

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

PHẠM HỒNG ĐỨC

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM BỆNH ĐỘNG KINH
TẠI QUẬN 5 THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH, NĂM 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

PHẠM HỒNG ĐỨC

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM BỆNH ĐỘNG KINH
TẠI QUẬN 5 THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

CHUYÊN NGÀNH: THẦN KINH

MÃ SỐ: 62720147

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

PGS.TS. VŨ ANH NHỊ

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH, NĂM 2024

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ một công trình nào khác. Nếu có gì sai sót, tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm.

Tác giả

Phạm Hồng Đức

MỤC LỤC

Lời cam đoan.....	i
Danh mục viết tắt và đối chiếu thuật ngữ Anh - Việt	iv
Danh mục bảng.....	v
Danh mục biểu đồ	vii
Danh mục sơ đồ.....	viii
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Định nghĩa và lịch sử nghiên cứu bệnh động kinh	3
1.2. Một số chỉ số dịch tễ học động kinh	6
1.3. Một số phương pháp nghiên cứu dịch tễ học động kinh và tình hình nghiên cứu dịch tễ động kinh ở Việt Nam	10
1.4. Phân loại động kinh.....	14
1.5. Chẩn đoán động kinh	20
1.6. Căn nguyên động kinh	25
1.7. Quản lý và điều trị bệnh nhân động kinh tại cộng đồng	30
Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	38
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	38
2.3. Thời gian, địa điểm nghiên cứu	38
2.4. Cỡ mẫu và kỹ thuật chọn mẫu.....	39
2.5. Một số khái niệm và định nghĩa biến.....	45
2.6. Tiến trình thu thập dữ liệu nghiên cứu.....	52
2.7. Phương pháp thu thập dữ liệu	53
2.8. Phương pháp phân tích số liệu	56

2.9. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu	56
Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	58
3.1 Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu	58
3.2. Một số đặc điểm dịch tễ học	61
3.3. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.....	64
3.4. Điều trị động kinh	68
Chương 4 BÀN LUẬN	79
4.1. Đặc điểm dịch tễ học động kinh tại Quận 5 thành phố Hồ Chí Minh	79
4.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng động kinh tại Quận 5 Thành phố Hồ Chí Minh	83
4.3. Điều trị động kinh tại Quận 5 Thành phố Hồ Chí Minh.....	89
4.4. Điểm mạnh và hạn chế của công trình nghiên cứu	105
KẾT LUẬN	107
KIẾN NGHỊ	109
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC VIẾT TẮT VÀ ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ ANH - VIỆT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
CS		Cộng sự
CT scan	Computed Tomography Scan	Chụp cắt lớp vi tính
EEG	Electroencephalography	Điện não đồ
GABA	Gamma-aminobutyric Acid	
ILAE	International League Against Epilepsy	Liên đoàn Chống động kinh quốc tế
KCT		Khoảng tin cậy
MMAS-8	Eight-item Morisky Medication Adherence Scale	
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Chụp cộng hưởng từ
NGS	Next-Generation Sequencing	Giải trình tự gen thế hệ mới
WES	Whole Exome Sequencing	Giải trình tự toàn bộ vùng mã hóa
WGS	Whole Genome Sequencing	Giải trình tự bộ gen
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế thế giới

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Tỷ lệ mắc mới động kinh ở một số nước.....	6
Bảng 1.2. Tỷ lệ hiện mắc động kinh ở một số nước	7
Bảng 1.3. Khoảng trống điều trị động kinh tại một số nước châu Á	32
Bảng 1.4: Cơ chế tác dụng của các thuốc chống động kinh	34
Bảng 2.1. Thang điểm đánh giá tuân thủ điều trị Morisky - 8.....	51
Bảng 3.1. Số bệnh nhân động kinh theo tuổi	59
Bảng 3.2. Tỷ lệ nghề nghiệp của bệnh nhân động kinh.....	61
Bảng 3.3. Tỷ lệ cơn động kinh.....	64
Bảng 3.4. Kết quả điện não đồ	65
Bảng 3.5. Tỷ lệ các bất thường trên hình ảnh MRI não.....	66
Bảng 3.6. Mối liên quan hình ảnh tổn thương trên MRI với cơn động kinh ..	67
Bảng 3.7. Tỷ lệ điều trị động kinh	68
Bảng 3.8. Tỷ lệ động kinh chưa điều trị.....	69
Bảng 3.9. Liệu pháp điều trị.....	69
Bảng 3.10. Tỷ lệ các thuốc chống động kinh.....	70
Bảng 3.11. Kết quả điều trị động kinh	71
Bảng 3.12. Đánh giá tuân thủ sử dụng thuốc theo thang điểm Morisky (MMAS-8).....	72
Bảng 3.13. Liên quan tuân thủ điều trị và một số đặc điểm động kinh	73
Bảng 3.14. Phân tích hồi quy đơn biến yếu tố dự đoán động kinh đáp ứng kém với thuốc.....	74
Bảng 3.15. Phân tích hồi quy đa biến yếu tố dự đoán động kinh đáp ứng kém với thuốc.....	75

Bảng 3.16. Phân tích hồi quy đơn biến yếu tố dự đoán tuân thủ điều trị.....	76
Bảng 3.17. Phân tích hồi quy đa biến yếu tố dự đoán tuân thủ điều trị.....	77
Bảng 4.1. Tóm tắt các gen liên quan liên quan đến động kinh.....	88

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Số bệnh nhân động kinh theo giới và độ tuổi.....	60
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ hiện mắc động kinh theo độ tuổi.....	62
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ mắc mới theo độ tuổi.....	63
Biểu đồ 3.4. Thời gian khởi phát theo độ tuổi	63
Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ nguyên nhân động kinh	68
Biểu đồ 3.6. Khoảng trống điều trị theo các nghiên cứu của Việt Nam	77
Biểu đồ 4.1. Khoảng trống điều trị ở một số quốc gia theo xếp loại thu nhập của Ngân hàng Thế giới.....	105

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1: Phân loại cơ động kinh	17
Sơ đồ 1.2. Phân loại động kinh	19
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu	52
Sơ đồ 3.1. Sơ đồ kết quả nghiên cứu	58

ĐẶT VẤN ĐỀ

Động kinh là loại bệnh phổ biến ở các nước trên thế giới, Tổ chức Y tế thế giới ước lượng khoảng 8 trong 1000 người trên thế giới bị động kinh, khoảng 10% dân số sẽ có một cơn động kinh trong suốt cuộc đời.¹

Động kinh là vấn đề có ý nghĩa kinh tế - xã hội rất quan trọng. Vì là một bệnh mạn tính biểu hiện ở dạng hoạt động cơn, mà ở giai đoạn ngoài cơn bệnh nhân vẫn có thể sinh hoạt và tham gia các hoạt động xã hội bình thường, cho nên từ những năm đầu thế kỷ XX điều trị động kinh chuyển hướng từ các bệnh viện, các trung tâm sang hướng quản lý, điều trị động kinh chủ yếu tại cộng đồng. Xu hướng điều trị mới tạo nhiều điều kiện thuận lợi đối với bệnh nhân động kinh, đặc biệt trong việc tái hòa nhập của bệnh nhân động kinh với cộng đồng. Tuy nhiên việc điều trị tại cộng đồng cũng có khó khăn riêng, đó là quản lý giám sát sự chấp hành y lệnh của bệnh nhân. Lợi ích và hiệu quả cũng như hạn chế của mạng lưới điều trị động kinh tại cộng đồng ở Việt Nam nói chung chưa có đánh giá cụ thể.

Các nghiên cứu bệnh động kinh ở cộng đồng sẽ cung cấp các dữ liệu làm phong phú thêm hiểu biết của con người về bản chất tự nhiên của động kinh, phản ánh nhu cầu khám chữa bệnh, làm cơ sở cho việc xây dựng kế hoạch chăm sóc sức khỏe, nâng cao hiệu quả quản lý, điều trị người bệnh và dự phòng các yếu tố nguy cơ để làm giảm tỷ lệ mắc mới, giảm tỷ lệ hiện mắc động kinh.

Ở Việt Nam công tác điều tra dịch tễ học nói chung và bệnh động kinh nói riêng luôn là việc đòi hỏi cần thiết, các nghiên cứu về bệnh động kinh tại cộng đồng dân cư chưa có nhiều. Trước khi tiến hành nghiên cứu này, mới chỉ có một số nghiên cứu dịch tễ bệnh động kinh, tất cả đều ở miền Bắc và chủ yếu ở vùng nông thôn như nghiên cứu của Lê Quang Cường và CS thực hiện

ở một xã và một phường của thành phố Hà Nội (2005); nghiên cứu của Nguyễn Văn Doanh thực hiện ở huyện Gia Bình, tỉnh Bắc Ninh (2007); nghiên cứu của Dương Huy Hoàng thực hiện tại tỉnh Thái Bình (2009). Tỷ lệ hiện mắc bệnh động kinh của các nghiên cứu trên²⁻⁵ từ 540/100.000 đến 840/100.000, tỷ lệ mắc mới động kinh từ 2,9/100.000/năm đến 67,8/100.000/năm, tỷ lệ bệnh động kinh được điều trị từ 43% đến 58,8%. Tại Thành phố Hồ Chí Minh, một thành phố lớn với các đặc điểm kinh tế xã hội có những đặc trưng riêng, chưa có nghiên cứu về bệnh động kinh ở cộng đồng, chúng tôi nhận thấy cần có thêm nguồn dữ liệu thực tiễn cho các nhà chuyên môn và các nhà quản lý có kế hoạch chủ động trong việc phòng ngừa, quản lý, điều trị động kinh để giảm thiểu đến mức thấp nhất hậu quả của bệnh gây ra. Vì vậy, câu hỏi nghiên cứu được chúng tôi đặt ra:

1. Tỷ lệ hiện mắc bệnh động kinh trong cộng đồng người dân Quận 5 Thành phố Hồ Chí Minh giai đoạn 2019-2020 là bao nhiêu?
2. Tỷ lệ bệnh nhân động kinh được điều trị hết cơn tại Quận 5 Thành phố Hồ Chí Minh giai đoạn 2019-2020 là bao nhiêu?

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định tỷ lệ hiện mắc, tỷ lệ mới mắc của bệnh động kinh tại Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 01 năm 2019 đến tháng 7 năm 2020.
2. Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh động kinh tại Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh.
3. Đánh giá hiệu quả điều trị động kinh tại cộng đồng dân cư Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Định nghĩa và lịch sử nghiên cứu bệnh động kinh

Định nghĩa: Động kinh là tình trạng bệnh lý ở não đặc trưng bởi sự phóng lực quá mức và đồng thời của các neuron ở não, biểu hiện lâm sàng bởi những cơn đột ngột, nhất thời và lặp lại.⁶

Bệnh động kinh phụ thuộc vào các cơn động kinh, các cơn động kinh phụ thuộc vào nguồn gốc khu trú và sự lan truyền của hiện tượng phóng điện của các neuron. Một cơn duy nhất có thể gọi là động kinh.

Cơn động kinh là sự rối loạn kịch phát từng cơn các chức năng hệ thần kinh trung ương do sự phóng điện đột ngột, ngắn, quá mức, đồng thời của các neuron vỏ não.

Đặc điểm của các cơn động kinh là:

- Xuất hiện đột ngột từng cơn ngắn vài giây đến vài phút.
- Cơn có tính định hình, cơn sau giống cơn trước.
- Biểu hiện chức năng vỏ não bị xâm phạm: vận động, cảm giác, giác quan, tâm thần...
- Điện não đồ: Các sóng kịch phát, nhọn, gai-sóng hay phức hợp sóng.

Lịch sử nghiên cứu bệnh động kinh:

Lịch sử lâu dài của bệnh động kinh có thể bắt nguồn từ một tấm bảng Akkadian 4000 năm tuổi được tìm thấy ở Mesopotamia.⁷ Gần một thiên niên kỷ sau, những người Babylon đã viết một sổ tay hướng dẫn chẩn đoán có tên là Sakikku, bao gồm các văn bản mô tả bệnh động kinh. Trong hướng dẫn này, người Babylon mô tả một số loại động kinh và phân loại chúng dựa trên cách

trình bày của chúng. Họ cũng có một số hiểu biết về tiên lượng, vì văn bản nêu chi tiết các kết quả khác nhau tùy thuộc vào loại cơn động kinh, bao gồm cả kết quả xấu ở trạng thái động kinh, cũng như trạng thái sau cơn co giật ở các loại cơn động kinh khác.⁷ Bằng chứng về bệnh động kinh cũng đã được tìm thấy ở Ai Cập cổ đại, được chỉ ra trong bản giấy cói phẫu thuật của Edwin Smith viết vào khoảng năm 1700 trước Công nguyên.⁸ Vào năm 610 sau Công nguyên, Cao Yuan Fang được cho là đã phân loại cơn và phân loại bệnh động kinh. Các nguyên tắc truyền thống của thuyết âm dương ngũ hành được sử dụng để điều trị bệnh động kinh, bao gồm các loại thảo mộc, xoa bóp và châm cứu.

Sinh lý bệnh dựa trên tâm linh của bệnh động kinh phần lớn vẫn không thay đổi cho đến khoảng thế kỷ thứ 5 trước Công nguyên, khi trường phái Hippocrates ở Hy Lạp đưa ra giả thuyết rằng não có thể là nguyên nhân gốc rễ của bệnh động kinh. Hippocrates tin rằng căn bệnh động kinh, không thần thánh hơn những căn bệnh khác, nhưng được đặt tên là "linh thiêng" (sacred) do vẻ ngoài đặc trưng độc đáo và không thể giải thích được của nó. Ông cũng đưa ra giả thuyết rằng bệnh động kinh có thể chữa khỏi như các bệnh khác, tuy nhiên một khi đã trở thành mãn tính thì không còn chữa được nữa.⁸ Hippocrates cũng là một trong những người đầu tiên đưa ra khái niệm về động kinh sau chấn thương; thông qua các quan sát của mình về chấn thương đầu, ông đã quan sát thấy các cơn co giật luôn đối bên với bên đầu có vết thương.⁸

Ý tưởng Hippocrates cho rằng bệnh động kinh là một rối loạn não cuối cùng đã bắt đầu thu hút sự chú ý ở châu Âu bắt đầu từ thế kỷ 17 và tiếp tục trong suốt thiên niên kỷ.⁹ Samuel Tissot (1728-1797), một bác sĩ nổi tiếng người Thụy Sĩ, đã xuất bản cuốn sách chuyên đề về động kinh vào năm 1770.¹⁰ William Cullen (1710-1790), một bác sĩ người Scotland, đã chỉ ra một thực tế là các cơn co giật có thể xảy ra ở các bộ phận của cơ thể và không nhất thiết phải dẫn đến mất ý thức.¹¹ Trong cùng thời đại, bác sĩ người Pháp

Maisonneuve (1745-1826) bắt đầu nhấn mạnh sự cần thiết phải nhập viện cho bệnh nhân động kinh.¹²

Năm 1849, Robert Bentley Todd đưa ra ý tưởng rằng não hoạt động thông qua một điện lực và đưa ra giả thuyết rằng “sự phóng điện” trong não có thể là nguyên nhân gây co giật.^{9,13} John Hughlings Jackson (1835-1911) đã đặt nền tảng khoa học cho ngành động kinh học, cũng như nghiên cứu sự khu trú của các tổn thương có thể gây ra cơn động kinh.^{12,14} Khoảng 80 năm sau, Hans Berger đã phát minh ra điện não đồ của con người, cho phép ông xác nhận rằng co giật là kết quả của hoạt động điện bất thường trong não.⁹ Năm 1935, William Lenox đã chứng minh rằng không có sự thay đổi lưu lượng máu não ở bệnh nhân trong cơn động kinh, cuối cùng đã phá bỏ niềm tin phổ biến về nguyên nhân mạch máu của bệnh động kinh. Ông cũng chứng minh những thay đổi điện bất thường trước khi co giật tăng lên trong cơn động kinh, mà ông đề xuất là nguyên nhân mới của bệnh động kinh.

Đến thế kỷ 19, phương pháp điều trị động kinh bằng thuốc bắt đầu được chú ý. Năm 1912, Alfred Hauptmann đã phát hiện ra đặc tính chống co giật của phenobarbital, một trong những loại thuốc được kê đơn phổ biến nhất cho bệnh động kinh trên toàn thế giới hiện nay.¹⁵ Nhiều thuốc chống động kinh đã được giới thiệu trong những thập kỷ tiếp theo bao gồm ethosuximide, carbamazepine, valproate và một số loại thuốc benzodiazepine. Ngày nay, thuốc chống động kinh thường là phương pháp điều trị đầu tiên cho bệnh động kinh. Đối với các cơn động kinh kháng với chống động kinh, bệnh nhân có thể được điều trị theo các phương pháp điều trị thay thế bao gồm thử chế độ ăn ketogenic, kích thích dây thần kinh phế vị hoặc phẫu thuật.⁹

1.2. Một số chỉ số dịch tễ học động kinh

Tỷ lệ mắc mới động kinh:

Là trường hợp mắc động kinh trong cộng đồng (trong một khoảng thời gian) thường tính theo 100.000 người/năm.

Bảng 1.1. Tỷ lệ mắc mới động kinh ở một số nước

Quốc gia	Năm	Tỷ lệ mắc mới (trên 100.000)	KTC 95%
Uganda	1998	215,00	(157,76 – 293,01)
Kenya	2013	76,89	(70,3 – 84,09)
Ai Cập	2013	152,00	(69,85 – 330,78)
Hà Lan	1997	72,00	(64,51 – 80,36)
Thụy Điển	2009	33,90	(31,86 – 36,07)
Anh	2000	46,00	(35,63 – 59,39)
Anh	2009	50,10	(47,10 – 53,30)
Đan Mạch	2007	68,80	(68,34 – 69,25)
Anh	2002	51,73	(44,88 – 59,63)
Island	2005	56,79	(52,03 – 61,99)
Peru	2009	162,40	(73,01 – 361,25)
Hoa Kỳ	2008	38,60	(33,71 – 44,2)
Hoa Kỳ	1999	35,50	(30,87 – 40,82)

“Nguồn: *Kirsten M. Fiest, 2017*”¹⁶

Trong một tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp các nghiên cứu tỷ lệ mắc mới bệnh động kinh gộp chung là 61,4/100.000 người/năm (KTC 95% 50,7-74,4).¹⁶ Tỷ lệ mắc mới bệnh động kinh ở các nước thu nhập thấp và trung bình cao hơn ở các nước thu nhập cao, 139,0 (KTC 95% 69,4–278,2) so với 48,9 (KTC 95% 39,0–61,1). Điều này có thể được giải thích bởi cấu trúc khác

nhau của các quần thể có nguy cơ và mức độ tiếp xúc nhiều hơn với các yếu tố nguy cơ chu sinh, tỷ lệ nhiễm trùng thần kinh trung ương cũng như chấn thương sọ não cao hơn trong các nước thu nhập thấp và trung bình. Tỷ lệ mắc mới bệnh động kinh cũng cao hơn ở các tầng lớp kinh tế xã hội thấp nhất trong các nước thu nhập cao.¹⁷ Sự khác biệt cũng có thể được giải thích bằng các vấn đề phương pháp, chẳng hạn như xác minh trường hợp nghiêm ngặt hơn và loại trừ các cơn co giật có triệu chứng đơn lẻ và cấp tính trong một số nghiên cứu.

Tỷ lệ hiện mắc bệnh động kinh (Prevalence):

Là tỷ lệ giữa số bệnh nhân động kinh và dân số trong thời gian xác định, thường tính theo tỷ lệ phần trăm nghìn.

Bảng 1.2. Tỷ lệ hiện mắc động kinh ở một số nước

Quốc gia	Năm	Tỷ lệ/1000	KTC 95%
Tanzania	2005	13,56	(10,68 – 17,21)
Singapore	1993	0,75	(0,73 – 0,77)
Ấn Độ	1998	3,91	(3,46 – 4,42)
Anh	2000	6,80	(6,56 – 7,05)
Thổ Nhĩ Kỳ	2002	5,90	(3,67 – 9,48)
Hy Lạp	2009	2,26	(2,01 – 2,55)
Anh	1998	5,15	(5,05 – 5,25)
Đan Mạch	2007	1,14	(1,11 – 1,17)
Croatia	2011	1,09	(0,91 – 1,30)
Hoa Kỳ	1994	0,94	(0,89 – 1,00)
Hoa Kỳ	2009	4,61	(4,34 – 4,90)

“Nguồn: *Kirsten M. Fiest, 2017*”¹⁶

Theo Fiest và cộng sự¹⁶, tỷ lệ động kinh hoạt động là 638/100.000 (KTC 95%, 557-730/100.000). Trong đó tỷ lệ ở những nước thu nhập thấp và trung bình là 668 (545–810/100.000) và ở những nước thu nhập cao là 549 (416–726/100.000, KTC 95%). Trong một số quần thể được chọn, các ước tính về tỷ lệ hiện mắc cũng khác nhau và có xu hướng cao hơn ở các cá nhân thuộc một số dân tộc nhất định, những người có sức khỏe kém và các đối tượng thiếu thốn về mặt xã hội.^{18,19}

Tỷ lệ hiện mắc và tỷ lệ mắc mới bệnh động kinh theo giới tính và tuổi:

Tỷ lệ hiện mắc bệnh động kinh ở nam cao hơn một chút so với nữ.¹⁶ Sự khác biệt có thể được giải thích bởi sự phổ biến khác nhau của các yếu tố nguy cơ phổ biến nhất và sự che giấu tình trạng bệnh ở phụ nữ vì lý do văn hóa xã hội ở một số vùng nhất định.

Tỷ lệ mắc mới bệnh động kinh cao hơn ở nhóm tuổi trẻ nhất và lớn tuổi nhất,^{16,20} với ước tính 86/100.000/năm ở nhóm dân số trong những năm tuổi đầu tiên, có xu hướng giảm xuống còn khoảng 23-31/100.000/năm ở những người từ 30–59 tuổi, và sau đó tăng lên đến 180 trên 100.000 ở nhóm tuổi trên 85. Ở trẻ em, tỷ lệ mắc mới bệnh động kinh cao nhất trong năm đầu đời và giảm dần đến mức người lớn vào cuối 10 tuổi.²¹ Trong các nước thu nhập thấp và trung bình, động kinh đạt đỉnh ở trẻ em; điều này có thể là kết quả của việc nhận thức không đầy đủ về tình trạng của những người lớn tuổi cũng như cơ cấu nhân khẩu học của đất nước.

Xu hướng của bệnh động kinh: Trong những thập kỷ qua, tỷ lệ mắc mới bệnh động kinh theo độ tuổi đã giảm dần theo thời gian ở các nhóm tuổi trẻ nhất, có thể là do những cải thiện trong chăm sóc chu sinh, vệ sinh tốt hơn và tăng cường kiểm soát các bệnh truyền nhiễm. Ngược lại, tỷ lệ mắc mới bệnh đã tăng lên ở người cao tuổi, có thể là do tuổi thọ được cải thiện (song song với sự gia tăng của các tình trạng bệnh liên quan đến lão hóa, chẳng hạn như đột quỵ,

khối u và rối loạn thoái hóa thần kinh) và tăng khả năng mắc bệnh ở nhóm tuổi này.

Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân động kinh:

Số bệnh nhân tử vong trên thực tế cao hơn nhiều so với số bệnh nhân dự đoán. Tỷ lệ tử vong dao động từ 3,8% đến 7,8%/năm (KTC 95%, từ 3,3% đến 7,6%), trong đó tử vong do trạng thái động kinh có thể chiếm tới 40%, do tai nạn hậu quả của cơn động kinh là 5%.²²

Tỷ lệ đột tử ở những người bệnh động kinh là 1,2/1.000 người/ năm (KTC 95% 0,9–1,5) và dao động từ 1,1 ở trẻ em dưới 16 tuổi đến 1,3 ở người lớn sau 50 tuổi.²³ Các yếu tố nguy cơ chính bao gồm cơn co cứng có giật toàn thể, cơn co giật về đêm và co giật kéo dài. Kiểm soát được cơn, đặc biệt là cơn co cứng co giật toàn thể có liên quan đến việc giảm các nguy cơ đồng thời tăng chú ý giám sát về đêm có tác dụng bảo vệ cho bệnh nhân động kinh.^{24,25}

Bệnh động kinh ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ:

Ngoài cơn động kinh và các biến chứng liên quan mà tất cả bệnh nhân động kinh đều gặp phải, phụ nữ bị động kinh đòi hỏi một chiến lược quản lý toàn diện hơn có tính đến các nhu cầu về sức khỏe sinh sản. Do vậy, việc kiểm soát cơn động kinh tối ưu được khuyến nghị để đảm bảo sức khỏe và kết quả thai kỳ tích cực cho những phụ nữ này. Tuy nhiên, hầu hết các thuốc chống động kinh đầu tay được sử dụng thường quy ở một số nước thu nhập thấp và trung bình có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai hoặc tăng nguy cơ dị tật thai nhi nếu dùng trong thời kỳ mang thai. Do đó, một cách tiếp cận quản lý phù hợp được khuyến nghị cho phụ nữ bị động kinh và nên bao gồm các thành phần sau: đánh giá thường xuyên chế độ, liều lượng điều trị và các điều chỉnh nếu cần; tư vấn tránh thai và tư vấn trước khi mang thai; hỗ trợ tâm lý xã hội và can thiệp giảm kỳ thị để cải thiện lòng tin và chất lượng cuộc sống của họ.²⁶

1.3. Một số phương pháp nghiên cứu dịch tễ học động kinh và tình hình nghiên cứu dịch tễ động kinh ở Việt Nam

- Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học, điều trị động kinh tại Hà Tây (Nguyễn Thúy Hương, 2001).⁵ Nghiên cứu đã khảo sát 76.905 người dân ở 11 xã trong tỉnh Hà Tây (nay thuộc Hà Nội) kết quả tỷ lệ hiện mắc là 490/100.000, tỷ lệ mắc mới là 59,8/100.000/năm; tỷ lệ bệnh nhân động kinh tử vong là 3,7%; tỷ lệ bệnh nhân động kinh được điều trị là 43%.

- Nghiên cứu dịch tễ học động kinh và đề xuất một số giải pháp nhằm cải thiện việc quản lý và điều trị tại Hà Nội (Lê Quang Cường, 2005).⁴ Tác giả và cộng sự đã điều tra toàn bộ dân số một xã và một phường ở thành phố Hà Nội với tổng dân số khảo sát là 22.861 người, tỷ lệ hiện mắc bệnh động kinh là 540/100.000; tỷ lệ mắc mới bệnh là 2,9/100.000/năm; tỷ lệ bệnh nhân động kinh được điều trị là 48,3%.

- Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học, điều trị động kinh ở một cộng đồng dân cư thuộc huyện Gia Bình tỉnh Bắc Ninh (Nguyễn Văn Doanh, 2007),³ tác giả đã điều tra 20.793 người dân ở 3 xã, kết quả tỷ lệ hiện mắc là 840/100.000, tỷ lệ bệnh nhân không được điều trị là 59,4%.

- Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng động kinh, tình hình quản lý bệnh nhân động kinh tại tỉnh Thái Bình (Dương Huy Hoàng, 2009).² Kết quả điều tra 175.543 người dân tại 22 xã phường ở tỉnh Thái Bình cho thấy tỷ lệ hiện mắc bệnh là 566/100.000, tỷ lệ mắc mới là 67,8/100.000/năm, tỷ lệ tử vong là 23,9/100.000/năm; tỷ lệ bệnh động kinh được điều trị là 58,8%.

Nhìn chung các nghiên cứu về dịch tễ bệnh động kinh ở Việt Nam được thực hiện tại các tỉnh miền Bắc, với hầu hết dân số trong nghiên cứu là các xã nông thôn, miền núi, dân số thành thị chỉ có 1 phường ở Hà Nội và 3 phường ở Thành phố Thái Bình, tỉnh Thái Bình.

Các phương pháp nghiên cứu dịch tễ học động kinh:

Cho đến nay, chủ yếu các nghiên cứu dịch tễ học động kinh trên thế giới được thực hiện dựa trên phương pháp hồi cứu các bản ghi điện não, bệnh án, đơn thuốc điều trị động kinh.^{27,28} Phương pháp này cho phép tiết kiệm được nguồn nhân lực cũng như kinh phí nghiên cứu. Tuy nhiên, nhược điểm của phương pháp này là bỏ sót bệnh nhân do không phải bệnh nhân nào có cơn động kinh đầu tiên cũng đến khám và việc chẩn đoán xác định động kinh nếu không do bác sĩ chuyên khoa thực hiện cũng như có thể nhầm lẫn không ít trường hợp. Do vậy, thực tế các số liệu thu được ở các nghiên cứu loại này chỉ phản ánh được một phần thông tin về dịch tễ học động kinh hay nói một cách khác, các nghiên cứu hồi cứu chỉ nêu được phần nổi của tảng băng trên đại dương mà thôi.

Bên cạnh các nghiên cứu hồi cứu, có một số tác giả công bố các nghiên cứu tiền cứu như: Hauser và Kurland²⁹; Tekle-Haimanot R và CS³⁰; Hause và CS³¹; Trong các nghiên cứu này, công trình của Hauser và cộng sự tại Rochester được thiết kế một cách khoa học, hệ thống, chặt chẽ với thời gian dài nhất từ 1935 cho tới những năm cuối của thế kỷ XX. Các nghiên cứu tiền cứu đòi hỏi chi phí tốn kém nhưng các số liệu lại có giá trị hơn do chủ động được các tiêu chí chẩn đoán và việc chẩn đoán xác định thường được các bác sĩ chuyên khoa (các nhà động kinh học hoặc thần kinh học) trực tiếp thực hiện. Nghiên cứu dịch tễ học tại cộng đồng thường dựa trên các câu hỏi sàng lọc và do các điều tra viên không phải nhân viên y tế thực hiện. Phương pháp này có thể phát hiện các cơn co cứng – co giật và các cơn động kinh triệu chứng điển hình, tuy nhiên hạn chế của phương pháp này là dễ bỏ sót các trường hợp không điển hình hoặc các thể có triệu chứng phức tạp. Ngày nay, hai trong số các bộ câu hỏi sàng lọc hay được sử dụng (trong nghiên cứu dịch tễ học động kinh) đó là bộ câu hỏi

của Tổ chức Y tế Thế giới hoặc phiên bản cải biên của Viện Thần kinh học nhiệt đới Limoge, Cộng hòa Pháp.

Sau đây là một số phương pháp hay được sử dụng để nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học động kinh:

Phương pháp điều tra “gõ cửa từng nhà” (door to door):

Đây là phương pháp có hiệu quả cao trong nghiên cứu dịch tễ học động kinh do hạn chế tối đa khả năng bỏ sót bệnh nhân và tính đại diện cho quần thể cao. Phương pháp này đã và đang được áp dụng ở các nước đang phát triển, nơi mà hệ thống quản lý lưu trữ hồ sơ kém hiệu quả. Phương pháp “gõ cửa từng nhà” bao gồm hai giai đoạn:

+ Giai đoạn sàng lọc: Phỏng vấn với bộ câu hỏi sàng lọc nhằm phát hiện những đối tượng nghi mắc động kinh.

+ Giai đoạn chẩn đoán xác định: Thăm khám chuyên khoa để chẩn đoán xác định ở những đối tượng nghi mắc động kinh sau giai đoạn sàng lọc.

Các điều tra viên sử dụng trong giai đoạn sàng lọc thường là người địa phương công tác tại cộng đồng, sinh viên ngành y, thầy cô giáo, hiếm hơn là các cán bộ ý tế cộng đồng. Yêu cầu chung các nhân viên này là phải có trình độ văn hóa tốt nghiệp phổ thông trung học và được tập huấn về phương pháp, cách khai thác ở cộng đồng về động kinh. Giai đoạn chẩn đoán xác định do các bác sĩ chuyên khoa về động kinh hoặc thần kinh thực hiện. Trên thực tế, tùy theo từng hoàn cảnh cụ thể mà việc sắp xếp nhân lực có thể khác nhau.

Bộ câu hỏi điều tra là phương tiện đóng vai trò quan trọng trong sàng tuyển đối tượng nghi mắc động kinh. Một bộ câu hỏi đơn giản, thuận tiện trong nghiên cứu cộng đồng rất khó phản ánh được tất cả các triệu chứng động kinh. Phần lớn các bộ câu hỏi hiện đang được sử dụng có độ nhạy (Se) cao từ 70% đến 100% và độ đặc hiệu (Sp) từ 48% đến 99,9%. Trong quá trình điều tra, câu

hỏi được phỏng vấn trực tiếp người chủ gia đình hoặc người trên 16 tuổi. Với lứa tuổi nhỏ hơn, thông tin được khai thác từ bố mẹ, thầy cô giáo và những người gần gũi nhất với đối tượng.

