

Bài 13: THUỐC CHỮA ĐỘNG KINH

MỤC TIÊU HỌC TẬP: Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Phân loại được thuốc điều trị động kinh theo cơn và các cách tác dụng của thuốc chữa động kinh.
2. Trình bày được cơ chế tác dụng, tác dụng dược lý và áp dụng điều trị của các thuốc diphenylhydantoin, phenobarbital, carbamazepin và acid valproic.
3. Trình bày được nguyên tắc dùng thuốc chữa động kinh.

1. ĐẠI CƯƠNG

Thuốc chữa động kinh là những thuốc có khả năng loại trừ hoặc làm giảm tần số, mức độ trầm trọng của các cơn động kinh, hoặc các triệu chứng tâm thần kèm theo bệnh động kinh, mà không gây ngủ. Thuốc mê và thuốc ngủ cũng có tác dụng chống co giật, nhưng tác dụng này chỉ xuất hiện sau khi người bệnh đã ngủ.

Thuốc chống động kinh cũng không cùng nghĩa với thuốc chống co giật.

1.1. Phân loại cơn động kinh

Các cơn động kinh luôn xuất phát từ vỏ não và được phân loại thành:

- Cơn động kinh cục bộ: bắt đầu từ 1 ổ trên vỏ não và tùy theo vùng chức phận mà thể hiện ra triệu chứng. Thí dụ, vị trí tổn thương ở vùng vỏ não vận động, sẽ có triệu chứng giật rung ở phần cơ thể do vùng vỏ não ấy kiểm tra. Trong loại này còn phân ra:

. Cơn cục bộ đơn giản, bệnh nhân vẫn còn ý thức kéo dài khoảng 30 -60 giây.

. Cơn cục bộ phức hợp, có kèm theo mất ý thức, kéo dài khoảng 30 giây đến 2 phút.

- Cơn động kinh toàn thể: ngày từ đầu đã lan rộng toàn bộ 2 bán cầu đại não. Có thể gặp:

. Không có cơn co giật: bất chợt mất ý thức khoảng 30 giây trong lúc đang làm việc (động kinh cơn nhỏ - petit mal).

. Cơn giật rung cơ: co thắt bất ngờ, ngắn (khoảng 30 giây) có thể giới hạn ở một chi, một vùng, hoặc toàn thể.

. Cơn co cứng - giật rung toàn cơ thể (động kinh cơn lớn - grand mal).

1.2. Phân loại thuốc điều trị theo cơn

Loại động kinh	Thuốc thông thường	Thuốc mới
Động kinh cục bộ		
. Cục bộ đơn giản	Carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, primidon, valproat	Gabapentin Lamotrigin
. Cục bộ phức hợp	Carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, primidon, valproat	Gabapentin Lamotrigin

<i>Động kinh toàn thể</i>		
. Không cơn co giật	Clonazepam, ethosuximid, valproat	Lamotrigin
. Cơn giật rung	valproat	Lamotrigin
. Cơn co cứng- giật rung	Carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon, valproat	Lamotrigin

1.3. Cách tác dụng của thuốc chữa động kinh

Các thuốc chữa động kinh có thể tác động theo một trong ba cơ chế sau:

- Làm tăng dẫn truyền ức chế của hệ GABA -ergic
- Làm giảm dẫn truyền kích thích, thường là hệ glutamatergic.
- Làm thay đổi sự dẫn truyền ion qua màng neuron do tác động trên kênh Na^+ phụ thuộc điện thế, hoặc kênh Ca^{++} typ T.

Vì cơ chế bệnh sinh của động kinh chưa được hoàn toàn biết rõ cho nên các thuốc chữa động kinh chỉ ức chế được các triệu chứng của bệnh chứ không dự phòng và điều trị được bệnh. Thuốc phải được sử dụng lâu dài, để có nhiều tác dụng không mong muốn. Do đó cần được giám sát nghiêm ngặt.

2. CÁC THUỐC CHÍNH

Sau đây chỉ trình bày những thuốc có trong danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam lần thứ 5 (2005)

2.1. Dẫn xuất hydantoin: Diphenylhydantoin (Phenytoin, Dilantin)

Diphenylhydantoin là một trong những thuốc có tác dụng tốt chữa mọi thể động kinh, trừ động kinh thể không có cơn co giật.

2.1.1. Tác dụng và cơ chế

Phenytoin có tác dụng chống cơn động kinh nhưng không gây ức chế toàn bộ hệ thần kinh trung ương. Liều độc còn gây kích thích. Tác dụng trên cơn co giật động kinh cũng giống phenobarbital, nhưng không gây an thần và ngủ.

Phenytoin có tác dụng ổn định màng tế bào thần kinh và cơ tim, làm giảm luồng Na^+ trong hiệu thế hoạt động trong khi cực do các chất hóa học (ức chế kênh Na^+ cảm ứng với điện thế).

2.1.2. Dược động học

Phenytoin là acid yếu, có $\text{pKa} = 8,3$ tan trong nước kém.

