

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



LÊ THỊ THU HÀ

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG  
VÀ THỰC TRẠNG ĐIỀU TRỊ TRẦM CẢM  
Ở NGƯỜI BỆNH RỐI LOẠN CẢM XÚC LƯỢNG CỰC  
TẠI VIỆN SỨC KHỎE TÂM THẦN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2018

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**LÊ THỊ THU HÀ**

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG  
VÀ THỰC TRẠNG ĐIỀU TRỊ TRẦM CẢM  
Ở NGƯỜI BỆNH RỐI LOẠN CẢM XÚC LƯỢNG CỰC  
TẠI VIỆN SỨC KHỎE TÂM THẦN**

Chuyên ngành: Tâm thần

Mã số: 62720148

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS Nguyễn Kim Việt
2. PGS.TS Trần Hữu Bình

**HÀ NỘI - 2018**

## LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau đại học, Bộ môn Tâm thần - Trường Đại Học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, Ban lãnh đạo Viện Sức khỏe Tâm thần - Bệnh viện Bạch Mai đã tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn Hội đồng khoa học đã có những góp ý sâu sắc để tôi hoàn thiện luận án với chất lượng tốt hơn.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành tới PGS.TS Nguyễn Kim Việt và PGS.TS Trần Hữu Bình, những người thầy với tất cả tâm huyết và tình cảm đã đi cùng tôi trên suốt chặng đường này.

Tôi xin cảm ơn tập thể các thầy cô bộ môn Tâm Thần, các bác sĩ, điều dưỡng, nhân viên Viện Sức khỏe Tâm thần - Bệnh viện Bạch Mai đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến những bệnh nhân đã đồng ý tham gia trong nghiên cứu của tôi và họ thực sự là những người thầy đáng quý để giúp tôi thực hiện luận án này.

Cuối cùng, với tất cả tình cảm chân thành, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn với bố mẹ, chồng con, với bạn bè, anh chị em đồng nghiệp luôn là điểm tựa cho tôi vững bước.

*Hà Nội, ngày 6 tháng 8 năm 2018*

**LÊ THỊ THU HÀ**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Lê Thị Thu Hà, nghiên cứu sinh khóa 29 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Tâm Thần, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS Nguyễn Kim Việt và PGS.TS Trần Hữu Bình.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày 6 tháng 8 năm 2018*

**LÊ THỊ THU HÀ**

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ATK	An thần kinh
CGI	Thang đánh giá chung về lâm sàng (The Clinical Global Impressions Scale)
CKS	Chỉnh khí sắc
CTC	Chống trầm cảm
DSM	Tài liệu chẩn đoán và thống kê các rối loạn tâm thần (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
GDHC	Giai đoạn hưng cảm
GDTC	Giai đoạn trầm cảm
ICD - 10	Bảng phân loại bệnh quốc tế lần thứ 10 (International Classification of Diseases, 10 <sup>th</sup> edition)
RLXLC	Rối loạn cảm xúc lưỡng cực
RLTCTD	Rối loạn trầm cảm tái diễn
TDKMM	Tác dụng không mong muốn
VSKTT	Viện Sức khỏe Tâm thần

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN</b> .....	<b>3</b>
1.1. TRẦM CẢM VÀ RỐI LOẠN CẢM XÚC LƯƠNG CỰC .....	3
1.1.1. Khái niệm về trầm cảm và rối loạn cảm xúc lưỡng cực .....	3
1.1.2. Lịch sử nghiên cứu, tên gọi, định nghĩa và phân loại rối loạn cảm xúc lưỡng cực .....	3
1.1.3. Bệnh nguyên, bệnh sinh rối loạn cảm xúc lưỡng cực .....	5
1.2. ĐẶC ĐIỂM TRẦM CẢM TRONG RỐI LOẠN CẢM XÚC LƯƠNG CỰC .	11
1.2.1. Đặc điểm chung của trầm cảm.....	11
1.2.2. Những đặc điểm trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực .....	15
1.3. ĐIỀU TRỊ TRẦM CẢM TRONG RỐI LOẠN CẢM XÚC LƯƠNG CỰC ....	25
1.3.1. Nguyên tắc điều trị .....	25
1.3.2. Các lựa chọn điều trị.....	30
1.3.3. Tái diễn giai đoạn bệnh và sự phục hồi chức năng.....	36
1.4. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU TRONG NƯỚC VÀ TRÊN THẾ GIỚI .....	39
1.4.1. Nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng của trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực .....	39
1.4.2. Nghiên cứu về thực trạng điều trị trầm cảm .....	42
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	<b>43</b>
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	43
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn .....	43
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	44
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	44
2.2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	44
2.2.2. Thiết kế nghiên cứu .....	44
2.2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu .....	45
2.2.4. Các công cụ nghiên cứu.....	45
2.2.5. Các biến số nghiên cứu.....	48
2.2.6. Cách thức thu thập số liệu .....	53

2.2.7. Xử lý số liệu, bàn luận kết luận và công bố khoa học .....	55
2.3. PHÂN TÍCH VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU .....	56
2.4. CÁC SAI SỐ TRONG NGHIÊN CỨU VÀ CÁCH KHẮC PHỤC.....	56
2.5. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU .....	57
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>58</b>
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG NHÓM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	58
3.1.1. Đặc điểm giới tính, nhóm tuổi tại thời điểm nghiên cứu .....	58
3.1.2. Đặc điểm về nơi cư trú, tình trạng hôn nhân, hoàn cảnh sống, trình độ học vấn .....	59
3.1.3. Đặc điểm về học vấn, nghề nghiệp .....	60
3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG TRẦM CẢM TRONG RỐI LOẠN CẢM XÚC LƯƠNG CỰC.....	61
3.2.1. Đặc điểm tiền sử rối loạn/ bệnh .....	61
3.2.2. Đặc điểm trầm cảm ở bệnh nhân nghiên cứu .....	65
3.2.3. Đặc điểm đáp ứng điều trị .....	76
3.3. ĐẶC ĐIỂM ĐIỀU TRỊ TRẦM CẢM TRONG RỐI LOẠN CẢM XÚC LƯƠNG CỰC .....	79
3.3.1. Đặc điểm số ngày điều trị theo thể bệnh .....	79
3.3.2. Đặc điểm sử dụng thuốc .....	80
3.3.3. Đặc điểm sự thuyên giảm các triệu chứng .....	84
3.3.4. Đặc điểm tình trạng bệnh lúc ra viện .....	86
3.3.5. Sự tuân thủ điều trị .....	87
3.3.6. Sự tái diễn, tái phát sau 12 tháng theo dõi.....	87
3.3.7. Chức năng cá nhân, nghề nghiệp, xã hội sau 12 tháng theo dõi ....	89
3.3.8. Một số yếu tố liên quan ảnh hưởng đến sự tái phát, tái diễn rối loạn cảm xúc lưỡng cực sau 12 tháng theo dõi điều trị .....	90
<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>92</b>
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG NHÓM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	92
4.1.1. Đặc điểm giới tính, tuổi bệnh nhân tại thời điểm nghiên cứu.....	92
4.1.2. Đặc điểm về nơi cư trú, tình trạng hôn nhân, hoàn cảnh sống, trình độ học vấn .....	93

4.1.3. Đặc điểm về học vấn, nghề nghiệp .....	94
4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG TRẦM CẢM TRONG RLCXLC .....	95
4.2.1. Đặc điểm tiền sử rối loạn bệnh .....	95
4.2.2. Đặc điểm lâm sàng trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực .	102
4.3. THỰC TRẠNG ĐIỀU TRỊ TRẦM CẢM TRONG RLCXLC .....	125
4.3.1. Đặc điểm số ngày điều trị theo thể bệnh .....	125
4.3.2. Đặc điểm sử dụng thuốc .....	126
4.3.3. Đặc điểm thuyên giảm các triệu chứng .....	130
4.3.4. Đặc điểm tình trạng bệnh lúc ra viện .....	134
4.3.5. Đặc điểm sự tuân thủ sau 12 tháng theo dõi .....	135
4.3.6. Sự tái diễn, tái phát sau 12 tháng theo dõi .....	136
4.3.7. Chức năng cá nhân, nghề nghiệp, xã hội sau 1 năm theo dõi .....	137
4.3.8. Một số yếu tố liên quan tới tái phát, tái diễn giai đoạn bệnh .....	138
4.4. NHỮNG ƯU ĐIỂM VÀ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU .....	140
4.4.1. Các tiến bộ .....	140
4.4.2. Các hạn chế .....	141
<b>KẾT LUẬN</b> .....	<b>142</b>
<b>KIẾN NGHỊ</b> .....	<b>144</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN</b>	
<b>QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Mười mục tiêu can thiệp quan trọng đối với RLCXLC .....	28
Bảng 1.2.	Mục tiêu của các phương pháp điều trị đối với RLCXLC .....	30
Bảng 1.3.	So sánh các hướng dẫn điều trị trầm cảm lưỡng cực cấp.....	31
Bảng 1.4.	Hướng dẫn điều trị rối loạn cảm xúc và lo âu của Canada .....	32
Bảng 1.5.	So sánh các hướng dẫn cho điều trị duy trì .....	35
Bảng 2.1.	Các tiêu chuẩn đáp ứng và diễn biến bệnh .....	47
Bảng 2.2.	Chỉ số hiệu quả trên thang CGI.....	48
Bảng 3.1.	Đặc điểm giới tính, nhóm tuổi .....	58
Bảng 3.2.	Đặc điểm cư trú, tôn giáo, hôn nhân, kinh tế gia đình .....	59
Bảng 3.3.	Đặc điểm học vấn, nghề nghiệp .....	60
Bảng 3.4.	Đặc điểm tuổi khởi phát.....	62
Bảng 3.5.	Đặc điểm giai đoạn bệnh đầu tiên .....	62
Bảng 3.6.	Đặc điểm số giai đoạn bệnh trước vào viện.....	63
Bảng 3.7.	Thời gian kéo dài các giai đoạn trầm cảm trước vào viện .....	64
Bảng 3.8.	Các triệu chứng thời kì khởi phát.....	67
Bảng 3.9.	Cách thức xuất hiện các triệu chứng thời kì khởi phát .....	68
Bảng 3.10.	Các triệu chứng đặc trưng thời kì toàn phát .....	69
Bảng 3.11.	Các triệu chứng phổ biến thời kì toàn phát.....	70
Bảng 3.12.	Các triệu chứng cơ thể thời kì toàn phát.....	71
Bảng 3.13.	Ý tưởng, toan tự sát .....	73
Bảng 3.14.	Các triệu chứng của trầm cảm không điển hình .....	73
Bảng 3.15.	Các triệu chứng hưng cảm trong trạng thái trầm cảm hỗn hợp ....	74
Bảng 3.16.	Các triệu chứng lo âu.....	75
Bảng 3.17.	Các cơn tức giận, dễ bị kích thích.....	76

Bảng 3.18.	Số ngày điều trị theo thể bệnh.....	79
Bảng 3.19.	Đặc điểm sử dụng phối hợp thuốc.....	80
Bảng 3.20.	Đặc điểm sử dụng thuốc chỉnh khí sắc.....	80
Bảng 3.21.	Đặc điểm sử dụng thuốc an thần kinh.....	81
Bảng 3.22.	Đặc điểm sử dụng thuốc chống trầm cảm.....	82
Bảng 3.23.	Đặc điểm các tác dụng không mong muốn.....	83
Bảng 3.24.	Trên thang điểm CGI.....	86
Bảng 3.25.	Trên thang BECK.....	86
Bảng 3.26.	Chức năng cá nhân, nghề nghiệp, xã hội sau 12 tháng.....	89
Bảng 3.27.	Một số yếu tố liên quan đến sự tái phát, tái diễn sau 12 tháng điều trị.....	90
Bảng 4.1.	So sánh tỷ lệ tái phát, tái diễn của chúng tôi với một số tác giả...	136

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Đặc điểm tiền sử gia đình mắc rối loạn tâm thần nội sinh.....	61
Biểu đồ 3.2.	Xuất hiện giai đoạn trầm cảm trong 4 tuần sau sinh.....	64
Biểu đồ 3.3.	Đặc điểm tiền sử sử dụng chất.....	65
Biểu đồ 3.4.	Một số yếu tố liên quan tới khởi phát giai đoạn bệnh hiện tại ...	65
Biểu đồ 3.5.	Đặc điểm thể bệnh theo ICD-10.....	66
Biểu đồ 3.6.	Đặc điểm mức độ bệnh lý theo thang BECK .....	66
Biểu đồ 3.7.	Đặc điểm phân loại thể bệnh theo DSM-5 .....	67
Biểu đồ 3.8.	Biểu hiện loạn thần.....	72
Biểu đồ 3.9.	Xuất hiện trạng thái hưng cảm, hưng cảm nhẹ sau bắt đầu điều trị.....	76
Biểu đồ 3.10.	Xuất hiện trạng thái trầm cảm hỗn hợp sau bắt đầu điều trị... ..	77
Biểu đồ 3.11.	Xuất hiện ý tưởng, hành vi tự sát sau bắt đầu điều trị.....	77
Biểu đồ 3.12.	Dung nạp điều trị.....	78
Biểu đồ 3.13.	Thuyên giảm các triệu chứng đặc trưng.....	84
Biểu đồ 3.14.	Thuyên giảm các triệu chứng phổ biến .....	84
Biểu đồ 3.15.	Thuyên giảm các triệu chứng cơ thể .....	85
Biểu đồ 3.16.	Đặc điểm tuân thủ điều trị.....	87
Biểu đồ 3.17.	Tỷ lệ trầm cảm mắc phải tích lũy trong 12 tháng .....	87
Biểu đồ 3.18.	Tỷ lệ hưng cảm nhẹ mắc phải tích lũy trong 12 tháng.....	88
Biểu đồ 3.19.	Tỷ lệ hưng cảm mắc phải tích lũy trong 12 tháng .....	88

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Mô hình sinh bệnh học trầm cảm của Akiskal và Mckinney.....	6
Hình 1.2:	Phân bố của rối loạn cảm xúc .....	16
Hình 1.3:	Quản lý trầm cảm lưỡng cực giai đoạn cấp tính.....	33
Hình 2.1:	Các bước thu thập số liệu.....	55

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Trầm cảm là trạng thái bệnh lý phổ biến trong lĩnh vực tâm thần học, đặc trưng bởi sự ức chế toàn bộ các mặt hoạt động tâm thần. Trên lâm sàng, trầm cảm có thể xuất hiện trong rối loạn cảm xúc và các rối loạn tâm thần khác (các rối loạn liên quan đến stress, rối loạn khí sắc thực tổn, rối loạn liên quan tới dùng chất...). Trong các rối loạn cảm xúc nội sinh, trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực chiếm một tỷ lệ đáng kể.