Phương pháp dựa vào hồ sơ bệnh án:

Phương pháp này được Baker³² sử dụng sớm nhất ở châu Âu từ sau Đại chiến thế giới thứ nhất và là phương pháp chiếm ưu thế trong nghiên cứu dịch tễ học động kinh. Ở các nước phát triển, phương pháp này được sử dụng nhiều nhất trong những năm trước thập kỷ 80 của thế kỷ XX. Nguồn dữ liệu bệnh nhân được khai thác từ bệnh viện đa khoa, các bác sĩ đa khoa tư nhân và các phòng khám tư nhân. Phương pháp này tốn ít kinh phí nhưng dễ bỏ sót bệnh nhân và có sai số lựa chọn do chỉ có thể thăm khám được những bệnh nhân đến khám tại các cơ sở y tế nêu trên. Các nước đang phát triển với hệ thống lưu trữ hồ sơ chưa hoàn thiện, việc áp dụng phương pháp nghiên cứu này sẽ còn khó khăn hơn.

Phương pháp phối hợp:

Phương pháp này được Brewis, Stanhope áp dụng vào những năm 60 của thế kỷ XX để nghiên cứu động kinh ở vùng Carlisle (Anh) và quần đảo Mariana. Vừa dựa vào số liệu các bệnh viện, các tác giả phối hợp tiến hành điều tra “gõ cửa từng nhà”. Phương pháp phối hợp này giúp so sánh được số liệu giữa phương pháp điều tra kiểu “gõ cửa từng nhà” và phương pháp dựa vào hồ sơ bệnh án.

Phương pháp nghiên cứu dựa vào hệ thống đăng ký:

Phương pháp này được Kurland sử dụng lần đầu tiên vào năm 1935 tại Rochester, Minnesota (Hoa Kỳ). Đây là phương pháp được đánh giá là khoa học, đáng tin cậy trong nghiên cứu dịch tễ học động kinh tại cộng đồng ở các nước phát triển. Chẩn đoán động kinh dựa vào số liệu từ các bệnh viện chính

trong vùng nghiên cứu. Việc thu nhập dữ liệu toàn diện về bệnh nhân (như các thông tin về cá nhân, nguyên nhân động kinh, bệnh lý khác) thuận tiện và chính xác. Dữ liệu được bổ sung bằng phỏng vấn điện thoại. Thông tin thu được qua phương pháp này là phong phú, ngoại trừ khả năng bỏ sót một số thể động kinh do họ không đến khám bác sĩ, hoặc các bệnh nhân động kinh không muốn khám ở các bệnh viện này.

Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh năm 2019 có 15 phường với dân số là 176.074 người, thu nhập bình quân đầu người khoảng 6328 USD/năm (cao gấp đôi trung bình cả nước). Về y tế, Quận 5 là nơi có nhiều bệnh viện lớn về tây y và cũng là trung tâm kinh doanh các loại thuốc đông y. Với các ưu điểm và nhược điểm của các phương pháp nghiên cứu trên, căn cứ vào tình hình thực tế tại Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh, chúng tôi lựa chọn phương pháp điều tra “gõ cửa từng nhà” (door to door). Đây là phương pháp có hiệu quả cao trong nghiên cứu dịch tễ học động kinh, hạn chế tối đa khả năng bỏ sót bệnh nhân và tính đại diện cho quần thể cao.

1.4. Phân loại động kinh

Phân loại cơn động kinh

Việc phân loại cơn động kinh và bệnh động kinh là rất quan trọng đối với các bác sĩ, bệnh nhân và gia đình cũng như các nhà nghiên cứu. Từ mô tả của bệnh nhân hoặc người chứng kiến, điều đó cung cấp một chẩn đoán hoặc nguyên nhân có thể đặt tên và cải thiện sự hiểu biết. Đối với các bác sĩ, những phân loại này tăng cường giao tiếp và thảo luận. Từ quan điểm nghiên cứu, việc phân loại này cho phép xem xét các phương pháp điều trị bằng thuốc hay phẫu thuật cũng như các liệu trình lâm sàng điển hình cho các loại cơn động kinh và bệnh động kinh khác nhau.

Phân loại động kinh đã có hàng thế kỷ, với phân loại hiện đại đầu tiên³³ được đề xuất vào năm 1964, việc sử dụng phân loại này trên phạm vi quốc tế³⁴ được phổ biến vào năm 1970. Trước năm 1970, sự phân biệt giữa các loại cơn động kinh và các loại động kinh thường không được thực hiện. Sự khác biệt này rất quan trọng vì một tỷ lệ lớn bệnh nhân bị động kinh không thể phân loại thành một loại động kinh cụ thể theo tiêu chí năm 1989 (32% và 39% trong hai nghiên cứu trên 100 và 300 bệnh nhân).³⁵ Đối với những bệnh nhân này, loại cơn động kinh của họ có thể và vẫn nên được phân loại, nhấn mạnh tiện ích của việc phân loại riêng biệt.

Phân loại động kinh lần đầu tiên được cập nhật vào năm 1981, được thúc đẩy bởi việc sử dụng rộng rãi điện não đồ video, đã ảnh hưởng đến thực hành lâm sàng. Phân loại cơn động kinh năm 1981 đã sử dụng các thuật ngữ “cơn cục bộ đơn giản”, “cơn cục bộ phức tạp”, “cơn toàn thể” và “không phân loại được” đã được sử dụng cho đến ngày nay (ILAE, 1981).

Đầu thế kỷ 21, ILAE đã tìm cách cập nhật lại phân loại động kinh. Các cuộc thảo luận mở rộng đã dẫn đến một quyết định vào năm 2010 là duy trì phân loại động kinh năm 1981 với những thay đổi nhỏ.³⁶⁻³⁸ Việc phân loại động kinh đã được cập nhật một phần vào năm 1985/1989 (ILAE, 1985, 1989) và sau đó một lần nữa vào năm 2010, với bản sửa đổi năm 2010 là giai đoạn trung gian nhằm hướng tới phân loại cơn động kinh, phân loại động kinh được chấp nhận cuối cùng.^{36,39}

Mặc dù rõ ràng là cần phải cập nhật các phân loại trong một thời gian, nhưng rất khó để đạt được sự đồng thuận. Nhu cầu này đã thúc đẩy ILAE tập hợp một nhóm chuyên gia mới, nhóm này đã phát triển và công bố định nghĩa mới⁴⁰ về bệnh động kinh vào năm 2014, sau đó là phân loại cơn động kinh và bệnh động kinh cuối cùng⁴¹⁻⁴³ vào năm 2017. Một số thuật ngữ thay thế được áp dụng trong phân loại động kinh năm 2017 (“cục bộ” thay vì “một phần” và

thuật ngữ “nhận thức”) là những thuật ngữ được xem xét, tranh luận và gây tranh cãi vào năm 1981 và đã tiếp tục gây tranh cãi (ILAE, 1985).

Năm 2017, Liên đoàn Chống động kinh quốc tế đã đưa ra bảng phân loại cơn động kinh mới nhất, điểm chính của bảng phân loại này là ⁴²⁻⁴⁴:

- Việc phân loại cơn bắt đầu từ phân loại kiểu khởi phát: Khởi phát cục bộ, khởi phát toàn thể, hay không rõ khởi phát.
- Nếu cơn khởi phát cục bộ, nếu có thể, được phân nhỏ hơn thành cơn ảnh hưởng ý thức hay cơn không ảnh hưởng ý thức. Ngoài ra có thể phân thành kiểu triệu chứng vận động hay không vận động.
- Cơn khởi phát toàn thể cũng có thể chia thành kiểu triệu chứng vận động hay không vận động:
 - Biểu hiện vận động có thể là co cứng- co giật, co giật, co cứng, giật cơ, giật cơ - co cứng - co giật, giật cơ - mất trương lực, mất trương lực (atonic), cơn co thất dạng động kinh.
 - Biểu hiện không vận động có thể là: Cơn vắng ý thức điển hình, cơn vắng ý thức không điển hình, giật cơ vắng ý thức, hoặc vắng ý thức với giật mi mắt.



Sơ đồ 1.1: Phân loại cơn động kinh

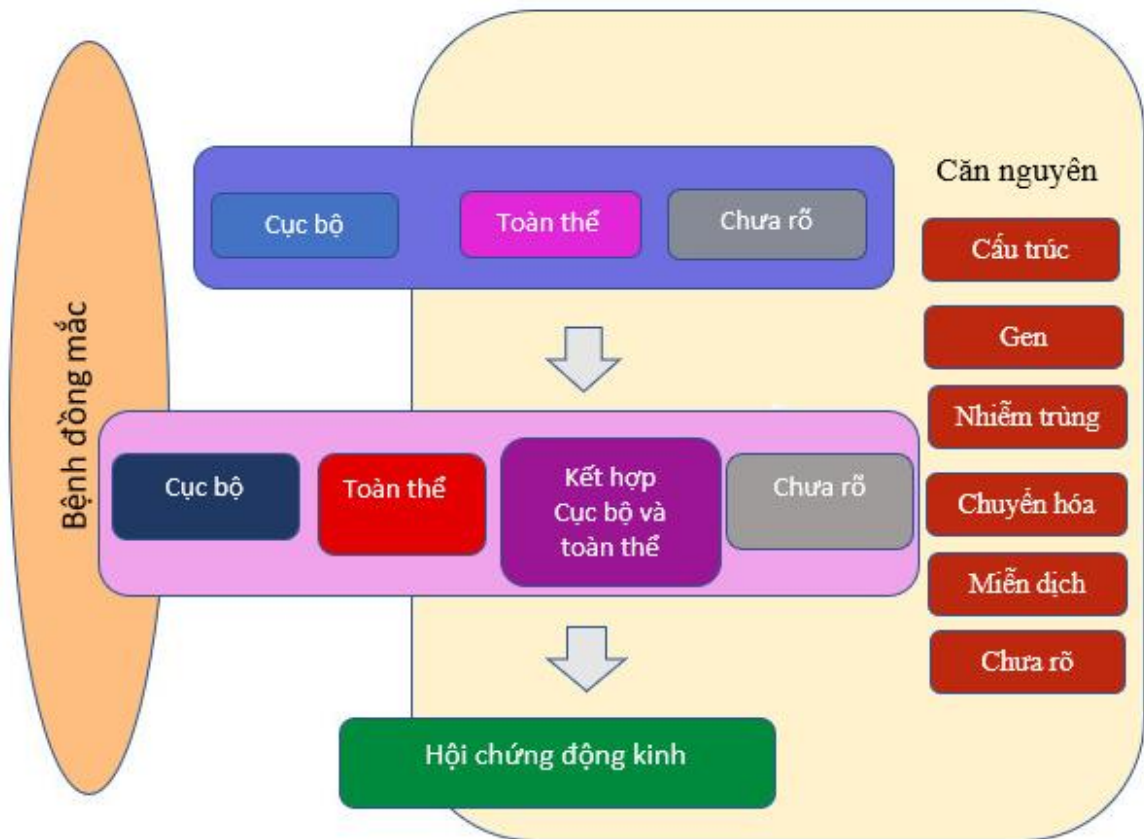
“Nguồn: Robert S Fisher, 2017”⁴²

Với những tiến bộ trong hình ảnh thần kinh, công nghệ gen và sinh học phân tử, các chuyên gia đã đề xuất chuyển sang phân loại các cơn động kinh dựa trên cơ sở khoa học, nhưng sau khi thảo luận căng thẳng, họ cảm thấy điều này hiện không thể thực hiện được. Việc phân loại cơn động kinh mới tiếp tục dựa vào triệu chứng học, điện não đồ và đôi khi là thông tin bổ sung từ hình ảnh học. Việc phân loại loại động kinh và hội chứng động kinh sử dụng nhiều tiến bộ gần đây hơn, được hỗ trợ đáng kể bởi di truyền học, kết quả xét nghiệm và kết quả hình ảnh học thần kinh, điều đó làm cho quá trình chẩn đoán nguyên nhân động kinh ngày càng rõ ràng hơn.

Phân loại cơn động kinh của Liên đoàn Chống động kinh quốc tế 2017 cũng là phân loại động kinh mới nhất tính đến thời điểm tiến hành nghiên cứu, đây cũng là lý do chúng tôi lựa chọn phân loại này để áp dụng trong nghiên cứu của chúng tôi.

Phân loại bệnh động kinh:

Đối với động kinh, việc phân loại bắt đầu với loại cơn động kinh và chắc chắn rằng cơn động kinh chứng minh cho chẩn đoán bệnh động kinh.^{40,41} Bệnh nhân không đáp ứng các tiêu chuẩn về động kinh (ví dụ, một cơn động kinh đơn lẻ hoặc cơn động kinh kích thích lặp đi lặp lại) nên được phân loại vào loại cơn động kinh, nhưng việc phân loại chỉ dừng lại ở đó.⁴⁴ Khi chẩn đoán động kinh được xác định, loại bệnh động kinh có thể là cục bộ, hay toàn thể, hay kết hợp toàn thể và cục bộ, hoặc không rõ⁴¹ (Sơ đồ 1.2). Loại động kinh được quyết định chủ yếu dựa trên cơ sở lâm sàng, chẩn đoán có thể được hỗ trợ bởi điện não đồ.⁴¹ Cấp độ cuối cùng trong phân loại động kinh là chẩn đoán hội chứng động kinh; hội chứng động kinh đề cập đến một nhóm các đặc điểm kết hợp các loại động kinh, kết quả điện não đồ và các đặc điểm hình ảnh não có xu hướng xảy ra cùng nhau.⁴¹ Mỗi hội chứng động kinh thường có các đặc điểm cụ thể như tuổi khởi phát và thuyên giảm (nếu có), yếu tố khởi phát cơn động kinh, sự thay đổi trong ngày và đôi khi là tiên lượng. Các bệnh đồng mắc riêng biệt như các bất thường về trí tuệ và tâm thần cũng có thể liên quan đến các hội chứng động kinh cụ thể, như đã được quan sát thấy ở hội chứng gật đầu (Nodding syndrome).⁴⁵ Các hội chứng động kinh phổ biến khác bao gồm: Động kinh vắng ý thức ở trẻ em, động kinh vắng ý thức ở thiếu niên, động kinh giật cơ tuổi thiếu niên, và cơn co cứng co giật đơn độc; đây là tất cả các dạng của động kinh toàn thể vô căn. Việc phân loại động kinh thành các hội chứng thường có ý nghĩa về căn nguyên, tiên lượng và điều trị.⁴¹



Sơ đồ 1.2. Phân loại động kinh

“Nguồn: *Ingrid E Scheffer, 2017*”⁴¹

Điểm mới trong bảng phân loại động kinh năm 2017 là có tích hợp thành phần căn nguyên cũng như các bệnh đồng mắc trong bệnh động kinh. Nhóm chuyên gia của Liên đoàn Chống động kinh quốc tế đã liệt kê sáu trục căn nguyên: cấu trúc, di truyền, truyền nhiễm, chuyển hóa, miễn dịch và nguyên nhân chưa biết. Các bệnh đồng mắc cần được xem xét theo từng trường hợp khi chẩn đoán, phân loại động kinh bao gồm: suy giảm trí tuệ, bất thường về tâm thần và hành vi, các vấn đề tâm lý xã hội, rối loạn giấc ngủ và suy giảm khả năng vận động.⁴¹

1.5. Chẩn đoán động kinh

Định nghĩa lâm sàng của bệnh động kinh hoạt động⁴⁰:

Động kinh là một bệnh của não được xác định bởi bất kỳ tình trạng nào sau đây:

- Ít nhất hai cơn co giật (hoặc phản xạ) tự phát xảy ra cách nhau > 24 giờ
- Một cơn co giật tự phát (hoặc phản xạ) và khả năng xảy ra tái phát cơn tương tự (ít nhất 60%) trong 10 năm tới
- Chẩn đoán hội chứng động kinh

Bệnh động kinh được coi là khỏi đối với những người mắc hội chứng động kinh phụ thuộc vào độ tuổi nhưng hiện đã qua độ tuổi được áp dụng hoặc những người vẫn không bị cơn động kinh trong 10 năm qua, không có thuốc động kinh trong 5 năm qua.

Chẩn đoán động kinh chủ yếu dựa vào lâm sàng, nhiều tác giả còn cho rằng chẩn đoán động kinh là chẩn đoán dựa vào bệnh sử.

Khai thác bệnh sử: Là công việc rất quan trọng trong chẩn đoán động kinh. Cần khai thác một cách chi tiết các đặc điểm của cơn như cách thức xuất hiện cơn, thời điểm xuất hiện, độ dài của cơn, các diễn tiến trước trong và sau cơn. Các yếu tố thúc đẩy, số lượng cơn. Các thông tin này được khai thác từ bệnh nhân và từ thân nhân của bệnh nhân.

Khai thác tiền sử bản thân bệnh nhân, cơn thứ mấy, sinh đủ tháng hay thiếu tháng, tiền sử phát triển tâm thần vận động, các bệnh đã mắc, tiền sử gia đình với các thành viên khác có triệu chứng động kinh. Tiền sử các bệnh khác, các thuốc đang sử dụng.

Khám lâm sàng phát hiện các bất thường liên quan đến động kinh, hoặc hậu quả trực tiếp của cơn động kinh, hoặc tác dụng phụ của thuốc.

Thăm dò cận lâm sàng giúp cho chẩn đoán và phân loại cơn. Ghi điện não (EEG) trong cơn là tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán động kinh. EEG video dùng để chẩn đoán phân biệt. Chẩn đoán hình ảnh như chụp cắt lớp vi tính (CT scan), chụp cộng hưởng từ (MRI) và các chẩn đoán hình ảnh mới như SPECT, PET, cộng hưởng từ quang phổ (Magnetic Resonance Spectroscopy – MRS), giải phẫu điện toán (Computational anatomy – CA) giúp cho việc xác định các thương tổn về mặt giải phẫu cũng như chức năng của não. Các xét nghiệm về sinh học phân tử, sinh hóa giúp chẩn đoán các căn nguyên như di truyền, chuyển hóa, miễn dịch...

Chẩn đoán bệnh động kinh dựa vào sự tái phát của các cơn động kinh không có yếu tố khởi phát cách nhau ít nhất 24 giờ. Cơn động kinh là tất cả những biểu hiện lâm sàng bất thường chức năng vỏ não diễn ra một cách bất chợt, ngắn, định hình. Trên điện não đồ có thể thấy có sóng kịch phát, khởi đầu và kết thúc đột ngột với một biên độ đạt đến cực đại một cách nhanh chóng (các sóng này tách ra nhịp cơ bản), có thể có nhịp bất thường tổ chức thành nhịp trong khoảng thời gian nhất định.

Chẩn đoán phân biệt cơn động kinh:

Ngất: Có thể gặp ở người có bệnh tim sẵn và cả những người không có bệnh tim. Triệu chứng khá giống với động kinh, trong cơn ngất, bệnh nhân có thể bị co giật, rối loạn cơ vòng, trợn ngược nhãn cầu. Các triệu chứng phân biệt với động kinh là vã mồ hôi, mạch chậm, huyết áp thấp. Thời gian cơn ngất thường rất ngắn, khoảng vài giây nhưng cơn động kinh kéo dài vài phút. Khám có thể phát hiện các bệnh tim hoặc các nguy cơ có thể dẫn đến tình trạng ngất.⁴⁶

Cơn thoáng thiếu máu não (TIA): Trong TIA, các triệu chứng thường gặp là loại triệu chứng âm tính với liệt, tê bì mất cảm giác. Trong động kinh, các triệu chứng thường là loại dương tính như giật cơ, dị cảm. Tuy nhiên, sau cơn động kinh, bệnh nhân có thể có triệu chứng âm tính. Thời gian cơn thoáng

thiếu máu não thường kéo dài hàng giờ trở lên trong khi động kinh chỉ kéo dài vài phút. Trong cơn thoáng thiếu máu não có dạng rất giống với cơn mất trương lực do thiếu máu hệ tuần hoàn so với triệu chứng choáng váng, ngã quỵ .

Cơn hoảng loạn: Đây là bệnh lý tâm thần, bệnh nhân có các cơn sợ hãi và khó chịu kéo dài tối đa khoảng 10 phút với các triệu chứng sợ hãi, muốn chạy trốn, hồi hộp, vã mồ hôi, run tay, choáng váng, đau ngực, khó thở, buồn nôn hay đau bụng, dị cảm ngón chi, mất tự chủ, sợ chết. Các triệu chứng trên giống với một cơn cục bộ cảm giác như thời gian kéo dài hơn.

Hội chứng tăng thông khí: Thường gặp trên các bệnh nhân cơ địa hysteric, các triệu chứng xuất hiện khi có căng thẳng, lo lắng, sợ hãi. Bệnh nhân có cảm giác tê quanh môi, tê đầu chi, khó thở nên thở nhanh và sâu gây kiềm máu do hô hấp. Nặng hơn có tình trạng co rút cơ bàn tay, các triệu chứng phân bố hai bên cơ thể và thoái lui khi thở vào túi nylon.

Bệnh của hệ thống tiền đình: Chóng mặt có thể gặp trong động kinh thái dương, nhưng cũng có thể gặp trong các trường hợp bệnh của hệ thống tiền đình. Trong động kinh, các triệu chứng chóng mặt thường rất ngắn và ảnh hưởng tới một phần tri giác. Chóng mặt do bệnh của hệ thống tiền đình, thường kéo dài hơn kèm một số triệu chứng như nôn ói, triệu chứng nôn ói kéo dài hơn động kinh rất nhiều.

Quên toàn bộ thoáng qua: Thường gặp ở người trên 50 tuổi, là một dạng bệnh lý mạch máu não. Bệnh nhân có giai đoạn quên xuất hiện đột ngột, kéo dài vài phút đến vài giờ. Trong cơn không có thay đổi về vận động hay nhận thức. Bệnh nhân thường hỏi người xung quanh về các sự kiện do không nhớ gì. Cơn thường không tái phát và có dự hậu tốt. Nguyên nhân có thể do thiếu máu thùy thái dương hai bên.

Rối loạn giấc ngủ: Trẻ đang ngủ thì nói chuyện, ngồi dậy đi lại trong giấc ngủ hoặc trẻ thức dậy đột ngột ngơ ngác, sợ hãi và có vẻ không đáp ứng với các kích thích xung quanh. Giật cơ có thể xảy ra vào giai đoạn sớm khi ngủ, trẻ nghiêng răng, đái dầm khi ngủ.

Rối loạn vận động: Hay gặp nhất là chứng máy cơ, đây là các cử động giật cơ hay động tác bất thường mà bệnh nhân có cảm giác bị thúc đẩy phải thực hiện. Bệnh nhân có thể tự thuyết giảm bằng ý chí hay tập trung về vấn đề khác.

Do bệnh chuyển hóa như hạ đường huyết, hạ natri huyết, hạ calci huyết, tác dụng phụ của các thuốc.

Co giật do căn nguyên tâm lý: Là các cơn rối loạn về vận động, cảm giác, giác quan và hành vi giống như động kinh nhưng không có nguồn gốc thần kinh. Các cơn này có thể xảy ra trên bệnh nhân mắc động kinh, thường gặp ở nữ trẻ tuổi, chiếm 5% - 10% bệnh nhân điều trị ngoại trú, 20% - 40% bệnh nhân điều trị nội trú.

Các cơn thường xảy ra trên các bệnh nhân có nhân cách bệnh, trầm cảm, rối loạn tâm thần sau chấn thương, cơn khởi phát khi xúc động. Các cơn giật thường không đồng bộ các chi, thay đổi ở mỗi nơi. Bệnh nhân nhắm kín mắt khi co giật, không kéo mi trên lên được khi thăm khám. Bệnh nhân khóc lóc trong cơn, cắn vào đầu lưỡi, lắc lư đầu và lắc lư khung xương chậu qua lại trong cơn. Việc quan sát có thể làm cho thay đổi cơn. Những bệnh nhân này thường có tần suất cơn cao, song không bị chấn thương trong khi co giật. Có thể có rối loạn tâm thần kèm theo và nhiều triệu chứng cơ năng không thể giải thích được.⁴⁶

Vai trò của điện não đồ, MRI và CT scan sọ não trong lĩnh vực động kinh

Mặc dù điện não đồ không đặc hiệu và độ nhạy không cao, nhưng từ lâu phương pháp này luôn được coi như một công cụ quan trọng đối với các nhà động kinh học.⁴⁷

Thông tin ghi được từ bảng thu điện não đồ rất cần thiết, không chỉ để phân biệt các hội chứng động kinh mà còn giúp quyết định bắt đầu hay dừng điều trị, cũng như để theo dõi quá trình điều trị của bệnh.

- Các bản ghi điện não giúp thầy thuốc trả lời được những câu hỏi sau: Con cục bộ hay toàn thể, hình thái hoạt động của điện não trong cơn và ngoài cơn. Tuy nhiên, một cơn động kinh toàn thể gây ra các phóng lực đa ổ trên điện não đồ mà các ổ này tại một thời điểm nhất định, có khi chỉ biểu hiện bằng một ổ hoạt hóa và tạo cho người đọc điện não nhầm với cơn cục bộ. Ngược lại, một cơn động kinh cục bộ có thể trở thành toàn thể hóa thứ phát rất nhanh và lúc này lại dễ nhầm với một cơn động kinh toàn thể nguyên phát. Ngoài ra, một cơn động kinh cục bộ đơn giản thường có hình ảnh điện não bình thường.

Điện não đồ kém nhạy hơn nhiều so với các phương pháp hình ảnh học (CT, MRI) trong chẩn đoán các căn nguyên thực thể của động kinh. Ngược lại, điện não đồ lại rất có giá trị đối với các tổn thương khó nhìn thấy hoặc các tổn thương mới ở mức độ chức năng. Đặc biệt ở các trường hợp động kinh nguyên phát hoặc động kinh căn nguyên ẩn, điện não đồ chứng tỏ giá trị hơn hẳn so với các phương pháp hình ảnh học. Trong một số trường hợp, chính các bất thường trên điện não là dấu hiệu gợi ý dẫn đến chỉ định chẩn đoán hình ảnh học. Nhiều khi có nhiều ổ tổn thương trong não, điện não đồ có thể giúp người thầy thuốc khu trú được ổ tổn thương nào là chủ yếu gây ra động kinh.

Điện não đồ trong chẩn đoán phân biệt như ngắt do bệnh lý dây X, chẩn đoán những trạng thái động kinh không co giật hoặc giúp phân biệt giữa một cơn vắng và một cơn động kinh cục bộ phức tạp.

MRI, CT scan não sẽ giúp phát hiện những bất thường về cấu trúc não gây nên cơn động kinh. Tuy nhiên nhiều người bệnh động kinh là không rõ nguyên nhân.

1.6. Căn nguyên động kinh

Căn nguyên cấu trúc:

Những nguyên nhân này là do những bất thường về cấu trúc của não đã được chứng minh là làm tăng đáng kể nguy cơ phát triển bệnh động kinh. Những bất thường này thường có thể phát hiện được bằng hình ảnh thần kinh và kết hợp với các đánh giá điện lâm sàng, dẫn đến một suy luận hợp lý rằng chúng là nguyên nhân gây ra khuynh hướng kéo dài của các cơn động kinh tự phát.^{6,41} Căn nguyên cấu trúc có thể là nguyên thủy (ví dụ dị tật bẩm sinh), hoặc mắc phải (do đột quy, chấn thương đầu, nhiễm trùng, bệnh não thiếu oxy do thiếu máu cục bộ).⁴¹

Các nguyên nhân như chấn thương đầu là nguyên nhân quan trọng gây động kinh, khoảng một phần ba số người bị chấn thương sọ não sẽ có cơn động kinh sau chấn thương. Bệnh mạch máu não, theo Shorvon (2000), có từ 30% - 50% các trường hợp động kinh ở người cao tuổi là do tai biến mạch máu não. Khoảng 55% các cơn động kinh mới ở người trên 65 tuổi là do bệnh mạch máu não cấp hay mãn. Bệnh mạch máu não chiếm 11,6% tất cả những trường hợp động kinh.⁶

Sau khi bị đột quy, thời gian xuất hiện cơn động kinh có thể rất khác nhau, trung bình là 2 năm. Tỷ lệ bị động kinh sau năm thứ nhất là 6% và tăng lên đến 11% sau 5 năm. Có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ xuất hiện động kinh

giữa các loại đột quy: thiếu máu não từ 4% - 10%; xuất huyết não từ 20% - 26%; xuất huyết dưới nhện từ 22% - 44%. Các dị dạng động tĩnh mạch não cũng hay gây động kinh với tỉ lệ xuất hiện từ 17% - 50%.

Căn nguyên di truyền:

Chẩn đoán động kinh đã có những bước tiến nhờ sự ra đời của các kỹ thuật phân tử dựa trên giải trình tự thế hệ mới. Những công cụ mang tính cách mạng này cho phép giải trình tự tất cả các vùng mã hóa (giải trình tự toàn bộ exome - WES) và không mã hóa (giải trình tự toàn bộ bộ gen, WGS) của bộ gen người, có khả năng ảnh hưởng rất lớn đến việc chăm sóc bệnh nhân và nghiên cứu khoa học

Căn nguyên của bệnh động kinh được coi là di truyền nếu tồn tại một biến thể gây bệnh cụ thể trong một biến thể gen hoặc số bản sao, được cho là có khả năng sinh bệnh động kinh được quan sát.⁴⁴ Tuy nhiên, đột biến di truyền không phải lúc nào cũng được di truyền, có một số đột biến gen di truyền đã được xác định.⁴¹ Sự biến đổi gen thường gây ra phổ kiểu hình rất không đồng nhất. Một số bệnh động kinh di truyền được xác định cho đến nay bao gồm: Hội chứng động kinh sơ sinh gia đình lành tính (đột biến KCNQ2 hoặc KCNQ3) và hội chứng Dravet (đột biến SCN1A).^{48,49}

Căn nguyên nhiễm trùng:

Đây là những nguyên nhân phổ biến nhất có thể phòng ngừa được của bệnh động kinh, đặc biệt là ở châu Phi và vùng nhiệt đới.^{50,51} Khái niệm về căn nguyên nhiễm trùng của bệnh động kinh là kết quả trực tiếp của một bệnh nhiễm trùng đã biết, trong đó cơn động là một triệu chứng chính⁴¹; Khi sự kéo dài của những cơn động kinh này ngay cả khi đã giải quyết xong đợt nhiễm trùng cấp tính được gọi là bệnh động kinh có nguồn gốc nhiễm trùng. Các ví dụ phổ biến về căn nguyên nhiễm trùng bao gồm bệnh nhiễm ấu trùng sán dải heo hệ thần

kinh trung ương (neurocysticercosis), bệnh lao, HIV, sốt rét thể não, viêm màng não do sởi (Subacute sclerosing panencephalitis, còn được gọi là bệnh Dawson), bệnh toxoplasma não, và các bệnh nhiễm trùng bẩm sinh như virus zika và cytomegalovirus.^{41,52}

Một nghiên cứu đoàn hệ gần đây ủng hộ việc bổ sung bệnh mù sông (onchocerciasis) vào danh sách này, vì càng nhiều người bị nhiễm bệnh càng có nhiều nguy cơ phát triển bệnh động kinh sau này trong cuộc sống.⁵³ Những nhiễm trùng này đôi khi có mối tương quan về cấu trúc để giải thích sự tái phát cơn động kinh ngay cả sau khi điều trị chống nhiễm trùng ổn định; điều này dẫn đến sự trùng lặp đáng kể với các nguyên nhân cấu trúc mắc phải của bệnh động kinh.⁴⁴

Các nguyên nhân chuyển hóa:

Các bệnh chuyển hóa luôn phải được xem xét khi đánh giá trẻ có biểu hiện động kinh. Điều này là do nhiều bệnh rối loạn chuyển hóa có khả năng điều trị được và việc kiểm soát động kinh có thể đạt được khi các bệnh này được điều trị thích hợp. Động kinh do các bệnh chuyển hóa tiềm ẩn (động kinh chuyển hóa) nên được đặc biệt xem xét trong động kinh sơ sinh không rõ nguyên nhân, động kinh kháng thuốc, động kinh liên quan đến nhịn ăn hoặc ăn nhiều, động kinh liên quan đến các đặc điểm hệ thống hoặc thần kinh khác, tình trạng của cha mẹ và tiền sử gia đình mắc bệnh động kinh. Động kinh chuyển hóa có thể do rối loạn chuyển hóa axit amin, rối loạn chuyển hóa năng lượng, bệnh chuyển hóa liên quan đến đồng yếu tố, bệnh chuyển hóa purin và pyrimidine, rối loạn glycosyl hóa bẩm sinh, rối loạn lysosome và peroxisomal. Chẩn đoán động kinh chuyển hóa càng sớm càng tốt vì việc bắt đầu ngay lập tức liệu pháp điều trị thích hợp cho nhiều bệnh chuyển hóa có thể ngăn ngừa hoặc giảm thiểu các biến chứng. Những tình trạng rối loạn chuyển hóa này cũng

có thể liên quan đến một khiếm khuyết di truyền đã có từ trước, mặc dù một số ít có thể mắc phải như thiếu folate ở não.⁴¹

Căn nguyên miễn dịch:

Ngày càng có nhiều người mắc động kinh tự miễn, bằng chứng là viêm hệ thống thần kinh trung ương qua trung gian tự miễn.⁴¹ Ví dụ bao gồm viêm não thụ thể kháng NMDA (N-methyl-D-aspartate) và viêm não kháng LGI1.⁵⁴ Giả thuyết về kháng thể kháng leimodin đối với tổn thương hệ thần kinh trung ương cũng sẽ xếp hội chứng gât đầu (Nodding syndrome) vào loại này.^{45,55}

Một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân động kinh không rõ nguyên nhân đã được chứng minh là có nguyên nhân tự miễn. Phần lớn bệnh nhân bị động kinh tự miễn thường xuất hiện với các cơn động kinh kháng thuốc mới khởi phát cùng với suy giảm nhận thức tiến triển bán cấp và rối loạn chức năng hành vi hoặc tâm thần. Các kháng thể đặc hiệu thần kinh thường liên quan đến bệnh động kinh tự miễn bao gồm protein bất hoạt u thần kinh đệm giàu leucine 1 (LGI1), thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDA-R) và axit glutamic decarboxylase 65 (GAD65) IgG. Chẩn đoán các trường hợp này phụ thuộc vào việc xác định hội chứng lâm sàng và các cận lâm sàng phụ trợ bao gồm đánh giá kháng thể.

