

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH LÊN NỒNG ĐỘ CANXI MÁU CỦA TRẺ

Trần Vĩnh Phú¹, Nguyễn Thị Diễm Chi², Nguyễn Hữu Sơn², Tôn Nữ Vân Anh¹, Nguyễn Thị Thúy Sương², Hoàng Trọng Phong², Nguyễn Quang Thông², Lê Bình Phương Nguyễn¹

¹Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

²Trung tâm Nhi, Bệnh viện Trung Ương Huế

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Mặc dù có nhiều lựa chọn điều trị thay thế cho bệnh động kinh, bao gồm kích thích dây thần kinh phế vị (VNS), phẫu thuật và chế độ ăn ketogenic, thuốc chống động kinh (AED) luôn là lựa chọn hàng đầu vì dễ áp dụng. Việc điều trị thuốc đôi khi kéo dài và có thể cần liều lượng lớn cũng như phối hợp thuốc. Do đó, ảnh hưởng bất lợi của thuốc chống động kinh nên được xem xét trong quá trình điều trị. Một trong những tác động như vậy là đối với sự chuyển hóa canxi. Vì vậy cần đánh giá tác động lên nồng độ canxi cũng như tăng trưởng của trẻ.

Đối tượng, phương pháp: Một nghiên cứu tiền cứu được tiến hành trên 78 trường hợp bệnh nhi được chẩn đoán và điều trị động kinh tại Trung tâm Nhi khoa Bệnh viện Trung ương Huế.

Kết quả: Nồng độ Canxi máu toàn phần ở nhóm có điều trị Carbamazepine (CBZ) theo nhóm tuổi (0 - < 2 tuổi, 2 - < 6 tuổi và 6 - < 16 tuổi) sau 9 tháng điều trị lần lượt là $2,38 \pm 0,02$ mmol/l; $2,31 \pm 0,02$ mmol/l; $2,27 \pm 0,01$ mmol/l; các trị số giảm so với tham số bình thường sau 6 tháng điều trị, giảm so với nhóm chỉ điều trị valproate acid (VPA) sau 3 tháng điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Kết luận: Nên tiến hành xét nghiệm sàng lọc canxi, đánh giá tăng trưởng đặc biệt là chiều cao ít nhất mỗi 3 tháng điều trị, đặc biệt với nhóm điều trị CBZ.

Từ khóa: Canxi máu, thuốc chống động kinh.

ABSTRACT

THE IMPACT OF ANTI - EPILEPTIC DRUGS ON CHILDREN'S BLOOD CALCIUM CONCENTRATIONS

Tran Vinh Phu¹, Nguyen Thi Diem Chi², Nguyen Huu Son², Ton Nu Van Anh¹, Nguyen Thi Thuy Suong², Hoang Trong Phong², Nguyen Quang Thong², Le Binh Phuong Nguyen¹

Background: Although there are many alternative treatment options for epilepsy, including vagus nerve stimulation (VNS), surgery, and the ketogenic diet, antiepileptic drugs (AEDs) are always the first choice because they are easy to apply. Drug treatment is sometimes prolonged and may require large doses and drug combinations. Therefore, the adverse effects of antiepileptic drugs should be considered during treatment. One such effect is on calcium metabolism. Therefore, evaluating the impact on calcium concentration and child growth is necessary.

Methods: A prospective cohort study was conducted on 78 cases of patients diagnosed and treated for epilepsy at the Pediatric Center of Hue Central Hospital

Results: Whole blood Calcium concentrations in the Carbamazepine (CBZ) treatment group according to age group (0 - < 2 years old, 2 - < 6 years old and 6 - < 16 years old) after 9 months of treatment were 2.38 ± 0.02 mmol/l; 2.31

Ngày nhận bài: 10/11/2023. Ngày chỉnh sửa: 28/12/2023. Chấp thuận đăng: 04/01/2024

Tác giả liên hệ: Trần Vĩnh Phú. Email: tvphu@huemed-univ.edu.vn. SĐT: 0793584483

Ảnh hưởng của thuốc chống động kinh lên nồng độ canxi...

$\pm 0.02 \text{ mmol/l}$, $2.27 \pm 0.01 \text{ mmol/l}$; The values decreased compared to normal parameters after 6 months of treatment, decreased compared to the group treated with only valproate acid (VPA) after 3 months of treatment. The difference is statistically significant $p < 0.05$.

Conclusions: Calcium screening test and growth assessment, especially height, should be performed at least every 3 months of treatment, especially in the CBZ treatment group.

