

CÁC TICS VÀ LEVETIRACETAM (trường hợp lâm sàng)

Nguyễn Hữu Công¹

1. TỔNG QUAN:

1.1. Tics và Gilles de la Tourette:

Định nghĩa: tic là những cử động hoặc phát âm giống như một thói quen, đột ngột, lặp đi lặp lại giống hệt nhau, nhưng không theo nhịp đều đặn, bệnh nhân không thể cưỡng lại được mặc dù có thể tạm thời chế ngự được một lúc.

Phân loại tics: Các tic bao gồm 2 loại là tic vận động, và tic âm thanh. Tic vận động chiếm khoảng 80% và âm thanh chiếm khoảng 20%. Các tic vận động thường xuất hiện ở mặt, đầu và vai, dưới dạng nhăn mũi, nhắm mắt, nhăn mặt, nhún vai, lắc đầu,.. Các tic âm thanh bao gồm e hèm, ho, phì hơi, .. Đôi khi phát ra thành câu nói, như là văng tục (coprolalia), lặp lại lời người khác (echolalia), lặp lại động tác của người khác (echopraxia), lặp đi lặp lại một vài từ hay câu nói của chính mình.

Đôi khi tic gồm những động tác tự gây tổn thương như: cắn móng tay, nhổ tóc, cắn môi hoặc cắn lưỡi.

Tiêu chuẩn chẩn đoán Gilles de la Tourette Syndrome là:

1. Có nhiều kiểu tic âm thanh và vận động.
2. Khởi phát các triệu chứng trước 21 tuổi.
3. Tics xuất hiện thường xuyên trong ít nhất 1 năm.
4. Theo thời gian, các tic biến đổi về số lượng, tần số và các biểu hiện.

Khởi phát bệnh thường ở tuổi 2-15. Ban đầu, bệnh nhân có thể chỉ bị một loại tic âm thanh hay vận động, nhưng cuối cùng, hầu hết các bệnh nhân đều sẽ bị cả hai loại tic, với các cách kết hợp khác nhau tùy từng người. Khám lâm sàng thần kinh bình thường. EEG có thể có bất thường không đặc hiệu, không có ý nghĩa chẩn đoán.

Bệnh diễn tiến mạn tính, nhưng có những giai đoạn tạm ngưng rồi tái phát. Bệnh nhân hay có ám ảnh bắt buộc, nhiều khi ám ảnh bắt buộc lại còn gây trở ngại cho bệnh nhân còn nhiều hơn cả tic. Đôi khi bệnh có tính gia đình với gen trội theo nhiễm sắc thể thường. Có một số trường hợp đã xác định được gen SLITRK1 trên nhiễm sắc thể 13q.

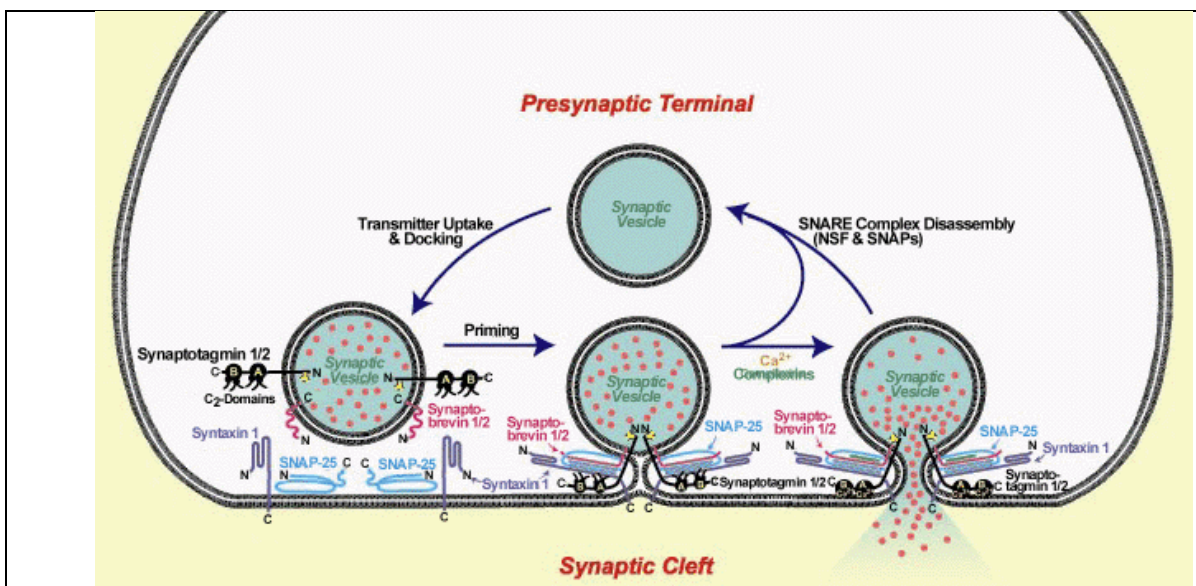
1.2. Các thuốc chữa tics và levetiracetam:

Với tics và Gilles de la Tourette, chỉ có điều trị triệu chứng. Haloperidol là thuốc hàng đầu, khởi đầu bằng liều thật thấp rồi tăng dần cho tới khi có hiệu quả điều trị, sao cho tác dụng phụ ở mức chấp nhận được. Thường liều lượng là 2-6 mg. Tuy nhiên dùng thuốc kéo dài có nguy cơ tác dụng phụ ngoại tháp, đồng thời cũng gây buồn ngủ và khó khăn trong tiếp thu kiến thức. Thuốc được lựa chọn thay thế là clonazepam (rivotril, clonopin) và clonidine. Có thể dùng fluphenazine, pimozide. Những cân nhắc khác bao gồm: chích botulinum toxin, tetrabenazine, metoclopramide. Trong những trường hợp kháng trị, người ta có nhắc tới phương pháp kích thích đồi thị hai bên với tần số cao.

Levetiracetam là một thuốc chống động kinh mới. Cơ chế của nó khác hẳn với các thuốc chống động kinh khác. Nó gắn kết vào protein 2A của túi synap (synaptic vesicle protein 2A - SV2A), làm giảm tính chịu kích thích của neuron thần kinh và giảm các hoạt động điện kiểu động kinh. Levetiracetam là một thuốc chống động kinh phổ rộng, an toàn và có thể dùng kết

¹ PGS TS, Bộ môn Thần kinh, Trường ĐH Y Phạm Ngọc Thạch, ĐH Y Dược TPHCM

hợp với bất kỳ thuốc chống động kinh nào, mà không sợ tương tác thuốc, không những không ảnh hưởng lên dược động học của các thuốc chống động kinh khác, mà còn không tác dụng lên dược động học của các thuốc không phải là chống động kinh nữa. Thuốc này, với tên thương mại là Keppra, có thể dùng như đơn trị liệu cho bệnh động kinh mới, hoặc dùng như là điều trị bổ xung cho các thuốc chống động kinh khác. Liều lượng khởi đầu thông thường là 1000 mg/ngày cho người lớn và 20 mg/kg cho trẻ em, liều tối đa cho người lớn có thể là 3000 mg/ngày và cho trẻ em là 60 mg/kg. Cá nhân tôi, vì lý do giá thành - hiệu quả (cost-effectiveness) trong hoàn cảnh Việt Nam, ưa dùng như đơn trị liệu cho trẻ em, hoặc điều trị bổ xung cho người lớn, với liều lượng khoảng 1 viên 500 mg/ngày.



Synaptic vesicle protein 2A - SV2A (Synaptotagmin) tham gia vào quá trình đưa túi synap chứa chất trung gian hóa học tiến sát rồi hòa màng của túi với màng tận cùng của của neuron (màng trước synap), để giải phóng chất trung gian hóa học vào khe synap. Levetiracetam gắn kết vào protein này.

