

HÓA DƯỢC TRỊ LIỆU

ThS. BS. Trần Trung Nghĩa

1.	NGUYÊN TẮC TRỊ LIỆU HÓA DƯỢC TRONG TÂM THẦN	3
1.1.	Phân loại:	3
1.2.	Tác động dược lý:	3
1.3.	Cơ chế:	3
1.4.	Tác dụng phụ:	4
1.5.	Những yếu tố liên quan đến bệnh nhân:	4
2.	THUỐC CHỐNG LOẠN THẦN	8
2.1.	Thuốc chống loạn thần điển hình:	8
2.2.	Thuốc chống loạn thần không điển hình:	16
2.3.	Tác dụng phụ ngoại tháp do thuốc chống loạn thần	23
3.	THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM SSRIs	32
3.2.	Chỉ định trị liệu:	34
3.3.	Thận trọng và tác dụng phụ:	38
3.4.	Tương tác thuốc:	41
3.5.	Liều lượng và hướng dẫn sử dụng:	43
4.	THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM TCAs:	45
4.1.	Dược lực học:	45
4.2.	Chỉ định trị liệu:	46
4.3.	Thận trọng và tác dụng phụ:	47
4.4.	Tương tác thuốc:	49
4.5.	Liều lượng và hướng dẫn lâm sàng:	50
5.	CÁC THUỐC BENZODIAZEPINE (BZD) VÀ CÁC THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN THỤ THỂ BENZODIAZEPINE:	52

5.1.	Tác động dược lý:.....	52
5.2.	Chỉ định trị liệu:	54
5.3.	Flumazenil trong trường hợp quá liều BZD:	55
5.4.	Thận trọng và các tác dụng phụ của BZD:.....	56
5.5.	Dung nạp – lệ thuốc và cai nghiện:	57
5.6.	Tương tác thuốc:	58
5.7.	Giao thoa giữa BZD – zolpidem và zaleplon:	59
5.8.	Liều lượng và hướng dẫn lâm sàng:.....	59
6.	THUỐC ĐIỀU HÒA KHÍ SẮC	60
6.1.	Đại cương về thuốc điều hòa khí sắc:.....	60
6.2.	Lithium:.....	63
6.3.	Valproate:.....	69
6.4.	Carbamazepine và Oxcarbamazepine:.....	73

1. NGUYÊN TẮC TRỊ LIỆU HÓA DƯỢC TRONG TÂM THẦN

1.1. Phân loại:

Thuốc dùng để trị liệu cho các rối loạn tâm thần được gọi chung là *thuốc hướng thần (psychotropic drug)*. Những thuốc này được mô tả theo áp dụng lâm sàng chính yếu của thuốc; VD: thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần, thuốc ổn định khí sắc, thuốc ngủ, thuốc làm tăng nhận thức, thuốc kích thích. Có một khó khăn với cách tiếp cận này là có nhiều thuốc có nhiều chỉ định khác. VD: thuốc nhóm SSRI có cả tác dụng chống trầm cảm và giải lo âu, thuốc đối kháng serotonine – dopamine có tác dụng chống loạn thần và ổn định khí sắc.

Thuốc hướng thần còn được sắp xếp theo cấu trúc hóa học (VD: thuốc 3 vòng), theo cơ chế (VD: ức chế MAO), theo lịch sử (VD: thuốc theo qui ước, thuốc thế hệ đầu tiên), tính lạ thường (VD: thuốc không điển hình), theo chỉ định (VD: thuốc chống trầm cảm). Khó khăn nhiều hơn nữa là có nhiều thuốc được dùng điều trị cho các bệnh lý thần kinh, và nội khoa cũng được dùng điều trị cho cả các rối loạn tâm thần.

Thêm vào đó, các thuật ngữ thuốc hướng thần cũng mù mờ. Các thuốc đầu tiên thường dùng điều trị tâm thần phân liệt đã được gọi là thuốc bình thần. Khi có những thuốc mới hơn dùng điều trị lo âu, lại phân biệt thành thuốc bình thần chính và phụ. Lúc ban đầu, thuốc chống trầm cảm là thuốc chống trầm cảm 3 vòng (TCAs) hoặc IMAOs. Trong những năm 70, 80, những thuốc chống trầm cảm mới hơn xuất hiện thì được gọi là thuốc chống trầm cảm thế hệ thứ 2, thứ 3. Hiện nay, những thuốc cũ hơn điều trị loạn thần được gọi là thuốc an thần kinh (neuroleptics) qui ước, điển hình, truyền thống. Thuốc mới hơn gọi là thuốc an thần kinh không điển hình. Trong bài này, để hạn chế sự mù mờ nay, các thuốc được sắp xếp theo cơ chế tác động hoặc cấu trúc tương tự nhau để thống nhất, dễ tham khảo và dễ hiểu.

1.2. Tác động dược lý:

Cả yếu tố môi trường và di truyền đều ảnh hưởng đến đáp ứng có tính cá nhân, và tính dung nạp đối với thuốc hướng thần. Do đó, một thuốc có thể không chứng minh được tính hiệu quả trên nhiều bệnh nhân có bệnh lý trong việc cải thiện triệu chứng. Ở nhiều trường hợp, nhận ra những yếu tố tiên lượng về khả năng của thuốc trở nên quan trọng hơn, nhưng thường khó thực hiện được. Ngay cả trong cùng một nhóm thuốc, các thuốc cũng khó phân biệt với thuốc khác do có những khác biệt tinh vi hơn, về mặt cấu trúc phân tử, kiểu tương tác với hệ thống chất dẫn truyền thần kinh, khác biệt về dược lực học, có hay không có chuyển hóa chất hoạt động, tính kết nối với protein. Những khác biệt này cùng với sinh hóa của từng bệnh nhân tạo nên một hình ảnh tương đối về hiệu quả thuốc, độ dung nạp, tính an toàn và tỷ lệ giữa nguy cơ – lợi ích đối với từng bệnh nhân. Tính đa biến này, mà nhiều yếu tố vẫn chưa hiểu rõ được, gây khó khăn cho việc tiên đoán hiệu quả thuốc. Tuy nhiên, hiểu biết về bản chất của từng loại thuốc làm tăng khả năng thành công trong điều trị.

1.3. Cơ chế:

Cơ chế tác động của các thuốc hương thần vẫn chưa được hiểu rõ. Cách giải thích chuẩn mực nhất là cách thức thuốc làm thay đổi độ tập trung của các thụ thể dopamine, serotonin, norepinephrine, histamine gamma-aminobutyric acid (GABA). Những thay đổi đó được cho là do kết quả của các chất đồng vận, đối vận tác động đến tái hấp thu chất dẫn truyền thần kinh, làm thuận lợi cho sự chế tiết hoặc ức chế men chuyển hóa. Ví dụ, một thuốc có thể là chất đồng vận, do đó kích thích hoạt động sinh học của thụ thể; hoặc một chất đối vận sẽ ức chế hoạt động sinh học. Một số thuốc có đặc tính đồng vận từng phần vì chúng không có khả năng tác động toàn vẹn đến một thụ thể chuyên biệt nào đó. Một số thuốc hương thần cũng có hiệu quả lâm sàng thông qua cơ chế khác chứ không thông qua tương tác với thụ thể. Ví dụ: lithium tác động bằng cách ức chế trực tiếp lên men inositol – 1 phosphatase. Một số hiệu quả kết nối chắc chắn với tác động của khe thần kinh (synaptic) chuyên biệt. Ví dụ: hầu hết các thuốc trị loạn thần có khả năng phong tỏa thụ thể dopamine type 2 (D₂). Tương tự, các chất đồng vận benzodiazepine kết nối với phức hợp thụ thể giữa thụ thể benzodiazepine và thụ thể GABA.

1.4. Tác dụng phụ:

Tác dụng phụ là nguy cơ không thể tránh khỏi khi điều trị bằng thuốc. Mặc dù không thể có kiến thức bao quát về tất cả những tác dụng phụ có thể có của thuốc, nhà lâm sàng khi kê toa nên biết rõ những tác dụng phụ thường gặp hơn, cũng như những hậu quả nguy hiểm. Không có một tài liệu nào, kể cả những thông tin về sản phẩm, có tất cả những tác dụng phụ nguy hiểm phải điều trị có thể có.

Việc cân nhắc những tác dụng phụ bao gồm khả năng chắc chắn có thể xuất hiện, ảnh hưởng của tác dụng phụ đến chất lượng cuộc sống, thời gian xuất hiện của thuốc, và nguyên nhân xuất hiện. Như vậy, phải biết rằng, không có thuốc nào chắc chắn làm cải thiện về mặt lâm sàng cho tất cả bệnh nhân; không có tác dụng phụ nào, không có vấn đề nào thường gặp xuất hiện trên tất cả bệnh nhân. Khi có bệnh lý y khoa nào cùng xuất hiện hoặc tiền sử có phản ứng trái ngược tương tự đặt bệnh nhân vào nguy cơ cao bị tác dụng phụ, việc làm hợp lý là phải xem xét lại chất/thuốc được kê toa không qui củ xem có liên quan đến tác dụng phụ không.

Các tác dụng phụ có thể do những tác động dược lý tương tự với tính trị liệu hoặc do những đặc tính không thường gặp. Ví dụ, tác dụng phụ thường gặp của TCAs là gây phong tỏa thụ thể muscarinic acetylcholine hoặc thụ thể H₂. Nếu bệnh nhân nhạy cảm với những tác dụng này, những thuốc thay thế mà không gây ra tác dụng này có thể được chỉ định sử dụng. Nếu tác dụng phụ là biểu hiện của cơ chế tác động được tiên đoán của một thuốc, thì tác dụng phụ khi điều trị là điều không thể tránh khỏi. Do đó, tính phong tỏa tái hấp thu serotonin của SSRIs có thể gây nôn, gây suy giảm tình dục. Tác dụng phong tỏa D₂ của các thuốc điều trị loạn thần có thể gây tác dụng phụ ngoại tháp. Tác dụng đồng vận thụ thể benzodiazepine có thể gây thất điều, gây ngủ ngày. Trong những trường hợp này, các thuốc thêm vào thường phải giúp những thuốc điều trị đầu tiên được dung nạp tốt hơn.

1.5. Những yếu tố liên quan đến bệnh nhân:

1.5.1. Tính đáp ứng với thuốc, và tính nhạy cảm với tác dụng phụ của thuốc có liên quan với những yếu tố liên quan đến bệnh nhân. Đây chính là lý do tại sao mà không có một cách trị liệu nào phù hợp với tất cả mọi người. Những yếu tố liên quan đến bệnh nhân là: chẩn đoán bệnh, yếu tố di truyền, cách sống, tình trạng sức khỏe tổng thể, bệnh lý đồng thời và tiền sử đáp ứng thuốc.

1.5.2. Chẩn đoán: Không chẩn đoán chính xác làm giảm khả năng chọn lựa một loại thuốc tối ưu. Chẩn đoán sai không chỉ có thể bỏ mất cơ hội, mà còn làm cho triệu chứng nặng hơn. Chẩn đoán vô ý cho bệnh nhân đang trong giai đoạn trầm cảm của rối loạn lưỡng cực thành chẩn đoán trầm cảm đơn cực, có thể gây ra cơn hưng cảm hoặc gây chu kỳ nhanh khi dùng thuốc chống trầm cảm. Khi điều trị không thành công hoặc làm cho triệu chứng nặng hơn, nhà lâm sàng cần đánh giá lại chẩn đoán.

1.5.3. Đáp ứng với trị liệu trong quá khứ: một thuốc chuyên biệt được chọn tùy theo đáp ứng với thuốc trong quá khứ của bệnh nhân (sự tuân thủ, hiệu quả trị liệu, tác dụng phụ), tính đáp ứng thuốc trong gia đình bệnh nhân, phổ tác dụng phụ với nhóm bệnh nhân đặc biệt, chỉ định trị liệu trong thực hành lâm sàng. Nếu thuốc đã từng có hiệu quả trị liệu cho bệnh nhân hoặc người thân trong gia đình bệnh nhân, nên dùng trở lại loại thuốc đó và thuốc cùng nhóm. Tuy nhiên, vẫn có một số bệnh nhân lại không đáp ứng với loại thuốc mà trước đó họ đáp ứng rất tốt, khi dùng trở lại. Tiền sử có tác dụng phụ từ một thuốc nào đó cũng là dấu chỉ điểm cho biết bệnh nhân sẽ không tuân thủ với loại thuốc đó.

Sẽ có ích nếu bệnh nhân nhớ được chi tiết những thuốc hướng thần đã được dùng: chỉ định loại thuốc, liều lượng, thời gian dùng, thuốc kết hợp. Tuy nhiên, do vấn đề bệnh lý tâm thần mà nhiều bệnh nhân lại có trí nhớ rất kém. Gia đình của bệnh nhân là nguồn lực giúp tìm hiểu thêm những thông tin này.

1.5.4. Đáp ứng với trị liệu trong gia đình: thuốc đáp ứng có tính giống nhau trong gia đình. Do đó, đáp ứng thuốc tốt ở một người thân nào đó cũng là điều có ích cho việc chọn lựa thuốc cho bệnh nhân.

1.5.5. Bệnh lý phối hợp: trong một số trường hợp, các bệnh lý y khoa có thể gây ra các triệu chứng tâm thần. Bệnh nhân bệnh tuyến giáp chưa được điều trị đúng sẽ có các triệu chứng trầm cảm. Chứng ngưng thở lúc ngủ cũng gây trầm cảm và suy giảm nhận thức. Thuốc được chọn phải hạn chế gây nặng đến mức tối thiểu những bệnh lý y khoa có trước.

Dùng thuốc để giải trí (thuốc lắc ...), uống quá nhiều rượu, thường sử dụng nước uống có caffein sẽ làm phức tạp và thậm chí còn làm giảm hiệu quả trị liệu bằng thuốc hướng thần. Những chất này có thể có những ảnh hưởng tâm thần quan trọng và trong một số trường hợp, có thể là nguyên nhân gây xuất hiện triệu chứng.

1.5.6. Thỏa thuận và giáo dục bệnh nhân: bệnh nhân nên được thông tin về kế hoạch trị liệu, tác dụng phụ có thể có, và lợi ích của mỗi cách trị liệu. Nếu khuyên bệnh nhân dùng loại thuốc đặc biệt nào, nên giải thích rõ ràng lý do của lời khuyên đó. Bệnh nhân hầu như sẽ tiếp tục dùng thuốc nếu họ hiểu được đầy đủ lý do họ phải dùng thuốc, lý do thuốc đó được chỉ định cho họ.

Mối liên minh trị liệu giữa bác sĩ và bệnh nhân luôn luôn hữu ích. Cung cấp cho bệnh nhân biết về những điều không mong đợi khi dùng thuốc, tác dụng phụ thường gặp của thuốc, sẽ giúp cải thiện sự tuân thủ điều trị. Nếu bệnh nhân tin tưởng vào kiến thức của bác sĩ, vào khả năng phán đoán của bác sĩ, họ sẽ chấp nhận dùng thử loại thuốc nào đó để chờ đợi hiệu quả sắp đến.

Nghiên cứu cho thấy, nếu bệnh nhân được thông tin về tác dụng phụ của thuốc, thì tỷ lệ xuất hiện tác dụng phụ cao hẳn nhưng tỷ lệ ngưng điều trị lại giảm hẳn. Một số bệnh nhân cho rằng điều trị bằng thuốc là thần dược, một số khác lại xem thuốc như kẻ thù. Do đó, khi làm thỏa thuận trị liệu với bệnh nhân, người than và bác sĩ nên nêu rõ lý do điều trị, cũng như lợi ích của việc điều trị và nguy cơ có thể có khi điều trị.

1.5.7. Liều lượng – thời gian điều trị và theo dõi:

Liều điều trị có hiệu quả tùy theo đặc tính của thuốc và các yếu tố của bệnh nhân, như tính nhạy cảm và khả năng chuyển hóa thuốc, bệnh kết hợp và thuốc đang dùng đồng thời, tiền sử dung loại thuốc nào. Nồng độ thuốc huyết tương của nhiều thuốc hướng thần có thể tăng lên gấp 10 lần. Do đó, liều hiệu quả nhất của từng bệnh nhân cần phải được thử thách, cần có hướng dẫn về kinh nghiệm trị liệu với khoảng liều điều trị. Một số thuốc có liên hệ rõ rệt giữa việc tăng liều và đáp ứng trị liệu.

Khả năng của một thuốc được cho là liều tương ứng cần có để đạt được kết quả hiện tại, chứ không phải là đạt được hiệu lực của thuốc. Ví dụ: haloperidol có độ mạnh nhiều hơn so với chlorpromazine, khoảng 5mg haloperidol có khả năng trị liệu tương đương 100mg chlorpromazine. Tuy nhiên, những thuốc này có hiệu lực lâm sàng tương đương nhau.

Thuốc phải được sử dụng với liều đạt được hiệu lực trong một thời gian cần thiết. Mặc dù tính dung nạp và tính an toàn của thuốc luôn cần được xem xét, nhưng cần tránh việc dùng liều thấp hơn liều điều trị và thử nghiệm tính trị liệu không đầy đủ. Dùng liều không thích hợp sẽ làm bệnh nhân có nguy cơ bị tác dụng phụ mà không giúp bệnh nhân có được lợi ích trị liệu.

Thời gian dùng thuốc thường được dựa vào thời gian bán hủy của thuốc trong huyết tương và phổ tác dụng phụ của thuốc. Thuốc có tính an thần nên được dùng buổi tối, hoặc liều ban ngày thấp hơn liều buổi tối. Ngược lại với những thuốc có tính kích thích. Hầu hết chế độ dùng thuốc hướng thần đều dựa vào sự định chuẩn nồng độ thuốc trong huyết tương hơn là dựa vào khả năng chiếm ngự của thuốc ở não. Có nhiều bằng chứng cho rằng có sự phân ly đáng kể giữa động lực học trong huyết tương và não. Dựa vào động lực học của thuốc trong huyết tương để lập nên chế độ dùng thuốc sẽ dẫn đến hiểu sai về chế độ dung thuốc hợp lý.

Thông thường thuốc hướng thần nên được dùng liên tục, ngoại trừ trường hợp dùng thuốc trong mất ngủ, kích động cấp tính, lo âu dữ dội theo tình huống. Sai lầm thường gặp khi dùng thuốc benzodiazepine hoạt lực cao, như alprazolam (Xanax), clonazepam (Rivotril) là chỉ dùng sau khi cơn hoảng loạn xuất hiện. Những thuốc này nên sử dụng trong chế độ đều đặn để ngăn ngừa cơn hoảng loạn.

Một số bệnh nhân đã từng bị rối loạn tình dục trong điều trị với SSRIs khi dùng thuốc trong các kì nghỉ, nên thỉnh thoảng họ ngưng thuốc để thực hiện hành vi tình dục trọn vẹn. Việc sử dụng thuốc SSRI ngắt quãng cũng có hiệu quả điều trị chứng loạn khí sắc trước kì kinh. Thuốc nên được sử dụng 2 tuần trước giai đoạn hoàng thể của chu kỳ kinh nguyệt.

1.5.8. Thời gian điều trị:

Câu hỏi mà bệnh nhân thường xuyên đặt ra là: “tôi cần dùng thuốc trong bao lâu?”. Câu trả lời tùy thuộc vào nhiều yếu tố: bản chất của bệnh lý, thời gian của triệu chứng, tiền sử gia đình và cân đối mức độ bệnh nhân dung nạp thuốc với lợi ích của việc điều trị. Có thể giải thích hợp lý với bệnh nhân về những khả năng có thể nhưng trước hết, phải cho bệnh nhân thấy rằng thuốc giúp ích cho họ với điều kiện những tác dụng phụ có thể chấp nhận được. Khi việc thảo luận đáng tin cậy về thời gian điều trị được thực hiện thì thành công trong trị liệu chắc chắn sẽ đạt được. Hầu hết các bệnh lý tâm thần đều tiến triển mãn tính và tái phát, nên điều trị lâu dài là điều cần thiết để ngăn ngừa bệnh lý tái diễn. Tuy nhiên, các thuốc hướng thần không được cho là điều trị khỏi được các bệnh lý tâm thần nhưng có thể giúp kiểm soát được bệnh.

Việc điều trị được chia thành 3 giai đoạn: điều trị thử nghiệm đầu tiên, điều trị tiếp diễn và điều trị duy trì. Giai đoạn đầu nên kéo dài ít nhất vài tuần, chậm đáp ứng trị liệu là đặc điểm của hầu hết các thuốc hướng thần. Thời gian cần thiết cho giai đoạn thử nghiệm thuốc cũng nên được đưa ra thảo luận ngay từ khi bắt đầu điều trị để bệnh nhân không mong đợi quá mức về sự cải thiện ngay lập tức các triệu chứng. Hầu hết bệnh nhân đều bị tác dụng phụ sớm trong quá trình điều trị bằng hóa dược trước khi hết triệu chứng. Trong một số trường hợp, thuốc còn làm cho các triệu chứng nặng hơn. Bệnh nhân vì vậy nên được tư vấn trước rằng những phản ứng xấu ban đầu không phải là điều tiên đoán cho kết quả điều trị sau này. Ví dụ: nhiều bệnh nhân bị rối loạn hoảng loạn thường sẽ bị run giật hốt hoảng, hoặc tăng cơn hoảng loạn sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chống trầm cảm 3 vòng hay SSRIs. Thuốc đồng vận benzodiazepine là một ngoại lệ giúp hạn chế triệu chứng lâm sàng này. Với thuốc ngủ và chống lo âu lại có hiệu quả ngay tức thì.

Tuy nhiên, việc bắt đầu dùng thuốc không giúp bảo vệ hoàn toàn chống lại tái phát. Điều trị tiếp tục sẽ giúp việc bảo vệ chống tái phát được ổn định hơn. Thời gian tối ưu nhất cho giai đoạn điều trị tiếp tục và điều trị duy trì thay đổi và tùy thuộc vào tiền sử bệnh của bệnh nhân. Ví dụ: trầm cảm nặng mãn tính khởi phát sớm có tiến triển nặng hơn so với trầm cảm nặng mãn tính khởi phát muộn. Cùng với tính khởi phát sớm của bệnh, tiền sử bệnh diễn qua nhiều giai đoạn, mức độ nặng và độ dài của các giai đoạn tái diễn cũng cần việc điều trị dài hơn, khó đoán trước được.

1.5.9. Xét nghiệm cận lâm sàng và theo dõi đặc tính trị liệu qua máu:

Là xét nghiệm cơ bản để xác định bệnh lý và theo dõi điều trị.

Xét nghiệm cận lâm sàng không giúp chẩn đoán xác định bệnh lý tâm thần nhưng là yếu tố nhằm loại trừ các bệnh lý y khoa tiềm ẩn có thể gây ra triệu chứng tâm thần hoặc để đánh giá biến chứng do điều trị thuốc.

Các xét nghiệm thường thực hiện là: ECG, chức năng hệ tạo máu, chức năng gan, thận, tuyến giáp, nhất là với các loại thuốc như lithium, clozapine ...

Các xét nghiệm khác cần được theo dõi là đường huyết, lipid máu, nhất là khi điều trị bằng các thuốc chống loạn thần không điển hình.

Cũng cần theo dõi nồng độ huyết tương của thuốc điều trị với những loại có giới hạn trị liệu hẹp như lithium. Với lithium, nồng độ huyết tương thấp không giúp cải thiện được triệu chứng; nồng độ huyết tương cao hơn giới hạn lại gây ra ngộ độc nặng.

Xét nghiệm cận lâm sàng còn giúp sàng lọc nồng độ chất gây nghiện hoặc thuốc bị lạm dụng.

1.5.10. Kết hợp thuốc:

Theo hướng dẫn thực hành của Hiệp Hội Tâm Thần Hoa Kỳ, nên tránh việc kết hợp thuốc trong điều trị tâm thần. Mặc dù đơn trị liệu là lý tưởng nhất nhưng trị liệu phối hợp cũng thường thấy trong tâm thần từ rất lâu (khoảng đầu những năm 50). Việc kết hợp thuốc, thực hành tốt việc tăng liều hoặc kết hợp thuốc đến nay vẫn còn được thảo luận rất nhiều trong y văn và tại các hội thảo khoa học. Số lượng trung bình của các thuốc dùng cùng lúc ngày càng tăng cho đến hiện tại. Với bệnh nhân tâm thần nội trú, số lượng thuốc trung bình dùng phối hợp thường là 3 loại. Tuy nhiên, vấn đề hiện nay là khi kết hợp thuốc, các bác sĩ lại ít linh động trong việc gia giảm liều thuốc kết hợp, hoặc kết hợp thuốc nhưng chỉ có 1 loại có hiệu quả điều trị.

Fluoxetine – olanzapine là kết hợp thuốc thường nhất cho điều trị rối loạn lưỡng cực. Hầu hết các bệnh nhân rối loạn lưỡng cực thường được kết hợp nhiều thuốc hướng thần. Thuốc đối vận thụ thể dopamine hoặc thuốc đối vận thụ thể serotonin – dopamine thường được kết hợp trong điều trị trầm cảm loạn thần. Tương tự, bệnh nhân OCD chỉ đáp ứng phần nào với SSRIs, nên thường được dùng phối hợp với thuốc đối vận thụ thể serotonin – dopamine.

Các thuốc được kết hợp còn nhằm đối kháng lại các tác dụng phụ, để điều trị các triệu chứng chuyên biệt và để có thể chuyển đổi từ thuốc này sang thuốc khác. Việc kết hợp thuốc như vậy giúp duy trì tình trạng đáp ứng tốt của bệnh với điều trị.

2. THUỐC CHỐNG LOẠN THẦN

2.1. Thuốc chống loạn thần điển hình:

Thuốc đầu tiên được tìm ra là Chlorpromazine, từ những năm 50. Có tác dụng đối vận với thụ thể D₂, nên được gọi là nhóm thuốc đối vận thụ thể dopamine (DRA – dopamine receptor antagonist), còn được gọi là thuốc chống loạn thần thế hệ 1, thuốc chống loạn thần điển hình, thuốc chống loạn thần qui ước.

Hiện nay, nhóm thuốc này không còn là thuốc chính để điều trị bệnh tâm thần phân liệt hay các bệnh lý có các triệu chứng loạn thần. Các nhóm thuốc mới ngày càng thay thế nhóm DRA càng nhiều, như thuốc đối vận serotonin – dopamine (SDA – serotonin-dopamine antagonist), thuốc đối vận từng phần dopamine (PDA – partial dopamine antagonist) trong vai trò là thuốc chọn lựa hàng đầu với các bệnh lý tương tự. Không chỉ do các thuốc mới này ít gây các triệu chứng ngoại tháp mà còn điều trị triệu chứng âm tính trong tâm thần phân liệt, suy giảm nhận thức, trầm cảm loạn thần.

Được chia nhóm tùy theo cấu trúc phân tử hóa học. Có các nhóm thuốc sau: phenothiazine (chlorpromazine, promazine, triflupromazine), piperazine (acetophenazine, fluphenazine, trifluphenazine, perphenazine, thioridazine), thioxanthene (chlorprothixene), dibenzoxazepine (loxapine), digydroindole (molindone), butyrophenone (droperidol, haloperidol), diphenylbutylpiperidine (pimozide), rauwalfa alcaloid (reserpine).

Tất cả các thuốc đều hấp thu qua đường uống, nhưng dạng dịch hấp thu tốt hơn so với dạng viên nén hay viên nang. Nồng độ đỉnh huyết thanh đạt được sau 1 – 4 giờ uống hoặc 30 – 60 phút sau khi dùng đường tiêm. Hút thuốc, uống café, thuốc kháng acid, thức ăn làm cho ảnh hưởng đến độ hấp thu của các thuốc. Sau 3 – 5 ngày dùng thuốc thì đạt được nồng độ điều trị. Thời gian bán hủy của đa số thuốc là khoảng 24 giờ. Nếu bệnh nhân dung nạp thuốc tốt, với tất cả các loại thuốc, chỉ nên dùng 1 lần trong ngày, đường uống khi bệnh đã ổn định. Hầu hết các thuốc DRA đều gắn kết cao với protein. Dùng đường tiêm truyền sẽ khởi phát tác động nhanh hơn và đáng tin cậy hơn. Tính khả dụng sinh học của dùng thuốc đường tiêm cũng cao hơn gấp 10 lần đường uống. Hầu hết các thuốc DRA được men CYP 2D6 và CYP 3A chuyển hóa.

Những yếu tố ảnh hưởng đến dược động học của thuốc chống loạn thần	
Tuổi	Độ thanh thải của thuốc giảm ở người già.
Bệnh lý nội khoa	Giảm lượng máu qua gan cũng làm giảm độ thanh thải thuốc. Bệnh gan cũng làm giảm độ thanh thải.
Yếu tố gây thoái triển	Carbamazepine, phenytoin, ethambutol, barbiturate
Chất ức chế thanh thải	SSRI, TCA, cimetidine, beta-bloquant, ciprofloxacin, ketoconazole.
Thay đổi tính kết dính với protein	Giảm albumine huyết tương do suy dinh dưỡng, suy gan.

Dạng tiêm tác dụng kéo dài của haloperidol và fluphenazine được dùng 1 lần mỗi 1 – 4 tuần tùy theo liều của mỗi bệnh nhân. Có thể phải dùng đều đặn đến 6 tháng mới đạt được nồng độ có hiệu quả, nên cần phải tiếp tục dùng thuốc đường uống trong tháng đầu khi đã dùng dạng tác dụng chậm.

Tác động của thuốc chống loạn thần do khả năng ức chế chất dẫn truyền thần kinh hệ dopamine. Các thuốc DRA tác động đến khoảng 60% thụ thể D₂ trong não. Thuốc DRA cũng phong tỏa thụ thể hệ noradrenergic, cholinergic, histaminergic tùy theo từng loại thuốc.

Một số tính năng chung của DRA là tùy vào tiềm lực của mỗi thuốc. Tiềm lực của thuốc là số lượng thuốc cần dùng để đạt được tác dụng trị liệu. Thuốc có tiềm lực thấp như chlorpromazine, thioridazine được dùng với liều hành trăm miligram/ngày, có thể gây tăng cân, gây an thần nhiều hơn thuốc có tiềm lực cao như haloperidol, fluphenazine, nhóm này chỉ cần dùng ít hơn 10mg/ngày. Thuốc có tiềm lực cao hầu như gây tác dụng phụ ngoại tháp nhiều hơn.

2.1.1. Chỉ định trị liệu:

Các chỉ định trị liệu của DRA
Giai đoạn loạn thần cấp tính trong tâm thần phân liệt và rối loạn cảm xúc phân liệt.
Điều trị duy trì trong tâm thần phân liệt và rối loạn cảm xúc phân liệt
Hưng cảm
Trầm cảm loạn thần
Rối loạn hoang tưởng
Rối loạn nhân cách ranh giới
Rối loạn loạn thần do sử dụng chất
Sảng và sa sút tâm thần
Rối loạn tâm thần do bệnh lý cơ thể
Tâm thần phân liệt trẻ em
Rối loạn phát triển lan tỏa
Hội chứng Tourette
Bệnh Huntington

Tâm thần phân liệt và rối loạn cảm xúc phân liệt: các thuốc DRA đều có tác dụng điều trị ngắn hạn và dài hạn để kiểm soát tâm thần phân liệt và rối loạn cảm xúc phân liệt. Thuốc có hiệu quả điều trị triệu chứng cấp tính và ngăn ngừa tái phát. Thuốc có hiệu quả đáng kinh ngạc với các triệu chứng dương tính của tâm thần phân liệt (như: ảo giác, hoang tưởng, kích động). Các triệu chứng âm tính lại hầu như ít cải thiện và có thể nặng hơn vì thuốc gây hạn chế diễn tả bằng nét mặt, gây mất vận động, các tác dụng phụ giống triệu chứng âm tính.

Tâm thần phân liệt và rối loạn cảm xúc phân liệt có đặc điểm là giai đoạn thuyên giảm và tái phát. Thuốc DRA làm giảm nguy cơ tái nặng của triệu chứng loạn thần sau khi đã được điều trị ổn định bằng thuốc trong giai đoạn cấp tính. Do đó, sau giai đoạn loạn thần đầu tiên, bệnh nhân phải điều trị duy trì từ 1 – 2 năm; nếu đã tái phát nhiều giai đoạn loạn thần, thời gian duy trì là 2 – 5 năm. Thậm chí có một số nhà lâm sàng khuyên dùng đến suốt đời.

Hưng cảm: thuốc DRA có hiệu quả điều trị triệu chứng loạn thần của cơn hưng cảm. Vì các thuốc chống hưng cảm (như lithium) có khởi phát hiệu quả chậm hơn so với thuốc chống loạn thần trong việc điều trị triệu chứng cấp tính, nên cách điều trị chuẩn cho cơn hưng cảm là kết hợp thuốc DRA hoặc SDA với lithium, lamotrigine, carbamazepine, valproate và sau đó dần dần bỏ thuốc chống loạn thần.

Trầm cảm có triệu chứng loạn thần: điều trị kết hợp thuốc chống loạn thần và một thuốc chống trầm cảm là cách điều trị cho trầm cảm nặng có loạn thần. Ngoài cách này, còn có thể dùng choáng điện (ECT – electroconvulsive therapy).

Rối loạn hoang tưởng: rối loạn này cũng đáp ứng tốt với điều trị bằng thuốc DRA.

Kích động trầm trọng và hành vi bạo lực: với những bệnh nhân này, tùy theo chẩn đoán, có thể điều trị bằng DRA. Các triệu chứng như: cấu kính quá mức, mất kiểm soát xung động, gây hấn nhiều, tăng động quá mức, kích động, đáp ứng với điều trị ngắn hạn bằng các thuốc DRA. Trẻ khuyết tật về tâm thần, đặc biệt là chậm phát triển tâm thần nặng, rối loạn tự kỷ, thường có giai đoạn bạo lực, gây hấn, kích động, cũng đáp ứng với điều trị bằng thuốc chống loạn thần. Tuy nhiên, điều trị lặp lại thuốc chống loạn thần để kiểm soát hành vi xung động ở trẻ em vẫn còn là điều đang bàn cãi.

Hội chứng Tourette: thuốc DRA còn được dùng để điều trị rối loạn Tourette, bệnh lý thần kinh có biểu hiện bằng những tic vận động và phát âm. Haloperidol và pimozide (Orap) là thuốc thường được dùng nhất nhưng những thuốc DRA khác cũng có hiệu quả. Một số nhà lâm sàng lại ưa dùng clonidine để điều trị bệnh lý này vì ít có nguy cơ bị tác dụng phụ về thần kinh. Pimozide cũng ít được dùng hơn vì tác dụng phụ về tim mạch.

Rối loạn nhân cách ranh giới: những bệnh nhân này có những trải nghiệm về các triệu chứng loạn thần thoáng qua, như: rối loạn tri giác, tính nghi ngờ, ý tưởng liên hệ, hung hăng, có thể cần phải được điều trị bằng DRA. Bệnh lý này cũng cần điều trị bằng thuốc ổn định khí sắc.

Sảng và sa sút tâm thần: khoảng 2/3 bệnh nhân kích động đáp ứng với điều trị bằng DRA. Thuốc có tiềm lực cao thường dùng liều thấp (VD: haloperidol 0.5 – 1mg/ngày). Các thuốc DRA cũng được dùng để điều trị triệu chứng loạn thần và kích động trong sảng. Tuy nhiên, cần phải xác định nguyên nhân gây sảng, vì sảng do ngộ độc các thuốc kháng cholinergic có thể trở nặng nếu dùng các thuốc DRA có tiềm lực thấp do có tác dụng kháng muscarinic đáng kể.

