

# VAI TRÒ ACETYL-LEUCINE TRONG ĐIỀU TRỊ GIẢM TRIỆU CHỨNG CHÓNG MẶT QUA CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

## THỰC TRẠNG

Chóng mặt không phải là một bệnh lý riêng biệt và đặc hiệu mà là một **hội chứng rối loạn đa giác quan và vận động - cảm giác** do nhiều nguyên nhân và sinh bệnh học khác nhau.<sup>1</sup>

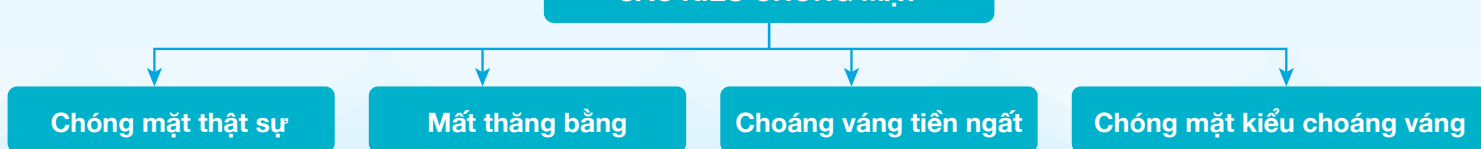
Tỷ lệ chóng mặt ở người > 60 tuổi có thể lên đến 30%, và tăng lên 50% ở người > 85 tuổi. Với tốc độ già hóa dân số toàn cầu, số lượng bệnh nhân ngày càng gia tăng nhanh chóng.<sup>2</sup>

Chóng mặt ở người cao tuổi không chỉ là triệu chứng phổ biến mà còn là dấu hiệu dự báo mạnh mẽ về nguy cơ té ngã, nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do tai nạn ở người > 65 tuổi.<sup>2</sup>

Ngoài ra, chóng mặt cũng làm ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống:<sup>3</sup>

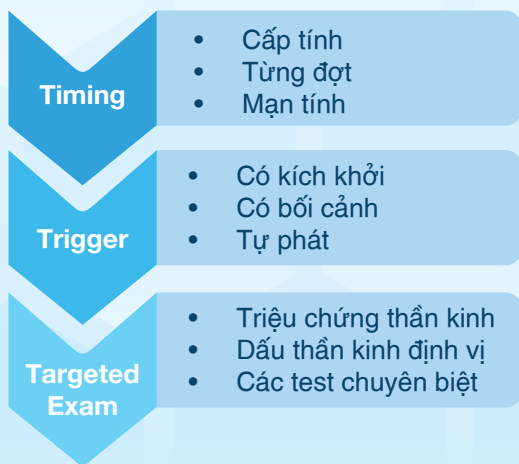
- **54 - 70%** cần tư vấn của bác sĩ
- **15 - 41%** phải nghỉ ốm
- **12 - 40%** không thực hiện được các hoạt động thường ngày
- **10 - 19%** tránh ra khỏi nhà

### CÁC KIỂU CHÓNG MẶT



Hình 1: Các kiểu chóng mặt<sup>4</sup>

### TiTrATE: Timing, TRiggers, And Targeted Exams



Hình 2: Phương pháp tiếp cận chóng mặt TiTrATE<sup>4,5</sup>

### Chóng mặt tiền đình ngoại biên

- Chóng mặt tư thế kích phát lành tính
- Viêm dây thần kinh tiền đình
- Bệnh Menière

### Chóng mặt tiền đình trung ương

- Migraine tiền đình
- Đột quỵ não

Hình 3: Các nguyên nhân chóng mặt phổ biến<sup>4</sup>



Hình 4: Hướng dẫn điều trị chóng mặt<sup>4</sup>

# CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG CỦA ACETYL-LEUCINE TRONG ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG: ĐIỀU HÒA VÀ BÙ TRỪ