Key words: Blood calcium, antiepileptic drugs.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Động kinh là một tình trạng rối loạn chức năng mãn tính của hệ thần kinh trung ương, được đặc trưng bởi cơn co giật lặp lại do rối loạn của các tế bào não. Đây là một rối loạn thường gặp, khoảng 2% dân số bị bệnh động kinh với khoảng 50 trường hợp mắc mới mỗi năm trên 100.000 dân. Tần suất hay gặp cao nhất ở trẻ em chiếm 75% [1].

Mặc dù có nhiều lựa chọn điều trị thay thế cho bệnh động kinh, bao gồm kích thích dây thần kinh phế vị (VNS), phẫu thuật và chế độ ăn ketogenic nhưng thuốc kháng động kinh (AED) luôn là lựa chọn hàng đầu vì dễ áp dụng. Việc điều trị thuốc đôi khi kéo dài và có thể cần liều lượng lớn cũng như phối hợp thuốc. Do đó, ảnh hưởng bất lợi của thuốc chống động kinh nên được xem xét trong quá trình điều trị. Một trong những tác động như vậy là đối với sự chuyển hóa canxi. Canxi đóng một vai trò quan trọng trong các chức năng sinh lý khác nhau trong cơ thể bao gồm quá trình đông máu, duy trì chức năng màng tế bào và kênh natri - kali, truyền tín hiệu giữa các thụ thể hormone, kích thích thần kinh cơ, dẫn truyền thần kinh và hình thành cấu trúc xương [2]...

Thuốc chống động kinh đã được báo cáo là làm giảm nồng độ canxi huyết thanh, can thiệp vào quá trình chuyển hóa xương, làm giảm mật độ. Cơ chế này thường được coi là cơ sở của bệnh xương liên quan đến việc sử dụng thuốc chống động kinh, chủ yếu xảy ra ở nhóm thuốc cảm ứng enzym, chẳng hạn như phenobarbital, phenytoin và carbamazepine. Tuy nhiên, nghiên cứu gần đây cũng chỉ ra rằng thuốc chống động kinh không cảm ứng enzym, chẳng hạn như axit valproic, cũng có thể gây hạ calci máu thông qua tác dụng ức chế các chất chuyển hóa AED lên ion canxi [3].

Ảnh hưởng của thuốc chống động kinh trên tổng lượng canxi huyết thanh ở trẻ em bị động kinh ở Việt Nam chưa được nghiên cứu rộng rãi. Vì vậy,

chúng tôi quyết định tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu đánh giá tác động của các nhóm thuốc động kinh lên nồng độ canxi máu và tăng trưởng của trẻ theo thời gian.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng chọn nghiên cứu

Gồm 78 trường hợp bệnh nhi được chẩn đoán và điều trị động kinh tại Trung tâm Nhi khoa Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 11/2021 đến tháng 11/2023

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Trẻ < 16 tuổi. Thoả mãn tiêu chuẩn chẩn đoán động kinh [4]: Có ít nhất hai cơn co giật cách nhau trên 24 giờ; hoặc có một cơn co giật không có yếu tố kích gợi và nguy cơ xuất hiện cơn co giật tương tự cao (hơn 60%) trong vòng 10 năm tới; hoặc đủ tiêu chuẩn của một hội chứng động kinh. Chưa từng điều trị động kinh trước chẩn đoán.

Tiêu chuẩn loại trừ: Dùng thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa xương (ví dụ: steroid, thuốc lợi tiểu, vitamin D, chất bổ sung canxi, bisphosphonates, hoặc calcitonin); Bất kỳ rối loạn nội tiết nào (ví dụ, suy giáp hoặc bệnh thận); Suy dinh dưỡng nặng; Bất kỳ rối loạn thần kinh tiến triển nào khác ngoài chứng động kinh; và Bằng chứng lâm sàng / sinh hóa về còi xương hoặc chậm phát triển thể chất.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu tiến cứu.

Phương pháp nghiên cứu: thu thập các dữ liệu lâm sàng thông qua hỏi bệnh, đánh giá triệu chứng cơ năng, thực thể, làm xét nghiệm cận lâm sàng qua các mốc 0 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng: canxi toàn phần, canxi ion. Đánh giá tăng trưởng của trẻ, loại thuốc và liều lượng sử dụng.

Tìm mối liên quan giữa nồng độ canxi huyết thanh, tăng trưởng cân nặng chiều cao của trẻ với các nhóm thuốc điều trị.

