

## ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA VALPROATE PHỐI HỢP VỚI THUỐC CHỐNG LOẠN THẦN VÀ BENZODIAZEPINE TRONG RỐI LOẠN LƯƠNG CỰC

Ngô Tích Linh\*, Đào Trần Thái\*, Trần Trung Nghĩa\*

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Nhiều thuốc điều hòa khí sắc như lithium, valproate, carbamazepine đã được ứng dụng điều trị hưng cảm trên thế giới, nhưng tại Việt Nam, valproate chỉ mới được sử dụng hạn chế, dựa theo tài liệu thế giới.

**Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả điều trị hưng cảm bằng phối hợp valproate với thuốc chống loạn thần và/hoặc benzodiazepine.

**Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả tiền cứu đánh giá 47 bệnh nhân hưng cảm nặng chẩn đoán bằng tiêu chuẩn DSM-IV-TR, được điều trị phối hợp valproate và thuốc chống loạn thần ± BZD, được theo dõi bằng thang MAS mỗi 7 ngày ( $\pm 1$ ).

**Kết quả - bàn luận:** 47 bệnh nhân hưng cảm nam có độ tuổi trung bình 35.8 ( $\pm 12.7$ ), có điểm MAS giảm từ trên 30 (N0) còn 14 (N14) và đạt dưới 6 ở ngày N35. Liều trung bình valproate từ 800 – 1330mg/ngày, kết hợp với thuốc chống loạn thần qui ước, hoặc olanzapine, hoặc risperidone, và/hoặc diazepam. Các tác dụng phụ thường gặp là tác dụng phụ ngoại tháp và một số ít tác dụng phụ thoáng qua của valproate.

**Kết luận:** Nghiên cứu đề nghị việc kết hợp valproate kết hợp thuốc chống loạn thần và/hoặc diazepam là điều trị thích hợp với giai đoạn hưng cảm, dù cần những nghiên cứu có thiết kế tốt hơn.

**Từ khóa:** valproate, thuốc chống loạn thần, benzodiazepine, giai đoạn hưng cảm, rối loạn lưỡng cực.

### ABSTRACT

#### EVALUATING THE EFFECT OF COMBINATING VALPROATE WITH ANTIPSYCHOTICS AND/OR BENZODIAZEPINE IN BIPOLAR DISORDER

Ngo Tich Linh, Dao Tran Thai, Tran Trung Nghia

\* Y Hoc TP. Ho Chi Minh \* Vol. 14 - Supplement of No 1 - 2010: 430 - 434

**Background:** there are many stabilizers as lithium salt, valproate, carbamazepine prescribed for bipolar patients in the world, but only valproate is applied in Vietnam, based on literature.

**Objective:** evaluate the effect of combining valproate with antipsychotics and/or benzodiazepine to treat manic episode in bipolar disorder type I.

**Method:** research case study, evaluate the treatment with valproate combined one antipsychotic drug and/or BZD in 47 bipolar patients, manic episode, which are monitored by MAS scale every 7 days ( $\pm 1$  day).

**Result and discuss:** mean age of this population is 35.8 ( $\pm 12.7$ ). MAS score decrease from plus 30 point (day 0) to 14 point (day 14<sup>th</sup>), and reach to under 6 point at the 35<sup>th</sup> day. Mean dosage of valproate from 800mg – 1330mg/day, combined with conventional antipsychotics (DRA), or olanzapine, risperidone and/or diazepam. The common side effects are the extrapyramidal syndrome of antipsychotics, and few intermitent side effect of valproate.

\* Bộ môn Tâm thần, khoa Y- Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh  
Địa chỉ liên hệ: BS Trần Trung Nghĩa

ĐT:

Email:

**Conclusion:** *the research propose the combination of valproate and/or one antipsychotics, and/or BZD for manic episode of bipolar disorder, although a better research method for a exacter result.*

**Keywords:** *valproate, antipsychotics, benzodiazepine, manic episode, bipolar disorder.*

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ 1895, khi bắt đầu biết về hưng cảm, việc điều trị đã có nhiều thay đổi. Lithium được John Cade sử dụng từ 1949, đến 1970 được FDA (Food and Drug association) công nhận trong điều trị phòng ngừa rối loạn lưỡng cực. Sau đó, các thuốc khác như valproate, carbamazepine, BZD ... dần được áp dụng<sup>(1)(4)</sup>. Tuy vậy, việc lựa chọn thuốc điều trị hưng cảm vẫn còn nhiều rắc rối. Tại Việt Nam, điều này càng gặp nhiều tranh cãi hơn do chưa được nghiên cứu đến.

