BỆNH PARKINSON (PARKINSON DISEASE)

Elyas Parsa, DO • Natasha S. Khokhar, DO, MPH

CƠ BẢN

MÔ TẢ

- Là rối loạn thoái hóa thần kinh tiến triển, gây ra do mất các nơron dopaminergic ở chất đen (substantia nigra) và các vùng dopaminergic khác của não.
- Các triệu chứng chính bao gồm run khi nghỉ, cứng cơ, chậm vận động (bradykinesia), và mất ổn định tư thế.

DỊCH TỄ HỌC

Tỷ lệ mới mắc

- 21 ca trên 100.000 người-năm
- Tuổi khởi phát trung bình: khoảng 60 tuổi
- Thường gặp ở nam giới nhiều hơn nữ giới một chút

Tỷ lệ hiện mắc

- Là bệnh thoái hóa thần kinh thường gặp thứ hai, sau bệnh Alzheimer
- 1 đến 2 trên 1.000 người
- Chiếm 0,3% dân số chung, 1–2% ở người từ 60 tuổi trở lên, và lên đến 4% ở người từ 80 tuổi trở lên
- Ảnh hưởng đến 1 triệu người tại Hoa Kỳ và 5 triệu người trên toàn thế giới

NGUYÊN NHÂN VÀ SINH LÝ BỆNH

Sự suy giảm dopamine ở chất đen và các đường dẫn truyền thể vân đen (nigrostriatal) gây ra các biến chứng vận động chính của bệnh Parkinson (PD).

- Đặc điểm bệnh học đặc trưng: mất chọn lọc các nơron chứa dopamine tại phần đặc (pars compacta) của chất đen
- Sự mất nơron đi kèm với sự hiện diện của thể Lewy (thể vùi hyaline) và viêm dây thần kinh Lewy (Lewy neuritis)

Di truyền học

Các đột biến ở nhiều gen di truyền trội và lặn trên nhiễm sắc thể thường có liên quan đến PD/hội chứng Parkinson, đặc biệt khi tuổi khởi phát triệu chứng <50 tuổi.

YẾU TỐ NGUY CƠ

- Tuổi tác và tiền sử gia đình mắc PD hoặc run.
- Việc tiếp xúc lâu dài với thuốc trừ sâu ở nông dân, đặc biệt là rotenone và các hợp chất carbamate khác, có liên quan đến nguy cơ mắc PD.
- Chấn thương đầu lặp đi lặp lại, sống ở khu vực nông thôn, uống nước giếng, làm việc trong nhà máy bột giấy

PHÒNG NGỪA CHUNG

Các hoạt động thể chất có liên quan đến giảm nguy cơ mắc PD bao gồm tập tạ, chạy bộ, khiêu vũ, yoga, và võ thuật cổ truyền Trung Hoa (1).

CÁC TÌNH TRẠNG THƯỜNG ĐI KÈM

Bất thường về nhận thức, rối loạn chức năng tự chủ (ví dụ táo bón, tiểu gấp), rối loạn giấc ngủ, thay đổi trạng thái tâm thần (trầm cảm, loạn thần, ảo giác, sa sút trí tuệ), hạ huyết áp tư thế đứng, và đau.

CHẨN ĐOÁN

- Chẩn đoán dựa trên các đặc điểm lâm sàng và đáp ứng với liệu pháp dopaminergic.
- Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán là khám giải phẫu bệnh thần kinh.
- Nhìn chung, cần có chậm vận động (bradykinesia) kèm theo run hoặc cứng cơ để có thể chẩn đoán PD vô căn.
- Bệnh nhân PD người Mỹ gốc Phi ít có khả năng được điều trị theo tiêu chuẩn chăm sóc so với bệnh nhân da trắng (2).
- Rối loạn hành vi giấc ngủ giai đoạn cử động mắt nhanh (REM) vô căn được coi là một tiền triệu có thể có của PD (3).