Xử lý và phân tích số liệu: bằng phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ

3.1. Ảnh hưởng của các nhóm thuốc chống động kinh lên nồng độ canxi máu toàn phần của trẻ

Bảng 1: Ảnh hưởng thuốc chống ĐK lên nồng độ canxi máu toàn phần

Nhóm tuổi	Thời gian	Nhóm chỉ điều trị VPA (N1 = 60)		Nhóm có điều trị CBZ (N2 = 18)		p	Tham số bình thường [5]
		n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$		
0 - < 2 tuổi	T0	17	2,56 ± 0,09	6	2,67 ± 0,18	> 0,05	2,41 - 2,85 mmol/l
	T3	15	2,57 ± 0,09	6	2,36 ± 0,13	0,002	
	T6	15	2,58 ± 0,10	5	2,35 ± 0,04	0,001	
	T9	17	2,54 ± 0,09	5	2,38 ± 0,02	0,001	
2 - < 6 tuổi	T0	28	2,46 ± 0,10	6	2,50 ± 0,13	> 0,05	2,35 - 2,83 mmol/l
	T3	25	2,52 ± 0,12	6	2,39 ± 0,05	0,018	
	T6	28	2,52 ± 0,13	6	2,29 ± 0,02	0,000	
	T9	28	2,56 ± 0,13	6	2,31 ± 0,02	0,000	
6 - < 16 tuổi	T0	15	2,39 ± 0,08	6	2,39 ± 0,13	> 0,05	2,29 - 2,75 mmol/l
	T3	14	2,50 ± 0,15	6	2,29 ± 0,03	0,003	
	T6	13	2,58 ± 0,14	6	2,26 ± 0,02	0,001	
	T9	15	2,52 ± 0,14	6	2,27 ± 0,01	0,000	

*6 trường hợp không tái khám tại T3, 1 ngừng theo dõi từ T3, 4 trường hợp không tái khám tại T6.

Nồng độ Canxi máu toàn phần ở nhóm có điều trị CBZ giảm so với tham số bình thường sau 6 tháng điều trị, giảm so với nhóm chỉ điều trị VPA sau 3 tháng điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3.2. Ảnh hưởng của các nhóm thuốc chống động kinh lên tăng trưởng cân nặng của trẻ

Bảng 2: Ảnh hưởng thuốc chống ĐK lên tăng trưởng cân nặng trẻ nam

Nhóm tuổi	Thời gian	Nhóm chỉ điều trị VPA		Nhóm có điều trị CBZ		p
		n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
0 - < 1 tuổi	T0 - T3	3	1,17 ± 0,29	2	0,50 ± 0,00	> 0,05
	T0 - T6	2	2,50 ± 0,00	2	2,00 ± 0,71	> 0,05
	T0 - T9	3	4,00 ± 0,87	2	2,50 ± 0,71	> 0,05
1 - < 4 tuổi	T0 - T3	13	0,46 ± 0,38	1	0,00 ± 0,00	> 0,05
	T0 - T6	14	1,25 ± 0,58	1	0,50 ± 0,00	> 0,05
	T0 - T9	14	2,29 ± 0,85	1	1,00 ± 0,00	> 0,05
4 - < 10 tuổi	T0 - T3	9	0,50 ± 0,50	3	0,50 ± 0,50	> 0,05
	T0 - T6	10	1,45 ± 0,90	3	1,17 ± 0,58	> 0,05
	T0 - T9	10	2,65 ± 1,13	3	1,67 ± 0,76	> 0,05

Ảnh hưởng của thuốc chống động kinh lên nồng độ canxi...

Nhóm tuổi	Thời gian	Nhóm chỉ điều trị VPA		Nhóm có điều trị CBZ		p
		n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
10 - < 16 tuổi	T0 - T3	3	1,50 ± 0,50	0	0	N/A
	T0 - T6	3	2,83 ± 1,53	0	0	N/A
	T0 - T9	4	4,13 ± 1,31	0	0	N/A
Chung	T0 - T3	28	0,66 ± 0,55	6	0,42 ± 0,38	> 0,05
	T0 - T6	29	1,57 ± 0,93	6	1,33 ± 0,75	> 0,05
	T0 - T9	31	2,81 ± 1,19	6	1,83 ± 0,82	> 0,05

