

NHỮNG THÁCH THỨC TRONG ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG CHÂN KHÔNG YÊN

PGS TS Nguyễn Hữu Công

Bộ môn Thần kinh Trường ĐH Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Bệnh viện Ngoại Thần kinh Quốc tế

17-3-2016 Hội nghị khoa học Hội Thần kinh TP Hồ Chí Minh

NỘI DUNG

1. Nhắc lại về chẩn đoán, phân độ và hậu quả của RLS.
2. Những thách thức trong chẩn đoán.
3. Những thách thức trong điều trị.
4. Tác dụng không mong muốn của thuốc

NHẮC LẠI VỀ CHỨNG CHÂN KHÔNG YÊN

1. Tiêu chuẩn chẩn đoán.
2. Phân độ.
3. Hậu quả.



CẬP NHẬT TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN

The American Academy of Sleep Medicine (AASM)

1. Nhu cầu bức xúc **phải cử động chân**, thường kèm theo hoặc được cho là do cảm giác khó chịu ở chân, tình trạng này phải:
 - A. Khởi đầu hoặc nặng hơn **khi nghỉ**
 - B. **Thuyên giảm** hoàn toàn hoặc một phần **khi cử động**, còn cử động thì còn thuyên giảm.
 - C. Xuất hiện chủ yếu hoặc chỉ **vào buổi tối**.
2. Các triệu chứng này không thể giải thích được bằng những tình trạng bệnh khác, ví dụ vọp bẻ chân, khó chịu do tư thế, đau cơ, ứ trệ tĩnh mạch, phù chân, viêm khớp, thói quen đập vỗ chân
3. Các triệu chứng ở chân này phải làm cho bệnh nhân: lo ngại, căng thẳng, rối loạn giấc ngủ, hoặc làm suy giảm chức năng tâm thần, thể chất, xã hội, nghề nghiệp, học tập, hành vi, hoặc các chức năng quan trọng khác.

Phải có đủ 3 tiêu chuẩn trên.

Trotti LM, Goldstein CA, Harrod CG, Koo BB, Sharon D, Zak R, Chervin RD. Quality measures for the care of adult patients with restless legs syndrome. J Clin Sleep Med 2015;11(3):293–310

PHÂN ĐỘ RLS

1. Cách quãng (intermittent): dưới 2 lần trong 1 tuần
2. Liên tục – trường diễn (chronic-persistent): ít nhất là 2 lần trong 1 tuần và có thể gây khó chịu đến mức phải trị liệu dự phòng hàng ngày,
3. Kháng trị (refractory): được điều trị bằng một đồng vận dopamine và chất gắn kết alpha-2-delta (pregabalin), nhưng không có đáp ứng đầy đủ, hoặc có tác dụng phụ không thể dung nạp được



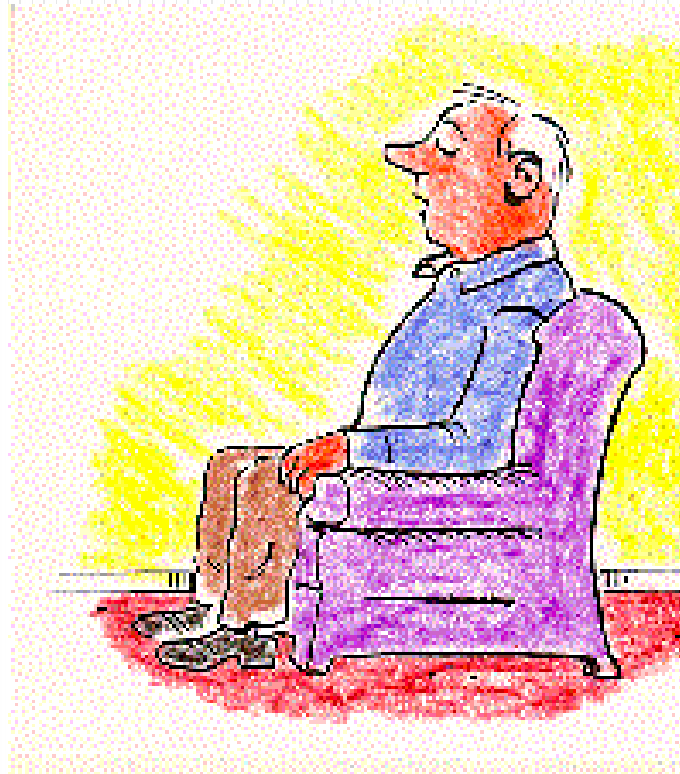
HẬU QUẢ CỦA RLS

1. Giảm chất lượng sống tương đương với viêm xương khớp (osteoarthritis), bệnh viêm khớp dạng thấp (rheumatoid arthritis), bệnh tiểu đường, và suy tim
2. Mất ngủ: khó khởi đầu giấc ngủ (sleep onset insomnia), khó duy trì giấc ngủ (sleep-maintenance insomnia) ở 50%-85% BN
3. Tỷ lệ mắc bệnh (prevalence) trầm cảm và lo âu cao hơn



Michael H. Silber: Sleep-Related Movement Disorders. In: Continuum - Sleep Disorders, Lifelong Learning in Neurology. Volume 19, Number 1, February 2013.

