

Các thuốc điều trị động kinh

Bs Lê Văn Nam

Đại cương

Điều trị động kinh có hai phần :

Điều trị căn nguyên

Trong các trường hợp động kinh có căn nguyên thì phải điều trị căn nguyên nếu có thể, thí dụ các căn nguyên như u não, máu tụ, dị dạng mạch máu não...

Điều trị triệu chứng

Dùng các thuốc chống động kinh để kiểm soát cơn động kinh và giúp cho bệnh nhân có đời sống bình thường. Các thuốc chống động kinh không thật sự chữa được bệnh động kinh nhưng nếu dùng thuốc lâu dài thì khi ngưng thuốc sẽ có một số trường hợp cơn không tái phát.

Nếu tình trạng cơn co giật kéo dài mà không điều trị thì bệnh nhân sẽ có các nguy cơ sau :

- Chậm phát triển thể chất
- Sa sút tâm thần
- Bệnh nhân bị cô lập với đời sống xã hội
- Chấn thương do cơn co giật
- Tử vong

Nếu kiểm soát tốt các cơn động kinh sẽ giúp bệnh nhân tránh các nguy cơ trên và giúp bệnh nhân có cuộc sống gần như bình thường trong khoảng 80% các trường hợp.

Mục tiêu của điều trị động kinh bằng thuốc là kiểm soát tối đa các cơn với tác dụng phụ tối thiểu của thuốc và cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Các thuốc chống động kinh

Kể từ lúc thuốc chống động kinh đầu tiên là Potassium Bromide, được sử dụng vào giữa thế kỷ thứ 19 và Phenobarbital, được sử dụng vào đầu thế kỷ 20, cho tới nay có rất nhiều thuốc đã được sử dụng trong điều trị động kinh, tuy nhiên sau cùng chỉ còn bốn thuốc thường được sử dụng nhiều nhất là:

Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepine và Valproic acid, các thuốc này là thuốc chống động kinh cổ điển.

Từ đầu thập niên 90 thì có thêm một số thuốc mới được sử dụng, đây là các thuốc chống động kinh thuộc thế hệ mới, các thuốc loại này thường có phổ tác dụng rộng và ít tác dụng phụ hơn các thuốc cổ điển.

Các thuốc chống động kinh thế hệ mới gồm có;

Gabapentine, Lamotrigine, Felbamate, Vigabatrine, Oxcarbazepine, Tiagabine, Zonisamide, Topiramate.

Trong điều trị động kinh thì việc khống chế cơn với thuốc chống động kinh là yếu tố quyết định hiệu quả điều trị, do đó việc nắm vững các đặc tính dược lý của các thuốc chống động kinh rất quan trọng để có thể sử dụng thuốc một cách hiệu quả.

Cơ chế hoạt động của các thuốc chống động kinh

Cơn co giật là biểu hiện lâm sàng của tình trạng kích thích quá mức của các nơ ron trên vỏ não, tình trạng này chính là sự mất cân bằng trong hoạt động điện của các nơ ron : tình trạng kích thích vượt khỏi sự ức chế tự nhiên, và tác dụng của các thuốc chống động kinh là làm tăng cường tình trạng ức chế các nơ ron.

Bình thường khi nơ ron ở trạng thái nghỉ thì điện thế bên trong màng tế bào là điện thế âm, các thuốc chống động kinh gây tăng tình trạng ức chế bằng cách làm tăng điện thế âm bên trong màng tế bào, đây là hiện tượng siêu tái cực màng tế bào, trong khi tình trạng khử cực (giảm điện thế âm bên trong tế bào) sẽ kích thích tế bào và gây cơn co giật.

Ở mức độ ion thì hiện tượng ức chế nơ ron là làm tăng sự di chuyển ion Cl vào trong tế bào và tăng di chuyển ion K ra ngoài tế bào, trong khi hiện tượng kích thích thì làm di chuyển ngược lại. Các thuốc chống động kinh có thể can thiệp trực tiếp vào hoạt động các kênh trao đổi ion này để làm tăng điện thế âm trong tế bào hoặc tham gia kiểm soát sự biến dưỡng, tổng hợp hay hoạt tính của các chất dẫn truyền thần kinh, các chất dẫn truyền thần kinh này có tác dụng kiểm soát các kênh trao đổi ion và làm thay đổi điện thế màng tế bào.

Chất dẫn truyền thần kinh có tác dụng ức chế quan trọng nhất là GABA (Gamma amino butyric acid), chất dẫn truyền thần kinh có tác dụng kích thích quan trọng nhất là glutamate.

