NGHIÊN CỨU MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG TÁI PHÁT CƠN ĐAU ĐẦU MIGRAINE BẰNG SODIUM VALPROATE

Lâm Tiên Uyên*, Lê Văn Minh
Trường Đại học Y Dược Cần Thơ
**Email: lamquynh3131@gmail.com*

TÓM TẮT

***Đặt vấn đề**: Đau nửa đầu Migraine là bệnh lý thường gặp trên thế giới với nhiều yếu tố nguy cơ đã được ghi nhận. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng đã chứng minh nhóm thuốc chống động kinh mà đại diện là sodium valproate có hiệu quả trong điều trị dự phòng đau đầu Migraine. Do đó, ở Việt Nam nói chung và Đồng bằng sông Cửu Long nói riêng cần có thêm nhiều nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng đau đầu Migraine bằng sodium valproate. **Mục tiêu nghiên cứu**:Mô tả một số yếu tố nguy cơ và đánh giá kết quả điều trị dự phòng đau đầu Migraine bằng sodium valproate. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 30 bệnh nhân được chẩn đoán đau đầu Migraine tại bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ năm 2018- 2020. Mô tả một số yếu tố nguy cơ, đánh giá sự cải thiện cường độ cơn đau, tần số cơn đau, thời gian cơn đau và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân bằng thang điểm HIT-6 (The six-item Headache Impact Test) ở thời điểm sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần điều trị. **Kết quả:** Các yếu tố nguy cơ bao gồm rối loạn lo âu, rối loạn giấc ngủ, tiền sử gia đình mắc bệnh Migraine chiếm tỷ lệ lần lượt là 50%, 46,7%, 6,7%. Sau 3 tháng, cường độ cơn đau giảm rõ rệt so với thời điểm tuần thứ 4 và thứ 8 ($p<0,001$); Tỷ lệ giảm tần số cơn đau sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần điều trị lần lượt là 16,7%, 50%, 90%; Tỷ lệ cải thiện thời gian cơn đau sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần điều trị lần lượt là 30%, 63,3%, 83,3%; Có sự cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân theo thang điểm HIT-6 ở tuần thứ 12 so với tuần 8 và 4 ($p<0,001$). **Kết luận:** Rối loạn lo âu (50%) và rối loạn giấc ngủ (46,7%) thường gặp ở bệnh nhân mắc bệnh Migraine. Chất lượng cuộc sống được cải thiện sau 3 tháng điều trị dự phòng bằng sodium valproate ở bệnh nhân đau đầu Migraine.*

***Từ khóa:** đau đầu Migraine, điều trị dự phòng đau đầu Migraine, sodium valproate, thang điểm HIT-6.*

ABSTRACT

THE RISK FACTORS AND THE EFFICACY OF SODIUM VALPROATE IN THE PROPHYLACTIC TREATMENT OF MIGRAINE

Lam Tien Uyen*, Le Van Minh
Can Tho University of Medicine and Pharmacy

***Background:** Migraine is a common disease in the world, many risk factors have been reported. Many studies have proved that the anti-epileptic drug group represented by sodium valproate is effective in the prophylactic treatment of Migraine. Currently, in Vietnam and the Mekong Delta, more research is needed to evaluate the efficacy of sodium valproate in the prophylactic treatment of Migraine. **Objective:** The aim of this study is to describe some risk factors and evaluate the efficacy of sodium valproate in the prophylactic treatment of Migraine. **Materials and methods:** a cross-sectional study over 30 patients diagnosed with Migraine headache and suitable for prophylactic treatment at Can Tho Central General Hospital in 2018- 2020. Described some risk factors and evaluated the reduction of pain intensity, frequency of pain, duration of pain and quality of life based on HIT-6 (The six-item Headache Impact Test) after 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks. **Results:** The rate of anxiety disorders, sleep disorders, family history of Migraine were 50%, 46.7%*

and 6.7%. After three month of treatment, the intensity of pain decreased significantly compared to this in the 4th week and 8th week (p <0.001); The rate of headache reduction after 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks were 16.7%, 50%, 90%; The rate of improvement in time of pain after 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks were 30%, 63.3%, 83.3%; There was an improvement in the quality of life at 12 weeks compared to the 4th week and the 8th week (p <0.001). ***Conclusion****: Anxiety disorders (50%) and sleep disorders (46.7%) are common in Migraine patients. The improvement in the quality of life of patients has proven after 3 months of migraine prophylaxis.*