Tăng trưởng cân nặng trẻ nam ở nhóm có điều trị CBZ thấp hơn so với nhóm chỉ điều trị VPA khi so sánh theo nhóm tuổi. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3: Ảnh hưởng thuốc chống ĐK lên tăng trưởng cân nặng trẻ nữ

Nhóm tuổi	Thời gian	Nhóm chỉ điều trị VPA		Nhóm có điều trị CBZ		p
		n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
0 - < 1 tuổi	T0 - T3	7	0,66 ± 0,36	4	0,63 ± 0,48	> 0,05
	T0 - T6	7	1,33 ± 0,24	3	1,33 ± 0,58	> 0,05
	T0 - T9	8	2,51 ± 0,56	3	2,17 ± 0,29	> 0,05
1 - < 4 tuổi	T0 - T3	9	0,44 ± 0,39	0	0	N/A
	T0 - T6	11	1,09 ± 0,44	0	0	N/A
	T0 - T9	11	1,95 ± 0,52	0	0	N/A
4 - < 10 tuổi	T0 - T3	8	0,63 ± 0,52	8	0,31 ± 0,46	> 0,05
	T0 - T6	7	1,50 ± 0,58	8	0,75 ± 0,46	0,024
	T0 - T9	8	2,50 ± 0,80	8	1,19 ± 0,59	0,003
10 - < 16 tuổi	T0 - T3	2	1,00 ± 0,00	0	0	N/A
	T0 - T6	2	2,50 ± 0,71	0	0	N/A
	T0 - T9	2	4,75 ± 1,77	0	0	N/A
Chung	T0 - T3	26	0,60 ± 0,42	12	0,42 ± 0,47	> 0,05
	T0 - T6	27	1,36 ± 0,56	11	0,91 ± 0,54	0,026
	T0 - T9	29	2,45 ± 0,96	11	1,45 ± 0,69	0,002

Tăng trưởng cân nặng trẻ nữ ở nhóm có điều trị CBZ thấp hơn so với nhóm chỉ điều trị VPA khi so sánh theo nhóm tuổi. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ở nhóm 4 - 10 tuổi và khi đánh giá chung sau 6 và 9 tháng điều trị.

3.3. Ảnh hưởng của các nhóm thuốc chống động kinh lên tăng trưởng chiều cao của trẻ

Bảng 4: Ảnh hưởng thuốc chống ĐK lên tăng trưởng chiều cao trẻ nam

Nhóm tuổi	Thời gian	Nhóm chỉ điều trị VPA		Nhóm có điều trị CBZ		p
		n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
0 - < 1 tuổi	T0 - T3	3	4,33 ± 0,58	2	2,75 ± 2,47	> 0,05
	T0 - T6	2	9,00 ± 1,41	2	6,00 ± 4,24	> 0,05
	T0 - T9	3	12,33 ± 2,52	2	8,00 ± 6,36	> 0,05
1 - < 4 tuổi	T0 - T3	13	1,88 ± 0,55	1	1,50 ± 0,00	> 0,05
	T0 - T6	14	3,82 ± 1,23	1	3,00 ± 0,00	> 0,05
	T0 - T9	14	5,39 ± 2,17	1	3,00 ± 0,00	> 0,05
4 - < 10 tuổi	T0 - T3	9	1,28 ± 0,36	3	1,33 ± 0,29	> 0,05
	T0 - T6	10	2,75 ± 0,49	3	2,67 ± 0,29	> 0,05
	T0 - T9	10	3,20 ± 0,79	3	3,17 ± 0,76	> 0,05
10 - < 16 tuổi	T0 - T3	3	1,00 ± 0,50	0	0	N/A
	T0 - T6	3	2,67 ± 0,58	0	0	N/A
	T0 - T9	4	4,25 ± 1,44	0	0	N/A

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh tăng trưởng chiều cao ở trẻ nam giữa 2 nhóm thuốc điều trị.

