

**KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, TÚI PHÌNH VÀ ĐA HÌNH GEN
CYP2C19*2, CYP2C19*3 Ở BỆNH NHÂN PHÌNH MẠCH MÁU NÃO
ĐIỀU TRỊ BẰNG STENT CHUYỂN DÒNG TẠI BỆNH VIỆN
ĐA KHOA QUỐC TẾ S.I.S CẦN THƠ**

Nguyễn Trân Trân^{1}, Trần Chí Cường²,
Nguyễn Mạnh Cường², Nguyễn Lưu Giang²,
Lê Minh Thắng², Lê Hà Lan Phương¹, Phạm Thị Ngọc Nga¹*

1. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

2. Bệnh viện Đa khoa Quốc tế S.I.S Cần Thơ

**Email: nttran@ctump.edu.vn*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nghiên cứu bước đầu đánh giá gen CYP2C19 là gen có các kiểu hình ảnh hưởng đến chuyển hóa clopidogrel ở bệnh nhân phình mạch máu não có đặt stent chuyển dòng.
Mục tiêu nghiên cứu: Xác định đặc điểm lâm sàng, túi phình và sự đa hình gen CYP2C19*2, CYP2C19*3 ở bệnh nhân phình mạch máu não có đặt stent chuyển dòng bằng chụp mạch não xóa

nền tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế S.I.S Cần Thơ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 30 bệnh nhân đặt stent chuyển dòng điều trị phình mạch não tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế S.I.S Cần Thơ. **Kết quả:** Tỷ lệ nam:nữ trong nhóm nghiên cứu là 1:2. Trên 50% bệnh nhân được phát hiện do khám tầm soát (56,67%). Gần 1/3 bệnh nhân có từ 2 túi phình trở lên và vị trí túi phình gặp nhiều nhất ở động mạch cảnh với kích thước chiều rộng trung bình là $6.08 \pm 2.48\text{mm}$, kích thước chiều dài trung bình là $6,67 \pm 4,54\text{ mm}$. Có đến 46,67% bệnh nhân mang gen CYP2C19 *2, CYP2C19*3 gây giảm chức năng chuyển hóa Clopidogrel. Trong đó kiểu hình CYP2C19*2 chiếm tỷ lệ cao nhất 85,71%. Kiểu hình đồng hợp tử CYP2C19 chiếm 28,57%, còn lại là gen giảm chức năng dạng dị hợp tử. **Kết luận:** Tỷ lệ bệnh nhân mang gen CYP2C19*2, CYP2C19*3 chiếm tỷ lệ cao, trong đó kiểu allel dị hợp tử *2 gặp nhiều nhất.

Từ khóa: Phình mạch máu não, Stent chuyển dòng, Clopidogrel, CYP2C19.

ABSTRACT

SURVEYING POLYMORPHISMS OF CYP2C19*2, CYP2C19*3 GENE IN BRAIN ANEURYSMS PATIENTS TREATED BY FLOW DIVERSION STENT AT S.I.S CAN THO INTERNATIONAL HOSPITAL

Nguyen Tran Tran¹, Tran Chi Cuong²,

Nguyen Manh Cuong², Nguyen Luu Giang²,

Le Minh Thang², Le Ha Lan Phuong¹, Pham Thi Ngoc Nga¹

1. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

2. S.I.S Can Tho International Hospital

Background: Preliminary study evaluates the CYP2C19 gene, which has phenotypes affecting clopidogrel metabolism in patients with cerebral aneurysms with transgenic stents. **Objectives:** Identify gene polymorphism CYP2C19*2, CYP2C19*3 in brain aneurysm patients used flow diversion with stents by Digital subtraction angiography at S.I.S Can Tho International Hospital. **Materials and methods:** Cross-sectional study on 30 brain aneurysm patients put stents for flow diversion by Digital subtraction angiography at S.I.S Can Tho International Hospital. **Results:** 46.67% of patients with gene CYP2C19*2, CYP2C19*3 have the reduced metabolic function of Clopidogrel. Among them, the patients with gene CYP2C19*2 account for the most 85.71%. The phenotype homozygous CYP2C19 accounts for 28.57%, and the remaining is reduced functional heterozygous gene. **Conclusion:** The percentage of patients carrying gene CYP2C19*2, CYP2C19*3 is high and the allele heterozygous phenotype occurs the most among the patients. Screening for gene polymorphism CYP2C19*2, CYP2C19*3 is important for Clopidogrel dose adjustment in brain aneurysm patients carrying gene against Clopidogrel treated by stenting for flow diversion.

