

- outcome. Prospective multi-centre study on 24 patients]. Rev Neurol (Paris). 2013;169(3):240-248. doi:10.1016/j.neurol.2012.06.016
- Roh H, Kim J, Kim JH, et al.** Analysis of Complications After Cranioplasty with a Customized Three-Dimensional Titanium Mesh Plate. World Neurosurg. 2019;123: e39-e44. doi:10.1016/j.wneu.2018.10.227
 - Mukherjee S, Thakur B, Haq I, Hettige S, Martin AJ.** Complications of titanium cranioplasty--a retrospective analysis of 174 patients. Acta Neurochir (Wien). 2014;156(5): 989-998; discussion 998. doi: 10.1007/s00701-014-2024-x
 - Chen R, Ye G, Zheng Y, et al.** Optimal Timing of Cranioplasty and Predictors of Overall Complications After Cranioplasty: The Impact of Brain Collapse. Neurosurgery. 2023;93(1):84-94. doi:10.1227/neu.0000000000002376
 - De Cola MC, Corallo F, Pria D, Lo Buono V, Calabrò RS.** Timing for cranioplasty to improve neurological outcome: A systematic review. Brain Behav. 2018; 8(11): e01106. doi:10.1002/brb3.1106
 - Kwiecien GJ, Rueda S, Couto RA, et al.** Long-term Outcomes of Cranioplasty: Titanium Mesh Is Not a Long-term Solution in High-risk Patients. Ann Plast Surg. 2018;81(4):416-422. doi:10.1097/SAP.0000000000001559
 - Morton RP, Abecassis IJ, Hanson JF, et al.** Timing of cranioplasty: a 10.75-year single-center analysis of 754 patients. J Neurosurg. 2018; 128(6): 1648-1652. doi:10.3171/2016.11.JNS161917
 - Sauvigny T, Giese H, Höhne J, et al.** A multicenter cohort study of early complications after cranioplasty: results of the German Cranial Reconstruction Registry. J Neurosurg. 2021; 137(2): 591-598. doi:10.3171/2021.9.JNS211549

NHẬN XÉT ĐIỀU TRỊ Ở NGƯỜI BỆNH NỘI TRÚ RỐI LOẠN HỒN HỢP LO ÂU VÀ TRẦM CẢM

Phùng Ngọc Thương^{1,3}, Trần Nguyễn Ngọc^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét đặc điểm điều trị ở người bệnh nội trú rối loạn hỗn hợp lo âu và trầm cảm. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang 75 người bệnh điều trị nội trú tại Viện Sức khỏe tâm thần – Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Tâm thần Hà Nội được chẩn đoán xác định rối loạn hỗn hợp lo âu và trầm cảm (F41.2) theo tiêu chuẩn chẩn đoán của ICD-10, từ tháng 11/2022 tháng đến 03/2023. **Kết quả:** 100% người bệnh được phối hợp thuốc, trong đó phần lớn (86,7%) được phối hợp cả 3 nhóm thuốc chống trầm cảm, an thần kinh và bình thần. Tỷ lệ người bệnh được điều trị hóa dược kết hợp với liệu pháp thư giãn chiếm đa số (68,0%). Sertraline và fluvoxamine là các thuốc chống trầm cảm được chỉ định cao nhất (36,0%). Trong khi đó, quetiapine là an thần kinh được ưu tiên lựa chọn (69,3%). Hầu hết người bệnh được sử dụng diazepam trong quá trình điều trị (90,7%). Táo bón (37,3%) và khô miệng (13,3%) là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất. Sau điều trị, điểm trắc nghiệm tâm lý giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. **Kết luận:** Trong quá trình nội trú, đa số người bệnh rối loạn hỗn hợp lo âu và trầm cảm được chỉ định đa hóa liệu phối hợp cùng liệu pháp thư giãn. Sau 14 ngày điều trị, nhìn chung người bệnh đã thuyên giảm mức độ trầm cảm và cải

thiện được chất lượng giấc ngủ.

Từ khóa: Đặc điểm điều trị, rối loạn hỗn hợp lo âu và trầm cảm, người bệnh nội trú.