BỆNH SỬ

Các triệu chứng thường kín đáo hoặc bị nhầm lẫn với dấu hiệu lão hóa

- Giảm biểu lộ cảm xúc trên nét mặt
- Chậm vận động và cứng đờ toàn thân (một hoặc cả hai tay không vung khi đi bộ)
- Run khi nghỉ (thường khởi phát ở một tay)
- Nói nhỏ/lẩm bẩm
- Té ngã/khó giữ thăng bằng; xuất hiện khi bệnh tiến triển
- Các triệu chứng tâm thần bao gồm trầm cảm, lo âu, ảo giác, và sa sút trí tuệ
- Các triệu chứng tiết niệu bao gồm tiểu nhiều lần và tiểu gấp

KHÁM LÂM SÀNG

- Run:
    - Run khi nghỉ (4 đến 6 Hz), thường không đối xứng
    - Biến mất khi thực hiện động tác chủ ý
    - Thường xuất hiện ở một tay khi đi bộ và có thể biểu hiện dạng "vê thuốc" (pill rolling)
    - Cũng có thể xuất hiện ở hàm, cằm, môi, lưỡi
- Chậm vận động (bradykinesia)
- Cứng cơ: kiểu bánh răng (cogwheel - giật cục và thả) hoặc kiểu ống chì (lead pipe - cứng liên tục)
- Mất ổn định tư thế

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Run vô căn (essential tremor): không có chậm vận động; thường đối xứng và xảy ra chủ yếu khi vận động hoặc khi duỗi thẳng tay, không đáp ứng với levodopa
- Trầm cảm có thể gây chậm tâm thần vận động, biểu hiện tương tự chậm vận động trong PD.
- Sa sút trí tuệ thể Lewy: đặc trưng lâm sàng bởi ảo giác thị giác, nhận thức dao động, và hội chứng Parkinson; sa sút trí tuệ xảy ra đồng thời hoặc trước khi xuất hiện hội chứng Parkinson.
- Teo đa hệ thống (multiple system atrophy): biểu hiện hội chứng Parkinson kèm các mức độ rối loạn thần kinh tự chủ khác nhau, tổn thương tiểu não, và dấu hiệu bó tháp

- Liệt trên nhân tiến triển (progressive supranuclear palsy): suy giảm vận động mắt theo chiều dọc (đặc biệt là nhìn xuống), ưỡn cổ ra sau, và té ngã sớm; liệt giả hành
- Các rối loạn thoái hóa thần kinh liên quan: giai đoạn muộn của bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, sa sút trí tuệ thùy trán-thái dương, thất điều tủy sống-tiểu não
- Hội chứng Parkinson thứ phát (do thuốc gây ra: có thể hồi phục; có thể mất vài tuần/tháng sau khi ngừng thuốc gây bệnh; triệu chứng thường xảy ra hai bên):
    - Thuốc chống loạn thần (neuroleptics) (nguyên nhân thường gặp nhất)
    - Thuốc chống nôn (ví dụ prochlorperazine và promethazine), metoclopramide
    - Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI)
    - Thuốc chẹn kênh calci (ví dụ flunarizine và cinnarizine)
    - Amiodarone
    - Lithium/acid valproic
    - Amphotericin B
    - Estrogen

XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN VÀ GIẢI THÍCH KẾT QUẢ

Xét nghiệm ban đầu (xét nghiệm máu, chẩn đoán hình ảnh)

- Chẩn đoán chủ yếu dựa vào lâm sàng, không có xét nghiệm sinh lý hoặc xét nghiệm máu để xác định chẩn đoán.
- Sự giảm protein α-synuclein và DJ-1 có thể là đặc điểm định tính hỗ trợ chẩn đoán PD.
- MRI não không có giá trị chẩn đoán nhưng có thể dùng để loại trừ bất thường cấu trúc.

Xét nghiệm theo dõi và các lưu ý đặc biệt

Lưu ý rằng chụp cắt lớp phát xạ đơn photon (SPECT) có thể được sử dụng để phân biệt PD với hội chứng Parkinson (3).

Thủ thuật chẩn đoán / khác

PET và cộng hưởng từ phổ (MR spectroscopy) không được khuyến cáo sử dụng (3).

Giải thích xét nghiệm

Chẩn đoán dựa trên lâm sàng, không có xét nghiệm nào được khuyến cáo để xác định chẩn đoán PD.

ĐIỀU TRỊ

CÁC BIỆN PHÁP CHUNG

Phục hồi chức năng đa chuyên khoa với các thành phần vật lý trị liệu và trị liệu nghề nghiệp tiêu chuẩn để cải thiện kết cục chức năng.

