

- HPmax trong điều trị loét hành tá tràng có *Helicobacter pylori*. , Luận văn Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội. 2013.
6. **Đặc điểm mô bệnh học niêm mạc dạ dày ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *helicobacter pylori*.** Accessed October 18, 2023. <https://tapchihocvietnam.vn/index.php/vmj/article/view/4225/3873>
  7. **Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al.** Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-429. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.022
  8. **Nguyen TL, Uchida T, Tsukamoto Y, et al.** *Helicobacter pylori* infection and gastroduodenal diseases in Vietnam: a cross-sectional, hospital-based study. *BMC Gastroenterology*. 2010;10(1):114. doi:10.1186/1471-230X-10-114
  9. **Hanafiah A, Binmaeil H, Raja Ali RA, Mohamed Rose I, Lopes BS.** Molecular characterization and prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Kuala Lumpur, Malaysia. *Infect Drug Resist*. 2019;12:3051-3061. doi:10.2147/IDR.S219069
  10. **Tran TT, Nguyen AT, Quach DT, et al.** Emergence of amoxicillin resistance and identification of novel mutations of the *bbp1A* gene in *Helicobacter pylori* in Vietnam. *BMC Microbiol*. 2022;22(1):41. doi:10.1186/s12866-022-02463-8

## NGHIÊN CỨU TÌNH HÌNH KHÁNG KHÁNG SINH TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TW GIAI ĐOẠN 2019- 2021

Bạch Quốc Khánh<sup>1</sup>, Bùi Thị Vân Nga<sup>1</sup>, Nguyễn Hà Thanh<sup>2</sup>, Vũ Đức Bình<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** tình trạng kháng kháng sinh trên bệnh nhân nhiễm trùng huyết là biến chứng nặng, thường gặp trong các bệnh máu. **Mục tiêu:** Xác định tình hình kháng kháng sinh ở vi khuẩn, vi nấm trên bệnh nhân điều trị tại Viện HH-TM TW. **Đối tượng và phương pháp:** 2786 chủng vi khuẩn phân lập được từ 32.201 mẫu máu của người bệnh có chỉ định cấy máu và được xác định là căn nguyên gây nhiễm trùng huyết cho người bệnh. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: từ tháng 12/2018 đến tháng 11/2021 tại khoa Vi sinh Viện Huyết học - Truyền máu TW. **Kết quả:** (1) Nhóm vi khuẩn Gram âm có tỷ lệ kháng cao với kháng sinh ampicillin (>90%), các kháng sinh amikacin, fosfomycin tỷ lệ kháng thấp (<5%), các kháng sinh thuộc nhóm carbapenems (meropenem, imipenem) có tỷ lệ kháng trên dưới 21%; (2) Vi khuẩn Gram dương đề kháng kháng sinh cao nhất với nhóm penicillins (penicillin, oxacillin lần lượt là 81.3% và 77.9%), đề kháng thấp với kháng sinh vancomycin 1.1%, và linezolid 0.9%; (3) Fluconazole là thuốc kháng nấm có tỷ lệ đề kháng cao nhất 40.2%, amphotericin, caspofungin, micafungin có tỷ lệ đề kháng thấp lần lượt 0.4%, 0.9%, 0.4%. **Từ khóa:** kháng kháng sinh, vi khuẩn, vi nấm, nhiễm trùng huyết, bệnh máu

