

Cơ chế dược lý trong điều trị chóng mặt và vai trò của nhóm thuốc thúc đẩy bù trừ tiền đình

Nguyễn Hải Anh^{1,3}, Võ Hồng Khôi^{1,2,3}

Trung tâm Thần kinh, Bệnh viện Bạch Mai¹

Bộ môn Thần kinh, Đại học Y Hà Nội²

Bộ môn Thần kinh, Đại học Y dược Đại học Quốc gia Hà Nội³

Chóng mặt là một trong những triệu chứng thường gặp trên lâm sàng với nguyên nhân được chia thành hai nhóm chính gồm tổn thương ngoại biên và trung ương. Các bệnh lý tiền đình ngoại biên phổ biến nhất bao gồm *Chóng mặt tư thế kích phát lành tính*, *Ménière*, *Viêm dây thần kinh tiền đình*, *Migraine tiền đình* và *U dây thần kinh số VIII*. Trong khi đó, chóng mặt trung ương có thể là hậu quả của các Bệnh lý mạch máu não, Viêm nhiễm, Chấn thương, Thoái hóa,...

Hiện tại, các nhóm thuốc điều trị chóng mặt bao gồm nhóm kháng cholinergic, kháng histamine, benzodiazepine, đối vận kênh calci, đối vận dopamine và đặc biệt là nhóm thuốc kích thích khả năng bù trừ tiền đình có liên quan đến hệ glutamate đang được ứng dụng nhiều trên lâm sàng. Các thuốc này có khả năng tác động lên nhiều cơ chế khác nhau. Chúng có thể điều chỉnh mức độ bệnh (ví dụ: ức chế tiền đình) hoặc tác động đến chính nguyên nhân gây bệnh (như trường hợp sử dụng chất đối vận kênh calci để điều trị *Migraine tiền đình*). Đa số các nhóm thuốc này, đặc biệt là các thuốc gây an thần, đều có khả năng điều hoà mức độ bù trừ sau tổn thương tiền đình. Trong những năm gần đây, bên cạnh việc sử dụng thuốc, các liệu pháp phục hồi chức năng tiền đình cũng được ứng dụng như một trong những bước cơ bản của quá trình điều trị. Hiểu biết về dược lý của các thuốc điều trị chóng mặt sẽ giúp bác sĩ có cái nhìn tổng quát và lựa chọn được nhóm thuốc phù hợp với bệnh nhân của mình. Trong phạm vi bài báo ngày hôm nay, chúng tôi xin phép được trình bày về tác dụng dược lý của các thuốc điều trị chóng mặt, đặc biệt là các thuốc hiện có sẵn tại thị trường Việt Nam.

SINH LÝ HỌC CHÓNG MẶT

Chóng mặt là cảm giác chuyển động dao động. Trên lâm sàng, các nguyên nhân gây chóng mặt thường được cho rằng đến từ hệ thống tai, gây ra bởi rối loạn khả năng tiếp nhận vận tốc tại tai trong, cụ thể là các ống bán khuyên. Tuy vậy, nguyên nhân gây chóng mặt có thể đến từ các bộ phận khác.

Để duy trì tư thế bình thường, mỗi cơ thể cần ba hệ thống tiếp nhận cảm giác bao gồm hệ tiền đình (tai trong), thị giác và cảm giác bản thể, chúng cùng nhau phối hợp để giúp định hướng sự chuyển động của đầu và cơ thể trong không gian. Khi có sự mất cân bằng hai bên gây ra bởi rối loạn các hệ thống này, chóng mặt sẽ xảy ra.