THÁCH THỨC TRONG CHẨN ĐOÁN



THÁCH THỨC CHO CHẨN ĐOÁN

1. Bệnh nhân: không đi khám cho RLS vì
 - Nghĩ là bệnh của mình không quan trọng, không ảnh hưởng nặng.
 - Nghĩ là triệu chứng của mình không thể chữa được.
2. Bác sỹ: chẩn đoán nhầm triệu chứng thuộc bệnh khác
 - Suy tĩnh mạch chân.
 - Do stress, do mất ngủ.
 - Viêm khớp.
 - Vọp bẻ.
 - Do tuổi già.

CHẨN ĐOÁN RLS TRẺ EM

Các dấu hiệu lâm sàng củng cố cho chẩn đoán RLS trẻ em gồm:

1. Bị chứng cử động chân theo chu kỳ khi ngủ (PLMS) >5 lần trong 1 giờ
2. Có người ruột thịt trực hệ (cha/mẹ, hoặc anh chị em ruột) bị RLS
3. Trong gia đình có người bị PLMS >5 trong 1 giờ
4. Có người ruột thịt trực hệ (cha/mẹ, hoặc anh chị em ruột) bị PLMD



PHÂN BIỆT VỚI ĐAU DO ĐANG LỚN

Growing pains

1. Là tình trạng bệnh lý lành tính ở trẻ em 3-4 tuổi và 8-12 tuổi. Thực ra liên quan tới hoạt động thể lực ban ngày, không liên quan đến đang lớn. Trẻ nhạy cảm với đau hơn, dễ bị đau đầu và đau bụng hơn
2. Triệu chứng: đau 2 chân từng đợt, buổi chiều hoặc tối lúc đang ngủ. Điều trị: xoa bóp, đắp ấm, acetaminophen hoặc ibuprofen.
3. RLS có thể giống đau do đang lớn, nhưng: **có nhu cầu phải cử động, tệ lên khi nghỉ ngơi và giảm đỡ khi vận động**

PHÂN BIỆT VỌP BỀ CHÂN BAN ĐÊM

nocturnal leg cramps, sleep-related leg cramps

1. Co thắt cơ không chủ ý gây đau và sờ nắn thấy được co thắt cơ, khu trú cục bộ, thường một bên bắp chân.
2. Điều trị: căng kéo, xoa bóp, magnesium, ức chế kênh calcium (diltiazem, verapamil), gabapentin, vitamin B12.
3. Cũng có chu kỳ ngày đêm, cũng hay xảy ra lúc nghỉ ngơi. Nhưng **sờ nắn thấy cơ căng cứng. RLS không sờ nắn thấy cơ căng cứng**

1. *John W Winkelman: Nocturnal leg cramps. UpToDate website, last updated: Dec 10, 2015*
2. *Michael H. Silber: Sleep-Related Movement Disorders. In: Continuum - Sleep Disorders, Lifelong Learning in Neurology. Volume 19, Number 1, February 2013.*

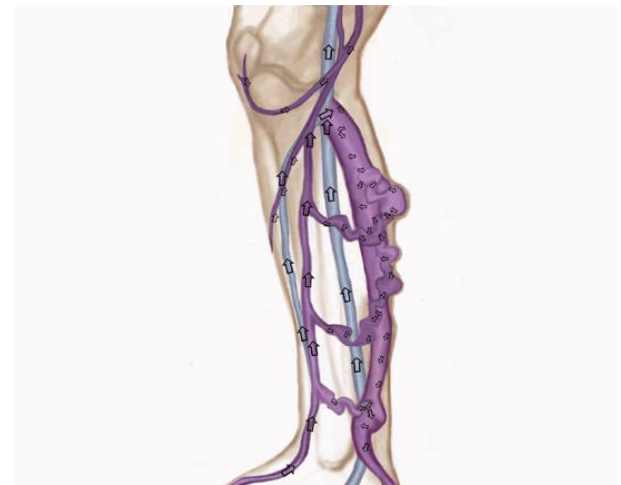


PHÂN BIỆT VỚI TRIỆU CHỨNG CẢM GIÁC CỦA BỆNH THẦN KINH NGOẠI BIÊN

1. Triệu chứng cảm giác giống RLS: tê, đau, châm chích.
2. Nhưng không liên quan với hiện tượng không yên tĩnh về vận động, cử động chân không làm đỡ cảm giác khó chịu
3. Không nặng lên về đêm
4. Lưu ý có thể cùng tồn tại với RLS: RLS hay xuất hiện ở bệnh nhân bị bệnh đa dây thần kinh, nhất là bệnh do di truyền.

PHÂN BIỆT VỚI BỆNH LÝ MẠCH MÁU

1. Gồm huyết khối tĩnh mạch sâu và chứng khập khiễng (claudication).
2. Bệnh mạch máu **không có chu kỳ ngày đêm**
3. Bệnh mạch máu thường nặng lên khi vận động, **không nặng lên khi nghỉ.**
4. RLS: sờ mạch ngoại vi ở chân vẫn nảy tốt, không phù hoặc lạnh chân.
5. Lưu ý: có thể cùng tồn tại với RLS.