Việc chẩn đoán rối loạn cảm xúc lưỡng cực dễ dàng hơn khi bệnh nhân đã có tiền sử xuất hiện những giai đoạn hưng cảm, hưng cảm nhẹ. Tuy nhiên, dù đặc trưng của rối loạn cảm xúc lưỡng cực I là những giai đoạn hưng cảm, nhưng vẫn có tới 51,6% bệnh nhân có biểu hiện những giai đoạn đầu tiên là những giai đoạn trầm cảm [1], và việc chẩn đoán rối loạn cảm xúc lưỡng cực II càng khó khăn khi khó nhận diện những giai đoạn hưng cảm nhẹ. Vấn đề nhận diện sớm rối loạn cảm xúc lưỡng cực từ những giai đoạn trầm cảm ban đầu là một thách thức với các nhà lâm sàng. Do những nét tương đồng triệu chứng với trầm cảm trong bệnh lý khác, dẫn đến chậm trễ khi quyết định sử dụng thuốc chỉnh khí sắc trong điều trị và ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh. Việc sử dụng thuốc chống trầm cảm đơn thuần ở bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực không chỉ gây những hậu quả như làm tăng các giai đoạn rối loạn cảm xúc, các trạng thái hỗn hợp, gây trạng thái hưng cảm, tự sát, tăng số ngày mất chức năng ở bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực... mà còn làm tăng chi phí điều trị trực tiếp lẫn gián tiếp cho gia đình và xã hội.

So với các giai đoạn hưng cảm hay hưng cảm nhẹ, các giai đoạn trầm cảm ảnh hưởng lớn hơn, đáng kể hơn tới các chức năng cá nhân, nghề nghiệp, xã hội; sự suy giảm các chức năng này có tương quan rõ rệt với mức độ nặng của trầm cảm [2],[3]. Mục tiêu điều trị là giúp bệnh nhân sớm thuyên giảm

bệnh, ngăn ngừa xuất hiện các trạng thái cảm xúc khác, nâng cao hiểu biết của bệnh nhân và gia đình để tăng cường sự tuân thủ điều trị nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống. Trước đây, do sự thiếu hiểu biết về bệnh lý, thiếu các phương tiện điều trị phù hợp, việc điều trị trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực còn gặp nhiều khó khăn. Tuy nhiên, những năm gần đây với sự tiến bộ trong công nghệ dược phẩm, tâm lý trị liệu, cách thức quản lý, cũng như những hướng dẫn điều trị luôn được cập nhật với các bằng chứng khách quan, việc điều trị đã có những thay đổi phù hợp hơn.

Trên thế giới đã có những nghiên cứu đặc điểm lâm sàng trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực nhằm hỗ trợ chẩn đoán sớm. Đồng thời có những nghiên cứu đánh giá về điều trị, quản lý trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực. Tuy nhiên, tại Việt Nam các nghiên cứu về vấn đề này vẫn còn hạn chế và chưa đầy đủ. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài: “***Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và thực trạng điều trị trầm cảm ở người bệnh rối loạn cảm xúc lưỡng cực tại Viện Sức khỏe Tâm thần***” với 2 mục tiêu:

1. *Mô tả các đặc điểm lâm sàng trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực.*
2. *Đánh giá thực trạng điều trị trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực.*

## **CHƯƠNG 1**

### **TỔNG QUAN**

#### **1.1. TRẦM CẢM VÀ RỐI LOẠN CẢM XÚC LƯƠNG CỰC**

##### **1.1.1. Khái niệm về trầm cảm và rối loạn cảm xúc lưỡng cực**

Trầm cảm là một trạng thái bệnh lý của cảm xúc, biểu hiện bằng quá trình ức chế toàn bộ các hoạt động tâm thần: chủ yếu là ức chế cảm xúc, ức chế tư duy, và ức chế vận động [4].

Trầm cảm là một hội chứng, do ba nhóm nguyên nhân gây ra: trầm cảm nội sinh (trầm cảm trong rối loạn trầm cảm tái diễn (RLTCTD), rối loạn cảm xúc lưỡng cực (RLCXLC), rối loạn phân liệt cảm xúc...), trầm cảm do stress (trầm cảm xuất hiện sau các stress, phản ứng trầm cảm...), và trầm cảm thực tổn (trầm cảm do các bệnh thực tổn ở não hoặc các bệnh toàn thân, do nhiễm độc rượu...).

RLCXLC là một rối loạn cảm xúc nội sinh, mạn tính, đặc trưng bởi các giai đoạn hưng cảm (GDHC) hay hưng cảm nhẹ xen kẽ lẫn nhau hay đi kèm với các giai đoạn trầm cảm (GĐTC) [5],[6]. RLCXLC còn được gọi là rối loạn hưng trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, rối loạn phổ lưỡng cực [5]

##### **1.1.2. Lịch sử nghiên cứu, tên gọi, định nghĩa và phân loại rối loạn cảm xúc lưỡng cực**

RLCXLC đã được biết đến từ thời Hypocrate với các thuật ngữ mô tả rối loạn cảm xúc như thao cuồng (mania) và sâu uất (melancholia). Năm 1899, Emil Kraepelin đã mô tả thao cuồng và sâu uất là hai hình thái đối lập nhau trong một bệnh cảnh và đã đặt tên là “loạn thần hưng trầm cảm” (Psychose maniaco - dépressive: PMD). Ông nhận thấy ở những bệnh nhân này có khuynh hướng tái phát, tiên lượng tốt sau những cơn đầu và không bị sa sút trí tuệ như ở bệnh tâm thần phân liệt. Đến năm 1957, Karl Leonhard đề xuất

phân loại rối loạn cảm xúc (affective disorders) thành 2 thể: rối loạn cảm xúc đơn cực (unipolar disorder) và RLCXLC (Bipolar disorder) [7].

❖ ICD - 10 định nghĩa RLCXLC là rối loạn đặc trưng bởi ít nhất từ hai giai đoạn bệnh với khí sắc và mức độ hoạt động của bệnh nhân bị rối loạn rõ rệt [8]. Rối loạn này bao gồm từng lúc có sự tăng khí sắc, sinh lực và hoạt động (hung cảm nhẹ hoặc hưng cảm) và những lúc khác có sự giảm khí sắc, sinh lực và hoạt động (trầm cảm). Các giai đoạn bệnh lặp lại chỉ có hưng cảm hoặc trầm cảm cũng được phân loại là RLCXLC.

Định nghĩa của ICD - 10 bao gồm các phân nhóm nhỏ sau đây phản ánh bản chất của giai đoạn bệnh hiện thời:

- Hiện tại giai đoạn hưng cảm nhẹ (F31.0)
- Hiện tại giai đoạn hưng cảm không có các triệu chứng loạn thần (F31.1)
- Hiện tại giai đoạn hưng cảm có các triệu chứng loạn thần (F31.2)
- Hiện tại giai đoạn trầm cảm nhẹ hoặc vừa (F31.3)
- Hiện tại giai đoạn trầm cảm nặng không có các triệu chứng loạn thần (F31.4)
- Hiện tại giai đoạn trầm cảm nặng có các triệu chứng loạn thần (F31.5)
- Hiện tại giai đoạn hỗn hợp (F31.6)
- Hiện tại giai đoạn thuyên giảm (F31.7)
- Các RLCXLC khác (F31.8)
- Không biệt định (F31.9)

❖ Theo DSM – IV - TR, RLCXLC xảy ra ngay cả chỉ với một thời kỳ tăng khí sắc đơn lẻ mà không phải do lạm dụng chất hoặc một bệnh cơ thể [9].

Trong DSM - IV bao gồm 4 loại trong phổ lưỡng cực phản ánh các hình thái bệnh đã xảy ra trong cuộc đời của bệnh nhân:

- RLCXLC I: có ít nhất một GĐHC hoặc hỗn hợp; thường có các GĐTC điển hình nhưng không bắt buộc phải có.
- RLCXLC II: có ít nhất một GĐHC nhẹ và ít nhất một GĐTC điển hình; không có các GĐHC hoặc hỗn hợp.



- Rối loạn khí sắc chu kỳ: các triệu chứng trầm cảm và hưng cảm nhẹ kéo dài, không có các giai đoạn trầm cảm điển hình hoặc hưng cảm.

- RLCXLC không biệt định: các triệu chứng hưng cảm nhưng không đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán lưỡng cực I, lưỡng cực II hoặc khí sắc chu kỳ; các triệu chứng trầm cảm không bắt buộc phải có.

DSM - IV - TR bao gồm các loại sau để chỉ rõ tính chất của giai đoạn bệnh hiện thời:

- |   |                   |
|---|-------------------|
| - Hiện tại giai đoạn trầm cảm điển hình | - Khí sắc chu kỳ  |
| - Hiện tại giai đoạn hưng cảm           | - Chu kỳ nhanh    |
| - Hiện tại giai đoạn hưng đoạn cảm nhẹ  | - Không biệt định |
| - Hiện tại giai đoạn hỗn hợp            |                   |

#### ❖ DSM-V [10]

RLCXLC I hiện nay là khái niệm thay thế cho rối loạn hưng - trầm cảm trước đây hay loạn thần cảm xúc được mô tả trong thế kỉ 19, khác với mô tả cổ điển về một rối loạn không có cả triệu chứng loạn thần hoặc giai đoạn trầm cảm điển hình. Tuy nhiên, đa số bệnh nhân có các triệu chứng đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn của GDHC thì cũng có những GDTC điển hình.

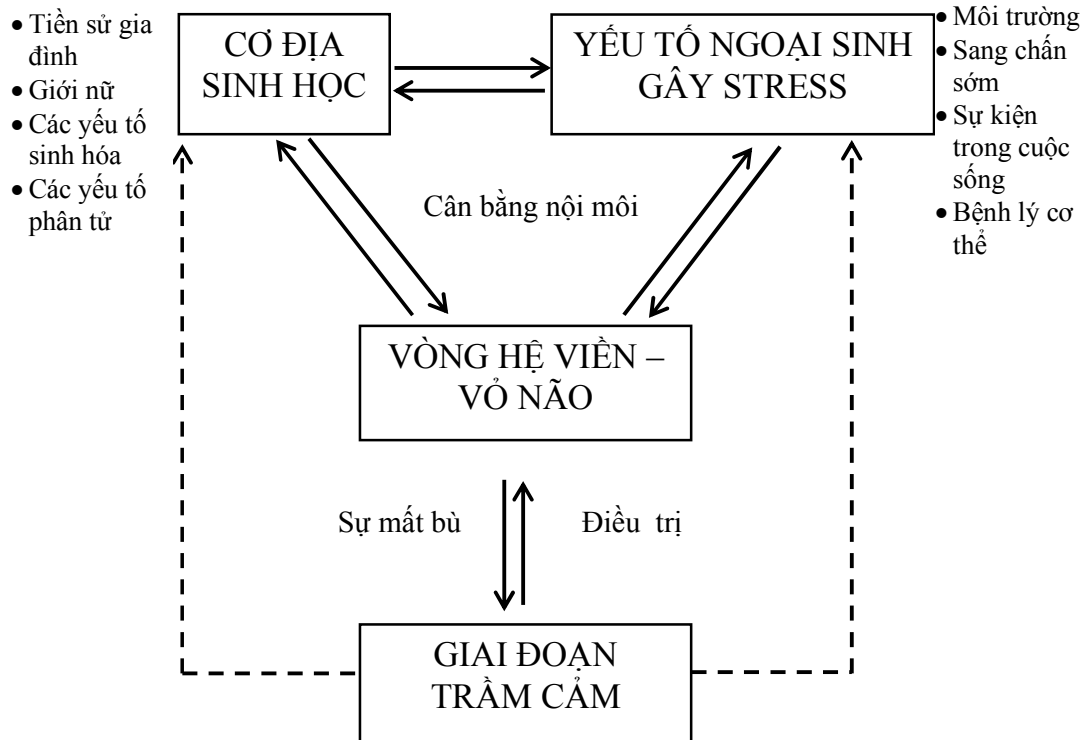
RLCXLC II, yêu cầu phải có ít nhất 1 GDTC điển hình và ít nhất một GDHC nhẹ. Hiện nay, nó không bị coi là nhẹ hơn RLCXLC I nữa vì khoảng thời gian bệnh nhân bị trầm cảm và cảm xúc không ổn định ở những bệnh nhân này thường gây suy giảm nghiêm trọng chức năng nghề nghiệp và xã hội.

