

sau chấn thương sọ não tại bệnh viện Việt Đức, chúng tôi thu được kết quả như sau: tỉ lệ nam chiếm phần lớn (90,3%); tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $29,03 \pm 857$. Điều trị bảo tồn chiếm 22,6%; điều trị phẫu thuật chiếm 77,4%. Có 1 trường hợp dò dịch não tủy tái phát sau mổ, điều trị thành công với đặt dẫn lưu dịch não tủy thắt lưng. Đánh giá kết quả sau 1 năm có 93,5% tốt; 6,5% kết quả trung bình. Không có dò dịch não tủy tái phát, viêm màng não cũng như tử vong liên quan đến điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Michael Lemole, Behbahani M.** Retrospective Study of Skull Base Fracture: A Study of Incidents, Complications, Management, and Outcome Overview from Trauma-One-Level Institute over 5

- Years. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2013(74):A239.
2. **Schlosser RJ, Bolger WE.** Nasal cerebrospinal fluid leaks: critical review and surgical considerations. *Laryngoscope*. 2004;114(2):255-65.
3. **Hiếu HV.** Nghiên cứu chẩn đoán và xử trí tổn thương xoang hơi trán trong chấn thương sọ não: Đại học Y Hà nội; 2004.
4. **Hào NT.** Chẩn đoán và điều trị rò dịch não tủy do vỡ tầng trước nền sọ sau chấn thương. *Y học Việt nam*. 2010;3:30-4.
5. **Bell RB, Dierks EJ, Homer L, Potter BE.** Management of cerebrospinal fluid leak associated with craniomaxillofacial trauma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(6):676-84.
6. **Mincy JE.** Posttraumatic cerebrospinal fluid fistula of the frontal fossa. *J Trauma*. 1966;6(5):618-22.
7. **Liu P, Wu S, Li Z, Wang B.** Surgical strategy for cerebrospinal fluid rhinorrhea repair. *Neurosurgery*. 2010;66(6 Suppl Operative):281-5; discussion 5-6.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH GEN VKORC1-1639G>A, 1173C>T, CYP2C9*3 VÀ LIỀU THUỐC ACENOCOUMAROL Ở BỆNH NHÂN TIM MẠCH TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Phạm Thị Thùy¹, Bùi Thị Thu Hương¹, Nguyễn Thị Hương²

TÓM TẮT

Ở bệnh nhân mắc các bệnh lý về tim mạch có nguy cơ cao hình thành huyết khối thì việc dùng thuốc chống đông như acenocoumarol là hết sức cần thiết. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi liều giữa các cá thể người bệnh trong đó có đặc điểm về di truyền. Do vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu xác định mối liên quan giữa các đa hình gen VKORC1-1639G>A, 1173C>T và CYP2C9*3 với liều thuốc acenocoumarol ở bệnh nhân tim mạch tại bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. Phương pháp: Xác định tần số alen, kiểu gen VKORC1-1639G>A, 1173C>T, CYP2C9*3 bằng kỹ thuật PCR-CTPP và giải trình tự gen. Kết quả: Tỷ lệ alen biến dị của VKORC1-1639G>A, 1173C>T và CYP2C9*3 lần lượt là 0,911, 0,901 và 0,023. Có mối liên quan giữa tuổi, chỉ số BMI và đa hình gen VKORC1-1639G>A, 1173C>T với liều thuốc chống đông acenocoumarol ở bệnh nhân mắc các bệnh lý về tim mạch tại bệnh viện Trung ương Thái Nguyên ($p < 0,05$).

Từ khóa: Acenocoumarol, đa hình gen VKORC1, CYP2C9.

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN VKORC1-

1639G>A, 1173C>T, CYP2C9*3 AND ACENOCOUMAROL DOSAGE IN CARDIOVASCULAR DISEASE PATIENTS IN THAI NGUYEN CENTRAL HOSPITAL

In patients with cardiovascular diseases at high risk of thrombosis, the use of anticoagulants such as acenocoumarol is essential. There are many factors influencing the dose variation between individual patients, including genetic traits. Therefore, this study was carried out with the aim of determining the association between the genetic polymorphisms VKORC1-1639G>A, 1173C>T and CYP2C9*3 with the dose of acenocoumarol in cardiovascular patients at Thai Nguyen Central Hospital. Method: Determination of allele frequency, genotype VKORC1-1639G>A, 1173C>T and CYP2C9*3 by PCR-CTPP technique and genetic sequencing. Results: The rates of allele variation of VKORC1-1639G>A, 1173C>T and CYP2C9*3 were 0.911, 0.901 and 0.023, respectively. There was an association between age, BMI and gene polymorphism VKORC1-1639G>A, 1173C>T and acenocoumarol dose in patients with cardiovascular diseases at Thai Nguyen Central Hospital ($p < 0,05$).