Keywords*: Migraine headache, migraine prophylaxis, sodium valproate, HIT-6 scale.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Migraine hay bệnh đau nửa đầu do nguyên nhân thần kinh-mạch máu gặp ở mọi giới, mọi lứa tuổi, chủng tộc, làm ảnh hưởng đến khoảng 14% dân số toàn cầu. Nhiều nghiên cứu dịch tễ trên thế giới đã ghi nhận các yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh nhân Migraine. Ngoài ra, các nghiên cứu cũng chỉ ra việc kiểm soát tốt những yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được kết hợp với điều trị dự phòng hợp lí đã được chứng minh giúp cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân Migraine. Do đó, nhiều phương pháp điều trị bao gồm điều trị dự phòng đã được đề ra và được chứng minh là giúp cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Trong các phương pháp điều trị dự phòng bằng thuốc được sử dụng bao gồm nhóm thuốc chống động kinh mà đại diện là sodium valproate được chứng minh là có hiệu quả. Tuy nhiên, ở Việt Nam nói chung và Đồng bằng sông Cửu Long nói riêng vẫn chưa có nhiều nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng đau đầu Migraine bằng sodium valproate. Nhằm góp thêm tư liệu, chúng tôi thực hiện nghiên cứu: "Một số yếu tố nguy cơ và đánh giá kết quả điều trị dự phòng đau đầu Migraine bằng sodium valproate" với mục tiêu: *tìm hiểu một số yếu tố nguy cơ và sự cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân đau đầu Migraine sau điều trị dự phòng bằng sodium valproate.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên được chẩn đoán đau đầu Migraine đến khám và điều trị tại bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên được chẩn đoán đau đầu Migraine dựa theo phân loại đau đầu của Hội Đau đầu Quốc tế xuất bản lần 3 năm 2013 [1].

Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân không đồng ý tham gia vào nghiên cứu; Phụ nữ mang thai; Đau đầu thứ phát do chấn thương đầu/cổ, rối loạn tâm thần, thiểu năng trí tuệ; Kết quả CT Scan sọ não hoặc MRI nghi có tổn thương thực thể.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Nội Thần kinh Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ từ tháng 3/2018-5/2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiêng cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu và phương pháp nghiên cứu:

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức ước tính một tỷ lệ:

$$n = Z^2_{1-\frac{\alpha}{2}} \frac{\rho(1-\rho)}{d^2}$$

Trong đó:
n: cỡ mẫu nghiên cứu

Z: hệ số tin cậy; với độ tin cậy 95% thì $Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ =1,96

d: sai số cho phép; chọn d=9 %

p: tỷ lệ đáp ứng điều trị dự phòng bằng sodium valproate ở bệnh nhân Migraine theo tiêu chuẩn hiệu quả điều trị dự phòng. Theo nghiên cứu R Hering, A Kuritzky [2], p=0,86. Có 30 bệnh nhân được chẩn đoán và phù hợp chỉ định điều trị dự phòng không nằm trong tiêu chuẩn loại trừ, phỏng vấn ghi nhận các yếu tố nguy cơ và đánh giá kết quả điều trị sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần.

Nội dung nghiên cứu

Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới, nghề nghiệp, nơi cư trú.

Mô tả một số yếu tố nguy cơ: tiền sử gia đình mắc bệnh Migraine, rối loạn lo âu, rối loạn giấc ngủ.

Đánh giá kết quả điều trị dự phòng đau đầu Migraine bằng sodium valproate: tỷ lệ cải thiện cường độ, thời gian, tần suất, thang điểm chất lượng cuộc sống bệnh nhân (HIT-6) sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần điều trị.

Phương pháp thu thập số liệu:

Bệnh nhân được hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng và cận lâm sàng cần thiết để lựa chọn đối tượng nghiên cứu đạt tiêu chuẩn.

Bệnh nhân được chỉ định điều trị dự phòng bằng sodium valproate, tiến hành đánh giá kết quả điều trị thông qua hỏi bệnh, đánh giá qua thang điểm The six-item Headache Impact Test HIT–6 (thang điểm đánh giá ảnh hưởng của đau đầu qua 6 câu hỏi, tổng điểm của 6 câu hỏi được chia làm 4 mức độ: không ảnh hưởng khi <50 điểm; ảnh hưởng ít từ 50-55 điểm; ảnh hưởng vừa từ 56-59 điểm; ảnh hưởng nặng khi ≥60 điểm), ghi nhận thông tin cần vào phiếu thu thập số liệu.