Keywords: Brain aneurysm, Flow diversion stent, Clopidogrel, CYP2C19.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phình động mạch não là sự giãn khu trú ngay điểm yếu của thành mạch máu xuất hiện ở các mạch máu não. Trong giải phẫu tử thi người ta nhận thấy phình mạch não trong dân số khoảng 0,4-10% và tần suất phình mạch não tăng lên sau 30 tuổi. Hầu hết các trường hợp phình động mạch não đều ở thể im lặng không triệu chứng và chỉ có thể phát hiện qua các phương tiện chẩn đoán hình ảnh hoặc tử thi. Biến chứng đáng sợ nhất của phình động mạch não là vỡ phình gây xuất huyết dưới màng nhện, xuất huyết trong nhu mô và thậm chí có thể tử vong do các biến chứng của tăng áp lực nội sọ [7]. Việc can thiệp nội mạch đối với những túi phình này không phải dễ dàng, rất khó đặt coil đơn thuần vì các vòng coil này sẽ nhô ra lòng mạch máu [5], [9].

Stent chuyển dòng là một loại stent thế hệ mới, các loại stent này có các mắc cáo rất

nhỏ và tên của nó đã thể hiện cơ chế chức năng của nó trong điều trị túi phình, đó là tái tạo cấu trúc của mạch máu và làm giảm hoặc mất dòng chảy vào túi phình, bảo tồn dòng chảy động mạch mang. Hiện nay stent chuyên dòng là phương pháp điều trị hiệu quả cao và ngày càng được sử dụng rộng rãi trong điều trị túi phình. Tất cả những bệnh nhân sau khi đặt stent chuyên dòng đều được sử dụng chống kết tập tiểu cầu kép (clopidogrel và aspirin) theo đúng khuyến cáo và phác đồ nhằm đảm bảo sự thông thoáng của stent, nhưng tỷ lệ huyết khối trong stent vẫn là biến chứng hay gặp nhất trong các biến chứng. CYP2C19 đóng vai trò sống còn trong chuyển hóa clopidogrel [6]. Gen chịu trách nhiệm tổng hợp CYP2C19 nằm trên nhiễm sắc thể số 10 đoạn 24 (10q24) và có 35 kiểu đa hình được biết đến. Trong đó các genotype CYP2C19*2 và CYP2C19*3 là 2 allele mã hóa cho enzyme CYP2C19 giảm/mất chức năng hay gặp nhất, gây tình trạng kháng thuốc Clopidogrel [6]. Trong các nghiên cứu trong nước gần đây đều ghi nhận có mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19 với mức độ chống kết tập tiểu cầu.

