

Bài 15

HỘI CHỨNG PARKINSON VÀ BỆNH PARKINSON

Trần Thanh Hùng

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được các nhóm nguyên nhân của hội chứng Parkinson.
2. Mô tả được triệu chứng lâm sàng của bệnh Parkinson.
3. Giải thích cơ chế bệnh sinh và sinh lý bệnh của Parkinson.
4. Áp dụng để chẩn đoán và điều trị được bệnh Parkinson.

Nội dung

- Giới thiệu
- Các nguyên nhân của hội chứng Parkinson
- Bệnh học và nguyên nhân bệnh Parkinson
- Sinh lý bệnh của bệnh Parkinson
- Dấu hiệu lâm sàng của bệnh Parkinson
- Chẩn đoán bệnh Parkinson
- Điều trị bệnh Parkinson
- Dự hậu bệnh Parkinson

GIỚI THIỆU

Hội chứng Parkinson (Parkinsonism) gặp ở tất cả chủng tộc. Tại Mỹ và Tây Âu tỉ lệ lưu hành từ 1 đến 2 trên 1000 dân, phân bố xấp xỉ bằng nhau ở cả hai giới. Rối loạn này trở nên phổ biến khi độ tuổi tăng lên. Nó được đặc trưng bởi run, chậm vận động, cứng cơ, bất thường tư thế và dáng đi.

Thể phổ biến nhất của hội chứng Parkinson xảy ra mà không có nguyên nhân rõ ràng. Thể vô căn này được gọi là bệnh Parkinson (Parkinson Disease) khi không có các dấu hiệu không điển hình, không phải thứ phát do những nguyên nhân khác và có đáp ứng ổn định với điều trị bằng thuốc dopaminergic. Chứng giảm khứu giác, táo bón, lo âu, trầm cảm, rối loạn hành vi giấc ngủ REM có thể xuất hiện trong giai đoạn tiền lâm sàng kéo dài nhiều năm trước khi xuất hiện các triệu chứng vận động.

Bệnh Parkinson được mô tả nào năm 1817 bởi tác giả James Parkinson, với các đặc điểm đặc trưng gồm: chậm vận động, cứng cơ, run khi nghỉ và dáng đi kéo lê. Bệnh Parkinson là một rối loạn thoái hóa thần kinh thường gặp đứng hàng thứ hai sau bệnh Alzheimer. Tần suất mới mắc của bệnh liên quan đến tuổi. Bệnh ít khi xảy ra trước 40 tuổi. Tỉ lệ lưu hành bệnh khoảng 1% ở tuổi 65 và 3% ở tuổi 85. Về cơ bản đây là một rối loạn kiểm soát vận động, mặc dù cũng có các triệu chứng ngoài vận động. Đây là nguyên nhân thường gặp nhất làm cho bệnh nhân đi khám ở phòng khám chuyên khoa về rối loạn vận động.

CÁC NGUYÊN NHÂN CỦA HỘI CHỨNG PARKINSON

Hội chứng Parkinson nguyên phát

- Bệnh Parkinson.

Hội chứng Parkinson thứ phát

- Nhiễm trùng: sau viêm não, do virus chậm.
- Thuốc: thuốc hướng thần kinh, reserpine, tetrabenazine, alpha-methyldopa, lithium, flunarizine.
- Độc tố: MPTP, CO, Mn, Hg, cyanide, ethanol.
- Mạch máu: Nhồi máu nhiều ổ.
- Chấn thương đầu ở võ sĩ quyền anh.
- Nguyên nhân khác: suy giáp, thoái hóa gan-nhân đậu, u não, não úng thủy áp lực bình thường (còn gọi là bệnh đầu nước áp lực bình thường)

Hội chứng Parkinson-Plus

- Liệt trên nhân tiến triển
- Teo nhiều hệ thống (Multiple System Atrophy- MSA):
 - MSA-P (với biểu hiện Parkinson nổi trội)
 - MSA-C (với biểu hiện tiểu não nổi trội)
- Thoái hóa vỏ não hạch nền
- Bệnh Alzheimer
- Teo nửa người - hội chứng Parkinson
- Phức hợp hội chứng Parkinson - Sa sút trí tuệ - Xơ cứng cột bên teo cơ

Hội chứng Parkinson do bệnh thoái hóa di truyền

- Bệnh thể vùi Lewy di truyền tính trội
- Bệnh Huntington
- Bệnh Wilson
- Bệnh Hallervorden-Spatz
- Teo trám cầu tiểu não di truyền
- Calci hóa hạch nền gia đình
- Neuroanthocytosis

BỆNH HỌC VÀ NGUYÊN NHÂN CỦA BỆNH PARKINSON

Hội chứng Parkinson vô căn (Bệnh Parkinson) là một bệnh protein đặc trưng bởi sự gấp nếp sai và kết tụ của α -synuclein. Do đó, nó còn được gọi là bệnh của synuclein. Khảo sát mô bệnh học ở giai đoạn tiến triển cho thấy mất sắc tố và tế bào ở chất đen (substantia nigra) và những trung tâm thần não khác, mất tế bào ở cầu nhát, bào sẫm và các hạt thể vùi dạng sợi ái toan trong tế bào thần kinh (thể Lewy) có chứa α -synuclein ở hạch nền, thân não, tủy sống và hạch giao cảm. Sự phân bố của thể Lewy rộng hơn so với đánh giá trước đây, với sự ảnh hưởng sớm của phần dưới thân não (ví dụ, nhân vận động lưng của dây thần kinh X), hành khứu và hệ thần kinh ruột và sau đó lan sang nhân lục (locus ceruleus), chất đen, vỏ não xuyên khứu (transentorhinal cortex), hồi hải mã và vỏ não mới.

Thể Lewy không gặp trong hội chứng Parkinson sau viêm não. Thay vào đó có thể có sự thoái hóa sợi thần kinh không đặc hiệu trong một số cấu trúc gian não cũng như những thay đổi ở chất đen.

Căn nguyên chưa rõ, có vài giả thuyết được đưa ra, có thể là đa yếu tố.

Giả thuyết oxide hóa

Gốc tự do có thể góp phần vào hiện tượng chết tế bào, các chất này được kiểm soát bởi chất kháng oxide hóa. Có bằng chứng cho thấy cơ chế oxide hóa gây ra tổn thương mô.

Giả thuyết môi trường

Giả thuyết này dựa trên dữ kiện độc tố 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropuridine (MPTP, là chất tương tự meperidine, được người nghiện heroin sử dụng) gây ra bệnh Parkinson ở người và động vật. MPTP bị oxide hóa thành MPP⁺ gây độc tính trên tế bào thần kinh. Có lẽ một số độc tố giống MPTP có vai trò cho bệnh lý này.

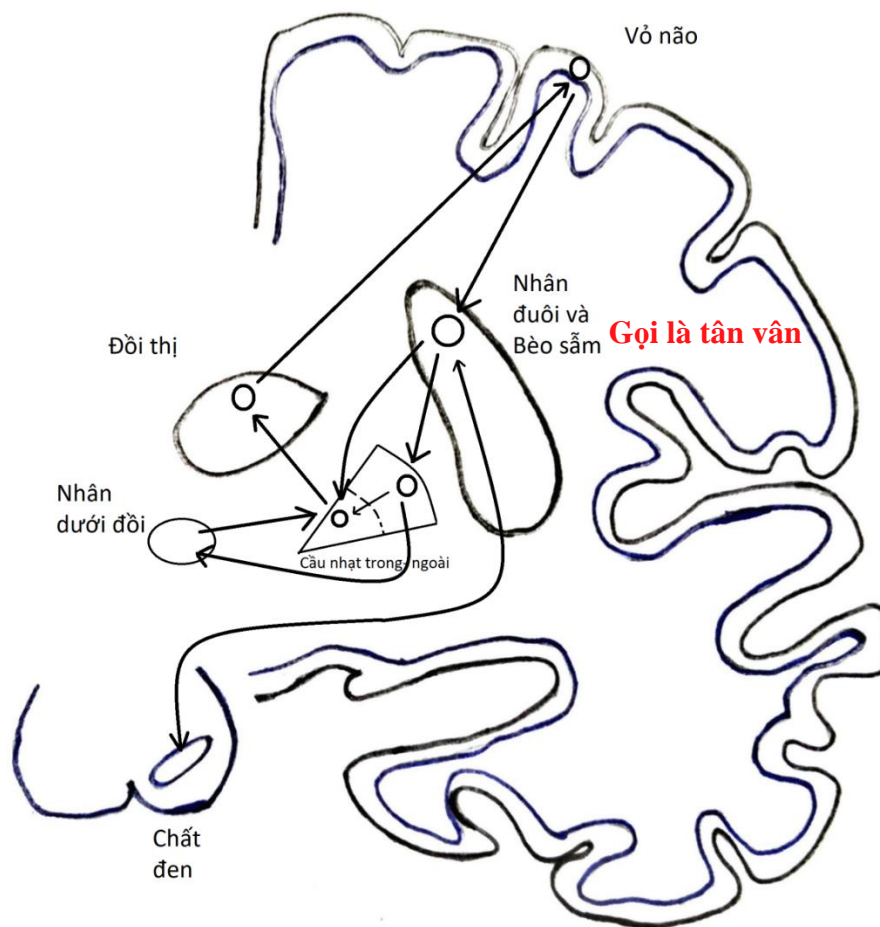
Giả thuyết di truyền

15-20% bệnh nhân Parkinson có người thân có triệu chứng Parkinson. Những đột biến gen của protein alpha-synuclein nằm trên nhiễm sắc thể số 4 gây ra hội chứng Parkinson di truyền theo tính trội. Các nghiên cứu cũng cho thấy tổn thương DNA ty thể do MPTP cũng có thể là nguyên nhân.