Key words: Acenocoumarol, VKORC1, CYP2C9 polymorphisms

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thuốc chống đông acenocoumarol được sử dụng trên lâm sàng trong phòng ngừa và điều trị huyết khối ở sau thay van tim nhân tạo, rung tâm nhĩ, huyết khối tĩnh mạch sâu... [1]. Thuốc có những nhược điểm mà các nhà lâm sàng cần cân nhắc như giới hạn điều trị hẹp gây nguy cơ

¹Trường đại học Y Dược Thái Nguyên

²Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Thùy

Email: phamthuydhy2612@gmail.com

Ngày nhận bài: 28.12.2020

Ngày phản biện khoa học: 25.2.2021

Ngày duyệt bài: 4.3.2021

xuất huyết hoặc huyết khối nếu dùng quá liều hoặc dưới liều. Các nghiên cứu chỉ ra rằng liều thuốc bị ảnh hưởng bởi một loạt các yếu tố, bao gồm di truyền và môi trường. Yếu tố di truyền được ghi nhận là một trong những lý do chính cho sự khác biệt về liều điều trị giữa các cá thể người bệnh. Các nghiên cứu trước đây cũng cho rằng tiểu đơn vị cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) và vitamin K epoxide reductase phức hợp 1 (VKORC1) có thể giải thích sự thay đổi liều thuốc giữa các cá thể người bệnh[2].

Gen VKORC1 mã hóa cho enzym Vitamin K epoxide reductase là enzyme đích của acenocoumarol chịu trách nhiệm chuyển hóa vitamin K dạng oxy hóa thành vitamin K dạng khử giúp hoạt hóa các yếu tố đông máu II, VII, IX, X thành dạng hoạt động và tham gia vào quá trình đông máu. Gen CYP2C9 mã hóa cho enzym CYP2C9 xúc tác quá trình chuyển hóa acenocoumarol thành các dạng OH-acenocoumarol đào thải qua thận và ra nước tiểu [3]. Sự xuất hiện các biến thể di truyền tại hai gen trên là VKORC1-1639G>A, 1173C>T và CYP2C9*3 gây giảm tổng hợp hoặc hoạt động của enzym tương ứng, do vậy người bệnh đòi hỏi một liều thuốc chống đông thấp hơn bình thường đã đạt hiệu quả điều trị.

Tại Thái Nguyên, số lượng bệnh nhân mắc các bệnh lý về tim mạch cần điều trị bằng acenocoumarol ngày một gia tăng. Với mong muốn xác định các đa hình gen VKORC1-1639G>A, 1173C>T và CYP2C9*3 nhằm lựa chọn một liều thuốc chống đông phù hợp với từng cá thể người bệnh đồng thời hạn chế các biến chứng. Chính vì vậy, chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu xác định mối liên quan giữa các đa hình gen VKORC1-1639G>A, 1173C>T và CYP2C9*3 với liều thuốc acenocoumarol ở bệnh nhân tim mạch tại bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu. Gồm 151 bệnh nhân mắc các bệnh lý về tim mạch đang dùng thuốc acenocoumarol tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Bệnh nhân mắc các bệnh lý về tim mạch (sau thay van tim nhân tạo, bệnh tim có rung nhĩ, huyết khối tĩnh mạch sâu) đang dùng thuốc acenocoumarol đạt đích điều trị (INR từ 2,0 đến 3,5) trong tối thiểu 2 tháng liên tiếp.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân suy thận, viêm gan mạn, xơ gan, bệnh lý tuyến giáp, nghiện rượu, đang bị nhiễm trùng cấp, phụ nữ

có thai, đang dùng thuốc điều trị bệnh lý dạ dày (omeprazol).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu.

- Thời gian thực hiện nghiên cứu: Từ tháng 7/2019-12/2020.