Nghiên cứu 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 ghi nhận độ kết tập tiểu cầu của nhóm gen tác dụng chuyển hóa bình thường ($23,27 \pm 11,557$) có xu hướng thấp hơn so với nhóm gen tác dụng chuyển hóa giảm, kém ($27,79 \pm 13,517$). Một nghiên cứu khác năm 2018 cũng ghi nhận nhóm đa hình dị hợp tử CYP2C19 có độ ngưng tập tiểu cầu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm gen CYP2C19 bình thường và có mối liên quan giữa độ kết tập tiểu cầu với tác dụng dược lý do kiểu gen quy định ($p=0,018$). Với allele *2, có sự khác biệt giữa độ kết tập tiểu cầu với các kiểu gen ($p=0,029$). Cụ thể là, kiểu gen dị hợp đa hình GA có độ kết tập tiểu cầu cao hơn so với kiểu đại đồng hợp GG ($p=0,016$). Tất stent là biến chứng nặng nề về mặt kinh tế lẫn tiền lượng sống còn của bệnh nhân. Điều này có thể liên quan đến vấn đề có mang gen đa hình CYP2C19 làm giảm tác dụng của clopidogrel thế nên chúng tôi thực hiện khảo sát đa hình gen CYP2C19*2, CYP2C19*3 ở bệnh nhân phình mạch máu não điều trị bằng stent chuyên dòng với mục tiêu: “Xác định đặc điểm lâm sàng, túi phình và sự đa hình gen CYP2C19*2, CYP2C19*3 ở bệnh nhân phình mạch máu não có đặt stent chuyên dòng bằng chụp mạch não xóa nền tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế S.I.S Cần Thơ”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán phình mạch máu não và điều trị can thiệp đặt stent chuyên dòng tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế S.I.S Cần Thơ từ tháng 08/2020 đến tháng 03/2021.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Bệnh nhân được chẩn đoán xác định phình mạch máu não bằng DSA và điều trị can thiệp bằng Stent chuyên dòng.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang có phân tích.

- **Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:** Chọn tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn mẫu. Có tổng 30 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và tham gia trong nghiên cứu.

- **Nội dung nghiên cứu:** Tất cả bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu đều được can thiệp điều trị bằng stent chuyên dòng, đồng thời lấy mẫu máu tiến hành xét nghiệm đa hình gen CYP2C19 bằng phương pháp Real time PCR. Các dữ liệu về tuổi, giới, triệu chứng lâm sàng; số lượng túi phình, đường kính của túi phình, vị trí túi phình; kiểu hình gen CYP2C19

được ghi nhận qua hỏi bệnh và hồ sơ bệnh án.

- **Xử lý số liệu:** Dữ liệu thu thập được phân tích thống kê bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và túi phình của bệnh nhân phình mạch máu não điều trị bằng stent chuyển dòng

Bảng 1. Phân bố tuổi và giới của bệnh nhân phình mạch máu não

Giới	N	%
Nam	10	33,33
Nữ	20	66,67
Tổng	30	100
Tuổi trung bình	56,57 ± 9,32	
Nhỏ nhất	34	
Lớn nhất	72	

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 56,57±9,32 tuổi và tỉ lệ nam:nữ là 1:2.

Bảng 2. Phân bố triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân phình mạch máu não

Triệu chứng lâm sàng	n	%
Tình cờ	17	56,67
Đau đầu	7	23,33
Chèn ép dây thần kinh sọ	1	3,33
Chóng mặt	5	16,67
Tổng		100

Nhận xét: Hơn 50% bệnh nhân được chẩn đoán phình mạch máu não là do tình cờ.

Bảng 3. Phân bố số lượng túi phình của bệnh nhân phình mạch máu não

Số lượng túi phình	n	%
1	23	76,67
≥2	7	23,33
Tổng	30	100

Nhận xét: Khoảng 1/3 bệnh nhân có đa túi phình mạch máu não.

Bảng 4. Đặc điểm kích thước túi phình của bệnh nhân phình mạch máu não

Đặc điểm	Trung bình	Lớn nhất	Nhỏ nhất
Đường kính ngang (mm)	6,08 ± 2,48	2	16
Đường kính dọc (mm)	6,67 ± 4,54	2	20

Nhận xét: Túi phình có đường kính ngang lớn nhất là 16 mm và đường kính dọc lớn nhất là 20mm.

Bảng 5. Phân bố vị trí túi phình của bệnh nhân phình mạch máu não

Vị trí	n	%
Động mạch cảnh trong	20	66,67
Động mạch não khác	10	33,33
Tổng		100

Nhận xét: Vị trí túi phình ở động mạch cảnh trong chiếm tỷ lệ cao nhất (66,67%).

