

KHẢO SÁT ĐỘ NGƯNG TẬP TIỂU CẦU Ở NGƯỜI BỆNH ĐỘNG MẠCH VÀNH ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG ASPIRIN VÀ/ HOẶC CLOPIDOGREL

Trần Văn Công Thắng¹, Tạ Anh Hoàng¹, Trương Đình Cẩm¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá độ ngưng tập tiểu cầu (NTTC) và tỷ lệ kháng thuốc chống NTTC ở người bệnh mạch vành (BMV) được điều trị bằng aspirin và/ hoặc clopidogrel.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả cắt ngang, tiến hành trên 201 người BMV đang được điều trị bằng aspirin và/ hoặc clopidogrel, với thời gian dùng thuốc ổn định ≥ 7 ngày. Độ NTTC được đánh giá phương pháp đo độ truyền quang (Light Transmission Aggregometry - LTA), Tiêu chuẩn đề kháng aspirin và clopidogrel dựa theo đồng thuận về “Phản ứng tiểu cầu cao trong điều trị” (high on-treatment platelet reactivity - HTPR) của Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ (ACC) năm 2010.

Kết quả: 150 nam và 51 nữ, độ tuổi trung bình là $62,83 \pm 11,02$, giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị (Median/interquartile range - Med/IQR) của độ NTTC khi sử dụng aspirin là 7,0 (14,5) và clopidogrel là 51,45 (20,9). Tỷ lệ đề kháng aspirin là 19,05%, đề kháng clopidogrel là 61,11%, và kháng cả hai thuốc là 13,44%. Không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa độ NTTC với tuổi, giới tính và chỉ số khối cơ thể (BMI) ($p > 0,05$).

Kết luận: Tỷ lệ đề kháng thuốc clopidogrel trong điều trị bệnh nhân BMV khá cao (lên đến 61,11%). Liệu pháp phối hợp kháng kết tập tiểu cầu kép (aspirin và clopidogrel) làm tăng hiệu quả điều trị và giảm tỷ lệ đề kháng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu

Từ khóa: Độ ngưng tập tiểu cầu, bệnh động mạch vành, tính kháng thuốc.

INVESTIGATION OF PLATELET AGGREGATION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE TREATED WITH ASPIRIN AND/OR CLOPIDOGREL

¹ Trung tâm Tim mạch - Bệnh viện Quân y 175

Người phản hồi (Corresponding): Trương Đình Cẩm (truongcam1967@gmail.com)

Ngày nhận bài: 14/11/2023, ngày phản biện: 26/11/2023

Ngày bài báo được đăng: 30/12/2023

SUMMARY

Objective: Evaluation of platelet aggregation and antiplatelet drug resistance rate in patients with coronary artery disease patients who were treated by aspirin and/or clopidogrel.

Method: A cross – sectional study was conducted on 201 coronary artery disease (CAD) patients who were treated by aspirin and/ or clopidogrel, with a minimum stable medication duration of 7 days. Platelet aggregation was measured by Light Transmission Aggregometry. Criteria for determining resistance to antiplatelet drugs were based on the 2010 HTPR (high on-treatment platelet reactivity) of American College of Cardiology (ACC) consensus.

Results: 150 men and 50 women, average age is $62,83 \pm 11,02$, Median/interquartile range (Med/IQR) of platelet aggregation when using aspirin is 7,0 /14,5 and clopidogrel is 51,45 /20,9. The rate of aspirin resistance was 19,05%, clopidogrel resistance was 61,11%, and resistance to both drugs was 13,44%. No significant relationship was found between platelet aggregation and age, gender and body mass index (BMI) ($p > 0,05$).

Conclusion: The resistance rate to clopidogrel in the treatment of coronary artery disease is quite high (up to 61,11%). Dual antiplatelet combination therapy (asprin and clopidogrel) increases treatment effectiveness and reduces the rate of antiplatelet resistance.