- Địa điểm: Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

Các bước tiến hành. Lấy 2ml máu tĩnh mạch ngoại vi chống đông EDTA của bệnh nhân dùng thuốc chống đông acenocoumarol. Sử dụng Kit Qiagen để tách chiết DNA từ máu ngoại vi. Kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch của DNA tách chiết bằng phương pháp đo quang, dựa vào tỷ lệ A260nm/A280nm = 1.8-2.0 Xác định kiểu gen VKORC1-1639G>A, 1173C>T, CYP2C9*3 bằng kỹ thuật PCR-CTPP, sau đó kiểm chứng lại bằng giải trình tự gen theo phương pháp Sanger.

Vùng gen chứa SNPs VKORC1-1639G>A, 1173C>T, CYP2C9*3 được khuếch đại bằng các cặp mồi đặc hiệu có trình tự lần lượt là:

VKORC1 -1639G>A F1:
5'CACAGACGCCAGAGGAAGAGAG
VKORC1 -1639G>A R1:5'CGTGAGCCACCGCACCT
VKORC1 -1639G>A
F2:5'GAAGACCTGAAAAACAACCATTGGCCG
VKORC1 -1639G>A R2:
5'CTCAGCCTCCCAAGTAGTTTGG
VKORC1 1173C>T F1:
TAGGACTGTCAACCCAGTGCCT
VKORC1 1173C>T R1: CCAGGAGATCATCGACC
VKORC1 1173C>T
F2:TCCCCGACCTCCCATCCTAGTCCAAGG
VKORC1 1173C>T R2:
AAGAGGAACCTTACTTAAGGTCTA
CYP2C9*3 F1:

5'CCAGGAAGAGATTGAACGTGTGATTG
CYP2C9*3 R1: 5'TGGTGGGGAGAAGGTCAAT
CYP2C9*3 F2: 5'GCACGAGGTCCAGAGATACC
CYP2C9*3 R2: 5'GAGTTATGCACTTCTCTACCCG

Thành phần phản ứng PCR: dNTP Mix: 0,2mM; Gol Taq: 0,02u/μl; mỗi xuôi và mỗi ngược mỗi loại: 0,5uM; DNA: 50ng/μl. Chu trình nhiệt của phản ứng PCR: 95°C trong 10 phút; 30 chu kỳ (95°C trong 1 phút; gãn mỗi 58°C trong 1 phút đối với CYP2C9*3, 63°C đối với VKORC1-1639G>A và 62°C đối với VKORC1 1173C>T, 72°C trong 1 phút), cuối cùng là 72°C trong 5 phút. Sản phẩm phản ứng PCR-CTPP được điện di trên gel agarose 3%.

Kiểm tra độ chính xác của kỹ thuật PCR-CTPP bằng kỹ thuật giải trình tự gen. Phản ứng PCR sử dụng cho giải trình tự gen được khuếch đại với cặp mồi 1F và 2R của mỗi SNP. Phản ứng

giải trình tự trên hệ thống 3500 Automatic DNA Segmentation Analyzer (Applied Biosystems) and BigDye Kit Terminator v3.1 cycle sequencing. Các kết quả trình tự được phân tích trên phần mềm BioEdit 7.1.9.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu. Số liệu được phân tích trên phần mềm SPSS20.0

2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu. Các đối tượng tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện và có quyền rút lui khi không muốn tham gia nghiên cứu. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được đảm bảo bí mật. Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng đạo đức của cơ sở lấy mẫu là Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	<65 tuổi	118	78,1
	≥65 tuổi	33	21,9
	X±SD	57,7±10,9	

3.2. Tỷ lệ alen và kiểu gen của VKORC1-1639G>A, 1173C>T và CYP2C9*3 ở nhóm nghiên cứu

Bảng 2. Tỷ lệ alen và kiểu gen của VKORC1-1639G>A, 1173C>T và CYP2C9*3 ở nhóm nghiên cứu

Gen	Tỷ lệ kiểu gen n(%)			Tần số alen	
	GG	GA	AA	G	A
VKORC1-1639G>A	4 (2,6)	19 (12,6)	128 (84,8)	0,089	0,911
VKORC1 1173C>T	CC	CT	TT	C	T
	3 (2,0)	24 (15,9)	124 (82,1)	0,099	0,901
CYP2C9*3	*1*1	*1*3	*3*3	*1	*3
	144 (95,4)	7 (4,6)	0	0,977	0,023

Nhận xét: Alen biến dị của các SNPs VKORC1-1639G>A và 1173C>T xuất hiện với tần số cao trong nhóm nghiên cứu với 0,911 và 0,901. Trong đó kiểu gen đồng hợp biến dị của hai SNPs này lần lượt là 84,8% và 82,4%, kiểu gen dị hợp chiếm tỷ lệ thấp nhất với 2,6% và 2,0%. Alen biến dị CYP2C9*3 xuất hiện với tần số rất thấp 0,023 đồng thời không có kiểu gen đồng hợp biến dị *3*3.

