

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ SA SÚT TRÍ TUỆ

Lê Văn Nam¹

Sa sút trí tuệ là một nhóm bệnh lý mãn tính và tiến triển được định nghĩa là: “Sự xuất hiện và phát triển các rối loạn về nhận thức bao gồm suy giảm trí nhớ và có ít nhất một trong các triệu chứng sau:

- Φ Mất ngôn ngữ (aphasia).
- Φ Mất thực dụng (apraxia).
- Φ Mất nhận thức (agnosia).

hoặc sự rối loạn trong việc thực hiện các chức năng trong hoạt động hàng ngày”. Trên thực tế bệnh sa sút trí tuệ ảnh hưởng tới hoạt động của bệnh nhân do tình trạng suy giảm trí nhớ và suy giảm các chức năng nhận thức khác.

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 bệnh nhân đã mắc bệnh Alzheimer.
- Sa sút trí tuệ với thể Lewy (15%).
- Sa sút trí tuệ thùy trán .

Sa sút trí tuệ là một bệnh lý tiến triển mà việc điều trị rất tốn kém và ít hiệu quả, bệnh nhân là 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, tuy nhiên không phải loại thuốc nào cũng có hiệu quả trong điều trị. 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 hai hướng dẫn điều trị chính:

National Institute for Health and Clinical Excellence năm 2006 của Anh
Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology của Hoa Kỳ năm 2001

¹ BS CKI, bộ môn Thần Kinh, ĐHYD TPHCM

Các thuốc được sử dụng để điều trị sa sút trí tuệ: có rất nhiều loại dược chất khác nhau đã được nghiên cứu để sử dụng trong điều trị các trường hợp sa sút trí tuệ, ở đây chúng tôi chỉ nêu ra các dược chất đã được chứng minh có hiệu quả, một số dược chất hướng dẫn điều trị khuyến cáo sử dụng.

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 và chính sự khiếm khuyết này gây suy giảm nhận thức và suy giảm trí nhớ.

2. Memantine: thuốc đối kháng thụ thể N-methyl D aspartate (NMDA) của hệ thống Glutamate vì có hiện tượng tăng kích hoạt thụ thể NMDA làm tổn thương các neurone trong các bệnh lý thoái hóa thần kinh

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

4. Một số thuốc khác

Φ Vitamine E

Φ Ginkgo Biloba

Φ Estrogen

Φ Kháng viêm không corticoids

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 nặng trung bình (10-24 điểm MMSE), tuy nhiên các thuốc này không làm ngăn chặn được diễn tiến tự nhiên của bệnh.

Các thuốc kháng men Cholinesterase được khuyến cáo sử dụng trong hướng dẫn điều trị của National Institute of Clinical Excellence 2006 (NICE) và của Hội Thần Kinh Hoa kỳ nhưng không được khuyến cáo sử dụng trong điều trị các bệnh lý sa sút trí tuệ khác.

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. 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 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. 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

Sự khác biệt về hiệu quả của các thuốc kháng men Cholinesterase

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: Donepezil ít có tác dụng phụ, dung nạp tốt và dễ tăng liều, Rivastigmine có nhiều 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.

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

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

Theo khuyến cáo của NICE 2006 thì nên ngưng thuốc kháng men Cholinesterase khi MMSE<12 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 có 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 thùy trán

Các thuốc kháng men Cholinesterase có thể làm tăng các triệu chứng kích động và mất ngủ.

Sa sút trí tuệ trong bệnh Parkinson

Một công trình nghiên cứu cho thấy Rivastigmine có 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 các thụ thể Glutamate, trong đó có 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, tuy nhiên vì là thuốc khá mới nên chưa có khuyến cáo sử dụng chính thức. Memantine cũng có tác dụng trong các trường hợp sa sút trí tuệ mạch máu hay bệnh lý sa sút trí tuệ hỗn hợp mạch máu và bệnh Alzheimer. 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 được đánh giá là an toàn, có chỉ định trong các trường hợp bệnh Alzheimer giai đoạn mức độ trung bình và nặng, trong các trường hợp sa sút trí tuệ mạch máu hay sa sút trí tuệ hỗn hợp, tuy nhiên các nghiên cứu về thuốc còn ít và chỉ được thực hiện trong thời gian ngắn đồng thời chi phí điều trị còn rất cao nên thuốc chưa được các hướng dẫn điều trị khuyến cáo sử dụng.

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 nhưng không hiệu quả bằng nhóm thuốc kháng men Cholinesterase. Thuốc có thể được sử dụng 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 đều không thành công vì có nhiều vấn đề về an toàn, trong đó có sự gia tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch. 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 có chỉ định sử dụng Vitamin E 1000UI/ngày với hy vọng làm chậm diễn tiến của bệnh.

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.

Các tác nhân tăng cường nhận thức

Nicotine có thể làm cải thiện một số triệu chứng về tâm thần kinh nhưng làm tăng tình trạng lo âu.

Cerebrolysin: có một nghiên cứu cho thấy có cải thiện chức năng toàn thể và hoạt động hàng ngày của bệnh nhân Alzheimer Piracetam, Aniracetam, Hydergine: các nghiên cứu đều cho kết quả âm tính.

Tài liệu tham khảo

Doody, R. S., Stevens, J.C., Beck, and Al. **Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.** Neurology 2001 56: 1154-1166

NICE clinical guideline 42. Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care (November 2006). Website: www.nice.org.uk/CG042

Guidelines for Alzheimer's disease management. National Guideline Clearinghouse. Website: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3157