

THUỐC ĐIỀU TRỊ SA SÚT TRÍ TUỆ

Trần Công Thắng

Khoa Thần kinh BV Chợ Rẫy-bộ môn Thần kinh ĐHYD TPHCM

Sa sút trí tuệ một hội chứng mắc phải do tổn thương tế bào não gây ra, biểu hiện bằng sự mất chức năng nhận thức, thay đổi về hành vi và mất các chức năng xã hội. Chẩn đoán chuẩn của sa sút trí tuệ (theo DSM-IV) đòi hỏi phải có sự giảm sút về trí nhớ và các chức năng nhận thức khác đủ nặng để ảnh hưởng đến sinh hoạt của cuộc sống hàng ngày.

Các nguyên nhân thường gặp nhất của tình trạng sa sút trí tuệ là:

- Bệnh Alzheimer (60%)
- Sa sút trí tuệ mạch máu (20%), trong đó có các trường hợp xảy ra trên bệnh nhân đã mắc bệnh Alzheimer (được gọi là sa sút trí tuệ hỗn hợp)
- Sa sút trí tuệ với thể Lewy (15%)
- Sa sút trí tuệ thùy trán- thái dương

Sa sút trí tuệ là một bệnh lý tiến triển, việc điều trị rất tốn kém và ít hiệu quả, gây ra một gánh nặng cho gia đình và xã hội.

Từ nhiều năm nay vấn đề điều trị sa sút trí tuệ đã có một số tiến bộ nhất định vì đã có một số thuốc làm thuyên giảm một số triệu chứng của bệnh, giúp bệnh nhân cải thiện chất lượng cuộc sống. Bài viết này có mục đích giới thiệu các thuốc được sử dụng trong điều trị sa sút trí tuệ đã được đánh giá là có hiệu quả qua các công trình nghiên cứu có đối chứng và các hướng dẫn điều trị. Chúng tôi tham khảo các hướng dẫn điều trị chính:

- EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer 's disease năm 2010.
- Management of dementia. Serge Gauthier, Clive Ballard. – 2nd ed. Năm 2009.
- Current Pharmacologic Treatment of Dementia: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians năm 2008.
- Management of patients with dementia: a national guideline of Scotland năm 2006.

Trong bài viết này, chúng tôi chỉ trình bày những loại thuốc được nhắc đến trong các khuyến cáo hướng dẫn điều trị hiện nay.

1. Thuốc kháng men cholinesterase:

Nhóm này được sử dụng vì có tình trạng suy giảm thụ thể Acetylcholine và Nicotine trong hệ thần kinh trung ương ở các bệnh nhân sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer, và chính sự khiếm khuyết này gây suy giảm trí nhớ và suy giảm nhận thức.

2. Memantine:

Glutamate là chất dẫn truyền thần kinh kích thích chiếm ưu thế nhất trong não, có thể có vai trò quan trọng trong bệnh sinh của sa sút trí tuệ. Trong các bệnh lý thoái hóa thần kinh, khi glutamate kích thích quá mức lên thụ thể NMDA (thụ thể N-methyl D aspartate)

sẽ làm tổn thương các tế bào thần kinh hàng loạt. Memantine là thuốc đối kháng thụ thể NMDA của hệ thống glutamate giúp bảo vệ tế bào thần kinh và cải thiện nhận thức.

3. Một số thuốc điều trị hỗ trợ khác:

Selegiline: ức chế men MAO B có tính chất bảo vệ tế bào thần kinh

Vitamine E

Estrogen

Kháng viêm không corticoids

Ginkgo Biloba

Nhóm dinh dưỡng thần kinh và bảo vệ thần kinh: piracetam, nicergoline, cerebrolysin,...