3.2. Đặc điểm đa hình gen CYP2C19

Bảng 6. Phân bố kiểu gen CYP2C19 của bệnh nhân phình mạch máu não

Đặc điểm	n	%
Bình thường	16	53,33
Gen làm giảm tác dụng của Clopidogrel	14	46,67
Tổng		100

Nhận xét: Khoảng 50% đối tượng nghiên cứu có mang gen giảm chức năng chuyển hóa của enzym CYP2C19 dẫn đến tình trạng kháng Clopidogrel.

Bảng 7. Phân bố kiểu gen CYP2C19 của bệnh nhân phình mạch máu não

Kiểu gen CYP2C19	N	%
CYP2C19 *1*1	16	53,33
CYP2C19 *1*2	8	26,67
CYP2C19 *1*3	2	6,67
CYP2C19 *2*2	4	13,33
Tổng		100

Nhận xét: Kiểu hình CYP2C19*2 có tỷ lệ cao nhất trong nhóm gen giảm chức năng chuyển hóa của enzym CYP2C19 (12/14 trường hợp mang đa hình).

IV. BÀN LUẬN

Trong số 30 bệnh nhân có phình mạch máu não được chỉ định can thiệp bằng stent chuyển dòng thì độ tuổi trung bình của bệnh nhân là $56,5 \pm 79,32$ tuổi với bệnh nhân nhỏ nhất là 34 tuổi và lớn nhất là 72 tuổi. Bên cạnh đó, tỉ lệ nam:nữ trong dân số nghiên cứu là 1:2. Kết quả này khá tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước, tại Việt Nam, năm 2020, tác giả Trần Xuân Thủy và cộng sự ghi nhận độ tuổi trung bình ở nhóm bệnh nhân phình mạch máu não là $50,2 \pm 12,1$ tuổi, nữ giới chiếm 71,4% [4]. Nhóm tác giả Wardlaw và White thực hiện năm 2020 ghi nhận tần suất phình mạch máu tăng lên sau 30 tuổi nhiều nhất là 40-60 và tỉ lệ nữ/nam = 1,6/1 [10].

Trong số các bệnh nhân có triệu chứng cơ năng thì nhóm bệnh nhân có triệu chứng đau đầu chiếm tỉ lệ cao nhất (7/13 trường hợp). Kết quả này cũng được ghi nhận trong y văn là đau đầu là triệu chứng thường gặp nhất, xuất hiện trong 97% các trường hợp [7]. Năm 2013, tác giả Nguyễn Minh Hiện và cộng sự cũng ghi nhận 100% bệnh nhân phình mạch máu não trong dân số nghiên cứu có triệu chứng đau đầu [1]. Bên cạnh đó các triệu chứng thần kinh như chèn ép thần kinh sọ và chóng mặt cũng được ghi nhận trong nghiên cứu này. Trong nghiên cứu của chúng tôi có điểm nổi bật là trong nhóm bệnh nhân có phình mạch máu não đặt stent chuyển dòng tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế S.I.S Cần Thơ có trên 50% bệnh nhân được phát hiện phình mạch máu do phát hiện tình cờ khi tầm soát sức khỏe. Có sự khác biệt này là do tại Bệnh viện có các chương trình tầm soát đột quy cho bệnh nhân, và người dân có ý thức tầm soát trước khi có triệu chứng ngày một cao.

Về kích thước của túi phình, tác giả Nguyễn Minh Hiện ghi nhận kích thước chiều rộng túi phình trung bình là $6,1 \pm 2,3$ mm [1]. Chúng tôi cũng ghi nhận được kết quả tương tự với kích thước chiều rộng túi phình trung bình là 6.08 ± 2.48 mm. Và trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào có phình mạch khổng lồ (>25mm), điều này có thể do dân số nghiên cứu của chúng tôi đa phần là được phát hiện phình mạch máu não do tầm soát sớm trước khi có triệu chứng lâm sàng. Khoảng 1/3 bệnh nhân trong dân số nghiên cứu có đa túi phình. Về vị trí của phình mạch máu não, chúng tôi ghi nhận 66,67% phình xuất hiện ở hệ mạch cảnh, theo y văn và các nghiên cứu được thực hiện trong

và ngoài nước ghi nhận vị trí thường gặp phình mạch máu não nhất là ở hệ cảnh [4].

