

V. KẾT LUẬN

- Viên nang Não thông lạc không xác định được liều LD₅₀ theo đường uống khi thử tới liều dung nạp tối đa 60g thuốc thử/kg chuột nhắt, là liều gấp 12,5 lần liều thường dùng trên người.

- Viên nang Não thông lạc sau 4 tuần dùng liên tục trên thỏ ở 2 mức liều: 0,28g/kg/ngày (liều tương đương với liều dùng trên người) và 0,84g/kg/ngày (gấp 3 lần liều dùng trên người) không ảnh hưởng tới thể trạng và chức năng hệ thống tạo máu của thỏ thực nghiệm cũng như tất cả các chỉ số theo dõi về chức năng gan (hoạt độ ALT, AST, nồng độ Bilirubin toàn phần, Protein toàn phần) và chức năng thận (Urea và Creatinin huyết thanh) đều nằm trong giới hạn bình thường, không có sự khác biệt rõ rệt so với

lô chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bộ Y Tế.** Thông tư Hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng (03/2012/TT-BYT). 2012.
- Đỗ Trung Đàm.** Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc. NXB Y học. 2006.
- Giang Khắc Minh, Bao Minh Huệ.** Giải minh phương tế từ điển (Tái bản lần 2). NXB Khoa học kỹ thuật Thượng Hải, 2002: 649 (tiếng Trung).
- Câu Bái Nhiên.** Tuyển tập phương thuốc Trung y nổi tiếng các triều đại. NXB Từ thư Thượng Hải, 1998: 483 (tiếng Trung).
- OECD 423** (2001). OECD guideline for testing of chemicals - Acute oral toxicity – Acute toxic class method.
- World Health Organization.** Working group on the safety and efficacy of herbal medicine. Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization. 2000.

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DI TRUYỀN LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ KHÁNG THUỐC CLOPIDOGREL

Trương Đình Cẩm¹, Tạ Anh Hoàng¹, Trần Văn Công Thắng¹,
Lương Bắc An², Lê Gia Hoàng Linh², Đỗ Đức Minh²

TÓM TẮT

Mở đầu: Clopidogrel là một thuốc kháng kết tập tiểu cầu nền tảng trong điều trị bệnh mạch vành. Tuy nhiên, hiệu quả ức chế kết tập tiểu cầu của clopidogrel phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố mà trong đó yếu tố di truyền của bệnh nhân có vai trò hết sức quan trọng. **Mục tiêu:** Khảo sát mối liên quan giữa các điểm đa hình đơn trên các gen CYP2C19, PON1 bao gồm rs4244285, rs4986893 và rs662 với tình trạng đề kháng clopidogrel ở các bệnh nhân có chỉ định dùng thuốc này. **Phương pháp:** 198 bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh lí động mạch vành có chỉ định dùng thuốc clopidogrel. DNA được tách chiết từ máu ngoại biên của bệnh nhân và kiểu gen của các điểm đa hình rs4244285, rs4986893, rs662 được xác định bằng phương pháp PCR. Độ ngưng tập tiểu cầu sau khi dùng thuốc được xác định bằng phương pháp đo độ truyền quang với ADP. **Kết quả:** Trong 198 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có 121 bệnh nhân có tình trạng đề kháng với clopidogrel. Các điểm đa hình không liên quan có ý nghĩa thống kê với tình trạng đề kháng clopidogrel. Tuy nhiên, người mang kiểu gen tổ hợp G/A/T của 3 điểm đa hình cho thấy có liên quan đến gia tăng nguy cơ đề kháng clopidogrel lên 4,04 lần so với người không mang tổ hợp gen này. **Kết luận:** Nghiên cứu

bước đầu xác định được mối liên quan của 3 biến thể di truyền rs4244285, rs4986893, rs662 với tình trạng đề kháng clopidogrel ở người Việt Nam. **Từ khóa:** clopidogrel, đề kháng, điểm đa hình đơn nucleotide

