

ĐIỀU TRỊ TRẠNG THÁI ĐỘNG KINH

Lê Văn Nam¹

Đại cương

Trạng thái động kinh có thể gặp trong 10% các trường hợp bệnh nhân đã từng mắc bệnh động kinh. Trong 75% các trường hợp thì trạng thái động kinh xảy ra trên bệnh nhân chưa từng bị động kinh trước đó. Tỷ lệ tử vong chung của các trường hợp trạng thái động kinh là 20%. Tỷ lệ tử vong trong trường hợp động kinh kháng trị trên người cao tuổi là 76%. Thời gian co giật càng kéo dài thì:

- Càng khó cắt cơn.
- Gia tăng tỷ lệ tử vong và thương tật.

Định nghĩa trạng thái động kinh thay đổi theo thời gian

- Cơn động kinh kéo dài trên 30 phút hay hai cơn liên tiếp mà không có khoảng tỉnh (Treiman 1993 - ILAE - WHO)
- Cơn động kinh kéo dài trên 20 phút (Bleck - 1993)
- Cơn động kinh kéo dài trên 10 phút (Treiman - 1998)
- Cơn co cứng-co giật kéo dài trên 5 phút hay hai cơn liên tiếp không có khoảng tỉnh, hoặc bệnh nhân nhập viện trong tình trạng co giật (Lowenstein -1999 - AAN và AES)
- Tình trạng đe dọa trạng thái động kinh: Cluster epilepsy
 - Có trên 3 cơn co cứng-co giật trong vòng 1 giờ (Shorvon)
 - Có từ 2-4 cơn trong 48 giờ (Caraballo)
- Cần lưu ý trong trường hợp có một cơn toàn thể, cục bộ toàn thể hóa hoặc cục bộ phức tạp mà có thời gian mất ý thức sau cơn kéo dài trên 30 phút: có thể là trạng thái động kinh tiềm ẩn (Subtle status epilepticus)

Nguyên nhân

Có hai nhóm nguyên nhân: cấp tính và mãn tính

Nguyên nhân cấp tính

- Rối loạn nước-điện giải
- Tai biến mạch máu não
- Chấn thương sọ não
- Ngộ độc thuốc
- Tổn thương gây thiếu máu và thiếu oxy não
- Nhiễm trùng thần kinh
- Viêm não

¹ Bộ môn Thần Kinh, ĐHYD TPHCM.

- Viêm màng não
- Hội chứng nhiễm trùng huyết
- Suy thận

Nguyên nhân mãn tính

- Bệnh nhân đã có bệnh động kinh
- Bệnh nhân không tuân thủ điều trị hay thay đổi thuốc chống động kinh
- Nghiện rượu mãn tính
- U não hay các tổn thương choán chỗ

Trong hai nhóm nguyên nhân thì nhóm nguyên nhân cấp tính có dự hậu xấu hơn các nguyên nhân mãn tính

Dự hậu

Dự hậu của trạng thái động kinh tùy thuộc vào các yếu tố:

- Căn nguyên
 - Vô căn: 4%
 - Triệu chứng: 20%
- Tuổi
 - Người lớn: 15%-33%
 - Trẻ em: 3%-15%
- Thời gian co giật
 - Dưới 30 phút: 3%
 - Trên 1 giờ: 32%
- Tỷ lệ tử vong cao nhất trong các bệnh
 - Tai biến mạch máu não
 - Thiếu Oxy não
 - Nhiễm trùng thần kinh

Các giai đoạn của trạng thái động kinh

Giai đoạn tiền triệu: Cluster epilepsy khi số cơn gia tăng hơn bình thường

Giai đoạn sớm

30 phút: giai đoạn còn bù trừ

Giai đoạn toàn phát

30-60 phút: giai đoạn mất bù trừ

Giai đoạn kháng trị

Trên 60 phút

Giai đoạn tiền triệu được xử trí như trạng thái động kinh với Diazepam tĩnh mạch sẽ cho kết quả tốt

