

mối liên quan thì chỉ có đạo hàm bậc 1 có liên quan đáng kể với PADUA ≥ 4 (OR 2,67, CI 95% 1,23-5,78)⁴.

Việc tăng các thông số CWA trên giới hạn trên của khoảng tham chiếu tương ứng nhưng chỉ giá trị min1 có ý nghĩa, nó cũng không đặc hiệu đối với bệnh nhân mắc VTE có thể do hạn chế của nghiên cứu là cỡ mẫu chưa đủ lớn. Tuy nhiên, điều này cũng lý giải do trạng thái tăng đông máu được xác định bởi các thông số CWA chỉ là một thành phần của sự hình thành huyết khối bệnh lý và không phải là dấu hiệu của huyết khối được hình thành. Điều này dường như tồn tại mối quan hệ giữa kiểu hình tiền đông máu trên lâm sàng và khả năng tăng đông máu sinh hóa. Giá trị min1 cho thấy mối liên quan đáng kể với PADUA, từ đó cho thấy cả PADUA và min1 đều hữu ích trong việc đánh giá nguy cơ huyết khối tắc mạch ở bệnh nhân suy gan cấp.

V. KẾT LUẬN

Trong khi giá trị aPTT không có sự khác biệt, thì giá trị CWA lại giảm và có mối liên quan với tình trạng xuất huyết. Chỉ có min1 tăng cao và có ý nghĩa ở nhóm có nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch. Chỉ số CWA góp phần bổ sung cùng với các xét nghiệm đông máu khác trong

việc đánh giá tình trạng tăng đông và giảm đông ở bệnh nhân suy gan cấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **European Association for the Study of the Liver.** Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical practice guidelines panel, Wendon, et al. *EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure.* *J Hepatol.* 2017;66(5):1047-1081.
2. **Thanapirom, Kessarín et al.** "Sa1463: Are clot wave analyses associated with the severity of liver disease and detecting risk of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis?". *Gastroenterology* (2022): 162(7): S-1178 – S-1179.
3. **Ruberto MF, Sorbello O, Civolani A, Barcellona D, Demelia L, Marongiu F.** Clot wave analysis and thromboembolic score in liver cirrhosis: two opposing phenomena. *Int J Lab Hematol.* 2017 Aug;39(4):369-374. doi: 10.1111/ijlh.12635. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28422416.
4. **Tan CW, Cheen MHH, Wong WH, Wu IQ, Chua BLW, Ahamedulla SH, Lee LH, Ng HJ.** Elevated activated partial thromboplastin time-based clot waveform analysis markers have strong positive association with acute venous thromboembolism. *Biochem Med (Zagreb).* 2019 Jun 15;29(2):020710. doi: 10.11613/BM.2019.020710. PMID: 31223264; PMCID: PMC6559615.

ĐẶC ĐIỂM PHÁT TRIỂN TÂM THẦN-VẬN ĐỘNG Ở TRẺ EM ĐỘNG KINH KHỞI PHÁT DƯỚI 6 THÁNG TUỔI TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Minh Phương¹, Cao Vũ Hùng², Đào Thị Nguyệt¹, Đỗ Thanh Hương¹

TÓM TẮT

Mục tiêu và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 104 bệnh nhân khởi phát động kinh dưới 6 tháng tuổi được đánh giá phát triển tâm thần - vận động bằng thang Denver II tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2023 đến năm 2024. **Kết quả:** Trong 104 trường hợp, tỷ lệ nam: nữ là 1,4:1 và hầu hết khởi phát cơn động kinh sau 1 tháng tuổi (73,1%) với tuổi trung bình khởi phát cơn động kinh 3,2 tháng \pm 1,7 tháng. Hầu hết bệnh nhân có tình trạng chậm phát triển tâm thần - vận động chiếm tỷ lệ 72,1%, trong đó 32,7% chậm mức độ nặng- nghiêm trọng. Trong bốn lĩnh vực, lĩnh vực ngôn ngữ có tỷ lệ chậm phát triển cao nhất (68,3%), trong đó 46,2% là chậm mức độ nặng - nghiêm trọng. **Kết luận:** Bệnh nhân

