**CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH PARKINSON**

**I. ĐẠI CƯƠNG :**

Bệnh Parkinson được James Parkinson mô tả đầu tiên năm 1917, được gọi là “liệt rung”. Là một rối loạn thần kinh tiến triển chậm do thoái hoá neuron chất đen, gây thiếu hụt chất dẫn truyền thần kinh dopamine. Là nguyên nhân chiếm ưu thế trong nhóm lớn là hội chứng Parkinson. Tuổi khởi phát trung bình là 60 tuổi. Khởi phát sớm trước 40 tuổi chiếm 5-10% bệnh nhân bệnh Parkinson.

**II BỆNH SINH:**

Đặc điểm giải phẫu bệnh điển hình là mất tế bào sắc tố ở chất đen, hiện diện của thể Lewy (thể vùi bào tương bắt màu eosinophil) trong tế bào thần kinh ở vùng trước bên chất đen. Triệu chứng xuất hiện khi mất khoảng 80% chất đen. Căn nguyên chưa rõ, có thể là đa yếu tố.

**III. CHẨN ĐOÁN :**

**III. 1. LÂM SÀNG CỦA BỆNH PARKINSON:**

4 triệu chứng chính: run, đơ cứng cơ, bất động và rối loạn phản xạ tư thế. Khởi đầu, các triệu chứng thường nhẹ và tiến triển từ từ.

**Run:** tần số 4-7 Hz, xuất hiện sớm 1 bên, thường khởi đầu ở ngón cái và ngón trỏ (run kiểu vấn thuốc), theo thời gian lan xuống chân, qua bên đối diện. Trường hợp nặng run cả môi, lưỡi, cằm. run xuất hiện rõ khi nghỉ, giảm khi vận động chủ ý hay khi duy trì tư thế. Mất khi ngủ, tăng khi stress, lo lắng. Là triệu chứng dễ nhật biết và ít gây tàn phế nhất.

**Đơ cứng cơ:** là hiện tượng kháng lại với cử động thụ động, xảy ra ở cơ gập và ơ duỗi, thường xuyên và đồng nhất trong suốt toàn bộ cử động. Co cứng cơ thường xuyên khiến bệnh nhân cảm thấy nhức hay cứng, mỏi, yếu.

**Bất động, giảm động. chậm vận động:**. Vẻ mặt bất động như mặt nạ, ít biểu lộ cảm xúc, ít chớp mắt. Chữ viết nhỏ dần, giỏng nói nhỏ. Vận động chậm chạp và giảm vận động.

Rối loạn phản xạ tư thế (mất ổn định tư thế) , là triệu chứng trễ, gây tàn phế. Bệnh nhân có tư thế nghiêng đầu và lưng ra trước, vai cong, gập nhẹ khớp háng, gối, khuỷu tay, áp cánh tay và gập đùi. Khi bắt đầu đi bộ, 2 chân như dán trên mặt đất, bước ngắn chậm, chúi người ra trước, kế đó bước nhanh, có thể đột ngột cứng lại, khi đang đi không ngừng lại được ngay hay xoay về 1 bên theo ý muốn. Các triệu chứng khác: trầm cảm, sa sút tâm thần, rối loạn thực vật, tăng tiết tuyến bã nhờn, viêm tuyến bã nhờn.

**III.2 . CÁC TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN:**

Tiêu chẩn lâm sàng được chấp nhận rộng rãi nhất hiện nay để chẩn đoán bệnh Parkinson là tiêu chuẩn của Ngân hàng não bệnh Parkinson Anh quốc (UK PDS Brain Bank Criteria).

.Tiêu chuẩn của Ngân hàng não bệnh Parkinson Anh quốc (UK PDS Brain Bank Criteria).:

**Bước 1.** Chẩn đoán hội chứng Parkinson

Chậm vận động kèm ít nhất 1 trong các triệu chứng sau:

• Đơ cứng cơ

• Run khi nghỉ (4-6Hz)

• Mất ổn định tư thế không lien quan rối loạn chức năng thị giác, tiểu não, tiền đình hay cảm giác sâu.