Chẩn đoán

Triệu chứng lâm sàng: cơn co cứng-co giật thường dễ chẩn đoán. Trường hợp khó chẩn đoán cần sự hỗ trợ của EEG

Trạng thái động kinh tiềm ẩn (Subtle status epilepticus)

Bệnh nhân hôn mê sâu, chỉ có một số động tác giật cơ kín đáo ở cơ vận nhãn, cơ quanh miệng, ngón chân, ngón tay

Chẩn đoán phân biệt

- Ngất
- Run do nhiễm trùng huyết
- Tétanos
- Hội chứng ác tính do thuốc tâm thần
- Gồng cứng mất não
- Hysteric
- Myoclonie sau thiếu oxy não (Hội chứng Lance-Adams)
- Bệnh lý não do độc chất hay biến dưỡng

Các xét nghiệm cận lâm sàng

- Các xét nghiệm thực hiện ngay
 - CTM
 - Điện giải đồ
 - Đường huyết
 - Khí máu động mạch
 - Nồng độ thuốc chống động kinh
- Các xét nghiệm thực hiện khi bệnh ổn định
 - Chức năng gan, thận
 - Độc chất
 - Chọc dò dịch não tủy nếu nghi ngờ nhiễm trùng
 - CT Scan, MRI
 - EEG

Mục tiêu điều trị

- Có bốn mục tiêu
 - Chấm dứt trạng thái động kinh
 - Phòng ngừa sự tái phát của cơn co giật
 - Điều trị căn nguyên của trạng thái động kinh
 - Điều trị các biến chứng của trạng thái động kinh
- Cửa sổ điều trị: quan trọng nhất là 30 phút đầu tiên
- Thời gian cơn co giật càng kéo dài thì cơn động kinh càng khó cắt và dễ dẫn tới trạng thái động kinh kháng trị

Điều trị tổng quát trạng thái động kinh

- Huy động điều dưỡng
 - Dấu sinh tồn, thở oxy, kiểm tra đường huyết mao mạch
 - Thuốc: dịch truyền, 50cc DW50%, Thiamine 100mg, Diazepam, Midazolam

- Không để bất cứ vật gì vào miệng bệnh nhân, nếu cần phải dùng Canule Mayo
- ABC
 - Đặt sonde mũi thở oxy 6l/phút
 - Nếu độ bão hòa oxy < 90%, đặt masque
 - Đặt đường truyền tĩnh mạch
- Nếu có hạ đường huyết
 - DW50% 50ml/TM
- Nếu nghi ngờ có thiếu Vitamine B1
 - 100mg Thiamine/IM hay IV trước khi cho đường DW

Các thuốc cắt cơn giai đoạn sớm

- Thuốc lý tưởng
 - Sử dụng được đường tĩnh mạch
 - Tác dụng nhanh (qua hàng rào máu não)
 - Thời gian tác dụng dài vừa phải
 - Ít tác dụng phụ
 - Ít ái tính với lipide
 - Không tích tụ
- Có 3 thuốc được sử dụng
 - Diazepam
 - Midazolam
 - Lorazepam

Diazepam

- Ái tính với mỡ cao
- Tác dụng nhanh
- Tái phân bố nhanh
- Hết tác dụng nhanh
 - Thời gian bán hủy 30 giờ nhưng chỉ hiệu quả trong 30 phút vì thể tích phân bố lớn
- Tác dụng phụ
 - Hạ huyết áp
 - Suy hô hấp
- Liều dùng
 - 10mg/TM trong 2 phút, có thể dùng liều thứ 2 sau 5 phút
- Cắt cơn: 96% nếu dùng trong 15 phút đầu, 57% sau 15 phút
- Có thể dùng đường trực tràng ở trẻ em: 0.2mg/kg

Ưu điểm

Có thể dùng qua trực tràng ở giai đoạn tiền triệu (cắt cơn 70%)

Có thể dùng đường tĩnh mạch ở giai đoạn sớm (cắt cơn 60-80%)