Key words: Platelet aggregation, coronary artery disease, drug resistance.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh mạch vành (BMV) là tên gọi chung của nhóm bệnh lý tim mạch gây ra do động mạch nuôi dưỡng tim bị hẹp hoặc tắc nghẽn bởi các mảng xơ vữa hoặc huyết khối dẫn đến tình trạng cơ tim bị thiếu máu nuôi dưỡng. Tình trạng thiếu máu cho dù là cấp tính hay mạn tính cũng đều gây ra những ảnh hưởng nặng nề lên sức khỏe, tính mạng và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân BMV. Hiện nay, BMV đã trở thành gánh nặng y tế toàn cầu, và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do tim

mạch. Trong chiến lược dự phòng và điều trị BMV, thuốc chống ngưng tập tiểu cầu (NTTC) có vai trò cơ bản và quan trọng và aspirin và clopidogrel là 2 loại thuốc kháng NTTC kinh điển, được dùng khá phổ biến trên lâm sàng trong hệ thống y tế nước ta hiện nay. Tuy nhiên, tỷ lệ kháng thuốc chống NTTC trong các nghiên cứu ghi nhận là tương đối cao. Theo đồng thuận HTPR 2010 của ACC, tỷ lệ kháng thuốc chống NTTC dao động từ 5 – 60% đối với aspirin và 15 – 40% đối với clopidogrel (1). Đây là một trong những yếu tố tiên lượng độc lập của các biến chứng tim mạch

do BMV. Ở Việt Nam, vấn đề đo độ NTTC ở người BMV được điều trị bằng các thuốc chống NTTC vẫn chưa được quan tâm nhiều. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm khảo sát độ NTTC, tỷ lệ kháng thuốc NTTC và một số yếu tố nhân trắc học liên quan đến độ NTTC ở người bệnh ĐMV được điều trị bằng aspirin và/ hoặc clopidogrel.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 201 bệnh nhân được chẩn đoán BMV và điều trị bằng aspirin và/ hoặc clopidogrel tại khoa Can thiệp tim mạch, Bệnh viện Quân y 175 từ tháng 11/2021 đến tháng 12/2022.

+ *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán xác định BMV và điều trị bằng thuốc kháng NTTC (aspirin và/ hoặc clopidogrel).

- BN từ 18 tuổi trở lên

- BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

+ *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN sử dụng thuốc tiêu sợi huyết, thuốc chống đông hoặc thuốc chống NTTC khác.

- BN có bệnh lý huyết học; Hb < 80 g/L hoặc > 160 g/L; Tiểu cầu < 100 G/L hoặc > 450 G/L.

- BN suy chức năng gan mức độ

nặng hoặc bệnh thận mạn giai đoạn cuối

- BN đang mắc các bệnh lý cấp tính hoặc có chỉ định điều trị ngoại khoa.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

+ *Thiết kế nghiên cứu:* Tiến cứu, mô tả cắt ngang

+ *Các bước tiến hành:* Tuyển chọn các bệnh nhân được chẩn đoán xác định là BMV phù hợp với các tiêu chuẩn lựa chọn.

- Thu thập các dữ liệu lâm sàng: tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể (BMI), yếu tố nguy cơ tim mạch, phân loại bệnh ĐMV và thuốc điều trị. Bệnh nhân được sử dụng liệu pháp kháng NTTC kép (Dual Antiplatelet Therapy - DAPT) là bệnh nhân được sử dụng phối hợp aspirin và clopidogrel.

- Thu thập các dữ liệu xét nghiệm: độ NTTC, hồng cầu, huyết sắc tố (Hb), tiểu cầu, thể tích trung bình tiểu cầu (MPV), mức lọc cầu thận (eGFR), phân suất tổng máu (EF).

- Xét nghiệm đo độ NTTC bằng phương pháp đo độ truyền quang (Light Transmission Aggregometry - LTA): Lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng, để ở nhiệt độ phòng (24 – 27°C), với tuýp lấy máu chân không có tráng silicon, chứa chống đông bằng Natri citrat 3,8%. Xét nghiệm được thực hiện trên máy đo độ đông máu tự động Model CS 2500 do công ty Sysmex Corporation (Nhật Bản) sản xuất.