Ion Calcium cũng có vai trò quan trọng trong vấn đề điều trị, nếu ion Ca vào nơ ron tăng lên thì sẽ gây tình trạng kích thích, một số thuốc chống động kinh tác dụng trên kênh trao đổi Ca bằng cách ức chế sự di chuyển Ca vào trong tế bào.

Dược động học của thuốc chống động kinh

Hấp thu

Đa số các thuốc chống động kinh hấp thu tốt qua đường tiêu hóa trừ Gabapentine, tình trạng hấp thu còn phụ thuộc vào có hay không có thức ăn trong dạ dày, các thuốc thường hấp thu nhanh khi không có thức ăn trong dạ dày.

Một số thuốc chống động kinh có thể dùng đường toàn thân (tĩnh mạch), các thuốc được dùng dưới dạng này khi cần cấp cứu các trường hợp trạng thái động kinh, hiện nay chỉ có 5 loại thuốc có thể sử dụng bằng đường tĩnh mạch là Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin, Valproate Na và Benzodiazepins

Sự phân bố

Sau khi được đưa vào cơ thể thuốc sẽ được phân bố trong toàn cơ thể, trong đó có não, và đây mới là cơ quan đích của thuốc. Có hai đặc tính quan trọng của thuốc ảnh hưởng tới sự phân bố này :

Tính tan trong mỡ (đa số các thuốc chống động kinh có tính tan trong mỡ cao)

Tính gắn kết với proteine, thay đổi tùy theo thuốc, các thuốc chống động kinh mới thường có tính gắn với proteine thấp, thành phần thuốc tự do mới thật sự có tác dụng. Sự phân bố thường được đánh giá bằng “ Thể tích phân bố ”
Theo định nghĩa thể tích phân bố là tỉ số của lượng thuốc uống vào và nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Thể tích phân bố = Lượng thuốc uống : nồng độ thuốc trong huyết thanh

Thể tích phân bố thấp nếu thuốc có tính gắn với protein mạnh và cao nếu thuốc ít có tính gắn với proteine.

Sự thải trừ

Sự thải trừ thuốc chống động kinh bao gồm hiện tượng biến dưỡng và đào thải thuốc, đa số các thuốc chống động kinh được biến dưỡng ở gan qua hai hiện tượng thủy phân (hydroxylation) và phối hợp (conjugation) biến chúng thành các chất không có hoạt tính và thải ra ở thận.

Giai đoạn biến dưỡng ở gan là một giai đoạn có giới hạn về tốc độ, Gabapentine là một thuốc được thải trực tiếp qua thận mà không qua biến dưỡng tại gan.

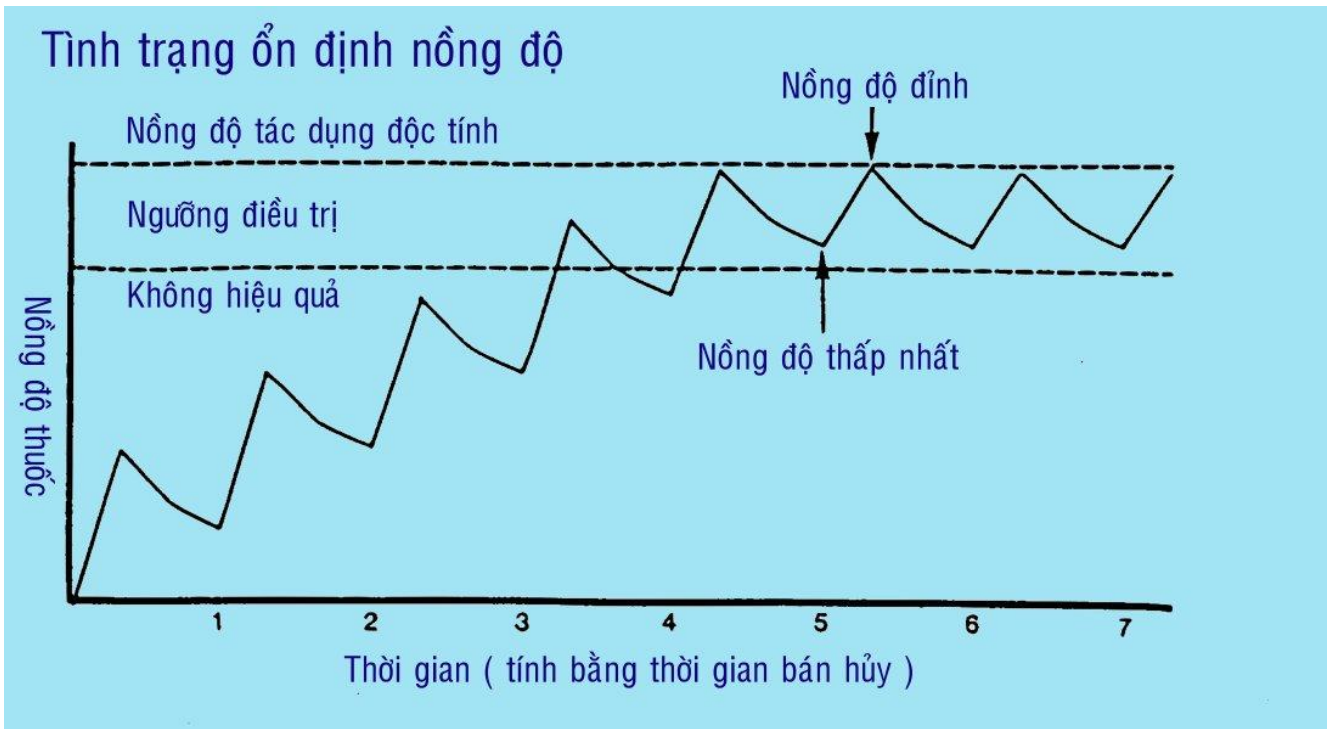
Trong giai đoạn biến dưỡng tại gan một số thuốc lại sinh ra các chất có hoạt tính, thí dụ như Carbamazepine sinh ra một biến chất có tác dụng chống động kinh nhưng độc tính cao hơn, Primidone trong quá trình biến dưỡng sinh ra Phenobarbital.

