

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐỘNG KINH BẰNG NATRI VALPROAT

Lý Thị Kim Ngân\*, Lê Văn Minh

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

\*Email: kimngan.kn41@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/5/2023

Ngày phản biện: 16/7/2023

Ngày duyệt đăng: 31/7/2023

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Động kinh là một trong số những bệnh thần kinh được ghi nhận đầu tiên và ảnh hưởng đến 1% dân số. Natri valproat là thuốc thường gặp, dễ tìm, tác dụng trên tất cả các thể động kinh. Việc ứng dụng đo nồng độ thuốc trong máu nhằm điều chỉnh liều để đạt đến liều mục tiêu, ngăn ngừa hay xác định độc tính khi sử dụng thuốc liều cao hoặc chưa kiểm soát được cơn động kinh. **Mục tiêu nghiên cứu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị bệnh động kinh bằng natri valproat. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 80 bệnh nhân động kinh được điều trị bằng natri valproat. **Kết quả:** Tỷ lệ nam/nữ: 0,9; Tuổi trung bình: 58,6±17,9; Cơn động kinh thường xảy ra bất cứ lúc nào (43,8%) và không có tiền triệu (48,8%). Mất ý thức (66,3%) là triệu chứng trong cơn thường gặp nhất; Tỷ lệ đáp ứng thuốc hoàn toàn: 92,5%; Tác dụng phụ (1,3%) là dị ứng (ngứa); Nồng độ thuốc hiệu quả: 63,2±28,7µg/ml. **Kết luận:** Natri valproat hiệu quả và an toàn trong điều trị bệnh động kinh, đặc biệt là động kinh toàn thể. Nồng độ thuốc đạt ngưỡng điều trị với liều Depakin 1000mg/ngày ở đa số bệnh nhân với tác dụng phụ thấp.

**Từ khóa:** Động kinh, Natri valproat, Nồng độ thuốc.

### ABSTRACT

#### CLINICAL FEATURES AND TREATMENT OUTCOMES OF EPILEPSY WITH SODIUM VALPROATE

Ly Thi Kim Ngan\*, Le Van Minh

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

**Background:** Epilepsy is one of the first recognized neurological diseases and affects 1% of the population. Sodium valproate is a common drug, easy to find, effective on all types of epilepsy. The application of drug concentration measurement in the blood is to adjust the dose to reach the target dose, prevent or determine toxicity when used. high-dose or uncontrolled seizures. **Objectives:** Describe the clinical features and evaluate the results of treatment of epilepsy with sodium valproate. **Materials and methods:** A cross-sectional descriptive study on 80 epileptic patients treated with sodium valproate. **Results:** Male/Female: 0.9; Mean age: 58.6±17.9; Seizures usually occur at any time (43.8%) and without aura (48.8%). Loss of consciousness (66.3%) was the most common symptom during an attack; The rate of complete drug response: 92.5%; Side effects (1.3%) are allergies (itching); Effective drug concentration: 63.2±28.7µg/ml. **Conclusions:** Sodium valproate is an effective and safe treatment for epilepsy, particularly in cases of generalized epilepsy. A majority of patients achieved therapeutic drug concentrations with a daily dosage of 1000 mg of Sodium Valproate, and experienced minimal side effects.

**Keywords:** Epilepsy, Sodium valproate, Drug concentration.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Động kinh là rối loạn thần kinh phổ biến, ảnh hưởng đến mọi lứa tuổi, chủng tộc và tầng lớp xã hội. Ước tính có khoảng 50 triệu người mắc động kinh trên thế giới, trong đó có đến 75% sống ở các nước đang phát triển [1].

Người ta ước tính có đến 70% bệnh nhân động kinh có thể có cuộc sống bình thường nếu được điều trị thích hợp. Mục tiêu điều trị bằng thuốc cho bệnh nhân động kinh nhằm kiểm soát cơn động kinh với liều thuốc tối ưu và hạn chế tối thiểu tác dụng phụ của thuốc [2]. Mặc dù có nhiều thuốc chống động kinh mới trên thị trường, tuy nhiên các loại thuốc cổ điển vẫn được sử dụng phổ biến tại Việt Nam. Trong đó natri valproat là thuốc thường gặp, dễ tìm, tác dụng trên tất cả các thể động kinh.