3.3. Môi liên quan giữa đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu với liều thuốc acenocoumarol

Bảng 3. Môi liên quan giữa một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu với liều thuốc acenocoumarol

Đặc điểm	Liều thuốc mg/tuần (X±SD)	p
Tuổi	<65 tuổi (n=118)	p<0,05
	≥65 tuổi (n=33)	
BMI (kg/m ²)	<23 (n=112)	p<0,05
	≥23 (n=39)	
Giới	Nam (n=93)	p>0,05
	Nữ (n=58)	
Nguyên nhân dùng acenocoumarol	Thay van tim cơ học (n=132)	p>0,05
	Bệnh tim có rung nhĩ (n=16)	
	Huyết khối tĩnh mạch sâu (n=2)	
	Thay van tim sinh học (n=1)	

BMI	<23	112	74,2
	≥23	39	25,8
	X±SD	21,6±2,5	
Giới	Nam	58	38,4
	Nữ	93	61,6
Nguyên nhân dùng acenocoumarol	Thay van tim cơ học	132	87,4
	Thay van tim sinh học	1	0,7
	Bệnh tim có rung nhĩ	16	10,4
	Huyết khối tĩnh mạch sâu	2	1,3

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 57,7 tuổi, trong đó bệnh nhân dưới 65 tuổi chiếm đa số trong nghiên cứu với 78,1%. Chỉ số BMI trung bình là 21,6 kg/m², có 25,8% bệnh nhân có chỉ số BMI ≥23kg/m². Bệnh nhân nữ chiếm đa số trong nghiên cứu với 61,6%. Trong tổng số 151 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tới 87,4% bệnh nhân thay van tim cơ học, các nguyên nhân khác chiếm tỷ lệ thấp hơn với 12,6%.

Nhận xét: Bệnh nhân trên 65 tuổi có yêu cầu liều chống đông acenocoumarol là 9,4 mg/tuần thấp hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân dưới 65 tuổi là 11,8mg/tuần. Bệnh nhân có chỉ số BMI $\geq 23\text{kg/m}^2$ có yêu cầu liều chống đông 14,7mg/tuần cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân có chỉ số BMI $< 23\text{kg/m}^2$ là 10,1mg/tuần với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về liều thuốc theo giới và nguyên nhân dùng thuốc acenocoumarol.

3.4. Mối liên quan giữa kiểu gen VKORC1-1639G>A, 1173C>T và CYP2C9*3 với liều thuốc acenocoumarol

Bảng 4. Mối liên quan giữa kiểu gen VKORC1-1639G>A, 1173C>T và CYP2C9*3 với liều thuốc acenocoumarol

Đặc điểm	Liều thuốc mg/tuần (X \pm SD)	p
VKORC1- 1639G>A	GG (n=4)	21,0 \pm 2,5
	GA (n=19)	15,7 \pm 2,4
	AA (n=128)	10,3 \pm 3,1
VKORC1 1173C>T	CC (n=3)	21,7 \pm 2,5
	CT (n=24)	15,5 \pm 2,6
	TT (n=124)	10,2 \pm 3,0
CYP2C9*3	*1*1 (n=144)	11,35 \pm 3,9
	*1*3 (n=7)	10,1 \pm 2,3

Nhận xét: Bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp biến dị VKORC1-1639AA có yêu cầu liều chống đông thấp nhất 10,3 mg/tuần, bệnh nhân mang kiểu gen đại GG có yêu cầu liều cao nhất 21,0 mg/tuần ($p < 0,05$). Đối với kiểu gen VKORC1 1173TT cũng có yêu cầu liều chống đông thấp hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân mang kiểu gen dị hợp và đồng hợp kiểu đại. Không có sự khác biệt về liều giữa các bệnh nhân mang các kiểu gen CYP2C9*3.

