

# 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

Nguyễn Thị Thúy Mậu<sup>1,\*</sup>, Vũ Ngọc Trung<sup>2</sup>, Nguyễn Hữu Hiếu<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thanh Thúy<sup>3</sup>, Vũ Thị Thơm<sup>1</sup>, Đinh Đoàn Long<sup>1</sup>, Trịnh Hoàng Hà<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Khoa Y dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Bệnh viện Đại học Quốc gia Hà Nội, số 182 Lương Thế Vinh, Thanh Xuân, Hà Nội, Việt Nam

<sup>3</sup>Đại học Y Hà Nội, số 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 12 tháng 9 năm 2017

Chỉnh sửa ngày 19 tháng 10 năm 2017; Chấp nhận đăng ngày 04 tháng 12 năm 2017

**Tóm tắt:** CYP2C19 là một trong những enzyme chủ yếu tham gia vào quá trình hoạt động thuốc chống ngưng tập tiểu cầu với bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Kiểu gen khác nhau gây ra đáp ứng ức chế ngưng tập tiểu cầu khác nhau. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19 và độ ngưng tập tiểu cầu (NTTC) trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả cắt ngang các người bệnh được chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp xét nghiệm đa hình gen CYP2C19 và độ NTTC. Kết quả trong 64 người bệnh, tỷ lệ kiểu gen tác dụng giảm và kém là 59,3%, bình thường 40,7%. Độ NTTC trung bình ở nhóm gen chuyển hóa (giảm, kém) và bình thường lần lượt là  $29,79 \pm 13,6$  và  $23,27 \pm 11,6$ , có độ tương đồng cao giữa 2 nhóm gen chuyển hóa. Độ NTTC trung bình ở gen chuyển hóa (kém, giảm) và bình thường của nhóm dùng Clopidogrel lần lượt là  $26,2 \pm 10,5$  và  $29,9 \pm 13,6$  ( $p > 0,05$ ), giá trị trung bình này nhóm Ticagrelor lần lượt là  $10,8 \pm 6,5$  và  $18,4 \pm 8,7$  ( $p > 0,05$ ). So với nhóm điều trị bằng Clopidogrel, nhóm Ticagrelor có độ NTTC thấp hơn ( $p < 0,01$ ). Đây là kết quả bước đầu hết sức quan trọng cho các nghiên cứu tiếp theo về mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19 và độ NTTC trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tại Việt Nam.

**Từ khóa:** Nhồi máu cơ tim cấp, Đa hình di truyền gen, CYP2C19, Độ ngưng tập tiểu cầu.

## 1. Đặt vấn đề

Nhồi máu cơ tim cấp (NMCTC) được hiểu là do sự tắc nghẽn hoàn toàn một hoặc nhiều nhánh động mạch vành gây nên thiếu máu cơ tim đột ngột và hoại tử vùng cơ tim được tưới máu bởi nhánh động mạch vành đó. Thủ phạm ở đây chính là mảng xơ vữa động mạch. Triệu chứng lâm sàng chính của bệnh là cơn đau thắt

ngực điển hình, khó thở, đánh trống ngực, buồn nôn. Can thiệp động mạch vành qua da (PCI) là một trong những phương pháp chính được sử dụng để tái lưu thông động mạch vành bị tắc, tuy nhiên đặt stent có thể làm tăng khả năng huyết khối, tắc stent trở lại [1]. Sự kích hoạt và ngưng tập tiểu cầu có vai trò quan trọng trong sự xuất hiện và phát triển của các biến cố tim mạch của bệnh nhân NMCTC và sau can thiệp PCI. Do đó, đối với bệnh nhân NMCTC được điều trị bằng PCI thì việc áp dụng các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu là rất cần thiết để làm giảm các biến chứng huyết khối tắc mạch sau phẫu thuật [2].

\* Tác giả liên hệ. ĐT.: 84-986100137.

