

Khảo sát đặc điểm độ ngưng tập tiểu cầu và đề kháng clopidogrel ở bệnh nhân được can thiệp động mạch vành qua đường ống thông

Investigating the features of platelet aggregation and clopidogrel resistance in patients undergone percutaneous coronary intervention

Tạ Anh Hoàng*, Nguyễn Duy Toàn*,
Trương Đình Cẩm**

*Bệnh viện Quân y 103,

**Bệnh viện Quân y 175

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm độ ngưng tập tiểu cầu và tỉ lệ kháng thuốc clopidogrel ở bệnh nhân được đặt stent động mạch vành qua đường ống thông. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang với 171 bệnh nhân được điều trị can thiệp đặt stent động mạch vành thành công có điều trị với clopidogrel tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Quân y 175 từ tháng 9/2021 đến tháng 12/2022. Độ ngưng tập tiểu cầu được xác định bằng phương pháp đo độ truyền quang với chất kích tập đặc hiệu ADP. Kháng clopidogrel được xác định khi độ ngưng tập tiểu cầu tối đa > 50%. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của nam giới ($59,91 \pm 11,11$) thấp hơn nữ giới ($68,21 \pm 9,3$) với $p < 0,05$. Độ ngưng tập tiểu cầu ở nhóm hút thuốc lá cao hơn nhóm không hút thuốc ($51,48 \pm 15,07\%$ so với $44,11 \pm 15,09\%$, $p < 0,05$). Nhóm có nồng độ NT-proBNP $\geq 300\text{pg/ml}$ có độ ngưng tập tiểu cầu cao hơn nhóm có nồng độ NT-proBNP $< 300\text{pg/ml}$ ($50,54 \pm 15,89\%$ so với $43,7 \pm 14,45\%$, $p < 0,05$). Độ ngưng tập tiểu cầu tương quan thuận mức độ yếu với BMI ($r = 0,24$) và tổng chiều dài stent ($r = 0,15$) với $p < 0,05$. Tỉ lệ kháng clopidogrel là 43,68%. Ở nhóm bệnh nhân có BMI $\geq 23\text{kg/m}^2$, hút thuốc lá, nồng độ NT-proBNP $\geq 300\text{pg/ml}$ thì tỉ lệ kháng clopidogrel cao hơn so với nhóm còn lại với $p < 0,05$. **Kết luận:** Độ ngưng tập tiểu cầu ở nhóm bệnh nhân có hút thuốc lá, nồng độ NT-proBNP $\geq 300\text{pg/ml}$ cao hơn so với nhóm còn lại, đồng thời tương quan thuận mức độ yếu với BMI và số lượng stent được can thiệp. Tỉ lệ kháng clopidogrel là 43,68%. Ở nhóm bệnh nhân có hút thuốc lá hoặc BMI $\geq 23\text{kg/m}^2$ hoặc có nồng độ NT-proBNP $\geq 300\text{pg/ml}$ thì tỉ lệ kháng clopidogrel cao hơn so với các nhóm còn lại với $p < 0,05$.

Từ khóa: Độ ngưng tập tiểu cầu, kháng clopidogrel, can thiệp động mạch vành qua đường ống thông.

Summary

Objective: To study the features of platelet aggregation and the rate of clopidogrel resistance in patients undergone percutaneous coronary intervention. **Subject and method:** A cross-sectional descriptive study with 171 patients who were successfully stenting and treated with clopidogrel at 103 Military Hospital and 175 Military Hospital from 9/2021 to 12/2022. Platelet aggregation was determined by light transmission aggregometry with specific stimulant agent ADP. Clopidogrel resistance was determined when the maximal platelet aggregation was > 50%. **Result:** The average age of men (59.91 ± 11.11) was lower than that of women (68.21 ± 9.3) with $p < 0.05$. The rate of female patients with