SINH LÝ BỆNH CỦA BỆNH PARKINSON

Giống như trong các bệnh protein thoái hóa thần kinh khác, người ta cho rằng bệnh này được kích hoạt bởi sự gấp nếp sai và kết tụ protein. Trong bệnh Parkinson, protein liên quan là **α -synuclein**. Protein bất thường sau đó có thể lan từ tế bào này sang tế bào khác và bằng cách đó bệnh lan truyền đến các phần kế tiếp nhau của hệ thần kinh.

Các biểu hiện vận động của bệnh Parkinson dường như là hậu quả của sự thay đổi mô hình ức chế và kích thích trong hạch nền và các kết nối của nó thông qua con đường trực tiếp và gián tiếp (Hình 15.1). **Dopamine và acetylcholine** đóng vai trò là chất dẫn truyền thần kinh ở khu vực này. Trong hội chứng Parkinson vô căn, sự cân bằng bình thường giữa hai chất dẫn truyền thần kinh đối kháng này bị xáo trộn vì sự mất dopamine trong hệ thống chất đen tân vận. Các chất dẫn truyền thần kinh khác, chẳng hạn như norepinephrine, cũng bị suy giảm trong não của bệnh nhân mắc hội chứng Parkinson, nhưng sự ảnh hưởng lâm sàng của sự thiếu hụt này ít rõ ràng hơn.



Hình 15.1: Vòng nối cơ bản của hạch nền

Hạch nền là thành phần của vòng vỏ não-hạch nền-đồi thị-vỏ não, bắt thường chức năng của những vòng này đưa đến triệu chứng Parkinson. Các nhân hạch nền được chia thành các nhóm chức năng riêng biệt. Nhóm lớn nhất là tân vân, bao gồm hai nhân chính: nhân đuôi và bèo sẫm. Hai nhân này tạo thành cổng vào của hạch nền, là đích đến của phần lớn con đường từ các vùng khác của não đến phức hợp này. Đích đến của các sợi trục từ vỏ não là các sợi nhánh của tế bào tân vân, gọi là neuron gai trung bình. Sợi trục neuron gai trung bình hội tụ trên các neuron ở cầu nhát và phần lưới chất đen. Cầu nhát và phần lưới chất đen là cổng ra chủ yếu của phức hợp hạch nền. Hầu như tất cả các cửa vùng vỏ não đều phóng chiếu trực tiếp đến tân vân, tạo thành con đường vỏ não-tân vân.

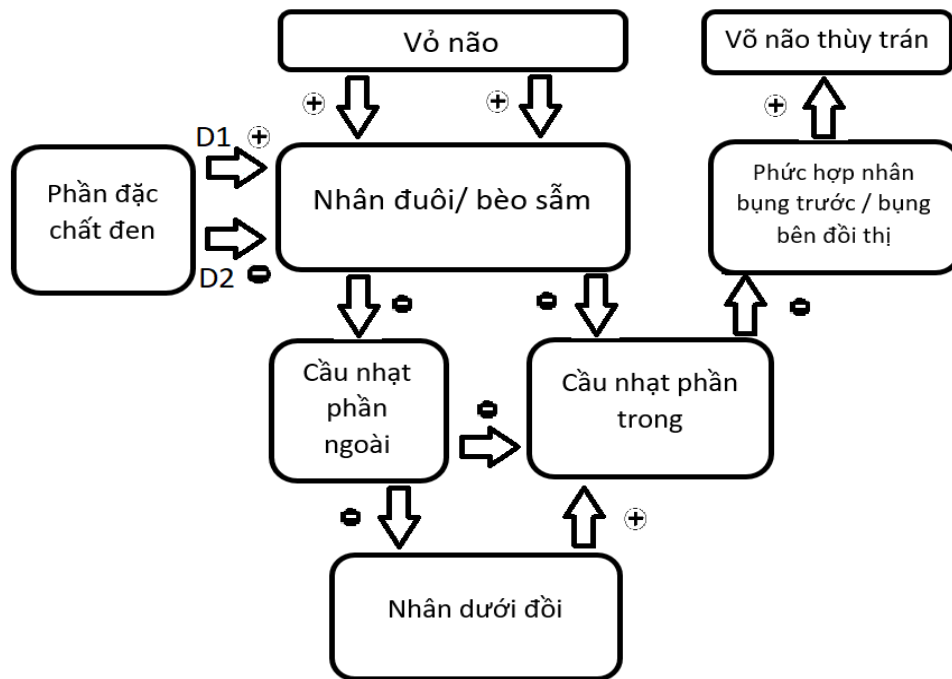
Các neuron gai trung bình cũng nhận thông tin đi vào từ các nguồn khác ngoài vỏ não. Một nguồn thông tin đi vào quan trọng từ thân não là phóng chiếu dopaminergic từ phần đặc chất đen.

Con đường trực tiếp

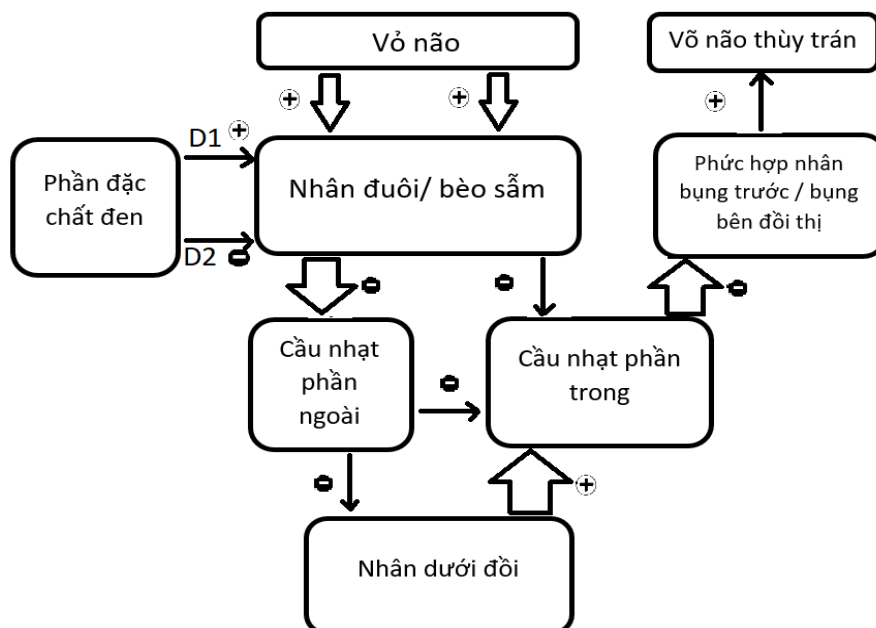
Các neuron gai trung bình của nhân đuôi và bèo sẫm cho các phóng chiếu GABAergic ức chế lên cầu nhát và phần lưới chất đen. Các neuron cầu nhát và phần lưới chất đen tạo thành đường ra chủ yếu cho phép hạch nền chi phối hoạt động neuron vận động trên ở vỏ não vận động và thân não. Phóng chiếu đến vỏ não chủ yếu từ phần trong cầu nhát, qua trung gian nhân bụng trước và nhân bụng bên đồi thị. Do các tế bào li tâm

của cầu nhát và phần lưới chất đen đều là GABAergic, nguồn ra chủ yếu của hạch nền là ức chế.

Các phóng chiếu từ các neuron gai trung bình của nhân đuôi và bào sẫm đến phần trong cầu nhát tạo thành “con đường trực tiếp”, có tác dụng giải phóng đồi thị khỏi sự ức chế trương lực. Như vậy, chức năng của con đường trực tiếp là hỗ trợ sự khởi đầu vận động chủ ý.