### SUMMARY

#### STUDY OF THE ANTIBIOTICS RESISTANCE SITUATION IN PATIENTS TREATED AT NIHBT DURING PERIOD 2019-2021

<sup>1</sup>Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Bạch Quốc Khánh

Email: khanhbq@fpt.vn

Ngày nhận bài: 5.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 22.2.2024

Ngày duyệt bài: 8.3.2024

**Background:** Septicemia is a severe condition commonly seen in patients with blood diseases with immunodeficiency. **Purpose:** this study aimed to establish the antibiotics resistance in septicemia caused by bacteria and fungi in patients treated at the NIHBT. **Patients and methods:** 2786 bacteria strands identified from 32.201 positive blood samples of septicemia at NIHBT during period 12/2018-11/2021. **Results:** (1) Gram negative bacteria have highest antibiotics resistance to ampicillin (>90%), and lower resistance (<5%) to amikacin, fosfomycin; carbapenems (meropenem, imipenem) have 21% resistance; (2) Gram positive bacteria have highest resistance to penicillins (penicillin 81.3%, oxacillin 77.9%), low resistance to vancomycin 1.1%, and linezolid 0.9%; (3) Fluconazole has the highest resistance 40.2%, amphotericin, caspofungin, micafungin have lower resistance (0.4%, 0.9%, 0.4% respectively).

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đối với các bệnh nhân bị bệnh máu, nhất là bệnh máu ác tính, nhiễm trùng huyết luôn là một biến chứng nặng thường gặp, do tình trạng giảm bạch cầu hạt sau hóa trị liệu và suy giảm miễn dịch. Căn nguyên vi sinh vật của nhiễm trùng huyết ở bệnh nhân bệnh máu bao gồm vi khuẩn, virus, ký sinh trùng, nấm, với tỷ lệ đề kháng kháng sinh ngày càng tăng, đặc biệt là đối với nhiễm trùng bệnh viện [1,2]. Vì vậy, với mong muốn xác định tình hình kháng kháng sinh trên bệnh nhân bệnh lý huyết học, chúng tôi tiến hành đề tài "nghiên cứu tình hình kháng kháng sinh tại Viện Huyết Học - Truyền Máu TW giai đoạn 2019 - 2021", với mục tiêu đánh giá mức độ đề kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn, vi nấm phân lập được giai đoạn 2019-2021.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** 2786 chủng vi khuẩn phân lập được từ 32.201 mẫu máu của người bệnh có chỉ định cấy máu và được xác định là căn nguyên gây nhiễm trùng huyết cho người bệnh. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: từ tháng 12/2018 đến tháng 11/2021 tại khoa Vi sinh Viện Huyết học - Truyền máu TW.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

Các chỉ số nghiên cứu: Tỷ lệ các loại vi khuẩn, vi nấm gây nhiễm trùng huyết. Đánh giá mức độ đề kháng kháng sinh. Xác định tỷ lệ đề kháng methicilin của S.aureus (MRSA) và các

chủng vi khuẩn đường ruột sinh ESBL... Xử lý và phân tích số liệu: xử lý số liệu bằng phần mềm Exel, Whonet 5.6. Phương pháp xác định mức độ đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn phân lập được theo tài liệu hướng dẫn của Viện chuẩn thức về lâm sàng và xét nghiệm (CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute). Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của mỗi nhóm tác nhân gây bệnh được tính theo công thức:

$$\text{Tỷ lệ đề kháng} = \frac{\text{Số lượng mẫu kháng}}{\text{Tổng số mẫu phân lập được}} \times 100$$

**III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN**

**3.1. Mức độ đề kháng kháng sinh của vi khuẩn Gram âm**

**Bảng 3.1: Mức độ đề kháng kháng sinh của vi khuẩn Gram âm**

Kháng sinh	Năm		Năm 2019 (n=515)		Năm 2020 (n=446)		Năm 2021 (n=546)		Chung (n=1507)	
	R	%	R	%	R	%	R	%	R	%
<b>Nhóm penicillins</b> - Ampicillin	479	93.1	404	90.5	504	92.3	1387	92.0		
<b>Nhóm β-lactam kết hợp kháng sinh</b> - Piperacillin/tazobactam	124	24.1	81	18.2	137	25.1	342	22.7		
<b>Nhóm cepheims:</b> - Cefuroxime	334	64.8	254	54.9	334	61.1	912	60.5		
- Ceftazidime	223	43.3	129	29.0	173	31.7	525	34.9		
<b>Nhóm carbapenems:</b> - Imipenem	106	20.6	56	12.6	118	21.5	280	18.6		
- Meropenem	99	19.3	51	11.5	83	15.2	233	15.5		
<b>Nhóm aminoglycosides:</b> - Gentamicin	131	25.5	126	28.3	143	26.1	400	26.5		
- Amikacin	18	3.4	11	2.6	22	4.0	51	3.4		
<b>Nhóm quinolones:</b> - Ciprofloxacin	227	44.0	195	43.7	232	42.5	654	43.4		
<b>Trimethoprim-sulfamethoxazole</b>	309	60.0	246	55.3	308	56.3	863	57.3		
<b>Nhóm fosfomycins:</b> - Fosfomycin	18	3.4	15	3.3	24	4.4	57	3.8		
<b>Nhóm lipopeptides:</b> - Colistin	19	3.7	6	1.4	4	0.7	29	1.9		

