

# Phân tích đặc điểm sử dụng thuốc chống trầm cảm ở bệnh nhân trầm cảm ngoại trú tại Bệnh viện Tâm thần Đà Nẵng

Trần Thị Thúy Nga<sup>1</sup>, Đoàn Thị Phương Thúy<sup>1</sup>, Trần Lê Thiên Nhật<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thùy Trang<sup>2</sup>

(1) Khoa Dược, Trường Đại học Kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng

(2) Khoa Dược, Bệnh viện Tâm thần Đà Nẵng

## Tóm tắt

**Đặt vấn đề:** Trầm cảm là một rối loạn tâm thần phổ biến trên toàn thế giới cũng như ở Việt Nam, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống và tính mạng của người bệnh do nguy cơ tự tử cao. Việc điều trị sớm và sử dụng thuốc hợp lý sẽ giúp nâng cao hiệu quả điều trị và giảm gánh nặng với sức khỏe cộng đồng. **Mục tiêu:** Phân tích đặc điểm sử dụng thuốc chống trầm cảm và mức độ tương tác thuốc gặp phải ở bệnh nhân trầm cảm ngoại trú. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 252 bệnh nhân trầm cảm điều trị ngoại trú tại bệnh viện Tâm thần Đà Nẵng, phương pháp mô tả cắt ngang. **Kết quả:** 92,1% được chỉ định phác đồ đa trị, nhóm SSRI chiếm tỉ lệ cao nhất (45,6%), tiếp theo là nhóm TeCA (37,9%), TCA (16,2%), và SNRI (0,3%). Ở nhóm SSRI, có 110/166 trường hợp được chỉ định Fluoxetin (66,3%), tiếp sau là Sertralin 31,9%, Fluvoxamin và Escitalopram lần lượt chỉ chiếm 1,2% và 0,6%. Trong 480 lượt có sử dụng nhóm thuốc hỗ trợ, tỉ lệ bệnh nhân sử dụng kết hợp thêm nhóm thuốc chống loạn thần là cao nhất (51,0%), gồm các thuốc: Olanzapin, Sulpirid,... Số bệnh nhân được chỉ định thuốc hợp lý là 223/252 trường hợp (88,5%). Kết quả tương tác giữa các thuốc phần lớn ở mức độ nghiêm trọng. **Kết luận:** Các thuốc chống trầm cảm được chỉ định phù hợp với khuyến cáo chiếm tỉ lệ cao và tương tác thuốc xuất hiện trong các đơn thuốc với tỉ lệ cao (50,8%) và đa phần ở mức độ nghiêm trọng.

**Từ khóa:** Trầm cảm, thuốc chống trầm cảm, sử dụng thuốc chống trầm cảm, tương tác thuốc

## Abstract

# Analysing antidepressant use in depression outpatients at Da Nang Psychiatric Hospital

Tran Thi Thuy Nga<sup>1</sup>, Doan Thi Phuong Thuy<sup>1</sup>, Tran Le Thien Nhat<sup>1</sup>, Nguyen Thi Thuy Trang<sup>2</sup>

(1) Faculty of Pharmacy, Da Nang University of Medical Technology and Pharmacy

(2) Department of Pharmacy, Da Nang Psychiatric Hospital

**Background:** Depression is a common psychiatric disorder worldwide as well as Vietnam, greatly affecting the quality of life and threatening patient lives due to the high risk of suicide. Early treatment and appropriate use of drugs will help improve the effectiveness of treatment and reduce the burden on public health. **Objectives:** To analyze antidepressant use and level of drug interactions encountered in depression outpatient. **Materials and methods:** 252 depression outpatients at Da Nang Psychiatric Hospital, cross-sectional description method. **Results:** The multivalent treatment regimen was initiated on admission in 92.1% of cases, SSRI group accounted for the highest proportion (45.6%), followed by TeCA, TCA and SNRI, at 37.9%; 16.2% and 0.3% respectively. In the SSRI group, Fluoxetine was administered for 110/166 cases (66.3%); followed by Sertraline 31.9%; Fluvoxamine and Escitalopram accounted for only 1.2% and 0.6%, respectively. Out of 480 times using supportive medicine group, the highest percentage of patients using antipsychotic drugs (51.0%), including: Olanzapine, Sulpiride,... The number of patients being administered rational drug was 223/252 cases (88.5%). The results of drug interactions are largely severe. **Conclusions:** Antidepressants indicated in accordance with the recommendation accounted for a high proportion and drug interactions appear in prescriptions at a high rate (50.8%) and are mostly severe.

