

giảm cân trong kế hoạch điều trị cho bệnh nhân hen có béo phì; khi giảm 5 - 10% trọng lượng cơ thể có thể cải thiện kiểm soát hen.

7.7. Hen ở người cao tuổi

Người cao tuổi thường có nhiều bệnh đi kèm, việc điều trị có thể gây khó khăn cho việc kiểm soát cơn hen. Những yếu tố như bệnh viêm khớp, mắt, đường hô hấp và phác đồ điều trị bệnh hen có các bệnh này sẽ phức tạp hơn, vì vậy chiến lược điều trị phải cân nhắc loại thuốc dùng và dụng cụ hít, xịt.

7.8. Hen và bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD): thường gặp cùng bệnh hen. Các cơn trào ngược dạ dày thực quản cần được điều trị để tăng cường sức khỏe chung cho người bệnh. Tuy nhiên, những bệnh nhân kiểm soát hen kém không nên điều trị bằng các thuốc chống trào ngược trừ khi các bệnh nhân này có triệu chứng trào ngược.

7.9. Lo lắng, trầm cảm ở bệnh nhân hen

Lo lắng và trầm cảm thường gặp ở bệnh nhân hen, thường phối hợp với hen nặng và giảm chất lượng cuộc sống. Cần được hỗ trợ để phân biệt giữa triệu chứng của lo lắng và triệu chứng của hen.

7.10. Aspirin - bệnh đường hô hấp nặng (AERD)

Tiền sử những đợt hen nặng sau khi dùng aspirin hoặc NSAID cần được lưu ý. Bệnh nhân thường bị hen nặng và có polyp mũi. Kháng định chẩn đoán aspirin và AERD có thể đòi hỏi phải làm test thử thách (kích thích) tại các trung tâm chuyên sâu với đầy đủ điều kiện cấp cứu. Khi có tiền sử rõ ràng aspirin gây ra bệnh đường hô hấp nặng thì khuyến cáo tránh dùng NSAID. ICS là thuốc điều trị chính, nhưng OCS có thể được chỉ định. LTRA có thể được dùng. Giám mẫn cảm đặc hiệu đôi khi có hiệu quả, nhưng nhất thiết phải dưới sự giám sát của chuyên gia; có thể làm tăng rủi ro của tác dụng có hại của thuốc như viêm dạ dày chảy máu đường tiêu hóa.

7.11. Dự ứng thức ăn, phấn vệ và hen

Dự ứng thức ăn hiếm khi kích hoạt triệu chứng hen. Điều này nhất thiết phải được đánh giá bởi test đặc hiệu. Chắc chắn dự ứng thức ăn là yếu tố rủi ro liên quan đến tử vong do hen. Kiểm soát hen tốt là yếu tố cực kỳ quan trọng. Bệnh nhân hen có thể bị phấn vệ, cần có kế hoạch và được huấn luyện để phòng tránh thức ăn có thể gây phấn vệ và sử dụng adrenalin đường tiêm.

7.12. Hen và phẫu thuật

Hen có thể xảy ra bất kỳ lúc nào khi phẫu thuật. Kiểm soát cơn hen tốt cần được thực hiện trước khi phẫu thuật. Kháng định chắc chắn rằng, kiểm soát hen tốt là yếu tố quan trọng nhất xuyên suốt cho toàn bộ cuộc phẫu thuật. Bệnh nhân hen đang dùng ICS liều cao kéo dài, hoặc phải uống corticoid nhiều hơn 2 lần hàng tuần trong 6 tháng qua, thì phải được dùng hydrocortison trước phẫu thuật để giảm rủi ro suy tuyến thượng thận.

Cập nhật lần cuối: 2021.

SỬ DỤNG HỢP LÝ THUỐC KHÁNG ĐỘNG KINH

Đại cương

Động kinh là một hội chứng bệnh lý của não có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau gây ra có đặc điểm là sự tái diễn của các cơn kích thích tế bào thần kinh ở não gây hoạt động phóng lực kích phát được thể hiện trên lâm sàng và qua một số xét nghiệm cận lâm sàng đặc hiệu.

Khoảng 1% dân số thế giới mắc động kinh. Hàng năm ước có 20 - 25 trường hợp mới phát hiện trên 100 000 người và số người bệnh có ít nhất một cơn động kinh trong cuộc đời là 5%. Tài liệu của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) và Liên hội quốc tế chống động

kinh (ILAE) cho biết hiện ước tính có 50 triệu người bệnh động kinh trên thế giới trong đó 80% thuộc các nước đang phát triển. Ở các nước phát triển tỷ lệ mới phát hiện hàng năm là 24 - 53 đối với 100 000 người, còn ở các nước đang phát triển là 49,3 - 190 đối với 100 000 người.

Lịch sử tự nhiên của động kinh bắt đầu từ tuổi ấu thơ. Khoảng 2% trẻ dưới 2 tuổi và 7% trẻ dưới 5 tuổi mắc động kinh; một nửa tổng số người bệnh nói chung có cơn đầu tiên vào lúc 15 tuổi và hơn 75% người bệnh thấy xuất hiện động kinh trước 18 tuổi. Ở người trên 60 tuổi, tỷ lệ bệnh mới phát hiện hàng năm khoảng 100 đối với 100 000 người.

Năm 1981, Liên hội quốc tế chống động kinh đã đưa ra bảng Phân loại các cơn động kinh hiện vẫn được sử dụng rộng rãi.