Các nghiên cứu về hưng cảm và điều trị hưng cảm đều nhắc đến tính kém đáp ứng với điều trị. Do đó, có các khái niệm được đặt ra liên quan đến tính đáp ứng này: thuyên giảm sau ít nhất 8 tuần, hồi phục sau ít nhất 8 tuần, tái phát, tái diễn, trong đó việc điều trị con cấp và phòng ngừa đều có tính chất quan trọng như nhau. Việc sử dụng thuốc được cân nhắc đều liên quan đến 2 quá trình điều trị này<sup>(3)</sup>.

Có nhiều cách chọn lựa, nhưng các thuốc được khuyến cáo hàng đầu là: lithium, valproate, carbamazepine, lamotrigine<sup>(2)</sup>. Về sau, với việc phát hiện ra các thuốc chống loạn thần không điển hình, cũng như nghiên cứu trở lại các thuốc chống loạn thần trong điều trị hưng cảm, olanzapine và các thuốc chống loạn thần khác cũng được đưa vào hướng dẫn điều trị hưng cảm<sup>(4)(5)</sup>. Bên cạnh đó, việc điều trị hưng cảm trong giai đoạn cấp tính còn phối hợp với một số nhóm khác nhằm đạt hiệu quả nhanh nhất và tốt nhất (dung nạp, an toàn...) như: BZD, verapamil,...

## Mục tiêu

Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá lại hiệu quả của valproate phối hợp thuốc chống loạn thần và/hoặc BZD đối với bệnh nhân hưng cảm ở Việt Nam.

## PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu đã tiến hành thu thập số liệu trong thời gian 21 tháng, từ cuối năm 2004 đến giữa năm 2006 với thiết kế mô tả tiền cứu. Tổng số 47 trường hợp bệnh nhân đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn nhận và loại mẫu được ghi nhận các số liệu bệnh lý và theo dõi quá trình trị liệu tại khoa nội trú Bệnh viện Tâm Thần TP.HCM. Tiêu chuẩn chẩn đoán theo DSM-IV-TR, theo dõi tiến triển bằng thang MAS (Mania Assessment Scale của Bech-Rafaelsen) mỗi 7 ngày ( $\pm 1$ ).

## Đặc điểm mẫu

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là 35.8 ( $\pm 12.7$ ) với tỷ lệ về nghề nghiệp khá đồng đều giữa không có việc, nghề tự do, lao động tay chân và lao động trí óc (#25%). Tuy vậy, học vấn của nhóm bệnh nhân nghiên cứu khá cao (#50% có trình độ từ cấp 3 trở lên), chỉ có khoảng 15% có trình độ cấp 1 hoặc không đi học.

Thời gian bệnh trung bình (từ lúc phát bệnh đến hiện tại) của nhóm bệnh nhân này khoảng 6 năm với tuổi phát bệnh trung bình là 29. Thời gian giai đoạn hưng cảm hiện tại (đến lúc điều trị) là 37.5 ngày. Đa số có ít hơn 2 giai đoạn hưng cảm trong 1 năm nhưng đa số đã có từ 2 giai đoạn hưng cảm trở lên cho đến lúc đưa vào nghiên cứu. Tuy vậy, có đến gần 45% mới được điều trị lần đầu tiên.

Tình trạng lạm dụng chất chủ yếu là rượu và thuốc lá, nhưng cũng có đến 51.1% không có tiền căn sử dụng chất gì.

Trong phân tích yếu tố bỏ trị, ngoại trừ yếu tố sử dụng chất, không ghi nhận các yếu tố khác có liên quan đến sự tuân thủ thời gian điều trị của nghiên cứu (28 ngày). Nhóm bệnh nhân không sử dụng chất có tỷ lệ bỏ trị cao hơn hẳn (15/24) ( $p < 0.05$ ). Ngay cả điểm trung bình thang MAS lúc bắt đầu nghiên cứu giữa 2 nhóm (bỏ trị và tuân trị) cũng tương đồng nhau (28.8 ~ 31.7

ngày), cũng như điểm MAS trung bình lúc xuất viện (10.5 ~ 9.1 ngày). Điều này có thể xem là có những bệnh nhân đáp ứng nhanh với điều trị phối hợp và đòi hỏi xuất viện sớm.