SUMMARY

GENETIC CHARACTERISTICS ASSOCIATED WITH CLOPIDOGREL RESISTANCE

Background: Clopidogrel, an antiplatelet drug, is a cornerstone treatment in coronary artery disease. However, the efficacy of inhibiting platelet aggregation of clopidogrel depends on many aspects, especially the patients' genetic factor. **Objectives:** To investigate the associations of single nucleotide polymorphisms on CYP2C19, PON1 gene including rs4244285, rs4986893, and rs662 with clopidogrel resistance. **Methods:** 198 patients diagnosed with coronary artery disease and indicated clopidogrel were recruited in this study. Genomic DNA was extracted from patients' peripheral blood samples and the genotypes of rs4244285, rs4986893, and rs662 were identified by PCR method. Platelet aggregation was measured by optical aggregometry with ADP. **Results:** There were 121 patients with clopidogrel resistance. The 3 polymorphisms rs4244285, rs4986893, rs662 showed no statistical association with clopidogrel resistance. However, patients with G/A/T haplotype had 4 times higher risk of clopidogrel resistance compared with patients not carrying this haplotype. **Conclusions:** The study has primarily described the association of rs4244285, rs4986893, and rs662 with clopidogrel resistance in Vietnamese patients. **Keywords:** clopidogrel, resistance, single nucleotide polymorphism.

¹Bệnh viện Quân Y 175

²Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Đức Minh

Email: ducminh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 22.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 12.3.2024

Ngày duyệt bài: 27.3.2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Clopidogrel là một thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂, hiện được chỉ định rộng rãi cho nhiều bệnh lý tim mạch như bệnh mạch vành, nhồi máu não cũng như bệnh động mạch ngoại biên. Việc sử dụng lâu dài clopidogrel đã cho thấy hiệu quả tích cực trong việc giảm thiểu các biến cố tim mạch như nhồi máu cơ tim, huyết khối trong stent, đột quỵ tái phát¹. Hiệu quả tác dụng của clopidogrel phụ thuộc chủ yếu vào khả năng chuyển hóa tiền chất clopidogrel thành dạng có hoạt tính ức chế kết tập tiểu cầu. Quá trình hoạt hóa này phụ thuộc rất nhiều vào hoạt tính của enzyme cytochrome P450 2C19, được mã hóa từ gen CYP2C19 nằm trên nhiễm sắc thể số 10. Do đó, có rất nhiều nghiên cứu cho thấy các điểm đa hình đơn trên gen CYP2C19 có liên quan chặt chẽ với hiệu lực khi dùng thuốc clopidogrel².

Ngoài các biến thể trên gen CYP2C19 có liên quan đến khả năng đề kháng clopidogrel, các biến thể trên gen PON1 cũng đã được báo cáo có liên quan đến tình trạng đáp ứng thuốc clopidogrel trên lâm sàng³. Gen PON1 mã hóa cho enzyme paraoxonase-1, có vai trò thủy phân LDL-cholesterol đã bị oxy hóa, có vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của xơ vữa động mạch. Biến thể rs662 là một biến thể thường gặp trong dân số và đã được chứng minh có liên quan đến hiệu quả ức chế kết tập tiểu cầu in vitro.

Do đó, thông qua nghiên cứu này, chúng tôi muốn khảo sát mối liên hệ giữa các điểm đa hình đơn nucleotide ở các gen CYP2C19 và PON1 bao gồm rs4244285, rs4986893, rs662 với hiệu quả ức chế kết tập tiểu cầu in vitro khi sử dụng thuốc clopidogrel.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

2.2. Đối tượng nghiên cứu. Bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành từ đủ 18 tuổi trở lên được theo dõi điều trị tại khoa Can thiệp tim mạch A2.2, bệnh viện Quân y 175 có chỉ định dùng clopidogrel sẽ được giải thích và thu nhận vào nghiên cứu này. Trong thời gian từ tháng 11 năm 2021 đến tháng 12 năm 2022, chúng tôi tuyển chọn được 198 thỏa điều kiện tham gia nghiên cứu là có thời gian dùng clopidogrel tối thiểu trong 7 ngày liên tục.