Ngày nhận bài: 05/02/2024, ngày chấp nhận đăng: 04/03/2024

Người phản hồi: Nguyễn Duy Toàn, Email: Ndtoan.hvqy@gmail.com - Bệnh viện Quân y 103

diabetes (39.53%) was higher than that of men (22.65%) with $p < 0.05$. Platelet aggregation in the smoking patient group was higher than the non-smoking group ($51.48 \pm 15.07\%$ vs $44.11 \pm 15.09\%$, $p < 0.05$), at the same time in the patient group with NT-proBNP level $\geq 300\text{pg/ml}$ had higher platelet aggregation than the group with NT-proBNP level $< 300\text{pg/ml}$ ($50.54 \pm 15.89\%$ vs. $43.7 \pm 14.45\%$, $p < 0.05$). Platelet aggregation showed a weak positive correlation with BMI ($r = 0.24$) and total stent length ($r = 0.15$) with $p < 0.05$. The clopidogrel resistance rate was 43.68%. In the group of patients who smoked or had BMI $\geq 23\text{kg/m}^2$ or had NT-proBNP levels $\geq 300\text{pg/ml}$, the clopidogrel resistance rate was higher than the other group with $p < 0.05$. **Conclusion:** Platelet aggregation in the group of patients who smoked or had NT-proBNP levels $\geq 300\text{pg/ml}$ was higher than the other groups, and correlated positively with BMI and the number of stents treated. The clopidogrel resistance rate was 43.68%. In the group of patients who had BMI $\geq 23\text{kg/m}^2$ or smoked or had NT-proBNP levels $\geq 300\text{pg/ml}$, the rate of clopidogrel resistance was higher than in the other groups with $p < 0.05$.

Keywords: Platelet aggregation, clopidogrel resistance, percutaneous coronary intervention.

1. Đặt vấn đề

Bệnh động mạch vành (ĐMV) đang có xu hướng gia tăng và trẻ hóa tại Việt Nam. Mặc dù, đã có những phát triển của kỹ thuật can thiệp ĐMV qua đường ống thông nhưng tỉ lệ tử vong (TV) chung còn cao. Sự phối hợp giữa aspirin với 1 thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂ sau can thiệp đặt stent ĐMV là điều trị nền. Trong đó, clopidogrel vẫn là sự lựa chọn mang tính phổ biến và phù hợp với điều kiện của Việt Nam. Tuy vậy, việc sử dụng clopidogrel vẫn còn xảy ra các biến cố tim mạch (BCTM) lớn như tắc hoặc tái hẹp mạch vành sau đặt stent, đột quỵ não, suy tim, tử vong do tình trạng kháng thuốc này. Trên các đối tượng bệnh nhân (BN) châu Á, tình trạng kháng clopidogrel rất thường gặp với tỉ lệ từ 17,2% đến 81,6% [1]. Do đó, việc đánh giá đáp ứng ngưng tập tiểu cầu (NTTC) của thuốc clopidogrel ở các BN sau can thiệp đặt stent ĐMV có ý nghĩa vô cùng quan trọng, từ đó có phác đồ điều trị hợp lý là rất cần thiết. Bên cạnh đó, đo độ NTTC bằng phương pháp truyền quang được xem như “tiêu chuẩn vàng” để đánh giá tình trạng kháng clopidogrel. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Khảo sát đặc điểm độ NTTC với ADP và tỉ lệ kháng thuốc clopidogrel ở người bệnh được can thiệp đặt stent ĐMV qua đường ống thông.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

171 BN bệnh ĐMV được can thiệp đặt stent ĐMV thành công và có điều trị với clopidogrel tại

Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Quân y 175 từ tháng 9/2021 đến tháng 12/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn

BN ≥ 18 tuổi.

BN được chẩn đoán hội chứng động mạch vành cấp (HĐMVC) theo dựa theo Tiêu chuẩn đồng thuận toàn cầu lần thứ IV (2018) [2].

BN được chẩn đoán hội chứng động mạch vành mạn (HĐMVM) theo hướng dẫn Hội Tim mạch châu Âu (ESC 2019) [3].

Tất cả BN trong nghiên cứu được chụp và can thiệp ĐMV dựa theo hướng dẫn của Hội Tim mạch châu Âu (ECS 2021) [4].

BN tuân thủ sử dụng thuốc clopidogrel liên tục > 7 ngày (75mg/ngày) và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Dị ứng với clopidogrel.

Sử dụng các thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂ khác clopidogrel (ticagrelor hoặc prasugrel) trong vòng 7 ngày trước thời điểm nghiên cứu.

Đang điều trị thuốc chống đông đường uống.

Đã sử dụng các thuốc chống viêm giảm đau không steroid (NSAIDs) trong vòng 7 ngày trước đó.

Sử dụng thuốc omeprazol trong điều trị.

Rối loạn nước và điện giải nặng.

Hemoglobin dưới 80g/l hoặc trên 170g/l.