Men P450 phụ trách các phản ứng oxy hóa trong gan cũng ảnh hưởng tới sự biến dưỡng các thuốc chống động kinh, một số thuốc có tính hoạt hóa men này và làm cho tác dụng thuốc giảm đi khi dùng lâu (Phenytoin, Carbamazepine, Phenobarbital), một số thuốc khác thì lại có tác dụng ức chế hoạt tính men P450 (Valproate Na, Felbamate). Thời gian thải trừ của thuốc được tính bằng thời gian bán hủy T^{50} , đây là thời gian để giảm 50% nồng độ thuốc trong huyết thanh.

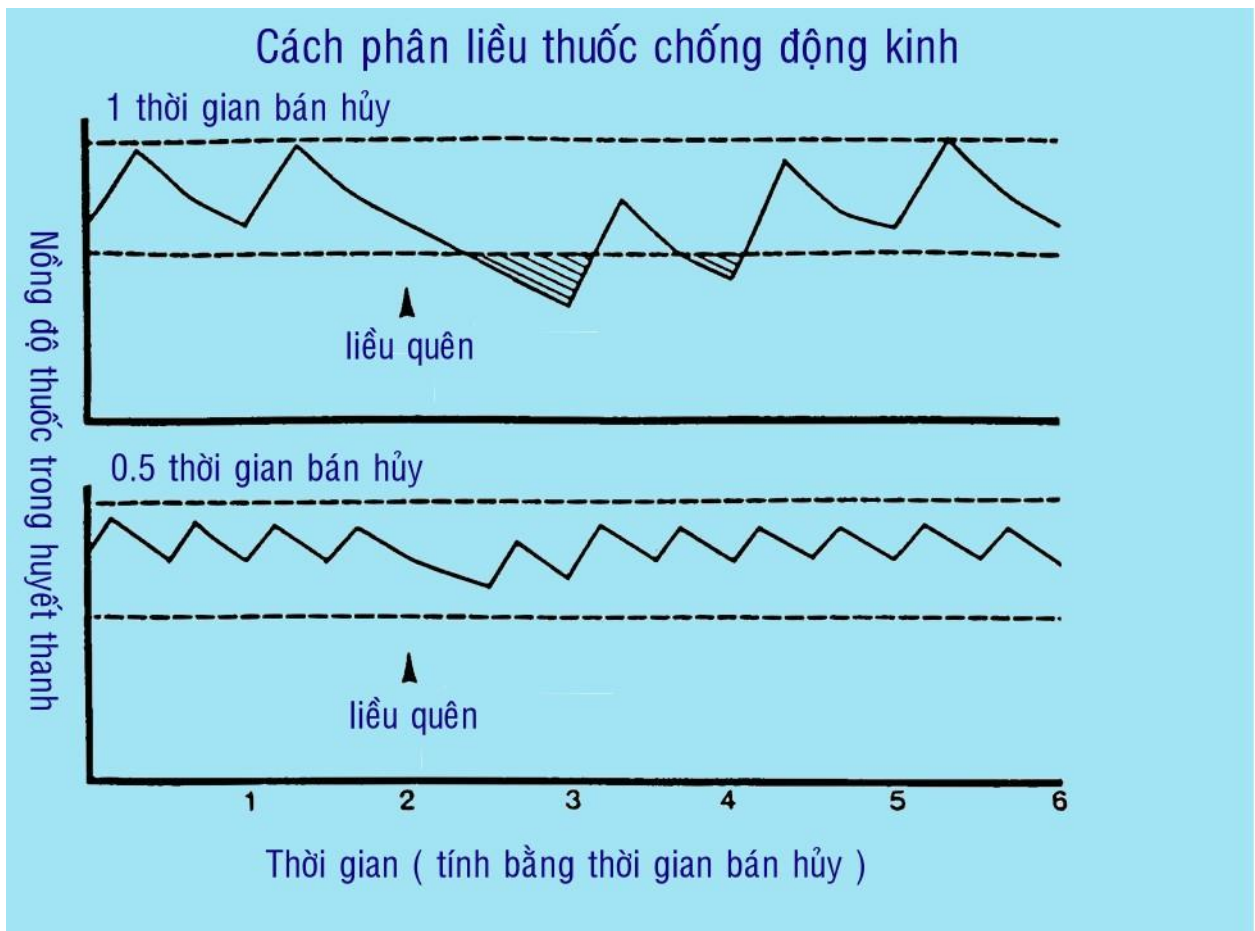
Thời gian bán hủy có liên hệ với thời gian ổn định nồng độ (Steady State), lúc này nồng độ thuốc chống động kinh tương đối hằng định vì có sự cân bằng giữa thuốc uống vào và sự thải trừ thuốc.