4. Điều trị miễn dịch

THUỐC KHÁNG MEN CHOLINESTERASE

Cho tới nay thuốc kháng men Cholinesterase là thuốc chính trong điều trị bệnh Alzheimer và các bệnh sa sút trí tuệ khác, nhóm thuốc này đã được chứng minh là có hiệu quả hơn placebo trong việc điều trị các triệu chứng của bệnh Alzheimer và các bệnh sa sút trí tuệ khác khi được sử dụng ở giai đoạn bệnh nhẹ hay trung bình (MMSE 10-24 điểm), tuy nhiên các thuốc này không ngăn chặn được diễn tiến tự nhiên của bệnh.

Các thuốc thuộc nhóm kháng men Cholinesterase:

Tacrine: Là thuốc kháng men Cholinesterase được sử dụng đầu tiên, thuốc được chứng minh làm giảm tình trạng suy giảm nhận thức trên bệnh nhân Alzheimer và làm chậm thời gian bệnh nhân phải có người chăm sóc. Tuy nhiên hiện nay thuốc ít được sử dụng do độc tính của thuốc trên chức năng gan.

Donepezil: Có 3 nghiên cứu chứng minh Donepezil có hiệu quả ổn định tình trạng nhận thức của bệnh nhân Alzheimer, thuốc dung nạp tốt vì ít tác dụng phụ (trong các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân bị tác dụng phụ tương đương với placebo). Donepezil không có độc tính trên chức năng gan và rất ít tương tác với các thuốc khác. Thuốc dùng 1 liều vào buổi tối 5mg, sau 4-6 tuần có thể tăng tới 10mg nếu chưa đạt hiệu quả. Tác dụng phụ thường gặp là rối loạn tiêu hóa và rối loạn giấc ngủ.

Rivastigmine: Rivastigmine có tác dụng chọn lọc trên vùng vỏ não hồi hải mã và vùng vỏ não mới (Neocortex), là nơi bị ảnh hưởng nhiều nhất trên bệnh nhân Alzheimer. Với liều 6-12mg/ngày Rivastigmine được chứng minh có hiệu quả trong các trường hợp Alzheimer mức độ nhẹ hoặc trung bình, thuốc được khởi đầu điều trị với liều 1.5mg/ngày 2 lần sau khi ăn và tăng dần sau 6-8 tuần để tránh tác dụng phụ về tiêu hóa.

Galantamine: Galantamine ngoài cơ chế ức chế men Cholinesterase, thuốc còn có tác dụng điều hòa thụ thể Nicotine. Thuốc có 3 công trình nghiên cứu tiền cứu có mù đôi và đối chứng xác định hiệu quả thuốc trên các trường hợp bệnh Alzheimer mức độ nhẹ và trung bình với liều 16, 24 hoặc 32mg/ngày. Riêng trên nhóm bệnh Alzheimer giai đoạn nặng, một nghiên cứu năm 2009 ghi nhận thuốc mặc dù không thay đổi nhiều hoạt động sống hàng ngày, nhưng có tác dụng cải

thiện về trí nhớ và một số chức năng nhận thức. Do đó, khuyến cáo điều trị hiện nay vẫn có chỉ định sử dụng thuốc ở bệnh Alzheimer giai đoạn nặng.

Thuốc được khởi đầu điều trị với liều 4mg/ngày hai lần uống sau ăn và tăng dần 4mg sau mỗi 6-8 tuần.

So sánh hiệu quả các thuốc thuộc nhóm kháng men Cholinesterase:

Có 3 nghiên cứu so sánh Donepezil, Rivastigmine và Galantamine với kết quả là không cho thấy có sự khác biệt về hiệu quả điều trị của cả ba loại thuốc trên việc cải thiện các triệu chứng của bệnh Alzheimer, tuy nhiên chưa có nghiên cứu so sánh trực tiếp hiệu quả các thuốc kháng men với nhau.

Một số thuốc kháng men Cholinesterase khác như: physostigmine, metrifonate, velnacrine, eptastigmine đã được nghiên cứu nhưng đều phải ngưng thử nghiệm vì lý do độc tính.