SUMMARY

TREATMENT CHARACTERISTICS IN INPATIENT WITH MIXED ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDER

Objective: To describe the treatment characteristics in inpatient diagnosed with comorbid anxiety and depressive disorder (F41.2) according to the ICD-10 criteria. **Method:** Cross-sectional description of 75 inpatients treated at the Mental Health Institute - Bach Mai Hospital and Hanoi Mental Hospital, meeting the diagnosis of mixed anxiety and depressive disorder (F41.2) according to ICD-10 diagnostic criteria, from November 2022 to March 2023. **Results:** 100% of the patients received combination therapy, with the majority (86.7%) receiving a combination of antidepressants, anxiolytics, and antipsychotic. The majority of patients (68.0%) underwent pharmacotherapy combined with relaxation therapy. Sertraline and fluvoxamine were the most commonly prescribed antidepressants (36.0%). Quetiapine was the preferred choice for atypical antipsychotic (69.3%). Diazepam was commonly used during the treatment process (90.7%). Constipation (37.3%) and dry mouth (13.3%) were the most common side effects. After treatment, there was a significant reduction in psychological test scores with $p < 0.001$. **Conclusion:** During inpatient treatment, the majority of patients with comorbid anxiety and depressive disorder received multi pharmacology therapy along with relaxation therapy. After 14 days of treatment, overall, patients showed a gradual reduction in depressive

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

³Bệnh viện Tâm thần Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phùng Ngọc Thương

Email: thuong.phungngoc2004@gmail.com

Ngày nhận bài: 14.9.2023

Ngày phản biện khoa học: 10.11.2023

Ngày duyệt bài: 30.11.2023

symptoms and an improvement in sleep quality.

Keywords: Treatment characteristics, mixed anxiety and depressive disorder, inpatient.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn hỗn hợp lo âu và trầm cảm (RLHHLAVTC) là một rối loạn rất thường gặp. Theo Singleton và cộng sự (2011), RLHHLAVTC chiếm gần một nửa trong tổng số các rối loạn tâm thần ở Anh và gặp gần 4 lần so với rối loạn trầm cảm.¹ Những ca bệnh này thường xuyên gặp ở cả tuyến chăm sóc ban đầu lẫn cơ sở điều trị chuyên khoa tâm thần,² nếu không được điều trị thích hợp sẽ dẫn đến mất chức năng đáng kể³ và tăng nguy cơ tiến triển thành những rối loạn nghiêm trọng hơn. Tuy vậy, cho đến nay, ở nước ta lại chưa có một nghiên cứu chuyên biệt nào về đặc điểm điều trị ở bệnh nhân rối loạn hỗn hợp lo âu và trầm cảm điều trị nội trú. Với mong muốn góp phần nâng cao hiệu quả điều trị bệnh, chúng tôi thực hiện đề tài "*Nhận xét đặc điểm điều trị ở người bệnh nội trú rối loạn hỗn hợp lo âu và trầm cảm*" với mục tiêu mô tả đặc điểm điều trị của nhóm người bệnh trên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu:

- 75 người bệnh điều trị nội trú tại Viện Sức khỏe tâm thần – Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Tâm thần Hà Nội thỏa mãn chẩn đoán rối loạn hỗn hợp lo âu và trầm cảm (F41.2) theo tiêu chuẩn chẩn đoán của ICD-10, từ tháng 11/2022 tháng đến 03/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Tất cả người bệnh được chẩn đoán RLHHLAVTC (mã bệnh F41.2) theo tiêu chuẩn chẩn đoán của ICD-10, phiên bản mô tả lâm sàng và hướng dẫn chẩn đoán, điều trị nội trú tại Viện Sức khỏe Tâm thần và Bệnh viện Tâm thần Hà Nội trong thời gian nghiên cứu với số ngày nằm viện ≥ 14 ngày.

- Gia đình và bản thân người bệnh đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Người bệnh đang mắc các bệnh lý nội/ngoại khoa tình trạng nặng, bệnh lý ác tính.
- Người bệnh sa sút trí tuệ, tổn thương não, nghiện chất.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu:

- Sử dụng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang. Tất cả các bệnh nhân đều được nghiên cứu theo một mẫu bệnh án thống nhất.

Cỡ mẫu: Cỡ mẫu được tính theo công thức "Ước tính một tỉ lệ trong quần thể".

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p(1-p)}{(\epsilon p)^2}$$

Trong đó: n: Cỡ mẫu tối thiểu.

α : Mức ý nghĩa thống kê. $Z^2_{(1-\alpha/2)}$: Hệ số tin cậy. Khi α bằng 0,05 (độ tin cậy 95%) thì $Z^2_{(1-\alpha/2)}$ bằng 1,96²; p = 0,709 là xác suất triệu chứng giảm hưng phấn tình dục ở bệnh nhân RLHHLAVTC trong nghiên cứu của La Đức Cương, 2010.⁴

$\epsilon = 0,2$ là mức độ chính xác tương đối.