Thống kê và xử lý số liệu: phần mềm SPSS 18 và các thuật toán thống kê (kiểm định McNemar khi so sánh 2 thời điểm của các biến định tính, T-test cho các biến định lượng).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung		Số trường hợp (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi		Tuổi trung bình: 43,13±8,39	
Nhóm tuổi ≥ 40		20	66,7
Giới	Nam	8	26,7
	Nữ	22	73,3
Nghề nghiệp	Lao động phổ thông	18	60
	Lao động trí óc	5	16.7
	Nghỉ hưu	1	3.3
	Thất nghiệp	6	20
Khu vực	Thành thị	18	60
	Nông thôn	12	40

Nhận xét: Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu 43,13±8,39; Nhóm tuổi ≥40 chiếm tỷ lệ 66,7%; Tỷ lệ nữ 73,3%; Tỷ lệ lao động phổ thông 60%. Trong nghiên cứu tỷ lệ bệnh nhân sống ở thành thị chiếm 60%.

3.2. Một số yếu tố nguy cơ của bệnh Migraine

Bảng 2. Một số yếu tố nguy cơ của bệnh Migraine

Yếu tố		Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
Giới	Nam	8	26,7
	Nữ	22	73,3
Tiền sử gia đình	Có	2	6,7
	Không	28	93,3
Rối loạn lo âu		15/30	50
Rối loạn giấc ngủ		14/30	46,7

Nhận xét: Tỷ lệ giới nữ mắc bệnh Migraine 73,3% cao hơn nam giới; Trong nghiên cứu tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc bệnh chiếm 6,7%; Tỷ lệ bệnh nhân mắc rối loạn lo âu chiếm 50% và rối loạn giấc ngủ là 46,7%.

3.3. Đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng Migraine bằng sodium valproate

Bảng 3. Sự cải thiện cường độ đau đầu sau điều trị dự phòng cơn Migraine

Cường độ đau đầu	Sau 4 tuần n(%)	Sau 8 tuần n(%)	Sau 12 tuần n(%)
Ít (1-3 điểm)	56,7	26,7	3,3
Trung bình (4-6 điểm)	43,3	63,3	56,7
Nhiều (7-10 điểm)	0	10	40
Trung bình (điểm)	3,23 ± 1,357	4,87 ± 1,432	6,8 ± 1,157

Nhận xét: Sự cải thiện cường độ đau đầu trung bình sau 12 tuần điều trị cao hơn so với thời điểm 8 tuần và 4 tuần, khác biệt trên có ý nghĩa thống kê với p<0,001 (T-test).

Bảng 4. Sự cải thiện tần số cơn đau đầu sau điều trị dự phòng cơn Migraine

Đặc điểm	Sau 4 tuần n(%)	Sau 8 tuần n(%)	Sau 12 tuần n(%)	p(*)
Có giảm tần số cơn đau đầu (≥50% số cơn)	5 (16,7)	15 (50)	27 (90)	p_{8-4}≤0,05 p_{12-8}<0,001 p_{12-4}<0,001

Nhận xét: Cải thiện đặc điểm giảm tần số cơn đau đầu của bệnh nhân sau 12 tuần điều trị dự phòng cơn Migraine (90%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với thời điểm 8 tuần và 4 tuần điều trị (p≤0,05). *(*) Kiểm định (McNemar).*

Bảng 5. Sự cải thiện thời gian cơn đau đầu sau điều trị dự phòng cơn Migraine

Đặc điểm	Sau 4 tuần n(%)	Sau 8 tuần n(%)	Sau 12 tuần n(%)	p(*)
Có giảm thời gian cơn đau đầu (≥50% thời gian)	9 (30)	19 (63,3)	25 (83,3)	p_{8-4}≤0,05 p_{12-8}≤0,05 p_{12-4}<0,001

Nhận xét: Cải thiện đặc điểm giảm thời gian cơn đau đầu của bệnh nhân sau 12 tuần điều trị dự phòng cơn Migraine (83,3%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với thời điểm 8 tuần và 4 tuần điều trị (p≤0,05). *(*) Kiểm định (McNemar).*