Thời gian ổn định nồng độ thường bằng 7 lần T^{50} . Và các thuốc chống động kinh chỉ có tác dụng tối ưu khi nồng độ ổn định.

Thời gian bán hủy cũng giúp cho thầy thuốc chia số lần uống thuốc trong ngày, nếu cho các liều cách nhau bằng nửa thời gian bán hủy thì bệnh nhân ít có nguy cơ bị co giật khi lỡ quên uống một liều.



Hình 1: Biểu đồ tình trạng ổn định nồng độ



Hình 2 : Cách phân liều dựa vào thời gian bán hủy

Chọn lựa thuốc chống động kinh

Thuốc chống động kinh được chọn lựa tùy theo loại cơn, vì có thuốc chỉ tác dụng với một số thể lâm sàng. Do đó trước khi điều trị bệnh nhân cần được chẩn đoán chính xác loại cơn và nếu có thể được thì chẩn đoán theo phân loại hội chứng động kinh.

Phân loại cơn theo Hiệp hội chống động kinh thế giới (1981)

Cơn động kinh cục bộ

- Cơn cục bộ đơn giản
 - Cơn cục bộ đơn giản với triệu chứng vận động
 - Cơn cục bộ đơn giản với triệu chứng cảm giác
 - Cơn cục bộ đơn giản với triệu chứng giác quan
 - Cơn cục bộ đơn giản với triệu chứng tâm thần
- Cơn cục bộ phức tạp
- Cơn cục bộ đơn giản hay phức tạp toàn thể hóa

Cơn động kinh toàn thể

- Cơn vắng ý thức (Absence)
- Cơn vắng ý thức không điển hình (Atypical absence)
- Cơn giật cơ (Myoclonic seizures)
- Cơn co giật (Clonic seizure)
- Cơn co cứng (Tonic seizures)
- Cơn co cứng co giật (Tonic-clonic seizures)
- Cơn mất trương lực (Atonic seizures)

Các thuốc chống động kinh cho cơn cục bộ và cơn cục bộ toàn thể hóa

- Hàng đầu : Carbamazepine, Valproate
- Hàng nhì : Phenytoin, Phenobarbital, Gabapentine, Topiramate

Các thuốc chống động kinh trên hiệu quả điều trị cũng gần như nhau nhưng các thuốc hàng nhì có nhiều tác dụng phụ hơn hoặc chưa được thông dụng vì còn mới.

Cơn toàn thể co cứng co giật

- Hàng đầu : Valproate, Carbamazepine
- Hàng nhì : Phenytoin

Các thuốc chống động kinh cho cơn vắng ý thức

- Ethosuximide, Valproate, Benzodiazepines, Lamotrigine.