Tỷ lệ thực sự của bệnh động kinh tự miễn vẫn chưa được biết. Không có nghiên cứu dựa trên dân số nào cung cấp tỷ lệ hiện mắc bệnh động kinh tự miễn được điều chỉnh theo tuổi và giới tính cũng như tỷ lệ mắc mới bệnh động kinh tự miễn.

Một nghiên cứu dựa trên dân số gần đây ở Mỹ, ước tính tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ hiện mắc bệnh viêm não tự miễn tương ứng là 0,8 / 100.000 người/năm và 13,7 / 100.000 người.⁵⁶ Đã có sự gia tăng đáng kể tỷ lệ mắc mới bệnh viêm não tự miễn trong thập kỷ qua, với sự gia tăng nhận biết các kháng thể đặc hiệu thần kinh góp phần chẩn đoán xác định viêm não tự miễn.⁵⁷ Tuy nhiên, chỉ một

nhóm nhỏ các trường hợp trong nghiên cứu này mắc bệnh động kinh như một phần của hội chứng tự miễn. Ngoài ra, việc lựa chọn trường hợp dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán viêm não tự miễn được đề xuất và những bệnh nhân mắc bệnh động kinh không bị suy giảm nhận thức đã bị loại trừ.

Một nghiên cứu tiền cứu tại bệnh viện báo cáo rằng 20% người lớn bị động kinh không rõ nguyên nhân có huyết thanh dương tính với các kháng thể đặc hiệu thần kinh liên quan đến bệnh động kinh tự miễn hoặc bệnh não.^{58,59} Tuy nhiên, có sự khác biệt rõ ràng về tính đặc hiệu của các kháng thể đặc hiệu thần kinh được phát hiện ở những bệnh nhân mới khởi phát và bệnh động kinh mãn tính. Protein bất hoạt tế bào thần kinh đệm giàu leucine 1 (LGI1) và thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDA-R) immunoglobulin G (IgG) được phát hiện trong bệnh động kinh mới khởi phát, trong khi động kinh mãn tính lại có tỷ lệ axit glutamic decarboxylase 65 (GAD65) cao hơn IgG.

Một nghiên cứu hồi cứu khác ở Anh cũng ước tính tần suất xuất hiện kháng thể đặc hiệu thần kinh là 15% ở những bệnh nhân không có căn nguyên di truyền, căn nguyên cấu trúc hoặc chuyển hóa đối với bệnh động kinh.⁶⁰ Bệnh động kinh không rõ nguyên nhân được ước tính chiếm một phần ba tổng số động kinh ở người lớn.⁶¹ Do đó, tỷ lệ động kinh tự miễn dựa trên các nghiên cứu này có thể được suy ra là khoảng 5 đến 7% của tất cả các bệnh động kinh, ít nhất là ở người lớn. Tần suất kháng thể trong bệnh động kinh ở trẻ em không rõ ràng. Các nghiên cứu từ Châu Âu và Úc đã báo cáo sự hiện diện của kháng thể ở khoảng 10% bệnh nhi mắc bệnh động kinh mới khởi phát.^{62,63}

Căn nguyên chưa xác định:

Mặc dù việc khai thác tiền sử, bệnh sử của bệnh nhân một cách tỉ mỉ kết hợp với khám lâm sàng và các cận lâm sàng đã làm sáng tỏ nguyên nhân cơ bản của bệnh động kinh nhưng căn nguyên chính xác vẫn chưa được biết trong khoảng một nửa số trường hợp.⁶⁴

Đối với nhiều bệnh nhân động kinh, nguyên nhân chính xác có thể chưa được biết. Trong những trường hợp như vậy, chẩn đoán và xử trí chỉ dựa trên các phát hiện điện lâm sàng.⁴¹ Tuy nhiên, ở một số cơ sở, các quan sát dịch tễ học có thể cung cấp manh mối về căn nguyên bệnh động kinh có thể xảy ra trong một vùng lân cận nhất định. Ví dụ, một phân tích tổng hợp của 37 nghiên cứu cho thấy tỷ lệ căn nguyên của bệnh động kinh được ước tính là 63,0% (KTC 95%: 61,4 ± 64,5) ở những người tiếp xúc với ấu trùng sán dải heo (cysticercosis).⁶⁵ Do đó, trong các cơ sở lưu hành ấu trùng sán dải heo, sẽ là hợp lý khi cho rằng một số lượng đáng kể các trường hợp động kinh là do các biến chứng thần kinh của bệnh trung roi (*Taenia solium*) ngay cả khi không được phòng thí nghiệm xác nhận. Tương tự, ở các nơi lưu hành bệnh mù sông ở Cameroon, tỷ lệ nhiễm onchocerciasis volvulus có bệnh động kinh là rất cao (tỷ lệ do quần thể: 91,7%, KTC 95% 56,7–98,4; $p = 0,0021$).⁵³ Do đó, trong các cộng đồng có sự lây truyền liên tục cao của onchocerciasis volvulus đã được chứng minh, nhiều bệnh động kinh “không rõ” căn nguyên cũng có thể do onchocerciasis gây ra.

1.7. Quản lý và điều trị bệnh nhân động kinh tại cộng đồng

Thực trạng quản lý và điều trị:

Ở các nước đang phát triển bệnh nhân động kinh vẫn phải chịu đựng những mặc cảm của xã hội, điều này ảnh hưởng không nhỏ đến tỷ lệ bệnh nhân động kinh được phát hiện và điều trị, sự khác biệt giữa số người bị bệnh và những người được điều trị đầy đủ gọi là “Khoảng trống điều trị”. Liên đoàn Chống Động kinh quốc tế (ILAE), Văn phòng Quốc tế về Bệnh Động kinh và Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã bắt đầu chiến dịch toàn cầu chống lại bệnh động kinh vào năm 1997. Ngay sau đó, Viện Rối loạn Thần kinh và Đột quỵ (NINDS) tại Hoa Kỳ phối hợp với Hiệp hội Động kinh Hoa Kỳ (AES) đã thiết lập các tiêu chuẩn cho nghiên cứu về bệnh động kinh vào năm 2001 nhằm định

hướng tiên bộ trong tương lai. Năm 2006, kết quả từ Chiến dịch toàn cầu chống động kinh của Liên đoàn Quốc tế Chống Động kinh, Văn phòng Quốc tế về Bệnh Động kinh và Tổ chức Y tế Thế giới, trong đó dữ liệu được thu thập từ 160 quốc gia, đã xác nhận một khoảng trống đáng kể trong điều trị bệnh động kinh ở phần lớn các quốc gia với sự khác biệt đáng kể giữa các quốc gia, giữa thành thị và nông thôn do sự chênh lệch về kinh tế. Sau đó, có thêm các báo cáo nâng cao nhận thức về bệnh động kinh, bao gồm nghị quyết năm 2015 của Hội đồng Y tế Thế giới kêu gọi các quốc gia thành viên thực hiện hành động phối hợp chống lại bệnh động kinh và hậu quả của nó. Sau đó vào năm 2020 Hội đồng Y tế Thế giới lần thứ 73 đã nhất trí thông qua nghị quyết xây dựng và thực hiện kế hoạch hành động toàn cầu 10 năm về bệnh động kinh.^{66,67}

Khoảng trống điều trị đã được đề xuất như một thước đo để đánh giá khả năng tiếp cận và chất lượng chăm sóc cho những người mắc bệnh động kinh ở các quần thể khác nhau. Động kinh không được điều trị không chỉ dẫn đến tàn tật suốt đời và tử vong sớm mà còn gây ra sự kỳ thị xã hội và gánh nặng kinh tế cho mỗi quốc gia. Ở các nước châu Á, khoảng trống điều trị là từ 29-98% với đa số các quốc gia là từ 50-80%. Đặc biệt, khoảng trống điều trị ở các nước đang phát triển ở châu Á ước tính trung bình là 64%. Ở khu vực Đông Nam Á, một nghiên cứu được thực hiện ở vùng nông thôn Malaysia vào năm 1996, dựa trên mức tiêu thụ thuốc chống động kinh ở Sabah và các bệnh nhân ở Kuala Lipis, Pahang, nghiên cứu đã chỉ ra khoảng trống điều trị khoảng 90%. Kết quả tương tự cũng được quan sát thấy ở Lào với chỉ 1 trong số 33 người bị động kinh ở huyện nông thôn Hinheub, và 12 trong số 2350 người ở thủ đô Viêng Chăn nhận thuốc chống động kinh. Khoảng trống điều trị cao này chủ yếu là do có ít thuốc phenobarbital, quan niệm sai lầm và kỳ thị đối với bệnh động kinh, cũng như thiếu cơ sở hạ tầng chăm sóc sức khỏe và nguồn nhân lực.⁶⁸

Khoảng trống điều trị ở hầu hết các nước Đông Nam Á còn cao, đặc biệt là ở khu vực nông thôn. Những con số này đặc biệt đáng báo động và phản ánh nhu cầu cấp thiết phải nghiên cứu khoảng trống điều trị ở các quốc gia Đông Nam Á khác và các yếu tố tâm lý, văn hóa, kinh tế và các tổ chức liên quan.

Bảng 1.3. Khoảng trống điều trị động kinh tại một số nước châu Á

Đất nước	Năm	Khoảng trống điều trị
Trung Quốc	2002-2003	62,6%
Ấn Độ	2002, 2003	50-78%
Ấn Độ (vùng nửa thành thị)	2000	38%
Ấn Độ (vùng nông thôn)	1997, 1999	54%-78%
Ấn Độ (thành thị)	1988	29%
Nepal	2004	70%
Pakistan (nông thôn)	1994	98%
Pakistan (thành thị)	1994	>72%
Thổ Nhĩ Kỳ	1997	70%

“Nguồn: *Luong Tu Mac, 2007*”⁶⁹

Một số nghiên cứu Việt Nam đã báo cáo khoảng trống điều trị từ 41,2% đến 59,4%. Lý do chính được báo cáo là do nhận thức rằng các cơn động kinh của họ quá ít so với những rắc rối và chi phí liên quan đến điều trị.²⁻⁵

Để giảm khoảng trống điều trị, Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo nên cung cấp thường xuyên các loại thuốc chống động kinh được phù hợp với các loại động kinh khác nhau thông qua trợ cấp miễn phí hoặc độ bao phủ của bảo hiểm y tế. Việc cung cấp đủ các loại thuốc chống động kinh hàng ngày sẽ đạt được việc kiểm soát cơn động kinh ở ít nhất 70% bệnh nhân động kinh.¹ Các thuốc chống động kinh đầu tiên thường được sử dụng ở châu Phi bao gồm phenobarbital, carbamazepine, phenytoin và valproate.⁷⁰ Điều trị thuốc chống

động kinh phải được bắt đầu dưới dạng đơn trị liệu với việc tăng liều dần dần dựa trên đáp ứng với điều trị và kiểm soát cơn động kinh. Phenobarbital, loại thuốc chống động kinh sẵn có và giá cả phải chăng nhất, được sử dụng như phương pháp điều trị đầu tiên cho hầu hết các loại động kinh nhưng không được khuyến cáo cho những trường hợp cơn vắng ý thức.

Bên cạnh các thuốc chống động kinh thế hệ thứ nhất thường được sử dụng ở những nơi hạn chế về kinh phí, các thuốc chống động kinh mới hơn đã được phát triển và được sử dụng rộng rãi ở các nước có thu nhập cao; chúng bao gồm: gabapentin, topiramate, lamotrigine, levetiracetam, rufinamide, vigabatrin, oxcarbazepine, perampamil, lacosamide và eslicarbazepine.⁷¹ Mặc dù những thứ này đắt hơn và ít có sẵn hơn trong các nước thu nhập thấp và trung bình so với các thuốc chống động kinh đầu tay thông thường, nhưng chúng lại vượt trội hơn trong việc kiểm soát cơn co giật với tương đối ít tác dụng phụ và ít tương tác thuốc hơn.

Cơ chế tác động của các thuốc chống động kinh:

Thuốc chống động kinh (hoặc chống cơn động kinh), là hình thức điều trị triệu chứng chính của những người bị động kinh. Khoảng 30 thuốc chống động kinh hiện đang được sử dụng, trong đó hầu hết đã được phê duyệt trong vòng 30 năm qua. Thuốc chống động kinh được sử dụng lâu dài với mục đích ngăn ngừa sự xuất hiện của các cơn động kinh ở người bệnh động kinh. Giảm triệu chứng cơn động kinh do các thuốc chống động kinh tương tác với nhiều cơ chế tác động.^{72,73} Các cơ chế này có thể được phân loại thành bốn nhóm sau:

- Tác động đến các kênh ion, bao gồm các kênh natri, canxi và kali.
- Tăng cường ức chế qua trung gian GABA thông qua tác động lên các thụ thể GABAA, chất vận chuyển GABA1 (GAT1), enzym tổng hợp GABA glutamic acid decarboxylase, hoặc enzym chuyển hóa GABA GABA transaminase.

- Tác động trực tiếp quá trình phóng thích qua synap thông qua tác động lên các thành phần của cơ chế giải phóng, bao gồm protein tiền synap 2A (SV2A) và tiểu đơn vị $\alpha_2\delta$ của kênh canxi.

- Ức chế kích thích khớp thần kinh qua trung gian của các thụ thể glutamate, ionotropic, bao gồm các thụ thể α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate (Bảng 1.3).

Kết quả của các tác động đa dạng này làm thay đổi các đặc tính kích thích nội tại của tế bào thần kinh hoặc nhanh chóng thay đổi dẫn truyền thần kinh ức chế hoặc kích thích.⁷³ Những tác động này làm giảm xác suất xảy ra cơn động kinh bằng cách sửa đổi các đặc tính bùng phát của tế bào thần kinh và giảm sự đồng bộ hóa trong các tổ hợp tế bào thần kinh cục bộ. Ngoài ra, các thuốc chống động kinh còn ức chế sự lan truyền của các phóng điện bất thường đến các vị trí não lân cận và xa hơn.

Bảng 1.4: Cơ chế tác dụng của các thuốc chống động kinh

Mục tiêu tác động (Cơ chế)	Các thuốc chống động kinh
Các kênh ion	
Kênh Na^+	phenytoin, fosphenytoin ^a , carbamazepine, oxcarbazepine ^b , eslicarbazepine acetate ^c , lamotrigine, lacosamide, cenobamate; possibly, rufinamide, topiramate, zonisamide
Kênh Ca^{2+}	ethosuximide
Kênh K^+	retigabine (ezogabine)
GABA	
GABA_a receptors	phenobarbital, primidone, benzodiazepines including diazepam, lorazepam, clonazepam, midazolam, clobazam; stiripentol; possibly,

Mục tiêu tác động (Cơ chế)	Các thuốc chống động kinh
	topiramate, felbamate, cenobamate, retigabine (ezogabine)
GAT-1 GABA transporter	tiagabine
GABA transaminase	vigabatrin
Carbonic anhydrase	acetazolamide, topiramate, zonisamide; possibly lacosamide
Phóng thích synap	
SV2A	levetiracetam, brivaracetam
Tiểu đơn vị $\alpha 2\delta$ của kênh Ca^{2+}	gabapentin, gabapentin enacarbil ^d , pregabalin
AMPA receptor	perampanel
Bệnh đặc hiệu	
Tín hiệu mTORC1	everolimus
Thay thế enzyme lysosome	cerliponase alfa (recombinant tripeptidyl peptidase 1)
Hỗn hợp / Chưa rõ	valproate, felbamate, cenobamate, topiramate, zonisamide, rufinamide, adrenocorticotrophin, cannabidiol
<i>a. Fosphenytoin là tiền chất của phenytoin.</i> <i>b. Oxcarbazepine phần lớn đóng vai trò là tiền chất của licarbazepine, chủ yếu là S-licarbazepine.</i> <i>c. Eslicarbazepine acetate là tiền chất của S-licarbazepine.</i> <i>d. Gabapentin allowcarbیل là tiền chất của gabapentin.</i>	

“Nguồn: Graeme J Sills, 2020”⁷³

Như thể hiện trong bảng 1.3, một số thuốc chống động kinh hoạt động theo nhiều cơ chế. Hầu hết các thuốc chống động kinh được phát hiện bằng cách sàng lọc, thay đổi cấu trúc của các thuốc chống động kinh trước đó và chỉ có số ít các thuốc chống động kinh là kết quả của việc khám phá thuốc dựa trên mục tiêu, hợp lý.⁷⁴ Đối với hầu hết các thuốc chống động kinh, cơ chế hoạt động chỉ được xác định sau khi phát hiện hoặc phê duyệt lâm sàng. Các chiến lược dựa trên mục tiêu, cơ chế tạo cơn động kinh (suy giảm khả năng ức chế GABA và tăng kích thích glutamate) dẫn đến các thuốc chống động kinh hoặc làm tăng khả năng dẫn truyền GABA (chẳng hạn như vigabatrin và tiagabine) hoặc ức chế các thụ thể glutamate (chẳng hạn như perampanel). Tuy nhiên, quan điểm trước đây cho rằng cơn động kinh hoặc bệnh động kinh là do sự mất cân bằng giữa ức chế GABA và kích thích glutamate chưa đề cập tới sự phức tạp của những thay đổi trong các hệ thống dẫn truyền thần kinh này ở người bệnh động kinh.⁷⁴

Động kinh kháng thuốc:

Động kinh là một trong những rối loạn thần kinh mãn tính phổ biến nhất và gây tàn phế nhất.⁷⁵ Những người bị động kinh có các cơn động kinh (tự phát) tái phát, có thể cục bộ hoặc toàn thể. Các cơn động kinh không thể được kiểm soát hoàn toàn ở khoảng một phần ba số người bị động kinh, mặc dù nhiều loại thuốc chống động kinh có thể đã được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với nhau; hiện tượng này là kháng thuốc. Các nghiên cứu về kết quả dài hạn ở những bệnh nhân động kinh mới được điều trị cho thấy rằng, sau khi thất bại trong hai liệu trình thuốc chống động kinh dung nạp tốt được lựa chọn phù hợp cho (các) loại động kinh, cơ hội thành công của việc điều trị bằng thuốc tiếp theo sẽ dần dần giảm đi.⁷⁶ Do đó, động kinh kháng thuốc thường có thể được xác định sớm trong quá trình điều trị, ủng hộ gợi ý rằng kháng thuốc xuất hiện ở nhiều bệnh nhân.

Kháng thuốc là phổ biến. Một đánh giá của 35 nghiên cứu cho thấy tỷ lệ phổ biến gộp là 0,30 và tỷ lệ mới mắc gộp là 0,15 (mặc dù một số nghiên cứu sử dụng định nghĩa ILAE về kháng thuốc).⁷⁷ Các yếu tố lâm sàng liên quan đến kháng thuốc được ghi nhận là tuổi khởi phát, triệu chứng động kinh, hình ảnh thần kinh bất thường, điện não đồ bất thường, tiền sử chậm phát triển tâm thần, rối loạn tâm thần kinh, co giật do sốt kéo dài và trạng thái động kinh (SE).⁷⁷

Một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu kéo dài 30 năm ở một trung tâm cho thấy một tỷ lệ tương tự những người không hết co giật ở giai đoạn cuối, xác định các yếu tố nguy cơ dẫn đến kết quả này là số cơn động kinh xảy ra trong năm trước khi bắt đầu điều trị, việc sử dụng ma túy trước đó và tiền sử gia đình mắc bệnh động kinh ở những người thân cấp một.⁷⁷

Các yếu tố nguy cơ đã biết đối với tình trạng kháng thuốc trong bệnh động kinh cũng chỉ ra rằng tình trạng kháng thuốc thường liên quan đến các bệnh đi kèm làm tăng gánh nặng bệnh tật chung cho những người bị ảnh hưởng; kiểm soát cơn động kinh có thể cải thiện các bệnh đi kèm và ngược lại.⁷⁸ Hơn nữa, kháng thuốc có nghĩa là các cơn động kinh không được kiểm soát và tiếp tục xảy ra; các cơn động kinh đang diễn ra, đặc biệt là các cơn co cứng-co giật, là yếu tố rủi ro được công nhận rõ nhất đối với đột tử⁷⁹ và cũng làm tăng nguy cơ dẫn đến hậu quả tiêu cực trực tiếp từ các cơn co giật, bao gồm cả chấn thương⁸⁰ và chết đuối⁸¹.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đề tài được thực hiện theo thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

- *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

Cộng đồng dân cư các khu phố, nghiên cứu trên địa bàn Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh.

Bệnh nhân động kinh được phát hiện sinh sống tại các khu vực điều tra.

- *Tiêu chuẩn loại trừ:*

Người dân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Những biểu hiện dạng cơn nhưng không phải là cơn động kinh, hoặc những người có cơn động kinh nhưng chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh động kinh.

- Địa bàn nghiên cứu đảm bảo là đại diện cho Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh về các mặt tự nhiên cũng như xã hội.

2.3. Thời gian, địa điểm nghiên cứu

Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh có 15 phường với dân số năm 2019 là 176.074 người.

Địa điểm nghiên cứu: Tại 30 cụm (khu phố) ở 15 phường của Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh

Thời gian nghiên cứu từ tháng 01/2019 đến 7/2020.

2.4. Cỡ mẫu và kỹ thuật chọn mẫu

Cỡ mẫu

- Cỡ mẫu đối với đối tượng là người dân được tính theo công thức:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 (1-P)}{\epsilon^2 P}$$

Với: α là xác suất sai lầm loại I và bằng 0,05

Z là trị số từ phân phối chuẩn bằng 1,96

P: Trị số mong muốn của tỷ lệ hiện mắc bệnh động kinh² và bằng 0,00566 (theo nghiên cứu của Dương Huy Hoàng)².

ϵ là độ chính xác tương đối của P và bằng 0,18

Vậy $n = 20.830$

Chúng tôi sử dụng kỹ thuật chọn mẫu cụm, vì vậy cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu này $n = 20.830 \times 1,5 = 31.245$ người

Kỹ thuật chọn mẫu: Chọn mẫu cụm xác suất tỷ lệ theo cỡ mẫu.

Dân số Quận 5 năm 2019 là 176.074 người

Số cụm: 30, khoảng cách cụm (KCC): $176.074/30 = 5869$

Số ngẫu nhiên: 1250

Cụm đầu tiên được chọn là khu phố 1, phường 1

Cụm 2 = $1250 + \text{KCC} = 7119$, chọn khu phố 3 phường 1

Cụm 3 = $1250 + 2 \times \text{KCC} = 12.988$ chọn khu phố 5 phường 1

Cụm 4 = $1250 + 3 \times \text{KCC} = 18.857$ chọn khu phố 1 phường 2

Tương tự như trên, chúng tôi chọn 30 cụm khu phố như sau:

Tên phường	Dân số	Khu phố	Dân số	Dân số cộng dồn	Khu phố khảo sát
1	17968	1	2945	2945	KP1 – P1
		2	3104	6049	
		3	3214	9263	KP3 – P1
		4	2632	11895	
		5	2756	14651	KP5 – P1
		6	3317	17968	
2	15964	1	2566	20534	KP1- P2
		2	2978	23512	
		3	3015	26527	KP3 – P2
		4	2463	28990	
		5	2657	31647	KP5 – P2
		6	2285	33932	
3	6704	1	2234	36166	
		2	2314	38480	KP2-P3
		3	2156	40636	
4	10676	1	1779	42415	KP1-P4
		2	1656	44071	
		3	1970	46041	
		4	2017	48058	
		5	1660	49718	KP5-P4

Tên phường	Dân số	Khu phố	Dân số	Dân số cộng dồn	Khu phố khảo sát
		6	1594	51312	
5	12910	1	1734	53046	
		2	1613	54659	KP2-P5
		3	1867	56526	
		4	1546	58072	
		5	1523	59595	
		6	1659	61254	KP6-P5
		7	1603	62857	
		8	1365	64222	
6	10432	1	1862	66084	KP1-P6
		2	1738	67822	
		3	1567	69389	
		4	1734	71123	
		5	1687	72810	KP5-P6
		6	1844	74654	
7	13430	1	2045	76699	
		2	1926	78625	KP2-P7
		3	1823	80448	
		4	1743	82191	
		5	1977	84168	KP5-P7

Tên phường	Dân số	Khu phố	Dân số	Dân số cộng dồn	Khu phố khảo sát
		6	1892	86060	
		7	2024	88084	
8	10216	1	1568	89652	KP1-P8
		2	1455	91107	
		3	1345	92452	
		4	1452	93904	
		5	1487	95391	KP5-P8
		6	1471	96862	
		7	1438	98300	
9	13933	1	1897	100197	
		2	2018	102215	KP2-P9
		3	2100	104315	
		4	1785	106100	
		5	1954	108054	KP5-P9
		6	1893	109947	
		7	2286	112233	
10	7895	1	1207	113440	KP1-P10
		2	1201	114641	
		3	1078	115719	
		4	1123	116842	

Tên phường	Dân số	Khu phố	Dân số	Dân số cộng dồn	Khu phố khảo sát
		5	1045	117887	
		6	1076	118963	KP6-P10
		7	1165	120128	
11	15543	1	1473	121601	
		2	1653	123254	
		3	1387	124641	KP3-P11
		4	1754	126395	
		5	1683	128078	
		6	1529	129607	
		7	1463	131070	KP7-P11
		8	1591	132661	
		9	1472	134133	
		10	1538	135671	
12	5579	1	1204	136875	KP1-P12
		2	1023	137898	
		3	1130	139028	
		4	1098	140126	
		5	1124	141250	
13	8425	1	1186	142436	KP1-P13
		2	1221	143657	

Tên phường	Dân số	Khu phố	Dân số	Dân số cộng dồn	Khu phố khảo sát
		3	1187	144844	
		4	1206	146050	
		5	1191	147241	
		6	1203	148444	KP6-P13
		7	1231	149675	
14	14429	1	1813	151488	
		2	1587	153075	
		3	1631	154706	KP3-P14
		4	1703	156409	
		5	1682	158091	
		6	1599	159690	
		7	1410	161100	KP7-P14
		8	1407	162507	
		9	1597	164104	
15	11970	1	2096	166200	KP1-P15
		2	2401	168601	
		3	2287	170888	
		4	2532	173420	KP4-P15
		5	2654	176074	
			176074		

Số người điều tra tại mỗi cụm là $31.245/30 = 1.042$ người, chúng tôi sẽ điều tra toàn bộ người dân trong khu phố, bắt đầu từ tổ dân phố gần ủy ban phường đến khi đủ ít nhất 1.042 người.

2.5. Một số khái niệm và định nghĩa biến

Tuổi: Là biến liên tục, được tính theo năm tròn bằng hiệu của năm điều tra khảo sát trừ năm sinh dương lịch, trường hợp trẻ em dưới một tuổi thì làm tròn bằng một.

Tuổi khởi phát: Là biến liên tục, được tính theo năm tròn bằng hiệu của năm điều tra khảo sát trừ năm xuất hiện cơn động kinh đầu tiên dương lịch.

Giới tính: Là biến định tính, gồm hai giá trị nam và nữ.

Nghề nghiệp: Là một lĩnh vực hoạt động lao động mà trong đó, nhờ được đào tạo, con người có được những tri thức, những kỹ năng để làm ra các loại sản phẩm vật chất hay tinh thần nào đó, đáp ứng được những nhu cầu của xã hội. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thu thập những nghề nghiệp phổ biến:

Lao động phổ thông: Là người lao động không được đào tạo hoặc kinh nghiệm đặc biệt về ngành nghề, bao gồm cả công nhân.

Học sinh, sinh viên: Là những người đang đi học ở các trường từ tiểu học đến đại học

Cán bộ, công chức, viên chức, nhân viên văn phòng: là những người làm trong các tổ chức công lập, tư nhân, những người làm những công việc trí óc, làm việc trong các văn phòng

Phụ việc nhà, không có thu nhập: người không đi làm, không đi học, chỉ làm những việc đơn giản ở nhà như nấu cơm, lau nhà. Không có thu nhập từ việc làm.

Sinh hoạt phụ thuộc: Người không có khả năng lao động, không thể tự chăm sóc bản thân trong sinh hoạt cá nhân.

Nghề nghiệp khác: Người có nghề nghiệp không phân vào các nhóm trên, cần ghi rõ nghề nghiệp gì.

Thời gian bệnh: Là khoảng thời gian từ khi xuất hiện cơn động kinh đầu tiên cho đến khi điều tra khảo sát nghiên cứu này, đơn vị thời gian được tính bằng năm, có lấy phân thập phân một chữ số.

Tỷ lệ hiện mắc: Là tỷ lệ giữa số bệnh nhân động kinh và dân số tại thời điểm điều tra, tính theo tỷ lệ phần trăm nghìn.

Tỷ lệ mắc mới: Là số bệnh nhân mắc động kinh trong cộng đồng trong một năm thường tính theo 100.000 dân/năm. Do cơn động kinh là biến cố lớn đối với người bệnh, vì vậy bệnh nhân và/hoặc gia đình sẽ nhớ rõ thời điểm có cơn đầu tiên, nhất là những bệnh nhân mới khởi phát trong một năm tính đến thời điểm nghiên cứu. Chúng tôi tính tỷ lệ mắc mới trong một năm với những bệnh nhân có thời điểm khởi phát bệnh đến ngày điều tra là 12 tháng.

Cơn động kinh: “Một sự kiện thoáng qua của các dấu hiệu và/hoặc các triệu chứng do các hoạt động thần kinh quá mức bất thường hay đồng bộ của não bộ”, theo ILAE 2017. Việc xác định cơn động kinh dựa vào bệnh sử qua lời kể của bệnh nhân, thân nhân của bệnh nhân hoặc người chứng kiến cơn động kinh, có thể tham khảo thêm những hình ảnh được ghi lại lúc bệnh nhân có cơn động kinh.

Cơn khởi phát cục bộ còn ý thức: Cơn động kinh cục bộ còn ý thức (một người nhận biết được bản thân họ và môi trường xung quanh khi xảy ra cơn động kinh, kể cả họ bất động), biểu hiện vận động hay cảm giác.

Cơn khởi phát cục bộ suy giảm ý thức: Cơn động kinh cục bộ suy giảm ý thức, khởi phát vận động hay khởi phát không vận động.

Cơ khởi phát cục bộ chuyển thành cơ cứng cơ giật hai bên: Cơ động kinh cục bộ tiến triển cơ cứng cơ giật hai bên.

Cơ khởi phát toàn thể: Khởi phát toàn thể, suy giảm ý thức.

Cơ chưa phân loại

Tỷ lệ bệnh nhân động kinh được điều trị: Là số bệnh nhân được chẩn đoán động kinh và điều trị bằng thuốc chống động kinh trên tổng số bệnh nhân động kinh.