Áp dụng điều trị của các thuốc kháng men Cholinesterase:

Bệnh Alzheimer

Các thuốc thuộc nhóm kháng men Cholinesterase đều được khuyến cáo là thuốc hàng đầu nên sử dụng trong điều trị bệnh Alzheimer giai đoạn nhẹ hoặc trung bình và có thể sử dụng trong các trường hợp bệnh Alzheimer giai đoạn nặng, tuy nhiên thuốc kháng men chỉ ổn định tình trạng bệnh trong một thời gian nhất định, và việc sử dụng thuốc có thể giúp bệnh nhân kéo dài thời gian tránh phải nhập viện để được chăm sóc về điều dưỡng.

Các nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về hiệu quả trong điều trị bệnh Alzheimer giữa Donepezil, Rivastigmine và Galantamine, sự khác biệt chủ yếu là cách sử dụng và các tác dụng phụ của từng loại thuốc trên từng người bệnh. Rivastigmine loại dán trên da có thể làm giảm tác dụng phụ về tiêu hóa.

Khi điều trị thì không phải trường hợp bất cứ trường hợp nào bệnh nhân cũng đáp ứng với thuốc kháng men Cholinesterase, các nghiên cứu cho thấy trong 1/3 trường hợp bệnh nhân có cải thiện triệu chứng, 1/3 bệnh nhân tình trạng bệnh không thay đổi triệu chứng và 1/3 số bệnh nhân còn lại bệnh vẫn tiến triển như khi không điều trị. Nói chung, việc đáp ứng điều trị tùy thuộc vào giai đoạn của bệnh lúc bắt đầu dùng thuốc, dùng càng sớm càng hiệu quả.

Nếu bệnh nhân không đáp ứng với thuốc kháng men Cholinesterase thì có 3 sự lựa chọn:

- Tăng liều loại thuốc kháng men Cholinesterase đang dùng.
- Đổi qua loại thuốc kháng men Cholinesterase khác.
- Đổi sang nhóm thuốc khác (Memantine)

Theo các khuyến cáo trước đây, nên ngưng thuốc kháng men Cholinesterase khi MMSE<12. Tuy nhiên, hiện nay ghi nhận, không có chỉ số MMSE cụ thể cho việc ngưng thuốc kháng men vì ở giai đoạn nặng, thuốc (ví dụ như galantamine, theo kết quả nghiên cứu) vẫn có tác dụng cải thiện một số chức năng nhận thức.

Các thuốc kháng men Cholinesterase cũng được nghiên cứu trong điều trị các bệnh sa sút trí tuệ không phải Alzheimer như sa sút trí tuệ mạch máu, sa sút trí tuệ thùy trán và sa sút trí tuệ với thể Lewy, các nghiên cứu này cho thấy thuốc cũng có hiệu quả cải thiện triệu chứng.

Sa sút trí tuệ với thể Lewy

Thuốc kháng men Cholinesterase có thể cải thiện một số triệu chứng: vô cảm, ảo giác.... Trong sa sút trí tuệ với thể Lewy, tình trạng suy giảm hệ thống Cholinergic nhiều hơn trong bệnh Alzheimer nên về lý thuyết thì đáp ứng điều trị với thuốc kháng men Cholinesterase sẽ tốt hơn.

Sa sút trí tuệ mạch máu

Thuốc kháng men Cholinesterase có hiệu quả trong các bệnh nhân bị Alzheimer kèm theo sa sút trí tuệ mạch máu và có thể thuốc có hiệu quả trong trường hợp sa sút trí tuệ mạch máu đơn thuần.

Donepezil và Galantamine có hiệu quả cải thiện nhận thức và chức năng toàn bộ trên bệnh nhân sa sút trí tuệ mạch máu tương đương như khi dùng thuốc để điều trị các trường hợp bệnh Alzheimer, tuy nhiên cho tới nay nhóm thuốc kháng men Cholinesterase vẫn chưa được công nhận chính thức là thuốc điều trị sa sút trí tuệ mạch máu.

Sa sút trí tuệ trong bệnh Parkinson.