Phân loại

Bảng 1: Phân loại quốc tế các cơn động kinh (1981)

<p>1. Cơn toàn bộ Cơn vắng ý thức:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Điển hình (động kinh cơn nhỏ). b. Không điển hình. <p>Cơn rung giật cơ. Cơn giật (clonic). Cơn co cứng/trương lực (tonic). Cơn co cứng/co giật (tonico - clonic). Cơn mất trương lực (atonic, astatic).</p>
<p>2. Cơn cục bộ</p> <p>2.1. Cơn cục bộ đơn thuần (không biến đổi ý thức):</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Với dấu hiệu vận động. b. Với dấu hiệu cảm giác cơ thể hoặc giác quan. c. Với dấu hiệu thực vật. d. Với dấu hiệu tâm thần. <p>2.2. Cơn cục bộ phức hợp (kèm biến đổi ý thức):</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Khởi phát cục bộ đơn thuần tiếp nối có rối loạn ý thức và/hoặc động tác tự động. b. Với rối loạn ý thức ngay lúc khởi phát cơn, có hoặc không kèm theo động tác tự động. <p>2.3. Cơn cục bộ toàn bộ hóa thứ phát:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Cơn cục bộ đơn thuần toàn bộ hóa thứ phát. b. Cơn cục bộ phức hợp toàn bộ hóa thứ phát. c. Cơn cục bộ đơn thuần tiến triển sang cơn cục bộ phức hợp rồi toàn bộ hóa thứ phát.
<p>3. Cơn không phân loại được</p>

Năm 1989, Liên hội quốc tế chống động kinh, căn cứ vào Bảng Phân loại quốc tế (1981 - 1985) về các cơn co giật, động kinh và các hội chứng động kinh, đã đề xuất bốn nhóm lớn trình bày dưới đây. Tuy sau đó (1991) một Phân loại mới đã được đề nghị nhưng đến nay Phân loại 1989 vẫn được sử dụng phổ biến.

Bảng 2: Phân loại quốc tế các cơn động kinh (1989).

<p>1. Động kinh cục bộ</p> <p>1.1. Nguyên phát:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Động kinh lành tính tuổi thơ có kích phát vùng đỉnh. b. Động kinh lành tính tuổi thơ có kích phát vùng chẩm. c. Động kinh tiên phát khi đọc. <p>1.2. Triệu chứng:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Hội chứng Kojenikov hoặc động kinh cục bộ tiếp diễn. b. Động kinh thùy não. Động kinh thùy thái dương. Động kinh thùy trán. Động kinh thùy đỉnh. Động kinh thùy chẩm. <p>1.3. Căn nguyên ẩn.</p>

2. Động kinh toàn bộ**2.1. Nguyên phát:**

- Co giật sơ sinh lành tính.
- Co giật sơ sinh lành tính gia đình.
- Động kinh rung giật cơ lành tính tuổi thơ.
- Động kinh cơn vắng tuổi thơ.
- Động kinh cơn vắng tuổi thiếu niên.
- Động kinh rung giật cơ thiếu niên.
- Động kinh có cơn lớn lúc thức giấc.
- Động kinh có cơn xảy ra theo cách kích thích đặc hiệu.
- Các động kinh toàn bộ nguyên phát khác.

2.2. Căn nguyên ẩn hoặc triệu chứng

- Co thất trẻ thơ.
- Hội chứng West.
- Hội chứng Lennox-Gastaut.
- Động kinh với cơn rung giật cơ - mất trương lực.
- Động kinh với cơn vắng - rung giật cơ.

2.3. Triệu chứng:

- Không có nguyên nhân đặc hiệu.
- Bệnh não rung giật cơ sớm.
- Bệnh não động kinh trẻ em (hội chứng Ohtahara).
- Các hội chứng khác.
- Hội chứng đặc hiệu.

3. Động kinh không xác định được cục bộ hay toàn bộ**3.1. Kết hợp cơn cục bộ và toàn bộ:**

- Cơn động kinh sơ sinh.
- Động kinh rung giật cơ nặng.
- Động kinh có nhện - sóng liên tục khi ngủ.
- Động kinh có thất ngôn mắc phải (hội chứng Landau-Kleffner).

3.2. Các động kinh khác không rõ cục bộ hay toàn bộ.**4. Hội chứng đặc biệt****4.1. Cơn liên quan đến một tình trạng gây động kinh thoáng qua:**

- Co giật do sốt cao.
- Cơn chỉ xảy ra do một yếu tố chuyển hóa hoặc nhiễm độc.

4.2. Cơn đơn độc, động kinh liên tục đơn độc.**Chẩn đoán**

Chẩn đoán động kinh chủ yếu là chẩn đoán lâm sàng dựa trên hỏi bệnh, thăm khám toàn diện, hệ thống để có thể đặt chẩn đoán quyết định, thể bệnh và nguyên nhân.

Cơn động kinh là một hiện tượng cấp tính, xảy ra nhất thời, thoáng qua còn bệnh động kinh là tình trạng diễn ra các cơn động kinh tái phát, mạn tính, trong nhiều năm. Như vậy một cơn động kinh duy nhất không tạo nên bệnh động kinh và những cơn động kinh xảy ra bất chợt thoáng qua cũng không phải là bệnh động kinh. Mặt khác không có loại động kinh nào không có cơn lâm sàng cũng như không chỉ có một bệnh động kinh mà có nhiều loại động kinh khác nhau.

Về lâm sàng cần phân biệt các cơn động kinh với các cơn có biểu hiện thần kinh nhưng không do não (ví dụ cơn hạ calci huyết, hạ đường huyết...), các cơn không phải là động kinh (ví dụ cơn đau nửa đầu, thiếu oxy não, cơn ngất, cơn đột quy não...) và các cơn do căn nguyên tâm lý.

Để giúp chẩn đoán lâm sàng còn cần tới các thăm dò chức năng và xét nghiệm cận lâm sàng như: Ghi điện não, ghi điện cơ, ghi điện tim, siêu âm mạch não, chụp hình ảnh não (chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ, chụp mạch máu...), chụp X-quang qui ước khoang ngực, sinh hóa máu và nước tiểu, vi sinh y học, v.v.

Tuy nhiên cơ bản phải dựa trên các đặc điểm lâm sàng - điện não mô tả dưới đây.

Cơn động kinh toàn bộ (Động kinh cơn lớn)

Trên lâm sàng, ý thức của người bệnh bị mất hoặc rối loạn kèm với

những triệu chứng thực vật (hô hấp, tuần hoàn, bài tiết...) đồng thời với những hiện tượng vận động cân đối hai bên cơ thể là co giật (co cứng và/hoặc co giật), mất động tác chủ động, mất trương lực cơ bình thường.