**Key words:** Depression, antidepressants, antidepressants use, drug interaction.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trầm cảm là một rối loạn về cảm xúc, với đặc điểm chung là bệnh nhân thấy buồn chán, mất hứng

thú, cảm thấy tội lỗi, giảm giá trị bản thân, khó ngủ, khả năng làm việc kém và khó tập trung [12]. Trong cơ cấu bệnh lý tâm thần, rối loạn trầm cảm đứng

thứ hai về tính thường gặp và chiếm 20% số bệnh nhân nặng tại các trung tâm chăm sóc sức khỏe tâm thần [3].

Tổng số người mắc trầm cảm trên toàn cầu theo ước tính của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2015 là hơn 300 triệu người (khoảng 4,4%); trong đó có 788.000 người chết do tự tử mỗi năm. Và ở Việt Nam tỉ lệ này chiếm 4,0% [12]. Những con số này được xem như một lời cảnh báo cho tất cả các quốc gia để xem xét cách tiếp cận và giải quyết với mức độ cấp thiết vì đây không chỉ là vấn đề sức khỏe cộng đồng mà còn liên quan đến phát triển kinh tế.

Do tính phổ biến và hậu quả nghiêm trọng của nó, trầm cảm đã trở thành một vấn đề lớn đối với sức khỏe cộng đồng và việc lựa chọn phác đồ điều trị hợp lý trở nên cấp thiết.

Vì vậy để giúp cho công tác điều trị trầm cảm ngày càng hiệu quả, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu với hai mục tiêu:

1. Phân tích đặc điểm sử dụng thuốc chống trầm cảm.
2. Phân tích mức độ và hậu quả tương tác thuốc gặp phải trên các đơn thuốc của bệnh nhân trầm cảm ngoại trú.

### 3. KẾT QUẢ

#### 3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

##### 3.1.1. Phân bố theo tuổi và giới

**Bảng 1.** Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Đặc điểm		Số bệnh nhân	Tỉ lệ %	Đặc điểm		Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Tuổi	<16	1	0,4	Giới	Nam	95	37,7
	16 – 45	113	44,8		Nữ	157	62,3
	>45 – 65	112	44,4	<b>Tổng</b>		<b>252</b>	<b>100,0</b>
	>65	26	10,4	<b>Tuổi trung bình: 46,2 ± 16,2</b>			

*Nhận xét:* Bệnh nhân chủ yếu tập trung vào hai nhóm tuổi là 16 – < 45 và 45 – < 65, lần lượt chiếm tỉ lệ là 44,8% và 44,4%. Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là 46,2 ± 16,2. Số lượng bệnh nhân nữ cao hơn nam, tỉ lệ nam/nữ là 1/1,65.

##### 3.1.2. Các thể lâm sàng và mức độ trầm cảm theo ICD-10

**Bảng 2.** Phân nhóm bệnh nhân theo mã ICD-10

Các thể lâm sàng và mức độ trầm cảm	Mã số	Số BN	Tỉ lệ %	Tổng
<b>Giai đoạn trầm cảm</b>				
F32				
Vừa không có triệu chứng cơ thể	F32.0	111	68,9	161 (63,9%)
Vừa có triệu chứng cơ thể	F32.1	7	4,3	
Nặng không có loạn thần	F32.2	32	19,9	
Nặng có loạn thần	F32.3	11	6,9	
<b>Rối loạn trầm cảm tái diễn</b>				
F33				
Vừa không có triệu chứng cơ thể	F33.0	43	47,3	

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân điều trị ngoại trú tại bệnh viện Tâm thần Đà Nẵng, thỏa mãn các tiêu chuẩn: được chẩn đoán rối loạn trầm cảm và trầm cảm tái diễn (đơn thuốc có ghi mã F32 và F33 theo ICD-10), có sử dụng ít nhất một thuốc chống trầm cảm và trường hợp khám nhiều lần trong thời gian nghiên cứu, chỉ lấy đơn lần đầu tiên.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, không can thiệp. Hồi cứu dựa trên đơn thuốc của các bệnh nhân ngoại trú. Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện, không xác suất, có mục đích theo tiêu chuẩn chọn mẫu của đề tài và lấy tất cả mẫu thỏa mãn tiêu chuẩn trong thời gian 01/1/2019 - 30/6/2019.