khởi phát động kinh dưới 6 tháng tuổi thường kèm theo chậm phát triển tâm thần - vận động, đặc biệt lĩnh vực ngôn ngữ. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tuổi khởi phát động kinh sớm, nhiều cơn động kinh ở thời điểm hiện tại và tình trạng kháng thuốc với tình trạng chậm phát triển tâm thần - vận động của bệnh nhân. **Từ khóa:** Động kinh, trẻ em, khởi phát sớm, phát triển tâm thần vận động.

SUMMARY

PSYCHOLOGICAL – MOTOR DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH EPILEPSY ONSET BEFORE 6 MONTHS OLD AT THE NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Objectives and Methods: Cross-sectional descriptive study on 104 patients with epilepsy onset under 6 months old whose mental-motor development was assessed using the Denver II scale at the National Children's Hospital from 2023 to 2024 Results: In 104 cases, the male:female ratio was 1.4:1 and most had seizure onset after 1 month of age (73.1%) with an average age of seizure onset of 3.2 months \pm 1.7 months. Most patients have mental-motor retardation, accounting for 72.1%, of which 32.7% have severe

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thanh Hương

Email: dothanhhuong@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 3.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 21.8.2024

Ngày duyệt bài: 18.9.2024

retardation. Of the four areas, the language area has the highest rate of developmental delay (68.3%), of which 46.2% are severely delayed. **Conclusions:** Patients with epilepsy onset under 6 months old are often accompanied by delayed mental-motor development, especially in the area of language. There is a statistically significant relationship between early age of epilepsy onset, high current seizure frequency, and drug resistance with the patient's mental-motor retardation. **Keywords:** Epilepsy, children, early onset, psychomotor development.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Động kinh là bệnh lý thần kinh mạn tính phổ biến nhất ở trẻ em được đặc trưng bởi các cơn động kinh định hình, lặp lại. Bệnh động kinh gặp ở mọi lứa tuổi, tuy nhiên tỷ lệ cao ở trẻ em.¹ Tuổi khởi phát sớm động kinh được nghiên cứu có ảnh hưởng đến phát triển tâm thần vận động, tỷ lệ kháng thuốc và tử vong ở trẻ em. Ở nhóm động kinh khởi phát sớm, nguyên nhân di truyền và bất thường cấu trúc não có tỷ lệ cao hơn các nhóm khởi phát động kinh ở lứa tuổi muộn hơn.² Bệnh động kinh ở trẻ em nói chung và động kinh khởi phát sớm nói riêng gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng sống của bệnh nhân và người chăm sóc, một trong những nguyên nhân chính là bệnh nhân có kèm theo một số loại khuyết tật về phát triển tâm thần vận động bao gồm chậm vận động, suy giảm nhận thức, suy giảm ngôn ngữ.

Mối liên quan giữa động kinh và những rối loạn phát triển ở trẻ được giải thích dựa vào: (1) Ảnh hưởng của các tổn thương cấu trúc não có thể làm suy giảm các chức năng liên quan; (2) Tác động các cơn động kinh. Ngoài ra, ảnh hưởng bệnh lý não của bệnh động kinh ở trẻ nhỏ trong giai đoạn phát triển quan trọng có thể đặc biệt nghiêm trọng và có khả năng không thể hồi phục; (3) Các cơ chế chung gây ra cơn động kinh cũng như các rối loạn khác không kèm tổn thương cấu trúc hoặc các bệnh riêng biệt của hệ thần kinh trung ương.³ Trên thế giới, ngày càng nhiều nghiên cứu tập trung vào đối tượng động kinh khởi phát sớm, đặc biệt tình trạng phát triển tâm thần, vận động của nhóm bệnh nhân này. Tuy nhiên, ở Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, nguyên nhân và kết quả điều trị động kinh nhưng chưa có nghiên cứu nào về đặc điểm phát triển tâm thần vận động của nhóm đối tượng này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: "*Đặc điểm phát triển tâm thần vận động của trẻ động kinh khởi phát trước 6 tháng tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung Ương*".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 104 bệnh