Trên bản ghi điện não thấy xuất hiện các phóng lực kịch phát toàn bộ hai bên bán cầu một cách đồng thời và cân xứng. Sự phóng lực của các tế bào thần kinh bị kích thích gây ra cơn động kinh có thể khởi phát ngay từ hai bán cầu não hoặc cũng có thể khởi phát từ một vị trí nào đó của một bên bán cầu rồi sau lan ra toàn bộ não. Do đó có thể phân biệt các cơn động kinh toàn bộ với các cơn động kinh cục bộ toàn bộ hóa thứ phát.

Cơn động kinh vắng ý thức (Động kinh cơn nhỏ)

Đặc điểm chủ yếu của động kinh cơn nhỏ thuần túy ở trẻ em là những cơn vắng ý thức. Đó là những cơn động kinh toàn bộ không có biểu hiện về mặt vận động, diễn ra ngắn trong vài chục giây (thường không quá nửa phút) và xuất hiện nhiều lần trong ngày (có thể hàng chục lần). Biểu hiện các cơn đó có thể đơn thuần hoặc phức hợp. Trong cơn vắng ý thức đơn thuần, bệnh nhi đột ngột mất cảnh tỉnh và tiếp xúc, không bị ngã, mi mắt chớp với nhịp độ 3 lần/giây, không đều, mắt hơi đảo ngược. Cơn dứt cũng đột ngột và bệnh nhi tiếp tục hoạt động bỏ dở lúc mới xảy ra cơn và không hề biết bản thân vừa qua một cơn vắng ý thức. Trong cơn vắng ý thức phức hợp, ngoài những chi tiết nêu trên, còn có thêm một số biểu hiện khác như: Rung giật cơ mặt hoặc ở góc các chi trên, đầu có thể bị ngã ra sau hoặc mất trương lực cơ cục bộ; có các động tác tự động như nhai, nuốt, gãi mũi, xoa bàn tay, cời khuy, cài khuy, nói liu liu; đồng thời có thể kèm theo các hiện tượng thực vật khác. Trên bản ghi điện não xuất hiện nhịp 3 chu kỳ/giây, toàn bộ, hai bên, đối xứng, đều đặn và đồng thời với ưu thế vùng trán - trung tâm. Ngoài cơn, hình ảnh điện não có thể bình thường hoặc có kịch phát ngắn, không đều ở vùng đỉnh - chẩm.

Bệnh thường xảy ra ở trẻ từ 3 - 9 tuổi, có thể giảm nhẹ sau 10 - 15 tuổi hoặc cũng có thể khởi hoàn toàn. Một số trường hợp có thể tiếp diễn sau này và có khi xảy ra các cơn toàn bộ của động kinh cơn lớn.

Cơn động kinh cục bộ

Trên lâm sàng xuất hiện các triệu chứng vận động, cảm giác, giác quan và/hoặc tâm trí, không có tính chất hai bên hoặc toàn thể như các cơn động kinh toàn bộ phản ánh sự phóng lực các kích thích giới hạn ở một diện vỏ não nhất định liên quan đến các chức năng thần kinh riêng biệt.

Trên bản ghi điện não xuất hiện các hình ảnh bất thường cục bộ, có thể không thấy rõ khi ghi điện não ở bề mặt.

Ngoài ra một cơn động kinh cục bộ có thể được tiếp nối sau một thời gian ngắn bằng một cơn động kinh toàn bộ (co giật kèm với mất ý thức) nhưng không thể vì cơn co giật thứ phát đó mà thay đổi chẩn đoán ban đầu là cơn động kinh cục bộ.

Cơn động kinh liên tục (trạng thái động kinh)

Đây là cơn động kinh kéo dài hoặc xảy ra liên tiếp trong những khoảng cách ngắn dẫn đến tình trạng không dứt được động kinh. Động kinh liên tục có thể gặp đối với loại cơn toàn bộ cũng như cục bộ; đặc biệt có khi xảy ra sau ngưng thuốc điều trị động kinh một cách đột ngột. Nguy cơ đối với người bệnh bị động kinh liên tục là sẽ xảy ra các rối loạn thực vật như tăng thân nhiệt (sốt quá cao), nhịp tim nhanh, khó thở, trụy tim - mạch và có thể dẫn tới tử vong.

Điều trị động kinh**Nguyên tắc thiết yếu**

Có hai điểm cơ bản là phải kiểm soát được cơn động kinh và không để xảy ra các tác dụng không mong muốn. Như vậy, sau khi chẩn đoán:

Thầy thuốc điều trị lựa chọn loại thuốc căn cứ vào thể bệnh, loại cơn lâm sàng, thể trạng người bệnh. Phần lớn chỉ dùng một loại

thuốc nhất định với điều kiện giữ được nồng độ thuốc điều trị trong máu sao cho đạt hiệu quả là cắt được cơn lâm sàng mà không gây tác dụng khó chịu cho người bệnh.

Thuốc được chỉ định dùng hàng ngày (có thể chia hai hoặc ba lần), chủ yếu là thuốc uống, đúng theo liều qui định. Người bệnh không được tự ý tăng, giảm hoặc ngừng thuốc đột ngột.

Không bao giờ kết hợp hai thứ thuốc cùng nhóm hóa học với nhau, ví dụ phenobarbital với primidon hoặc diazepam,...

Có kế hoạch kiểm tra định kỳ các chức năng máu, gan, thận của người bệnh sau dùng thuốc.

Hướng dẫn người bệnh có chế độ dinh dưỡng, sinh hoạt, lao động, tập luyện, nghỉ ngơi thích hợp với tình trạng bệnh tật.

Lựa chọn thuốc kháng động kinh

Một thuốc kháng động kinh có thể có nhiều tính chất sinh học thần kinh. Một số thuốc tác động theo một phương thức chủ yếu, một số khác có hoạt tính sinh học phức tạp hơn liên quan đến kích cỡ của phổ tác động điều trị. Một cách khái quát có thể nói rằng phương thức tác động ảnh hưởng tới các đặc tính của màng nội tại các tế bào thần kinh hoặc các yếu tố khớp thần kinh (sự truyền dẫn thần kinh). Hiện nay, chưa rõ cơ chế tác động của một số phân tử như acid valproic, gabapentin. Đối với các phân tử khác, các cơ chế

đó bao gồm: ổn định màng tế bào chặn các kênh natri phụ thuộc điện thế (phenytoin, carbamazepin, lamotrigin, topiramát); chặn các kênh calci phụ thuộc điện thế (ethosuximid); tăng tác động ức chế của acid gammaaminobutyric (GABA) do tác động chủ vận thụ thể GABA-A (benzodiazepin, phenobarbital, topiramát), do ức chế hóa giáng (vigabatrin) hoặc ức chế tái nhập khớp thần kinh (tiagabin) của GABA; ức chế giải phóng các acid amin kích thích, glutamat và aspartat (lamotrigin); chặn thụ thể NMDA (N-methyl-D-aspartat) như felbamat; chặn các thụ thể nhận glutamat loại kainat/AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) như topiramát.