Bảng 6. Sự cải thiện chất lượng cuộc sống sau điều trị dự phòng cơn Migraine

Phân loại HIT-6	Sau 4 tuần n(%)	Sau 8 tuần n(%)	Sau 12 tuần n(%)
Không ảnh hưởng	0 (0)	0 (0)	3 (10)
Ảnh hưởng ít	1 (3,3)	10 (33,3)	26 (86,7)
Ảnh hưởng trung bình	14 (46,7)	19 (63,3)	1 (3,3)
Ảnh hưởng nặng	15(50)	1(3,3)	0 (0)
Trung bình (điểm)	61,03 ± 4,343	56,10 ± 2,683	51,10 ± 1,918
p (Friedman) < 0,001			

Nhận xét: Sau điều trị dự phòng cơn Migraine, thang điểm HIT-6 thay đổi rõ rệt và giảm có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa các thời điểm 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần điều trị, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

IV. BÀN LUẬN

Theo kết quả nghiên cứu chúng tôi thấy rằng, tuổi trung bình của bệnh nhân đến khám là 43,13±8,39, tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thúy Lan và nghiên cứu của Nguyễn Thái Mỹ Phương với số tuổi trung bình là 43,5±15 và 42,85±12,91. Số bệnh nhân tập trung nhiều nhất ở nhóm tuổi ≥40, tương tự nghiên cứu Nguyễn Thị Thúy Lan và Nguyễn Thái Mỹ Phương với nhóm tuổi ≥40 chiếm tỷ lệ lần lượt là 69,5% và 60,1% [3] [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ nữ chiếm đa số 22/30 (73,3%), phù hợp với các nghiên cứu về dịch tễ của Migraine trên thế giới. Đau đầu ảnh hưởng cuộc sống hàng ngày của phụ nữ nhiều hơn nam giới, với tỷ lệ khoảng 3:1. Theo thống kê tại Mỹ, khoảng 26 triệu người Mỹ bị đau đầu Migraine (với tỷ lệ nữ gấp 2-3 lần nam) trong tổng số khoảng 50 triệu người Mỹ bị một loại đau đầu nặng nề nào đó có thể là đau đầu kéo dài hoặc tái đi tái lại [5], [6]. Nhóm lao động phổ thông chiếm tỷ lệ cao nhất (60%) trong các ngành nghề của bệnh nhân trong nghiên cứu và tỷ lệ bệnh nhân sống ở khu vực thành thị (60%) cũng cao hơn so với nông thôn (40%). Điều này cũng phù hợp vì cuộc sống ở thành thị của nhóm lao động phổ thông sẽ dễ gặp căng thẳng, lo âu trong công việc cũng như mức thu nhập thấp từ nghề nghiệp. Kết quả của chúng tôi so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thúy Lan và Nguyễn Thái Mỹ Phương có điểm tương đồng về nghề nghiệp, các nghiên cứu trên đều cho thấy tỷ lệ đau đầu ở nhóm lao động phổ thông cao hơn các nhóm còn lại lần lượt là 40,2% và 18,88%. Tuy nhiên trong nghiên cứu của các tác giả trên thì tỷ lệ bệnh nhân sống ở khu vực nông thôn cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt này có thể do số mẫu nghiên cứu còn ít nên chưa thấy được sự khác biệt có ý nghĩa [3], [4], [7].

Trong nghiên cứu chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc bệnh Migraine là 6,7%. Kết quả này không phù hợp với nghiên cứu dịch tễ bệnh Migraine trên thế giới, sự khác biệt có thể vì khác nhau về cỡ mẫu và do nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành tại bệnh viện nên chưa thể hiện được nguy cơ của bệnh Migraine trong cộng đồng. Trên 30 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn lo âu là 50% và rối loạn giấc ngủ là 46,7%. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu yếu tố nguy cơ bệnh Migraine trên thế giới [8], [9].