### 2.3. Tiêu chuẩn đánh giá:

+ Phân tích sự lựa chọn và phối hợp thuốc ban đầu trong quá trình điều trị dựa trên khuyến cáo của Hội tâm thần Hoa Kỳ (APA) - 2010: Nếu lựa chọn sử dụng thuốc ban đầu tuân theo hướng dẫn điều trị của APA, ghi nhận là “hợp lý”, các trường hợp còn lại ghi nhận là “không hợp lý”.

+ Xác định nguy cơ tương tác thuốc dựa vào phần mềm micromedex 2.0 drug interaction.

Vừa có triệu chứng cơ thể	F33.1	12	13,2	91(36,1%)
Nặng không có loạn thần	F33.2	20	22,0	
Nặng có loạn thần	F33.3	16	17,5	
<b>Tổng</b>				<b>252(100,0%)</b>

*Nhận xét:* Số bệnh nhân ở giai đoạn trầm cảm cao hơn rối loạn trầm cảm tái diễn. Các trường hợp trầm cảm vừa không có triệu chứng cơ thể chiếm tỉ lệ cao nhất, ở cả hai thể lâm sàng.

### 3.2. Đặc điểm sử dụng thuốc

#### 3.2.1. Phác đồ điều trị trầm cảm sử dụng trên bệnh nhân rối loạn trầm cảm

**Bảng 3.** Phác đồ điều trị được sử dụng trên bệnh nhân trầm cảm

Phác đồ		Số bệnh nhân	Tỉ lệ %	Tổng nhóm N(%)
Đơn trị (CTC)		2		2 (7,9)
Đa trị (CTC phối hợp với)	CTC khác	45	18,0	250 (92,1)
	CLT	202	80,8	
	CLT+CKS	1	0,4	
	CLT+CLA-GN	2	0,8	
<b>Tổng</b>				<b>252 (100,0)</b>

(CTC: Chống trầm cảm; CLT: Chống loạn thần; CKS: Chính khí sắc; CLA-GN: Chống lo âu-gây ngủ)

*Nhận xét:* Phác đồ đa trị chiếm tỉ lệ rất cao 92,1%, trong đó sự kết hợp giữa thuốc chống trầm cảm với nhóm chống loạn thần là cao nhất 80,8%.

#### 3.2.2. Các nhóm thuốc và thuốc chống trầm cảm

**Bảng 4.** Các nhóm thuốc và thuốc chống trầm cảm được sử dụng

Nhóm	Tên thuốc	Hàm lượng	Số lượt dùng	Tỉ lệ %	Tổng nhóm N(%)
<b>Các nhóm thuốc và thuốc chống trầm cảm</b>					
TCA	Amitriptylin	25 mg	54	91,5	59 (16,2)
	Tianeptin	12,5 mg	5	8,5	
TeCA	Mirtazapin	15 mg, 30 mg	138	100	138 (37,9)
SSRI	Sertralín	50 mg, 100 mg	53	31,9	166 (45,6)
	Fluoxetin	20 mg, 40 mg	110	66,3	
	Fluvoxamin	100 mg	2	1,2	
	Escitalopram	5 mg	1	0,6	
SNRI	Venlafaxin	75 mg	1	100	1 (0,3)
<b>Tổng</b>					<b>364 (100,0)</b>
<b>Các nhóm thuốc và thuốc hỗ trợ</b>					
Chống loạn thần	Aripiprazol	5 mg	4	1,6	245 (51,0)
	Sulpirid	25 mg, 50 mg	107	43,7	
	Olanzapin	5 mg, 10 mg	118	48,2	
	Clozapin	25 mg, 100 mg	3	1,2	
	Risperidon	2 mg	10	4,1	
	Quetiapin	50 mg, 200 mg	2	0,8	
	Haloperidol	1,5 mg	1	0,4	