Về mặt dược lý học, khi lựa chọn thuốc kháng động kinh còn phải chú ý tới các tính chất dược động học như: thời gian đạt nồng độ tối đa, tỷ lệ gắn protein, nửa đời thải trừ, nồng độ huyết tương và tính sinh khả dụng. Những thông số dược động học này khác nhau đáng kể ở người trưởng thành và trẻ em đối với một số phân tử kháng động kinh, có thể giải thích được sự khác nhau về mặt liều lượng chỉ định hàng ngày và nồng độ huyết tương được khuyến cáo trong bảng dưới đây (Bảng 3).

Về mặt điều trị, ngoài những nguyên tắc thiết yếu đã nêu trên, còn phải cân nhắc phương thức xử trí động kinh dùng một thuốc

Bảng 3: Một số thông số dược động học và nồng độ huyết tương của thuốc kháng động kinh.

Tên thuốc	Thời gian đạt nồng độ tối đa (giờ)	Tỷ lệ gắn protein (%)	Nửa đời thải trừ (giờ)	Nồng độ trong huyết tương mg/lít (mmol/lít)	Sinh khả dụng (%)	Liều lượng mg/kg/ngày
Phenobarbital	4 - 18	45 - 60	20 - 40 (NL) 40 - 70 (TE)	15 - 30 (65 - 130)	90	2 - 3 (NL) 3 - 4 (TE)
Primidon	6 - 8	0 - 20	6 - 22	5 - 10	100	10 - 15
Phenytoin	4 - 8	90	13 - 95	10 - 20 (40 - 80)	90	3 - 5 (NL) 5 - 8 (TE)
Ethosuximid	3 - 7	10	60 (NL) 30 (TE)	40 - 80 (300 - 600)	100	15 - 20 (NL) 20 - 25 (TE)
Carbamazepin	4 - 8	80	5 - 16	5 - 12 (20 - 50)	80	10 - 20 (NL) 20 - 25 (TE)
Valproat	3 - 8	90	8 - 16	50 - 100 (350 - 700)	100	15 - 20 (NL) 20 - 30 (TE)
Vigabatrin	1 - 2	0	5 - 7	-	100	20 - 55 (NL) 40 - 80 (TE)
Felbamat	2 - 6	25	13 - 20	-	90	15 - 45 (NL) 15 - 45 (TE)
Gabapentin	2 - 3	0	5 - 7	-	35 - 65	15 - 35
Lamotrigin	3	55	30	-	100	3 - 7 (NL) 5 - 15 (TE)
Tiagabin	2	95	7 - 9	-	100	0,5 - 1
Topiramát	3 - 4	13 - 17	20	-	90	3 - 15
Oxcarbazepin	4 - 5	40	8 - 10	-	100	10 - 30 (NL) 10 - 45 (TE)
Levetiracetam	1 - 3	10	6 - 8	-	100	15 - 45 (NL)
Diazepam	2 - 5	95	20 - 40	300 - 450	75 - 100	0,5
Clobazam	1 - 4	90	20	10 - 30	90	0,1
Clonazepam	1 - 4	85	20 - 40	10 - 30	90	0,05

Ghi chú: NL là người lớn; TE là trẻ em.

(đơn trị liệu) hay phối hợp nhiều thuốc (đa trị liệu).

Bao giờ cũng bắt đầu chỉ định một loại thuốc. Lựa chọn thuốc ban đầu này dựa trên thể động kinh, hoạt tính đã biết của phân tử thuốc, khả năng dung nạp (thường nên chọn loại thuốc khi sử dụng lâu dài ít gây tác dụng không mong muốn nhất, đặc biệt đối với chức năng nhận thức) và hoàn cảnh kinh tế - xã hội của người bệnh. Để tránh tác dụng an thần lúc mới dùng thuốc, nên tăng dần liều mỗi lần cách nhau từ 7 đến 10 ngày (riêng phenytoin có thể cho dùng ngay liều duy trì) và cho uống thuốc vào cuối bữa ăn. Khi điều trị bằng một loại thuốc chưa đạt hiệu quả cần xem xét lý do vì chưa cho đủ liều cần thiết hoặc vì phân tử thuốc không phù hợp với bệnh cảnh lâm sàng. Trường hợp không phù hợp sẽ phải thay đổi loại thuốc khác và vẫn chỉ nên chỉ định một loại kháng động kinh.

Xu hướng hiện nay là sau khi dùng một thuốc không đạt hiệu quả sẽ chuyển sang cho người bệnh dùng kết hợp hai loại thuốc phù hợp.

Kết hợp hai loại thuốc với việc sử dụng các phân tử khác nhau thường mang lại kết quả tốt tuy nhiên cần chú ý tới tương tác thuốc. Do đó cần thận trọng thăm dò khi bổ sung, kết hợp hoặc thay thế một loại thuốc mới đặc biệt chú ý tới tác động lâm sàng và liều lượng. Thực tế cho thấy không cần phải thử tất cả các phối hợp thuốc khác nhau; theo kinh nghiệm của các thầy thuốc điều trị có tới 90% trường hợp người bệnh mắc động kinh toàn bộ nguyên phát được kiểm soát tốt các cơn khi thực hiện đúng dùng một thuốc hoặc kết hợp hai thuốc. Thuật ngữ "kháng thuốc" hoặc "kháng trị" được đề cập tới nếu sau 2 năm tiến hành "điều trị đúng" mà vẫn còn có cơn dai dẳng. Khi đó người bệnh cần được thăm khám đánh giá lại tại một trung tâm chuyên khoa sâu về thần kinh học.