Về mặt lý thuyết, bất thường của một trong ba hệ thống tiền đình (tai trong), thị giác và cảm giác bản thể đều có thể gây ra chóng mặt. Tuy nhiên trên lâm sàng, thị giác và cảm giác bản thể chủ yếu đóng góp vai trò trong việc cảm nhận vị trí, chóng mặt ít khi gây ra khi chỉ tổn thương một trong hai hệ thống này. Chóng mặt do căn nguyên thị giác thường chỉ xảy ra khi có bất thường nhãn cầu đi kèm mà cụ thể là rung giật nhãn cầu. Các rối loạn thị giác thường gặp khác, bao gồm giảm thị lực, nhìn đôi hoặc rối loạn khả năng điều tiết thường không gây ra chóng mặt. Tương tự, chóng mặt liên quan đến cảm giác bản thể chỉ xảy ra với chóng mặt cổ (*cervical vertigo*, chóng mặt gây ra do có những chèn ép đến cột sau tại vùng cổ). Chóng mặt do căn nguyên trung ương thường gặp hơn nhưng vẫn tương đối hiếm nếu so với chóng mặt do nguyên nhân tiền đình.

Khi lên kế hoạch điều trị, chóng mặt cần phải được phân biệt với cảm giác nôn nao (*motion sickness*) với biểu hiện là mệt mỏi và nôn thường xuất hiện ngay sau khi có chóng mặt thực sự. Cần phải phân biệt được chóng mặt và nôn nao. Ví dụ, nôn nao thường xuất hiện sau khi bệnh nhân chơi đu quay hoặc do đi tàu xe. Trên lâm sàng, nôn nao thường kéo dài lâu hơn và chúng gây ra cảm giác khó chịu hơn cho người bệnh. Bên cạnh đó, mặc dù các rối loạn tiền đình là giống nhau giữa các người bệnh, mức độ trầm trọng của triệu chứng lại biến thiên rất lớn giữa các cá thể khác nhau. Việc sử dụng thuốc trong điều trị chóng mặt và nôn nao cũng có nhiều điểm khác biệt.

Khi lên kế hoạch điều trị, quá trình phục hồi và bù trừ tiền đình cũng cần được chú ý. Bất cứ kích thích tiền đình nào cũng đều có thể khởi động một quá trình thay đổi sự bù trừ. Thông thường, các thuốc làm giảm chóng mặt hoặc nôn nao đều có tác dụng gây ức chế bù trừ. Khi điều trị chóng mặt, có hai nguyên tắc chính mà mỗi bác sĩ nên cân nhắc

trước khi sử dụng thuốc: với các tổn thương mất cân bằng tiền đình dai dẳng (ví dụ như sau Viêm dây thần kinh tiền đình mức độ nặng), việc kích thích bù trừ trung ương có thể đem lại hiệu quả đáng mong đợi. Ngược lại, với các mất cân bằng tiền đình thoáng qua (như trong bệnh *Ménière*) cần tránh sự bù trừ không cần thiết và thậm chí có thể gây phản tác dụng.

CÁC CHẤT DẪN TRUYỀN TRUNG GIAN THAM GIA VÀO CƠ CHẾ GÂY CHÓNG MẶT

Có ít nhất sáu chất dẫn truyền trung gian hóa học của hệ thống tiền đình liên quan đến cơ chế gây chóng mặt. Glutamate là chất dẫn truyền gây kích thích có mặt ở hầu hết các neuron. Thụ thể của glutamate bao gồm AMPA (acid alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic) có vai trò gián tiếp trong synap. Trong khi đó thụ thể NMDA (N-methyl-D-aspartate) có vai trò trong duy trì điện thế nghỉ của neuron tiền đình trung ương cũng như điều hoà dài hạn vận chuyển qua synap tại các cấu trúc tiền đình trung ương.

Acetylcholine là đồng vận của thụ thể muscarinic ở cả ngoại biên và trung ương. Tuy nhiên, acetylcholine ngoại biên có vai trò không rõ ràng. Ở trung ương, acetylcholine có vai trò như một chất dẫn truyền trung gian gây hưng phấn. Cả thụ thể của nicotinic và muscarinic đều có mặt ở nhân tiền đình với mật độ cao.