Hình 15.2: Con đường trực tiếp và gián tiếp ở người bình thường



Hình 15.3: Con đường trực tiếp và gián tiếp ở bệnh nhân bệnh Parkinson (giảm động)

Con đường gián tiếp

Con đường **thứ hai** là “**con đường gián tiếp**” giữa tân vân và phần trong cầu nhát, có tác dụng làm tăng sự ức chế trương lực bởi các neuron phóng chiếu ở phần trong cầu nhát, giúp tăng cường ức chế các vận động không thích hợp. Trong con đường này, một nhóm riêng biệt neuron gai trung bình phóng chiếu đến phần ngoài cầu nhát. Phần ngoài cầu nhát phóng chiếu đến cả phần trong cầu nhát kể bên và nhân dưới đồi của bụng đồi thị. Nhân dưới đồi phóng chiếu ngược trở lại phần trong cầu nhát và phần lưới chất đen.

Con đường gián tiếp hoạt động đối vận với con đường trực tiếp. Hai con đường hoạt động với nhau để mở và đóng các cổng sinh lí mà nó khởi đầu hay kết thúc vận động.

Các neuron chất đen cho thông tin kích thích đến neuron gai trung bình phóng chiếu đến cầu nhát trong (con đường trực tiếp) và thông tin ức chế đến neuron gai trung bình mà nó phóng chiếu đến cầu nhát ngoài (con đường gián tiếp). Hoạt động kép này có được là nhờ biểu hiện khác nhau của hai loại thụ thể dopamine: loại D1 và loại D2 của các neuron gai trung bình. Thụ thể D1 điều hòa hoạt động protein G mà nó làm tăng cAMP, trong khi thụ thể D2 hoạt động thông qua protein G khác mà nó làm giảm cAMP.

Phóng chiếu chất đen-tân vân dẫn tới hai tác dụng đối ngược nhưng hỗ trợ cho nhau trên con đường trực tiếp và gián tiếp: phóng thích dopamine trong tân vân làm tăng đáp ứng của con đường trực tiếp (tác dụng D1) và làm giảm đáp ứng của con đường gián tiếp (tác dụng D2). Như vậy cả 2 tác dụng này đều làm giảm thông tin ức chế đi ra của hạch nền và như vậy làm tăng kích thích của neuron vận động trên (Hình 15.2). Trong bệnh Parkinson, có sự phá hủy tế bào dopaminergic của phần đặc chất đen, như vậy làm tăng bất thường thông tin ức chế đi ra của hạch nền, gây ra triệu chứng giảm động (Hình 15.3).

Dopamine

Được tổng hợp từ tế bào dopaminergic của não từ Tyrosine với vai trò xúc tác của L-tyrosine hydrolase và L-dopa decarboxylase. Sau đó dopamine được chứa trong những túi nhỏ rồi được phóng ra vào khe synapse, nơi đây nó gắn kết với thụ thể sau synapse. Dopamine **bị bất hoạt bởi hai men là MAO-B và COMT**. **Nên thuốc thường sẽ có men ức chế 2 chất này.**

DẤU HIỆU LÂM SÀNG CỦA BỆNH PARKINSON

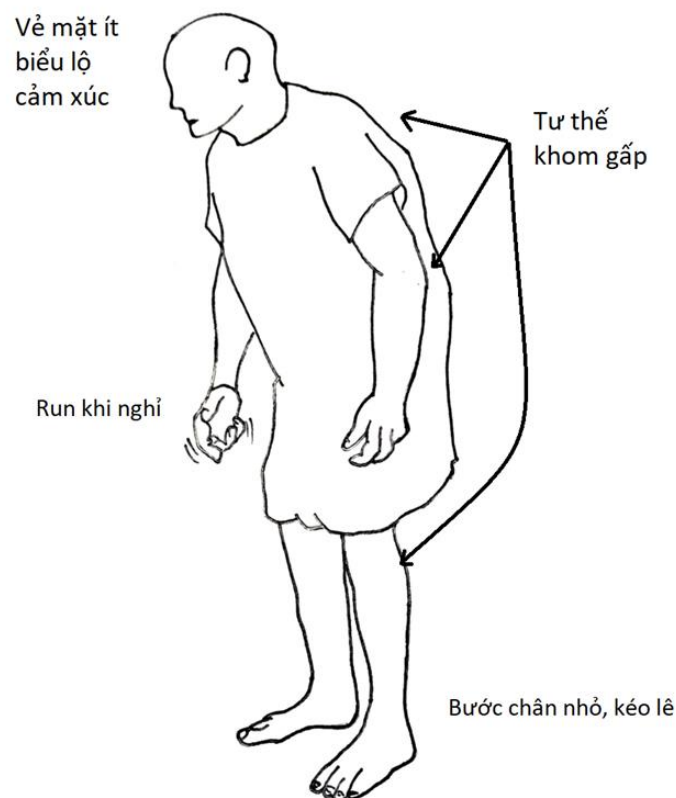
Chậm vận động (bradykinesia) và giảm vận động (hypokinesia)

Chậm vận động và giảm hoặc bất động (akinesia) là những đặc điểm chính của hội chứng Parkinson và **có thể gây tàn phế**. Khuôn mặt bệnh nhân tương đối bất động (giảm biểu cảm hoặc như mặt nạ), với rộng khe mi, giảm chớp mắt, biểu cảm khuôn mặt cố định, nụ cười xuất hiện và biến mất chậm. Giọng nói nhỏ (giảm phát âm) và đơn điệu. Chữ viết thường nhỏ dần (micrographia), run và khó đọc. Nghèo nàn vận động tự phát của chi (ví dụ giảm đong đưa cánh tay khi đi bộ).

Những vận động tinh vi luân phiên nhanh bị suy giảm, nhưng sức cơ không giảm nếu có đủ thời gian để tiến hành vận động. Bệnh nhân thường khó mô tả những triệu chứng này và thường nhầm là yếu cơ. Những bất thường này được đánh giá bằng lâm sàng, ví

dụ như yêu cầu bệnh nhân thực hiện các vận động luân phiên lặp đi lặp lại lần lượt ở mỗi chi. Các vận động này bao gồm việc đổi ngón cái với ngón trỏ hoặc ngón giữa, sắp ngửa bàn tay, nắm mở bàn tay, dầm bàn chân xuống đất và dầm bàn chân xuống sàn nhà trong khi gót chân vẫn giữ yên trên mặt đất. Sự giảm dần về biên độ hay tốc độ của vận động, không đều về nhịp điệu, hoặc các gián đoạn khi vận động chỉ ra bất thường này. Các vận động nên được thực hiện liên tục ít nhất 15 lần và đôi khi có thể nhiều hơn. Một số bệnh nhân có freezing, nghĩa là mất khả năng vận động một cách tạm thời.

Cần phải phân biệt với sự chậm vận động mà không có sự giảm dần về biên độ và tốc độ gấp ở những bệnh nhân rối loạn chức năng bó tháp hay tiểu não. Về mặt không biểu lộ cảm xúc ở bệnh nhân trầm cảm có thể giống triệu chứng mặt nạ của hội chứng Parkinson và được phân biệt nhờ khí sắc bất thường và sự vắng mặt các dấu hiệu ngoại tháp khác.



Hình 15.4: Tư thế điển hình của bệnh nhân bệnh Parkinson

Run (tremor)

Trong trường hợp điển hình, run tần số 4-6Hz của bệnh Parkinson thì rõ nhất ở tư thế nghỉ. Run tăng lên khi căng thẳng cảm xúc và thường cải thiện khi vận động có chủ ý. Run thường bắt đầu bằng các cử động dạng vòng đối nhau thành nhịp của ngón tay cái và ngón tay trỏ (như xoa viên thuốc), cũng như cử động gấp-duỗi thành nhịp của ngón tay, bàn tay hoặc bàn chân hay cử động sắp ngửa nhịp nhàng của cẳng tay. Run cũng thường ảnh hưởng hàm dưới và cằm. Mặc dù sau cùng run có thể hiện diện ở tất cả các chi, run cũng có thể giới hạn ở một chi hay hai chi cùng bên từ nhiều tháng tới nhiều

năm trước khi nó trở nên toàn thể. Ở một số bệnh nhân, triệu chứng run không bao giờ nổi bật.

Run là triệu chứng dễ nhận biết và ít gây tàn phế nhất.

