

SỰ PHÂN BỐ VÀ ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC KIỂU GENE *CYP2C9*,
CYP2C19 VÀ *VKORC1* ĐẾN YÊU CẦU LIỀU ACENOCOUMAROL
Ở BỆNH NHÂN CAO TUỔI

Nguyễn Quốc Khoa^{1,2*}, Dương Thị Thu Hằng¹, Đoàn Ngọc Anh¹
Hoàng Minh Trường¹, Nguyễn Thị Hương¹, Đặng Thế Việt¹
Tăng Thị Thu¹, Nguyễn Quang Hải¹, Phan Thị Lưu¹
Đỗ Thanh Liêm¹, Trương Thị Huyền¹, Nguyễn Đức Công³

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát phân bố kiểu gene *CYP2C9*, *CYP2C19* và *VKORC1* ở bệnh nhân (BN) cao tuổi Việt Nam và đánh giá mối liên quan giữa các kiểu hình này với yêu cầu liều duy trì acenocoumarol để đạt chỉ số INR (international normalized ratio) điều trị. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên 187 BN ≥ 60 tuổi đang dùng acenocoumarol ổn định được phân tích kiểu gene *CYP2C9* (*2, *3), *CYP2C19* (*2, *3) và *VKORC1* (-1639G>A) tại Bệnh viện 30-4, Bộ Công an từ tháng 01/2023 - 01/2025. Liều acenocoumarol trung bình/tuần được so sánh giữa các kiểu gene đơn lẻ và tổ hợp hai hoặc ba gene. **Kết quả:** Phân bố kiểu gene *CYP2C9* *1/*1 (95%), *VKORC1* AA (66%) và ≥ 1 alen giảm chức năng *CYP2C19* (55%). Nhóm *1/*1 cần liều acenocoumarol cao hơn nhóm *2/*3 ($10,63 \pm 3,28$ so với $7,48 \pm 3,17$ mg/tuần; $p = 0,011$). *VKORC1* AA cần liều thấp hơn GA và GG ($p < 0,001$). *CYP2C19* không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa. Tổ hợp *2/*3 + *VKORC1* AA có liều thấp nhất, *1/*1 + *VKORC1* GG có liều cao nhất. Với ba gene, liều acenocoumarol thấp nhất là *2/*3 + AA + *1/*1, liều cao nhất là *1/*1 + GG + *2/*2. **Kết luận:** Biến thể của các kiểu gene *CYP2C9* và *VKORC1* ảnh hưởng rõ rệt đến yêu cầu liều duy trì acenocoumarol trên BN cao tuổi. Xét nghiệm di truyền có thể hỗ trợ cá thể hóa liều kháng đông ở nhóm BN này.

Từ khoá: Acenocoumarol; *CYP2C9*; *CYP2C19*; *VKORC1*; Bệnh nhân cao tuổi.

¹Bệnh viện 30-4, Bộ Công an

²Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

³Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Thành phố Hồ Chí Minh

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Quốc Khoa (khoanguyenql@gmail.com)

Ngày nhận bài: 13/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 30/6/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i6.1353>

DISTRIBUTION AND IMPACT OF *CYP2C9*, *CYP2C19*, AND *VKORC1* GENOTYPES ON ACENOCOUMAROL DOSE REQUIREMENTS IN ELDERLY PATIENTS