Bảng 1

Thuốc chống động kinh cho các thể lâm sàng

<u>Loại cơn</u>	<u>Thuốc hàng đầu</u>	<u>Thuốc hàng nhì</u>	<u>Lựa chọn khác</u>
Cơn cục bộ đơn giản hay phức tạp	Carbamazepine Phenytoin	Gabapentin Valproic Acid Lamotrigine	Phenobarbital Primidone Tiagabine

Topiramate
Clonazepam
Felbamate

Con co cứng co giật nguyên phát hay thứ phát	Carbamazepine	Gabapentin ⁺	Topiramate ⁺
	Valproic Acid	Lamotrigine ⁺	Tiagabine ⁺
	Phenytoin	Phenobarbital Primidone	Clonazepam Felbamate ⁺
Con vắng ý thức	Ethosuximide	Lamotrigine*	
	Valproic Acid	Clonazepam	
Con vắng ý thức không điển hình, cơn mất trương lực, cơn giật cơ	Valproic Acid	Lamotrigine*	Felbamate*
		Clonazepam	Ethosuximide

⁺ Chưa được chấp nhận dùng trong cơn toàn thể co cứng co giật

* Chưa được chấp nhận trong các chỉ định này tại Hoa Kỳ

Các nguyên tắc điều trị động kinh

Lựa chọn thuốc phù hợp thể lâm sàng

Xác định chính xác thể lâm sàng của cơn động kinh và chọn thuốc phù hợp thể lâm sàng này

Tối ưu hóa điều trị bằng cách chọn liều thích hợp với bệnh nhân

Tăng liều dần và theo dõi đáp ứng thuốc, khởi đầu điều trị với liều thấp và liều duy trì tùy thuộc từng cá nhân

Đơn trị liệu

Sử dụng một thuốc chống động kinh, nếu thuốc không hiệu quả thì thay với một loại thuốc thứ hai

Các thuốc chống động kinh thông dụng

A. Phenytoin (PHT)

Chỉ định:

Con cục bộ đơn giản hay phức tạp, cơn co cứng co giật, trạng thái động kinh

Cơ chế tác dụng: Ức chế hay bất hoạt kênh sodium

Nồng độ cần đạt: 10-20 mg/mL

Thời gian bán hủy: 7-42 giờ (Thuốc có biến dưỡng không tiếp tuyến)

Thời gian ổn định nồng độ: 4 - 21 ngày

Tác dụng phụ

Tùy thuộc nồng độ: Lay tròng mắt, song thị, thất điều, chóng mặt, nhức đầu

Đặc ứng: Thiếu máu do suy tủy, giảm bạch cầu hạt, độc tính gan, nổi mẩn, viêm da, hội chứng Stevens-Johnson.

Độc tính mãn: Viêm nướu răng phì đại, nổi mụn, mọc tóc râu, bệnh lý thần kinh ngoại biên, teo tiểu não, xốp xương, thiếu máu đại bào, thiếu vitamin K ở trẻ sơ sinh khi mẹ sử dụng thuốc.

Liều lượng: **Liều duy trì**-4-6 mg/kg/ngày (300-500 mg/ngày) ở người lớn, 4-10 mg/kg/ngày ở trẻ em. **Khởi đầu điều trị:** Khởi đầu điều trị ngay với liều duy trì, 4-5 mg/kg/ngày (or 300 mg/ngày) ở người lớn và 6-8 mg/kg/ngày ở trẻ em < 12 tuổi. Thuốc ổn định nồng độ sau 1-3 tuần. Do biến dưỡng không tiếp tuyến nên khi đạt nồng độ 7.5 ug/ml thì tăng liều thật chậm. Thuốc có thể uống 1-2 lần trong ngày.

Ưu điểm: Thuốc hàng đầu đối với động kinh cục bộ, rẻ tiền, có thể dùng 1-2 lần mỗi ngày và có dạng tiêm

Khuyết điểm: Biến dưỡng tùy thuộc liều, tương tác thuốc, tác dụng phụ khi dùng lâu dài về thần kinh và thẩm mỹ

B. Phenobarbital (PB)

Chỉ định: Cơ cục bộ đơn giản hay phức tạp, cơn co cứng co giật, trạng thái động kinh

Cơ chế tác dụng: Tăng cường hoạt động của thụ thể GABA_A (gamma-aminobutyric acid) làm giảm sự di chuyển Ion Cl⁻, ức chế sự kích thích của glutamate, ngăn chặn kênh sodium

Nồng độ cần đạt: 15-40 mg/mL

Thời gian bán hủy: 60-120 giờ (Người lớn); 40-70 hrs (Trẻ em)

Thời gian ổn định nồng độ: 8 - 24 ngàys

Tác dụng phụ

Tùy thuộc nồng độ: lừ đừ, mệt mỏi, thất điều, chóng mặt, nhức đầu, giảm ham muốn tình dục, rối loạn nhận thức

Đặc ứng: Suy tủy, giảm bạch cầu hạt, độc tính gan, viêm da, hội chứng Stevens-Johnson, Phản ứng giống lupus

Độc tính mãn: Thay đổi hành vi, kích động, xốp xương, bệnh Dupuytren, cứng khớp vai, thiếu máu đại bào, thiếu vitamin K ở trẻ sơ sinh nếu mẹ dùng.