*Chú thích:* R - số lượng chủng VSV kháng kháng sinh

Bảng 3.1 cho thấy trên 90% chủng vi sinh vật nhóm vi khuẩn Gram âm đề kháng với Ampicillin (năm 2019, 2020, 2021 lần lượt là 93.1%, 90.5%, 92.3%); 57.3% kháng với Trimethoprim/sulfamethoxazole; trong nhóm quinolon thì 43.4% kháng với Ciprofloxacin; trong nhóm Cephalosporin thì 60.5% kháng với Cefuroxime; 34.9% kháng với Ceftazidime; kháng sinh nhóm Carbapenems tỷ lệ đề kháng với Imipenem, Meropenem lần lượt là 18.6% và 15.5%; Nhóm vi khuẩn Gram âm đề kháng thấp với các kháng sinh như Amikacin 3.4%; Fosfomycin 3.8% và Colistin 1.9%; Như vậy, trên thực tế các kháng sinh như Amikacin hay

Fosfomycin còn rất hiệu quả trong điều trị nhiễm trùng huyết do nhóm vi khuẩn Gram âm. Theo tác giả Ahmadzede khi nghiên cứu nhiễm trùng ở những bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính sau hóa trị liệu LXM cấp thấy rằng Escherichia coli là chủng vi khuẩn chiếm nhiều nhất là 25,8% và là vi khuẩn nhạy cảm hoàn toàn với amikacin và gentamicin, tương đối nhạy cảm với imipenem và hoàn toàn đề kháng với ceftriaxone [3]. Do đó nhiều tác giả đề nghị sử dụng aminoglycosid như amikacin và gentamicin là kháng sinh đầu tay trong điều trị sốt do giảm bạch cầu sau hóa trị liệu. Vì so với nhóm carbapenem thì aminoglycosid nhạy hơn và ít tổn kém hơn [3,4,5].

**3.2 Mức độ đề kháng kháng sinh của nhóm vi khuẩn Gram dương**

**Bảng 3.2: Mức độ đề kháng kháng sinh của vi khuẩn Gram dương**

Kháng sinh	Năm		Năm 2019 (n=201)		Năm 2020 (n=154)		Năm 2021 (n=196)		Chung (n=551)	
	R	%	R	%	R	%	R	%	R	%
<b>Nhóm penicillins:</b> - Penicillin	160	79.6	132	85.7	156	79.6	448	81.3		

- Oxacillin	151	75.0	133	86.7	145	74.0	429	77.9
<b>Nhóm glycopeptides:</b> - Vancomycin	2	1.0	1	0.6	3	0.0	6	1.1
<b>Nhóm aminoglycosides:</b> - Gentamicin	71	35.6	67	43.2	59	30.1	197	35.8
<b>Nhóm tetracyclines:</b> - Tetracycline	109	54.2	96	62.3	111	56.6	316	57.4
<b>Nhóm fluoroquinolones:</b> - Ciprofloxacin	89	44.1	84	54.9	97	49.4	270	49.0
- Levofloxacin	78	38.8	81	52.6	81	41.3	240	43.6
- Moxifloxacin	51	25.4	54	35.2	57	28.9	162	29.4
<b>Trimethoprim-ulphamethoxazole</b>	89	44.4	83	53.7	89	45.5	261	47.4
<b>Nhóm Oxazolidinones:</b> - Linezolid	2	1.0	3	1.9	0	0.0	5	0.9