Abstract

Objectives: To investigate the distribution of *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *VKORC1* genotypes in elderly Vietnamese patients and to evaluate their associations with the maintenance dose of acenocoumarol required to achieve the target international normalized ratio (INR). **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 187 patients aged ≥ 60 years who were receiving stable acenocoumarol therapy and were genotyped for *CYP2C9* (*2, *3), *CYP2C19* (*2, *3), and *VKORC1* (-1639G>A) at 30-4 Hospital, Ministry of Public Security, from January 2023 to January 2025. The mean weekly dose of acenocoumarol was compared across individual genotypes and combinations of two or three genes. **Results:** The distribution of genotypes was *CYP2C9* *1/*1 (95%), *VKORC1* AA (66%), and ≥ 1 reduced-function *CYP2C19* allele (55%). Patients with *CYP2C9* *1/*1 required a significantly higher dose than those with *2/*3 genotypes (10.63 ± 3.28 vs. 7.48 ± 3.17 mg/week; $p = 0.011$). *VKORC1* AA carriers required significantly lower doses than GA or GG carriers ($p < 0.001$). No statistically significant difference was observed for *CYP2C19* genotypes. The lowest dose among two-gene combinations was found in *2/*3 + *VKORC1* AA, while the highest was in *1/*1 + *VKORC1* GG. Among three-gene combinations, *2/*3 + AA + *1/*1 required the lowest dose and *1/*1 + GG + *2/*2 the highest. **Conclusion:** *CYP2C9* and *VKORC1* polymorphisms significantly influence acenocoumarol dose requirements in elderly patients. Pharmacogenetic testing of these variants may support personalized anticoagulation therapy in this group.

Keywords: Acenocoumarol; *CYP2C9*; *CYP2C19*; *VKORC1*; Elderly patient.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Acenocoumarol là thuốc kháng vitamin K đường uống, được sử dụng phổ biến trong dự phòng và điều trị huyết khối ở các bệnh lý như rung nhĩ,

van tim cơ học và huyết khối tĩnh mạch sâu [1]. Tuy nhiên, thuốc có cửa sổ điều trị hẹp và liều dùng biến thiên lớn giữa các cá thể, dễ bị ảnh hưởng bởi tương tác thuốc, thức ăn và bệnh lý đi kèm [2].

Những yếu tố này khiến việc kiểm soát liều ở BN cao tuổi gặp nhiều khó khăn do thay đổi sinh lý liên quan đến tuổi cao và đa bệnh lý mạn tính [3]. Bên cạnh các yếu tố lâm sàng, đặc điểm di truyền cũng được ghi nhận ảnh hưởng đáng kể đến liều acenocoumarol giữa các cá thể. Trong đó, *CYP2C9* và *VKORC1* là hai gene chính tham gia vào chuyển hóa và cơ chế tác động của thuốc. *CYP2C9* mã hóa enzyme chuyển hóa acenocoumarol ở gan, với các alen giảm chức năng (*2, *3) làm giảm tốc độ chuyển hóa, dẫn đến cần liều thấp hơn và tăng nguy cơ chảy máu. Trong khi đó, đa hình gene *-1639G>A* của *VKORC1* ảnh hưởng đến mức biểu hiện enzyme đích, với kiểu hình *AA* làm tăng nhạy cảm và giảm nhu cầu liều [4]. Một nghiên cứu tại Mexico cũng gợi ý vai trò tiềm năng của *CYP2C19* trong điều chỉnh liều acenocoumarol [5].

Tuy nhiên, đa số các nghiên cứu về ảnh hưởng gene đến yêu cầu liều acenocoumarol được thực hiện trên dân số phương Tây, trong khi sự khác biệt về tần suất và đặc điểm di truyền giữa các chủng tộc có thể hạn chế tính ứng dụng tại Việt Nam, nơi các nghiên cứu còn ít, đặc biệt ở người cao tuổi và chủ yếu tập trung vào kiểu gene *CYP2C9* và

VKORC1 [6, 7]. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Khảo sát phân bố kiểu hình gene CYP2C9, CYP2C19, VKORC1 và đánh giá mối liên hệ giữa các kiểu hình này với yêu cầu liều acenocoumarol đạt INR mục tiêu ở BN cao tuổi tại Việt Nam.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 187 BN có chỉ định và được điều trị bằng acenocoumarol tại Bệnh viện 30-4, Bộ Công an từ tháng 01/2023 - 01/2025.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN ≥ 60 tuổi, điều trị chống đông bằng acenocoumarol và INR mục tiêu ổn định trong ngưỡng điều trị liên tục ≥ 3 tháng.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN suy gan nặng (Child-Pugh C), đang dùng thuốc ảnh hưởng mạnh đến chuyển hóa acenocoumarol, INR không ổn định hoặc BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