Cứng cơ (rigidity)

Cứng cơ hay tăng trương lực cơ kiểu ngoại tháp (nghĩa là tăng kháng lực đối với vận động thụ động) là đặc trưng của hội chứng Parkinson. Sự bất thường của trương lực cơ là nguyên nhân của tư thế gập người ở nhiều bệnh nhân. Kháng lực đồng nhất trong suốt biên độ vận động tại một khớp cụ thể và ảnh hưởng đều nhau đến cơ đồng vận và cơ đối vận. Điều này ngược với cứng cơ kiểu tháp, trong đó cứng cơ thường rõ nhất khi bắt đầu vận động thụ động (hiện tượng **dao nhíp**) và rõ hơn ở một số cơ so với những cơ khác. Trong một số trường hợp, cứng cơ trong hội chứng Parkinson được mô tả như **cứng cơ bánh xe răng cưa** (cogwheel rigidity) vì vận động thụ động bị gián đoạn giống như chuyển động của bánh răng, hiện tượng này có thể là do sự kết hợp của run trên nền tăng trương lực cơ.

Bất thường tư thế đứng và dáng đi

Bệnh nhân cảm thấy khó khăn khi đứng dậy khỏi giường hoặc từ ghế và có tư thế gập người khi đứng. Khó khăn khi bắt đầu đi bộ, vì vậy bệnh nhân có thể chúi người ngày càng nhiều về phía trước trước khi có thể bước đi. Dáng đi được đặc trưng bởi các bước chân nhỏ, kéo lê và không có sự đánh tay bình thường khi di chuyển, thường không vững khi xoay người và có thể khó khăn trong việc dừng lại. Trong các trường hợp bệnh tiến triển, bệnh nhân có xu hướng đi bộ với tốc độ ngày càng tăng để tránh té ngã (dáng đi vội vã) do trọng tâm thay đổi gây ra do tư thế bất thường.

Còn cử động đánh tay, dáng đi dạng chân rộng, hoặc mất thăng bằng nặng ở giai đoạn sớm gợi ý đó là một rối loạn không phải bệnh Parkinson.

Các bất thường vận động khác

Thường có co giật mi mắt nhẹ (blepharoclonus) (cuồng động nhắm mi mắt) và đôi khi có co thắt mi mắt (blepharospasm) (nhắm mi mắt không chủ ý). Bệnh nhân có thể chảy nước bọt, có lẽ do suy giảm chức năng nuốt. Thông thường không có sự thay đổi phản xạ gân cơ (mặc dù tăng phản xạ nhẹ có thể xảy ra ở phía bị ảnh hưởng trong hội chứng Parkinson không đối xứng) và không có dấu Babinski.

Gõ lặp đi lặp lại (khoảng hai lần mỗi giây) trên sống mũi tạo ra đáp ứng chớp mắt kéo dài (dấu Myerson). Đáp ứng này không duy trì kéo dài ở người bình thường.

Các biểu hiện ngoài vận động

Mất khứu giác: là một triệu chứng sớm (nhưng có thể do nhiều nguyên nhân khác và không đặc hiệu cho bệnh Parkinson).

Suy giảm nhận thức: rối loạn chức năng điều hành, thay đổi nhân cách, trầm cảm, lo lắng thì thường gặp. Sự thờ ơ (apathy) có thể dễ nhận thấy. Cảm giác mệt mỏi có thể nổi bật.

Một số bệnh nhân than phiền về **đau hoặc rối loạn cảm giác**.

Các triệu chứng **rối loạn thần kinh tự chủ** bao gồm tiểu gấp và tiểu không tự chủ và táo bón. Hạ huyết áp tư thế đứng thường là do điều trị dopaminergic hoặc tình trạng bất động nhưng cũng có thể là do suy chức năng của phản xạ áp cảm thụ quan hoặc mất chỉ phối thần kinh cho tim.

Rối loạn giấc ngủ: bao gồm rối loạn hành vi giấc ngủ REM thì thường gặp.

Viêm da tiết bã: có thể xảy ra.

Thang điểm đánh giá hội chứng parkinson theo Hoehn và Yahr

Giai đoạn 1: triệu chứng một bên

Giai đoạn 2: triệu chứng hai bên, còn phản xạ tư thế

Giai đoạn 3: triệu chứng hai bên, rối loạn phản xạ tư thế nhưng còn khả năng di chuyển độc lập

Giai đoạn 4: triệu chứng trầm trọng đòi hỏi sự giúp đỡ

Giai đoạn 5: giai đoạn cuối, nằm tại giường hay di chuyển trên xe lăn

CHẨN ĐOÁN BỆNH PARKINSON

Dựa vào đặc điểm lâm sàng, diễn tiến chậm, khởi phát thường **một bên trước** rồi lan sang bên đối diện và triệu chứng thường ưu thế một bên, đáp ứng với levodopa là các yếu tố giúp chẩn đoán.

Các phương tiện cận lâm sàng CT scan, MRI chỉ có vai trò trong chẩn đoán phân biệt, không có phương tiện đơn độc nào giúp chẩn đoán xác định bệnh Parkinson.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán có thể khó xác định ở những trường hợp nhẹ. Ở người lớn tuổi bình thường cũng có thể hơi chậm chạp.

Trầm cảm

Trầm cảm có thể đi kèm với một khuôn mặt hơi vô cảm, giọng nói kém điều hòa và giảm vận động có chủ ý, do đó nó có thể biểu hiện giống bệnh Parkinson.

Hơn nữa, hai bệnh thường cùng tồn tại với nhau. Thử điều trị thuốc chống trầm cảm có thể có ích trong một số trường hợp

Run vô căn (lành tính, có tính gia đình)

Run khởi phát sớm, tiền sử gia đình có run, run khi vận động, tác dụng giảm triệu chứng run của rượu và vắng mặt các dấu hiệu thần kinh khác giúp phân biệt rối loạn này với hội chứng Parkinson. Hơn nữa, run vô căn thường ảnh hưởng đến phần đầu (gây ra gật đầu hoặc lắc đầu). Hội chứng Parkinson thường ảnh hưởng đến hàm dưới và cằm.

Loạn trương lực cơ (dystonia)

Run do loạn trương lực cơ (dystonic tremor) cũng có thể bị nhầm lẫn với hội chứng Parkinson, đặc biệt khi loạn trương lực cơ nhẹ hoặc không được nhận ra.

Hội chứng Parkinson do thuốc

Đây là một chẩn đoán quan trọng cần được loại trừ vì việc điều trị đơn giản là ngừng thuốc. Khởi phát bán cấp, triệu chứng xuất hiện hai bên, run xuất hiện sớm, có thể kèm theo rối loạn vận động khác như múa giật, múa vờn, loạn trương lực cơ. Hội chứng Parkinson thứ phát do dùng thuốc chống loạn thần (hội chứng Parkinson do thuốc) phải luôn luôn được nghĩ đến bởi vì đây là một bệnh có thể trị được. Không nên bỏ qua các thuốc khác như metoclopramide, prochlorperazine và các thuốc chống loạn thần không điển hình. Các thuốc chống loạn thần gắn kết mạnh với mô và các dấu hiệu vận động có thể tồn tại từ 4 cho đến 12 tuần sau khi ngưng các thuốc này. Hội chứng Parkinson do thuốc có liên quan với mangan, carbon monoxide, hoặc MPTP cũng nên được xem xét nếu nghi ngờ có tiếp xúc với yếu tố môi trường.

Hội chứng Parkinson do mạch máu

Nhồi máu đơn độc hiếm khi gây hội chứng Parkinson. Thường hội chứng Parkinson xảy ra sau nhồi máu não nhiều lần ở nhân đuôi, bèo sẫm hay trung não. Triệu chứng xuất hiện kiểu bậc thang, thường rõ sau khi triệu chứng liệt thuyên giảm, có thể kèm theo rối loạn cảm giác, sa sút trí tuệ, tăng phản xạ. Đôi khi các bệnh nhân có thể biểu hiện một hội chứng Parkinson thân trục và rối loạn dáng đi (hội chứng Parkinson thân dưới) do bệnh mạch máu não nhỏ.

Não úng thủy với áp lực bình thường

Tình trạng này gây ra rối loạn dáng đi (thường gây nhầm lẫn với hội chứng Parkinson), tiểu không tự chủ, sa sút trí tuệ. CT Scan cho thấy dẫn hệ thống não thất nhưng không có teo vỏ não. Tình trạng này có thể xảy ra sau một chấn thương đầu, xuất huyết nội sọ, hoặc viêm não-màng não, nhưng nguyên nhân thường không rõ. Phẫu thuật đặt shunt để bắc cầu qua chỗ tắc nghẽn lưu thông dịch não tủy thường giúp ích cho bệnh nhân.