Khuyết điểm

50% tái phát cơn sau 2 giờ

Thuốc có thể gây suy hô hấp

Tuy nhiên nếu tình trạng co giật kéo dài thì nguy cơ suy hô hấp do trạng thái động kinh cao hơn là do dùng Diazepam

Midazolam

- Thuốc có ái tính với mỡ rất cao, do đó tái phân bố sớm (15-30 phút)
- Tuy nhiên thời gian tác dụng lâu hơn Diazepam (4giờ)
- Thuốc có thể dùng tiêm bắp, tĩnh mạch, qua niêm mạc mũi, qua trực tràng, qua miệng
- Dùng đường qua niêm mạc miệng thuốc hấp thu rất nhanh và tránh được biến dưỡng bước đầu tại gan
- Liều sử dụng 10mg/TM, TB, qua miệng, mũi
- Tác dụng phụ
 - Suy hô hấp
 - Hạ huyết áp
- Ưu điểm
 - Nhiều đường sử dụng
 - Tác dụng khi dùng đường qua miệng tương đương Diazepam qua trực tràng
 - Khi dùng đường tiêm bắp tác dụng tương đương Diazepam đường tĩnh mạch, tuy nhiên thời gian cho thuốc nhanh hơn vì không cần đường tĩnh mạch
 - Thời gian tác dụng lâu hơn Diazepam
- Khuyết điểm
 - Suy hô hấp
 - Thời gian tác dụng ngắn

Lorazepam

- Ít tan trong mỡ
- Thể tích phân bố nhỏ
- Tái phân bố 2-3 giờ
- Thời gian tác dụng chậm (sau 2 phút)
- Tác dụng kéo dài 12 giờ
- Ít suy hô hấp hơn Diazepam và Midazolam
- Thuốc phải bảo quản ở 4°C
- Liều dùng 4mg-8mg/TM
- Cắt cơn 78% sau liều đầu và 84% sau liều thứ hai
- Ưu điểm
 - Thuốc có tác dụng dài nhất trong 3 thuốc Benzodiazepines
 - Ít gây suy hô hấp nhất
 - Nhờ thời gian tác dụng dài này các thuốc chống động kinh theo đường uống có thể có tác dụng tiếp tục để ngừa tái phát cơn động kinh
- Khuyết điểm
 - Thuốc phải giữ ở 4°C, tuy nhiên trên thực tế khi để ở môi trường bình thường thuốc vẫn còn hoạt tính sau 6 tháng

- Cùng với Midazolam đây là thuốc được ưu tiên sử dụng cắt cơn ngoài bệnh viện (EMS) tại Hoa Kỳ

Thuốc chọn lựa ở giai đoạn sớm

Chọn lựa hàng đầu

- Lorazepam
4mg/TM

Các thuốc thay thế hàng thứ nhì

- Midazolam
10mg/TM/TB/qua miệng, mũi
- Diazepam
10mg/TM/trực tràng

Các thuốc cắt cơn giai đoạn toàn phát

- Các thuốc cắt cơn ở giai đoạn này cần phải có một số đặc tính
 - Không hoặc ít gây suy hô hấp
 - Không gây hạ huyết áp
 - Tác dụng kéo dài để các thuốc điều trị dạng uống có thể có tác dụng
- Ở giai đoạn này có thể phải đặt nội khí quản để hỗ trợ hô hấp
- Có 3 loại được sử dụng
 - Phenytoin
 - Fosphenytoin
 - Phenobarbital

Phenytoin

- Thuốc có ái tính cao với mỡ
- Hiệu quả sau 15 phút và kéo dài 10 giờ
- Liều lượng
 - 20mg/kg/TTM trong NaCl 9‰ với tốc độ tối đa 50mg/phút
 - Thuốc có pH = 12 nên có thể gây viêm tĩnh mạch hoặc hoại tử mô khi truyền ra ngoài
 - Nồng độ tác dụng 10-20 µg/ml
- Tác dụng phụ
 - Hạ huyết áp
 - Loạn nhịp tim (QT kéo dài)
- Ưu điểm
- Thuốc không gây suy hô hấp
- Không có tác dụng an thần
- Có thể tiếp tục với Phenytoin uống khi thuốc tĩnh mạch đã có hiệu quả
- Khuyết điểm
 - Tác dụng phụ về tim mạch
 - Theo dõi ECG
 - Theo dõi huyết áp
 - Cẩn thận khi truyền để tránh tai biến