THUỐC

- Mục tiêu điều trị PD: cải thiện các khiếm khuyết vận động và không vận động.
- Việc lựa chọn thuốc dựa trên tuổi bệnh nhân và các triệu chứng hiện có.
- Giai đoạn "off" mô tả sự xuất hiện triệu chứng (thường là loạn động - dyskinesia) trong khi bệnh nhân đang dùng thuốc PD. Điều này đặc biệt xảy ra ở bệnh nhân cao tuổi dùng thuốc levodopa (3).

Thuốc hàng đầu (First Line)

- Các thuốc hàng đầu trong giai đoạn PD sớm: levodopa, thuốc đồng vận dopamine, thuốc ức chế monoamine oxidase B (MAO-B) (4)[A]

  Levodopa kết hợp với carbidopa vẫn là điều trị hiệu quả nhất cho các triệu chứng PD, đặc biệt là chậm vận động.

  Việc lựa chọn giữa levodopa và thuốc đồng vận dopamine còn gây tranh cãi:

  - Hầu hết bệnh nhân cuối cùng sẽ xuất hiện dao động vận động không tự chủ hoặc loạn động khi dùng levodopa.
  - Bệnh nhân cao tuổi thường ít dung nạp được các tác dụng phụ của thuốc đồng vận dopamine.
  - Tất cả bệnh nhân cuối cùng đều sẽ cần dùng levodopa.

  Đối với bệnh nhân xuất hiện loạn động khi dùng levodopa, có thể cân nhắc thuốc ức chế MAO-B (rasagiline) hoặc thuốc ức chế catechol O-methyltransferase (COMT) (entacapone) làm liệu pháp bổ trợ (3)

- Carbidopa + levodopa (carbidopa ức chế sự chuyển hóa levodopa ở ngoại biên)

  Dạng phóng thích ngay (Sinemet)

  Dạng viên tan rã trong miệng (Parcopa)

- Carbidopa + levodopa + entacapone (Stalevo)

  Nên bắt đầu dùng entacapone như một thuốc đơn lẻ trước khi sử dụng phối hợp thuốc này:

  - Sau khi đã xác định được liều carbidopa/levodopa dùng mỗi ngày, có thể chuyển sang dùng Stalevo

  Tác dụng phụ tương tự, kèm thêm tiêu chảy và nước tiểu màu nâu cam.

- Thuốc đồng vận thụ thể dopamine (không có nguồn gốc ergot): tác dụng phụ gồm buồn nôn, nôn, hạ huyết áp, an thần, phù, mơ sống động, hành vi cưỡng chế, lú lẫn, choáng váng, và ảo giác:

  Pramipexole (Mirapex)

  Ropinirole (Requip)

- Thuốc ức chế chọn lọc MAO-B: tác dụng phụ gồm mất ngủ, bồn chồn, ảo giác; thường gặp với selegiline; rasagiline có tỷ lệ tác dụng phụ tương tự giả dược trong các thử nghiệm lâm sàng. Rasagiline được chuyển hóa qua CYP1A2; cần thận trọng khi dùng chung với các thuốc khác sử dụng hệ enzyme này (ví dụ ciprofloxacin):
- Selegiline (Eldepryl)
- Rasagiline (Azilect)

Thuốc hàng hai (Second Line)

- Các thuốc hàng hai trong giai đoạn PD sớm: thuốc chẹn beta-adrenergic (cho run tư thế), amantadine, thuốc kháng cholinergic (cho bệnh nhân trẻ có run); thiếu bằng chứng tốt về kiểm soát triệu chứng (4)[A]
- Thuốc đồng vận dopamine (có nguồn gốc ergot): có tỷ lệ tác dụng phụ cao hơn nên ít được ưu tiên hơn so với thuốc đồng vận dopamine không có nguồn gốc ergot; bromocriptine (Parlodel) (3)
- Điều trị các biến chứng vận động do levodopa gây ra:

  Hiện tượng hết tác dụng cuối liều (wearing off) (nghĩa là giảm đáp ứng với thuốc PD dẫn đến tái xuất hiện triệu chứng PD)

  Ưu tiên dùng entacapone (kèm mỗi liều levodopa) hoặc rasagiline

  Loạn động: thường xảy ra ở thời điểm nồng độ dopamine đạt đỉnh

  Có thể cân nhắc amantadine; tuy nhiên hiệu quả còn chưa rõ ràng (4)[B].