Một công trình nghiên cứu cho thấy thuốc kháng men cholinesterase, đặc biệt Rivastigmine, có hiệu quả trong cải thiện chức năng nhận thức và các bất thường về hành vi trên bệnh nhân bị bệnh Parkinson, thuốc không làm nặng thêm các rối loạn vận động của bệnh.

MEMANTINE

Trong các bệnh lý thoái hóa thần kinh có hiện tượng tăng hoạt hóa glutamate tại các thụ thể NMDA. Memantine là thuốc đầu tiên có tác dụng bảo vệ tế bào chống lại sự gia tăng hoạt tính của hệ thống Glutamate bằng cách ức chế thụ thể này. Thuốc được cho phép sử dụng tại Châu Âu từ năm 2002 để điều trị các trường hợp bệnh Alzheimer mức độ trung bình và nặng (MMSE từ 3-14).

Một nghiên cứu tiền cứu, ngẫu nhiên và có đối chứng được thực hiện trên bệnh nhân sa sút trí tuệ nặng (bệnh Alzheimer hoặc sa sút trí tuệ mạch máu) có MMSE<10 cho thấy khi điều trị với Memantine bệnh nhân được cải thiện các thang điểm về nhận thức và hành vi trong cả hai loại bệnh lý, một số nghiên cứu khác thực hiện trên đối tượng sa sút trí tuệ mạch máu cũng cho kết quả tương tự.

Memantine được sử dụng trong các trường hợp bệnh Alzheimer mức độ trung bình và nặng. Thuốc được khởi đầu với liều 5mg/ngày, tăng dần 5mg mỗi tuần để đạt tới liều 20mg/ngày, thuốc dung nạp tốt hơn các thuốc kháng men Cholinesterase, tác dụng phụ thường gặp là chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi, tiêu chảy.

Memantine được sử dụng trên bệnh nhân Alzheimer khi không còn đáp ứng với các thuốc kháng men Cholinesterase, hoặc có thể sử dụng trong trường hợp bệnh ở mức độ nhẹ hay trung bình nhưng không dung nạp hay có chống chỉ định với thuốc kháng men Cholinesterase (rối loạn nhịp tim).

Một nghiên cứu cho thấy phối hợp Donepezil và Memantine cải thiện các triệu chứng rối loạn nhận thức, hoạt động hàng ngày và các rối loạn tâm thần kinh hiệu quả hơn phối hợp Donepezil và Placebo, phối hợp này cũng có sự dung nạp rất tốt.

Memantine cũng có tác dụng trong các trường hợp bệnh lý sa sút trí tuệ hỗn hợp mạch máu và bệnh Alzheimer.

CÁC LOẠI THUỐC ĐIỀU TRỊ SA SÚT TRÍ TUỆ KHÁC

Ginkgo biloba.

Có một số nghiên cứu sử dụng Ginkgo Biloba trong điều trị bệnh Alzheimer, các phân tích tổng hợp cho thấy thuốc có hiệu quả cao hơn placebo trong sự cải thiện các triệu chứng về nhận thức. Thuốc có thể được sử dụng điều trị hỗ trợ trong sa sút trí tuệ hỗn hợp Alzheimer và mạch máu.

Kháng viêm không corticoids

Một số nghiên cứu quan sát và mô tả nhận thấy có sự liên hệ giữa việc sử dụng thuốc kháng viêm không corticoids và hiện tượng giảm nguy cơ mắc bệnh Alzheimer, tuy nhiên các nghiên cứu thử nghiệm thuốc đều cho kết quả âm tính.

Estrogens

Các nghiên cứu thử nghiệm estrogen đều không thành công vì có nhiều vấn đề về an toàn, trong đó có sự gia tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch. Kết quả của nghiên cứu lớn tiên cứu đối chứng giả dược 'Woman's Health Initiative Memory Study's đã cho thấy rằng việc sử dụng estrogen kèm progestin ở những người phụ nữ sau mãn kinh đi kèm với một nguy cơ tăng lên đáng kể của sa sút trí tuệ. Hiện nay các hướng dẫn điều trị đều thống nhất không sử dụng Estrogens trong điều trị bệnh Alzheimer.