Fosphenytoin

- Đây là tiền chất của Phenytoin tan trong nước, được men Phosphatase biến thành Phenytoin
- Liều được tính theo liều tương đương Phenytoin (75mg Fosphenytoin=50mg Phenytoin)
- Ưu điểm là dung nạp thuốc tốt hơn
- Thuốc có thể truyền nhanh hơn nhưng vẫn có các tác dụng phụ về tim mạch
- Thuốc có thể tiêm bắp nhưng tác dụng sẽ chậm hơn tĩnh mạch

Phenobarbital

- Phenobarbital dùng trong trạng thái động kinh có thể cắt cơn trong 60-70% các trường hợp
- Liều tải là 10mg/kg/TM với tốc độ 50mg/phút, thuốc có hiệu quả sau 15-30 phút, sau 30 phút nếu không có kết quả lập lại liều thứ hai
- Liều duy trì 1-4mg/kg/ngày
- Thời gian tác dụng > 48 giờ
- Tác dụng phụ
 - An thần
 - Suy hô hấp
 - Hạ huyết áp
 - Dị ứng da
- Khi sử dụng trên bệnh nhân đã có dùng nhóm Benzodiazepines trước đó phải chuẩn bị hỗ trợ hô hấp
- Ưu điểm
 - Thuốc có thời gian tác dụng dài
 - Dược động học của thuốc được nắm rõ nên hay được sử dụng ở trẻ em
 - Độ an toàn cao
- Khuyết điểm
 - Thời gian tác dụng chậm
 - Suy hô hấp
 - Hạ huyết áp
- Phải dùng dạng thuốc Phenobarbital sodium

Valproate Na

- Liều lượng
 - Liều tải 15/kg/TTM trong 30-60 phút, liều duy trì 1mg/kg/giờ trong 12-24 giờ cắt cơn 83% bệnh nhân trong vòng 30 phút
 - Không phải theo dõi về tim mạch
 - Không suy hô hấp
 - Rất ít tác dụng phụ
 - Không ảnh hưởng tri giác
 - Rất mắc tiền

- Tuy nhiên do thuốc mới được sử dụng nên chưa có nhiều nghiên cứu sử dụng trong trạng thái động kinh
- Đây có thể là một lựa chọn thay thế Phenobarbital

Thuốc chọn lựa giai đoạn toàn phát

- Hàng đầu
 - Foshydantoin
 - Hydantoin
- Hàng thứ hai
 - Phenobarbital

Thuốc cắt cơn ở giai đoạn kháng trị

- Giai đoạn này thường phải hỗ trợ hô hấp và có thể phải dùng thuốc vận mạch vì các thuốc sử dụng là liều gây mê
- Một số bệnh nhân đã có biến chứng do cơn co giật kéo dài hay do tác dụng phụ của thuốc
- Nên điều trị tại khoa sẵn sóc đặc biệt
- Có 3 loại thuốc được sử dụng ở giai đoạn này theo thứ tự ưu tiên
 - Midazolam
 - Propofol
 - Thiopental

Thuốc cắt cơn ở giai đoạn kháng trị

- Midazolam
 - Liều đầu 0.2mg/kg/TM sau đó là liều 0.1-2mg/kg/giờ, nếu có thể nên chỉnh liều theo đáp ứng của EEG
 - Dung nạp thuốc tốt và ít bị hạ huyết áp hơn Propofol và Thiopental
 - Bệnh nhân thường tỉnh sau 1 giờ nếu ngưng thuốc, trong trường hợp dùng thuốc lâu thì thời gian tỉnh có thể chậm hơn
 - Khuyết điểm là có hiện tượng tachyphylaxis sau khi sử dụng 24 giờ nên có thể phải tăng liều dần để đạt hiệu quả