* *Kỹ thuật phân tích gene*: Mẫu máu ngoại vi (2mL, ống EDTA) được bảo quản lạnh; DNA tách từ bạch cầu bằng

kít GeneJET (Thermo Scientific), đánh giá bằng NanoDrop 2000. Các đa hình *CYP2C9* (*2, *3); *CYP2C19* (*2, *3); *VKORC1* (-1639G>A) được phân tích bằng real-time PCR với đầu dò TaqMan (StepOnePlus). Kiểu gene xác định qua phần mềm StepOne v2.3, chạy lặp, đối chứng đầy đủ.

* *Thu thập số liệu*: BN thỏa mãn tiêu chí lựa chọn được tư vấn, lấy mẫu xét nghiệm và thu thập dữ liệu từ hồ sơ bệnh án và khám lâm sàng theo mẫu thống nhất.

* *Biến số nghiên cứu*: Tuổi, giới tính, BMI, chỉ định điều trị kháng đông, các bệnh nền chính, kiểu gene (*CYP2C9*, *CYP2C19*, *VKORC1*) và liều acenocoumarol trung bình/tuần. Dữ liệu được thu thập từ hồ sơ bệnh án.

* *Xử lý số liệu*: Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm R 4.3.2 với các phép thống kê phù hợp như so sánh trung bình, Chi-square test; mức thống kê có ý nghĩa với $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng dữ liệu từ đề tài “Nghiên cứu tỷ lệ và mối liên quan các kiểu hình gene *CYP2C19*, *CYP2C9* và *VKORC1* với INR mục tiêu trên BN dùng thuốc kháng đông acenocoumarol” đã được Hội đồng Đạo đức của Bệnh

viện Nguyễn Tri Phương Thành phố Hồ Chí Minh phê duyệt (Quyết định số 62/NTP-HĐĐĐ ngày 10 tháng 01 năm 2023). Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện 30-4, Bộ Công an cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 01/2023 - 01/2025, nghiên cứu tuyển chọn 187 BN ≥ 60 tuổi tại Bệnh viện 30-4, Bộ Công an, đang điều trị ổn định bằng acenocoumarol, kết quả như sau:

1. Đặc điểm nhân trắc và lâm sàng cơ bản của dân số nghiên cứu

Đặc điểm nhân trắc, lâm sàng và cận lâm sàng được trình bày trong bảng 1. Tuổi trung bình $71,1 \pm 6,18$; nhóm ≥ 70 tuổi chiếm 54,5%; nữ giới chiếm 33,7%; BMI trung bình $23,13 \pm 2,74$ kg/m². Tăng huyết áp là bệnh đi kèm phổ biến nhất (89,3%), tiếp đến là đái tháo đường (44,4%), suy tim (19,8%), bệnh thận mạn (18,2%) và tiền sử đột quỵ (5,9%). Chỉ định dùng acenocoumarol chủ yếu là rung nhĩ (87,7%), còn huyết khối tĩnh mạch sâu và van tim cơ học lần lượt chiếm 6,4% và 4,3%.

Bảng 1. Đặc điểm BN cao tuổi sử dụng acenocoumarol.

Biến số	Giá trị
Tuổi trung bình (năm; $\bar{X} \pm SD$)	71,10 $\pm$ 6,18
Nhóm tuổi	
60 - 69	85 (45,5)
≥ 70	102 (54,5)
Nữ giới, n (%)	63 (33,7)
BMI (kg/m ² ; $\bar{X} \pm SD$)	23,13 $\pm$ 2,74
Tăng huyết áp, n (%)	167 (89,3)
Đái tháo đường, n (%)	83 (44,4)
Suy tim mạn, n (%)	37 (19,8)
Bệnh thận mạn, n (%)	34 (18,2)
Tai biến mạch máu não cũ, n (%)	11 (5,9)
Chỉ định sử dụng thuốc kháng đông, n (%)	
Rung nhĩ	164 (87,7)
Van tim cơ học	8 (4,3)
Huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới	12 (6,4)
Bệnh lý khác	3 (1,6)

