CHỨNG CHÂN KHÔNG YÊN VÀ PRAMIPEXOLE

Nguyễn Hữu Công[1]

Đặt vấn đề:

Chứng chân không yên (restless legs syndrome – RLS), còn gọi là hội chứng Wittmaack-Ekbom, là một tình trạng trong đó bệnh nhân có nhu cầu cử động một phần cơ thể, nhu cầu này không thể cưỡng lại được, nếu để yên sẽ có cảm giác rất khó chịu. Bệnh thông thường biểu hiện ở chân nhưng cũng có thể ở tay hoặc thân mình, cử động giúp cho bệnh nhân tạm thời cảm thấy dễ chịu. Cảm giác khó chịu ở chân (hoặc đôi khi ở tay) thường được mô tả là nhức mỏi, buồn bực, kiến bò, giun bò, châm chích… trong cơ bắp. RLS có thể là nguyên phát hoặc thứ phát. *RLS nguyên phát* là một hội chứng tự phát, hay là không có nguyên nhân rõ rệt, thường khởi đầu trước tuổi 40 – 45 và có thể rất sớm, thậm chí lúc mới 1 tuổi. Bệnh thường nặng lên khi nhiều tuổi. Nếu ở trẻ em thì thường bị chuẩn đoán nhầm là đau nhức chân do đang lớn. *RLS thứ phát* thường khởi đầu tương đối đột ngột, bệnh nhân có thể bị hàng ngày ngay từ khi mới bắt đầu bị bệnh, thường có khi trên 40 tuổi, rất hay liên quan đến một bệnh nội khoa nào đó hoặc một thứ thuốc.

Theo các nhà nghiên cứu thuộc Mayo Clinic và Ủy ban tư vấn Y khoa thuộc Quỹ Hội chứng Chân không yên (Medical Advisory Board of the Restless Legs Syndrome Foundation), có thể chia RLS thành 3 nhóm hay 3 mức độ, kèm theo thái độ xử trí:

1. Hội chứng chân không yên không liên tục (intermittent RLS): là tình trạng gây phiền toái cho bệnh nhân đủ để phải điều trị, nhưng cũng chưa thường xuyên đến mức phải điều trị hàng ngày. Các tác giả đề nghị khởi đầu nên dùng các biện pháp không dùng thuốc, như cho thêm sắt bổ xung nếu nồng độ ferritin huyết thanh thấp, bỏ cà phê, thuốc lá và rượu; ngừng dùng những thuốc có thể gây RLS (như thuốc chống trầm cảm, an thần kinh, chống nôn kiểu primperan hoặc thuốc kháng histamine). Các thuốc điều trị hội chứng chân không yên gồm levodopa, chủ vận dopamine (như pramipexole hoặc ropinirole), thuốc phiện dược lực thấp (kiểu như propoxyphene hay codeine) hay thuốc chủ vận thuốc phiện (như tramadol) và các benzodiazepine.
2. Hội chứng chân không yên hàng ngày (daily RLS): tình trạng gây khó chịu thường xuyên làm cho bệnh nhân phải dùng thuốc hàng ngày. Các biện pháp không dùng thuốc cũng giống như trên. Thuốc được lựa chọn hàng đầu là thuốc chủ vận dopamine, trong đó người ta ưa dùng các thuốc không phải dẫn xuất của nấm cựa gà (nonergot) như pramipexile và ronipirole, hơn là thuốc dẫn xuất của nấm cựa gà (ergot) như pergolide. Tiếp sau là gabapentine, và cuối cùng là nhóm thuốc phiện dược lực thấp và chủ vận thuốc phiện.
3. Hội chứng chân không yên kháng trị (refractory RLS): là tình trạng Hội chứng chân không yên hàng ngày, đang dùng một thuốc chủ vận dopamine, và có 1 trong những kết quả là:
    a. Đáp ứng không đủ dù đã cho đủ liều.
    b. Đáp ứng kém dần theo thời gian dù đã tăng dần liều lượng thuốc.
    c. Có các tác dụng phụ không thể dung nạp được.
    d. Có hiện tượng tăng bệnh (augmentation) ở mức không kiểm sóat được khi mới cho thêm thuốc ở giai đoạn đầu.

