

# NGỪNG THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH

BS. Lê Văn Nam<sup>1</sup>

## ĐẠI CƯƠNG

- Động kinh là bệnh mãn tính, tuy nhiên sau khi được điều trị với thuốc chống động kinh thì 60-70% bệnh nhân sẽ có giai đoạn thoái lui (5 năm không cơn)
- Khi bệnh nhân hết cơn thì có thể cân nhắc chỉ định ngưng sử dụng thuốc chống động kinh
- Có một số câu hỏi được đặt ra khi ngưng thuốc:
  - Thuốc chống động kinh có thay đổi được diễn tiến tự nhiên của bệnh động kinh không ?
  - Bệnh nhân hết cơn có phải đã hết bệnh hay chỉ là kiểm soát được cơn mà thôi?

## CÁC VẤN ĐỀ NGỪNG THUỐC

- Sau khi ngưng thuốc chống động kinh thì bệnh nhân phải đối mặt với viễn cảnh tái phát cơn động kinh
- Một số bệnh nhân tái phát cơn sau một thời gian
- Việc ngưng thuốc có thể ảnh hưởng tới đời sống của bệnh nhân
- Đối tượng bệnh nhân nào có thể ngưng thuốc chống động kinh một cách an toàn ?
- Quyết định ngưng thuốc thường khó khăn hơn quyết định điều trị

## CÁC LÝ DO NGỪNG THUỐC

- Các lý do chính để ngưng thuốc chống động kinh sau khi bệnh thoái lui
  - Tác dụng phụ của thuốc chống động kinh
  - Tác dụng gây dị tật thai nhi trên bệnh nhân phụ nữ
  - Chi phí điều trị
  - Ảnh hưởng tâm lý xã hội của bệnh nhân

## TÁC DỤNG PHỤ CỦA THUỐC

- 31% bệnh nhân sử dụng thuốc chống động kinh bị ảnh hưởng bởi tác dụng phụ, trong số đó có 53% trường hợp tác dụng phụ ảnh hưởng tới đời sống bệnh nhân
- Các tác dụng phụ thường gặp:
  - Chóng mặt
  - Mệt mỏi
  - Giảm trí nhớ
- Tỷ lệ các tác dụng phụ trầm trọng tuy thấp nhưng việc sử dụng thuốc có ảnh hưởng tới chất lượng sống
- Bệnh nhân hết tác dụng phụ khi ngưng thuốc

## TÁC DỤNG GÂY DỊ TẬT THAI NHI Ở PHỤ NỮ

- Bệnh nhân phụ nữ đang điều trị với thuốc chống động kinh thì nguy cơ dị tật trong thai kỳ tăng gấp đôi so với người bình thường (4-8% so với 2-4%)

---

<sup>1</sup> BS, bộ môn Thần kinh ĐHYD TPHCM, khoa Thần kinh BV Chợ Rẫy

- Các thuốc chống động kinh thế hệ thứ hai trước đây được coi là an toàn trong thai kỳ thì hiện nay các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ dị tật cũng tương đương với các thuốc thế hệ thứ nhất
- Các biện pháp phòng ngừa dị tật trong thai kỳ chưa chứng minh được hiệu quả tuyệt đối
- Nếu bệnh nhân dự định có thai mà thời gian bệnh thoái lui đã đủ lâu thì ngưng thuốc là lựa chọn hợp lý

#### CHI PHÍ ĐIỀU TRỊ

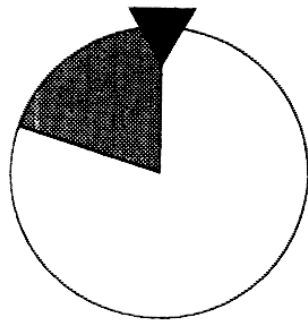
- Bệnh nhân và gia đình phải chịu chi phí điều trị, rất cao khi sử dụng các thuốc chống động kinh thế hệ thứ hai
- Chi phí điều trị động kinh cho một bệnh nhân khoảng 150000-600000 đồng/tháng
- Việc điều trị giúp bệnh nhân có thể sinh hoạt bình thường, có thể làm việc để có thu nhập nhưng lại làm bệnh nhân tốn kém
- Ngưng điều trị sẽ làm bớt đi gánh nặng kinh tế cho bệnh nhân và gia đình