Hội chứng Parkinson-plus

Nhóm rối loạn này được đặc trưng bởi hội chứng Parkinson cộng với bằng chứng lâm sàng cho thấy bệnh lan rộng hơn do thoái hóa ở các hệ thống thần kinh khác. Tùy thuộc vào rối loạn, chúng có thể là bệnh protein synuclein hoặc bệnh Tau-protein. Chúng thường đáp ứng kém với thuốc dopaminergic và tiên lượng kém hơn bệnh Parkinson. Những rối loạn này **bao gồm** bệnh thể Lewy lan tỏa, teo nhiều hệ thống, liệt trên nhân tiến triển và thoái hóa vỏ não hạch nền.

Teo nhiều hệ thống (MSA: multiple-system atrophy)

Bảng 15.1: Các tiêu chuẩn đồng thuận để chẩn đoán rất có khả năng bệnh teo nhiều hệ thống (Nguồn: Gilman S, et Alzheimer (2018). Neurology. 71:670-676)

Bệnh khởi phát ở người lớn, lẻ tẻ, tiến triển và đặc trưng bởi:

Suy chức năng thần kinh tự chủ gây ra tiểu không kiểm soát (mất khả năng kiểm soát sự bài xuất nước tiểu, kèm rối loạn chức năng cương ở nam giới) hay hạ huyết áp tư thế đứng trong vòng 3 phút sau khi đứng, ít nhất là 30mmHg đối với huyết áp tâm thu và 15mmHg đối với tâm trương, và

- 1. Hội chứng Parkinson đáp ứng kém với levodopa (chậm vận động kèm cứng cơ, run hoặc mất ổn định tư thế) hoặc*
- 2. Hội chứng tiểu não (thất điều dáng đi kèm rối loạn vận ngôn kiểu tiểu não, thất điều chi hoặc rối loạn chức năng vận nhãn kiểu tiểu não)*

Là một bệnh của synuclein, ảnh hưởng hệ thống chất đen-tân vân, tiểu não và hệ thần kinh tự chủ. Bệnh tiến triển nhanh hơn bệnh Parkinson và gây tử vong trong vòng 5-10 năm, có đáp ứng một phần hoặc đáp ứng thay đổi đối với điều trị dopaminergic.

Sa sút trí tuệ với các thể Lewy: là một bệnh trong phổ của bệnh Parkinson, với bệnh học lan rộng hơn trong phần não trước (forebrain).

Các biểu hiện lâm sàng: sa sút trí tuệ, các rối loạn hành vi và loạn thần xảy ra trong vòng 2 năm đầu tiên của bệnh. Rối loạn giấc ngủ và rối loạn hành vi giấc ngủ REM. Hội chứng Parkinson.

Liệt trên nhân tiến triển (PSP: Progressive supranuclear palsy)

Trong bệnh liệt trên nhân tiến triển, có sự thoái hóa thần kinh các cấu trúc ở phần thân não trên và gian não kèm tích tụ các vi sợi thần kinh Tau-protein.

Các biểu hiện lâm sàng: rối loạn thăng bằng hay té ngã sớm. Loạn trương lực cơ thân trực. Các bất thường vận nhãn (đặc biệt là mất chức năng nhìn xuống liên hợp).

Thoái hóa vỏ não hạch nền: là một bệnh của protein tau, với khởi phát bệnh không đối xứng. Các biểu hiện lâm sàng: mất sử dụng động tác (apraxia), mất cảm giác vỏ não, các vận động chi của “người ngoài hành tinh”. Thường có mất thể tích não khu trú (teo thùy não) trên khảo sát hình ảnh học.

Bệnh Wilson

Bệnh Wilson có thể dẫn đến hội chứng Parkinson, nhưng ngoài ra cũng thường có các cử động bất thường khác. Hơn nữa, độ tuổi khởi phát sớm hơn và sự hiện diện của vòng Kayser-Fleischer, bất thường nồng độ đồng trong huyết thanh, nước tiểu và bất thường nồng độ ceruloplasmin huyết thanh giúp phân biệt bệnh Wilson với bệnh Parkinson.

Bệnh Huntington

Bệnh Huntington có thể thỉnh thoảng gây nhầm lẫn với hội chứng Parkinson khi có triệu chứng cứng cơ và bất động, nhưng tiền căn gia đình có người mắc bệnh Huntington hoặc có tình trạng sa sút trí tuệ đi kèm, sẽ giúp gợi ý chẩn đoán chính xác. Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm gene.

Bệnh Creutzfeldt–Jakob

Đây là bệnh Prion kèm với các dấu hiệu của hội chứng Parkinson, nhưng thường có sa sút trí tuệ, giật cơ. Thất điều đôi khi nổi bật.

Có thể có các dấu tháp hay dấu tiểu não và rối loạn thị trường. Thường thấy các phóng điện chu kỳ đặc trưng trên điện não đồ.

ĐIỀU TRỊ

Có ba thành phần điều trị: (1) điều trị ban đầu bệnh Parkinson bao gồm khởi đầu các thuốc dopaminergic. Bệnh nhân đáp ứng thuốc tốt trong giai đoạn này (giai đoạn tuần trăng mật), thường kéo dài từ 3-6 năm; (2) kiểm soát bệnh ở giai đoạn tiến triển hơn, bao gồm các dao động vận động và các loạn động; (3) xử lý các triệu chứng ngoài vận động và thay đổi trạng thái tâm thần. Không có một công thức chung. Việc điều trị luôn luôn tiến hành tùy theo từng trường hợp cụ thể.

Điều trị ban đầu bệnh Parkinson

- Sau khi xác định chẩn đoán, cần xem xét xem liệu rằng tàn phế của người bệnh có đủ để bắt buộc điều trị bằng thay thế dopamine hay không. Điều trị thay thế dopamine được giành cho những bệnh nhân có khó khăn trong hoạt động hàng ngày, khó khăn khi đi lại, hoặc ở những người bệnh mà công việc của họ bị suy giảm do bệnh.
- Ở những bệnh nhân bị bệnh Parkinson mới được chẩn đoán mà chưa cần điều trị bằng thay thế dopamine, có một số chọn lựa điều trị:

Rasagiline: Đây là thuốc ức chế men monoamine-B (MAO-B), với hiệu quả cải thiện triệu chứng nhẹ trong giai đoạn sớm của bệnh Parkinson. Liều khởi đầu là 0,5mg, có thể tăng lên 1mg sau một tuần. Liều nên được giảm xuống 0,5mg một khi cần dùng thêm levodopa. Đây là thuốc ức chế MAO chọn lọc nên có thể dùng với levodopa. Phản ứng tyramine thì khá hiếm gặp ở những bệnh nhân có chế độ ăn bình thường. Các tác dụng phụ bao gồm các rối loạn giấc ngủ và tăng hay giảm huyết áp. Nhìn chung thuốc không nên sử dụng kèm với meperidine hoặc các thuốc chống trầm cảm ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI).

Selegiline: Một thuốc ức chế men monoamine oxidase B khác, với hiệu quả cải thiện triệu chứng trong bệnh Parkinson giai đoạn sớm. Thuốc có thể giúp làm tăng khí sắc người bệnh và giảm triệu chứng mệt mỏi. Thường dùng 5mg mỗi ngày, dùng 1 lần 1 ngày vào buổi sáng. Không cần một chế độ ăn đặc biệt nào với những liều dưới 15mg mỗi ngày. Các tác dụng phụ ít gặp bao gồm mất ngủ, buồn nôn và hạ huyết áp, thuốc không được dung nạp tốt ở những bệnh nhân bị lú lẫn. Cũng giống như rasagiline, các tương tác thuốc có hại đã được báo cáo khi dùng kèm với meperidine và các thuốc chống trầm cảm SSRI. Dạng hấp thu nhanh, tan rã trong miệng của selegiline tránh được sự chuyển hóa ban đầu ở gan. Trong trường hợp này thì thuốc được giảm xuống (1,25-2,5mg mỗi ngày).

Amantadine: Đây là một thuốc cũ có tác dụng gây phóng thích dopamine và đối vận thụ thể glutamate. Thuốc thường đặc biệt có ích trong trường hợp run ở bệnh nhân bệnh Parkinson giai đoạn sớm. Trong trường hợp bệnh Parkinson giai đoạn tiến triển hơn thuốc có thể làm giảm triệu chứng loạn động. Liều từ 100-300mg mỗi ngày. Các tác dụng phụ bao gồm livido reticularis và ảo giác.

Các thuốc kháng cholinergic: Ở những bệnh nhân trẻ tuổi với triệu chứng run là triệu chứng nổi bật, có thể dùng trihexyphenidyl (Artan 2mg 3 lần mỗi ngày), benztropine (Cogentin 0,5mg 2 lần mỗi ngày), hoặc ethopropazine (Parsitan 50-100mg 3 lần mỗi ngày). Các thuốc này có thể làm nặng tình trạng bí tiểu hoặc lú lẫn và dung nạp kém ở bệnh nhân cao tuổi. Tác dụng phụ khác bao gồm khô miệng.