[1] PGS TS, Bộ môn Thần kinh ĐH Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

Trong trường hợp này, người ta khuyên lựa chọn hoặc là gabapentine, hoặc đổi sang chủ vận dopamine khác, hoặc thêm một thuốc thứ hai, và cuối cùng là cho dẫn xuất thuốc phiện dược lực thấp hoặc tramadol.

Tại Việt Nam, Hội chứng chân không yên – RLS đã được nhắc tới từ lâu, và có 1 thuốc được ưa dùng là levodopa/carbidopa, ngoài ra còn có người dùng carbamazepine hoặc clonazepam. Tuy nhiên, có một quan niệm phổ biến là hội chứng này rất ít gặp. Trên thực tế, bệnh nhân thường được chẩn đóan nhầm là bị bệnh lý xương khớp và hay được cho thuốc giảm đau hoặc thuốc kháng viêm, ngược lại có một số bệnh nhân lại được cho dùng thuốc hướng thần để điều trị. Đây là một hội chứng không nguy hiểm tính mạng, nhưng nhiều khi làm cho bệnh nhân và người thân rất khổ sở. Levodopa (dưới dạng levodopa/carbidopa hay levodopa/benserazide), với tên biệt dược là Sinemet hoặc Modopar, và Stalevo, có thể coi là thuốc có hiệu lực nhất, tuy nhiên việc dùng thuốc kéo dài đôi khi gặp trở ngại.

Theo khuyến cáo của Mayo Clinic, 1 thuốc thường xuyên được ưu tiên trong cân nhắc điều trị RLS là pramipexole. Gần đây, thuốc này đã được đưa vào lưu thông chính thức trên thị trường trong nước.

Xuất phát từ những điều nêu trên, tôi làm 1 nghiên cứu nhỏ về Hội chứng chân không yên và công dụng điều trị của pramipexole.

Phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu theo kiểu tiền cứu, lựa chọn ngẫu nhiên, không mù đôi, áp dụng phương pháp thống kê mô tả.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: những bệnh nhân tới phòng khám thần kinh, với than phiền chính là cảm giác khó chịu khi nghỉ và nhất là về đêm lúc đi ngủ. Cảm giác khó chịu thường được mô tả là nhức mỏi hai chân, buồn bực chân tay, giun bò hay kiến bò trong bắp thịt, cảm giác châm chích. Bệnh nhân được chẩn đóan là bị RLS dựa trên các tiêu chuẩn do nhóm đồng thuận của viện sức khỏe Quốc gia (National Institutes of Health - NIH) xây dựng vào năm 2003, như sau:

1. Nhu cầu cử động các chi thể, có hoặc không có kèm theo cảm giác bất thường
2. Nặng lên khi nghỉ
3. Giảm đỡ đi khi cử động
4. Nặng lên về chiều tối hoặc đêm

Sau khi được chẩn đóan, bệnh nhân được cho điều trị bằng pramipexole (Sifrol), viên 0,25 mg, liều lượng ½ - 1 viên, ngày 1-2 lần. Nếu thuốc tỏ ra không công hiệu hoặc gây tác dụng phụ, bệnh nhân sẽ được chuyển dùng levodopa hoặc clonazepam.

Đáp ứng với thuốc dựa trên lời khai của bệnh nhân, theo thang điểm đánh giá tổng thể của bệnh nhân (Patient Global Impression – PGI), theo dõi trong thời gian 1 tuần cho tới 1 tháng, như sau:

- Rất tốt = 1 điểm. Bệnh nhân thấy gần như hết hoàn tòan các triệu chứng, ví dụ chứng vọp bẻ hoặc đau nhức về đêm, làm cho không ngủ được, khi uống thuốc thì hết hẳn và ngủ ngon.