Rối loạn loạn thần có liên quan đến chất: ngộ độc cocain, amphetamine, phencyclidine hay những chất khác có thể gây triệu chứng loạn thần. Vì các triệu chứng này thường tự giới hạn theo thời gian nên cũng cần tránh dùng các thuốc DRA trừ phi bệnh nhân kích động, gây hấn dữ dội. Thường chỉ dùng benzodiazepine để bệnh nhân êm dịu. Benzodiazepine nên được dùng thay thế DRA trong trường hợp ngộ độc phencyclidine để tránh tác dụng anticholinergic của DRA. Nếu bệnh nhân có hoang tưởng, ảo giác như trong cai rượu, các thuốc DRA có thể làm tăng nguy cơ gây co giật.

Tâm thần phân liệt ở trẻ em: bệnh nhi cần được điều trị bằng thuốc chống loạn thần mặc dù vẫn còn ít nghiên cứu về điều này. Các nghiên cứu hiện nay còn đề nghị điều trị với những triệu chứng rối loạn sớm ở trẻ em có nguy cơ bị tâm thần phân liệt nhằm ngăn ngừa các triệu chứng bộc phát. Cần xem xét kỹ lưỡng các tác dụng phụ, đặc biệt các triệu chứng nhận thức và tình trạng thức tỉnh.

Các chỉ định khác về tâm thần và bệnh lý không phải tâm thần: thuốc DRA còn làm giảm run giật của bệnh lý Huntington. Bệnh nhân này có thể có triệu chứng ảo giác, hoang tưởng, hưng cảm, hưng cảm nhẹ. Những triệu chứng này đáp ứng được với thuốc DRA và nên sử dụng thuốc DRA có tiềm lực cao. Tuy nhiên, các nhà lâm sàng nên chú ý đến thể căng trương lực của bệnh lý này có thể là triệu chứng của hội chứng ngoại tháp.

Thuốc DRA còn dùng để điều trị rối loạn kiểm soát xung động nếu các can thiệp khác thất bại. Bệnh nhân bị rối loạn phát triển lan tỏa cũng có thể tăng động quá mức, gào thét, kích động tấn công. Một số triệu chứng này có thể đáp ứng với thuốc DRA tiềm lực cao, nhưng hiện có ít nghiên cứu cho thấy lợi ích của việc điều trị này.

Các bệnh lý thần kinh hiếm gặp như: chứng múa vung (ballismus) và chứng múa vung nửa người (hemiballismus) với biểu hiện vận động đẩy tới của các chi, cũng đáp ứng với điều trị bằng thuốc chống loạn thần. Chỉ định khác của DRA là buồn nôn, nôn, nấc và ngứa kháng trị. Các bệnh lý nội tiết và động kinh thùy thái dương có biểu hiện loạn thần có thể đáp ứng với thuốc chống loạn thần.

2.1.2. Tác dụng phụ:

Hầu hết các tác dụng phụ của DRA là tác dụng phụ thần kinh. Các thuốc có tiềm lực thấp thường có nhiều tác dụng phụ không phải thần kinh hơn các thuốc có tiềm lực cao. Rối loạn vận động do thuốc là tác dụng phụ thường gặp của DRA (xem bài riêng).

Hội chứng ác tính do thuốc chống loạn thần: đây là tác dụng phụ nguy hiểm chết người của DRA, có thể xuất hiện bất kì lúc nào trong quá trình điều trị. Bao gồm: sốt cao, cứng cơ nặng, loạn trương lực cơ, mất vận động, chứng không nói, lú lẫn, kích động, tăng nhịp tim và tăng huyết áp dẫn đến suy tim mạch. Về cận lâm sàng, có tăng bạch cầu, tăng CPK (creatinine phosphokinase), tăng men gan, tăng myoglobin huyết tương và myoglobin niệu, thường dẫn đến suy thận. Các triệu chứng thường tiến triển trong vòng 24 – 72 giờ, và hội chứng thường kéo dài 10 – 14 ngày nếu không điều trị. Chẩn đoán thường bị bỏ lỡ trong những ngày đầu, do tình trạng thu rút và kích động có thể bị nhầm là phản ứng nặng của tình trạng loạn thần. Nam thường gặp nhiều hơn nữ, người trẻ thường gặp nhiều hơn người già. Tỷ lệ tử vong có thể đến 20 – 30% hoặc cao hơn nếu dùng loại thuốc chích trước đó. Thường gặp do các thuốc có tiềm lực cao.

Nếu nghi ngờ có hội chứng này, nên ngưng ngay DRA và xử lý như sau: trị liệu nâng đỡ, làm mát thân nhiệt, theo dõi sinh hiệu, cân bằng nước và điện giải, lượng nước tiểu. Thuốc chống parkinson được dùng để làm giãn tình trạng cứng cơ. Dantrolene (thuốc dẫn cơ – xương) dùng liều 0.8 – 2.5mg/kg mỗi 6 giờ, đường tiêm truyền, tổng liều tối đa 10mg/ngày, có thể điều trị được. Khi bệnh nhân có thể uống, dùng dantrolene 100 – 200mg/ngày. Bromocriptine (20 – 30mg/ngày chia làm 4 lần) hoặc amantadine có thể kết hợp điều trị. Điều trị tiếp tục khoảng 5 – 10 ngày. Cũng nên tiếp tục điều trị loạn thần bằng cách đổi sang các thuốc DRA tiềm lực thấp hoặc thuốc SDR, dù các thuốc này, kể cả clozapine cũng có thể gây ra hội chứng ác tính.

Ngưỡng động kinh: thuốc DRA có thể làm giảm ngưỡng động kinh. Chlorpromazine, thioridazine và các thuốc tiềm lực thấp khác được cho là gây ra động kinh nhiều hơn thuốc có tiềm lực cao. Molindone là thuốc ít gây động kinh nhất trong số các thuốc DRA. Nguy cơ cao bị co giật là ở những bệnh nhân đã có động kinh hoặc có tổn thương não.

An thần: do phong tỏa thụ thể histamine H₁, nên DRA thường gây an thần. Chlorpromazine là thuốc DRA gây an thần nhiều nhất. Nên cho toàn bộ liều thuốc cả ngày vào buổi tối trước khi ngủ để hạn chế tác dụng phụ an thần này, sau đó, bệnh nhân sẽ dung nạp dần tác dụng phụ này.

Tác dụng anticholinergic trung ương: triệu chứng anticholinergic trung ương gồm: kích động dữ dội, mất định hướng thời gian, con người, nơi chốn, ảo giác, co giật, sốt cao và dẫn động tử. Sưng sờ và hôn mê có thể xảy ra. Điều trị anticholinergic trung ương: ngưng ngay thuốc gây hội chứng này, theo dõi sát về y khoa, và dùng physostigmine 2mg truyền tĩnh mạch chậm, lặp lại sau 1 giờ nếu cần. Nếu dùng quá nhiều physostigmine sẽ gây nguy hiểm với triệu chứng ngộ độc: tăng tiết nước bọt, toát mồ hôi. Atropine có thể đối kháng lại tác dụng ngộ độc physostigmine.

Tác dụng phụ tim: DRA làm giảm co bóp tim, hủy enzyme gây co bóp trong tế bào cơ tim, tăng tốc độ lưu hành catecholamine và kéo dài thời gian dẫn truyền nhĩ thất, kéo dài thời gian trơ của tế bào cơ tim. Thuốc DRA tiềm lực thấp gây ngộ độc tim nhiều hơn thuốc tiềm lực cao ... Chlorpromazine gây kéo dài khoảng QT và PR, gây vùi sóng T và suy giảm khoảng ST. Thioridazine và mesoridazine đặc biệt còn gây kéo dài nặng nề khoảng QT, có nguy cơ gây xoắn đỉnh. Những thuốc này chỉ được dùng khi những thuốc khác không có hiệu quả.

Đột tử: có nhiều báo cáo cho thấy có nhiều trường hợp đột tử do tim mạch khi dùng DRA, có thể do loạn nhịp tim. Những nguyên nhân khác có thể gây đột tử là: co giật, ngạt, sốt ác tính, sốc tim, hội chứng ác tính.

Hạ huyết áp tư thế: hạ huyết áp tư thế thường xuất hiện khi dùng thuốc có tiềm lực thấp, đặc biệt là chlorpromazine, thioridazine, chlorprothixene. Khi tiêm bắp thuốc có tiềm lực thấp, nên theo dõi huyết áp (khi nằm và đứng) trước và sau khi dùng liều đầu tiên và trong những ngày đầu điều trị.

Hạ huyết áp tư thế do phong tỏa hệ adrenergic và thường chỉ xuất hiện trong những ngày đầu. Sau đó, thường bệnh nhân sẽ dung nạp với tác dụng phụ này. Do đó, chỉ nên dùng liều khởi đầu thấp đối với những thuốc này. Chóng mặt, té ngã dù không thường gặp nhưng có thể gây chấn thương cho bệnh nhân. Nên thông báo cho bệnh nhân biết về tác dụng phụ này, và hướng dẫn họ đứng lên từ từ sau khi nằm hoặc dựa lưng. Bệnh nhân nên tránh dùng caffein, rượu; và nếu không phải đang điều trị hạ áp, nên cho bệnh nhân ăn nhiều muối. Mang bít tất chặt có thể hữu ích.

Hạ huyết áp có thể được điều trị bằng cách cho bệnh nhân nằm dài, chân gác cao hơn đầu, đập hai chân như đi xe đạp. Dùng những thuốc tăng thể tích tuần hoàn hay tăng huyết áp, như norepinephrine, có thể được chỉ định trong những trường hợp nặng. Ngoài hạ huyết áp do

thuốc phong tỏa α -adrenergic, thuốc còn phong tỏa tính kích thích α -adrenergic của epinephrine, nhưng lại không kích thích hệ β -adrenergic. Do đó, dùng epinephrine làm trở nặng tình trạng hạ huyết áp nên bị chống chỉ định dùng trong hạ huyết áp do thuốc chống loạn thần. Trong trường hợp hạ huyết áp này, những thuốc kích thích duy nhất α -adrenergic như metaraminol, norepinephrine là những thuốc được lựa chọn dùng để điều trị.

Tác dụng phụ huyết học: giảm bạch cầu tạm thời khoảng 3500 cũng thường gặp nhưng không nặng. Giảm bạch cầu hạt là một tác dụng phụ nguy hiểm đe dọa tính mạng, gặp ở 1/10.000 bệnh nhân điều trị bằng DRA. Giảm tiểu cầu hoặc ban xuất huyết không do giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết, giảm toàn thể các dòng tế bào máu cũng xuất hiện nhưng hiếm. Mặc dù chỉ định đếm công thức máu không phải thường quy, nhưng nếu bệnh nhân bị đau họng và sốt, cần phải thực hiện ngay công thức máu để kiểm tra những tác dụng phụ về huyết học. Nếu các chỉ số về máu thấp, nên ngưng ngay DRA và nên chuyển bệnh nhân đến chuyên khoa huyết học. Tỷ lệ tử vong do biến chứng này cao, khoảng 30%.

Tác dụng phụ anticholinergic ngoại biên: tác dụng phụ này có các biểu hiện: khô miệng, mũi, nhìn mờ, táo bón, bí tiểu, giãn đồng tử thường gặp, đặc biệt là với thuốc có tiềm lực thấp như chlorpromazine, thioridazine, mesoridazine. Một số bệnh nhân có thể bị nôn, buồn nôn.

Táo bón có thể điều trị bằng các chất xơ thường dùng, nhưng nếu táo bón nặng có thể do liệt ruột. Cần giảm liều DRA hoặc thay đổi thuốc khác ít tác dụng phụ anticholinergic. Pilocarpine có thể dùng để điều trị liệt ruột mặc dù tác dụng phụ này được cho là chỉ thoáng qua. Bethanechol (Urecholine) (liều 20 – 40mg/ngày) có thể dùng để điều trị bí tiểu.

Tăng cân có liên quan đến tăng tần suất tử vong, mức độ bệnh và tình trạng không đáp ứng với thuốc. DRA tiềm lực thấp gây tăng cân đáng kể nhưng không nhiều như SDA như olanzapine, clozapine. Molindone và loxapine ít gây tăng cân nhất.

Tác dụng phụ nội tiết: phong tỏa thụ thể dopamine tại rãnh củ phễu sẽ gây ra tăng tiết prolactine, làm vú to, tiết sữa, mất kinh, ức chế khoái cảm ở nữ và gây bất lực ở nam. Thuốc SDA, ngoại trừ risperidone, không liên quan đến tăng prolactine và là thuốc chọn lựa điều trị khi bệnh nhân mắc phải tác dụng phụ do tăng prolactine.

Tác dụng phụ tình dục: cả nam và nữ khi dùng DRA đều bị giảm khoái cảm, giảm ham muốn tình dục. Khoảng 50% bệnh nhân nam dùng thuốc chống loạn thần cho biết bị rối loạn phóng tinh và cương cứng. Sildenafil (Viagra), vardenafil (Livitra) hay tadalafil (Cialis) thường được dùng để điều trị rối loạn cực khoái do thuốc chống loạn thần, nhưng hiện nay chưa có nghiên cứu nào về kết hợp giữa các thuốc này và DRA. Đặc biệt, thioridazine gây ra giảm ham muốn tình dục và phóng tinh ngược ở nam. Chứng cương cứng và đau khi khoái cảm cũng được ghi nhận, có thể do tác động đối vận thụ thể α -adrenergic.

Tác dụng phụ về da và mắt: viêm da dị ứng và nhạy cảm với ánh sáng có thể gặp, đặc biệt là với những thuốc tiềm lực thấp. Nổi mẩn ngứa, nổi ban sẩn, đốm xuất huyết và mụn nước có thể xuất hiện sớm trong những tuần đầu, và hồi phục dần. Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng giống như là tình trạng râm nắng nặng cũng xuất hiện ở những bệnh nhân dùng

chlorpromazine. Những bệnh nhân này nên được cảnh báo về tác dụng phụ đó, và không phơi nắng quá 30 – 60 phút, và phải dùng thuốc chống nắng. Dùng chlorpromazine lâu dài có thể xuất hiện mảng da đổi màu xanh xám ở những vùng phơi nắng. Thay đổi ở da thường bắt đầu bằng màu nâu hoặc nâu vàng và tiến triển thành các màu: xám đen, xanh kim loại, máu đỏ tía. Những mảng đổi màu này hồi phục dần khi bệnh nhân được đổi sang dùng thuốc khác.

Nhiễm sắc tố võng mạc bất hồi phục có liên quan đến sử dụng thioridazine với liều trên 1000mg/ngày. Những triệu chứng sớm của tác dụng phụ này thỉnh thoảng có thể gây lú lẫn về đêm do gặp khó khăn về thị giác vào buổi tối. Nhiễm sắc tố có thể vẫn tiến triển sau khi đã ngưng dùng thioridazine, và cuối cùng là gây mù. Vì lí do này mà chỉ khuyên dùng thioridazine với liều tối đa 800mg/ngày.

Bệnh nhân dùng chlorpromazine có thể bị nhiễm sắc tố lạnh tính ở mắt, đặc trưng bằng những hạt trầm tích nâu trắng ở mặt trước thủy tinh thể và mặt sau giác mạc, chỉ phát hiện khi khám bằng rạch thủy tinh thể. Trầm tích có thể tiến triển thành hạt trắng và vàng nâu, thường thành hình sao. Thường kết mạc đổi màu thành màu nâu. Không gây nguy hại cho võng mạc và thị giác vẫn không bao giờ bị suy giảm. Bệnh lý này thường hồi phục dần khi ngưng chlorpromazine.

Vàng da: tăng men gan trong quá trình điều trị bằng DRA thường thoáng qua và không đáng kể về mặt lâm sàng. Khi lần đầu tiên dùng chlorpromazine, vàng da do thuyên tắc hoặc do ứ mật trong gan có thể gặp. Thường xuất hiện trong tháng đầu tiên khi điều trị và được dự báo trước bằng tình trạng đau bụng trên, buồn nôn, nôn. Sau đó thường có sốt, ban đỏ, tăng bạch cầu ái toan, bilirubin niệu, tăng bilirubin huyết thanh, tăng phosphatase kiềm, tăng men gan. Hiện nay những trường hợp này cực kỳ hiếm gặp nhưng nếu xuất hiện vàng da, nên ngưng ngay thuốc.

Tiềm lực và tác dụng phụ của DRA					
Tên thuốc	Phân loại hóa học	Liều uống tương đương (mg)	Tác dụng phụ		
			An thần	Tự động	Ngoại tháp
Pimozide	Diphenylbutylpiperidine	1.5	+	+	+++
Fluphenazine	Phenothiazine	2	+	+	+++
Haloperidol	Butyrophenone	2	+	+	+++
Thiothixene	Thioxanthene	4	+	+	+++
Trifluoperazine	Phenothiazine	5	++	+	+++
Perphenazine	Phenthiazine	8	++	+	++/+++
Molindone	Didydroindolone	10	++	+	+
Loxapine	Dibenzoxazepine	10	++	+ /+++	++/+++
Prochlorperazine	Phenothiazine	15	++	+	+++
Acetophenazine	Phenothiazine	20	++	+	++/+++
Triflupromazine	Phenothiazine	25	+++	++/+++	++
Mesoridazine	Phenothiazine	50	+++	++	+
Chlorpromazine	Phenothiazine	100	+++	+++	++
Chlorprothixene	Thioxanthene	100	+++	+++	+ /+++
Thioridazine	Phenothiazine	100	+++	+++	+

2.2. Thuốc chống loạn thần không điển hình:

Các thuốc đối vận serotonine – dopamine (SDA – serotonine dopamine antagonist) còn được gọi là thuốc chống loạn thần thế hệ 2, hoặc không điển hình. Bao gồm: risperidone, olanzapine, quetiapine, clozapine, ziprasidone. Thuốc phong tỏa thụ thể serotonine type 5-HT₂ và thụ thể D₂ làm cơ sở cho việc điều trị bệnh. SDA cũng tác động chuyên biệt hơn lên hệ dopamine ở mesolimbic nhiều hơn ở thể vân, liên quan đến việc phân ly nhanh chóng khỏi thụ thể D₂.

Tất cả các thuốc SDA có cùng đặc tính sau: (1) phong tỏa ít thụ thể D₂ hơn so với DRA; (2) ít có nguy cơ mắc phải hội chứng ngoại tháp hơn so với DRA, nhất là rối loạn vận động muộn; (3) có hiệu quả rõ rệt trong điều trị tâm thần phân liệt và (4) có hiệu quả rõ rệt trong điều trị cơn hưng cảm. Các thuốc SDA đều có cấu trúc phân tử khác nhau, có ái lực thụ thể khác nhau. Tương tác giữa thụ thể với hiệu lực trị liệu cũng không rõ.

Aripiprazole lại có một các tác động mới hơn: đối vận từng phần lên thụ thể dopamine. Đây là một tiến bộ xa hơn so với thuốc chống loạn thần thế hệ thứ 2 trong việc điều trị loạn thần.

Mặc dù ít nhưng các thuốc SDA vẫn có tác dụng phụ ngoại tháp, thuốc SDA còn gây tăng cân đáng kể, và làm tăng nguy cơ mắc phải bệnh tiểu đường Theo FDA của Hoa Kỳ, tất cả các thuốc SDA đều phải gắn nhãn cảnh báo cần được theo dõi sát sao vì nguy cơ gây bất thường đường huyết.

Trong số những thuốc SDA, clozapine có đặc tính riêng biệt. Đây không được xem là thuốc chọn lựa hàng đầu vì các tác dụng phụ và cần phải kiểm tra huyết học mỗi tuần. Mặc dù thuốc này có hiệu quả cao trong điều trị hưng cảm, trầm cảm, nhưng vẫn không được FDA xếp vào chỉ định điều trị các tình trạng bệnh lý đó. Olanzapine được chỉ định là thuốc điều trị các giai đoạn hưng cảm cấp, mạn tính trong rối loạn lưỡng cực I, nhưng lại chỉ dùng cho những trường hợp thất bại trị liệu với những can thiệp khác (thuốc).

2.2.1. Chỉ định trị liệu:

Mặc dù đã được chứng minh là có hiệu quả điều trị cơn hưng cảm, nhưng các thuốc này thường có ít như trị liệu thêm vào với trầm cảm kháng trị, PTSD (posttraumatic stress disorder), rối loạn hành vi trong sa sút tâm thần. Những thuốc SDA còn được xem là thuốc chọn lựa hàng đầu, ngoại trừ clozapine do thuốc này gây ra tác dụng phụ huyết học – nên cần theo dõi huyết học mỗi tuần

Tâm thần phân liệt và rối loạn cảm xúc phân liệt: các SDA có hiệu quả trong điều trị các chứng loạn thần cấp và mãn, như tâm thần phân liệt và rối loạn cảm xúc phân liệt, cả ở người trưởng thành và trẻ vị thành niên. Các thuốc SDA có hiệu quả, thậm chí còn tốt hơn, như các thuốc chống loạn thần điển hình (DRA) trong điều trị các triệu chứng dương tính của tâm thần phân liệt và có hiệu quả cao hơn rõ rệt so với DRA trong điều trị triệu chứng âm tính. BN dùng

thuốc SDA ít bị tái phát hơn, ít phải nhập viện hơn, ít phải cần cấp cứu tâm thần, ít phải tư vấn điện thoại về tâm thần, và số ngày điều trị ngắn hơn so với dùng DRA.

Vì clozapine có những tác dụng phụ gây nguy hiểm đến tính mạng nên nói gần như chỉ dùng ở bệnh nhân tâm thần phân liệt kháng với tất cả các thuốc chống loạn thần khác. Những chỉ định khác của clozapine bao gồm: rối loạn vận động muộn nặng, những bệnh nhân có ngưỡng dễ bị triệu chứng ngoại tháp. Những bệnh nhân dung nạp tốt với clozapine có thể sử dụng lâu dài. Tác dụng của clozapine có thể tăng lên do risperidone, aripiprazole do các thuốc này làm tăng nồng độ của clozapine và thỉnh thoảng có thể gây cải thiện về lâm sàng một cách ngoạn mục.

Rối loạn khí sắc: tất cả các thuốc SDA được FDA chứng thực cho điều trị cơn hưng cảm. Olanzapine cũng được chứng minh là điều trị duy trì trong rối loạn lưỡng cực. Tuy nhiên, nói chung, thuốc chống loạn thần điển hình và benzodiazepine có hiệu quả làm êm dịu cơn hưng cảm nhanh hơn các thuốc SDA. Các thuốc SDA còn có hiệu quả triệu chứng trầm cảm trong tâm thần phân liệt, tăng tác dụng chống trầm cảm trong điều trị cơn trầm cảm. Do đó, kết hợp thuốc SDA và thuốc chống trầm cảm thường dùng để điều trị trầm cảm kháng trị. Kết hợp fluoxetine và olanzapine là kết hợp được FDA khuyến dùng.

Các chỉ định khác: có khoảng 10% bệnh nhân tâm thần phân liệt có hành vi gây hấn và bạo lực. Thuốc SDA cũng có hiệu quả điều trị tình trạng gây hấn. Các chỉ định khác còn bao gồm: hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), rối loạn kiểu tự kỷ, rối loạn Tourette, bệnh Huntington, hội chứng Lesch-Nyhan. Risperidone và olanzapine còn được dùng để kiểm soát tình trạng gây hấn và tự gây thương tích ở trẻ em. Những thuốc này còn được chỉ định cùng với thuốc kích thích giao cảm, như methylphenidate hay dextroamphetamine để điều trị chứng tăng động – giảm chú ý ở trẻ em (ADHD), là những bệnh nhân thường có kết hợp cả rối loạn ứng xử, rối loạn chống đối (opposition-defiant disorder). Các thuốc SDA, đặc biệt là olanzapine, clozapine, quetiapine, còn có ích cho những bệnh nhân bị rối loạn vận động muộn. Thuốc có ngăn chặn những vận động bất thường trong rối loạn vận động muộn. Thuốc còn điều trị trầm cảm loạn thần, loạn thần thứ phát sau chấn thương đầu, sa sút tâm thần, loạn thần do thuốc.

Điều trị bằng SDA còn làm giảm nguy cơ tự sát, ngộ độc nước ở bệnh nhân tâm thần phân liệt. Bệnh nhân OCD kháng trị có thể đáp ứng với SDA, nhưng cũng có một số bệnh nhân có triệu chứng cấp cứu của OCD khi điều trị bằng SDA. Một số bệnh nhân rối loạn nhân cách ranh giới có thể cải thiện khi điều trị bằng SDA.

2.2.2. Tác dụng phụ: các thuốc SDA có cùng phổ tác dụng phụ, nhưng khác nhau ở mức độ thường xuyên và mức độ nặng của tác dụng phụ. Tác dụng phụ thường gặp có thể xem ở bảng *Tác dụng phụ SDA*. Các tác dụng phụ chuyên biệt, thường gặp của mỗi SDA được nhấn mạnh trong giới thiệu từng thuốc.

2.2.3. Risperidone: là một thuốc nhóm benzisoxazole. Risperidone được chuyển hóa rất nhiều ở gan thành 9 – hydroxyrisperidone, một chuyển hóa chất có hoạt động loạn thần tương đương risperidone. Nồng độ huyết tương của risperidone đạt đỉnh sau 1 giờ và của chất chuyển hóa đầu tiên là sau 3 giờ (sau khi uống).

Risperidone hoạt động sinh học đến 70%. Thời gian bán hủy kết hợp của risperidone và 9 – hydroxyrisperidone là khoảng 20 giờ, nên có hiệu quả chỉ bằng liều duy nhất trong ngày. Là một chất đối vận của thụ thể 5-HT_{2A} và thụ thể dopamine D₂, thụ thể α_1 α_2 adrenergic và thụ thể histamine H₁. Thuốc cũng có ái lực thấp với thụ thể β adrenergic và thụ thể muscarinic cholinergic. Mặc dù thuốc có tiềm lực đối vận thụ thể D₂ như haloperidol nhưng thuốc ít gây tác dụng phụ ngoại tháp như haloperidol.

Tác dụng phụ của risperidone: tùy thuộc vào liều lượng và có khuynh hướng xuất hiện nhiều khi dùng liều thấp hơn liều khởi đầu cần thiết. Tăng cân, buồn nôn và nôn, gây lo âu, gây nghẹt mũi, rối loạn cương, rối loạn cực khoái, và gây sạm da là các tác dụng phụ thường gặp của risperidone. Nhưng lý do thường gây ngưng risperidone lại là tác dụng phụ ngoại tháp, choáng váng, tăng động, buồn ngủ, buồn nôn. Tăng rõ rệt prolactin có thể xuất hiện và gây vú to, tiết sữa. Tăng cân lại thường gặp ở trẻ em hơn ở người trưởng thành.

Liều lượng: liều khởi đầu thường là 1 – 2mg/đêm., và sau đó có thể tăng đến 4mg mỗi ngày. Khi khảo sát bằng PET (positron emission tomography) cho thấy: với liều 1 – 4mg/ngày sẽ gây phong tỏa thụ thể D₂ cần cho tác dụng trị liệu. Với liều cao hơn 6mg/ngày thì sẽ gây ra nguy cơ bị tác dụng phụ, nhất là tác dụng phụ ngoại tháp. Không có tương quan giữa nồng độ huyết tương và hiệu quả điều trị. Risperidone là dạng thuốc SDA có dạng tác dụng chậm, được tiêm bắp sâu mỗi 2 tuần. Liều lượng tiêm bắp có thể thay đổi 25 – 50 – 75mg. Nên dùng risperidone liều uống cùng với liều tác dụng chậm trong 3 tuần đầu tiên trước khi ngưng liều uống. Ở VN, risperidone được trình bày dưới dạng viên nén: 1mg, 2mg (Risperdal, Respidon, Resdep, Risperidone, Repadon ...)

Những thuốc ức chế men CYP 2D6 như paroxetine, fluoxetine có thể ức chế các chuyển hóa chất hoạt động của risperidone. Risperidone là chất ức chế yếu men CYP 2D6 nên ít gây ảnh hưởng lên các thuốc khác. Kết hợp risperidone và các thuốc SSRI có thể gây tăng đáng kể prolactine, gây tiết sữa, vú to.

2.2.4. Olanzapine: gần 85% olanzapine được hấp thu qua đường tiêu hóa và có đến 40% liều bị bất hoạt khi chuyển hóa đầu tiên ở gan. Nồng độ đỉnh đạt được sau 5 giờ và thời gian bán hủy là 31 giờ, do đó chỉ nên dùng 1 lần/ngày. Cùng với tác động đối vận 5-HT_{2A} và D₂, olanzapine còn đối vận thụ thể D₁, D₄, α_1 , 5-HT_{1A} và thụ thể muscarinic M₁ – M₅, H₁.

Tác dụng phụ của olanzapine: khác với clozapine, olanzapine chỉ gây tăng cân nhiều và thường xuyên hơn các thuốc chống loạn thần không điển hình khác, và ổn định lại sau khoảng 10 tháng. Tác dụng này không liên quan đến liều lượng và không tiến triển tiếp theo thời gian. Các dữ kiện lâm sàng cho thấy đỉnh điểm của tác dụng phụ này là khoảng 9 tháng, sau đó có thể tăng tiếp nhưng chậm hơn. Buồn ngủ, khô miệng, choáng váng, táo bón, khó tiêu, tăng ngon miệng, bồn chồn không yên, run, có thể do sử dụng olanzapine. Một số bệnh nhân (khoảng 2%) có thể phải ngưng olanzapine vì tăng men gan. Tác dụng phụ ngoại tháp có thể liên quan với liều, tức: liều càng cao thì càng có thể bị hội chứng ngoại tháp. Chính những tác dụng phụ này mà cần theo dõi đường huyết và men gan trong quá trình điều trị bằng

olanzapine. FDA (tổ chức thuốc và thực phẩm của Mỹ) khuyến cáo nguy cơ bị sốc ở bệnh nhân sa sút tâm thần khi điều trị bằng olanzapine hay những thuốc SDA khác nhưng với tỷ lệ thấp; với tình trạng tăng cân, có thể cải thiện bằng luyện tập thể lực.

Liều lượng olanzapine: ở VN, olanzapine được trình bày dưới dạng viên nén: 5mg, 10mg (Zyprexa, Oleanz rapitab, Ozapine, Olanzapine ...). Liều khởi đầu của olanzapine để điều trị loạn thần thường là 5 – 10mg; để điều trị hưng cảm cấp thường là liều 10 – 15mg, dùng 1 lần trong ngày. Với liều 10mg tiêm bắp/tĩnh mạch, có thể dùng để điều trị cơn kích động của tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực.

Với liều khởi đầu 5 – 10mg/ngày, sau 1 tuần, có thể tăng liều đến 10mg/ngày. Liều sử dụng trong lâm sàng thường là 5 – 20mg/ngày nhưng nếu cần thiết có thể tăng đến 30 – 40mg/ngày với trường hợp kháng trị. Tuy nhiên với liều cao sẽ có nguy cơ bị tác dụng phụ ngoại tháp và những tác dụng phụ khác.

Tương tác thuốc của olanzapine: fluvoxamine và cimetidine làm tăng nồng độ olanzapine; carbamazepine, phenytoin làm giảm nồng độ của olanzapine. Rượu ethanol làm tăng hấp thu olanzapine đến hơn 25%, dẫn đến tình trạng an thần, buồn ngủ tăng. Olanzapine ít gây ảnh hưởng đến chuyển hóa của các thuốc khác.

2.2.5. Quetiapine: là một chất thuộc nhóm dibenzothiazepine, có cấu trúc gần giống clozapine, nhưng khác biệt rõ rệt với clozapine về tác động sinh học. Thuốc được hấp thu nhanh chóng qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ đỉnh sau khoảng 1 – 2 giờ. Thời gian bán hủy khoảng 7 giờ, và nồng độ tối ưu nhất là sau 1 – 2 ngày. Cùng với khả năng đối vận với D₂ và 5-HT₂, quetiapine còn phong tỏa thụ thể 5-HT₆, D₁, H₁, α₁, α₂. Thuốc lại không phong tỏa thụ thể muscarinic, hay thụ thể benzodiazepine. Tính đối vận thụ thể của quetiapine thường thấp hơn so với các thuốc chống loạn thần khác, và thuốc thường không gây ra hội chứng ngoại tháp.

Tác dụng phụ của quetiapine: an thần, hạ huyết áp tư thế, choáng váng là những tác dụng phụ thường gặp nhất của quetiapine, nhưng thường thoáng qua và có thể kiểm soát dần khi tăng dần liều từ từ. Quetiapine là thuốc SDA ít gây hội chứng ngoại tháp nhất, bất kể liều lượng. Do đó, đây là thuốc có ích nhất để điều trị bệnh nhân bị Parkinson có triệu chứng loạn thần khi dùng thuốc đồng vận dopamine. Tăng prolactine hiếm gặp khi dùng quetiapine, và thường bị nhẹ và thoáng qua nếu có. Thuốc có thể gây tăng cân nhẹ ở một số người, nhưng một số khác lại bị tăng cân rõ rệt. Tăng nhẹ nhịp tim, táo bón, tăng nhẹ men gan cũng có thể xuất hiện. Có thể có liên quan đến tình trạng đục thủy tinh thể trong những nghiên cứu trên động vật, nhưng lại không ghi nhận thấy trong lâm sàng. Tuy nhiên, lại ghi nhận thấy có những bất thường trên thủy tinh thể trong giai đoạn đầu điều trị.

Liều lượng của quetiapine: trong tâm thần phân liệt, thường dùng với liều 400mg; trong giai đoạn hưng cảm và rối loạn lưỡng cực, thường dùng với liều 800mg và 300mg. Tuy vậy, vẫn có những bệnh nhân cần đến liều 1200 – 1600mg/ngày. Mặc dù có thời gian bán hủy ngắn,

cũng chỉ nên dùng quetiapine 1 lần/ngày. Liều quetiapine 25 – 300mg vào buổi tối còn giúp gây ngủ trong mất ngủ.

Tương tác thuốc của quetiapine: vẫn còn đang nghiên cứu. Phenytoin làm tăng độ thanh thải của quetiapine gấp 5 lần.

2.2.6. Ziprasidone: thuộc nhóm benzothiazolyl piperazine. Đạt nồng độ đỉnh sau 2 – 6 giờ. Sau từ 1 – 3 ngày sử dụng thì có đạt được nồng độ điều trị. Thời gian bán hủy là 5 – 10 giờ, nên cần dùng 2 lần/ngày. Hoạt tính sinh học của ziprasidone tăng gấp 2 nếu dùng chung với thức ăn. Nồng độ đỉnh của ziprasidone dùng đường tiêm bắp đạt được sau 1 giờ.

Ziprasidone cũng như các thuốc SDA khác, phong tỏa thụ thể D_2 và $5-HT_{2A}$, và cũng đối vận thụ thể $5-HT_{1D}$, $5-HT_{2C}$, D_3 , D_4 , α_1 , H_1 . Thuốc còn có ái lực thấp với thụ thể D , M và α_2 . Ziprasidone còn đồng vận thụ thể serotoninine $5-HT_{1A}$, ức chế tái hấp thu serotoninine, ức chế tái hấp thu norepinephrine. Do đó, có những báo cáo lâm sàng về tác dụng giống như chống trầm cảm của ziprasidone ở những bệnh nhân không phải tâm thần phân liệt.