Selegiline

Một số nghiên cứu cho thấy điều trị với Selegiline có làm cải thiện triệu chứng rối loạn nhận thức và hoạt động hàng ngày của bệnh nhân Alzheimer, tuy nhiên thuốc chỉ tác dụng trong thời gian ngắn và nhiều tác dụng phụ nên kết quả này không có ý nghĩa đáng kể về phương diện lâm sàng.

Vitamin E.

Không có bằng chứng là việc sử dụng Vitamin E phòng ngừa được tình trạng sa sút trí tuệ hay làm giảm triệu chứng rối loạn nhận thức trên bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer, tuy nhiên một số khuyến cáo điều trị trước đây có chỉ định sử dụng Vitamin E 1000UI/ngày với hy vọng làm chậm diễn tiến của bệnh. Với kết quả tổng hợp từ Cochrane review là không có đủ bằng chứng về hiệu quả của vitamin E trong điều trị bệnh Alzheimer hay MCI, các khuyến cáo hiện nay là không sử dụng vitamin E trong điều trị sa sút trí tuệ.

Các tiền chất và các chất cải thiện sự dẫn truyền của hệ thống Cholinergic

Một số chất như Lecithin, Xanomeline đã được thử nghiệm nhưng không có kết quả.

Nhóm dinh dưỡng thần kinh và bảo vệ thần kinh: piracetam, nicergoline, cerebrolysin,...

Được các nhà lâm sàng sử dụng rất nhiều trong việc phối hợp điều trị với nhóm kháng men cholinesterase hoặc memantine để làm giảm triệu chứng suy giảm nhận thức.

VAI TRÒ CỦA ĐIỀU TRỊ MIỄN DỊCH

Với sự phát hiện các chất đánh dấu có thể giúp phát hiện bệnh Alzheimer sớm ở giai đoạn tiền lâm sàng, việc điều trị phòng ngừa càng được quan tâm hơn. Như chúng ta đã biết, bệnh Alzheimer là một rối loạn phức tạp với nhiều cơ chế sinh bệnh được đề cập như nhiễm siêu vi, stress oxy hóa, chết tế bào hàng loạt... nhưng giả thuyết thuyết phục nhất hiện nay có lẽ là do ảnh hưởng của β -amyloid42 và tau-protein. Phương pháp điều trị miễn dịch để loại bỏ hoặc làm giảm amyloid gây bệnh trở thành một phương pháp hứa hẹn khi các báo cáo của các nghiên cứu

ghi nhận kháng thể anti-A đã loại bỏ hoàn toàn các mảng amyloid và cải tạo các đám rối viêm thần kinh ở các con chuột già trong mẫu nghiên cứu.

Thử nghiệm lâm sàng về tiêm vaccin chống β -amyloid42 ở người đã được tiến hành từ 2001 và cho thấy có đáp ứng tạo kháng thể. Tuy nhiên, nghiên cứu phải dừng lại vì có 6% trường hợp đáp ứng miễn dịch bị viêm não màng não và có 2 trường hợp tử vong sau đó. Nghiên cứu về miễn dịch thụ động cũng cho thấy nó có thể loại bỏ được β -amyloid42 và một thử nghiệm lâm sàng dùng kháng thể đơn dòng kháng β -amyloid42 ở người cũng đã được bắt đầu gần đây. Một số hướng nghiên cứu mới cũng đang được tiến hành như ức chế men secretase (tách peptide khỏi protein tiền chất APP), kháng thể kháng tau-protein...Như vậy, điều trị miễn dịch bệnh Alzheimer nằm ở tương lai phía trước.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-46.
2. Hort J, O'Brien JT, ... EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 1236-1248.
3. Gauthier S, Ballard C. Management of dementia. 2nd ed. 2009
4. Management of patients with dementia: a national guideline of Scotland 2006. Website: www.sign.ac.uk
5. Qaseem A, Snow V, et al. Current Pharmacologic Treatment of Dementia: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2008;148:370-378.