GABA là chất dẫn truyền trung gian gây ức chế thông quan mép trắng (*commisures*) giữa các nhân tiền đình giữa. Ngoài ra, chúng cũng ức chế giữa tế bào Purkinje tiểu não và nhân tiền đình bên. Kích thích cả hai nhóm thụ thể của GABA, GABA A và GABA B đều đem lại hiệu quả ức chế trên con đường tiền đình. Các chất đồng vận của GABA B như baclofen làm giảm thời gian đáp ứng tiền đình ở động vật. GABA cũng tham gia vào ức chế hệ thống tiền đình – mắt theo chiều dọc,

trong khi glycine tham gia vào hệ thống này theo chiều ngang.

Cơ chế hoạt động của các chất dẫn truyền trung gian khác trong điều trị chóng mặt còn chưa được hiểu rõ. Histamine được tìm thấy ở hầu hết các cấu trúc của hệ tiền đình trung ương, cơ chế tác động của các thuốc kháng histamine trong điều trị chóng mặt chủ yếu liên quan đến vị trí này. Kích thích các thụ thể H1 và H2 gây hưng phấn các neuron tiền đình giữa. Noradenaline giúp điều hoà cường độ

phản ứng trung ương của các kích thích tiền đình và tăng cường quá trình bù trừ. Các thuốc thuộc hệ adrenergic trung ương như amphetamine và ephedrien có vai trò dự phòng chống lại cảm giác nôn nao (khi đi tàu xe). Dopamine tăng cường quá trình bù trừ tiền đình, trong khi các thuốc chẹn dopamine có thể trì hoãn quá trình phục hồi.

CÁC NHÓM THUỐC ĐIỀU TRỊ CHÓNG MẶT

Thuốc ức chế tiền đình

Các thuốc ức chế tiền đình			
Tên thuốc	Liều dùng	Tác dụng dược lý	Tác dụng phụ
Meclozine	Uống, 12,5-50mg/4-6h	Kháng histamine, kháng cholinergic	An thần, thận trọng trên người phì đại TLT
Clonazepam *	Uống, 0,5mg, 02lần/ngày	BZD	An thần nhẹ, phụ thuộc thuốc
Scopolamine	0,5mg dán mỗi 3 ngày	Kháng cholinergic	Dị ứng mắt, thận trọng trên người bệnh glaucoma, nhịp nhanh, phì đại TLT
Dimenhydrinate	Uống, 50mg/4-6h	Kháng histamine, kháng cholinergic	An thần, thận trọng trên người phì đại TLT
Diazepam *	2-10mg/lần, uống, TTM hoặc TB khi xử trí cấp hoặc 2mg 02 lần/ngày	BZD	An thần, ức chế hô hấp, phụ thuộc thuốc, thận trọng trên người bệnh glaucoma
Lorazepam	0,5mg, 02lần/ngày	BZD	An thần nhẹ, phụ thuộc thuốc
Diphenhydramine *	25-50mg/6-8h	Kháng histamine	An thần, thận trọng trên người phì đại TLT
TTM: tiêm tĩnh mạch, TB: tiêm bắp, BZD: benzodiazepine, TLT: tiền liệt tuyến			
*dễ tiếp cận ở Việt Nam			

Thuốc ức chế tiền đình là nhóm thuốc giúp làm giảm rung giật nhãn cầu gây ra bởi mất cân bằng tiền đình, bao gồm ba nhóm chính: kháng cholinergic, kháng histamine và benzodiazepine. Bên cạnh đó, nhóm thuốc đối vận kênh calci cũng cho thấy hiệu quả trong ức chế tiền đình.

Thuốc kháng cholinergic

Thuốc kháng cholinergic có tác dụng ức chế tiền

đình trung ương thông qua cơ chế ức chế phát xung của nhân tiền đình trên động vật và giảm thiểu vận tốc của rung giật nhãn cầu ở người. Thuốc kháng cholinergic rất hiệu quả trong điều trị chứng nôn nao, đặc biệt trong say tàu xe. Scopolamine có vai trò làm tăng tính thích ứng khi di chuyển, được sử dụng dưới dạng miếng dán.