- Tốt (thuyên giảm) rõ rệt = 2 điểm. được coi như đỡ 70-80% triệu chứng theo cảm nhận của bệnh nhân, không cần dùng thêm thuốc nào khác.
- Có giảm đỡ một chút = 3 điểm. Được coi như đỡ khoảng 40-60% triệu chứng, thường phải phụ thêm 1 thuốc khác.
- Không có thay đổi gì = 4 điểm. Không có tác dụng gì, nhưng cũng không gây khó chịu gì, phải thay bằng thuốc khác.
- Cảm thấy tệ hơn nhưng không nhiều = 5 điểm.
- Cảm thấy tệ hơn hẳn = 6 điểm.
- Rất tồi tệ, không thể chịu được thuốc = 7 điểm.

Kết quả nghiên cứu:

Trong thời gian 6 tháng, từ tháng 12 năm 2007 tới tháng 5 năm 2008, chúng tôi đã thu thập được 30 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chẩn đóan và đồng ý dùng thuốc và tuân thủ điều trị.Trong đó 11 nam và 19 nữ. Tuổi trung bình 57,2, cao nhất 85, thấp nhất 33 tuổi. Tất cả đều bị hội chứng chân không yên hàng ngày (daily RLS) và dùng thuốc hàng ngày là một yêu cầu rõ ràng. Chúng tôi thống kê các bệnh lý có liên quan tới RLS, những bệnh nhân không tìm được bệnh lý liên quan nào, được coi như nguyên phát.

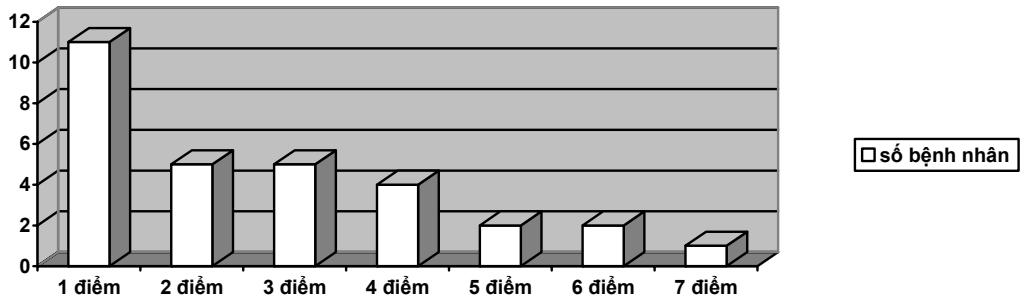
Hội chứng chân không yên và các bệnh lý liên quan

Bệnh liên quan	Di chứng đột quỵ	Parkinson	Bệnh đa dây thần kinh do tiểu đường	Hen suyễn	Hội chứng thắt lưng hông	Không tìm được bệnh liên quan
Số lượng	4	2	6	1	1	16

Đáp ứng với thuốc pramipexole (Sifrol).Tính theo thang điểm PGI.

Đánh giá	Điểm	Số lượng bệnh nhân
Rất tốt (hết biểu hiện)	1	11
Tốt (thuyên giảm rõ)	2	5
Đỡ một chút	3	5
Không thay đổi	4	4
Tệ đi, không nhiều lắm	5	2
Tệ hơn hẳn	6	2
Không thể chịu được	7	1

Tính tổng quát lại, có 21/30 bệnh nhân thấy thuốc có giúp giảm đỡ bệnh với những mức độ khác nhau, và 9/30 bệnh nhân thuốc không có tác dụng hoặc còn gây tác dụng phụ ở các mức độ từ nhẹ tới mức không thể chịu được. Trong đó có 1 bệnh nhân thuốc gây mất ngủ suốt đêm không dám uống nữa, 2 người thuốc gây cảm giác choáng váng nặng đầu, 1 người bệnh hen suyễn vốn có bị nặng lên. Trung bình tổng thể là 2,7 điểm, tức là từ mức đỡ bệnh được khoảng 40% cho tới 80%.