2. Sự phân bố các kiểu gene *CYP2C9*, *CYP2C19* và *VKORC1*

Phân tích đa hình gene trong nghiên cứu cho thấy kiểu gene hoang dại (wild-type) *CYP2C9* *1/*1 chiếm 95,2%, trong khi các kiểu gene mang ≥ 1 alen giảm chức năng chỉ chiếm 4,8%. Với *CYP2C19*, 45,5% BN mang alen *1/*1; 54,5% mang ≥ 1 alen giảm chức năng (*1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3). Kiểu hình *VKORC1* AA chiếm 65,8%, GA chiếm 26,2% và GG chiếm 8,0%.

Bảng 2. Phân bố biến thể các kiểu gene *CYP2C9*, *CYP2C19*, *VKORC1*.

Gene	Kiểu hình	Số lượng, n (%)
<i>CYP2C9</i>	*1/*1	178 (95,2)
	Mang ≥ 1 alen giảm chức năng (*1/*2, *1/*3, *2/*2)	9 (4,8)
<i>CYP2C19</i>	*1/*1	85 (45,5)
	Mang ≥ 1 alen giảm chức năng (*1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3, *3/*3)	102 (54,5)
<i>VKORC1</i> (-1639G>A)	AA	123 (65,8)
	GA	49 (26,2)
	GG	15 (8,0)

3. Sự ảnh hưởng các kiểu hình của các gene lên liều acenocoumarol

Phân tích mối liên quan giữa kiểu gene và yêu cầu liều acenocoumarol trung bình/tuần (Bảng 3) cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa tại gene *CYP2C9* và *VKORC1*, nhưng không ghi nhận tại gene *CYP2C19*. BN mang alen *1/*1 (*CYP2C9*) cần liều cao hơn nhóm mang alen giảm chức năng (*1/*2 hoặc *2/*3)

với $10,63 \pm 3,28$ so với $7,48 \pm 3,17$ mg/tuần ($p = 0,011$). Kiểu hình gene *VKORC1* AA có liều thấp hơn gene GA ($11,89 \pm 2,38$) và GG ($17,85 \pm 3,62$), $p < 0,001$. Khi gộp gene GA + GG, liều trung bình $13,29 \pm 3,70$ mg/tuần, vẫn cao hơn gene AA ($p < 0,001$). Kiểu hình *CYP2C19* không khác biệt có ý nghĩa ($p > 0,05$), dù có xu hướng liều cao hơn ở nhóm mang ≥ 1 alen giảm chức năng.

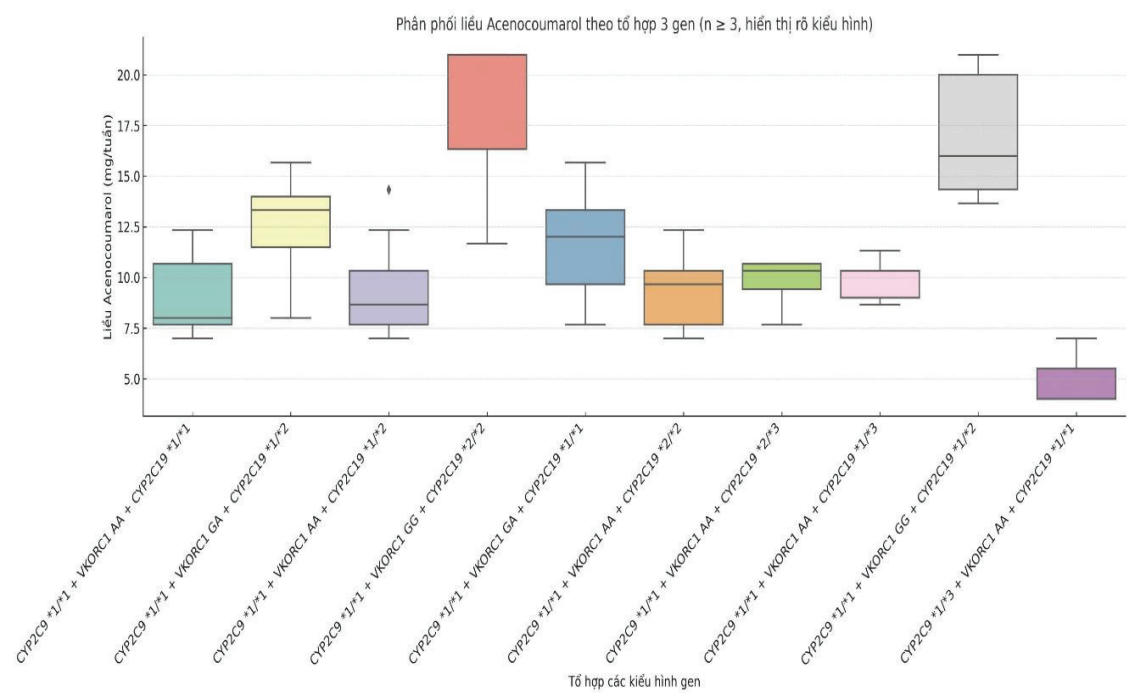
Bảng 3. So sánh liều acenocoumarol để đạt INR mục tiêu theo kiểu hình các gene.