  FDA đã phê duyệt istradefylline (Nourianz), thuốc kháng thụ thể adenosine A2A đường uống đầu tiên được phê duyệt tại Hoa Kỳ, dùng như liệu pháp bổ trợ cho carbidopa/levodopa ở người lớn mắc PD có giai đoạn "off".

- Thuốc kháng cholinergic: nên tránh sử dụng do thiếu hiệu quả (chỉ hữu ích cho run) và tỷ lệ tác dụng phụ cao

  Trihexyphenidyl

  Benztropine (Cogentin)
- Thuốc kháng thụ thể N-methyl-D-aspartic acid: cơ chế chính xác chưa rõ, hiệu quả còn chưa chắc chắn; có thể hữu ích cho loạn động. Tác dụng phụ: lú lẫn, chóng mặt, khô miệng, hiện tượng da hình mạng lưới (livedo reticularis), và ảo giác

  Amantadine (Symmetrel)
- Thuốc ức chế COMT: ưu tiên dùng entacapone do tolcapone có liên quan đến độc tính trên gan. Tác dụng phụ bao gồm buồn nôn và hạ huyết áp tư thế đứng:

  Entacapone (Comtan)

  Tolcapone (Tasmar)
  - Cần theo dõi xét nghiệm chức năng gan (LFT)
- Apomorphine (Apokyn): thuốc đồng vận dopamine không có nguồn gốc ergot, dùng đường tiêm dưới da cho các giai đoạn "off" trong bệnh giai đoạn tiến triển; tác dụng phụ: buồn nôn, nôn, chóng mặt, ảo giác, hạ huyết áp tư thế đứng, buồn ngủ

  Chỉ dùng cho các giai đoạn "off" khi đang điều trị bằng levodopa

CHỈ ĐỊNH CHUYỂN KHÁM CHUYÊN KHOA

Nên chuyển khám chuyên khoa sớm (thần kinh học) đối với bệnh nhân nghi ngờ PD để được đánh giá lâm sàng kỹ lưỡng hơn và nhận khuyến nghị điều trị.

CÁC LIỆU PHÁP BỔ SUNG

- Hỗ trợ tâm lý và tinh thần cho gia đình bệnh nhân
- Vật lý trị liệu và các bài tập rèn sức bền đã được chứng minh giúp cải thiện thăng bằng, sức mạnh cơ, tốc độ đi bộ.
- Trị liệu ngôn ngữ: có thể hữu ích trong việc cải thiện âm lượng giọng nói và duy trì chất lượng giọng
- Điều trị các triệu chứng không vận động:

  Loạn thần
  - Năm 2016, FDA đã phê duyệt pimavanserin (Nuplazid) là thuốc đầu tiên được thiết kế đặc hiệu để điều trị loạn thần trong bệnh Parkinson.
  - Quetiapine (Seroquel) trước đây được sử dụng rộng rãi cho bệnh nhân loạn thần do PD trước khi có pimavanserin.

  Mất ngủ
  - Rotigotine: được FDA phê duyệt dạng dán qua da để điều trị mất ngủ trong PD

  Hạ huyết áp tư thế đứng: ngoài việc tăng lượng muối và nước uống, có thể sử dụng droxidopa đã được FDA phê duyệt
  - Cũng có thể cân nhắc midodrine, fludrocortisone, sử dụng vớ ép (3)

  Sa sút trí tuệ
  - Rivastigmine có thể được cân nhắc cho suy giảm nhận thức (tức là sa sút trí tuệ mức độ nhẹ đến trung bình trong PD)

  Trầm cảm trong PD
  - Có thể cân nhắc pramipexole, nortriptyline, desipramine, venlafaxine, và liệu pháp nhận thức hành vi (CBT) (3)

PHẪU THUẬT / CÁC THỦ THUẬT KHÁC

Kích thích não sâu (deep brain stimulation) là một lựa chọn điều trị hiệu quả cho bệnh nhân có biến chứng vận động kháng trị với điều trị nội khoa tối ưu, có sức khỏe tốt, không có bệnh đi kèm đáng kể, đáp ứng với levodopa, và không có trầm cảm hoặc sa sút trí tuệ.

Y HỌC BỔ SUNG VÀ THAY THẾ

Liệu pháp âm nhạc có thể giúp cải thiện chất lượng cuộc sống và các triệu chứng vận động ở bệnh nhân PD (5).