Biến số đặc điểm trên điện não đồ: Là biến định tính.

- Dạng động kinh:
 - ✓ Sóng 2 pha hoặc 3 pha có dạng nhọn hoặc gai.
 - ✓ Thay đổi về thời khoảng (dài hơn hoặc ngắn hơn) so với hoạt động nền.
 - ✓ Sóng không đối xứng: Dạng pha nhọn hướng lên và pha chậm hướng xuống, hoặc ngược lại.
 - ✓ Xuất hiện các khoảng chuyển tiếp liên quan với hoạt động chậm đi sau hình ảnh gai sóng.
 - ✓ Hoạt động nền bị phá vỡ với sự xuất hiện của phóng điện dạng động kinh.
 - ✓ Hoạt động điện thế âm tính hoặc dương tính ghi nhận được trên da đầu gợi ý các tín hiệu xuất phát từ não bộ ⁷⁶.
- Biến đổi điện não đồ không đặc hiệu
- Bình thường
- Không còn kết quả và không đồng ý ghi lại điện não

Biến số trên cộng hưởng từ sọ não hoặc cắt lớp vi tính sọ não

– Hình ảnh MRI não: Bất thường cấu trúc liên quan động kinh: bao gồm các tổn thương cấu trúc vỏ não do đột quỵ, chấn thương, viêm nhiễm, bất thường

phát triển vỏ não, xơ chai hồi hải mã, các tổn thương liên quan đến khối u não, các dị dạng mạch máu não.^{41,82} Không bất thường cấu trúc liên quan động kinh: bình thường hoặc không bất thường cấu trúc như trên.

– CT scan não: Bất thường cấu trúc liên quan động kinh: Tổn thương cấu trúc vỏ não do đột quỵ, chấn thương, viêm nhiễm, bất thường phát triển, xơ chai hải mã, bất thường mạch máu.⁴¹ Không bất thường cấu trúc liên quan động kinh: bình thường hoặc không bất thường cấu trúc như trên.

Bệnh nhân được chụp MRI ở máy MRI 1,5 tesla hoặc CT scan 16-32 lát cắt. Kết quả MRI não, CT scan não do bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh đọc.

Căn nguyên động kinh: Là biến định tính, phân loại theo hướng dẫn phân loại động kinh năm 2017 của Liên hội Chống động kinh quốc tế, gồm 6 nhóm căn nguyên:

Căn nguyên về cấu trúc

Căn nguyên về gen

Căn nguyên nhiễm trùng

Căn nguyên chuyển hóa

Căn nguyên miễn dịch

Căn nguyên chưa rõ

Để xác định nguyên nhân gây động kinh, chúng tôi hỏi kỹ về tiền sử bị bệnh, bệnh sử của bệnh nhân. Hình ảnh MRI não góp phần vào chẩn đoán nguyên nhân cấu trúc, các nguyên nhân về gen, chuyển hóa, nhiễm trùng và miễn dịch chúng tôi dựa vào các hồ sơ còn lưu trữ của bệnh nhân đã được các đồng nghiệp chẩn đoán

Điều trị động kinh: Là biến định tính, gồm các biến

Dùng thuốc chống động kinh

Bỏ điều trị: Bỏ điều trị bằng thuốc chống động kinh

Chưa điều trị: Chưa điều trị bằng thuốc chống động kinh

Khoảng trống điều trị: Sự khác biệt giữa số bệnh nhân động kinh hoạt động với số bệnh nhân động kinh được điều trị hợp lý (theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số rối loạn tâm thần thường gặp của Bộ Y tế - kèm theo Quyết định số 2058/QĐ-BYT ngày 14 tháng 5 năm 2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế).

Tỷ lệ các thuốc chống động kinh: Tính theo tỷ lệ phần trăm của mỗi loại thuốc chống động kinh, theo tên hoạt chất.

Liệu pháp điều trị: Biến định danh

Đơn trị liệu: Bệnh nhân dùng một loại thuốc chống động kinh.

Đa trị liệu: Bệnh nhân dùng từ hai loại thuốc động kinh trở lên.

Kết quả điều trị: Biến thứ tự, dựa theo quạt sát đánh giá của bệnh nhân, gia đình, bác sĩ:

- Tốt: Hết cơn (không có cơn) sau khi tiến hành điều trị
- Thuyên giảm cơn: Tần số cơn giảm từ 50% trở lên sau khi tiến hành điều trị.
- Ít hiệu quả, không rõ: Tần số cơn không giảm hoặc giảm dưới 50% so với trước khi tiến hành điều trị.

Động kinh kháng thuốc: Liên hội Chống động kinh quốc tế (ILAE) định nghĩa động kinh kháng thuốc là thất bại điều trị khi sử dụng hai liệu trình thuốc chống động kinh (thuốc chống cơn động kinh) đúng phác đồ, đủ liều lượng, và có thể dung nạp được nhưng không duy trì được tình trạng không cơn động

kinh kéo dài. Tình trạng không cơn động kinh kéo dài khi bệnh nhân không có cơn động kinh ít hơn 12 tháng hay thời gian không có cơn động kinh nào lớn hơn 3 lần thời gian dài nhất trong cơn trong quá khứ. Tuy nhiên, có những trường hợp không thỏa định nghĩa động kinh kháng thuốc của ILAE nhưng cơn động kinh dễ gây nguy hiểm tính mạng (cơn té ngã, cơn co cứng động kinh hai bên,...) hay ảnh hưởng nghiêm trọng đến nghề nghiệp (tài xế, thợ điện,...) có thể được xem như động kinh kháng thuốc. Trước khi khẳng định người bệnh kháng thuốc cần xem lại chẩn đoán để loại trừ các trường hợp giả động kinh (PNES, ngất,...). Bác sĩ chuyên về động kinh giúp người bệnh chẩn đoán chính xác động kinh kháng thuốc hay không.^{41,83,84}

Động kinh đáp ứng kém với điều trị: Bệnh nhân động kinh ở cộng đồng, đã sử dụng từ hai liệu trình thuốc chống động kinh đúng phác đồ nhưng tình trạng bệnh nhân vẫn có cơn trong vòng 12 tháng hoặc thời gian có cơn ít hơn 3 lần thời gian không có cơn dài nhất trong quá khứ. Việc theo dõi điều trị chưa thực sự tối ưu, chưa đủ điều kiện để chẩn đoán động kinh kháng thuốc.

Tuân thủ điều trị: Biến phụ thuộc, dựa vào thang điểm Morisky – 8 đánh giá sự tuân thủ sử dụng thuốc chống động kinh, có hai giá trị⁸⁵:

- + Có tuân thủ (tuân thủ cao và trung bình, thang điểm Morisky - 8 với điểm nhỏ hơn hoặc bằng 2).
- + Không tuân thủ (tuân thủ thấp, thang điểm Morisky - 8 với điểm lớn hơn hoặc bằng 3).

Bảng 2.1. Thang điểm đánh giá tuân thủ điều trị Morisky - 8

Stt	Tuân thủ sử dụng thuốc	Điểm (Không = 0, Có = 1)
1	Đôi khi quên uống thuốc động kinh	
2	Trong 2 tuần qua có quên uống thuốc động kinh không	
3	Giảm hoặc ngưng thuốc động kinh mà không nói với bác sĩ	
4	Khi đi du lịch hoặc rời khỏi nhà bệnh nhân có quên mang theo thuốc	
5	Hôm qua người bệnh có quên uống thuốc không	
6	Khi người bệnh cảm thấy cơn động kinh của mình đã ổn, đôi khi người bệnh có ngưng dùng thuốc	
7	Bệnh nhân có bao giờ thấy phiền phức khi phải tuân theo kế hoạch điều trị động kinh của mình	
8	Bệnh nhân có thường xuyên thấy khó khăn trong việc nhớ uống thuốc động kinh	

“Nguồn: *Donald E Morisky, 2008*”⁸⁵

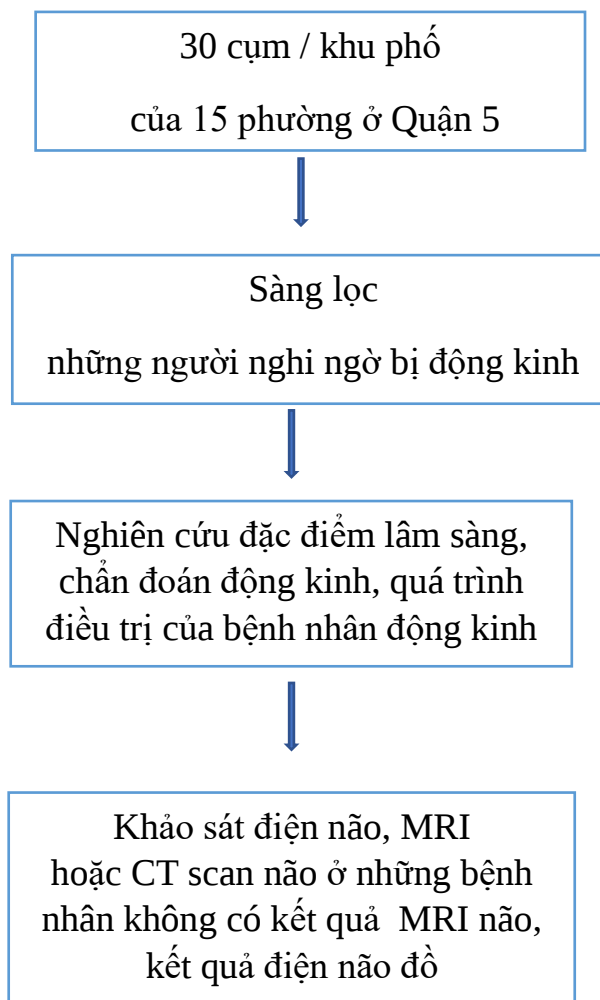
2.6. Tiến trình thu thập dữ liệu nghiên cứu

Điều tra cắt ngang chia thành ba giai đoạn

Giai đoạn 1: Sàng lọc người nghi ngờ mắc động kinh tại cộng đồng

Giai đoạn 2: Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, thăm khám chuyên khoa thần kinh và xác định động kinh, quá trình điều trị của bệnh nhân động kinh

Giai đoạn 3: Thu thập kết quả ghi điện não, kết quả chụp cộng hưởng từ hoặc cắt lớp vi tính não của bệnh nhân động kinh.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

2.7. Phương pháp thu thập dữ liệu

Công tác chuẩn bị

Đại diện nhóm nghiên cứu sẽ liên hệ với Trung tâm Y tế Quận 5, làm việc với lãnh đạo chính quyền của 15 phường: Ủy ban nhân dân, trạm y tế phường, khu phố để giải thích về nội dung, ý nghĩa và lợi ích của cuộc điều tra, đề nghị hỗ trợ, tạo điều kiện thuận lợi tiến hành thu thập dữ liệu nghiên cứu tại địa phương.

Mẫu bệnh án trong nghiên cứu này chúng tôi tham khảo mẫu bệnh án của Tổ chức Y tế thế giới thiết kế dành cho các nước đang phát triển, tại Việt Nam, bản câu hỏi tiếng Việt đã được áp dụng ở Hà Nội và Thái Bình.^{2,4}

Để không tốn nhiều thời gian nhập số liệu và giấy in, chúng tôi sử dụng phần mềm miễn phí Google form để thu thập dữ liệu. Các số liệu thu thập sẽ được quản lý trực tuyến, trưởng nhóm nghiên cứu có thể theo dõi, đánh giá và liên hệ điều tra viên ngay trong ngày để giải quyết các trường hợp nhập sai, nhập thiếu thông tin. Các số liệu đã thu thập luôn được sao lưu để tránh tình trạng mất dữ liệu.

Tập huấn về triệu chứng động kinh, phương pháp phát hiện các đối tượng nghi mắc bệnh động kinh cho các bác sĩ khám sàng lọc. Phổ biến biểu mẫu, mục đích, nội dung phương pháp điều tra.

Công tác sàng lọc

Chúng tôi điều tra theo phương pháp “gõ cửa từng nhà” (door to door), tại mỗi hộ gia đình, tất cả các thành viên đều được bác sĩ phỏng vấn trực tiếp, với trẻ dưới 16 tuổi chúng tôi lấy thông tin qua cha mẹ, người thân. Để đảm bảo gặp trực tiếp được tối đa số người trong cụm điều tra, chúng tôi tiến hành điều tra sàng lọc vào cả thời gian ngoài giờ hành chính.

Nhóm bác sĩ là những bác sĩ đa khoa, đã được tập huấn về triệu chứng bệnh động kinh, những triệu chứng phân biệt với động kinh, cũng như những

kỹ năng tiếp xúc với người dân để khai thác thông tin nghiên cứu ở cộng đồng. Nhóm bác sĩ khi đi sàng lọc bệnh nhân động kinh đều có cán bộ địa phương hướng dẫn và đi cùng, điều tra toàn bộ số dân trên địa bàn mình phụ trách, những người đi vắng phải hẹn lại ngày hôm sau. Việc điều tra sẽ tiến hành từ đầu khu phố, lần lượt cho đến khi đủ ít nhất 1042 người ở mỗi khu phố được chọn. Dựa vào bảng hỏi, nhóm điều tra lập một danh sách những người bị hoặc nghi ngờ bị bệnh động kinh, các bệnh nhân động kinh đã tử vong.

Bộ câu hỏi sàng lọc gồm 5 câu

Ông/bà/anh/chị có tiền sử về:

1. Mất ý thức và/hoặc tiểu không tự chủ và/hoặc sùi bọt mép không?
 2. Mất hoặc đột ngột quên ý thức trong thời gian ngắn?
 3. Những cơn co giật không chủ ý hoặc co giật bất thành linh khối cơ vùng 1 tay (2 tay) hoặc 1 chân (2 chân)
- Cơn co giật bắt đầu đột ngột và kết thúc trong bao nhiêu phút?.
4. Có thường trải qua những cảm giác ngấn và đột ngột, nhìn hoặc nghe thấy thứ gì đó không rõ ràng, hoặc ngửi thấy mùi lạ gì không?
 5. Đã có ai nói với ông/bà/anh/chị có bệnh động kinh hoặc ông/bà/anh/chị đã có cơn động kinh chưa?

Nếu có ít nhất 1 câu trả lời là CÓ thì người đó phải được kiểm tra bởi bác sĩ chuyên khoa thần kinh.

Công tác thu thập dữ liệu lâm sàng

Sau khi có danh sách những người nghi ngờ bị động kinh, trung bình mỗi ngày có khoảng 50 người vào danh sách này. Những người nghi ngờ bị động kinh được phân ngẫu nhiên vào bàn khám của các bác sĩ chuyên khoa thần kinh. Tại đây, những trường hợp không phải là động kinh tiếp tục được loại ra. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh động kinh phải có đồng thời ít nhất hai bác

sĩ chuyên khoa khám và chẩn đoán độc lập. Những trường hợp khó chẩn đoán, các bác sĩ sẽ hội chẩn để thống nhất chẩn đoán. Bệnh nhân động kinh được nghiên cứu tỷ mỉ về tiền sử, bệnh sử, các triệu chứng thực thể, các thuốc đã được dùng

Công tác này được thực hiện tại trạm y tế phường. Trường hợp không thể đến trạm y tế được chúng tôi thực hiện khám chuyên khoa tại nhà.

Chẩn đoán động kinh:

Động kinh là bệnh của não đặc trưng bởi:

- Ít nhất hai cơn tự phát (hay phản xạ) cách nhau > 24h
- Có một cơn tự phát (hay phản xạ) và khả năng có cơn tương tự trong tương lai giống khả năng tái phát cơn khi có hai cơn tự phát (ít nhất 60%), xuất hiện trong 10 năm kế tiếp
- Chẩn đoán hội chứng động kinh

Công tác thu thập dữ liệu cận lâm sàng

Nghiên cứu kết quả ghi điện não, kết quả chụp cộng hưởng từ não. Để tiết kiệm kinh phí và thời gian, chúng tôi sử dụng những kết quả ghi điện não và kết quả chụp cộng hưởng từ não của bệnh nhân đã thực hiện trước thời điểm tiến hành nghiên cứu này. Trường hợp bệnh nhân không còn lưu trữ kết quả ghi điện não và kết quả chụp cộng hưởng từ não, bệnh nhân sẽ được chỉ định đến cơ sở y tế phù hợp để ghi điện não và chụp MRI não, nếu bệnh nhân có chống chỉ định chụp MRI thì có thể chụp CT scan não. Bệnh nhân không phải thanh toán chi phí ghi điện não và chụp MRI. Những bệnh nhân không đồng ý (sau khi đã giải thích đầy đủ) thì nhóm nghiên cứu chỉ thu thập các dữ liệu lâm sàng.

2.8. Phương pháp phân tích số liệu

- Các số liệu giai đoạn sàng lọc được nhập và xử lý bằng phần mềm Google form, MS Excel SPSS 22.0. Dữ liệu bệnh nhân động kinh sẽ thu thập theo bệnh án mẫu.

- Kiểm định sự khác biệt giữa 2 tỷ lệ bằng kiểm định Chi bình phương, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Kiểm định mối liên quan (association) bằng kiểm định Chi bình phương hoặc Fisher

- Các dự đoán khả năng động kinh đáp ứng kém với thuốc và việc tuân thủ điều trị của bệnh nhân động kinh với các biến không liên tục chúng tôi dùng hồi quy logistic.

2.9. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Đây là nghiên cứu điều tra tại cộng đồng, mọi người dân trong địa bàn điều tra đều được giải thích rõ về nội dung, ý nghĩa, lợi ích của nghiên cứu, tất cả các thông tin cá nhân đều được giữ bí mật.

Mỗi người dân sẽ nhận được tài liệu tóm tắt về nội dung, ý nghĩa của nghiên cứu và bản cam kết giữ bí mật thông tin cá nhân. Đồng thời người tham gia nghiên cứu sẽ ký vào phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu.

Những người có bệnh động kinh sẽ được tư vấn về bệnh động kinh, phương pháp điều trị.

Nghiên cứu này không nhằm mục đích nào khác ngoài phục vụ y học và khoa học.

Các thông tin về tên tuổi đối tượng nghiên cứu được mã hóa và hoàn toàn giữ bí mật. Kết quả được công bố dưới dạng số liệu tổng hợp, không nêu thông tin cá nhân. Nghiên cứu này không có sự tài trợ của hãng thuốc nào nên kết quả không bị ảnh hưởng.

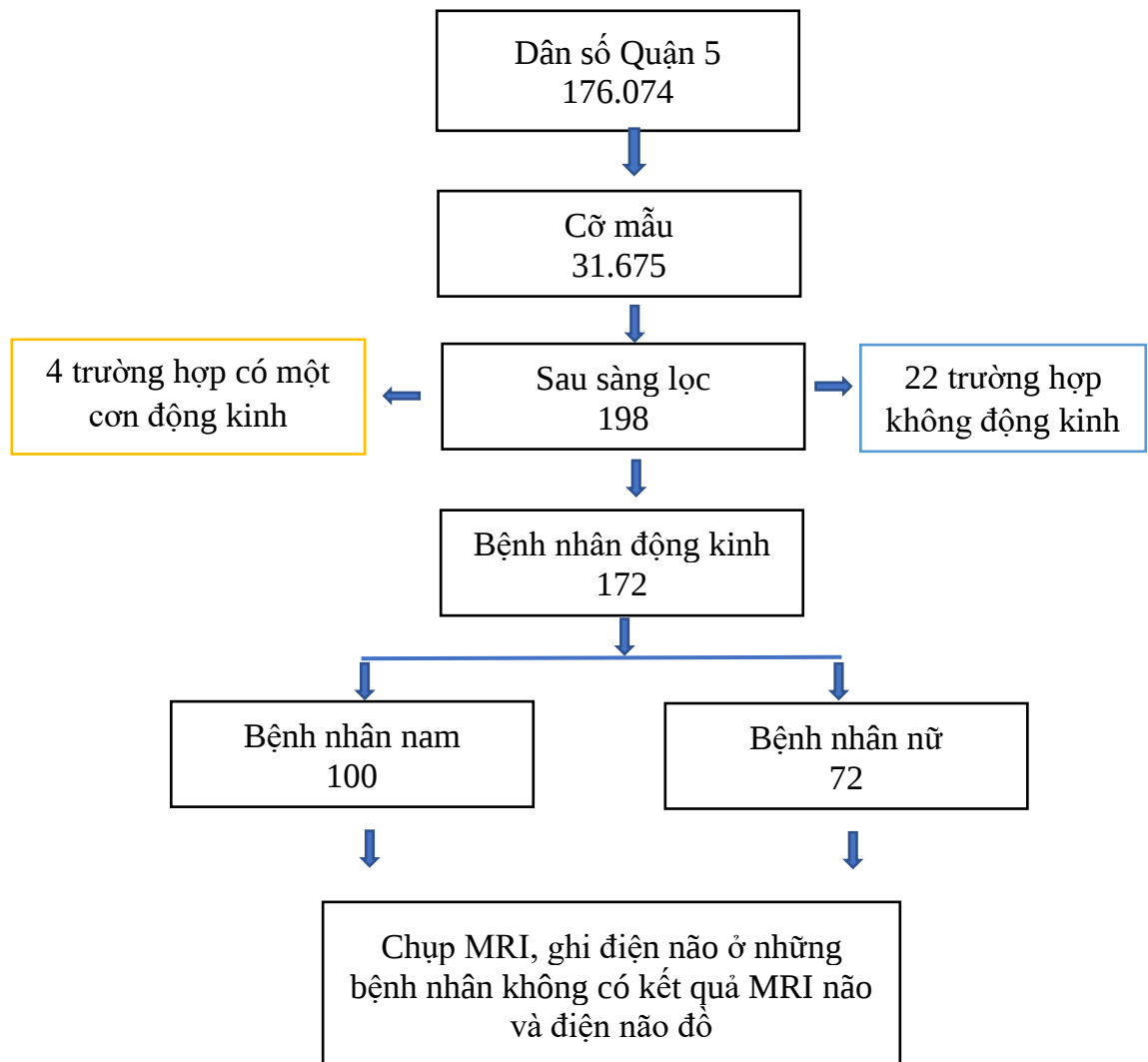
Nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh chấp thuận (cho phép), Quyết định số 02 / ĐHYD-HĐĐĐ ngày 19 tháng 01 năm 2019.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian thu thập số liệu nghiên cứu từ tháng 01 năm 2019 đến tháng 7 năm 2020, bằng phương pháp “gõ cửa từng nhà” chúng tôi đã khảo sát được 31.675 người dân ở 30 cụm trong 15 phường của Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh, thấy có 172 người bị động kinh.

3.1 Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu



Sơ đồ 3.1. Sơ đồ kết quả nghiên cứu



Bản đồ nghiên cứu bệnh động kinh tại Quận 5, TP. Hồ Chí Minh

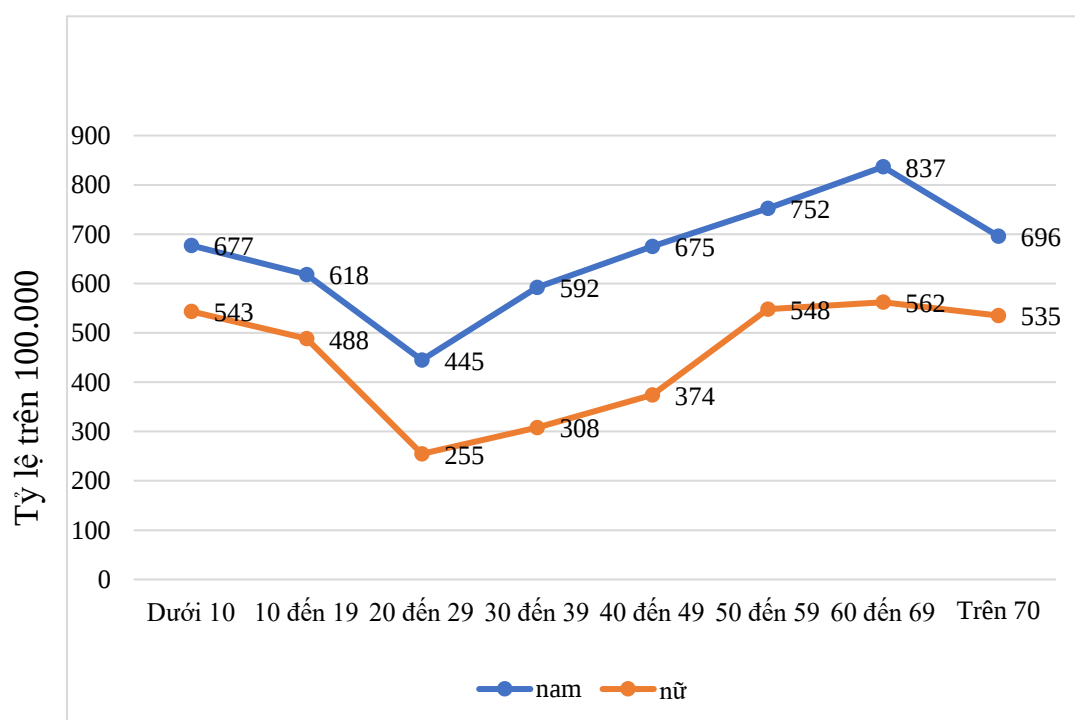
Bảng 3.1. Số bệnh nhân động kinh theo tuổi

Độ tuổi	Số bệnh nhân động kinh			Số mắc mới	Dân số		
	Nam	Nữ	Nam + Nữ		Nam	Nữ	Nam + Nữ
Dưới 10	8	6	14	2	1181	1104	2285
10 đến 19	11	9	20	2	1780	1844	3624
20 đến 29	9	5	14	1	2023	1963	3986
30 đến 39	15	8	23	1	2533	2597	5130
40 đến 49	19	11	30	2	2814	2940	5754
50 đến 59	14	14	28	3	1861	2554	4415
60 đến 69	17	12	29	3	2032	2135	4167
Trên 70	7	7	14	1	1006	1308	2314
Tổng	100	72	172	15	15230	16445	31675

Kết quả khảo sát 31.675 người dân, chiếm 18% dân số Quận 5. Chúng tôi thấy kết quả khảo sát có tỷ lệ nam và nữ là xấp xỉ bằng nhau. Độ tuổi gặp nhiều là độ tuổi từ 20 đến 59 tuổi, trong đó cao nhất là độ tuổi từ 30 đến 49. Tỷ lệ thấp hơn ở độ tuổi dưới 10 và trên 70 tuổi.

Tại thời điểm nghiên cứu, Quận 5 có dân số 176.074 người, thu nhập đầu người tính theo thu nhập bình quân của TP. Hồ Chí Minh là 6.328 USD/người/năm.

Giới tính:



Biểu đồ 3.1. Số bệnh nhân động kinh theo giới và độ tuổi

Trong 172 bệnh nhân động kinh, có 72 bệnh nhân nữ, tỷ lệ nữ bị động kinh là 438/100.000 và 100 bệnh nhân nam, tỷ lệ nam bị động kinh là 657/100.000. Tỷ lệ hiện mắc ở nam cao hơn ở nữ, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $P < 0,01$

Có 26 bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ từ 16 đến 45 tuổi.

Nghề nghiệp:**Bảng 3.2.** Tỷ lệ nghề nghiệp của bệnh nhân động kinh

Nghề nghiệp	Số bệnh nhân (n = 172)	Tỷ lệ (%)
Lao động phổ thông	61	35,5
Học sinh, sinh viên	23	13,4
Công chức, viên chức, nhân viên văn phòng	11	6,4
Phụ việc nhà, không có thu nhập	28	16,3
Sinh hoạt phụ thuộc	14	8,1
Nghề nghiệp khác	35	20,3

Tỷ lệ bệnh nhân là lao động phổ thông chiếm tỷ lệ cao nhất, tỷ lệ bệnh nhân không có thu nhập và sinh hoạt phụ thuộc chiếm 24,4%

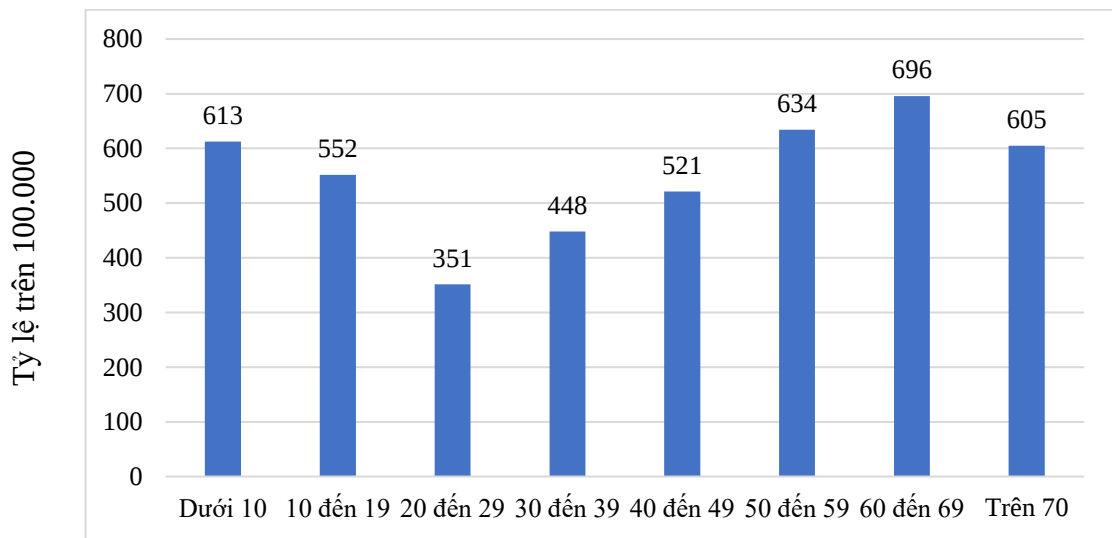
3.2. Một số đặc điểm dịch tễ học**3.2.1. Tỷ lệ hiện mắc**

Sau khi khảo sát 31.675 người dân ở Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh, bệnh nhân động kinh là 172 người, tỷ lệ động kinh trên 100.000 dân là:

$$\frac{172}{31.675} \times 100.000 = 543/100.000$$

Khoảng tin cậy 95%, tỷ lệ hiện mắc: 459–621/100.000

Phân nhóm tỷ lệ hiện mắc động kinh theo độ tuổi:



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ hiện mắc động kinh theo độ tuổi

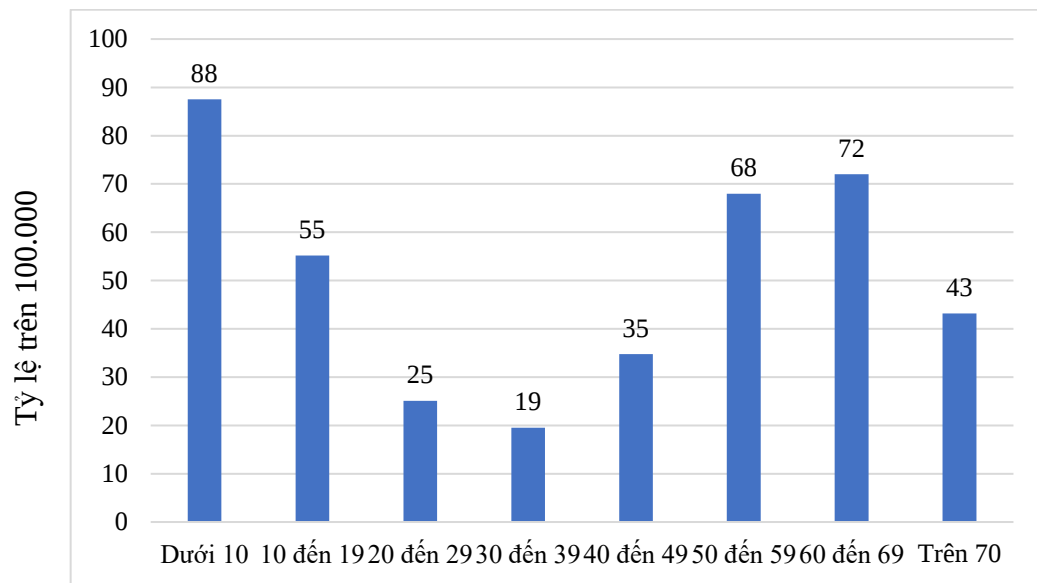
Tỷ lệ hiện mắc động kinh cao ở nhóm tuổi trẻ, giảm dần ở các nhóm tiếp theo, tăng trở lại cao nhất ở nhóm tuổi 60 đến 69. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, $P > 0,05$.