Kiểu gene	Số lượng (n)	Liều acenocoumarol trung bình (mg/tuần)	p
Gene CYP2C9			
C9 *1/*1	178	10,63 ± 3,28	0,011
C9 *1/*2, *1/*3, *2/*2	9	7,48 ± 3,17	
Gene CYP2C19			
C19 *1/*1 sv. *1/*2	85 sv. 71	9,85 ± 2,72 sv. 10,87 ± 3,38	0,116
C19 *1/*1 sv. khác *1/*1	85 sv. 102	9,85 ± 2.72 sv. 11,00 ± 3,70	0,085

Kiểu gene	Số lượng (n)	Liều acenocoumarol trung bình (mg/tuần)	p
Gene <i>VKORC1</i> (-1639G>A)			
AA sv. GA	123 sv. 49	9,01 ± 1,89 sv. 11,89 ± 2,38	< 0,001
AA sv. GG	123 sv. 15	9,01 ± 1,89 sv. 17,85 ± 3,62	< 0,001
AA sv. GA hoặc GG	123 sv. 64	9,01 ± 1,89 sv. 13,29 ± 3,70	< 0,001

(sv. - so với)

Phân tích liều acenocoumarol theo tổ hợp gene (Biểu đồ 1) cho thấy sự khác biệt giữa các nhóm, với xu hướng liều giảm dần ở tổ hợp mang nhiều alen giảm chức năng. Trong tổ hợp hai gene, *2/*3 + *VKORC1* AA có liều thấp nhất (6,5 mg/tuần), *1/*1 + *VKORC1* GG cao nhất (17,9 mg/tuần). Với ba gene, liều thấp nhất là *2/*3 + AA + *1/*1 (6,2 mg/tuần) và cao nhất là *1/*1 + GG + *2/*2 (18,4 mg/tuần). Dù cỡ mẫu nhỏ, xu hướng này ổn định trên toàn bộ dân số nghiên cứu.



Biểu đồ 1. Liều acenocoumarol (mg/tuần) đạt INR mục tiêu theo các tổ hợp gene.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên 187 BN ≥ 60 tuổi dùng acenocoumarol ổn định tại Bệnh viện 30-4, Bộ Công an ghi nhận kiểu gene *CYP2C9* $*1/*1$ chiếm 95,2%, *VKORC1* *AA* chiếm 65,8% và 54,5% mang ≥ 1 alen giảm chức năng *CYP2C19*. BN mang alen $*1/*1$ cần liều cao hơn so với nhóm mang alen giảm chức năng ($10,63 \pm 3,28$ so với $7,48 \pm 3,17$ mg/tuần; $p = 0,011$); *VKORC1* *AA* cần liều thấp hơn *GA* và *GG* ($p < 0,001$). *CYP2C19* không khác biệt có ý nghĩa, nhưng có xu hướng tăng liều ở nhóm mang alen giảm chức năng. Tổ hợp $*2/*3 + AA + *1/*1$ có liều thấp nhất, $*1/*1 + GG + *2/*2$ có liều cao nhất.