#### ẢNH HƯỞNG TÂM LÝ XÃ HỘI

- Điều trị động kinh phải uống thuốc mỗi ngày làm bệnh nhân lúc nào cũng có cảm giác bệnh tật
  - Bệnh nhân phải đi khám bệnh theo định kỳ
  - Thường xuyên phải mua thuốc
  - Phải mang theo thuốc khi đi xa
  - Phải ghi số theo dõi cơn
  - Cuộc sống của người bệnh phức tạp hơn
  - Bệnh nhân thường có mặc cảm về bệnh
- Nếu ngưng thuốc được thì bệnh nhân sẽ yên tâm vì có cảm giác hết bệnh

#### THÁI ĐỘ CỦA BỆNH NHÂN VÀ GIA ĐÌNH

- Theo một nghiên cứu của Dooley và cs (1996) so sánh ý kiến về ngưng thuốc của 76 bệnh nhân động kinh trẻ em và gia đình với các bác sĩ điều trị của họ
- Bệnh nhân và gia đình được giải thích về nguy cơ tái phát qua hình ảnh minh họa và trả lời các câu hỏi
- Hình ảnh minh họa cho tỷ lệ tái phát



- Kết quả nghiên cứu của Dooley
  - 20% bệnh nhân và gia đình chấp nhận ngưng thuốc trong trường hợp nguy cơ tái phát là > 75%
  - 42% bệnh nhân và gia đình lại không chấp nhận ngưng thuốc 25%
- Sự khác biệt này do
  - Tần xuất cơn

- Đặc tính cơn
- Ảnh hưởng tới việc học của trẻ
- Đa số câu trả lời của các bác sĩ chấp nhận nguy cơ tái phát 40-50%
- Như vậy có sự khác biệt về quan điểm về việc ngưng thuốc giữa thầy thuốc với bệnh nhân và gia đình
- Theo nghiên cứu của Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group (MRC) lại cho thấy chỉ số hài lòng về chất lượng cuộc sống gia tăng sau khi ngưng thuốc
- Khi bị tái phát, chỉ có 8% bệnh nhân ân hận về quyết định ngưng thuốc
- Do đó không thể đánh giá đơn thuần vào tỷ lệ tái phát khi quyết định ngưng thuốc
- Cần tham khảo ý kiến của bệnh nhân và gia đình

#### QUAN ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN

Ngưng thuốc	Không ngưng thuốc
Hết tác dụng phụ	Đang ổn định, tại sao ngưng ?
Không phải uống thuốc, không còn cảm giác bệnh tật	Bệnh nhân phải lái xe, làm một số công việc nguy hiểm
Tránh được dị tật nếu có thai	Lo sợ bị tái phát

Phải xét từng trường hợp cụ thể khi ngưng thuốc

#### CÁC VẤN ĐỀ LIÊN QUAN TỚI NGUY CƠ TÁI PHÁT

- Thời gian hết cơn (seizure free) có liên quan tới nguy cơ tái phát cơn động kinh không ?
- Loại hội chứng động kinh có ảnh hưởng tới việc quyết định ngưng thuốc chống động kinh không ?
- Nếu ngưng thuốc chống động kinh thì trong tương lai bệnh nhân có thể bị động kinh kháng trị hay không ?
- Có nguy cơ bị đột tử nếu cơn động kinh tái phát hay không ?
- Có rất nhiều nghiên cứu về nguy cơ tái phát sau khi ngưng thuốc chống động kinh
- Nhưng các nghiên cứu này có một số khuyết điểm
  - Không phân biệt các loại động kinh nặng và nhẹ
  - Một số nghiên cứu được thực hiện trước khi có bảng phân loại cơn và hội chứng động kinh của ILAE
  - Một số nghiên cứu có chẩn đoán không chắc chắn
  - Đa số nghiên cứu thực hiện trước khi có MRI, do đó không phát hiện được một số tổn thương ở não

#### ẢNH HƯỞNG CỦA THỜI GIAN HẾT CƠN

- Nghiên cứu của Peters và cs (1998) khảo sát tỷ lệ tái phát trên bệnh nhân động kinh trẻ em hết cơn sau 2 tháng điều trị
  - Điều trị tiếp trong 6 tháng rồi ngưng thuốc
  - Điều trị tiếp trong 12 tháng rồi ngưng thuốc
- Tỷ lệ tái phát của bệnh nhân điều trị 6 tháng là 55%
- Tỷ lệ tái phát của bệnh nhân điều trị 12 tháng là 49%
- Một số nghiên cứu ở trẻ em cho thấy tỷ lệ tái phát trên bệnh nhân có thời gian thoái lui 2, 3, 4 và 5 năm không có khác biệt
- Theo nghiên cứu của Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group (MRC)