Email: thuymauhmu@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4077>

Clopidogrel là chất đối kháng thụ thể P2Y<sub>12</sub> thế hệ thứ hai, có vai trò quan trọng trong điều trị (NMCTC), nhưng nó có khá nhiều nhược điểm. Clopidogrel là một tiền chất không hoạt tính (prodrug), đòi hỏi được chuyển hóa thành dạng hoạt động ở gan trước khi trở thành chất có hoạt tính chống ngưng tập tiểu cầu. Do đó, thời gian khởi phát tác dụng và hết tác dụng dài. Hơn nữa, enzym chuyển hóa, đặc biệt là sự đa hình di truyền của CYP2C19 có thể dẫn đến sự khác biệt đáng kể đến tác dụng chống ngưng tập của Clopidogrel, có khoảng 30% bệnh nhân không đạt được tác dụng ức chế tiểu cầu mong muốn [3, 4]. Ticagrelor là một thuốc chống ngưng tập tiểu cầu mới, có hiệu quả cao đối với các bệnh nhân NMCTC [5].

Hiện nay, ở Việt Nam, các nghiên cứu trước đây chủ yếu tập trung vào việc so sánh hiệu quả giữa 2 thuốc, ít có sự chú ý đến sự ức chế ngưng tập tiểu cầu và thậm chí còn ít chú ý đến đa hình di truyền của gen CYP2C19. Vì thế chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu: 1. Xác định tần số phân bố kiểu gen CYP2C19 ở người bệnh nhồi máu cơ tim cấp tại một số bệnh viện ở Việt Nam. 2. Bước đầu đánh giá mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19 với độ ngưng tập tiểu cầu ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:**

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang. Phương pháp chọn mẫu thuận tiện được sử dụng trong nghiên cứu này cho đến khi đủ cỡ mẫu cần thiết. 64 bệnh nhân được chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp có điều trị kháng kết tiểu cầu và đồng ý tham gia được thu mẫu tại hai bệnh viện: Viện Tim mạch Việt Nam, Trung tâm Tim mạch Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Thời gian lấy mẫu từ 8/2015 đến 02/2017. Nghiên cứu tuân thủ theo quy định và được thông qua bởi Hội đồng đạo đức của Khoa Y Dược, ĐHQG Hà Nội.

**Phương pháp phân tích độ ngưng tập tiểu cầu:** Để xác định độ ngưng tập tiểu cầu

(NTTC), 4ml máu tĩnh mạch được lấy vào ngày thứ 4 sau khi bệnh nhân nhập viện và được dùng liệu pháp kháng tiểu cầu kép (liều duy trì 100 mg aspirin+ 75 mg clopidogrel/ngày). Mẫu máu được thu nhận vào ống nghiệm chứa natri citrate 3,8%, sau đó được ly tâm nhẹ với tốc độ 800 vòng/phút trong 10 phút để có được huyết tương giàu TC (cần phải có số lượng TC 200 – 400 G/l), tiếp theo đem ly tâm mạnh với tốc độ 3.000 vòng/phút trong 10 phút để thu được huyết tương nghèo TC. Độ ngưng tập tiểu cầu được xác định dựa vào độ ngưng tập tối đa MA% sử dụng chất kích tập ADP 5  $\mu$ M (Maximum aggregation: là chỉ số NTTC ở người bình thường với chất kích tập ADP nồng độ 10  $\mu$ M là 67 $\pm$ 5%)

**Phương pháp phân tích gen:** Mẫu máu được lấy 4 ml vào ống chống đông bằng EDTA, lưu ở -20°C cho đến khi được sử dụng để tách chiết và phân tích DNA. DNA tổng số được tách chiết sử dụng E.Z.N.A.® Blood DNA Mini Kit (Omega Bio-Tek, Mỹ). Chất lượng DNA được kiểm tra bằng phương pháp đo quang phổ tại các bước sóng 260 và 280 nm, các mẫu có cùng chỉ số OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub> từ 1,6-2 sẽ được dùng làm khuôn cho phản ứng PCR tiếp theo nhằm khuếch đại đoạn gen chứa SNP quan tâm. Kiểu gen của SNP được xác định bằng hai phương pháp: kỹ thuật đa hình độ dài đoạn cắt giới hạn và giải trình tự trực tiếp.

**Phương pháp thống kê xử lý số liệu:** Số liệu được nhập vào phần mềm Epidata và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Phân tích ANOVA và chi-square được sử dụng ở những nơi phù hợp. p<0,05 được coi là sai khác có ý nghĩa thống kê.

## 3. Kết quả nghiên cứu

### 3.1. Kết quả đánh giá đa hình gen CYP2C19

Enzym CYP2C19 có tính đa hình cao, tùy theo sự xuất hiện của các alen đột biến trong kiểu gen sẽ quy định biểu hiện hoạt tính enzyme khác nhau.