Bảng 5: Ảnh hưởng thuốc chống ĐK lên tăng trưởng chiều cao trẻ nữ

Nhóm tuổi	Thời gian	Nhóm chỉ điều trị VPA		Nhóm có điều trị CBZ		p
		n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
0 - < 1 tuổi	T0 - T3	7	3,57 ± 0,79	4	5,50 ± 3,00	> 0,05
	T0 - T6	7	7,86 ± 1,03	3	8,67 ± 1,61	> 0,05
	T0 - T9	8	10,88 ± 1,48	3	10,83 ± 2,36	> 0,05
1 - < 4 tuổi	T0 - T3	9	2,06 ± 0,73	0	0	N/A
	T0 - T6	11	3,91 ± 1,26	0	0	N/A
	T0 - T9	11	6,09 ± 1,88	0	0	N/A
4 - < 10 tuổi	T0 - T3	8	1,31 ± 0,37	8	1,31 ± 0,46	> 0,05
	T0 - T6	7	2,86 ± 0,48	8	3,00 ± 0,53	> 0,05
	T0 - T9	8	4,38 ± 0,88	8	3,63 ± 0,83	> 0,05
10 - < 16 tuổi	T0 - T3	2	1,00 ± 1,41	0	0	N/A
	T0 - T6	2	1,50 ± 2,12	0	0	N/A
	T0 - T9	2	2,00 ± 2,83	0	0	N/A

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh tăng trưởng chiều cao ở trẻ nữ giữa 2 nhóm thuốc điều trị.

Bảng 6: So sánh tăng trưởng chiều cao tương ứng theo tuổi và giới của biểu đồ WHO sau 9 tháng điều trị

Tăng trưởng Chiều cao	Nhóm chỉ điều trị VPA		Nhóm có điều trị CBZ		P
	n	%	n	%	
Bình thường	16	26,7	1	5,6	> 0,05
Giảm	44	73,3	17	94,4	
Tổng	60	100,0	18	100,0	

So sánh tăng trưởng chiều cao tương ứng theo tuổi và giới theo biểu đồ WHO dựa trên đường biểu diễn percentile tại thời điểm T0 và sau 9 tháng điều trị, tỷ lệ giảm chiếm đa số cả ở 2 nhóm, nhóm có điều trị CBZ tỷ lệ giảm cao hơn. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

Nồng độ Canxi máu toàn phần ở nhóm có điều trị CBZ giảm so với nhóm chỉ điều trị VPA sau 3 tháng điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Đặc biệt là khi so với tham số bình thường [5] sau 6 tháng điều trị, nồng độ Canxi máu toàn phần ở nhóm có điều trị CBZ giảm rõ. Ngoài ra, quá trình nghiên cứu có 1 trường hợp ở tháng thứ 3 có cơn tetani do hạ canxi máu và nhập viện, chúng tôi đã cho trẻ bổ sung canxi sau đó nên dừng nghiên cứu trường hợp này. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Arinta Atmasari và cs (2017) ghi nhận có mối tương quan vừa có ý nghĩa thống kê giữa thời gian điều trị bằng carbamazepine và mức canxi toàn phần ($r = 0,36$; $P = 0,001$) [6]. Nghiên cứu Abhijit Misra và cộng sự (2010) chỉ ra liệu pháp carbamazepine làm giảm nồng độ vitamin D, thay đổi đáng kể nồng độ canxi máu sau 6 tháng điều trị ($9,42 \pm 0,6$; $8,73 \pm 0,72$; $p < 0,001$) [7]. Thuốc chống động kinh đã được báo cáo là làm giảm nồng độ canxi huyết thanh, can thiệp vào quá trình chuyển hóa xương, làm giảm mật độ xương chủ yếu thông qua cảm ứng hệ thống enzym cytochrom P450 (CYP450) trong gan. Sự cảm ứng của hệ thống cytochrome P450 dẫn đến tăng sự di hóa vitamin D thành các chất chuyển hóa không hoạt động. Sự suy giảm vitamin D hoạt tính dẫn đến giảm hấp thu canxi qua đường tiêu hóa, hạ calci máu và tăng PTH tuần hoàn. PTH làm tăng sự huy động của các kho dự trữ canxi ở xương. Cơ chế này thường được coi là cơ sở của bệnh xương liên quan đến việc sử dụng thuốc chống động kinh, chủ yếu xảy ra ở nhóm thuốc cảm ứng enzym, chẳng hạn như phenobarbital, phenytoin và carbamazepine [3].