Tất cả bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều được điều trị bằng đặt stent chuyên dòng, đây là kỹ thuật tương đối an toàn, với tỉ lệ tử vong và tàn phế thấp. Tuy nhiên vẫn có các biến chứng như vỡ muện (1%); vỡ trong lúc làm thủ thuật (1,9%) và huyết khối trong stent 4,9%. Tất cả những bệnh nhân đặt stent chuyên dòng đều được sử dụng chống kết tập tiểu cầu kép (clopidogrel và aspirin) theo đúng khuyến cáo và phác đồ nhằm đảm bảo sự thông thoáng của stent, nhưng tỷ lệ huyết khối trong stent vẫn là biến chứng hay gặp nhất trong các biến chứng. Clopidogrel là một thienopyridine và là một tiền thuốc không có tác dụng. Để có tác dụng thuốc phải được hoạt hóa sinh học thông qua các hoạt động chuyển hóa sau khi đã hấp thu ở dạ dày – ruột. Chất chuyển hóa sau khi được hình thành sẽ có hiệu quả ức chế receptor P2Y₁₂ không thể phục hồi. Ức chế tiểu cầu đầu tiên rất nhanh nên rất cần liều tải khi sử dụng clopidogrel. Tác động dược lý của thuốc sẽ kéo dài theo đời sống của tiểu cầu bị tác động [6]. Nhưng chỉ có khoảng 85-90% clopidogrel được hấp thu bị chuyển hóa thành chất không có tác dụng dược lý. Chỉ một phần nhỏ lượng clopidogrel còn lại sẽ được oxy hóa bởi các enzym Cytochrome ở gan để tạo thành các dẫn xuất thiophene (2-oxo-clopidogrel). 50% lượng 2-oxo-clopidogrel này sẽ được phân cắt bởi các esterasen thành các carboxyl không hoạt động. Phần 2-oxoclopidogrel còn lại sẽ được chuyển hóa bước thứ hai bằng cách mở vòng thiophene để tạo thành chất chuyển hóa thiol. Chính chất chuyển hóa thiol này ức chế không hồi phục receptor P2Y₁₂ qua liên kết cộng hóa trị của nhóm sulfhydryl của nó [6]. Có nhiều enzym CYP P450 tác động lên việc tạo nên các chất có hoạt tính của clopidogrel như: CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4/5, CYP1A2 và CYP2C19. Trong đó CYP2C19 đóng vai trò sống còn trong chuyển hóa clopidogrel. Các enzym còn lại chỉ tham gia một phần nhỏ trong hoạt động này [6]. Gen chịu trách nhiệm tổng hợp CYP2C19 nằm trên nhiễm sắc thể số 10 đoạn 24 (10q24) và có 35 kiểu đa hình được biết đến. Trong đó các genotype CYP2C19*2, CYP2C19*3 và CYP2C19*17 là những kiểu gen tác động lên chức năng chuyển hóa của enzyme CYP2C19. CYP2C19*2 và CYP2C19*3 là 2 allele mã hóa cho enzyme CYP2C19 giảm/mất chức năng hay gặp nhất, gây tình trạng kháng thuốc Clopidogrel. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận 46.67% bệnh nhân có mang gen giảm chức năng chuyển hóa của enzym CYP2C19 dẫn đến tình trạng kháng Clopidogrel. Điều này cũng đã được ghi nhận tương tự trong nghiên cứu của Jessica L. Mega cùng cộng sự khi nghiên cứu về kiểu gen CYP2C19 gây giảm chức năng của clopidogrel ở người Châu Á [3], [8]. Khi phân tích về kiểu hình gen, chúng tôi ghi nhận trong nhóm gen giảm chức năng thì kiểu hình CYP2C19*2 chiếm tỉ lệ cao nhất 12/14 trường hợp, trong đó kiểu hình CYP2C19 *1*2 chiếm 8/12 trường hợp. Ghi nhận này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Mai Ngọc thực hiện tại Bệnh viện Bạch Mai [2].