Tác dụng phụ của ziprasidone: buồn ngủ, đau đầu, choáng váng, buồn nôn, mê sảng là những tác dụng phụ thường gặp khi dùng ziprasidone. Thuốc hầu như không có tác dụng phụ đáng kể bên ngoài hệ thần kinh trung ương, hầu như không gây tăng cân và không gây tăng prolactine. Thuốc có liên quan đến tình trạng kéo dài khoảng QT_C nên một số nhà lâm sàng không chọn ziprasidone là thuốc chọn lựa hàng đầu. Kéo dài khoảng QT_C đến 1.4 milisecond gặp ở khoảng 4.7% bệnh nhân dùng ziprasidone liều 40 – 120mg/ngày, nên chống chỉ định dùng ziprasidone phối hợp với những thuốc kéo dài khoảng QT_C , như dofetilide, sotalol, quinidine, thuốc chống loạn nhịp nhóm I_a , III , mesoridazine, thioridazine, chlorpromazine, droperidol, pimozide, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, halofantrine, mefloquine, pentamidine, arsenic trioxide, levomethadyl acetate, dolasetron mesylate, probucol, tacrolimus. Ziprasidone nên tránh dùng ở bệnh nhân bị hội chứng QT kéo dài bẩm sinh, bệnh nhân có tiền sử loạn nhịp tim.

Liều lượng của ziprasidone: nên bắt đầu bằng liều 40mg/ngày, chia làm 2 lần. Thuốc thường có hiệu quả ở liều 80 – 160mg/ngày (cũng chia 2 lần/ngày). Tuy nhiên, trong lâm sàng, nên dùng ở liều cao 240mg/ngày. Liều tiêm bắp nên dùng khoảng 10 – 20mg, mỗi 2 giờ với liều 10mg, và mỗi 4 giờ với liều 20mg. Tổng liều tiêm bắp không nên vượt quá 40mg.

Tương tác thuốc chủ yếu với tác dụng phụ kéo dài khoảng QT_C . Ngoài ra, ziprasidone ít tương tác thuốc đáng kể khác trong lâm sàng.

2.2.7. Clozapine: thuộc nhóm dibenzodiazepine. Được hấp thu nhanh và đạt nồng độ đỉnh trong khoảng 2 giờ. Để đạt được nồng độ để điều trị, cần ít nhất 1 tuần với liều dùng 2 lần/ngày. Thời gian bán hủy là 12 giờ. Clozapine có 2 chuyển hóa chất chính, trong đó có N-dimethyl clozapine có thể có tác động hóa dược. Clozapine là một chất đối vận thụ thể $5-HT_{2A}$, D_1 , D_3 , D_4 , và α (đặc biệt là thụ thể α_1). Thuốc có tiềm lực đối vận tương đối thấp với thụ thể D_2 . Trên hình ảnh PET

cho thấy 10mg haloperidol phong tỏa 80% thụ thể D₂ ở thể vân, thì clozapine với liều tương đương chỉ phong tỏa 40 – 50%. Sự khác biệt này chắc chắn là lý do cho thấy clozapine không gây ra tác động ngoại tháp.

Những chỉ định đặc biệt của clozapine: ngoài hiệu quả điều trị đặc biệt cho các bệnh nhân kháng trị, clozapine còn dùng để điều trị rối loạn vận động muộn nặng. Thuốc còn khống chế triệu chứng rối loạn vận động, nhưng các bất thường vận động sẽ trở lại nếu ngưng clozapine. Trong một số hiếm trường hợp, clozapine có thể gây rối loạn vận động muộn. Clozapine còn dùng để điều trị triệu chứng loạn thần ở những bệnh nhân không dung nạp với triệu chứng ngoại tháp do các thuốc khác, hưng cảm kháng trị, trầm cảm loạn thần nặng, bệnh Parkinson lành tính, bệnh Huntington, bệnh nhân tự sát trong tâm thần phân liệt, cảm xúc phân liệt. Những bệnh lý kháng trị khác cho thấy có đáp ứng với clozapine, bao gồm: rối loạn phát triển lan tỏa, tự kỷ thời niên thiếu, OCD (dùng đơn độc clozapine hoặc kết hợp với SSRI). Tuy nhiên, cũng có một số trường hợp hiếm bị triệu chứng OCD khi dùng clozapine.

Tác dụng phụ của clozapine: thường gặp nhất là buồn ngủ, choáng váng, ngất, nhịp nhanh, hạ huyết áp, thay đổi ECG, buồn nôn, nôn. Những tác dụng phụ thường gặp khác là: mệt mỏi, tăng cân, triệu chứng tiêu hóa khác (thường gặp nhất là táo bón), triệu chứng anticholinergic, cảm giác yếu cơ. Tăng tiết nước bọt, chảy nước bọt nhiều là tác dụng phụ xuất hiện sớm trong quá trình điều trị, nhất là vào ban đêm. Tác dụng phụ này do suy giảm khả năng nuốt nước bọt. Có nhiều báo cáo cho rằng clonidine, amitriptyline có thể làm giảm chứng tăng tiết nước bọt, nhưng cách hiệu quả nhất lại là đặt khăn chần 2 bên mép khi ngủ.

Nguy cơ bị co giật khoảng 4% với liều trên 600mg/ngày. Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, sốt thường gặp ở 1% bệnh nhân. Trong năm đầu tiên điều trị, có khoảng 0.73% BN bị giảm bạch cầu không hạt. Đến năm thứ 2, nguy cơ này là 0.07%. Giảm bạch cầu trung tính gặp ở khoảng 2.32% trong năm thứ nhất, và 0.69% ở năm thứ hai. Chống chỉ định dùng clozapine khi đếm bạch cầu dưới 3500 tế bào/mm³, bệnh lý tủy xương trước đây, tiền sử bị giảm bạch cầu hạt do clozapine, dùng loại thuốc có tác dụng ức chế tủy xương như carbamazepine.

Trong 6 tháng đầu điều trị bằng clozapine, đếm bạch cầu mỗi tuần là chỉ định bắt buộc để theo dõi giảm bạch cầu. Nếu bạch cầu vẫn bình thường, việc kiểm tra có thể giảm mỗi 2 tuần. Nếu bạch cầu giảm dưới 3000 tế bào/mm³, hoặc nếu bạch cầu hạt giảm dưới 1500 tế bào/mm³, phải ngưng ngay clozapine. Khi đó, cần khám và có ý kiến của chuyên khoa huyết học. Những bệnh nhân đã bị giảm bạch cầu hạt thì không nên sử dụng lại clozapine.

Viêm cơ tim cũng là một nguy cơ nặng khi dùng clozapine.

Liều lượng của clozapine: clozapine được trình bày dưới dạng viên nén 25mg và 100mg. Liều khởi đầu thường là 25mg dùng từ 1 – 2 lần/ngày, mặc dù có thể khởi đầu bằng liều thấp hơn là 12.5mg x 2 lần/ngày. Sau đó, có thể tăng liều từ từ (25mg mỗi 2 – 3 ngày) đến 300mg/ngày chia làm 2 – 3 lần/ngày. Liều tối đa có thể dùng là 900mg/ngày. Có thể phải đo nồng độ clozapine trong máu nếu bệnh nhân không đáp ứng trị liệu. Nồng độ trong máu tốt nhất của clozapine là 350mg/mL, sẽ có đáp ứng tốt nhất.

Tương tác thuốc của clozapine: không nên dùng chung clozapine với những thuốc có thể gây giảm bạch cầu hạt, suy tủy xương, như carbamazepine, phenytoin, propylthiouracil, sulfonamides, captopril. Khi kết hợp lithium với clozapine, có thể có nguy cơ bị co giật, lú lẫn, rối loạn vận động, do đó không nên kết hợp ở những bệnh nhân đã từng bị hội chứng ác tính do thuốc chống loạn thần. Clomipramine có thể làm tăng nguy cơ co giật do làm giảm ngưỡng co giật và làm tăng nồng độ của clozapine huyết tương. Risperidone và fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine làm tăng nồng độ của clozapine huyết thanh. Kết hợp clozapine – paroxetine có thể gây thúc đẩy tình trạng giảm bạch cầu do clozapine.

So sánh tác dụng phụ của SDA và DRA						
	DRA	Clozapine	Risperidone	Olanzapine	Quetiapine	Ziprasidone
HC ngoại tháp	đến ++	0	0	đến +	0	0
Loạn vận động muộn	+++	0	(+)	?	?	?
Co giật	đến +	+++	0	+	0	0
An thần	+ đến +++	+++	+	+	+	+
HC ác tính	+	+	+	+	?	?
Hạ huyết áp tư thế	+ đến +++	đến +++	+	+	0	0
QT _c	đến ++	0	đến +	0	0 đến +	0 đến +++
Tăng men gan	0 đến ++	0 đến +	0 đến +	0 đến +	0 đến +	0 đến +
Anticholinergic	đến +++	+++	0	+	0	0
Giảm BC hạt	0	+++	0	0	0	0
Tăng prolactine	++ đến +++	0	+ đến ++	0	0	0
Giảm phóng tinh	đến +	0	0	0	0	0
Tăng cân	đến ++	+++	+	+++	+	0
Nghẹt mũi	đến +	đến +	đến +	đến +	0 đến +	0

2.2.8. Hướng dẫn lâm sàng:

Tất cả các SDA (ngoại trừ clozapine) đều dùng để điều trị giai đoạn loạn thần đầu tiên, trong khi đó clozapine chỉ dành cho bệnh nhân kháng trị với tất cả các thuốc chống loạn thần khác. Nếu bệnh nhân không đáp ứng với thuốc SDA đầu tiên, nên thử dùng các thuốc SDA khác. Chọn lựa thuốc nên dựa vào tình trạng lâm sàng và tiền sử đáp ứng với thuốc. Thuốc SDA thường cần 4 – 6 tuần để đạt được hiệu quả hoàn toàn và có thể cần đến 8 tuần để đánh giá thuốc SDA có thể đạt được hiệu quả điều trị hoàn toàn hay không. Do đó, cải thiện đầu tiên trên lâm sàng là tình trạng an thần (buồn ngủ). Dựa trên cách đánh giá này, olanzapine và quetiapine là thuốc ưa thích để điều trị ban đầu tình trạng kích động, bạo lực, lo âu cao độ. Tuy vậy, vẫn chấp nhận điều trị kết hợp SDA với thuốc DRA hoặc benzodiazepine trong vài tuần đầu điều trị. Lorazepam có thể dùng liều 1 – 2mg uống hoặc tiêm bắp để điều trị kích động. Khi có hiệu quả, nên giảm liều dần lorazepam. Với bệnh nhân kháng trị, có thể cần đến 6 tháng để đánh giá cải thiện lâm sàng khi dùng SDA.

Việc sử dụng SDA nên bắt đầu bằng liều thấp, tăng dần liều để đạt liều điều trị. Việc tăng dần liều là cần thiết để đánh giá những tác dụng phụ có thể có. Nếu ngưng thuốc trên 36

giờ, nên dùng trở lại bằng liều ban đầu (và tăng dần). Khi quyết định ngưng dùng olanzapine hoặc clozapine, nên giảm liều từ từ (nếu có thể) để tránh triệu chứng cholinergic dội ngược, như toát mồ hôi, đổ bưng, tiêu chảy, tăng động.

Khi muốn dùng SDA, nên giải thích cho bệnh nhân và thân nhân về những nguy cơ và lợi ích của SDA. Khi dùng clozapine, nên lập bảng thỏa thuận với bệnh nhân.

Khi tìm hiểu bệnh sử, cần tìm hiểu các yếu tố: bệnh lý huyết học, động kinh, bệnh tim mạch, bệnh lý gan thận và lạm dụng chất. Nếu có bệnh lý gan thận, cần khởi đầu dùng liều thấp. Khám lâm sàng cần kiểm tra huyết áp lúc nằm nghỉ và lúc đứng để sàng lọc tình trạng hạ huyết tư thế. Các xét nghiệm cần thực hiện gồm: ECG, công thức máu, chức năng gan, thận. Nên theo dõi đường huyết, lipid máu và cân nặng theo chu kỳ.

Mặc dù việc đổi từ DRA sang SDA có thể đột ngột nhưng cũng nên giảm dần DRA khi bắt đầu thử nghiệm dần bằng SDA. Clozapine và olanzapine có tác dụng phụ anticholinergic, và khi chuyển từ 1 trong 2 thuốc này bằng một thuốc khác hẳn, cần chú ý đến triệu chứng cholinergic dội ngược. Chuyển đổi từ risperidone sang olanzapine cần thực hiện từ việc giảm dần risperidone trong 3 tuần, và cùng lúc với dùng olanzapine 10mg/ngày. Risperidone, quetiapine, ziprasidone không có tác dụng phụ anticholinergic, nên khi ngưng đột ngột thuốc DRA, clozapine, olanzapine sang 1 trong các thuốc trên có thể gây xuất hiện tình trạng dội ngược cholinergic: tiết nhiều nước bọt, buồn nôn, nôn, tiêu chảy. Có thể giảm nhẹ tình trạng dội ngược này bằng cách tăng nhanh risperidone, quetiapine, ziprasidone kết hợp với một thuốc anticholinergic (và sau đó giảm dần thuốc anticholinergic này). Bất kì việc bắt đầu dùng hoặc ngưng dùng một thuốc SDA nào cũng nên thực hiện từ từ.

Khi BN bị mất bạch cầu hạt khi dùng clozapine, nên đổi sang olanzapine mặc dù dùng olanzapine khi đang bị mất bạch cầu hạt do clozapine có thể làm kéo dài thời gian để hồi phục từ khoảng 3 – 4 ngày đến khoảng 11 – 12 ngày. Để cẩn thận nên đợi tình trạng mất bạch cầu hạt ổn định hoàn toàn rồi mới sử dụng olanzapine.

Sử dụng SDA ở thai phụ chưa được nghiên cứu, nhưng nên biết rằng risperidone gây tăng prolactin (có thể tăng gấp 3 – 4 lần so với bình thường). Và bởi vì thuốc SDA có thể được tiết qua sữa nên không được dùng cho phụ nữ đang cho con bú.

2.3. Tác dụng phụ ngoại tháp do thuốc chống loạn thần:

2.3.1. Lịch sử:

Từ khi phát hiện ra thuốc CLT đã có những ghi nhận về tác dụng phụ ngoại tháp do thuốc. Những báo cáo đầu tiên về hội chứng parkinson do Chlorpromazine được công bố năm 1953.

Steck (1954) mô tả những triệu chứng của tác dụng phụ này.

Delay và Denicker (1955) khi nghiên cứu về chlorpromazine và reserpine, đưa ra định nghĩa thuốc an thần kinh phải có năm đặc điểm, trong đó có tác dụng phụ ngoại tháp.

Loạn vận động muộn xuất hiện trong y văn vào khoảng cuối những năm 50 của thế kỷ XX. Đầu tiên, Schoenecker (1957) mô tả những cử động bất thường vùng miệng kéo dài sau khi giảm liều thuốc hoặc ngưng thuốc an thần kinh. Sigwald (1959) báo cáo những cử động không tự ý của lưỡi, môi, các cơ vùng mặt xuất hiện sau nhiều năm điều trị với thuốc an thần kinh. Uhrbrand và Faurbye (1960) mô tả những cử động vùng miệng – mặt, cùng những cử động bất thường của thân thể và chân.

Khi ngưng thuốc an thần kinh, 50% các trường hợp này thuyên giảm hoặc mất đi, trong khi những trường hợp còn lại vẫn kéo dài hoặc gia tăng hơn nữa. Faurbye và cs (1964) gọi tác dụng phụ ngoại tháp này là “*loạn vận động muộn*”. Các nghiên cứu dịch tễ học đầu tiên cuối năm 1960 cho thấy tỉ lệ loạn vận động muộn thay đổi từ 0.5%-65%. Ban đầu người ta cho rằng nguyên nhân do tổn thương thực thể ở não hoặc do ECT, nhưng sau đó giả thuyết này bị bác bỏ và nguyên nhân được xác định là tác dụng phụ của thuốc CLT. Người ta nhận thấy bệnh nhân lớn tuổi và phụ nữ thì dễ mắc loạn vận động muộn hơn.

2.3.2. Loạn trương lực cơ cấp:

Xuất hiện trong vòng từ vài giờ hay vài ngày đầu (1 – 4 ngày) khi dùng thuốc chống loạn thần.

Khi dùng thuốc chống loạn thần chung với lithium, có thể làm tăng nhạy cảm với phản ứng loạn trương lực cơ cấp.

Thường gặp nhất là tình trạng căng đến mức không kiểm soát được cơ ở cổ và mặt; hoặc co thắt, vận vẹo đầu hoặc lưng. Có thể ảnh hưởng đến cơ vận nhãn làm xuất hiện cơn xoay nhãn cầu làm mắt nhìn ngược lên và bị “khóa” ở vị trí đó. Nếu bị ở thanh quản sẽ gây khó thở.

Với những BN lần đầu tiên bị tình trạng này sẽ làm cho họ có cảm giác nặng nề hơn, làm mất lòng tin vào BS điều trị.

Có thể điều trị nhanh chóng tình trạng này bằng các thuốc kháng cholinergic như: benztropine, biperiden (Akineton), diphenhydramine (Parsidol), trihexyphenidyl (Artane). Thuốc cũng có tác dụng phòng ngừa tác dụng phụ này trong vài giờ sau. Mặc dù rằng tác dụng phụ này cũng có thể nhanh chóng biến mất trước khi sử dụng thuốc. Thuốc có thể được chỉ định trong vài ngày kế tiếp sau khi loạn trương lực cơ cấp xuất hiện.

Tiêu chuẩn chẩn đoán loạn trương lực cơ cấp theo DSM – IV: (8)

- A. Một (hay nhiều hơn) các dấu hiệu hay triệu chứng sau xuất hiện liên quan đến việc dùng thuốc an thần kinh
- Tư thế bất thường của đầu và cổ so với cơ thể (như vẹo cổ).
 - Co thắt các cơ hàm (cứng hàm, nhắm mắt, há miệng to).

- Suy giảm khả năng nuốt (khó nuốt), suy giảm khả năng nói, suy giảm khả năng thở (co thắt vùng hầu thực quản, rối loạn phát âm).
 - Lời nói không rõ ràng, nói lắp do bởi cứng lưỡi hay phì đại lưỡi (nói khó, lưỡi to).
 - Thè lưỡi, rối loạn chức năng lưỡi.
 - Mắt liếc lên, xuống, hay sang bên (oculogyric crisis).
 - Tư thế bất thường của chi xa hay thân.
- B. Các dấu hiệu hay triệu chứng trong tiêu chuẩn A xuất hiện trong vòng 7 ngày từ khi bắt đầu hay khi tăng nhanh liều thuốc an thần kinh hay khi giảm liều thuốc điều trị (hay phòng ngừa) các triệu chứng ngoại tháp cấp (như thuốc anticholinergic).
- C. Các triệu chứng trong tiêu chuẩn A không giải thích thích đáng với một rối loạn tâm thần (như các triệu chứng căng trương lực của tâm thần phân liệt). Các triệu chứng này do bởi một rối loạn tâm thần khi: các triệu chứng có trước khi dùng thuốc an thần kinh hay không phù hợp với hình thức can thiệp dược lý (như là không cải thiện sau khi giảm liều thuốc an thần kinh hay sau khi dùng thuốc anticholinergic).
- D. Các triệu chứng trong tiêu chuẩn A không do bởi các chất không phải thuốc an thần kinh hay các bệnh lý thần kinh hay nội khoa tổng quát khác. Các triệu chứng này do bởi bệnh lý nội khoa tổng quát khi: các triệu chứng xuất hiện trước khi dùng thuốc an thần kinh hay có sự hiện diện các dấu hiệu thần kinh khu trú mà không giải thích được hay các triệu chứng tiến triển trong khi không thay đổi thuốc.

2.3.3. Trạng thái bồn chồn không yên:

Được phát hiện và mô tả sớm, chỉ sau loạn trương lực cơ cấp. Bệnh nhân có cảm giác bứt rứt, bồn chồn, không thể ngồi yên, cần phải đi lui đi tới để giảm bớt sự khó chịu. Trạng thái bồn chồn không yên cũng là một trong các rối loạn ngoại tháp do thuốc chống loạn thần.

Có tác giả còn đề nghị rằng: trạng thái bồn chồn không yên gồm cả rối loạn vận động và rối loạn về tâm thần (Stahl, 1985). Do đó, tình trạng này có thể bị cho một triệu chứng loạn thần, hoặc lo âu, hoặc trầm cảm. Có trường hợp, BN trở nên kích động, bực tức vì không thể kiểm soát được cảm giác về tình trạng này.

Thường xuất hiện sau khi dùng thuốc một thời gian ngắn. Với haloperidol liều 5mg, có đến 40% BN có tình trạng này; với liều 10mg, có đến 75% có tình trạng này. Như vậy, khi tăng liều thuốc sẽ làm tình trạng này càng nặng hơn; và khi giảm liều, tình trạng này sẽ được cải thiện.

Đây là loại tác dụng phụ hay gặp nhất khi dùng thuốc CLT cổ điển, thường gây ra sự không tuân thủ điều trị nhiều nhất so với các tác dụng phụ ngoại tháp khác, và do đó làm tăng nguy cơ tái phát bệnh tâm thần.

Trước đây, nhiều tác giả đề nghị sử dụng thuốc kháng cholinergic để điều trị nhưng không hiệu quả, ngoại trừ trường hợp có kết hợp với các triệu chứng ngoại tháp khác, như: cứng cơ.

Thuốc đề nghị là các benzodiazepine như: diazepam (Valium, Seduxen 5mg, 10mg), lorazepam (Ativan, Temesta 0.5mg, 1mg, 2mg).

Tuy nhiên, thuốc chọn lựa hàng đầu lại là thuốc ức chế beta (beta bloquants), nhất là propranolol (có thể tăng liều đến 120mg/ngày). Các thuốc beta-bloquants tan trong dầu thường đạt hiệu quả cao hơn các beta-bloquants tan trong nước.

Tiêu chuẩn chẩn đoán trạng thái bồn chồn không yên theo DSM – IV(8):

- A. Xuất hiện các than phiền chủ quan về tình trạng không yên sau khi sử dụng thuốc an thần kinh. Ít nhất một trong các triệu chứng sau được ghi nhận
- Cử động bồn chồn, đung đưa 2 chân.
 - Nhún nhảy 2 chân khi đứng.
 - Đi tới lui để giảm bồn chồn.
 - Không thể ngồi hay đứng yên trong vài phút
- B. Khởi đầu triệu chứng của tiêu chuẩn A và B xuất hiện trong vòng 4 tuần sau khi bắt đầu hoặc tăng liều an thần kinh hoặc giảm liều thuốc điều trị (hoặc phòng ngừa) các triệu chứng ngoại tháp cấp (như là thuốc anticholinergic)
- C. Triệu chứng ở tiêu chuẩn A không được giải thích thích đáng bởi một rối loạn tâm thần (như tâm thần phân liệt, cai nghiện chất, kích động do cơn trầm cảm hoặc do cơn hưng cảm, gia tăng hành vi trong rối loạn giảm sút chú ý/ gia tăng hành vi). Các triệu chứng này do bởi một rối loạn tâm thần khi: các triệu chứng xuất hiện trước khi dùng thuốc, không thấy gia tăng tình trạng không yên liên quan với tăng liều thuốc an thần kinh, không thấy giảm tình trạng này liên quan với can thiệp dược lý (như: không cải thiện khi giảm liều thuốc an thần kinh hoặc khi điều trị với các thuốc được đề nghị điều trị tình trạng đứng ngồi không yên).
- D. Các triệu chứng trong tiêu chuẩn A không phải do các thuốc không phải an thần kinh hoặc các tình trạng bệnh lý tổng quát khác. Các triệu chứng này do bởi bệnh lý nội khoa tổng quát khi các triệu chứng xuất hiện trước khi sử dụng an thần kinh hoặc các triệu chứng ngày càng nặng mặc dù không thay đổi chế độ thuốc.

2.3.4. Hội chứng Parkinson:

Hội chứng này mang nhiều đặc điểm điển hình của bệnh Parkinson nguyên phát: giảm diễn tả bằng nét mặt (mặt nạ), dấu bánh xe răng cưa, giảm vận động, chảy nước dãi, viết chữ nhỏ, run kiểu

vê thuốc, run khi nghỉ, cứng cơ toàn thân. Hội chứng này thường xuất hiện từ từ sau khi cho thuốc chống loạn thần.

Điều trị cũng bằng các thuốc kháng cholinergic, hoặc các thuốc đồng vận dopamine như amantadine (Symmetrel), bromocriptine (Parlodel).

Ngoài ra còn gặp tình trạng mất vận động (akinesia): đặc trưng bởi tình trạng giảm tính tự phát như: vận động không tự chủ, nói không tự chủ, lãnh đạm, khó bắt đầu các hoạt động trong sinh hoạt. Cũng xuất hiện sau vài tuần điều trị bằng thuốc CLT. Tuy nhiên, tình trạng akinesia còn có thể biểu hiện như triệu chứng âm tính trong tâm thần phân liệt. Điều trị cũng bằng các thuốc kháng cholinergic, và cũng có thể làm cải thiện các “*triệu chứng âm tính*” này.

Hội chứng thỏ (rabbit syndrome): là những cử động nhanh, mịn (nhỏ) ở môi như cử động nhai của thỏ. Có thể lẫn lộn với loạn vận động muôn ở miệng – lưỡi. Có thể gặp ở khoảng 4% BN dùng thuốc CLT. Điều trị nhanh chóng và dễ dàng bằng thuốc kháng cholinergic.

Có thể điều trị phòng ngừa loạn trương lực cơ cấp, hội chứng parkinson, hội chứng thỏ, mất vận động, bằng các thuốc kháng cholinergic cùng lúc với thuốc CLT.

Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng Parkinson theo DSM – IV: (8)

- A. Một (hay nhiều hơn) dấu hiệu hay triệu chứng sau xuất hiện liên quan đến việc dùng thuốc chống loạn thần.
 - Run kiểu Parkinson (như: run khi nghỉ ngơi, nhịp nhàng, rõ rệt, với tần số 3-6 chu kỳ/giây, xảy ra ở chi, đầu, miệng hay lưỡi).
 - Cứng cơ kiểu Parkinson (như: co cứng kiểu răng cửa hay co cứng, co cứng kiểu ống chì kéo dài).
 - Mất vận động (như: giảm sự biểu lộ nét mặt một cách tự nhiên, tư thế, lời nói, vận động cơ thể)
- B. Các triệu chứng ở tiêu chuẩn A xuất hiện trong vòng vài tuần khi bắt đầu dùng hay tăng liều thuốc chống loạn thần, hay giảm các thuốc điều trị (hay phòng ngừa) các triệu chứng ngoại tháp (như là thuốc anticholinergic)
- C. Các triệu chứng trong tiêu chuẩn A không được giải thích thích đáng bởi một rối loạn tâm thần (như: các triệu chứng âm tính hay căng trương lực của tâm thần phân liệt, chậm chạp tâm thần vận động trong giai đoạn trầm cảm chủ yếu). Bằng cơ mà các triệu chứng được giải thích thích đáng bởi một rối loạn tâm thần có thể bao gồm theo sau: Các triệu chứng có trước khi dùng thuốc an thần kinh hay không phù hợp với hình thức can thiệp dược lý (như là không cải thiện sau khi giảm liều thuốc an thần kinh hay sau khi dùng thuốc anticholinergic).

- D. Các triệu chứng trong tiêu chuẩn A không do bởi các chất không phải thuốc an thần kinh hay các bệnh lý thần kinh hay nội khoa tổng quát khác (như là bệnh Parkinson hay bệnh Wilson). Các triệu chứng do bởi bệnh lý nội khoa tổng quát khi: các triệu chứng xuất hiện trước khi dùng thuốc an thần kinh hay có sự hiện diện các dấu hiệu thần kinh khu trú mà không giải thích được hay các triệu chứng tiến triển mặc dù không thay đổi chế độ thuốc).

2.3.5. Loạn vận động muộn (tardive dyskinesia – TD):

Thường gặp ở bệnh nhân dùng thuốc CLT lâu dài, nhất là thuốc CLT cổ điển. Biểu hiện của rối loạn này là các cử động bất thường của miệng, mặt, lưỡi và cử động múa giật, múa vờn của tay, chân, cơ thể. Không giống như các tác dụng phụ kể trên, bệnh nhân bị LVĐM thường không ý thức được rằng họ có những cử động bất thường. LVĐM đáp ứng kém với điều trị.

Là những cử động không chủ ý ở mặt, thân mình, hoặc ở chi. Gồm: trạng thái bồn chồn không yên muện, loạn trương lực cơ muện (thường ở cơ cổ, cơ vai), tics muện.

Thường có liên quan đến việc dùng kéo dài các thuốc phong tỏa thụ thể dopamine, mà thường gặp nhất là thuốc CLT, nhưng cũng có thể gặp ở BN dùng thuốc chống trầm cảm amoxapine, thuốc chống nôn như metoclopramine, prochlorperazine ...

Cơ chế đề nghị: các thụ thể sau synap tăng nhạy cảm với dopamine sau một thời gian dùng thuốc phong tỏa thụ thể dopamine. Có những cơ chế được đề nghị khác như: tăng hoạt động noradrenaline; hoặc điều trị bằng thuốc chống loạn thần làm sinh ra các gốc tự do làm tổn thương các cổng catecholamine; hoặc liên quan đến hệ GABA; hoặc suy thoái não toàn bộ.

Tần suất thay đổi tùy theo nhóm dân cư được nghiên cứu, tuổi ... Tuy nhiên, có thể xác định trong khoảng 15 – 20% BN dùng thuốc CLT kéo dài.

Yếu tố nguy cơ: nguy cơ bị TD tăng theo tuổi của BN. Phụ nữ thường có nguy cơ cao hơn nam. Tăng theo liều thuốc CLT được sử dụng, thời gian sử dụng và tiền sử bị tác dụng phụ ngoại tháp sớm trong quá trình điều trị. TD còn xuất hiện cao ở những BN có tổn thương não, các bệnh về cảm xúc (hưng cảm, trầm cảm ...)

Điều trị: thường với những biểu hiện nhẹ, BN thường không nhận biết được. Những trường hợp nặng ảnh hưởng đến ăn uống, nghỉ ngơi thì cần điều trị.

Ngăn ngừa xuất hiện TD là quan trọng. Do đó cần đánh giá liều lượng thuốc CLT tối thiểu thích hợp đối với từng giai đoạn bệnh, nên cần phải có chiến lược giảm liều thuốc CLT. Khi giảm liều thuốc CLT, TD cũng có thể giảm dần từ từ. Các triệu chứng TD cũng có thể biến mất tạm thời khi tăng liều thuốc CLT, những cũng có thể nặng hơn khi tăng liều thuốc CLT.

Đối với BN có TD mà không thể ngưng thuốc CLT, thuốc CLT được đề nghị là clozapine. Thuốc này có thể làm cải thiện các triệu chứng TD (gần 50% trường hợp, nhất là các trường hợp loạn trương lực cơ muộn nặng).

Thuốc kháng cholinergic có thể làm xấu hơn triệu chứng TD.

Các thuốc khác được đề nghị như: reserpine (1 – 6mg/ngày), tetrabenazine (50 – 200mg/ngày), oxypertine - các thuốc này làm suy giảm các catecholamine. Các thuốc đối vận noradrenergic như propranolol, clonidine; các thuốc hệ GABAergic như benzodiazepine, baclofen, valproate, gamma – vinyl GABA; thuốc đồng vận dopamine dùng liều thấp như levodopa, amantadine; các thuốc phong tỏa kênh calci như verapamil, diltiazem cũng được sử dụng. Riêng vitamine E được ghi nhận làm cải thiện triệu chứng, do có đặc tính chống oxi hóa nên bảo vệ tế bào thần kinh đối với các gốc tự do; liều sử dụng có thể từ 400 – 1200 UI/ngày.

Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn vận động muộn theo DSM – IV: (8)

- A. Những cử động bất thường của lưỡi, hàm, thân, chi xuất hiện liên quan với việc dùng thuốc chống loạn thần
- B. Những cử động bất thường hiện diện tối thiểu 4 tuần và biểu hiện bất cứ các dạng sau:
 - Những cử động múa giật
 - Những cử động múa vờn
 - Những cử động đều đặn.
- C. Những dấu hiệu hay triệu chứng trong tiêu chuẩn A và B xuất hiện trong thời gian dùng thuốc an thần kinh hay trong vòng 4 tuần ngưng hay giảm thuốc uống (hay trong 8 tuần giảm hay ngưng thuốc dạng tác dụng kéo dài)
- D. Có thời gian dùng thuốc an thần kinh tối thiểu 3 tháng (1 tháng nếu hơn 60 tuổi).
- E. Các triệu chứng không do các bệnh lý nội khoa hay thần kinh (như là: bệnh Huntington, múa vờn Sydenham, rối loạn vận động tự phát, cường giáp, bệnh Wilson) rằng giả không phù hợp, dùng các thuốc khác gây rối loạn vận động cấp có thể hồi phục (như là: L-dopa, bromocriptine). Có bằng chứng các triệu chứng do các nguyên nhân này: các triệu chứng xuất hiện trước hay biểu hiện các dấu thần kinh định vị không giải thích được. Các triệu chứng không được lý giải thích hợp bởi các rối loạn vận động cấp liên quan thuốc an thần kinh (như là: loạn trương lực cơ cấp, tình trạng đứng ngồi không yên cấp).

2.3.6. Hội chứng ác tính do thuốc CLT:

Hiếm gặp, nhưng có thể gây nguy hiểm đến tính mạng BN. Biểu hiện: tình trạng cứng cơ nặng nề hơn, thay đổi tình trạng tâm thần (sảng, lo âu dữ dội, sợ ánh sáng, trạng thái không nói, căng trương lực), sốt cao, tăng bạch cầu (thường trên 15.000 BC/mm³), nhịp tim nhanh, huyết áp dao động

bất thường, thở nhanh, toát mồ hôi nhiều. CPK (creatinine phosphokinase) tăng cao do hủy cơ (thường tăng từ 100 – 1000 lần) và dẫn đến tiểu myoglobine.

Cơ chế đề nghị là do tăng hoạt động hệ thần kinh giao cảm.

Thường xuất hiện ở những BN mới lần đầu sử dụng trong 1 tháng đầu, BN trẻ, khi tăng liều thuốc CLT, khi dùng thuốc CLT đường chính (bắp, TM). Tuy nhiên, có thể xuất hiện ở bất kì giai đoạn nào khi sử dụng thuốc CLT. Lithium có thể làm tăng nguy cơ bị HC ác tính.

Điều trị HC ác tính: (1) ngưng ngay lập tức tất cả các thuốc đang sử dụng, (2) dùng các thuốc như: amantadine, benzodiazepine, thuốc kháng cholinergic, ECT (choáng điện).

Bromocriptine, một thuốc đồng vận dopamine hoạt động trung ương, được ghi nhận có hiệu quả. Thuốc làm giảm nhanh tình trạng cứng cơ, riêng CPK, huyết áp dao động, tăng thân nhiệt có thể ổn định dần trong vài ngày. Liều sử dụng thường 1.25 – 2.5mg x 2 lần/ngày, có thể tăng đến 30mg/ngày.

Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng ác tính do thuốc chống loạn thần theo DSM – IV: (8)

- A. Xuất hiện co cứng cơ nghiêm trọng và thân nhiệt tăng liên quan đến việc dùng thuốc an thần kinh
- B. Hai (hay nhiều hơn) các triệu chứng sau:
 - Toát mồ hôi.
 - Khó nuốt.
 - Run.
 - Tiêu tiểu không tự chủ.
 - Thay đổi ý thức từ lúc lú lẫn đến hôn mê.
 - Không nói.
 - Nhịp tim nhanh.
 - Tăng huyết áp hay huyết áp dao động.
 - Bằng chứng cận lâm sàng của tổn thương cơ (như là CPK tăng).
- C. Các triệu chứng trong tiêu chuẩn A và B không do bởi chất khác (như là: Phencyclidine) hay bệnh lý thần kinh hay bệnh lý nội khoa khác (như là viêm não do virus).
- D. Các triệu chứng trong tiêu chuẩn A và B không được giải thích thích đáng bởi một bệnh tâm thần (như : rối loạn khí sắc có biểu hiện căng trương lực)

2.3.7. Cơ chế của tác dụng phụ ngoại tháp do thuốc CLT:

Cơ chế bệnh sinh của tác dụng phụ ngoại tháp chưa rõ ràng. Bình thường có sự cân bằng giữa hoạt động hệ dopaminergic và hệ cholinergic trong não. Thuốc CLT ức chế sự dẫn truyền hệ dopaminergic, làm mất sự cân bằng này gây ra tác dụng phụ ngoại tháp. Một giả thuyết cho rằng sự ức chế dẫn truyền trong hệ thống dopaminergic do thuốc CLT là nguyên nhân của parkinson.

Các nghiên cứu gần đây nhấn mạnh vai trò của thụ thể D1 và D2 và thụ thể Serotonin (5-HT). Một thử nghiệm lâm sàng cho thấy, điều trị với Haloperidol lâu dài sẽ làm giảm chất dẫn truyền thần kinh của hệ dopaminergic và làm tăng thụ thể D2 hậu synape. Ngược lại điều trị với Clozapine lâu dài lại làm tăng nhẹ chất dẫn truyền thần kinh của hệ dopaminergic và không thay đổi thụ thể D2 hậu synape. Điều đó giải thích được sự xuất hiện của các tác dụng phụ ngoại tháp khi điều trị bằng thuốc CLT cổ điển, và không có chúng khi điều trị bằng Clozapine. Giả thuyết cho rằng loạn vận động muộn có thể do cơ chế siêu nhạy cảm, có sự gia tăng số lượng các thụ thể D2 hậu synape để bù trừ sự ức chế dẫn truyền dopamine lâu dài của thuốc CLT.

Ngoài ra, hệ α -adrenergic cũng có liên quan đến tác dụng phụ ngoại tháp, đặc biệt là với HC đứng ngồi không yên, parkinson, loạn vận động muộn. Cơ chế gây ra HC đứng ngồi không yên có thể là do sự mất cân bằng giữa hệ noradrenergic và hệ dopaminergic do tác dụng của thuốc CLT.

BẢNG TÓM TẮT CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ TÁC DỤNG PHỤ NGOẠI THÁP:

Tên thuốc	Tên thương mại	Liều dùng	Chỉ định
Anticholinergic			
Benzotropine	Cogentin	1-4 mg × 2lần /ngày	Loạn trương lực cơ cấp, Parkinson.
Biperiden	Akineton	2-6 mg × 3lần /ngày	
Trihexphenidyl	Artane	2-5 mg× 3lần /ngày	
Antihistaminergic			
Diphenhydramine	Benadryl	25 mg× 3lần /ngày	Loạn trương lực cơ cấp, parkinson, HC đứng ngồi không yên.
Dopamine agonists			
Amantadine	Symmetrel	100-200mg × 2lần /ngày	Parkinson .
β-blockers			
Propranolol	Inderal	20-40mg × 3 lần /ngày.	Đứng ngồi không yên, Parkinson
UC thụ thể α			
Clonidine	Catapress	0.1mg ×3 lần/ngày.	Trạng thái bồn chồn không yên
Benzodiazepines			
Clonazepam	Klonopin	1 mg× 2 lần /ngày	Loạn trương lực cơ cấp, trạng thái bồn chồn không yên.
Lorazepam	Ativan	1 mg× 2 lần /ngày	

--	--	--	--

3. THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM SSRI

Thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (serotonin selective reuptake inhibitor – SSRI) đầu tiên được phát hiện năm 1987 là fluoxetine làm thay đổi thái độ về điều trị hoá dược với trầm cảm. Lý do đầu tiên là do tác dụng phụ của fluoxetine thường được dung nạp tốt hơn những thuốc điều trị trước đây, như thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCA) và thuốc ức chế MAO (MAOI) và tính đơn giản trong liều dùng fluoxetine.

Sau đó, những thuốc SSRI khác được phát hiện, có cùng đặc tính cơ bản của fluoxetine. Từ 1990, danh sách các chỉ định điều trị được chứng thực cho những thuốc xếp trong nhóm này mở rộng thêm, không chỉ là trầm cảm, như: rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD), rối loạn hoảng loạn, rối loạn lo âu lan toả, rối loạn loạn cảm trước kì kinh, rối loạn lo âu xã hội và rối loạn ăn uống. Tất cả các thuốc SSRI có hiệu quả tương đương để điều trị các rối loạn này.

SSRIs dùng cho người trưởng thành và trẻ em

	Citalopram	Escitalopram	Fuoxetine	Fluvoxamine	Paroxetine	Sertraline
Trầm cảm nặng	Người trưởng thành	Người trưởng thành	Người trưởng thành và trẻ em		Người trưởng thành	Người trưởng thành
Rối loạn lo âu lan toả		Người trưởng thành			Người trưởng thành	
OCD			Người trưởng thành và trẻ em	Người trưởng thành và trẻ em	Người trưởng thành	Người trưởng thành và trẻ em
Rối loạn hoảng loạn			Người trưởng thành		Người trưởng thành	Người trưởng thành
Rối loạn lo âu xã hội					Người trưởng thành	Người trưởng thành
Chứng ăn uống vô độ loạn tâm			Người trưởng thành			
Rối loạn loạn khí sắc trước kì kinh			Người trưởng thành		Người trưởng thành	Người trưởng thành

3.1. Hóa học:

Các thuốc SSRI có cấu trúc hoá học khác biệt nhau, nhưng escitalopram là ngoại lệ, là dạng đồng phân của citalopram. Tính đa dạng về phân tử giải thích được tại sao có cá nhân đáp ứng và dung nạp với các thuốc SSRI khác nhau.

3.1.1. Dược động học:

Sự khác biệt quan trọng nhất giữa các SSRI là thời gian bán huỷ trong huyết tương có thay đổi rộng. Fluoxetine có thời gian bán huỷ dài nhất 4 – 6 ngày; các chuyển hoá chất hoạt động của thuốc có thời gian bán huỷ 7 – 9 ngày. Thời gian bán huỷ của sertraline khoảng 26 giờ, và thuốc có một ít chuyển hoá chất hoạt động có thời gian bán huỷ 3 – 5 ngày. Thời gian bán huỷ của thuốc còn lại (không có chuyển hoá chất hoạt động nào đáng kể) là: citalopram 35 giờ, escitalopram là 27 – 32 giờ, paroxetine là 21 giờ, fluvoxamine là 15 giờ. Về cơ bản, SSRI hấp thu tốt bằng đường uống, đạt nồng độ đỉnh sau khoảng 3 – 8 giờ. Sự hấp thu sertraline thay đổi nhẹ nếu có thức ăn.

Tỷ lệ gắn kết với protein của sertraline, fluoxetine, paroxetine cao nhất; escitalopram gắn kết ít nhất.

Tất cả các SSRI được chuyển hoá ở gan do men cytochrome P450 (CYP). Nhưng do các SSRI có chỉ số trị liệu rộng nên hiếm khi những thuốc khác gây tăng vấn đề nồng độ của các SSRI. Tương tác thuốc quan trọng nhất với SSRI là làm ức chế chuyển hoá SSRI nếu dùng đồng thời. Các SSRI đều có khả năng gây ức chế chuyển hoá của khá nhiều thuốc.

Fluvoxamine là thuốc gặp nhiều khó khăn nhất liên quan đến tương tác thuốc. Fluvoxamine ảnh hưởng rõ rệt đến vài men CYP. Ví dụ về tương tác quan trọng là giữa fluvoxamine và theophylline do tương tác qua men CYP 1A2; fluvoxamine và clozapine qua ức chế men CYP 1A2; fluvoxamine với clonazepam và alprazolam do ức chế men CYP 3A4. Fluoxetine và paroxetine có tác động đáng kể đến men CYP 2D6, gây ảnh hưởng đến hiệu quả của các chất giống opiate, như: codein, hydrocodone, do phong toả sự chuyển đổi các thuốc này thành dạng hoạt động. Do đó, dùng đồng thời fluoxetine, paroxetine với một thuốc opiate làm ảnh hưởng đến hiệu quả gây mê của thuốc opiate. Sertraline, citalopram, escitalopram hầu như ít gây các biến chứng điều trị do tương tác thuốc.

Khả năng ức chế men cytochrom P450 (CYP) của các thuốc chống trầm cảm thường dùng

Xếp loại tương đối	CYP 1A2	CYP 2C	CYP 2D6	CYP 3A
Cao	Fluvoxamine	Fluoxetine	Bupropion	Fluvoxamine
		Fluvoxamine	Fluoxetine	Nefazodone
			Paroxetine	TCAs
Trung bình	TCAs hàng thứ 3	Sertraline	TCAs hàng thứ 2	Fluoxetine
	Fluoxetine		Citalopram	Sertraline
			Escitalopram	
			Sertraline	
Thấp (tối thiểu)	Bupropion	Paroxetine	Fluvoxamine	Citalopram
	Mirtazapine	Venlafaxine	Mirtazapine	Escitalopram
	Nefazodone		Nefazodone	Mirtazapine
	Paroxetine		Venlafaxine	Paroxetine
	Sertraline			Venlafaxine
	Venlafaxine			

3.1.2. Dược lực học:

Các thuốc SSRI được cho là có hiệu quả trị liệu thông qua ức chế tái hấp thu 5-HT. Thuốc cũng ít ảnh hưởng đến tái hấp thu norepinephrine hay dopamine. Thông thường tác động lâm sàng thích hợp, sự bảo hoà chất vận chuyển 5-HT đều đạt được ngay từ liều khởi đầu. Về nguyên tắc, liều cao cũng không làm tăng hiệu quả điều trị chống trầm cảm nhưng có thể làm tăng nguy cơ bị tác dụng phụ.

Citalopram và escitalopram là chất ức chế chọn lọc nhất đến sự tái hấp thu serotonin, và ít gây ức chế tái hấp thu norepinephrine hay dopamine, và ít có ái lực với thụ thể histamine H1, GABA, hay benzodiazepine. Các SSRI khác có đặc tính tương tự, ngoại trừ fluoxetine ức chế tái hấp thu norepinephrine và gắn kết với thụ thể 5-HT_{2C}, sertraline ức chế tái hấp thu norepinephrine, dopamine, paroxetine có hiệu quả kháng cholinergic đáng kể khi dùng liều cao, và gắn kết với men tổng hợp nitric oxide. Tương tác dược lực học xuất hiện tiềm ẩn bên dưới hiệu quả chống trầm cảm khi kết hợp sử dụng fluoxetine và olanzapine, đó là khi dùng chung gây tăng độ tập trung norepinephrine ở não. Sử dụng đồng thời SSRI và thuốc nhóm triptane (sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan) có thể gây tương tác dược lực học nặng nề, gây ra hội chứng serotonin. Tuy nhiên, ở nhiều người, việc dùng thuốc nhóm triptan với liều thấp SSRI để phòng ngừa cơn đau đầu nhưng không có tác dụng phụ. Phản ứng tương tự có thể xuất hiện khi dùng SSRI với tramadol (Ultram).

3.2. Chỉ định trị liệu:

3.2.1. Trầm cảm:

Ngoại trừ fluvoxamine chưa được FDA chấp nhận, các thuốc SSRI khác đều được chấp nhận điều trị trầm cảm. Một số nghiên cứu cho thấy các thuốc chống trầm cảm có tác động lên serotonin hoặc/và norepinephrine, như MAOI, TCA, venlafaxine, mirtazapine đạt hiệu quả hồi phục bệnh cao hơn so với SSRI trong các nghiên cứu đối đầu (so sánh). SSRI được chọn là thuốc đầu tay trong điều trị chỉ vì sử dụng đơn giản, an toàn và phổ hoạt động rộng.

So sánh trực tiếp, đơn độc thì một thuốc SSRI không bộc lộ bất cứ ưu điểm nào so với thuốc SSRI khác. Tuy nhiên, tính đa dạng rõ ràng là do khả năng đáp ứng của bệnh nhân với các SSRI khác nhau. Ví dụ: hơn 50% đáp ứng kém với một thuốc SSRI có thể đáp ứng tốt với một thuốc SSRI khác. Do đó, trước khi thay đổi bằng một thuốc chống trầm cảm không phải SSRI, nên thử tất cả các thuốc SSRI khác khi bệnh nhân đã không đáp ứng với thuốc SSRI sử dụng đầu tiên. Một số bác sĩ lâm sàng cố gắng chọn một thuốc SSRI đặc biệt cho những bệnh nhân chuyên biệt dựa trên danh sách tác dụng phụ của riêng từng thuốc. Ví dụ: fluoxetine là một thuốc SSRI có tác động kích thích, một số bác sĩ sẽ thừa nhận rằng chọn sử dụng fluoxetine sẽ có hiệu quả tốt hơn với bệnh nhân bị mất ý chí, hơn là dùng SSRI có tác dụng an thần. Tuy nhiên sự khác biệt này thường thay đổi tùy theo bệnh nhân.

3.2.2. Tự sát:

Những năm cuối thập niên 80 thế kỷ XX, một số báo cáo được phát hành rộng rãi đề nghị về mối liên hệ giữa việc dùng fluoxetine và hành vi kích động, kể cả tự sát, nhưng nhiều xem xét sau đó không xác nhận mối liên hệ này. Mới đây nhất, các nghiên cứu điều trị bằng

SSRI cho trầm cảm trẻ em và trẻ vị thành niên phát hiện tình trạng tăng nhẹ ý tưởng hoặc xung động tự sát. Nhưng trên thực tế, vẫn không rõ ràng về nguyên nhân và tác động giữa việc dùng SSRI và tăng nguy cơ tự sát. Tuy nhiên, một số bệnh nhân trở nên lo âu, bối rối một cách đặc biệt khi bắt đầu dùng SSRI. Sự xuất hiện các triệu chứng này được hình dung là có thể gợi ra hoặc làm trầm trọng hơn ý tưởng tự sát. Do đó, tất cả bệnh nhân trầm cảm nên được theo dõi sát suốt thời gian có nguy cơ cao có ý tưởng/hành vi tự sát, những ngày đầu, tuần đầu khi sử dụng SSRI. Điều quan trọng phải nhớ là các SSRI – là thuốc chống trầm cảm – có hiệu quả đầu tiên là ngăn ngừa tự sát, rút ngắn và phòng ngừa giai đoạn trầm cảm.

3.2.3. Trầm cảm trong thai kì và sau sanh:

Tỷ lệ tái phát trầm cảm nặng trong thai kỳ khi bệnh nhân ngưng thuốc hoặc thử ngưng thuốc, hoặc giảm liều thuốc là rất cao. Tỷ lệ này thay đổi từ 68 – 100% bệnh nhân. Do đó, nhiều phụ nữ cần tiếp tục dùng thuốc trong suốt thai kỳ và sau sanh. Ảnh hưởng của tình trạng trầm cảm ở người mẹ lên quá trình phát triển của trẻ vẫn chưa rõ ràng. Không có tình trạng tăng nguy cơ gây quái thai bẩm sinh khi phải sử dụng SSRI trong thai kỳ. Do đó, nguy cơ tái phát trầm cảm ở thai phụ ngưng SSRI cao gấp nhiều lần so với nguy cơ của thai với tác động của SSRI. Có một số bằng chứng đề nghị rằng có tình trạng tăng nguy cơ phải chăm sóc nhi đặc biệt sau sanh ở những thai phụ dùng SSRI. Tuy nhiên cũng tồn tại bằng chứng tương tự khi ngưng điều trị paroxetine. Không mối liên hệ nào giữa việc sử dụng SSRI và biến chứng sơ sinh (neonatal) đáng kể. Các nghiên cứu theo dõi trẻ trong những năm học đầu tiên cũng không phát hiện biến chứng quanh giai đoạn chu sinh (perinatal), bất thường bào thai, giảm điểm IQ, chậm nói/ngôn ngữ, hay những rối loạn hành vi chuyên biệt nào có thể do sử dụng fluoxetine trong thai kỳ.

Trầm cảm sau sanh (có hay không có loạn thần) ảnh hưởng một ít đến các bà mẹ. Một số bác sĩ lâm sàng bắt đầu chỉ định dùng SSRI nếu có tình trạng buồn sau sanh (postpartum blues) kéo dài vài tuần sau sanh, hoặc nếu thai phụ bắt đầu trầm buồn trong thai kỳ. Có thể chỉ định trước SSRI trong thai kỳ nếu thai phụ có nguy cơ mắc phải trạng thái buồn sau sanh vì có thể giúp bảo vệ trẻ sơ sinh, nhất là những thai phụ có thể có suy nghĩ nguy hiểm sau khi sinh. Các thuốc SSRI tiết qua sữa mẹ nhưng huyết tương của những trẻ được nuôi bằng sữa của bà mẹ đang sử dụng SSRI có nồng độ SSRI rất thấp. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, nồng độ thuốc trong máu trẻ này cao hơn trung bình. Do đó, cần chú ý đến việc thông tin về nguy cơ tiềm tàng cho những bệnh nhân đang được điều trị.

3.2.4. Trầm cảm ở người già và người có bệnh cơ thể:

Các thuốc SSRI an toàn và dung nạp tốt với người già và người có bệnh thực thể. Như cách phân loại, thuốc SSRI có ít hoặc không gây độc cho tim, tác dụng phụ kháng cholinergic, kháng histamine hoặc tác dụng phụ inotropic adrenergic. Riêng paroxetine có hoạt tính kháng cholinergic, nên có thể gây táo bón, làm suy giảm nhận thức. Các SSRI có thể gây suy giảm nhận thức rất nhẹ, kéo dài thời gian tuần hoàn máu, giảm natri máu và điều này có thể ảnh hưởng đến sức khỏe những bệnh nhân điều trị bằng SSRI. Các SSRI còn có hiệu quả đến trầm cảm sau đột quy và làm giảm kịch tính tình trạng hay khóc lóc.

3.2.5. Trầm cảm trẻ em:

Các nghiên cứu về SSRI ở trẻ em và trẻ vị thành niên thường không tìm được hiệu quả của SSRI. Chỉ có fluoxetine được FDA chấp nhận là thuốc chống trầm cảm dành cho lứa tuổi này. Trên thực tế, trẻ em cũng bị trầm cảm và can thiệp bằng hoá trị liệu cũng cần thiết cho nhiều trường hợp bệnh, nên các bác sĩ lâm sàng cũng phải chỉ định thuốc SSRI cho những trường hợp này. Các nghiên cứu đề nghị rằng thuốc SSRI có thể làm tăng ý nghĩ hoặc hành vi tự sát, ý nghĩ hoặc hành vi bạo lực ở trẻ em/trẻ vị thành niên trầm cảm. Vì vậy, khi điều trị trầm cảm ở bệnh nhân này, cần thiết theo dõi sát tác dụng về hành vi không mong muốn này.

3.2.6. Rối loạn lo âu:

Rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD): fluvoxamine, paroxetine, sertraline và fluoxetine nên chỉ định cho những bệnh nhân trên 18 tuổi. Fluvoxamine và sertraline được chấp nhận là thuốc điều trị OCD ở trẻ em/trẻ vị thành niên (6 – 17 tuổi). Khoảng 50% bệnh nhân OCD đã có triệu chứng OCD từ thời niên thiếu/tuổi vị thành niên, hơn ½ số bệnh nhân này đáp ứng tốt với thuốc. Đáp ứng trị liệu có thể rất kịch tính. Những số liệu lâu năm cho thấy kiểu bệnh lý OCD là dạng bệnh có tính di truyền và kéo dài suốt đời đáp ứng tốt nhất với điều trị duy trì bằng thuốc và trị liệu nhận thức – hành vi, ngay từ khi khởi phát bệnh từ thời niên thiếu cho đến cuối đời.

Liều thuốc SSRI cho bệnh lý OCD cần duy trì cao hơn trong điều trị trầm cảm. Mặc dù đáp ứng với thuốc có thể xuất hiện trong vài tuần đầu tiên điều trị nhưng cũng cần nhiều tháng điều trị mới đạt hiệu quả trị liệu tối đa. Những bệnh nhân không đáp ứng với thuốc SSRI có thể sẽ đáp ứng tốt hơn với phối hợp bằng risperidone. Bên cạnh việc phải theo dõi tác dụng phụ ngoại tháp do risperidone, cần theo dõi tác dụng phụ do tăng prolactine trong những trường hợp phối hợp trị liệu. Trên lâm sàng, tình trạng tăng nồng độ prolactine có thể biểu hiện bằng tình trạng vú to, hoặc chứng tiết sữa (cả nam và nữ) và chứng mất kinh.

Hiện nay, một số rối loạn khác cũng được xem là biến thể của OCD. Đó là các bệnh lý với các triệu chứng đặc trưng là hành vi tự cắt cơ thể nhưng không có tự sát, ví dụ: chứng nhổ (lông) tóc, xăm lông mày, xung động xăm vùng da dơ bẩn, xung động cắt (cơ thể). Các bệnh nhân có hành vi này có thể đáp ứng với thuốc SSRI. Những bệnh lý biến thể khác gồm có: xung động đánh bạc, xung động mua sắm, chứng nghi bệnh, rối loạn sợ biến dạng cơ thể.

Rối loạn hoảng loạn: Paroxetine và sertraline được chỉ định sử dụng để điều trị rối loạn hoảng loạn, có hay không kèm theo chứng ám sợ khoảng rộng. Những thuốc này có hiệu quả chậm hơn so với alprazolam (Xanax) hay clonazepam (Rivotril), nhưng có hiệu quả lâu dài tốt hơn so với benzodiazepine trong điều trị rối loạn hoảng loạn có kèm trầm cảm. Citalopram, fluvoxamine, fluoxetine cũng có thể làm giảm triệu chứng cơn trầm cảm nguyên phát hoặc thứ phát. Do fluoxetine có khả năng gây ra các triệu chứng lo âu, bệnh nhân bị cơn hoảng loạn phải được chỉ định bắt đầu sử dụng liều thấp (5mg/ngày) và tăng dần liều chậm chạp. Dùng benzodiazepine liều thấp có thể được sử dụng nhằm kiểm soát tác dụng phụ lo âu của fluoxetine.

Rối loạn lo âu xã hội: thuốc SSRI có hiệu quả điều trị ám sợ xã hội. Thuốc làm giảm cả triệu chứng bệnh và tình trạng mất năng lực (do bệnh gây ra). Tỷ lệ đáp ứng với thuốc SSRI tương đương với MAOI phenelzine (Nardil), trước đây là một thuốc điều trị tiêu chuẩn. Thuốc SSRI an toàn hơn so với MAOI hoặc benzodiazepine.

Rối loạn stress sau sang chấn (PTSD): hoá dược trị liệu với PTSD nhằm vào các triệu chứng đặc biệt của 3 nhóm: tái trải nghiệm, né tránh và tăng gợi nhớ. Trong điều trị lâu dài, thuốc SSRI có phổ trị liệu các triệu chứng đặc trưng của PTSD rộng hơn so với TCA và MAOI. Tăng liều benzodiazepine có ích đối với cơn cấp tính. Thuốc SSRI gây cải thiện rõ rệt cả triệu chứng xâm lấn và triệu chứng né tránh.

Rối loạn lo âu lan toả: Thuốc SSRI có ích để điều trị các ám sợ chuyên biệt, rối loạn lo âu lan toả và rối loạn lo âu chia ly. Việc đánh giá mang tính cá nhân và kĩ lưỡng là các tiếp cận đầu tiên, chú ý đặc biệt và việc phát hiện loại bệnh lý đáp ứng tốt với trị liệu bằng thuốc. Kèm theo đó, trị liệu nhận thức – hành vi hay trị liệu tâm lý khác cũng nên kết hợp để đạt hiệu quả cao hơn.

Chứng ăn uống vô độ tâm lý và các rối loạn ăn uống khác: fluoxetine được chỉ định điều trị cho chứng ăn uống vô độ, nhưng phép trị liệu tốt nhất cho bệnh lý này vẫn là tâm lý trị liệu. Liều fluoxetine nên là 60mg/ngày thì tốt hơn liều 20mg/ngày. Trong một số nghiên cứu kiểm soát tốt, fluoxetine với liều 60mg/ngày tốt hơn nhiều so với giả dược nhằm làm giảm tình trạng ăn uống không ngừng và giảm nôn. Một số chuyên gia đề nghị rằng chỉ nên trị liệu nhận thức – hành vi đơn thuần (mà không kèm điều trị hoá dược); và nếu không có đáp ứng sau 3 – 6 tuần thì mới kết hợp với fluoxetine. Thời gian thích hợp để điều trị bằng fluoxetine và tâm lý trị liệu không có giới hạn.

Fluvoxamine không hiệu quả đáng kể để điều trị chứng ăn uống vô độ trong nghiên cứu mù đôi, có so sánh với giả dược.

Chứng chán ăn tâm thần: fluoxetine được dùng điều trị bệnh nhân chán ăn tâm thần nội trú nhằm kiểm soát rối loạn khí sắc kết hợp và triệu chứng ám ảnh cưỡng chế. Có ít nhất 2 nghiên cứu cẩn thận, một nghiên cứu trong 7 tháng, 1 nghiên cứu trong 24 tháng nhưng đều không phát hiện fluoxetine có hiệu quả lên kết quả toàn bộ và lên việc duy trì cân trọng. Việc điều trị có hiệu quả chứng chán ăn tâm thần là phép trị liệu nhận thức – hành vi, trị liệu nội tâm, trị liệu động năng – tâm thần, trị liệu gia đình kết hợp với thuốc SSRI.

Chứng béo phì: fluoxetine kết hợp với chiến lược về hành vi cho thấy có hiệu quả giảm cân tốt nhất. Có tỷ lệ đáng kể bệnh nhân dùng SSRI, kể cả fluoxetine, giảm cân trong giai đoạn đầu, nhưng sau đó có thể tăng cân trở lại. Tuy vậy, cũng cần biết rằng, tất cả các thuốc SSRI đều có thể gây tăng cân.

Rối loạn loạn cảm trước kì kinh nguyệt: rối loạn loạn cảm trước kì kinh nguyệt đặc trưng bởi khí sắc suy sụp và thay đổi hành vi vào tuần trước khi có kinh, thay đổi rõ rệt so với lúc bình thường. Sertraline, paroxetine, fluoxetine, và fluvoxamine có tác dụng làm giảm triệu chứng rối loạn cảm trước kì kinh. Nghiên cứu thử nghiệm có so sánh sử dụng fluoxetine,

sertraline trong cả chu kỳ, hoặc chỉ trong giai đoạn hoàng thể (2 tuần giữa lúc rụng trứng và khi có kinh nguyệt) cho thấy đều có hiệu quả như nhau.

Một nghiên cứu quan sát không rõ ràng cho thấy fluoxetine làm thay đổi thời gian chu kỳ kinh nguyệt, nhiều hơn 4 ngày, kéo dài hơn hoặc thu ngắn lại. Tác động của SSRI lên thời gian chu kỳ kinh hầu như chưa được biết rõ, và đòi hỏi phải theo dõi cẩn thận khi dùng SSRI ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ.

3.2.7. Những chỉ định không chính thống:

Xuất tinh sớm: hiệu quả chống co thắt của SSRI được lợi dụng để điều trị cho nam giới bị chứng xuất tinh sớm. Thuốc SSRI cho phép kéo dài thời gian giao hợp và cải thiện sự thoải mái tình dục cho những cặp vợ chồng mà người chồng bị xuất tinh sớm. Fluoxetine và sertraline có ích cho việc sử dụng nhằm mục đích này.

Paraphilias (tình dục đồi trụy): thuốc SSRI giảm hành vi ám ảnh cưỡng chế ở những bệnh nhân bị paraphilias. SSRI làm giảm thời gian trung bình trong ngày cho hành vi thoải mái, thôi thúc tình dục không thích hợp. Những bằng chứng cho thấy, thuốc có tác động tốt lên ám ảnh tình dục hơn là hành vi phô bày.

Chứng tự kỷ: hành vi ám ảnh cưỡng chế, tình trạng kém giao tiếp xã hội, tình trạng hung hăng đặc trưng cho chứng tự kỷ đáp ứng với những thuốc tác động lên hệ serotonine như SSRI và clomipramine. Sertraline, fluvoxamine cho thấy giúp cải thiện tính hung hăng, hành vi tự gây thương tích, hành vi lặp lại, một số mức độ về tình trạng trì hoãn về ngôn ngữ, và hiếm hơn là tác động đến tính thiếu liên hệ xã hội ở người trưởng thành có rối loạn kiểu tự kỷ. Fluoxetine cũng có hiệu quả đến chứng tự kỷ ở trẻ em, trẻ vị thành niên, và người trưởng thành.

3.3. Thận trọng và tác dụng phụ:

Tác dụng phụ của SSRI thường được xem xét tùy theo cách khởi phát, thời gian kéo dài và mức độ nặng. Ví dụ: buồn nôn và tình trạng bồn chồn lo âu thường là tác dụng phụ xuất hiện sớm, nhẹ, và tự giới hạn theo thời gian.

3.3.1. Rối loạn chức năng tình dục: tất cả các thuốc SSRI đều gây rối loạn chức năng tình dục và là tác dụng phụ thường gặp nhất của SSRI khi sử dụng lâu dài. Tần suất mới mắc của tác dụng phụ này khoảng 50 – 80%. Than phiền thường nhất là giảm cực khoái, ức chế tình trạng cực khoái, giảm ham muốn tình dục. Một số nghiên cứu đề nghị rằng rối loạn chức năng tình dục có liên quan đến liều sử dụng, nhưng mối liên quan này cũng không rõ ràng lắm. Không giống như hầu hết các tác dụng phụ khác do SSRI, ức chế tình dục hiếm khi hồi phục sau vài tuần đầu điều trị, nhưng thường kéo dài cùng với thời gian sử dụng thuốc. Ở một số trường hợp, tình trạng này có thể cải thiện theo thời gian.

Chiến lược chống lại rối loạn tình dục do SSRI được đề cập đến rất nhiều nhưng không chiến lược nào chứng minh được hiệu quả. Một số nghiên cứu đề nghị giảm liều SSRI và thêm

bupropion vào. Các nghiên cứu cũng mô tả những thành công trong điều trị rối loạn tình dục do SSRI bằng sildenafil (Viagra), có hiệu quả điều trị rối loạn chức năng cương. Cuối cùng thì bệnh nhân cũng phải đổi sang thuốc chống trầm cảm khác không ảnh hưởng đến chức năng tình dục, như: mirtazapine, bupropion.

3.3.2. Tác dụng phụ về dạ dày ruột: tác dụng phụ này rất thường gặp, có liên quan đến tác dụng lên thụ thể serotonin 5HT₃. Than phiền thường nhất là: buồn nôn, tiêu chảy, chán ăn, nôn, đầy hơi, khó tiêu. Sertraline và fluvoxamine thường gây ra tác dụng phụ này nhất. Paroxetine phóng thích chậm so với paroxetine phóng thích ngay lập tức, cũng ít gây tác dụng phụ dạ dày ruột hơn. Tuy nhiên, với paroxetine, do tác động kháng cholinergic, nên thường gây táo bón. Buồn nôn và tiêu lỏng thường liên quan với liều sử dụng và thường chỉ thoáng qua, hồi phục trong vài tuần. Tuy nhiên, tình trạng đầy hơi và tiêu chảy vẫn tồn tại, đặc biệt là khi sử dụng sertraline. Chán ăn lúc khởi đầu điều trị cũng thường xuất hiện và thường gặp khi sử dụng fluoxetine. Chán ăn và giảm cân do SSRI thường bắt đầu khi dùng thuốc và gặp nhiều nhất khoảng 20 tuần; sau đó, cân trọng thường trở về mức độ bình thường. Có đến khoảng 1/3 bệnh nhân bị tăng cân, thỉnh thoảng tăng đến 9kg. Tác dụng phụ này do tác động đến quá trình chuyển hoá, hoặc làm tăng ngon miệng, hoặc do cả 2. Tình trạng này thường diễn ra từ từ và thường không đáp ứng với chế độ ăn kiêng hoặc luyện tập thể dục. Paroxetine thường gây tăng cân hơn so với các SSRI khác, nhất là phụ nữ trẻ.

3.3.3. Đau đầu: tần suất mới mắc của tình trạng đau đầu khi sử dụng SSRI khoảng 18 – 20%, chỉ cao hơn 1% so với giả dược. Fluoxetine là thuốc dễ gây đau đầu nhất so với các SSRI khác. Tuy nhiên, tất cả các thuốc SSRI đều có hiệu quả điều trị phòng ngừa cơn đau đầu migraine và đau đầu căng cơ ở nhiều BN.

3.3.4. Tác dụng phụ lên hệ TKTW:

Lo âu: Fluoxetine có thể gây ra lo âu, nhất là ở những tuần đầu điều trị. Tuy nhiên, tác dụng đầu tiên này sẽ giảm hoàn toàn sau vài tuần. Tình trạng lo âu có thể được giảm hơn nếu điều trị bằng paroxetine, escitalopram, nhất là nếu mong muốn có tác dụng an thần, buồn ngủ.

Mất ngủ và an thần: tác động chính của SSRI lên giấc ngủ là giúp cải thiện giấc ngủ nên SSRI điều trị được trầm cảm và lo âu. Tuy nhiên, có đến ¼ bệnh nhân dùng SSRI gặp vấn đề về giấc ngủ hoặc ngủ quá mức, hoặc cảm thấy mệt mỏi. Fluoxetine là thuốc thường gây mất ngủ nhất trong số các SSRI, nên nó thường chỉ dùng vào buổi sáng. Sertraline, fluvoxamine cũng gây mất ngủ tương đương với gây tình trạng ngủ nhiều; citalopram, và nhất là paroxetine cũng thường gây ngủ nhiều. Escitalopram gây cản trở giấc ngủ nhiều hơn so với citalopram (ít ngủ hơn). Một số bệnh nhân lợi dụng tác dụng phụ của SSRI để ngủ nên dùng buổi tối trước khi ngủ, trong khi số khác lại dùng thuốc vào ban ngày để giúp giảm ngủ. Mất ngủ do SSRI có thể điều trị bằng benzodiazepine, trazodone (nhưng phải giải thích tác dụng phụ gây cương dương vật của trazodone), hoặc những thuốc gây ngủ khác. Riêng tình trạng ngủ nhiều do SSRI thì cần phải đổi sang thuốc SSRI khác, hoặc đổi bupropion.

Tác động khác lên giấc ngủ: có nhiều BN dùng SSRI than phiền cảm giác ngủ như đang thức, hoặc thấy ác mộng. Một số khác lại mô tả tình trạng nghiền răng khi ngủ, tình trạng chân không yên, giật cơ lúc ngủ, toát mồ hôi lúc ngủ.