2.3. Phương pháp nghiên cứu. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu được thu thập các thông tin lâm sàng và cận lâm sàng liên quan đến điều trị kèm theo mẫu máu ngoại biên. Mẫu máu của bệnh nhân cũng được thu thập để đánh giá độ ngưng tập tiểu cầu bằng phương pháp

truyền quang cũng như xác định kiểu gen của các điểm đa hình rs4244285, rs4986893, rs662.

Độ ngưng tập tiểu cầu được xác định bằng phương pháp đo độ truyền quang tại khoa huyết học – Bệnh viện Quân Y 175. Xét nghiệm được tiến hành bằng máy đo độ đông máu tự động Model CS 2500 do công ty Sysmex Corporation (Nhật Bản) sản xuất. Mẫu máu xét nghiệm được ly tâm và đặt vào vị trí quy định trên máy CS 2500. Kết quả được máy tự động phân tích và hiện thị kết quả dưới dạng phần trăm (%) tương ứng với độ ngưng tập tối đa. Theo đồng thuận của American College of Cardiology năm 2010, bệnh nhân được xem là đề kháng Clopidogrel khi độ ngưng tập tiểu cầu $\geq 46\%$ sau dùng Clopidogrel 75 mg/ngày và sử dụng ≥ 7 ngày.

Các điểm đa hình rs4244285, rs4986893 được thực hiện bằng quy trình Multiplex Real-time PCR với đoạn dò Taqman (Thermo Scientific, Hoa Kỳ). Trình tự các đoạn dò và nhiệt độ bắt cặp các đoạn dò được thực hiện theo nghiên cứu đã được công bố trước đây⁴. Điểm đa hình rs662 được xác định bằng kỹ thuật Realtime PCR sử dụng mẫu dò TaqMan (Thermo Scientific). Các mẫu DNA thu thập được trong nghiên cứu đều được pha loãng đến nồng độ 5ng/ μ l. Thành phần phản ứng Real – time PCR (thể tích 25 μ l) bao gồm: 12.5 μ l Taqman Genotyping Master Mix (Thermo Scientific), 1.25 μ l 20x Probe primers (Thermo Scientific), 11.25 μ l DNA đã pha loãng. Sau đó thực hiện phản ứng Real – time PCR (QuantStudio 5, Applied Biosystems, Hoa Kỳ) với chu trình nhiệt: 60°C trong 30 giây; 95°C trong 10 phút; (92°C: 15 giây và 60°C: 1 phút 30 giây) trong 50 chu kỳ và kết thúc ở 60°C trong 30 giây. Các lần chạy luôn được chạy kèm với mẫu chứng âm là nước để đánh giá tình trạng ngoại nhiễm và 3 mẫu chứng dương của 3 kiểu gen để tránh tình huống âm tính giả.

2.4. Phân tích thống kê. Các biến định lượng và định tính được mô tả lần lượt bằng trung bình/độ lệch chuẩn và tần số/tỉ lệ. Phần mềm SNPstats được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa các điểm đa hình được khảo sát và tình trạng đề kháng clopidogrel theo các mô hình di truyền: đồng trội, trội, lặn⁵. Khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi trị số $p \leq 0,05$

2.5. Ý đức của nghiên cứu. Nghiên cứu được thực hiện theo Hợp đồng Khoa học và Công nghệ số 3061/2020/HĐKH-CN ngày 31/12/2020 của Cục Khoa học Quân sự, Bộ Quốc phòng và được chấp thuận bởi Hội đồng y đức Bệnh viện Quân y 175.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng mẫu nghiên cứu. Trong thời gian từ tháng 11/2021 đến tháng 12/2022, chúng tôi thu thập được 198 bệnh nhân thỏa điều kiện tham gia nghiên cứu. Trong đó, bệnh nhân có độ tuổi trung bình là 63,7, nữ giới chiếm tỉ lệ 25,3%. Tỉ lệ các bệnh đồng mắc phổ biến bao gồm tăng huyết áp, đái tháo đường típ 2 và rối loạn chuyển hóa lipid lần lượt là 72,7%, 34,3% và 44,4% (Bảng 1). Tỉ lệ đề kháng clopidogrel của dân số nghiên cứu là 61,1%.