nhân từ dưới 6 tuổi được chẩn đoán xác định động kinh, khởi phát cơn động kinh đầu tiên trước 6 tháng tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 6/2023 đến tháng 4/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn: các bệnh nhân dưới 6 tuổi được chẩn đoán động kinh theo tiêu chuẩn của Liên đoàn chống động kinh Quốc tế (ILAE) năm 2014.⁴

- Lâm sàng: Khởi phát cơn động kinh đầu tiên trước 6 tháng tuổi.

- Đánh giá phát triển tâm thần - vận động bằng thang Denver II.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

Các bước tiến hành:

- Thu thập thông tin về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân được chẩn đoán động kinh khởi phát trước 6 tháng tuổi theo mẫu bệnh án nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 6/2023 đến tháng 4/2024.

- Phân tích kết quả đánh giá tâm thần - vận động bằng thang Denver II.

Phương pháp thu thập: Các số liệu thu thập theo bệnh án gồm các nội dung sau:

- Thông tin chung bệnh nhân gồm: họ và tên bệnh nhân, tuổi, giới, nơi cư trú, tuổi khởi phát, phân loại cơn động kinh thời điểm khởi phát, hình ảnh cộng hưởng từ sọ não, phối hợp thuốc chống động kinh và tình trạng kháng thuốc.

- Đặc điểm phát triển tâm thần - vận động: Test Denver II khảo sát trên 4 lĩnh vực gồm vận động thô, vận động tinh - thích ứng, cá nhân - xã hội và ngôn ngữ. Kết quả được thực hiện bởi cán bộ tâm lý tại khoa Tâm thần - Bệnh viện Nhi Trung ương. Kết quả được lượng giá bằng chỉ số phát triển:

$DQ = (\text{tuổi phát triển} \times 100) / \text{tuổi thực}$, kết quả được xếp loại như sau:⁵

- $DQ \geq 85$: bình thường
- DQ từ 70 - 84: ranh giới chậm
- DQ từ 50 - 69: chậm nhẹ
- DQ từ 35 - 49: chậm trung bình
- DQ từ 20 - 34: chậm nặng
- DQ dưới 20: chậm nghiêm trọng

Xử lý số liệu: Số liệu được nhập và xử lý theo phần mềm SPSS 20.0, sử dụng thuật toán thống kê phù hợp.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu. Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức của Bệnh viện Nhi Trung ương theo quyết định số 2944/BVNTW - HĐĐĐ, năm 2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

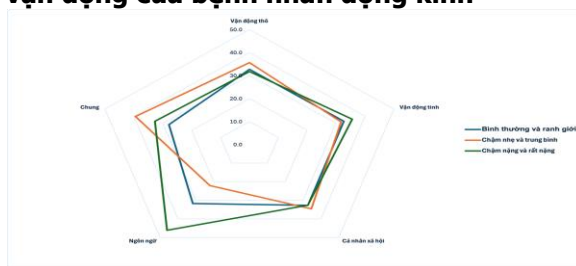
Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh động kinh khởi phát trước 6 tháng tuổi

Đặc điểm		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi khởi phát	≤ 1 tháng	28	26,9
	> 1 tháng	76	73,1
	Tuổi trung bình	3,2 ± 1,7 tháng	
Giới	Nam	61	58,7
	Nữ	43	41,3
Phân loại cơn khi khởi phát	Cơn khởi phát cục bộ	54	51,9
	Cơn khởi phát toàn thể	38	36,6
	Không phân loại	12	11,5
Tần số cơn giật hiện tại	< 5 cơn/ tháng	55	52,9
	5-30 cơn/tháng	32	30,8
	> 30 cơn/tháng	17	16,3
Cộng hưởng từ sọ não	Không có tổn thương	53	51,0
	Có tổn thương	51	49,0
Phối hợp thuốc chống động kinh	1 thuốc	44	42,3
	Phối hợp thuốc	60	57,7
Chẩn đoán	Không	88	84,6