Thuốc cắt cơn ở giai đoạn kháng trị

- Propofol
 - Là thuốc gây mê tác dụng ngắn
 - Liều tải 2mg/kg sau đó liều duy trì 5-10mg/kg/giờ
 - Thuốc tác dụng nhanh và thời gian tác dụng ngắn
 - Chống chỉ định ở trẻ em
 - Propofol infusion syndrome: hạ huyết áp, tăng lipide máu và toan huyết có thể gặp trên bệnh nhân dùng Propofol
 - Một nghiên cứu cho thấy bệnh nhân trạng thái động kinh điều trị với Propofol có tử vong cao hơn bệnh nhân dùng Midazolam
- Thiopental
 - Barbiturate tác dụng ngắn
 - Liều tải 5-15mg/kg truyền TM trong 1 giờ sau đó liều duy trì 0.5-10mg/kg/giờ

- Trong cơ thể thuốc được biến dưỡng thành Pentobarbital và đây là thuốc có tác dụng cắt cơn rất nhanh
- Tuy nhiên thuốc làm ức chế miễn dịch nên có thể làm tăng nhiễm trùng cơ hội
- Một số tác giả khuyến cáo chỉ nên dùng Thiopental sau khi điều trị với Midazolam và Propofol thất bại

Ngừa tái phát cơn

- Đa số các trường hợp trạng thái động kinh sau khi kiểm soát được cơn phải khởi đầu dùng thuốc chống động kinh lâu dài
- Có thể dùng Hydantoin với liều tải theo đường uống (20mg/kg) nếu trước đó chưa sử dụng thuốc này
- Một số ít trường hợp trạng thái động kinh có nguyên nhân cấp tính do ngộ độc hay cai thuốc có thể không cần sử dụng thuốc chống động kinh lâu dài
- Các thuốc chống động kinh uống có thể cho qua ống thông dạ dày cùng lúc với các thuốc dùng đường tĩnh mạch

Phòng ngừa và điều trị biến chứng

- Các biến chứng thần kinh
 - Tổn thương não do thiếu oxy và rối loạn biến dưỡng
 - Tổn thương não do động kinh
 - Phù não và tăng áp lực nội sọ
 - Huyết khối tĩnh mạch não
 - Nhồi máu não
 - Xuất huyết não

Phòng ngừa và điều trị biến chứng

- Các biến chứng tim mạch
 - Hạ huyết áp
 - Tăng huyết áp
 - Suy tim
 - Nhịp tim nhanh
 - Nhịp tim chậm
 - Ngưng tim

Phòng ngừa và điều trị biến chứng

- Các biến chứng hô hấp và thần kinh thực vật
 - Suy hô hấp
 - Phù phổi cấp
 - Viêm phổi hít
 - Tăng thân nhiệt
 - Tăng tiết (mồ hôi, đường thở)

Phòng ngừa và điều trị biến chứng

- Các biến chứng biến dưỡng
 - Mất nước

- Rối loạn điện giải
 - * Hyponatremie
 - * Hyperkaliemie
- Hạ đường huyết
- Suy thận cấp
- Suy gan cấp
- Viêm tụy cấp

Phòng ngừa và điều trị biến chứng

- Các biến chứng khác
 - Đông máu nội mạch lan tỏa
 - Hủy cơ
 - Gãy xương
 - Nhiễm trùng tiểu, da, hô hấp
 - Huyết khối tĩnh mạch sâu

Khi nào ngưng thuốc tĩnh mạch

- Với các trường hợp cơn kéo dài dưới 24 giờ thì có thể ngưng thuốc tĩnh mạch sau khi trên EEG không còn sóng động kinh 12 giờ
- Đối với các trường hợp trạng thái động kinh kháng trị có thời gian co giật kéo dài trên 24 giờ
 - Phải có 2 lần ghi EEG không còn sóng động kinh cách nhau 48 giờ
 - Bắt đầu giảm 50% liều khi có EEG không sóng động kinh lần thứ nhất
 - Lưu ý là lúc này đã phải dùng thuốc chống động kinh uống