Trong số những bệnh nhân mà pramipexole không có tác dụng hoặc tác dụng rất ít, có 3 người phải cho thêm hoặc thay pramipexole bằng levodopa (với biệt dược Sinemet, Madopar, hay Stalevo), và thấy levodopa có hiệu lực tốt hơn hẳn.

Có 1 bệnh nhân nữ 75 tuổi, vốn đang dùng levodopa (có khi Sinemet, có khi Madopar), thấy công hiệu tương đối tốt. Nhưng khi chuyển sang dùng thử pramipexole thì thấy tốt hơn hẳn và không muốn dùng lại levodopa nữa.

Bàn luận:

RLS được mô tả từ rất sớm nhờ Thomas Willis (1622 – 1675) và Theodor Wittmaack. Về sau George Miller Beard (1839 – 1883) có mô tả tỉ mỉ hơn. Vào 1945 nhà thần kinh học người Thụy Điển là Karl – Axel Ekbom (1907 – 1977) đã mô tả về bệnh và trình bày 8 trường hợp trong tác phẩm mang nhan đề là "Chân không yên". Do vậy trong y văn, đôi khi RLS được gọi là "hội chứng Ekbom", hay là "hội chứng Wittmaack-Ekbom".

Theo y văn, rất khó có được số liệu chính xác được về tỷ lệ RLS. Hội chứng này ảnh hưởng đến khoảng 7 – 10 % toàn bộ dân số của Bắc Mĩ và Châu Âu, nhưng chỉ có khoảng 2,7 % tổng dân số là bị hàng ngày và bị các triệu chứng nặng. Thống kê tại Hoa Kỳ cho thấy RLS ở 1 – 5 % những người xuất xứ từ Viễn Đông, Nghiên cứu của chúng tôi là một nghiên cứu nhỏ, thực hiện tại 1 phòng khám thần kinh, và việc phát hiện bệnh chỉ là tình cờ qua khám thần kinh tổng quát, không phải là một nghiên cứu trong dân số. Tuy nhiên chỉ trong gần nửa năm đã tập hợp được rất nhiều bệnh nhân, trong đó có 30 người bị RLS hàng ngày và chấp nhận dùng pramipexole để điều trị, điều đó chứng tỏ RLS ở nước ta không phải là quá hiếm. Vấn đề là bệnh nhân rất khó mô tả chính xác bệnh của mình, và thường được khai là "nhức mỏi" hay "tê rần"… Do vậy, khi nghi ngờ, nên hỏi 4 câu hỏi cơ bản theo tiêu chuẩn của NIH, là:

1. Cảm giác đó có làm cho bệnh nhân phải cử động không cưỡng lại được, hay không.
2. Cảm giác đó có nặng lên khi nghỉ hay không
3. Cảm giác đó có giảm đỡ khi bệnh nhân cử động hay không
4. Và cảm giác đó nặng lên về chiều tối hoặc đêm hay không.

Hội chứng chân không yên có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi, và càng lớn tuổi càng dễ bị hơn. Tuổi trung bình trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi phản ánh quy luật này, tuy nhiên trong số 30 bệnh nhân của chúng tôi, người trẻ nhất là 33 tuổi, không có trẻ em, có thể là do phòng khám thần kinh của chúng tôi chủ yếu phục vụ đối tượng người lớn. Số bệnh nhân nữ bị bệnh đông hơn hẳn so với nam. Điều này cũng phù

hợp với y văn là thường nữ bị nhiều gấp đôi nam giới. Người ta nói khoảng 80 – 90% bệnh nhân RLS cũng có rối loạn vận động chi thể theo chu kỳ (periodic limb movement disorder), nhưng chúng tôi không có điều kiện kiểm chứng trên người Việt Nam.