động kinh kháng thuốc	Có	16	15,4
-----------------------	----	----	------

Trong 104 bệnh nhân, tỷ lệ nam: nữ = 1,4: 1. Hầu hết bệnh nhân khởi phát cơn động kinh sau 1 tháng tuổi (73,1%) với tuổi trung bình khi khởi phát là 3,2 ± 1,7 tháng. Đa số bệnh nhân được chẩn đoán động kinh kháng thuốc (84,6%), với tần số cơn hiện tại chủ yếu dưới 5 cơn/ tháng (52,9%) và đang điều trị phối hợp nhiều thuốc kháng động kinh (57,7%). Có 49% trường hợp có bất thường trên cộng hưởng từ sọ não.

3.2. Đặc điểm phát triển tâm thần - vận động của bệnh nhân động kinh



Hầu hết trẻ có chậm phát triển tâm thần - vận động (72,1%) trên cả bốn lĩnh vực, trong đó lĩnh vực ngôn ngữ chiếm tỷ lệ cao nhất (68,3%).

Biểu đồ 1: Đặc điểm phát triển tâm thần - vận động của trẻ động kinh khởi phát trước 6 tháng tuổi

Bảng 2: Một số yếu tố liên quan đến sự phát triển tâm thần - vận động của bệnh nhân động kinh khởi phát trước 6 tháng tuổi

Đặc điểm	Phát triển tâm thần - vận động						Tổng		p	
	Bình thường		Chậm nhẹ - trung bình		Chậm nặng - nghiêm trọng		n	%		
	n	%	n	%	n	%				
Tuổi khởi phát	≤ 1 tháng	2	6,9	15	36,6	11	32,4	28	26,9	0,02
	> 1 tháng	27	93,1	26	63,4	23	67,7	76	73,1	
Kiểu cơn khi khởi phát	Cục bộ	12	41,4	25	61,0	17	50,0	54	51,9	0,35
	Toàn thể và west	12	41,4	14	34,2	12	35,3	38	36,5	
	Không phân loại	5	17,2	2	4,9	5	14,7	12	11,5	
Số cơn hiện tại	< 5 cơn/tháng	22	75,9	23	56,1	10	29,4	55	52,9	< 0,01
	5 - 30 cơn/ tháng	7	24,1	11	26,8	14	41,2	32	30,8	
	> 30 cơn	0	0,0	7	17,1	10	29,4	17	16,4	
Cộng hưởng từ	Không tổn thương	18	62,1	15	36,6	20	58,8	53	51,0	0,06
	Có tổn thương	11	37,9	26	63,4	14	41,2	51	49,0	
Phối hợp thuốc	1 thuốc	14	48,3	17	41,5	13	38,2	44	42,3	0,72
	Phối hợp thuốc	15	51,7	24	58,5	21	61,8	60	57,7	
Kháng thuốc	Không	29	100	37	90,2	22	64,7	88	84,6	<0,01
	Có	0	0,0	4	9,8	12	35,3	16	15,4	

Có 93,1% trẻ khởi phát động kinh thời kỳ sơ sinh (≤ 1 tháng tuổi) có chậm phát triển tâm thần - vận động. Mọi liên quan có ý thống kê giữa tuổi khởi phát động kinh, số cơn giật hiện tại, tình trạng kháng thuốc và phát triển tâm thần - vận động ở trẻ khởi phát động kinh dưới 6

tháng với p < 0,05.