Ngoài tác dụng chống động kinh đã được thừa nhận và sử dụng rộng rãi, levetiracetam (Keppra) còn được nghiên cứu điều trị một số chứng bệnh khác, ví dụ đau đầu migraine, chứng tự kỷ, và bệnh Gilles de la Tourette.

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU:

Mục tiêu của nghiên cứu nhỏ này là tìm hiểu tác dụng của levetioracetam trên biểu hiện của tics và trên bệnh Gilles de la Tourette.

3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

3.1. Phương pháp thu thập số liệu: vì thời gian ngắn, số lượng trường hợp gặp tics và Gilles de la Tourette không nhiều, nên nghiên cứu được thiết kế và trình bày theo kiểu báo cáo một số trường hợp (case report, serie), không ngẫu nhiên, không mù đôi.

3.2. Phương pháp đánh giá kết quả: để đánh giá kết quả, chúng tôi sử dụng thang điểm cảm nhận tổng thể lâm sàng.

Thang điểm cảm nhận tổng thể lâm sàng (the Clinical Global Impression Scale)

Điểm	Cảm nhận tổng thể
1	Thuyên giảm bệnh rất nhiều
2	Thuyên giảm bệnh rõ rệt
3	Thuyên giảm bệnh rất ít
4	Không thay đổi được gì
5	Tệ đi rất ít
6	Tệ đi rõ
7	Tệ đi rất nhiều

Như vậy thang điểm này hoàn toàn có tính chủ quan, do tự bệnh nhân hoặc người nhà (cha mẹ) bệnh nhân đánh giá và báo lại cho bác sỹ.

4. KẾT QUẢ:

Tổng cộng có 8 bệnh nhân tới khám và được chẩn đoán bị tics, hoặc Gilles de la Tourette. Bao gồm 7 nam và 1 nữ. Tuổi trung bình là 27, lớn nhất là 78 tuổi, nhỏ nhất là 12 tuổi. Số người dưới 20 tuổi là 6/8 trường hợp, 5 trường hợp tuổi 12-13. Số người bị trên 1 năm là 2 trường hợp. Có 4 trường hợp không quay lại tái khám (chiếm 50%) và do vậy không đánh giá được kết quả điều trị.

Sau đây là 4 trường hợp bị tics hoặc Gilles de la Tourette đã dùng levetiracetam và có theo dõi được hiệu quả.

1. Bùi P. D., sinh năm 1992, bị các tics dưới dạng chớp mắt, và nhếch môi ở bên phải, đôi khi tự thổi phì lên phía mặt bên phải của mình. Bệnh đã 7 tháng. Liều lượng: Keppra 500 mg uống 1/2 viên x 2 lần/ngày. Hiệu quả: rất ít, 3 điểm.

2. Trương Đ. K., sinh năm 1996, bị các tic dạng vặn cổ và nghiêng đầu sang một bên. Bệnh kéo dài hơn 2 năm. Dùng haloperidol 2 mg/ngày có bớt các tics, nhưng bị chậm chạp tâm thần, dễ cáu gắt và bị béo phì. Liều lượng: Keppra 750 mg/ngày kết hợp với Nootropyl 1600 mg/ngày. Kết quả: giảm đỡ rất nhiều, 1 điểm.

3. Thạch H. Nh. Đ., sinh năm 1995, bị các tics kiểu lắc đầu, lắc vai. Bệnh kéo dài 2 tháng và tăng dần. Liều lượng: Keppra 250 mg x 2 lần/ngày. Kết quả giảm đỡ rất nhiều, 1 điểm.

4. Lê T. P., sinh 1996, bị các tics kiểu nhắm mắt và ngoẹo cổ. Dùng haloperidol bị buồn ngủ. Liều lượng: Keppra 250 mg x 2 lần/ngày. Kết quả: không hề giảm đỡ, cũng không gây khó chịu gì, 4 điểm.