*Chú thích:* R - số lượng chủng VSV kháng kháng sinh

Bảng 3.2 cho thấy, vi khuẩn Gram dương kháng cao với kháng sinh nhóm penicillins như penicillin, oxacillin lần lượt là 81.3% và 77.9%; tỷ lệ đề kháng với các kháng sinh nhóm fluoroquinolones lần lượt là 49% với ciprofloxacin, 43.6% với levofloxacin và 29.4% với moxifloxacin; tuy nhiên kháng thấp với các kháng sinh như vancomycin 1.1% và linezolid 0.9%. Theo nghiên cứu của Viện HH-TM TW giai

đoạn 2013-2015, vi khuẩn Gram dương có tỷ lệ vancomycin và linezolid mỗi loại chiếm 1.9%, chưa ghi nhận chủng nào kháng với Tigecyclin [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, S.aureus là vi khuẩn chiếm tỷ lệ cao hơn hẳn so với các tác nhân khác trong nhóm vi khuẩn Gram dương. Đây là chủng có độc lực mạnh và có khả năng gây sốc nhiễm khuẩn nhanh nên cần được lưu ý để điều trị kháng sinh kịp thời [5].

### 3.3. Mức độ đề kháng kháng sinh của nhóm vi nấm

**Bảng 3.3: mức độ đề kháng kháng sinh của vi nấm**

Kháng nấm	Năm		Năm 2019 (n=71)		Năm 2020 (n=61)		Năm 2021 (n=63)		Chung (n=195)	
	R	%	R	%	R	%	R	%	R	%
<b>Nhóm polyenes:</b> - Amphotericin	0	0	1	1.3	0	0	1	0.4	0	0
<b>Nhóm azoles:</b> - Fluconazole	27	38.6	26	43.4	25	38.9	78	40.2	27	38.6
- Voriconazole	15	20.5	6	9.2	1	1.4	21	10.8	15	20.5
<b>Nhóm pyrimidinanalogs:</b> - Flusytosin	3	4.5	3	5.3	2	2.8	8	4.2	3	4.5
<b>Nhóm echinocadins:</b> - Caspofungin	0	0	0	0	2	2.8	2	0.9	0	0
- Micafungin	0	0	1	1.3	0	0	1	0.4	0	0

*Chú thích:* R - số lượng chủng vi nấm kháng thuốc chống nấm

Tất cả các kháng sinh như amphotericin B, caspofungin, micafungin đều cho tỷ lệ đề kháng thấp với nhóm vi nấm phân lập được. Cụ thể tỷ lệ đề kháng với amphotericin B là 0.4%, caspofungin là 0.9%, micafungin là 0.4% (bảng 3.3); tuy nhiên với nhóm Azoles thì tỷ lệ đề kháng cao với fluconazol 60.2%, với voriconazole là 10.8%. Candida có tỷ lệ đề kháng cao với các kháng sinh nhóm azole trong một số các nghiên cứu như: nghiên cứu tại Tây Ban Nha năm 2010-2011, 22.2% C.tropicalis thường gặp trong máu của bệnh nhân bệnh máu ác tính và 27.6% non-candida kháng với fluconazole, trong khi tỷ lệ kháng với nhóm echinocadins là không đáng kể [7]. Nghiên cứu tại Mỹ năm 2001 - 2007, trên 173 chủng candida phân lập từ 170 bệnh nhân bệnh máu thì 29% kháng với fluconazole và 52%

kháng với intraconazole [8]. Không có gì đáng ngạc nhiên khi tỷ lệ kháng nấm nhóm azole ở bệnh nhân huyết học cao hơn so với các bệnh nhân ung thư khác do việc đã từng tiếp xúc thuốc kháng nấm nhóm azole; một số yếu tố khác có thể ảnh hưởng như chọn lọc tự nhiên của các chủng không nhạy cảm do liều lượng dưới mức tối ưu hoặc thời gian tiếp xúc với thuốc kháng nấm chưa đủ và mức độ tiếp xúc khác nhau với các thuốc kháng khuẩn. Chưa có nhiều nghiên cứu để biết được các nguyên nhân chính xác của việc thay đổi về phân bố các chủng nấm candida, cũng như tỷ lệ đề kháng cao với fluconazole, intraconazole nên rất cần những nghiên cứu thêm bởi vì sự gia tăng sử dụng thuốc kháng nấm có thể dẫn đến gia tăng tỷ lệ các chủng đề kháng.