- Khảo sát 1013 bệnh nhân (85% >16 tuổi) hết cơn  $\geq 2$  năm
- Đối tượng bệnh nhân động kinh nặng trung bình, 85% đơn trị liệu tại 45 trung tâm điều trị
- Chọn ngẫu nhiên ngưng thuốc dần trong 6 tháng hay tiếp tục điều trị, thời gian theo dõi 5 năm
- Tỷ lệ tái phát sau 5 năm
  - Ngưng thuốc 48%
  - Không ngưng thuốc 33%
- Thời gian hết cơn dài hay ngắn, dùng thuốc hay không dùng thuốc thì bệnh nhân vẫn có nguy cơ tái phát và vẫn có trường hợp bệnh thoái lui
- Có sự khác biệt giữa trẻ em và người lớn theo nghiên cứu của Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group (MRC)
  - Trẻ em: thời gian hết cơn trên 2 năm không ảnh hưởng tới tỷ lệ tái phát khi ngưng thuốc
  - Người lớn: thời gian hết cơn càng lâu (2-6 năm) thì tỷ lệ tái phát khi ngưng thuốc càng thấp

#### ẢNH HƯỞNG CỦA ĐIỀU TRỊ

- Một số nghiên cứu khảo sát các bệnh nhân động kinh chưa bao giờ điều trị bằng thuốc chống động kinh được thực hiện tại các nước đang phát triển
- Kết quả của một nghiên cứu tại Ecuador cho thấy dù không được điều trị thì 55% các bệnh nhân vẫn có giai đoạn hết cơn
- So sánh với các nước phát triển, bệnh nhân động kinh được điều trị thì 70% hết cơn và trong số đó 60-70% sẽ ngưng thuốc thành công

#### DỰ HẬU MỘT SỐ HỘI CHỨNG ĐỘNG KINH

- Một số hội chứng động kinh luôn luôn thoái lui (15% các trường hợp động kinh trẻ em)
  - Động kinh lành tính với phóng lực trung tâm-thái dương (BECTS)
  - Động kinh lành tính thùy chẩm khởi phát sớm kiểu Panayiotopoulos
  - Co giật lành tính gia đình ở trẻ nhỏ (Benign familial infantile seizures)
- Một số hội chứng động kinh có thể thoái lui (75% các trường hợp động kinh trẻ em)
  - Cơn vắng ý thức trẻ em 65% thoái lui
  - Hội chứng West 40% thoái lui
  - Cơn cục bộ nguyên nhân ẩn 67% thoái lui
  - Cơn cục bộ triệu chứng ở người lớn 50% thoái lui
- Một số hội chứng động kinh không bao giờ thoái lui (10% các trường hợp động kinh trẻ em)
  - Hội chứng Ohtahara
  - Bệnh lý não giật cơ sớm (Early myoclonic encephalopathy)
  - Hội chứng Dravet
  - Giật cơ vắng ý thức
  - Viêm não Rasmussen
  - Động kinh giật cơ trẻ lớn (Juvenil Myoclonic Epilepsy)
  - Động kinh do đọc (Reading epilepsy)
- Động kinh do xơ chai thùy thái dương là một hội chứng đặc biệt (Mesial temporal epilepsy)
- Bệnh khởi phát từ 5-10 tuổi, có tiền căn co giật do sốt, đáp ứng điều trị với thuốc chống động kinh lúc đầu rất tốt

- Bệnh có thể thoái lui một thời gian và có trường hợp ngưng thuốc được
- Tuy nhiên sẽ tái phát lúc trưởng thành và sau đó trở thành động kinh kháng trị
- Điều trị phẫu thuật

#### GIÁ TRỊ CỦA CHẨN ĐOÁN HỘI CHỨNG

- Trong 75% các trường hợp động kinh không thể tiên lượng được sự tái phát khi ngưng thuốc
- Trong 15% các trường hợp động kinh có thể ngưng thuốc chống động kinh thành công
- Trong 10% các bệnh nhân động kinh không thể ngưng thuốc được