**Bảng 1:** Mối liên quan giữa lạm dụng chất và sự tuân trị

	Lạm dụng chất		Tổng cộng
	Không	Có	
Bỏ trị	15	9	24
Tuân thủ	9	14	23
Tổng cộng	24	23	47

### KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Với toàn bộ bệnh nhân đều trong giai đoạn hưng cảm nặng, nhưng điểm thang MAS giảm ngoạn mục trong quá trình theo dõi trị liệu, có ý nghĩa thống kê ( $p < 0.05$ ). Điểm trung bình thang MAS đã giảm từ hưng cảm nặng thành nhẹ bắt đầu từ ngày thứ 14 của điều trị (có thể xem là đáp ứng với điều trị), và đến ngày thứ 35 thì không còn triệu chứng hưng cảm. Tuy nhiên, dường như valproate không đạt hiệu quả nhanh như trong y văn (7 – 10 ngày).

**Bảng 2:** Mối liên quan giữa thời gian điều trị và số điểm thang MAS

	N	Trung bình MAS
Nhập viện	47	30.17
Ngày thứ 7	47	20
Ngày thứ 14	43	14
Ngày thứ 21	32	11.8
Ngày thứ 28	23	9.39
Ngày $\geq 35$	16	4.5

Nếu kết thúc đúng như qui định thời gian theo dõi của nghiên cứu (28 ngày), dù vậy, vẫn còn những trường hợp còn biểu hiện hưng cảm: nặng hoặc nhẹ. Điều này một lần nữa khẳng định việc điều trị giai đoạn hưng cảm không được ngưng sớm.

**Bảng 3:** Mức độ hưng cảm sau 28 ngày điều trị

Phân loại hưng cảm ngày 28	Tần số	Tỷ lệ %
Không (MAS $\leq 5$ )	21	44.7
Nhẹ (6 – 14)	21	44.7
Nặng ( $> 14$ )	5	10.6
Tổng cộng	47	100.0

Trong nghiên cứu, 100% bệnh nhân đều được phối hợp thuốc ngay từ ban đầu, có trường

hợp chỉ phối hợp valproate và diazepam (9/47), có trường hợp là valproate và thuốc chống loạn thần (12/47), nhưng đa số là kết hợp valproate với cả thuốc chống loạn thần và diazepam (26/47). Đặc điểm phối hợp valproate với thuốc chống loạn thần được ghi nhận là có liên quan đến tuổi phát bệnh và độ tuổi trung bình ( $p < 0.05$ ).

Phối hợp thuốc valproate và thuốc chống loạn thần lại không ghi nhận có liên quan đến tần suất con trong năm và thứ tự con hiện tại. Phối hợp valproate + thuốc chống loạn thần + diazepam có tỷ lệ hưng cảm nặng cao nhất (#85%).

**Bảng 4:** Phối hợp valproate với CLT liên quan đến tuổi phát bệnh và độ tuổi trung bình

	Valproate + CLT	N	Trung bình
Tuổi	Có	38	33.39
	Không	9	46.22
Tuổi phát bệnh	Có	38	26.79
	Không	9	38.7

**Bảng 5:** Mối liên quan giữa việc phối hợp valproate + CLT với tần suất con/năm

Tần suất con/năm	Phối hợp valproate + CLT		Tổng cộng
	Có	Không	
< 1 con/năm	20	6	26
Từ 1 con/năm trở lên	18	3	21
Tổng cộng	38	9	47

**Bảng 6:** Mối liên quan giữa việc phối hợp valproate + CLT với thứ tự con hiện tại

Con hiện tại	Phối hợp valproate + CLT		Tổng cộng
	Có	Không	
Con thứ 1 – 2	20	6	26
Con thứ 3 trở lên	18	3	21
Tổng cộng	38	9	47

Đặc điểm phối hợp thuốc trên còn có liên quan đến biểu hiện loạn thần khi đưa vào nghiên cứu: nhóm phối hợp thuốc có tỷ lệ biểu hiện loạn thần cao hơn (33/38) ( $p < 0.05$ ). Tuy vậy, có đến 5/9 bệnh nhân có biểu hiện loạn thần nhưng không cần dùng thuốc chống loạn thần mà bệnh vẫn ổn định (điểm MAS giảm). Phối hợp thuốc như trên cũng phù hợp với y văn (Keck, 1992; Hội nghị đồng thuận 1996): đa trị

liệu có kết quả tốt hơn đơn trị liệu trong giai đoạn cấp và giai đoạn duy trì; đáp ứng cao khi có triệu chứng loạn thần.