### **1.1.3. Bệnh nguyên, bệnh sinh rối loạn cảm xúc lưỡng cực**

#### ***1.1.3.1. Sinh bệnh học của trầm cảm***

Bệnh nguyên, bệnh sinh của trầm cảm được nghiên cứu từ lâu và đã có rất nhiều giả thuyết khác nhau giải thích về trầm cảm. Tuy nhiên, mô hình sinh bệnh học của Akiskal và Mckinney (1973) được nhiều tác giả ủng hộ

[11]. Mô hình này mô tả sự tác động qua lại giữa yếu tố sinh học của cá thể, các yếu tố gây stress ngoại sinh và vòng hệ viền - vỏ não. Khi hệ thống này mất bù sẽ dẫn đến rối loạn trầm cảm.



**Hình 1.1: Mô hình sinh bệnh học trầm cảm của Akiskal và Mckinney (1973)**

### 1.1.3.2. Bệnh nguyên, bệnh sinh của rối loạn cảm xúc lưỡng cực

Bệnh nguyên, cơ chế bệnh sinh chính xác của RLCXLC hiện tại cho đến nay vẫn chưa được sáng tỏ. Có rất nhiều giả thuyết được đưa ra liên quan đến di truyền, các yếu tố sinh học thần kinh (chất dẫn truyền thần kinh, hệ thống tín hiệu thứ hai, nội tiết tố thần kinh, giải phẫu chức năng hệ thần kinh, sự thoái hoá tế bào và tác nhân bảo vệ tế bào thần kinh của thuốc chống trầm cảm (CTC)...), các yếu tố tâm lý, các yếu tố môi trường xã hội. Dưới đây là một số giả thuyết nổi bật về bệnh nguyên, bệnh sinh RLCXLC.

## ❖ **Yếu tố di truyền và bẩm sinh**

### ✓ *Các nghiên cứu về gia đình, cặp song sinh, và con nuôi*

Các bằng chứng cho thấy yếu tố di truyền có ảnh hưởng đến RLCXLC và tỷ lệ bệnh hầu như không thay đổi theo sự khác nhau của từng cá nhân hoặc nghịch cảnh xã hội. Thân nhân bậc 1 của những bệnh nhân RLCXLC có tỷ lệ bị rối loạn cảm xúc cao hơn đáng kể (bao gồm lưỡng cực I, lưỡng cực II và trầm cảm điển hình) so với thân nhân của những người không mắc các rối loạn tâm thần ở nhóm chứng [5].

### ✓ *Các nghiên cứu về di truyền phân tử*

Người ta đã xác định nhiều vị trí liên kết và các gen chịu trách nhiệm trong các nghiên cứu di truyền mức độ phân tử trong RLCXLC. Các vị trí gen có liên quan đến tính cảm nhiễm với RLCXLC được lặp lại trong các nghiên cứu liên kết di truyền là: 4p16-p15, 6q16-q22, 8q24, 10q25-q26, 12q23-q24, 13q31-q32, 18p11q12, 18q21-q23, 21q22 [12]. Khả thú vị là có nhiều vùng trùng lặp với những vị trí gen có liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt.

## ❖ **Yếu tố sinh học thần kinh**

Một loạt các giả thuyết về sinh hoá não, nội tiết thần kinh, giải phẫu học thần kinh và sinh lý học thần kinh đã được đặt làm nền tảng cơ bản cho sinh học của RLCXLC. Cho đến nay, việc xác định rõ ràng rằng RLCXLC có là một bệnh lý cụ thể của một hệ thống sinh hoá cụ thể, một vị trí giải phẫu thần kinh cụ thể hay một hệ thống sinh lý cụ thể vẫn là một thách thức.

### ✓ *Giả thuyết về các chất dẫn truyền thần kinh*

Bằng việc mở rộng các nghiên cứu về trầm cảm và hoạt động của các thuốc CTC, một vài giả thuyết về chất dẫn truyền thần kinh đã được đề xuất. Nổi bật lên trong số này là giả thuyết về catecholamin. Giảm số lượng norepinephrin hoặc hoạt tính của nó được cho là gây ra trầm cảm. Một loạt các nghiên cứu của Bunney và cộng sự đã mở rộng một cách chi tiết các quan

sát này lên RLCXLC, đề xuất rằng sự thay đổi chức năng catecholamin đóng vai trò trong sự chuyển pha sang hưng phấn [12].

Dopamin, chất được tập trung nghiên cứu chủ yếu trong bệnh tâm thần phân liệt, trước đó ít được quan tâm trong RLCXLC, ngày nay cũng nhận được sự chú ý một cách đáng kể trong nghiên cứu về hưng cảm. Dopamin có thể đóng vai trò bên dưới ở một số đặc điểm nổi bật của hưng cảm bao gồm loạn thần [13], sự thay đổi trong mức độ hoạt động [13] và hệ thống tưởng thưởng [12]. Với tác động chủ yếu lên hệ dopaminergic của nomifensin và bupropion đã cho thấy vai trò của dopamin trong các rối loạn cảm xúc. Gần đây, sự phổ biến của các thuốc an thần kinh (ATK) trong điều trị hưng cảm và có lẽ cả dự phòng hưng trầm cảm, cụ thể là việc sử dụng các thuốc ATK thế hệ thứ hai, càng ủng hộ cho vai trò của dopamin trong các rối loạn này.

Serotonin vẫn nhận được sự chú ý như là nền tảng của các rối loạn cảm xúc, và một giả thuyết được biết rộng rãi mà trong đó nhấn mạnh rằng, sự thay đổi serotonin gây ra sự bất ổn định của hệ thống catechol - dẫn đến các GDHC và trầm cảm sau tai biến mạch máu não diện rộng, nhưng giả thuyết này lại không được tiếp tục nghiên cứu [12]. Trong khi chất dẫn truyền thần kinh serotonin nhận được sự chú ý nhiều trong RLCXLC, nhưng dường như nó lại có ít vai trò trong sinh lý bệnh của rối loạn này [14], mà chủ yếu được nhắc về tác dụng gây hưng cảm do sử dụng thuốc CTC [15].

Janowsky D.S. và cộng sự đề xuất rằng sự suy giảm acetylcholin có liên quan tới hưng cảm [16]. Các bằng chứng gần đây cũng gợi ý rằng GABA cũng có liên quan tới sinh lý bệnh của RLCXLC [17]. Sự dẫn truyền thần kinh hệ glutamat cũng được quan tâm, dựa trên các dữ liệu nghiên cứu hình ảnh học in vitro và in vivo, hướng nghiên cứu này đòi hỏi mở rộng sự tập trung nghiên cứu từ tế bào thần kinh sang gồm cả tế bào thần kinh đệm [18].

✓ ***Giả thuyết về hệ thống tín hiệu thứ hai***

Các hướng mới tập trung nghiên cứu cơ chế trong tế bào (sau synap), được biết đến là hệ thống truyền tin thứ hai (đôi khi là thứ ba, thứ tư). Khi các chất dẫn truyền thần kinh bám vào các receptor sau synap, một chuỗi các sự kiện bên trong tế bào được khởi phát, mà các sự kiện này được điều chỉnh bởi hệ thống hoá học liên kết với các receptor này. G-proteins liên kết các receptor này tới hệ thống tín hiệu thứ hai, các tín hiệu này lại liên kết với protein kinase điều khiển quá trình tổng hợp và điều hành các thành phần trong tế bào [19]. Nhiều bằng chứng chỉ ra rằng các thuốc chỉnh khí sắc (CKS) tác động trên G-protein hoặc các chất truyền tin thứ hai khác.

✓ ***Giả thuyết về nội tiết tố thần kinh***

Hoạt động của hệ limbic có vai trò trung gian liên quan đến các trạng thái cảm xúc điều khiển giải phóng các hormone tuyến yên - một tuyến quan trọng trong hệ thống nội tiết các hệ trục: "Dưới đồi - tuyến yên - tuyến giáp" (HPT), "dưới đồi - tuyến yên - thượng thận" (HPA) và "dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục" (HPGH). Hormon tăng trưởng (GH) khi bị rối loạn sẽ dẫn đến thay đổi về nội tiết và có liên quan đến rối loạn cảm xúc. Sự tăng hoạt động của hệ trục HPA được nhận thấy ở ít nhất 50% bệnh nhân trầm cảm: khi mất điều hòa hệ thống HPA làm tăng cortisol trong máu dẫn tới làm giảm serotonin. Rối loạn hoạt động của trục HPT cũng xuất hiện ở bệnh nhân trầm cảm: TRH của vùng dưới đồi kích thích tuyến yên giải phóng TSH - có vai trò điều hòa sản xuất hormone tuyến giáp T3, T4, khi TSH tăng cao dẫn tới RLCXLC. Khoảng 4% bệnh nhân rối loạn cảm xúc có tăng nồng độ TSH, hơn nữa có khoảng 25 - 70% bệnh nhân giảm đáp ứng TSH đối với TRH [19],[20].

Một số nghiên cứu nhận thấy rối loạn trầm cảm hay gặp ở phụ nữ, các giai đoạn trầm cảm thường xuất hiện liên quan với các thời kỳ dậy thì, có thai, sau sinh đẻ, chu kỳ kinh nguyệt [20]

### ✓ *Giả thuyết về hình ảnh học cấu trúc và chức năng hệ thần kinh*

Một vài nghiên cứu hình ảnh về cấu trúc não bộ thấy rằng, ở bệnh nhân RLCXLC giảm thể tích vỏ não trước trán, điều này có thể gặp ở giai đoạn sớm của bệnh. Bên cạnh đó, một vài nghiên cứu thấy sự tăng thể tích thể vân và phi đại amygdala. Khi thực hiện kiểm tra dưới sự hỗ trợ của MRI, hình ảnh thấy rằng những cá nhân với rối loạn hưng trầm cảm có bằng chứng trong việc giảm tính toàn vẹn tế bào ở vùng vỏ não trước trán và vùng thể vân.

Một điều cần chú ý rằng, những bệnh nhân RLCXLC có sự suy giảm chuyển hoá toàn bộ não bộ. Thêm vào đó, hình ảnh học chức năng sử dụng PET hoặc SPECT thấy sự giảm tuần hoàn máu não và chuyển hoá ở các giai đoạn trầm cảm lưỡng cực.

Bên cạnh đó, các giả thuyết về thoái hoá tế bào và chức năng bảo vệ tế bào của thuốc. Giả thuyết về các hệ thống phức tạp trong não. Giả thuyết về bất thường điện giải cũng được đề cập, song còn nhiều tranh cãi và thiếu bằng chứng.

### ❖ **Yếu tố nhận thức**

Các giả thuyết tâm lý học về rối loạn cảm xúc được nói nhiều, bao gồm giả thuyết về nhận thức, hành vi, mối quan hệ cá nhân với những người khác và giả thuyết phân tâm. Trong khi những giả thuyết đó có thể có vai trò trong việc làm xuất hiện một giai đoạn cụ thể, nhưng nhiều nghiên cứu đều tin rằng RLCXLC là bệnh lý thuộc về sinh học và các yếu tố tâm lý khởi phát một hệ thống sinh học cụ thể. Tuy nhiên các nghiên cứu về tâm lý học chủ yếu tập trung vào rối loạn trầm cảm, chỉ có một số ít nghiên cứu về vai trò của yếu tố này với RLCXLC.

### ❖ **Yếu tố xã hội, môi trường**

#### ✓ *Các stress tâm lý*

Các quan sát lâm sàng đều thấy rằng, các sang chấn trong đời sống thường xuất hiện trước các giai đoạn rối loạn cảm xúc. Mối quan hệ này không chỉ có

ở RLCXLC, mà còn ở cả RLCTD. Một giả thuyết được đề xuất để giải thích cho hiện tượng này là: stress đi cùng với giai đoạn bệnh đầu tiên dẫn đến những thay đổi kéo dài trong cấu trúc sinh học não bộ. Sự thay đổi kéo dài này có thể làm thay đổi chức năng của các chất dẫn truyền thần kinh khác nhau và hệ thống tín hiệu bên trong tế bào – các thay đổi này có thể gồm cả việc làm chết tế bào và suy giảm một cách đáng kể các mối liên hệ giữa các neuron tại synap. Hậu quả là, bệnh nhân có nguy cơ trải qua các giai đoạn bệnh tiếp theo của rối loạn cảm xúc, thậm chí là không cần một stress bên ngoài [19].

## **1.2. ĐẶC ĐIỂM TRẦM CẢM TRONG RỐI LOẠN CẢM XÚC LƯƠNG CỰC**

### **1.2.1. Đặc điểm chung của trầm cảm**

Trầm cảm ở người bệnh RLCXLC là trầm cảm nội sinh nên thường biểu hiện đầy đủ các triệu chứng của một giai đoạn trầm cảm điển hình.

#### **1.2.1.1. Theo y văn [20]**

Giai đoạn trầm cảm thường hình thành từ từ trong nhiều ngày với biểu hiện khí sắc ngày càng suy giảm sau đó xuất hiện đủ bộ ba triệu chứng trầm cảm:

##### **- Cảm xúc bị ức chế:**

Là triệu chứng chủ yếu nhất biểu hiện bằng cảm xúc buồn rầu ở các mức độ khác nhau: chán nản, thất vọng, có trạng thái buồn chán nặng nề, sâu sắc, buồn không lối thoát dễ dẫn đến tự sát.

Buồn có thể kèm theo trạng thái bứt rứt toàn thân, cảm giác khó chịu, đau thắt ở ngực và cơ thể, uể oải, mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ.

Buồn chán nặng nề có thể kèm theo triệu chứng mất cảm giác tâm thần một cách đau khổ. Người bệnh cảm thấy đau đớn nặng trĩu, không lối thoát, tất cả quá khứ đau buồn, thất bại, tương lai ảm đạm, thê lương. Buồn chán thường kèm theo giải thể nhân cách và tri giác sai thực tại, tất cả dường như lơ mơ, ảm đạm, đen tối, cơ thể tan rã, dòng máu bị tắc nghẽn, tim đập chậm lại hoặc liên hồi.