Thuốc kháng histamine

Tất cả các loại thuốc kháng histamine được sử

dụng trong điều trị chóng mặt cũng có hiệu quả trên hệ cholinergic. Trên lâm sàng cần chú ý các thuốc kháng histamine không có khả năng đi qua hàng rào máu não cũng sẽ không được ứng dụng trong điều trị chóng mặt.

Benzodiazepine

Benzodiazepine điều hoà hệ GABA, có tác dụng chính trong ức chế đáp ứng tiền đình. Với liều lượng thấp, BDZ có hiệu quả cực kỳ tốt trong quản lý chóng mặt và dự phòng say do tàu xe. Tuy vậy, sử dụng BDZ có thể dẫn đến nhờn thuốc, ảnh hưởng đến trí nhớ và tăng nguy cơ ngã của bệnh nhân. Mặc dù nhiều ý kiến cho rằng sử dụng BDZ có thể ảnh hưởng đến khả năng bù trừ sau tổn thương tiền đình, các dữ liệu từ thử nghiệm chưa cho thấy kết cục trên.

Chất đối vận kênh calci

Chất đối vận kênh calci cũng được sử dụng trong điều trị chóng mặt với hai nhóm chính là flunarizine và cinnarizine. Trong một số nghiên cứu gần đây, nimodipine cũng cho thấy hiệu quả trên *Ménière* và một số rối loạn tiền đình ngoại biên khác. Về cơ chế tác động, các chất đối vận kênh calci ức chế tiền đình thông qua việc thay đổi sự tập trung của ion nội dịch. Trên lâm sàng, nhiều thuốc đối vận kênh calci như verapamil gây tác dụng táo bón mạnh, do đó có thể hữu dụng trong điều trị tiêu chảy gây ra bởi rối loạn tiền đình. Ngoài ra, các thuốc kháng kênh calci cũng có hiệu quả đối kháng với cholinergic và histamine.

Thuốc chống nôn

Các thuốc chống nôn			
Tên thuốc	Liều	Tác dụng dược lý	Tác dụng phụ
Granisetron	1mg, uống hoặc TTM	Kháng serotonin	Đau đầu
Meclozine	Uống, 12,5-50mg/4-6h	Kháng histamine, kháng cholinergic	An thần, thận trọng trên người phì đại TLT
Metoclopramide *	10mg, 03lần/ngày hoặc 10mg TB	Kháng dopamine, kích thích nhu động tiêu hóa	Ngủ gà, ngoại tháp
Ondansetron *	4mg uống hoặc TTM	Kháng serotonin	Đau đầu, tiêu chảy, sốt
Prochlorperazine	5-10mg TB hoặc uống mỗi 6-8h hoặc 25mg NHM mỗi 12h	Phenothiazine	An thần, ngoại tháp
Promethazine	25mg NHM mỗi 12h hoặc 25mg uống mỗi 6-8h	Kháng histamine	An thần, ngoại tháp
Trimethobenzamide	250mg uống 03lần/ngày	Tương tự Phenothiazine	An thần, ngoại tháp
TTM: tiêm tĩnh mạch, TB: tiêm bắp, NHM: nhét hậu môn, TLT: tiền liệt tuyến			
* dễ tiếp cận ở Việt Nam			

Lựa chọn thuốc chống nôn cần cân nhắc đường dùng và tác dụng phụ. Các thuốc đường uống thường sử dụng trên bệnh nhân nôn nhẹ. Viên đặt hậu môn cho thấy hiệu quả trên nhóm bệnh nhân không thể uống do rối loạn tiêu hóa. Trong khi đó, nhóm bệnh nhân cấp cứu hoặc điều trị nội trú có thể sử dụng dạng tiêm để mang lại lợi ích tối ưu.