Thông thường kết hợp ba loại thuốc ít có khả năng đạt hiệu quả mong muốn. Trái lại, khi dùng nhiều thuốc khác nhau dễ xảy ra tương tác thuốc, liều lượng quá tải và độc tính gia tăng.

Các thuốc kháng động kinh chủ yếu (kinh điển)

Từ trước tới nay, các thuốc này thường được lựa chọn ưu tiên hàng đầu trong điều trị các thể động kinh. Tổ chức Y tế thế giới cũng khuyến cáo sử dụng các thuốc này trong Danh mục các thuốc thiết yếu. *Hướng dẫn sử dụng cụ thể và các thông tin quan trọng liên quan của nhiều thuốc kháng động kinh đã được biên soạn trong từng chuyên luận thuốc.*

Valproat

Valproat được tổng hợp từ năm 1882 là một thuốc kháng động kinh mạnh với phổ rộng có tác dụng đối với mọi loại cơn, động kinh toàn bộ, động kinh cục bộ hoặc động kinh phức hợp, và không gây ngủ. Thuốc được dung nạp khá tốt và khi sử dụng lâu dài không ảnh hưởng tới các chức năng nhận thức.

Valproat được chỉ định trong các trường hợp: Động kinh toàn bộ nguyên phát (cơn lớn, cơn nhỏ, cơn rung giật cơ), động kinh cục bộ (bao gồm cả động kinh Bravais-Jackson), động kinh phức hợp, hội chứng West, hội chứng Lennox-Gastaut. Ngoài ra, có thể sử dụng để phòng co giật do sốt cao ở trẻ em, rối loạn tác phong do động kinh, thối tật (tic) ở trẻ em, nấc không kim được.

Carbamazepin

Carbamazepin được tổng hợp năm 1961 có phổ rộng kháng động kinh từ các cơn cục bộ đến các cơn toàn bộ hóa thứ phát. Thuốc được chỉ định điều trị các loại động kinh cục bộ vì hiệu quả lâm sàng, được dung nạp tốt và không gây rối loạn chức năng nhận thức khi sử dụng lâu dài. Thuốc không được khuyến cáo đối với động kinh toàn bộ nguyên phát vì có thể làm nặng hơn các cơn vắng ý thức điển hình và các cơn rung giật cơ.

Ngoài ra có thể điều trị đau thần kinh mặt (đau dây V) nguyên phát. Trong tâm thần học có thể kết hợp điều trị hưng cảm và dự phòng loạn thần chu kỳ tái phát.

Phenytoin

Phenytoin được dùng trong điều trị động kinh từ năm 1938, có tác dụng kháng động kinh từ các cơn cục bộ đến các cơn toàn bộ hóa thứ phát. Thuốc không có hiệu quả đối với các cơn vắng ý thức điển hình và lại có thể làm cho các cơn đó nặng lên. Vì thuốc có tác dụng an thần nên chế phẩm dạng tiêm được sử dụng trong điều trị động kinh liên tục. Phenytoin được chỉ định điều trị mọi thể động kinh trừ động kinh cơn nhỏ. Thuốc còn có tác dụng chống đau đối với đau dây thần kinh V. Ngoài ra có thể dùng chống loạn nhịp tim trong nhịp nhanh cấp, bệnh Bouveret, nhiễm độc digitalis.

Phenobarbital

Phenobarbital là một thuốc kháng động kinh cổ điển được sử dụng từ năm 1912 để điều trị động kinh. Thuốc có tác dụng đối với tất cả các thể lâm sàng của động kinh trừ các cơn vắng ý thức của động kinh cơn nhỏ. Do đó được chỉ định chủ yếu đối với động kinh cơn lớn và các cơn động kinh cục bộ.

Hiện nay do các tác dụng không mong muốn của thuốc nên phenobarbital không được khuyến cáo dùng đầu tiên trong điều trị động kinh. Khi sử dụng lâu ngày, thuốc có thể làm giảm mức nhanh nhạy của trí tuệ và khả năng tập trung chú ý, gây bệnh cảnh đau loạn dưỡng v.v.

Các thuốc kháng động kinh mới

Đây là những dược chất phân tử được tổng hợp trong nửa sau của thế kỷ XX và được sử dụng trong lâm sàng những năm gần đây. Thuật ngữ "thuốc kháng động kinh mới" nêu lên sự tương phản với các thuốc kháng động kinh cổ điển hoặc thường được dùng phổ biến từ trước tới nay. Điều đáng chú ý là các loại thuốc mới này thường được chỉ định đối với các trường hợp động kinh khó chữa trị sau khi đã được dùng các thuốc kháng động kinh chủ yếu, thứ yếu, hỗ trợ hoặc kết hợp không đạt hiệu quả. Do đó cần thận trọng khi cho chỉ định các thuốc mới, đặc biệt đối với các trường hợp bệnh nhi dưới 12 tuổi.

Các thuốc kháng động kinh mới ít gây tương tác thuốc hơn các thuốc cổ điển, được dung nạp tốt hơn và ít ảnh hưởng tới các chức năng nhận thức. Tuy nhiên, với giá thành cao và các phân tích tổng hợp từ các nghiên cứu ngẫu nhiên được kiểm soát trên các nhóm đối tượng khác nhau còn đang được tiếp tục tiến hành, đặc biệt đối với động kinh khó chữa trị, là những điểm thầy thuốc điều trị cần cân nhắc khi muốn thay thế hoặc loại bỏ hoàn toàn các thuốc được coi là kinh điển.

Oxcarbazepin

Oxcarbazepin có công thức hóa học gần giống carbamazepin và bị epoxid hóa như carbamazepin do đó được dung nạp tốt hơn và chuyển hóa của thuốc không bị ảnh hưởng khi chức năng gan bị suy giảm. Chất chuyển hóa được đào thải theo đường thận nên khi suy thận nặng cần phải giảm liều oxcarbazepin.

Oxcarbazepin được chỉ định giống như carbamazepin và các thuốc kháng động kinh chủ yếu khác, mặt khác có thể thay thế hoặc bổ sung oxcarbazepin vào carbamazepin. Vì phổ tác động kháng động kinh hẹp nên thuốc này bị chống chỉ định trong các động kinh nguyên phát.