Đặc điểm	N =198
Tuổi (TB±ĐLC)	63,7 ± 10,9
BMI (TB±ĐLC)	23,0 ± 2,9
Giới (n,%)	
Nam	50 (25,3)
Nữ	148 (74,7)
Tăng huyết áp (n,%)	
Có	144 (72,7)

Không	54 (27,3)
Đái tháo đường típ 2 (n,%)	
Có	68 (34,3)
Không	130 (65,7)
Rối loạn chuyển hóa lipid (n,%)	
Có	88 (44,4)
Không	110 (55,6)
Độ lọc cầu thận ước tính (TB±ĐLC)	73,1 ± 18,4
Độ ngưng tập tiểu cầu (TB±ĐLC)	49,4 ± 16,3
Đề kháng clopidogrel (n,%)	
Có	121 (61,1)
Không	77 (38,9)

3.2. Đặc điểm kiểu gen của các điểm đa hình rs4244285, rs4986893 và rs662

Phân bố kiểu gen của các điểm đa hình trong nghiên cứu được mô tả trong Bảng 2. Có thể thấy các alen ưu thế của 3 điểm đa hình rs4244285, rs4986893, rs662 lần lượt là G/G/C.

Rs4244285						
Kiểu gen	Tổng		Không đề kháng		Đề kháng	
	Số lượng	Tỉ lệ	Số lượng	Tỉ lệ	Số lượng	Tỉ lệ
A/A	14	0,07	6	0,08	8	0,07
G/A	75	0,38	25	0,32	50	0,41
G/G	109	0,55	46	0,6	63	0,52
Rs4986893						
Kiểu gen	Tổng		Không đề kháng		Đề kháng	
	Số lượng	Tỉ lệ	Số lượng	Tỉ lệ	Số lượng	Tỉ lệ
G/A	18	0,09	5	0,06	13	0,11
G/G	180	0,91	72	0,94	108	0,89
Rs662						
Kiểu gen	Tổng		Không đề kháng		Đề kháng	
	Số lượng	Tỉ lệ	Số lượng	Tỉ lệ	Số lượng	Tỉ lệ
C/C	90	0,45	38	0,49	52	0,43
C/T	85	0,43	31	0,4	54	0,45
T/T	23	0,12	8	0,1	15	0,12

3.3. Mối liên quan giữa các điểm đa hình và tình trạng đề kháng clopidogrel

Mối liên quan giữa các biến thể rs4244285, rs4986893 và rs662 với tình trạng đề kháng clopidogrel được thể hiện trong Bảng 2. Khi so sánh đơn kiểu gen theo các mô hình di truyền như đồng trội, trội, lặn, các điểm đa hình không

cho thấy sự liên quan có ý nghĩa thống kê với tình trạng đề kháng clopidogrel. Tuy nhiên, các alen A của rs4986893 và alen T của rs662 cho thấy có liên quan đến khả năng gia tăng đề kháng clopidogrel với các chỉ số OR đều vượt 1 nhưng khoảng tin cậy 95% chưa vượt ngưỡng có ý nghĩa thống kê.