Số RLS thứ phát (được cho là có bệnh lý liên quan như đột quỵ hay tiểu đường) là 14, và số RLS nguyên phát là 16. Theo y văn, tình trạng thiếu sắt là nguyên nhân của trên 20% các trường hợp bị RLS. Nghiên cứu của chúng tôi có 1 khiếm khuyết cơ bản là không định lượng sắt huyết thanh và ferritin, một phần là vì mục tiêu nghiên cứu chính không phải là tìm hiểu bệnh sinh, và cũng không tìm hiểu vai trò của sắt trong điều trị bệnh. Với khiếm khuyết về xét nghiệm như vậy, nên cũng không thể kết luận có bao nhiêu bệnh nhân có hiện tượng thiếu sắt, và có thể con số RLS nguyên phát là không hòan toàn chính xác. Theo nghiên cứu của Mayo Clinic, tất cả những người bị hội chứng chân không yên đều phải được kiểm tra nồng độ ferrtin. Thông thường nồng độ ferrtin phải ít nhất là 50 mcg. Cho uống sắt có thể làm tăng nồng độ ferrtin. Ở một số bệnh nhân, tăng ferrtin sẽ làm mất hoặc giảm hội chứng chân không yên. Tuy nhiên có tới 40% bệnh nhân không hề có bất kỳ cải thiện nào cả. Ở Mayo Clinic và bệnh viện Johns Hopkins người ta đang thử dùng sắt tiêm tĩnh mạch. Nếu cho bệnh nhân bổ sung thêm sắt mà không kiểm tra nồng độ ferrtin trước thì rất nguy hiểm: một số bệnh nhân bị hội chứng chân không yên không có ferrtin thấp, nếu cho thêm sắt có thể gây ra quá liều sắt, là một tình trạng nguy hiểm.

Trong số RLS thứ phát, chúng ta thấy có 6 bị bệnh đa dây thần kinh do tiểu đường. Theo y văn, phần lớn nguyên nhân của bệnh đa dây thần kinh trên người bị RLS là bệnh thận mạn tính, Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi có phần khác biệt với y văn thế giới, có thể vì bệnh nhân suy thận bị RLS thường được các bác sỹ chuyên khoa thận điều trị, nên không tới với bác sỹ chuyên khoa thần kinh. Tuy nhiên, dù nguyên nhân của bệnh đa dây thần kinh là gì, thì một thuốc thường xuyên kê toa cho bệnh nhân cũng là các vitamin nhóm B, trong đó có vitamin B6. Vitamin B6 làm đảo ngược tác dụng của levodopa. Người ta tránh kê toa chung levodopa với vitamin B6, trừ khi có kèm carbidopa, như biệt dược Sinemet. Nhưng thuốc levodopa hay dùng hiện nay ở Việt nam là biệt dược Madopar, lại không có carbidopa, và tôi không có thông tin về việc liệu benserazide có tác dụng chống lại tác dụng phụ của pyridoxine (vitamin B6) trên levodopa, như carbidopar hay không. Như chúng ta đã biết, do hiện tượng tương tác thuốc nên thầy thuốc thường tránh kê toa chung levodopa với vitamin B6. Với việc sử dụng pramipexole, chúng ta không còn e ngại việc cho thêm B6, thậm chí với liều cao, nữa.

Trong phần “Đặt vấn đề” đã nêu các thuốc điều trị RLS. Trong đó nhóm thuốc được ưa dùng nhất là nhóm các thuốc chủ vận dopamine (dopamine agonists). Hỗn hợp levodopa/carbidopa (Sinemet) được dùng từ lâu và tỏ ra rất hiệu quả. Tuy nhiên việc dùng levodopa kéo dài có thể gây lo ngại về biến chứng loạn vận động muộn. Ngoài ra, như trên đã nêu, biệt dược chúng ta đang dùng là Madopar, có hơi khác Sinemet. Trong nhóm nghiên cứu 30 bệnh nhân RLS này, có 3 bệnh nhân pramipexole không hiệu quả, và chuyển sang dùng levodopa cho kết quả rất tốt, trong đó 1 người dùng Sinemet, 1 người dùng Madopar, và 1 người dùng Stalevo. Kết luận được rút ra là: nếu bệnh nhân đáp ứng kém với pramipexole, thì thuốc ưu tiên hàng đầu để thay thế vẫn là levodopa, và nếu không phải cân nhắc tới tới việc dùng chung với vitamin B6, thì Madopar (thường dùng tại Việt Nam) vẫn là 1 lựa