Nỗi buồn của người bệnh thường được phản ánh rõ rệt trên nét mặt, cử chỉ, dáng điệu, mắt róm lệ, hoặc nằm co quắp ở chỗ tối.

**- Tư duy bị ức chế**

Quá trình liên tưởng chậm chạp, hồi ức khó khăn, tư duy bị chìm đắm trong những chủ đề trầm cảm.

Người bệnh thường nói chậm, nói nhỏ, thì thào từng tiếng một, trả lời câu hỏi khó khăn, đôi khi không nói, có khi rên rỉ, khóc lóc. Bệnh nhân cảm thấy mình hèn kém, mắc tội lớn, sai lầm chồng chất với xã hội và gia đình. Các biểu hiện này gắn liền với ý tưởng tự ti và tự buộc tội, người bệnh từ chối mọi sự săn sóc, cho rằng mình không xứng đáng được nằm viện, được điều trị để nhận sự quan tâm của người khác.

Đôi khi xuất hiện hoang tưởng nghi bệnh.

Trong trường hợp nặng, người bệnh có ý tưởng tự sát dai dẳng và hành vi tự sát có thể xảy ra bất cứ lúc nào.

**- Hoạt động bị ức chế:**

Người bệnh ngồi hoặc nằm im hàng giờ, khom lưng, cúi đầu, nằm ở giường hàng ngày, có khi hàng tháng. Hoạt động bị ức chế hoặc tác phong đơn điệu, đi lơ đãng, quanh quẩn trong phòng.

Trên cơ sở hoạt động bị ức chế có thể xuất hiện cơn buồn chán sâu sắc, thất vọng nặng nề, gọi là cơn xung động trầm cảm: la hét, thôn thức, lăn lộn. Trong cơn bệnh nhân có thể tự sát rất nhanh như nhảy qua cửa sổ, tự đâm chém, cho tay vào cầu dao điện. Có trường hợp giết người thân, thường là cha mẹ, con cái, vợ/ chồng rồi tự sát.

**- Các rối loạn tâm thần khác:**

Triệu chứng loạn thần có thể gặp trong các trường hợp trầm cảm nặng. Hoang tưởng thường là bị tội, tự buộc tội nhưng cũng có thể là hoang tưởng bị hại, bị theo dõi. Ảo giác hay gặp là ảo thanh, nghe thấy tiếng nói tố cáo tội lỗi của mình hay báo trước hình phạt, có khi người bệnh nghe thấy tiếng khóc than của đám ma.



Chú ý giảm sút do bị ức chế: người bệnh than phiền rằng họ không thể suy nghĩ tốt như trước, mau quên, kém tập trung chú ý, dễ bị đãng trí.

Lo âu là một triệu chứng song hành với trầm cảm: người bệnh thường có cảm giác lo lắng, bồn chồn, bất an, sợ hãi cho tình trạng sức khỏe và cho tương lai của mình. Biểu hiện của lo âu mà người bệnh hay than phiền là các rối loạn thần kinh thực vật như cảm giác hồi hộp, khó thở, đánh trống ngực, tim đập nhanh, đau đầu, run rẩy chân tay, cảm giác nóng rát trong bụng, vã mồ hôi, buồn nôn. Người bệnh khó vào giấc ngủ vì suy nghĩ nghiền ngẫm trong đêm, thức giấc lúc nửa đêm hoặc gặp ác mộng.

**- Những rối loạn khác**

Rối loạn giấc ngủ là một triệu chứng rất phổ biến, biểu hiện bằng kém về chất lượng hoặc rút ngắn thời gian ngủ, ác mộng, thức giấc sớm. Một số bệnh nhân ngủ nhiều nhưng khi thức giấc vẫn có cảm giác mệt mỏi, không thoải mái.

Cảm giác ngon miệng thường giảm hoặc mất. Thường kèm theo giảm trọng lượng cơ thể. Một số ít có thể ăn nhiều hơn bình thường dẫn đến tăng cân.

Giảm hoặc mất khả năng tình dục (ở phụ nữ có thể gặp mất kinh hoặc lãnh cảm) và một số phàn nàn về các triệu chứng cơ thể khác nhiều khi đa dạng, nặng nề, mang tính chất nghi bệnh làm cho người bệnh thường đến gặp các bác sĩ nội khoa trước.

Các triệu chứng cơ năng của hệ thần kinh, tim mạch, hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu...

**1.2.1.2. Theo phân loại bệnh quốc tế lần thứ 10 (ICD 10) [8]**

Trầm cảm là trạng thái rối loạn cảm xúc biểu hiện bằng 3 triệu chứng đặc trưng và 7 triệu chứng phổ biến.

**❖ Các triệu chứng đặc trưng bao gồm**

- Khí sắc giảm: Khí sắc giảm đến mức độ không bình thường đối với một cá nhân. Triệu chứng này hiện diện gần như cả ngày và hầu như trong mọi ngày không chịu ảnh hưởng nhiều bởi hoàn cảnh.

- Mất những quan tâm, thích thú trong các hoạt động mà khi bình thường vẫn làm bệnh nhân thích thú.

- Giảm năng lượng và tăng mệt mỏi

❖ *Những triệu chứng phổ biến bao gồm*

- Giảm sút sự tập trung và chú ý

- Giảm sút tính tự trọng và lòng tự tin

- Những ý tưởng bị tội và không xứng đáng

- Nhìn vào tương lai ảm đạm, bi quan

- Ý tưởng và hành vi tự hủy hoại cơ thể hoặc tự sát

- Rối loạn giấc ngủ

- Thay đổi cảm giác ngon miệng (tăng hoặc giảm) với sự thay đổi trọng lượng cơ thể tương ứng.

Người bệnh được chẩn đoán giai đoạn trầm cảm khi có từ 2/3 triệu chứng đặc trưng và từ 2/7 triệu chứng phổ biến trở lên. Thời gian tối thiểu để chẩn đoán giai đoạn trầm cảm là từ 2 tuần, nhưng nếu các triệu chứng đặc biệt nặng và khởi phát rất nhanh thì có thể làm chẩn đoán này trước 2 tuần.

❖ *Những triệu chứng cơ thể:*

- Mất những quan tâm thích thú trong các hoạt động mà khi bình thường vẫn làm bệnh nhân thích thú.

- Thiếu các phản ứng cảm xúc đối với những sự kiện hoặc những hành động mà khi bình thường vẫn gây ra những phản ứng cảm xúc.

- Thức giấc sớm ít nhất 2 giờ so với bình thường.

- Trầm cảm nặng lên vào buổi sáng.

- Có bằng chứng khách quan về sự chậm chạp tâm thần vận động hoặc kích động (được nhận thấy hoặc do người khác kể lại).

- Giảm nhiều cảm giác ngon miệng.

- Sụt cân: 5% hoặc nhiều hơn trọng lượng cơ thể so với tháng trước đó.

- Mất dục năng rõ rệt.

### ***1.2.1.3. Theo sổ tay chẩn đoán và thống kê các rối loạn tâm thần (DSM-5) của hiệp hội tâm thần học Hoa Kỳ [10]***

- Khí sắc trầm hầu như suốt ngày qua lời khai chủ quan của người bệnh (ví dụ: cảm thấy buồn hay trống rỗng) hay biểu thị qua sự quan sát của những người khác (ví dụ: khóc lóc).

- Giảm rõ sự quan tâm thích thú trong tất cả hoặc hầu hết các hoạt động. Triệu chứng này biểu hiện gần như suốt ngày (qua lời kể chủ quan của người bệnh hay qua sự quan sát của những người khác).

- Sụt cân đáng kể khi không ăn kiêng, tăng cân (ví dụ: thay đổi > 5% trọng lượng cơ thể trong 1 tháng), chán ăn hoặc tăng ngon miệng.

- Mất ngủ hoặc ngủ nhiều.

- Kích động hoặc chậm chạp tâm thần vận động (được quan sát bởi những người khác, chứ không hẳn là cảm giác chủ quan như là bồn chồn hoặc chậm chạp).

- Mệt mỏi hoặc mất sinh lực

- Cảm giác vô dụng hoặc tội lỗi quá mức hay không hợp lý (có thể là hoang tưởng).

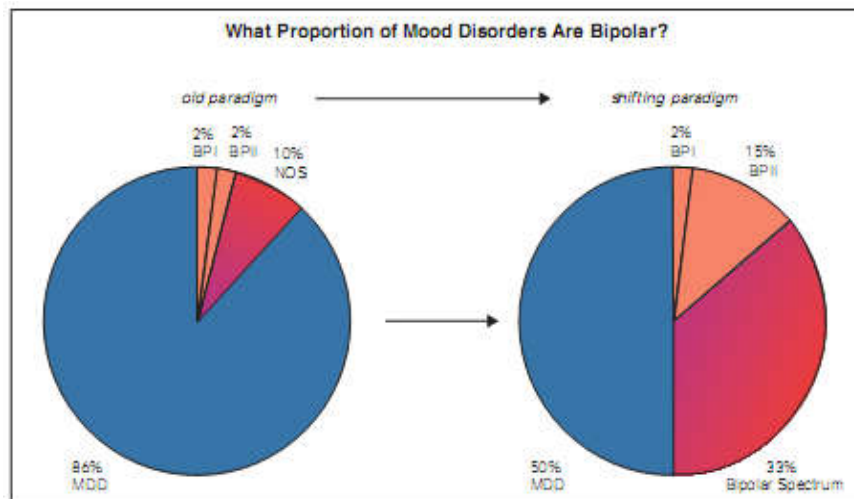
- Giảm khả năng suy nghĩ, tập trung hoặc thường do dự (qua lời kể chủ quan của người bệnh hay qua sự quan sát của những người khác).

- Suy nghĩ về cái chết (không chỉ là cảm giác sợ chết), ý tưởng muốn tự sát tái diễn nhiều lần mà không có một kế hoạch cụ thể hoặc có toan tính tự sát trước đó hoặc có một kế hoạch cụ thể cho việc tự sát.

### **1.2.2. Những đặc điểm trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực**

Một trong những tiến bộ quan trọng trong nhận biết về rối loạn cảm xúc trong những năm gần đây là sự thừa nhận rằng nhiều bệnh nhân từng được coi là mắc rối loạn trầm cảm điển hình (major depressive disorder - MDD) nhưng thực

ra lại mắc RLCXLC. Đặc biệt là RLCXLC II hoặc là một trong những trường hợp trong phổ lưỡng cực (hình 1.2). Kể từ khi những bệnh nhân có triệu chứng RLCXLC có nhiều giai đoạn trong đời trong trạng thái trầm cảm hơn là hưng cảm, hưng cảm nhẹ, hoặc trạng thái hỗn hợp. Điều này có nghĩa rằng nhiều bệnh nhân trầm cảm trong quá khứ đã bị chẩn đoán sai là trầm cảm đơn cực và chỉ được điều trị bằng thuốc CTC thay vì được chẩn đoán là RLCXLC và điều trị hàng đầu với lithium, thuốc chống động kinh có tác dụng CKS, và/hoặc thuốc chống loạn thần không điển hình trước khi dùng một thuốc CTC [21].



**Hình 1.2: Phân bố của rối loạn cảm xúc**

Có tới một nửa số bệnh nhân từng được coi là rối loạn trầm cảm đơn cực sau đó được chẩn đoán là mắc RLCXLC (hình 1.2), và mặc dù họ không phải là đối tượng cho đơn trị liệu thuốc CTC, nhưng đây thường là điều trị mà họ nhận được khi bản chất lưỡng cực của họ không được nhận ra. Đơn trị liệu bằng thuốc CTC cho bệnh nhân RLCXLC không những làm tăng giai đoạn rối loạn cảm xúc, các trạng thái hỗn hợp, và chuyển đổi sang hưng cảm nhẹ và hưng cảm như đã đề cập ở trên, mà cũng có thể góp phần làm tăng tự sát ở những bệnh nhân trẻ (trẻ em và những người dưới 25 tuổi) được điều trị với thuốc CTC.

Do đó, điều quan trọng là nhận ra liệu một giai đoạn trầm cảm là trầm cảm trong RLCXLC (trầm cảm lưỡng cực) hay rối loạn trầm cảm điển hình (trầm cảm đơn cực). Điều này có thể được gợi ý từ việc khai thác thông tin từ các phương diện: (1) đặc điểm triệu chứng, (2) diễn biến của bệnh lý, (3) tiền sử gia đình và (4) sự không đáp ứng điều trị.

### **1.2.2.1. Đặc điểm triệu chứng**

Các triệu chứng hiện tại của trầm cảm lưỡng cực được cho rằng giống với những triệu chứng quan sát thấy trong trầm cảm đơn cực. Tuy nhiên, dường như vẫn có những sự khác biệt về cách thức biểu hiện lâm sàng của trầm cảm đơn cực và trầm cảm lưỡng cực. Những nét khác biệt này được ghi ở dưới:

---

#### **Khác biệt trong biểu hiện lâm sàng giữa trầm cảm lưỡng cực và đơn cực**

---

Phổ biến trong trầm cảm lưỡng cực hơn là đơn cực

- Các triệu chứng không điển hình
  - Loạn thần
  - Trạng thái trầm cảm hỗn hợp
  - Trầm cảm lo âu/kích động
  - Tính dễ bị kích thích/ cơn tức giận
- 

Các triệu chứng trầm cảm không điển hình dường như phổ biến hơn trong trầm cảm lưỡng cực so với trầm cảm đơn cực [22],[23]. Trong một nghiên cứu kéo dài hơn 10 năm của Liên hiệp các Viện Nghiên cứu tâm thần Quốc gia ở Châu Âu về trầm cảm trên các bệnh nhân trầm cảm, các đặc điểm không điển hình là yếu tố dự báo của RLCXLC, trái ngược với trầm cảm đơn cực [24]. Tiêu chuẩn chẩn đoán của DSM-IV-TR các triệu chứng không điển hình bao gồm: ngủ nhiều, tăng cảm giác ngon miệng, nhạy cảm với sự ruồng bỏ, cảm giác chân tay nặng như chì, và còn phản ứng cảm xúc (ví dụ, phản ứng cảm xúc hợp lý với các sự kiện tích cực).

