

THÔNG TIN LUẬN ÁN TIỀN SĨ ĐƯA LÊN MẠNG

Tên đề tài luận án: “**ẢNH HƯỞNG CỦA BIẾN THỂ GEN *CYP2C9*, *VKORC1* VÀ YẾU TỐ LÂM SÀNG TRÊN LIỀU ACENOCOUMAROL**”.

Chuyên ngành: Nội Tim Mạch. Mã số: 62720141

Họ và tên nghiên cứu sinh: Trương Tú Trạch

Họ và tên người hướng dẫn: PGS.TS. CHÂU NGỌC HOA

PGS.TS. HOÀNG ANH VŨ

Tên cơ sở đào tạo: Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (ĐHYD TP.HCM)

TÓM TẮT NHỮNG KẾT LUẬN MỚI CỦA LUẬN ÁN

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 150 bệnh nhân dùng acenocoumarol từ tháng 5/2014 đến 5/2017 tại bệnh viện ĐHYD TP.HCM. Chúng tôi rút ra những điểm mới sau:

1. Phân loại kiểu gen *CYP2C9*, *VKORC1* trong dân số nghiên cứu

Gen *CYP2C9*: *CYP2C9**1/*1 (95,3%), *CYP2C9**1/*3 (4,7%); Gen *VKORC1*: AA (70,7%), GA (28,0%), GG (1,3%); Tổ hợp AA*1*1 (67,37%), GA*1*1 (26,73%), AA*1*3 (3,3%), GG*1*1 (1,3%), GA*1*3 (1,3%).

2. Xác định ảnh hưởng của một số yếu tố lâm sàng, gen *CYP2C9* và *VKORC1* lên liều acenocoumarol; xây dựng mô hình tiên đoán liều trung bình acenocoumarol dựa vào một số yếu tố lâm sàng, kiểu gen *CYP2C9* và *VKORC1*

- Tuổi có liên quan nghịch với liều acenocoumarol ($P < 0,001$). Nhóm ≥ 75 tuổi liều acenocoumarol trung bình thấp nhất $7,17 \pm 0,98$ mg/ tuần; Nhóm từ 65 đến 74 tuổi liều trung bình $7,9 \pm 1,67$ mg/ tuần; Nhóm ≤ 64 tuổi liều trung bình cao nhất $13,1 \pm 4,64$ mg/ tuần.

- Có sự liên quan giữa các kiểu gen *VKORC1* với liều acenocoumarol ($P < 0,001$). Bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp tử AA liều trung bình nhỏ nhất: $11,6 \pm 3,9$ mg/ tuần; kiểu gen đồng hợp tử GG liều trung bình cao nhất: $19,0 \pm 2,8$ mg/ tuần; kiểu gen dị hợp tử GA liều trung bình $14,4 \pm 5,9$ mg/ tuần.

- Có sự khác biệt các kiểu gen tổ hợp *CYP2C9* và *VKORC1* với liều acenocoumarol ($P < 0,015$). Kiểu gen đồng hợp tử đại GG*1*1 liều trung bình lớn nhất $19,0 \pm 2,8$ mg/ tuần; kiểu gen biến thể AA*1*3 liều trung bình nhỏ nhất $9,8 \pm 2,6$ mg/ tuần; kiểu gen AA*1*1 liều trung bình $11,6 \pm 3,9$ mg/ tuần; kiểu gen GA*1*1 liều trung bình $14,4 \pm 6,0$ mg/ tuần; kiểu gen GA*1*3 liều trung bình $15,5 \pm 2,1$ mg/ tuần.

- Tuổi, cân nặng, chỉ định dùng thuốc kháng đông, gen *VKORC1* có liên quan liều trung bình acenocoumarol ($P < 0,05$).

Liều acenocoumarol trung bình = $7,63 - 0,13 \times \text{Tuổi (năm)} + 0,11 \times \text{Cân nặng (kg)} + b3 \times \text{chỉ định dùng thuốc kháng vitamin K} + b4 \times \text{VKORC1}$.

