

SUY GIẢM TRÍ NHỚ Ở BỆNH NHÂN ĐỘNG KINH ĐA TRỊ LIỆU

Lê Văn Tuấn¹, Lê Thụy Minh An¹, Nguyễn Thị Thùy Trang²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Động kinh là một bệnh lý thần kinh thường gặp. Suy giảm chức năng trí nhớ góp phần làm gia tăng mức độ nghiêm trọng của bệnh động kinh, ảnh hưởng chất lượng cuộc sống của người bệnh. Ở bệnh nhân đa trị liệu, có nhiều yếu tố tác động đến chức năng trí nhớ.

Mục tiêu nghiên cứu: Xác định tỷ lệ, mô tả đặc điểm suy giảm trí nhớ và các yếu tố liên quan đến suy giảm trí nhớ ở bệnh nhân động kinh đa trị liệu.

Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, được tiến hành ở bệnh nhân động kinh ≥ 18 tuổi, được điều trị từ 2 thuốc trở lên, tại Khoa thần kinh Bệnh viện Nguyễn Tri Phương từ tháng 12/2020 đến tháng 06/2021. Đối tượng nghiên cứu được phỏng vấn và đánh giá trắc nghiệm nhớ lại từ ngay, nhớ lại từ có trì hoãn, nhận biết có trì hoãn, đọc xuôi dãy số, đọc ngược dãy số.

Kết quả: Nghiên cứu gồm 45 bệnh nhân, tuổi trung bình $37,7 \pm 13,8$, trình độ học vấn trung bình là $9,8 \pm 3,8$ năm. Số bệnh nhân bị rối loạn ít nhất một lĩnh vực trí nhớ chiếm 33,3%, có 46,7% bệnh nhân có rối loạn chủ ý. Trình độ học vấn, tuổi, tuổi khởi phát bệnh, kết hợp thuốc Topiramate có liên quan đến một số rối loạn trí nhớ.

Kết luận: Suy giảm trí nhớ thường gặp ở bệnh nhân động kinh đa trị liệu, với các yếu tố liên quan đến rối loạn trí nhớ gồm trình độ học vấn, tuổi và tuổi khởi phát bệnh, sự kết hợp Topiramate.

Từ khóa: động kinh, rối loạn trí nhớ, đa trị liệu

MEMORY DISORDERS IN PEOPLE WITH EPILEPSY WITH POLYTHERAPY TREATMENT

ABSTRACT

Background: Epilepsy is a common neurological disease. Impaired memory

¹ Đại học Y Dược TP.HCM, ² Bệnh viện Nguyễn Đình Chiểu

Người phản hồi (Corresponding): Lê Văn Tuấn (levantua@ump.edu.vn)

Ngày nhận bài: 25/5/2022, ngày phản biện: 05/06/2022

Ngày bài báo được đăng: 30/6/2022

function contributes to increasing the severity of epilepsy, affecting the patient's quality of life. In epileptic patients with poly-therapy, many factors affect memory function.

Objective: This study aimed to identify the prevalences and features of memory disorders, and clinical factors effected memory disorders in people with epilepsy with polytherapy treatment

Methods: The case series study was conducted from December 2020 to June 2021, included forty-five patients with epilepsy were treatment with two or more AEDs in neurology department. Patients, ≥ 18 years old, treated in more than 3 months, no recent seizures, were included in this study. Eligible participants were clinically interviewed information, assessed memory by immediate recall, delayed recall, delayed recognition digit span forward, digit span backward.

Results: Forty-five participants (24 male and 21 female) were recruited. The mean age ($\pm SD$) was 37.7 ± 13.8 years. In this study, 33.3% participants was identified as memory disorders; and 46.7% was with attention disorders. The year of education, age, age of onset, combination with topiramate significantly related to memory disorders. There is no relevant between year of epilepsy, number of AED and AED generation to domain of memory.

Conclusion: Memory disorders were common in people with epilepsy with polytherapy. Correlated factors are year of education, age, age of onset, combination with topiramate.