Bảng 1. Tần số phân bố các kiểu gen CYP2C19 của nhóm nghiên cứu

Kiểu gen CYP2C19	Tổng số	Nam		Nữ		Tổng cộng	
		N1	%	N2	%	N	%
*1*1	26	20	76,9%	6	23,1%	26	40,6%
*1*2	28	23	82,1%	5	17,9%	28	43,8%
*1*3	3	3	100%	0	0%	3	4,7%
*2*2	2	1	50%	1	50%	2	3,1%
*2*3	5	5	100%	0	0%	5	7,8%
Tổng số	64	52	81,2%	12	18,8%	64	100%
p					0,484		

Bảng 1 cho thấy sự phân bố kiểu gen CYP2C19, trong đó: kiểu gen \*1\*2 chiếm tỉ lệ cao nhất (43,8%) trong đó nam chiếm 82,1%, nữ chiếm 17,9%. Kiểu gen \*2\*2 chiếm tỉ lệ thấp nhất (3,1%) trong đó nam chiếm 50%, nữ chiếm 50%. Không có sự khác biệt giữa nam, nữ quan sát được ở các nhóm,  $p=0,484$

### 3.2. Tỷ lệ phân loại theo mức tác dụng dược lý do kiểu gen quy định

Dựa vào kết quả phân tích kiểu gen từ mẫu máu, các bệnh nhân được chia thành 2 nhóm: Nhóm tác dụng bình thường (kiểu gen CYP2C19 \*1\*1) và nhóm tác dụng kém và giảm (kiểu gen CYP2C19 \*1\*2, \*1\*3, \*2\*2, \*2\*3 và \*3\*3).

Bảng 2. Tỷ lệ phân loại theo mức tác dụng dược lý do kiểu gen quy định

Tác dụng gen	Tổng số	Nam		Nữ		Tổng cộng	
		N1	%	N2	%	N	%
Tác dụng kém và giảm	38	32	84,2%	6	15,8%	38	59,3%
Tác dụng bình thường	26	20	76,9%	6	23,1%	26	40,7%
Tổng số	64	52	81,2%	12	18,8%	64	100%
p					0,463		

### 3.3. Kết quả độ Ngưng tập tiểu cầu theo tác dụng gen của nhóm nghiên cứu

Bảng 3. Mối liên quan giữa độ NTTC với tác dụng gen

Tác dụng gen	Độ ngưng tập tiểu cầu (NTTC) (%)	
	X	SD
Tác dụng chuyển hóa kém và giảm	27,79	13,517
Tác dụng chuyển hóa bình thường	23,27	11,557
p		0,169

Bảng 3 thể hiện trung bình độ NTTC sử dụng chất kích tập ADP giữa hai nhóm tác dụng

gen. Trong đó độ NTTC của nhóm tác dụng chuyển hóa bình thường ( $23,27 \pm 11,557$ ) có xu hướng thấp hơn so với nhóm tác dụng chuyển hóa giảm, kém ( $27,79 \pm 13,517$ ). Độ NTTC giữa hai nhóm tác dụng gen có độ tương đồng khá cao ( $p=0,169$ ).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp được điều trị theo 2 nhóm thuốc: nhóm dùng thuốc Clopidogrel và nhóm dùng thuốc Ticagrelor. Hai nhóm thuốc này đều có tác dụng là chống ngưng tập tiểu cầu, tuy nhiên mức độ tác dụng giữa hai thuốc này là khác nhau. Độ NTTC của hai nhóm điều trị thuốc được thể hiện ở bảng 4.

Bảng 4. Mối liên quan độ NTTC với tác dụng gen theo phân loại thuốc

Độ NTTC(%)				Giá trị P
	Clopidogrel	Ticagrelor	Tổng	
Tác dụng gen				
TD Bình thường	26,2 ± 10,5	10,8 ± 6,5	23,3 ± 11,6	0,005
TD Giảm và kém	29,9 ± 13,6	18,4 ± 8,7	27,8 ± 13,5	0,041
Tổng	28,4 ± 12,5	15,3 ± 8,5	26 ± 12,9	0,01
Giá trị P	0,303	0,13	0,169	

Bảng 4 thể hiện giá trị trung bình độ NTTC ở hai nhóm tác dụng gen khi sử dụng hai loại thuốc khá nhau là Clopidogrel và Ticagrelor. Giá trị  $P < 0,05$  thì sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê.