#### CÓ THỂ BỊ KHÁNG TRỊ SAU KHI NGỪNG THUỐC?

- Một số bệnh nhân sau khi ngưng thuốc một thời gian thì xuất hiện cơn và trở thành kháng trị
- Theo Schmidt (2005)
  - Trẻ em: động kinh kháng trị xảy ra sau khi ngưng thuốc thì rất hiếm - như vậy ngưng thuốc chống động kinh không gây tình trạng kháng trị
  - Người lớn: ít có nghiên cứu hơn, nếu cơn tái phát sau khi ngưng thuốc thì có 80% là cơn được kiểm soát nhanh chóng
  - 1/3 bệnh nhân người lớn tái phát cơn sau 2 năm hết cơn, ngay cả khi không ngưng thuốc
- Nghiên cứu của Camfield trên 504 bệnh nhân trẻ em động kinh cục bộ và toàn thể co cứng-co giật
- 70% được ngưng thuốc chống động kinh
- Chỉ có 3 bệnh nhân kháng trị trong số các bệnh nhân ngưng thuốc
- Như vậy việc xảy ra tình trạng động kinh kháng trị sau khi ngưng thuốc rất ít

#### CÓ THỂ ĐỘT TỬ (SUDEP) KHI NGỪNG THUỐC ?

- Một nguyên nhân làm cho thầy thuốc và bệnh nhân lo lắng khi ngưng thuốc là hiện tượng đột tử không rõ nguyên nhân trên bệnh nhân động kinh (sudden unexplained death) khi cơn tái phát
- Có 3 nghiên cứu thực hiện trên 1,777 bệnh nhân trẻ em và theo dõi trong 5–20 năm (Camfield và cs, 2002; Shinnar và cs, 2005; Callenbach và cs, 2001)
- 70% ngưng thuốc chống động kinh
- Có 4 bệnh nhân bị tử vong

	Nova Scotia(1) BN=692 Theo dõi 20 năm	Dutch(2) BN=472 Theo dõi 5 năm	Connecticut(3) BN=613 Theo dõi 7.8 năm
Tử vong	26	9	13
Có liên quan động kinh	1 trạng thái động kinh	0	1 trạng thái động kinh
SUDEP	1	0	1

Tần xuất SUDEP: 2/1777 bệnh nhân

- Theo nghiên cứu của Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group (MRC)
- Trong 1013 bệnh nhân có hai bệnh nhân tử vong và đều có liên hệ với cơn động kinh
- Cả hai đang được dùng thuốc chống động kinh

## KHUYẾN CÁO CỦA AAN

- Dựa vào 52 nghiên cứu loại II và 1 nghiên cứu loại I American Academy of Neurology (1996) khuyến cáo
- Điều kiện để ngưng thuốc
  - Hết cơn từ 2-5 năm (trung bình 3.5 năm)
  - Bệnh nhân chỉ có một loại cơn cục bộ (cục bộ đơn giản, cục bộ phức tạp, cục bộ toàn thể hóa) hoặc cơn toàn thể co cứng co giật
  - Thần kinh bình thường và IQ bình thường
  - Điện não đồ sau điều trị bình thường
- Kết quả sau khi ngưng thuốc
  - Trẻ em: 69% thành công, 31% tái phát
  - Người lớn: 61% thành công, 39% tái phát
- Thời gian tái phát
  - 25% tái phát trong năm đầu
  - 29% tái phát sau năm thứ hai

## CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG TÁI PHÁT

- Nghiên cứu của Dooley và cs (1996) khảo sát 97 trẻ em động kinh đã ghi nhận một số yếu tố tiên lượng tái phát
  - Phái nữ 1 điểm
  - Bất thường thần kinh 1 điểm
  - Tuổi khởi phát bệnh > 120 tháng 1 điểm
  - Cơn cục bộ 2 điểm
  - 0 điểm Tỷ lệ tái phát 0
  - 1 điểm Tỷ lệ tái phát 5%
  - 2 điểm Tỷ lệ tái phát 20%
  - 3 điểm Tỷ lệ tái phát 55%
  - 4 điểm Tỷ lệ tái phát 95%
- Britton (2002) tổng hợp 29 nghiên cứu ở mọi lứa tuổi cho thấy các yếu tố không thuận lợi cho việc ngưng thuốc
  - Tuổi khởi phát >10 tuổi
  - Động kinh triệu chứng
  - Chậm phát triển tâm thần
  - Bất thường về thần kinh
  - Tiền căn gia đình bị động kinh
  - Đáp ứng điều trị ban đầu kém
  - Sử dụng trên 1 thuốc lúc ngưng thuốc
  - Sóng chậm hay sóng động kinh trên EEG trước khi ngưng thuốc
  - Xuất hiện bất thường EEG khi bắt đầu giảm liều
  - Juvenile Myoclonic Epilepsy

## CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG THUẬN LỢI

- Britton (2002) tổng hợp 29 nghiên cứu ở mọi lứa tuổi cho thấy các yếu tố thuận lợi cho việc ngưng thuốc
  - Động kinh vắng ý thức trẻ nhỏ
  - Động kinh lành tính Rolando (BECTS)
  - Hình ảnh học bình thường
  - Điện não đồ bình thường
  - Khởi phát lúc nhỏ tuổi

- Không có cơn > 2 năm trước khi ngưng thuốc
- Đơn trị liệu
- Hết cơn ngay khi khởi đầu điều trị
- Trí thông minh bình thường

## KẾT LUẬN

- Đa số các trường hợp động kinh trẻ em đều có thể ngưng thuốc chống động kinh sau khi hết cơn 2 năm
- JME, Reading epilepsy là ngoại lệ
- Đối với trường hợp động kinh người lớn thời gian hết cơn trước khi ngưng thuốc phải lâu hơn để giảm nguy cơ tái phát, có thể là 4 năm ?
- Có một số rất ít trường hợp động kinh kháng trị khi tái phát
- Nguy cơ đột tử sau khi ngưng thuốc rất thấp

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Academy of Neurology. (1996) Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients –summary statement. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 47:600–602.
2. Britton JW. Antiepileptic Drug Withdrawal: Literature Review. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:1378-1388
3. Callenbach PM, Westendorp RG, et Al. (2001) Mortality risk in children with epilepsy: the Dutch study of epilepsy in childhood. *Pediatrics* 107:1259–1263
4. Camfield CS, Camfield PR, Veugelers P. (2002) Death in children with childhood onset epilepsy: a population-based study. *Lancet* 359:1892–1895.
5. Camfield CS, Camfield PR. Outcome of childhood epilepsy: a population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr* 1993;122:861–8
6. Camfield P, Camfield C. When is it safe to discontinue AED treatment?. *Epilepsia*, 49(Suppl. 9):25–28, 2008
7. Collaborative Group for Epidemiology of Epilepsy. Adverse reactions to antiepileptic drugs: a multicenter survey of clinical practice.
8. Dooley JM, Gordon K, Camfield PR, Camfield CS, Smith E, MacSween J. (1996) Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year. *Neurology* 46:969–974
9. *Epilepsia*. 1986;27:323-330.
10. Gordon K, MacSween J, Dooley J, Camfield C, Camfield P, Smith B. Families are content to discontinue antiepileptic drugs at different risks than their physicians. *Epilepsia*. 1996;37:557-562.
11. Harvey AS, Berkovic SF, Wrennall JA, et al. Temporal lobe epilepsy in childhood: clinical, EEG, and neuroimaging findings and syndrome classification in a cohort with new-onset seizures. *Neurology* 1997; 49: 960–68.
12. Jacoby A, Johnson A, Chadwick D, Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Psychosocial outcomes of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia*. 1992;33:1123-1131.
13. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet*. 2001;357:216-222.

14. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Group. (1991) Randomized study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 337:1175–1180
15. Morrell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology*. 1998;51(5, suppl 4):S21-S27.
16. Peters AC, Brouwer OF, Geerts AT, Arts WF, Stroink H, van Donselaar CA. (1998) Randomized prospective study of early discontinuation of AED's in children with epilepsy. *Neurology* 50:724–730.
17. Placencia M, Shorvon S, Paredes V et al. Epileptic seizures in an Andean region of Ecuador: Incidence and prevalence and regional variation. *Brain* 1992;115: 771-82.
18. Sander JWAS. Some aspects of prognosis of the epilepsies: a review. *Epilepsia* 1993; 34: 1007–16.
19. Schmidt D, Loscher W. (2005) Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience. *Acta Neurol Scand* 111:291–300.
20. Shinnar S, O'Dell C, Berg AT. (2005) Mortality following a first unprovoked seizure in children: a prospective study. *Neurology* 64:880–882.
21. Sillanpaa M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med*. 1998;338:1715-1722.