Liều lượng: **Liều duy trì:** 1-3mg/kg/ngày ở người lớn (60-240 mg/ngày), 3-6 mg/kg/ngày ở trẻ em. **Khởi đầu điều trị:** Khởi đầu với liều 0.5-1 mg/kg/ngày ở người lớn (30-60 mg/ngày) hay 3 mg/kg/ngày ở trẻ em < 12 tuổi. Tăng liều 0.5 to 1 mg/kg/ngày mỗi 3-4 tuần. Thuốc có thể dùng một lần trong ngày vào buổi tối.

Ưu điểm: thuốc miễn phí được các trạm tâm thần cấp phát, dùng ngày một lần, có dạng chích, dễ sử dụng

Khuyết điểm: thuốc gây buồn ngủ, thay đổi nhận thức, kích động ở trẻ em, tác dụng trên mô liên kết, giảm ham muốn tình dục.

C. Carbamazepine (CBZ)

Chỉ định: Con cục bộ đơn giản hay phức tạp, cơn co cứng co giật,

Cơ chế tác dụng: Ngăn chặn kênh Sodium

Nồng độ cần đạt: 4-12 mg/ml

Thời gian bán hủy: 10-25 giờ (Người lớn); 6-15 giờ (Trẻ em)

Thời gian ổn định nồng độ: 3-5 ngàys (Do tác động dẫn nhập men nên chỉ ổn định nồng độ sau 3-5 tuần)

Tác dụng phụ

Tùy thuộc nồng độ: buồn nôn, ói, lay tròng mắt, song thị, mờ mắt, thất điều, chóng mặt, nhức đầu

Đặc ứng: Suy tủy, giảm bạch cầu hạt, độc tính gan, viêm da, hội chứng Stevens-Johnson, phản ứng giống lupus

Độc tính mãn: giảm bạch cầu, SIADH, xốp xương, thiếu máu đại bào, thiếu vitamin K ở trẻ sơ sinh nếu bà mẹ dùng thuốc.

Liều lượng: **Liều lượng duy trì:** 8-20 mg/kg/ngày (400-1800 mg/ngày) ở người lớn; 10-30 mg/kg/ngày ở trẻ em. **Khởi đầu điều trị:** Khởi đầu liều thấp và tăng liều chậm. để tránh tác dụng phụ. Có thể khởi đầu với liều 400 mg/ngày và tăng 200 mg mỗi tuần và canh liều dựa vào đáp ứng thuốc. Cần lưu ý phản ứng dị ứng có thể xảy ra trong 4-5 tuần đầu. ở người châu á thì tỷ lệ dị ứng da nặng hơn người châu âu.

Ưu điểm: thuốc hàng đầu với động kinh cục bộ và cơn co cứng co giật thuốc ít có tác dụng phụ về thay đổi hành vi và nhận thức

Khuyết điểm: thuốc có tỷ lệ dị ứng cao và có khi rất nặng, có tính dẫn nhập men. SIADH gặp ở người già.

D. Valproic Acid (VPA)

Chỉ định: Là thuốc chống động kinh phổ rộng, cơn co cứng co giật, cơn cục bộ đơn giản hay phức tạp, cơn vắng ý thức, cơn vắng ý thức không điển hình, cơn mất trương lực, cơn giật cơ

Cơ chế tác dụng: Tăng cường chức năng của GABA ngăn chặn kênh sodium.

Nồng độ cần đạt: 50 - 100 mg/ml

Thời gian bán hủy: 8-18 giờ ở người lớn; 4-16 giờ ở trẻ em

Thời gian ổn định nồng độ: 2 -4 ngày

Tác dụng phụ

Tùy thuộc nồng độ: rối loạn tiêu hóa, run tay, buồn ngủ, thất điều, chóng mặt, nhức đầu

Đặc ứng: Suy tụy, giảm bạch cầu hạt , độc tính gan, viêm tụy

Độc tính mãn: Sói đầu, tăng cân, giảm tiểu cầu, ức chế kết tập tiểu cầu.