Tiểu cầu dưới 100G/l hoặc trên 450G/l.

BN hoặc gia đình mắc các bệnh lý rối loạn đông cầm máu.

Viêm gan, xơ gan, ung thư gan.

Mức lọc cầu thận dưới 30ml/phút/1,73m² da hoặc đang lọc máu chu kỳ.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Các bước tiến hành như sau:

Lựa chọn những BN bệnh ĐMV được can thiệp đặt stent ĐMV thành công và có điều trị với thuốc clopidogrel với duy trì liều 75mg/ngày trong ít nhất 7 ngày.

Đo độ NTTC bằng phương pháp truyền quang (LTA - Light Transmission Aggregometry) với chất kích

tập đặc hiệu ADP (Adenosine diphosphat) 5μmol/l. Xét nghiệm được tiến hành theo quy trình như nhau tại Khoa huyết học - Bệnh viện Quân y 103 và Khoa Huyết học - Bệnh viện Quân y 175. Thời điểm tiến hành khi đã sử dụng clopidogrel ít nhất 7 ngày.

Tiêu chuẩn kháng clopidogrel được xác định khi độ NTTC tối đa (MPA - Maximal Platelet Aggregation) > 50% [5].

Tiêu chuẩn hút thuốc lá: BN đang hút thuốc lá hoặc đã từng hút thuốc lá với bất kì loại thuốc lá nào [6].

Xử lý số liệu: Bằng phần mềm SPSS 26.0. Giá trị p<0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng Y đức Bệnh viện Quân y 175 và Bệnh viện Quân y 103.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Giới nam (n = 128)	Giới nữ (n = 43)	p
Tuổi	59,91 ± 11,11	68,21 ± 9,3	<0,05
BMI, kg/m ²	23,19 ± 2,54	22,91 ± 3,3	>0,05
Tăng huyết áp, n (%)	97 (75,78%)	37 (86,05%)	>0,05
Đái tháo đường, n (%)	29 (22,66%)	17 (39,53%)	<0,05
Rối loạn lipid máu, n (%)	94 (73,44%)	34 (79,07%)	>0,05
HCMVC, n (%)	116 (90,63%)	36 (83,72%)	>0,05
HCMVM, n (%)	12 (9,38%)	7 (16,28%)	>0,05
LVEF, %	59,29 ± 11,15	61,87 ± 9,53	>0,05
Số nhánh ĐMV tổn thương	1,79 ± 0,79	1,65 ± 0,81	>0,05
Số lượng stent đặt	1,19 ± 0,14	1,09 ± 0,29	>0,05
Tổng chiều dài stent, mm	33,99 ± 15,36	30,84 ± 12,23	>0,05
Đường kính stent, mm	3,09 ± 0,43	2,98 ± 0,48	>0,05

(LVEF: Phân suất tổng máu thất trái; UCMC: Ức chế men chuyển; UCTT: Ức chế thụ thể; MRA: Lợi tiểu kháng aldosteron; PPI: Thuốc ức chế bơm proton).

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của nam giới (59,91 ± 11,11) thấp hơn nữ giới (68,21 ± 9,3) với p<0,05. Tỷ lệ BN nữ giới mắc đái tháo đường (39,5%) cao hơn so với nam giới (22,7%) với p<0,05.

Bảng 2. Đặc điểm độ ngưng tập tiểu cầu

	Min – Max	$\bar{X} \pm SD$	Z Skewness	Z Kurtosis
MPA (%)	1,7- 82,6	46,78 ± 15,45	-0,312	0,172

Nhận xét: Giá trị trung bình độ NTTC trong nghiên cứu là 46,78 ± 15,45%.

Bảng 3. Mối liên quan giữa độ ngưng tập tiểu cầu với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