Key words: epilepsy, memory disorder, polytherapy

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, động kinh là một trong những bệnh thần kinh phổ biến nhất, ảnh hưởng đến khoảng 50 triệu người trên thế giới, chiếm 0,5% gánh nặng của tất cả các bệnh tật theo thống kê năm 2016⁽¹⁾. Bên cạnh những hậu quả biểu hiện trực tiếp và rõ ràng, động kinh còn gây tổn thương các chức năng nhận thức bao gồm trí nhớ, tư duy, chức năng điều hành, định hướng, tính toán, khả năng học tập, ngôn ngữ và sự phán đoán⁽²⁾. Những hậu quả này

làm giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh⁽³⁾. Ở Việt Nam, bức tranh về sự ảnh hưởng của bệnh động kinh lên chức năng nhận thức ngày càng được thể hiện rõ ràng bởi các nghiên cứu lâm sàng như nghiên cứu của Phạm Thành Lữ nhằm đánh giá chức năng nhận thức ở bệnh nhân động kinh, nghiên cứu của Nguyễn Văn Hương trên những bệnh nhân động kinh không rõ căn nguyên đều ghi nhận mối liên quan giữa suy giảm trí nhớ và các yếu tố như tuổi khởi phát bệnh, tần suất cơn động kinh, thời gian bệnh, thuốc chống động kinh nhóm

phenobarbital [4,5]. Tuy nhiên, ở bệnh nhân động kinh đa trị liệu, sự ảnh hưởng trên chức năng nhận thức chưa được đề cập đến. Vì vậy, nhằm mục đích hiểu rõ về đặc điểm cũng như các yếu tố liên quan đến sự suy giảm trí nhớ ở bệnh nhân động kinh đa trị liệu, góp phần trong việc đưa ra chiến lược điều trị phù hợp nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống người bệnh, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Suy giảm trí nhớ ở bệnh nhân động kinh đa trị liệu” với 3 mục tiêu cụ thể:

Xác định tỷ lệ và đặc điểm suy giảm trí nhớ ở bệnh nhân động kinh đa trị liệu.

Khảo sát các yếu tố liên quan suy giảm trí nhớ ở bệnh nhân động kinh đa trị liệu.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Nghiên cứu 45 bệnh nhân được tiến hành từ tháng 12/2020 đến tháng 6/2021 tại phòng khám động kinh và khoa Thần kinh Bệnh viện Nguyễn Tri Phương – Thành phố Hồ Chí Minh.

Tiêu chuẩn chọn đối tượng:

Bệnh nhân từ ≥ 18 tuổi trở lên, đến khám và điều trị tại phòng khám Động kinh và khoa Thần kinh Bệnh viện Nguyễn Tri Phương trong thời gian nghiên cứu, được chẩn đoán động kinh bởi bác sĩ chuyên khoa thần kinh theo

tiêu chuẩn ILAE 2014 [6].

Bệnh nhân được điều trị từ 2 thuốc chống động kinh trở lên. Bệnh nhân đã được điều trị thuốc chống động kinh ít nhất 3 tháng [7]. Bệnh nhân không có cơn động kinh từ 72 giờ trở lên trước khi tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng:

Bệnh nhân đang trong giai đoạn mắc các bệnh lý cấp tính như đột quỵ, viêm màng não, viêm não, chấn thương sọ não, bệnh Alzheimer hoặc sa sút trí tuệ do nguyên nhân khác đã được chẩn đoán trước khi có cơn động kinh đầu tiên, chẩn đoán rối loạn tâm thần, trầm cảm, có tiền sử nghiện rượu, ma túy hoặc các chất kích thích trước khi có cơn động kinh đầu tiên, chậm phát triển tâm thần vận động, khiếm thính.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca

Các biến số thu thập trong nghiên cứu bao gồm:

Tuổi, giới, trình độ học vấn, nghề nghiệp, tuổi khởi phát bệnh, thời gian mắc bệnh, tần suất cơn động kinh, nhóm thuốc điều trị, rối loạn nhớ lại ngay, rối loạn nhớ lại có trì hoãn, rối loạn nhận biết có trì hoãn, rối loạn đọc xuôi dãy số, rối loạn đọc ngược dãy số.

Phương pháp tiếp cận đối tượng

nghiên cứu: Bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được tiến hành phỏng vấn thu thập các biến số và đánh giá trí nhớ. Các biến định tính được mô tả bằng tần suất, tỷ lệ phần trăm, các biến định lượng được mô tả bằng trung bình, độ lệch chuẩn. Xét mối liên quan giữa các yếu tố tuổi, trình độ học vấn, tuổi khởi phát bệnh, tần suất cơn, thời gian mắc bệnh, số thuốc điều trị, nhóm thuốc điều trị, sự phối hợp điều trị thuốc topiramate, levetiracetam, valproate và các rối loạn trí nhớ (rối loạn nhớ lại ngay, rối loạn nhớ lại có trì hoãn, rối loạn nhận biết có trì hoãn, rối loạn đọc xuôi dãy số, rối loạn đọc ngược dãy số) là biến nhị giá bằng phương pháp hồi qui logistic.

Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm thống kê STATA 14.2. Độ mạnh mối liên

quan được đánh giá qua tỉ số chênh (OR) với giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ

3.1. Tỷ lệ và đặc điểm suy giảm trí nhớ ở bệnh nhân động kinh đa trị liệu

Nhóm nghiên cứu của chúng tôi có 45 bệnh nhân có tuổi trung bình $37,7 \pm 13,8$, nhóm từ 18-40 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 64,4%, 24 bệnh nhân nam (53,3%), 21 bệnh nhân nữ (46,7%), hầu hết bệnh nhân thuộc nhóm lao động chân tay (57,8%), trình độ học vấn trung bình là $9,8 \pm 3,8$ năm. Trình độ học vấn tập trung nhiều nhất ở nhóm cấp 2 với tỷ lệ 31,1%.

Tỷ lệ suy giảm ít nhất 1 lĩnh vực trí nhớ là 33,3%, tỷ lệ suy giảm chú ý là 46,7%.

3.2. Đặc điểm suy giảm trí nhớ được mô tả tỷ lệ rối loạn ở các thời điểm nhớ và điểm trung bình đạt được ở các trắc nghiệm.

Bảng 1. Đặc điểm suy giảm trí nhớ ở bệnh nhân động kinh đa trị liệu

Suy giảm trí nhớ	Số bệnh nhân (n=45)	Tỉ lệ %	Điểm số trung bình \pm ĐLC
Nhớ lại ngay	4	8,9	15,6 \pm 4,5
Nhớ lại có trì hoãn	11	24,4	5,3 \pm 2,2
Nhận biết có trì hoãn	6	13,3	7,8 \pm 1,8
Đọc xuôi dãy số	14	31,1	6,4 \pm 2,2
Đọc ngược dãy số	14	31,1	4,7 \pm 2,1

ĐLC: độ lệch chuẩn

3.3. Các yếu tố liên quan đến suy giảm trí nhớ ở bệnh nhân động kinh đa trị liệu

- Các yếu tố liên quan bao gồm: trình độ học vấn, tuổi, tuổi khởi phát bệnh, việc sử dụng kết hợp các thuốc được mô tả rõ trong bảng 2, bảng 3, bảng 4

Bảng 2. Các yếu tố liên quan đến rối loạn nhớ lại có tri hoãn

Các yếu tố liên quan	Rối loạn nhớ lại có tri hoãn		
	OR	95% KTC	Giá trị P
Trình độ học vấn	0,88	0,73-1,06	0,19
Tuổi	1,07	1,01-1,13	0,02
Tuổi khởi phát bệnh	1,3	1,04-1,62	0,02
Thời gian mắc bệnh	0,94	0,85-1,04	0,23
Tần suất cơn động kinh	0,89	0,73-1,08	0,24
Điều trị kết hợp với Topiramate	5,7	1,3-24,5	0,02
Điều trị kết hợp Levetiracetam	0,6	0,1-2,3	0,43
Điều trị kết hợp Valproate	0,8	0,2-3,5	0,81

OR: Odds Ratio, KTC: khoảng tin cậy

Bảng 3. Các yếu tố liên quan đến rối loạn nhận biết có tri hoãn

Các yếu tố liên quan	Rối loạn nhận biết có tri hoãn		
	OR	95% KTC	Giá trị P
Trình độ học vấn	0,65	0,46-0,93	0,02
Tuổi	1,06	0,99-1,14	0,08
Tuổi khởi phát bệnh	1,4	1,02-1,83	0,03
Thời gian mắc bệnh	0,87	0,74-1,02	0,09
Tần suất cơn động kinh	0,33	0,09-1,12	0,08
Điều trị kết hợp với Topiramate	2,3	0,4-12,8	0,40
Điều trị kết hợp Levetiracetam	0,5	0,1-2,8	0,43
Điều trị kết hợp Valproate	2,8	0,3-26,4	0,37

OR: Odds Ratio, KTC: khoảng tin cậy

Bảng 4. Các yếu tố liên quan đến rối loạn đọc ngược dãy số

Các yếu tố liên quan	Rối loạn đọc ngược dãy số		
	OR	95% CI	Giá trị P
Trình độ học vấn	0,89	0,75-1,06	0,19
Tuổi	1,07	1,02-1,13	0,009
Tuổi khởi phát bệnh	1,26	1,03-1,54	0,03
Thời gian mắc bệnh	0,99	0,91-1,08	0,84
Tần suất cơn động kinh	0,76	0,54-1,06	0,10
Điều trị kết hợp với Topiramate	4,6	1,2-17,7	0,03
Điều trị kết hợp Levetiracetam	0,60	0,2-2,3	0,50
Điều trị kết hợp Valproate	0,90	0,2-3,2	0,82

OR: Odds Ratio, KTC: khoảng tin cậy

4. BÀN LUẬN

Động kinh là một trong những bệnh lý thần kinh mạn tính gây ảnh hưởng không nhỏ đến khả năng sinh hoạt làm việc và chất lượng cuộc sống của người bệnh. Suy giảm chức năng nhận thức là một trong những vấn đề sức khỏe quan trọng mà bệnh nhân động kinh gặp phải. Trong đó suy giảm trí nhớ là vấn đề nổi bật cần được quan tâm.