Hình 1: Máy đo độ NTTC tự động CS 2500

- + Các tiêu chuẩn nghiên cứu:
- Phân loại bệnh ĐMV theo tiêu chuẩn của ESC năm 2019.
 - Xác định tính đề kháng thuốc chống NTTC theo định nghĩa về phản ứng tiêu cầu cao trong điều trị (HTPR) của ACC năm 2010:
 - * HTPR đối với aspirin được xác định khi độ NTTC tối đa (MoA) $\geq 20\%$ và được đo với chất kích tập là acid arachidonic (ARA).
 - * HTPR đối với clopidogrel được xác định khi độ NTTC – MoA $\geq 46\%$ và được đo với chất kích tập là adenosine diphosphate (ADP).
- + Xử lý số liệu: Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0, phân tích dưới dạng:
- Giá trị trung bình (\bar{X}), độ lệch chuẩn (SD).
 - Giá trị trung vị (Med), khoảng tứ phân vị (IQR).
 - Tỷ lệ phần trăm (%).
 - So sánh hai giá trị trung bình và tỷ lệ phần trăm bằng test “ t-student ” và test “ X^2 ”. Nếu biến không có phân phối chuẩn thì so sánh hai giá trị trung vị bằng kiểm định Mann – Whitney.
- + Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng y đức Bệnh viện Quân Y 175.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Giá trị	Ghi chú
Tuổi		62,83 ± 11,02	X ± SD
Giới tính	Nam	n = 150	74,63%
	Nữ	n = 51	25,37%
BMI		22,98 ± 2,88	kg/m ²

Nhận xét: Nghiên cứu gồm 201 đối tượng, trong đó có 150 nam (74,63%) và 51 nữ (25,37%). Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 62,83 ± 11,02, cao nhất là 93 tuổi và thấp nhất là 37 tuổi. Phần lớn người bệnh có BMI bình thường với BMI trung bình là 22,98 ± 2,88 kg/m².

Bảng 2: Độ ngưng tập tiểu cầu trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Độ NTTC	Giá trị (X ± SD)	Trung vị [Me (IQR)]	Đơn vị
Aspirin	14,11 ± 19,18	7,0 (14,5)	%
Clopidogrel	49,41 ± 16,23	51,45 (20,9)	%

Nhận xét: Sử dụng phương pháp đo độ NTTC bằng đo độ truyền quang (LTA) với chất kết tập là ARA và ADP, cho thấy độ NTTC trung bình ở bệnh nhân dùng thuốc aspirin là 14,11 ± 19,18%, và độ NTTC trung bình ở bệnh nhân dùng thuốc clopidogrel là 49,41 ± 16,23%.

Bảng 3: Tỷ lệ kháng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu ở đối tượng nghiên cứu

Điều trị	Số lượng	Kháng thuốc	Phần trăm
Aspirin	n = 189	36	19,05%
Clopidogrel	n = 198	121	61,11%
DAPT	n = 186	25	13,44%

*DAPT: Kháng kết tập tiểu cầu kép (Dual Antiplatelet Therapy)

Nhận xét: Theo đồng thuận của ACC năm 2010 về định nghĩa phản ứng tiểu cầu cao trong điều trị (HTPR) thì trong nghiên cứu: tỷ lệ kháng aspirin là 19,05%, tỷ lệ kháng clopidogrel là 61,11% và tỷ lệ kháng cả 2 thuốc là 13,44%.

Bảng 4: Mối liên quan giữa độ NTTC với một số yếu tố nhân trắc học

Chỉ số	Độ NTTC trung bình/ trung vị			
		aspirin		clopidogrel
Tuổi	< 60	13,64 ± 20,43	p > 0,05	49,75 ± 16,51
		5,4 (14,1)		
	≥ 60	14,39 ± 18,43		49,22 ± 16,13
		7,6 (15,2)		
Giới	Nam	14,34 ± 19,58	p > 0,05	48,91 ± 16,57
		6,9 (13,8)		51,1 (20,3)
	Nữ	13,36 ± 18,05		50,91 ± 15,25
		7,0 (16,5)		51,4 (21,1)
BMI	Thiếu cân	13,16 ± 9,09	p > 0,05	42,51 ± 23,62
		12,3 (18,2)		37,1 (41,8)
	Bình thường	13,76 ± 19,05		50,20 ± 15,11
		7,3 (13,7)		52,1 (18,8)
	Thừa cân	14,83 ± 20,59		49,15 ± 15,79
		5,9 (14,5)		49,5 (22,5)
	Béo phì	14,29 ± 20,17		49,79 ± 17,03
		6,6 (15,5)		50,5 (22,5)

Nhận xét: Trong nghiên cứu, chúng tôi chưa tìm được sự khác biệt có ý nghĩa về độ NTTC trung bình khi so sánh giữa các nhóm tuổi, giới tính và BMI khác nhau ở những bệnh nhân BMV được điều trị bằng aspirin và/ hoặc clopidogrel ($p > 0,05$).

4. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm độ NTTC ở người bệnh động mạch vành

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 201 bệnh nhân BMV, trong đó có 120 nam (74,63%) và 51 nữ (25,37%) với độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là $62,83 \pm 11,02$. Kết quả nghiên cứu cho thấy, độ NTTC trung bình ở bệnh nhân dùng thuốc aspirin là $14,11 \pm 19,18\%$, và

độ NTTC trung bình ở bệnh nhân dùng thuốc clopidogrel là $49,41 \pm 16,23\%$. Kết quả này có sự khác biệt với các nghiên cứu khác, như PA. Gum (2003) sử dụng ARA để đánh giá độ NTTC của aspirin là $11,4 \pm 13\%$ (2); hay Lê Tùng Lam (2012) sử dụng ADP để đánh giá độ NTTC của clopidogrel là $66,59 \pm 13,53\%$ (3). Trị số trung bình của độ NTTC tùy thuộc vào từng hãng máy, loại và nồng độ chất kích tập, do đó mỗi phòng xét nghiệm sẽ có trị số bình thường riêng. Ngoài ra, độ NTTC còn phụ thuộc vào việc chọn mẫu, các tiêu chuẩn được sử dụng trong nghiên cứu, đặc điểm thu dung và điều trị của từng bệnh viện.

2. Tỷ lệ kháng thuốc chống NTTC ở người bệnh động mạch vành

Dựa trên thực tế với những trường hợp thất bại điều trị với thuốc chống NTTC mà người ta đưa ra khái niệm „kháng thuốc“. Vì có nhiều khái niệm kháng thuốc chống NTTC đã được đề xuất nên để chính xác hóa hiện tượng giảm hay không đáp ứng với thuốc aspirin và/ hoặc clopidogrel trên xét nghiệm, người ta đã đưa ra định nghĩa về phản ứng tiểu cầu cao trong điều trị (HTPR). Theo đồng thuận của ACC năm 2010 thì HTPR đối với aspirin được xác định khi MoA $\geq 20\%$ với chất kết tập là ARA, và HTPR đối với clopidogrel là MoA $\geq 46\%$ với chất kết tập là ADP (4). Dựa theo tiêu chuẩn này thì trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ kháng aspirin, kháng clopidogrel và cả hai thuốc lần lượt là 19,05%, 61,11% và 13,44%.

2.1. Tính kháng thuốc aspirin

Tần xuất kháng aspirin hiện nay chưa được xác định rõ, theo các nghiên cứu thì tần xuất kháng aspirin dao động rất lớn từ 5% đến 60% dân số. Có nhiều yếu tố làm tiểu cầu đáp ứng kém với aspirin như yếu tố lâm sàng, di truyền, dược học và sinh học. Giới nữ, người cao tuổi, xơ vữa động mạch, và một số đa hình gen chuyển hoá thuốc, đặc biệt là đa hình gen COX-1 có khuynh hướng tăng cao tỉ lệ kháng aspirin. Trong đó, người ta thấy 5 đa hình gen của COX-1 có sự nổi trội và phổ biến về tính kháng aspirin là: C50T, C22T, C644A, C1676T, G 128A. Nhiều nghiên cứu hiện nay cho thấy có mối tương quan

giữa kháng aspirin và những kết quả lâm sàng. Năm 2003, PA. Gum và cộng sự đã nghiên cứu đáp ứng với điều trị aspirin trên 326 bệnh nhân bị bệnh tim mạch. Kháng aspirin được xác định trên 17 bệnh nhân (5,21%). Trong thời gian theo dõi 1,8 năm, biến cố tim mạch lớn (MACE) xuất hiện trên 4 bệnh nhân (24%) ở nhóm kháng aspirin và trên 30 BN (10%) ở nhóm đáp ứng với aspirin ($p= 0,03$). Phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ khác như tuổi cao, suy tim, số lượng tiểu cầu thì kháng aspirin là một yếu tố dự báo nguy cơ tim mạch độc lập với HR = 4,14 (2). Nghiên cứu của René M'Pembele và cộng sự (2023) trên 755 bệnh nhân sau can thiệp mạch vành qua da được sử dụng thuốc chống NTTC. Độ NTTC được xác định bằng kỹ thuật LTA và đánh giá tính kháng thuốc NTTC dựa trên đồng thuận HTPR 2010 của ACC. Kết quả cho thấy tỷ lệ đề kháng đối với aspirin là 13,9% và clopidogrel lên đến 46,3% (5).