### 3.4. Tỷ lệ vi khuẩn sinh men đa kháng thuốc

**Bảng 3.4: Tỷ lệ vi khuẩn sinh men đa kháng thuốc**

	Năm 2019		Năm 2020		Năm 2021	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
MRSA	78/106	73.6	77/108	71.3	77/120	64.2

ESBLs	130/296	43.9	123/268	45.9	131/305	43
MDR-PA	3/111	2.7	7/113	6.2	8/152	5.3

Bảng 3.4 cho thấy tỷ lệ *S.aureus* kháng methicillin (MRSA) khá cao năm 2019, 2020, 2021 lần lượt là 73.6%, 71.3%, 64.2%. Tỷ lệ này có cao hơn so với nghiên cứu tại Viện giai đoạn 2013-2015 tỷ lệ MRSA là 53.1% [6]. Tụ cầu vàng đã kháng với methicillin có nghĩa là sẽ đề kháng lại toàn bộ các kháng sinh thuộc nhóm  $\beta$  - lactam bao gồm cefalosporin các thế hệ, carbapenem, các dạng phối hợp giữa  $\beta$  - lactam với các chất ức chế men  $\beta$  - lactam. Vì vậy, việc điều trị MRSA trên lâm sàng sẽ gặp rất nhiều khó khăn. Kháng sinh hiện nay được khuyến cáo để điều trị các chủng MRSA là vancomycin.

Các vi khuẩn thuộc họ Enterobacterales có ESBL dương tính ngày càng tăng lên trên toàn cầu và thường gây ra các nhiễm trùng nghiêm trọng liên quan đến tỷ lệ tử vong cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ vi khuẩn sinh ESBL chung ở hai loài (*E.coli* và *K.pneumoniae*) chiếm 43.9% năm 2019, 45.9% năm 2020 và 43% năm 2021 (bảng 3.4). Tỷ lệ này có thấp hơn so với nghiên cứu tại Viện giai đoạn 2013-2015 tỷ lệ ESBL là 52.9% [6]. Tuy nhiên lại cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Hoàng Quỳnh Hương với tỷ lệ sinh ESBL là 30.6%[9]. Việc phân lập được các chủng sinh ESBL trong máu lại càng làm cho việc điều trị nhiễm khuẩn huyết trở nên gặp nhiều khó khăn do sự đề kháng đồng thời với nhiều loại kháng sinh. Giải pháp điều trị kháng sinh hữu hiệu trong trường hợp này là sử dụng nhóm carbapenem hoặc các beta - lactam phối hợp với chất ức chế beta - lactamase như acid clavulanic, sulbactam hay tazobactam dưới sự chỉ dẫn của kết quả kháng sinh đồ [5].

Trên thế giới nói chung và ở Việt Nam nói riêng đã xuất hiện nhiều chủng vi khuẩn kháng lại kháng sinh ở mức độ nguy hiểm và là căn nguyên gây ra nhiễm trùng bệnh viện như *A.baumannii*, *E.coli*, *K.pneumonia* và *P.aeruginosa*. *P.aeruginosa* có cơ chế đề kháng đa dạng như sự biểu hiện quá mức của hệ thống bơm đẩy, giảm tính thấm thấu màng ngoài, hoặc sản sinh  $\beta$ -lactamase phân hủy kháng sinh nhóm  $\beta$ -lactam, nhờ vậy vi khuẩn này đã kháng lại nhiều dòng kháng sinh khác nhau và trở thành một trong những mầm bệnh cơ hội gây nhiễm trùng bệnh viện. Một điều rất thú vị, các chủng *P.aeruginosa* phân lập được tại Viện những năm qua tỷ lệ đề kháng thấp với các kháng sinh được thử nghiệm. Vì vậy, tỷ lệ MDR - PA năm 2019 là 2.7%, năm 2020 là 6.2%, năm 2021 là 5.3%

(bảng 3.4).