Tình trạng cùn mòn cảm xúc: cùn mòn cảm xúc là tình trạng thường thấy khi sử dụng SSRI kéo dài. Các BN mô tả tình trạng không có khả năng khóc, hay phản ứng với một tình huống cảm xúc nào đó, cảm thấy vô cảm, thờ ơ, đề kháng với thay đổi cảm xúc. Tác dụng phụ này thường làm cho BN ngưng điều trị ngay cả khi thuốc giúp thoát khỏi trạng thái trầm cảm, lo âu.

Gây ngáp: các quan sát lâm sàng tích cực nhận thấy BN dùng SSRI có biểu hiện tăng ngáp. Tác dụng phụ này không phải do thuốc gây mệt mỏi, hay do giấc ngủ đêm kém, mà là do SSRI tác động lên vùng hạ đồi.

Co giật: co giật chiếm khoảng 0.1 – 0.2% BN điều trị bằng SSRI. Tỷ lệ này tương tự như ở các thuốc chống trầm cảm khác và không khác biệt so với giả dược. Co giật thường xuất hiện khi dùng liều cao (VD: fluoxetine liều 100mg/ngày hoặc cao hơn).

Triệu chứng ngoại tháp: SSRI hiếm khi gây tình trạng bồn chồn không yên, run, tăng trương lực cơ kiểu bánh xe răng cưa, loạn trương lực cơ cấp (vẹo cổ, trợn mắt, rối loạn dáng đi), đi đứng chậm. Một số hiếm trường hợp bị rối loạn vận động muộn. BN bị bệnh Parkinson đã được điều trị tốt cũng có thể bị nặng hơn khi sử dụng SSRI.

Tác dụng anticholinergic: paroxetine gây tình trạng anticholinergic nhẹ như: khô miệng, táo bón, an thần, liên quan đến liều. Tuy nhiên, đa số bệnh nhân dùng paroxetine vẫn không thấy có tác dụng phụ này. Các thuốc SSRI khác thường gây khô miệng, nhưng tình trạng khô miệng này lại gián tiếp do tác động muscarinic.

3.3.5. Tác dụng phụ huyết học: các SSRI có thể gây suy giảm chức năng kết tập tiểu cầu nhưng không làm giảm số lượng tiểu cầu. Tình trạng này có thể biểu hiện bằng dễ bị bầm tím dưới da, hoặc chảy máu nhiều, kéo dài. Khi xuất hiện tình trạng này, nên thực hiện xét nghiệm máu. Theo dõi kỹ lưỡng khi bệnh nhân sử dụng kết hợp SSRI và thuốc chống đông, hoặc aspirin.

3.3.6. Rối loạn điện giải và glucose: các SSRI gây giảm cấp tính đường huyết, do đó, bệnh nhân tiểu đường nên được theo dõi sát đường huyết. Một số hiếm trường hợp có tình trạng hạ natri máu do SSRI và tình trạng tiết hormon bài niệu không phù hợp có thể gặp ở những bệnh nhân dùng kèm thuốc lợi tiểu.

3.3.7. Phản ứng nội tiết và dị ứng: các SSRI gây giảm nồng độ SSRI và gây phát triển mô tuyến vú (mammoplasia), chứng tiết sữa ở cả nam và nữ. Tuyến vú có thể về bình thường khi ngưng thuốc, nhưng phải kéo dài đến vài tháng sau.

Các hình thức phát ban khác nhau có thể xuất hiện trong khoảng 4% bệnh nhân sử dụng SSRI; trong một số nhỏ bệnh nhân này, phản ứng dị ứng có thể lan toàn cơ thể và ảnh

hưởng đến hệ hô hấp, hiếm hơn còn có thể gây xơ hoá phổi và gây ngưng thở. Việc sử dụng SSRI do đó cần phải ngưng ngay lập tức ở bệnh nhân bị phát ban.

3.3.8. Hội chứng serotonin: việc sử dụng đồng thời SSRI và một thuốc MAOI, L-tryptophan, hay lithium có thể làm tăng nồng độ serotonin huyết tương và đạt đến nồng độ ngộ độc, gây ra một loạt các triệu chứng được gọi tên là hội chứng serotonin. Hội chứng này nặng nề và có thể gây tử vong do kích thích quá mức serotonin, gồm có các triệu chứng được sắp xếp theo thứ tự xuất hiện khi bệnh càng lúc càng xấu dần đi:

- tiêu chảy,
- bồn chồn không yên,
- kích động dữ dội, tăng phản xạ, mất ổn định thần kinh thực vật với các dấu hiệu sinh tồn dao động nhanh chóng,
- rung giật cơ, co giật, tăng thân nhiệt, rung rẩy không kiểm soát, cứng đờ,
- sáng, hôn mê, trạng thái động kinh, suy tuần hoàn và chết.

Điều trị hội chứng serotonin cần phải loại bỏ những thuốc gây ra tình trạng này, chắc chắn phải thành lập hệ thống nâng đỡ thích hợp: nitroglycerine, cyproheptadine, methysergide (Sansert), chẹn lạnh, chlorpromazine, dantrolene (Dantrium), benzodiazepine, chống động kinh, thông khí hỗ trợ, thuốc gây tê.

3.3.9. Tình trạng toát mồ hôi: một số bệnh nhân mắc phải tình trạng toát mồ hôi khi sử dụng SSRI. Tình trạng toát mồ hôi này không liên quan gì đến nhiệt độ môi trường. Toát mồ hôi đêm có thể gây ướt đẫm chăn mền và bắt buộc bệnh nhân phải thay đổi quần áo ngủ. Dùng terazosin 1 – 2mg/ngày có thể có hiệu quả đáng kinh ngạc đến việc làm mất tác dụng phụ gây toát mồ hôi.

3.3.10. Hội chứng cai SSRI:

Ngưng đột ngột SSRI, nhất là với các SSRI có thời gian bán hủy ngắn (VD: paroxetine, fluvoxamine) có thể gây ra hội chứng cai với biểu hiện: tình trạng chóng mặt, run, buồn nôn, đau đầu, trầm cảm dội ngược, lo âu, mất ngủ, kém tập trung chú ý, thờ nhanh, dị cảm, triệu chứng giống migraine. Tình trạng này thường không xuất hiện nếu điều trị SSRI chưa đến 6 tuần, và thường hồi phục dần trong 3 tuần. Những bệnh nhân đã có tác dụng phụ thoáng qua trong những tuần đầu khi bắt đầu dùng SSRI thường hay bị hội chứng ngưng SSRI.

Fluoxetine là loại SSRI ít gây hội chứng này nhất vì thời gian bán hủy của các chuyển hoá chất kéo dài hơn 1 tuần và thuốc tự giảm dần hiệu quả. Do đó, fluoxetine thường được sử dụng điều trị cho những trường hợp bị hội chứng cai SSRI khác. Tuy nhiên, hội chứng cai cũng xuất hiện với fluoxetine nhưng nhẹ hơn và chậm hơn.

3.4. Tương tác thuốc:

Các thuốc SSRI hầu như không tác động đến hầu hết các thuốc khác. Hội chứng serotonin có thể xuất hiện nếu dùng chung MAOI, tryptophan, lithium hoặc thuốc chống trầm cảm khác có tác dụng ức chế tái hấp thu serotonin. Fluoxetine, sertraline, paroxetine có thể làm tăng nồng độ huyết tương của chống trầm cảm TCA và gây ngộ độc TCA trên lâm sàng. Một số tương tác dược động học có thể xuất hiện, được nhận ra trong các phân tích thí nghiệm men CYP nhưng hiếm thấy tương tác trong lâm sàng.

Kết hợp lithium và các thuốc tác động lên hệ serotonin cần phải thận trọng vì có thể gây co giật. Thuốc SSRI và nhất là fluvoxamine, không nên dùng chung với clozapine vì làm tăng nồng độ clozapine và gây co giật. Thuốc SSRI có thể làm tăng thời gian tồn tại và mức độ nặng của tình trạng ảo giác do zolpidem.

3.4.1. Fluoxetine:

Fluoxetine có thể được chỉ định dùng chung với thuốc TCA, nhưng chỉ nên dùng liều thấp TCA. Vì fluoxetine được hệ men CYP của gan chuyển hoá, nên thuốc có thể làm tác động đến chuyển hoá của các thuốc khác, có thể gặp ở 7% dân số có dạng đồng phân không hoạt động của hệ men này, còn được gọi là những người có chuyển hoá kém. Fluoxetine có thể làm giảm chuyển hoá của carbamazepine, thuốc chống sẹo (antineoplastic), diazepam và phenytoin. Tương tác thuốc do fluoxetine là làm ảnh hưởng đến nồng độ huyết tương của benzodiazepine, thuốc chống loạn thần và lithium. Fluoxetine không tương tác với warfarin (Coumadin), tolbutamide, chlorothiazide.

3.4.2. Sertraline:

Sertraline có thể thay thế warfarin trong gắn kết với protein huyết tương và có thể gây tăng thời gian prothrombin. Các số liệu về tương tác thuốc giữa sertraline tương tự với fluoxetine mặc dù sertraline không tương tác mạnh mẽ với enzyme CYP 2D6.

3.4.3. Paroxetine:

Paroxetine có nguy cơ gây tương tác thuốc nhiều hơn so với fluoxetine và sertraline vì thuốc này có khả năng ức chế mạnh đến enzyme CYP 2D6. Cimetidine có thể làm tăng nồng độ sertraline và paroxetine. Phenobarbital và phenytoin có thể làm giảm nồng độ của paroxetine. Vì thuốc có khả năng tác động đến men CYP 2D6, nên việc sử dụng đồng thời paroxetine với thuốc chống trầm cảm khác, phenothiazines và thuốc chống loạn nhịp phải được thận trọng cao độ. Paroxetine có thể làm tăng hiệu quả chống đông của warfarin. Dùng đồng thời paroxetine và tramadol (Ultram) có thể thúc đẩy xuất hiện hội chứng serotonin ở người già.

3.4.4. Fluvoxamine:

Trong số các thuốc SSRI, fluvoxamine có nguy cơ cao nhất gây tương tác thuốc. Fluvoxamine được chuyển hoá bằng men CYP 3A4, mà hệ men này bị ketoconazole ức chế hoạt động. Fluvoxamine có thể làm tăng thời gian bán huỷ của alprazolam (Xanax), triazolam (Halcion) và diazepam, nên fluvoxamine không nên sử dụng đồng thời với các thuốc này.

Fluvoxamine có thể làm tăng nồng độ theophylline gấp 3 lần và tăng nồng độ warfarin gấp 2 lần, nên có thể gây những hệ quả đáng kể trong lâm sàng; do đó, nồng độ huyết thanh của theophylline và warfarin nên được theo dõi sát sao và nên điều chỉnh liều tùy theo nồng độ thuốc trong huyết thanh. Fluvoxamine làm tăng nồng độ và làm tăng tác động của clozapine, carbamazepine, methadone (Dolophine, Methadose), propranolol, diltiazem. Fluvoxamine tương tác không đáng kể với lorazepam hay digoxin.

3.4.5. Citalopram:

Citalopram không ức chế đáng kể bất cứ hệ men CYP nào. Việc sử dụng đồng thời cimetidine làm tăng nồng độ citalopram khoảng 40%. Citalopram không tác động đáng kể chuyển hoá của các thuốc sau, cũng như chuyển hoá của thuốc citalopram cũng không bị các thuốc sau ảnh hưởng: digoxin, lithium, warfarin, carbamazepine, imipramine. Citalopram làm tăng nồng độ của metoprolol gấp 2 lần, nhưng điều này thường không ảnh hưởng đến huyết áp cũng như nhịp tim. Những số liệu thống kê về việc sử dụng đồng thời citalopram và thuốc ức chế CYP 3A4, CYP 2D6, tuy vậy, cũng chưa nhiều.

3.4.6. Escitalopram:

Escitalopram có khả năng ức chế tương đối đến men CYP 2D6 và có thể làm tăng đáng kể nồng độ desipramine, metoprolol.

3.5. Liều lượng và hướng dẫn sử dụng:

3.5.1. Fluoxetine:

Fluoxetine được trình bày dưới dạng viên bao phim 10- và 20-mg, hay viên nén 10mg, hoặc viên bao phim có màng 90mg dùng 1 lần/tuần, hoặc dạng dung dịch uống (20mg/5mL).

Liều ban đầu thường dùng là 10 – 20mg uống/ngày, thường được cho vào buổi sáng, vì tác dụng phụ gây mất ngủ. Fluoxetine nên được dùng cùng với thực phẩm để giảm thiểu tác dụng phụ buồn nôn. Thời gian bán huỷ dài và có chuyển hoá chất hoạt động làm thuốc cần đến 4 tuần mới đạt nồng độ ổn định có hiệu quả.

Liều 20mg thường là liều có hiệu quả cao để điều trị trầm cảm. Liều tối đa được khuyến dùng là liều 80mg/ngày. Để giảm thiểu tác dụng phụ lo âu và bồn chồn khi bắt đầu sử dụng, các bác sĩ lâm sàng nên bắt đầu bằng liều 5- hoặc 10-mg/ngày (viên nén hoặc dạng dung dịch). Và sau đó, có thể tăng liều đều mỗi ngày. Liều điều trị của fluoxetine, cũng như các SSRI khác, để đạt hiệu quả với các rối loạn khác đều cao hơn so với điều trị trầm cảm.

3.5.2. Sertraline:

Sertraline được trình bày với dạng viên nén 25-, 50-, 100mg. Điều trị ban đầu tình trạng trầm cảm với sertraline nên bắt đầu với liều 50mg/ngày. Để hạn chế tác dụng phụ tiêu hoá, các bác sĩ lâm sàng nên bắt đầu bằng liều 25mg/ngày và tăng lên 50mg/ngày sau 3 tuần. Nếu bệnh

nhân không đáp ứng sau 1 – 3 tuần, có thể tăng liều sertraline 50mg mỗi tuần, và có thể đạt tối đa 200mg dùng 1 lần trong ngày.

Sertraline có thể dùng buổi sáng hoặc tối. Nên sử dụng ngay sau ăn nhằm làm giảm tác dụng phụ tiêu hoá. Dạng dung dịch uống sertraline (1mL = 20mg) chứa 12% cồn và phải được pha với nước khi sử dụng.

Trong điều trị rối loạn hoảng loạn, sertraline nên được bắt đầu bằng liều 25mg nhằm giảm nguy cơ kích thích gây cơn hoảng loạn.

3.5.3. Paroxetine:

Dạng paroxetine phóng thích tức thì có dạng trình bày viên nén 20mg, hoặc viên bao phim 10-, 30- và 40-mg, hoặc dung dịch sữa hương cam 10mg/5mL. Paroxetine dùng điều trị trầm cảm nên bắt đầu bằng liều 10 hoặc 20mg/ngày. Tăng liều nếu không đáp ứng thích hợp sau 1 – 3 tuần. Liều tối đa chỉ là 50mg/ngày. Nếu bệnh nhân cảm thấy khó chịu về tiêu hoá, nên sử dụng thuốc cùng với thực phẩm. Paroxetine có thể bắt đầu bằng liều duy nhất vào buổi tối, liều cao có thể chia thành 2 lần trong ngày.

Dạng phóng thích chậm paroxetine (Paxil CR) có dạng trình bày viên nén 12.5-, 25- và 37.5-mg. Liều khởi đầu để điều trị trầm cảm là 25mg/ngày, và để điều trị rối loạn hoảng loạn thì liều điều trị là 12.5mg/ngày.

Paroxetine là thuốc SSRI hầu như luôn gây hội chứng ngưng thuốc, do nồng độ thuốc trong huyết tương giảm nhanh chóng nếu ngưng sử dụng. Để hạn chế tình trạng này khi ngưng thuốc đột ngột, paroxetine nên giảm từng bước, và mỗi lần thay đổi liều phải cách nhau 2 – 3 tuần.

3.5.4. Fluvoxamine:

Fluvoxamine có thể có dạng trình bày là viên nén 25mg và thường gặp viên nén 50-, 100-mg. Liều mỗi ngày có hiệu quả là 50 – 300mg. Liều bắt đầu điều trị thường là 50mg dùng 1 lần trong ngày trước khi ngủ, trong tuần đầu tiên; sau đó có thể điều chỉnh liều tùy theo tác dụng phụ và đáp ứng lâm sàng. Liều trên 100mg/ngày nên được chia làm 2 lần uống. Giảm liều tạm thời hoặc tăng liều chậm có thể thực hiện khi tình trạng buồn nôn xuất hiện trong 2 tuần đầu điều trị.

Fluvoxamine có thể được chỉ định dùng liều duy nhất vào buổi tối nhằm giảm thiểu tác dụng phụ. Viên thuốc nên được nuốt cùng với thức ăn, nhưng không được nhai. Ngưng đột ngột fluvoxamine có thể gây hội chứng ngưng thuốc.

3.5.5. Citalopram:

Citalopram có dạng trình bày thường là viên nén 20-, 40-mg và dạng dung dịch (10mg/5mL). Liều khởi đầu thường là 20mg/ngày trong tuần đầu tiên, sau đó thường tăng liều đến 40mg/ngày. Ở người già hoặc bệnh nhân suy gan, nên sử dụng liều 20mg/ngày, và chỉ nên

tăng liều đến 40mg/ngày khi không đáp ứng với liều 20mg/ngày. Viên thuốc chỉ nên dùng 1 lần trong ngày, hoặc sáng hoặc tối, có thể dùng cùng thức ăn hoặc không.

3.5.6. Escitalopram:

Escitalopram có thể có các dạng trình bày là viên nén 10-, 20-mg, cũng như dạng dung dịch 5mg/5mL. Liều được khuyến sử dụng là liều 10mg/ngày. Trong nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, liều 20mg/ngày cũng không đạt hiệu quả nào nhiều hơn.

3.6. Hiệu quả kém:

Một số bệnh nhân đáp ứng kém với SSRI với biểu hiện tái diễn triệu chứng trầm cảm sau một thời gian điều trị (thường là 4 – 6 tháng). Cơ chế chính xác của tình trạng này vẫn chưa được biết rõ ràng. Biện pháp hạn chế tình trạng này nhằm cải thiện tình trạng đáp ứng với SSRI là tăng hoặc giảm liều; giảm dần liều rồi sau đó thử nghiệm với loại thuốc chống trầm cảm khác cùng nhóm hoặc khác nhóm; tăng việc sử dụng bupropion hoặc thuốc khác.

4. THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM TCAs:

Thuốc chống trầm cảm 3 vòng và 4 vòng (TCAs – tri/tetracyclic antidepressants) có lịch sử lâu đời trong tâm thần, được nhận ra khả năng từ giữa những năm 50. Dù được giới thiệu là thuốc chống trầm cảm, chỉ định trị liệu của thuốc hiện nay đã bao gồm cả rối loạn hoảng loạn, rối loạn lo âu toàn thể, rối loạn sau sang chấn tâm lý (PTSD), rối loạn ám ảnh cưỡng chế, hội chứng đau. Từ khi giới thiệu những thuốc thế hệ mới hơn, như SSRIs, bupropion (Wellbutrin), venlafaxin (Effexor) và mirtazapine (Remeron), chỉ định TCAs giảm rõ rệt, tuy chúng vẫn còn cực kỳ hữu dụng.

4.1. Dược lực học:

Hấp thu TCAs đường tiêu hóa được hoàn toàn và chuyển hóa đáng kể ngay từ khi có hiệu quả đầu tiên. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương trong vòng 2 – 8 giờ và thời gian bán hủy thay đổi từ 10 – 70 giờ; riêng nortriptyline, maprotiline, nhất là protriptyline có thời gian bán hủy dài hơn. Do thời gian bán hủy dài, nên có thể dùng thuốc 1 lần/ngày. 5 – 7 ngày là thời gian cần thiết để đạt nồng độ ổn định trong huyết thanh. Imipramine pamoate (Tofanil) là dạng thuốc dự trữ tiêm trong cơ, chỉ định dùng thuốc loại này đã hạn chế nhiều.

TCAs trải qua chuyển hóa ở gan do hệ men CYP P450. Tương tác thuốc có thể xuất hiện do cạnh tranh chuyển hóa men CYP 2D6 giữa TCAs và quinidine, cimetidine, fluoxetine (Prozac), sertraline (Zoloft), paroxetine (Paxil), các thuốc nhóm phenothiazine, carbamazepine (Tegretol), thuốc chống loạn nhịp nhóm IC như propafenone, flecainide. Khi dùng chung với các thuốc trên có thể làm tăng nồng độ của TCAs trong huyết tương. Ngoài ra, những dạng thay đổi khác trong hoạt động của men CYP 2D6 có gây tăng nồng độ huyết tương của TCA lên đến 40 lần tùy người bệnh. Liều lượng TCA do đó cần điều chỉnh chính xác với những thay đổi của chuyển hóa TCA ở gan.

TCAAs gây khóa các vị trí vận chuyển của norepinephrine và serotonin nên làm tăng độ tập trung của các chất dẫn truyền TK này. Mỗi thuốc hấp dẫn khác nhau với mỗi loại chất dẫn truyền, với clomipramine (Anafranil) hầu hết tác động lên serotonin; với desipramine (Norpramin< Pertofrane) tác động chọn lọc lên hầu như là norepinephrine. Tác dụng phụ của TCAs do tác dụng đối vận lên thụ thể muscarinic acetylcholine, histamine H₁, adrenergic β_1 β_2 . Thuốc có khả năng gây tác dụng phụ do tác động các thụ thể khác nhau làm hình thành nên bằng tác dụng phụ khác nhau theo từng thuốc. Amoxepine (Asendin), nortriptyline, desipramine và maprotiline ít gây tác dụng phụ anticholinergic; doxepin (Adapin, Sinequan) lại chủ yếu tác dụng phụ antihistamine. Mặc dù TCAs hầu như đều gây táo bón, an thần, khô miệng, mê sảng nhiều hơn so với SSRIs, nhưng ít gây rối loạn tình dục, tăng cân, rối loạn giấc ngủ hơn so với SSRIs. Thời gian bán hủy và độ thanh thải huyết tương của hầu hết TCA đều tương tự nhau.

4.2. Chỉ định trị liệu:

Mỗi chỉ định sau cũng là chỉ định của các thuốc SSRIs, nhưng được áp dụng rộng rãi hơn trong việc sử dụng TCAs trong lâm sàng. Tuy nhiên, các thuốc TCAs cho thấy là một thay đổi phù hợp với những bệnh nhân không dung nạp với các tác dụng phụ của thuốc SSRIs.

Rối loạn trầm cảm nặng: điều trị giai đoạn trầm cảm nặng và điều trị phòng ngừa rối loạn trầm cảm chủ yếu là chỉ định chính của các thuốc TCAs. Các thuốc TCAs cũng có hiệu quả điều trị trầm cảm ở BN rối loạn lưỡng cực I, nhưng hầu như chúng cũng gây ra cơn hưng cảm, hưng cảm nhẹ hoặc rối loạn khí sắc chu kỳ nhiều hơn so với các thuốc chống trầm cảm mới hơn, nhất là khi so với các thuốc SSRIs và bupropion. Do đó, thuốc TCAs không được khuyến dùng thường qui để điều trị trầm cảm trong rối loạn lưỡng cực I hoặc II.

Các triệu chứng sầu uất (melancholia), giai đoạn trầm cảm nặng trước đó, và có tiền sử gia đình có rối loạn trầm cảm làm tăng khả năng đáp ứng với điều trị. Tất cả các thuốc TCAs có thể dùng có hiệu quả tương đương nhau trong điều trị rối loạn trầm cảm. Tuy nhiên, ở từng cá thể, vẫn có đáp ứng với một thuốc TCA này nhiều hơn so với những thuốc TCA khác. Điều trị trầm cảm có nét loạn thần luôn luôn cần phải dùng kèm một thuốc chống loạn thần với thuốc chống trầm cảm.

Mặc dù hiện nay được dùng rộng rãi như một thuốc chống trầm cảm nhưng clomipramine chỉ được Hoa Kỳ chấp nhận cho điều trị OCD (rối loạn ám ảnh cưỡng chế).

Rối loạn hoảng loạn có ám sợ khoảng rộng: imipramine là TCA được nghiên cứu nhiều nhất đối với điều trị rối loạn hoảng loạn có ám sợ khoảng rộng, nhưng các thuốc TCAs khác vẫn có hiệu quả khi dùng với liều thường dùng điều trị chống trầm cảm. Bởi vì có khả năng gây lo âu vào giai đoạn đầu, nên liều khởi đầu của TCA nên là liều thấp và nên tăng dần liều thật chậm. Liều thấp BZD cũng nên sử dụng trong giai đoạn đầu để hạn chế những tác dụng phụ không mong muốn này.

Rối loạn lo âu toàn thể: dùng doxepin để điều trị rối loạn lo âu cũng đã được FDA của Mỹ chấp nhận. Các dữ liệu nghiên cứu cho thấy imipramine cũng hữu hiệu. Mặc dù hiếm khi

được dùng, nhưng chlordiazepoxide kết hợp amitriptyline (Limbitrol) cũng có khả năng điều trị rối loạn lo âu – trầm cảm hỗn hợp.

Rối loạn ám ảnh cưỡng chế: rối loạn ám ảnh cưỡng chế cho thấy đáp ứng đặc biệt tốt với clomipramine, cũng như với các thuốc SSRI. Một số cải thiện bệnh có thể thấy sau 2 – 4 tuần, nhưng các triệu chứng giảm nhiều hơn có thể chỉ tiếp tục sau 4 – 5 tháng điều trị. Không một thuốc TCA nào có hiệu quả gần như clomipramine trong điều trị rối loạn này. Clomipramine cũng là thuốc chọn lựa cho những bệnh nhân trầm cảm có triệu chứng ám ảnh nổi bật.

Chứng đau: các thuốc TCAs được dùng rộng rãi để điều trị chứng đau mãn tính của bệnh lý thần kinh và phòng ngừa chứng đau đầu migraine. Amitriptyline là thuốc TCA thường dùng nhất với chỉ định này. Khi điều trị đau, liều thuốc thường dùng thấp hơn so với liều điều trị trầm cảm, VD: 75mg amitriptyline thường đã đạt hiệu quả. Hiệu quả điều trị thường đạt được nhanh chóng.

Các rối loạn khác: chứng đái dầm ở trẻ em có thể được điều trị với imipramine. Bệnh lý loét dạ dày có thể điều trị với doxepin do có tác dụng anticholinergic rõ rệt. Những chỉ định khác của TCA là chứng ngủ rũ, ác mộng và PTSD. Các thuốc cũng thường được sử dụng ở trẻ em và trẻ vị thành niên bị ADHD – rối loạn tăng động giảm chú ý (attention-deficit/hyperactivity disorder), chứng đi lại trong lúc ngủ, rối loạn lo âu chia ly và rối loạn hoảng sợ trong đêm. Clomipramine thường được dùng để điều trị chứng phóng tinh sớm, rối loạn vận động và hành vi xung động ở trẻ em tự kỷ; tuy nhiên, vì các thuốc TCAs có thể gây đột tử ở một số trẻ em, trẻ vị thành niên nên tránh việc sử dụng rộng rãi.

4.3. Thận trọng và tác dụng phụ:

Tâm thần: gây chuyển khí sắc thành hưng cảm/hưng cảm nhẹ. Cũng có thể gây rối loạn loạn thần. Với liều cao, gây lú lẫn, sảng, nhất là ở BN sa sút tâm thần.

Kháng cholinergic: thường BN sẽ dung nạp được với liều thấp khi có tác dụng phụ này, hoặc khi tiếp tục dùng, BN dần dần có thể dung nạp được thuốc. Bao gồm: khô miệng, táo bón, nhìn mờ, sảng, tiểu khó. Có thể nhai kẹo cao su, súc miệng bằng nước flor có thể làm giảm khô miệng. Bethanechol 25 – 50mg x 3 – 4 lần/ngày có thể làm giảm tình trạng tiểu khó và cải thiện các rối loạn phóng tinh khi dùng trước khi quan hệ tình dục khoảng 30 phút. Glaucoma góc đóng có thể bị nặng hơn khi dùng thuốc, và khi xuất hiện glaucoma cần phải dùng ngay lập tức thuốc co đồng tử. Thuốc TCAs phải tránh dùng ở BN glaucoma góc đóng và thay thế bằng thuốc SSRI. Khi kết hợp với thuốc đối vận thụ thể dopamine, hoặc thuốc anticholinergic thì tác dụng phụ anticholinergic nghiêm trọng có thể dẫn đến hội chứng anticholinergic trung ương như sảng, lú lẫn. Khi đó, có thể phải sử dụng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch physostigmine để chẩn đoán và điều trị.

Tác dụng phụ tim mạch: dùng với liều điều trị thông thường, các thuốc TCA có thể gây nhịp tim nhanh, sóng T thấp, khoảng QT kéo dài và gây suy phức bộ ST trong ghi điện tim. Imipramine là thuốc có hiệu lực giống quinidine với nồng độ huyết tương có tính trị liệu và có thể làm co tâm thất sớm. Vì thuốc còn kéo dài thời gian dẫn truyền điện tim, nên phải chống chỉ

định với BN bị khiếm khuyết dẫn truyền điện tim. Ở những BN có tiền sử bị bất kì bệnh lý tim mạch nào, các thuốc TCAs chỉ nên dùng sau khi các thuốc SSRI hoặc các thuốc chống trầm cảm mới không có hiệu quả; và nếu được dùng, chỉ nên bắt đầu với liều thấp, tăng từ từ và theo dõi sát chức năng tim. Tất cả các thuốc TCAs đều có thể gây tăng nhịp tim tồn tại trong nhiều tháng nên đây cũng là một trong các lý do thường gặp nhất để ngưng sử dụng thuốc, nhất là ở người trẻ. Với liều cao, cũng như khi dùng quá liều, có thể gây loạn nhịp tim.

Hạ huyết áp tư thế cũng thường gặp và đòi hỏi phải ngưng TCAs. Nortriptyline ít gây tác dụng phụ này nhất. Để tránh hạ huyết áp tư thế, không nên dùng caffeine, uống ít nhất 2 lít nước/ngày, ăn thêm muối. Khi dùng kèm với thuốc hạ áp, nên giảm liều thuốc để tránh nguy cơ hạ huyết áp tư thế.

Các tác dụng phụ của hệ thần kinh tự động còn kể đến là: toát mồ hôi, hồi hộp, đánh trống ngực, tăng huyết áp. Thuốc TCA phải được ngưng vài ngày trước mổ chương trình vì có thể gây xuất hiện giai đoạn tăng huyết áp trong khi mổ.

An thần: tính an thần là hiệu quả thường gặp của các thuốc TCAs và được ủng hộ nếu mất ngủ là than phiền của BN. Tác dụng an thần của TCAs là do tác dụng anticholinergic và kháng histamine. Amitriptyline, trimipramine và doxepin là các thuốc gây an thần nhiều nhất; imipramine, amoxepine, nortriptyline và maprotiline là thuốc ít gây an thần hơn; desipramine và protriptyline là thuốc ít gây an thần nhất.

Tác dụng về thần kinh: run nhanh và mịn có thể xuất hiện. Run giật cơ và run lưỡi, run chi trên thường gặp. Tác dụng phụ hiếm gặp bao gồm: mất ngôn ngữ, dị cảm, liệt cơ mác và thất điều.

Amoxepine là thuốc duy nhất gây hội chứng parkinson, trạng thái bồn chồn không yên, và ngay cả loạn trương lực cơ do tác động phong tỏa hệ dopaminergic của một trong số các chuyển hóa chất của thuốc. Amoxepine cũng có thể gây hội chứng ác tính trong nhiều trường hợp hiếm. Maprotiline có thể gây co giật khi tăng liều quá nhanh hoặc giữ liều cao quá lâu dài. Clomipramine và amoxepine có thể làm giảm ngưỡng động kinh nhiều hơn so với các thuốc khác cùng nhóm. Tuy nhiên, trong cùng một nhóm, các thuốc TCAs ít có nguy cơ gây co giật, ngoại trừ những bệnh nhân có nguy cơ co giật (VD: BN động kinh, BN có tổn thương não). Mặc dù các thuốc TCAs vẫn có thể dùng ở các BN trên, nhưng liều khởi đầu nên thấp hơn so với bình thường và nên tăng liều từ từ.

Dị ứng và tác dụng phụ huyết học: ban đỏ có thể gặp trong 4 – 5% BN dùng maprotiline. Hiếm gặp vàng da. Mất bạch cầu hạt, mất lympho bào, chứng giảm bạch cầu tăng bạch cầu ái toan cũng là những tác dụng phụ hiếm gặp khi điều trị bằng TCA. Tuy nhiên nếu một BN bị đau họng hoặc sốt trong những tháng đầu điều trị bằng TCA nên được thực hiện toàn bộ công thức máu ngay lập tức.

Tác dụng phụ ở gan: tăng men gan nhẹ và tự giới hạn có thể xuất hiện và nên được theo dõi. Các thuốc TCAs có thể gây ra viêm gan cấp tính đột phát trong khoảng 0.1 – 1% BN.

Tác dụng phụ này có thể đe dọa tính mạng và đó đó cần phải ngưng ngay thuốc chống trầm cảm.

Các tác dụng phụ khác: tăng cân nhẹ cũng thường gặp. Amoxepine cũng có tác dụng đối vận thụ thể dopamine và có thể gây tăng tiết prolactine, liệt dương, chứng tiết sữa, tắt kinh. Xuất tiết bất thường hormon kháng lợi niệu cũng đã được gặp ở các thuốc TCAs. Các tác dụng phụ khác là: buồn nôn, nôn và viêm gan.

Thận trọng: các thuốc TCAs còn có thể gây hội chứng cai ở trẻ sơ sinh, nhịp nhanh dai dẳng, xơ gan, cấu kính và giảm phản xạ bú. Thuốc cũng đi qua sữa, nhưng nồng độ thường ở mức không phát hiện được trong huyết tương của trẻ. Thuốc cũng thường phải dùng thận trọng ở BN bệnh gan, thận. Các thuốc TCAs không nên dùng trong suốt giai đoạn điều trị bằng ECT, trước tiên là do nguy cơ bị tác dụng nghiêm trọng về tim.

4.4. Tương tác thuốc:

Monoamine oxidase inhibitors (thuốc ức chế MAO): các thuốc TCA không nên dùng trong vòng 14 ngày khi bắt đầu chỉ định sử dụng MAOIs.

Thuốc hạ huyết áp: các thuốc TCAs phong tỏa tái hấp thu guanethidine (Esimil, Ismelin), là chất cần thiết cho hiệu quả hạ áp. Hiệu quả hạ áp qua đối kháng thụ thể β adrenergic (như propranolol, clonidine) cũng có thể bị các thuốc TCAs phong tỏa. Dùng đồng thời TCA và α -methyldopa (Aldomet) có thể gây ra kích động hành vi.

Thuốc chống loạn nhịp: đặc tính chống loạn nhịp của các thuốc TCAs có thể cộng hợp với tính chống loạn nhịp của quinidine, và hiệu quả này còn tăng mạnh do TCA ức chế chuyển hóa của quinidine.

Thuốc kháng thụ thể dopamine (DRA): dùng đồng thời TCA và DRA làm tăng nồng độ huyết tương của cả 2 nhóm thuốc. Nồng độ huyết tương của desipramine có thể tăng gấp 2 lần khi dùng đồng thời với perphenazine (Trilafon). Các thuốc DRA cũng kết hợp với hiệu quả kháng histamine và an thần của các thuốc TCAs.