Định nghĩa của DSM-IV-TR cho thấy các trầm cảm không điển hình chặt chẽ hơn so một vài định nghĩa lâm sàng chủ yếu tập trung vào đặc điểm giấc ngủ và cảm giác ngon miệng. Một quan sát lâm sàng cho kết quả hầu hết bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực chỉ có triệu chứng tăng thời lượng ngủ nhưng giảm cảm giác ngon miệng hoặc ngược lại. Nếu định nghĩa trầm cảm điển hình là giảm cả thời lượng giấc ngủ và giảm cảm giác ngon miệng, và một trầm cảm không điển hình là sự hiện diện của các đặc điểm như đã mô tả ở trên, thì khoảng 90% các giai đoạn trầm cảm lưỡng cực có các đặc điểm không điển hình đó, trong khi chỉ khoảng một nửa số trầm cảm đơn cực có điều này [25].

Trầm cảm loạn thần cũng xuất hiện nhiều ở trầm cảm lưỡng cực hơn là trầm cảm đơn cực [26]. Thường thì sự xuất hiện của triệu chứng loạn thần dường như khó phát hiện. Điều này là do các bệnh nhân trầm cảm loạn thần dường như có xu hướng còn khả năng phán xét tình trạng bệnh hơn so với bệnh nhân hưng cảm và tâm thần phân liệt, do đó họ có xu hướng che giấu các triệu chứng loạn thần [27]. So với các bệnh nhân trầm cảm không có loạn thần, ở bệnh nhân trầm cảm loạn thần, các triệu chứng chủ yếu xuất hiện là buộc tội quá mức và kích động hoặc chậm chạp tâm thần vận động [28]. Do đó, với những bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực mà có triệu chứng tự buộc tội hoặc kích động nên được khai thác kỹ về các triệu chứng loạn thần. Kinh nghiệm lâm sàng cũng gợi ý rằng trầm cảm loạn thần ở những người trẻ là biểu hiện sớm của RLCXLC. Ở những bệnh nhân đó, đặc biệt là bệnh nhân có tiền sử gia đình có RLCXLC, cần phải cân nhắc một cách cẩn trọng sử dụng thuốc CKS hơn là thuốc CTC.

Trầm cảm với các triệu chứng hỗn hợp được định nghĩa trong DSM 5 là trầm cảm điển hình mà có ít nhất 3 triệu chứng của hưng cảm/hưng cảm nhẹ xảy ra đồng thời trong GĐTC [10]. Khác với DSM IV TR, trong phiên bản thứ

5 này, trạng thái trầm cảm với triệu chứng hỗn hợp thay thế cho khái niệm “giai đoạn hỗn hợp”, trạng thái này được biệt định ở cả trầm cảm đơn cực lẫn trầm cảm lưỡng cực, thay vì như trước đó “giai đoạn hỗn hợp” chỉ có giai đoạn hỗn hợp ở RLCXLC I. Định nghĩa này, không hoàn toàn đồng nhất với trầm cảm kích động [29], bởi trước khi xuất bản DSM-5, hầu hết các định nghĩa về trạng thái trầm cảm hỗn hợp đòi hỏi sự hiện diện của ít nhất 2 hoặc 3 triệu chứng hưng cảm cùng với một giai đoạn trầm cảm [30]. Các triệu chứng giống hưng cảm này chủ yếu là tăng hoạt động tâm thần, tư duy mau lẹ hoặc phi tán, xen lẫn các đợt giảm nhu cầu ngủ. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng các định nghĩa về trạng thái trầm cảm “hỗn hợp” phổ biến ở những bệnh nhân RLCXLC II [30], [31] và nhiều hơn ở những bệnh nhân RLCXLC hơn là rối loạn cảm xúc đơn cực [32]. Trong một báo cáo, Benazzi F thấy rằng trầm cảm với 2 triệu chứng hưng cảm xuất hiện ở 71,8% bệnh nhân RLCXLC II so với 41,5% ở bệnh nhân đơn cực, trong khi trầm cảm với 3 triệu chứng có trong 46,6% bệnh nhân lưỡng cực II so với 7,6% bệnh nhân đơn cực [33]. Một nghiên cứu theo dõi 563 bệnh nhân, Benazzi F xác nhận tỷ lệ lưu hành của trạng thái trầm cảm hỗn hợp, được định nghĩa là có sự xuất hiện của 3 triệu chứng hưng cảm, xảy ra ở 49,5% bệnh nhân với RLCXLC II [30].

Bên cạnh trầm cảm kích động, liệu rằng trầm cảm lo âu có liên quan đến RLCXLC hay không? Sự hiện diện của lo âu cùng với GĐTC xảy ra phổ biến. Lo âu thường không được cân nhắc là có nhiều ý nghĩa thông tin chẩn đoán. Một câu hỏi lâm sàng là trầm cảm lo âu, thiếu vắng các triệu chứng hưng cảm, có phổ biến ở RLCXLC hơn so với đơn cực hay không? Các triệu chứng lo âu rất phổ biến ở RLCXLC, do đó khi mà tiêu chuẩn chẩn đoán cho lo âu được áp dụng, tỷ lệ bệnh lý đồng diễn được thấy lên tới 55,8% [34], và kết quả là, bệnh lý đồng diễn với lo âu được báo cáo phổ biến hơn so với trầm cảm đơn cực. Trên nền tảng kinh nghiệm lâm sàng chuyên sâu, Perugi G gọi

ý mối liên hệ giữa lo âu và RLCXLC [35]. Trong một nghiên cứu cơ bản về liên quan chẩn đoán giữa lo âu và trầm cảm, Benazzi F và cộng sự (2004) thấy rằng sự căng thẳng tâm thần và kích động được thấy ở 15,4% trong số 336 bệnh nhân có các GĐTC điển hình (cả trầm cảm đơn cực và RLCXLC II); sự căng thẳng lo âu này dự báo RLCXLC II trong nhiều nghiên cứu hồi quy [36].

Mặc dù trầm cảm không điển hình và trầm cảm u sầu có thể xem là trái ngược nhau (còn phản ứng cảm xúc ở trầm cảm không điển hình và mất phản ứng cảm xúc ở trầm cảm u sầu), một vài dữ liệu gợi ý rằng cả 2 đều phổ biến ở trầm cảm lưỡng cực hơn là trầm đơn cực [37]. Một mức độ nào đó, tình huống này có mâu thuẫn với các giả thuyết ở trên rằng trầm cảm lo âu và trầm cảm kích động phản ánh tình trạng lưỡng cực. Thực tế, một vài nghiên cứu gợi ý rằng chậm chạp tâm thần vận động dường như phổ biến ở trầm cảm đơn cực hơn, mặc dù kích động tâm thần vận động xuất hiện phổ biến ở lưỡng cực hơn [26]. Mặc dù trầm cảm u sầu thường được nhận diện với RLCXLC, nhưng những y văn hỗ trợ cho quan điểm này vẫn còn rất hạn chế so với các bằng chứng đang ngày một nhiều thấy rằng trầm cảm lo âu, trầm cảm kích động và trầm cảm «hỗn hợp» đặc trưng cho RLCXLC hơn là đơn cực.

Các cơn "dễ bị kích thích" (irritability) và "cơn tức giận" (anger attack) cũng có thể có mối liên hệ với trầm cảm lưỡng cực. Tính dễ bị kích thích có thể là một thành phần của trạng thái trầm cảm hỗn hợp. Nhưng, cùng với lo âu, câu hỏi được đặt ra là liệu tính dễ bị kích thích và tức giận trong GĐTC điển hình (thiếu vắng các triệu chứng giống hưng cảm) phổ biến ở RLCXLC hơn so với đơn cực không? Benazzi và Akiskal (2005) thấy rằng các GĐTC có triệu chứng dễ bị kích thích hiện diện ở 59,7% bệnh nhân RLCXLC II so với 37,4% bệnh nhân trầm cảm đơn cực [38].

Nói chung, biểu hiện của trầm cảm điển hình có khác biệt giữa trầm cảm lưỡng cực và trầm cảm đơn cực. Trầm cảm không điển hình, trầm cảm



loạn thân, và trạng thái trầm cảm “hỗn hợp” dường như có mối liên hệ chặt chẽ với RLCXLC hơn so với đơn cực. Biểu hiện trầm cảm, u uất, lo âu, dễ bị kích thích cũng có một giá trị nhất định trong việc phân định trầm cảm lưỡng cực và trầm cảm đơn cực. Tuy nhiên cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để khẳng định được vấn đề này.

#### **1.2.2.2. Diễn biến của bệnh lý**

Sự khác biệt giữa trầm cảm lưỡng cực và trầm cảm đơn cực cũng thể hiện ở diễn biến của bệnh lý.

---

#### **Khác biệt trong diễn biến bệnh lý giữa trầm cảm lưỡng cực và đơn cực**

---

Phổ biến trong trầm cảm lưỡng cực hơn là đơn cực

Khởi phát bệnh sớm

Tái diễn nhanh

Xuất hiện trầm cảm sau sinh

Chu kỳ nhanh

Các giai đoạn trầm cảm ngắn

Trên nền khí chất hưng phấn

---

Kraepelin (1921) nhìn nhận diễn biến của bệnh lý là một chỉ dẫn chẩn đoán quan trọng phân biệt RLCXLC với rối loạn đơn cực [39]. Trong trường hợp RLCXLC, khởi phát sớm là đặc điểm phân biệt với rối loạn đơn cực với tuổi khởi phát muộn hơn, thường từ cuối những năm 20 tuổi cho đến đầu những năm 30 tuổi. Các nghiên cứu theo dõi bệnh nhân trầm cảm với tuổi khởi phát dưới 25 và 30 chỉ ra rằng, những bệnh nhân khởi phát sớm thường phát triển thành RLCXLC. Trong một nghiên cứu ở 72 trẻ được chẩn đoán trầm cảm đơn cực khi thăm khám ở độ tuổi trung bình là 12,3 tuổi, 48,6% sau đó đã có các GĐHC hoặc hưng cảm nhẹ khi theo dõi 10 năm [40]. Một nghiên cứu khác ở 74 người trẻ tuổi (độ tuổi trung bình là 23 tuổi), vào viện với chẩn đoán ban đầu là các GĐTC điển hình trong rối loạn đơn cực, một tỷ lệ 41% sau đã có các GĐHC và hưng cảm nhẹ khi theo dõi 15 năm [41].

Ngược lại, các nghiên cứu theo dõi các mẫu nghiên cứu có độ tuổi sau 30 dường như có tỷ lệ thấp hơn chuyển thành RLCXLC (12,5% trong 559 bệnh nhân theo dõi 11 năm) [24].

Một đặc điểm quan trọng cần phải lưu ý, giai đoạn đầu tiên trong RLCXLC thường gặp là GĐTC điển hình hơn là GĐHC [42]. Do đó, như đã đề cập ở trên, trầm cảm mới khởi phát ở trẻ nhỏ và người trẻ tuổi có khả năng cao (khoảng 50%) trở thành RLCXLC.

Tái diễn các GĐTC phổ biến ở RLCXLC hơn là đơn cực. Hơn một phần tư các bệnh nhân trầm cảm đơn cực không trải qua một giai đoạn rối loạn khí sắc nào trong 13,5 năm theo dõi [43], và những bệnh nhân với chẩn đoán GĐTC điển hình đầu tiên hầu như hồi phục và không còn triệu chứng khi theo dõi 12 năm [44]. Trái ngược lại, hầu hết bệnh nhân RLCXLC trải qua một giai đoạn rối loạn khí sắc trong 4 năm theo dõi [45] và với những ghi nhận trong lịch sử có khoảng 1 giai đoạn rối loạn khí sắc mỗi năm [46].

Các GĐTC khởi phát sau sinh hầu như phổ biến ở RLCXLC hơn là trầm cảm đơn cực [47], mặc dù nó có tỷ lệ cao ở cả 2 nhóm. Rối loạn chu kỳ nhanh (4 hoặc nhiều hơn 4 giai đoạn một năm) thì không phổ biến ở trầm cảm đơn cực so với RLCXLC [48]. Điều này liên hệ với quan sát rằng các GĐTC lưỡng cực ngắn hơn so với các GĐTC đơn cực. Mặc dù có sự khác biệt giữa các nghiên cứu, thời gian kéo dài trung bình của GĐTC điển hình không được điều trị là 3-6 tháng trong RLCXLC ngắn hơn so với từ 6-12 tháng trong rối loạn đơn cực.

Khí chất hưng phấn (hyperthymic temperament) – đặc điểm có thể khai thác trên các bộ câu hỏi như SID (Semistructured Interview for Depression) cũng là một điểm quan trọng cần để tiếp cận [49],[50]. Rõ ràng, khi một người có các giai đoạn tăng khí sắc, điều quan trọng là so sánh với khí sắc nền trước đó của họ. Khí chất hưng phấn là một trạng thái hưng cảm nhẹ trường diễn, với

biểu hiện luôn năng động, hướng ngoại, nhiệt huyết. Điển hình, những người đó nhu cầu ngủ ít hơn so với những người khác (ít hơn 6 tiếng), và có nhiều năng lượng trong công việc và hoạt động xã hội. Họ thường tăng hưng phấn tình dục, và thường có nhiều xung đột với vợ/chồng về vấn đề tình dục do tính tăng hưng phấn này. Khí chất hưng phấn phổ biến hơn ở những gia đình có người RLCXLC [51], và đó là một yếu tố dự báo hưng cảm do thuốc [52]. Thường thì, một chẩn đoán RLCXLC II khó có thể chẩn đoán ở những bệnh nhân có nhiều GĐTC nặng, tái diễn ở khí chất hưng phấn hơn so với những bệnh nhân có các giai đoạn hưng cảm nhẹ, riêng biệt với trạng thái khí sắc bình thường.