Thay vào công thức ta được:

$$n = 1,96^2 \frac{0,709 \cdot (1 - 0,709)}{(0,2 \cdot 0,709)^2} \approx 39$$

Như vậy cỡ mẫu tối thiểu của nghiên cứu là 40 bệnh nhân. Thực tế cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi là 75 bệnh nhân.

Cách chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, tất cả người bệnh được chẩn đoán RLHHLAVTC điều trị nội trú tại Viện Sức khỏe Tâm thần và Bệnh viện Tâm thần Hà Nội từ tháng 11/2022 đến tháng 03/2023 thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ, lấy mẫu đến khi đủ mẫu.

Kỹ thuật thu thập thông tin: - Phòng vấn người bệnh, thân nhân người bệnh.

- Khám bệnh; đánh giá triệu chứng bệnh cơ thể, triệu chứng rối loạn tâm thần tại hai thời điểm: ngay khi nhập viện và ngày điều trị thứ 14.

- Làm trắc nghiệm tâm lý: Mỗi người bệnh được làm thang đánh giá trầm cảm HDRS, thang đánh giá chất lượng giấc ngủ PSQI hai lần ở các thời điểm ngay khi nhập viện và ngày thứ 14.

Số liệu được phân tích và xử lý bằng phần mềm SPSS22.0.

2.3. Đạo đức nghiên cứu. Đây là nghiên cứu mô tả lâm sàng, không can thiệp vào phương pháp điều trị của bác sĩ. Nghiên cứu được sự đồng ý của người bệnh và gia đình. Nghiên cứu được tiến hành khi được sự đồng ý của lãnh đạo Viện Sức khỏe tâm thần, Bệnh viện Tâm thần Hà Nội.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm các phương pháp điều trị của nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm các phương pháp điều trị của nhóm đối tượng nghiên cứu (n=75)

Phương pháp điều trị		n	%
Hóa được	Chỉ chống trầm cảm đơn trị liệu	0	0
	Chỉ chống trầm cảm + Bình thần	3	4,0
	Chỉ chống trầm cảm + An thần kinh	7	9,3
	CTC + ATK + BT	65	86,7

Hóa dược	13	17,3
Hóa dược + Liệu pháp thư giãn	51	68,0
Hóa dược + LP thư giãn + Kích thích từ xuyên sọ	11	14,7

- 100% người bệnh được phối hợp thuốc, trong đó phần lớn (86,7%) được phối hợp cả 3

Bảng 2. Đặc điểm các thuốc được sử dụng (n=75)

Tên thuốc	n	%	Liều điều trị (mg/ngày)		Thời gian X±SD (ngày)	
			Tối thiểu	Tối đa		
TCA	Amitriptyline	8	10,7	25	75	13,4±8,2
SSRI	Sertraline	27	36,0	25	200	16,6±8,6
	Fluvoxamine	27	36,0	100	300	16,7±8,6
SNRI	Venlafaxine	8	10,7	75	300	21,0±7,9
NaSSA	Mirtazapine	16	21,3	15	60	20,1±11,0
ATK	Quetiapine	52	69,3	50	800	16,2±7,1
	Olanzapine	27	36,0	3,75	30	15,4±10,0
	Sulpirid	43	57,3	50	200	16,1±9,7
BT	Diazepam	68	90,7	5	20	10,2±7,9

- Trong số các thuốc chống trầm cảm mới, tỷ lệ bệnh nhân được chỉ định sertraline và fluvoxamine là cao nhất (36,0%).

- Trong khi đó, quetiapine là an thần kinh được ưu tiên lựa chọn (69,3%).

- Hầu hết người bệnh được sử dụng diazepam trong quá trình điều trị (90,7%).

3.3. Đặc điểm các tác dụng không mong muốn

Bảng 3. Đặc điểm các tác dụng không mong muốn (n=75)

Tác dụng không mong muốn	n	%	
Kháng cholinergic	Táo bón	28	37,3
	Khô miệng	10	13,3
	Mờ mắt	4	5,3
	Bí tiểu	3	4,0
Rối loạn chức năng tình dục	4	5,3	
Hoa mắt, chóng mặt	3	4,0	
Giảm/mất cảm giác ngon miệng	3	4,0	
Tăng cân	3	4,0	
Hội chứng bồn chồn bất an	3	4,0	

- So sánh giữa trước và trong quá trình điều trị, kháng cholinergic là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất. Trong đó táo bón (37,3%) và khô miệng (13,3%) có mức độ thường gặp cao nhất.