**Bước 2.**Các tiêu chuẩn loại trừ bệnh Parkinson.

Tiền sử:

• Đột quỵ tái diễn với diễn tiến kiểu bậc thang

• Chấn thương đầu tái diễn

• Dùng thuốc làm giảm dopamine hay thuốc chống loạn thần

• Viêm não và/hay các cơn oculogyric mà không do dung thuốc

• Có hơn 1 người than trong gia đình mắc bệnh tương tự

• Thoái lui kéo dài

• Không đáp ứng với liều cao levodopa (đã loại trừ do kém hấp thu)

• Triệu chứng chỉ ở 1 bên sau khởi phát bệnh 3 năm

• Các triệu chứng thần kinh khác: liệt vận nhãn trên nhân, dấu hiệu tiểu não, rối loạn thần kinh tự trị nặng sớm, dấu Babinski, sa sút trí tuệ nặng sớm kèm rối loạn ngôn ngữ, trí nhớ hay thực hành động tác

• Tiếp xúc chất gây độc thần kinh

• Hiện diện u não hay não úng thủy thong thương trên khảo sát hình ảnh thần kinh

**Bước 3.**Các tiêu chuẩn hỗ trợ bệnh Parkinson.

Có ít nhất 3 trong các đặc điểm sau để chẩn đoán xác định bệnh Parkinson:

• Khởi phát 1 bên

• Run khi nghỉ

• Có tính tiến triển

• Triệu chứng bất đối xứng kéo dài với bên khởi phát triệu chứng bị nặng hơn

• Đáp ứng tốt với levodopa

• Múa giật nặng do levodopa

• Đáp ứng với levodopa trong hơn 5 năm

• Diễn tiến lâm sàng trên 10 năm

**III.1.2 . THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ ĐỘ NẶNG BỆNH PARKINSON THEO HOEHN VÀ YAHR**

• Giai đoạn 1: triệu chứng 1 bên.

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

• Giai đoạn 3: triệu chứng 2 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.

**III.3. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT:**

Một số bệnh lý có thể biểu hiện bằng hội chứng Parkinson và chẩn đoán xác định thường có thể được xác lập sau khi hỏi bệnh sử chi tiết, thăm khám thần kinh, và làm các xét nghiệm. Dưới đây là bảng liệt kê những bệnh lý có thể gây hội chứng

Parkinson mà cần phân biệt bệnh Parkinson

Các nguyên nhân của hội chứng Parkinson

Hội chứng Parkinson nguyên phát

Bệnh Parkinson

Bệnh Parkinson người trẻ

Hội chứng Parkinson thứ phát

Nhiễm trùng: nhiễm trùng, virus chậm

Thuốc: thuốc hướng thần kinh, reserpine, tetrabenazine, alpha-methyldopa, lithium, flunarizine

Độc tố: MPTP, CO, Hg, cyanide, ethanol Mạch máu: nhồi máu não nhiều ổ Chấn thương: võ sĩ quyền anh

Nguyên nhân khác: suy giáp, u não, não úng thuỷ áp lực bình thường

Hội chứng Parkinson plus

Liệt trên nhân tiến triển

Thoái hoá nhiều hệ thống

Thoái hoá vỏ não-hạch nền

Bệnh Alzheimer

Hội chứng Parkinson do bệnh thoái hoá di truyền Bệnh Huntington Bệnh Wilson

**III. 4 . CẬN LÂM SÀNG :**

Chỉ định cận lâm sàng trong bệnh Parkinson là hình ảnh hoc : MRI sọ não để phân biệt bệnh Parkinson hay hội chứng Parkinson

Hình ảnh học trong MRI bệnh Parkinson hoàn toàn bình thường , còn trong Hội chứng Parkinson thì tùy bệnh mà có bất thường trên hinhf ảnh học

**IV. ĐIỀU TRỊ:**

**IV.l.Mục tiêu và các lưu ý trong điều trị:**

• Cải thiện các rối loạn bệnh lý làm cản trở sinh hoạt hàng ngày.

• Giữ cho bệnh nhân duy trì được hoạt động càng lâu càng tốt. Hạn chế tối đa các biến chứng bệnh.

• Bệnh luôn tiến triển, không có phương pháp nào làm chặn lại được; nên điều trị sớm, đúng và đủ.

• Dopamine là thuốc có hiệu quả nhất, làm giảm triệu chứng bệnh Parkinson.

**IV.2. Liệu pháp không dùng thuốc:**

• Giáo dục

• Tập luyện

• Chế độ ăn

**IV.3. Liệu pháp dùng thuốc**

**IV.3.1. Liệu pháp dùng thuốc - bảo vệ thần kinh:**

• Selegiline: nghiên cứu DATATOP không cho thấy hiệu quả bảo vệ thần kinh rõ dù có một ít tác dụng trong hai năm đầu.

• Thuốc chống oxy hóa: không có lợi ích nào được thiết lập. Nghiên cứu DATATOP cho thấy vitamin E cũng giống như giả dược.