Sự phân bố kiểu gene trong nghiên cứu này, nhìn chung tương đồng với các dữ liệu trong nước, nhưng khác biệt đáng kể so với dân số châu Âu - phản ánh yếu tố di truyền theo chủng tộc. Kiểu gene $*1/*1$ của *CYP2C9* chiếm 95,2%, tương đồng với kết quả nghiên cứu của Trương Tú Trách (95,3%) và Phạm Thị Thùy (90%) [6, 7], trong khi tỷ lệ này trên dân số Rumani và Hy Lạp chỉ lần lượt là 63,9% và 58,2% [8, 9]. Tương tự, kiểu gene *VKORC1* *AA* chiếm 65,8%, phù hợp với các dữ liệu trong nước (60 - 62,5%) và một số nghiên cứu tại châu Á như Ấn Độ ($\approx 60\%$) [6, 7, 10], nhưng cao hơn đáng kể so với một số nước châu Âu (16,5 -

23,5%) [8, 9]. Không ghi nhận sự khác biệt về tần suất kiểu gene *CYP2C9* và *VKORC1* giữa nhóm ≥ 60 tuổi trong nghiên cứu này và các nghiên cứu trong nước với dân số trẻ hơn (< 60 tuổi). Với *CYP2C19*, tỷ lệ mang ≥ 1 alen giảm chức năng là 54,5%, cao hơn nhiều so với một số quốc gia châu Âu, điều này càng cho thấy vai trò của xét nghiệm di truyền trong cá thể hóa điều trị, đặc biệt ở nhóm BN cao tuổi.

Kết quả phân tích cho thấy kiểu gene ảnh hưởng rõ rệt đến yêu cầu liều acenocoumarol trung bình để đạt INR mục tiêu. BN mang *CYP2C9* $*1/*1$ cần liều cao hơn nhóm mang alen giảm chức năng ($*1/*2$ hoặc $*2/*3$) ($10,63 \pm 3,28$ so với $7,48 \pm 3,17$ mg/tuần; $p = 0,011$), phù hợp với nghiên cứu của Phạm Thị Thùy và CS [7]. Kiểu gene *VKORC1* *AA* cũng cần liều thấp hơn đáng kể so với *GA* và *GG* ($p < 0,001$), tương đồng với dữ liệu trong nước và quốc tế [6 - 9]. Với gene *CYP2C19*, dù khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), vẫn ghi nhận xu hướng liều cao hơn ở nhóm mang ≥ 1 alen giảm chức năng, phù hợp với kết quả nghiên cứu trên dân số Mexico trong nghiên cứu của Nastasi-Catanese và CS [5], gợi ý vai trò tiềm năng của *CYP2C19* trong điều chỉnh liều acenocoumarol ở một số nhóm BN nhất định.

Phân tích theo các tổ hợp gene cũng cho thấy sự khác biệt rõ rệt về yêu cầu liều acenocoumarol giữa các nhóm. Trong tổ hợp hai gene, *CYP2C9* *2/*3 + *VKORC1* AA có liều thấp nhất (6,5 mg/tuần), trong khi *CYP2C9* *1/*1 + *VKORC1* GG cần liều cao nhất (17,9 mg/tuần), phù hợp với xu hướng tại Việt Nam và Rumani [6 - 8]. Điểm mới nổi bật của nghiên cứu là phân tích tổ hợp ba gene *CYP2C9*, *VKORC1* và *CYP2C19* chưa được ghi nhận trước đó. Tổ hợp *CYP2C9* *2/*3 + *VKORC1* AA + *CYP2C19* *1/*1 có yêu cầu liều thấp nhất (6,2 mg/tuần), trong khi *CYP2C9* *1/*1 + *VKORC1* GG + *CYP2C19* *2/*2 cần liều cao nhất (18,4 mg/tuần). Mặc dù một số tổ hợp ba gene có cỡ mẫu nhỏ, xu hướng tăng liều theo số alen giảm chức năng được ghi nhận nhất quán trong dân số nghiên cứu này.