3.2.2. Tỷ lệ mắc mới

Cơn động kinh là biến cố lớn đối với người bệnh, vì vậy bệnh nhân và/hoặc gia đình sẽ nhớ rõ thời điểm có cơn đầu tiên, nhất là những bệnh nhân mới khởi phát. Chúng tôi tính tỷ lệ mắc mới trong một năm với những bệnh nhân có thời điểm khởi phát bệnh đến ngày điều tra là nhỏ hơn hoặc bằng 12 tháng. Kết quả thấy số bệnh nhân động kinh mới mắc là 15 bệnh nhân/1 năm, tỷ lệ mắc mới bệnh động kinh trên 100.000 dân là:

$$\frac{15}{31.675} \times 100.000 = 47,4/100.000/\text{năm}$$

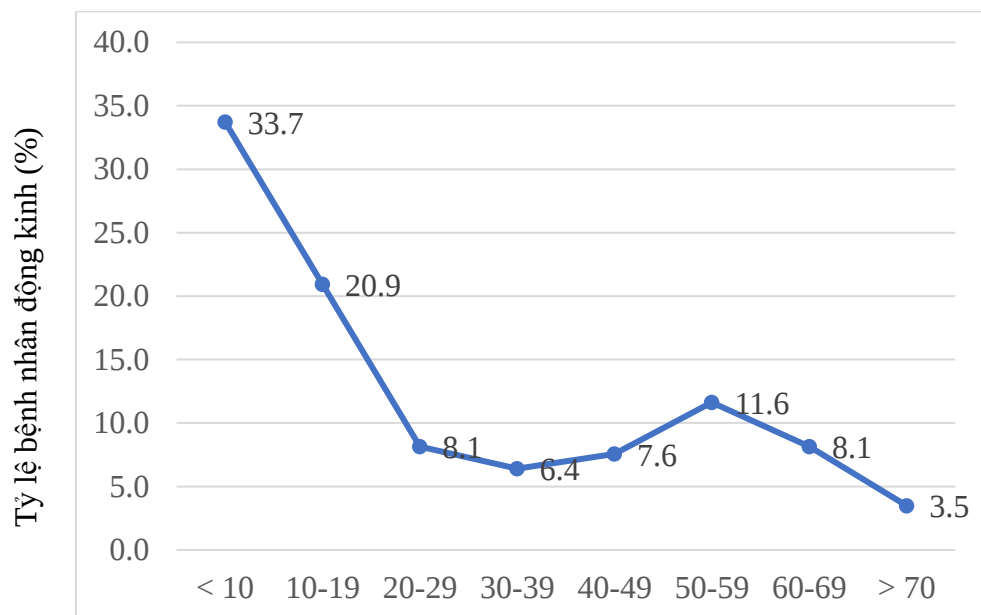
KTC 95%, tỷ lệ mắc mới là 23,4-71,3/100.000/năm



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ mắc mới theo độ tuổi

Tỷ lệ mắc mới cao ở nhóm tuổi dưới 10 và 60-69 tuổi, thấp nhất ở nhóm 30 đến 39 tuổi sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, ($P > 0,05$)

3.2.3. Thời gian khởi phát



Biểu đồ 3.4. Thời gian khởi phát theo độ tuổi

Khoảng một phần ba số bệnh nhân động kinh có tuổi khởi phát ở nhóm tuổi dưới 10, sau đó ít hơn ở các độ tuổi tiếp theo, tăng nhẹ ở độ tuổi 60 đến 69 tuổi. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$.

3.3. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Loại cơn động kinh

Áp dụng bảng phân loại cơn động kinh của Liên đoàn Chống động kinh quốc tế năm 2017, chúng tôi thấy bệnh nhân có cơn động kinh khởi phát toàn thể có 82 bệnh nhân, chiếm 47,7%, bệnh nhân có cơn động kinh khởi phát cục bộ có 73 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 42,4% và có 17 bệnh nhân động kinh có cơn không phân loại được, chiếm 9,9%. Tỷ lệ cụ thể như sau:

Bảng 3.3. Tỷ lệ cơn động kinh

Loại cơn (N = 172)		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Cơn khởi phát cục bộ	Cơn cục bộ còn ý thức co giật	18	10,5
	Cơn cục bộ còn ý thức co cứng	2	1,2
	Cơn cục bộ còn ý thức co cứng - co giật	5	2,9
	Cơn cục bộ còn ý thức giật cơ	2	1,2
	Cơn cục bộ giảm ý thức co giật	3	1,7
	Cơn cục bộ giảm ý thức co cứng - co giật	2	1,2
	Cơn cục bộ giảm ý thức giật cơ	2	1,2
	Cơn cục bộ không rõ ý thức co giật	1	0,6
	Cơn cục bộ thành co cứng - co giật hai bên	38	22,1
Cơn khởi phát toàn thể	Cơn khởi phát toàn thể co cứng - co giật	61	35,5
	Cơn toàn thể co cứng	1	0,6
	Cơn không rõ khởi phát co cứng - co giật toàn thể	12	7,0
	Cơn vắng ý thức (điển hình và không điển hình)	8	4,7
Cơn chưa phân loại		17	9,9

Kết quả điện não đồ

Bảng 3.4. Kết quả điện não đồ

Kết quả điện não đồ (N = 172)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Dạng động kinh	29	16,9
Biến đổi không đặc hiệu	35	20,3
Bình thường	89	51,7
Không còn kết quả và không ghi lại	19	11,1

Tỷ lệ bệnh nhân động kinh có kết quả điện não đồ bất thường dạng động kinh chiếm tỷ lệ thấp, chỉ 16,9%. Tỷ lệ điện não đồ bình thường cao nhất, chiếm 51,7%. Có 19 bệnh nhân không còn lưu kết quả điện não trước đây và không đồng ý ghi điện não ở thời điểm khảo sát nghiên cứu.

Kết quả chụp cộng hưởng từ não

Trong 172 bệnh nhân có 151 bệnh nhân chụp MRI não, tỷ lệ bệnh nhân có hình ảnh bất thường trên MRI não là 69/151, chiếm 45,7%.

Có 21 bệnh nhân không đồng ý chụp MRI não.

Có 52 bệnh nhân, chiếm 30,2%, chưa từng được chụp MRI tính đến khi tiến hành nghiên cứu này.

Các tổn thương thường gặp trên hình ảnh MRI não là bệnh lý mạch máu não, chấn thương sọ não, u não.

Chúng tôi chia các hình ảnh tổn thương thành hai nhóm: Nhóm các tổn thương có khả năng gây động kinh là 53 trường hợp, chiếm 33,5%; nhóm ít có khả năng gây động kinh là 132 trường hợp, chiếm 66,5%.

Bảng 3.5. Tỷ lệ các bất thường trên hình ảnh MRI não

Loại tổn thương (Số bệnh nhân, N = 151)	Tổn thương có khả năng gây động kinh	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
Bệnh lý mạch máu	✓	23	15,2
Chấn thương sọ não	✓	19	12,6
U não, u não đã điều trị	✓	7	4,6
Tổn thương chất trắng (tăng tín hiệu trên T2)		7	4,6
Bất thường vỏ não	✓	1	0,7
Xơ cứng hồi hải mã	✓	2	1,3
Tật đầu nhỏ	✓	1	0,7
Teo não tuổi già		2	1,3
Các tổn thương bất thường khác		14	9,3
Không phát hiện bất thường		82	54,3
Tổng số		158*	
<i>(*) Có bệnh nhân có hơn một loại tổn thương</i>			

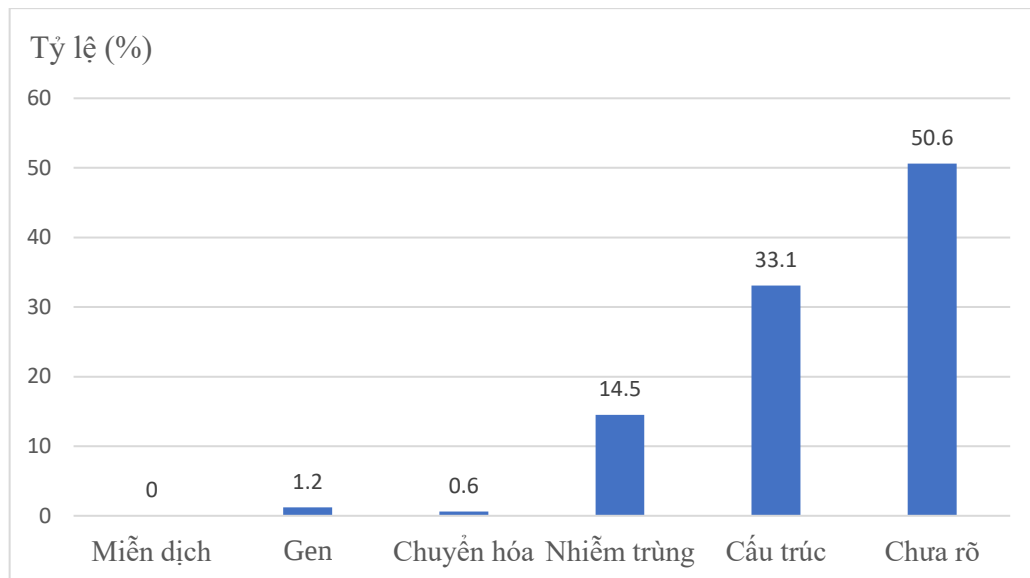
Các hình ảnh tổn thương thường gặp trên hình ảnh MRI não là bệnh lý mạch máu, chấn thương sọ não. Các hình ảnh của tổn thương có khả năng gây động kinh là 53/158, chiếm 33,5%.

Bảng 3.6. Mối liên quan hình ảnh tổn thương trên MRI với cơn động kinh

Loại cơn động kinh	Bệnh nhân có hình ảnh tổn thương trên MRI	Bệnh nhân Không có hình ảnh tổn thương trên MRI	Bệnh nhân không chụp MRI não
Cơn cục bộ thành co cứng có giật hai bên	33	5	0
Cơn cục bộ suy giảm ý thức	4	3	0
Cơn cục bộ không suy giảm ý thức	17	9	1
Cơn cục bộ vận động không rõ ý thức	0	1	0
Cơn khởi phát toàn thể vận động	9	47	18
Cơn khởi phát toàn thể không vận động	2	6	0
Cơn không phân loại	4	11	2
Tổng	69	82	21

Đa số bệnh nhân có tổn thương trên MRI não là có động kinh khởi phát cục bộ

Căn nguyên động kinh



Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ nguyên nhân động kinh

Các yếu tố nguyên nhân gây động kinh thường gặp trong nghiên cứu này là nguyên nhân do cấu trúc, nhiễm khuẩn thần kinh trung ương. Nguyên nhân chưa rõ chiếm 50,6%. Những căn nguyên về gen chuyển hóa, chúng tôi thu thập dựa vào các kết quả cận lâm sàng, đơn thuốc hoặc giấy ra viện mà bệnh nhân hoặc gia đình còn lưu giữ.

3.4. Điều trị động kinh

Bảng 3.7. Tỷ lệ điều trị động kinh

Điều trị	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Điều trị bằng thuốc chống động kinh	140	81,4
Bỏ điều trị	23	13,4
Chưa điều trị	9	5,2
Tổng	172	100

Bệnh nhân động kinh điều trị bằng thuốc chống động kinh chiếm tỷ lệ cao nhất, động kinh chưa điều trị chiếm tỷ lệ rất ít, chỉ có 5,2%.

Bảng 3.8. Tỷ lệ động kinh chưa điều trị

Loại động kinh	Số bệnh nhân
Cơn khởi phát toàn thể không vận động	5
Cơn khởi phát cục bộ vận động còn ý thức	3
Cơn cục bộ suy giảm ý thức	1
Tổng	9

Bệnh nhân động kinh chưa điều trị chủ yếu là những bệnh nhân có cơn khởi phát toàn thể không vận động, cơn khởi phát cục bộ vận động còn ý thức

Bảng 3.9. Liệu pháp điều trị

Liệu pháp điều trị	Bệnh nhân động kinh (N = 163)	Bệnh nhân nữ 16 – 45 tuổi (N = 26)
Đơn trị liệu	112 (68,7%)	18 (69,2%)
Đa trị liệu	51 (31,3%)	8 (30,8%)

Nghiên cứu 172 bệnh nhân động kinh ở Quận 5 Thành phố Hồ Chí Minh, chúng tôi thấy 163 bệnh nhân đã và đang được điều trị bằng thuốc chống động kinh, trong đó có 67 bệnh nhân quản lý điều trị tại trạm y tế phường, chiếm 41,1%, số còn lại điều trị tại các bệnh viện, phòng khám đa khoa, phòng mạch bác sĩ tư; có 26 bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ, chiếm tỷ lệ 82,1/100.000 trong dân số, chiếm 15,1% tổng số bệnh nhân và chiếm 37,1% bệnh nhân nữ.

Thuốc điều trị:**Bảng 3.10.** Tỷ lệ các thuốc chống động kinh

Nhóm thuốc	Tên thuốc	Số bệnh nhân (n = 140)			Tỷ lệ (%)
		Nam	Nữ	Nữ 16 - 45	
Nhóm cổ điển	Valproate	55	36	10	65,0
	Phenobarbital	29	23	8	37,1
	Carbamazepine	12	10	4	15,7
	Oxcarbazepine	5	7	3	8,6
	Phenytoin	3	2	1	3,6
Nhóm thế hệ thứ 2	Levetiracetam	7	11	6	12,9
	Topiramate	4	3	2	5,0
	Lamotrigine	1	2	1	2,1
Có 30% bệnh nhân dùng từ hai loại thuốc trở lên					

Hai thuốc có tỷ lệ sử dụng nhiều là valproate và phenobarbital, thuốc được cấp miễn phí tại trạm y tế là phenobarbital và carbamazepine. Kết quả chia theo hai nhóm thuốc, nhóm thuốc cổ điển chiếm 80% và nhóm thuốc thế hệ hai chiếm 20%.

Kết quả điều trị

Bảng 3.11. Kết quả điều trị động kinh

Kết quả	Số bệnh nhân (n = 163)	Tỷ lệ (%)
Tốt (hết cơn)	58	35,6
Thuyên giảm cơn	82	50,3
Ít hiệu quả	23	14,1
Động kinh đáp ứng kém với điều trị	24	14,7

Tỷ lệ kết quả điều trị tốt và thuyên giảm cơn chiếm 85,9%, tỷ lệ ít hiệu quả với thuốc điều trị chống động kinh là 14,1%. Động kinh đáp ứng kém với điều trị chiếm 14,7%, các bệnh nhân đáp ứng kém với điều trị nằm trong nhóm kém hiệu quả hoặc nhóm thuyên giảm cơn.

Có 12 bệnh nhân đã điều trị từ hai liệu trình thuốc chống động kinh nhưng thời gian hết cơn chưa đủ 12 tháng hoặc chưa đủ thời gian 3 lần khoảng cách dài nhất giữa hai cơn. Các bệnh nhân này chúng tôi xếp vào nhóm thuyên giảm cơn.

Có 41 bệnh nhân vẫn có cơn động kinh trong 12 tháng qua (tính đến thời điểm nghiên cứu) nhưng mới điều trị 1 liệu trình thuốc hoặc không rõ những thuốc trước đây đã điều trị. Các bệnh nhân này ở nhóm thuyên giảm cơn hoặc ít hiệu quả điều trị.

Những bệnh nhân có thời gian điều trị trên một năm nhưng có xảy ra cơn động kinh khi không uống thuốc (quên hoặc bỏ thuốc) và không xảy ra cơn động kinh khi tiếp tục uống thuốc thì được xếp vào nhóm hết cơn.

Tuân thủ điều trị

Chúng tôi sử dụng thang điểm Morisky để khảo sát tuân thủ điều trị ở 163 bệnh nhân động kinh tại Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh. Với mỗi câu trả lời là “Có” sẽ tính là 1 điểm.

Bảng 3.12. Đánh giá tuân thủ sử dụng thuốc theo thang điểm Morisky (MMAS-8)

Stt	Tuân thủ sử dụng thuốc (n = 163)	Điểm
1	Đôi khi bệnh nhân quên uống thuốc động kinh	90
2	Trong 2 tuần qua bệnh nhân có quên uống thuốc động kinh không	27
3	Giảm hoặc ngưng thuốc động kinh của bệnh nhân mà không nói với bác sĩ	23
4	Khi đi du lịch hoặc rời khỏi nhà bệnh nhân có quên mang theo thuốc	5
5	Hôm qua bệnh nhân có quên uống thuốc không	27
6	Khi người bệnh cảm thấy cơn động kinh của mình đã ổn, đôi khi bệnh nhân có ngưng dùng thuốc	17
7	Bệnh nhân có bao giờ thấy phiền phức khi phải tuân theo kế hoạch điều trị động kinh của mình	77
8	Bệnh nhân có thường xuyên thấy khó khăn trong việc nhớ uống thuốc động kinh	77

Bệnh nhân động kinh thường gặp các vấn đề ảnh hưởng đến tuân thủ thuốc như thấy phiền phức khi phải tuân theo kế hoạch điều trị động kinh, thấy

khó khăn trong việc nhớ uống thuốc động kinh hoặc đôi khi quên uống thuốc động kinh.

- Kết quả tuân thủ điều trị cụ thể như sau:

Tuân thủ điều trị cao, điểm bằng 0 có 39 bệnh nhân, chiếm 23,9%.

Tuân thủ điều trị trung bình, điểm từ 1 đến 2 có 81 bệnh nhân, chiếm 49,7%.

Tuân thủ điều trị thấp, điểm lớn hơn hoặc bằng 3 có 43 bệnh nhân, chiếm 26,4%.

Bảng 3.13. Liên quan tuân thủ điều trị và một số đặc điểm động kinh

	Bệnh nhân động kinh (N = 163)	Tuân thủ cao và trung bình	Tuân thủ thấp	OR	P
Giới tính	Nam	75	23	1,4	0,23
	Nữ	45	20		
Thời gian điều trị	Dưới hoặc bằng 1 năm	17	2	3,4	P > 0,05
	Trên 1 năm	103	41		
Phương pháp trị liệu	Đơn trị liệu	98	14	9,2	P < 0,001
	Đa trị liệu	22	29		
Hiệu quả điều trị	Hết cơn	49	9		P < 0,001
	Thuyên giảm cơn	62	20		
	Ít hiệu quả	9	14		

Trong 172 bệnh nhân, có 9 bệnh nhân chưa điều trị (7 bệnh nhân khởi phát trên 1 năm và 2 bệnh nhân khởi phát dưới 1 năm), 163 bệnh đã điều trị có 19 bệnh nhân có thời gian điều trị dưới 1 năm (13 bệnh nhân khởi phát dưới 1

năm và 6 bệnh nhân khởi phát trên 1 năm). Bằng phép kiểm chi bình phương, chúng tôi thấy có sự liên quan giữa phương pháp trị liệu, hiệu quả điều trị với tuân thủ điều trị, $P < 0,01$. Tuy nhiên, chúng tôi không thấy sự khác biệt giữa giới tính nam và nữ với tuân thủ cũng như giữa thời gian điều trị trên một năm hay dưới một năm với tuân thủ điều trị, $P > 0,05$.

Phân tích hồi quy logistic đơn biến giữa đáp ứng kém với điều trị và tần số cơn trước khi điều trị, hình ảnh MRI não, hiệu quả của thuốc động kinh đầu tiên, nơi quản lý bệnh nhân động kinh:

Bảng 3.14. Phân tích hồi quy đơn biến yếu tố dự đoán động kinh đáp ứng kém với thuốc

Biến tiên lượng	Đơn vị so sánh	Tỷ số odds	KTC 95%	P
Tần số cơn trước điều trị (n = 163)	Trên 1 cơn/tháng	5,83	3,22 – 10,55	< 0,001
Hình ảnh MRI não (n = 151)	Tổn thương gây động kinh	3,67	1,46 – 9,25	0,006
Hiệu quả của thuốc chống động kinh đầu tiên (n = 163)	Đáp ứng kém	13,48	1,77 - 102,82	< 0,001
Nơi quản lý động kinh (n = 163)	Y tế phường	0,23	0,09 – 0,6	0,001

- Yếu tố tần số cơn trước điều trị: So với tần số cơn trước điều trị là 1 cơn/ năm thì bệnh nhân có tần số cơn từ 1 cơn/tháng có khả năng là động kinh đáp ứng kém với thuốc tăng gấp 5,83 lần và tần số cơn trước điều trị càng cao thì khả năng động kinh đáp ứng kém với thuốc càng cao.

- Hình ảnh MRI não: Bệnh nhân có hình ảnh tổn thương có khả năng gây động kinh có nguy cơ động kinh đáp ứng kém với thuốc tăng gấp 3,67 lần so với bệnh nhân không thấy hình ảnh có khả năng gây động kinh.

- Hiệu quả của thuốc chống động kinh đầu tiên: So với nhóm có đáp ứng với thuốc chống động kinh đầu tiên (hết cơn và nhóm thuyên giảm cơn) thì nhóm có đáp ứng kém (giảm dưới 50% tần số cơn) với thuốc chống động kinh đầu tiên có khả năng là động kinh đáp ứng kém với thuốc (khác) tăng gấp 13,48 lần.

Phân tích hồi quy đa biến yếu tố dự đoán động kinh đáp ứng kém với điều trị chúng tôi thấy:

- Phân tích hồi quy đa biến với các biến: Tần số cơn trước điều trị, hiệu quả của thuốc chống động kinh đầu tiên và nơi quản lý bệnh động kinh:

Bảng 3.15. Phân tích hồi quy đa biến yếu tố dự đoán động kinh đáp ứng kém với thuốc

Biến tiên lượng (N = 163)	Đơn vị so sánh	Tỷ số odds	KTC 95%	P
Tần số cơn trước điều trị	Trên 1 cơn/tháng	14,2	4,97 – 40,57	< 0,001
Hiệu quả của thuốc động kinh đầu tiên	Đáp ứng kém	64,04	3,74 – 1095,53	<0,001
Nơi quản lý động kinh	Y tế phòng	0,23	0,09 – 0,59	0,01

Như vậy 3 yếu tố giúp tiên đoán bệnh nhân động kinh đáp ứng kém với thuốc: tần số cơn trước điều trị, hiệu quả của thuốc chống động kinh đầu tiên và nơi quản lý bệnh động kinh. Tỷ số odds sau hiệu chỉnh đều tăng hơn so với phân tích hồi quy đơn biến.

- Phân tích hồi quy đơn biến tuân thủ điều trị với: giới, thời gian điều trị, phương pháp điều trị, hiệu quả điều trị.

Bảng 3.16. Phân tích hồi quy đơn biến yếu tố dự đoán tuân thủ điều trị

Biến tiên lượng (N = 163)	Đơn vị so sánh	Tỷ số odds	KTC 95%	P
Giới tính	Nam	0,65	0,32 – 1,31	0,23
Thời gian điều trị	Dưới 1 năm	3,38	0,75 – 15,3	0,07
Phương pháp trị liệu	Đơn trị liệu	0,25	0,07 – 0,86	< 0,05
Hiệu quả điều trị	Hết cơn (cắt cơn)	0,3	0,17 – 0,54	<0,001
Loại cơn động kinh	Cơn khởi phát cục bộ	0,08	0,03 – 0,19	<0,001

- Tuân thủ điều trị ở bệnh nhân đơn trị liệu cao hơn bệnh nhân đa trị liệu là 25%. Bệnh nhân có hiệu quả điều trị là hết cơn tuân thủ điều trị cao hơn các hiệu quả điều trị khác là 30%. Bệnh nhân có loại cơn khởi phát cục bộ tuân thủ điều trị tốt hơn bệnh nhân có loại cơn khởi phát toàn thể hoặc cơn không phân loại phân loại.

- Hai biến giới tính và thời gian điều trị có tỷ số odds với KTC 95% có chứa 1 không là yếu tố để tiên lượng tuân thủ điều trị.

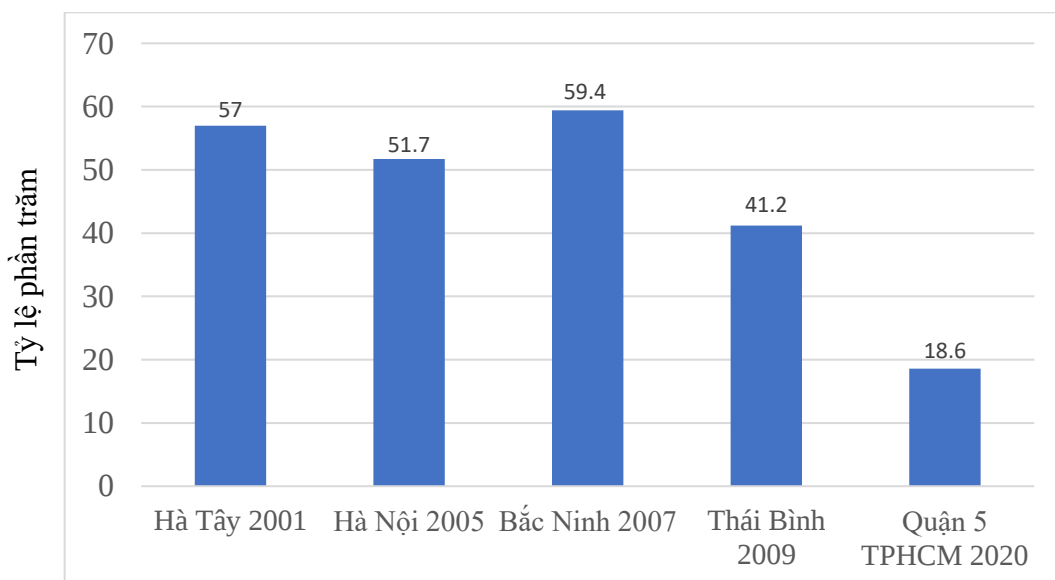
Bảng 3.17. Phân tích hồi quy đa biến yếu tố dự đoán tuân thủ điều trị

Biến tiên lượng (N = 163)	Đơn vị so sánh	Tỷ số odds	KTC 95%	P
Phương pháp trị liệu	Đơn trị liệu	0,23	0,06 – 0,83	0,01
Hiệu quả điều trị	Cắt con	0,29	0,16 – 0,53	< 0,001

Tiếp tục phân tích hồi quy đa biến dự đoán tuân thủ điều trị, tỷ số odds sau hiệu chỉnh, thấy rằng phương pháp đơn trị liệu và hiệu quả điều trị cắt con có tuân thủ điều trị cao hơn nhóm khác là 23% và 29%.

Khoảng trống điều trị

Nghiên cứu 172 bệnh nhân động kinh tại Quận 5 Thành phố Hồ Chí Minh, chúng tôi thấy có 140 bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc chống động kinh, 32 bệnh nhân đang không dùng thuốc. Khoảng trống điều trị là 18,6%.

**Biểu đồ 3.6.** Khoảng trống điều trị theo các nghiên cứu của Việt Nam

Dùng phép kiểm chi bình phương để so sánh khoảng trống điều trị động kinh ở Quận 5 so với một số nghiên cứu ở Hà Tây, Hà Nội, Bắc Ninh và Thái Bình chúng tôi thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $P < 0,0001$.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ học động kinh tại Quận 5 thành phố Hồ Chí Minh

Tỷ lệ hiện mắc bệnh động kinh

Kết quả đề tài thực hiện điều tra khảo sát ở 31.675 người dân trong các độ tuổi, tỷ lệ hiện mắc là 543/100.000 dân (459-621/100.000, KTC 95%). Trong các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam, như nghiên cứu tại Thái Bình năm 2009 tỷ lệ hiện mắc động kinh là 566/100.000 dân; nghiên cứu tại huyện Gia Bình, tỉnh Bắc Ninh năm 2007, tỷ lệ hiện mắc động kinh là 840/100.000 dân; nghiên cứu tại Hà Nội năm 2005, tỷ lệ hiện mắc động kinh là 540/100.000 dân; nghiên cứu tại Hà Tây (nay là Hà Nội) năm 2001, tỷ lệ hiện mắc động kinh là 490/100.000 dân.²⁻⁵

Cùng thời điểm tiến hành nghiên cứu này, chúng tôi có nghiên cứu đặc điểm bệnh động kinh tại nội thành Thành phố Hồ Chí Minh⁸⁶, thấy tỷ lệ hiện mắc là 549/100.000 dân (510 – 589/100.000, KTC 95%), sự khác biệt giữa tỷ lệ hiện mắc động kinh của Quận 5 và tỷ lệ động kinh tại nội thành Thành phố Hồ Chí Minh là không có ý nghĩa, $P > 0,05$.

Tỷ lệ hiện mắc bệnh động kinh có sự khác biệt đáng kể giữa các quốc gia tùy thuộc vào các yếu tố nguy cơ và căn nguyên hoặc tỷ lệ hiện mắc chỉ có động kinh hoạt động hay bao gồm cả các trường hợp đã thuyên giảm (tỷ lệ hiện mắc suốt đời). Như nghiên cứu của Fiest và cộng sự¹⁶, tỷ lệ hiện mắc bệnh động kinh suốt đời là 760/100.000 dân (KTC 95% 617–938/100.000) và cao hơn ở các nước thu nhập thấp và trung bình (875/100.000; KTC 95% 723–1059/100.000) so với các nước thu nhập cao là 518/100.000 (KTC 95%, 375–715/100.000).

Tỷ lệ phổ biến của động kinh hoạt động là 638/100.000 (KTC 95% 557-730/100.000). Tỷ lệ động kinh hoạt động ở các nước thu nhập thấp và trung bình là 668/100.000 (KTC 95% 545–810/100.000) và ở các nước thu nhập cao là 549 (416–726/100.000). Trong một số quần thể được chọn, các ước tính về tỷ lệ hiện mắc cũng khác nhau và có xu hướng cao hơn ở những người thuộc một số dân tộc nhất định¹⁹, những người có sức khỏe kém và những người thiếu thốn về mặt xã hội (người yếu thế)¹⁸. Cùng với các vấn đề trong thiết kế nghiên cứu, cấu trúc nhân khẩu học của dân số nghiên cứu, mức độ phổ biến của các yếu tố rủi ro môi trường và chất lượng quản lý sức khỏe có thể được liên quan.

Tỷ lệ hiện mắc, tỷ lệ mắc mới bệnh động kinh theo giới tính và tuổi.

Tỷ lệ hiện mắc bệnh động kinh ở nam cao hơn một chút so với nữ.¹⁶ Điều này cũng tương tự trong một nghiên cứu được chúng tôi thực hiện ở cùng thời điểm tại nội thành Thành phố Hồ Chí Minh với tỷ lệ hiện mắc động kinh ở nam cao hơn ở nữ, $P = 0,001$.⁸⁶ Sự khác biệt có thể được giải thích bởi sự phổ biến khác nhau của các yếu tố nguy cơ phổ biến nhất và sự che giấu tình trạng bệnh ở phụ nữ vì lý do văn hóa xã hội ở một số vùng nhất định.⁸⁷

Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ hiện mắc cao nhất ở độ tuổi dưới 10-19 và 60 đến 69. Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước đều cho thấy rằng sự phân bố cao tỷ lệ hiện mắc ở độ tuổi trẻ em và người cao tuổi cũng như tỷ lệ hiện mắc ở nam cao hơn nữ. Tỷ lệ hiện mắc bệnh động kinh trẻ em cao nhất trong năm đầu đời và giảm dần đến mức người lớn vào cuối 10 tuổi.²¹ Ở các nước thu nhập thấp và trung bình, động kinh đạt đỉnh ở trẻ em; điều này có thể là kết quả của việc nhận thức không đầy đủ về tình trạng của những người lớn tuổi cũng như cơ cấu nhân khẩu học của đất nước. Tuy nhiên, tỷ lệ hiện mắc theo tuổi là khó so sánh với các nghiên cứu khác, trừ khi có sự tương đồng về cấu trúc độ tuổi trong dân số nghiên cứu.

Xu hướng tạm thời của bệnh động kinh: Trong những thập kỷ qua, tỷ lệ mắc mới bệnh động kinh theo độ tuổi đã giảm dần theo thời gian ở các nhóm tuổi trẻ nhất, có thể là do những cải thiện trong chăm sóc chu sinh, vệ sinh tốt hơn và tăng cường kiểm soát các bệnh truyền nhiễm.⁸⁸ Ngược lại, tỷ lệ mắc mới bệnh đã tăng lên ở người cao tuổi, có thể là do tuổi thọ được cải thiện song song với sự gia tăng của các tình trạng bệnh liên quan đến lão hóa, chẳng hạn như đột quỵ, khối u, rối loạn thoái hóa thần kinh dẫn đến tăng khả năng mắc động kinh ở nhóm tuổi này.