• Thuốc đồng vận Dopamin: các dữ liệu gợi ý có thể có tác động bảo vệ thần kinh trên mô nuôi cấy, mô hình động vật, và trên người (theo nghiên cứu F-DOPA PET)

**IV.3.2. Liệu pháp dùng thuốc - điều trị triệu chứng:**

Liệu pháp điều trị bệnh Parkinson có hiệu quả nhất là levodopa kết hợp với chất ức chế decarboxylase ngoại biên (Sinemet, Madopar, Atamet).

Một số thuốc khác tác động tại synapse dopaminergic cũng hữu ích, đặc biệt khi phối hợp với levodopa. Tất cả các thuốc này đều có khả năng gây ra những tác dụng phụ như: ảo giác, loạn động, buồn nôn, tụt huyếp áp tư thế, an thần, và mất ngủ nên khi điều trị cần theo dõi Levodopa:

• Là thuốc có hiệu quả nhất làm giảm các triệu chứng Parkinson (đôi khi không giảm được run)

• Cần dùng kèm carbidopa hoặc benserazide để ức chế men decarboxylase ngoại biên, nhằm giảm tác dụng phụ và tăng lượng thuốc vào não

• Dùng thuốc dạng xung sẽ dẫn đến dao động đáp ứng vận động nhưng chỉ xuất hiện khi các neuron chất đen bị chết nhiều thêm

• Vào não theo cơ chế cạnh tranh với các amino acid trung tính

• Có 2 dạng: phóng thích tức thì (IR) và phóng thích có kiểm soát (CR). Loại CR có thời gian bán hủy dài hơn, cho chất lượng cuộc sống hơi tốt hơn và ít lần dùng thuốc hơn so với dạng IR trong giai đoạn sớm bệnh Parkinson, nhưng đắt tiền hơn. Nếu dùng dạng CR riêng lẻ có thể khó điều chỉnh được khi có dao động đáp ứng vận động.

• Nói chung, với bệnh Parkinson mới khởi phát ở người trên 65 tuổi, có thể khởi đầu với Madopar 250mg 1/4 viên 3 lần mỗi ngày tăng liền theo đáp ứng, hoặc Sinemet CR 50/200 ½ viên mỗi sáng và điều chỉnh đến 1 viên hai lần mỗi ngày. Ở các bệnh nhân bệnh Parikinson tiến triển, thường kết hợp dạng CR với IR để có khởi đầu đáp ứng nhanh và thời gian đáp ứng kéo dài hơn.

**Thuốc đồng vận dopamin**

• Đứng hàng thứ hai sau levodopa về hiệu quả kiểm soát tất cả các triệu chứng chính của bệnh Parkinson.

• Kích thích trực tiếp thụ thể dopamin nhưng hiệu quả giảm triệu chứng không bằng levodopa.

• Không cạnh tranh với amino acid để đi vào não và có thời gian bán huỷ dài hơn.

• Các thuốc hiện có là: Bromocriptine (Parlodel®) liều điều trị 7.5-40 mg/ngày, Pergolide (Permax®) 0.75-4 mg/ngày, Pramipexole (Sifrol®) 1.5-4.5 mg/ngày, Ropinirole (Requip®) 4-24 mg/ngày.

**Entacarpone (Comptan®):**

• Là chất ức chế men COMT ngoại biên. Hiện nay, có tại Việt nam ở dạng viên kết hợp STALEVO® (Levodopa, Entacapone, Carbidopa). Dùng thuốc nguyên viên nén, không bẻ nhỏ.

**Tolcapone (Tasmar®)**

• Là chất ức chế men Catechol O-methyl transferase (COMT) tác dụng làm tăng tính khả dụng sinh học của L-dopa và kéo dài thời gian bán hủy của nó. Thuốc không có hiệu quả nếu không có L-dopa.

• Tác dụng phụ tương tự L-dopa nhưng làm tăng xuất độ tiêu chảy khi sử dụng

• Liều 100mg-600mg/ngày, phải giảm bớt liều levodopa

• Hiện nay chưa có tại Việt nam

**Thuốc kháng cholinergic**

• Triệu chứng run có khuynh hướng đáp ứng tốt nhất

• Sử dụng hạn chế do tác dụng phụ xảy ra với một tỉ lệ cao, đặc biệt ở người cao tuổi (an thần, lú lẫn, giảm trí nhớ, ảo giác, khô miệng, mờ mắt, táo bón, nôn, bí tiểu, làm nặng thêm glaucoma góc đóng). Khuyến cáo không sử dụng Trihexyphenidyl cho bệnh nhân trên 70 tuổi.