## Cơ chế ĐIỀU HÒA tiền đình trong giai đoạn cấp<sup>6,7</sup>

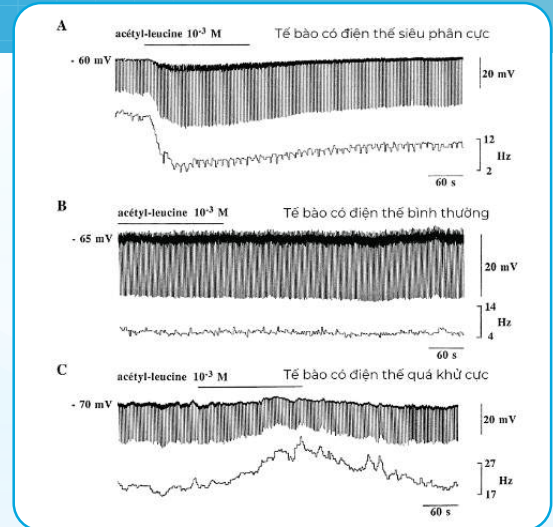
Nghiên cứu của Vidal và cộng sự (2001) cho thấy acetyl-leucine giúp điều hòa hoạt động điện của các neuron nhân tiền đình sau phẫu thuật cắt bỏ mê đạo một bên.<sup>7</sup>

### • Vị trí tác động:

✓ Acetyl-leucine tác động trên lớp phospholipid của màng tế bào neuron tại nhân tiền đình tại thân não.<sup>7</sup>

### • Cơ chế: tác động điện thế màng<sup>7</sup>

- ✓ Kích thích các neuron phân cực quá mức.<sup>7</sup>
- ✓ Ức chế các neuron quá khử cực.<sup>7</sup>
- ✓ Ổn định sự mất cân bằng 2 bên, giúp đưa các neuron khử cực hoặc quá phân cực về điện thế nghỉ (gần -60 mV).<sup>6</sup>



**Hình 5:** Tác động của acetyl-leucine lên điện thế màng của tế bào thần kinh nhân tiền đình.

A. Tế bào có điện thế siêu phân cực,  
B. Tế bào có điện thế bình thường,  
C. Tế bào có điện thế quá khử cực.

Adapted from Vibert N, Vidal PP. European Journal of Neuroscience.2001 Feb;13(4):735-48

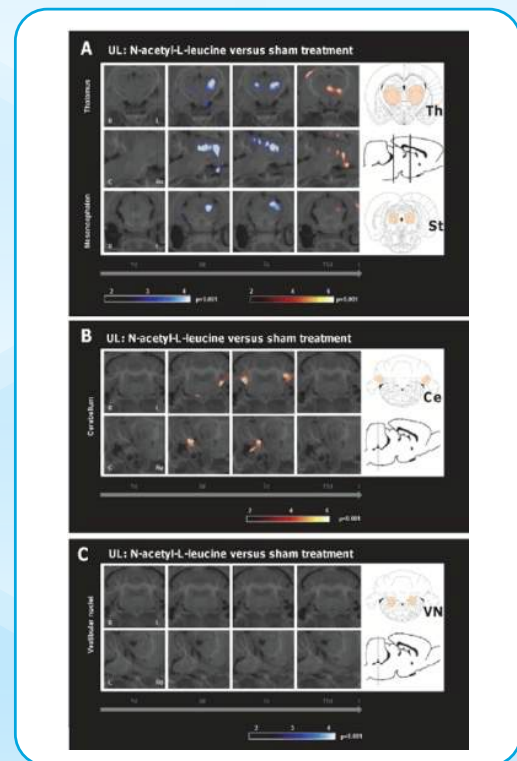
## Cơ chế BÙ TRỪ tiền đình sau giai đoạn cấp<sup>8,9</sup>

Nghiên cứu của Lisa Günther và cộng sự (2015) cho thấy acetyl-leucine giúp thúc đẩy quá trình bù trừ tiền đình sau phẫu thuật cắt bỏ mê đạo một bên.<sup>8</sup>