Tỷ lệ mắc mới

Trong một đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp các nghiên cứu tỷ lệ mắc mới động kinh 61,4/100.000 người/năm (KTC 95% 50,7–74,4).⁸⁸ Tỷ lệ mắc mới động kinh ở các nước thu nhập thấp và trung bình là 139,0/100.000/năm (KTC 95% 69,4–278,2/100.000/năm) cao hơn ở các nước thu nhập cao là 48,9/100.000 (KTC 95% 39,0–61,1/100.000/năm). Điều này có thể được giải thích bởi cấu trúc khác nhau của các quần thể có nguy cơ và mức độ tiếp xúc nhiều hơn với các yếu tố nguy cơ thời kỳ chu sinh, tỷ lệ nhiễm trùng thần kinh trung ương và chấn thương sọ não ở các nước thu nhập thấp và trung bình. Tỷ lệ mắc mới bệnh động kinh cũng cao hơn ở các tầng lớp kinh tế xã hội thấp nhất trong các nước có thu nhập cao với cùng một nhóm dân số.¹⁸ Sự khác biệt cũng có thể được giải thích bằng các vấn đề phương pháp, chẳng hạn như xác minh trường hợp nghiêm ngặt hơn và loại trừ các cơn co giật có triệu chứng đơn lẻ và cấp tính trong một số nghiên cứu.

Do cơn động kinh là biến cố lớn đối với người bệnh, vì vậy bệnh nhân và/hoặc gia đình sẽ nhớ rõ thời điểm có cơn đầu tiên, nhất là những bệnh nhân mới khởi phát trong 1-2 năm tính đến thời điểm nghiên cứu. Ở nghiên cứu này, chúng tôi xác định tỷ lệ mắc mới bằng cách lựa chọn những bệnh nhân động kinh có thời gian khởi phát bệnh trong vòng 12 tháng, tính đến ngày điều tra

nghiên cứu sẽ được lấy ra để tính tỷ lệ mắc mới. Kết quả chúng tôi thấy tỷ lệ mắc mới động kinh là 47,4/100.000/năm (KTC 95% 23,4–71,3/100.000/năm). Cũng theo cách tính tỷ lệ mắc mới này, các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam, tỷ lệ mắc mới bệnh động kinh trong nghiên cứu tại Hà Tây (nay là Hà Nội) năm 2001 là 59,8/100.000/năm; nghiên cứu tại Hà Nội năm 2005 là 2,9/100.000/năm; nghiên cứu tại Thái Bình năm 2009 là 67,8/100.000/năm.

Tỷ lệ mắc mới bệnh động kinh cao hơn ở nhóm tuổi trẻ nhất và lớn tuổi nhất¹⁶, với ước tính 86/100.000/năm ở một nhóm dân số xác định rõ trong năm tuổi đầu tiên, có xu hướng giảm xuống còn khoảng 23-31/100.000/năm ở những người trong độ tuổi 30–59 tuổi và sau đó tăng lên đến 180/100.000/năm ở nhóm tuổi trên 85.²⁰ Ở trẻ em, tỷ lệ mắc mới bệnh động kinh cao nhất trong những năm đầu đời và giảm dần đến mức người lớn vào cuối thập kỷ đầu tiên.²¹

Ở những nước thu nhập thấp và trung bình, tỷ lệ động kinh cao nhất ở trẻ em; điều này có thể là kết quả của việc nhận thức không đầy đủ về các biện pháp chăm sóc sức khỏe ban đầu của những bậc cha mẹ cũng như cơ cấu nhân khẩu học của đất nước đó.

Nhiều tác giả cho rằng, ngoài việc phát hiện và điều trị kịp thời động kinh, tỷ lệ mắc mới còn phụ thuộc vào việc chăm sóc y tế tốt hay không đối với những yếu tố nguy cơ như nhiễm trùng thần kinh, chấn thương sọ não, tai biến mạch máu não... Điều này một lần nữa giải thích cho tỷ lệ mắc mới động kinh thấp hơn ở các nước phát triển so với những nước kém phát triển và đang phát triển.

Thời gian khởi phát động kinh

Tuổi khởi phát là thời điểm bệnh nhân có cơn động kinh đầu tiên hoặc lần đầu tiên được chẩn đoán mắc động kinh. Trong các nghiên cứu dịch tễ học động kinh của Việt Nam đã tiến hành, số bệnh nhân có tuổi khởi phát ở lứa tuổi

trẻ chiếm tỷ lệ khá cao, sau đó tỷ lệ giảm dần và độ tuổi càng cao, tỷ lệ khởi phát động kinh càng thấp.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng các nghiên cứu của Dương Huy Hoàng, Lê Quang Cường, Nguyễn Văn Doanh, Nguyễn Thúy Hương.²⁻⁵ Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, ở lứa tuổi 50-59 và 60-69 tỷ lệ khởi phát bệnh có xu hướng tăng so với lứa tuổi 30-39 và 40-49. Điều này phù hợp với nguyên nhân động kinh do bệnh lý mạch máu não đang gia tăng và trẻ hóa ở người cao tuổi.^{89,90}

4.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng động kinh tại Quận 5 Thành phố Hồ Chí Minh

Loại cơn động kinh

Theo phân loại động kinh năm 2017 của Liên hội Chống động kinh quốc tế, trong số 172 bệnh nhân động kinh, có 82 (47,7%) bệnh nhân động kinh khởi phát toàn thể, 73 (42,4%) bệnh nhân động kinh khởi phát cục bộ, 17 (9,9%) bệnh nhân động kinh không rõ khởi phát (Bảng 3.3).

Tỷ lệ các loại cơn động kinh ở Mỹ (1993) cơn cục bộ chiếm 57%, toàn thể chiếm 40%, không phân loại chiếm 3%; Tại Iceland (2005) cơn cục bộ chiếm 40%, cơn toàn thể chiếm 58%, cơn không phân loại chiếm 2%; Tại Ethiopia (1997), cơn cục bộ chiếm 20%, cơn toàn thể chiếm 69%, cơn không phân loại chiếm 11%.⁷⁰

Ở trong nước, nghiên cứu động kinh ở cộng đồng như nghiên cứu tại Hà Nội (2005), cơn cục bộ chiếm 14,6%, cơn toàn thể chiếm 81,3%, cơn không phân loại chiếm 4,1%.⁴ Nghiên cứu tại Thái Bình (2009), cơn cục bộ chiếm 24,1%, cơn toàn thể chiếm 69,4%, cơn không phân loại chiếm 6,5%.² Tuy nhiên, các nghiên cứu này ở thời điểm áp dụng hướng phân loại động kinh năm 1981 của Liên hội Chống động kinh quốc tế.

Ở các nước thu nhập cao, động kinh cục bộ là loại động kinh chiếm ưu thế ở cả trẻ em và người lớn,^{20,91} trong đó cơn động kinh cục bộ có suy giảm nhận thức là phổ biến nhất (chiếm khoảng 36% tổng số người bị động kinh).²⁰ Tuy nhiên, ở hầu hết các nước thu nhập thấp và trung bình, cơn co giật co cứng-co giật toàn thể chiếm ưu thế⁹², điều đó có thể phản ánh việc xác định chưa đầy đủ các loại cơn động kinh khác, cũng có thể là do thiếu các công cụ chẩn đoán và nhận dạng cơn động kinh.

Điện não đồ:

Ghi điện não là cận lâm sàng thường làm giúp cho việc chẩn đoán động kinh và các dạng sóng động kinh (cục bộ hay toàn thể).

Nghiên cứu của chúng tôi thấy 37,2% bệnh nhân có kết quả ghi điện não với các biểu hiện bất thường bao gồm hình ảnh kịch phát điển hình dạng động kinh và điện não biến đổi không đặc hiệu tại thời điểm ghi. Kết quả này cũng tương đương với một số nghiên cứu khác như nghiên cứu của Nguyễn Thúy Hường tại Hà Tây (Hà Nội) là 30,9%, Lê Quang Cường tại Hà Nội là 42,9%, nghiên cứu của Dương Huy Hoàng tại Thái Bình là 33,3%.^{2,4,5}

Hình ảnh cộng hưởng từ não:

MRI não là khảo sát cận lâm sàng thường được áp dụng sau khi đề cập chẩn đoán động kinh. Không phải tất cả các bất thường trên MRI não đều gây ra động kinh và cũng không phải tất cả các cơn động kinh đều bắt nguồn từ các bất thường này.⁹³

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có hình ảnh bất thường trên MRI não là 45,7%. Các thương tổn thường gặp là bệnh lý mạch máu não, chấn thương não, u não, sau nhiễm khuẩn thần kinh, một số hình ảnh ít gặp như xơ cứng hồi hải mã. Có 54,3% bệnh nhân không thấy hình ảnh bất thường trên MRI não. Nhưng cũng có bệnh nhân có trên một loại tổn thương

như vừa có hình ảnh bệnh lý mạch máu, vừa có hình ảnh thoái hóa. Sự hiện diện của tổn thương có khả năng gây ra động kinh có liên quan đến các cơn động kinh khởi phát cục bộ và động kinh không kiểm soát được. Trong số những hình ảnh của các tổn thương có khả năng gây động kinh là 33,5% và hình ảnh của các tổn thương ít gây động kinh là 66,5%. Nhồi máu não cũ, xuất huyết não cũ, dị dạng mạch máu não chiếm gần một nửa các tổn thương động kinh được tìm thấy. U thần kinh đệm, xơ cứng hồi hải mã cũng chiếm một tỷ lệ đáng kể. Một số bệnh nhân được phát hiện có những bất thường về phát triển khác nhau. Sự hiện diện của tổn thương có khả năng gây động kinh có liên quan đến các cơn động kinh khởi phát cục bộ và động kinh kháng thuốc. Các tổn thương có khả năng gây động kinh ít phổ biến hơn ở trẻ em so với người lớn, có thể là do tỷ lệ trẻ em mắc động kinh di truyền cao hơn trong khi động kinh mắc phải phổ biến hơn ở người lớn. Đáng chú ý, có một số các tổn thương được coi là có thể phẫu thuật cắt bỏ động kinh như xơ cứng hồi hải mã, dị dạng mạch máu, loạn sản vỏ não khu trú và khối u. Những tổn thương này thường liên quan đến động kinh kháng thuốc.⁹⁴

Mặc dù tỷ lệ xơ cứng hồi hải mã không cao trong nghiên cứu của chúng tôi, nhưng điều đó có thể thấy rằng những bệnh nhân này có thể đã bị bỏ sót trước đây do thiếu chuyên môn chẩn đoán hình ảnh. Phẫu thuật động kinh trong xơ cứng hồi hải mã ở các nước phát triển đã được đánh giá là hiệu quả trong vài chục năm qua, các ca phẫu thuật xơ cứng hồi hải mã ở các trung tâm động kinh ở các nước phương Tây đã giảm.⁹⁵ Tuy nhiên ở Việt Nam, phương pháp này mới phổ biến trong những năm gần đây, hơn nữa, ngay cả khi bệnh xơ cứng vùng hồi hải mã được phát hiện, bệnh nhân có thể không được tiếp cận với các đánh giá trước phẫu thuật sâu hơn và can thiệp sau đó. Cải thiện chăm sóc sức khỏe trẻ em có liên quan đến việc giảm các trường hợp mới mắc bệnh xơ cứng hồi hải mã trong 30 năm qua ở các nước thu nhập cao.

Những phát hiện này có ý nghĩa quan trọng đối với việc cung cấp dịch vụ y tế và nêu bật những nhu cầu đáng kể chưa được đáp ứng trong quản lý bệnh động kinh ở Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh, đặc biệt là phương pháp phẫu thuật và khả năng tiếp cận cần thiết với hình ảnh thần kinh chuyên khoa. Hàng chục ngàn bệnh nhân động kinh ở Việt Nam, trong đó nhiều bệnh nhân động kinh đang hoạt động đã được chẩn đoán từ hàng chục năm trước mà không có hình ảnh cộng hưởng từ não, những người mà hình ảnh cộng hưởng từ não nên là một phần không thể thiếu trong đánh giá bệnh động kinh. Do đó, việc xác định các tổn thương này trên MRI sẽ kích hoạt đánh giá trước phẫu thuật ở các trung tâm động kinh, bao gồm tối ưu hóa điều trị bằng thuốc, theo dõi điện não đồ bằng video và đánh giá tâm thần kinh. Đáp ứng nhu cầu này sẽ đòi hỏi nỗ lực phối hợp trong việc lập kế hoạch nguồn lực chăm sóc sức khỏe. Do các tổn thương gây động kinh có khả năng cắt bỏ phổ biến hơn ở những người bị động kinh khởi phát cục bộ so với những người bị động kinh khởi phát toàn thể, nên việc phân loại cơn động kinh có thể được sử dụng để giúp ưu tiên lựa chọn các chỉ định MRI não.

Ngày nay với sự ra đời của MRI 3 tesla và chỉ định thực hiện hình ảnh học được quốc tế khuyến nghị,⁹⁶ có khả năng tỷ lệ phát hiện các trường hợp nên được xem xét để đánh giá trước phẫu thuật có thể còn cao hơn.

Căn nguyên động kinh

Các nghiên cứu dịch tễ tại cộng đồng không thể đủ các phương tiện hiện đại để xác định nguyên nhân gây động kinh, hầu hết các tác giả dựa vào tiền sử mắc bệnh để chẩn đoán nguyên nhân gây động kinh. Nghiên cứu của chúng tôi kết hợp giữa hỏi kỹ tiền sử bị bệnh, bệnh sử, hình ảnh học, điện não đồ thấy trong các nguyên nhân gây động kinh thì nhiễm khuẩn thần kinh 14,5%, bệnh lý mạch não chiếm tỷ lệ 12,8%, chấn thương sọ não 12,2%. Có 50,6% bệnh nhân động kinh chưa tìm thấy nguyên nhân gây bệnh.

Các nghiên cứu dịch tễ tại Việt Nam trước đây thường thấy tỷ lệ cao gồm nguyên nhân nhiễm khuẩn thần kinh trung ương, chấn thương sọ não, nghiên cứu của chúng tôi thấy động kinh có liên quan đến bệnh lý mạch máu não có xu hướng gia tăng.

Một số nghiên cứu mới công bố gần đây trên thế giới cũng xác định nguyên nhân động kinh do đột quỵ là cao nhất, chiếm 16% đến 50% ở người trên 60 tuổi.^{89,90}

Nguyên nhân nhiễm khuẩn thần kinh trung ương như viêm não, viêm màng não, áp xe não là nguyên nhân gây động kinh chiếm tỷ lệ cao trong một số nghiên cứu, chiếm từ 35% đến 45%.⁹⁷ Nghiên cứu của chúng tôi thấy có 14,5% bệnh nhân động kinh có tiền sử nhiễm khuẩn thần kinh trung ương, thấp hơn của Dương Huy Hoàng² (Thái Bình, 2009) là 19,8%.

Nguyên nhân chấn thương sọ não: Tai nạn giao thông, tai nạn lao động, tai nạn sinh hoạt ngày một nhiều ở các vùng đô thị, một số tác giả nghiên cứu đã cho thấy, tỷ lệ động kinh do chấn thương sọ não rất cao ở thành thị và cao hơn nhiều so với vùng nông thôn.^{4,5} Kết quả nghiên cứu này chúng tôi thấy tỷ lệ bệnh nhân động kinh có chấn thương sọ não chiếm 12,6%.

Ngoài các nguyên nhân thường gặp như bệnh lý mạch máu não, nhiễm khuẩn thần kinh trung ương, chấn thương sọ não, nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy một số bệnh nhân động kinh có nguyên nhân ít gặp và khó chẩn đoán như xơ cứng hồi hải mã, nguyên nhân do gen. Nghiên cứu của chúng tôi dựa vào tiền sử bị bệnh và các kết quả cận lâm sàng, toa thuốc, giấy ra viện của bệnh nhân còn lưu trữ, tuy chỉ thấy một bệnh nhân có đột biến gen SCN1A nhưng qua đó cho thấy khả năng chẩn đoán động kinh của Y tế Thành phố Hồ Chí Minh đã đạt được nhiều thành tựu. Đó là nhờ sự ra đời của các kỹ thuật phân tử dựa trên giải trình tự gen thế hệ mới (NGS), những công cụ mang tính cách mạng này cho phép giải trình tự tất cả các vùng mã hóa (giải trình tự toàn

bộ exome - WES) và không mã hóa (giải trình tự toàn bộ bộ gen, WGS) của bộ gen người, có khả năng ảnh hưởng rất lớn đến việc chăm sóc bệnh nhân và nghiên cứu khoa học. Những loại động kinh nên cho các xét nghiệm di truyền:

Bảng 4.1. Tóm tắt các gen liên quan liên quan đến động kinh

Loại động kinh	Gen
Động kinh thái dương ưu thế một bên trên NST thường (ADLTE)	LG1, RELN
Động kinh thùy trán ưu thế về đêm trên NST thường (ADNFLE)	CHRNA2, CHRNB2, CHRNA4, KCNT1, DEPDC5, NPRL3
Động kinh trẻ em có tính gia đình lành tính (BFIS)	PRRT2, SCN2A, KCNQ2, KCNQ3, CHRNA4
BFIS + Rối loạn vận động kịch phát (PKD)	PRRT2, SCN8A
Động kinh sơ sinh có tính gia đình lành tính (BFNS)	KCNQ2, KCNQ3
Động kinh sơ sinh – trẻ em có tính gia đình lành tính (BFNIS)	SCN2A KCNQ2
Động kinh vắng ý thức khởi phát sớm (EOAE)	SCL2A1
Động kinh di truyền cộng với sốt giật (GEFS+)	SCN1A, SCN2A, SCN1B, GABRG2, GABRD
Động kinh giật cơ vị thành niên (JME)	GABRA1, GABRG2, GABRB3, GABRD, CLCN2, CACNB4, EFHC1
Rolandic Epilepsy (không điển hình)	PRRT2, KCNQ2, KCNQ3, GRIN2A, DEPDC5

“Nguồn: *Marcello Scala, 2020*”⁹⁸

Tỷ lệ bệnh nhân động kinh chưa xác định được nguyên nhân theo nghiên cứu của chúng tôi mặc dù có thấp hơn các nghiên cứu dịch tễ động kinh trước đây tại Việt Nam nhưng vẫn chiếm một tỷ lệ khá cao: 50,6%.

Theo Tổ chức Y tế thế giới, ước tính có khoảng 25% trường hợp động kinh có thể phòng ngừa được như: Ngăn ngừa chấn thương đầu, chăm sóc chu sinh đầy đủ, phòng tránh nhiễm trùng thần kinh trung ương. Việc phòng ngừa bệnh động kinh liên quan đến đột quỵ tập trung vào việc giảm yếu tố nguy cơ tim mạch, ví dụ các biện pháp ngăn ngừa hoặc kiểm soát huyết áp cao, tiểu đường, béo phì và tránh sử dụng thuốc lá, rượu bia quá mức.¹

4.3. Điều trị động kinh tại Quận 5 Thành phố Hồ Chí Minh

Điều trị, chăm sóc động kinh là vấn đề xã hội không chỉ của ngành y tế, đặc biệt không chỉ của từng gia đình và cá nhân người bệnh. Trong nhiều thập kỷ qua, Nhà nước đã có nhiều biện pháp để chăm lo cho người bệnh, bệnh nhân động kinh đã được khám và điều trị miễn phí. Tính đến năm 2021, tỷ lệ người dân Việt Nam có bảo hiểm y tế chiếm 92,04%, các thuốc chống động kinh đều được bảo hiểm y tế chi trả, mặt khác đời sống dân cư tăng lên, những điều đó góp phần làm cho tỷ lệ điều trị động kinh tại Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh là 81,4%, cao hơn hẳn các nghiên cứu trước đây tại Hà Nội⁴ (48,3%), Bắc Ninh³ (40,6%), Thái Bình² (55,8%).

Thuốc chống động kinh

Lựa chọn thuốc chống động kinh được quan tâm hàng đầu trong liệu trình điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các thuốc có tỷ lệ sử dụng cao là phenobarbital, valproate và carbamazepine. Trong đó phenobarbital và carbamazepine được cấp phát miễn phí tại trạm y tế phường.

Mục tiêu của việc sử dụng các loại thuốc chống động kinh là đảm bảo chất lượng cuộc sống tốt nhất bằng cách tối đa hóa khả năng kiểm soát cơn

động kinh và giảm thiểu độc tính của thuốc. Các thuốc chống động kinh thế hệ thứ nhất như carbamazepine và valproate như là liệu pháp đầu tay có giá trị, các thuốc chống động kinh thế hệ thứ hai không hiệu quả hơn các thuốc cũ, nhưng một số thuốc có ưu điểm là ít tương tác thuốc hơn và cải thiện khả năng dung nạp.⁹⁹

Đối với phenobarbital, hơn một trăm năm sau khi được giới thiệu, phenobarbital tiếp tục là một trong những loại thuốc chống động kinh được sử dụng rộng rãi nhất trên toàn thế giới. Ở các nước có thu nhập cao, phenobarbital đã được thay thế bằng các thuốc chống động kinh mới hơn với ít tác dụng phụ hơn được báo cáo.¹⁰⁰ Do chi phí, liều lượng thuận tiện và phổ hoạt động rộng, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) khuyến nghị phenobarbital là đơn trị liệu đầu tay ở những nơi hạn chế về nguồn lực.¹ Tại Thành phố Hồ Chí Minh, phenobarbital là một trong hai thuốc được cấp miễn phí, trong khi có 41,1% số bệnh nhân chúng tôi khảo sát đang được quản lý tại trạm y tế phường hoặc trung tâm y tế quận. Điều đó có thể lý giải cho tỷ lệ sử dụng phenobarbital trong nghiên cứu này khá cao.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ bệnh nhân sử dụng valproate chiếm 65% trong đó gần một nửa là bệnh nhân nữ (Bảng 3.10). Mặc dù valproate có hiệu quả tốt trong các cơn vắng ý thức, giật cơ, co cứng co giật, hiệu quả trung bình trong cơn cục bộ nhưng các hướng dẫn hiện hành khuyến cáo nên tránh dùng valproic ở phụ nữ có khả năng sinh con bất cứ khi nào có thể, do nguy cơ dị tật thai nhi cao hơn, bao gồm dị tật ống thần kinh, suy giảm phát triển nhận thức sau sinh và bệnh tự kỷ.¹⁰¹ Việc dùng topiramate ở phụ nữ có thai cũng gây tỷ lệ dị tật thai nhi bị sút môi, hở hàm ếch cao hơn các thuốc chống động kinh khác. Dựa trên bằng chứng lâm sàng, levetiracetam và lamotrigine đã nổi lên là an toàn nhất trong thời kỳ mang thai ở bệnh nhân động kinh.¹⁰²

Nguyên tắc điều trị động kinh là khởi đầu bằng đơn trị liệu, tăng liều dần đến liều có hiệu quả. Liệu pháp đa trị liệu thường được đưa ra sau khi thất bại trong hai hoặc ba liệu pháp đơn trị liệu tuần tự, nhưng có thể được xem xét sớm hơn khi các yếu tố tiên lượng cho thấy một dạng động kinh khó điều trị, không có khả năng đáp ứng hoàn toàn với đơn trị liệu.¹⁰³ Nghiên cứu của chúng tôi thấy liệu pháp đơn trị liệu chiếm 68,7% và đa trị liệu chiếm 31,3%.

Việc điều trị bệnh động kinh chủ yếu dựa vào thuốc chống động kinh, phương pháp này kiểm soát hoàn toàn các cơn co giật ở khoảng 2/3 số bệnh nhân. Các thuốc chống động kinh thế hệ thứ hai đã mở rộng cơ hội điều trị phù hợp với nhiều bệnh nhân động kinh, nhưng gánh nặng của bệnh động kinh kháng thuốc, với các nguy cơ liên quan đến bệnh tật và tử vong, về cơ bản vẫn không thay đổi trong mấy thập kỷ qua. Một số ít bệnh nhân động kinh kháng thuốc có thể hết cơn co giật bằng phẫu thuật động kinh, điều này cần được xem xét ngay khi đã dùng hai thuốc chống động kinh không thành công. Ở một số ít bệnh nhân khác, việc kiểm soát cơn động kinh có thể được cải thiện bằng các liệu pháp không dùng thuốc, nhưng chúng hiếm khi hết được cơn động kinh.⁹⁹

Sử dụng thuốc chống động kinh cho phụ nữ độ tuổi sinh đẻ

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu cắt ngang trên địa bàn Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh, quan sát này cung cấp cái nhìn sâu sắc về tình trạng điều trị động kinh hiện tại cũng như nguy cơ đối với bệnh nhân động kinh nói chung và với nhóm phụ nữ bị động kinh trong độ tuổi sinh đẻ nói riêng. Chúng tôi thấy rằng 69,2% phụ nữ động kinh trong độ tuổi sinh đẻ từ 16 đến 45 tuổi được điều trị đơn trị liệu như điều trị đầu tay (Bảng 3.9), phù hợp với hướng dẫn về đơn trị liệu đầu tay.¹⁰⁴ Cả động kinh cục bộ và động kinh toàn thể, thuốc chống động kinh được kê đơn phổ biến nhất là valproat cho cả trường hợp mới mắc và hiện mắc. Những phát hiện này có khác với bằng chứng gần đây cho thấy mô hình kê đơn thuốc chống động kinh thay đổi ở một số nước thu nhập cao đó

là việc sử dụng valproate đã giảm và việc sử dụng lamotrigine và levetiracetam đã tăng lên đối với phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, kể cả trong thời kỳ mang thai.^{105,106}

Tại Việt Nam, chúng tôi không có dữ liệu về tỷ lệ sử dụng thuốc cho phụ nữ bị động kinh trong độ tuổi sinh sản, nhưng theo nghiên cứu của Dương Huy Hoàng² năm 2009 thấy 96% bệnh nhân động kinh được sử dụng thuốc thể hệ thứ nhất như phenobarbital (65%), phenitoin (16%), carbamazepin (9%), valproat (6%).

Tuy nhiên, chúng tôi thấy rằng một tỷ lệ đáng chú ý phụ nữ trong dân số của chúng tôi được điều trị bằng valproate và topiramate. Valproate được kê toa ngay cả đối với các bệnh nhân mới mắc động kinh cục bộ như là đơn trị liệu đầu tay và cũng thường xuyên hơn đối với các trường hợp hiện mắc là đơn trị liệu hoặc đa trị liệu bất kể loại động kinh. Mặt khác, nhiều thuốc chống động kinh được chỉ định cho các bệnh lý khác, chẳng hạn như hội chứng đau thần kinh, đau nửa đầu và rối loạn tâm thần bao gồm lo âu, tâm thần phân liệt và rối loạn cảm xúc lưỡng cực.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

Valproate đã được sử dụng cho các chỉ định không phải động kinh, chẳng hạn như rối loạn tâm thần và đau đầu hoặc đau nửa đầu. Topiramate cũng được chỉ định để dự phòng đau nửa đầu. Với các báo cáo trước đó về khả năng gây quái thai về mặt giải phẫu và hành vi liên quan đến valproate, cũng như các khuyến cáo đối với phụ nữ mang thai tránh sử dụng thuốc này nếu có thể, thì tỷ lệ sử dụng valproate dự kiến sẽ thấp ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản trong thời gian tới. Mặc dù mức độ rủi ro và phạm vi của các kết quả bất lợi về sinh sản liên quan đến việc sử dụng topiramate dường như thấp hơn đáng kể so với những rủi ro liên quan đến valproate, nhưng việc sử dụng topiramate trong nhóm dân số này có thể giảm sau khi có bằng chứng vào năm 2008 về mối liên quan của nó với dị tật hở hàm ếch.¹¹⁰

Các bệnh đi kèm có thể ảnh hưởng đến việc lựa chọn thuốc chống động kinh bất chấp nguy cơ gây quái thai.¹¹¹ Phát hiện này tương tự như một nghiên cứu trước đó trong đó đơn thuốc valproate đã giảm đôi với bệnh động kinh nhưng không giảm đôi với các tình trạng khác ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ.¹⁰⁶ Để cải thiện thực hành hiện tại, kiến thức về khả năng gây quái thai của một số thuốc chống động kinh nhất định nên được phổ biến cho các bác sĩ và bệnh nhân. Đào tạo liên tục là cần thiết để nâng cao nhận thức về nguy cơ gây quái thai và phụ nữ nên tham gia vào việc lựa chọn thuốc chống động kinh dựa trên thông tin toàn diện.^{112,113}

Trên thực tế một số phụ nữ được điều trị bằng valproate có thể không có nguy cơ mang thai vì họ đang sử dụng các phương pháp ngừa thai đáng tin cậy, bao gồm cả thuốc tránh thai; không có kế hoạch mang thai; hoặc không có khả năng mang thai về mặt sinh học. Một nghiên cứu trước đây báo cáo rằng hơn một nửa số trường hợp mang thai ở phụ nữ mắc bệnh động kinh là ngoài ý muốn.¹¹⁴ Cuộc khảo sát dựa trên trang thông tin điện tử của Cơ quan đăng ký kiểm soát sinh sản động kinh (Hoa Kỳ) cho thấy chỉ 69,7% phụ nữ bị động kinh có nguy cơ mang thai ngoài ý muốn đang sử dụng các biện pháp tránh thai.¹¹⁵

Một hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi đã không khảo sát việc sử dụng axit folic ở phụ nữ động kinh trước và trong thai kỳ. Thiếu axit folic trong thời kỳ đầu mang thai có liên quan đến nguy cơ mắc các dị tật bẩm sinh lớn, chẳng hạn như khuyết tật ống thần kinh và đã có khuyến nghị bổ sung axit folic trong thai kỳ.^{116,117}

Ở Hoa Kỳ chỉ có 40% phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ cho biết đã bổ sung axit folic và 47,6% phụ nữ bị động kinh có nguy cơ mang thai ngoài ý muốn cho biết đã bổ sung axit folic.^{118,119}

Động kinh đáp ứng kém với điều trị

Liên hội Chống động kinh quốc tế (ILAE) định nghĩa động kinh kháng thuốc là thất bại điều trị khi sử dụng hai liệu trình thuốc chống động kinh đúng phác đồ, đủ liều lượng, và có thể dung nạp được nhưng không duy trì được tình trạng không cơn động kinh kéo dài.⁸⁴

Việc đánh giá động kinh kháng thuốc cần có thời gian theo dõi điều trị, ngoài việc hỏi kỹ bệnh sử thì việc quản lý hồ sơ khám chữa bệnh của bệnh nhân cũng cần phải đầy đủ. Đối với những bệnh nhân có hoàn cảnh kinh tế khó khăn hoặc những bệnh nhân được quản lý, theo dõi tại trạm y tế phường, nơi mà chỉ có hai thuốc chống động kinh được cấp phát miễn phí, thì việc sử dụng hai liệu trình thuốc chống động kinh đúng phác đồ, đủ liều lượng là không khả thi. Với một nghiên cứu cắt ngang, thực hiện tại cộng đồng, không đủ điều kiện để chẩn đoán động kinh kháng thuốc, bước đầu chúng tôi thấy có 24 bệnh nhân đáp ứng kém với thuốc chống động kinh trong tổng số 163 bệnh nhân đang điều trị động kinh, chiếm 14,7% (Bảng 3.11). Tỷ lệ bệnh nhân động kinh đáp ứng kém với thuốc này thấp hơn tỷ lệ động kinh kháng thuốc với các nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Uyên Phương¹²⁰ là 20,0% và Kong ST¹²¹ là 21,5%, tương đồng với nghiên cứu của Giussani G¹²² (15,6% động kinh hoạt động, 10,5% động kinh suốt đời) và cao hơn nghiên cứu Mukherjee J¹²³ (11,3), Farghaly WM¹²⁴ (11,6%), có thể được giải thích bởi một số lý do.

Thứ nhất, nghiên cứu của chúng tôi thực hiện tại cộng đồng, với tất cả các lứa tuổi, trong đó đối tượng động kinh trẻ em, với các hội chứng động kinh và căn nguyên khác dân số người lớn, tiên lượng kháng thuốc cũng khác.

Thứ hai, sự khác nhau về định nghĩa kháng thuốc, phương pháp nghiên cứu cũng dẫn đến sự khác biệt về tỷ lệ kháng thuốc cho từng nghiên cứu.

Thứ ba, sự khác biệt về địa lý, tình trạng kinh tế xã hội sẽ dẫn đến sự khác biệt về nguyên nhân động kinh, và các nước phát triển có thể tiếp cận với các thuốc chống động kinh thế hệ mới, chất lượng tốt thì số ca kháng thuốc có thể giảm hơn nữa.