### ***1.2.2.3. Tiền sử gia đình***

Có một sự thật thường ít được nhận biết rằng, nền tảng khoa học ban đầu cho việc phân biệt giữa trầm cảm đơn cực và trầm cảm lưỡng cực, trái với các khái niệm rộng về bệnh lý hưng trầm cảm, cần phải thực hiện với các nghiên cứu về di truyền. Nghiên cứu cổ điển bởi Perris trong những năm 1960 gợi ý rằng những bệnh nhân có RLCXLC có các thành viên trong gia đình có nguy cơ bị RLCXLC, trong khi những bệnh nhân trầm cảm đơn cực có các thành viên trong gia đình có nguy cơ bị rối loạn trầm cảm điển hình chứ không phải là RLCXLC [53].

Y văn về các nghiên cứu di truyền này có mối liên quan lâm sàng có ý nghĩa: nếu một cá thể có các GĐTC, thuần túy, đơn cực cũng có tiền sử gia đình có RLCXLC, có thể là sự xung đột với nhiều nền tảng khoa học quan trọng trong việc phân định lưỡng cực/ đơn cực. Thực tế là, các bệnh nhân có chẩn đoán GĐTC với tiền sử gia đình RLCXLC, không đồng thời có GĐHC hay hưng cảm nhẹ, là các đối tượng có nguy cơ cao phát sinh hưng cảm do thuốc CTC. Thường thì, việc thiếu chẩn đoán cho một RLCXLC tự phát (không do thuốc) phản ánh một điều về lứa tuổi của bệnh nhân: những trẻ và

người trẻ tuổi thường trải qua tình trạng bệnh đường như là trầm cảm đơn cực, nhưng những người có tiền sử có gia đình có người RLCXLC có một nguy cơ rất cao (hơn 50%) tự phát xuất hiện các cơn hưng cảm ở độ tuổi 30 [40]. Do đó, một người khi mà có tiền sử gia đình có RLCXLC, cần phải được cân nhắc bản thân họ là RLCXLC.

Bởi vì RLCXLC vẫn thường xuyên bị chẩn đoán sai, nên cần phải chú ý tới tiền sử gia đình có trầm cảm nặng, lạm dụng chất, tự sát, quá khứ nhập viện điều trị các bệnh lý tâm thần. Những tiền sử như vậy gợi ý bệnh lý tâm thần nặng nề, với RLCXLC là một trong những tình trạng bệnh biểu hiện như vậy của các thành viên gia đình trong quá khứ.

#### ***1.2.2.4. Sự không đáp ứng với điều trị***

Một vài nét đặc điểm về đáp ứng điều trị có thể giúp phân biệt RLCXLC và rối loạn đơn cực được trình bày ở bảng dưới:

---

#### **Khác biệt trong diễn bệnh bệnh lý giữa trầm cảm lưỡng cực và đơn cực**

---

*Phổ biến trong trầm cảm lưỡng cực hơn là đơn cực:*

Hưng cảm do thuốc CTC

Loạn thần, trạng thái hỗn hợp, hoặc tự sát do thuốc CTC

Không đáp ứng với thuốc CTC

Dùng nạp với thuốc CTC

Chu kỳ nhanh

---

Hưng cảm do thuốc CTC phổ biến hơn một cách rõ ràng ở RLCXLC so với rối loạn đơn cực, xảy ra khoảng ở 20%-50% ở bệnh nhân lưỡng cực so với ít hơn 1% ở bệnh nhân đơn cực [54],[55].

Một câu hỏi lâm sàng rằng, liệu có thể có nhiều loại “hưng cảm” do thuốc CTC mà không đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán hưng cảm theo các hệ phân loại hay không? Ví dụ, thuốc CTC có thể gây ra tình trạng hưng cảm dưới ngưỡng, hưng cảm nhẹ, và thường đặc trưng ban đầu bởi tính dễ bị kích

thích [56], mà có thể tiến triển thành mạn tính [57]. Thuốc CTC có thể dẫn đến trạng thái trầm cảm hoặc hưng cảm dưới ngưỡng [58].

Các triệu chứng hưng cảm gây ra bởi thuốc CTC thường là những trạng thái "hỗn hợp". Bởi các trạng thái "hỗn hợp" thường đi kèm với tự sát, nhiều trường hợp tự sát do thuốc CTC ở trẻ nhỏ và người lớn [59],[60] có thể là do trạng thái "hỗn hợp" ở những người bị RLCXLC không được phát hiện hoặc một biến thể của RLCXLC.

Các nghiên cứu mới cũng gợi ý rằng, các bệnh nhân RLCXLC dường như ít đáp ứng với các thuốc CTC ở các GĐTC điển hình so với bệnh nhân trầm cảm đơn cực [55], mặc dù các dữ liệu này còn có nhiều mâu thuẫn [61].

Một nghiên cứu về tỷ lệ dung nạp điều trị (ban đầu đáp ứng với điều trị nhưng sớm xuất hiện tái phát trầm cảm mặc dù đang duy trì liều điều trị) thấy rằng một tỷ lệ cao dung nạp ở bệnh nhân lưỡng cực so với bệnh nhân đơn cực (53,8% so với 15,8%) [55]. Cuối cùng, y văn còn nhiều tranh cãi gợi ý rằng, thuốc CTC có thể gây chu kỳ nhanh và gây ra tình trạng tăng các giai đoạn rối loạn khí sắc khi theo dõi ở những bệnh nhân RLCXLC mà không xuất hiện ở bệnh nhân rối loạn trầm cảm điển hình [62].

### **1.3. ĐIỀU TRỊ TRẦM CẢM TRONG RỐI LOẠN CẢM XÚC LƯƠNG CỰC**

#### **1.3.1. Nguyên tắc điều trị**

Điều trị trầm cảm trong RLCXLC vẫn tuân theo các nguyên tắc của RLCXLC nói chung. Đó là một tình trạng mạn tính tái diễn đòi hỏi một chương trình chăm sóc y tế toàn diện và lâu dài để giúp người bệnh vượt qua những triệu chứng và các suy giảm chức năng liên quan đến bệnh lý này. Có một số hướng dẫn thực hành dựa trên bằng chứng nhằm hướng dẫn điều trị rối loạn này cho những người làm công việc chăm sóc y tế. Những nguyên tắc điều trị chính được nêu trong các Hướng dẫn thực hành của Hội Tâm thần Hoa Kỳ (APA 2009), Hướng dẫn của Hội Dược lý Tâm thần Anh (BAP 2016),

Hướng dẫn của Hội Tâm thần học sinh học Thế giới (WFSBP 2013), Hướng dẫn điều trị Rối loạn Cảm xúc và Lo âu của Canada (CANMAT 2013)...

❖ ***Nguyên tắc điều trị cơ bản của Hội Tâm thần Hoa Kỳ (APA 2009) [63]***

- Mặc dù không có cách chữa khỏi RLCXLC nhưng điều trị làm giảm tỷ lệ tử vong và bệnh tật đi kèm.

- Điều trị bước đầu RLCXLC đòi hỏi việc đánh giá toàn diện về bệnh nhân với sự chú ý đặc biệt đến sự an toàn của bệnh nhân và những người xung quanh, cũng như chú ý đến các bệnh tâm thần hoặc bệnh cơ thể đi kèm.

- Ngoài trạng thái cảm xúc hiện thời, người bác sĩ lâm sàng cần xem xét suốt quá trình bệnh sử của bệnh nhân.

- Mục tiêu điều trị đầu tiên là đánh giá sự an toàn cho bệnh nhân và mức độ chức năng để quyết định phương thức điều trị tối ưu.

- Các mục tiêu tiếp theo bao gồm thiết lập và duy trì sự liên minh điều trị, theo dõi tình trạng tâm thần của bệnh nhân và sự đáp ứng điều trị, giáo dục về RLCXLC cho bệnh nhân và gia đình của họ, nâng cao sự tuân thủ điều trị, khuyến khích một kiểu mẫu hoạt động và giấc ngủ hàng ngày, chặn trước các yếu tố gây stress, nhận biết sớm các giai đoạn bệnh mới và giảm thiểu các suy giảm chức năng.

- Các khuyến cáo điều trị được chia thành các loại sau đây: chăm sóc tâm thần, điều trị giai đoạn cấp (các GĐHC hoặc hỗn hợp, các GĐTC, giai đoạn chu kỳ nhanh), và điều trị duy trì.

❖ ***Những nguyên tắc điều trị cơ bản của hệ thống điều trị rối loạn cảm xúc và lo âu của Canada (CANMAT 2013) [64]***

- Do các bệnh nhân cần một kế hoạch điều trị dài hạn với nhiều biện pháp, nên áp dụng mô hình quản lý bệnh mạn tính

- Bước đầu tiên là ổn định giai đoạn bệnh cấp tính (đặc biệt là những bệnh nhân trong GĐHC/ hưng cảm nhẹ), bao gồm xác định xem bệnh nhân có gây nguy hiểm cho chính mình hoặc người khác không.

- Sau khi điều trị thuốc và xử trí lâm sàng bước đầu, việc chăm sóc lý tưởng là được thực hiện bởi một đội ngũ y tế bao gồm ít nhất một chuyên viên y tế khác ngoài bác sĩ, thường là một điều dưỡng viên, người có thể tiến hành việc giáo dục sức khỏe tâm thần, giám sát và giúp đỡ bệnh nhân.

- Bước thứ ba liên quan đến việc cung cấp các giáo dục sức khỏe tâm thần mạnh mẽ, bao gồm việc chuẩn bị để bệnh nhân tham gia tích cực tự chăm sóc bản thân, nhận biết cách thức hợp tác hiệu quả nhất với nhân viên y tế, giảng giải các sự kiện căn bản về RLCXLC, giảng dạy cách nhận biết các dấu hiệu tái phát sớm, xác định một giai đoạn bệnh tái phát, biết được nhiều kỹ thuật căn bản để đối phó với stress, bao gồm sự chăm sóc điều độ giấc ngủ và tránh lạm dụng chất; gia đình và bạn bè thân thiết nên góp phần vào việc giáo dục sức khỏe tâm thần này.

- Các liệu pháp tâm lý xã hội phải được điều chỉnh theo nhu cầu cụ thể của người bệnh, người bệnh nên được liên kết với các nguồn lực cộng đồng khác để nâng cao sự hỗ trợ và tự chủ.

#### ❖ *Các mục tiêu can thiệp*

Trong giai đoạn cấp tính, điều trị nhằm ổn định giai đoạn rối loạn cảm xúc hiện thời với mục tiêu là đạt được sự thuyên giảm. Trong giai đoạn duy trì, mục tiêu điều trị là tối ưu hóa việc bảo vệ chống tái phát các GĐTC, hỗn hợp, hưng cảm hoặc hưng cảm nhẹ. Đồng thời việc chăm sóc phải làm tăng tối đa các chức năng của người bệnh và giảm tối thiểu các triệu chứng dưới ngưỡng và các tác động ngoại ý của việc điều trị.

*Bảng 1.1: Mười mục tiêu can thiệp quan trọng đối với RLCXLC [65]*

	<b>Mục tiêu can thiệp</b>
1	Đảm bảo sự an toàn của bệnh nhân và những người khác
2	Điều trị và làm giảm độ nặng của các giai đoạn rối loạn cảm xúc cấp tính khi chúng xảy ra
3	Điều trị các triệu chứng loạn thần khi chúng xảy ra
4	Tránh sự chuyển đổi từ giai đoạn này sang giai đoạn khác
5	Ngăn ngừa hành vi muốn tự sát
6	Giảm tần số của các giai đoạn rối loạn khí sắc
7	Điều trị các triệu chứng dưới ngưỡng
8	Điều trị các bệnh kèm theo và các vấn đề về nhận thức
9	Tăng kiến thức về bệnh này cho bệnh nhân và người chăm sóc và nâng cao sự tuân thủ điều trị
10	Giúp bệnh nhân hoạt động một cách hiệu quả nhất có thể được giữa các giai đoạn bệnh.

#### **❖ Kế hoạch điều trị**

Do RLCXLC là một bệnh tái diễn mạn tính, một chiến lược phòng ngừa lâu dài bằng phối hợp thuốc và các trị liệu tâm lý xã hội là tốt nhất cho việc điều trị bệnh này theo thời gian. Các chiến lược làm cơ sở lập một kế hoạch điều trị bao gồm các bằng chứng quan trọng, đánh giá lâm sàng, sự giáo dục, sự thỏa thuận, và sự hợp tác đa ngành.

Mặc dù ngày càng có nhiều hướng dẫn và các lưu đồ điều trị, việc điều trị vẫn là một thử thách ngay cả với các bác sĩ lâm sàng có kinh nghiệm nhất. Nhiều yếu tố có thể làm phức tạp việc xử trí lâm sàng [65], bao gồm:



- Tính hay thay đổi trong các triệu chứng và tiến triển của tình trạng bệnh
- Sự tự đánh giá của người bệnh không đáng tin cậy
- Tỷ lệ cao của các bệnh kèm theo như rối loạn lo âu, lạm dụng chất, rối loạn ăn uống, bệnh nội khoa (béo phì, bệnh tim/ tăng huyết áp...)
- Nguy cơ tự sát cao và khả năng có các kết cục ngoại ý nặng khác
- Nhu cầu điều trị bằng nhiều loại thuốc, làm tăng nguy cơ gặp các tác dụng không mong muốn và không tuân thủ
- Sự kém hiểu biết về tình trạng bệnh của gia đình và bạn bè
- Thiếu bằng chứng để hướng dẫn các chiến lược điều trị ở trẻ em và người lớn tuổi.