So với nhóm điều trị bằng Clopidogrel, nhóm Ticagrelor có độ NTTC thấp hơn ( $15,3 \pm$

$8,5$  so với  $28,4 \pm 12,5$ ) với khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,01$ ). Ngoài ra, độ NTTC của hai nhóm tác dụng gen trong nhóm Ticagrelor thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm Clopidogrel ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, không có sự khác biệt về độ NTTC giữa hai nhóm tác dụng gen trong từng nhóm thuốc ( $p > 0,05$ ).

### 3.4. Các yếu tố nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp

Bảng 5. Các yếu tố nguy cơ

Yếu tố	Tác dụng kém, giảm		Tác dụng bình thường		Tổng		p
	N1	%	N2	%	N	%	
	Béo phì	3	50%	3	50%	6	
Hút thuốc lá	23	69,7%	10	30,3%	33	100%	0,035
THA	25	61,0%	16	39%	41	100%	0,211
RLCHLipid	7	58,3%	5	41,7%	12	100%	0,774
Đái tháo đường	8	57,1%	6	42,9%	14	100%	0,791
Tiền sử NMCT	6	66,7%	3	33,3%	9	100%	0,508
Tiền sử bệnh mạch vành	9	75%	3	25%	12	100%	0,146
Tiền sử CTĐMV (PCI)	7	77,8%	2	22,2%	9	100%	0,180

Bảng 5 thể hiện tỷ lệ phần trăm của các yếu tố nguy cơ như béo phì, hút thuốc lá, THA, RLCHLipid, Đái tháo đường, Tiền sử NMCT, Tiền sử mạch vành và PCI trong các nhóm tác dụng gen.

Với nhóm người hút thuốc lá, tỷ lệ người bệnh người bệnh có kiểu gen chuyển hóa giảm, kém (69,7%) cao hơn so với nhóm có kiểu gen chuyển hóa bình thường (30,3%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,035$ ).

Các yếu tố nguy cơ khác như: béo phì, rối loạn chuyển hóa lipid, THA, đái tháo đường, tiền sử nhồi máu cơ tim, bệnh mạch vành, tiền sử can thiệp PCI thì sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

## 4. Bàn luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tần số gặp cao nhất là kiểu gen \*1\*2 chiếm 43,8% tỷ lệ này cao hơn so với kết quả nghiên cứu PLATO (17%); \*1\*1 chiếm 40,6%; tần số xuất hiện \*3 trong nghiên cứu của chúng tôi (12,5%) cao hơn so với tỷ lệ xuất hiện alen này ở châu á (2-9%) và so với châu Âu và Mỹ (<1%) theo nghiên cứu của Scott [6]. Tỷ lệ người bệnh theo mức độ tác dụng dược lý do kiểu gen quy định cũng có độ tương đồng cao với các nghiên cứu trên thế giới. Với 59,3% người bệnh tác dụng giảm, kém so với tỷ lệ này trên thế giới là (20-60%) trong đó 15-17% ở người da trắng và

châu Phi còn ở châu Á là 44-50% thấp hơn so với tỉ lệ trong nghiên cứu của chúng tôi. 40,7% người bệnh tác dụng bình thường so với trên thế giới là (35-50%) [6].

Mối liên quan với các yếu tố nguy cơ: tiền sử hút thuốc lá ở bệnh nhân có kiểu gen chuyển hóa giảm và kém (69,7%) cao hơn so với các người bệnh có kiểu gen chuyển hóa bình thường (30,3%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p=0,035$ ). Các yếu tố nguy cơ khác như: béo phì, rối loạn chuyển hóa lipid, THA, đái tháo đường, tiền sử nhồi máu cơ tim, bệnh mạch vành, tiền sử can thiệp PCI thì sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ).

So với nhóm chuyển hóa giảm và kém, độ ngưng tập tiểu cầu của nhóm chuyển hóa bình thường có xu hướng thấp hơn ( $23,3 \pm 11,6\%$  so với  $27,8 \pm 13,5\%$ ) phù hợp với nghiên cứu của Xinchun Yang và cộng sự[7]. Tuy nhiên sự khác biệt này chưa đạt mức ý nghĩa thống kê ( $p=0,169 >0,05$ ). Nguyên nhân một phần là do cỡ mẫu nghiên cứu còn khá ít ( $n=64$ ) chưa đủ để cho kết quả thống kê có ý nghĩa.