Các chất gây trầm cảm hệ TKTW: các chất opioids, giải lo âu, thuốc ngủ và thuốc cảm không cần kê toa có hiệu quả gây nghiện do tác động gây suy nhược hệ TKTW, khi dùng đồng thời với các TCAs. BN nên được khuyên tránh lái xe hoặc sử dụng các dụng cụ nguy hiểm.

Các chất kích thích giao cảm: dùng các thuốc 3 vòng với các thuốc kích thích giao cảm có thể gây hiệu quả tim mạch nặng nề.

Các thuốc tránh thai đường uống: các thuốc này làm giảm nồng độ huyết tương của TCA do cảm ứng men gan.

Các tương tác thuốc khác: Nicotine có thể gây giảm nồng độ TCA. Nồng độ huyết tương của TCA cũng có thể giảm bởi acid ascorbid (vitamin C), ammonium chloride, barbiturates, hút thuốc lá, carbamazepine, chloral hydrate, lithium và primidone (Mysoline). Nồng độ huyết tương

của TCA có thể tăng do dùng đồng thời với acetazolamide (Diamox), Na carbonate, acid acetylsalicylic, cimetidine, lợi tiểu thiazide, fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine. Nồng độ huyết tương của TCA có thể tăng gấp 3 – 4 lần nếu dùng đồng thời với fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine.

4.5. Liều lượng và hướng dẫn lâm sàng:

Những BN dự kiến dùng thuốc TCA nên được khám thường qui về cơ thể và cận lâm sàng, bao gồm: công thức máu (chú ý bạch cầu), ion đồ, chức năng gan. ECG nên làm ở tất cả BN, đặc biệt là phụ nữ trên 40 tuổi và nam trên 30 tuổi. Các thuốc TCA có chống chỉ định ở BN có QT_c trên 450 milli giây. Liều ban đầu thấp và tăng dần liều. Vì có nhiều thuốc thay thế có hiệu quả cao thay cho TCA, cho nên, nên dùng các thuốc mới hơn nếu có bất kì bệnh lý y khoa mà có thể tương tác không mong muốn với thuốc TCA.

Người già và trẻ em nhạy cảm hơn với tác dụng phụ của TCA hơn so với người trưởng thành trẻ. Ở trẻ em, ECG phải được theo dõi thường kì trong suốt quá trình dùng TCA.

Liều dùng và nồng độ trị liệu trong máu thay đổi tùy từng thuốc. Ngoại trừ protriptyline, tất cả các thuốc TCAs khác có thể bắt đầu bằng liều 25mg/ngày và tăng đến liều dung nạp. Chia liều khi bắt đầu có tác dụng nặng, mặc dù ở hầu hết liều dùng cũng nên dùng buổi tối nhằm gây ngủ, nếu đó là thuốc có tính an thần như amitriptyline. Cuối cùng, toàn bộ liều trong ngày nên cho vào trước khi ngủ. Sai lầm thường gặp trong lâm sàng là: ngưng tăng liều khi BN dung nạp với thuốc nhưng liều dùng thấp hơn liều trị liệu tối đa và không cho thấy cải thiện trong lâm sàng. Nhà lâm sàng phải đánh giá thường qui mạch và thay đổi huyết áp tư thế khi tăng liều.

Nortriptyline nên dùng liều khởi đầu 25mg/ngày. Hầu hết BN chỉ cần liều 75mg/ngày thì có thể đạt được nồng độ thuốc trong máu là 100mg/nL. Tuy nhiên, có thể tăng liều đến 150mg/ngày nếu cần.

Amoxepine bắt đầu bằng liều 150mg/ngày và tăng đến 400mg/ngày.

Protriptyline thường bắt đầu bằng liều 15mg/ngày và tăng đến 60mg/ngày.

Maprotyline có liên quan đến tăng tần suất co giật nếu tăng liều quá nhanh hoặc duy trì liều quá cao. Maprotyline thường nên bắt đầu bằng liều 25mg/ngày và tăng trong 4 tuần trở lên, đến 225mg/ngày. Nên duy duy trì liều cao này chỉ trong 6 tuần và giảm còn 175 – 200mg/ngày.

BN bị đau mãn tính có thể đặc biệt nhạy cảm với tác dụng phụ của các thuốc TCAs khi bắt đầu sử dụng thuốc. Do đó, việc điều trị nên bắt đầu bằng liều thấp và tăng liều chậm. Tuy nhiên, những BN đau mãn tính có thể có giai đoạn giảm nhẹ với trị liệu liều thấp kéo dài, như amitriptyline hoặc nortriptyline liều 10 – 75mg/ngày.

Các thuốc TCAs nên tránh dùng ở trẻ em, ngoài trừ không còn cách nào khác. Liều hướng dẫn lâm sàng cho trẻ em: imipramine bắt đầu với liều 1.5mg/kg/ngày. Liều có thể được chuẩn độ không quá 5mg/kg/ngày. Với chứng đái dầm, liều thường dùng là 50 – 100mg/ngày

vào trước giờ đi ngủ. Clomipramine có thể có liều khởi đầu 50mg/ngày và tăng không quá 3mg/kg/ngày hoặc 200mg/ngày.

Khi ngưng điều trị TCA, nên giảm liều đến khoảng $\frac{3}{4}$ liều tối đa trong vòng 1 tháng. Khi đó, nếu triệu chứng không xuất hiện trở lại, giảm khoảng 25mg (hoặc 5mg protriptyline) mỗi 4 – 7 ngày. Giảm liều chậm để tránh hội chứng bùng phát cholinergic như: buồn nôn, tăng động dạ dày, toát mồ hôi, đau đầu, đau cổ, nôn. Hội chứng này có thể được điều trị bằng dung dịch liều nhỏ thuốc trước đó và giảm dần chậm hơn trước. Có những trường hợp nặng như: tái phát triệu chứng hưng cảm, hoặc hưng cảm nhẹ sau khi ngưng đột ngột thuốc TCA.

Nồng độ huyết tương và theo dõi trị liệu: định chuẩn đạt nồng độ huyết tương có ý nghĩa lâm sàng chỉ nên làm sau 5 – 7 ngày với cùng một liều, và sau 8 – 12 giờ sau liều cuối cùng. Vì có thay đổi trong tính hấp thu và chuyển hóa, nồng độ huyết tương có thể thay đổi đến 30 – 50 lần giữa các bệnh nhân dùng cùng một liều TCA. Nortriptyline là thuốc duy nhất có cửa sổ trị liệu, theo đó nếu liều dưới 50mg/mL hoặc trên 150mg/mL thì giảm hiệu quả.

Nồng độ huyết tương có thể có ích để xác định đáp ứng, đánh giá lý do thất bại trị liệu, hoặc tham khảo nồng độ huyết tương có hiệu quả cho việc trị liệu trong tương lai. Một số bệnh nhân có đáp ứng trị liệu với nồng độ huyết tương thấp hơn lý thuyết và một số khác lại đáp ứng với nồng độ huyết tương cao lý thuyết nhưng không bị tác dụng phụ. Tuy nhiên, với trường hợp có nồng độ huyết tương cao hơn lý thuyết, nhà lâm sàng nên cảnh giác và theo dõi sát, như: theo dõi ECG hàng loạt.

Quá liều: quá liều TCA rất nguy hiểm và có thể gây tử vong. Sử dụng TCA do đó không nên dung liều tối đa và không nên cho thuốc quá 1 tuần với bệnh nhân có nguy cơ tự sát. Amoxapine là thuốc TCA có nguy cơ tử vong cao nhất so với các TCA khác khi dung quá liều. Các thuốc chống trầm cảm thế hệ mới an toàn hơn khi dung quá liều.

Triệu chứng quá liều TCA gồm: kích động, sang, tăng phản xạ gân sâu, liệt ruột và liệt bàng quang, mất kiểm soát huyết áp, thân nhiệt và giãn đồng tử. Tình trạng có thể tiến triển đến hôn mê, suy hô hấp. Loạn nhịp tim có thể không đáp ứng với điều trị. Vì thời gian bán hủy của TCA kéo dài, bệnh nhân có nguy cơ loạn nhịp tim kéo dài đến 3 – 4 ngày sau khi quá liều, do đó họ nên được theo dõi sát tại đơn vị chăm sóc tích cực (ICU).

Thông tin về TCA		
Tên thuốc	Liều thường dùng ở người trưởng thành (mg/ngày)	Nồng độ trị liệu trong huyết tương ($\mu\text{g/mL}$)
Imipramine	150 – 300	150 – 300
Desipramine	150 – 300	150 – 300
Trimipramine	150 – 300	?
Amitriptyline	150 – 300	100 – 250
Nortriptyline	50 – 150	50 – 150
Protriptyline	15 – 60	75 – 250
Amoxapine	150 – 400	?
Doxepine	150 – 300	100 – 250
Maprotiline	150 – 230	150 – 300

Clomipramine	130 – 250	?
--------------	-----------	---

5. CÁC THUỐC BENZODIAZEPINE (BZD) VÀ CÁC THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN THỤ THỂ BENZODIAZEPINE:

Các thuốc benzodiazepine có tên gần giống nhau do có cùng cấu trúc phân tử. Thuốc cũng có cùng tác động lên các thụ thể, nên các thụ thể này được gọi là thụ thể benzodiazepine, có tác động điều chỉnh lên hoạt động của GABA (gamma aminobutyric acid). Các thuốc đồng vận không phải benzodiazepine, như zolpidem (ambien), zaleplon (Sonata) và eszopiclone (Lunesta), cũng được đề cập ở bài này do có hiệu quả lâm sàng dựa trên tương tác với phức hợp thụ thể GABA bằng cách kết nối khoá chặt hay kết hợp với thụ thể benzodiazepine. Flumazenil (Romazicon), một chất đối vận thụ thể benzodiazepine, được dùng để đảo ngược tác dụng an thần do benzodiazepine trong cấp cứu quá liều benzodiazepine, cũng được đề cập ở bài này. Do benzodiazepine có hiệu quả giải lo âu nhanh chóng nên thuốc rất thường được sử dụng để điều trị ngay lập tức tình trạng mất ngủ, kích động hoặc lo âu trong các rối loạn tâm thần. Thêm vào đó, các thuốc benzodiazepine cũng có tác dụng gây mê, chống co giật và giãn cơ. Tuy nhiên, vì nguy cơ lệ thuộc về tâm thần và sinh lý, việc sử dụng lâu dài benzodiazepine trong kết hợp điều trị tâm thần, nên được cân nhắc.

Một số BZD chính yếu:

- Alprazolam (Xanax)
- Clonazepam (Klonopin)
- Diazepam (Valium)
- Chlordiazepoxide (Librium)
- Lorazepam (Ativan)
- Oxazepam (Serax)
- Prazepam (Centrex)
- Clorazepate (Tranxene)
- Triazolam (Halcion)
- Temazepam (Restoril)
- Flurazepam (Dalmane)
- Midazolam (Versed)
- Quazepam (Doral)
- Flumazenil (Romazicon)
- Mitrazepam
- Lormetazolam
- Loprazolam
- Clobazam
- Flunitrazepam
- Brotizolam

5.1. Tác động dược lý:

Ngoại trừ clorazepate (Tranxene), tất cả các benzodiazepine được hấp thu hoàn toàn mà không thay đổi cấu trúc qua đường tiêu hoá. Độ hấp thu và đạt nồng độ đỉnh, thời gian khởi phát tác động nhanh nhất là diazepam (Valium, Seduxen), lorazepam (Ativan, Temesta), alprazolam (Xanax), triazolam (Halcion) và estazolam (ProSom). Việc khởi phát tác động nhanh quan trọng với những bệnh nhân sử dụng đơn độc benzodiazepine để êm dịu trong giai đoạn lo âu cấp tính, hoặc để ngủ nhanh. Một số benzodiazepine có hiệu quả khi dùng đường tiêm tĩnh mạch, trong khi chỉ có lorazepam và midazolam (Versed) được hấp thu nhanh và nồng độ đáng tin cậy khi dùng đường tiêm bắp.

Diazepam, chlordiazepoxide, clonazepam (Klonopin, Rivotril), clorazepate, flurazepam (Dalmane), prazepam (Centrax), quazepam (Doral) và halazepam (Paxipam) có thời gian bán huỷ trong huyết tương thay đổi từ 30 – 100 giờ, và vì vậy được gọi là các benzodiazepine tác dụng dài. Thời gian bán huỷ của các chất này có thể đến 200 giờ ở những bệnh nhân có di truyền tình trạng chuyển hoá chậm. Bởi vì để đạt nồng độ thuốc ổn định trong huyết tương có thể cần đến 2 tuần, nên những bệnh nhân đã từng có triệu chứng ngộ độc thuốc sau 7 – 10 ngày nên được đánh giá lại liệu điều trị.

Thời gian bán huỷ của lorazepam, oxazepam (Serax), temazepam (Restoril) và estazolam khoảng 8 – 10 giờ. Alprazolam có thời gian bán huỷ khoảng 10 – 15 giờ. Triazolam có thời gian bán huỷ ngắn nhất (khoảng 2 – 3 giờ). Việc đánh giá này được xem xét khi sử dụng thuốc đường uống.

Ưu điểm của thuốc tác dụng dài so với thuốc có tác dụng ngắn là số lần sử dụng ít hơn, ít thay đổi nồng độ huyết tương, ít gây hiện tượng cai nghiện. Bất tiện của thuốc tác dụng dài là sự tích lũy thuốc, tăng nguy cơ suy giảm chức năng tâm thần vận động vào ban ngày. Thuận lợi của thuốc tác dụng ngắn so với thuốc tác dụng dài là không tích lũy thuốc và ít gây an thần vào ban ngày. Bất tiện của thuốc tác dụng ngắn là sử dụng nhiều lần, gây tình trạng nghiện nhanh chóng và nặng nề. Tình trạng mất ngủ nảy ngược và quên thuận chiều được cho là do thuốc tác dụng ngắn nhiều hơn so với thuốc tác dụng dài.

Zaleplon, zolpidem và eszopiclone có cấu trúc khác hẳn và khác ở việc kết hợp với tiểu đơn vị của thụ thể GABA. Các benzodiazepine hoạt hoá tất cả 3 vị trí kết nối chuyên biệt GABA_A – benzodiazepine, gây mở kênh clor và làm giảm kích thích tế bào cơ, tế bào thần kinh. Zolpidem, zaleplon và eszopiclone có tính chọn lọc trên một số các tiểu đơn vị của thụ thể GABA. Do điều này nên hiệu quả an thần chọn lọc hơn, và tương đối không gây giãn cơ, không có hiệu quả chống động kinh.

Zolpidem, zaleplon, eszopiclone được hấp thu nhanh và tốt hơn qua đường uống, mặc dù sự hấp thu thuốc có thể tạm hoãn tối đa 1 giờ nếu được dùng chung với thức ăn. Zaleplon đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong 1 giờ và thời gian bán huỷ khoảng 1 giờ. Nếu được dùng ngay sau bữa ăn có nhiều dầu mỡ, ăn uống thịnh soạn, đạt nồng độ đỉnh chậm hơn khoảng 1 giờ, làm giảm hiệu quả khởi phát giấc ngủ. Thời gian bài tiết hoàn toàn khoảng 6 giờ ở người trưởng thành khoẻ mạnh. Eszopiclone kết nối kém với protein huyết tương (52 – 59%). Chuyển hoá nhanh và không có chất chuyển hoá hoạt động của các thuốc zolpidem, zaleplon,

eszopiclone giúp tránh tích tụ thuốc trong huyết tương so với các thuốc benzodiazepine tác dụng dài.

5.2. Chỉ định trị liệu:

5.2.1. Mất ngủ:

Mất ngủ là triệu chứng thường gặp trong các bệnh lý tâm thần hay thực thể, nên các thuốc ngủ không nên dùng liên tiếp quá 7 – 10 ngày mà không tìm hiểu nguyên nhân gây mất ngủ. Thực ra, nhiều bệnh nhân gặp tình trạng khó duy trì giấc ngủ và sử dụng kéo dài tác dụng gây ngủ của thuốc. Temazepam, flurazepam, và triazolam là những benzodiazepam có chỉ định duy nhất cho tình trạng mất ngủ. Zolpidem, zaleplon và eszopiclone cũng chỉ có chỉ định duy nhất với tình trạng mất ngủ. Trong khi những thuốc này thường không gây ra tình trạng mất ngủ nảy ngược sau khi ngưng việc sử dụng thuốc trong một thời gian, nhưng một số bệnh nhân vẫn gặp tình trạng khó ngủ tăng dần trong những đêm đầu tiên sau khi ngưng thuốc. Việc sử dụng zolpidem, zaleplon và eszopiclone kéo dài hơn một tháng cũng không ảnh hưởng đến những khó chịu khi ngưng thuốc đột ngột. Không có bất kì sự dung nạp thuốc (khi đo bằng các thang giấc ngủ) khi thử nghiệm eszopiclone trong 6 tháng.

Flurazepam, temazepam, quazepam, estazolam và triazolam là những benzodiazepine đã được chứng minh cho tác dụng gây ngủ. Về nguyên tắc các thuốc ngủ benzodiazepam khác nhau ở thời gian bán hủy; benzodiazepine có thời gian bán hủy dài nhất, triazolam ngắn nhất. Flurazepam có thể gây ra suy giảm nhẹ tình trạng nhận thức ngay sau khi sử dụng; triazolam có thể gây nảy ngược tình trạng lo âu nhẹ và quên thuận chiều. Quazepam gây buồn ngủ ban ngày khi dùng lâu. Temazepam hay estazolam có thể thích hợp với đa số người trưởng thành. Estazola gây khởi phát giấc ngủ nhanh chóng và hiệu quả trong khoảng 6 – 8 giờ.

5.2.2. Các rối loạn lo âu:

Rối loạn lo âu lan toả: Các thuốc benzodiazepine có hiệu quả cao trong việc giảm nhẹ tình trạng lo âu do rối loạn lo âu lan toả. Hầu hết bệnh nhân được điều trị thuốc này trong một thời gian ngắn chuyên biệt và định rõ giới hạn. Vì rối loạn lo âu lan toả là một bệnh lý mãn tính có tỷ lệ tái diễn cao nên một số bệnh nhân bị rối loạn này thường được cho điều trị duy trì kéo dài bằng benzodiazepine.

Rối loạn hoảng loạn: Alprazolam và clonazepam, hai thuốc benzodiazepine có tiềm lực cao, thường được dùng điều trị rối loạn hoảng loạn, có kèm hoặc không ám sợ đám đông. Mặc dù các thuốc SSRI (serotonine selective reuptake inhibitor – nhóm thuốc chống trầm cảm ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonine) cũng được chỉ định để điều trị rối loạn này, nhưng các thuốc benzodiazepine có ưu thế gây hiệu quả nhanh chóng và không gây rối loạn hoạt động tình dục đáng kể và không gây tăng cân. Tuy nhiên, SSRI vẫn thường được chọn lựa điều trị hơn vì chúng có hiệu quả lên cả các bệnh kèm theo, ví dụ: rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD). Các thuốc benzodiazepine và SSRI có thể được dùng phối hợp từ đầu cho các triệu chứng hoảng loạn cấp; sau đó benzodiazepine được giảm dần sau 3 – 4 tuần khi SSRI đã có hiệu quả điều trị.

Ám sợ xã hội: Clonazepam có hiệu quả điều trị cho ám sợ xã hội. Các benzodiazepine khác (như diazepam) cũng được dùng như thuốc hỗ trợ cho điều trị ám sợ xã hội.

Các rối loạn lo âu khác: Các benzodiazepine được dùng phối hợp để điều trị rối loạn thích ứng có triệu chứng lo âu, lo âu bệnh lý với các tình huống xã hội (ví dụ: sau tai nạn), rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD) và rối loạn sau sang chấn tâm lý (PTSD).

Rối loạn trầm cảm – lo âu hỗn hợp: Alprazolam được chỉ định điều trị lo âu phối hợp trầm cảm. Một số thuốc chống trầm cảm có nhiều đặc tính an toàn hơn, được ưa thích hơn đã làm alprazolam rơi xuống chọn lựa hàng thứ hai, nhưng có một số bệnh nhân đáp ứng kém với các thuốc chống trầm cảm lại đáp ứng tốt với alprazolam.

5.2.3. Rối loạn lưỡng cực type I:

Clonazepam, lorazepam và alprazolam có hiệu quả trong điều trị cơn hưng cảm và là thuốc hỗ trợ thay thế thuốc chống loạn thần trong điều trị duy trì. Khi kết hợp với lithium hay lamotrigine, clonazepam có thể tăng thời gian ổn định bệnh giữa các cơn chu kỳ và các giai đoạn trầm cảm.

5.2.4. Trạng thái bồn chồn không yên (akathisia):

Thuốc chọn lựa hàng đầu trong điều trị trạng thái bồn chồn thường là chất đối vận thụ thể β_2 adrenergic. Tuy nhiên, các thuốc benzodiazepine cũng có hiệu quả điều trị cho một số bệnh nhân bị trạng thái bồn chồn.

5.2.5. Bệnh Parkinson:

Một số bệnh nhân bệnh Parkinson nguyên phát có thể đáp ứng với việc sử dụng zolpidem lâu dài nhằm làm giảm tình trạng vận động chậm chạp và tình trạng cứng đờ. Zolpidem được dùng với liều 10mg x 4 lần/ngày trong nhiều năm có thể được bệnh nhân dung nạp tốt mà không gây buồn ngủ.

5.2.6. Các chỉ định khác trong tâm thần:

Chlordiazepoxide (Librium) được dùng để điều trị các triệu chứng cai rượu. Các thuốc benzodiazepine khác (nhất là lorazepam dùng đường tĩnh mạch) cũng được dùng để kiểm soát triệu chứng kích động do sử dụng chất (như lạm dụng amphetamine) và kích động do loạn thần, trong lúc cấp cứu. Các thuốc benzodiazepine còn được dùng thay thế amobarbital (Amytal) trong những cuộc phỏng vấn có hỗ trợ thuốc. Các thuốc benzodiazepine còn được dùng để điều trị trạng thái căng trương lực. Một số bệnh nhân bị rối loạn hoang tưởng có triệu chứng lo âu hay hoảng loạn cũng đáp ứng với thuốc benzodiazepine.

5.3. Flumazenil trong trường hợp quá liều BZD:

Flumazenil được sử dụng nhằm mục đích đảo ngược tác dụng phụ an thần, quên, triệu chứng tâm thần – vận động do chất đồng vận thụ thể benzodiazepine, như các thuốc

benzodiazepine, zolpidem, zaleplon. Flumazenil được dùng đường tĩnh mạch, có thời gian bán hủy 7 – 15 phút. Các tác dụng phụ thường gặp nhất của flumazenil là buồn nôn, nôn, choáng váng, kích động, cảm xúc dao động, dẫn mạch da, đau vị trí tiêm (thuốc), mệt mỏi, nhìn kém, đau đầu. Tác dụng phụ nguy kịch thường gặp nhất do flumazenil là thúc đẩy cơn co giật, nhất là các bệnh nhân bị động kinh, những bệnh nhân lệ thuộc sinh lý với benzodiazepine, những bệnh nhân uống số lượng lớn benzodiazepine. Dùng flumazenil đơn độc cũng có thể gây giảm sự hồi phục trí nhớ.

Trong trường hợp quá liều nhiều loại thuốc, tác động do ngộ độc (như: co giật, loạn nhịp tim) nhiều loại thuốc (như: thuốc 3 vòng) có thể xuất hiện rõ ràng hơn khi có hiệu quả đảo nghịch của flumazenil với hiệu quả của benzodiazepine. Ví dụ: co giật do quá liều thuốc 3 vòng có thể được giảm nhẹ phần nào khi bệnh nhân cũng dùng quá liều benzodiazepine. Nhưng khi dùng flumazenil, tình trạng co giật, loạn nhịp tim do ngộ độc thuốc 3 vòng có thể xuất hiện và gây ra tình trạng nguy kịch. Flumazenil không gây đảo nghịch tác động của rượu ethanol, các thuốc nhóm barbiturate, các chất gốc opiate. Điều trị ban đầu các trường hợp quá liều hay nghi ngờ quá liều benzodiazepine nên dùng liều flumazenil đầu tiên là 0.2mg (2mL) tiêm tĩnh mạch trong 30 giây. Nếu tình trạng ý thức không phục hồi sau 30 giây, dùng liều kế tiếp là 0.3mg (3mL) tiêm trong 30 giây. Liều sau đó là 0.5mg (5mL) nếu sau 30 giây vẫn chưa hồi phục ý thức. Trong 1 phút, tổng liều flumazenil không được quá 3mg. Tuy nhiên, bác sĩ lâm sàng không nên vội vã chỉ định sử dụng flumazenil. Trước khi sử dụng flumazenil, nên thiết lập đường truyền tĩnh mạch và đường thở hỗ trợ đảm bảo chắc chắn. Bệnh nhân nên được hồi tỉnh dần.

Hầu hết các bệnh nhân quá liều benzodiazepine đáp ứng với liều tích lũy flumazenil 1 – 3mg. Với liều trên 3mg không chắc sẽ có hiệu quả cao hơn. Nếu bệnh nhân không đáp ứng sau 5 phút nhận liều tích lũy flumazenil 5mg, nguyên nhân chính của tình trạng an thần chắc chắn không do chất đồng vận thụ thể benzodiazepine và việc tăng thêm liều flumazenil cũng không có hiệu quả gì thêm.

Tình trạng an thần có thể xuất hiện trở lại ở 1 – 3% bệnh nhân được điều trị với flumazenil. Có thể ngăn ngừa hoặc điều trị tình trạng này bằng cách dùng liều lặp lại flumazenil trong khoảng 20 phút. Khi điều trị lặp lại, không dùng quá 1mg (0.5mg trong 1 phút) ở bất kỳ thời điểm nào, và không dùng quá 3mg trong 1 giờ.

5.4. Thận trọng và các tác dụng phụ của BZD:

Tác dụng phụ thường gặp nhất của benzodiazepine là tình trạng lừ đừ, gặp ở 10% bệnh nhân dùng thuốc. Do tác dụng phụ này, nên khuyên bệnh nhân dùng thuốc cẩn thận khi lái xe hoặc vận hành máy móc nguy hiểm. Tình trạng lừ đừ có thể kéo dài suốt ngày sau khi dùng thuốc benzodiazepine nhằm điều trị mất ngủ trong đêm trước, nên còn gọi là *tình an thần còn thừa vào ban ngày*. Một số bệnh nhân còn bị tình trạng thất điều (< 2%) và choáng váng (< 1%). Các triệu chứng này có thể gây ra tình trạng suy sụp tinh thần, gây ưu phiền, nhất là ở người già. Hầu hết các tác dụng phụ nguy hiểm của các thuốc benzodiazepine xuất hiện khi dùng chung với các chất gây an thần như rượu ethanol. Kết hợp này có thể gây tình trạng lừ

đờ ờ rờ rệt, mất ức chế, hay gây cả tình trạng ức chế hô hấp. Hiếm hơn, chất đồng vận thụ thể benzodiazepine có thể gây suy giảm nhận thức nhẹ.

Các thuốc benzodiazepine tiềm lực cao, đặc biệt là triazolam, zolpidem, có thể gây quên thuận chiều. Tăng tình trạng gây hấn ngược có thể gặp ở những người sử dụng benzodiazepine, mặc dù tác dụng này thường gặp ở những người bị sang chấn não trước đó. Phản ứng dị ứng với thuốc hiếm khi gặp, nhưng có một số nghiên cứu ghi nhận tình trạng nổi sẩn hồng ban, ngứa toàn thân. Các triệu chứng ngộ độc benzodiazepine gồm có: lú lẫn, nói líu ríu, mất điều hoà động tác, lừ đừ, khó thở, giảm phản xạ.

Triazolam được chú ý nhiều nhất do những ghi nhận về biểu hiện gây hấn hành vi dữ dội khi dùng triazolam. Do vậy, nhà sản xuất khuyến cáo không nên dùng thuốc quá 10 ngày khi điều trị mất ngủ, và các bác sĩ nên đánh giá cẩn thận những bất thường khi có thay đổi nổi bật về tư duy, hành vi ở các bệnh nhân dùng triazolam, đánh giá thích hợp tất cả các nguyên nhân có thể có. Triazolam chính thức bị cấm ở Anh năm 1991. Những bệnh nhân bệnh gan, người già hầu như chắc chắn có tác dụng phụ hoặc triệu chứng ngộ độc khi dùng benzodiazepine, như: hôn mê gan, đặc biệt khi dùng lặp lại hoặc dùng liều cao. Các thuốc benzodiazepine có thể gây giảm hô hấp rõ rệt ở các bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, gây ngừng thở lúc ngủ. Alprazolam còn gây kích thích ăn uống và gây tăng cân. Các thuốc benzodiazepine nên được dùng một cách thận trọng ở những người có tiền căn lạm dụng chất, rối loạn nhận thức hay nhược cơ nặng.

Một số dữ liệu cho thấy các thuốc benzodiazepine gây quái thai. Do đó, không nên dùng thuốc trong thai kì. Ngoài ra, việc sử dụng benzodiazepine ở tam cá nguyệt thứ 3 có thể gây ra hội chứng cai ở trẻ sơ sinh. Thuốc được tiết qua sữa với nồng độ đủ gây ảnh hưởng lên trẻ sơ sinh. Các thuốc benzodiazepine có thể gây khó thở, chậm nhịp tim và lừ đừ ở trẻ dưỡng nhi.

Zolpidem và zaleplon thường được dung nạp tốt. Với liều 10mg zolpidem/ngày và liều 10mg zaleplon/ngày, một số ít bệnh nhân cảm thấy choáng váng, lừ đừ, khó tiêu hay tiêu chảy. Zolpidem và zaleplon cũng tiết qua sữa nên bị chống chỉ định cho những bà mẹ đang cho con bú. Liều zolpidem và zaleplon nên giảm ở người già, người bị suy gan.

Một số hiếm trường hợp, zolpidem gây ra ảo giác và thay đổi hành vi. Kết hợp zolpidem và SSRI có thể kéo dài thời gian tồn tại ảo giác ở các bệnh nhân nhạy cảm.

Eszopiclone dùng ở người già có liên quan giữa liều lượng và tác dụng phụ gây đau, khô miệng và ngửi thấy mùi khó chịu, nhất là tình trạng ngửi thấy mùi khó chịu.

5.5. Dung nạp – lệ thuốc và cai nghiện:

Khi dùng các thuốc benzodiazepine trong một thời gian ngắn (1 – 2 tuần) với liều trung bình, thuốc không gây dung nạp, lệ thuộc hoặc tình trạng cai nghiện rõ rệt. Các thuốc benzodiazepine tác động nhanh (như triazolam) có thể có ngoại lệ, vì một số bệnh nhân được ghi nhận có tình trạng lo âu tăng dần sau khi dùng liều duy nhất benzodiazepine. Một số bệnh nhân dung nạp với tác dụng giải lo âu của benzodiazepine và cần phải tăng liều để duy trì tác dụng giảm lo âu.

Hội chứng cai nghiện, hay còn gọi là hội chứng ngưng thuốc, xuất hiện tùy thuộc vào thời gian dùng thuốc, liều sử dụng, tốc độ giảm liều và thời gian bán hủy của loại thuốc sử dụng. Hội chứng cai benzodiazepine có biểu hiện bằng tình trạng lo âu, bồn chồn không yên, hốt hoảng, toát mồ hôi, cáu kỉnh, mệt mỏi, mê sảng, run, mất ngủ, cảm giác yếu ớt. Ngưng đột ngột benzodiazepine, đặc biệt là các loại thuốc có thời gian bán hủy ngắn, sẽ gây ra hội chứng cai nặng nề, gồm các biểu hiện: trầm uất, hoang tưởng, sảng, co giật. Các triệu chứng nặng hầu như xuất hiện khi sử dụng flumazenil nhằm mục đích đảo ngược nhanh chóng các hiệu quả của các chất đồng vận thụ thể benzodiazepine. Một số đặc điểm của hội chứng cai có thể gặp trong 90% các trường hợp sử dụng benzodiazepine. Tiến triển thành hội chứng cai nặng chỉ gặp ở những bệnh nhân dùng benzodiazepine liều cao và kéo dài. Sự xuất hiện hội chứng cai có thể tạm hoãn trong 1 – 2 tuần khi được điều trị bằng benzodiazepine thời gian bán hủy dài. Đặc biệt alprazolam có thể gây ra hội chứng cai nặng ngay lập tức khi ngưng thuốc, nên cần phải giảm thuốc từ từ.

Khi ngưng thuốc, cần giảm liều từ từ (25% trong 1 tuần), nếu không, hầu như sẽ xuất hiện tình trạng tái diễn hoặc dội ngược các triệu chứng (đang/vừa mới điều trị bằng benzodiazepine). Theo dõi các triệu chứng (có thể đánh giá bằng các thang chuẩn hoá) và nâng đỡ tâm lý rất có ích để ngưng benzodiazepine thành công. Sử dụng đồng thời carbamazepine (Tegretol) khi đang ngưng/giảm benzodiazepine được cho là biện pháp cai benzodiazepine nhanh hơn, dung nạp tốt hơn so với việc giảm liều benzodiazepine đơn thuần. Liều carbamazepine để hỗ trợ cai benzodiazepine thay đổi trong khoảng 400 – 500mg/ngày. Một số bác sĩ lâm sàng ghi nhận tình trạng đặc biệt khó khăn khi cai alprazolam, nhất là với những bệnh nhân sử dụng alprazolam liều cao, kéo dài. Đã có một số nghiên cứu báo cáo điều trị cai alprazolam thành công bằng clonazepam, bằng cách giảm liều từ từ. Zolpidem và zaleplon có thể gây ra hội chứng cai nhẹ, kéo dài khoảng 1 ngày, khi trước đó điều trị bằng liều cao. Hiếm hơn, một số bệnh nhân dùng zolpidem với liều 300 – 400mg/ngày, khi ngưng đột ngột sẽ gây ra triệu chứng cai kéo dài đến 4 ngày hoặc hơn. Tình trạng dung nạp với tác dụng an thần không xảy ra với việc sử dụng zolpidem và zaleplon.

5.6. Tương tác thuốc:

Tương tác của các thuốc đồng vận thụ thể benzodiazepine mạnh và thường dùng nhất thường gây ra tình trạng an thần (buồn ngủ) và suy hô hấp, khi sử dụng đồng thời benzodiazepine, zolpidem, zaleplon các chất gây ức chế thần kinh trung ương, như rượu, các thuốc barbiturate, thuốc chống trầm cảm TCA, thuốc đối vận thụ thể dopamine (DRA – dopamine receptor antagonist), các chất opioid, các thuốc kháng histamine. Mất điều hoà, chứng mất vận ngôn hầu như luôn xuất hiện khi kết hợp lithium, thuốc chống loạn thần, clonazepam với nhau. Kết hợp thuốc benzodiazepine với clozapine có thể gây sảng, và do đó, nên tránh sự kết hợp này. Cimetidine, disulfiram, isoniazide, estrogen và thuốc tránh thai đường uống làm tăng nồng độ huyết tương của diazepam, clorazepate, chlordiazepoxide, flurazepam, prazepam và halazepam. Cimetidine làm tăng nồng độ huyết tương của zaleplon. Nefazodone, fluvoxamine có thể làm tăng nồng độ huyết tương của triazolam, alprazolam đến nồng độ ngộ độc. Vì vậy, nhà sản xuất nefazodone khuyến cáo liều triazolam nên giảm 75%, liều alprazolam giảm 50% khi kết hợp với nefazodone. Những thuốc không cần toa thuộc họ hồ tiêu, được quảng cáo có tác dụng giải lo âu, có thể có khả năng tác động như chất đồng vận

thụ thể benzodiazepine thông qua hiệp đồng quá mức lên thụ thể GABA. Carbamazepine có thể làm giảm nồng độ huyết tương của alprazolam. Thực phẩm và chất kháng acid có thể làm giảm nồng độ huyết tương của các thuốc benzodiazepine. Hút thuốc có thể làm tăng chuyển hoá các thuốc benzodiazepine. Rifampin (Rifadin), phenytoin (Dilantin), carbamazepine, phenobarbital làm tăng đáng kể quá trình chuyển hoá của zaleplon. Các thuốc benzodiazepine có thể làm tăng nồng độ huyết thanh của phenytoin, digoxin. Các thuốc SSRI có thể kéo dài và làm nặng hơn tình trạng ảo giác do zolpidem.