Một số loại thuốc kháng histamine cho thấy hiệu quả trên cả ức chế tiền đình và chống nôn. Các chất đối vận dopamine như promethazine kiểm soát nôn rất tốt nhưng thường gây tác dụng phụ trên hệ ngoại tháp. Bên cạnh đó, việc sử dụng chất đối vận dopamine cũng có thể làm chậm lại quá trình bù trừ tiền đình. Một loại kháng

dopamine khác hay được sử dụng trên lâm sàng là metoclopramide có tác dụng chủ yếu trong việc đẩy mạnh quá trình làm rỗng dạ dày. Các chất đối vận 5-HT₃ (serotonin) có hiệu quả chống nôn rất tốt và thường được sử dụng trong dự phòng say tàu xe. Tuy nhiên, nhược điểm của chúng là giá thành đắt và khó tiếp cận.

Các thuốc tác động đến khả năng bù trừ tiền đình

Ở các bệnh nhân có tổn thương tiền đình vĩnh viễn, ví dụ như bệnh nhân bị u dây thần kinh số VIII hoặc viêm thần kinh tiền đình dai dẳng, việc thúc đẩy quá trình bù trừ tiền đình là cần thiết. Ngược lại, với các bệnh nhân có triệu chứng chóng mặt thoáng qua như trong *Ménière*, bù trừ tiền đình là một phần của bệnh cảnh lâm sàng và nên cân nhắc trước khi có bất cứ can thiệp y khoa nào. Trên lâm sàng, các thuốc gây kích thích như glutamate hay noradrenaline thường đẩy mạnh quá trình bù trừ tiền đình, trong khi nhóm thuốc an thần thường làm chậm lại quá trình này.

Việc can thiệp vào quá trình bù trừ tiền đình luôn là thử thách với các bác sĩ lâm sàng nhiều năm nay, trong đó, đa số các dược chất đều cố gắng tập trung vào thúc đẩy hệ glutamate.

Để bảo đảm cho sự dẫn truyền thần kinh, các neuron chỉ tập trung vào việc nhận và dẫn truyền các xung thần kinh (sự chuyên biệt) trong khi các tế bào hình sao (astrocyte) sẽ làm nhiệm vụ chuyển hóa và cung cấp năng lượng. Một trong những vai trò thiết yếu của các tế bào hình sao là tạo ra

glutamate. Trong tế bào hình sao sẽ có quá trình chuyển hóa các acid amin mạch nhánh (branched-chain amino acid-BCAA) như: Isoulecine, Valine và Leucine và 2-oxoglutarate thành các alpha-keto acid và glutamate thông qua men branched-chain aminotransferase (BCAT), khi sử dụng N-acetyl-DL-leucine thì acid amin isoulecine sẽ được tế bào hình sao tạo thành các glutamate do tác dụng của men BCAT. Khi lượng glutamate tại các sợi tiền synapse tăng lên thì chỉ cần một xung điện nhỏ cũng làm giải phóng các glutamate vào trong khe synapse và chúng sẽ tác động lên kênh calci. Bằng cách tác động như trên thì N-acetyl-DL-leucine giúp tăng dẫn truyền các tín hiệu thần kinh từ tiền đình của bên tổn thương về trung ương do đó giúp lập lại sự cân bằng hoạt động của tiền đình bên lành cũng như bên bệnh giúp cắt được triệu chứng chóng mặt. Trong các sản phẩm N-acetyl-DL-leucine được sử dụng hiện nay, Tanganil cho thấy hiệu quả và dễ tiếp cận trong điều trị triệu chứng chóng mặt.

Mặc dù đã được nghiên cứu hàng nghìn năm, điều trị chóng mặt một cách hiệu quả vẫn luôn thử thách các bác sĩ lâm sàng. Bên cạnh việc giải quyết nguyên nhân, khắc phục được tình trạng chóng mặt là vấn đề quan trọng giúp chất lượng cuộc sống của người bệnh sớm được cải thiện, và điều đó chỉ có thể thực hiện được khi các bác sĩ lâm sàng sử dụng và phối hợp các nhóm thuốc điều trị một cách hiệu quả.