CKS	Natri valproat	500 mg,	1	50,0	2 (0,4)
	Carbamazepin	200 mg	1	50,0	
CLA-GN	Diazepam	5 mg	2	7,7	26 (5,4)
	Phenobarbital	100 mg	1	3,8	
	Zopicon	7,5 mg	17	65,4	
	Melatonin	3 mg	6	23,1	
Nhóm Khác	Vitamin và khoáng chất		111	53,6	207 (43,2)
	Đông dược		96	46,4	
<b>Tổng</b>					<b>480 (100,0)</b>

(TCA (Tricyclic antidepressant): Chống trầm cảm 3 vòng; TeCA (Tetracyclic antidepressant): Chống trầm cảm 4 vòng; SSRI (Selective serotonin reuptake inhibitor): Ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin; SNRI (Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor): Ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin).

**Nhận xét:** Trong các nhóm thuốc chống trầm cảm được sử dụng thì nhóm SSRI chiếm tỉ lệ cao nhất (45,6%). Hoạt chất được dùng nhiều nhất trong nhóm này là fluoxetin (66,3%). Trong 480 lượt có sử dụng nhóm thuốc hỗ trợ, tỉ lệ bệnh nhân sử dụng kết hợp thêm thuốc chống loạn thần cao hơn các nhóm còn lại.

### 3.3. Tính hợp lý trong lựa chọn thuốc

**Bảng 5.** Tính hợp lý về lựa chọn thuốc trên bệnh nhân

Thể lâm sàng		Lựa chọn thuốc hợp lý theo khuyến cáo APA [5] N(%)	Lựa chọn thuốc không hợp lý theo khuyến cáo APA [5] N(%)
Giai đoạn trầm cảm (F32)	F32.0	106 (47,5)	5 (17,2)
	F32.1	6 (2,7)	1 (3,5)
	F32.2	28 (12,6)	4 (13,8)
	F32.3	8 (3,6)	3 (10,3)
Trầm cảm tái diễn (F33)	F33.0	36 (16,1)	7 (24,1)
	F33.1	10 (4,5)	2 (7,0)
	F33.2	16 (7,2)	4 (13,8)
	F33.3	13 (5,8)	3 (10,3)
<b>Tổng</b>		<b>223 (88,5%)</b>	<b>29 (11,5%)</b>

**Nhận xét:** Số bệnh nhân được chỉ định thuốc hợp lý là 223/252 trường hợp (88,5%), trong đó thể giai đoạn trầm cảm có bệnh nhân lựa chọn thuốc hợp lý hơn so với thể trầm cảm tái diễn.

### 3.4. Tương tác thuốc

**Bảng 6.** Tỉ lệ tương tác xuất hiện trên đơn thuốc của bệnh nhân

Tương tác	Số đơn thuốc (Tỉ lệ%)	
Không		124 (49,2)
1 tương tác	66 (51,6)	128 (50,8)
2 tương tác	46 (35,9)	
3 tương tác	16 (12,5)	