Với kết quả ở trên, chúng tôi tiếp tục phân tích việc giảm canxi máu có ảnh hưởng lên tăng trưởng

chiều cao của trẻ. Mức tăng trưởng cân nặng và chiều cao phụ thuộc nhiều vào giới tính và lứa tuổi của trẻ. Vì vậy chúng tôi phân tích riêng dựa trên nhóm tuổi và giới tính. Quá trình theo dõi có 6 trường hợp không tái khám tại thời điểm 3 tháng, 1 ngừng theo dõi từ tháng thứ 3 do có cơn tetani trên lâm sàng, 4 trường hợp không tái khám tại thời điểm 6 tháng. Các trường hợp trên đều có tái khám tại thời điểm 9 tháng. Phân tích bảng kết quả 5 và 6 cho thấy tăng trưởng chiều cao ở cả trẻ nam và nữ khi phân tích theo tuổi ở 2 nhóm điều trị không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, khi so sánh tăng trưởng chiều cao tương ứng theo tuổi và giới của biểu đồ WHO dựa trên đường biểu diễn percentile tại thời điểm ban đầu và sau 9 tháng điều trị, tỷ lệ giảm chiếm đa số cả ở 2 nhóm. Điều này cho thấy VPA có tác động làm chậm tăng trưởng chiều cao theo cơ chế khác mà không ảnh hưởng nồng độ Canxi máu. Nghiên cứu của Min và cộng sự (2020) cho thấy việc sử dụng lâu dài axit valproic không có tác dụng đáng kể đối với canxi, photpho, ALP, PTH và Osteocalcin trong huyết thanh ở trẻ bị động kinh, nhưng nó có thể làm giảm 25-OH-VitD và mật độ xương, cho thấy trẻ bị động kinh đã dùng axit valproic trong một thời gian dài có nguy cơ bị loãng xương [8]. Nghiên cứu gần đây cũng chỉ ra rằng AED không cảm ứng enzym, chẳng hạn như axit valproic, cũng có thể ảnh hưởng tăng trưởng của trẻ. Trong các nghiên cứu nuôi cấy tế bào, valproate đã được chứng minh là ngăn chặn sự phát triển xương dài bằng cách ức chế sự hình thành sụn và đẩy nhanh quá trình cốt hóa sụn tăng trưởng [9]. Những tác dụng này được cho là phụ thuộc vào thời gian và liều lượng [3].

Về tăng trưởng cân nặng, tăng trưởng cân nặng trẻ nữ ở nhóm có điều trị CBZ thấp hơn so với nhóm chỉ điều trị VPA khi so sánh theo nhóm tuổi. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ở nhóm 4 - 10 tuổi và khi đánh giá chung sau 6 và 9 tháng điều trị. Tác dụng phụ tăng cân của VPA đã được báo cáo rất nhiều [10] vì vậy có thể lý giải sự khác biệt tăng trưởng cân nặng giữa 2 nhóm điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu hiện tại của chúng tôi cho thấy giá trị canxi thấp hơn đáng kể ở nhóm có điều trị thuốc carbamazepine sau 3 - 6 tháng điều trị. Do đó, nên tiến hành xét nghiệm sàng lọc canxi, đánh giá tăng trưởng đặc biệt là chiều cao ít nhất mỗi 3 tháng điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(6).
2. Burgoyne RD, Helassa N, McCue HV, Haynes LP. Calcium Sensors in Neuronal Function and Dysfunction. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2019;11(5).
3. Alison M Pack, Elizabeth Shane. Antiseizure medications and bone disease. 2023 [cited 2023 09/02]; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/antiseizure-](https://www.uptodate.com/contents/antiseizure-medications-and-bone-disease)
4. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia. 2017;58(4):531-542.
5. Zhu X, Wang K, Zhou Q, Guo W, Jia Y, Xu J. Age- and Sex-Specific Pediatric Reference Intervals of Serum Electrolytes in Jilin Province of China Using the A Priori Approach. Am J Clin Pathol. 2020;154(5):708-720.
6. Arinta Atmasari, Masayu Rita Dewi, Aditiawati, Masagus Irsan Saleh. Duration and dose of antiepileptic drugs and serum calcium levels in children. Paediatr Indones. 2017;57(2):104-107.
7. Misra A, Aggarwal A, Singh O, Sharma S. Effect of carbamazepine therapy on vitamin D and parathormone in epileptic children. Pediatr Neurol. 2010;43(5):320-4.
8. Min L, Chunyan W, Biaoxue R. Effects of valproic acid on skeletal metabolism in children with epilepsy: a systematic evaluation and meta-analysis based on 14 studies. BMC Pediatr. 2020;20(1):97.
9. Lee HS, Wang SY, Salter DM, Wang CC, Chen SJ, Fan HC. The impact of the use of antiepileptic drugs on the growth of children. BMC Pediatr. 2013;13:211.
10. Maksoud HMA, El-Shazly SM, El Saied MH. Effect of antiepileptic drug (valproic acid) on children growth. Egyptian Pediatric Association Gazette. 2016;64(2):69-73.