Việc ứng dụng đo nồng độ thuốc trong máu nhằm điều chỉnh liều để đạt đến liều mục tiêu, ngăn ngừa hay xác định độc tính khi sử dụng thuốc liều cao hoặc chưa kiểm soát được cơn động kinh [3]. Tuy nhiên, ở Việt Nam nói chung cũng như tại đồng bằng sông Cửu Long nói riêng chưa có nhiều nghiên cứu về vấn đề định lượng nồng độ thuốc natri valproat. Nhằm cung cấp thêm tư liệu về vấn đề này, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm mô tả một số đặc điểm bệnh động kinh, đo nồng độ thuốc natri valproate nhằm cung cấp tư liệu hỗ trợ lâm sàng với mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị bệnh động kinh bằng natri valproat.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán động kinh từ 16 tuổi trở lên đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ từ năm 2021 – 2023.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Khi bệnh nhân có đủ 3 tiêu chuẩn sau:

+ Lâm sàng: phải có từ 2 cơn động kinh trở lên có tính chất xuất hiện đột ngột, xảy ra trong thời gian ngắn, hồi phục nhanh, có tính định hình, liên quan đến vận động, cảm giác, giác quan, ý thức và tâm thần, hai cơn động kinh thời gian phải cách nhau ít nhất 24 giờ [4].

+ Điện não đồ: Có ghi nhận sóng động kinh hoặc tiền sử đã từng ghi nhận sóng động kinh.

+ Đang đơn trị bằng natri valproat để điều trị động kinh.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu hoặc không trả lời phỏng vấn được; nghi ngờ cơn co giật phân ly; rối loạn điện giải như: hạ natri máu, hạ kali máu; phụ nữ có thai hoặc nghi ngờ có thai; trong quá trình điều trị, bệnh nhân sử dụng phối hợp các loại thuốc chống động kinh khác.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang.

- **Cỡ mẫu**

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức ước tính một tỷ lệ:

$$n = Z^2_{1-\frac{\alpha}{2}} \frac{\rho(1-\rho)}{c^2}$$

n: cỡ mẫu nghiên cứu

Z: hệ số tin cậy, với độ tin cậy 95% thì =1,96

c: sai số cho phép, chọn c=10%

p: tỷ lệ bệnh nhân động kinh kiểm soát tốt được cơn co giật khi điều trị bằng thuốc natri valproat. Theo nghiên cứu của Lê Văn Tuấn, Phạm Huỳnh Nga năm 2013 thì tỷ lệ này là 71%, chọn p là 0,71 [5].

Áp dụng công thức cỡ mẫu tính được n=80 mẫu.

**- Nội dung nghiên cứu:**

+ Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu: tuổi, giới.

+ Đặc điểm lâm sàng: thời điểm xuất hiện cơn, yếu tố khởi phát, tiền triệu, triệu chứng trong cơn, triệu chứng sau cơn, thời gian kéo dài của cơn động kinh.

+ Kết quả điều trị: đáp ứng với natri valproat (đáp ứng hoàn toàn là kiểm soát tốt cơn co giật, không xảy ra bất kỳ cơn co giật nào trong thời gian dùng thuốc; đáp ứng một phần là vẫn còn xảy ra cơn co giật sau khi uống thuốc, hoặc không đáp ứng), tác dụng phụ, nồng độ thuốc.

+ Mối tương quan giữa nồng độ thuốc trong điều trị bệnh động kinh.

**- Phương pháp thu thập và đánh giá số liệu:**

+ Công cụ thu thập số liệu: bảng câu hỏi soạn sẵn, bệnh án, kim tiêm 5ml, ống nghiệm đựng bệnh phẩm.