Các thuốc bảo vệ thần kinh: Hiện nay không có bằng chứng nào cho thấy bất kỳ thuốc nào giúp làm chậm sự mất tế bào dopamine trong bệnh Parkinson mặc dù có một số thuốc có kết quả hứa hẹn trong các thử nghiệm lâm sàng.

Đối với những bệnh nhân bị bệnh Parkinson mà các triệu chứng bắt đầu ảnh hưởng hoạt động sống hàng ngày của họ, một số điều trị thay thế dopamine thì được chỉ định.

Quyết định bắt đầu điều trị thay thế dopamine đôi khi có tính chủ quan và được xác định bởi cả thầy thuốc và người bệnh. Các chọn lựa bao gồm levodopa hoặc sử dụng thuốc đồng vận dopamine tổng hợp có tác dụng trực tiếp. 50% bệnh nhân bệnh Parkinson mới được chẩn đoán có thể được điều trị thành công bằng thuốc đồng vận dopamine như là đơn trị liệu trong vòng 3-5 năm. Khởi đầu điều trị bằng thuốc đồng vận dopamine có thể giúp trì hoãn các biến chứng về vận động và đặc biệt có lợi ở những bệnh nhân tuổi trẻ. Levodopa vẫn là điều trị khởi đầu được ưa thích ở những bệnh nhân cao tuổi (trên 65 tuổi), những bệnh nhân có nhiều bệnh nội khoa, hoặc kèm các vấn đề về nhận thức và hành vi.

Các thuốc đồng vận dopamine

- Các thuận lợi: giúp trì hoãn các biến chứng vận động. Có kết cục tốt hơn khi đánh giá bằng các chất đánh dấu trên khảo sát hình ảnh học trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên.
- Các bất lợi: Chi phí cao hơn. Nhiều tác dụng phụ hơn. Ngủ gà, các cơn buồn ngủ đột ngột.

Các dạng trình bày levodopa

- Các thuận lợi: dễ sử dụng hơn, hiệu quả hơn, dung nạp tốt hơn ở những bệnh nhân lớn tuổi, và những bệnh nhân có các vấn đề về nhận thức và hành vi.
- Các bất lợi: Các tác dụng phụ xuất hiện liên quan đến điều trị (các dao động vận động, các loạn động).

Các thuốc được sử dụng trong điều trị thay thế dopamine

Carbidopa/levodopa (Sinemet): Đây là điều trị chính cho phần lớn những bệnh nhân bệnh Parkinson. Sinemet là sự kết hợp của levodopa và carbidopa (đây là một chất ức chế men decarboxylase ngoại biên). Ở liều trên 75mg, carbidopa làm giảm decarboxyl hóa levodopa ở ngoại biên, do đó làm tăng gấp 4 lần sự cung cấp levodopa vào hệ thần kinh trung ương và làm giảm các triệu chứng buồn nôn và hạ huyết áp. Các dạng trình bày của sinemet là các viên nén 25/100, 10/100, và 25/250 mg. Liều sử dụng khởi đầu của levodopa thường là từ 50-100mg 2 lần mỗi ngày đến 3 lần mỗi ngày và tăng đến 300-600mg khi cần. Các tác dụng phụ bao gồm buồn nôn, hạ huyết áp, táo bón, lú lẫn và ảo giác. Không có dạng trình bày dùng qua đường tĩnh mạch cho những bệnh nhân cần phẫu thuật, nhưng viên nén Sinemet có thể được nghiền ra và dùng qua sonde mũi dạ dày.

Sinemet CR (50/200 và 25/100): Carbidopa/levodopa ở dạng chất nền polymer được thiết kế để làm trì hoãn sự hấp thu ở ruột và có thời gian bán hủy từ 3-4 giờ. Hấp thu thuốc thì không hoàn toàn và khởi đầu hiệu quả của thuốc thường mất từ 40-60 phút. Một số bệnh nhân nhận thấy hiệu quả của thuốc thì thay đổi và không đáng tin cậy.

Benserazide/levodopa: ở Việt Nam có dạng phối hợp benserazide/levodopa (Madopar 50/200).

Pramipexole (Sifrol): Là một thuốc đồng vận dopamine D2 và D3. Được sử dụng như là đơn trị liệu lúc khởi đầu điều trị, hoặc như là một điều trị kết hợp với levodopa. Chính liều ban đầu bắt đầu với liều 0,125mg 3 lần mỗi ngày tăng dần trong 2 đến 3 tuần để đạt được liều 0,5-0,75mg 3 lần mỗi ngày. Các tác dụng phụ bao gồm buồn nôn, ngủ gà, phù cứng chân, lú lẫn và ảo giác. Có một số báo cáo bệnh nhân dùng pramipexole và ropinirole bị buồn ngủ khi lái xe. Bệnh nhân không nên lái xe nếu ghi nhận bị buồn ngủ. Có một số báo cáo thuốc gây ra hội chứng rối loạn kiểm soát xung động ví dụ như đánh bạc bệnh lý có tính xung động. Dạng Sifrol ER phóng thích kéo dài, dùng 1 lần/ngày.

Ropinirole (Requip): Thuốc đồng vận dopamine D2 và D3 được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu lúc ban đầu hoặc điều trị kết hợp với levodopa. Phạm vi liều thuốc rất rộng, có thể sử dụng đến liều 27mg mỗi ngày. Chính liều ban đầu bắt đầu với liều 0,25mg 3 lần mỗi ngày tăng chậm trong vòng 2-3 tuần để đạt được liều 1-3mg 3 lần mỗi ngày. Thường cần dùng đến liều 16mg mỗi ngày hoặc cao hơn trong trường hợp đơn trị liệu trong năm đầu tiên. Các tác dụng phụ bao gồm buồn nôn, ngủ gà, phù cứng chân, lú lẫn và ảo giác. Thuốc được chuyển hóa bởi men CYP1A2 ở gan và có thể tương tác với các thuốc khác cùng chia sẻ con đường chuyển hóa này. Có một số báo cáo trường hợp bệnh nhân dùng pramipexole và ropinirole bị buồn ngủ khi lái xe. Bệnh nhân không nên lái xe nếu ghi nhận có buồn ngủ. Hiện nay có dạng ropinirole ở dạng phóng thích kéo dài (Requip XL), có được động học 24 giờ, dễ chỉnh liều hơn, có thể khởi đầu ở liều 2mg mỗi ngày và chỉnh liều 2mg mỗi ngày mỗi tuần. Thuốc ít gây buồn nôn và rối loạn giấc ngủ hơn nhưng đắt tiền hơn. Pramipexole và ropinirole là các thuốc đồng vận dopamine không phải là dẫn xuất từ nấm cựa gà.

Các thuốc đồng vận dopamine dẫn xuất từ nấm cựa gà như bromocriptine, pergolide, cabergoline. Các thuốc này được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu lúc ban đầu hoặc điều trị kết hợp với levodopa trong bệnh Parkinson. Các tác dụng phụ bao gồm buồn nôn, hạ huyết áp, lú lẫn, ảo giác, phù cứng chân, đau đỏ chi (erythromelalgia), xơ phổi và xơ hóa sau khúc mạc. Các thay đổi van tim cũng đã được báo cáo và cần siêu âm tim hàng năm để kiểm tra. Do hiện nay có các thuốc hiệu quả và ít tác dụng phụ hơn nên thuốc đồng vận dopamine dẫn xuất từ nấm cựa gà càng ngày càng ít được sử dụng.

Trong trường hợp chán ăn và buồn nôn ở những bệnh nhân sử dụng Sinemet, chọn lựa bao gồm dùng thêm carbidopa (Lodosyn 25mg). Những bệnh nhân bị buồn nôn thường dung nạp Sinemet CR tốt hơn, bởi vì thuốc đạt được nồng độ đỉnh từ từ hơn. Dùng thêm thuốc chống nôn như trimethobenzamine 25mg 3 lần mỗi ngày hoặc domperidone 10mg trước mỗi liều Sinemet có thể giúp làm giảm các tác dụng phụ về dạ dày ruột khi sử dụng thuốc dopaminergic. Tránh sử dụng metoclopramide (Primperan) vì thuốc làm nặng thêm bệnh Parkinson.

Xử trí bệnh Parkinson ở giai đoạn tiến triển hơn

Khi bệnh Parkinson tiến triển theo thời gian, bệnh nhân có thể bị các khó khăn trong việc duy trì đáp ứng điều trị ổn định và sự độc lập trong các hoạt động hàng ngày. Các biến chứng vận động chẳng hạn như các dao động đáp ứng yếu dần (wearing off), các dao động bật tắt (on-off) và các loạn động (dyskinesia) xuất hiện với

tần suất ngày càng tăng dần ở những bệnh nhân sử dụng điều trị levodopa từ 5-6 năm. Freezing đáng đi và té ngã có thể xuất hiện theo thời gian bất chấp việc chọn lựa điều trị ban đầu là gì.