3.4. So sánh điểm trắc nghiệm tâm lý trước và sau điều trị 14 ngày

Bảng 4. So sánh điểm trắc nghiệm tâm lý trước và sau điều trị 14 ngày

Điểm trung bình	Trước điều trị	Sau điều trị 14 ngày	p
Thang đánh giá trầm cảm Hamilton (HDRS)	21,5±6,2	11,0±7,7	<0,001

nhóm thuốc chống trầm cảm, an thần kinh và bình thần.

- Bên cạnh đó, tỷ lệ người bệnh được điều trị hóa dược kết hợp với liệu pháp thư giãn chiếm đa số (68,0%).

3.2. Đặc điểm các thuốc được sử dụng

Thang đánh giá chất lượng giấc ngủ Pittsburg (PSQI)	16,0±4,1	12,0±4,7	<0,001
---	----------	----------	--------

- Sau điều trị, điểm trắc nghiệm tâm lý giảm có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 100% bệnh nhân được điều trị kết hợp thuốc, trong đó phương thức kết hợp chống trầm cảm + an thần kinh + bình thần có tỷ lệ cao nhất (86,7%). Bên cạnh đó 68,0% đối tượng được kết hợp điều trị hóa dược và liệu pháp thư giãn, chỉ điều trị hóa dược chiếm 17,3%; kết hợp cả hóa dược + LP thư giãn + KT từ xuyên sọ chiếm 14,7% (Bảng 1).

Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Vũ Thị Lan (2015) trên 45 người bệnh nữ RLHHLAVTC 45-59 tuổi điều trị nội trú tại Viện SKTT: 93,3% người bệnh được phối hợp thuốc, trong đó phối hợp cả 3 nhóm thuốc trên là 71,1%. Trong đó chỉ có 4,4% người bệnh được sử dụng liệu pháp thư giãn kết hợp hóa trị liệu, 95,6% số người bệnh còn lại chỉ được điều trị hóa dược và động viên, giải thích từ bác sĩ.⁵

Điều này có thể lí giải trong cơ chế sinh hóa não của rối loạn hỗn hợp lo âu và trầm cảm có sự tham gia của nhiều chất dẫn truyền thần kinh song có 3 amin sinh học đóng vai trò quan trọng: GABA, serotonin, norepinephrine. Đây là cơ sở để có thể phối hợp hóa dược trong điều trị.⁵

Mặt khác, do nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành sau 8 năm, là thời điểm mà các phương pháp không dùng thuốc nói chung và liệu pháp thư giãn nói riêng đang ngày càng củng cố vai trò quan trọng và hiệu quả của mình,

từ đó có thể thấy tỷ lệ người bệnh được kết hợp điều trị phương pháp này nhiều hơn trong quá trình nằm viện.

Bảng 2 cho thấy SSRIs là nhóm thuốc chống trầm cảm mới được dùng nhiều nhất, trong đó sertraline 36,0% liều 25-200mg/ ngày và fluvoxamine 36,0% liều 100-300mg/ ngày; thời gian trung bình điều trị là 16 ngày. Bên cạnh đó, quetiapine là an thần kinh không điển hình được ưu tiên sử dụng (69,3%) với liều 50-800 mg, thời gian điều trị trung bình 16 ngày. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy 90,7% đối tượng sử dụng thuốc bình thần (diazepam) với liều 5-20 mg, thời gian trung bình 10 ngày.

Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Coplan và cộng sự (2015): Trong khi nhóm ức chế tái hấp thu có chọn lọc serotonin (fluvoxamine) được ưu tiên lựa chọn điều trị rối loạn trầm cảm đi kèm với lo âu thì phối hợp quetiapine (liều 25-600mg/ ngày) – nhờ tác dụng an dịu cũng góp phần tăng hiệu quả điều trị. Ngoài ra để nhanh chóng đạt mục tiêu kiểm soát các triệu chứng lo âu, giảm bồn chồn, giúp dễ đi vào giấc ngủ, việc sử dụng benzodiazepine là lựa chọn tốt nhất. ⁶ Có thể nhận thấy trong những năm gần đây ngành dược lý tâm thần đã có những bước tiến mới. Có rất nhiều loại thuốc mới ra đời với các cơ chế tác dụng khác nhau, mang lại hiệu quả điều trị tối ưu cả triệu chứng cảm xúc và triệu chứng cơ thể, đồng thời hạn chế các tác dụng phụ, giúp người bệnh tuân thủ điều trị tốt hơn. Thực tế, việc lựa chọn thuốc điều trị phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố: thuốc sẵn có, khả năng dung nạp thuốc, đáp ứng của cá thể, bệnh cơ thể và các chống chỉ định.⁷

Theo kết quả bảng 3 cho thấy: trong quá trình điều trị, kháng cholinergic là tác dụng không mong muốn thường gặp, trong đó táo bón chiếm tỷ lệ cao nhất (37,3%). Tiếp đến là khô miệng (13,3%), mờ mắt (5,3%), bí tiểu (4,0%).

