

CẬP NHẬT CÁC BÀI BÁO ẢNH HƯỞNG ĐẾN QUAN ĐIỂM ĐIỀU TRỊ TRẠNG THÁI ĐỘNG KINH

Lê Văn Tuấn¹

Các hướng dẫn điều trị của Hiệp Hội Thần Kinh Châu Âu [8]

1. Điều trị đầu tiên:

Đánh giá và kiểm soát hô hấp và thông khí

Theo dõi khí máu động mạch

Điện tâm đồ

Theo dõi huyết áp

Glucose và thiamin tĩnh mạch

Đo nồng độ thuốc chống động kinh cấp cứu

Điện giải đồ và magnesium

Công thức máu

Chức năng gan và thận

2. Điều trị dược lý trạng thái động kinh co giật toàn thể (TTĐKCGTT) và trạng thái động kinh không co giật (TTĐKKCG):

Lorazepam theo sau là phenytoin hay fosphenytoin

Diazepam theo sau là phenytoin hay fosphenytoin

3. Điều trị trạng thái động kinh kháng trị

Chuyển bệnh nhân đến đơn vị sẵn sóc tích cực

Dùng các thuốc gây mê như midazolam, propofol hay barbiturates (thiopental, petobarbital)

Các thuốc chống động kinh không phải loại gây mê như phenobarbital hay valproic acid đối với TTĐKKCG

Hệ thống đánh giá sức mạnh của các bằng chứng trong thử nghiệm điều trị

METHODS USED TO ASSESS THE QUALITY AND STRENGTH OF THE EVIDENCE

Weighting According to a Rating Scheme (Scheme Given)

RATING SCHEME FOR THE STRENGTH OF THE EVIDENCE

Evidence Classification Scheme for a Therapeutic Intervention Class I: An adequately powered prospective, randomized, controlled clinical trial with masked outcome assessment in a representative population or an adequately powered systematic review of prospective randomised controlled clinical trials with masked outcome assessment in representative populations. The following are required:

- Randomisation concealment
- Primary outcome(s) is/are clearly defined
- Exclusion/inclusion criteria are clearly defined

¹ ThS, Bộ môn Thần kinh, ĐHYD TPHCM

d. Adequate accounting for dropouts and crossovers with numbers sufficiently low to have minimal potential for bias

e. Relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups or there is appropriate statistical adjustment for differences

Class II: Prospective matched-group cohort study in a representative population with masked outcome assessment that meets a–e above or a randomized, controlled trial in a representative population that lacks one criteria a–e

Class III: All other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as own controls) in a representative population, where outcome assessment is independent of patient treatment

Class IV: Evidence from uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion

Các hướng dẫn điều trị trên dựa vào một số bài báo quan trọng sau:

Điều trị đầu tiên TTĐKCGTT

Treiman và cộng sự nghiên cứu 384 bệnh nhân bị TTĐKCGTT: lorazepam liều 0,1mg/kg tĩnh mạch điều trị thành công trong 64,9% các trường hợp; phenobarbital liều 15mg/kg trong 58,2% và diazepam liều 0,15mg/kg theo sau là phenytoin 18mg/kg trong 55,8%. Hiệu quả điều trị của 4 nhóm này không khác biệt nhau (Class I). Nếu so sánh đơn trị liệu từng cặp thì phenytoin liều 18mg/kg kém hiệu quả hơn lorazepam [11].

Nghiên cứu khác ở những bệnh nhân trước khi vào bệnh viện: bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên ở nhóm dùng lorazepam 2mg/kg tĩnh mạch; nhóm dùng diazepam 5mg/kg tĩnh mạch và nhóm giả dược. Các liều được lập lại khi cơn động kinh vẫn còn sau 4 phút chích thuốc. Kết quả là lorazepam cắt cơn trong 59,1% các trường hợp và hiệu quả như diazepam 42,6%. Cả hai thuốc hiệu quả hơn giả dược 21,1% (Class I) [1].