**Bảng 7:** *Mối liên quan giữa việc phối hợp valproate+CLT với biểu hiện loạn thần*

Biểu hiện loạn thần	Phối hợp valproate + CLT		Tổng cộng
	Có	Không	
Không	5	4	9
Có	33	5	38
Tổng cộng	38	9	47

Điểm thang MAS lúc nhập viện và lúc kết thúc theo dõi cũng không thấy có liên quan đến việc phối hợp với thuốc chống loạn

**Bảng 8:** *Mối liên quan giữa việc phối hợp valproate+CLT với số điểm thang MAS*

	Phối hợp valproate + CLT	N	Trung bình MAS
MAS lúc NV	Có	38	30.76
	Không	9	27.67
MAS lúc ngưng đánh giá	Có	38	6.76
	Không	9	10.11

Valproate được dùng tăng dần liều theo từng đợt đánh giá. Liều ở cuối đợt đánh giá của valproate là 1333.33mg/ngày. Với thuốc chống loạn thần, dù thuốc DRA (thuốc chống loạn thần qui ước) gây nhiều tác dụng phụ ngoại tháp, nhưng vẫn được dùng nhiều nhất trong 3 đợt đánh giá đầu (ngày 7, 14, 21) và cũng tăng dần liều lượng dùng trong ngày. Olanzapine cũng được dùng nhiều, và cuối cùng là risperidone. Diazepam là thuốc BZD duy nhất được dùng trong nghiên cứu, vì đây là thuốc phổ biến nhất tại BVTT, với liều cao nhất ở đợt đánh giá ngày thứ 14, trung bình 7.61mg/ngày.

**Bảng 9:** *Mối liên quan giữa liều trung bình các thuốc valproate, diazepam, DRA, olanzapine với số ngày điều trị*

Liều trung bình/ngày đánh giá	Valproate	Diazepam	Thuốc DRA	Olanzapine	Risperidone
N7	833.33	7	364.5	13.1	4
N14	956.1	7.61	422.8	13	4.57
N21	1137.9	6.43	430.8	16.43	4
N28	1200	5	100	15	4
N35	1333.33	5		20	

Tác dụng phụ ghi nhận trong quá trình theo dõi chủ yếu là tác dụng phụ ngoại tháp do thuốc chống loạn thần, ghi nhận được ở tất cả các đợt đánh giá. Kể đến là những tác dụng phụ tiêu hóa của valproate như đầy hơi, khó tiêu, an thần, rụng tóc nhưng được dung nạp dần ở những ngày sau đó. Tác dụng phụ tăng cân do valproate hoặc thuốc chống loạn thần không có ý nghĩa thống kê dù cân trọng trung bình tăng khoảng 3kg so với ngày đầu đưa vào đánh giá.

**Bảng 10:** *Mối liên quan giữa với tác dụng phụ và cân nặng trung bình với thời gian điều trị*

Ngày đánh giá	Tác dụng phụ	Cân nặng trung bình
N7	11/47	62.14
N14	12/43	62.31
N21	10/32	63.37
N28	8/23	68.9
N35	6/16	65

## KẾT LUẬN

Điều trị hưng cảm ở BVTT TP.HCM vẫn dựa chủ yếu theo y văn với liều valproate trung bình từ 830 – 1330mg/ngày, có kết hợp với BZD và/hoặc thuốc chống loạn thần. Việc kết hợp điều trị này đạt kết quả cao với thay đổi điểm thang MAS khá nhanh, từ hưng cảm nặng thành hưng cảm nhẹ từ ngày thứ 14 và về bình thường ở ngày thứ 35. Các tác dụng phụ ngoại tháp do thuốc chống loạn thần khá nhiều và một số tác dụng phụ thoáng qua của valproate có thể gặp. Tuy vậy, vẫn cần những thiết kế nghiên cứu chuẩn hơn để có thể đánh giá đầy đủ hơn về điều trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baker R.W. và cs. The impact of response to previous mood stabilizer therapy on response to olanzapine versus placebo for acute mania. In: Bipolar Disord. 2002 Feb; 4(1): 43-49.
2. Bowden C. The effectiveness of divalproate in all forms of mania and the broader bipolar spectrum: many questions, few answers. In: J Affect Disord. 2004 Apr;79 Suppl 1: S9-14.
3. Chengappa KN, Tohen M và cs. Response to placebo among bipolar I disorder patients experiencing their first manic episode. In: Bipolar Disord, 2000 Dec;2(4): 332 – 335.
4. Ertugrul A, Meltzer HY. Antipsychotic drugs in bipolar disorder.. In: Int J Neuropsychopharmacol. 2003 Sep; 6(3): 277-84.

5. Green AI, Tohen M và cs. Clozapine in the treatment of refractory psychiatric mania. In: Am J Psychiatry, 2000 Jun;157(6): p982 – 986.
6. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, Rush AJ, Keck PE Jr, McElroy SL, Luckenbaugh DA, Pollio C, Kupka R, Nolen WA., Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. In: J Clin Psychiatry. 2003 Jun; 64(6): 680-90; quiz 738-9