#### IV. KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu của 2786 chủng vi sinh vật phân lập được ở người bệnh có chỉ định cấy máu tại Viện Huyết Học - Truyền Máu TW trong thời gian từ 01/01/2018 - 30/11/2021, chúng tôi rút ra một số kết luận sau: (1) Nhóm vi khuẩn Gram âm có tỷ lệ kháng cao với kháng sinh ampicillin (>90%), các kháng sinh amikacin, fosfomycin tỷ lệ kháng thấp (<5%), các kháng sinh thuộc nhóm carbapenems (meropenem, imipenem) có tỷ lệ kháng trên dưới 21%; (2) Vi khuẩn Gram dương đề kháng kháng sinh cao nhất với nhóm penicillins (penicillin, oxacillin lần lượt là 81.3% và 77.9%), đề kháng thấp với kháng sinh vancomycin 1.1%, và linezolid 0.9%; (3) Fluconazole là thuốc kháng nấm có tỷ lệ đề kháng cao nhất 40.2%, amphotericin, caspofungin, micafungin có tỷ lệ đề kháng thấp lần lượt 0.4%, 0.9%, 0.4%.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Salive M.E WRB, Ostefeld A.M, et al.** Risk factors for septicemia - associated mortality in older adults. *Public - Health - Rep.* 1993;108 (4):447 - 453.
2. **Diekema DJ, Hsueh P-R, Mendes RE, et al.** The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2019; 63(7). doi: 10.1128/AAC.00355-19
3. **Ahmadzadeh A, Varnasser M, Jalili MH, et al.** Infection Pattern of Neutropenic Patients in Post-chemotherapy Phase of Acute Leukemia Treatment. *Hematol Rep.* 2013;5(4). doi:10.4081/hr.2013.e15
4. **Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, et al.** Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clinical Microbiology and Infection.* 2015;21(4):337-343. doi:10.1016/j.cmi.2014.11.022
5. **Carvalho AS, Lagana D, Catford J, Shaw D, Bak N.** Bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies. *Infection, Disease & Health.* 2020;25(1):22-29. doi:10.1016/j.idh.2019.08.006
6. Bùi Thị Vân Nga và cs. "Nghiên cứu đặc điểm các tác nhân gây NKH tại Viện Huyết Học - Truyền Máu TW năm 2015"
7. Puig-Asensio M, Ruiz-Camps I, Fernandez-Ruiz M, Aguado JM, Munoz P, Valerio M, Delgado-Iribarren A, Merino P, Bereciartua E, Fortun J, et al. "Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies". Results from a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.*

2015;21(5):491 e491-410.  
**8. Nikolaos V.Sipsas MD; Russell E.Lewis.et al.** (2009). "Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007)"

**9. Hoàng Quỳnh Hương** (2019). "Xác định vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết và mức độ đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn phân lập được tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình năm 2018-2019", Đại học Y Dược Thái Bình.

## ỨNG DỤNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ THỂ HỆ MỚI KHẢO SÁT BIẾN THỂ GEN LIÊN QUAN CHUYỂN HOÁ THUỐC KHÁNG KẾT TẬP TIỂU CẦU Ở BỆNH NHÂN ĐỘNG MẠCH VÀNH