• Nếu dùng nên bắt đầu trihexyphenidyl với liều thấp tăng dần cho đến liều trung bình 0,5-2,0 mg 3 lần mỗi ngày.

**Amantadine:**

• Hiệu quả chống parkinson ít, khuynh hướng giảm cứng cơ và bất động hơn là run. Cơ chế hoạt động không rõ

• Gần đây mới được phát hiện khả năng chống loạn động rõ ở các bệnh nhân đã tiến triển nặng

• Khởi đầu dùng liều 100 mg buổi sáng và tăng dần đến 100 mg 3 lần mỗi ngày nếu cần

• Tác dụng phụ bao gồm: livedo reticularis, phù cổ chân, lú lẫn, ảo giác, mất ngủ, và các tác dụng phụ kháng cholinergic nhẹ.

Propranolol: thuốc ức chế beta tác dụng trung ương, được xem là có hiệu quả

hơn những thuốc chống cholinergic trong điều trị run. Khi dùng thuốc cần lưu ý

huyết áp và xem xét các chống chỉ định của thuốc; nên dùng liều nhỏ tăng dần.

Đánh giá tác dụng trên lâm sàng, liều tối đa có thể 120-160mg/24 giờ.

**IV.4. ĐIỀU TRỊ BỆNH PARKINSON THEO TỪNG GIAI ĐOẠN:**

Hiện nay các chuyên gia thần kinh cũng như các chuyên gia về bệnh Parkinson có xu hướng phân chia thành giai đoạn ... Giai đoạn sớm thường kéo dài trong vòng 3-5 năm đầu tiên (giai đoạn tuần trăng mật). Khi bệnh tiến triển, những triệu chứng mới phát sinh và cửa sổ điều trị dopamine thay thế hẹp lại. Ở giai đoạn sau này các triệu chứng đã rõ ràng, có thể gây tàn phế, cộng với những biến chứng vận động do Levodopa gây ra, đôi khi gây tàn phế nhanh hơn. Đây gọi là giai đoạn tiến triển hay giai đoạn nặng, cần phải được các bác sĩ chuyên khoa thần kinh chăm sóc.

**IV.4. 1. Bệnh Parkinson giai đoạn sớm:** những triệu chứng chính xảy ra trong giai đoạn này có thể gồm run, thay đổi chữ viết, dáng đi, nước dãi chảy nhiều. Các triệu chứng này có thể nhiều hay ít nhưng không ảnh hưởng nhiều đến bệnh nhân về mặt xã hội, bệnh nhân ít khi bị tàn phế về chức năng hoặc chỉ bị nhẹ. Điều trị lúc này thường dựa vào nhóm đồng vận dopamin hoặc các thuốc khác. Đôi khi cũng dùng L-DOPA nhưng thường thì nhóm này được để dành lại.

**IV.4. 2. Bệnh parkinson giai đoạn tiến triển:** khái niệm về giai đoạn này dựa vào hiện tượng các thuốc điều trị giai đoạn sớm không còn kiểm soát được các triệu chứng chính nữa và kèm những biến chứng vận động do Levodopa. Trong giai đoạn này, các triệu chứng vận động mất tính hằng định (dao động vận động, loạn động, loạn trương lực ...) và luôn thay đổi theo thời gian tác dụng của liều thuốc. Có hai kiểu dao động thường gặp: loại dao động liên quan đến liều thuốc, đó là hiện tượng triệu chứng xấu đi vào cuối liều, lúc cạn kiệt thuốc (wearing off), thời gian đáp ứng của một liều thuốc ngắn dần. Loại dao động thứ hai là hiện tượng bật-tắt (on-off) không liên quan đến liều hay thời gian sử dụng thuốc levodopa.

\*Một số vấn đề phát sinh trong giai đoạn nặng sẽ được trình bày cụ thể dưới đây: Sự dao động vận động (hiện tượng bật-tắt, đông cứng, loạn động):

• Cần xem xét khi xảy ra trong ngày, đặc biệt khi liên quan với thời điểm dùng thuốc.

• Loạn động thường xảy ra do nồng độ đỉnh của levodopa.

• Nguyên tắc xử trí:

\* Giảm thiểu sự dao động nồng độ L-dopa (phối hợp dạng CR và IR, chia nhỏ liều hơn và dùng nhiều lần, phối hợp với thuốc ức chế COMT).