Liều lượng: **Liều duy trì :** 10-40 mg/kg/ngày ở người lớn và trẻ em (500-2500 mg/ngày) khi dùng đơn trị liệu, 20-60 mg/kg/ngày ở trẻ em khi dùng đa trị liệu. **Khởi đầu điều trị:** Khởi đầu với liều thấp 200-400 mg/ngày (100 mg ở trẻ em) uống sau ăn; tăng 5-10 mg/Kg mỗi 3-7 ngày tùy theo sự thích ứng của bệnh nhân và liều trung bình theo các nghiên cứu là 20-60 mg/Kg, tuy nhiên trên thực tế liều 600-800 mg/ngày có thể kiểm soát cơn ở phần lớn bệnh nhân Việt Nam. Thuốc chia ra ba lần trong ngày, có thể dùng một lần nếu là loại thải chậm.

Ưu điểm: Thuốc chống động kinh phổ rộng, là thuốc hàng đầu với cơn toàn thể.

Khuyết điểm: Mắc tiền, tăng cân, sói đầu, độc tính gan tuy hiếm nhưng nặng ở trẻ em, phải uống nhiều lần trong ngày.

E. Ethosuximide (Zarontin^R) (ETH)

Chỉ định: Cơn vắng ý thức

Cơ chế tác dụng of Action: Ngăn chặn kênh Calcium trong các neurone ở đồi thị.

Nồng độ cần đạt: 40 - 100 mg/ml

Thời gian bán hủy: 40 - 60 giờ ở người lớn, 30 giờ ở trẻ em

Thời gian ổn định nồng độ: 7 - 10 ngày

Tác dụng phụ

Tùy thuộc nồng độ: Rối loạn tiêu hóa, buồn ngủ, thất điều, nhức đầu, chóng mặt, nấc cục

Đặc ứng: Suy tủy, giảm bạch cầu hạt, độc tính gan, viêm da, hội chứng Stevens-Johnson, phản ứng giống lupus

Độc tính mãn: thay đổi hành vi, hội chứng Parkinson

Liều lượng: 15-40 mg/Kg/ngày ở trẻ em. **Khởi đầu điều trị:** khởi đầu với liều 250-500 mg/ngày tăng 250mg mỗi tuần cho tới khi kiểm soát được cơn, thuốc chia ngày hai lần.

Ưu điểm: thuốc hàng đầu trong điều trị cơn vắng ý thức, có thể uống ngày hai lần

Khuyết điểm: phổ tác dụng quá hẹp, chỉ điều trị được cơn vắng ý thức, tác dụng phụ về tiêu hóa

F. Gabapentin (GBP)

Chỉ định: Cơn động kinh cục bộ đơn giản hay phức tạp, cơn co cứng cơ giật

Cơ chế tác dụng: không rõ, có thể do tăng cường hoạt tính GABA

Nồng độ cần đạt: > 2 mg/ml

Thời gian bán hủy: 5 - 7 giờ (thời gian bán hủy thay đổi tùy theo chức năng thận)

Thời gian ổn định nồng độ: 1-2 ngày

Tác dụng phụ

Tùy thuộc nồng độ: buồn ngủ, thất điều, mỏi mệt, song thị

Đặc ứng: không có

Độc tính mãn: không có

Liều lượng: Liều duy trì: 900 - 4800 mg/ngày ở người lớn, 15-35 mg/kg/ngày ở trẻ em. **Khởi đầu điều trị:** khởi đầu với liều 300mg mỗi ngày và mỗi ngày tăng 300 mg chia làm 3 lần. Liều tối đa là 4800 mg/ngày. Liều thuốc giảm hơn trong trường hợp người lớn tuổi hay suy chức năng thận

Ưu điểm: Thuốc có rất ít tác dụng phụ về thần kinh, không có phản ứng đặc ứng và không có độc tính mãn. Thuốc không tương tác với các thuốc khác.

Khuyết điểm: Mắc tiền, phải dùng 3 lần mỗi ngày

G. Lamotrigine (LMT)

Chỉ định: cơn động kinh cục bộ đơn giản hay phức tạp, cơn co cứng cơ giật, cơn vắng ý thức, cơn vắng ý thức không điển hình, cơn mất trương lực, cơn giật cơ, hội chứng Lennox-Gaustaut.

Cơ chế tác dụng: Ức chế kênh sodium giống như carbamazepine và phenytoin,

Nồng độ cần đạt: Chưa xác định được

Thời gian bán hủy: 29 giờ (đơn trị liệu), 15 giờ (khi dùng với các thuốc chống động kinh có tính dẫn nhập men), 60 giờ (nếu dùng chung với valproate)

