyết cao theo ARC-HBR

**DAPT với Ticagrelor 60mg hoặc Prasugrel 5mg hoặc Clopidogrel 75mg.

VNHA 2025: Xuống thang (giảm liều P2Y12i mạnh, chuyển đổi Clopidogrel ±test gen CYP2C19/chức năng tiểu cầu) mức IIb



Ở bệnh nhân HCMVC được can thiệp mạch vành qua da, chiến lược xuống thang giảm độ mạnh liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu kép (chuyển từ ticagrelor hoặc prasugrel liều chuẩn sang liều thấp hơn hoặc sang clopidogrel) sau 1 tháng có thể hợp lý để giảm nguy cơ xuất huyết

IIb **B**

Cần nhắc xét nghiệm chức năng tiểu cầu hoặc xét nghiệm gen giảm chức năng CYP2C19, khi xuống thang với clopidogrel hoặc đơn trị với clopidogrel trong khoảng thời gian 1-3 tháng sau can thiệp mạch vành qua da.

IIb **B**

Màu sắc tương ứng với mức khuyến cáo trong phần “**PHÂN LOẠI CÁC MỨC**”

*Nguy cơ xuất huyết cao theo ARC-HBR

****DAPT với Ticagrelor 60mg hoặc Prasugrel 5mg hoặc Clopidogrel 75mg.**

ESC 2024 về Hội chứng vành mạn: Phác đồ KKTTC kép

In CCS patients with no indication for oral anticoagulation, DAPT consisting of aspirin 75–100 mg and clopidogrel 75 mg daily for up to 6 months is recommended as the default antithrombotic strategy **after PCI-stenting.**

I

A

In CCS patients undergoing **high-thrombotic risk stenting** (e.g. complex left main stem, 2-stent bifurcation, suboptimal stenting result, prior stent thrombosis, previously known **CYP2C19 *2/*3 polymorphisms**), prasugrel or ticagrelor (in addition to aspirin) may be considered instead of clopidogrel, for the first month, and up to 3–6 months.

IIb

C

Khởi trị và duy trì 6 tháng DAPT với Clopidogrel hoặc với Ticagrelor/Prasugrel nếu có nguy cơ huyết khối cao hoặc có bằng chứng đột biến gây giảm chức năng CYP2C19

Kết luận

- Bệnh nhân mang allele giảm chuyển hóa CYP2C19 làm giảm nồng độ thuốc khi sử dụng Clopidogrel, do đó tiềm ẩn nguy cơ gia tăng biến cố tim mạch
- Tình trạng này phụ thuộc vào nguy cơ nền của bệnh nhân, nguy cơ càng cao, tần suất biến cố tim mạch càng lớn
- Người Việt Nam có nguy cơ biến cố tim mạch cao hơn các nước thu nhập cao như Hàn Quốc, Nhật Bản, vì vậy hiện tượng “nghịch thường Đông Á” có thể không đúng với người Việt Nam
- Ticagrelor là thuốc KKTTC thế hệ mới, có hoạt tính trực tiếp, không bị ảnh hưởng bởi CYP2C19 hay các yếu tố lâm sàng khác
- Những trường hợp nguy cơ biến cố tim mạch cao như HCMVC hoặc HCMVM nguy cơ cao hoặc có bằng chứng mang allele giảm chuyển hóa CYP2C19 cần ưu tiên DAPT với Ticagrelor
- Trong một số trường hợp có quan ngại nguy cơ xuất huyết, áp dụng chiến lược đơn trị Ticagrelor hoặc giảm liều sau DAPT chuẩn 1 tháng để giảm đồng thời cả nguy cơ huyết khối và xuất huyết cho người bệnh