

CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ BỆNH PARKINSON

PGS TS VŨ ANH NHỊ

Định nghĩa hội chứng Parkinson

Hội chứng Parkinson là một hội chứng được đặc trưng bởi sự kết hợp của những triệu chứng chủ yếu sau:

- 1) Vận động chậm
- 2) Run khi nghỉ
- 3) Cứng cơ kiểu ngoại tháp
- 4) Tư thế không vững
- 5) Bất động
- 6) Tư thế gập

Những đặc điểm khác của hội chứng Parkinson

Những đặc điểm phổ biến khác của hội chứng Parkinson bao gồm: Vẽ mặt vô cảm (mặt nạ), giọng nói nhỏ (hypophonia), chữ viết nhỏ, dáng đi kéo lê, giảm đung đưa tay khi đi và tăng tiết nước bọt, chảy nước dãi.

Những triệu chứng phổ biến về hành vi bao gồm giảm vận động tự phát, vô cảm, giảm tập trung, Giảm giao tiếp với xã hội, lo lắng và trầm cảm.

Giảm chức năng nhận thức có thể xảy ra trong 30-40% bệnh nhân.

Chẩn đoán phân biệt của hội chứng parkinson

1. Nguyên phát (tự phát): bệnh Parkinson
2. Thứ phát (mắc phải): do thuốc độc chất, nhiễm trùng, mạch máu, chấn thương, đầu nước.
3. Hội chứng Parkinson's-plus hoặc hội chứng parkinson không điển hình: liệt trên nhân tiến triển (PSP), teo đa hệ thống(MSA), sa sút trí DLBD, CBGD...
4. Hội chứng parkinson do thoái hóa di truyền: bệnh Wilson, Hallervorden-Spatz, Spinocerebellar ataxias, hội chứng Parkinson ở người trẻ (parkin gene), neuroacanthocystosis, hội chứng parkinson loạn trương lực liên quan nhiễm sắc thể giới tính X(Lubag), bệnh ty lạp thể với hoại tử thể vân (Leigh's disease)....

Đặc điểm chẩn đoán

Hội chứng Parkinson cần có 2 trong 6 đặc điểm chính, trong đó cần có vận động chậm hoặc run khi nghỉ.

Bệnh Parkinson-tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Parkinson của vương quốc Anh và NINDS

-Những đặc điểm chính: khởi phát không đối xứng, run khi nghỉ kiểu về thuốc, bệnh tiến triển dần, đáp ứng tốt với levodopa, loạn vận động do thuốc, và diễn tiến lâm sàng > 10 năm; thiếu những đặc điểm không điển hình

-Những đặc điểm không điển hình: khởi phát đối xứng, đi dễ ngã xảy ra sớm, ảo giác xảy ra sớm, sa sút trí tuệ trầm trọng, những đặc điểm của thần kinh

tự chủ, dấu tiểu não, những dấu hiệu tổn thương vỏ não, liệt chức năng nhìn, và thiếu đáp ứng với levodopa liều cao.

Điều trị bệnh Parkinson giai đoạn sớm

Nếu bệnh nhẹ hoặc không mất khả năng vận động thì có thể chọn lựa **không** điều trị với thuốc điều trị triệu chứng.

Có thể xem xét điều trị với selegiline, rasagiline, Coenzyme Q10, hoặc vitamins C and E bởi vì diễn tiến của bệnh có thể.

Vật lý trị liệu chú ý những bài tập căng cơ và bắt đầu ngay khi được chẩn đoán bệnh.

Điều trị nội khoa bệnh Parkinson giai đoạn sớm

Chiến lược không dùng Levodopa

- Nếu bệnh nhân trẻ, cố gắng tránh dùng levodopa khi họ sẽ thiên về những biến chứng lâu dài của liệu pháp levodopa.
- Bắt đầu điều trị với đồng vận dopamine (Parlodel, Mirapex, hoặc Requip), amantadine, hoặc kháng cholinergic (Artane) để điều trị run.
- Selegiline (Eldepryl) hoặc rasagiline có thể cho một vài hiệu quả điều trị triệu chứng cho bệnh nhân bị nhẹ.
- Nếu bệnh nhân (>65), có thể bắt đầu điều trị với levodopa

Thuốc đồng vận Dopamin

A. Đồng vận Ergot :

1. **Bromocriptine (Parlodel)**: là thuốc thế hệ cũ nhất, có thể không hiệu quả như những thuốc khác, bắt đầu với ½ viên 2.5 mg x 2 lần/ngày, tăng 2.5 mg/ngày mỗi 14-28 ngày; đạt liều đích 30 mg mỗi ngày

2. **Pergolide (Permax)**: được ngưng dùng gần đây bởi vì sự xơ hoá van.