Phải làm gì khi cơn tái phát

- Nếu tái phát dưới dạng trạng thái động kinh thì dùng lại thuốc tĩnh mạch
- Nếu tái phát dưới dạng cơn thưa thì tăng liều thuốc động kinh uống và đo nồng độ thuốc
- Hoặc thay thuốc động kinh uống thích hợp

Điều trị căn nguyên

- Căn nguyên biến dưỡng
 - Hạ Natri máu, giảm áp suất thẩm thấu
 - Tăng Natri máu, tăng áp suất thẩm thấu
 - Hạ đường huyết
 - Giảm Calci máu, giảm Magné máu
- Tổn thương não
 - Tai biến mạch máu não
 - Viêm não, viêm màng não
 - Huyết khối tĩnh mạch não
- Ngộ độc
 - Rượu, Tricycliques, Coca#ne.....
 - Ngộ độc thuốc, kháng sinh (Imipenem, Quinolones, Bétalactamines, Lithium, Théophylline, morphiniques)

- Tăng thân nhiệt ác tính

Trạng thái động kinh tiềm ẩn

- Trạng thái động kinh tiềm ẩn (Subtle status epilepticus) là tình trạng rất nặng của trạng thái động kinh
- Tình trạng này có thể xảy ra trên bệnh nhân trạng có thái động kinh co cứng-co giật (14-20%)
- Trên lâm sàng bệnh nhân hôn mê, có một ít cử động giật cơ ở mắt, ngón tay, mặt
- Trên điện não đồ là sóng động kinh liên tục xuất hiện từng đợt
- Đây là tình trạng phân ly điện-cơ học (electromechanical dissociation)
- Chẩn đoán và điều trị trạng thái động kinh tiềm ẩn phải dựa vào EEG

Trạng thái động kinh tiềm ẩn

Các loại trạng thái động kinh khác

- Các trường hợp trạng thái động kinh không co giật đặt ra vấn đề về chẩn đoán
 - Trạng thái động kinh vắng ý thức
 - * Lành tính, không có bằng chứng có tổn thương não khi cơn kéo dài và việc điều trị cắt cơn nhanh không cải thiện dự hậu, dùng Valproate Na uống, tuy nhiên có thể dùng Benzodiazepines tĩnh mạch để xác định chẩn đoán
 - Trạng thái động kinh cục bộ phức tạp
 - Điều trị cắt cơn có thể có lợi cho bệnh nhân, có thể dùng Benzodiazepines tĩnh mạch hoặc uống (Clobazam)
- Trạng thái động kinh cục bộ (Epilepsia partialis continua)
 - Còn gọi là Hội chứng Kojewnikow, tuy bệnh nhân vẫn tỉnh táo nhưng lại rất kháng thuốc và thường không có chỉ định dùng thuốc tĩnh mạch vì không có bằng chứng là cắt cơn nhanh có thể tránh tổn thương não bộ và dùng thuốc tĩnh mạch có thể làm tình trạng bệnh nhân xấu hơn

Trạng thái động kinh không co giật

Tài liệu tham khảo

1. Chen JWY, Wasterlain CG (2006). Status epilepticus: pathophysiology and management in Adults. *Lancet Neurol*;5:246–56.
2. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H (2005). Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*;76:534-539.
3. Lowenstein DH (2005). Treatment options for status epilepticus. *Curr Opin Pharmacol*;5:334-339.
4. Lowenstein DH, Alldredge BK (1998). Status Epilepticus. *N. Engl. J. Med.*; 338: 970. Marek AM, Panayiotis V (2006). Status Epilepticus. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. Critical Care Neurology*. 12(1):70-92.
5. Marik PE, Varon J (2004). The Management of Status Epilepticus. *Chest*, Aug 2004; 126: 582 - 591.
6. Walker M (2005). Status epilepticus: an evidence based guide. *BMJ*; 331: 673 - 677.