Rs4244285					
Mô hình	Kiểu gen	Không đề kháng	Đề kháng	OR (95% CI)	P-value
Đồng trội	G/G	46 (59,7%)	63 (52,1%)	1,00	0,45
	G/A	25 (32,5%)	50 (41,3%)	1,46 (0,79-2,69)	
	A/A	6 (7,8%)	8 (6,6%)	0,97 (0,32-3,00)	
Trội	G/G	46 (59,7%)	63 (52,1%)	1,00	0,29
	G/A-A/A	31 (40,3%)	58 (47,9%)	1,37 (0,77-2,44)	
Lặn	G/G-G/A	71 (92,2%)	113 (93,4%)	1,00	0,75
	A/A	6 (7,8%)	8 (6,6%)	0,84 (0,28-2,52)	
Rs4986893					

Mô hình	Kiểu gen	Không đề kháng	Đề kháng	OR (95% CI)	P-value
Đồng trội	G/G	72 (93,5%)	108 (89,3%)	1,00	0,3
	G/A	5 (6,5%)	13 (10,7%)	1,73 (0,59-5,07)	
Rs662					
Mô hình	Kiểu gen	Không đề kháng	Đề kháng	OR (95% CI)	P-value
Đồng trội	C/C	38 (49,4%)	52 (43%)	1,00	0,67
	T/C	31 (40,3%)	54 (44,6%)	1,27 (0,69-2,34)	
	T/T	8 (10,4%)	15 (12,4%)	1,37 (0,53-3,56)	
Trội	C/C	38 (49,4%)	52 (43%)	1,00	0,38
	T/C-T/T	39 (50,6%)	69 (57%)	1,29 (0,73-2,29)	
Lặn	C/C-T/C	69 (89,6%)	106 (87,6%)	1,00	0,67
	T/T	8 (10,4%)	15 (12,4%)	1,22 (0,49-3,03)	

Tiếp tục phân tích mối liên hệ của haplotype giữa các kiểu gen, chúng tôi phát hiện tổ hợp alen G/A/T tức là tổ hợp alen tần suất thấp của hai biến thể rs4986893 và rs662 có khả năng liên quan đến tình trạng đề kháng clopidogrel cao

gấp 4 lần các tổ hợp gen thông thường khác (Bảng 4). Tuy nhiên, do cỡ mẫu của nghiên cứu tương đối nhỏ, sự khác biệt chưa cho thấy được mức độ có ý nghĩa thống kê ($p=0,21$).

Tổ hợp	Rs4244285	Rs4986893	Rs662	Tần suất	OR (95%CI)	P-value
1	G	G	C	0,4831	1,00	---
2	G	G	T	0,2172	1,06 (0,60 – 1,86)	0,85
3	A	G	C	0,1612	1,17 (0,59 – 2,29)	0,66
4	A	G	T	0,0931	1,58 (0,74 – 3,41)	0,24
5	G	A	T	0,0205	4,13 (0,45 – 37,98)	0,21

IV. BÀN LUẬN

Có nhiều yếu tố có khả năng ảnh hưởng đến khả năng ức chế kết tập tiểu cầu khi dùng thuốc clopidogrel như tuổi, giới, hút thuốc lá, tương tác thuốc... tuy nhiên, các yếu tố này thường chỉ giải thích được một tỉ lệ nhỏ khả năng đề kháng với clopidogrel. Ước tính yếu tố di truyền đóng góp đến khoảng 75% sự khác biệt về đáp ứng thuốc clopidogrel của các cá thể⁶. Tuy nhiên, ảnh hưởng của từng biến thể lên hiệu quả dùng thuốc clopidogrel thậm chí còn khác nhau giữa các chủng tộc. Một số nghiên cứu đã đề xuất khả năng ước tính các thang điểm nguy cơ đa gen cho tình trạng đề kháng điều trị với clopidogrel.