B. Những đồng vận không ergot:

1. **Pramipexole (Mirapex)**: bắt đầu với ½ viên 0.25 mg mỗi 4 giờ qhs và tăng ½ viên mỗi 2-3 ngày cho đến liều ½ viên x 4 lần/ngày; sau đó tiếp tục tăng ½ viên mỗi tuần cho đến liều đích 1.5-4.5 mg mỗi ngày.

2. **Ropinirole (Requip)**: bắt đầu với 0.25 mg x 3 lần/ngày x 1 tuần, sau đó 2 viên x 3 lần/ngày x 1 tuần, và sau đó 3 viên x 3 lần/ngày x 1 tuần; tăng liều 1 mg x 3 lần/ngày, và tăng 1 mg mỗi tuần, liều đích 12-16 mg mỗi ngày.

Thuốc đồng vận Dopamin tiêm

A. Dạng tiêm dưới da: apomorphine (Apokyn) được sử dụng như là một thuốc điều trị cho giai đoạn “off” , cần được dùng với Tigan bởi vì nó gây buồn nôn

B. Dán qua da: rotigotine (Neupro) được dùng mỗi ngày, kéo dài 24 giờ

A. Dạng tiêm dưới da: apomorphine (Apokyn) được sử dụng như là một thuốc điều trị cho giai đoạn “off” , cần được dùng với Tigan bởi vì nó gây buồn nôn

B. Dán qua da: rotigotine (Neupro) được dùng mỗi ngày, kéo dài 24 giờ

Tác dụng phụ của thuốc đồng vận dopamin

- Phổ biến với tất cả các thuốc đồng vận: buồn nôn, nôn, an thần, đau đầu nhẹ, hạ huyết áp tư thế, ảo giác, và lú lẫn.
- Phổ biến hơn đối với đồng vận ergot: St. Anthony's fire, xơ phổi/sau phúc mạc, bệnh van tim (Permax)
- “Cơn ngủ” vẫn còn đang bàn cãi nhưng có thể phổ biến hơn với Mirapex và Requip

Amantadine (Symmetrel)

- Là một thuốc có tác dụng gián tiếp trên dopaminergic với một vài cơ chế hoạt động
 1. Làm tăng phóng thích dopamine từ nơi dự trữ.
 2. Ức chế tái hấp thu dopamine vào đầu tận cùng trước synap.
 3. Một vài đặc tính của anticholinergic
 4. Thụ thể NMDA glutamate bị ức chế hoạt động
- Liều khởi đầu là 100 mg mỗi ngày và tăng tới 2 hoặc 3 lần/ngày .
- Tác dụng phụ bao gồm phù mắt cá chân, livedo reticularis, và lú lẫn/ảo giác

Anticholinergics

- Thuốc anticholinergic chính được sử dụng là trihexyphenidyl (Artane) nhưng cũng có thể thử benztropine (Cogentin)
- Hiệu quả chủ yếu cho điều trị triệu chứng run
- Không dung nạp tốt trên những bệnh nhân lớn tuổi vì có thể gây lú lẫn, ảo giác, giảm trí nhớ
- Bắt đầu Artane với 1 mg (1/2 của viên 2 mg) mỗi ngày và tăng 1/2 viên mỗi 3-4 ngày đến 2 mg x 3 lần/ngày, sau đó tăng 2mg mỗi tuần; liều đích là liều tối đa có thể dung nạp được
- Những tác dụng phụ khác bao gồm buồn ngủ, khô miệng, khô mắt, và bí tiểu.

Sinemet (carbidopa/levodopa)

- Bắt đầu dùng levodopa khi những triệu chứng trở nên nặng hơn hoặc bệnh nhân không có khả năng dung nạp với những thuốc khác (đặc biệt ở những bệnh nhân lớn tuổi với sa sút trí tuệ)
- Levodopa là điều trị tốt nhất đối với run khó chữa nhưng thường cần để tăng đến liều cao hơn (1000 mg mỗi ngày hoặc hơn)
- Có những sự kết hợp khác nhau của Sinemet (25/100, 10/100, 25/250, CR 25/100, CR 50/200). Còn có Parcopa dưới dạng viên uống hoà tan.
- Bắt đầu với 25/100, 1/2 viên mỗi ngày và tăng 1/2 viên mỗi tuần cho đến liều 1 viên x 3 lần/ngày; có thể tiếp tục tăng liều khi cần