### • Vị trí tác động: tiểu não tiền đình và đồi thị<sup>8</sup>

### • Cơ chế: tăng hoạt động dẫn truyền tín hiệu<sup>8</sup>

- ✓ **Tiểu não tiền đình:** Tăng hoạt động dẫn truyền tín hiệu tại tiểu não, dẫn tới cân bằng hoạt động nhân tiền đình.<sup>8</sup>
- ✓ **Đồi thị:** Giảm hoạt động phần đồi thị bụng sau, dẫn tới giải các ức chế do phản ứng từ các vùng não khác gây ra, làm gia tăng hoạt động dẫn truyền tín hiệu, giảm sự chênh lệch, và tái lập sự cân bằng.<sup>8</sup>
- ✓ **Glutamate:** Điều hòa dẫn truyền glutamate thông qua aminotransferase chuỗi nhánh, từ đó giúp tăng hoạt động dẫn truyền tín hiệu tại tiểu não, dẫn tới cân bằng nhân tiền đình.<sup>9</sup>
- ✓ **Glucose:** Tăng chuyển hóa glucose trong vùng tiểu não tiền đình, giảm ở vùng đồi thị sau bên và vùng dưới đồi, giúp cung cấp năng lượng cần thiết cho các hoạt động thần kinh và tăng tốc độ phục hồi sau tổn thương tiền đình một bên.<sup>9</sup>



**Hình 6:** Chuyển hóa glucose trong các vùng não bộ khi sử dụng acetyl-leucine so với điều trị giả dược sau phẫu thuật cắt bỏ mê đạo 1 bên.

A. Giảm tín hiệu vùng đồi thị,  
B. Tăng tín hiệu ở tiểu não tiền đình,  
C. Không có sự thay đổi tín hiệu trong nhân tiền đình.

Adapted from Günther L, et al. PLoS One. 2015 Mar 24;10(3):e0120891

# HIỆU QUẢ TRÊN LÂM SÀNG CỦA ACETYL-LEUCINE TRONG CHÓNG MẶT TIỀN ĐÌNH

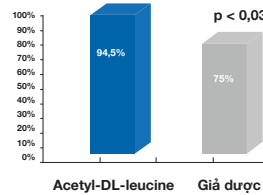
Nghiên cứu về tác dụng của acetyl-DL-leucine trên bệnh nhân chóng mặt ngoại biên cấp tính (Stehle và cộng sự 1992)<sup>10</sup>

## Phương pháp nghiên cứu<sup>10</sup>

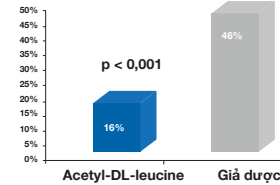
- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mù đôi, đa trung tâm, nhóm song song, có đối chứng với giả dược.
- **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá hiệu quả điều trị chóng mặt của acetyl-DL-leucine.
- **Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân ở cả hai giới có các chẩn đoán sau: viêm thần kinh tiền đình, chóng mặt sau chấn thương, Ménière, chóng mặt tư thế kịch phát lành tính và một số trường hợp chóng mặt không rõ nguyên nhân.
- **Cỡ mẫu:** N = 108
- **Liệu pháp can thiệp:** Bệnh nhân được tiêm tĩnh mạch acetyl-DL-leucine liều 2 g/ngày x 3 ngày hoặc dùng giả dược.

## Kết quả nghiên cứu<sup>10</sup>

### • Giảm rõ rệt cơn chóng mặt<sup>10</sup>



### • Giảm rõ rệt việc kê toa thuốc chống nôn kèm theo<sup>10</sup>



Hình 7: Hiệu quả của acetyl-DL-leucine trong giảm triệu chứng chóng mặt tiền đình<sup>10</sup>

Nghiên cứu về tác dụng của acetyl-DL-leucine ở bệnh nhân rối loạn tiền đình sau phẫu thuật cắt dây thần kinh hoặc cắt mê đạo (Ferber-Viart và cộng sự)<sup>11</sup>

## Phương pháp nghiên cứu<sup>11</sup>

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược.
- **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá tác động của acetyl-DL-leucine trên chức năng tiền đình ở người.
- **Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân ở cả hai giới thỏa mãn:
  - ✓ **Tiêu chí lựa chọn:** 18-70 tuổi, < 100kg, đã phẫu thuật cắt dây thần kinh hoặc cắt mê đạo do u thần kinh hoặc bệnh Ménière nặng.
  - ✓ **Tiêu chí loại trừ:** tiền sử đột quỵ, bệnh lý tim mạch, nghiện rượu, bệnh lý thận, thiếu máu, chậm phát triển trí tuệ, hoặc đang mang thai.
- **Thời gian điều trị và theo dõi:** Theo dõi vào ngày thứ 8, 30, 60 sau phẫu thuật.