IV. BÀN LUẬN

Ở bệnh nhân mắc các bệnh lý về tim mạch như bệnh tim có rung nhĩ, huyết khối tĩnh mạch sâu, đặc biệt sau thay van tim nhân tạo, việc dùng thuốc chống đông là hết sức cần thiết nhằm ngăn ngừa biến chứng huyết khối. Trong số các thuốc chống đông được sử dụng trên lâm sàng, acenocoumarol được dùng phổ biến nhất. Thực tế cho thấy có nhiều yếu tố tác động đến sự chuyển hóa thuốc dẫn đến sự khác biệt về liều giữa các cá thể người bệnh.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 57,7, trong đó bệnh nhân dưới 65 tuổi chiếm đa số trong nghiên cứu với 78,1%. Chỉ số BMI trung bình là 21,6 kg/m², có 25,8% bệnh nhân có chỉ số BMI ≥ 23 kg/m². Trong tổng số 151 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tới 61,6% bệnh nhân là nữ, 87,4% bệnh nhân thay van tim cơ học, 10,4% bệnh tim có rung nhĩ, 1,3% huyết khối tĩnh mạch sâu và thay van sinh học chiếm tỷ lệ thấp nhất với 0,7%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác biệt với nghiên cứu của tác giả Elkhazraji với độ tuổi trên 65 chiếm 70,5%, chỉ số BMI trung bình là 24,52 kg/m², tỷ lệ bệnh nhân nữ là 51,5%, có 57,6% bệnh nhân thay van tim nhân tạo và 13,8% bệnh nhân có rung nhĩ [4]. Sự khác biệt này có thể được lý giải do sự khác biệt về đối tượng nghiên cứu ở các quần thể nghiên cứu.

Nhằm xác định tỷ lệ alen và kiểu gen VKORC1-1639G>A, 1173C>T và CYP2C9*3 chúng tôi đã tiến hành kỹ thuật PCR-CTPP và kiểm chứng lại bằng giải trình tự gen. Kết quả nghiên cứu ghi nhận alen biến dị VKORC1-1639A và 1173T xuất hiện với tần số cao trong nhóm nghiên cứu với 0,911 và 0,901. Trong đó kiểu gen đồng hợp biến dị của hai SNPs này lần lượt là 84,8% và 82,4%, kiểu gen đại chiếm tỷ lệ thấp nhất với 2,6% và 2,0%. Alen biến dị CYP2C9*3 xuất hiện với tần số rất thấp trong nhóm nghiên cứu với 2,3%, kiểu gen dị hợp chiếm 4,7%, hơn nữa không có kiểu gen đồng hợp biến dị *3*3. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu trước đây trên đối tượng bệnh nhân thay van tim cơ học cho thấy các alen biến dị của VKORC1-1639G>A, 1173C>T xuất hiện với tần số cao từ 80-90%, còn alen biến dị của CYP2C9*3 dao động trong khoảng 2,2 đến 2,5% [5].

Trong nghiên cứu này chúng tôi xác định sự ảnh hưởng của một số yếu tố lên liều thuốc acenocoumarol như tuổi, giới, chỉ số BMI, nguyên nhân dùng acenocoumarol và đặc biệt là các đa hình gen VKORC1-1639G>A, 1173C>T và CYP2C9*3. Kết quả nghiên cứu ghi nhận bệnh nhân trên 65 tuổi có yêu cầu liều chống đông acenocoumarol là 9,4mg/tuần thấp hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân dưới 65 tuổi là 11,8mg/tuần. Bệnh nhân có chỉ số BMI $\geq 23\text{kg/m}^2$ có yêu cầu liều chống đông

14,7mg/tuần cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân có chỉ số BMI <23kg/m² là 10,1mg/tuần (p<0,05). Không có sự khác biệt về liều thuốc theo giới và nguyên nhân dùng thuốc acenocoumarol ở nhóm nghiên cứu. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trong nước và trên thế giới khi tuổi bệnh nhân càng cao hoạt động của hệ thống enzym tại gan cũng như chức năng của thận suy giảm do vậy làm chậm sự thanh thải của thuốc ra khỏi cơ thể [6]. Ngoài ra bệnh nhân có chỉ số BMI càng cao đòi hỏi liều thuốc chống đông càng lớn.

Bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp biến dị VKORC1-1639AA có yêu cầu liều chống đông thấp nhất 10,3 mg/tuần, bệnh nhân mang kiểu gen đại GG có yêu cầu liều cao nhất 21,0 mg/tuần (p<0,05). Đối với kiểu gen đồng hợp biến dị VKORC1 1173TT có yêu cầu liều chống đông (10,2mg/tuần) thấp hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân mang kiểu gen dị hợp (15,5mg/tuần) và đồng hợp kiểu đại (21,7mg/tuần) với p<0,05. Không có sự khác biệt về liều chống đông giữa các bệnh nhân mang kiểu gen CYP2C9*1*3 và *1*1. Điều này hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu trong nước và quốc tế khác khi cho rằng sự xuất hiện các alen biến thể VKORC1-1639G>A, 1173C>T làm giảm tổng hợp enzym đích của acenocoumarol trong quá trình chuyển hóa, do vậy bệnh nhân cần một liều chống đông thấp hơn bình thường đã đạt hiệu quả điều trị [7]. Với đa hình gen CYP2C9*3 xuất hiện với tần số thấp trong nghiên cứu do vậy không thấy được mối liên quan giữa đa hình này và liều thuốc acenocoumarol ở quần thể nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ alen biến dị của VKORC1-1639G>A,

1173C>T và CYP2C9*3 lần lượt là 0,911, 0,901 và 0,023. Có mối liên quan giữa, tuổi, BMI và đa hình gen VKORC1-1639G>A, 1173C>T với liều thuốc chống đông acenocoumarol ở các bệnh nhân mắc các bệnh lý về tim mạch tại bệnh viện Trung ương Thái Nguyên (p<0,05).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Krishna Kumar D, Madhan S, Balachander J, et al (2013).** Effect of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphisms on mean daily maintenance dose of acenocoumarol in South Indian patients. *Thromb Res*, 131(4), 363–367.
2. **Ajmi M, Omezzine A, Achour S, et al (2018).** Influence of genetic and non-genetic factors on acenocoumarol maintenance dose requirement in a Tunisian population. *Eur J Clin Pharmacol*, 74(6), 711–722.
3. **Buzoianu A.D, Militaru F.C, Vesa S.C, et al (2013).** The impact of the CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on acenocoumarol dose requirements in a Romanian population. *Blood Cells Mol Dis*, 50(3), 166–170.
4. **Elkhezraji A, Bouaiti E.A, Boulahyaoui H, et al (2018).** Effect of CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, and GGX gene variants and patient characteristics on acenocoumarol maintenance dose: Proposal for a dosing algorithm for Moroccan patients. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 9.
5. **Pham T.T, Nhung P.T.H, Ta V.T, et al (2019).** VKORC1 and CYP2C9*3 Polymorphisms and Their Impacts to Acenocoumarol Dosage in Vietnamese Heart Valve Replacement Patients†. 10.
6. **Pop T.R, Vesa S.C, Trifa A.P, et al (2013).** An acenocoumarol dose algorithm based on a South-Eastern European population. *Eur J Clin Pharmacol*, 69(11), 1901–1907.
7. **Varnai R, Sipeky C, Nagy L, et al (2017).** CYP2C9 and VKORC1 in therapeutic dosing and safety of acenocoumarol treatment: implication for clinical practice in Hungary. *Environ Toxicol Pharmacol*, 56, 282–289.

MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN TÁI NGHIỆN RƯỢU Ở NHỮNG BỆNH NHÂN ĐÃ ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ TẠI VIỆN SỨC KHỎE TÂM THẦN

Nguyễn Thị Phương Mai², Nguyễn Văn Tuấn^{1,2}, Kim Bảo Giang¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích một số yếu tố liên quan đến tái nghiện rượu ở những bệnh nhân đã được điều trị

tại Viện Sức khỏe Tâm thần (VSKTT). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu theo dõi dọc, phân tích một số yếu tố liên quan đến tái nghiện rượu ở bệnh nhân khi nằm viện, tại các thời điểm một tháng, ba tháng và sáu tháng sau khi ra viện. Thời gian nghiên cứu: 01/2018 - 02/2020. **Kết quả:** 71,29% đối tượng nghiên cứu đã tái nghiện rượu sau khi cai nghiện, tỷ lệ tái nghiện cao nhất trong tháng đầu sau ra viện (35,64 %), lý do tái nghiện rượu chủ yếu là do thèm nhớ (76,39%). Tiền sử gia đình có người lạm dụng, nghiện rượu, gia đình bệnh nhân không phản đối việc sử dụng rượu, sang chấn tâm lý và sự xuất hiện đồng

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Viện Sức khỏe Tâm thần – Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Phương Mai

Email: npmmisa@gmail.com

Ngày nhận bài: 29.12.2020

Ngày phản biện khoa học: 25.2.2021

Ngày duyệt bài: 8.3.2021