+ Phương pháp thu thập số liệu:

Những bệnh nhân được chẩn đoán động kinh thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được trực tiếp phỏng vấn, hỏi bệnh, thăm khám, ghi nhận thuốc điều trị.

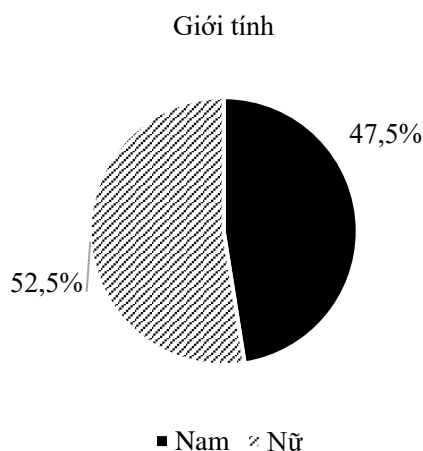
Sau 3 ngày dùng thuốc, tiến hành lấy máu (2ml) trước liều thuốc sáng, bảo quản nhiệt độ phòng và đưa đến phòng chạy kết quả trong vòng 24 giờ.

Sau khi thu thập thông tin đầy đủ, tiến hành lấy mẫu định lượng và chạy mẫu bằng máy sắc ký lỏng ghép nối đầu dò khối phổ 3 lần tứ cực (LC-MS/MS) với hóa chất gồm: acetonitril, methanol, xuất xứ JT Baker (Mỹ) đạt tiêu chuẩn HPLC grade và nước cất 2 lần xuất xứ Merck (Đức), tiêu chuẩn MS grade; dựa trên nguyên lý khối phổ (đo chính xác khối lượng nguyên tử dựa trên sự chuyển động của các ion nguyên tử trong một điện trường, từ trường).

- Xử lý số liệu: Phân tích số liệu bằng chương trình SPSS 20.

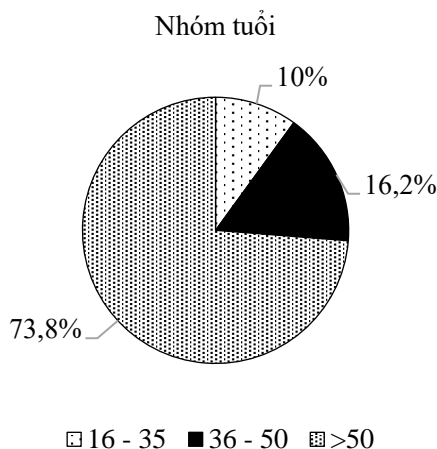
### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu



Biểu đồ 1. Đặc điểm phân bố giới tính của đối tượng nghiên cứu (n=80)

Nhận xét: tỷ lệ nam mắc động kinh 52,5% cao hơn nữ 47,5%.



Biểu đồ 1. Đặc điểm phân bố tuổi của đối tượng nghiên cứu (n=80)

Nhận xét: Tuổi trung bình là  $58,6 \pm 17,9$ , nhóm tuổi chiếm phần lớn là trên 50 tuổi 73,8%, sau đó là nhóm tuổi từ 36-50 chiếm 16,2%.

### 3.2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 1. Thời điểm xuất hiện cơn động kinh (n=80)

Thời điểm xuất hiện cơn	Tần số	Tỷ lệ (%)
Ban ngày, lúc nghỉ	30	37,5
Ban ngày, lúc đang làm việc, sinh hoạt	8	10
Ban đêm, lúc ngủ	3	3,7
Ban đêm, lúc thức	4	5
Bất cứ lúc nào	35	43,8

Nhận xét: Cơn động kinh thường xuất hiện bất cứ lúc nào chiếm 43,8%, sau đó là xuất hiện ban ngày, lúc nghỉ 37,5%, ban đêm, lúc ngủ chiếm tỷ lệ thấp nhất là 3,7%.