**Nhận xét:** 50,8% đơn thuốc có xảy ra tương tác, trong đó trường hợp xuất hiện 1 tương tác chiếm tỉ lệ cao nhất 51,6%.

**Bảng 7.** Tương tác giữa các thuốc chống trầm cảm, thuốc chống trầm cảm và thuốc hỗ trợ

Mức độ tương tác	Thuốc 1	Thuốc 2	Hậu quả tương tác	Tần suất	Tỉ lệ%
<b>Tương tác giữa các thuốc chống trầm cảm</b>					
Nghiêm trọng	Amitriptylin	Fluoxetin	Tăng nguy cơ ngộ độc thuốc TCA, kéo dài khoảng QT và hội chứng serotonin	11	8,8
	Amitriptylin	Sertralin	Tăng nguy cơ mắc hội chứng serotonin	6	4,8
	Amitriptylin	Mirtazapin		10	8
	Fluoxetin	Mirtazapin		79	63,2
	Mirtazapin	Sertralin		19	15,2
<b>Tổng</b>				<b>125</b>	<b>100,0</b>
<b>Tương tác giữa thuốc chống trầm cảm và thuốc dùng kèm</b>					
Nghiêm trọng (71/72 trường hợp) 98,6%	Sertralin	Aripiprazol	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT	4	5,6
	Sertralin	Olanzapin		23	32,4
	Sertralin	Quetiapin		1	1,4
	Fluoxetin	Clozapin	Tăng tác dụng phụ Clozapin và tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT	1	1,4
	Fluoxetin	Haloperidol	Tăng nguy cơ nhiễm độc Haloperidol; tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh	1	1,4
	Fluoxetin	Olanzapin	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT	33	46,5
	Fluoxetin	Risperidon	Tăng nồng độ Risperidon trong huyết tương và tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT	5	7,0
	Amitriptylin	Quetiapin	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT	1	1,4
	Mirtazapin	Diazepam	Tăng nguy cơ ức chế thần kinh trung ương	2	2,8
Giảm sát chặt chẽ (1,4%)	Amitriptylin	Diazepam	Giảm hoạt động tâm thần vận động (giảm thời gian phản ứng, giảm sự cảnh giác)	1	100,0
<b>Tổng</b>				<b>72</b>	<b>100,0</b>

*Nhận xét:* 100% các cặp tương tác giữa các thuốc chống trầm cảm ở mức độ nghiêm trọng. Tương tác giữa thuốc CTC và các thuốc dùng kèm khác hầu hết ở mức độ nghiêm trọng (98,6%), chỉ có một trường hợp giảm sát chặt chẽ (1,4%) là giữa Amitriptylin và Diazepam.

#### 4. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

##### 4.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, bệnh nhân mắc bệnh trầm cảm chủ yếu tập trung vào hai nhóm tuổi là 16 – < 45 và 45 – < 65, trong đó nhóm tuổi 16 – < 45 chiếm ưu thế (44,8%). Tuổi trung bình của bệnh nhân là 46,2 ± 16,2. Các nhóm tuổi này có thể coi là lực lượng lao động chính của xã hội, gặp rối loạn trầm cảm với tỉ lệ cao có thể do phải chịu nhiều áp lực từ cuộc sống, trong công việc và gia đình. Xác định phân bố nhóm tuổi còn có ý nghĩa quan trọng trong việc lựa chọn thuốc và liều dùng phù hợp.

Qua khảo sát 252 bệnh nhân, tỉ lệ nữ cao gấp 1,65 lần so với nam. Trầm cảm xảy ra phổ biến hơn ở

nữ giới là kết quả phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Có thể lí giải điều này dựa vào những khác biệt đặc trưng ở nữ giới so với nam. Phụ nữ phải trải qua nhiều giai đoạn có sự biến đổi nội tiết tố và tâm trạng như tuổi dậy thì, tiền kinh nguyệt, thai kì, thời gian sau sinh, tiền mãn kinh và mãn kinh. Ngoài ra, hoàn cảnh sống và văn hóa cũng là một yếu tố góp phần làm tăng nguy cơ trầm cảm ở phái nữ.

##### 4.1.2. Các thể lâm sàng và mức độ trầm cảm theo ICD-10

Về các thể lâm sàng, tỉ lệ bệnh nhân ở giai đoạn trầm cảm (63,9%) cao hơn rối loạn trầm cảm tái diễn (36,1%). Sự chênh lệch này tương đồng với kết quả của tác giả Nguyễn Thành Hải [1], hay giống với

phân loại mức độ phổ biến của các dạng trầm cảm ở Mỹ [5]. Về mức độ trầm cảm, số bệnh nhân trầm cảm vừa không có triệu chứng cơ thể chiếm tỉ lệ cao nhất, ở giai đoạn trầm cảm là 68,9% và trầm cảm tái diễn là 47,3%. Số bệnh nhân trầm cảm vừa có triệu chứng cơ thể theo nghiên cứu của Nguyễn Thành Hải, ở giai đoạn trầm cảm chiếm 30,8% và trầm cảm tái diễn là 29,2% [1]. Sự khác biệt là do bệnh nhân trong nghiên cứu trên là bệnh nhân điều trị nội trú nên bệnh thường ở giai đoạn muộn hơn hoặc nghiêm trọng hơn so với bệnh nhân điều trị ngoại trú trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi.