• **Cỡ mẫu:** N = 56

- **Liệu pháp can thiệp:** Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm điều trị: acetyl-DL-leucine (viên nén 500mg và dung dịch tiêm 500mg/5ml) hoặc giả dược (viên nén và dung dịch tiêm).

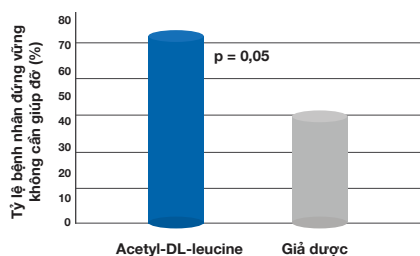
1 mũi  
Sau phẫu thuật 1 giờ

1 mũi x 5 lần  
Mỗi 12 giờ

2 viên x 2 lần/ngày  
Sáng, tối

## Kết quả nghiên cứu<sup>11</sup>

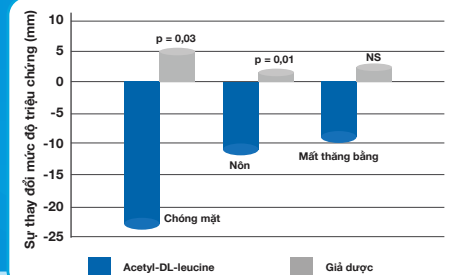
Vào ngày 8 sau phẫu thuật, 75% bệnh nhân ở nhóm sử dụng acetyl-DL-leucine có thể **đứng vững không cần giúp đỡ** (p = 0,05).



Hình 8: Tỷ lệ bệnh nhân đứng vững không cần giúp đỡ vào ngày 8 ở nhóm CP ≤75%\*

Vào ngày 8, ở nhóm CP ≤75%\*:

- **Mức độ chóng mặt giảm** trung bình - 23,5 mm ở nhóm acetyl-DL-leucine và tăng trung bình +4,7 mm ở nhóm giả dược (p = 0,03).
- **Mức độ nôn giảm** -12,3 mm ở nhóm acetyl-DL-leucine và tăng 0,4 mm ở nhóm giả dược (p = 0,01).



Hình 9: Sự thay đổi mức độ triệu chứng đánh giá theo thang điểm VAS\*\* ở nhóm CP ≤75%\*

\*CP (caloric paresis) ≤75%: Mức độ suy giảm phản ứng tiền đình với kích thích nhiệt ≤75%; \*\*VAS (Visual Analog Scale): Thang đo thị giác.

# DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ ẢNH HƯỞNG TEST THĂM DÒ CHỨC NĂNG CỦA ACETYL-LEUCINE

## Dược động học của Acetyl-leucine

**Acetyl-leucine dạng tiêm** có đặc tính dược động 2 pha:<sup>12</sup>

- Pha 1: thuốc được phân bố nhanh vào mô làm nồng độ thuốc giảm nhanh tạo ra thời gian bán hủy pha 1 là 0,11 giờ. **Nghĩa là sau 0,11 giờ thì ½ lượng thuốc dùng sẽ di chuyển vào mô. Điều này tạo ra tác dụng nhanh của thuốc.**
- Pha 2: thuốc tiếp tục được thải trừ chậm với thời gian bán hủy là 1,08 giờ
- Và theo nghiên cứu tại Pháp 1988, sau 7 giờ sẽ không còn thuốc trong cơ thể với liều 1g.