Các chọn lựa điều trị là vô cùng đa dạng, các mục tiêu và phương pháp can thiệp cần phải điều chỉnh theo từng cá nhân (dựa trên chẩn đoán hiện thời, đặc điểm các triệu chứng, và tiền sử bệnh...) để đáp ứng tình huống cụ thể của mỗi bệnh nhân.

Mặc dù điều trị bằng thuốc vẫn là phương pháp điều trị chính của RLCXLC, bằng chứng dựa trên sự hỗ trợ của các điều trị tâm lý gần đây đã được mở rộng. Kết hợp điều trị bằng thuốc với các can thiệp tâm lý xã hội đặc hiệu, phù hợp cho từng người bệnh có thể làm giảm nguy cơ tái phát, cải thiện sự tuân thủ điều trị, và giảm số lần và thời gian nằm viện (bảng 1.2).

*Bảng 1.2: Mục tiêu của các phương pháp điều trị đối với RLCXLC (Eduard Vieta) [65]*

	<b>Mục tiêu</b>
<b>Điều trị thuốc</b>	Các giai đoạn cấp tính Các giai đoạn loạn thần.
<b>Phối hợp điều trị thuốc và điều trị tâm lý</b>	Dự phòng tái diễn Điều trị lo âu và mất ngủ Ngăn ngừa tự sát Tránh lạm dụng thuốc Tuân thủ điều trị Cải thiện các tật chứng.
<b>Điều trị tâm lý</b>	Thông tin về và điều chỉnh với bệnh lý mạn tính Cải thiện chức năng giữa các giai đoạn bệnh Nâng đỡ cảm xúc Nâng đỡ từ gia đình Nhận biết sớm các tiền triệu Đối phó với hậu quả tâm lý xã hội của các giai đoạn bệnh trong quá khứ và tương lai.

### **1.3.2. Các lựa chọn điều trị**

#### **1.3.2.1. Điều trị giai đoạn cấp**

Việc điều trị tối ưu trầm cảm lưỡng cực hiện thời vẫn chưa được giải quyết tốt, mặc dù trong những thập kỉ gần đây, sự phát triển của hóa dược, tâm lý trị liệu cùng sự quản lý chặt chẽ cũng có những kết quả tích cực hơn. Các hướng dẫn lâm sàng khác nhau về các khuyến nghị cho điều trị hàng thứ nhất và hàng thứ hai các GĐTC lưỡng cực cấp tính được trình bày ở bảng 1.3.

Các thuốc được khuyến dùng phổ biến nhất trong điều trị giai đoạn cấp của trầm cảm lưỡng cực là thuốc CKS (ví dụ: lithium, lamotrigin, valproat), và thuốc CTC (ví dụ, ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI)) [65].

*Bảng 1.3: So sánh các hướng dẫn điều trị trầm cảm lưỡng cực cấp*

(NICE: Viện Quốc gia về y tế và thành tựu lâm sàng Anh và xứ Wales; CHC: thuốc chống hưng cảm; CTC: thuốc chống trầm cảm; CKS: thuốc chỉnh khí sắc, CLT: thuốc chống loạn thần; CLTKĐH: thuốc chống loạn thần không điển hình; ĐTTC: điều trị tăng cường; ECT: sốc điện; OFC: olanzapin+ fluoxetin; SSRI: thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin; TCA: thuốc chống trầm cảm ba vòng)

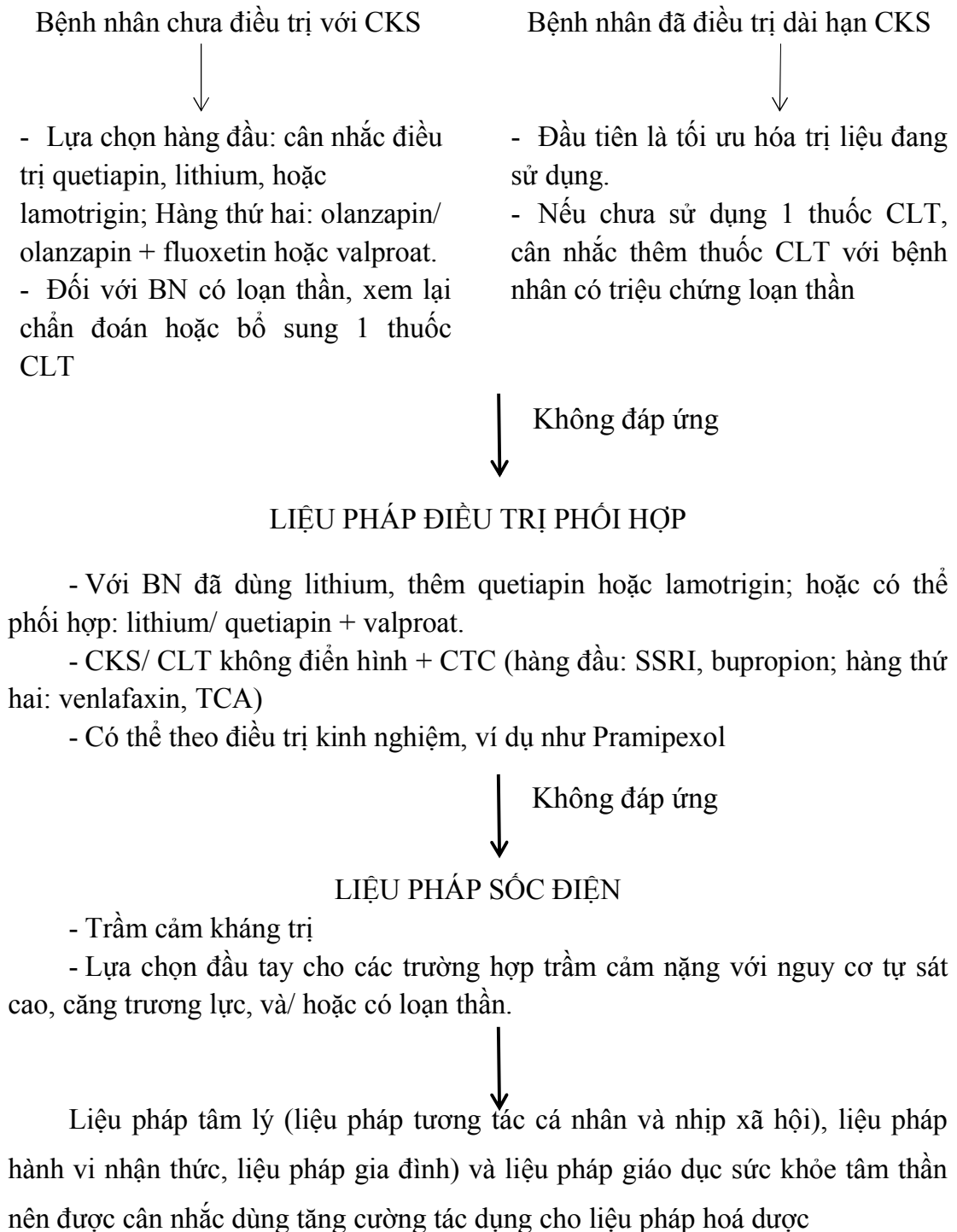
	<b>Hội Tâm thần học Mỹ (APA 2009) [63]</b>	<b>Dự án Lưu đồ Sử dụng thuốc Texas, 2007 [66]</b>	<b>Hội Dược lý Tâm thần Anh, 2016 [67]</b>	<b>Hội Tâm thần học sinh học thế giới, 2013 [68]</b>	<b>NICE 2009 [69]</b>
<b>Hàng thứ nhất</b>	Lithium; lamotrigin; lithium+ CTC; ECT	Đơn trị: lithium, valproat, olanzapin; <i>Phối hợp:</i> (Lithium, valproat, olanzapin) + (SSRI hoặc lamotrigin)	<i>Nặng:</i> ECT <i>Trung bình:</i> Quetiapin, lamotrigin, lithium, valproat, SSRI hoặc CTC khác (trừ TCA)+ lithium, valproat ĐTTC CLTKĐH (nếu RLCXLC I) <i>Nhe hơn:</i> quetiapin lamotrigin.	Quetiapin; olanzapin; OFC lamotrigin+ lithium	CHC+ SSRI; CKS + quetiapin + lamotrigin; Nếu có loạn thần: ĐTTC CLTKĐH (olanzapin, quetiapin, risperidon)
<b>Hàng thứ hai</b>	Điều trị kết hợp các thuốc ở hàng thứ nhất; ECT <u>Cập nhật 2007:</u> Lithium, Valproat, lamotrigin, MAOI, SSRI, Venlafaxin, TCA, OFC, ECT	Các điều trị kết hợp khác nhau của 2 thuốc trở lên ở hàng thứ nhất; ECT	ĐTTC TCA; ECT	Lithium; carbamazepin; lamotrigin; Lithium/ valproat + CTC; CLTKĐH; ECT	ĐTTC: lamotrigin, quetiapin, olanzapin Lithium; Chuyển đổi CTC sang Mirtazapin, Venlafaxin.

*Bảng 1.4: Hướng dẫn điều trị rối loạn cảm xúc và lo âu của Canada [64]*

*(CTC: thuốc chống trầm cảm; CLT: thuốc chống loạn thần; SSRI\*: thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (trừ paroxetin))*

	<b>Trầm cảm lưỡng cực I</b>	<b>Trầm cảm lưỡng cực II</b>
<b>Hàng thứ nhất</b>	Lithium, lamotrigin, quetiapin, quetiapin XR <i>Phối hợp:</i> Lithium/ valproat + SSRI*; Olanzapin + SSRI*; Lithium + valproat ; lithium/ valproat + bupropion	Quetiapin, quetiapin XR
<b>Hàng thứ hai</b>	Valproat , lurasidon <i>Phối hợp:</i> quetiapin + SSRI*; Lithium/ valproat + lamotrigin; lithium/ valproat + lurasidon.	Lithium, lamotrigin, valproat; <i>Phối hợp:</i> Lithium/ valproat + CTC; Lithium + valproat ; CLT không điển hình + CTC.

Hướng dẫn điều trị rối loạn cảm xúc và lo âu của Canada (CANMAT 2013) đã đưa thêm vào các thuốc chống loạn thần không điển hình (ví dụ, lurasidone, quetiapin, olanzapin) cả trong đơn trị liệu và điều trị phối hợp trong trầm cảm lưỡng cực cấp tính. Bên cạnh đó, CANMAT 2013 cũng đã có hướng dẫn riêng biệt cho trầm cảm lưỡng cực I và II (bảng 1.4). Đa số các hướng dẫn khuyên nên điều trị phối hợp thuốc đối với trầm cảm lưỡng cực, cộng với điều trị tâm lý khi thích hợp. Mussetti và cộng sự (2013) [70] cũng đã có một sơ đồ quản lý trầm cảm cấp tính (hình 1.3):



**Hình 1.3: Quản lý trầm cảm lưỡng cực giai đoạn cấp tính**

### ***1.3.2.2. Điều trị duy trì***

Mục đích chính của điều trị duy trì bao gồm phòng tái phát, giảm các triệu chứng dưới ngưỡng, và giảm nguy cơ tự sát. Mục đích cũng cần phải bao gồm giảm tần số chu kỳ, ổn định cảm xúc cũng như cải thiện chức năng tổng thể. Thuốc phải được sử dụng theo khả năng dung nạp và làm cho bệnh nhân tuân thủ điều trị. Nói chung, những gì đã có kết quả tốt cho người bệnh ở giai đoạn điều trị cấp tính thì cũng có khả năng giữ cho họ tiếp tục ổn định sau đó. Nhưng có rất ít các thử nghiệm dài hạn trong các RLCXLC với GĐTC là giai đoạn bệnh xảy ra đầu tiên, với một số thuốc CTC, người ta không rõ điều trị lâu dài cho kết quả là tốt hay xấu. Trong thực tế, hầu hết các khuyến cáo nên ngừng thuốc CTC trong vòng 1,5 - 6 tháng sau khi bệnh thuyên giảm [71]. Cơ sở của việc ngừng thuốc CTC sớm là do lo ngại việc tiếp tục điều trị có thể gây chuyển cực sang hưng cảm/ hưng cảm nhẹ hoặc làm nhanh chu kỳ bệnh. Như vậy, trái ngược với việc sử dụng lâu dài các thuốc CKS hoặc một vài thuốc chống loạn thần không điển hình, điều trị thuốc CTC thường được khuyến dùng chỉ trong một thời gian nhất định.