IV. BÀN LUẬN

Trong thời gian tiến hành nghiên cứu, chúng tôi thu thập được 104 bệnh nhân động kinh trong đó bệnh nhân nam chiếm 58,7% và tỉ lệ

nam: nữ là 1,4: 1 (bảng 1). Kết quả của chúng tôi tương tự các nghiên cứu khác với tỉ lệ bệnh nhân nam cao hơn nữ.^{6,7} Khi so sánh với kết quả của tác giả Ngô Anh Vinh, nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đương về tỉ lệ nhóm tuổi hay gặp nhất là dưới 24 tháng. Tuy nhiên nhóm tuổi từ trên 48 tháng - 72 tháng trong nghiên cứu này chỉ chiếm 9%, nhỏ hơn nhiều so với ghi nhận của Ngô Anh Vinh.⁶ Khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi giới hạn đối tượng là bệnh nhi động kinh khởi phát dưới 6 tháng tuổi.

Nhóm khởi phát động kinh dưới 1 tháng tuổi chiếm 26,9% (bảng 1), kết quả này chênh lệch không đáng kể với kết quả của Tommy Stöberg có tỉ lệ nhóm khởi phát động kinh dưới 1 tháng tuổi là 26,7% và nhóm từ 2 đến 6 tháng là 73,2%.⁷ Trong nghiên cứu của chúng tôi, chậm phát triển tâm thần - vận động các mức độ chiếm tỉ lệ rất cao (93,3%) trong nhóm khởi phát động kinh thời kỳ sơ sinh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Renée A Shellhaas đã ghi nhận nhóm trẻ khởi phát động kinh trong thời kỳ sơ sinh có tỉ lệ bất thường về phát triển tâm thần vận động là 81%.⁸ Nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra mối liên quan giữa yếu tố tuổi khởi phát và phát triển tâm thần - vận động có ý nghĩa thống kê với $p = 0,02$ (bảng 3). Mối liên hệ này phù hợp với nhiều nghiên cứu về động kinh ở trẻ em, điều này được giải thích do động kinh ở nhóm tuổi khởi phát sớm đa số có nguyên nhân bất thường cấu trúc não, đột biến gen và rối loạn chuyển hóa, là những nguyên nhân thường dẫn đến bệnh não động kinh và phát triển. Tình trạng chậm phát triển có thể có trước cơn động kinh, và ngày càng trở nên tồi tệ khi kèm theo cơn động kinh khó kiểm soát. Sự thoái triển có thể diễn ra sau khi xuất hiện cơn động kinh, do tổn thương bởi sự phóng điện bất thường lặp lại và tác dụng phụ của thuốc chống động kinh trên não bộ còn đang trong giai đoạn chưa hoàn thiện của trẻ nhỏ.

Trong 104 đối tượng nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 16 bệnh nhân được chẩn đoán động kinh kháng thuốc (chiếm 15,4%) và tất cả bệnh nhân đều chậm phát triển tâm thần - vận động. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với tác giả Hồ Đăng Mười, trong nghiên cứu của tác giả về đặc điểm của trẻ động kinh kháng thuốc, tỉ lệ chậm phát triển tâm thần - vận động ở nhóm trẻ này là 91,1%.⁹ Nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra mối liên quan giữa tình trạng kháng thuốc và phát triển tâm thần - vận động ở bệnh nhân động kinh là có ý nghĩa thống kê, $p < 0,01$ (bảng 2). Bệnh não động kinh và phát triển

đã được xác định bởi tình trạng động kinh nặng, thường kháng thuốc chống động kinh, bên cạnh đó việc sử dụng thuốc chống động kinh kết hợp nhiều loại, liều cao trong thời gian dài có ảnh hưởng xấu đến phát triển tâm thần vận động của trẻ. Các cơ chế trên kết hợp tạo ra vòng xoắn bệnh lý làm tăng nặng mức độ tàn tật của bệnh nhân theo thời gian.