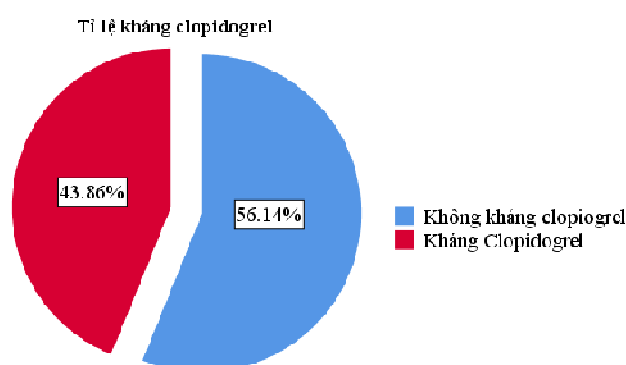
Đặc điểm		MPA (%)	p
Tuổi	< 65	46,4 ± 16,68	>0,05
	≥ 65	47,17 ± 14,15	
Giới	Nam	46,07 ± 15,24	>0,05
	Nữ	48,88 ± 16,05	
Tăng huyết áp	Có	46,9 ± 15,47	>0,05
	Không	46,35 ± 15,56	
Đái tháo đường	Có	46,35 ± 13,53	>0,05
	Không	46,94 ± 16,15	
Rối loạn lipid máu	Có	47,79 ± 15,45	>0,05
	Không	43,77 ± 15,23	
Hút thuốc lá	Có	51,48 ± 15,07	<0,05
	Không	44,11 ± 15,09	
Thể bệnh	HCMVC	46,92 ± 15,82	>0,05
	HCMVM	45,64 ± 12,31	
LVEF (%)	< 40	44,55 ± 15,29	>0,05
	≥ 40-50	46,44 ± 17,66	
	≥ 50	46,94 ± 15,22	
NT-proBNP (pg/ml)	<300	43,7 ± 14,45	<0,05
	≥ 300	50,54 ± 15,89	

Nhận xét: Độ NTTC ở nhóm hút thuốc lá cao hơn so với nhóm không hút thuốc với $p < 0,05$. Nhóm có nồng độ NT-proBNP ≥ 300 pg/ml có độ NTTC cao hơn nhóm có nồng độ NT-proBNP < 300 pg/ml với $p < 0,05$.

Bảng 4. Tương quan giữa độ ngưng tập tiểu cầu với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

Thông số	r	p
Tuổi	0,06	>0,05
BMI	0,24	<0,05
Số lượng tiểu cầu	0,12	>0,05
Số nhánh ĐMV tổn thương	0,02	>0,05
Số stent đặt	0,07	>0,05
Đường kính stent	0,003	>0,05
Tổng chiều dài stent	0,15	<0,05

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ yếu giữa độ NTTC và BMI ($r = 0,24$) và tổng chiều dài stent ($r = 0,15$) với $p < 0,05$.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ đề kháng clopidogrel.

Nhận xét: Tỷ lệ kháng clopidogrel trong nghiên cứu là 43,68%.

Bảng 5. Mối liên quan giữa kháng clopidogrel với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Đặc điểm		Kháng clopidogrel, n (%)	Không kháng clopidogrel, n (%)	p
Tuổi	< 65	38 (22,22)	49 (28,65)	>0,05
	≥ 65	37 (21,64)	47 (27,49)	
Giới	Nam	55 (32,16)	73 (42,69)	>0,05
	Nữ	20 (11,70)	23 (13,45)	
Tăng huyết áp	Có	59 (34,50)	75 (43,86)	>0,05
	Không	16 (9,36)	21 (12,28)	
Đái tháo đường	Có	18 (10,53)	28 (16,37)	>0,05
	Không	57 (33,33)	68 (39,77)	
Rối loạn lipid máu	Có	61 (35,67)	67 (39,18)	>0,05
	Không	14 (8,19)	29 (16,96)	
BMI ≥ 23 (kg/m ²)	Có	44 (25,73)	41 (23,98)	<0,05
	Không	31 (18,13)	55 (32,16)	
Hút thuốc lá	Có	41 (23,98)	21 (12,28)	<0,05
	Không	34 (19,88)	75 (43,86)	
NT-proBNP (pg/ml)	<300	32 (18,71)	62 (36,26)	<0,05
	≥ 300	43 (25,15)	34 (19,88)	

Nhận xét: Nhóm BN có BMI ≥ 23kg/m², hút thuốc lá, nồng độ NT-proBNP ≥ 300pg/ml tỷ lệ kháng clopidogrel cao hơn so với nhóm còn lại với p<0,05.