Kết quả nghiên cứu phù hợp với xu hướng trong nước và quốc tế về phân bố kiểu hình gene và ảnh hưởng đến yêu cầu liều acenocoumarol, đồng thời làm rõ hiệu ứng cộng gộp khi phân tích tổ hợp, đặc biệt tổ hợp ba gene. Điều này nhấn mạnh vai trò của các kiểu gene này trong cá thể hóa liều, nhất là ở người cao tuổi - nhóm dễ gặp biến chứng khi dùng thuốc chống đông.

Tuy nhiên, nghiên cứu còn một số hạn chế: Thiết kế quan sát, cỡ mẫu nhỏ ở một số tổ hợp, chưa phân tích đa biến hoặc đánh giá các yếu tố lâm sàng

(eGFR, BMI...). Do đó, kết quả cần được tham khảo kỹ trước khi áp dụng lâm sàng.

KẾT LUẬN

Các kiểu gene *CYP2C9* và *VKORC1* ảnh hưởng rõ rệt đến yêu cầu liều acenocoumarol ở BN cao tuổi; *CYP2C19* có xu hướng tương tự nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê. Tổ hợp ba gene làm rõ hiệu ứng cộng gộp và gợi ý tiềm năng xét nghiệm di truyền trong cá thể hóa điều trị kháng đông trên nhóm BN này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trailokya A, Hiremath JS, Sawhney J, et al. Acenocoumarol: A review of anticoagulant efficacy and safety. *J Assoc Physicians India*. 2016; 64(2):88-93.
2. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*. 2017; 31(4):193-203.
3. Kooistra HA, Calf AH, Piersma-Wichers M, et al. Risk of bleeding and thrombosis in patients 70 years or older using vitamin K antagonists. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(8):1176-1183.
4. Culell N, Carrera C, Muiño E, et al. Pharmacogenetic studies with oral anticoagulants: Genome-wide association studies in vitamin K antagonist and direct oral anticoagulants. *Oncotarget*. 2018; 9(49):29238-29258.

5. Nastasi-Catanese JA, Padilla-Gutiérrez JR, Valle Y, et al. Genetic contribution of *CYP2C9*, *CYP2C19*, and APOE variants in acenocoumarol response. *Genet Mol Res.* 2013; 12(4):4413-4421.
6. Trương Tú Trạch, Châu Ngọc Hoa, Hoàng Anh Vũ. Biến thể *CYP2C9**2, *CYP2C9**3 của P-450 *CYP2C9*, -1639G>A của *VKORC1* và liều acenocoumarol. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.* 2020; 24(3):160-164.
7. Pham TT, Pham THN, Ta VT, et al. *VKORC1* and *CYP2C9**3 polymorphisms and their impacts to acenocoumarol dosage in Vietnamese heart valve replacement patients. *Walailak J Sci Technol.* 2019; 16(3):207-215.
8. Buzoianu AD, Militaru FC, Vesa SC, et al. The impact of the *CYP2C9* and *VKORC1* polymorphisms on acenocoumarol dose requirements in a Romanian population. *Blood Cells Mol Dis.* 2013; 50(3):166-170.
9. Markatos CN, Grouzi E, Politou M, et al. *VKORC1* and *CYP2C9* allelic variants influence acenocoumarol dose requirements in Greek patients. *Pharmacogenomics.* 2008; 9(11):1631-1638.
10. Dubey AK, Kalita J, Nizami MF, et al. Stability of anticoagulation following acenocoumarin in stroke patients: Role of pharmacogenomics and acquired factors. *Ann Indian Acad Neurol.* 2024; 27(3):274-281.