Bảng 2. Tiền triệu cơn động kinh (n=80)

Tiền triệu	Tần số	Tỷ lệ (%)
Cảm giác lo lắng bất chợt	2	2,5
Chảy nước dãi hoặc chép miệng	4	5
Cảm giác tê bì đầu chi, đau đầu, chóng mặt	35	43,7
Không	39	48,8

Nhận xét: Cơn động kinh thường xảy ra không có tiền triệu chiếm 48,8%, sau đó là cảm giác tê bì đầu chi, đau đầu, chóng mặt chiếm 43,7%, ít khi bệnh nhân có cảm giác lo lắng bất chợt 2,5% hoặc chảy nước dãi hoặc chép miệng 5%.

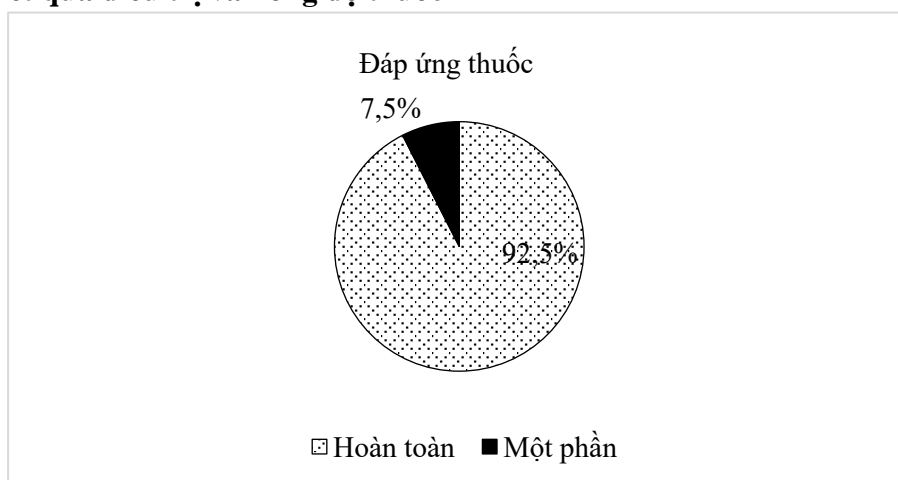
Bảng 3. Đặc điểm lâm sàng của động kinh (n=80)

Đặc điểm	Tần số	Tỷ lệ (%)	
Triệu chứng trong cơn	Mất ý thức	53	66,3
	Đau đầu, chóng mặt	1	1,2
	Sùi bọt mép	10	12,5
	Tiêu tiểu trong quần	2	2,5
	Khác	14	17,5

Đặc điểm		Tần số	Tỷ lệ (%)
Triệu chứng sau cơn	Mất ý thức	22	27,5
	Mệt mỏi ngủ thiếp đi	34	42,5
	Đau đầu, chóng mặt	4	5
	Liệt tạm thời hoặc khác	1	1,2
	Bình thường	19	23,8
Thời gian kéo dài cơn	<2 phút	51	63,8
	>2 phút	24	30
	Không xác định	5	6,2

Nhận xét: mất ý thức là triệu chứng trong cơn thường gặp nhất chiếm 66,3%, sau cơn bệnh nhân thường mệt mỏi ngủ thiếp đi 42,5%, thời gian cơn động kinh đa số <2 phút 63,8%.

### 3.3. Kết quả điều trị và nồng độ thuốc



Biểu đồ 2. Mức độ đáp ứng thuốc (n=80)

Nhận xét: hầu hết các đối tượng nghiên cứu đều đáp ứng hoàn toàn với thuốc chiếm 92,5%, còn lại đáp ứng một phần 7,5%.

- **Tác dụng phụ:** Trong nghiên cứu chỉ ghi nhận 1 trường hợp duy nhất gặp tác dụng phụ khi sử dụng thuốc là dị ứng chiếm 1,2%.