Levodopa là thuốc có thời gian bán hủy từ 90-120 phút. Nhiều bệnh nhân bệnh Parkinson nhiều năm hoặc bệnh Parkinson tiến triển có biểu hiện đáp ứng yếu dần của liều thuốc sau 2-3 giờ, khi mà khả dụng sinh học của thuốc giảm dần. Khi bệnh tiến triển hơn, các dao động vận động trở nên đột ngột hơn, ngẫu nhiên hơn và không thể dự đoán được. Để kéo dài tác động của levodopa, các chọn lựa bao gồm sử dụng liều thuốc thường xuyên hơn, sử dụng dạng trình bày levodopa kéo dài hoặc thêm thuốc ức chế men monoamine oxidase B hoặc catechol-O-methyltransferase (COMT).

Thêm thuốc đồng vận dopamine kéo dài: Một chọn lựa quan trọng khác là dùng thêm thuốc đồng vận dopamine kéo dài dưới dạng thuốc kết hợp.

Rasagiline (Azilect): làm chậm sự thoái giáng men của levodopa và dopamine. Rasagiline thường được sử dụng trong điều trị triệu chứng bệnh Parkinson giai đoạn sớm nhưng có thể được sử dụng để ổn định các dao động vận động. Với liều 0,5mg 1 lần 1 ngày, thuốc làm tăng thời gian BẬT thêm 15% ở những bệnh nhân bị dao động vận động. Các tác dụng phụ bao gồm choáng váng, dao động huyết áp và làm tăng loạn động.

Entacapone (Comtan): làm chậm sự thoái giáng men của levodopa và dopamine bằng cơ chế ngoại biên. Thuốc làm tăng sự cung cấp levodopa vào hệ thần kinh trung ương và cải thiện sự vận động. Thuốc không có hiệu quả nếu không dùng kèm levodopa. Liều dùng là 200mg kèm với mỗi liều levodopa, không cần chỉnh liều. Thuốc làm tăng thời gian bật trong các thử nghiệm lâm sàng lên 15%. Các tác dụng phụ bao gồm đổi màu nước tiểu, thỉnh thoảng tiêu chảy. Thuốc có thể làm tăng loạn động.

Levodopa/carbidopa/entacapone (Stalevo): Thuốc kết hợp levodopa/carbidopa với entacapone ở liều cố định: 50/12,5/200, 75/18,75/200, 100/25/200, 125/22,25/200, 150/37,5/200 và 200/50/200. Thuốc tạo thuận lợi hơn cho những người bệnh sử dụng entacapone.

Tolcapone (Tasmar): Thuốc ức chế men COMT hiệu quả hơn entacapone trong các thử nghiệm lâm sàng và tác dụng dài hơn. Liều dùng là 100-200mg 3 lần mỗi ngày. Các tác dụng phụ bao gồm độc cho gan nặng, đôi khi gây tử vong, và tiêu chảy. Do có một số lượng nhỏ các trường hợp báo cáo suy gan cấp tính, bệnh nhân cần ký cam kết đồng ý sử dụng thuốc và phải theo dõi chức năng gan mỗi 2 tuần trong năm điều trị đầu tiên, mỗi 4 tuần trong 6 tháng kế tiếp và mỗi 8 tuần sau đó.

Apomorphine hydrochloride là thuốc đồng vận thụ thể dopamine không chọn lọc dùng tiêm dưới da, có thể giúp điều trị nhanh chóng bệnh nhân Parkinson giai đoạn tiến triển và các giai đoạn TẮT bất động nặng mà không kiểm soát được bằng đường uống. Tác dụng phụ bao gồm buồn nôn và nôn nặng, buồn ngủ, ảo giác, đau ngực và tăng tiết mồ hôi, loạn động có thể tăng thêm. Thuốc không nên được kê đơn bởi bác sĩ không quen với biến chứng và tương tác có thể có của thuốc này.

Ở bệnh nhân bị các loạn động nặng: đôi khi có thể được kiểm soát hiệu quả hơn bằng cách dùng thuốc đồng vận dopamine như là thuốc điều trị chính và một lượng nhỏ levodopa thêm vào để tăng cường tác dụng điều trị thuốc. Bổ sung thêm amantadine có thể làm giảm triệu chứng loạn động ở nhiều bệnh nhân.

Kích thích não sâu: là một phương pháp phẫu thuật thần kinh và là một chọn lựa cho những bệnh nhân bị các dao động vận động nặng và các loạn động gây tàn phế. Can thiệp phẫu thuật thì không có kết quả tốt cho những bệnh nhân bị các thay đổi về trạng thái tâm thần và can thiệp phẫu thuật có thể làm nặng lên triệu chứng loạn vận ngôn.

Nghẽn vận động thoáng qua (Freezing) là một vấn đề đặc biệt khó khăn. Đôi khi có thể khắc phục freezing bằng các ám hiệu về thị giác. Ví dụ một số bệnh nhân có thể sử dụng một cây gậy để bước qua (Một biến thể của kỹ thuật này là sử dụng một laser pointer để cho thấy mục tiêu về thị giác để cho người bệnh bắt đầu bước qua). Triệu chứng này không phải luôn luôn được cải thiện bằng cách tăng liều thuốc dopaminergic mặc dù có thể thử áp dụng.

Mất ổn định tư thế hoặc té ngã thường xuyên có thể là một vấn đề đối với bệnh nhân bệnh Parkinson sau 5-10 năm. Những bệnh nhân như vậy gặp khó khăn khi đứng dậy từ tư thế ngồi ghế và dễ dàng té ngã xuống trở lại. Một thực tế không may mắn là những thuốc điều trị thì không phải luôn luôn giúp cải thiện sự thăng bằng. Cũng bởi vì khi bệnh nhân dùng thuốc điều trị bệnh Parkinson sẽ dễ cử động hơn, bệnh nhân có thể dễ có nguy cơ té ngã cao hơn. Phẫu thuật thì không cải thiện một cách đáng tin cậy triệu chứng freezing đáng đi và té ngã trong giai đoạn “bật”. Điều trị tốt nhất trong vấn đề này là can thiệp dựa trên điều trị vật lý trị liệu để cải thiện sự vận động thân trực và thăng bằng.

Bảng 15.2: Các thuốc được sử dụng trong điều trị bệnh Parkinson

Thuốc	Tổng liều trong ngày (mg) ¹
Kháng cholinergic	
- Benztropine (Cogentin)	1-6
- Trihexyphenidyl (Artane)	6-20
Amantadine (Symmetrel)	100-300
Levodopa (Sinemet, Stalevo, Parcopa)	300-1000 ²
Đồng vận Dopamine	
- Dẫn xuất nấm cựa gà	
o Bromocriptine (Parlodel) ³	15-30
- Không phải dẫn xuất nấm cựa gà	
o Pramipexole (Mirapex)	1.5-4.5
o Ropinirole (Requip)	8-24
o Apomorphine (Apokin) ⁴	2-6
Chất ức chế men MAO-B	
- Selegiline (Eldepryl)	10
- Rasagiline (Azilect)	0.5-1
Chất ức chế COMT	
- Entacapone (Comtan)	600-1000
- Tolcapone (Tasmar)	300-600

¹ Liều chỉ được giới hạn cho tổng lượng trong ngày. Tất cả các thuốc cần được chia nhỏ liều trừ khi sử dụng dạng phóng thích kéo dài. Bắt đầu với liều thấp sau đó tăng lên từ từ. Tương tác thuốc thì thường gặp. Thêm một thuốc này có thể cần giảm liều thuốc khác. Các tác dụng phụ tâm thần thường gặp với tất cả các thuốc này.

² Tính theo thành phần levodopa do thuốc hiện có trên thị trường là loại kết hợp carbidopa/levodopa (ví dụ như 25/250 nghĩa là có 250mg levodopa).

³ Hiếm khi được sử dụng.

⁴ Sử dụng bằng đường tiêm dưới da.

Các triệu chứng ngoài vận động: Trong khi các biến chứng vận động có thể được kiểm soát với các thuốc sẵn có và một số trường hợp sử dụng phẫu thuật thần kinh chức năng (kích thích não sâu). Các triệu chứng ngoài vận động ngày càng được nhận ra như là một nguyên nhân góp phần gây tàn phế trong bệnh Parkinson. Thờ ơ lãnh đạm và trầm cảm thì thường gặp. Các thay đổi về trạng thái tâm thần xảy ra nhiều hơn khi bệnh tiến triển hơn. Nhiều vấn đề về hệ thần kinh tự chủ, đau, rối loạn giấc ngủ có thể là vấn đề nổi bật ở một số người bệnh.