Nghiên cứu của chúng tôi có 16/24 (66,7%) bệnh nhân động kinh đáp ứng kém với thuốc có nguyên nhân liên quan đến cấu trúc, tương tự nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Uyên Phương, Kong ST và Hui AC, có thể thấy, nguyên nhân cấu trúc vẫn chiếm tỷ lệ cao trong nhóm nguyên nhân động kinh kháng thuốc người lớn.^{120,121,125} Có khoảng hai phần ba các trường hợp động kinh kháng thuốc có căn nguyên cấu trúc, tiên lượng bệnh nhân động kinh tùy thuộc vào loại tổn thương, cũng như mức độ lan rộng của tổn thương, ví dụ như tổn thương xơ chai hồi hải mã hay loạn sản vỏ não thùy trán sẽ tiên lượng khác một tổn thương não cũ vùng đỉnh do chấn thương. Với kết quả này cũng cho thấy, đứng trước một bệnh nhân động kinh cục bộ, cần xem xét kỹ lưỡng tổn thương cấu trúc đi kèm và theo dõi quá trình điều trị tại các đơn vị động kinh nếu khó kiểm soát cơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nguyên nhân về cấu trúc và nhiễm trùng chiếm tỷ lệ cao, trong đó nguyên nhân về cấu trúc thường gặp như đột quỵ, chấn thương sọ não, xơ chai hồi hải mã, u não và loạn sản vỏ não, điều này có những kết quả tương tự của Hui ACF và Farghaly WM^{124,125}, Hui cũng đề cập ở Trung Quốc tại khu vực ông thực hiện nghiên cứu tỷ lệ nhiễm trùng thần kinh trung ương cao, dẫn đến tỉ lệ căn nguyên nhiễm trùng cao hơn các dân số khác.

Với nghiên cứu của Mukherjee J, do đa phần bệnh nhân là trẻ em, phân bố nguyên nhân chiếm tỷ lệ cao nhất là động kinh vô căn, sau đó là bệnh não thiếu máu- thiếu oxy, u hạt và sau đó mới là xơ chai hồi hải mã.¹²³ Farghaly WM¹²⁴ (2016) ghi nhận nguyên nhân ngoài những nguyên nhân trên còn có biến chứng chu sinh 12%, dị tật não bẩm sinh 4%, u xơ củ 2%. Nghiên cứu

cũng ủng hộ rằng căn nguyên động kinh đóng vai trò quan trọng trong tiên lượng đáp ứng thuốc. Động kinh cấu trúc/chuyển hóa chiếm 46% trường hợp kháng thuốc, trong khi tỷ lệ này của nhóm chứng là 12%.

Có một số giả thuyết về tiến triển của động kinh kháng thuốc. Những giả thuyết gần đây cho rằng, trong phần lớn các trường hợp, tình trạng kháng thuốc có thể đã hình thành đầy đủ trước khi cơn động kinh đầu tiên xảy ra, và ít nhất là trước lúc bắt đầu cơn động kinh đầu tiên. Do đó, việc đáp ứng với thuốc chống động kinh đầu tiên, đặc biệt trên nhóm động kinh cục bộ, được xem là yếu tố nguy cơ cho kết cục dài hạn của bệnh nhân. Zhang Y (2013) ghi nhận tình trạng kháng thuốc với thuốc mới xảy ra trên 12,78% bệnh nhân, những bệnh nhân này có xu hướng đáp ứng kém với thuốc đầu tiên.¹²⁶

Các yếu tố nguy cơ sau phân tích hồi qui đa biến cũng ghi nhận trong nghiên cứu của Sillanpää M 1993, một nghiên cứu đoàn hệ tại Phần Lan với 178 bệnh nhân từ 23-39 tuổi, với định nghĩa kháng thuốc là có cơn hằng năm trong ít nhất 10 năm qua và không có hơn 1 năm không cơn, một tiêu chuẩn khá gắt gao, khi ghi nhận yếu tố nguy cơ là đáp ứng kém trong giai đoạn sớm với thuốc chống động kinh, tần suất cơn co giật cao trước điều trị, căn nguyên triệu chứng xa (remote symptomatic aetiology).¹²⁷

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ cao các ca xơ chai hồi hải mã, chấn thương sọ não và đột quỵ với tổn thương thái dương gây triệu chứng trong nhóm kháng thuốc cao hơn trong nhóm kiểm soát tốt, cùng với sự ủng hộ của lâm sàng và điện não.

Tuân thủ điều trị động kinh

Tuân thủ dùng thuốc chống động kinh là rất quan trọng để cải thiện kiểm soát cơn động kinh và kết quả điều trị tổng thể ở bệnh nhân động kinh. Tuy nhiên, duy trì tuân thủ tốt các thuốc chống động kinh vẫn là thách thức quan

trọng nhất trên toàn cầu, đặc biệt là ở các nước đang phát triển.¹²⁸ Đánh giá tuân thủ dùng thuốc rất hữu ích để thiết kế các chương trình can thiệp trong tương lai. Dựa vào thang điểm MMAS-8 để khảo sát sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân động kinh ở Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh, chúng tôi thấy 26,4% bệnh nhân có mức tuân thủ điều trị thấp. Điều này cho thấy rằng sự không tuân thủ là tương đối phổ biến ở bệnh nhân động kinh.

Hay quên là lý do chính dẫn đến việc không tuân thủ điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.12), điều này cũng được hỗ trợ bởi các nghiên cứu tương tự khác.¹²⁹⁻¹³¹ Bên cạnh lý do hay quên, việc lo ngại về an toàn là những nguyên nhân phổ biến dẫn đến việc không tuân thủ điều trị. Một phát hiện tương tự cũng được báo cáo trong một nghiên cứu tương tự khác.¹³²

Một số nghiên cứu cũng thấy việc không tuân thủ thuốc chống động kinh có liên quan đáng kể đến việc kiểm soát cơn động kinh kém.^{133,134} Tương tự như vậy, những bệnh nhân bị co giật không kiểm soát được có nhiều khả năng không tuân thủ điều trị thuốc chống động kinh của họ trong nghiên cứu hiện tại. Phát hiện này gợi ý rằng các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nên thiết kế các chương trình giáo dục để tăng cường tuân thủ dùng thuốc nhằm cải thiện kết quả điều trị bệnh động kinh.¹³⁵

Kết quả từ một đánh giá có hệ thống gần đây về việc tuân thủ thuốc ở bệnh nhân động kinh báo cáo rằng hơn một nửa số bệnh nhân có tuân thủ thuốc,¹³⁶⁻¹³⁸ điều này tương tự như phát hiện của chúng tôi.

Các yếu tố quyết định đến việc tuân thủ thuốc, bao gồm tuổi bệnh nhân, loại động kinh và tổng thu nhập hộ gia đình, đã được báo cáo trong nghiên cứu trước đây.^{136,139,140}

Như đã biết, việc tuân thủ liệu pháp thuốc chống động kinh là rất quan trọng để quản lý bệnh hiệu quả. Ngược lại, việc không tuân thủ thuốc có tác

động tiêu cực đến kết quả của bệnh nhân, việc sử dụng dịch vụ chăm sóc sức khỏe và chi phí.¹⁴¹ Tuy nhiên, tỷ lệ không tuân thủ cao do một số rào cản.¹⁴² Mặt khác, hiện nay việc quản lý, điều trị bệnh nhân động kinh tại cộng đồng vẫn do ngành Tâm thần quản lý, cấp phát thuốc miễn phí trực tiếp cho người bệnh tại trạm y tế, khoa tâm thần của trung tâm y tế quận hoặc tại Bệnh viện tâm thần Thành phố Hồ Chí Minh. Điều đó ít nhiều ảnh hưởng đến tâm lý bệnh nhân và người dân, dễ gây hiểu nhầm là bệnh tâm thần, dễ bị kỳ thị, ảnh hưởng đến việc khám bệnh, tái khám, lãnh thuốc thường xuyên của bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi thấy có 41,1% số bệnh nhân điều trị bằng thuốc chống động kinh đang được quản lý và điều trị tại ngành Tâm thần của Thành phố Hồ Chí Minh. Kết quả hiện tại của chúng tôi có ý nghĩa đối với việc cung cấp hỗ trợ tuân thủ cho bệnh nhân động kinh cũng như những người chăm sóc. Cần phải có những công việc bổ sung để thúc đẩy sự tuân thủ của bệnh nhân và nhấn mạnh sự cần thiết phải giải quyết không chỉ tính thực tiễn của việc tuân thủ (ví dụ: khả năng sử dụng thuốc theo lời khuyên), mà còn cả những nhận thức ảnh hưởng đến động cơ tuân thủ.

Trong thực hành lâm sàng, các can thiệp có thể được thực hiện theo hai cách: Trước tiên, cần tăng cường giáo dục cho những người có liên quan (ví dụ bệnh nhân, gia đình, xã hội, bác sĩ, dược sĩ, điều dưỡng) và chú ý tuân thủ. Nội dung giáo dục sức khỏe cho bệnh nhân cần bao gồm kiến thức về bệnh động kinh và cách sử dụng thuốc, chẳng hạn như thời gian điều trị, chế độ liều lượng, lưu ý khi dùng thuốc. Các can thiệp giáo dục cần được xem xét ở cấp độ cá nhân, giữa các cá nhân, tổ chức và cộng đồng để giúp cung cấp thông tin và kỹ năng cần thiết cho bệnh nhân bị động kinh để giải quyết nhu cầu của họ.¹⁴³

Một cuộc phỏng vấn giáo dục do dược sĩ hướng dẫn về tuân thủ thuốc có thể là một lựa chọn tốt để thúc đẩy sự tuân thủ. Các bằng chứng đã được công bố cũng cho thấy rằng các can thiệp tăng cường tuân thủ điều trị có tác động

tích cực đến việc tuân thủ thuốc ở bệnh nhân và có hiệu quả về chi phí¹⁴⁴⁻¹⁴⁶; Tiếp theo, các biện pháp can thiệp hành vi như sử dụng các biện pháp nhắc nhở chuyên sâu và thực hiện các can thiệp có chủ đích đã cho thấy những tác động thuận lợi hơn đối với việc tuân thủ.¹⁴⁷ Ngoài ra, cần có các nghiên cứu sâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi lâu hơn để phát triển các chiến lược thúc đẩy tuân thủ điều trị ở những bệnh nhân này.

Kết quả điều trị động kinh

Trong nghiên cứu này, việc đánh giá hiệu quả điều trị chủ yếu dựa vào cảm nhận của bệnh nhân và sự quan sát của gia đình, chúng tôi thấy có 35,6% bệnh nhân đã hết cơn hoàn toàn sau khi dùng thuốc chống động kinh, 50,3% bệnh nhân có giảm tần số cơn, chỉ có 14,1% bệnh nhân thấy ít hiệu quả hoặc hiệu quả không rõ ràng (Bảng 3.11). Tỷ lệ kết quả điều trị hết cơn và giảm cơn có cao hơn, đồng thời tỷ lệ điều trị kém hiệu quả thấp hơn các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam. Sự khác biệt này do các nghiên cứu trước đây được thực hiện chủ yếu ở vùng nông thôn, thời gian nghiên cứu đã cách nay nhiều năm và hiện nay điều kiện kinh tế xã hội cũng như những tiến bộ về y tế đã có những thay đổi tích cực.

Khoảng trống điều trị

Sự chênh lệch về chăm sóc y tế trên toàn thế giới thể hiện rõ nhất giữa các khu vực có tình trạng kinh tế xã hội cao và khu vực có tình trạng kinh tế xã hội thấp; khu vực thu nhập cao và thành thị có khoảng trống điều trị thấp nhất, khu vực thu nhập thấp và nông thôn có khoảng trống điều trị cao nhất.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Vì yếu tố quyết định chính của khoảng trống điều trị trên toàn thế giới dường như có liên quan trực tiếp đến các nguồn lực liên quan đến kinh tế và chăm sóc sức khỏe, nên nó phần lớn phản ánh khả năng tiếp cận cơ bản với thuốc và dịch vụ y tế.¹⁵¹

Nghiên cứu của chúng tôi thấy khoảng trống điều trị là 18,6%, kết quả này cũng tương đồng với một nghiên cứu tương tự trong cùng thời điểm, chúng tôi đã khảo sát 135.000 người dân ở các quận nội thành Thành phố Hồ Chí Minh⁸⁶, khoảng trống điều trị là 17,7%, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê, $P > 0,05$. Kết quả này thấp hơn khá nhiều so với các nghiên cứu nghiên cứu trước đây tại Việt Nam.²⁻⁵ Điều này có lẽ do nghiên cứu của chúng tôi tiến hành ở địa bàn là trung tâm một thành phố lớn, nơi tập trung các chuyên gia và các thiết bị y khoa tiên tiến cùng với sự hiểu biết về bệnh động kinh của người dân tốt hơn. Mặt khác, các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam đã tiến hành cách nay từ 10 đến 20 năm, địa bàn nghiên cứu chủ yếu tập trung ở các vùng nông thôn, nên khoảng trống điều trị theo các nghiên cứu trước đây từ 41,2 đến 59,4%.

Các đánh giá về khoảng trống điều trị ở các khu vực khác nhau đã nhấn mạnh điểm này một cách mạnh mẽ. Ở Châu Phi, một đánh giá gần đây về khoảng trống điều trị bệnh động kinh giữa các quốc gia cận Sahara¹⁵² cho thấy khoảng trống điều trị tổng hợp từ 23 nghiên cứu là gần 70%. Một nghiên cứu được thực hiện ở Ai Cập¹⁵³ trên 33.818 người cho thấy khoảng trống điều trị là 83,8%.

Ở một số quốc gia châu Phi, khoảng trống điều trị được báo cáo là đặc biệt cao, chẳng hạn như ở Madagascar, nơi ước tính có khoảng 92% người mắc bệnh động kinh không được điều trị.¹⁵⁴

Ở các châu lục khác, khoảng trống điều trị cũng đặc biệt quan trọng ở các cộng đồng nông thôn và thu nhập thấp. Một cuộc khảo sát gõ cửa từng nhà được thực hiện trên 55.000 người ở Trung Quốc cho thấy 41% người bị động kinh chưa bao giờ được điều trị thích hợp và 63% người bị động kinh hoạt động đã không dùng thuốc chống động kinh trong tuần trước cuộc khảo sát.¹⁵⁵

Một phân tích cắt ngang riêng biệt trên 54.976 người ở miền Đông Trung Quốc cho thấy khoảng trống điều trị là 58,5%, có liên quan độc lập với tần suất co giật cao và không có bảo hiểm y tế.¹⁵⁶ Tại Việt Nam, tính đến tháng 11 năm 2020 đã có 89,2% dân số có Bảo hiểm y tế, điều này cũng góp phần kéo giảm khoảng trống điều trị động kinh xuống thấp hơn so với các nghiên cứu trước đây, khi đó tỷ lệ người dân có Bảo hiểm y tế chiếm dưới 59% vào năm 2010.

Những phát hiện tương tự đã được thấy trong các nghiên cứu khác trên khắp châu Á từ Philippines đến Nam Kazakhstan, nơi mà khoảng trống điều trị dao động từ 25% đến gần 85%, và được cho là do các rào cản kinh tế xã hội, giáo dục công kém, khả năng tiếp cận dịch vụ y tế hạn chế. Khả năng tiếp cận thuốc, sử dụng thuốc dưới mức tối ưu và khả năng chi trả tiền thuốc.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Một nghiên cứu từ Nam Mỹ cho thấy chỉ có khoảng 50% người bị động kinh ở São Paulo, Brazil, đang dùng thuốc chống co giật.¹⁶⁰

Tất cả các báo cáo này đều vẽ nên một bức tranh ảm đạm về khoảng trống điều trị, nhưng một thực tế đáng tiếc hơn là mặc dù đã nhận ra vấn đề nhưng đã có rất ít cải thiện đáng kể theo thời gian. Một đánh giá hệ thống lớn của Tổ chức Y tế thế giới xuất bản năm 2010 đã báo cáo khoảng trống điều trị 75% ở các nước có thu nhập thấp và 50% ở hầu hết các nước có thu nhập trung bình đến cao, nhưng nổi bật nhất là phát hiện rằng trong khoảng thời gian 20 năm từ 1987 đến 2007 không có sự cải thiện trong khoảng trống điều trị.¹⁴⁹ Một phần của điều này bắt nguồn từ việc thiếu nhận biết cơn động kinh, dẫn đến chẩn đoán muộn ở giai đoạn đầu, cũng như việc sử dụng thuốc chống động kinh không đúng mức ở những người đã được chẩn đoán. Điều này được kết hợp bởi các vấn đề đã thảo luận trước đó liên quan đến bối cảnh và địa điểm - sự kỳ thị, giáo dục và các biến số kinh tế xã hội bao gồm khả năng tiếp cận dịch vụ chăm sóc và công nghệ. Tuy nhiên, một lĩnh vực cần cải thiện khoảng trống điều trị có thể là cải thiện khả năng nhận biết cơn động kinh.

Các nghiên cứu trước đây đã phát hiện ra rằng khi bệnh nhân được đánh giá trong các cơ sở cấp cứu về co giật, chẩn đoán bệnh động kinh thường bị bỏ qua do không nhận ra các cơn động kinh trước đó.^{161,162} Cải thiện các đánh giá cho những bệnh nhân cấp cứu cơn co giật lần đầu có thể tác động có ý nghĩa trong việc cải thiện thời gian chẩn đoán và điều trị. Đây có thể là một cải tiến trong các khoa cấp cứu hoặc tạo ra các phòng khám riêng biệt cho người bị cơn động kinh lần đầu, đã được thực hiện thành công ở một số trung tâm ở Úc và cho thấy cải thiện thời gian chẩn đoán và điều trị.¹⁶³ Chẩn đoán và điều trị ban đầu là rất quan trọng, nhưng sự chậm trễ trong quá trình này không phải là lỗ hổng duy nhất trong việc chăm sóc những người bị động kinh.

Sau khi chẩn đoán được thực hiện, việc tối ưu hóa điều trị để ngăn ngừa các cơn động kinh tiếp theo và giảm thiểu tác dụng phụ của thuốc cũng rất quan trọng. Có sự khác biệt đáng kể trong các loại thuốc được kê cho bệnh nhân động kinh dựa trên các yếu tố nhân khẩu học và kinh tế xã hội thường không phù hợp với các khuyến cáo hiện tại.^{164,165}

Nói cách khác, có những lỗ hổng trong việc tối ưu hóa điều trị và chăm sóc động kinh lâu dài sau khi bắt đầu điều trị. Gần đây, một giải pháp tiềm năng để cải thiện và tiêu chuẩn hóa việc chăm sóc trong các hệ thống y tế đã được khám phá ở trẻ em và thanh thiếu niên (vị thành niên) mắc bệnh động kinh trong Dự án ECHO (Mở rộng cho kết quả chăm sóc sức khỏe cộng đồng). Mô hình này sử dụng mạng lưới chia sẻ kiến thức theo kiểu “hub-and-spoke” (tạm dịch là: trung tâm và các vệ tinh) để tận dụng kiến thức chuyên môn trong việc hỗ trợ cải thiện việc chăm sóc các bệnh lý chuyên khoa đang được điều trị bởi một mạng lưới lớn hơn các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc chính và đã thành công khi được sử dụng để cải thiện chất lượng chăm sóc cho trẻ em và thanh thiếu niên bị động kinh.¹⁶⁶ Các giải pháp như vậy sẽ rất quan trọng để cải thiện

chất lượng chăm sóc khi xét đến số lượng bác sĩ được đào tạo chuyên khoa hạn chế và ngày càng khả thi thông qua việc mở rộng sử dụng các công nghệ mới.

Những khoảng trống trong việc sử dụng phẫu thuật động kinh

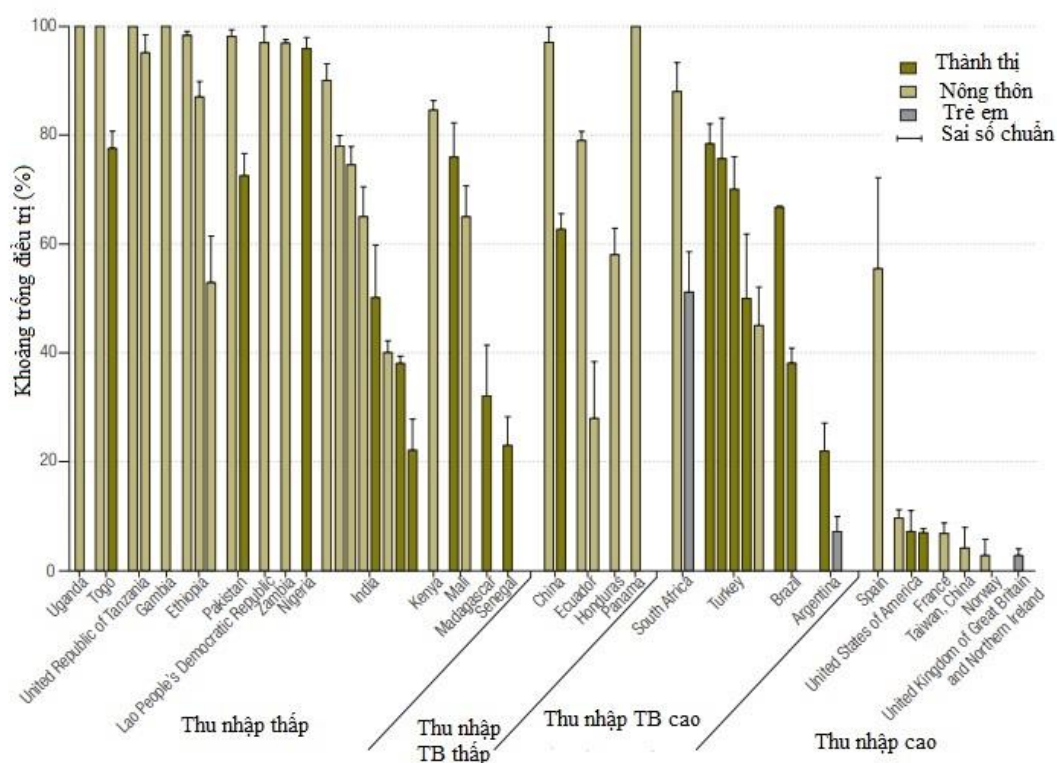
Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ bệnh nhân động kinh đáp ứng kém với điều trị bằng thuốc là 14,7%, trong đó có những bệnh nhân được chụp cộng hưởng từ não và thấy các hình ảnh của các tổn thương có thể phẫu thuật như xơ chai hồi hải mã, dị dạng mạch máu não. Những bệnh nhân này, nếu phát hiện tổn thương sớm hơn và được giới thiệu đến các trung tâm phẫu thuật động kinh thì có thể việc điều trị đã có hiệu quả hơn.

Theo một số nghiên cứu, nhiều bệnh nhân bị động kinh cục bộ kháng thuốc sau khi phẫu thuật động kinh có nhiều khả năng hết cơn động kinh sau phẫu thuật hơn những người chỉ dùng thuốc chống động kinh.^{167,168} Tuy nhiên, việc sử dụng không đúng mức các lựa chọn điều trị phẫu thuật cho bệnh động kinh kháng thuốc đã được mô tả rõ ràng trong nhiều năm mặc dù có bằng chứng ủng hộ việc sử dụng nó. Ngay cả khi ngày càng có nhiều bằng chứng ủng hộ phẫu thuật động kinh, cũng như một số lời kêu gọi hành động, vẫn còn khoảng trống kiến thức dai dẳng giữa cả bác sĩ và bệnh nhân, cũng như thiếu kinh phí cho nghiên cứu trong lĩnh vực này so với các chuyên khoa y tế khác.^{169,170}

Ngoài ra còn có một khoảng cách giữa kiến thức của bác sĩ lâm sàng và thực hành của họ – nghĩa là, ngay cả khi họ được đào tạo về các lựa chọn điều trị phẫu thuật, thì vẫn có việc sử dụng không đúng mức phẫu thuật động kinh, điều này cho thấy một khoảng trống điều trị đáng kể.¹⁷¹ Hơn nữa, phẫu thuật động kinh đã được chứng minh là không được sử dụng đúng mức trong hệ thống y tế toàn cầu, tức là việc tiếp cận các trung tâm phẫu thuật không phải là rào cản duy nhất đối với việc sử dụng.¹⁷²

Phẫu thuật không chỉ không được sử dụng đúng mức ở các quốc gia có thu nhập cao mà còn có sự chênh lệch giữa những người được phẫu thuật dựa trên tuổi tác, chủng tộc và bảo hiểm y tế.¹⁷³ Ở các quốc gia có thu nhập thấp, vấn đề này rõ ràng hơn vì có rất ít trung tâm có khả năng thực hiện các ca phẫu thuật động kinh. Trẻ em phải đối mặt với những rào cản đáng kể trong việc tiến hành phẫu thuật động kinh ngay cả khi được chỉ định, thường là kết quả của sự thiếu hiểu biết về phẫu thuật từ phía gia đình và các nhà cung cấp dịch vụ y tế, cũng như do sự chênh lệch trong hệ thống y tế.¹⁷⁴ Trong tất cả các bối cảnh, có sự kết hợp của các yếu tố liên quan đến bệnh nhân, các yếu tố liên quan đến bác sĩ và các yếu tố hệ thống y tế, những yếu tố dẫn đến việc sử dụng không đúng mức phẫu thuật động kinh.¹⁷⁵

Một giải pháp để cải thiện khoảng trống này trong việc chăm sóc có thể là mở rộng sự tham gia sớm của các chuyên gia động kinh vào việc chăm sóc những người bệnh động kinh thông qua việc tạo ra các mạng lưới giáo dục như Dự án ECHO đã được sử dụng để cải thiện việc chăm sóc trẻ em và thanh thiếu niên bị động kinh. Bằng cách thâm nhập vào các cơ sở chăm sóc ban đầu và thực hành thần kinh nói chung, có thể tăng số lượng bệnh nhân được giới thiệu đến các trung tâm phẫu thuật động kinh và tăng sự chấp nhận điều này như một lựa chọn điều trị giữa bệnh nhân và những người không chuyên khoa.



Biểu đồ 4.1. Khoảng trống điều trị ở một số quốc gia theo xếp loại thu nhập của Ngân hàng Thế giới

“Nguồn: Ana-Claire Meyer, 2010”¹⁴⁹

4.4. Điểm mạnh và hạn chế của công trình nghiên cứu

Nghiên cứu đặc điểm bệnh động kinh tại Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh, chúng tôi nhận thấy đề tài của chúng tôi có các ưu nhược điểm như sau:

Ưu điểm:

Nghiên cứu về động kinh thực hiện tại cộng đồng, cung cấp các thông tin về dịch tễ học, một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đặc biệt là thực trạng điều trị động kinh tại Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh.

Phương pháp thu thập số liệu nghiên cứu là gõ cửa từng nhà với khâu chuẩn bị kỹ càng, các nghiên cứu viên có kinh nghiệm về động kinh, hạn chế tối đa việc bỏ sót bệnh nhân được khảo sát. Địa bàn Quận 5 tương đối thuận tiện trong việc tiến hành khảo sát, nghiên cứu.

Các định nghĩa về động kinh, tiêu chuẩn chẩn đoán động kinh, động kinh kháng trị dựa trên tiêu chuẩn ILAE 2010. Các nghiên cứu trong nước về động kinh ở cộng đồng hầu hết thực hiện trước năm 2010 sẽ đưa ra các kết quả không thống nhất.

Nhược điểm:

Tỷ lệ mắc mới dù đã có nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước dựa vào trí nhớ của bệnh nhân hoặc gia đình về thời điểm xảy ra cơn động kinh đầu tiên để tính toán ra tỷ lệ mắc mới. Tuy nhiên, vẫn chưa có đánh giá so sánh nào về việc tính tỷ lệ mắc mới theo cách nhớ lại với cách khảo sát ở các thời điểm tiến cứu.

Là nghiên cứu cắt ngang thực hiện tại cộng đồng, chúng tôi không đủ phương tiện, khả năng để khảo sát tất cả các nguyên nhân gây động kinh, nhất là nhóm những bệnh nhân động kinh chưa rõ nguyên nhân.

Việc chẩn đoán động kinh kháng thuốc mang tính quá trình, cần thời gian theo dõi, tìm thêm bằng chứng về điều trị trong quá khứ cũng như theo dõi sự đáp ứng từ một bệnh nhân chưa kháng thuốc thành kháng thuốc. Nên dữ liệu nghiên cứu này tiến hành thu thập tại một thời điểm, có thể có những thiếu sót trong một số trường hợp.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đặc điểm bệnh động kinh tại Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh, khảo sát điều tra ở 31.675 người, từ tháng 01 năm 2019 đến tháng 7 năm 2020, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Một số đặc điểm dịch tễ học:

- Tỷ lệ hiện mắc động kinh trong cộng đồng dân cư ở Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh là 543/100.000; KTC 95%, 429 – 621/100.000. Bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ, chiếm tỷ lệ 82,1/100.000.
- Tỷ lệ mắc mới là 47,4/100.000/năm; KTC 95%, 23,4 – 71,3/100.000/năm.

2. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng:

- Động kinh khởi phát toàn thể chiếm 47,7%, động kinh khởi phát cục bộ chiếm 42,4%, động kinh không rõ khởi phát và không phân loại chiếm 9,9%
- Động kinh do căn nguyên cấu trúc chiếm 31,1%, căn nguyên nhiễm trùng chiếm 14,5%, động kinh chưa rõ nguyên nhân chiếm 50,6%.
- Tỷ lệ bệnh nhân động kinh có kết quả điện não đồ bất thường dạng động kinh chiếm tỷ lệ 16,9%; tỷ lệ điện não đồ bình thường chiếm 51,7%.
- Hình ảnh tổn thương trên phim cộng hưởng từ não có khả năng gây động kinh chiếm 33,5%.

3. Tỷ lệ bệnh nhân động kinh được điều trị và thực trạng điều trị động kinh

- Tỷ lệ bệnh nhân động kinh được điều trị là 81,4%, bệnh nhân bỏ điều trị là 13,4%, bệnh nhân chưa điều trị là 5,2%.

- Thuốc chống động kinh được sử dụng nhiều là valproate và phenobarbital, carbamazepin.
- Tuân thủ điều trị cao là 23,9%, tuân thủ điều trị trung bình là 49,7%, tuân thủ điều trị thấp là 26,4%.
- Các yếu tố dự đoán tuân thủ điều trị cao là cơn động kinh cục bộ, đơn trị liệu và hiệu quả điều trị cắt cơn.
- Kết quả điều trị động kinh có 35,6% hết cơn, 50,3% thuyên giảm cơn, 14,1% ít hiệu quả hoặc hiệu quả không rõ.
- Động kinh đáp ứng kém với thuốc là 14,7%.
- Các yếu tố dự đoán động kinh đáp ứng kém với thuốc: Tần số cơn trước điều trị trên một cơn mỗi tháng, có hình ảnh tổn thương trên MRI não có khả năng gây động kinh, đáp ứng kém với thuốc chống động kinh đầu tiên.
- Khoảng trống điều trị động kinh là 18,6%.

KIẾN NGHỊ

1. Cần nghiên cứu tiếp về động kinh để phân tích nguyên nhân gây động kinh ở những bệnh nhân chưa rõ căn nguyên.
2. Với bệnh nhân động kinh đáp ứng kém với điều trị, cần theo dõi sát, lựa chọn thuốc phù hợp hoặc giới thiệu sớm đến những trung tâm điều trị động kinh.
3. Cần có các biện pháp để nâng cao hơn nữa tỷ lệ bệnh nhân động kinh có tuân thủ điều trị.
4. Tránh dùng valproate ở phụ nữ bị động kinh đang trong độ tuổi sinh đẻ.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN

1. Phạm Hồng Đức. Đặc điểm dịch tễ học động kinh tại Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*. 2021. 38: 40-46.
2. Phạm Hồng Đức, Vũ Anh Nhị. Tỷ lệ hiện mắc và khoảng trống điều trị động kinh tại Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. Hội Nghị Khoa Học Bệnh viện Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. 2021. 25 (6): 230–225.
3. Phạm Hồng Đức, Vũ Anh Nhị. Tuân thủ điều trị và hiệu quả điều trị động kinh tại Quận 5 Thành phố Hồ Chí Minh. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023. 533 (1B): 111-115.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. Epilepsy. Accessed 02 November 2020, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
2. Dương Huy Hoàng. *Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng động kinh, tình hình quản lý bệnh nhân động kinh tại tỉnh Thái Bình*. Luận án tiến sĩ y học. Học viện Quân Y; 2009.
3. Nguyễn Văn Doanh. *Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học và điều trị động kinh ở một cộng đồng dân cư thuộc huyện Gia Bình, tỉnh Bắc Ninh*. Luận án tiến sĩ y học. Đại học Y Hà Nội; 2007.
4. Lê Quang Cường và CS. *Nghiên cứu dịch tễ học động kinh và đề xuất một số giải pháp nhằm cải thiện việc quản lý và điều trị tại Hà Nội*. Đề tài nghiên cứu cấp bộ. Đại học Y Hà Nội; 2005.
5. Nguyễn Thúy Hương và CS. Một số đặc điểm dịch tễ động kinh tại cộng đồng dân cư Hà Tây. *Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2003;7(2):131-137.
6. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. Apr 2005;46(4):470-2. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
7. Kaculini CM, Tate-Looney AJ, Seifi A. The History of Epilepsy: From Ancient Mystery to Modern Misconception. *Cureus*. Mar 17 2021;13(3):e13953. doi:10.7759/cureus.13953
8. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav*. Jan 2010;17(1):103-8. doi:10.1016/j.yebeh.2009.10.023
9. World Health Organization, Epilepsy GCa, Diseases PfN, et al. *Atlas: epilepsy care in the world*. World Health Organization; 2005.