- **Nồng độ natri valproat:** trung bình là  $63,2 \pm 28,7$   $\mu\text{g/ml}$ , nồng độ thấp nhất là 3,6  $\mu\text{g/ml}$ , nồng độ cao nhất 139  $\mu\text{g/ml}$  khi sử dụng thuốc Depakin liều 1000mg/ngày chia làm 2 lần uống. Có 30% bệnh nhân dưới khoảng trị liệu, 65% trong khoảng trị liệu và 5% trên khoảng trị liệu.

### 3.4. Tương quan giữa nồng độ thuốc trong trong điều trị bệnh động kinh

Bảng 4. Liên quan giữa nồng độ thuốc và đáp ứng điều trị

Đáp ứng thuốc	Dưới khoảng trị liệu n (%)	Trong và trên khoảng trị liệu n (%)	Nồng độ thuốc trung bình ( $\mu\text{g/ml}$ )	p (**)
Hoàn toàn	20 (27%)	54 (73)	$64,4 \pm 26,7$	p= 0,445
Một phần	4 (66,7%)	2 (33,3%)	$48,02 \pm 48,04$	

Nhận xét: Có 27% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn có nồng độ dưới khoảng trị liệu và 66,7% bệnh nhân đáp ứng một phần có nồng độ dưới khoảng trị liệu. Tuy nhiên sự khác biệt về tỷ lệ này chưa có ý nghĩa thống kê ( $\chi^2 = 4,153$ ,  $p = 0,063$ ).

Nồng độ thuốc trung bình ở nhóm đáp ứng hoàn toàn cao hơn nhóm đáp ứng một phần, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p=0,445$ ). (\*\*) Kiểm định (Independent sample T-Test).

Tuổi bệnh nhân có mối liên quan một cách có ý nghĩa thống kê với nồng độ thuốc trong máu ( $p=0,011$ ). Đối với mỗi tuổi tăng lên thì nồng độ thuốc trong máu sẽ tăng  $0,451\mu\text{g/ml}$  (khoảng tin cậy 95% là  $0,105; 0,797$ ).

Nồng độ thuốc trung bình ở nam cao hơn nữ tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p=0,167>0,05$ ).

Chưa ghi nhận sự khác biệt về nồng độ trung bình với các đặc điểm lâm sàng khác.

#### IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam mắc động kinh (52,5%), nữ (47,5%), tương đồng với nghiên cứu của Phạm Hồng Đức, tỷ lệ nam mắc bệnh cao hơn nữ (56,3%) [6]. Theo Mai Nhật Quang, tỷ lệ nam mắc động kinh chiếm tỷ lệ cao hơn (63%) [7], sự khác biệt này có thể do số lượng mẫu cũng như tiêu chuẩn chọn mẫu khác nhau. Nhóm tuổi chiếm phần lớn là trên 50 tuổi (73,8%), tuổi trung bình là 58,6.

Cơn động kinh thường xảy ra bất cứ lúc nào (43,7%) và không có tiền triệu (48,8%). Theo Bùi Thị Liên, động kinh thường xảy ra tự nhiên, không có dấu hiệu báo trước (51,9%) [8]. Cơn xảy ra đột ngột nên luôn tồn tại nguy cơ cao và rất khó đề phòng cho sự an toàn của người bệnh. Mất ý thức (66,3%) là triệu chứng trong cơn thường gặp nhất, sau cơn bệnh nhân thường mê mồi ngủ thiếp đi (42,5%). Thời gian cơn động kinh đa số <2 phút (63,8%) cao hơn so với nghiên cứu của Biện Thị Trúc Hà (42,6%) [9] và Nguyễn Thị Sương là 28% [10].

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn với natri valproat là 92,5%. Cao hơn so với Nguyễn Thị Sương (61,6%) [10]. Điều này có thể do sự khác biệt về thời gian theo dõi cũng như đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trong thời gian ngắn hơn và trong thời gian nằm viện, được tối ưu hóa các yếu tố nguy cơ nên có thể mức độ đáp ứng thuốc sẽ cao hơn bệnh nhân trong cộng đồng.