Khi chúng tôi quan sát sự cải thiện sau 12 tuần điều trị dự phòng bằng sodium valproate ở 30 bệnh nhân, kết quả thu được tương đối khả quan. Mức giảm cường độ đau đầu của bệnh nhân sau 12 tuần cao hơn có ý nghĩa thống kê khi so sánh với các thời điểm đánh giá sau 4 tuần và 8 tuần điều trị. Tỷ lệ giảm tần số cơn đau đầu (giảm ≥50% số cơn đau đầu) sau 12 tuần điều trị là 90% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với thời điểm 8 tuần (50%) và 4 tuần (16,7%). Tỷ lệ giảm thời gian của cơn đau đầu sau 12 tuần điều trị là 83,3%,

cao hơn có ý nghĩa thống kê khi so sánh với thời điểm 8 tuần (63,3%) và 4 tuần (30%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của R.Hering, A. Kuritzky trong đó 86,2% bệnh nhân cải thiện về tần số cơn đau đầu, thời gian cơn đau cũng như cường độ cơn đau [2]. Nghiên cứu Rigmor Jensen, Thomas Brinck, Jes Olesen cho thấy có 50% trong số 34 bệnh nhân của nghiên cứu có đáp ứng với điều trị dựa trên sự cải thiện về tần số cơn đau đầu và thời gian cơn đau đầu [10].

Việc đánh giá chất lượng cuộc sống theo thang điểm HIT-6, so sánh giữa các thời điểm ghi nhận sự cải thiện có ý nghĩa thống kê sau quá trình điều trị dự phòng. Điểm HIT-6 trung bình sau 4 tuần điều trị là 61,03±4,343, sau 8 tuần là 56,10±2,683 và sau 12 tuần điều trị là 51,10±1,918. Ngoài ra mức phân loại ảnh hưởng nặng và ảnh hưởng trung bình theo HIT-6 cũng giảm có ý nghĩa thống kê sau quá trình điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thái Mỹ Phương với sự cải thiện điểm HIT-6 trung bình sau 4 tuần điều trị là 59,34±0,29 và sau 8 tuần là 55,20±0,28 [4]. Điều này chứng tỏ việc điều trị dự phòng cơn Migraine đã giúp cải thiện đặc điểm lâm sàng và chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân Migraine, mặc dù sự đánh giá dựa vào cảm nhận chủ quan của bệnh nhân hay khách quan theo phân loại của thang điểm HIT-6.

V. KẾT LUẬN

Các yếu tố bao gồm rối loạn lo âu (50%) và rối loạn giấc ngủ (46,7%) thường gặp ở bệnh nhân mắc bệnh Migraine.

Sau 3 tháng điều trị, ghi nhận việc điều trị dự phòng là cần thiết ở những bệnh nhân đau đầu Migraine có chỉ định vì giúp cải thiện rõ rệt tình trạng đau đầu và những ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (2018), "The international classification of headache disorders, (3rd edition)", *Cephalalgia*, 38(1), pp. 1-211.
2. Hering R, Kuritzky A. (1992), "Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo", *Cephalalgia*, 12(2):81-4.
3. Nguyễn Thị Thúy Lan (2010), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sang và phân loại đau đầu mạn tính hàng ngày*, Luận án bác sĩ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh.
4. Nguyễn Thái Mỹ Phương (2013), *Đặc Điểm Lâm Sàng Và Đáp Ứng Điều Trị Ở Bệnh Nhân Migraine Mạn Tính*, Luận văn Thạc sĩ Y Học, Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh.
5. Vũ Anh Nhị (2010), "Đau đầu mạn tính hàng ngày", ấn bản lần 1, *Chẩn đoán và điều trị đau đầu*, Bộ môn Thần kinh, Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh, pp. 39-56.
6. Rebecca C.Burch, Dawn C.Buse, Richard B.Lipton, "Migraine: Epidemiology, burden, and comorbiolity", *Neurol Clin*, 37(2019), pp. 631-649.
7. Sheena K.Aurora, Mitchell F.Brin (2017), "Chronic migraine: An update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic", *Headache 2017*, 57: 109-125.
8. Scher Al and Richard B. Lipton (2008), "Risk factors for the headache chronification", *Headache: The Journal of Headache and Facial Pain*, 8(1), pp. 16-25.
9. Silberstein SD (2005), "Chronic daily headache", *The journal of The American Osteopathic Association*, 105(4), pp. 23S-29S.
10. Jensen R, Brinck T, Olesen J. (1994), "Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a tripleblind, placebo-controlled crossover study", *Neurology*, 44(4):647-51.

(Ngày nhận bài: 01/07/2020 - Ngày duyệt đăng: 25/08/2020)