Gabapentin

Gabapentin là một thuốc kháng động kinh có cấu trúc hóa học rất gần với acid gamma aminobutyric (GABA) nhưng thực tế thực nghiệm và lâm sàng cho thấy thuốc này không có tác động đến thụ thể GABA. Trong một chừng mực nào đó, gabapentin giống như valproat nhưng khác phenytoin và carbamazepin. Ngoài ra gabapentin không bị chuyển hóa và được thải trừ nguyên dạng.

Thuốc được chỉ định dùng đơn thuần hoặc kết hợp trong điều trị động kinh cục bộ ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi. Đối với bệnh

nhì từ 2 đến 12 tuổi phải điều trị kết hợp. Thuốc không được chỉ định trong động kinh toàn bộ nguyên phát vì có thể làm cho loại cơn vắng ý thức trở nên nặng hơn.

Levetiracetam

Levetiracetam được nghiên cứu từ năm 1980 và được dùng kết hợp điều trị động kinh từ năm 1991. Đây là một dẫn xuất của pyrrolidon, được hấp thu nhanh và ít gắn với protein huyết tương. Cơ chế tác động hiện chưa được rõ nhưng dường như không giống cơ chế tác động của các thuốc kháng động kinh thông dụng khác.

Levetiracetam có tác dụng đối với mọi thể động kinh cục bộ và có thể có hiệu quả đối với một số hội chứng động kinh toàn bộ, đặc biệt là các thể có rung giật cơ. Thuốc thường được chỉ định trong các trường hợp động kinh cục bộ kháng trị ở người lớn. Khi dùng hỗ trợ đối với động kinh cục bộ có hoặc không có toàn bộ hóa thứ phát cũng như dùng trong đơn trị liệu, thuốc đã cho thấy có hiệu quả và an toàn. Levetiracetam có rất ít tác dụng thứ phát, tuy nhiên ở người cao tuổi cần phải giảm liều vì độ thanh thải thường thấp hơn bình thường. Thuốc không có biểu hiện tương tác với các thuốc kháng động kinh khác trừ khi lượng phenytoin gần tới mức bão hòa.

Vigabatrin

Vigabatrin là chất gamma-vinyl của acid gamma aminobutyric, một chất ức chế không hồi phục của GABA-tranaminase và do đó làm tăng hàm lượng GABA trong não, chất trung gian thần kinh ức chế chính của hệ thần kinh trung ương.

Thuốc được chỉ định ưu tiên điều trị hội chứng West khi sử dụng một thuốc. Đối với động kinh cục bộ, có thể kết hợp với vigabatrin khi các thuốc điều trị khác không mang lại hiệu quả. Thuốc bị chống chỉ định trong động kinh nguyên phát có các cơn vắng ý thức điển hình và rung giật cơ. Nói chung vigabatrin được dung nạp tốt. Bất tiện chủ yếu là có thể gây hẹp thị trường đồng tâm ở 30 - 50% người bệnh, do đó chỉ nên cho dùng "khi tuyệt đối cần thiết sau khi các điều trị kết hợp khác không đủ hoặc không được dung nạp".

Felbamat

Felbamat được tổng hợp từ họ carbamat là một chất ức chế men mạnh, được hấp thu nhanh và tính sinh khả dụng cao. Tuy có nhiều cơ chế tác động và hiệu quả đôi khi khá cao nhưng thuốc được dung nạp ở mức trung bình và có ảnh hưởng tới các chức năng nhận thức. Vấn đề lớn nhất là khả năng gây viêm gan mạnh và gây bất sản tùy có thể dẫn đến tử vong. Ở nước ngoài, chỉ định hợp pháp hiện nay dành cho người bệnh mắc hội chứng Lennox - Gastaut kháng trị.

Lamotrigin

Lamotrigin là một phenyltriazin có phổ tác động kháng động kinh rộng bao gồm cả các cơn cục bộ và cơn toàn bộ. Do đó thuốc được chỉ định đối với động kinh toàn thể hoặc cục bộ ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi trong đơn trị liệu hoặc kết hợp. Ở bệnh nhi dưới 12 tuổi, có thể cho điều trị kết hợp với lamotrigin nếu thuốc dùng ban đầu chưa đạt hiệu quả.

Tiagabin

Tiagabin là một chất ức chế đặc hiệu tái hấp thu GABA ở khớp thần kinh, tế bào thần kinh và tế bào thần kinh đệm. Thuốc được hấp thu nhanh, chuyển hóa mạnh và 95% được gắn với protein huyết tương.

Thuốc được dùng kết hợp, bổ sung trong động kinh cục bộ ở người lớn.

Topiramát

Topiramát là một thuốc kháng động kinh phổ rộng được chỉ định trong điều trị kết hợp, bổ sung đối với động kinh cục bộ ở người lớn và trẻ em trên 4 tuổi cũng như trong các động kinh có cơn toàn

bộ cơn giật kháng trị.

Thuốc có tác động an thần, gây rối loạn tập trung và ngôn ngữ, biến đổi tác phong; mặt khác gây chán ăn, giảm thể trọng và đặc biệt có nguy cơ cao gây sỏi thận, glôcôm góc hẹp thứ phát.

Fosphenytoin

Fosphenytoin là một este của phenytoin và chuyển thành phenytoin trong cơ thể. 750 mg fosphenytoin tương đương với 500 mg phenytoin. Thuốc được dùng dưới dạng thuốc tiêm bắp hoặc tĩnh mạch do đó có thể sử dụng trong điều trị động kinh liên tục và dự phòng các cơn động kinh liên tiếp sau chấn thương hoặc sau phẫu thuật thần kinh.

Các thuốc hỗ trợ kháng động kinh

Đây là các thuốc thường được dùng bổ sung, kết hợp hoặc thay thế khi điều trị bằng các thuốc kháng động kinh chủ yếu chưa đạt hiệu quả mong muốn.