Ticagrelor là một loại thuốc kháng tiểu cầu mới. So sánh với Clopidogrel, nó có nhiều ưu điểm hơn như tác dụng nhanh hơn, hiệu quả cao, và hồi phục nhanh sau khi ngừng thuốc. Ticagrelor là thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu duy nhất chứng minh giảm tỷ lệ tử vong tim mạch so với Clopidogrel [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ ngưng tập tiểu cầu của nhóm bệnh nhân dùng thuốc Ticagrelor ( $15 \pm 8,5$ ) thấp hơn so với nhóm điều trị bằng Clopidogrel ( $28,4 \pm 12,5$ ), sự khác biệt này là có ý nghĩa với  $p=0,001$ .

Nguyên nhân là do trong quá trình trao đổi chất, Ticagrelor được chuyển hóa bởi CYP3A4 và CYP2C19 không tham gia vào sự trao đổi chất này. Theo nghiên cứu của Wallentin trên 10285 bệnh nhân cho thấy rằng trong quá trình điều trị, việc sử dụng các thuốc ức chế bơm proton tăng đáng kể mức độ ngưng tập tiểu cầu trong nhóm Clopidogrel, trong khi nhóm Ticagrelor cho thấy không có sự thay đổi đáng kể. Hơn nữa trong một nghiên cứu của Sorey khẳng định rằng các đa hình của thụ thể P2Y12,

bao gồm cả đột biến của P2RY12, P2RY1 và ITGB3 không ảnh hưởng đến tác dụng ức chế tiểu cầu của Ticagrelor.

Tuy nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu còn hạn chế, nhưng nghiên cứu cho thấy đánh giá bước đầu mối liên quan độ NTTC với đa hình di truyền gen CYP2C19 và một số yếu tố nguy cơ khác. Qua đó, giúp định hướng cho các nghiên cứu trong tương lai với cỡ mẫu lớn hơn nhằm xác định rõ mối liên quan về độ NTTC giữa các kiểu gen, qua đó giúp cá thể hóa điều trị bệnh nhân đạt hiệu quả hơn.

## 5. Kết luận

Tần số phân bố kiểu gen và tác dụng gen ở người bệnh bị nhồi máu cơ tim cấp ở một số bệnh viện ở Hà Nội khá tương đồng với các đề tài nghiên cứu trước đó tại một số quốc gia. Hơn nữa, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng, Ticagrelor có tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu tốt hơn so với Clopidogrel. Tuy nhiên, độ ngưng tập tiểu cầu đo được giữa 2 nhóm tác dụng gen bình thường và nhóm tác dụng kém, giảm không có sự khác biệt về mặt thống kê. Trên cơ sở đó, chúng tôi muốn có những nghiên cứu tiếp theo về vấn đề này để thật sự hiểu rõ hơn về mối liên quan giữa đa hình di truyền gen CYP2C19 và độ ngưng tập tiểu cầu.

## Lời cảm ơn

Chúng tôi trân trọng cảm ơn sự tài trợ của Khoa Y Dược - Đại học Quốc gia Hà Nội cho đề tài mã số QG.15.32 để thực hiện nghiên cứu này. Xin chân thành cảm ơn Viện Tim mạch Việt Nam, Trung tâm Tim mạch-Bệnh viện Đại học Y Hà nội đã cung cấp các mẫu bệnh phẩm phục vụ cho nghiên cứu.

## Tài liệu tham khảo

- [1] Clemmensen, P., S. Wiberg, A. Van't Hof, E.N. Deliaris, P. Coste, J. Ten Berg, C. Cavallini, M. Hamon, D. Dudek, U. Zeymer, X. Tabone,