Hạ huyết áp tư thế đứng xảy ra trong bệnh Parkinson do sự ảnh hưởng của hệ thần kinh tự chủ và do các tác dụng của thuốc. Nên dùng đủ liều các thuốc ức chế men decarboxylase. Nên ngừng sử dụng các thuốc ức chế men MAO-B. Một số bệnh nhân cần sử dụng bổ sung corticoid khoáng (Florinef, 0,1-0,3mg mỗi ngày) và mang vớ đàn hồi. Đôi khi cần sử dụng midodrine 0,5-5mg 3 mỗi lần mỗi ngày.

Mất ổn định về bàng quang: một số bệnh nhân cần sử dụng thuốc để điều trị chứng mất ổn định về bàng quang. Thận trọng khi sử dụng các thuốc kháng cholinergic bởi vì thuốc có thể làm nặng lên tình trạng lú lẫn tâm thần.

Giảm nhu động ruột: nhu động dạ dày ruột cũng là một vấn đề thường gặp trong bệnh Parkinson và bệnh nhân thường cần sử dụng thuốc điều trị táo bón. Polyethylene glycol thường có hiệu quả khi được sử dụng mỗi ngày.

Chảy nước bọt nhiều: là hậu quả do giảm nuốt nước bọt của người bệnh, mà không phải là do tăng tiết nước bọt. Tuy nhiên, việc làm giảm nước bọt đôi khi cũng có ích. Các chọn lựa bao gồm tiêm vào tuyến mang tai botulinum toxin hoặc nhỏ dưới lưỡi dung dịch nhỏ mắt atropin 1% 2 lần mỗi ngày, hoặc dùng miếng dán scopolamine hấp thu qua da.

Xử trí các thay đổi trạng thái tâm thần

Khó khăn về nhận thức, rối loạn hành vi và rối loạn giấc ngủ: không được nhấn mạnh trong mô tả kinh điển của bệnh Parkinson, nhưng các triệu chứng này gây ra các vấn đề về điều trị thường gặp. Sáng trong bệnh Parkinson nhìn chung là thoáng qua và có thể hồi phục và liên quan tới thuốc điều trị. Tất cả các thuốc điều trị bệnh Parkinson đều có tiềm năng gây sáng, thậm chí là loạn thần thoáng qua. Tốt nhất là giảm thiểu việc sử dụng các thuốc kháng cholinergic, các thuốc ức chế men MAO-B và các thuốc đồng vận dopamine ở những bệnh nhân bị các thay đổi trạng thái tâm thần. Chiến lược ưa thích ở những bệnh nhân này là tránh sử dụng nhiều thuốc mà tập trung vào một thuốc đơn độc với hiệu quả điều trị tốt nhất (carbidopa/levodopa). Dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

Clozapine: Clozapine ở liều thấp (12,5-75mg vào lúc ngủ) thì có ích nếu như bệnh nhân bị ảo giác, các ý nghĩ hoang tưởng và kích động vào buổi tối tồn tại kéo dài với liều levodopa tối thiểu. Thuốc có thể gây ngủ ngày nhưng không làm nặng lên các triệu chứng vận động của bệnh Parkinson (thực ra thuốc có thể làm giảm run). Bệnh nhân phải được theo dõi công thức máu mỗi tuần để tầm soát chứng giảm bạch cầu.

Thuốc chống loạn thần không điển hình khác (quetiapine 25-100mg) đôi khi được sử dụng trong tình huống này bởi vì thuốc không cần phải theo dõi công thức máu. Sử dụng liều thấp nhất có thể hiệu quả. Theo thời gian thuốc này tích lũy và các triệu chứng vận động có thể xấu đi. An thần là một tác dụng phụ nổi bật khác. Tránh sử dụng các thuốc chống loạn thần kinh điển khác như haloperidol và chlorpromazine trong bệnh Parkinson.

Thận trọng: Ở những bệnh nhân lớn tuổi bị sa sút trí tuệ cần sử dụng bất kỳ thuốc chống loạn thần không điển hình nào cũng kèm với tăng nhẹ nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch hoặc viêm phổi. Các thuốc này nên được sử dụng một cách thận trọng ở liều thấp để làm giảm các triệu chứng về ảo giác và kích động và giúp bệnh nhân ngủ vào buổi tối.

Sa sút trí tuệ: xảy ra ở 20-40% bệnh nhân bệnh Parkinson diễn tiến từ 10-15 năm. Lúc lần từng đợt (thậm chí là khi không sử dụng thuốc), chậm chạp, các đặc điểm hành vi thùy trán là các triệu chứng thường được quan sát thấy nhất. Các thuốc ức chế men cholinesterase (donepezil, galantamine, rivastigmine) thì có hiệu quả trên triệu chứng hành vi ở những bệnh nhân này và giúp cải thiện, mặc dù khiêm tốn, chức năng nhận thức của người bệnh.

Các rối loạn giấc ngủ: hiện nay được nhìn nhận như là một vấn đề nghiêm trọng trong bệnh Parkinson và thường gặp hơn ở những bệnh nhân có suy giảm nhận thức. Một số bệnh nhân bị bệnh Parkinson thức giấc vào buổi đêm cảm thấy cứng cơ, khó chịu và không thể xoay người trên giường. Những bệnh nhân này có thể cần thêm thuốc vào buổi tối. Đối với những bệnh nhân khác, các rối loạn kiểm soát trạng thái giấc ngủ có thể nặng hơn bởi các thuốc điều trị Parkinson. Một số bệnh nhân biểu hiện ngủ ngày nhiều, đây là một vấn đề thường gặp khi sử dụng các thuốc đồng vận dopamine, và do đó gây mất ngủ vào buổi tối. Các thuốc gây kích thích như modafinil 100-200mg mỗi ngày, methylphenidate và dùng thêm caffein có thể được sử dụng để điều trị chứng ngủ ngày. Nên hạn chế lái xe ở những bệnh nhân bị bệnh Parkinson kèm ngủ ngày. Rối loạn hành vi giấc ngủ REM đã được mô tả trong bệnh Parkinson với các cử động về đêm (nói, đấm, đá hoặc nhảy ra khỏi giường) trong giấc ngủ mơ. Triệu chứng này có thể được cải thiện bằng cách sử dụng clonazepam (0,5-1mg).

Phương pháp khác: vật lý trị liệu và trị liệu lời nói (kỹ thuật Lee Silverman) có hiệu quả ở nhiều bệnh nhân và chất lượng cuộc sống có thể được cải thiện với những hỗ trợ đơn giản hàng ngày. Những hỗ trợ này bao gồm tay vịn hoặc lan can đặt ở vị trí thích hợp, bộ đồ dùng ăn uống với tay cầm lớn, thiết bị khuếch đại giọng nói và ghế ngồi có nút bấm.

DỰ HẬU

Sự mất tế bào dopamine trong bệnh Parkinson có tính tiến triển, khởi đầu nhiều năm trước khi có các triệu chứng về lâm sàng và sự mất tế bào dopamine tiếp tục xảy ra sau đó. Tốc độ tiến triển của bệnh thì khác nhau ở từng bệnh nhân. Vận động của bệnh nhân có thể được cải thiện với điều trị thay thế dopamine. Các dao động vận động xuất hiện từ 40-50% bệnh nhân sau thời gian sử dụng levodopa 5 năm, và 75-80% ở những người sử dụng levodopa 10 năm. Phần lớn bệnh nhân sẽ bị các tàn phế đáng kể sau 15

năm mặc dù một số bệnh nhân vẫn giữ được đáp ứng điều trị thuốc ổn định, thăng bằng tốt và bảo tồn được chức năng nhận thức. Sa sút trí tuệ và té ngã là những vấn đề gây khó khăn cho điều trị ở những bệnh nhân bệnh Parkinson nhiều năm.

Đánh giá diễn tiến của bệnh có thể được thực hiện bằng các đánh giá lâm sàng như thang điểm đánh giá bệnh Parkinson thống nhất (UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale), hoặc bằng các xét nghiệm khảo sát hình ảnh học não như chụp PET (positive emission tomography) hoặc chụp SPECT (single photon emission computed tomography) bằng cách sử dụng đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ. Các tế bào dopamine thì không thấy được trên chụp hình ảnh cộng hưởng từ (MRI).

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày được các nhóm nguyên nhân của hội chứng Parkinson?
2. Mô tả được triệu chứng lâm sàng của bệnh Parkinson?
3. Giải thích cơ chế bệnh sinh và sinh lý bệnh của Parkinson?
4. Mô tả và áp dụng chẩn đoán và điều trị được bệnh Parkinson?