CHẨN ĐOÁN TƯƠNG ĐƯƠNG RLS: HỘI CHỨNG SINH DỤC KHÔNG YÊN

1. Triệu chứng: vùng sinh dục nóng bỏng, châm chích, ngứa ngáy, đau, rất khó chịu. **Nặng lên khi ngồi hoặc nằm, nhất là vào ban đêm. Nhẹ đi khi đứng và đi lại.** Không liên quan gì tới nhu cầu tình dục
2. Yếu tố nguy cơ: Parkinson (giai đoạn OFF, DBS thành công nên giảm liều dopamine agonist), dùng thuốc neuroleptic.
3. Điều trị: pramipexole (1 viên 0,25 mg vào buổi tối).

1. *Waldinger MD, Venema PL, van Gils AP, Schweitzer DH. New insights into restless genital syndrome: static mechanical hyperesthesia and neuropathy of the nervus dorsalis clitoridis. J Sex Med. 2009;6:2778-2787.*
2. *Aquino CC, Mestre T, Lang AE. Restless genital syndrome in Parkinson disease. JAMA Neurol. 2014;71:1559-1561*

THÁCH THỨC TRONG ĐIỀU TRỊ

1. Điều trị không dùng thuốc:
 - a) Thay đổi thói quen xấu.
 - b) Khả năng các thuốc đang dùng có thể gây RLS
2. Lựa chọn thuốc điều trị RLS, tác dụng phụ của thuốc




NHẮC LẠI CÁC BƯỚC ĐIỀU TRỊ RLS



• Bước 1: vệ sinh giấc ngủ, xem xét bổ xung sắt



• Bước 2: RLS cách quãng - levodopa, hoặc benzodiazepine



• Bước 3: RLS trường diễn – pramipexole hoặc pregabalin (first line therapy)



• Bước 4: RLS kháng trị - pregabalin + pramipexole hoặc đổi thuốc khác cùng nhóm



• Bước 5: thêm benzodiazepine, cân nhắc tramadol

THÁCH THỨC CHO ĐIỀU TRỊ

ĐIỀU TRỊ KHÔNG DÙNG THUỐC

1. Bỏ thói quen dùng các chất kích thích vào ban đêm: caffeine, alcohol, và thuốc lá.
2. Tập thói quen ngủ tốt: đi ngủ và dậy đúng giờ, không ngủ chợp mắt ban ngày, có thời gian thư giãn trước khi đi ngủ.

THÁCH THỨC CHO ĐIỀU TRỊ

ĐIỀU TRỊ KHÔNG DÙNG THUỐC

3. Bỏ được những thuốc đang dùng – những thuốc có thể kích thích triệu chứng RLS:
- Chống chóng mặt buồn nôn: prochlorperazine, metoclopramide.
 - Vai trò của betahistidine, flunarizine ?
 - Thuốc chống loạn thần: haloperidole, các dẫn xuất của phenothiazines
 - Các thuốc chống trầm cảm: 3 vòng, SSRI, SNRI
 - Thuốc kháng histamine: thành phần thuốc chữa cảm cúm và dị ứng, diphenhydramine
 - Beta blockers: chữa huyết áp (bisoprolol, carvedilol)

TRÍCH BÁO CÁO CỦA FDA

MỖI LIÊN QUAN GIỮA 1 THUỐC CỤ THỂ VỚI RLS

THỐNG KÊ CÁC THÔNG BÁO CỦA BỆNH NHÂN:

- Số báo cáo là thuốc gây ra RLS.
- Số báo cáo về bất kỳ tác dụng phụ nào của thuốc.
- Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân dùng thuốc bị RLS

THỐNG KÊ QUAN ĐIỂM CỦA CÁC THẦY THUỐC

- Thuốc này rất có thể (highly suspected) gây ra RLS.
- Thuốc có thể (possible culprit) gây ra RLS.
- Thuốc ít có khả năng (unlikely) gây ra RLS.