Trong nghiên cứu chỉ ghi nhận 1 trường hợp duy nhất gặp tác dụng phụ khi sử dụng thuốc là dị ứng (1,2%). Tuy nhiên tác dụng phụ này không ảnh hưởng đến liệu điều trị cũng như quá trình điều trị của bệnh nhân. Theo Nguyễn Thị Sương, trong 125 bệnh nhân, không có bệnh nhân nào bị tác dụng phụ nhiều đến mức phải đổi thuốc khác [10].

Nồng độ natri valproat trung bình là  $63,2\pm 28,7\mu\text{g/ml}$ , nồng độ thấp nhất là  $3,6\mu\text{g/ml}$ , nồng độ cao nhất  $139\mu\text{g/ml}$ , có 30% bệnh nhân dưới khoảng trị liệu, 65% trong khoảng trị liệu và 5% trên khoảng trị liệu. Theo nghiên cứu của Phạm Hồng Thắm, nồng độ thuốc trung bình là  $49,19\pm 26,09\mu\text{g/ml}$ , tỉ lệ lần lượt là 59,26%; 40,74%; 0,00% [11]. Sự khác biệt này có thể do sai lệch nhiều về cỡ mẫu cũng như thời điểm lấy mẫu.

Tuổi bệnh nhân có mối liên quan thuận chiều với nồng độ thuốc trong máu. Những thay đổi liên quan đến tuổi tác có thể ảnh hưởng đến các thông số dược động học, hiệu quả và khả năng dung nạp của thuốc, đặc biệt là ở người lớn tuổi

Ba nồng độ khác nhau trong huyết thanh của axit valproic được so sánh trong một thử nghiệm chéo, mù ba đối với 13 bệnh nhân với các loại động kinh hỗn hợp được dùng axit valproic kết hợp với các thuốc chống động kinh khác. Giới hạn thấp hơn là 42–50 mg/L có liên quan đến việc kiểm soát cơn động kinh tốt hơn ở những bệnh nhân này [12]. Nồng độ valproat trong huyết tương được theo dõi tiền cứu ở 54 bệnh nhân trưởng thành bị động

kinh, chưa được điều trị trước đó. Liều lượng và nồng độ trong huyết tương có mối tương quan cao, nồng độ >70 mg/L có liên quan đến việc kiểm soát tốt hơn các cơn co giật cục bộ. Ở những bệnh nhân bị co giật co cứng-co giật không có triệu chứng khu trú, không có cơn co giật nào xảy ra khi nồng độ thuốc trong huyết tương >50 µg/ml. Ở những bệnh nhân bị động kinh cục bộ, rất khó để xác định giới hạn dưới của phạm vi điều trị [13]. Do sự khác biệt lớn giữa các cá nhân về loại động kinh và mức độ nghiêm trọng của cơn động kinh, nồng độ thuốc hiệu quả có thể thay đổi đáng kể từ bệnh nhân này sang bệnh nhân khác.

Nghiên cứu ghi nhận nồng độ thuốc giữa các nhóm đáp ứng lâm sàng không có sự khác biệt, tuy nhiên sự chênh lệch về số lượng bệnh nhân trong nhóm đáp ứng hoàn toàn cao hơn nhiều so với nhóm đáp ứng một phần (74 so với 6) nên so sánh có thể chưa thỏa đáng, cần có cỡ mẫu nhiều hơn cũng như sự tương đương về số lượng bệnh để có thể so sánh một cách hợp lý hơn. Dầu vậy, điều này không hoàn toàn phủ nhận được lợi ích của định lượng nồng độ thuốc, cùng với lâm sàng, nó rất hữu ích trong việc tối ưu hóa liều thuốc chống động kinh phù hợp với từng bệnh nhân. Tuy nhiên, phạm vi tham chiếu của các loại thuốc chống động kinh có thể không đáng tin cậy trong việc dự đoán sự xuất hiện của các cơn co giật đột ngột và các triệu chứng lâm sàng nghi ngờ ngộ độc thuốc. Do đó, việc quản lý bệnh nhân động kinh nên dựa trên đánh giá đáp ứng lâm sàng và xác định nồng độ điều trị cho từng cá nhân, nếu cần, chứ không phải dựa trên phạm vi tham chiếu [14].