Điều trị giai đoạn tiến triển của bệnh Parkinson

Bắt đầu levodopa khi triệu chứng trở nên nặng hơn và tăng liều dần khi dung nạp, chia liều 3 lần /ngày, 4 lần/ngày, hoặc nhiều hơn. Chuyển sang viên 25/250

khi bạn cần liều cao hơn, hoặc sử dụng cả hai (liều thấp và cao) để **titrate** dần dần hơn.

b) Sinemet CR (25/100,50/200) tốt khi uống vào giờ ngủ với bệnh nhân hay thức giấc đêm, nhưng cũng có thể dùng ban ngày với sự kết hợp với Sinemet phóng thích trung bình.

c) Sự kết hợp levodopa với đồng vận dopamine, amantadine, hoặc ức chế MAO-B (selegiline or rasagiline) để giúp giữ liều levodopa thấp và để loại bỏ những ảnh hưởng về vận động.

Biến chứng về vận động trong bệnh Parkinson tiến triển

1. Hết tác dụng sớm (Wearing off)
2. Hiện tượng bật tắt (hiện tượng) On-off
3. Hiện tượng chậm tác dụng khi dùng thuốc (Delayed on's)
4. Đông cứng đột ngột (Sudden off's)
5. Loạn động

Điều trị những biến chứng (Cần hỏi những câu hỏi sau):

1. Bạn uống thuốc khi nào? Bạn nên dẫn chứng về thời gian và liều thuốc mà bạn uống.
2. Bạn bắt đầu công việc bao lâu sau khi uống thuốc?
3. Hiệu quả của thuốc kéo dài bao lâu? Hiệu quả của thuốc có bị giảm trước khi uống liều kế tiếp không?
4. Bạn có bị loạn vận động do thuốc không? Loạn vận động này kéo dài bao lâu và xảy ra khi nào so với giờ uống thuốc của bạn? Loạn vận động này có ảnh hưởng đến sinh hoạt hoặc gây đau đớn cho bạn không?
5. Có lúc nào trong ngày bạn cảm thấy làm việc tốt hơn hoặc tệ hơn lúc khác không?
6. Khi bạn thức dậy thì triệu chứng của bệnh như thế nào? Bạn có ngủ ngon vào ban đêm không? Nếu không thì tại sao không?
7. Bạn có uống thuốc trong khi ăn không?
8. Có ngưng levodopa đột ngột không?

Wearing off

- Wearing off là khi hiệu quả của levodopa giảm xuống hoặc mất trước khi uống liều kế tiếp.
- Hiện tượng này có thể khắc phục với thuốc ức chế COMT (catechol-O-methyl transferase), Comtan (entacapone) or Tasmar (tolcapone), thuốc này sẽ giúp kéo dài hiệu quả của Sinemet. Tasmar requires LFT monitoring và có thể được sử dụng nếu những thuốc khác không còn hiệu quả.
- Wearing off cũng có thể khắc phục bằng cách thêm đồng vận dopamine hoặc **selegiline hoặc rasagiline** với levodopa, hoặc thêm CR Sinemet to immediate release Sinemet
- Sinemet có thể chia liều nhiều lần; nếu hiệu quả của levodopa chỉ kéo dài khoảng 3 giờ, sau đó có thể cho uống Sinemet mỗi 3 giờ

Hiện tượng On-Off

Hiện tượng On-off có thể bao gồm **delayed on's, sudden offs, deep offs or dose failures**. Hiện tượng này rất khó khắc phục.

Nếu có thể thì yêu cầu bệnh nhân ghi lại những thay đổi này.

1. Thêm đồng vận dopamine, amantadine, rasagiline, or selegiline để cải thiện đáp ứng với Sinemet
2. Giảm liều trong mỗi lần uống và tăng số lần uống trong ngày.
3. Tăng liều Sinemet vào lần mà xảy ra hiện tượng này.
4. Pha Sinemet uống để làm tăng sự hấp thu ở đường tiêu hoá---điều này có thể hiệu quả cho hiện tượng **delayed on's**. Có thể hoà tan tất cả lượng Sinemet cần uống trong một ngày thành dung dịch Sinemet và có thể uống một lượng nhỏ mỗi giờ hoặc mỗi 2 giờ.
5. Tránh ăn protein vào ban ngày và uống Sinemet khi bụng đói.
6. Thử tiêm apomorphine cho delayed on's hoặc có bất kỳ triệu chứng của hiện tượng 'off'