**Acetyl-leucine dạng viên**, sau khi uống, thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau khoảng **2 giờ**.<sup>12</sup>

## Acetyl-leucine và test thăm dò chức năng

**Bảng 1:** Thử nghiệm so sánh ảnh hưởng lên test nhiệt của acetyl-DL-leucine và giả dược (Freyss và cộng sự)<sup>13</sup>

Phương pháp nghiên cứu	Kết quả nghiên cứu
<ul style="list-style-type: none"><li>- 20 bệnh nhân chóng mặt được cho kích thích nhiệt 8 lần trong vòng 1 giờ.</li><li>- Lần lượt kích thích 30 giây tai phải và trái bằng nước nóng (44°C) và lạnh (33°C) cách nhau mỗi 5 phút.</li><li>- Đánh giá rung giật nhãn cầu sau mỗi lần kích thích.</li><li>- Sau lần thứ 4, bệnh nhân được cho acetyl-DL-leucine tiêm tĩnh mạch 1 - 3 ống.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Acetyl-DL-leucine không làm thay đổi cường độ và thời gian rung giật nhãn cầu khi thực hiện test kích thích nhiệt.</li><li>- Ngoài ra acetyl-DL-leucine cũng không làm ảnh hưởng các test ngoại biên và trung ương khác.</li></ul>

**Bảng 2:** Thử nghiệm về ảnh hưởng của acetyl-DL-leucine lên test xoay tròn đánh giá phản xạ nhãn cầu - tiền đình (Leger và cộng sự)<sup>14</sup>

Phương pháp nghiên cứu	Kết quả nghiên cứu
<ul style="list-style-type: none"><li>- 12 người tự nguyện không có tổn thương tiền đình chia 2 nhóm: dùng acetyl-DL-leucine 500mg/5mL hoặc giả dược.</li><li>- Người tham gia được đưa lên ghế xoay Contraves-Goerz.</li><li>- Đo phản xạ mắt tiền đình trong và sau thử nghiệm.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Acetyl-DL-leucine không làm thay đổi tốc độ và tần số của phản xạ mắt - tiền đình khi thực hiện test xoay tròn.</li></ul>

## KẾT LUẬN

**Acetyl-leucine** được chứng minh có hiệu quả giảm chóng mặt qua hai cơ chế chính: điều hòa tiền đình trong giai đoạn cấp và thúc đẩy quá trình bù trừ sau giai đoạn cấp.<sup>7,8</sup> Đối với bệnh nhân rối loạn tiền đình, các nghiên cứu lâm sàng cho thấy acetyl-DL-leucine giúp **giảm các triệu chứng chóng mặt và nôn mửa, cải thiện khả năng đứng vững**.<sup>10,11</sup> Ngoài ra, các nghiên cứu về ảnh hưởng của acetyl-DL-leucine lên test nhiệt và test xoay tròn cho thấy acetyl-DL-leucine không làm ảnh hưởng đến kết quả của những test thăm dò chức năng.<sup>13,14</sup>

Từ viết tắt: CP: caloric paresis, VAS: Visual Analog Scale

Tài liệu tham khảo:

1. Strupp M, Brandt T. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2008 Mar;105(10):173-180
2. Fernández L, Breinbauer HA, Delano PH. *Frontiers in neurology*. 2015 Jun 26;6:144
3. Neuhauser HK. *Handbook of clinical neurology*. 2016 Jan 1;137:67-82
4. Muncie HL, Sirmans SM, James E. *American family physician*. 2017 Feb 1;95(3):154-62
5. Newman-Toker DE, Edlow JA. *Neurol Clin*. 2015 Aug;33(3):577-99, viii
6. Neuzil E, et al. *Bull Soc Pharm Bordeaux*. 2002;141:15-38
7. Vibert N, Vidal PP. *European Journal of Neuroscience*. 2001 Feb;13(4):735-48
8. Günther L, et al. *PLoS One*. 2015 Mar 24;10(3):e0120891
9. Kalla R, Strupp M. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(1):7-13
10. B. Stehle, R. Calvez. Etude comparative en double aveugle contre placebo de l'acétyl leucine dans les vertiges aigus de type périphérique. 1992
11. Ferber-Viart C, et al. *Audiology and Neurotology*. 2008 Jul 29;14(1):17-25
12. Prescribing Information for Tanganil
13. Freyss G, et al. *Les Cahiers d'oto-rhino-laryngologie, de chirurgie cervico-faciale et d'audiophonologie*. 1990;25(9):569-82
14. Léger A, et al. *Médecine et armées*. 1985;13(3):269-74