Henry JC và Holloway R trong bài tổng quan từ dữ liệu Cochrane (Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan P, et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD003723.) ghi nhận

Outcomes	Number of trials (n)	Comparisons	Event rates	RRR (95% CI)	NNT (CI)
Non-cessation of seizures	3 (264)	Lorazepam v diazepam	24% v 38%	36% (10 to 55)	8 (5 to 25)
	1 (137)	Lorazepam v placebo	41% v 79%	48% (29 to 62)	3 (2 to 5)
	1 (198)	Lorazepam v phenytoin	35% v 56%	38% (14 to 55)	5 (3 to 13)
	1 (139)	Diazepam v placebo	57% v 79%	27% (8 to 43)	5 (3 to 17)
	2 (165)	Intrarectal diazepam gel v placebo	32% v 72%	57% (38 to 70)	3 (2 to 4)
	1 (39)	Intrarectal diazepam gel 30 mg v 20 mg	28% v 71%	61% (14 to 82)	3 (2 to 7)
Continuation of status epilepticus requiring a different drug	3 (264)	Lorazepam v diazepam	24% v 39%	37% (12 to 55)	7 (4 to 25)
	1 (137)	Lorazepam v placebo	41% v 79%	48% (29 to 62)	3 (2 to 5)
Death	1 (139)	Diazepam v placebo	57% v 79%	27% (8 to 43)	5 (3 to 17)
	1 (139)	Diazepam v placebo	4.4% v 15%	72% (2 to 92)	10 (5 to 100)
Ventilatory support	1 (139)	Diazepam v placebo	8.8% v 23%	61% (6 to 84)	8 (4 to 50)

*Abbreviations defined in glossary; weighted event rates, RRR, NNT, and CI calculated from data in article using a fixed effects model. All drugs given intravenously unless otherwise noted. Event rates with 1 trial are unweighted.

Có 11 thử nghiệm phân nhóm ngẫu nhiên có nhóm chứng (n=2017). Kết quả cho thấy lorazepam hiệu quả nhất khi cắt cơn động kinh và giảm nguy cơ cần dùng thuốc thứ hai (bảng trên). Diazepam tĩnh mạch thì tốt hơn giả dược khi làm giảm tỉ lệ tử vong, tiếp tục cơn động kinh, TTĐK và thông khí. Diazepam gel thì tốt hơn giả dược và liều diazepam gel 30mg thì tốt hơn liều 20mg khi cắt cơn động kinh. Không có sự khác biệt khi so sánh lorazepam với diazepam cộng phenytoin, phenobarbital hay midazolam; diazepam với

midazolam (IV hay IM); diazepam cộng phenytoin với phenobarbital hay riêng phenytoin; hay phenobarbital với phenytoin [3].

Điều trị đầu tiên TTĐKKCG

Cũng trong nghiên cứu của Treiman và cộng sự, các trường hợp TTĐKKCG được phân nhóm ngẫu nhiên (134 bệnh nhân): lorazepam liều 0,1mg/kg; diazepam 0,15mg/kg theo sau là phenytoin 18mg/kg; phenobarbital 18mg/kg và phenytoin 18mg/kg. Kết quả chỉ thành công trong 8-24% các trường hợp. Tỷ lệ thành công không khác biệt giữa bốn nhóm trên (Class I) [11].

Trạng thái động kinh kháng trị (TTĐKKT)

Trong trường hợp dùng các thuốc chống động kinh đầu tiên mà thất bại thì bệnh nhân sẽ chuyển qua giai đoạn TTĐKKT. Quyết định điều trị thêm nữa dựa vào một số nghiên cứu hồi cứu. Trong 26 giai đoạn TTĐKKT thì 23 giai đoạn được điều trị bằng các thuốc chống động kinh không gây mê. Kết quả là 12 giai đoạn các cơn động kinh được kiểm soát, tuy nhiên 11 giai đoạn cần phải được điều trị thêm nữa (Class IV) [7].

Một bằng chứng kém thuyết phục là dựa vào quan điểm của các chuyên gia. Một khảo sát quan điểm của các chuyên gia ở Châu Âu ghi nhận khi thất bại với benzodiazepines và phenytoin thì hai phần ba những người trả lời sẽ chuyển sang các thuốc chống động kinh không gây mê khác (đa số thích dùng phenobarbital). Chỉ 35% dùng ngay thuốc gây mê trong TTĐKCGTT và 16% trong TTĐK cục bộ phức tạp (class IV) [5].