Trương Đình Cẩm<sup>1</sup>, Tạ Anh Hoàng<sup>1</sup>, Trần Văn Công Thắng<sup>1</sup>  
 Lương Bắc An<sup>2</sup>, Lê Gia Hoàng Linh<sup>2</sup>, Đỗ Đức Minh<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mở đầu:** Bệnh động mạch vành là căn bệnh phổ biến nhất và có tỉ lệ tử vong cao nhất ở các nước phát triển. Điều trị giảm lipid máu, kiểm soát huyết áp và các liệu pháp chống kết tập tiểu cầu là các phương pháp điều trị nội khoa phổ biến nhất với bệnh lý này. Trong đó, đóng vai trò quan trọng là các thuốc chống kết tập tiểu cầu như aspirin và clopidogrel. Thuốc clopidogrel và aspirin được chuyển hóa bởi họ enzyme thuộc gia đình cytochrome P450. Vì vậy, các biến thể xuất hiện trên họ gen này sẽ tác động đến chức năng chuyển hoá và hiệu quả điều trị của thuốc trong cơ thể. **Mục tiêu:** Ứng dụng kỹ thuật giải trình tự thể hệ mới khảo sát nhóm 12 gen gồm CYP2D6, CYP3A5, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2, CYP2B6, PON1, CYP3A4, ABCD1, COX1 và COX2 ở các bệnh nhân có chỉ định dùng thuốc clopidogrel và/hoặc aspirin. **Đối tượng và phương pháp:** 63 bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh lý động mạch vành có chỉ định dùng thuốc clopidogrel và/hoặc aspirin. DNA được tách chiết từ máu ngoại biên của bệnh nhân, thực hiện phản ứng phân mảnh DNA và chuẩn bị thư viện phục vụ giải trình tự. Dữ liệu giải trình tự được phân tích bằng phần mềm BASESPACE nhằm xác định biến thể của 12 gen khảo sát. **Kết quả:** Trong 63 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 9 biến thể có tần suất xuất hiện cao nhất trên các gen PON1 (rs662, rs854560), CYP2B6 (rs2279343, rs3745274, rs4803419), CYP2C19 (rs4244285, rs4986893), CYP2D6 (rs1135840) và CYP2C9 (rs1057910). **Kết luận:** Nghiên cứu ứng dụng thành công kỹ thuật NGS phát hiện các biến thể gen có khả năng liên quan đến chuyển hoá thuốc clopidogrel và aspirin ở bệnh nhân bệnh động mạch vành.

**Từ khoá:** Bệnh động mạch vành, NGS, DNA, kháng kết tập tiểu cầu

### SUMMARY

#### NEXT GENERATION SEQUENCING IN DETECTING POLYMORPHISMS ASSOCIATED WITH ANTIPLATELET DRUG METABOLISM IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

**Background:** Coronary artery disease (CAD) is one of the most common causes of death in the developed world. The treatment strategy of CAD includes lipid-lowering, blood pressure control, and anti-platelet therapies. Notably, antiplatelet drugs like aspirin and clopidogrel play a crucial role in this treatment regimen. Both clopidogrel and aspirin undergo metabolism through the cytochrome P450 family. Therefore, polymorphisms in these genes can affect the metabolic function and therapeutic efficacy of these drugs. **Objectives:** Next-generation sequencing (NGS) has been used to detect polymorphisms on 12 genes including CYP2D6, CYP3A5, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2, CYP2B6, PON1, CYP3A4, ABCD1, COX1, and COX2. **Methods:** Blood samples were collected from 63 CAD patients. Genomic DNA was extracted and fragmented to prepare the library for sequencing. BASESPACE software was used for data analysis. **Results:** From 63 CAD patients, we detected 9 drug response common variants in PON1 (rs662, rs854560), CYP2B6 (rs2279343, rs3745274, rs4803419), CYP2C19 (rs4244285, rs4986893), CYP2D6 (rs1135840) and CYP2C9 gene (rs1057910). **Conclusion:** We successfully developed a NGS protocol to detect genetic variants associated with the clopidogrel and aspirin metabolism in patients with CAD.

**Keywords:** coronary artery disease, NGS, DNA

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh động mạch vành (Coronary Artery Disease-CAD) đã trở thành gánh nặng y tế trên toàn cầu. Trong tất cả các bệnh lý tim mạch, bệnh động mạch vành là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới, chiếm 16% trong tổng số 55,4 triệu ca tử vong trên toàn thế giới [2]. Người ta ước tính rằng cứ 5 người chết ở các nước phát triển thì có gần 1

<sup>1</sup>Bệnh viện Quân y 175

<sup>2</sup>Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Đức Minh

Email: ducminh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 3.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 19.2.2024

Ngày duyệt bài: 6.3.2024