Benzodiazepin

Đây là những thuốc tác động tâm trí nhưng đặc biệt lại có tác dụng kháng động kinh mạnh và nhanh đối với mọi loại cơn. Tuy có hiệu lực tức thời nhưng khi người bệnh đã quen thuốc thì cơn động kinh dễ tái phát một đôi lần trong vòng sáu tháng đầu, có khi ngay từ tuần thứ hai. Do đó khi tăng liều thuốc có thể dễ dẫn đến sự xuất hiện các dấu hiệu của độc tính, mặt khác khi ngừng thuốc có thể xảy ra hội chứng cai thuốc với sự xuất hiện của nhiều cơn động kinh.

Có năm dẫn xuất thường dùng là diazepam, clonazepam, nitrazepam, clobazam và clorazepam.

Diazepam và clonazepam được dùng đường tĩnh mạch trong điều trị cấp cứu các cơn động kinh liên tiếp hoặc động kinh liên tục (trạng thái động kinh). Riêng diazepam có thể dùng đường hậu môn để dự phòng và điều trị cơn giật do sốt cao kéo dài.

Clobazam và nitrazepam có thể được sử dụng điều trị hỗ trợ đối với một số thể động kinh kháng trị hoặc trong một số trường hợp như: điều trị từng đợt ngăn ngừa một vài thể động kinh cường phát vào chu kỳ kinh, điều trị một vài thể động kinh xảy ra khi ngủ đêm.

Một số thuốc khác

Ethosuximid có tác dụng đặc hiệu đối với các cơn vắng ý thức điển hình và cũng có thể dùng điều trị các cơn vắng ý thức không điển hình và các cơn rung giật cơ.

Primidon là loại thuốc chuyển hóa trong cơ thể thành phenobarbital do đó khó phân biệt đặc tính riêng của thuốc này so với phenobarbital.

Pheneturid là loại thuốc phối hợp phenobarbital với phenytoin theo những liều nhất định do đó có thể kê đơn bào chế theo y lệnh của thầy thuốc điều trị.

Một số thuốc mới như Ativan (lorazepam dạng tiêm), zonisamid, losigamon, stiripentol, remacemid, ralitolin, pregabalin và nhiều phân tử mới nữa hiện đang được tiếp tục nghiên cứu trên thế giới.

Tương tác thuốc và tác dụng không mong muốn của thuốc kháng động kinh

Có rất nhiều tương tác giữa các thuốc kháng động kinh là hậu quả của sử dụng nhiều loại thuốc (đa trị liệu). Các tương tác đó thường hay gặp đối với các thuốc kháng động kinh điển hình hơn là các phân tử mới. Nói chung, cần chú ý tới tác động cảm ứng men của phenobarbital, phenytoin, primidon và carbamazepin cũng như tác động ức chế men của valproat và felbamat.

Bên cạnh tác dụng điều trị là cắt được cơn lâm sàng, các thuốc kháng động kinh đều có một số tác dụng không mong muốn nhất định. Các tác dụng đó có thể liên quan đến các phản ứng đặc ứng, liều lượng thuốc, thời gian dùng thuốc và thể trạng người bệnh.

Các phản ứng đặc ứng có thể xảy ra cấp tính, bất ngờ, không phụ thuộc vào liều lượng thuốc, ảnh hưởng tới tiên lượng sinh

mạng của người bệnh nên cần phải ngừng sử dụng. Đối với các thuốc kinh điển (như phenytoin, carbamazepin, phenobarbital) và lamotrigin (khi dùng kèm valproat), thường gặp các hội chứng quá mẫn gây sốt, phát ban ngoài da, đau khớp, sưng hạch và nếu không ngừng thuốc, có thể tiến triển sang suy gan - thận hoặc hội chứng Stevens-Johnson hay hội chứng Lyell. Các phản ứng nặng khác bao gồm viêm gan miễn dịch - dị ứng (đối với felbamat, phenytoin, carbamazepin, valproat) và bất sản tủy không hồi phục (với felbamat, carbamazepin). Ở một số người bệnh đã có tiền sử loạn thần, vigabatrin có thể gây loạn thần cấp tính. Rất hiếm gặp viêm tụy do valproat cũng như giảm tiểu cầu thường không rõ triệu chứng. Topiramate cũng có khi gây glôcôm góc hẹp thứ phát.

Các phản ứng không đặc ứng, tùy thuộc vào liều lượng thuốc và thời gian sử dụng, có thể xuất hiện sớm, muộn hoặc lặn lẽ. Các thuốc đã biết như phenobarbital, phenytoin, primidon, benzodiazepin thường ảnh hưởng tới chức năng nhận thức và khả năng rèn tập. Phenytoin có thể gây teo tiểu não. Vigabatrin dùng lâu dài có thể gây hẹp thị trường đồng tâm.

Ngoài ra một số tác dụng không mong muốn khác tùy thuộc vào liều lượng và thời gian sử dụng bao gồm: Hội chứng tiền đình - tiểu não khi quá liều phenytoin hoặc khi tăng quá nhanh liều carbamazepin; hạ natri huyết do oxcarbazepin; bệnh não lú lẫn do tiagabin; thèm ăn nhiều do valproat và vigabatrin; chán ăn do felbamat và topiramate; ảnh hưởng tới thẩm mỹ khi điều trị lâu dài (phenytoin và phenobarbital); đau khớp muộn do phenobarbital.

Một số vấn đề liên quan đến điều trị

Thời kỳ mang thai

Tương tác giữa thai nghén và động kinh là một vấn đề phức tạp và được bàn luận nhiều. Ở phụ nữ mang thai, người ta nhận thấy 1/4 số trường hợp, tần số cơn động kinh có xu hướng tăng lên lúc đầu, lúc cuối thai kỳ và ngay sau khi sinh con. Ngoài các nguy cơ đối với thai phụ, các cơn động kinh có thể gây thiếu oxy nhất thời cho thai nhi và gây đẻ non.