2.2. Tính kháng thuốc clopidogrel

Theo y văn thì tỷ lệ bệnh nhân kháng clopidogrel dao động trong khoảng từ 15 đến 40%, có nhiều giả thuyết được đưa ra để giải thích sự đề kháng clopidogrel, các giả thuyết này tập trung vào 3 nhóm yếu tố: lâm sàng, tế bào và di truyền. Tuy nhiên gần đây có nhiều chứng cứ cho thấy chính đặc điểm chuyển hóa của clopidogrel có liên quan với di truyền đóng vai trò then chốt trong cơ chế đề kháng với thuốc. Trong đó, enzyme CYP2C19 là enzyme chính tham gia vào

cả 2 bước trong quá trình chuyển hóa thuốc clopidogrel. Năm 2009, JL. Mega và cộng sự nghiên cứu trên 1477 bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp tham gia thử nghiệm TRITON-TIMI 38 được điều trị bằng clopidogrel, Kết quả cho thấy những người mang gen allele CYP2C19*2, chiếm 30% dân số 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% ($p < 0,001$). Đồng thời, những người mang gen allele CYP2C19*2 có tần suất chết do nguyên nhân tim mạch cao hơn so với những người không mang gen này (12,1% so với 8,0%, $p = 0,01$). Tần suất huyết khối tắc stent của người mang gen CYP2C19*2 cũng cao hơn có ý nghĩa (2,6% so với 0,8%, $p = 0,02$) (6). Kết quả nghiên cứu của René M'Pembele và cộng sự cũng chỉ ra rằng việc sử dụng liệu pháp DAPT hoặc DAPT với một thuốc kháng đông đường uống khác có thể giảm tỷ lệ kháng thuốc chống NTTC và phòng ngừa tốt hơn những rủi ro do biến cố huyết khối (5).

3. Môi liên quan giữa độ NTTC và một số đặc điểm nhân trắc học

Một trong những yếu tố nguy cơ chính của bệnh ĐMV là tuổi cao, và tần suất mắc bệnh gia tăng một cách đáng kể ở người cao tuổi. Bệnh ĐMV cũng là nguyên nhân gây tử vong và nhập viện nhiều hơn ở người bệnh cao tuổi so với nhóm tuổi thấp hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi không nhận thấy có sự khác biệt về độ NTTC và tính kháng thuốc aspirin và/hoặc

clopidogrel giữa các độ tuổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu với $p > 0,05$. Tuy nhiên trong nhiều nghiên cứu khác, các tác giả đã nhận thấy có mối liên quan giữa tuổi và độ NTTC như Vũ Hồng Điệp (2000) đã nhận thấy độ NTTC với chất kích tập ADP trên người cao tuổi bình thường cao hơn ở người trưởng thành bình thường. Điều này phù hợp với mô tả bệnh học người cao tuổi, đặc biệt là sự biến đổi của hệ tim mạch và sự lão hóa cơ thể khi tuổi ngày càng cao lên (7).

Kết quả ở bảng 4 cho thấy độ NTTC và tính kháng thuốc NTTC giữa nam và nữ khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này là tương đương với nghiên cứu của hầu hết các tác giả khác trong nước, tuy nhiên một số kết quả nghiên cứu khác trên thế giới lại cho thấy nữ giới có độ NTTC cao hơn nam giới. Tác giả NJ. Breet (năm 2011) trong một nghiên cứu trên 1069 bệnh nhân được can thiệp động mạch vành qua da nhận thấy độ NTTC với chất kích tập ADP bằng phương pháp quang học ở nữ ($59,6 \pm 13,2\%$) cao hơn nam ($56,9 \pm 14,6\%$) với $p = 0,01$, số lượng tiểu cầu trước can thiệp ở nữ cao hơn nam với $p < 0,001$ (8). Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy số lượng tiểu cầu ở nữ giới thường cao hơn do có số lượng các thụ thể bề mặt lớn hơn, dẫn tới kết hợp được nhiều fibrinogen hơn. Một vài nghiên cứu khác cũng chỉ ra rằng mức độ bám dính của tiểu cầu vào các thành mạch bị tổn thương ở nam giới nhiều hơn, nhưng mức độ kích hoạt và NTTC ở nữ giới lại lớn hơn. Trong nghiên

cứu của chúng tôi, tỷ lệ người bệnh nam/nữ chênh lệch khá lớn với số lượng bệnh nhân nữ trong mẫu nghiên cứu tương đối ít. Điều này, có thể dẫn tới sự khác biệt giữa hai giới là chưa có ý nghĩa thống kê.