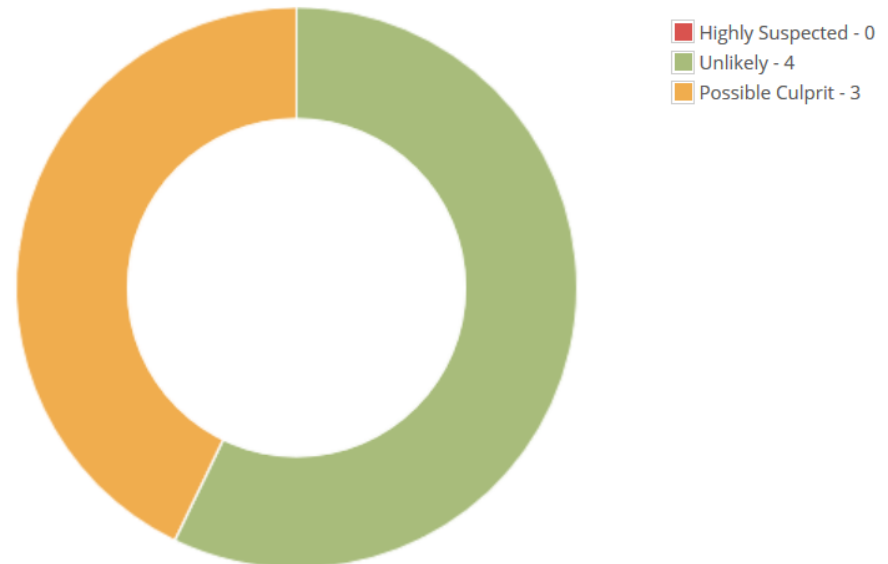
FDA RESEARCH REPORT

Liên quan giữa Flunarizine & RLS

- Số báo cáo là Flunarizine gây ra RLS: 1
- Số báo cáo về bất kỳ tác dụng phụ nào của Flunarizine: 7
- Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân dùng Flunarizine bị RLS: 14,2857%

📍 Physician opinion on SIBELIUM (FLUNARIZINE DIHYDROCHLORIDE) as adverse event culprit:

Overall opinion for all reports of this drug:



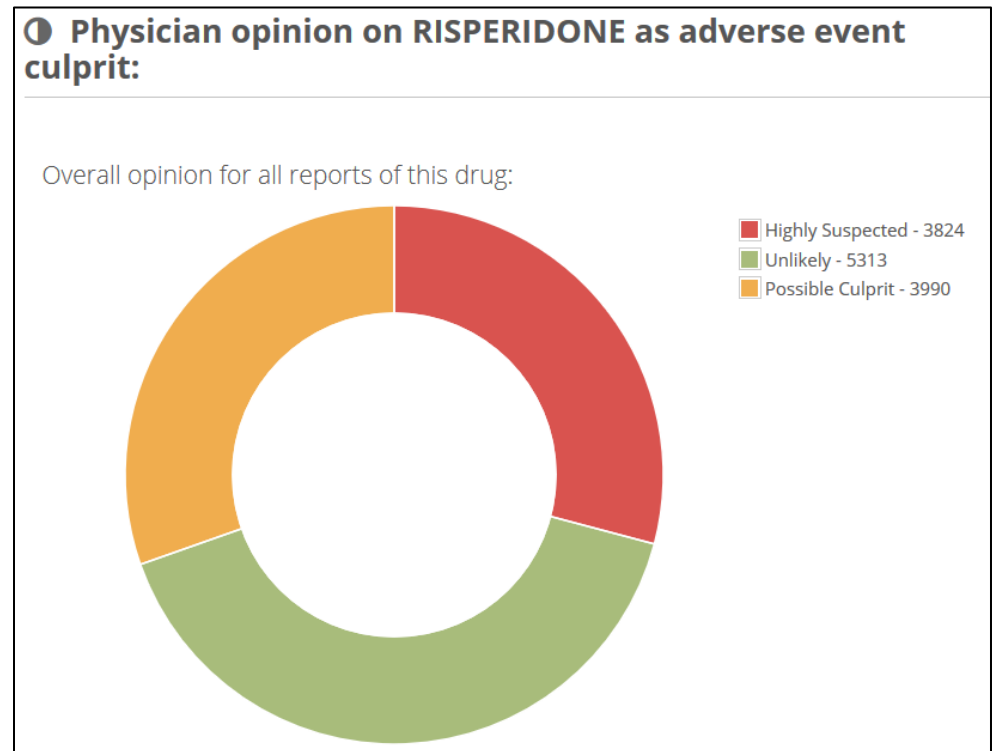
- Rất có thể (highly suspected).
- Có thể (possible culprit).
- Ít có khả năng (unlikely) .

FDA RESEARCH REPORT

Liên quan giữa Risperidone & RLS

- Số báo cáo là Risperidone gây ra RLS: 10
- Số báo cáo về bất kỳ tác dụng phụ nào của Risperidone: 13270
- Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân dùng Risperidone bị RLS: 0,0754%

- **Rất có thể (highly suspected).**
- **Có thể (possible culprit).**
- **Ít có khả năng (unlikely) .**