4. Bàn luận

Đặc điểm độ ngưng tập tiểu cầu

NTTC đóng vai trò quan trọng trong điều trị sau can thiệp đặt stent ĐMV do sự liên quan chặt chẽ với

các BCTM ở ngắn hạn cũng như dài hạn. Có nhiều phương pháp để xác định độ NTTC, tuy nhiên trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng phương pháp LTA. Đây được coi là “Tiêu chuẩn vàng” để đánh giá độ NTTC. Kết quả đo độ NTTC ở các BN được can thiệp ĐMV khi đã sử dụng đủ ít nhất 7 ngày trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Hong-Zhe Zhang (2014) với giá trị trung bình NTTC là 44 ± 18%; tuy nhiên, cao hơn các

nghiên cứu của Đào Văn Đôn (2020) và Trần Thị Hải Hà (2017) với kết quả lần lượt là $41,2 \pm 14,6\%$ và $37,64 \pm 16,04\%$ [7], [8]. Có sự khác biệt này đó là do sự khác nhau đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là các BN được can thiệp đặt stent ĐMV. Nghiên cứu của Björn Redfors (2019) cho thấy đường kính của stent ĐMV có ảnh hưởng tới đáp ứng NTTC [9]. Đồng thời, chúng tôi nhận thấy độ NTTC có mối tương quan thuận với tổng chiều dài stent được can thiệp. Kết quả phù hợp với nghiên cứu Trần Thị Hải Hà (2017) cho thấy độ NTTC tăng cao có ý nghĩa thống kê ở các nhóm BN có tổn thương 2 nhánh ĐMV hoặc can thiệp 2 nhánh ĐMV [8]. Điều này cho thấy, đối với các BN đặt stent dài việc duy trì nghiêm ngặt thuốc chống NTTC là rất quan trọng.

Bên cạnh đó, độ NTTC ở nhóm BN có hút thuốc lá cao hơn so với nhóm không hút thuốc. Điều này có thể được giải thích đó là do trong khói thuốc lá có chứa các chất ảnh hưởng đến hoạt động của enzyme CYP1A2 tham gia quá trình chuyển hóa clopidogrel thành chất chuyển hóa có hoạt tính. CYP1A2 đóng vai trò 35,8% trong quá trình oxy hóa clopidogrel nên hút thuốc lá có thể làm giảm hoạt động chuyển hóa các chất qua enzyme này [1]. Đồng thời, độ NTTC có mối tương quan thuận mức độ yếu với BMI. Điều này có thể được giải thích do béo phì làm tăng insulin, tăng leptin là hai yếu tố thúc đẩy quá trình oxy hóa lipid, kích thích các yếu tố gây viêm từ đó tăng hoạt hóa tiểu cầu (TC) [7]. Nghiên cứu của Dogan A (2016) cho thấy leptin tăng cao ở người béo phì, mà TC lại có thụ thể của leptin ở bề mặt. Do đó, tăng leptin trong máu gây tăng NTTC qua chất trung gian ADP [10].

Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy ở các BN có tăng NT-proBNP $> 300\text{pg/ml}$ cũng có mối liên quan đến độ NTTC. NT-proBNP phản ánh tình trạng tăng áp lực tác động lên thành tim hoặc thành tim bị giãn, mà trong nghiên cứu của chúng tôi đa phần các BN mắc HCMDVC do đó thường gặp tình trạng suy tim sau NMCT nên tình trạng tăng chất chỉ điểm sinh học này cũng rất thường gặp. Trong giai đoạn cấp của bệnh ĐMV thì hiện tượng kết dính và NTTC diễn ra mạnh. Do đó có thể dẫn đến độ NTTC cao hơn ở các BN có tăng NT-proBNP.

Đặc điểm kháng clopidogrel

Kháng clopidogrel là tình trạng không đáp ứng đầy đủ khi sử dụng thuốc này và có liên quan chặt chẽ đến các BCTM như làm gia tăng nguy cơ NMCT tái phát, tỷ lệ TV sau HCMVC và huyết khối trong stent. Tỷ lệ kháng clopidogrel tùy thuộc vào từng chủng tộc, vùng địa lý, phương pháp đo cũng như ngưỡng xác định [1]. Tỷ lệ kháng clopidogrel trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao với 43,86%, kết quả này cao hơn nghiên cứu của Đào Văn Đôn là 29,3% [3]. Tuy nhiên, kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Park (2011) trên đối tượng BN Hàn Quốc với tỷ lệ kháng clopidogrel là 46%; hay nghiên cứu của Amin (2017) ở BN Malaysia thì tỷ lệ này là 38% [1].