Đã có nhiều nghiên cứu được tiến hành để khảo sát mối liên quan giữa chỉ số BMI với số lượng và chất lượng tiểu cầu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt về độ NTTC và tính kháng thuốc aspirin và/hoặc clopidogrel giữa các nhóm BMI là chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy vậy, một số nghiên cứu khác trên thế giới đã chứng minh được tương quan thuận của chỉ số BMI đối với độ NTTC ở bệnh nhân BMV. Nghiên cứu của D. Sibbing và cộng sự (2007) tiến hành trên 402 bệnh nhân được nạp liều 600mg clopidogrel trước khi tiến hành can thiệp ĐMV qua da. Kết quả cho thấy độ NTTC do chất kết tập ADP ở nhóm thừa cân ($BMI \geq 25$) là cao hơn có ý nghĩa so với nhóm cân bình thường ($BMI < 25$). Khi phân tích đa biến, tác giả đã chứng minh được BMI cao là một yếu tố tiên lượng độc lập duy nhất cho sự tăng độ NTTC với chất kết tập ADP ($p < 0,005$). Nói cách khác, sử dụng liều nạp 600mg clopidogrel ở người bệnh thừa cân đã không ức chế được sự NTTC như ở bệnh nhân có cân nặng bình thường (9). Như vậy mặc dù đã điều trị thuốc chống NTTC, phản ứng tiểu cầu là cao hơn đã được tìm thấy ở bệnh nhân thừa cân và béo phì có bệnh ĐMV. Cũng phải nói thêm rằng, do sự khác nhau về chủng tộc và nhân trắc học, nên tiêu chuẩn phân

loại BMI trong nghiên cứu của chúng tôi là khác với nghiên cứu kể trên.

5. KẾT LUẬN

Kết quả khảo sát độ NTTC và tỷ lệ kháng thuốc NTTC ở 201 bệnh nhân BMV cho thấy:

- Độ NTTC trung bình ở người bệnh ĐMV được điều trị bằng aspirin là $14,11 \pm 19,18\%$ và clopidogrel là $49,41 \pm 16,23\%$. Chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa độ NTTC với tuổi, giới tính và chỉ số BMI của người bệnh.

- Tỷ lệ kháng thuốc kháng clopidogrel là khá cao 61,11%, trong khi đó kháng aspirin là 19,05%. Liệu pháp phối hợp kháng kết tập tiểu cầu kép (aspirin và clopidogrel) giảm tỷ lệ kháng thuốc chống NTTC với 13,44% số bệnh nhân có kháng đồng thời cả 2 thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cassar A, Holmes DR Jr, Rihal CS et al. (2009). Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. Mayo Clin Proc, 84(12):1130-46.

2. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA et al. (2003). A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol, 41: 961-965.

3. Lê Tùng Lam (2012). Nghiên cứu độ ngưng tập tiểu cầu ở bệnh nhân trước và sau can thiệp đặt stent động mạch vành. Luận văn Thạc sỹ y học. Trường đại

học Y Hà Nội.

4. Bonello L, Tantry US, Marcucci R et al. (2010). Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*, 56(12):919-33.

5. René M'Pembele, Samantha Ahlbrecht, Carolin Helten et al. (2023), High On-Treatment Platelet Reactivity: Aspirin versus Clopidogrel, *Pharmacology* (2023) 108 (1): 83–89.

6. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. (2009). Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*, 360(4):354-62.

7. Vũ Hồng Điệp (2000). Một số

nhận xét về độ ngưng tập tiểu cầu ở người cao tuổi bình thường. *Tạp chí Y học thực hành*, 2:36-37.

8. Breet NJ, Sluman MA, van Berkel MA et al. (2011). Effect of gender difference on platelet reactivity. *Neth Heart J.*, 19(11):451-457.

9. Sibbing D, von Beckerath O, Schömig A et al. (2007). Impact of body mass index on platelet aggregation after administration of a high loading dose of 600 mg of clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 100(2):203-5.