FDA RESEARCH REPORT

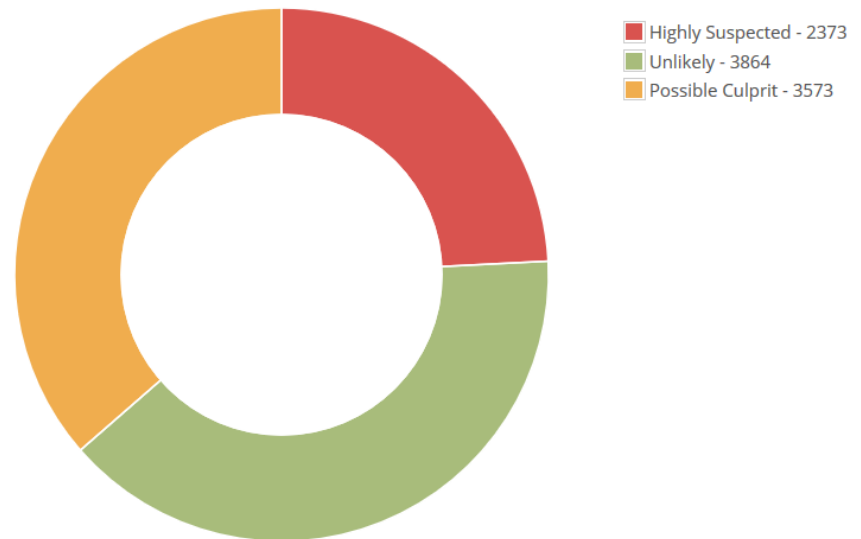
Liên quan giữa Olanzapine & RLS

- Số báo cáo là Olanzapine gây ra RLS: 57
- Số báo cáo về bất kỳ tác dụng phụ nào của Olanzapine : 9948
- Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân dùng Olanzapine bị RLS: 0,5730%

- Rất có thể (highly suspected).
- Có thể (possible culprit).
- Ít có khả năng (unlikely) .

📌 Physician opinion on OLANZAPINE as adverse event culprit:

Overall opinion for all reports of this drug:



FDA RESEARCH REPORT

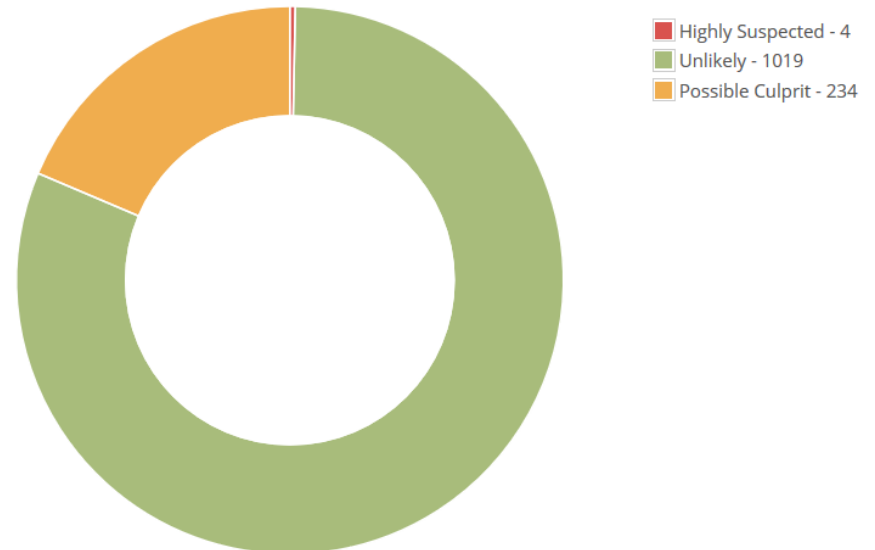
Liên quan giữa Sulpiride & RLS

- Số báo cáo là Sulpiride gây ra RLS: 2
- Số báo cáo về bất kỳ tác dụng phụ nào của Sulpiride: 1260
- Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân dùng Sulpiride bị RLS: 0,1587%

- Rất có thể (highly suspected).
- Có thể (possible culprit).
- Ít có khả năng (unlikely) .

📌 Physician opinion on SULPIRIDE as adverse event culprit:

Overall opinion for all reports of this drug:



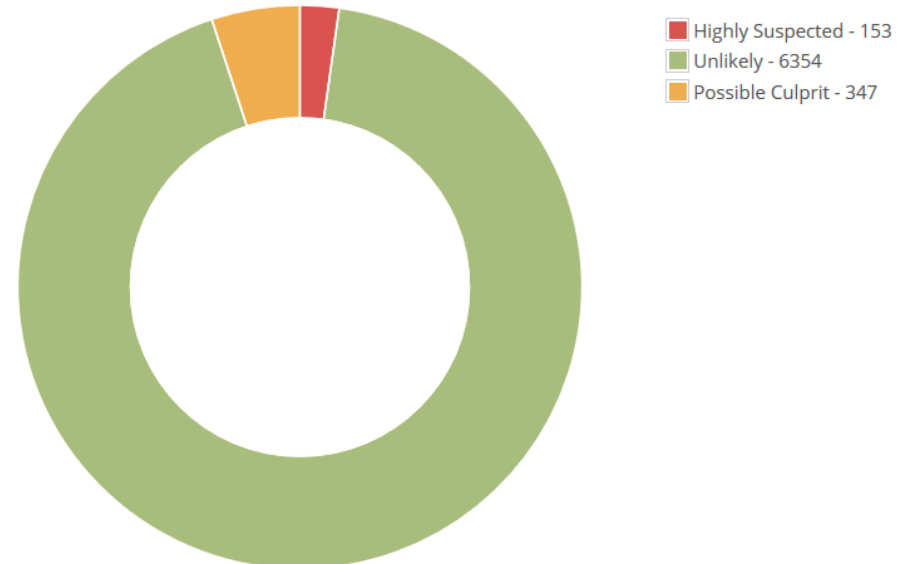
FDA RESEARCH REPORT

Liên quan giữa amitriptyline (Elavil) & RLS

- Số báo cáo là Elavil gây ra RLS: 69
- Số báo cáo về bất kỳ tác dụng phụ nào của Elavil : 6862
- Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân dùng Elavil bị RLS: 1,0055%

① Physician opinion on ELAVIL as adverse event culprit:

Overall opinion for all reports of this drug:



- Rất có thể (highly suspected).
- Có thể (possible culprit).
- Ít có khả năng (unlikely) .