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng kháng clopidogrel như đặc điểm lâm sàng, tương tác thuốc, tế bào cũng như di truyền. Nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy tình trạng BMI $\geq 23\text{kg/m}^2$ và hút thuốc lá có liên quan đến kháng clopidogrel và đến tăng độ NTTC, từ đó dẫn đến hậu quả sẽ làm tăng tình trạng kháng clopidogrel. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Dogan [1], [10]. Do đó, ở các đối tượng BN này nên được đánh giá độ NTTC để từ đó có thể dùng thuốc với phác đồ phù hợp. Để tăng hiệu quả điều trị, việc tư vấn BN bỏ thuốc lá cũng như điều chỉnh cân nặng là rất quan trọng.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy có mối liên quan giữa tăng nồng độ NT-proBNP với tình trạng kháng clopidogrel. Kết quả này cũng có thể được giải thích dựa trên kết quả có tăng độ NTTC ở những BN này, từ đó làm gia tăng tình trạng kháng thuốc clopidogrel. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chưa nhận thấy sự khác biệt độ NTTC giữa các nhóm BN suy tim phân loại theo phân suất tống máu. Do đó cần có những nghiên cứu sâu hơn để có thể làm rõ cơ chế của hiện tượng này.

Như vậy, qua nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy rằng trong thực hành lâm sàng nên xét nghiệm độ NTTC để khảo sát đáp ứng với thuốc clopidogrel, đặc biệt ở các BN hút thuốc lá, BMI $\geq 23\text{kg/m}^2$ hoặc có nồng độ NT-proBNP $\geq 300\text{pg/ml}$.

5. Kết luận

Nghiên cứu trên 171 BN bệnh ĐMV được can thiệp đặt stent có điều trị với clopidogrel, kết quả cho thấy:

Độ NTTC ở nhóm BN có hút thuốc lá hoặc có nồng độ NT-proBNP ≥ 300 pg/ml thì cao hơn so với nhóm còn lại, đồng thời tương quan thuận mức độ yếu với BMI và số lượng stent được can thiệp.

Tỉ lệ kháng clopidogrel là 43,68%. Ở nhóm BN có hút thuốc lá hoặc BMI ≥ 23 kg/m² hoặc có nồng độ NT-proBNP ≥ 300 pg/ml có tỉ lệ kháng clopidogrel cao hơn so với các nhóm còn lại.

Tài liệu tham khảo

1. Akkaif MA, Daud NAA, Sha'aban A, Ng ML, Abdul Kader MAS, Noor DAM, Ibrahim B (2021) *The Role of Genetic Polymorphism and Other Factors on Clopidogrel Resistance (CR) in an Asian Population with Coronary Heart Disease (CHD)*. *Molecules* 26(7): 1987.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al (2018) *Fourth universal definition of myocardial infarction*. *European Heart Journal* 40(3): 237-269.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al (2020) *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. *Eur Heart J* 41(3): 407-477.
4. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S et al (2022) *2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. *Circulation* 145(3): 18-114.
5. Hwang SJ, Jeong YH, Kim IS et al (2011) *The cytochrome 2C19*2 and *3 alleles attenuate response to clopidogrel similarly in East Asian patients undergoing elective percutaneous coronary intervention*. *Thromb Res* 127(1): 23-28.
6. Mohammadi SS, Zibaenezhad MJ, Sayadi M et al (2021) *The Impact of smoking on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention in women compared to men*. *J Interv Cardiol* 2021:6619503. doi: 10.1155/2021/6619503.
7. Đào Văn Đôn (2020) *Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả chống kết tập tiểu cầu của Clopidogrel trong điều trị hội chứng mạch vành cấp*. Luận án Tiến sĩ Y học.
8. Trần Thị Hải Hà (2017) *Nghiên cứu biến đổi độ ngưng tập tiểu cầu, số lượng tiểu cầu, nồng độ Fibrinogen ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định được can thiệp động mạch vành qua da có sử dụng Clopidogrel*. Luận văn Tiến sĩ y học.
9. Redfors B, Chen S, Génereux P et al (2019) *Relationship between stent diameter, platelet reactivity, and thrombotic events after percutaneous coronary artery revascularization*. *Am J Cardiol* 124(9): 1363-1371.
10. Doğan A, Kahraman S, Usta E et al (2016) *Effect of obesity and serum leptin level on clopidogrel resistance*. *Turk Kardiyol Dern Ars* 44(7): 548-553.