5. BÀN LUẬN:

Các tics là một dạng rối loạn vận động, chúng xuất hiện trong một thời gian kéo dài trong bệnh Gilles de la Tourette. Bệnh không nguy hiểm tính mạng, nhưng ảnh hưởng tới việc học tập và chất lượng cuộc sống ở trẻ em. Trong nghiên cứu nhỏ này, đa phần bệnh nhân là nam giới và tuổi nhỏ (12-13 tuổi).

Thuốc điều trị thông thường là haloperidol và một số thuốc có tính an thần kinh khác. Tuy nhiên, trên một số bệnh nhân, các thuốc đó có tác dụng phụ, gây chậm tâm thần và gây ngủ, trên 1 bệnh nhân của tôi có hiện tượng tính tình trở nên cáu gắt. Các thuốc khác, mà hàng đầu là clonidine, lại vốn là thuốc hạ huyết áp và dùng phải rất cẩn thận. Chính vì vậy, người ta cố gắng tìm kiếm các thuốc mới để điều trị chứng bệnh này.

Theo y văn thế giới, đã có một số tác giả nghiên cứu về tác dụng của levetiracetam trong điều trị Gilles de la Tourette. Năm 2005, Awaad YM và cộng sự tìm hiểu tác dụng điều trị của thuốc trên các tic vận động và âm thanh ở 60 bệnh nhân trẻ em dưới 18 tuổi, Khởi đầu liều lượng là 250 mg/ngày, tăng dần lên trong vòng 3 tuần đạt tới 1000 - 2000 mg/ngày. Các tác giả dùng một số thang điểm lâm sàng để đánh giá độ nặng của các tic trong Gilles de la Tourette, như thang điểm cảm nhận tổng thể lâm sàng (the Clinical Global Impression Scale), thang điểm độ nặng tổng thể của tic của Yale (the Yale Global Tic Severity Scale),.... Tất cả 60 trẻ đều có cải thiện trên các thang điểm. Cũng nhóm tác giả này vào năm 2007 lại công bố tiếp một kết quả theo dõi trong thời gian dài tới 4 năm với levetiracetam làm đơn trị liệu. Tất cả 70 bệnh nhân dưới 18 tuổi trong nhóm nghiên cứu đều cho thấy có cải thiện lâm sàng, trong đó có 49 cải thiện về hành vi cư xử và khả năng học tập tại trường. Đồng thời các tác giả cũng khẳng định thuốc được dung nạp tốt. Cũng trong năm 2007, Panagiotis Oulis và cộng sự cũng trình bày một trường hợp lâm sàng của một nữ trẻ, bắt đầu bị bệnh từ năm 17 tuổi, kéo dài tới năm 23 tuổi (5 năm) với đủ các thuốc kinh điển dùng cho Gilles de la Tourette (kiểu như haloperidol, pimozide...), nhưng không đỡ bệnh. Khi được cho dùng levetiracetam, chỉ sau 1 tuần tổng điểm của thang điểm đã giảm từ 70 điểm xuống còn 25 điểm. Năm 2006 tại Đài Loan, Lin FC và cộng sự cũng công bố một trường hợp nữ 31 tuổi bị bệnh thần kinh do hồng cầu có gai (neuroacanthocytosis), với biểu hiện lâm sàng là Gilles de la Tourette, không còn đáp ứng với trị liệu thông thường (haloperidol, pimozide, clonidine...). Khi chuyển sang dùng levetiracetam, thì các tic gật đầu, nhắm mắt, giật thân mình, đã giảm hẳn.

Tuy nhiên, không phải mọi nghiên cứu đều có kết quả như vậy. Năm 2007 Smith-Hicks Constance L công bố kết quả của 1 nghiên cứu được thiết kế kiểu mù đôi, ngẫu nhiên, có kiểm chứng bằng placebo, và dùng những thang điểm như trên. Kết quả trên 21 trẻ trai và 1 trẻ gái, sau 4 tuần điều trị với liều tối đa 30 mg/kg/ngày, cho thấy levetiracetam không có hiệu quả rõ rệt so với placebo.