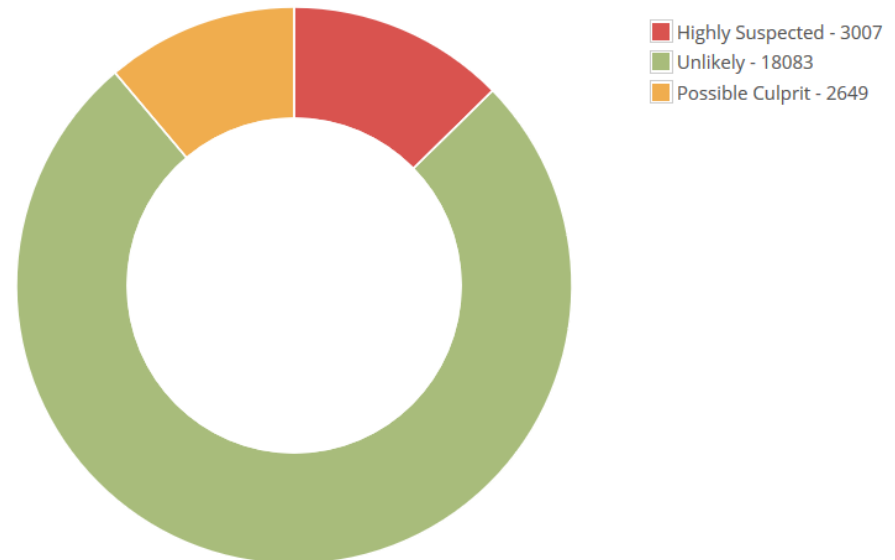
FDA RESEARCH REPORT

Liên quan giữa Fluoxetine (Prozac) & RLS

- Số báo cáo là Prozac gây ra RLS: 144
- Số báo cáo về bất kỳ tác dụng phụ nào của Prozac: 23867
- Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân dùng Prozac bị RLS: 0,6033%

📌 Physician opinion on PROZAC as adverse event culprit:

Overall opinion for all reports of this drug:



- Rất có thể (highly suspected).
- Có thể (possible culprit).
- Ít có khả năng (unlikely) .

FDA RESEARCH REPORT

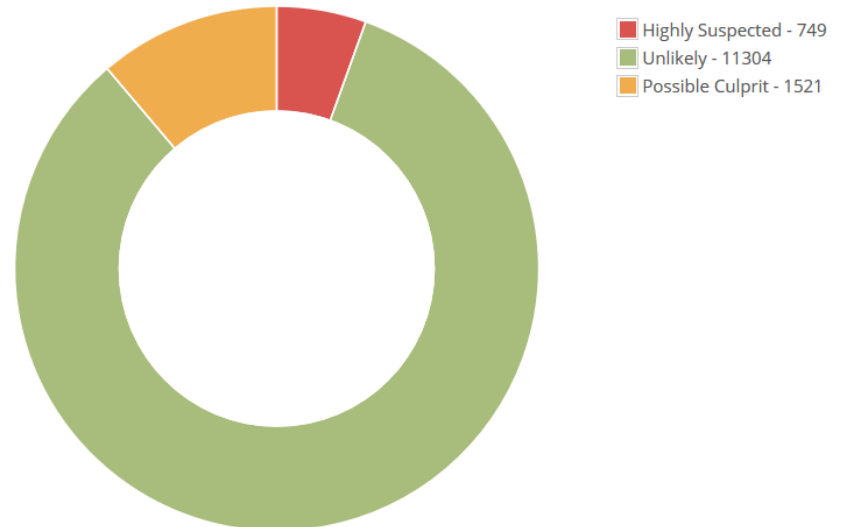
Liên quan giữa Bisoprolol (Concor) & RLS

- Số báo cáo là Bisoprolol gây ra RLS: 16
- Số báo cáo về bất kỳ tác dụng phụ nào của Bisoprolol : 13663
- Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân dùng Bisoprolol bị RLS: 0,1171%

- **Rất có thể (highly suspected).**
- **Có thể (possible culprit).**
- **Ít có khả năng (unlikely) .**

① Physician opinion on BISOPROLOL FUMARATE as adverse event culprit:

Overall opinion for all reports of this drug:



FDA RESEARCH REPORT

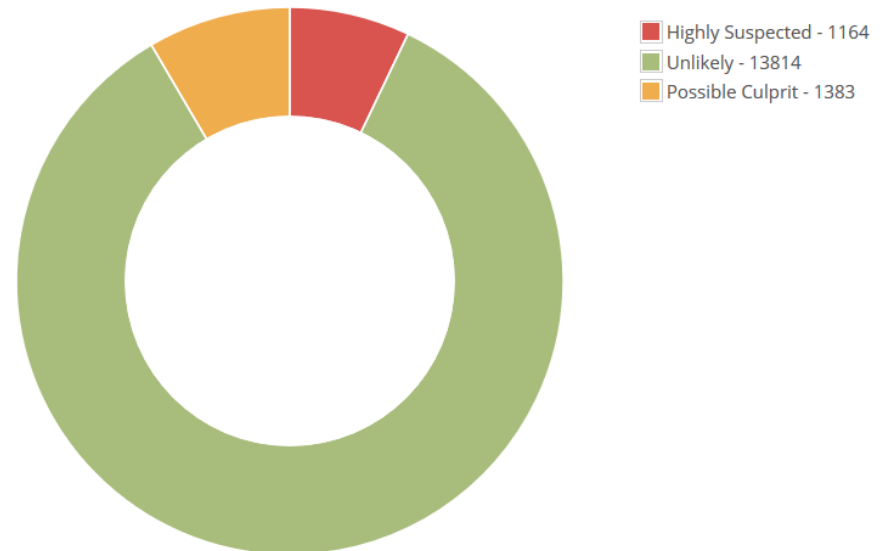
Liên quan giữa Carvedilol (dilatrend) & RLS

- Số báo cáo là Carvedilol gây ra RLS: 36
- Số báo cáo về bất kỳ tác dụng phụ nào của Carvedilol: 16453
- Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân dùng Carvedilol bị RLS: 0,2188%

- **Rất có thể (highly suspected).**
- **Có thể (possible culprit).**
- **Ít có khả năng (unlikely) .**

① Physician opinion on CARVEDILOL as adverse event culprit:

Overall opinion for all reports of this drug:

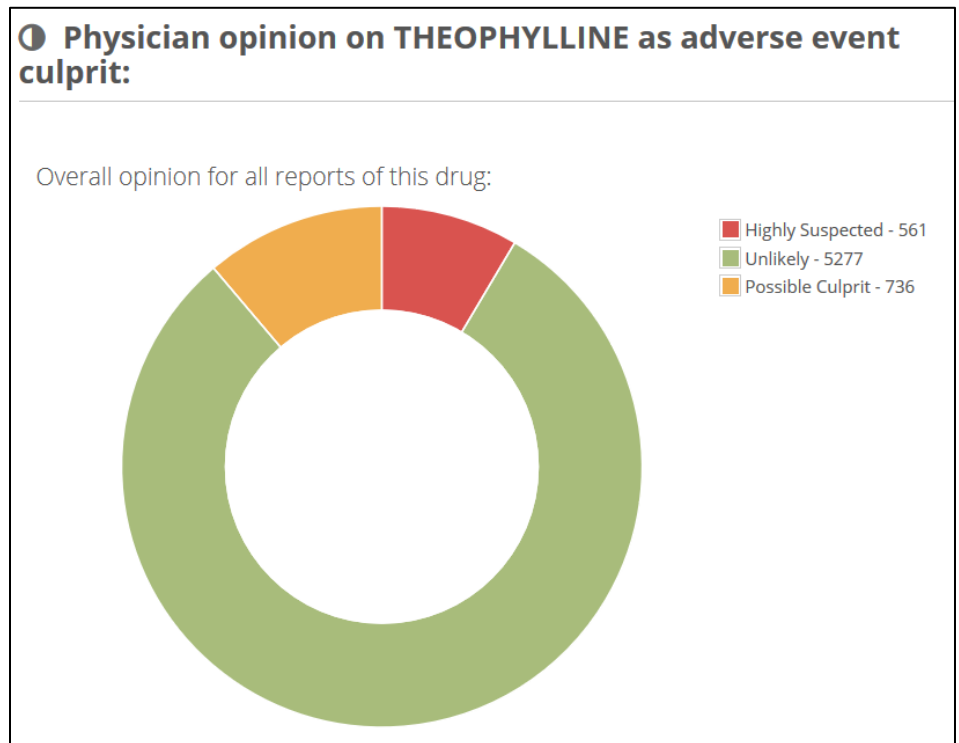


FDA RESEARCH REPORT

Liên quan giữa Theophylline & RLS

- Số báo cáo là Theophylline gây ra RLS: 7
- Số báo cáo về bất kỳ tác dụng phụ nào của Theophylline: 6616
- Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân dùng Theophylline bị RLS: 0,1058%

- **Rất có thể (highly suspected).**
- **Có thể (possible culprit).**
- **Ít có khả năng (unlikely) .**



LỰA CHỌN THUỐC BAN ĐẦU

1. Thuốc được lựa chọn hàng đầu (first-line treatment) cho RLS trên đa số bệnh nhân: hoặc dopamine-receptor agonist (pramipexole) hoặc $\alpha 2\delta$ calcium-channel ligand (gabapentin, pregabalin).
2. Việc lựa chọn thuốc: tùy thuộc độ nặng của triệu chứng, tình trạng trí tuệ - nhận thức, tiền sử bệnh, và bệnh song hành.