Việc đánh giá phát triển tâm thần - vận động của bệnh nhân trong nghiên cứu được thực hiện bằng thang Denver II trên 4 lĩnh vực là vận động thô, vận động tinh - thích ứng, cá nhân - xã hội và ngôn ngữ. Kết quả cho thấy, tỉ lệ chậm phát triển tâm thần - vận động của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu là 72,1%, trong đó chậm phát triển mức độ nhẹ - trung bình là 39,4% và chậm mức độ nặng - nghiêm trọng là 32,7%. Tỉ lệ này thấp hơn nghiên cứu của Đặng Anh Tuấn với kết quả là 80,3% bệnh nhân có chậm phát triển tâm thần vận động từ nhẹ đến nặng, tuy nhiên nhóm chậm nặng - nghiêm trọng trong nghiên cứu của tác giả chỉ chiếm 1,3% nhỏ hơn đáng kể so với nghiên cứu của chúng tôi là 32,7%.¹⁰ Đánh giá trên từng lĩnh vực phát triển thì có 67,3% trẻ chậm phát triển về vận động thô, trong đó chậm mức độ nhẹ - trung bình là 35,6% và chậm mức độ nặng - nghiêm trọng là 31,7%. Trong lĩnh vực cá nhân - xã hội có 32,7% bệnh nhân chậm mức độ nặng - nghiêm trọng và 34,6% chậm phát triển mức độ nhẹ - trung bình. Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu có tỉ lệ chậm trong lĩnh vực vận động tinh - thích ứng các mức độ là 67,3%. Đặc biệt ở lĩnh vực ngôn ngữ, tỉ lệ chậm phát triển cao hơn các lĩnh vực khác, tỉ lệ chậm nặng - nghiêm trọng ở lĩnh vực này chiếm 46,2% (biểu đồ 1). Lý giải cho tình trạng chậm phát triển lĩnh vực ngôn ngữ nổi trội hơn các lĩnh vực khác, do động kinh thùy thái dương ở trẻ em đặc biệt là nhóm động kinh khởi phát sớm chiếm tỉ lệ cao được chứng minh qua nhiều nghiên cứu, thùy thái dương có vai trò quan trọng trong việc hình thành ngôn ngữ ở trẻ.

V. KẾT LUẬN

Hầu hết bệnh nhân động kinh khởi phát trước 6 tháng có chậm phát triển tâm thần vận động trên cả bốn lĩnh vực, trong đó 32,7% chậm ở mức độ nặng - nghiêm trọng. Lĩnh vực ngôn ngữ có tỷ lệ chậm phát triển cao nhất. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tuổi khởi phát động kinh sớm, nhiều cơn động kinh ở thời điểm hiện tại và tình trạng kháng thuốc với tình trạng chậm phát triển tâm thần - vận động của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Beghi E. The epidemiology of epilepsy.

- Neuroepidemiology [Internet]. 2020; 54 (2): 185–91. 2020.
- Berg AT, Loddenkemper T, Baca CB.** Diagnostic delays in children with early onset epilepsy: impact, reasons, and opportunities to improve care. *Epilepsia*. 2014;55(1):123-132.
 - Berg AT.** **Epilepsy, cognition, and behavior:** the clinical picture. *Epilepsia*. 2011;52:7-12.
 - Angeles D.** Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.
 - Lại Kim Thủy.** Tâm bệnh học. NXB Đại học quốc gia Hà Nội; 2007:89-95.
 - Ngô Anh Vinh, Nguyễn Tân Hùng, Nguyễn Thị Nga, et al.** Sự phát triển tâm thần-vận động bệnh động kinh ở trẻ dưới 6 tuổi tại bệnh viện sản nhi nghệ an. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023; 533(1)
 - Stöberg T, Tomson T, Barbaro M, et al.** Epilepsy syndromes, etiologies, and the use of next-generation sequencing in epilepsy presenting in the first 2 years of life: a population-based study. *Epilepsia*. 2020;61(11):2486-2499.
 - Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, et al.** Profile of neonatal epilepsies: characteristics of a prospective US cohort. *Neurology*. 2017; 89(9): 893-899.
 - Hồ Đăng Mười, Nguyễn Đăng Tôn, Nguyễn Đức Thuận.** nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, các yếu tố liên quan động kinh kháng thuốc trẻ em. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023; 532(1)
 - Đặng Anh Tuấn.** Nghiên cứu lâm sàng, tổn thương não và các yếu tố liên quan đến động kinh cục bộ kháng thuốc ở trẻ em. *Luận án Tiến sĩ y học Trường Đại học Y Hà Nội*. 2018;