Mô hình này cải thiện giá trị tiên đoán với R^2 hiệu chỉnh từ 23% chỉ với yếu tố lâm sàng lên 40% khi có kết hợp gen *VKORC1* ($P < 0,001$).

NGƯỜI HƯỚNG DẪN

TP. Hồ Chí Minh, ngày ...19...tháng...5...năm 2021

NGHIÊN CỨU SINH

PGS.TS. CHÂU NGỌC HOA

PGS.TS. HOÀNG ANH VŨ

TRƯƠNG TÚ TRẠCH



ONLINE Ph.D. DISSERTATION INFORMATION

The Ph.D. Dissertation title: "THE EFFECT OF *CYP2C9*, *VKORC1* GENETIC VARIANTS AND CLINICAL FACTORS ON ACENOCOUMAROL DOSE".

Specialty: Cardiology

Code: 62720141

Ph.D. candidate: TRUONG TU TRACH

Supervisor 1: Associate Professor. CHAU NGOC HOA, M.D, Ph.D.

Supervisor 2: Associate Professor. HOANG ANH VU, M.D, Ph.D.

Academic institute: University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

SUMMARY OF NEW FINDINGS

A cross-sectional descriptive study included 150 patients who received acenocoumarol from May 2014 to May 2017 at Ho Chi Minh City University of Medicine Center. Main findings of the study were:

1. Classification of genes *CYP2C9*, *VKORC1*.

CYP2C9 *1/*1 genotype (95.3%), *CYP2C9**1/*3 genotype (4.7%); The AA genotype of *VKORC1* (70.7%), GA genotype (28.0%), GG genotype (1.3%); The combination of *CYP2C9* and *VKORC1* genetic variants: AA*1*1 (67.37%), GA*1*1 (26.73%), AA*1*3 (3.3%), GG*1*1 (1.3%), GA*1*3 (1.3%).

2. The effect of clinical factors, *CYP2C9* and *VKORC1* genes on acenocoumarol dose, determining the acenocoumarol dose predictive model.

There was an inverse relationship between age and acenocoumarol dose ($p < 0.001$). The average acenocoumarol dose for over 75-year-old patients had the lowest dose 7.17 ± 0.98 mg / week; Group from 65 to 74 years old had an average dose 7.9 ± 1.67 mg / week; The average dose of group under 64 years old had the highest dose 13.1 ± 4.64 mg / week.

There was a statistically significant difference between *VKORC1* genotype and acenocoumarol dose group ($p < 0.001$). AA homozygotes had the lowest average dose 11.6 ± 3.9 mg / week; GG homozygotes had the highest average dose 19.0 ± 2.8 mg / week; GA heterozygotes had an average dose 14.4 ± 5.9 mg / week.

There was a statistically significant difference between *CYP2C9*- *VKORC1* gene combination with acenocoumarol dose group ($p < 0.015$). GG*1*1 Homozygous were the highest average dose 19.0 ± 2.8 mg / week; AA*1*3 variant were the lowest average dose 9.8 ± 2.6 mg / week; AA*1*1 Homozygous had average dose of 11.6 ± 3.9 mg / week; GA*1*1: 14.4 ± 6.0 mg / week; GA*1*3: 15.5 ± 2.1 mg / week, respectively.

Age, weight, indications for anticoagulants and the *VKORC1* genetic variants were related with the average acenocoumarol dose ($p < 0.05$).

Average acenocoumarol dose = $7.63 - 0.13 \times \text{Age (years)} + 0.11 \times \text{Weight (kg)} + b3 \times \text{indicated for using anti-vitamin K} + b4 \times \text{VKORC1}$.

This model improved predictive value with adjusted R^2 from 23% with clinical factors to 40% when *VKORC1* genetic variants was incorporated ($p < 0.001$).

Supervisor

Ho Chi Minh City, ...19th May 2021
Ph.D. candidate

A.Prof. CHAU NGO CHOA

A.Prof. HOANG ANH VU

TRUONG TU TRACH