Nghiên cứu của tôi cho thấy hầu hết bệnh nhân bị tics tới khám là dưới 20 tuổi (6/8 trường hợp), với 5 trường hợp tuổi 12-13, và 7/8 là nam giới. Liều lượng levetiracetam (Keppra) thấp, chỉ 500-750 mg/ngày. Có đến 1/2 số trường hợp không tái khám và không đánh giá giá được kết quả, có thể do có hiệu quả không tới tái khám nữa, cũng có thể không có kết quả gì nên nản lòng. Trong số theo dõi được, có 2 trường hợp kết quả ngoạn mục với liều lượng thuốc không cao. Có 1 trường hợp không có tác dụng gì, và 1 trường hợp tác dụng gây thuyên giảm tics nhưng rất ít. Với 2 trường hợp không tác dụng hoặc tác dụng rất ít này, rất có thể thuốc sẽ có công dụng nếu tăng liều, nhưng vì lý do tài chính nên tôi nên không tiếp tục dùng levetiracetam với liều tăng cao nữa.

6. KẾT LUẬN:

Nghiên cứu nhỏ của tôi, phù hợp với y văn thế giới gần đây nhất, cho thấy levetiracetam (Keppra), vốn là 1 thuốc chống động kinh đời mới có phạm vi hiệu quả rộng và an toàn, còn có thể là một lựa chọn mới trong điều trị các tics hoặc Gilles de la Tourette. Hiệu quả của

thuốc trên các tics tùy từng cá thể, không thể dự đoán trước được, có thể hiệu quả rất kém, nhưng cũng có thể đáp ứng rất ngoạn mục.

Kết quả nghiên cứu gợi ý khả năng sử dụng levetiracetam cho một số trường hợp rối loạn vận động kiểu khác, và các rối loạn có kèm ám ảnh bắt buộc (obsessive-compulsive disorder), quá hiếu động kèm giảm tập trung chú ý (attention deficit and hyperactivity disorder - ADHD), hay chứng tự kỷ (autism).

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

- 1) Awaad YM, Michon AM, Minarik S: Use of Levetiracetam to Treat Tics in Children and Adolescents with Tourette Syndrome, *Movement disorders*, 2005, vol. 20, Number 6, pp. 714-718
- 2) Awaad YM, Michon AM, Minarik S: Long-Term Use Of Levetiracetam To Treat Tics In Children And Adolescents With Tourette Syndrome, *Journal of Pediatric Neurology*, IOS Press, Volume 5, Number 3 / 2007, Pages: 209-214
- 3) Lin FC, Wei LJ, Shih PY: Effect of levetiracetam on truncal tic in neuroacanthocytosis, *Acta Neurol Taiwan*. 2006 Mar;15(1):38-42.
- 4) Michael J. Aminoff: Gilles de la Tourette Syndrome, in: *Nervous System Disorders, Current Medical Diagnosis and Treatment*, Mc Graw Hill 2008, pp: 873-874.
- 5) Panagiotis Oulis, Evangelos Karapoulios, Vasilios G. Masdrakis, Anastasios, Kouzoupis, Nikolaos, Karakatsanis, Charalambos Papageorgiou, George N, Papadimitriou, Constantin R. Soldatos: Levetiracetam in the treatment of antipsychotics-resistant Tourette syndrome, *Journal World Journal of Biological Psychiatry*, Volume 9, Issue 1 2008 , pages 76 - 77
- 6) Smith-Hicks Constance L., Bridges Dana D., Paynter Nina P., Singer Harvey S.: A double blind randomized placebo control trial of levetiracetam in tourette syndrome. *Movement disorders* 2007, vol. 22, no12, pp. 1764-1770