CẢI THIỆN ĐỘ TAN CỦA GLICLAZID DÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG BẰNG KỸ THUẬT TẠO TINH THỂ ĐA THÀNH PHẦN VỚI TROMETHAMIN

Trần Lê Tuyết Châu¹, Dương Phước An¹, Trần Phi Hoàng Yến¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Gliclazid là hoạt chất thuộc nhóm sulfonylurea được sử dụng trong điều trị đái tháo đường tuýp 2 [1]. Theo phân loại sinh dược học, gliclazid thuộc nhóm II (độ tan thấp, tính thấm cao) – điều này làm hạn chế độ hòa tan của thuốc [2]. Tinh thể đa thành phần giữa gliclazid và tromethamin (MC_{GLI-TRO}) được điều chế bằng phương pháp bay hơi dung môi giúp tăng độ tan của gliclazid khoảng 243 lần so với nguyên liệu gliclazid. Kết quả của các phép đo XRD, DSC và FT-IR cũng xác nhận sự hình thành cấu trúc tinh thể giữa gliclazid và tromethamin.

Từ khóa: gliclazid, tromethamin, tinh thể đa thành phần, phương pháp bay hơi dung môi, sulfonylurea.

SUMMARY

IMPROVED SOLUBILITY OF GLICLAZIDE BY FORMATION THE MULTICOMPONENT CRYSTALS WITH TROMETHAMINE

Gliclazide is a second generation, sulfonylurea oral hypoglycemic agent, and is used in the treatment of type 2 diabetes. Gliclazide is a Biopharmaceutical Classification System (BCS) class II drug (low solubility and high permeability) which is likely to be dissolution rate limited. The multicomponent crystals between gliclazide and tromethamine (MC_{GLI-TRO}) was prepared by using the solvent evaporation method. The

solubility of gliclazide in MC was significantly increased 243 times than the raw material. The results of XRD, DSC and FT-IR measurements also confirmed the formation of crystal between gliclazide and tromethamine. **Key words:** Gliclazide, Tromethamine, multicomponent crystals, solvent evaporation method, sulfonylurea.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gliclazide là hoạt chất thuộc nhóm sulfonylurea thế hệ thứ hai - được dùng làm thuốc điều trị thường xuyên để kiểm soát bệnh đái tháo đường đái tháo đường tuýp 2 không phụ thuộc insulin. Thuốc hạ đường huyết đường uống cần phải hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa để ngăn chặn sự gia tăng đột ngột đường huyết sau khi ăn ở bệnh nhân tiểu đường. Tuy nhiên, tốc độ hấp thu của gliclazid chậm do độ tan thấp nên độ hòa tan kém. Hơn nữa, gliclazid là một acid yếu (pKa = 5,8) nên độ tan còn bị ảnh hưởng bởi pH của dịch dạ dày. Vì vậy, một số phương pháp đã được đề xuất để cải thiện độ tan của gliclazid như giảm kích thước nguyên liệu để tăng diện tích bề mặt riêng, tạo hệ phân tán rắn, tạo các tinh thể đa thành phần, tạo phức với cyclodextrin. Mục đích của nghiên cứu này là điều chế các tinh thể đa thành phần giữa gliclazid (GLI) với tromethamin (TRO) - hứa hẹn cải thiện độ hòa tan và sinh khả dụng học của thuốc. Ngoài ra, sự giảm nồng độ glucose trong máu thoáng qua có thể xảy ra trong quá trình sử dụng tromethamin, do đó có thể đạt được hiệu quả điều trị hiệp đồng.

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Trần Lê Tuyết Châu

Email: tuyetchau@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 5.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 20.8.2024

Ngày duyệt bài: 16.9.2024