\* Thêm thuốc đồng vận dopamin

\* Thêm amantadine

\* Phẫu thuật rạch cầu nhạt (pallidotomy)

**IV.4. 3. Các vấn đề khác của bệnh Parkinson**

Té ngã:

• Xác định nguyên nhân (tụt huyết áp tư thế, đông cứng, mất phản xạ tư thế)

• Tối ưu hóa việc điều trị dopaminergic

• Điều trị tụt huyết áp tư thế (Flurinef, Midodrine)

• Vật lý trị liệu và các dụng cụ hỗ trợ đi lại

Ảo giác:

• Thường là hậu quả của ngộ độc điều trị, trước tiên phải giảm liều thuốc (thuốc kháng cholinergic, thuốc đồng vận dopamin, kế đến là l-dopa)

• Hầu hết các thuốc chống loạn thần sẽ làm các triệu chứng Parkinson xấu đi và do đó cần tránh sử dụng.

• Clozapine hiệu quả trong kiểm soát ảo giác mà không làm xấu đi chức năng vận động, Có thể bắt đầu với liều 12.5 mg vào buổi tối và tăng chậm. Hầu hết bệnh nhân cần khoảng 50 mg/ngày.

Rối loạn giấc ngủ:

Thường gặp rối loạn giấc ngủ trong bệnh Parkinson. Nguyên nhân gây mất ngủ có thể là do tình trạng cứng đơ khó xoay trở, run nặng, trầm cảm, ngủ ngày nhiều, hoặc do tác dụng phụ của levodopa. Điều trị chứng rối loạn giấc ngủ phụ thuộc vào nguyên nhân và tình trạng bệnh.

Trầm cảm:

Rất thường gặp trong bệnh Parkinson. Cần chú ý khai thác triệu chứng và điều trị

• Citalopram (Celexa®) xuất độ tác dụng phụ thấp, tác động nhanh, liều 20 mg/ngày.

• Ở những bệnh nhân trẻ mất ngủ, dùng chống trầm cảm ba vòng như Nortriptylme hoặc Amitriptyline.

Táo bón và vấn đề tiết niệu:

• Chứng táo bón là vấn đề thường gặp; chế độ ăn nhiều chất xơ, uống nhiều nước, tập luyện thường xuyên, các chất nhuận trường tự nhiên có thể có hiệu quả. Các thuốc chống cholinergic có thể làm nặng thêm rối loạn này

• Tiểu thường xuyên và tiểu gấp là các biểu hiện thường gặp; dùng Oxybutynin hoặc Tolterodine.

Sa sút trí tuệ:

• Giảm bớt thuốc điều trị (đặc biệt là thuốc kháng cholinergic và selegiline). Thường tốt nhất là đơn trị liệu L-dopa.

• Cần có thêm nghiên cứu để đánh giá hiệu quả của thuốc kháng men cholinesterase trong điều trị sa sút trí tuệ do bệnh Parkinson.

Các vấn đề khác như chóng mặt, chảy nước dãi, nuốt khó, nói khó cũng thường gặp trong bệnh Parkinson nhất là giai đoạn tàn phế.

**IV.5. ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT BỆNH PARKINSON:**

( Chưa thực hiện được tại bệnh viện )

Không chữa khỏi bệnh, chỉ áp dụng khi điều trị nội khoa thất bại. Điều kiện là bệnh nhân không có sa sút trí tuệ rõ.

IV.5. 1Thủ thuật rạch cầu nhạt giúp ích cho triệu chứng bất động, cứng đờ, và run ở đối bên.

IV.5. 2. Thủ thuật rạch đồi thị giúp cải thiện triệu chứng run đối bên, và có thể cả triệu chứng cứng đơ.

IV.5.3. Kích thích não sâu (DBS): cấy điện cực và máy kích thích lâu dài vào cơ thể, tác động như thể tạo ra các sang thương có thể đảo ngược được. Lợi điểm là tổn thương mô tối thiểu; bất lợi là đắt tiền, mất thời gian lập trình điều chỉnh, nguy cơ trục trặc máy móc, nguy cơ nhiễm trùng. Hiệu quả về lâu dài chưa được biết.

• Hiện nay ở Việt nam ( bệnh viện Nguyễn Tri Phương ) đã bắt đầu áp dụng kĩ thuật này trong điều trị bệnh Parkinson giai đoạn tiến triển và một số rối loạn vận động khác.

✓.5.4. Cấy ghép mô có thể có ích nhưng cho đến nay kết quả vẫn đáng thất vọng. Vẫn còn đang thực nghiệm.