Ở người phụ nữ động kinh có thai khi đang điều trị, có thể xem xét sử dụng liều thuốc tối thiểu để ngừa cơn động kinh bằng cách nếu có thể sẽ chuyển đa trị liệu sang đơn trị liệu và nên cho dùng loại thuốc giải phóng kéo dài, theo dõi nồng độ huyết tương của thuốc. Mặt khác có thể tăng số lần uống thuốc trong ngày. Nếu gia đình có tiền sử gai đôi cột sống, nên tránh dùng valproat và carbamazepin. Người bệnh cũng nên dùng bổ sung acid folic khoảng hai tháng trước khi thụ thai, mỗi ngày 10 mg. Để đề phòng hội chứng chảy máu ở trẻ sơ sinh bị phơi nhiễm với các thuốc gây cảm ứng men (phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, primidon) có thể cho thêm mỗi ngày 10 mg vitamin K bắt đầu từ tuần thụ thai thứ 36. Đồng thời phải cho dùng đều đặn thuốc kháng động kinh cho tới ngày sinh con.

Thời kỳ cho con bú

Các thuốc kháng động kinh nói chung đều được phân bố vào sữa mẹ, tuy nhiên nồng độ thuốc thường thấp hơn so với nồng độ thuốc trong huyết tương người mẹ. Như vậy trẻ nhỏ bú sữa mẹ được cho là an toàn đối với các thuốc kháng động kinh khi người mẹ dùng liều thông thường. Các thuốc như carbamazepin, ethosuximid, phenytoin, valproat thường có thể dùng khi phụ nữ cho con bú. Cần thận trọng đối với phenobarbital và primidon vì các tác dụng không mong muốn. Hiện chưa có nhiều tài liệu về các thuốc kháng động kinh mới liên quan đến vấn đề trẻ bú sữa mẹ.

Giảm liều thuốc và ngừng điều trị

Điều trị động kinh thời gian lâu dài cần được lượng giá định kỳ. Khi người bệnh được ổn định đã lâu, có thể xem xét giảm bớt số lượng các thuốc phối hợp trong đa trị liệu. Thông thường trước tiên

có thể giảm hoặc bỏ bớt loại thuốc có hiệu lực thấp nhất, nhất là khi đang kết hợp trên hai loại kháng động kinh. Điều quan trọng là việc thay đổi liều lượng thuốc phải hết sức thận trọng, từng bước và kéo dài trong nhiều tuần.

Đối với trường hợp người bệnh đã không có cơn động kinh từ 2 - 5 năm, có thể cân nhắc việc giảm dần rồi ngừng điều trị. Việc giảm dần liều có thể kéo dài từ 6 đến 18 tháng, đồng thời với việc tiếp tục theo dõi lâm sàng và hình ảnh điện não.

Kết luận

Tiêu chuẩn chủ yếu của hiệu quả điều trị là kiểm soát được tối ưu các cơn động kinh. Trên nguyên tắc, thầy thuốc điều trị phải theo dõi diễn biến lâm sàng trong quá trình người bệnh được dùng thuốc kháng động kinh. Ngoài việc kiểm tra lâm sàng và điện não đồ, cần theo dõi thường quy các xét nghiệm sinh học, đặc biệt chú ý tới các thông số gan, thận và các chỉ số huyết học. Ở một số trung tâm y tế chuyên khoa có trang thiết bị phù hợp, có thể tiến hành định lượng thuốc kháng động kinh trong huyết tương vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc và sau đó mỗi năm từ 1 - 2 lần.

Cập nhật lần cuối: 2019.

SỬ DỤNG HỢP LÝ KHÁNG SINH

1. Nguyên tắc sử dụng kháng sinh trong điều trị bệnh lý nhiễm khuẩn

Kháng sinh trong phạm vi chuyên luận này bao gồm tất cả các chất có tác dụng trên vi khuẩn gây bệnh có nguồn gốc tự nhiên hay tổng hợp hoặc bán tổng hợp, có tác dụng kim khuẩn hoặc kháng khuẩn. Chỉ sử dụng kháng sinh trong trường hợp nghi ngờ hoặc đã xác định căn nguyên gây bệnh là vi khuẩn. Việc sử dụng rộng rãi kháng sinh góp phần dẫn đến sự xuất hiện các chủng vi khuẩn kháng thuốc đang tràn lan hiện nay, ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của bệnh nhân và đặt gánh nặng lên mỗi cá nhân, gia đình và xã hội. Để hạn chế tình trạng này và để tăng cường việc sử dụng kháng sinh hợp lý và an toàn trong điều trị các bệnh lý nhiễm khuẩn, cần rà soát toàn bộ yếu tố liên quan đến tác nhân gây bệnh (loại vi khuẩn, mức độ đề kháng), đặc điểm bệnh nhân (tiền sử dị ứng hoặc các phản ứng có hại khác, tuổi bệnh nhân, mang thai, các rối loạn chuyển hóa, chức năng gan, thận, bệnh mắc kèm và thuốc dùng đồng thời) và bản thân kháng sinh (dữ liệu dược động học/dược lực học, khả năng xâm nhập của thuốc vào cơ quan đích) trong quá trình kê đơn. Trong đó, những vấn đề sau cần được đặc biệt chú ý để tối ưu hóa việc sử dụng kháng sinh:

1.1. Lựa chọn kháng sinh dựa trên căn nguyên gây bệnh và nguy cơ kháng thuốc

Việc lựa chọn kháng sinh đầu tiên phụ thuộc vào vi khuẩn gây bệnh và nguy cơ kháng thuốc. Tuy nhiên, việc điều trị thường cần bắt đầu trước khi có kết quả vi sinh nên phác đồ điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm cần có phổ kháng khuẩn bao phủ được các vi khuẩn nghi ngờ là nguyên nhân gây bệnh. Bên cạnh loại kháng sinh, mức độ nhạy cảm của kháng sinh với vi khuẩn cũng cho phép dự đoán hiệu quả của kháng sinh trong huyết thanh hoặc các cơ quan, tổ chức cơ thể được tưới máu tốt. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý, thứ độ nhạy cảm *in vitro*, hay gọi tắt là kháng sinh đồ, không luôn luôn tiên đoán được hiệu quả của kháng sinh trên lâm sàng.

Đề kháng kháng sinh được chia làm hai loại: đề kháng tự nhiên và đề kháng mắc phải. Đề kháng tự nhiên là những trường hợp bản thân kháng sinh có phổ kháng khuẩn không bao phủ được vi khuẩn gây bệnh. Đề kháng mắc phải là những trường hợp vi khuẩn trước đây nhạy cảm với kháng sinh nhưng hiện không còn nhạy cảm.