Loạn vận động

- **Loạn động (Dyskinesias)** có thể xảy ra vào lúc liều đỉnh của Sinemet hoặc xảy ra hai pha vào lúc bắt đầu và lúc chấm dứt liều levodopa
- Đối với loạn động liều đỉnh (peak dose dyskinesias), có thể giảm liều Sinemet và cũng có thể chia nhiều lần uống trong ngày.
- Nếu bệnh nhân đang uống dạng CR thì nên đổi sang dạng Sinemet thường, dạng này có thể ít gây loạn vận động.
- Nếu không thể giảm liều Sinemet để không làm ảnh hưởng đến khả năng vận động, bạn nên thử thêm **amantadine** (có thể lên tới 100 mg qid) hoặc thêm một thuốc đồng vận, điều này có thể làm giảm liều Sinemet
- Đối với loạn động dạng hai pha (diphasic dyskinesias), có thể tăng liều Sinemet hoặc thêm Comtan để ngăn ngừa hiện tượng wearing off giữa các liều.

Loạn thần do thuốc

Loạn thần do thuốc bao gồm vivid ác mộng, ảo giác, hoang tưởng, và paranoia.

1. Ngưng những thuốc có thể gây ra những triệu chứng này; amantadine, anticholinergics, và đồng vận dopamine là những thuốc có thể gây tác dụng phụ ảnh hưởng đến nhận thức ở bệnh nhân lớn tuổi.
2. Nếu triệu chứng loạn thần vẫn còn khi dùng Sinemet thì có thể thêm Seroquel (quetiapine) hoặc Clozaril (clozapine). Đầu tiên nên thử dùng Seroquel bởi vì không cần theo dõi công thức máu mỗi tuần.
3. Có thể giảm liều levodopa, đặc biệt vào buổi tối.
4. Nếu loạn thần nặng, cần đưa bệnh nhân nhập viện.

Khi nào xem xét phẫu thuật?

- Khi bệnh nhân khó kiểm soát các dao động vận động.
- Khi bệnh nhân khó kiểm soát loạn vận động.
- Có lẽ không phù hợp với những bệnh nhân có suy giảm nhận thức.

Các phương pháp phẫu thuật

- Kích thích não sâu ở vùng dưới đồi

- Kích thích não sâu ở phần trong cầu nhạt (Gpi)
- Rạch cầu nhạt (Gpi)
- Kích thích não sâu vùng VIM Thalamic
- Rạch đồi thị vùng VIM

Điều trị những triệu chứng khác

1. Trầm cảm(Depression): thuốc chống trầm cảm bao gồm SSRI's và thuốc chống trầm cảm ba vòng, ECT cũng có thể có hiệu quả trong những trường hợp khó trị.
2. Lo âu (Anxiety): benzodiazepines, Paxil
3. Mất ngủ (Insomnia): điều trị mất ngủ có thể có lợi cho bệnh nhân. Khi dùng thuốc dạng CR vào giờ ngủ có thể làm giảm bất động trong lúc ngủ, hoặc có thể dùng thuốc ngủ benzodiazepine or Ambien. Hoặc điều trị với thuốc chống trầm cảm. Xem xét dùng Klonopin hoặc đồng vận dopamine nếu có RLS
4. Hạ huyết áp tư thế: tăng lượng nước và muối nhập vào; Ted stockings; điều trị với Florinef hoặc Midodrine nếu có triệu chứng.
5. Vô cảm: thử dùng những chất kích thích như caffeine, Ritalin, Provigil.

Liệu pháp không dùng thuốc

- **Vật lý trị liệu**: Nên bắt đầu sớm, đặc biệt chú ý những bài tập căng ưỡn người và tập dáng đi để tránh ngã.
- **Speech therapy** có thể có tác dụng trên những bệnh nhân có giọng nói nhỏ
- **Tâm lý liệu pháp** cho những bệnh nhân trầm cảm và lo âu. Điều trị nâng đỡ để giúp chịu đựng với bệnh tật.

Tóm tắt

1. Có nhiều thuốc để điều trị bệnh Parkinson bao gồm Levodopa, đồng vận dopamine, subcutaneous apomorphine, ức chế COMT, ức chế MAO, amantadine, và thuốc kháng cholinergics
2. Việc chọn lựa thuốc dựa vào tuổi của bệnh nhân, tác dụng phụ của thuốc, và những vấn đề cụ thể của bệnh Parkinson mà chúng ta nhắm tới
3. Điều trị bệnh Parkinson không giống nhau trên mỗi bệnh nhân, cần điều trị thử và điều chỉnh cho phù hợp
4. Đừng quên điều trị những triệu chứng khác (không phải triệu chứng vận động)
5. Vật lý trị liệu là phương chính là để duy trì vận động và tránh ngã.
6. Xem xét phẫu thuật khi phương điều trị nội khoa không còn khả quan nữa.