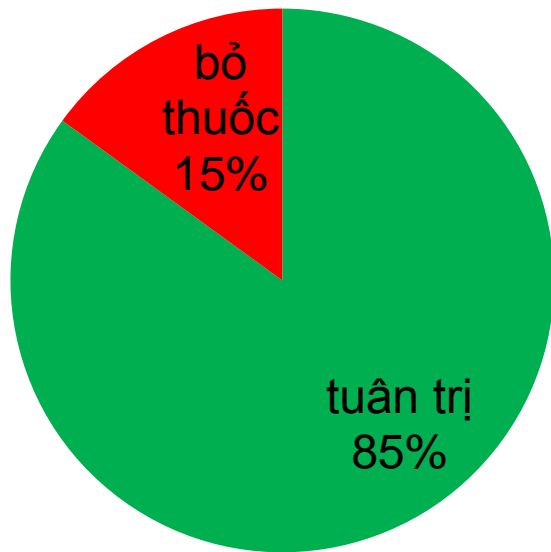
Garcia-Borreguero, Kohnen R, Silber Mhet al: The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. Sleep Med. 2013 Jul;14(7):675-84

TÁC DỤNG PHỤ CỦA THUỐC

THUỐC	TÊN THƯƠNG MẠI	TÁC DỤNG PHỤ
Pramipexole	Sifrol	Buồn nôn, tăng nặng bệnh, rối loạn kiểm soát ham muốn, ngủ quá nhiều
Ropinirole	Requip	
Gabapentin	Neurontine	Ngủ quá nhiều, choáng váng, mất thăng bằng, tăng cân
Pregabalin	Lyrica	
Clonazepam	Rivotril	Ngủ quá nhiều, mất thăng bằng, rối loạn chức năng nhận thức
Zolpidem	Stilnox	quên, mộng du hoặc ăn khi ngủ
Tramadol		Buồn nôn, táo bón, tăng nặng bệnh, co giật
Oxycodone		Buồn nôn, táo bón, ngủ quá nhiều, rối loạn chức năng nhận thức, mất thăng bằng, ngứa, ngừng thở khi ngủ
Methadone	Dolophine	

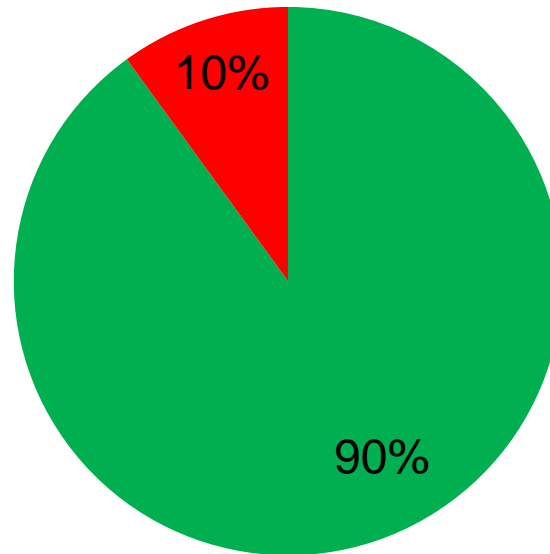
TỶ LỆ BỎ ĐIỀU TRỊ DO TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

dopamine agonist



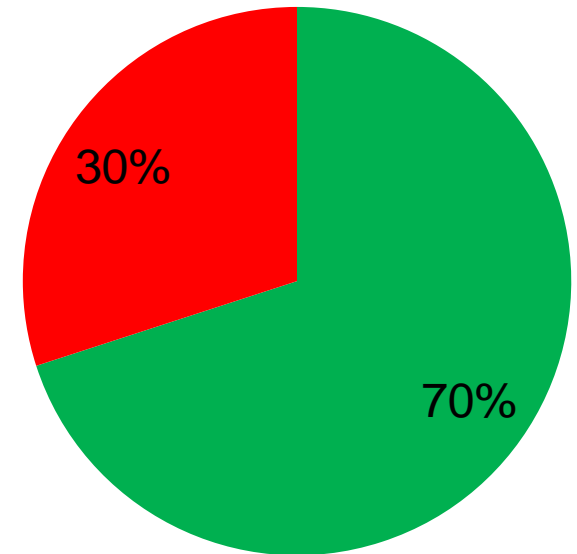
10-20%

gabapentin



10%

opioid



30%

Trotti LM, Goldstein CA, Harrod CG, Koo BB, Sharon D, Zak R, Chervin RD. Quality measures for the care of adult patients with restless legs syndrome. J Clin Sleep Med 2015;11(3):293–310.

KẾT LUẬN

1. RLS dễ chẩn đoán nếu được nghĩ tới
2. RLS dễ điều trị: pramipexole, pregabalin và một số thuốc khác. Liệu lượng đơn giản
3. Tuy nhiên thách thức là:
 - RLS dễ chẩn đoán nhầm với bệnh khác.
 - Có thể khó khăn khi cần bỏ các thuốc có thể gây RLS
 - Tỷ lệ bỏ điều trị do tác dụng không mong muốn của thuốc chữa RLS.

Thank you

The text "Thank you" is written in a decorative, cursive font. The letters are filled with a pink and white floral pattern. The text is surrounded by several pink roses with green leaves and four orange and black butterflies. The entire graphic is centered on a white background.