Hấp thu qua đường tiêu hóa chậm và đôi khi không hoàn toàn. Nồng độ tối đa trong máu khi uống là từ 3 - 12 giờ. Gắn vào protein huyết tương 90%. Nồng độ trong thần kinh trung ương tương đương nồng độ trong huyết tương. Phần lớn chuyển hóa ở gan và thải trừ qua thận dưới dạng liên hợp, chỉ 5% dưới dạng không chuyển hóa. Thời gian bán thải từ 6-24 giờ.

2.1.3. Tác dụng không mong muốn

- Da và niêm mạc: viêm lợi quá sản, mẩn da, lupus ban đỏ.

- Máu: thiếu máu hồng cầu to do thiếu acid folic (do thuốc phong tỏa sự hấp thu acid folic tại ruột), giảm bạch cầu...

- Tiêu hóa: nôn, cơn đau bụng cấp.

- Thần kinh-tâm thần: liên quan đến nồng độ thuốc trong máu:

$\leq 20 \mu\text{g/ml}$ có tác dụng điều trị.

$= 30 \mu\text{g/ml}$ làm rung giật nhãn cầu.

$= 40 \mu\text{g/ml}$ gây mất phối hợp động tác.

$> 40 \mu\text{g/ml}$ gây rối loạn tâm thần.

- Xương: còi xương hoặc mềm xương, có thể là do rối loạn chuyển hóa vitamin D, nhất là khi phối hợp với phenobarbital.

2.1.4. Tương tác thuốc

Cloramphenicol, dicumarol, isoniazid, cimetidin có thể làm tăng nồng độ của phenytoin trong huyết tương do làm giảm chuyển hóa. Trái lại, carbamazepin làm tăng chuyển hóa nên làm giảm nồng độ phenytoin trong huyết tương.

Salicylat, tolbutamid, sulfisoxazol tranh chấp với phenytoin ở vị trí gắn vào protein huyết tương.

2.1.5. Áp dụng điều trị

Phenytoin (Dihydan, Dilantin): viên nén 30-100mg; ống tiêm 50mg/ml. Liều đầu 3-5mg/kg (300mg/ngày). Theo dõi nồng độ thuốc trong máu, khi đạt được nồng độ có tác dụng, nghỉ 1 tuần. Liều cao 300mg/ngày thì khoảng cách giữa các đợt điều trị là 2 tuần. Có thể dùng liều 1 lần/ngày.

Phenytoin tiêm tĩnh mạch không vượt quá 50mg/phút, pha loãng trong NaCl 0,9% vì thuốc có pH base, kích thích. Không tiêm bắp, gây tổn thương tổ chức.

2.2. Phenobarbital (Gardenal, Luminal)

Phenobarbital thuộc nhóm barbiturat (xem bài “thuốc ngủ”), là thuốc đầu tiên dùng điều trị động kinh (1912). Khác với barbiturat khác, phenobarbital có tác dụng chống các cơn co giật của động kinh ngay cả với những liều chưa gây an thần hoặc ngủ. Thuốc giới hạn được sự lan truyền của cơn co giật và nâng được ngưỡng kích thích gây co giật.

Phenobarbital và cả pentobarbital tác dụng trên receptor GABA-A làm tăng quá trình ức chế. Ngoài ra còn chặn kênh Ca^{++} trước xinap nên làm giảm giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh, đặc biệt là glutamat nên làm giảm mạnh các quá trình kích thích trên thần kinh trung ương.

Vì ít độc và giá rẻ nên tương đối được dùng rộng rãi, nhưng có nhược điểm là gây an thần, ngủ gà và có xu hướng làm rối loạn hành vi của trẻ em nên cần thận trọng.

Liều lượng: uống 0,1 - 0,3 g/ngày (1 - 5 mg/kg). Không ngừng thuốc đột ngột để tránh trạng thái động kinh liên tục.

2.3. Dẫn xuất Iminostilben: Carbamazepin

2.3.1. Tác dụng và cơ chế

Tuy trên động vật thực nghiệm và người, carbamazepin có nhiều điểm giống như phenytoin, nhưng:

- Tác dụng chống cơn co giật gây ra bởi pentylentetrazol lại mạnh hơn.
- Có tác dụng điều trị bệnh nhân bị hưng trầm cảm, kể cả những trường hợp lithium không còn tác dụng.
- Có tác dụng chống bài niệu do làm giảm nồng độ ADH huyết tương.

Các cơ chế này đều chưa rõ. Các dẫn xuất iminostilben cũng ức chế kênh Na^+ như phenytoin.

2.3.2. Dược động học

Carbamazepin được hấp thu chậm qua đường tiêu hóa, nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 4 -8 giờ và giữ được tới 24 giờ. Gắn vào protein huyết tương 75% và phân phối vào mọi mô. Nồng độ trong dịch não tủy tương đương với dạng tự do trong huyết tương.

Bị chuyển hóa ở gan, cho 10- 11 epoxid vẫn còn hoạt tính. Dưới 3% thải qua thận dưới dạng không đổi. Thời gian bán thải từ 10 đến 20 giờ. Dùng cùng với phenobarbital hoặc phenytoin, thời gian bán thải giảm còn 9-10 giờ.