## V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam mắc động kinh cao hơn nữ (52,5% so với 47,5%), tuổi trung bình là 58,6±17,9 tuổi. Cơn động kinh thường xảy ra tự nhiên, không tiền triệu (48,8%). Mất ý thức là triệu chứng thường gặp nhất (66,3%), sau cơn đa số bệnh nhân mệt mỏi, ngủ thiếp đi. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn với natri valproat là 92,5% với tác dụng phụ 1,2%.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Văn Minh. Giáo trình Thần kinh học. Nhà xuất bản y học. 2021.120-137. Tập 1.
2. Matthew D.Krasowski. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Medications. *Novel Treatment of Epilepsy*. 2011.133-154.
3. Mohammed Al Za'abi et al. Utilization patterns of antiepileptic drugs among adult epileptic patients at a tertiary hospital in Oman. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2013. 21, 117-122.
4. Vũ Anh Nhị. Điều trị bệnh thần kinh. Nhà xuất bản Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh. 2015. 133-173.
5. Lê Văn Tuấn, Phạm Quỳnh Nga. Đánh giá hiệu quả điều trị của Valproate Sodium trong điều trị động kinh toàn thể. *Tạp chí y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2014. 18 (1), 511-515.
6. Phạm Hồng Đức, Vũ Anh Nhị. Tỷ lệ mắc và khoảng trống điều trị động kinh tại nội thành, thành phố Hồ Chí Minh. *Tạp chí y học Việt Nam*. 2022. 520(1B),215-218. <https://doi.org/10.51298/vmj.v520i1B.3872>.
7. Mai Nhật Quang, Lê Văn Tuấn. Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng động kinh tại tỉnh An Giang. *Tạp chí y học Việt Nam*. 2021. 509(1), 323-327, <https://doi.org/10.51298/vmj.v509i1.1764>.
8. Bùi Thị Liên, Lê Thị Bình, Đoàn Mai Phương, Võ Hồng Khôi. Đặc điểm lâm sàng và chất lượng cuộc sống của người bệnh động kinh tại trung tâm thần kinh, Bệnh viện Bạch Mai năm 2020 – 2021, *Tạp chí y học Việt Nam*. 2022. 510 (1), 56-59. <https://doi.org/10.51298/vmj.v510i1.1897>.
9. Biện Thị Trúc Hà, Nguyễn Văn Khoe. Đặc điểm lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân động kinh bằng levetiracetam tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh, *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022. 512 (2), 154-158. <https://doi.org/10.51298/vmj.v512i2.2296>.

10. Nguyễn Thị Sương. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, yếu tố nguy cơ và kết quả điều trị bệnh động kinh bằng Natri valproate tại Bệnh viện Đa khoa trung tâm An Giang năm 2018-2019. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. 2019. 45-47.
  11. Phạm Hồng Thắm, Lương Thị Thu Lan, Huỳnh Thị Minh Hiếu, Trần Mạnh Hùng. Theo dõi nồng độ thuốc chống động kinh trong máu và các yếu tố ảnh hưởng. *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*. 2017. 21 (6), 218-225.
  12. Gram, Lennart, et al. (1979), "Sodium valproate, serum level and clinical effect in epilepsy: a controlled study", *Epilepsia*. 20(3), pp. 303-311. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1979.tb04808.x>.
  13. Turnbull, DM, et al. (1983), "Plasma concentrations of sodium valproate: their clinical value", *Annals of Neurology*. 14(1), pp. 38-42. <https://doi.org/10.1002/ana.410140107>.
  14. Harivenkatesh, Natarajan, et al. (2015), "Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in a tertiary care hospital in India", *Clinical neuropharmacology*. 38(1), pp. 1-5. <https://doi.org/10.1002/ana.410140107>.
-