#### 4.2. Đặc điểm sử dụng thuốc

**4.2.1. Phác đồ điều trị:** Phác đồ đa trị chiếm tỉ lệ rất cao 92,1%. Có thể do sự đáp ứng đối với thuốc chống trầm cảm thường chậm, sau 2 tuần mới có tác dụng và phải ít nhất 6 tuần mới đạt được sự cải thiện tối đa [2] nên bác sĩ phối hợp thêm thuốc để cải thiện triệu chứng kịp thời cho bệnh nhân và hạn chế việc không tuân thủ điều trị. Tuy nhiên, vẫn cần cân nhắc kĩ lưỡng giữa lợi ích và tác hại của vấn đề sử dụng nhiều loại thuốc điều trị.

#### 4.2.2. Các nhóm thuốc và thuốc chống trầm cảm được sử dụng

Nghiên cứu ghi nhận: nhóm SSRI (Fluoxetin, Sertraline) chiếm tỉ lệ cao nhất, thứ hai là nhóm TeCA (Mirtazapin), tiếp theo lần lượt là các nhóm TCA (Amitriptylin) và SNRI (Venlafaxin). Kết quả của nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên và các phân tích cộng gộp cho thấy, hiệu quả điều trị tương đương khi so sánh nhóm SSRI và TCA (một số ít dữ liệu nêu ra TCA có hiệu quả hơn ở những bệnh nhân nội trú). Tuy nhiên, về khả năng dung nạp và tác dụng phụ, nhóm SSRI có nhiều bằng chứng chứng tỏ sự vượt trội. Đối với các hoạt chất trong nhóm SSRI, hiệu quả điều trị được chứng minh không có sự khác biệt rõ rệt. Một ưu thế nhỏ ở các phân tích gộp là xu hướng Sertraline dễ được chấp nhận vì hiệu quả nhỉnh hơn so với các thuốc chống trầm cảm bao gồm SSRIs, TCAs và các thuốc mới hơn. Escitalopram cũng được chứng minh hiệu quả hơn Citalopram và Fluoxetin về đáp ứng và thuyên giảm triệu chứng trầm cảm. Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetine xuất hiện nhiều tác dụng phụ hơn và các tương tác thuốc xảy ra nhiều hơn so với Sertraline và Escitalopram [5]. Mirtazapin được chỉ định nhiều trong nghiên cứu của chúng tôi, nếu thống kê độc lập từng thuốc chống trầm cảm thì nó có tần suất sử dụng nhiều nhất (138/364 lượt dùng). Một tỉ lệ lớn bệnh nhân cho thấy đáp ứng sớm với Mirtazapin tại tuần 1 so với SSRIs và tỉ lệ thuyên giảm sau 2 tuần điều trị của Mirtazapin cũng vượt trội hơn, nhưng sau 6 – 8 tuần kết thúc điều trị thì Mirtazapin và SSRIs có hiệu quả tương

tự. Thase và cộng sự đã so sánh trên 78 bệnh nhân trầm cảm uống Mirtazapin và 78 bệnh nhân dùng giả dược trong 9 tháng mà trước đó đã điều trị 8 – 12 tuần với một thuốc chống trầm cảm, kết quả một nửa bệnh nhân sử dụng Mirtazapin đã không tái phát. Như vậy, Mirtazapin được chứng minh là làm giảm tỉ lệ tái phát sau giai đoạn điều trị cấp tính [5]. Trong nhóm TCA, có nhiều nghiên cứu so sánh các hoạt chất trong nhóm này và kết quả cho thấy Amitriptylin có sự vượt trội về hiệu quả ở các bệnh nhân điều trị nội trú. 91,5% bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi được chọn Amitriptylin trong các hoạt chất của nhóm TCAs, một số ít trường hợp (7,5%) được kê Tianepin. Tianepin được chứng minh có hiệu quả tương tự, nhưng ưu điểm hơn là ít xảy ra tương tác thuốc – thuốc (vì không chuyển hóa qua hệ thống cytochrom P450), thích hợp cho những bệnh nhân cao tuổi [11]. SNRI cũng là một nhóm thuốc mới có ít tác dụng phụ và an toàn hơn trong trường hợp quá liều [5].