Nghiên cứu này của chúng tôi một lần nữa nhấn mạnh vai trò của yếu tố di truyền trong việc xác định tình trạng đề kháng điều trị clopidogrel. Kết quả của nghiên cứu cho thấy tần suất của các điểm đa hình rs4244285, rs4986893 và rs662 ở dân số nghiên cứu khá tương đồng với tần suất của các biến thể này ở người châu Á. Trong 3 điểm đa hình được khảo sát rs4986893 và rs662 cho thấy có khuynh hướng làm gia tăng khả năng đề kháng clopidogrel dù chưa đạt ngưỡng có ý nghĩa thống kê, kết quả này cũng khá tương đồng với các kết quả nghiên cứu trước đây ở người châu Á^{7,8}. Mối liên quan chưa rõ ràng giữa biến thể rs4244285 và tình trạng đề kháng clopidogrel có thể được giải thích bằng khả năng mất cân bằng liên kết giữa

rs4244285 và rs12248560 (CYP2C19*17)⁶. Vì tình trạng đề kháng clopidogrel thường mạnh nhất ở những người mang biến thể rs12248560, nên nếu chủng tộc nào có mối liên kết càng mạnh giữa 2 biến thể này, ta sẽ thấy được sự đề kháng clopidogrel ở những người mang biến thể rs4244285. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng lần đầu tiên cho thấy sự liên quan giữa một biến thể trên gen PON1 và tình trạng đề kháng clopidogrel ở người Việt Nam. Dù riêng biến thể rs662 có sự liên quan khá hạn chế, nhưng tổ hợp kiểu alen G/A/T của các điểm đa hình rs4244285, rs4986893 và rs662 đã cho thấy làm gia tăng đáng kể nguy cơ đề kháng clopidogrel.

Nghiên cứu này cũng còn một số hạn chế như chỉ đánh giá khả năng đề kháng clopidogrel in vitro mà chưa đánh giá các kết cục tim mạch ở bệnh nhân dùng thuốc này. Bên cạnh đó, cỡ mẫu nghiên cứu cũng còn tương đối nhỏ nên chưa đủ sức mạnh thống kê để chứng minh sự liên quan giữa các điểm đa hình và tình trạng đề kháng clopidogrel.

V. KẾT LUẬN

Kết quả của nghiên cứu này bước đầu đã cho thấy mối liên quan giữa các biến thể rs4244285, rs4986893 và rs662 với tình trạng đề kháng clopidogrel, trong đó, tổ hợp alen G/A/T gia tăng khả năng đề kháng với clopidogrel lên 4,13 lần. Cần có các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để có thể chứng minh rõ hơn mối liên quan này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Patti G, Micieli G, Cimminiello C, Bolognese L. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Cardiovasc Ther.* 2020;2020:8703627.
2. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA.* 2009 Aug 26; 302(8):849–57.
3. Cuisset T, Morange PE, Quilici J, Bonnet JL, Gachet C, Alessi MC. Paraoxonase-1 and clopidogrel efficacy. *Nat Med.* 2011 Sep;17(9):1039–1039.
4. Vũ Diễm My, Lương Bắc An, Bùi Hữu Hoàng, Đỗ Thị Thanh Thủy. Xây dựng quy trình xác định tính đa hình gen cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) bằng phương pháp Multiplex Real-time PCR. *Tạp Chí Học Thành Phố Hồ Chí Minh.* 2016; 20(1):115–21.
5. Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinforma Oxf Engl.* 2006 Aug 1;22(15):1928–9.
6. Lewis JP, Backman JD, Reny JL, Bergmeijer TO, Mitchell BD, Ritchie MD, et al. Pharmacogenomic polygenic response score predicts ischaemic events and cardiovascular mortality in clopidogrel-treated patients. *Eur Heart J-Cardiovasc Pharmacother.* 2020 Jul;6(4):203–10.
7. Li X, Wang Z, Wang Q, Xu Q, Lv Q. Clopidogrel-associated genetic variants on inhibition of platelet activity and clinical outcome for acute coronary syndrome patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;124(1):84–93.
8. Su Q, Li J, Tang Z, Yang S, Xing G, Liu T, et al. Association of CYP2C19 Polymorphism with Clopidogrel Resistance in Patients with Acute Coronary Syndrome in China. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2019 Sep 23;25:7138–48.