NHẬP VIỆN, ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ, VÀ CÁC LƯU Ý ĐIỀU DƯỠNG

- Cần có biện pháp phòng ngừa nguy cơ té ngã khi nhập viện
- Lưu ý rằng chỉ một thay đổi nhỏ về liều thuốc cũng có thể ảnh hưởng đến triệu chứng PD. Cần đảm bảo bệnh nhân có sẵn thuốc PD đang dùng tại nhà.

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

KHUYẾN NGHỊ THEO DÕI

- Tránh ngừng thuốc tạm thời (drug holiday) nếu bệnh nhân đang có giai đoạn "off" khi dùng levodopa.
- Cân nhắc chuyển sang thuốc đồng vận dopamine (ưu tiên loại không có nguồn gốc ergot), thuốc ức chế MAO-B, hoặc thuốc ức chế COMT nếu bệnh nhân xuất hiện loạn động khi điều trị bằng levodopa/carbidopa.
- Triệu chứng vận động nặng. Ở giai đoạn này, không nên để bệnh nhân tự lái xe. Điều này cần được ghi nhận và báo cáo cho cơ quan cấp phép lái xe (3).

Theo dõi bệnh nhân

Nếu đang dùng thuốc đồng vận dopamine — theo dõi sự xuất hiện của các hành vi rối loạn kiểm soát xung động (3).

CHẾ ĐỘ ĂN

- Đối với chứng khó nuốt, cân nhắc thức ăn mềm, đánh giá chức năng nuốt, và tăng thời gian cho mỗi bữa ăn.
- Tránh các bữa ăn lớn, nhiều chất béo vì làm chậm tiêu hóa và ảnh hưởng đến hấp thu thuốc.

GIÁO DỤC BỆNH NHÂN

- www.parkinson.org
- Dành cho người chăm sóc bệnh nhân PD: https://www.caregiver.org/resource/parkinsons-disease-caregiving/

TIÊN LƯỢNG

- PD là bệnh mạn tính tiến triển; tiên lượng thay đổi tùy theo triệu chứng cụ thể của từng bệnh nhân.
- Tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân PD; trung bình, tỷ lệ sống còn giảm 5% mỗi năm theo dõi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Fan B, Jabeen R, Bo B, et al. What and how can physical activity prevention function on Parkinson's disease? Oxid Med Cell Longev. 2020;2020:4293071.
- 2. Bailey M, Anderson S, Hall DA. Parkinson's disease in African Americans: a review of the current literature. J Parkinsons Dis. 2020;10(3):831–841.
- 3. DynaMed. Parkinson disease. EBSCO Information Services. https://www.dynamed.com/condition/parkinson-disease. Updated December 4, 2018. Accessed September 24, 2021.
- 4. Diaz NL, Waters CH. Current strategies in the treatment of Parkinson's disease and a personalized approach to management. Expert Rev Neurother. 2009;9(12):1781–1789.
- 5. García-Casares N, Martín-Colom JE, García-Arnés JA. Music therapy in Parkinson's disease. J Am Med Dir Assoc. 2018;19(12):1054–1062.

XEM THÊM

Thông số thực hành của Viện Hàn lâm Thần kinh học Hoa Kỳ về khởi trị PD: https://n.neurology.org/content/58/1/11.long

MÃ BỆNH (CODES)

ICD10

- G21.11 Hội chứng Parkinson do thuốc chống loạn thần
- G21.8 Hội chứng Parkinson thứ phát khác
- G21.4 Hội chứng Parkinson do mạch máu

ĐIỂM LÂM SÀNG QUAN TRỌNG (CLINICAL PEARLS)

- Mô tả kinh điển của PD là: run (run kiểu vê thuốc khi nghỉ), cứng (cứng kiểu bánh răng), chậm (chậm vận động), và loạng choạng (dáng đi lê chân).
- Không có phương pháp chữa khỏi — mục tiêu là làm chậm tiến triển bệnh và giảm nhẹ triệu chứng.
- Nhấn mạnh tầm quan trọng của việc tập thể dục và vận động để giúp duy trì chức năng.
- Phác đồ điều trị bằng thuốc cần được cá thể hóa dựa trên tuổi/triệu chứng cụ thể của bệnh nhân.