#### 4.2.3. Các nhóm thuốc và thuốc hỗ trợ được sử dụng

Đối với nhóm thuốc hỗ trợ, tỉ lệ bệnh nhân kết hợp thêm nhóm thuốc chống loạn thần cao nhất (51,0%). Với ưu điểm là tăng hiệu quả điều trị, đồng thời giảm được tác dụng phụ gây ra khi dùng thuốc chống trầm cảm liều cao, nên liệu pháp kết hợp trên được chỉ định phổ biến [9]. Trong nhóm thuốc chống loạn thần, Olanzapin được sử dụng kết hợp nhiều nhất (48,2%), tiếp theo là Sulpirid (43,7%), Risperidon (4,1%), các hoạt chất còn lại chiếm tỉ lệ ít. Điều này cũng tương tự ở nghiên cứu của Nguyễn Thành Hải [1]. Olanzapin đem lại hiệu quả khi kết hợp với thuốc chống trầm cảm, đặc biệt cho các trường hợp nặng, có kèm đặc điểm u sầu. Đồng thời, Olanzapin lại ít gây hội chứng ngoại tháp, ít gây rối loạn vận động khi dùng kéo dài [7]. Sulpirid cũng được sử dụng kết hợp nhiều trên bệnh nhân trầm cảm (18,46%), đây cũng là một chiến lược để tăng đáp ứng chống trầm cảm ở những bệnh nhân nặng [10]. Tỉ lệ bệnh nhân sử dụng kết hợp thêm thuốc chống lo âu-gây ngủ (Zopiclon, Diazepam, Phenobarbital, Melatonin) là 5,4%. Ghi nhận một số trường hợp trầm cảm có biểu hiện khó ngủ, mất ngủ, kết hợp với nhóm thuốc này cũng là một giải pháp hợp lý.

#### 4.3. Tính hợp lý trong lựa chọn thuốc chống trầm cảm theo khuyến cáo

Tại bệnh viện Tâm thần Đà Nẵng, các bác sĩ đã đưa ra phác đồ riêng của bệnh viện để có sự thống nhất trong điều trị dựa vào các khuyến cáo điều trị trong nước cũng như trên thế giới và các yếu tố riêng của người bệnh: tuổi, bệnh kèm mức độ bệnh,

thể lâm sàng... Chính vì vậy, đa số lựa chọn thuốc là phù hợp với khuyến cáo của hiệp hội Tâm thần Hoa Kỳ APA [5]. Một số trường bệnh nhân được chỉ định thuốc chưa phù hợp chủ yếu là được kê đơn Amitriptylin. Có thể là do thói quen của các bác sĩ, xuất phát từ giá thành của thuốc này rẻ hơn so với các thuốc chống trầm cảm mới khác.

#### 4.4. Tương tác thuốc

Trong mẫu nghiên cứu không xuất hiện tương tác giữa hai thuốc chống trầm cảm xếp vào mức chống chỉ định, toàn bộ cặp tương tác ở mức độ nghiêm trọng, với hậu quả chính là nguy cơ mắc hội chứng serotonin. Hội chứng serotonin có thể xảy ra thông qua việc sử dụng thuốc serotonergic đơn thuần, sử dụng quá liều thuốc serotonergic hoặc do kết quả của sự tương tác thuốc phức tạp giữa hai loại thuốc serotonergic hoạt động theo các cơ chế khác nhau [6]. Mặc dù hội chứng này nhìn chung có số ca nhập viện thấp nhưng gây nguy hiểm đến tính mạng của người bệnh, vì vậy cần phải quan tâm đến việc nhận biết các triệu chứng (nghiêm trọng có thể gặp như co giật, tiêu cơ vân, nhiễm toan chuyển hóa,... để phòng ngừa trong quá trình điều trị [4]).

Khi bệnh nhân sử dụng phối hợp Amitriptylin và Fluoxetin (8,8%) có thể dẫn đến hội chứng serotonin và tăng nguy cơ gây ngộ độc Amitriptylin. Dùng đồng thời với Fluoxetin có thể làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của một số thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCAs).

Cơ chế của tương tác này là do Fluoxetin ức

chế CYP450 2D6, isoenzym có tác dụng chuyển hóa nhiều thuốc chống trầm cảm và thuốc hướng thần, trường hợp này là Amitriptylin. Co giật và mê sảng đã được báo cáo, cũng như tử vong do ngộ độc mạn tính Amitriptylin do Fluoxetin gây ra [8].