5.7. Giao thoa giữa BZD – zolpidem và zaleplon:

Chưa phát hiện được sự giao thoa trong phòng thí nghiệm giữa việc sử dụng các thuốc benzodiazepine, zolpidem và zaleplon.

5.8. Liều lượng và hướng dẫn lâm sàng:

Trong lâm sàng, quyết định điều trị bằng benzodiazepine cho các bệnh nhân lo âu nên được cân nhắc cẩn thận. Các nguyên nhân bệnh lý thực thể gây lo âu (như: suy giáp, nghiện cafein, thuốc đang sử dụng ...) phải được loại bỏ hẳn. Việc dùng benzodiazepine nên được bắt đầu bằng liều thấp và nên chú ý đến đặc tính gây an thần của thuốc, khả năng lạm dụng thuốc. Thời gian trị liệu nên được thiết lập từ lúc bắt đầu trị liệu, tính cần thiết của việc tiếp tục trị liệu phải được đánh giá lại mỗi tháng do những vấn đề liên quan đến việc sử dụng thuốc benzodiazepine lâu dài. Tuy nhiên, có một số bệnh nhân bị rối loạn lo âu không đáp ứng với bất kì trị liệu nào ngoại trừ thuốc benzodiazepine dùng kéo dài.

Các thuốc benzodiazepine có nhiều dạng trình bày khác nhau. Clonazepam có dạng trình bày dưới dạng dung dịch nước, nên dễ dùng cho các bệnh nhân gặp khó khăn khi nuốt thuốc viên. Alprazolam được trình bày dưới dạng phóng thích kéo dài, làm giảm số lần sử dụng. Một số thuốc benzodiazepine có hiệu lực cao hơn thuốc BZD khác nên có thể chỉ cần dùng liều tương đối thấp hơn so với một số thuốc khác mà vẫn có hiệu quả tương đương. Ví dụ: clonazepam là một BZD có hiệu lực cao, liều 0.25mg tương đương liều 5mg của diazepam; và tương đương 15mg oxazepam, nên oxazepam gọi là thuốc BZD có hiệu lực thấp.

Zaleplon có dạng trình bày là viên nang 5 và 10mg. Liều 10mg zaleplon là liều thường sử dụng cho một người trưởng thành, nhưng liều tối đa đến 20mg. Liều duy nhất zaleplon có thể gây ngủ 4 giờ, ít gây tình trạng khó chịu sau đó. Với một người 65 tuổi, hay bị suy gan, chỉ nên dùng liều 5mg.

Exzopiclone có dạng trình bày là viên nén 1 – 2 – 3mg. Liều khởi đầu không nên vượt quá 1mg với những bệnh nhân suy gan nặng, hay những bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế men CYP 3A4. Liều được khuyến sử dụng nhằm để đi vào giấc ngủ, duy trì giấc ngủ khoảng 2 – 3mg cho một người trưởng thành (18 – 64 tuổi) và là 2mg cho người già (từ 65 tuổi trở lên). Liều 1mg giúp đi vào giấc ngủ tốt dùng cho người già lần đầu tiên bị khó ngủ.

Thuốc	Tên thương mại	Liều tương đương (mg)	Liều sử dụng (mg)	Dạng trình bày
-------	----------------	-----------------------	-------------------	----------------

Diazepam	Valium, Seduxen	5	2.5 – 40	2.6 2-, 5-, 10- viên nén, viên 15mg bài tiết chậm
Clonazepam	Klonopin, Rivotril	0.5	0.5 – 4	0.5-, 1-, 2- viên nén
Alprazolam	Xanax	0.25	0.5 – 6	0.125-, 0.25-, 0.5-, 2- viên nén tan, viên nén 1.5- phóng thích chậm.
Lorazepam	Ativan, Temesta	1	0.5 – 6	0.5-, 1-, 2- viên nén, và ống 4mg/mL dùng ngoài ruột
Oxazepam	Serax	10	15 – 120	7.5-, 10-, 30- viên nang và viên nén 15mg
Chlordiazepoxide	Librium	15	10 – 100	Viên nén, viên nang 5-, 10-, và 25-
Clorazepate	Tranxene	7.5	15 – 60	Viên nén 3.75-, 7.5-, 15- và viên nén phóng thích chậm 11.5-, 22.5-
Halazepam	Paxipam	20	60 – 160	Viên nén 20-, 40-
Midazolam	Versed	0.25	1 – 50	5mg/mL dùng ngoài ruột, lọ 1-, 2-, 5- và 10mL
Flurazepam	Dalmane	5	15 – 30	Viên nang 15-, 30-mg
Temazepam	Restoril	5	7.5 – 30	Viên nang 7.5-, 15-, 30-mg
Triazolam	Halcion	0.125	0.125 – 0.25	Viên nén 0.125 và 0.25mg
Estazolam	ProSom	0.33	1 – 2	Viên nén 1-, 2-mg
Quazepam	Doral	5	7.5 – 15	Viên nén 7.5- và 15mg
Zolpidem	Ambien	2.5	5 – 10	Viên nén 5- và 10mg
Zaleplon	Sonata	2	5 – 20	Viên nang 5- và 10mg
Flumazenil	Romazicon	0.05	0.2 – 0.5mg/phút	0.1mg/mL, ống chứa 5- và 10mL

6. THUỐC ĐIỀU HÒA KHÍ SẮC

6.1. Đại cương về thuốc điều hòa khí sắc:

Tại Mỹ, hiện nay, xu hướng điều trị rối loạn lưỡng cực có thay đổi. Theo Bhangoo RK và cs (2003), trong một khảo sát các trẻ em rối loạn lưỡng cực, các thuốc được sử dụng với trật tự như sau: valproate (79%), lithium (51%), gabapentin (29%).

Lithium, carbamazepine, valproate và verapamil có hiệu quả tương đương nhau trong điều trị cơn hưng cảm; tỷ lệ đáp ứng thay đổi từ 60 – 78% (American Psychiatric Association, 1994; Bowden 1995; Bowden và cs 1994; Delgado và Gelenberg 1995; Dubovsky 1994, 1995; Dubovsky và Buzan 1997). Tuy nhiên vẫn có một thang thứ bậc trong việc chọn lựa thuốc điều trị. Thứ tự chọn lựa thuốc điều hòa khí sắc được giới thiệu: lithium, valproate, carbamazepine, lamotrigine. Theo Bowden C (2004), valproate có hiệu quả hơn trong điều trị cơn cấp, duy trì rối loạn lưỡng cực so với lithium, và lại ít nguy hiểm hơn.

Bệnh nhân với 2 thể bệnh: giai đoạn hỗn hợp và chu kỳ nhanh, có thể chỉ đáp ứng với valproate hoặc carbamazepine (Freeman và cs, 1992; Post, 1992; Swann và cs, 1997). Valproate có tác dụng tương đương với rối loạn khí sắc chu kỳ nhanh và dạng không có chu kỳ nhanh (Bowden và cs, 1994). Do đó nhóm đồng thuận mới đây đã đề nghị rằng valproate là chọn lựa đầu tiên cho việc điều trị chu kỳ nhanh, kế đó là carbamazepine và cuối cùng là lithium (Bảng Đồng Thuận Chuyên

Môn, 1997). Trong một hội nghị đồng thuận khác (1996), lithium và Valproate được khuyên là chọn lựa đầu tiên với cơn hưng cảm điển hình; với cơn hỗn hợp, thuốc chọn lựa lại là Valproate.

Ở Mỹ, lamotrigine và gabapentin đã được dùng trong lâm sàng đối với các trường hợp rối loạn lưỡng cực kháng trị (Calabrese và cs 1996; Walden và Hesslinger 1995). Thuốc chống động kinh mới là zonisamide cũng có tác dụng điều trị hưng cảm trong một thử nghiệm mở (Kanba và cs 1994). Các tác dụng phụ thường gặp nhất của gabapentin và lamotrigine là choáng váng, đau đầu, chóng mặt, thất điều vận động, buồn nôn và nôn, giảm thị lực, buồn ngủ, mệt mỏi, phát ban đỏ, tăng cân (Beydoun và cs 1995; Matsou và cs 1996; M.J. McLean 1995; Messenheimer 1995; G.L. Morris 1995). Gabapentin có liên quan đến tình trạng gây hấn, tăng động và cơn thịnh nộ ở một số trẻ em mà hầu hết trong nhóm trẻ này có rối loạn tăng động giảm chú ý (Lee và cs 1996; Tallian và cs 1996).

Thuốc ức chế kênh calci như verapamil đã có nghiên cứu thử nghiệm có mù đôi trên các bệnh nhân hưng cảm và hưng cảm nhẹ (Dose và cs 1986; Dubovsky và cs 1986; Garza – Trevino và cs 1992; Giannini và cs 1984, 1985, 1987; Hoschl và Kozemy 1989; Pazzaglia và cs 1993). Với verapamil so sánh có hiệu quả tương đương lithium trong 4 – 5 tuần nghiên cứu. Verapamil và nimonipine cũng được ghi nhận có tác dụng điều hòa khí sắc trên một số BN hưng cảm và có chu kỳ nhanh (Barton và Gitlin 1987; Giannini và cs 1987; Goodnick 1985; Manna 1991; Pazzaglia và cs 1993; Wehr và cs 1988); nghiên cứu thử nghiệm mù với nimodipine trên 11 bệnh nhân chu kỳ nhanh (Garza – Trevino và cs 1992; Hoschl và Kozemy 1989). Tuy nhiên, có nghiên cứu lại nhận thấy verapamil lại kém hiệu quả hơn lithium trong điều trị hưng cảm (Walton và cs 1996).

Các thuốc chống loạn thần như clorpromazine, haloperidol, pimozide, thioxanthene và thioridazine dùng đơn độc hoặc phối hợp với lithium cũng có hiệu quả trong cơn cấp hoặc điều trị duy trì (Ahlfors và cs 1981; Bigelow và cs 1981; Chou 1991; Esparon và cs 1986; Hendrick và cs 1994; Littlejohn và cs 1994; Lowe 1985; McCabe và Norris 1977; McElroy và cs 1996; Prien và cs 1972; Rifkin và cs 1994). Các thuốc chống loạn thần, đặc biệt là haloperidol, có thể được dùng để điều trị tình trạng kích động cho đến khi đạt được hiệu quả từ thuốc điều trị hưng cảm. Các thuốc chống loạn thần không điển hình như clozapine hoặc các thuốc chống loạn thần không điển hình có tác động lên hệ dopamine, serotonin và các thụ thể khác, cũng có hiệu quả trên hưng cảm không loạn thần, hoặc có loạn thần (Banov và cs 1994; Calabrese và cs 1991, 1996; Frye và cs 1996; Klapheke 1991; McElroy và cs 1991; Privitera và cs 1993; Small và cs 1996; Suppes và cs 1992, 1994; Zarate và cs 1995). Tuy nhiên, với risperidone lại ghi nhận tính chất làm tăng triệu chứng hưng cảm; clozapine lại có tác dụng làm giảm hưng cảm và chu kỳ nhanh. Dù vậy, không phải tất cả bệnh nhân hưng cảm đều loạn thần và tình trạng loạn thần kết hợp với hưng cảm cũng có thể hồi phục khi điều trị đầy đủ với thuốc điều trị hưng cảm (Cohen và Lipinski 1986; Fennig và cs 1995; Goodwin và Jamison 1991; Prien và cs 1972).

Ở Mỹ, lamotrigine và gabapentin đã được dùng trong lâm sàng đối với các trường hợp rối loạn lưỡng cực kháng trị (Calabrese và cs 1996; Walden và Hesslinger 1995). Thuốc chống động kinh

mới là zonisamide cũng có tác dụng điều trị hưng cảm trong một thử nghiệm mở (Kanba và cs 1994). Các tác dụng phụ thường gặp nhất của gabapentin và lamotrigine là choáng váng, đau đầu, chóng mặt, buồn nôn và nôn, giảm thị lực, buồn ngủ, mệt mỏi, phát ban đỏ, tăng cân (Beydoun và cs 1995; Matsou và cs 1996; M.J. McLean 1995; Messenheimer 1995; G.L. Morris 1995). Gabapentin có liên quan đến tình trạng gây hấn, tăng động và cơn thịnh nộ ở một số trẻ em mà hầu hết trong nhóm trẻ này có rối loạn tăng động giảm chú ý (Lee và cs 1996; Tallian và cs 1996).

Thuốc ức chế kênh calci như verapamil đã có nghiên cứu thử nghiệm có mù đôi trên các bệnh nhân hưng cảm và hưng cảm nhẹ (Dose và cs 1986; Dubovsky và cs 1986; Garza – Trevino và cs 1992; Giannini và cs 1984, 1985, 1987; Hoschl và Kozemy 1989; Pazzaglia và cs 1993). Với verapamil so sánh có hiệu quả tương đương lithium trong 4 – 5 tuần nghiên cứu. Verapamil và nimonipine cũng được ghi nhận có tác dụng điều hòa khí sắc trên một số BN hưng cảm và có chu kỳ nhanh (Barton và Gitlin 1987; Giannini và cs 1987; Goodnick 1985; Manna 1991; Pazzaglia và cs 1993; Wehr và cs 1988); nghiên cứu thử nghiệm mù với nimodipine trên 11 bệnh nhân chu kỳ nhanh (Garza – Trevino và cs 1992; Hoschl và Kozemy 1989). Tuy nhiên, có nghiên cứu lại nhận thấy verapamil lại kém hiệu quả hơn lithium trong điều trị hưng cảm (Walton và cs 1996).

Các thuốc chống loạn thần như clorpromazine, haloperidol, pimozide, thioxanthene và thioridazine dùng đơn độc hoặc phối hợp với lithium cũng có hiệu quả trong cơn cấp hoặc điều trị duy trì (Ahlfors và cs 1981; Bigelow và cs 1981; Chou 1991; Esparon và cs 1986; Hendrick và cs 1994; Littlejohn và cs 1994; Lowe 1985; McCabe và Norris 1977; McElroy và cs 1996; Prien và cs 1972; Rifkin và cs 1994). Các thuốc chống loạn thần, đặc biệt là haloperidol, có thể được dùng để điều trị tình trạng kích động cho đến khi đạt được hiệu quả từ thuốc điều trị hưng cảm. Các thuốc chống loạn thần không điển hình như clozapine hoặc các thuốc chống loạn thần không điển hình có tác động lên hệ dopamine, serotonin và các thụ thể khác, cũng có hiệu quả trên hưng cảm không loạn thần, hoặc có loạn thần (Banov và cs 1994; Calabrese và cs 1991, 1996; Frye và cs 1996; Klapheke 1991; McElroy và cs 1991; Privitera và cs 1993; Small và cs 1996; Suppes và cs 1992, 1994; Zarate và cs 1995). Tuy nhiên, với risperidone lại ghi nhận tính chất làm tăng triệu chứng hưng cảm; clozapine lại có tác dụng làm giảm hưng cảm và chu kỳ nhanh. Dù vậy, không phải tất cả bệnh nhân hưng cảm đều loạn thần và tình trạng loạn thần kết hợp với hưng cảm cũng có thể hồi phục khi điều trị đầy đủ với thuốc điều trị hưng cảm (Cohen và Lipinski 1986; Fennig và cs 1995; Goodwin và Jamison 1991; Prien và cs 1972).

Phối hợp thuốc chống loạn thần với benzodiazepine như lorazepam, clonazepam, có thể làm giảm thiểu liều thuốc chống loạn thần nhằm tránh nguy cơ tác dụng phụ và tương tác với thuốc điều trị hưng cảm (Sachs 1990; Salzman và cs 1986; Busch và cs 1989), cũng như giúp kiểm soát nhanh tình trạng kích động hơn dùng thuốc chống loạn thần đơn độc (Chouinard và cs 1983; Garza – Trevino và cs 1989; Salzman và cs 1986). Benzodiazepine có thể điều trị từ ban đầu mà không cần phối hợp với thuốc chống loạn thần, trong điều trị hưng cảm (Bradwejn và cs 1990; Colwell và Lopez 1987; Lenox và cs 1986; Modell và cs 1985; Santos và Morton 1987). Phối hợp, hoặc không phối hợp giữa

benzodiazepine với thuốc chống loạn thần, cũng có thể được chỉ định để cải thiện tình trạng kích động và giấc ngủ.

6.2. Lithium:

Lithium (Eskalith, Lithobid, Lithonate) được FDA chấp thuận cho điều trị hưng cảm từ 1970, sau hơn 20 năm từ khi John F.J.Cade (BS tâm thần Úc) có những báo cáo đầu tiên. Thuốc được dùng để điều trị ngắn hạn, dài hạn và điều trị phòng ngừa rối loạn lưỡng cực I. Cho đến hiện nay, là thuốc duy nhất được chứng minh là có cả hai tác dụng điều trị cấp và duy trì. Thuốc còn dùng để điều chỉnh trong rối loạn trầm cảm nặng. Lithium được nghiên cứu nhiều nhất. Có hiệu quả điều trị cơn cấp và điều trị phòng ngừa hưng cảm, trầm cảm trong rối loạn lưỡng cực (Schou 1997), có hiệu quả trên cơn hưng cảm rõ rệt, cơn không đều, không có chu kỳ nhanh và trong những trường hợp không cần thuốc chống loạn thần (Bowden 1995; Gelenberg và Hopkins 1993; H.S. Hopkins và Gelenberg 1994; Schou 1997).

6.2.1. Hóa dược học:

Hóa học: là nguyên tố kim loại kiềm nhóm IA (cùng nhóm Natri, Kali, Rubi, Cesi, Francium). Trong tự nhiên, có 2 loại lithium, ${}^6\text{Li}$ (7.42%) và ${}^7\text{Li}$ (92.58%). Khoảng 1.597g lithium carbonate chứa khoảng 300mg lithium.

Tác động dược lý: lithium được hấp thu nhanh và hoàn toàn trong đường tiêu hóa, đạt nồng độ đỉnh huyết tương sau 1 – 1.5 giờ uống dạng thuốc tiêu chuẩn và đạt nồng độ đỉnh sau 4 – 4.5 giờ uống dạng thuốc phóng thích chậm phóng thích có kiểm soát. Lithium không gắn kết với protein huyết tương, cũng như không chuyển hóa, được đào thải qua thận. Thời gian bán hủy trong huyết tương lúc ban đầu là 1.3 ngày, và sau khi dùng hơn 1 năm, thời gian này là 2.4 ngày. Hàng rào máu não chỉ cho phép vận chuyển chậm chạp lithium đi qua, đó là lý do chỉ cần dùng 1 liều duy nhất lithium trong ngày vì không gây ngộ độc và nếu ngộ độc lâu dài thì khó hồi phục. Thời gian bài tiết $\frac{1}{2}$ lithium là 18 – 24 giờ ở người trưởng thành trẻ và ngắn hơn ở trẻ em, dài hơn ở người già. Độ thanh thải của thận với lithium giảm đi nếu suy giảm chức năng thận. Trạng thái cân bằng lithium đạt được sau 5 – 7 ngày dùng đều đặn. Béo phì làm tăng thanh thải lithium. Bài tiết lithium phức tạp hơn trong thai kỳ, tăng bài tiết, nhưng giảm lại khi cho bú. Lithium còn bài tiết qua sữa mẹ, và bài tiết đáng kể qua phân và mồ hôi. Lithium còn tập trung tại tuyến giáp và thận cao hơn so với trong huyết thanh.

Cách giải thích tại sao lithium có thể có hiệu quả điều hòa khí sắc vẫn còn khó khăn. Nhiều giả thuyết được đặt ra, bao gồm: thay đổi vận chuyển ion qua màng, ảnh hưởng đến chất dẫn truyền thần kinh và các peptides thần kinh, các đường dẫn tính hiệu thần kinh và hệ thống chất dẫn truyền thứ hai.

Cơ chế tác dụng của lithium: ion lithium Li^+ được cho là tác động lên hệ thống truyền tin thứ 2 nội bào. Theo Jope và Williams (1994), Manji và cs (1995), lithium ức chế một vài bước của chuyển

hóa của các chất phosphat, cũng như hoạt động của G – protein. Lithium còn ức chế sự kích thích của một số chất dẫn truyền thần kinh lên men adenylate cyclase mà không làm triệt thoái hoạt động cơ bản của men adenylate cyclase (Belmaker và cs 1983; Ebstein và cs 1980; Zohar và cs 1982). Tác động này gây ảnh hưởng lên hoạt động thần kinh.

6.2.2. Chỉ định trị liệu:

Rối loạn lưỡng cực I: lithium kiểm soát giai đoạn cấp và ngăn ngừa tái phát ở 80% bệnh nhân rối loạn lưỡng cực I và một số ít bệnh nhân có cơn hỗn hợp., rối loạn lưỡng cực chu kỳ nhanh, hoặc thay đổi khí sắc trong bệnh lý não. Lithium khởi phát hiệu quả tương đối chậm, có tác động chống hưng cảm sau khi dùng 1 – 3 tuần. Do đó, thường phải sử dụng kèm benzodiazepine, thuốc chống loạn thần DRA hoặc SDA, hoặc valproate trong những tuần đầu. Bệnh nhân có cơn hỗn hợp, hoặc hưng cảm loạn khí sắc, chu kỳ nhanh, hoặc lạm dụng chất kèm theo, hoặc có bệnh lý thực thể đáp ứng kém với lithium so với cơn hưng cảm điển hình.

Trầm cảm lưỡng cực: lithium có hiệu quả điều trị trầm cảm trong rối loạn lưỡng cực I, cũng như có thể phối hợp trị liệu trong rối loạn trầm cảm nặng. Cùng với trị liệu bằng lithium, trị liệu thêm bằng valproate hay carbamazepine thường được dung nạp tốt và hạn chế xuất hiện cơn hưng cảm.

Khi giai đoạn trầm cảm xuất hiện ở BN đang dùng lithium điều trị duy trì, nên xem xét đến chẩn đoán phân biệt suy giáp do lithium, lạm dụng chất và kém đáp ứng với lithium. Khi đó, có thể tăng liều lithium (đến 1 – 1.2mEq/L), kết hợp trị liệu bằng hormon tuyến giáp ngay cả khi chức năng tuyến giáp bình thường, điều trị bằng valproate hoặc carbamazepine, sử dụng phù hợp thuốc chống trầm cảm hoặc dùng choáng điện (ECT). Khi giai đoạn trầm cảm đã hồi phục, những trị liệu thêm vào nên ngưng lại, chỉ đơn trị liệu bằng lithium, nếu dung nạp tốt trên lâm sàng.

Điều trị duy trì: điều trị duy trì bằng lithium làm giảm tỷ lệ tái lại, mức độ nặng và thời gian tồn tại của cơn hưng cảm, trầm cảm trong rối loạn lưỡng cực I. Lithium có hiệu quả phòng ngừa cơn hưng cảm tốt hơn cơn trầm cảm, nên điều trị bổ sung bằng thuốc chống trầm cảm có thể là cần thiết, có thể dùng liên tục hoặc ngắt quãng. Hầu như phải luôn điều trị duy trì bằng lithium sau cơn thứ hai của rối loạn lưỡng cực I, hoặc chỉ là cơn đầu tiên ở trẻ vị thành niên hoặc bệnh nhân có tiền sử gia đình bị rối loạn lưỡng cực I, có nguy cơ tự sát cao, có khởi phát đột ngột hoặc có cơn đầu tiên là cơn hưng cảm. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy lithium làm giảm đến 6 – 7 lần tỷ lệ tử vong do hành vi tự sát ở BN lưỡng cực I. Lithium cũng có hiệu quả điều trị rối loạn khí sắc chu kỳ nặng.

Khởi đầu của điều trị duy trì sau giai đoạn hưng cảm đầu tiên được xem là cách điều trị tốt nhất. Có nhiều nguyên nhân giải thích điều này. Thứ nhất: bị một cơn hưng cảm sẽ có nguy cơ bị cơn tiếp theo. Thứ hai: những bệnh nhân đáp ứng với điều trị bằng lithium, nếu ngưng thuốc thì có nguy cơ tái phát cao gấp 28 lần người bình thường. Thứ ba: nếu bệnh nhân đã đáp ứng với điều trị lithium mà ngưng thuốc thì ở cơn hưng cảm sau sẽ kém đáp ứng. Điều trị duy trì lithium tiếp sau điều

trị cơn cấp thì làm tăng hiệu quả, và làm giảm tỷ lệ tử vong. Một giai đoạn hưng cảm hay trầm cảm có thể xuất hiện khi đang điều trị duy trì bằng lithium với thời gian tương đối ngắn nhưng không phải vì vậy là thất bại trị liệu. Tuy nhiên, điều trị đơn độc bằng lithium có thể giảm dần hiệu quả sau vài năm sử dụng. Nếu xuất hiện tình trạng này, nên bổ sung thêm carbamazepine hoặc valproate thì sẽ đạt hiệu quả.

Liều điều trị duy trì lithium thường phải hiệu chỉnh tùy theo nồng độ huyết tương, thường thấp hơn trong điều trị giai đoạn cấp. Nếu ngưng lithium, nên giảm liều từ từ vì nếu không sẽ có nguy cơ xuất hiện cơn trầm cảm/hưng cảm tái diễn.

Phương pháp thử nghiệm lithium là: liều bắt đầu là 300mg lithium bicarbonat, tăng liều 300mg mỗi 3 – 4 ngày và nên đánh giá nồng độ huyết tương 2 lần/tuần nếu không suy giảm chức năng thận. Khi đã xác lập được nồng độ điều trị, cần được theo dõi nồng độ lithium mỗi tháng trong 3 tháng đầu, và sau đó là mỗi 3 tháng.

Rối loạn trầm cảm nặng: lithium có hiệu quả điều trị lâu dài cho rối loạn trầm cảm nặng nhưng không hiệu quả bằng các thuốc chống trầm cảm. Vai trò thường gặp nhất của lithium trong rối loạn trầm cảm nặng là tá dược cho việc sử dụng thuốc chống trầm cảm ở những bệnh nhân kháng trị với đơn trị liệu thuốc chống trầm cảm. Có khoảng 50 – 60% bệnh nhân không đáp ứng với thuốc chống trầm cảm trở nên đáp ứng khi dùng kèm với 300mg lithium/ngày. Có những trường hợp đáp ứng thuốc có thể xuất hiện ngay trong ngày sử dụng, nhưng thường phải sau vài tuần mới có thể thấy hiệu quả. Lithium dùng đơn độc cũng có hiệu quả với trầm cảm trong rối loạn lưỡng cực I. lithium cũng có hiệu quả với rối loạn trầm cảm nặng nếu có tính chất chu kỳ rõ rệt.

Rối loạn cảm xúc phân liệt và tâm thần phân liệt: bệnh nhân có triệu chứng khí sắc nổi bật kiểu lưỡng cực hay kiểu trầm cảm trong rối loạn cảm xúc phân liệt cũng đáp ứng với điều trị bằng lithium, nhưng nếu triệu chứng nổi bật là loạn thần thì kém đáp ứng hơn. Từ khi có thuốc SDA, DRA cho việc điều trị rối loạn cảm xúc phân liệt thì lithium được dùng với vai trò tá dược nhiều hơn. Điều này rõ rệt hơn với bệnh nhân có triệu chứng kháng trị với SDA hoặc DRA. Đặc tính này không chỉ với bệnh nhân có triệu chứng cảm xúc nổi bật, mà còn hiệu quả với trường hợp có triệu chứng loạn thần nổi bật. Bệnh nhân tâm thần phân liệt nếu không thể dùng thuốc chống loạn thần, cũng có lợi khi dùng lithium đơn trị.

Chỉ định khác: một số nghiên cứu cho thấy lithium còn điều trị được các bệnh lý tâm thần khác, các bệnh lý không phải tâm thần, nhưng hiệu quả chưa được xác định rõ ràng. Lithium có tác dụng chống gây hấn do khí sắc, tâm thần phân liệt, tù nhân bạo lực, trẻ bị rối loạn ứng xử, hành vi tự hủy hoại của chậm phát triển tâm thần.

6.2.3. Chống chỉ định:

Chống chỉ định của lithium khá nhiều, như: chức năng thận không ổn định, dao động, hoạt động bất thường nút xoang, bệnh tuyến giáp, nhất là suy giáp. Lithium gây nguy cơ cao bị dị dạng Ebstein tim ở trẻ em (Nora và cs 1974) với nguy cơ tuyệt đối là 0.1 – 0.7% (Edmund và Oakley 1990; Jacobson và cs 1992; Kallen và Tendberg 1983; Zalstein và cs 1990) (so với 0.01% trong dân số chung). Nguy cơ dị tật bẩm sinh khi dùng lithium là 4% – 12% so với 2% - 4% ở nhóm chứng (Cohen và cs 1994).

6.2.4. Thận trọng và tác dụng phụ:

Tác dụng phụ gây rối loạn chức năng thận của lithium đòi hỏi khi sử dụng phải đánh giá BUN và creatinine mỗi 3 – 6 tháng hoặc thường xuyên hơn. Tuy nhiên tác dụng phụ trên thận này có thể đảo ngược khi ngưng lithium; không thấy tình trạng suy thận mất phục hồi do dùng lithium kéo dài (Hetmar và cs 1991). Lithium còn có thể gây đa niệu do ức chế vasopressin, gặp ở khoảng 60% bệnh nhân (Lokkegaard và cs 1985), và có thể gây biến chứng nặng như: mất nước, ngộ độc lithium, mất cân bằng điện giải. Tình trạng đa niệu có thể đảo ngược khi ngưng lithium nhưng có thể vẫn còn tồn tại nhiều tháng (Ramsey và Cox 1982; Simon và cs 1977).

Suy giáp nhẹ đảo ngược có thể gặp ở 20% bệnh nhân dùng lithium (Lindstedt và cs 1977; Myers và cs 1985). Rối loạn hoạt động tuyến cận giáp cũng gặp phải nhưng hiếm, với biểu hiện suy cận giáp nhẹ. Tác dụng phụ về thần kinh cũng gặp phải khi dùng lithium (Vestergaard và cs 1980) như: run (có thể điều trị bằng các beta – bloquant, VD propranolol chia 2 lần/ngày với liều thấp hơn 80mg/ngày), giảm trí nhớ chủ quan (gặp ở 28% bệnh nhân dùng lithium) (Goodwin và Jamison 1990). Lithium cũng tác động đến tim với biểu hiện thay đổi sóng T (sóng T dẹt hoặc đảo) gặp ở 20 – 30% bệnh nhân, tác động đến nút xoang, gây bloc nhĩ thất. Các tác dụng phụ khác như: mụn, ban đỏ, vẩy nến, rụng tóc, mỏng da, buồn nôn, tiêu chảy, tăng bạch cầu.

Nếu quá liều lithium (do giới hạn điều trị hẹp và rất gần với liều ngộ độc), tình trạng ngộ độc lithium có thể xảy ra, gây tác động nặng nề lên thần kinh.

Dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc lithium	
<i>Ngộ độc từ nhẹ đến trung bình (nồng độ 1.5 – 2.0 mEq/L)</i>	
Hệ tiêu hóa	Nôn, đau bụng, khô miệng.
Hệ thần kinh	Thất điều, choáng váng, nói líu ríu, rung giật nhãn cầu, ngủ lịm hoặc kích động, yếu cơ.
<i>Ngộ độc từ trung bình đến nặng (nồng độ từ 2.0 – 2.5 mEq/L)</i>	
Hệ tiêu hóa	Chán ăn, buồn nôn và nôn dai dẳng.
Hệ thần kinh	Nhìn mờ, giật cơ ở chi, tăng phản xạ gân cơ, múa vờn, động kinh, ngất, sáng, thay đổi EEG, sưng sờ, hôn mê, suy tuần hoàn.
<i>Ngộ độc nặng (nồng độ trên 2.5 mEq/L)</i>	
	Động kinh toàn thể hóa, tiểu ít và suy thận, tử vong.

Hơn 80% bệnh nhân dùng lithium có tác dụng phụ. Do đó, để giảm thiểu nguy cơ tác dụng phụ, cần theo dõi sát sao nồng độ lithium trong máu và có can thiệp thích hợp khi có tác dụng phụ. BN cần được báo trước về tác dụng phụ và giữ vai trò quan trọng trong việc phát hiện tác dụng phụ nhằm hạn chế tối đa mức độ nặng khi xuất hiện. Nên khuyên BN thay đổi lượng nước và muối sử dụng trong ngày, vì có thể ảnh hưởng đến mức độ thải trừ lithium, và có thể làm tăng hay giảm nồng độ lithium. Dùng muối Natri quá nhiều sẽ làm giảm nồng độ lithium. Ngược lại, dùng quá ít muối Natri lại có thể gây ngộ độc lithium. Giảm lượng dịch cơ thể có thể gây ngộ độc lithium.

Tác dụng phụ dạ dày ruột: gồm buồn nôn, giảm ngon miệng, nôn và tiêu chảy; có thể giảm tác dụng này bằng cách chia liều, uống lithium với thức ăn. Khi bị tiêu chảy, có thể sử dụng những chất cầm tiêu chảy như loperamide, bismuth subsalicylate, diphenoxylate có atropine.

Tăng cân: tăng cân do tác động của lithium đến chuyển hóa carbohydrate. Cũng có thể do lithium gây suy giáp, phù do lithium, hay uống quá nhiều nước do tình trạng khát khi uống lithium.

Tác dụng phụ thần kinh: run tư thế do lithium có biên độ 8 – 12Hz, nhất là khi đưa thẳng tay ra trước, đưa thẳng ngón tay, khi thao tác khéo léo. Run có thể giảm khi chia liều trong ngày, khi dùng dạng phóng thích chậm, giảm tiêu thụ caffeine, điều chỉnh lại những thuốc dùng kèm, khi kiểm soát được lo âu. Thuốc đối vận thụ thể β như propranolol (30 – 120mg/ngày chia liều lần); primidone (50 – 250mg/ngày) thường có thể giảm run. Nếu bệnh nhân hạ kali huyết, bổ sung kali thì có thể giảm run. Khi đang dùng lithium mà bị run nhiều, có thể bị ngộ độc lithium và cần định lượng, tầm soát ngộ độc.

Tác dụng phụ nhận thức: lithium có liên quan tình trạng khó chịu, cảm giác mất tự chủ, phản ứng chậm, giảm trí nhớ. Nếu có triệu chứng này thì phải thận trọng vì đó là nguyên nhân gây không tuân thủ điều trị. Chẩn đoán phân biệt tình trạng này với rối loạn trầm cảm, suy giáp, tăng calci máu, do thuốc khác ... Cũng có một số bệnh nhân có tình trạng mệt mỏi và suy giảm nhận thức nhẹ theo thời gian.