chọn rất tốt cho điều trị trung hạn. Việc dùng levodopa kéo dài được y văn cảnh báo là có thể dẫn tới 2 hiện tượng: 1) hiện tượng tăng nặng bệnh (augmentation) RLS với việc phải uống thuốc thường xuyên hơn và liều lượng tăng dần; 2) hiện tượng bật ngược (rebound) là khi bỏ thuốc thì bệnh trở nên nặng hơn. Cá biệt, trong nghiên cứu của chúng tôi, có 1 người dùng levodopa tương đối tốt, nhưng khi thử chuyển sang dùng pramipexole, lại thấy tốt hơn hẳn so với levodopa.

Cùng là chất chủ vận dopamine, Ropinirole được FDA cho dùng tại Hoa Kỳ năm 2005, trong khi pramipexole được cả Châu Âu lẫn FDA cho dùng từ năm 2006 để chữa RLS. Một nghiên cứu lớn được công bố vào tháng 11 năm 2007 so sánh ropinirole và pramipexole về hiệu quả và tác dụng phụ. Nghiên cứu cho thấy cả hai thuốc có công hiệu giống nhau, nhưng pramipexole có ít hơn hẳn các biểu hiện buồn nôn, nôn và choáng váng. Trong khi đó có một nghiên cứu khác lại cho thấy là RLS bằng ropinirole trong 52 tuần cho thấy thuốc dung nạp tốt và thích hợp để dùng kéo dài. Hiện nay Ropinirole không có tại Việt Nam, do vậy chúng tôi không có cơ hội so sánh thuốc.

Kết luận và kiến nghị:

Từ nghiên cứu của mình, chúng tôi rút ra một số luận sau đây:

1. Hội chứng chân không yên (RLS) không phải là một hội chứng hiếm gặp trong thực hành hàng ngày, vấn đề là bệnh nhân rất khó mô tả về cảm giác khó chịu của mình, và người thầy thuốc cần lưu ý dùng 4 câu hỏi có liên quan tới 4 tiêu chuẩn chẩn đóan của NIH để xác định được bệnh. Nên lưu ý khả năng mắc RLS trên bệnh nhân tiểu đường và suy thận.
2. Levodopa vẫn là thứ thuốc tốt và hiệu lực nhất để điều trị bệnh. Tuy nhiên, khi bệnh nhân có nhu cầu dùng thuốc hàng ngày và dùng kéo dài, cũng như trên bệnh nhân có kèm nhu cầu dùng vitamine B6, thì pramipexole (Sifrol) là thuốc nên ưu tiên lựa chọn hàng đầu.
3. Trong những nghiên cứu sau này về RLS, nên lưu ý xét nghiệm ferritin. Tương tự như vậy, trong điều trị nên lưu ý khả năng dùng viên sắt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Allen R (July). "Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS)". Sleep Med. 2004: 385–391*
2. *Allen R, Picchietti D, Hening W, Trenkwalder C, Walters A, Montplaisi J: Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med. 2006: 592-593.*
3. *Garcia-Borreguero, Diego et al. : A 52-week open-label study of the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. Sleep Medicine, 2007: 742-752.*
4. *Michael H. Silber et al: An Algorhythm for the Management of Restless Legs Syndrome. Mayo Clin. Proc. 2004; 79(7): 916-922.*
5. *Quilici S, Abrams KR, Nicolas A, Martin M, Petit C, Lleu PL, Finnern HW.: Meta-analysis of the efficacy and tolerability of pramipexole versus ropinirole in the treatment of restless legs syndrome. Sleep Med. 2008 Jan 26*

6. *Garcia-Borreguero, Diego et al. : A 52-week open-label study of the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. Sleep Medicine, 2007: 742-752.*