MÔ TẢ ĐẶC ĐIỂM ĐIỆN NÃO ĐỒ, HÌNH ẢNH CỘNG HƯỞNG TỬ Ở TRẺ EM MẮC ĐỘNG KINH KHÁNG THUỐC

Hồ Đăng Mười¹, Nguyễn Đăng Tôn², Nguyễn Đức Thuận³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích một số đặc điểm, điện não đồ, hình ảnh cộng hưởng từ, xác định yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc ở trẻ em. **Đối tượng, phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 213 trẻ em mắc động kinh điều trị, tại khoa thần kinh Bệnh viện Nhi Trung Ương và khoa Thần kinh Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An từ 01.2021 đến 12.2022, được chia thành 2 nhóm: nhóm động kinh kháng thuốc (n=112) và đáp ứng thuốc (n=101). Bệnh nhân chẩn đoán động kinh kháng thuốc và đáp ứng thuốc theo tiêu chuẩn (ILAE 2010). **Kết quả:** 213 bệnh nhân nghiên cứu. Nhóm động kinh kháng thuốc có trạng thái động kinh chiếm 25,9%, co giật sơ sinh chiếm 15,2%, co giật do sốt chiếm 35,7%, chậm mốc phát triển tâm thần vận động chiếm 93,8%. Tuổi khởi phát trung bình ở nhóm động kinh kháng thuốc là 11,8 ± 13 tháng, tần suất cơn co giật trung bình ở nhóm động kinh kháng thuốc trong 1 ngày 10,6±8,6. Phân loại lâm sàng động kinh toàn thể chiếm 70,9% trên cả 2 nhóm nghiên cứu. Có 34 trường hợp được phân loại hội chứng chiếm 16%. Kết quả phân tích cận lâm sàng ĐNĐ, MRI não bất thường ở nhóm động kinh kháng thuốc lần lượt chiếm 93% và 58,9%. Tiến hành phân

tích hồi quy đa biến cho thấy cơ giật tuổi sơ sinh, co giật do sốt, trạng thái động kinh, chậm mốc phát triển tâm thần vận động, điện não đồ và MRI bất thường là những yếu tố liên quan đến động kinh kháng thuốc. **Kết luận:** Kết quả sóng điện não đồ và hình ảnh MRI não bất thường kết hợp với các yếu tố lâm sàng tiền sử co giật tuổi sơ sinh, tiền sử co giật do sốt, trạng thái động kinh, chậm các mốc phát triển tâm thần vận động, làm tăng nguy cơ động kinh kháng thuốc ở trẻ em. **Từ khóa:** Động kinh, động kinh kháng thuốc, điện não đồ, cộng hưởng từ.

SUMMARY

DESCRIPTION OF CHARACTERISTICS OF EEG AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN CHILDREN WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY

Objective: Analyze some characteristics, electroencephalogram, magnetic resonance imaging, determine risk factors for drug-resistant epilepsy in children. **Subjects and methods:** Cross-sectional descriptive study of 213 children with epilepsy treated at the neurology department of the National Children's Hospital and the neurology department of Nghe An Obstetrics and Pediatrics Hospital from January 2021 to December 2022, divided into 2 groups: drug-resistant (n=112) and drug-responsive (n=101) epilepsy group. Patients were diagnosed with drug-resistant epilepsy and responded to medication according to criteria (ILAE 2010). **Results:** 213 patients studied. The drug-resistant epilepsy group had status epilepticus accounting for 25.9%, neonatal convulsions accounting for 15.2%, febrile seizures accounting for 35.7%, and psychomotor developmental delay accounting for 93.8%. The

¹Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An

²Viện Nghiên cứu hệ gen - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

³Học viện Quân y 103

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Đăng Mười

Email: dr.dangmuoi@gmail.com

Ngày nhận bài: 18.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 8.3.2024

Ngày duyệt bài: 28.3.2024