4.1. Tỷ lệ và đặc điểm suy giảm trí nhớ ở bệnh nhân động kinh đa trị liệu

Trí nhớ là lĩnh vực trung tâm của nhận thức, lĩnh vực quan trọng phục vụ cho cuộc sống. Động kinh là bệnh lý tổn thương mạn tính và có chu kỳ ở não, nên rối loạn trí nhớ là triệu chứng thường gặp trên bệnh nhân động kinh[8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 33,3% bệnh nhân có suy giảm ít nhất một lĩnh vực trí nhớ, trong đó, tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn nhớ lại ngay là 8,9%, rối loạn nhớ lại có tri

hoãn chiếm 24,4%, rối loạn nhận biết có tri hoãn chiếm 13,3%. Có 46,7 % bệnh nhân trong nghiên cứu có suy giảm sự chú ý hay trí nhớ công việc thể hiện qua các trắc nghiệm đọc xuôi dãy số và đọc ngược dãy số. Các kết quả này có khác biệt đôi chút so với các nghiên cứu trước đây. Nghiên cứu của Subramaniam S. R. và cộng sự về tỷ lệ hiện mắc và các yếu tố ảnh hưởng đến trí nhớ ở bệnh nhân động kinh ghi nhận tỷ lệ suy giảm trí nhớ là 39,97%[9]. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Hương cho thấy rối loạn chú ý chiếm tỷ lệ 22,5%, biểu hiện chủ yếu bằng giảm khả năng đọc xuôi và đọc ngược dãy số, tỷ lệ suy giảm ít nhất 1 lĩnh vực trí nhớ chiếm 27%[3], trong đó rối loạn trí nhớ tức thời thường gặp nhất (94,4%) với biểu hiện bệnh nhân không nhớ được hoặc nhớ không chính xác các từ vừa được nghe và các hình ảnh vừa nhìn. Trong nhóm rối loạn nhớ tức thời, rối loạn nhớ hình ảnh đến 90%, còn rối loạn nhớ từ

chiếm 74%. Chúng tôi lý giải sự khác nhau về tỷ lệ suy giảm trí nhớ và chú ý là do các nghiên cứu áp dụng các trắc nghiệm thần kinh – tâm lý khác nhau.

4.2. Các yếu tố liên quan đến suy giảm trí nhớ ở bệnh nhân động kinh đa trị liệu

Trí nhớ là lĩnh vực trung tâm trong hoạt động nhận thức. Rối loạn trí nhớ liên quan mật thiết đến tổn thương các vùng não chức năng, đặc biệt là ở hồi hải mã thùy thái dương, khu vực dưới đồi và não trung gian, thùy trán, thể chai. Tuy nhiên, ở bệnh nhân động kinh đa trị liệu rối loạn trí nhớ còn liên quan đến nhiều yếu tố khác như trình độ học vấn, tuổi, tuổi khởi phát bệnh, thời gian mắc bệnh, tần suất cơn động kinh, thuốc điều trị động kinh.

Theo bảng 3, chúng tôi ghi nhận có mối liên quan giữa số năm đi học và rối loạn nhận biết có trì hoãn với tỷ số Odds là 0,65, khoảng tin cậy 95% dao động từ 0,46-0,93, $P < 0,05$, với 1 năm đi học tăng thêm, OR rối loạn nhận biết có trì hoãn giảm từ 7-54%. Tương tự nghiên cứu của Karaaslan Ö. và cộng sự so sánh sự khác nhau về các kỹ năng nhận thức ở bệnh nhân động kinh so với nhóm chứng, ghi nhận có mối tương quan thuận giữa số năm đi học và điểm số nhớ chuỗi số và điểm MoCA ở nhóm bệnh nhân động kinh so với các nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với giá trị $P < 0,001$ và $P < 0,003$ [10].

Chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tuổi với rối loạn nhớ lại có trì hoãn và rối loạn đọc

ngược dãy số với tỷ số Odds trong cả hai trường hợp đều > 1 , giá trị P lần lượt là 0,024 và 0,009. Điều này tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương Đông, tất cả các nhóm tuổi đều có sự khác biệt rõ ràng về điểm trung bình trí nhớ ở mỗi thời điểm nhớ của cả trí nhớ từ và trí nhớ hình. Tác giả ghi nhận có sự tỉ lệ nghịch giữa điểm trung bình và tuổi, nghĩa là khi tuổi càng cao điểm trí nhớ càng thấp[11].

Tuổi khởi phát động kinh liên quan đến quá trình phát triển và hoàn thiện hệ thống chức năng cao cấp của bộ não bao gồm chức năng nhận thức trong đó có trí nhớ. Kết quả nghiên cứu (Bảng 2, 3, 4) ghi nhận sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tuổi khởi phát bệnh và rối loạn nhớ lại có trì hoãn, rối loạn nhận biết có trì hoãn, và rối loạn đọc ngược dãy số, với chỉ số Odds đều > 1 , cho thấy, tuổi khởi phát bệnh càng tăng thì rối loạn các lĩnh vực trí nhớ nêu trên càng rõ ràng. Điều này ngược lại với các nghiên cứu trước. Chúng tôi lý giải điều này do nhóm bệnh nhân của chúng tôi hầu hết mắc động kinh do chấn thương sọ não và tai biến mạch máu não, đây là những nguyên nhân thường gặp tuổi trưởng thành, làm ảnh hưởng chức năng nhận thức nói chung trong đó có trí nhớ.

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự kết hợp thuốc có Topiramate và rối loạn nhớ lại có trì hoãn ($OR = 5,7$, $95\%CI = 1,3-24,5$, $p = 0,02$) và rối loạn đọc ngược dãy số ($OR = 4,6$, $95\%CI = 1,2-17,7$, $p = 0,03$). Kết quả tương tự nghiên cứu của tác giả Fritzt[12], khi so sánh những

bệnh nhân có điều trị phối hợp Topiramate điểm đọc ngược dãy số thấp hơn nhóm kết hợp thuốc khác có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Sự rối loạn trí nhớ không khác biệt so với những bệnh nhân sử dụng kết hợp Levetiracetam hoặc Valproate.

5. KẾT LUẬN

Suy giảm trí nhớ thương gặp ở bệnh nhân động kinh với tỷ lệ suy giảm ít nhất 1 lĩnh vực trí nhớ chiếm tỷ lệ 33,3%, 46,7% bệnh nhân có suy giảm chú ý. Các yếu tố liên quan bao gồm trình độ học vấn, tuổi, tuổi khởi phát bệnh, sự kết hợp topiramate.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Thụy Minh An (2020). “Động kinh”. Trong: Lê Văn Tuấn. Giáo trình Thần kinh học, 149-175. Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh.

2. Corcoran R., Thompson P. (1992). Memory failure in epilepsy: retrospective reports and prospective recordings. *Seizure*, 1(1):37-42.

3. Aldenkamp A. P., Arends J., (2004). Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function: is the concept of “transient cognitive impairment” still valid?. *Epilepsy Behav*, 5 Suppl 1: 25-34.

4. Nguyễn Văn Hương (2012), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng rối loạn nhận thức và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân động kinh là người trưởng thành, Luận văn Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.

5. Phạm Thành Lũy (2018), “Đánh

giá chức năng nhận thức ở bệnh nhân động kinh”, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 22(1), tr. 231-237.

6. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy, *Epilepsia*, 55(4):475-482.

7. Helmstaedter C. (2007). Cognitive outcome of status epilepticus in adults. *Epilepsia*, 48(Suppl. 8): 85-90.

8. Rayner G., Jackson G. D., Wilson S. J. (2016). Mechanisms of memory impairment in epilepsy depend on age at disease onset. *Neurology*, 87(16):1642-1649.

9. Subramaniam S. R., Khoo C. S., Raymond A. A., et al. (2020). Prevalence and factors of verbal learning and memory dysfunction in patients with epilepsy - A single centre study. *J Clin Neurosci*, 73:31-36.

10. Karaaslan Ö., Hamamci M. (2019). Cognitive impairment profile differences in patients with psychogenic non-epileptic seizures and epilepsy patients with generalized seizures. *Neurol Res*, 42(3):179-188.

11. Nguyễn Thị Phương Đông (2011), Nghiên cứu một số đặc điểm về trí nhớ trên bệnh nhân động kinh người trưởng thành, Luận văn Tốt nghiệp Bác sĩ Y khoa, Đại học Y Hà Nội.

12. Fritz N. G S, Hoffmann J., et al., (2005). Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 6(3):373-381.