2.3.3. Tác dụng không mong muốn

- Thường gặp: ngủ gà, chóng mặt, nhìn lóa, mất động tác, buồn nôn, nôn.
- Ngoài ra, có thể gặp: rối loạn tạo máu, tổn thương nặng ngoài da, viêm gan ứ mật, suy thận cấp, suy tim. Vì vậy, trong quá trình điều trị cần kiểm tra các chức phận trên.
- Phản ứng dị ứng.

2.3.4. Áp dụng lâm sàng

- Chỉ định:
 - . Cơn động kinh thể tâm thần vận động.
 - . Cơn co giật cứng hoặc giật rung cục bộ hoặc toàn thân.
 - . Tác dụng giảm đau đặc hiệu trong viêm dây thần kinh tam thoa.
- Chế phẩm:

Carbamazepin (Tegretol) viên nén 100-200mg.

Liều đầu 200mg x2 lần/ngày. Tăng dần liều tới 600 -1200mg. Trẻ em 20-30mg/kg. Nên chia liều hàng ngày làm 3 — 4 lần để giữ được nồng độ hằng định trong máu.

2.4. Acid valproic

2.4.1. Tác dụng dược lý và cơ chế

- Tác dụng trên *mọi loại* động kinh.
- Rất ít tác dụng an thần và tác dụng phụ.
- Các giả thiết hiện nay đều cho rằng valproat ức chế kênh Na^+ nhạy cảm với điện thế (MacDonald, 1988) và làm tăng tích lũy GABA (L Öscher, 1985). Những tác dụng đó giống với tác dụng của phenytoin và carbamazepin. Ngoài ra còn làm giảm dòng Ca^{++} qua kênh.

2.4.2. Dược động học

Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua tiêu hóa. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau 1-4 giờ. Gắn vào protein huyết tương 90%. Nồng độ trong dịch não tủy tương đương trong huyết tương. Hầu như hoàn toàn bị chuyển hóa ở gan, trong đó có một chất chuyển hóa 2-propyl-2-pentanoic acid vẫn còn hoạt tính như chất mẹ. Thời gian bán thải là 15 giờ.

2.4.3. Tác dụng không mong muốn

- Khoảng 16% có các triệu chứng chán ăn, buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị.
- Khi dùng liều cao 7-30 mg/kg có thể gặp viêm gan cấp, viêm tụy, an thần, run, hói, giảm prothrombin.

2.4.4. Áp dụng lâm sàng

- Chỉ định: động kinh các loại, đặc biệt là thể không có cơn co giật.
- Chế phẩm:

Acid valproic (Depakin): viên bọc đường 250mg; sirô 5ml có 250mg hoạt chất. Liều đầu 15mg/kg, tăng dần hàng tuần 5 - 10mg/kg cho tới 60mg/kg. Nồng độ điều trị trong máu từ 30 đến 100µg/ml.

3. NHỮNG VẤN ĐỀ TRONG SỬ DỤNG THUỐC

3.1. Nguyên tắc dùng thuốc

- Chỉ dùng thuốc khi đã có chẩn đoán lâm sàng chắc chắn.
- Lúc đầu chỉ dùng một thuốc.
- Cho liều từ thấp tăng dần, thích ứng với các cơn.
- Không ngừng thuốc đột ngột.
- Phải đảm bảo cho bệnh nhân uống đều hàng ngày, không quên.
- Cấm uống rượu trong quá trình dùng thuốc.
- Chờ đợi đủ thời hạn để đánh giá hiệu quả của điều trị:
 - . Vài ngày với ethosuximid, benzodiazepin
 - . Hai ba tuần với phenobarbital, phenytoin
 - . Vài tuần với valproic acid.
- Hiểu rõ các tác dụng phụ, tác dụng không mong muốn của từng thuốc để theo dõi kịp thời.
- Nếu có thể, kiểm tra nồng độ của thuốc trong máu khi cần.

3.2. Điều trị động kinh và thai nghén

Tỷ lệ thai nhi có dị dạng hoặc tử vong ở người mẹ có động kinh được điều trị cao hơn người bình thường 2 - 3 lần. Các cơn động kinh cũng thường tăng lên khi có thai, có thể do nồng độ thuốc trong huyết tương giảm.

Khi có thai vẫn không được ngừng thuốc, tuy nhiên, tùy theo từng trường hợp, có thể giảm liều, nhất là trong 3 tháng đầu.

Trẻ mới đẻ ở những người mẹ điều trị bằng phenobarbital, primidon hoặc phenytoin có thể gặp tai biến chảy máu do thiếu vitamin K, cần bổ sung dự phòng trước bằng vitamin K.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. *Phân loại các thuốc điều trị động kinh theo cơ và trình bày các cách tác dụng của thuốc chữa động kinh nói chung.*
2. *Trình bày tác dụng và áp dụng điều trị của dẫn xuất hydantoin (Phenytoin) và phenobarbital trong điều trị động kinh.*
3. *Phân tích tác dụng điều trị và tác dụng không mong muốn của carbamazepin và acid valproic.*