Điều trị bằng thuốc chống động kinh có tính chất gây mê

Đa số các tác giả đề nghị dùng thuốc chống động kinh có tính chất gây mê để gây mê sâu và tạo ra sóng ức chế-bùng phát trên điện não đồ (Class IV). Barbiturates, propofol và midazolam thường được dùng trong TTĐKKT (Class IV) [5].

Tuy nhiên vẫn chưa có thử nghiệm phân nhóm ngẫu nhiên so sánh 3 thuốc này với nhau. Bài tổng quan về ba thuốc này được viết trong tạp chí Epilepsia năm 2002 ghi nhận 193 bệnh nhân từ 28 nghiên cứu hồi cứu với kết quả: pentobarbital hiệu quả hơn propofol hay midazolam. Tỷ lệ tử vong của nhóm dùng barbiturates là 20-55%; nhóm propofol là 26-88% và nhóm midazolam 17-69%. Trong đa số các nghiên cứu thì các tác dụng phụ như hạ huyết áp thường gặp ở nhóm dùng pentobarbital hơn nhóm dùng midazolam hoặc propofol (77% so với 34%) (Class IV) [2].

Điều trị bằng thuốc chống động kinh KHÔNG có tính chất gây mê

Phenobarbital được dùng trong điều trị TTĐK sau khi thất bại với benzodiazepines và phenytoin/fosphenytoin. Liều dùng 20mg/kg truyền với tốc độ 30-50mg/phút [11].

Valproic acid cũng được dùng trong TTĐK. Thuốc này không có tính chất an thần, không gây tụt huyết áp cũng như không gây suy hô hấp. Valproic acid được ghi nhận hiệu quả trong TTĐKCGTT và TTĐKKCG (Class IV) [10].

Trong nghiên cứu hồi cứu 63 bệnh nhân, hiệu quả của valproic acid ghi nhận trong 63% trường hợp và có tính dung nạp tốt khi dùng nhanh từ 200-500mg/phút (Class IV) [6].

Có thể dùng liều tải 25-45mg/kg (Class IV) [12].

Và tốc độ truyền có thể lên đến 6mg/kg/phút (Class IV) [4].

Hiện tại chưa có nghiên cứu nào so sánh hiệu quả của valproic acid khi được dùng trước phenytoin. Có một nghiên cứu pilot khi so sánh valproic acid và phenytoin trong điều trị TTĐKCGTT ở 68 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên thành hai nhóm: nhóm dùng valproic acid và nhóm dùng phenytoin. Kết quả ghi nhận nhóm valproic acid cắt cơn được 66% và nhóm phenytoin được 42% ($p=0,046$). Đối với các bệnh nhân TTĐK kháng trị thì valproic acid hiệu quả trong 79% bệnh nhân và phenytoin trong 25% ($p=0,004$). Tác dụng phụ của hai nhóm không có sự khác biệt [9].

Tài Liệu Tham Khảo

1. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 631–637.
2. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002; 43: 146–153.
3. Henry JC, Holloway R. Review: lorazepam provides the best control for status epilepticus. *Evid. Based Med.* 2006;11;54
4. Hodges BM, Mazur JE. Intravenous valproate in status epilepticus. *Annals of Pharmacotherapy* 2001; 35: 1465–1470.
5. Holtkamp M, Masuhr F, Harms L, Einhaupl KM, Meierkord H, Buchheim K. The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three European countries: a survey among epileptologists and critical care neurologists. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2003; 74: 1095–1099.
6. Limdi NA, Shimpi AV, Faught E, Gomez CR, Burneo JG. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology* 2005; 64: 353–355.
7. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Archives of Neurology* 2002; 59: 205–210.
8. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Gocke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2006 May;13(5):445-50.
9. Misra U.K et al. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: A pilot study. *Neurology* 2006;67;340-342.
10. Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology* 2000; 55: 722–724.
11. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *New England Journal of Medicine* 1998; 339: 792–798.
12. Venkataraman V, Wheless JW. Safety of rapid intravenous infusion of valproate loading doses in epilepsy patients. *Epilepsy Research* 1999; 35: 147–153.