Kết quả này không tương đồng với kết quả nghiên cứu của Coplan và cộng sự (2015): tác dụng không mong muốn thường gặp nhất gồm rối loạn chức năng tình dục (59-80%) và tăng cân.

Có lẽ do cỡ mẫu của tác giả là 2000 trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi chỉ tiến hành trên cỡ mẫu nhỏ nên chưa đủ dữ liệu để đánh giá đủ các tác dụng không mong muốn này.

Một mặt, các thuốc an thần kinh và các thuốc chống trầm cảm thế hệ mới ít tác dụng phụ không mong muốn hơn so với các thuốc cổ điển, tuy nhiên trong một số trường hợp vẫn có thể xuất hiện tác dụng không mong muốn trong điều trị. Các thuốc an thần kinh mới và các thuốc

chống trầm cảm mới có một số tác dụng phụ không mong muốn giống nhau (táo bón...). Chính vì vậy, khi kết hợp thuốc rất khó phân định tác dụng không mong muốn là do hậu quả sử dụng thuốc an thần kinh hay thuốc chống trầm cảm. Thông qua kết quả nghiên cứu, các thầy thuốc lâm sàng cần phải thận trọng hơn khi chọn lựa thuốc trong điều trị nhằm hạn chế các tác dụng không mong muốn.⁷

Bảng 4 cho thấy có sự khác biệt điểm HDRS và PSQI trung bình trước và sau điều trị 14 ngày: điểm HDRS trước điều trị là $21,5 \pm 6,2$; sau điều trị là $11,0 \pm 7,7$. Điểm PSQI trước điều trị là $16,0 \pm 4,1$; sau điều trị là $12,0 \pm 4,7$. Sau điều trị, điểm trắc nghiệm tâm lý giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Như vậy phần lớn trường hợp điều trị có hiệu quả, bệnh nhân nhận thấy giảm mức độ các triệu chứng trầm cảm và cải thiện chất lượng giấc ngủ.

V. KẾT LUẬN

Trong quá trình nội trú, đa số người bệnh rối loạn hỗn hợp lo âu và trầm cảm được chỉ định đa hóa liệu phối hợp cùng liệu pháp thư giãn.

Sau 14 ngày điều trị, nhìn chung người bệnh đã thuyên giảm mức độ trầm cảm và cải thiện được chất lượng giấc ngủ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Walters K, Buszewicz M, Weich S, King M.** Mixed anxiety and depressive disorder outcomes: prospective cohort study in primary care. *The British Journal of Psychiatry.* 2011;198(6):472-478. doi: 10.1192/bjpp.bp.110.085092
- First MB.** DSM-5 proposals for mood disorders: a cost-benefit analysis. *Current Opinion in Psychiatry.* 2011; 24(1):1-9. doi: 10.1097/YCO.0b013e328340b594
- Fawcett J.** Mixed Anxiety-Depression. *Textbook of Anxiety Disorders Second edition.* American Psychiatric Publishing. 2009;239-259.
- La Đức Cường.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng rối loạn hỗn hợp lo âu và trầm cảm ở bệnh nhân điều trị nội trú. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp 2. Trường Đại học Y Hà Nội. 2010.
- Vũ Thị Lan.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng rối loạn hỗn hợp lo âu và trầm cảm ở người bệnh nữ độ tuổi 45 - 59, điều trị nội trú tại bệnh viện sức khỏe tâm thần từ tháng 9/2014 đến tháng 8/2015. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú. Trường Đại học Y Hà Nội. 2015.
- Jeremy DC, Cindy JA, Venkatesh P, Younsuk K.** Treating comorbid anxiety and depression: Psychosocial and pharmacological approaches. *World journal of Psychiatry.* 2015; 5(4): 366-378. doi: 10.5498/wjp.v5.i4.366
- Hồ Thu Yến.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng các triệu chứng cơ thể của rối loạn trầm cảm ở phụ nữ độ tuổi 45-59. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp 2. Trường Đại học Y Hà Nội. 2012