10. Eadie M. Samuel Tissot's *Traité de l'épilepsie*-250 years old. *J Hist Neurosci*. Jul-Sep 2019;28(3):319-331. doi:10.1080/0964704x.2019.1596364
11. Patel P, Moshé SL. The evolution of the concepts of seizures and epilepsy: What's in a name? *Epilepsia Open*. Mar 2020;5(1):22-35. doi:10.1002/epi4.12375
12. Magiorkinis E, Diamantis A, Sidiropoulou K, Panteliadis C. Highlights in the history of epilepsy: the last 200 years. *Epilepsy Res Treat*. 2014;2014:582039. doi:10.1155/2014/582039
13. Binder DK, Rajneesh KF, Lee DJ, Reynolds EH. Robert Bentley Todd's contribution to cell theory and the neuron doctrine. *J Hist Neurosci*. Apr 2011;20(2):123-34. doi:10.1080/0964704x.2010.496611
14. Sidiropoulou K, Diamantis A, Magiorkinis E. Hallmarks in 18th- and 19th-century epilepsy research. *Epilepsy Behav*. Jul 2010;18(3):151-61. doi:10.1016/j.yebeh.2010.04.004
15. Kwan P, Brodie MJ. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia*. Sep 2004;45(9):1141-9. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.12704.x
16. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. Jan 17 2017;88(3):296-303. doi:10.1212/wnl.0000000000003509
17. Beghi E, Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy--an unknown quantity. *Epilepsia*. Jul 2014;55(7):963-7. doi:10.1111/epi.12579
18. Kaiboriboon K, Bakaki PM, Lhatoo SD, Koroukian S. Incidence and prevalence of treated epilepsy among poor health and low-income Americans. *Neurology*. May 21 2013;80(21):1942-9. doi:10.1212/WNL.0b013e318293e1b4

19. Kelvin EA, Hesdorffer DC, Bagiella E, et al. Prevalence of self-reported epilepsy in a multiracial and multiethnic community in New York City. *Epilepsy Res.* Dec 2007;77(2-3):141-50. doi:10.1016/j.eplepsyres.2007.09.012
20. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia.* May-Jun 1993;34(3):453-68. doi:10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x
21. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord.* Jun 2015;17(2):117-23. doi:10.1684/epd.2015.0736
22. Verity CM, Ross EM, Golding J. Epilepsy in the first 10 years of life: findings of the child health and education study. *Bmj.* Oct 10 1992;305(6858):857-61. doi:10.1136/bmj.305.6858.857
23. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. The incidence of SUDEP: A nationwide population-based cohort study. *Neurology.* Jul 11 2017;89(2):170-177. doi:10.1212/wnl.0000000000004094
24. Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* Apr 25 2017;88(17):1674-1680. doi:10.1212/wnl.0000000000003685
25. Levira F, Thurman DJ, Sander JW, et al. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* Jan 2017;58(1):6-16. doi:10.1111/epi.13603

26. Lai W, He S, Zhou D, Chen L. Managing reproductive problems in women with epilepsy of childbearing age. *Acta Epileptologica*. 2021/11/08 2021;3(1):28. doi:10.1186/s42494-021-00062-0
27. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin Proc*. Jun 1996;71(6):570-5. doi:10.4065/71.6.570
28. Huang CC, Chang YC, Wang ST. Acute symptomatic seizure disorders in young children--a population study in southern Taiwan. *Epilepsia*. Sep 1998;39(9):960-4. doi:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01445.x
29. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. Jun 1996;71(6):576-86. doi:10.4065/71.6.576
30. Tekle-Haimanot R, Forsgren L, Abebe M, et al. Clinical and electroencephalographic characteristics of epilepsy in rural Ethiopia: a community-based study. *Epilepsy Res*. Dec 1990;7(3):230-9. doi:10.1016/0920-1211(90)90020-v
31. Hauser WA, Annegers JF, Elveback LR. Mortality in patients with epilepsy. *Epilepsia*. Aug 1980;21(4):399-412. doi:10.1111/j.1528-1157.1980.tb04088.x
32. Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia*. Mar 1997;38(3):353-62. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb01128.x
33. Caveness W, AM LORENTZ H, Radermecker J. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1964;5:297-306.
34. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. Mar 1970;11(1):102-13. doi:10.1111/j.1528-1157.1970.tb03871.x

35. Seino M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsy research*. 2006;70:27-33.
36. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*. Jun 2011;52(6):1058-62. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03101.x
37. Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. Jun 2001;42(6):796-803. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x
38. Engel J, Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. Sep 2006;47(9):1558-68. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00215.x
39. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. Apr 2010;51(4):676-85. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
40. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. Apr 2014;55(4):475-82. doi:10.1111/epi.12550
41. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. Apr 2017;58(4):512-521. doi:10.1111/epi.13709
42. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. Apr 2017;58(4):522-530. doi:10.1111/epi.13670

43. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. Apr 2017;58(4):531-542. doi:10.1111/epi.13671
44. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res*. Jan 2018;139:73-79. doi:10.1016/j.epilepsyres.2017.11.015
45. Dowell SF, Sejvar JJ, Riek L, et al. Nodding syndrome. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(9):1374-84. doi:10.3201/eid1909.130401
46. Hồ Hữu Lương. Chẩn đoán phân biệt. *Động kinh*. NXB Y học; 2013:172-180.
47. Lê Quang Cường, Pierre Jallon, Bùi Mỹ Hạnh. *Điện não đồ lâm sàng*. Vai trò điện não đồ thường quy trong động kinh. NXB Y học; 2023:123-125.
48. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*. Jul 2015;56(7):1071-80. doi:10.1111/epi.13020
49. Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, et al. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. Feb 2013;55(2):154-61. doi:10.1111/dmcn.12030
50. Ba-Diop A, Marin B, Druet-Cabanac M, Ngoungou EB, Newton CR, Preux PM. Epidemiology, causes, and treatment of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol*. Oct 2014;13(10):1029-44. doi:10.1016/s1474-4422(14)70114-0
51. Carrizosa Moog J, Kakooza-Mwesige A, Tan CT. Epilepsy in the tropics: Emerging etiologies. *Seizure*. Jan 2017;44:108-112. doi:10.1016/j.seizure.2016.11.032

52. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. May 1993;12(5):389-94. doi:10.1097/00006454-199305000-00008
53. Chesnais CB, Nana-Djeunga HC, Njamnshi AK, et al. The temporal relationship between onchocerciasis and epilepsy: a population-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. Nov 2018;18(11):1278-1286. doi:10.1016/s1473-3099(18)30425-0
54. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. Jun 19 2012;8(7):380-90. doi:10.1038/nrneurol.2012.99
55. Johnson TP, Tyagi R, Lee PR, et al. Nodding syndrome may be an autoimmune reaction to the parasitic worm *Onchocerca volvulus*. *Sci Transl Med*. Feb 15 2017;9(377)doi:10.1126/scitranslmed.aaf6953
56. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. Jan 2018;83(1):166-177. doi:10.1002/ana.25131
57. Daif A, Lukas RV, Issa NP, et al. Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy. *Epilepsy Behav*. Mar 2018;80:331-336. doi:10.1016/j.yebeh.2018.01.021
58. Dubey D, Singh J, Britton JW, et al. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia*. Jul 2017;58(7):1181-1189. doi:10.1111/epi.13797
59. Dubey D, Alqallaf A, Hays R, et al. Neurological Autoantibody Prevalence in Epilepsy of Unknown Etiology. *JAMA Neurol*. Apr 1 2017;74(4):397-402. doi:10.1001/jamaneurol.2016.5429

60. Brenner T, Sills GJ, Hart Y, et al. Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia*. Jun 2013;54(6):1028-35. doi:10.1111/epi.12127
61. Abramovici S, Bagić A. Epidemiology of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2016;138:159-71. doi:10.1016/b978-0-12-802973-2.00010-0
62. Wright S, Geerts AT, Jol-van der Zijde CM, et al. Neuronal antibodies in pediatric epilepsy: Clinical features and long-term outcomes of a historical cohort not treated with immunotherapy. *Epilepsia*. May 2016;57(5):823-31. doi:10.1111/epi.13356
63. Suleiman J, Wright S, Gill D, et al. Autoantibodies to neuronal antigens in children with new-onset seizures classified according to the revised ILAE organization of seizures and epilepsies. *Epilepsia*. Dec 2013;54(12):2091-100. doi:10.1111/epi.12405
64. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2012;107:113-33. doi:10.1016/b978-0-444-52898-8.00006-9
65. Debaq G, Moyano LM, Garcia HH, et al. Systematic review and meta-analysis estimating association of cysticercosis and neurocysticercosis with epilepsy. *PLoS Negl Trop Dis*. Mar 2017;11(3):e0005153. doi:10.1371/journal.pntd.0005153
66. World Health Organization. Intersectoral Global Action Plan on Epilepsy and Other Neurological Disorders 2022–2031. 2023;
67. Guekht A, Brodie M, Secco M, Li S, Volkers N, Wiebe S. The road to a World Health Organization global action plan on epilepsy and other neurological disorders. *Epilepsia*. May 2021;62(5):1057-1063. doi:10.1111/epi.16856

68. Kheng-Seang Lim Z-JC, Moe-Zaw Myint, et al. Epilepsy in Southeast Asia, how much have we closed the management gap in past two decades? *Neurology Asia*. 2020;25 (4):425 – 438.
69. Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol*. Jun 2007;6(6):533-43. doi:10.1016/s1474-4422(07)70127-8
70. Caraballo R, Fejerman N. Management of epilepsy in resource-limited settings. *Epileptic Disord*. Mar 2015;17(1):13-8; quiz 18. doi:10.1684/epd.2014.0721
71. Hanaya R, Arita K. The New Antiepileptic Drugs: Their Neuropharmacology and Clinical Indications. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. May 15 2016;56(5):205-20. doi:10.2176/nmc.ra.2015-0344
72. Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet. *Cold Spring Harb Perspect Med*. May 2 2016;6(5)doi:10.1101/cshperspect.a022780
73. Sills GJ, Rogawski MA. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*. May 15 2020;168:107966. doi:10.1016/j.neuropharm.2020.107966
74. Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, Schmidt D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*. Oct 2013;12(10):757-76. doi:10.1038/nrd4126
75. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers*. May 3 2018;4:18024. doi:10.1038/nrdp.2018.24
76. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New

Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol.* Mar 1 2018;75(3):279-286. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3949

77. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* Dec 2018;59(12):2179-2193. doi:10.1111/epi.14596

78. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol.* Jan 2016;15(1):106-15. doi:10.1016/s1474-4422(15)00225-2

79. Ryvlin P, Rheims S, Lhatoo SD. Risks and predictive biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy patient. *Curr Opin Neurol.* Apr 2019;32(2):205-212. doi:10.1097/wco.0000000000000668

80. Mahler B, Carlsson S, Andersson T, Tomson T. Risk for injuries and accidents in epilepsy: A prospective population-based cohort study. *Neurology.* Feb 27 2018;90(9):e779-e789. doi:10.1212/wnl.00000000000005035

81. Watila MM, Balarabe SA, Ojo O, Keezer MR, Sander JW. Overall and cause-specific premature mortality in epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Behav.* Oct 2018;87:213-225. doi:10.1016/j.yebeh.2018.07.017

82. Wang I, Bernasconi A, Bernhardt B, et al. MRI essentials in epileptology: a review from the ILAE Imaging Taskforce. *Epileptic Disord.* Aug 1 2020;22(4):421-437. doi:10.1684/epd.2020.1174

83. Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol.* Jan 2010;9(1):27-9. doi:10.1016/s1474-4422(09)70304-7

84. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* Jun 2010;51(6):1069-77. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x

85. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. May 2008;10(5):348-54. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x
86. Phạm Hồng Đức, Vũ Anh Nhị. Tỷ lệ hiện mắc và khoảng trống điều trị động kinh tại nội thành, thành phố Hồ Chí Minh. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022;520:215-218.
87. Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise AV, Schoenberg BS. Prevalence of epilepsy in the Parsi community of Bombay. *Epilepsia*. Mar-Apr 1988;29(2):111-5. doi:10.1111/j.1528-1157.1988.tb04405.x
88. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. Apr 2019;18(4):357-375. doi:10.1016/s1474-4422(18)30454-x
89. Yang H, Rajah G, Guo A, Wang Y, Wang Q. Pathogenesis of epileptic seizures and epilepsy after stroke. *Neurol Res*. Jun 2018;40(6):426-432. doi:10.1080/01616412.2018.1455014
90. Huang C, Feng L, Li YH, et al. Clinical features and prognosis of epilepsy in the elderly in western China. *Seizure*. May 2016;38:26-31. doi:10.1016/j.seizure.2016.03.011
91. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kissel LC, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res*. Jun 2011;95(1-2):110-8. doi:10.1016/j.epilepsyres.2011.03.009
92. Senanayake N, Román GC. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull World Health Organ*. 1993;71(2):247-58.
93. Lê Văn Tuấn. *Điều trị bệnh thần kinh*. Động kinh. NXB Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh; 2015:133 – 173.

94. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. Nov 1998;51(5):1256-62. doi:10.1212/wnl.51.5.1256
95. Jehi L, Friedman D, Carlson C, et al. The evolution of epilepsy surgery between 1991 and 2011 in nine major epilepsy centers across the United States, Germany, and Australia. *Epilepsia*. Oct 2015;56(10):1526-33. doi:10.1111/epi.13116
96. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. Jun 2019;60(6):1054-1068. doi:10.1111/epi.15612
97. Aziz H, Güvener A, Akhtar SW, Hasan KZ. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: population-based studies using identical protocols. *Epilepsia*. Jun 1997;38(6):716-22. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb01242.x
98. Scala M, Bianchi A, Bisulli F, et al. Advances in genetic testing and optimization of clinical management in children and adults with epilepsy. *Expert Rev Neurother*. Mar 2020;20(3):251-269. doi:10.1080/14737175.2020.1713101
99. Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Med J Aust*. Mar 19 2018;208(5):226-233. doi:10.5694/mja17.00951
100. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the

American Epilepsy Society. *Neurology*. Apr 27 2004;62(8):1252-60. doi:10.1212/01.wnl.0000123693.82339.fc

101. Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. Jul 2015;56(7):1006-19. doi:10.1111/epi.13021

102. Voinescu PE, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy. *Expert Rev Neurother*. Oct 2015;15(10):1171-87. doi:10.1586/14737175.2015.1083422

103. Raspall-Chaure M, Neville BG, Scott RC. The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations. *Lancet Neurol*. Jan 2008;7(1):57-69. doi:10.1016/s1474-4422(07)70324-1

104. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. Jul 10 2018;91(2):74-81. doi:10.1212/wnl.0000000000005755

105. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav*. Jul 2009;15(3):339-43. doi:10.1016/j.yebeh.2009.04.026

106. Wen X, Meador KJ, Hartzema A. Antiepileptic drug use by pregnant women enrolled in Florida Medicaid. *Neurology*. Mar 3 2015;84(9):944-50. doi:10.1212/wnl.0000000000001304

107. Baftiu A, Landmark CJ, Rusten IR, Feet SA, Johannessen SI, Larsson PG. Erratum to: Changes in utilisation of antiepileptic drugs in epilepsy and non-epilepsy disorders-A pharmacoepidemiological study and clinical

implications. *Eur J Clin Pharmacol.* Jun 2017;73(6):791-792.
doi:10.1007/s00228-017-2252-0

108. Adedinsewo DA, Thurman DJ, Luo YH, Williamson RS, Odewole OA, Oakley GP, Jr. Valproate prescriptions for nonepilepsy disorders in reproductive-age women. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* Jun 2013;97(6):403-8. doi:10.1002/bdra.23147

109. Johannessen Landmark C, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI. Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders--a population-based study of prescriptions. *Epilepsy Res.* Nov 2009;87(1):31-9. doi:10.1016/j.epilepsyres.2009.07.005

110. Hunt S, Russell A, Smithson WH, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology.* Jul 22 2008;71(4):272-6. doi:10.1212/01.wnl.0000318293.28278.33

111. Kaufman KR. Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric disorders. *Epilepsy Behav.* May 2011;21(1):1-11. doi:10.1016/j.yebeh.2011.03.011

112. Wise J. Women still not being told about pregnancy risks of valproate. *Bmj.* Sep 22 2017;358:j4426. doi:10.1136/bmj.j4426

113. Jędrzejczak J, Bomba-Opoń D, Jakiel G, Kwaśniewska A, Mirowska-Guzel D. Managing epilepsy in women of childbearing age - Polish Society of Epileptology and Polish Gynecological Society Guidelines. *Ginekol Pol.* 2017;88(5):278-284. doi:10.5603/GP.a2017.0053

114. Johnson EL, Burke AE, Wang A, Pennell PB. Unintended pregnancy, prenatal care, newborn outcomes, and breastfeeding in women with epilepsy. *Neurology.* Sep 11 2018;91(11):e1031-e1039. doi:10.1212/wnl.00000000000006173

115. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA, Davis AR. Contraceptive practices of women with epilepsy: Findings of the epilepsy birth control registry. *Epilepsia*. Apr 2016;57(4):630-7. doi:10.1111/epi.13320
116. Nucera B, Brigo F, Trinka E, Kalss G. Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: a practical guide. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15:17562864221101687. doi:10.1177/17562864221101687
117. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep*. Sep 11 1992;41(Rr-14):1-7.
118. Use of supplements containing folic acid among women of childbearing age--United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Jan 11 2008;57(1):5-8.
119. Herzog AG, MacEachern DB, Mandle HB, et al. Folic acid use by women with epilepsy: Findings of the Epilepsy Birth Control Registry. *Epilepsy Behav*. Jul 2017;72:156-160. doi:10.1016/j.yebeh.2017.05.007
120. Nguyễn Hoàng Uyên Phương, Lê Văn Tuấn. Tỷ lệ động kinh kháng trị và nguyên nhân trên bệnh nhân động kinh người lớn. *Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2021;25(2):54-61.
121. Kong ST, Ho CS, Ho PC, Lim SH. Prevalence of drug resistant epilepsy in adults with epilepsy attending a neurology clinic of a tertiary referral hospital in Singapore. *Epilepsy Res*. Sep 2014;108(7):1253-62. doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.05.005
122. Giussani G, Canelli V, Bianchi E, et al. A population-based study of active and drug-resistant epilepsies in Northern Italy. *Epilepsy Behav*. Feb 2016;55:30-7. doi:10.1016/j.yebeh.2015.11.021

123. Mukherjee J, Chakraborty DP, Guha G, Bose B, Saha SP. Recent Drug Resistant Epilepsy Spectrum in Eastern India. *J Epilepsy Res.* Jun 2017;7(1):39-44. doi:10.14581/jer.17007
124. Farghaly WM, El-Tallawy HN, Rageh TA, et al. Epidemiology of uncontrolled epilepsy in the Al-Kharga District, New Valley, Egypt. *Seizure.* Oct 2013;22(8):611-6. doi:10.1016/j.seizure.2013.04.010
125. Hui AC, Wong A, Wong HC, Man BL, Au-Yeung KM, Wong KS. Refractory epilepsy in a Chinese population. *Clin Neurol Neurosurg.* Oct 2007;109(8):672-5. doi:10.1016/j.clineuro.2007.05.016
126. Zhang Y, Yu N, Su L, Di Q. A prospective cohort study of prognosis for newly diagnosed epilepsy in east China. *BMC Neurol.* Sep 4 2013;13:116. doi:10.1186/1471-2377-13-116
127. Sillanpää M. Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia.* Sep-Oct 1993;34(5):930-6. doi:10.1111/j.1528-1157.1993.tb02114.x
128. Scott RA, Lhatoo SD, Sander JW. The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? *Bull World Health Organ.* 2001;79(4):344-51.
129. Hasiso TY, Desse TA. Adherence to Treatment and Factors Affecting Adherence of Epileptic Patients at Yirgalem General Hospital, Southern Ethiopia: A Prospective Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163040. doi:10.1371/journal.pone.0163040
130. Nakhutina L, Gonzalez JS, Margolis SA, Spada A, Grant A. Adherence to antiepileptic drugs and beliefs about medication among predominantly ethnic minority patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* Nov 2011;22(3):584-6. doi:10.1016/j.yebeh.2011.08.007

131. Kassahun G, Moges G, Demessie Y. Assessment of Patients' Adherence to Antiepileptic Medications at Dessie Referral Hospital, Chronic Follow-Up, South Wollo, Amhara Region, North East Ethiopia. *Neurol Res Int.* 2018;2018:5109615. doi:10.1155/2018/5109615
132. Gabr WM, Shams ME. Adherence to medication among outpatient adolescents with epilepsy. *Saudi Pharm J.* Jan 2015;23(1):33-40. doi:10.1016/j.jsps.2014.05.003
133. Hovinga CA, Asato MR, Manjunath R, et al. Association of non-adherence to antiepileptic drugs and seizures, quality of life, and productivity: survey of patients with epilepsy and physicians. *Epilepsy Behav.* Aug 2008;13(2):316-22. doi:10.1016/j.yebeh.2008.03.009
134. Jones RM, Butler JA, Thomas VA, Peveler RC, Prevett M. Adherence to treatment in patients with epilepsy: associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure.* Oct 2006;15(7):504-8. doi:10.1016/j.seizure.2006.06.003
135. Niriayo YL, Mamo A, Gidey K, Demoz GT. Medication Belief and Adherence among Patients with Epilepsy. *Behav Neurol.* 2019;2019:2806341. doi:10.1155/2019/2806341
136. Yang C, Hao Z, Yu D, Xu Q, Zhang L. The prevalence rates of medication adherence and factors influencing adherence to antiepileptic drugs in children with epilepsy: A systematic review and meta analysis. *Epilepsy Res.* May 2018;142:88-99. doi:10.1016/j.epilepsyres.2018.03.018
137. Yang C, Yu D, Li J, Zhang L. Prevalence of medication adherence and factors influencing adherence to antiepileptic drugs in children with epilepsy from western China: A cross-sectional survey. *Epilepsy Behav.* Mar 2020;104(Pt A):106662. doi:10.1016/j.yebeh.2019.106662

138. Niriayo YL, Mamo A, Kassa TD, et al. Treatment outcome and associated factors among patients with epilepsy. *Sci Rep*. Nov 26 2018;8(1):17354. doi:10.1038/s41598-018-35906-2
139. Shetty J, Greene SA, Mesalles-Naranjo O, Kirkpatrick M. Adherence to antiepileptic drugs in children with epilepsy in a Scottish population cohort. *Dev Med Child Neurol*. May 2016;58(5):469-74. doi:10.1111/dmcn.12942
140. Carbone L, Zebrack B, Plegue M, Joshi S, Shellhaas R. Treatment adherence among adolescents with epilepsy: what really matters? *Epilepsy Behav*. Apr 2013;27(1):59-63. doi:10.1016/j.yebeh.2012.11.047
141. Xie X, Yang H, Nie A, Chen H, Li J. Predictors of medication nonadherence in patients with systemic lupus erythematosus in Sichuan: a cross-sectional study. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1505-1511. doi:10.2147/ppa.S169776
142. Faught E. Adherence to antiepilepsy drug therapy. *Epilepsy Behav*. Nov 2012;25(3):297-302. doi:10.1016/j.yebeh.2012.08.027
143. Da Mota Gomes M, Navarro T, Keepanasseril A, Jeffery R, Haynes RB. Increasing adherence to treatment in epilepsy: what do the strongest trials show? *Acta Neurol Scand*. Mar 2017;135(3):266-272. doi:10.1111/ane.12668
144. AlAjmi R, Al-Aqeel S, Baz S. The impact of a pharmacist-led educational interview on medication adherence of Saudi patients with epilepsy. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:959-964. doi:10.2147/ppa.S124028
145. Plumpton CO, Brown I, Reuber M, Marson AG, Hughes DA. Economic evaluation of a behavior-modifying intervention to enhance antiepileptic drug adherence. *Epilepsy Behav*. Apr 2015;45:180-6. doi:10.1016/j.yebeh.2015.01.035
146. Simon-Tuval T, Neumann PJ, Greenberg D. Cost-effectiveness of adherence-enhancing interventions: a systematic review. *Expert Rev*

Pharmacoecon Outcomes Res. 2016;16(1):67-84.
doi:10.1586/14737167.2016.1138858

147. Al-Aqeel S, Gershuni O, Al-Sabhan J, Hiligsmann M. Strategies for improving adherence to antiepileptic drug treatment in people with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* Feb 3 2017;2(2):Cd008312. doi:10.1002/14651858.CD008312.pub3

148. Kwon CS, Wagner RG, Carpio A, Jetté N, Newton CR, Thurman DJ. The worldwide epilepsy treatment gap: A systematic review and recommendations for revised definitions - A report from the ILAE Epidemiology Commission. *Epilepsia.* Mar 2022;63(3):551-564. doi:10.1111/epi.17112

149. Meyer AC, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull World Health Organ.* Apr 2010;88(4):260-6. doi:10.2471/blt.09.064147

150. Mbuba CK, Ngugi AK, Newton CR, Carter JA. The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia.* Sep 2008;49(9):1491-503. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01693.x

151. Meyer AC, Dua T, Boscardin WJ, Escarce JJ, Saxena S, Birbeck GL. Critical determinants of the epilepsy treatment gap: a cross-national analysis in resource-limited settings. *Epilepsia.* Dec 2012;53(12):2178-85. doi:10.1111/epi.12002

152. Owolabi LF, Owolabi SD, Adamu B, Jibo AM, Alhaji ID. Epilepsy treatment gap in Sub-Saharan Africa: Meta-analysis of community-based studies. *Acta Neurol Scand.* Jul 2020;142(1):3-13. doi:10.1111/ane.13246

153. El-Tallawy HN, Farghaly WM, Rageh TA, et al. Spectrum of epilepsy - prevalence, impact, and treatment gap: an epidemiological study from Al-

Quseir, Egypt. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1111-8. doi:10.2147/ndt.S87765

154. Ratsimbazafy V, Andrianabelina R, Randrianarisona S, Preux PM, Odermatt P. Treatment gap for people living with epilepsy in Madagascar. *Trop Doct.* Jan 2011;41(1):38-9. doi:10.1258/td.2010.100254

155. Wang WZ, Wu JZ, Wang DS, et al. The prevalence and treatment gap in epilepsy in China: an ILAE/IBE/WHO study. *Neurology.* May 13 2003;60(9):1544-5. doi:10.1212/01.wnl.0000059867.35547.de

156. Ding X, Zheng Y, Guo Y, et al. Active epilepsy prevalence, the treatment gap, and treatment gap risk profile in eastern China: A population-based study. *Epilepsy Behav.* Jan 2018;78:20-24. doi:10.1016/j.yebeh.2017.10.020

157. Moalong KMC, Espiritu AI, Fernandez MLL, Jamora RDG. Treatment gaps and challenges in epilepsy care in the Philippines. *Epilepsy Behav.* Feb 2021;115:107491. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107491

158. Guekht A, Zharkinbekova N, Shpak A, Hauser WA. Epilepsy and treatment gap in urban and rural areas of the Southern Kazakhstan in adults. *Epilepsy Behav.* Feb 2017;67:98-104. doi:10.1016/j.yebeh.2016.11.028

159. Tuan NA, Cuong le Q, Allebeck P, Chuc NT, Persson HE, Tomson T. The prevalence of epilepsy in a rural district of Vietnam: a population-based study from the EPIBAVI project. *Epilepsia.* Sep 2008;49(9):1634-7. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01663.x

160. Noronha AL, Marques LH, Borges MA, Cendes F, Guerreiro CA, Min LL. Assessment of the epilepsy treatment gap in two cities of south-east of Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* Sep 2004;62(3b):761-3. doi:10.1590/s0004-282x2004000500003

161. Firkin AL, Marco DJ, Saya S, et al. Mind the gap: Multiple events and lengthy delays before presentation with a "first seizure". *Epilepsia*. Oct 2015;56(10):1534-41. doi:10.1111/epi.13127
162. Pellinen J, Tafuro E, Baehr A, Barnard S, Holmes M, French J. The Impact of Clinical Seizure Characteristics on Recognition and Treatment of New-onset Focal Epilepsy in Emergency Departments. *Acad Emerg Med*. Apr 2021;28(4):412-420. doi:10.1111/acem.14114
163. McIntosh AM, Tan KM, Hakami TM, et al. Newly diagnosed seizures assessed at two established first seizure clinics: Clinic characteristics, investigations, and findings over 11 years. *Epilepsia Open*. Mar 2021;6(1):171-180. doi:10.1002/epi4.12460
164. Hamer HM, Kostev K. Sociodemographic disparities in administration of antiepileptic drugs to adults with epilepsy in Germany: a retrospective, database study of drug prescriptions. *CNS Drugs*. Aug 2014;28(8):753-9. doi:10.1007/s40263-014-0187-x
165. Pisu M, Richman J, Piper K, et al. Quality of Antiepileptic Treatment Among Older Medicare Beneficiaries With Epilepsy: A Retrospective Claims Data Analysis. *Med Care*. Jul 2017;55(7):677-683. doi:10.1097/mlr.0000000000000724
166. Joshi S, Gali K, Radecki L, et al. Integrating quality improvement into the ECHO model to improve care for children and youth with epilepsy. *Epilepsia*. Sep 2020;61(9):1999-2009. doi:10.1111/epi.16625
167. Barbaro NM, Quigg M, Ward MM, et al. Radiosurgery versus open surgery for mesial temporal lobe epilepsy: The randomized, controlled ROSE trial. *Epilepsia*. Jun 2018;59(6):1198-1207. doi:10.1111/epi.14045

168. Engel J, Jr., McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *Jama*. Mar 7 2012;307(9):922-30. doi:10.1001/jama.2012.220
169. Solli E, Colwell NA, Say I, et al. Deciphering the surgical treatment gap for drug-resistant epilepsy (DRE): A literature review. *Epilepsia*. Jul 2020;61(7):1352-1364. doi:10.1111/epi.16572
170. Samanta D, Leigh Hoyt M, Scott Perry M. Healthcare professionals' knowledge, attitude, and perception of epilepsy surgery: A systematic review. *Epilepsy Behav*. Sep 2021;122:108199. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108199
171. Sirven JJ. The silent gap between epilepsy surgery evaluations and clinical practice guidelines. *Eur J Neurol*. Apr 2010;17(4):522-3. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02892.x
172. Burneo JG, Shariff SZ, Liu K, Leonard S, Saposnik G, Garg AX. Disparities in surgery among patients with intractable epilepsy in a universal health system. *Neurology*. Jan 5 2016;86(1):72-8. doi:10.1212/wnl.0000000000002249
173. McClelland S, 3rd, Guo H, Okuyemi KS. Racial disparities in the surgical management of intractable temporal lobe epilepsy in the United States: a population-based analysis. *Arch Neurol*. May 2010;67(5):577-83. doi:10.1001/archneurol.2010.86
174. Beatty CW, Lockrow JP, Gedela S, Gehred A, Ostendorf AP. The Missed Value of Underutilizing Pediatric Epilepsy Surgery: A Systematic Review. *Semin Pediatr Neurol*. Oct 2021;39:100917. doi:10.1016/j.spen.2021.100917
175. Samanta D, Ostendorf AP, Willis E, et al. Underutilization of epilepsy surgery: Part I: A scoping review of barriers. *Epilepsy Behav*. Apr 2021;117:107837. doi:10.1016/j.yebeh.2021.107837