Các tác dụng phụ thần kinh khác: không thường gặp, bao gồm: hội chứng parkinson nhẹ, thất điều, loạn vận ngôn, mặc dù 2 triệu chứng sau có thể gặp trong ngộ độc lithium. Lithium hiếm khi nào gây ra bệnh lý thần kinh ngoại biên, tăng áp lực nội sọ lạnh tính, tình trạng giống nhược cơ nặng, tăng nguy cơ co giật.

Tác dụng phụ ở thận: tác dụng phụ thường gặp nhất ở thận là đa niệu và thứ phát là chứng khát nhiều. Gặp ở 25 – 35% bệnh nhân và gây đi tiểu trên 3L/ngày. Đa niệu nguyên phát là do tính đối kháng của lithium với ADH. Nếu đa niệu rõ rệt, cần đánh giá chức năng thận và nước tiểu 24 giờ, xác định độ thanh thải creatinine. Điều trị tình trạng này là bổ sung dịch, dùng lithium liều thấp nhất có thể, dùng lithium liều duy nhất trong ngày. Có thể cải thiện bằng điều trị thiazide, lợi tiểu giữ kali (amiloride, spironolactone, triamterene ...). Nếu đã bắt đầu dùng lợi tiểu, nên giảm liều lithium một nửa.

Tác dụng phụ ở thận nặng nhất, nhưng hiếm, thường chỉ có khi dùng lithium hơn 10 năm, là tình trạng xơ hóa mô thận kẽ. Biểu hiện: giảm dần tỷ lệ lọc cầu thận, tăng creatinine huyết thanh, hiếm khi suy thận. Lithium thường có liên quan với hội chứng cầu thận, biểu hiện nhiễm acid ống lượn xa.

Tác dụng phụ tuyến giáp: lithium thường gây giảm thoáng qua và lạnh tính hormon tuyến giáp. Có tình trạng u giáp (5%), lồi mắt hồi phục, cường giáp, suy giáp (7 – 10%). Suy giáp thường gặp ở phụ nữ (14%) nhiều hơn nam giới (4.5%). Phụ nữ thường có nguy cơ suy giáp trong 2 năm đầu điều trị. Bệnh nhân đang dùng lithium điều trị rối loạn lưỡng cực tăng nguy cơ suy giáp gấp 2 lần nếu họ có chu kỳ nhanh. Khoảng 50% bệnh nhân điều trị lâu dài bằng lithium có bất thường trong xét nghiệm tuyến giáp, khoảng 30% có tăng TSH. Nếu có biểu hiện suy giáp, cần phải bổ sung levothyroxine. Do đó, khi điều trị bằng lithium, cần theo dõi tình trạng tăng TSH mỗi 6 – 12 tháng.

Tác dụng phụ tim mạch: giống với tình trạng hạ kali huyết trên ECG, do tình trạng thay thế kali nội bào bằng ion lithium. Thay đổi ECG thường gặp nhất là: sóng T dẹt hoặc đảo. Biến đổi này thường lạnh tính và biến mất khi ngưng lithium.

Lithium gây ức chế hoạt động tạo nhịp của nút xoang, thường gây loạn nhịp xoang, block tim, có giai đoạn ngắt. Do đó, chống chỉ định lithium khi có hội chứng suy nút xoang. Một số hiếm trường hợp có loạn nhịp thất và suy tim sung huyết do lithium. Ngộ độc tim do lithium thường gặp ở bệnh nhân ăn quá nhạt (ít muối), dùng lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển, mất cân bằng điện giải, suy thận.

Tác dụng phụ về da: thường có liên quan với liều. Bao gồm: có dạng trứng cá, nang bã, ban dát sần, loét trước xương chày, làm nặng tình trạng vẩy nến. Nếu vẩy nến nặng hơn, hoặc ban dạng trứng cá nặng thì phải ngưng lithium. Tình trạng rụng tóc do lithium cũng gặp. nếu điều trị mụn trứng cá bằng tetracycline, nên theo dõi nồng độ lithium vì tetracycline làm tăng giữ lithium.

6.2.5. Liều lượng và hướng dẫn lâm sàng: tất cả bệnh nhân muốn điều trị bằng lithium cần phải sàng lọc lâm sàng và cận lâm sàng. Cận lâm sàng: creatinine huyết thanh (\pm creatinine nước tiểu 24 giờ nếu nghi ngờ chức năng thận), điện giải, chức năng tuyến giáp (T_3 , T_4 , TSH), công thức máu, ECG, test thai ở phụ nữ đang tuổi sinh.

Nồng độ lithium huyết thanh có hiệu quả điều trị được cho là khoảng 0.8 – 1.2mEq/L. Liều khởi đầu ở người trưởng thành là 300mg x 3 lần/ngày. Ở người già hay người có suy chức năng thận, chỉ nên dùng liều khởi đầu 300mg x 1 – 2 lần/ngày. Sau khi đã ổn định liều lượng, liều từ 900 – 1200mg/ngày sẽ đạt nồng độ huyết thanh là 0.6 – 1.0mEq/L; với liều 1200 – 1800mg/ngày đạt nồng độ 0.8 – 1.2mEq/L. Liều duy trì có thể chia làm 2 – 3 lần/ngày với dạng thuốc phân giải bình thường, và dùng liều duy nhất với dạng thuốc phân giải chậm. Chia liều nhiều lần giúp giảm tác dụng phụ dạ dày, tránh làm nồng độ lithium đạt đỉnh tăng cao đột ngột.

Theo dõi cận lâm sàng: cần theo dõi sát nồng độ lithium huyết thanh. Sau khi ổn định, nên tầm soát mỗi 2 – 6 tháng, ngoại trừ trường hợp có triệu chứng ngộ độc lithium, khi không đáp ứng trị liệu. Nên có ECG chuẩn trước điều trị và nên kiểm tra ECG hàng năm.

Nồng độ lithium có hiệu quả cho cơn hưng cảm là 1 – 1.5mEq/L. Trong điều trị duy trì, nồng độ là 0.4 - 0.8mEq/L. Nếu không đáp ứng trị liệu sau 2 tuần với nồng độ lithium trong giới hạn và có thể có triệu chứng ngộ độc khi tăng liều lithium, nên giảm dần liều lithium trong 1 – 2 tuần và đổi sang thuốc điều hòa khí sắc khác.

6.3. Valproate:

Valproate, hay acid valproic được dùng để điều trị cơn hưng cảm, cơn hỗn hợp trong rối loạn lưỡng cực I. Những chỉ định khác của valproate là bệnh lý động kinh, phòng ngừa migraine.

Valproate là acid carboxylic nhánh đơn. Thuốc chuyển thành acid khi vào đến dạ dày. Có nhiều dạng trình bày: acid valproic, divalproex (hỗn hợp 1:1 của acid valproic và valproat, và dạng valproat sodium tiêm. Còn có dạng phóng thích chậm. Nhưng tất cả đều có hiệu quả tương đương nhau, vì dưới tác động của môi trường acid của dạ dày, tất cả đều chuyển thành ion valproate.

Valproate hấp thu nhanh và hoàn toàn trong 1 – 2 giờ qua đường uống. Đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 4 – 5 giờ sau khi uống. Thời gian bán hủy trong huyết tương là 10 – 16 giờ. Valproate gắn kết cao với protein. Khi protein gắn kết với valproate bão hòa, valproate tự do sẽ có hiệu quả điều trị nếu nồng độ tự do này đạt 50 – 100 µg/mL. Dạng phóng thích chậm đạt nồng độ đỉnh thấp hơn và nồng độ tối thiểu cao hơn, nên có thể dùng 1 lần/ngày. Valproate được chuyển hóa bước đầu ở gan trong quá trình glucoronidase và bị oxi hóa ở ty thể.

Cơ sở sinh hóa cho hiệu quả điều trị của valproate vẫn chưa được biết nhiều. Cơ chế được cho là có liên quan là nâng cao hoạt động của GABA (γ-aminobutyric acid), điều chuyển độ nhạy hiệu điện thế kênh Na, và tác động lên các peptides vùng hạ đồi.

6.3.1. Chỉ định trị liệu:

Rối loạn lưỡng cực type I:

Giai đoạn hưng cảm: khoảng 2/3 bệnh nhân có cơn hưng cảm đáp ứng với valproate. Hầu hết bệnh nhân hưng cảm đáp ứng sau 1 – 4 ngày khi nồng độ valproate huyết tương trên 50µg/mL. Đáp ứng điều trị chống hưng cảm thường liên quan rất cao với nồng độ trong khoảng 50 - 150 µg/mL. Khi dùng valproate tăng dần liều, nồng độ huyết tương có thể đạt được sau khoảng 1 tuần điều trị, nhưng hiện nay, với chiến lược điều trị đường uống đạt nồng độ huyết tương có tính trị liệu trong vòng 1 ngày thì có thể kiểm soát hưng cảm trong vòng 5 ngày. Tác động chống hưng cảm trong thời gian ngắn của valproate có thể tăng lên nếu dùng kết hợp với lithium, carbamazepine, hoặc thuốc DRA. Do valproate có tác động phụ thuận lợi với nhận

thức, da liễu, tuyến giáp và thận, nên thường được ưa thích sử dụng cho điều trị hưng cảm cấp ở trẻ em và người già.

Giai đoạn hỗn hợp: viên phóng thích chậm divaproex được chứng thực là điều trị được giai đoạn hưng cảm, giai đoạn hỗn hợp trong rối loạn lưỡng cực, có hoặc không có loạn thần. Bệnh nhân này cũng có cùng lúc tình trạng kích động, giận dữ, trầm uất và cấu kính.

Giai đoạn trầm cảm lưỡng cực: valproate có đặc tính điều trị ngắn hạn giai đoạn trầm cảm trong rối loạn lưỡng cực I, nhưng hiệu quả này thường kém hơn so với hiệu quả chống hưng cảm. Trong số các triệu chứng trầm cảm, valproate có hiệu quả tốt với triệu chứng kích động hơn so với triệu chứng loạn cảm. Trong thực hành lâm sàng, valproate thường dùng như trị liệu hỗ trợ với thuốc chống trầm cảm để ngăn ngừa khả năng phát triển thành hưng cảm, hoặc chu kỳ nhanh.

Điều trị phòng ngừa: valproate có tác động trong điều trị phòng ngừa trong rối loạn lưỡng cực I, làm cho cơn hưng cảm nhẹ hơn, ít trầm trọng hơn, và diễn ra ngắn/nhanh hơn. Khi so sánh trực tiếp với lithium, valproate có hiệu quả kém hơn một chút, và dung nạp tốt hơn lithium. Thuốc đặc biệt có hiệu quả với bệnh nhân rối loạn lưỡng cực chu kỳ nhanh, chu kỳ cực nhanh, và tình trạng loạn khí sắc, hưng cảm hỗn hợp, hưng cảm của bệnh lý thực thể, cũng như bệnh nhân lạm dụng chất, bệnh nhân có cơn hoang loạn, bệnh nhân không đáp ứng hoàn toàn với lithium.

Tâm thần phân liệt và rối loạn cảm xúc phân liệt: valproate thúc đẩy đáp ứng với trị liệu chống loạn thần trong tâm thần phân liệt, rối loạn cảm xúc phân liệt. Valproate dùng đơn độc có hiệu quả kém với triệu chứng loạn thần và thường dùng kết hợp với những thuốc khác đối với nhóm triệu chứng này.

Các rối loạn tâm thần khác: valproate có hiệu quả với nhiều rối loạn tâm thần khác, bao gồm: cai rượu, ngăn ngừa tái phát nghiện rượu, rối loạn hoang loạn, rối loạn sau sang chấn (PTSD – posttraumatic stress disorder), rối loạn điều khiển xung động, rối loạn nhân cách ranh giới, hành vi kích động, sa sút tâm thần. Khi dùng với những trường hợp, hiệu quả thường kém và thường đáp ứng trị liệu có liên quan đến bệnh lý rối loạn lưỡng cực kết hợp.

6.3.2. Thận trọng và tác dụng phụ:

Mặc dù valproate được dung nạp tốt và an toàn khi sử dụng, nhưng cũng có những thận trọng khi sử dụng. Hai tác dụng phụ nặng nề nhất là do ảnh hưởng đến tụy và gan. Nguy cơ có thể có là ngộ độc gan có thể gây tử vong ở những bệnh nhân trẻ, nhất là nếu dùng chung với phenobarbital, nếu có bệnh lý thần kinh, đặc biệt là bệnh lý chuyển hóa sơ sinh. Tỷ lệ ngộ độc gan khi chỉ dùng đơn độc valproate là 0.85/100.000, nhưng không có bệnh nhân nào trên 10 tuổi bị tử vong do tác dụng phụ này. Tuy nhiên, nếu có triệu chứng lơ mơ, mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, nôn, phù, đau bụng khi đang điều trị bằng valproate, phải xem xét khả năng bị ngộ độc gan. Chỉ có tăng chỉ số trong xét nghiệm chức năng gan không phải là liên quan đến tình trạng ngộ độc gan. Một số hiếm trường hợp bị viêm tụy, thường xuất hiện trong 6 tháng đầu điều trị và nếu xuất hiện thường gây tử vong. Do đó, cần đánh giá chức năng tuyến tụy, nồng

độ men amylase huyết thanh. Những tác dụng phụ nặng khác do điều trị bao gồm: bệnh lý não do tăng amoniac máu, giảm tiểu cầu. Giảm tiểu cầu và rối loạn chức năng tiểu cầu thường xuất hiện nhất khi dùng liều cao valproate, gây tăng thời gian chảy máu.

Thường không nên dùng valproate ở thai phụ vì có liên quan đến tình trạng khuyết ống thần kinh (VD: chứng chẻ đôi đốt sống), tỷ lệ khoảng 1 – 4% khi dùng ở tam cá nguyệt thứ 1. Có thể giảm nguy cơ chứng ống sống chẻ đôi bằng bổ sung acid folic mỗi ngày (1 – 4mg/ngày). Trẻ bú mẹ mà người mẹ có dùng valproate thì có khả năng có valproate trong huyết thanh với nồng độ khoảng 1 – 10% nồng độ valproate huyết thanh của mẹ, nhưng không gây nguy cơ nào cho trẻ. Do đó, không chống chỉ định dùng valproate ở phụ nữ cho con bú.

Không nên chỉ định valproate ở những bệnh nhân mắc bệnh lý gan.

Valproate thường gây khó khăn ở trẻ vị thành niên và phụ nữ trẻ. Có thể có tình trạng buồng trứng đa nang ở phụ nữ khi dùng valproate. Ngay khi không đáp ứng tiêu chuẩn bệnh lý này thì những phụ nữ đó vẫn có bất thường kinh nguyệt, rụng tóc, chứng rụng lông. Có những tác dụng phụ về chuyển hóa như: đề kháng insulin, tăng insulin huyết.

Những tác dụng phụ nặng của valproate	
Ngộ độc gan	Hiếm, tác dụng phụ đặc trưng của valproate. Nguy cơ 1/118000(người trưởng thành). Nguy cơ cao: đa trị liệu, nhỏ hơn 2 tuổi, chậm phát triển tâm thần, tỷ lệ 1/800
Viêm tụy	Hiếm, tác dụng phụ đặc trưng của valproate. Tần suất: 2/2416 (~0.0008%)(thử nghiệm lâm sàng). Không thấy trên lâm sàng. Tái phát nếu dùng trở lại. Có thể có bất thường amylase.
Tăng amoniac huyết	Hiếm. Thường gặp khi kết hợp với carbamazepine. Có liên quan với tình trạng run. Đáp ứng với dùng L-carnitine.
Rối loạn ure máu chu kỳ	Phải ngưng dùng valproate và protein. Chống chỉ định dùng valproate trong rối loạn ure huyết chu kỳ.
Gây quái thai	Nứt ống sống: 1 – 4% Tư vấn và dùng acid folic phối hợp vitamine B
An thần ở người già	Dùng liều thấp hơn bình thường. Theo dõi thường xuyên dinh dưỡng và tiêu thụ nước
Giảm tiểu cầu	Giảm liều nếu có triệu chứng (có vết bầm, chảy máu nướu răng). Thường xuất hiện nếu nồng độ valproate trên 110µg/mL ở nữ và 135 µg/mL ở nam

Bảng tác dụng phụ của valproate	
1	Thường gặp: kích thích dạ dày ruột, buồn nôn, an thần, run, tăng cân, rụng tóc.
2	Không thường gặp: nôn, tiêu chảy, thất điều, loạn vận ngôn, tăng men gan.
3	Hiếm: ngộ độc gan, giảm tiểu cầu hồi phục, rối loạn chức năng tiểu cầu, rối loạn đông máu, phù, viêm tụy xuất huyết, giảm bạch cầu hạt, bệnh lý não và hôn mê, yếu cơ hô hấp và suy hô hấp.

Tăng cân là tác dụng phụ thường gặp của valproate, nhất là khi dùng lâu dài, nhưng có thể cải thiện nếu có chế độ ăn giảm calori nghiêm ngặt. Rụng tóc gặp ở 5 – 10%, một số hiếm có thể rụng sạch tóc. Nếu rụng tóc, một số nhà lâm sàng khuyên nên bổ sung vitamine chứa kẽm và selenium. Có khoảng 5 – 10% bệnh nhân tăng men gan đáng kể, có thể tăng gấp 3 lần bình thường, và thường trở về bình thường nếu ngưng thuốc. Với valproate liều cao (trên 1000mg/ngày), có thể gây hạ natri huyết từ nhẹ đến trung bình, thường do tăng tiết hormon ADH, sẽ hồi phục nếu giảm liều. Quá liều valproate có thể gây hôn mê và tử vong.

6.3.3. Tương tác thuốc:

Valproate thường được dùng kèm với những thuốc hướng thần khác. Một tương tác thuốc chắc chắn là với lithium nếu cả hai thuốc đều dùng với liều điều trị, thường là gây run do tác động đối vận thụ thể β . Kết hợp valproate và DRA có thể làm tăng tính buồn ngủ, và cũng có thể gặp tác dụng phụ này khi dùng chung với các chất ức chế thần kinh trung ương (như rượu ...), và làm tăng độ nặng của tác dụng phụ ngoại tháp (nhưng đáp ứng với thuốc chống parkinson). Valproate có thể kết hợp một cách an toàn với carbamazepine, hoặc thuốc SDA.

Có lẽ tương tác thuốc gây phiền toái nhất là với thuốc liên quan với lamotrigine. Từ khi đã chứng minh được khả năng điều trị của lamotrigine trong rối loạn lưỡng cực, điều trị kết hợp của 2 loại thuốc này thường gặp hơn trước. Khi valproate có nồng độ cao gấp 2 lần lamotrigine thì sẽ có nguy cơ xuất hiện hồng ban nặng nề.

Nồng độ huyết thanh của carbamazepine, diazepam, amitriptyline, nortriptyline, phenobarbital có thể tăng khi dùng cùng với valproate và ngược lại với phenytoin, desipramine. Nồng độ valproate có thể giảm khi dùng kèm với carbamazepine và tăng khi dùng kèm với guanfacine, amitriptyline, fluoxetine. Valproate có thể bị carbamazepine, diazepam, aspirin cạnh tranh trong gắn kết với proteine huyết tương. Những bệnh nhân dùng chống đông (aspirin, warfarin) nên được theo dõi khi dùng kèm với valproate, để đánh giá nguy cơ không mong muốn là tăng khả năng kháng đông.

Bảng tương tác thuốc của valproate	
Lithium	Tăng run
Chống loạn thần	Tăng buồn ngủ, tác dụng phụ ngoại tháp, sáng, sửng sờ.
Clozapine	Tăng buồn ngủ, hội chứng lú lẫn
Carbamazepine	Loạn thần cấp, thất điều, buồn nôn, ngủ lịm; có thể làm giảm nồng độ valproate huyết tương
Chống trầm cảm	Amitriptyline và fluoxetine có thể làm tăng nồng độ huyết thanh của valproate.
Diazepam	Valproate làm tăng nồng độ huyết thanh của diazepam
Clonazepam	Cơ văng ý thức (hiếm, chỉ xuất hiện ở bệnh nhân có động kinh)
Phenytoin	Valproate làm giảm nồng độ huyết thanh của phenytoin
Phenobarbital	Valproate làm tăng nồng độ của phenobarbital, tăng buồn ngủ
Thuốc gây ức chế hệ TKTW	Tăng buồn ngủ
Kháng đông	Làm tăng khả năng kháng đông

6.3.4. Liều lượng và hướng dẫn lâm sàng: khi bắt đầu dùng valproate, nên đánh giá chức năng gan cơ bản, đếm công thức máu, test thai kì, test đông máu, nồng độ amylase huyết thanh. Trong quá trình điều trị, nên đánh giá định kì công thức máu, men gan mỗi tháng trong giai đoạn trị liệu đầu tiên và mỗi 6 – 24 tháng sau đó. Men gan tăng (có thể đến gấp 3 lần bình thường) cũng thường gặp và không cần thay đổi liều.

Với cơn hưng cảm, liều khởi đầu khoảng 20 – 30mg/kg/ngày (đường uống) để nhanh chóng kiểm soát triệu chứng. Liều này thường được dung nạp tốt nhưng cũng có thể gây an thần, run ở người già. Hành vi kích động có thể ổn định nhanh chóng bằng liều valproate tiêm tĩnh mạch. Nếu không có cơn hưng cảm, tốt nhất nên bắt đầu liều thấp và tăng dần nhằm giảm thiểu tác dụng phụ như: buồn nôn, nôn, buồn ngủ. Liều đầu tiên nên khoảng 250mg lúc ăn. Có thể tăng liều đến 250mg x 3 lần/ngày sau mỗi 3 – 6 ngày. Nên theo dõi nồng độ huyết thanh sau khi bắt đầu liều đầu tiên. Nồng độ huyết thanh để điều trị động kinh là 50 - 150µg/mL, nhưng có thể tăng đến 200 µg/mL cũng vẫn được dung nạp tốt. Với rối loạn tâm thần, cũng có thể dùng tương đương, thường là khoảng 50 - 125 µg/mL. Hầu hết bệnh nhân đạt được nồng độ trị liệu với liều 1200 – 1500mg/ngày (chia làm 2 lần). Khi bệnh nhân đã đáp ứng tốt, chỉ cần dùng liều duy nhất trong ngày trước khi ngủ.

6.4. Carbamazepine và oxcarbamazepine:

Ban đầu, được dùng điều trị động kinh cục bộ và động kinh toàn thể hóa, đau thần kinh sinh ba. Ngoài Mỹ, các nước khác đã dùng như một thuốc chọn lựa hàng đầu để điều trị cấp tính và duy trì trong rối loạn lưỡng cực I. Mãi đến năm 2004, FDA chấp nhận carbamazepine dạng phóng thích chậm có hiệu quả điều trị rối loạn lưỡng cực.

Cả carbamazepine và oxcarbamazepine có cấu trúc tương tự nhau và giống với thuốc chống trầm cảm ba vòng. Oxcarbamazepine khác carbamazepine ở vị trí nhóm carbohydrate (CH) được thay bằng nhóm carboxy (CO). Điều này làm thay đổi chuyển hóa thuốc trở nên an toàn hơn, dung nạp tốt hơn. Hiệu quả trị liệu thông qua việc phong tỏa thụ kênh natri, tác động lên thụ thể ty thể và thụ thể adenoxine A₁. Riêng oxcarbamazepine tác động ban đầu lên ngay kênh Na. Tuy nhiên, trong bài này chỉ đề cập đến carbamazepine.

Carbamazepine được hấp thu chậm và khó đoán. Thức ăn làm tăng hấp thu. Nồng độ đỉnh huyết tương có thể đạt được sau 2 – 8 giờ và liều sẵn sàng trị liệu đạt được sau 2 – 4 ngày. Có khả năng gắn kết protein đến khoảng 70 – 80%. Thời gian bán hủy thay đổi từ 18 – 54 giờ, trung bình là 26 giờ. Nếu chỉ định điều trị kéo dài, thời gian bán hủy trung bình lại là 12 giờ, do carbamazepine cảm ứng men gan CYP450, nhất là tính tự cảm ứng của quá trình chuyển hóa carbamazepine. Tính cảm ứng men gan đạt tối đa sau 3 – 5 tuần điều trị.

Được chuyển hóa ở gan và chất chuyển hóa 10, 11-epoxide có tác động chống động kinh. Tác động điều hòa khí sắc của thuốc vẫn chưa được hiểu rõ. Dùng lâu dài carbamazepine có liên quan đến tình trạng tăng phân tử epoxide. Tác động chống động kinh của carbamazepine được cho là do làm trung gian bằng cách gắn kết với kênh Na phụ thuộc điện thế trong tình trạng bất hoạt và kéo dài trạng thái không hoạt động này. Thứ đến là làm giảm

hoạt động kênh Ca phụ thuộc điện thế và vì vậy làm giảm dẫn truyền qua qua synap. Tác động tiếp nữa là làm giảm vận chuyển qua kênh thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDA), đồng vận cạnh tranh với thụ thể adenosine A₁ và tác động đến chất dẫn truyền thần kinh catecholamine hệ thần kinh trung ương. Trong khi đó, bất cứ cơ chế nào liên quan đến tác động điều hòa khí sắc vẫn chưa được rõ.

6.4.1. Chỉ định trị liệu:

Rối loạn lưỡng cực – giai đoạn hưng cảm: tác động chống hưng cảm cấp của carbamazepine xuất hiện trong vài ngày đầu điều trị. Khoảng 50 – 70% đáp ứng với thuốc trong vòng 2 – 3 tuần đầu điều trị. Các nghiên cứu đề nghị thuốc có hiệu quả với những bệnh nhân không đáp ứng với lithium, như hưng cảm loạn khí sắc, chu kỳ nhanh, tiền sử gia đình bất lợi về rối loạn khí sắc. Tác động này có thể tăng khi kết hợp với lithium, valproate, hormon giáp, các thuốc DRA, SDA. Một số bệnh nhân chỉ đáp ứng với carbamazepine nhưng không đáp ứng với lithium, valproate hoặc thuốc khác.

Rối loạn lưỡng cực – điều trị phòng ngừa: thuốc hiệu lực điều trị phòng ngừa tái phát, nhất là bệnh nhân rối loạn lưỡng cực II, rối loạn cảm xúc phân liệt, hưng cảm loạn khí sắc.

Trầm cảm cấp: nhóm bệnh nhân trầm cảm kháng trị đáp ứng tốt với carbamazepine. Những bệnh nhân trầm cảm cấp nặng hoặc ít mãn tính dường như đáp ứng tốt với carbamazepine. Mặc dù vậy, carbamazepine vẫn là thuốc để thay thế (chứ không phải là thuốc chọn lựa hàng đầu) với bệnh nhân trầm cảm, giống như ECT.

Các chỉ định khác: thuốc giúp kiểm soát triệu chứng trong cai rượu. Mặc dù không có tính gây nghiện như benzodiazepine (BZD), nhưng không có các đặc tính ưu thế như BZD trong cai rượu và có nguy cơ có tác dụng phụ nên carbamazepine chỉ được dùng hạn chế với bệnh lý này.

Carbamazepine còn được đề nghị dùng điều trị trạng thái bùng nổ tái diễn của PTSD. Có những nghiên cứu không chứng đề nghị rằng carbamazepine có hiệu quả kiểm soát hành vi xung động, gây hấn dù không có triệu chứng loạn thần, kể cả trẻ em và người già. Carbamazepine còn có hiệu quả điều trị hành vi kích động, gây hấn không cấp tính trong tâm thần phân liệt, rối loạn cảm xúc phân liệt. Những bệnh nhân có triệu chứng dương tính nổi bật có thể cũng đáp ứng, nếu có cơn bùng nổ gây hấn, xung động.

6.4.2. Thận trọng và tác dụng phụ: thuốc được dung nạp tương đối tốt. Tác dụng phụ nhẹ về dạ dày ruột (buồn nôn, nôn, đau dạ dày, táo bón, tiêu chảy, chán ăn), TKTW (thất điều, choáng váng) thường gặp nhất. Mức độ nặng của các tác dụng phụ này sẽ giảm nếu giảm liều dần và dùng ở liều đạt nồng độ huyết tương tối thiểu. Ngược với lithium, valproate và những thuốc khác có tác dụng kiểm soát rối loạn lưỡng cực, carbamazepine không gây tăng cân.

Hầu hết các tác dụng phụ của carbamazepine có liên quan với nồng độ huyết tương cao hơn 90µg/mL. Tác dụng phụ hiếm gặp nhất, nhưng nặng nề nhất là rối loạn về máu, viêm gan, và phản ứng da trầm trọng.

Các tác dụng phụ của carbamazepine	
<i>Tác dụng liên quan với liều</i>	<i>Tác dụng phụ đặc ứng</i>
Nhìn đôi, nhìn mờ. Chóng mặt Rối loạn dạ dày ruột Giảm khả năng thực hành. Tác dụng phụ huyết học	Giảm bạch cầu hạt Hội chứng Steven Johnson Thiếu máu bất sản Suy gan Sẩn ngứa Viêm tụy

Loạn tạo máu: tác động huyết học của thuốc không liên quan với liều. Loạn tạo máu nặng (thiếu máu bất sản) gặp khoảng 1/125.000 người điều trị bằng carbamazepine. Không có mối liên quan giữa chứng giảm bạch cầu (khoảng 1 – 2%) và thiếu máu bất sản đe dọa tính mạng. Nếu có các triệu chứng sau thì phải báo động tình trạng loạn sản nặng: sốt, đau họng, nổi mẩn, đốm xuất huyết, vết bầm, tình trạng dễ chảy máu. Theo dõi tác dụng phụ huyết học nên theo định kỳ: 3, 6, 9 và 12 tháng. Nếu không có biểu hiện tình trạng ức chế tủy xương, nên tăng khoảng cách những lần theo dõi.

Viêm gan: trong những tuần đầu điều trị, carbamazepine có thể gây viêm gan với tăng men gan, nhất là men transaminase, viêm túi mật với tăng bilirubin và phosphatase alkaline. Tăng nhẹ men transaminase có thể gặp, nhưng nếu tăng hơn gấp 3 lần so với bình thường thì phải ngưng thuốc ngay. Viêm gan có thể tái xuất hiện nếu dùng lại và có thể gây tử vong.

Tác dụng phụ da: khoảng 10 – 15% có tình trạng hồng ban sẩn lành tính trong 3 tuần đầu, ngưng thuốc thì hết tình trạng này. Một số bệnh nhân có hội chứng da có thể gây nguy hiểm tính mạng, bao gồm: viêm da tróc vảy, hồng ban đa dạng, hội chứng Steven Johnson, hoại tử biểu mô do ngộ độc (epidermal necrolysis). Khả năng phải cấp cứu do những vấn đề về da nặng làm các nhà lâm sàng thường ngưng carbamazepine chỉ khi mới có nổi bất kỳ loại sẩn nào. Nguy cơ nổi sẩn của valproate và carbamazepine tương đương nhau trong 2 tháng đầu, nhưng về sau, carbamazepine có nguy cơ cao hơn. Nổi sẩn dường như chỉ là sẩn lành tính, cho thấy thuốc có hiệu quả, và có thể dùng tiếp tục. Có thể phòng ngừa bằng prednisolone 40mg/ngày.

Tác dụng ở thận: carbamazepine thường gây đái tháo nhạt không do lithium. Hoạt tính này do tác động trực tiếp hay gián tiếp lên thụ thể vasopressin. Có thể dẫn đến hạ Na huyết và ngộ độc nước, nhất là ở người già khi dùng liều cao.

Tác dụng phụ khác: carbamazepine gây giảm dẫn truyền ở tim (mặc dù ít hơn so với TCA), do đó, có thể làm nặng bệnh tim có sẵn. Nên dùng carbamazepine một cách thận trọng ở bệnh nhân bị glaucome, phì đại tiền liệt tuyến, tiểu đường và lạm dụng rượu. Carbamazepine thường hoạt hóa chức năng thụ thể vasopressin, gây ra hội chứng tiết ADH không thích hợp,

đặc trưng bằng hạ Na huyết, và hiếm hơn là ngộ độc nước. Điều này đối nghịch với tác dụng ở thận của lithium. Tuy nhiên, thêm carbamazepine dùng kèm với lithium không làm đảo nghịch tác động của lithium. Tình trạng lú lẫn, yếu ớt nhiều, đau đầu khi dùng carbamazepine là triệu chứng báo động cần phải xét nghiệm điện giải.

Carbamazepine hiếm khi gây ra tình trạng tăng nhạy cảm đáp ứng miễn dịch, với biểu hiện: sốt, nổi mẩn, tăng bạch cầu ái toan, và có thể viêm cơ tim nguy kịch.

Tình trạng bất thường đầu mắt nhỏ, giảm sản sinh móng và chứng đốt sống chẻ đôi có thể do thai phụ dùng carbamazepine trong thai kỳ. Do đó, không nên dùng carbamazepine trong thai kỳ ngoại trừ thật sự cần thiết. Carbamazepine còn được tiết qua sữa mẹ.

6.4.3. Tương tác thuốc: carbamazepine làm giảm nồng độ của khá nhiều thuốc khác do cảm ứng men CYP 3A4 của gan. Carbamazepine làm giảm nồng độ trong máu của thuốc ngừa thai đường uống. Thuốc cũng không nên kết hợp với MAOI, nên phải ngưng MAOI 2 tuần trước khi bắt đầu dùng carbamazepine.

Nước ép nho ức chế chuyển hóa của carbamazepine ở gan. Khi valproate, carbamazepine dùng chung, nên giảm liều carbamazepine vì valproate sẽ bị carbamazepine thay thế trong kết nối với protein, và do đó, cần tăng liều valproate.

Bảng tương tác thuốc của carbamazepine	
Carbamazepine làm ảnh hưởng đến nồng độ huyết tương thuốc khác	Thuốc khác ảnh hưởng đến nồng độ huyết tương của carbamazepine
<i>Carbamazepine làm giảm nồng độ các thuốc:</i>	<i>Thuốc làm tăng nồng độ carbamazepine:</i>
Acetaminophen Alprazolam Amitriptyline Bupropion Clomipramine Clonazepam Clozapine Cylosporine Desipramine Dicumarol Doxycycline Doxepin Doxycycline Ethosuximide Felbamate Fentanyl Fluphenazine Haloperidol Hormon tránh thai Imipramine Phenytoin Theophylline Valproate	Allopurinol Cimetidine Clarithromycin Danazol Diltiazem Erythromycin Fluoxetine. Fluvoxamine Gemfibrozil Itraconazol Ketoconazol Isoniazid Lamotrigine Loratadine Macrolidesnefazodone Nicotinamide Propoxyphen Valproate Verapamil

Warfarin	
<i>Carbamazepine làm tăng nồng độ:</i> Clomipramine Phenytoin Primidone	<i>Thuốc làm giảm nồng độ carbamazepine:</i> Carbamazepine (tự cảm ứng) Cisplatin Felbamate Phenobarbital Rifampin Theophyllin Valproate

6.4.4. Liều lượng: liều mục tiêu của carbamazepine cho tác động chống hưng cảm là 1200mg/ngày. Dạng carbamazepine phóng thích nhanh cần dùng đến 3 – 4 lần/ngày, điều này dễ gây biến chứng. Do đó dạng phóng thích chậm được ưa dùng hơn, vì chỉ cần dùng 1 – 2 lần/ngày.

Nồng độ huyết thanh có hiệu quả chống hưng cảm vẫn chưa xác định được, nhưng để chống động kinh, cần nồng độ huyết tương là 4 - 12µg/mL.