- S.D. Kristensen, D. Bernstein, P. Anthopoulos, J. Prats, and P.G. Steg, *Acute stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention: insights from the EUROMAX trial (European Ambulance Acute Coronary Syndrome Angiography)*. JACC Cardiovasc Interv, 2015. **8** (1 Pt B): p. 214-20.
- [2] Garg, P., B.Z. Galper, D.J. Cohen, R.W. Yeh, and L. Mauri, *Balancing the risks of bleeding and stent thrombosis: a decision analytic model to compare durations of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents*. Am Heart J, 2015. **169**(2): p. 222-233.e5.
- [3] Rai, M., R.L. Seip, A. Gupta, R.G. McKay, J. Hirst, P.D. Thompson, and G. Ruano, *CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy in a patient with clopidogrel resistance*. Conn Med, 2012. **76**(5): p. 267-72.
- [4] Nguyen, T.A., J.G. Diodati, and C. Pharand, *Resistance to clopidogrel: a review of the evidence*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(8): p. 1157-64.
- [5] Lindholm, D., C. Varenhorst, C.P. Cannon, R.A. Harrington, A. Himmelmann, J. Maya, S. Husted, P.G. Steg, J.H. Cornel, R.F. Storey, S.R. Stevens, L. Wallentin, and S.K. James, *Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial*. Eur Heart J, 2014. **35**(31): p. 2083-93.
- [6] Scott, S.A., K. Sangkuhl, C.M. Stein, J. Hulot, J.L. Mega, D.M. Roden, T.E. Klein, M.S. Sabatine, J.A. Johnson, and A.R. Shuldiner, *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update*. Clin Pharmacol Ther, 2013. **94**(3): p. 317-23.
- [7] Dong, P., X. Yang, and S. Bian, *Genetic Polymorphism of CYP2C19 and Inhibitory Effects of Ticagrelor and Clopidogrel Towards Post-Percutaneous Coronary Intervention (PCI) Platelet Aggregation in Patients with Acute Coronary Syndromes*. Med Sci Monit, 2016. **22**: p. 4929-36.
- [8] Wallentin, L., R.C. Becker, A. Budaj, C.P. Cannon, H. Emanuelsson, C. Held, J. Horrow, S. Husted, S. James, H. Katus, K.W. Mahaffey, B.M. Scirica, A. Skene, P.G. Steg, R.F. Storey, R.A. Harrington, A. Freij, and M. Thorsen, *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2009. **361**(11): p. 1045-57.

## Initial Evaluation of the Relationship between CYP2C19 Polymorphisms and Platelet Aggregation in Patients with Acute Myocardial Infraction in some Hospitals in Hanoi

Nguyen Thi Thuy Mau<sup>1</sup>, Vu Ngoc Trung<sup>2</sup>, Nguyen Huu Hieu<sup>1</sup>,  
Nguyen Thanh Thuy<sup>3</sup>, Vu Thi Thom<sup>1</sup>, Dinh Doan Long<sup>1</sup>, Trinh Hoang Ha<sup>2</sup>

<sup>1</sup>VNU School of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>Viet Nam National University Hospital, 182 Luong The Vinh, Thanh Xuan, Hanoi, Vietnam

<sup>3</sup>Ha Noi Medical University, 1 Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam

**Abstract:** CYP2C19 is one of the principal enzymes involved in the antiplatelet prodrug in patients with acute myocardial infraction. Different genotypes can cause various responses to platelet aggregation inhibitors. Therefore, we conduct research to evaluate the relationship between CYP2C19 polymorphisms and platelet aggregation in patients with acute myocardial infraction. The study was processed with a cross-sectional study of patients diagnosed acute myocardial infraction had blood samples tested for the gene CYP2C19 and platelet aggregation. The results in 64 consecutive patients, phenotypes based on genotypes: 59,3% poor and intermediate metabolizer, 40,7% extensive metabolizer. The average platelet aggregation of (poor, intermediate) metabolizer and extensive

metabolizer were  $29,79 \pm 13,6$  and  $23,27 \pm 11,6$ , respectively, there was a high similarity between the groups ( $p > 0,05$ ). The average platelet aggregation of (poor, intermediate) metabolier and extensive metabolizer on the group with Clopidogrel were  $26,2 \pm 10,5$  and  $29,9 \pm 13,6$  ( $p > 0,05$ ), the average with Ticagrelor were  $10,8 \pm 6,5$  and  $18,4 \pm 8,7$  ( $p > 0,05$ ), respectively. The group treated with Ticagrelor had a lower platelet aggregation than the remaining one with Clopidogrel ( $p < 0,01$ ). The study got some initial results that would be important for further studies on the relationship between CYP2C19 polymorphisms and platelet aggregation on Vietnamese patients with acute myocardial infraction.

*Keywords:* Acute myocardial infarction, polymorphisms, CYP2C19, platelet aggregation.