Thời gian ổn định nồng độ: 5-12 ngày

Tác dụng phụ

Tùy thuộc nồng độ: buồn ngủ, thất điều, chóng mặt, song thị

Đặc ứng: Dị ứng da. Hội chứng Stevens-Johnson, viêm da, độc tính gan

Độc tính mãn: chưa xác định

Liều lượng: **Liều duy trì:** 300-500 mg/ngày ở người lớn hay 5-15 mg/kg/ngày ở trẻ em nếu dùng đa trị liệu; 50-150 mg/ngày ở người lớn hay 1-8 mg/kg/ngày ở trẻ em nếu dùng chung với valproate. Để làm giảm nguy cơ dị ứng da thuốc phải được tăng liều rất chậm: **Nếu bệnh nhân có dùng carbamazepine, phenobarbital, hay phenytoin:** 50 mg mỗi ngày ở người lớn hay 2 mg/kg/ngày ở trẻ em trong 2 tuần đầu, sau đó là 50 mg ngày hai lần ở người lớn hay 5 mg/kg/ngày ở trẻ em trong 2 tuần kế tiếp, tăng 100 mg/ngày ở người lớn hay 5 mg/kg/ngày ở trẻ em dựa vào đáp ứng của bệnh nhân cho tới liều tối đa 500 mg/ngày ở người lớn hay 15 mg/kg/ngày ở trẻ em; **nếu bệnh nhân có dùng một thuốc dẫn nhập men (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital) cùng với valproic acid:** 25 mg mỗi ngày ở người lớn hay 0.5 mg/kg/ngày ở trẻ em trong 2 tuần đầu, sau đó tăng 25-50 mg mỗi ngày ở người lớn hay 1 mg/kg/ngày mỗi hai tuần dựa vào đáp ứng lâm sàng cho tới liều tối đa 150 mg/ngày ở người lớn hay 8 mg/kg/ngày ở trẻ em. **Bệnh nhân đang dùng valproic acid:** 12.5 mg ở người lớn hay 0.2 mg/kg/ngày ở trẻ em trong 2 tuần đầu, tăng liều 12.5-25 mg/ngày ở người lớn hay 0.5 mg/kg/ngày ở trẻ em mỗi 2 tuần dựa vào đáp ứng lâm sàng cho tới liều tối đa là 100 mg/ngày ở người lớn hay 5 mg/kg/ngày ở trẻ em.

Ưu điểm: thuốc chống động kinh phổ rộng, độc tính trên thần kinh thấp, có thể uống ngày 1-2 lần

Khuyết điểm: phải tăng liều rất chậm, thuốc mắc tiền, tỷ lệ dị ứng da cao và nặng (Viêm da và hội chứng Stevens-Johnson); tương tác với các thuốc khác

H. Topiramate

Chỉ định: cơn cục bộ đơn giản hay phức tạp, cơn co cứng co giật, các loại cơn động kinh toàn thể khác như cơn vắng ý thức, cơn vắng ý thức không điển hình, cơn mất trương lực, cơn giật cơ

Cơ chế tác dụng: Ức chế kênh sodium phụ thuộc điện thế, tăng cường hệ thống GABA, ức chế thụ thể glutamate.

Nồng độ cần đạt: chưa xác định

Thời gian bán hủy: 20-30 giờ (đơn trị liệu hay đa trị liệu với thuốc chống động kinh không dẫn nhập men) , 12-15 giờ (với thuốc chống động kinh có dẫn nhập men),

Thời gian ổn định nồng độ: 4-7 ngày

Tác dụng phụ

Tùy thuộc nồng độ: chóng mặt, suy nghĩ chậm chạp, buồn ngủ, thất điều, lú lẫn, dị cảm. lo lắng, trầm cảm.

Đặc ứng: chưa có

Độc tính mãn: sụt cân, sạn thận trong 1.5% các bệnh nhân; bệnh nhân có tiền căn sạn thận có nguy cơ cao hơn.

Liều lượng: **Liều duy trì:** 200 mg/ngày tới 600 mg/ngày ở người lớn với chức năng thận bình thường.. **Khởi đầu điều trị:** khởi đầu với liều thấp và tăng liều chậm để tránh các tác dụng phụ về thần kinh,. Khởi đầu với liều 50 mg/ngày và tăng 50 mg mỗi 1-2 tuần cho tới liều 200-600 mg/ngày. Một số bệnh nhân đáp ứng với liều thấp hơn , thuốc được chia hai lần trong ngày, ở các bệnh nhân có suy chức năng thận thuốc sẽ được giảm còn khoảng ½ liều bình thường

Ưu điểm: Hiệu quả điều trị với cơn cục bộ có vẻ cao hơn các thuốc chống động kinh cổ điển, không có tác dụng phụ đặc ứng, thuốc có thể chia hai lần trong ngày

Khuyết điểm: Tác dụng phụ nhiều nếu tăng liều nhanh, ảnh hưởng tới nhận thức và hành vi, thuốc mất tiền.