V. KẾT LUẬN

Độ tuổi trung bình ở dân số nghiên cứu là $56,57 \pm 9,32$. Tỉ lệ nam:nữ là 1:2. trên 50% bệnh nhân được phát hiện do khám tầm soát (56,67%). Gần 1/3 bệnh nhân có từ 2 túi phình trở lên và vị trí túi phình gặp nhiều nhất ở động mạch cảnh với kích thước chiều rộng trung bình là $6.08 \pm 2.48\text{mm}$, kích thước chiều dài trung bình là $6,67 \pm 4.54 \text{ mm}$, không ghi nhận trường hợp túi phình khổng lồ. 1/2 bệnh nhân (46.67%) mang cấu hình gen CYP2C19*2, CYP2C19*3 gây tình trạng kháng Clopidogrel. bệnh nhân mang allele *2 chiếm tỉ lệ cao nhất và kiểu hình dị hợp chiếm 2/3, đồng hợp chiếm 1/3. Tất cả những bệnh nhân đặt stent chuyên dòng đều có chỉ định chống kết tập tiểu cầu kép lâu dài (clopidogrel và aspirin). Thế nên việc xét nghiệm kiểu hình gen CYP2C19 thường qui trên các đối tượng

này là hết sức cần thiết để bác sĩ lâm sàng có cơ sở để thay đổi phác đồ điều trị sau can thiệp phù hợp nhất cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Minh Hiện (2013), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh, kết quả điều trị can thiệp nội mạch phình động mạch não vỡ ở Bệnh viện 103, Luận án tiến sĩ.
2. Nguyễn Thị Mai Ngọc (2018), Sử dụng xét nghiệm đa hình gen CYP2C19 trong thực hành lâm sàng, Luận án tiến sĩ.
3. Vũ Thị Thơm (2018), 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, *Tạp Chí Khoa Học Đại Học Quốc Gia Hà Nội*. 34, tr.74-81.
4. Trần Xuân Thủy (2020), Nghiên cứu đặc điểm hình thái phình mạch máu não và đánh giá kết quả ngắn hạn can thiệp đặt stent chuyển hướng dòng chảy điều trị phình mạch máu não, *Tạp chí y dược lâm sàng* 108. 15.
5. Benjamin K. Hendricks, James S. Yoon, Kurt Yaeger, Christopher P. Kellner, J Mocco, Reade A. De Leacy, Andrew F. Ducruet, Michael T. Lawton and Justin R. Mascitelli (2019), Wide-neck aneurysms: systematic review of the neurosurgical literature with a focus on definition and clinical implications, *Journal of Neurosurgery*. 133, pp.1-7.
6. Dietmar Trenk, Steen Dalby Kristensen, Willibald Hochholzer and FranzJosef Neumann (2013), High on-treatment platelet reactivity and P2Y12 antagonists in clinical trials, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 109, pp.834-845.
7. Jersey AM, Foster DM (2021), *Cerebral Aneurysm*, pubmed.
8. Mega, Jessica L (2010), Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis, *pubmed*. 304, pp.1821-30.
9. Menka Lazareska, Vjolca Aliji, Elizabeta Stojovska-Jovanovska, Jasna Businovska, Vladimir Mircevski, Milenko Kostov and Marija Papazova (2018), Endovascular treatment of wide neck aneurysms, *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 6, pp.2316-2322.
10. White, Wardlaw and (2020), The detection and management of unruptured intracranial aneurysms, *pubmed*. 123 pp.205-221.

(Ngày nhận bài: 23/7/2021 – Ngày duyệt bài: 27/9/2021)