Do vậy việc sử dụng Fluoxetin (hoặc SSRI khác) với TCAs nên tránh nếu có thể hoặc cân nhắc lợi ích so với nguy cơ một cách thận trọng. Tương tác giữa thuốc chống trầm cảm và các thuốc dùng kèm khác hầu hết ở mức độ nghiêm trọng, chỉ có một cặp tương tác Amitriptylin và Diazepam (1,4%), là ở mức độ cần giám sát, có thể gây giảm khả năng phản ứng của cơ thể.

#### 5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Việc lựa chọn sử dụng thuốc chống trầm cảm tại bệnh viện Tâm thần Đà Nẵng phù hợp với khuyến cáo của APA. Phác đồ phối hợp thuốc chiếm tỉ lệ cao (92,1%). Nhóm SSRI được chỉ định nhiều nhất (45,6%). Các hoạt chất sử dụng phổ biến có thể kể đến là Fluoxetin, Sertraline, Mirtazapin, Amitriptylin. Chống loạn thần là nhóm thuốc hỗ trợ dùng phối hợp cao nhất. Sự hợp lý về lựa chọn thuốc ở giai đoạn trầm cảm và trầm cảm tái diễn lần lượt là 148/161 và 75/91 trường hợp. Tương tác thuốc được ghi nhận phần lớn ở mức độ nghiêm trọng. Tuy rằng các bệnh nhân được kiểm soát chặt chẽ việc sử dụng thuốc, nhưng các bác sĩ cũng cần có sự thận trọng khi phối hợp thuốc và nên có bộ công cụ theo dõi tương tác thuốc để hỗ trợ trong điều trị.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thành Hải, Nguyễn Hương Ly, và cộng sự (2018), *Thực trạng sử dụng thuốc trên bệnh nhân trầm cảm tại Viện Sức khỏe Tâm thần Quốc gia – Bệnh viện Bạch Mai*, Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Y Dược, tập 34, tr. 114-119.
2. Hội đồng Dược thư quốc gia Việt Nam và Trung tâm Dược điển - Dược thư Việt Nam (2017), *Thuốc chống trầm cảm*, Dược thư quốc gia Việt Nam dùng cho tuyến y tế cơ sở, lần xuất bản thứ hai, tr. 768.
3. Vương Văn Tịnh (2010), *Một số nhận xét về dịch tễ học của trầm cảm*, Tạp chí Y học thực hành, Số 9, tr. 17-19.
4. Ai - Leng Foong and Jamie Kellar (2018), *Demistifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity)*, Can Fam Physician, 64 (10), pp. 720 – 727.
5. American Psychiatric Association (2010), *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder*, Third Edition.
6. Jacqueline VA, Adam MK and Alan DK (2013), *Serotonin Syndrome*, Ochsner J, 13 (4), pp. 533 – 540.
7. Koji Nozawa, Atsushi Sekine, et al (2011), *Effect of augmentation with olanzapine in outpatients with*

- depression in partial remission with melancholic features: Consecutive case series*, Psychiatry Clin. Neurosci, 65, pp. 199–202.
8. Preskorn SH, Beber JH, Faul JC, Hirschfeld RM (1990), *Serious adverse effects of combining fluoxetine and tricyclic antidepressants*, Am J Psychiatry, 147, pp. 532.
9. Raj Rasasingham (2014), *Efficacy and Safety of Antipsychotics for the Treatment of Major Depressive Disorder in Adolescents and Adults: Current Issues and Clinical Perspective*, Open Journal of Psychiatry, 4, pp. 182-188.
10. Uchida Hiroyuki, Takeuchi Hiroyoshi et al (2005), *Combined Treatment With Sulpiride and Paroxetine for Accelerated Response in Patients With Major Depressive Disorder*, J Clin Psychopharmacol, 25(6), pp.545-551.
11. Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM (2001), *Tianepine: a review of its use in depressive disorders*, CNS drugs, 15 (3), pp. 231 – 259.
12. World Health Organization (2017), *Depression and other common mental disorders*, Global Health Estimates, pp. 7-9.