Bảng 1.5: So sánh các hướng dẫn cho điều trị duy trì

	Hội Tâm thần học Mỹ (APA 2009) [63]	Dự án Lưu đồ Sử dụng thuốc Texas, 2007 [66]	Hội Dược lý Tâm thần Anh, 2016 [67]	WFSBP 2013 [68]	NICE 2009 [69]	Hướng dẫn điều trị RL cảm xúc và lo âu của Canada, 2013 [64]
Hàng thứ nhất	Lithium, valproat; có thể: carbamazepin, lamotrigin, oxcarbazepin Tiếp tục điều trị thuốc đã chứng tỏ có hiệu quả trong giai đoạn cấp	Đơn trị CHC (Lithium, valproat, olanzapin) hoặc + CTC (sử dụng từng lúc) đã chứng tỏ có hiệu quả trong giai đoạn cấp	Lithium <b>Sau GDTC:</b> lamotrigin, quetiapin; <b>Sau GDHC:</b> aripiprazol, lithium, olanzapin, quetiapin, valproat	Lithium <b>Sau GDTC:</b> lamotrigin <b>Sau GDHC:</b> CLTKĐH (olanzapin)	Aripiprazol, lamotrigin, lithium, olanzapin, quetiapin, risperidon chậm; Điều trị tăng cường: ziprasidon	Lithium, lamotrigin (tác dụng hạn chế với HC), valproat, olanzapin, quetiapin, risperidone chậm, (chủ yếu có tác dụng trong HC); Lithium/ valproat + quetiapin, risperidon chậm, aripiprazol/ ziprasidon (chủ yếu có tác dụng trong HC)
Hàng thứ hai	ECT, phối hợp các thuốc hàng thứ nhất. Nên ngưng các thuốc CLT; <b>Cập nhật 2007:</b> Lithium, valproat, lamotrigin, ECT	Các phối hợp khác nhau của từ 2 thuốc hàng thứ nhất trở lên.	<b>Trảm cảm chiếm ưu thế:</b> lithium, lamotrigin + CLTKĐH. <b>Hung cảm chiếm ưu thế:</b> carbamazepin, lithium/ valproat+ CLTKĐH. <b>RLCXL-II:</b> lamotrigin, quetiapin	Valproat, carbamazepin	Carbamazepin, clozapin, valproat	Carbamazepin; paliperidon ER; lithium+ valproat ; lithium+ carbamazepin; lithium/ valproat + olanzapin; lithium+ risperidon; lithium+ lamotrigin; olanzapin+ fluoxetin
Hàng thứ ba					Phối hợp các thuốc hàng thứ nhất + lamotrigin/ carbamazepin	Asenapin; Điều trị thêm: phenytoin, clozapin, ECT, topiramate, omega-3 fatty acid, oxcarbazepin, gabapentin, asenapin

### ***1.3.2.3. Điều trị trầm cảm lưỡng cực kháng trị***

Việc điều trị trầm cảm lưỡng cực kháng trị giai đoạn cấp tính là phức tạp và có ít cơ sở bằng chứng. Khi các lựa chọn hàng thứ nhất và hàng thứ hai không có hiệu quả, biện pháp thay thế hiệu quả một lần nữa là sốc điện (ECT) [64],[72],[73],[74].

Schoeyen H.K và cộng sự đã tiến hành một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đa trung tâm ở Na Uy trên 73 bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực kháng trị (phân ngẫu nhiên thành 2 nhóm: 38 bệnh nhân điều trị bằng sốc điện, 35 bệnh nhân điều trị thuốc, bệnh nhân được điều trị trong 6 tuần), kết quả: tỷ lệ đáp ứng cao hơn đáng kể ở nhóm ECT so với nhóm điều trị bằng thuốc (73,9% so với 35,0%), nhưng tỷ lệ thuyên giảm thì không khác nhau (34,8% so với 30,0%) [75].

Các chọn lựa tiềm năng cho điều trị thuốc các GĐTC kháng trị (cả trầm cảm đơn cực và trầm cảm lưỡng cực) bao gồm dùng thuốc CTC phối hợp hoặc dùng thêm lithium, lamotrigin, thuốc chống loạn thần không điển hình (đặc biệt là aripiprazol, quetiapin, olanzapin), và cả pramipexol [73],[76],[77]. Chiến lược không dùng thuốc khác như kích thích não sâu có thể được lựa chọn thay thế đầy hứa hẹn cho tương lai [73].

Kích thích thần kinh phế vị có thể hiệu quả ở những bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực kháng trị, mạn tính, có các GĐTC kéo dài mặc dù cơ sở bằng chứng còn hạn chế [78],[79].

### **1.3.3. Tái diễn giai đoạn bệnh và sự phục hồi chức năng**

Hầu hết các bằng chứng từ kỉ nguyên trước lithium và hiện đại đều gợi ý rằng, giai đoạn bệnh hiện tại có khuynh hướng dự báo cực tiếp theo của rối loạn: GĐHC khuynh hướng dự báo tái phát hưng cảm, trong khi GĐTC dự báo tái phát trầm cảm [80] và giai đoạn hỗn hợp dự báo tái phát GĐTC [81]. Sự hiện diện của ít nhất 2 triệu chứng hưng cảm/hưng cảm nhẹ



trong giai đoạn hiện tại thì đi kèm với tỷ lệ tiền sử gia đình có RLCXLC I cao hơn, tăng tỷ lệ có suy nghĩ tự sát trong giai đoạn bệnh, kéo dài thời gian của giai đoạn bệnh và một trạng thái cảm xúc bệnh nặng trong giai đoạn bệnh này [82].

Dự án giai đoạn đầu của Mclean-Harvard đã theo dõi một cách có hệ thống những bệnh nhân có RLCXLC và các rối loạn loạn thần khác từ lần đầu nhập viện. Kết quả của nghiên cứu chỉ ra rằng, diễn biến của RLCXLC I ít khả quan hơn, mặc dù có sự hỗ trợ của các điều trị lâm sàng hiện đại với thuốc CKS và các thuốc khác. Ít có sự hồi phục hoàn toàn chức năng từ những giai đoạn đầu, và hồi phục hết hoàn toàn triệu chứng chậm hơn so với hồi phục hội chứng. Hầu hết các trạng thái bệnh sớm là trầm cảm - loạn khí sắc, và những trạng thái trầm cảm và trạng thái hỗn hợp ở giai đoạn sớm dự báo tăng số lượng GDTC trong suốt cuộc đời, trong khi những GDHC hoặc loạn thần dự báo hưng cảm muộn hơn và có tiên lượng tốt hơn [83].

Việc điều trị thuyên giảm hoàn toàn các triệu chứng tồn dư làm giảm nguy cơ tái diễn của RLCXLC. Một nghiên cứu đặc điểm lâm sàng theo dõi dọc 2 năm ở các đối tượng RLCXLC được điều trị thấy rằng 58% bệnh nhân hồi phục hoàn toàn, và có gần một nửa số bệnh nhân tiếp tục trải nghiệm tái diễn bệnh, với tỷ lệ số GDTC cao gấp đôi so với số GDHC, hưng cảm nhẹ hoặc giai đoạn hỗn hợp [84]. Các triệu chứng tồn dư hoặc có triệu chứng hưng cảm ở giai đoạn hồi phục và nhiều ngày có biểu hiện trầm lắng hoặc lo âu trong năm trước đó đều dự báo sẽ sớm tái diễn GDTC [84], và yếu tố này dự báo độc lập với yếu tố rối loạn nhân cách và xu hướng thiếu thích nghi [85].

Mặc dù hầu hết trẻ vị thành niên đã hồi phục được phần lớn triệu chứng kể từ khi theo dõi nằm viện lần thứ nhất, nhưng tỷ lệ hồi phục cho đến hết hoàn toàn triệu chứng và chức năng thì vẫn rất thấp [86]. Một vài nghiên cứu

đã được thực hiện để đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố (như yếu tố lâm sàng, yếu tố tâm lý thần kinh, và yếu tố hoá dược) lên kết quả đầu ra của RLCXLC. Yếu tố dường như có vai trò dự báo tốt nhất về chức năng tâm thần xã hội ở bệnh nhân RLCXLC là yếu tố tâm lý thần kinh (cụ thể là trí nhớ lời nói); các bệnh nhân chức năng điều hành thấp có sự suy giảm về mặt nhận thức cao hơn so với nhóm chức năng cao.

Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân RLCXLC cao một cách đáng kể so với quần thể chung. Ít nhất 25-50% bệnh nhân RLCXLC có ít nhất một lần nỗ lực tự sát [87]. Trạng thái cảm xúc của giai đoạn đầu tiên dự báo rằng những người bệnh có khuynh hướng trầm cảm ở giai đoạn đầu có nhiều khả năng có hành vi tự sát hơn [88]. Bệnh nhân với rối loạn cảm xúc nói chung có tỷ lệ tử vong do tự sát cao hơn (15-30%) so với người khoẻ mạnh, tuy nhiên RLCXLC II có thể có nhiều nỗ lực tự sát hơn so với bệnh nhân RLCXLC I. Rối loạn lo âu đồng diễn có thể là yếu tố làm nặng thêm nguy cơ có ý tưởng và hành vi tự sát [89]. Tỷ lệ trầm cảm “hỗn hợp” trong số những bệnh nhân đã có toan tự sát (đã được chẩn đoán trầm cảm lưỡng cực và không lưỡng cực trước đó) cao hơn nhiều so với các báo cáo trước đó ở những bệnh nhân ngoại trú RLCTD và RLCXLC II không có tự sát. Điều này gợi ý rằng tỷ lệ những người có toan tự sát chủ yếu từ các trầm cảm “hỗn hợp” mà chủ yếu có ở lưỡng cực II [90]. Những nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng, trong khi những sự thay đổi nhỏ ở mức độ nặng của trầm cảm đã có sự liên quan có ý nghĩa thống kê và có ý nghĩa lâm sàng với suy giảm chức năng ở những bệnh nhân RLCXLC thì những sự thay đổi về mức độ nặng của hưng cảm và hưng cảm nhẹ không làm thay đổi nhiều về mặt chức năng [91].

## 1.4. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU TRONG NƯỚC VÀ TRÊN THẾ GIỚI

### 1.4.1. Nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng của trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực

Trên thế giới đã có những nghiên cứu về đặc điểm trầm cảm trong RLCXLC. Calabresse J.R và cộng sự (2006) khi đánh giá yếu tố nguy cơ chẩn đoán RLCXLC ở bệnh nhân trầm cảm hiện tại thất bại điều trị với một hoặc nhiều các thuốc chống trầm cảm, bệnh nhân tự đánh giá các yếu tố nhân khẩu xã hội, tiền sử bản thân...các thông tin về trầm cảm được đánh giá qua CES-D (Centers for Epidemiologic Studies Depression) và các triệu chứng hưng cảm được đánh giá thông qua bộ câu hỏi rối loạn khí sắc (Mood Disorder Questionnaire – MDQ), kết quả thấy rằng có các yếu tố được có liên quan tới RLCXLC là: mục “mọi người thiếu thân thiện” trên thang CES-D (OR=2,98,  $p < 0,002$ ), đồng diễn lo âu (OR=2,47,  $p < 0,001$ ), tiền sử gia đình có người bị RLCXLC (OR = 2,01,  $p < 0,01$ ) [92]. Forty và cộng sự (2008) khi nghiên cứu đặc điểm khác biệt giữa trầm cảm đơn cực và trầm cảm lưỡng cực, tác giả thấy trên 1036 bệnh nhân trầm cảm (trong đó 443 bệnh nhân được chẩn đoán RLCXLC I và 593 bệnh nhân được chẩn đoán rối loạn trầm cảm điển hình), thông qua việc đánh giá bằng thang điểm BECK và SCAN (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry), số GĐTC trung bình của nhóm RLCXLC là 5, và ở rối loạn trầm cảm điển hình là 4, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,006$ ), thời gian một giai đoạn trầm cảm kéo dài nhất ở rối loạn trầm cảm điển hình là 69 tuần, trong khi đó ở RLCXLC chỉ có 26 tuần, sự khác biệt có ý nghĩa ( $p < 0,001$ ), thay đổi khí sắc trong ngày là yếu tố dự báo RLCXLC ( $p = 0,03$ ), ngủ nhiều cũng có tính chất tương tự ( $p < 0,001$ ) [93]. Trước đó Coryell W (1989) khi đánh giá các triệu chứng lâm sàng giữa 2 nhóm đối tượng, ông cũng có kết luận tương tự: trầm cảm trong RLCXLC ngắn hơn so với trầm cảm trong rối loạn trầm cảm điển hình [94]. Inoue (2015) đánh giá 448 bệnh nhân có GĐTC, việc chẩn đoán RLCXLC được

chẩn đoán dựa trên tiêu chuẩn DSM IV TR, cùng với đó sử dụng thang phỏng vấn Mini-International Neuropsychiatric Interview để đánh giá sự hiện diện của các giai đoạn khí sắc và các rối loạn tâm thần đồng diễn, kết quả tác giả thấy rằng trong số đó có 114 bệnh nhân (25,4%) được chẩn đoán RLCXLC. Bằng phương pháp phân tích hồi qua đa biến, tác giả đã thấy rằng có 5 yếu tố dự báo chính trầm cảm trong RLCXLC bao gồm: tiền sử xuất hiện hưng cảm/hưng cảm nhẹ khi dùng thuốc chống trầm cảm, trầm cảm hỗn hợp, có 2 hoặc nhiều hơn các giai đoạn cảm xúc xảy ra trong một năm trước đó, trầm cảm khởi phát sớm trước 25 tuổi và đặc biệt là tiền sử đã có những nỗ lực tự sát [95]. Benazzi F đã có nghiên cứu “Trạng thái trầm cảm hỗn hợp có phải là một trạng thái chuyển tiếp từ trầm cảm sang hưng cảm nhẹ?” [30]. Trạng thái trầm cảm hỗn hợp, đã được mô tả một cách hệ thống bởi Kraepelin, gần đây thường xuyên bắt gặp ở những bệnh nhân trầm cảm ngoại trú, và trạng thái này có ảnh hưởng tới việc quyết định điều trị. Dựa trên các quan sát này, Benazzi F thực hiện nghiên cứu với mục tiêu xác định xem liệu trạng thái trầm cảm hỗn hợp ở bệnh nhân RLCXLC II có phải là một trạng thái chuyển tiếp từ trầm cảm sang GDHC nhẹ không. Nghiên cứu được tiến hành trên 194 bệnh nhân RLCXLC II điều trị ngoại trú bởi bộ câu hỏi phỏng vấn có cấu trúc dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán DSM- IV. Kết quả nghiên cứu thấy rằng trạng thái trầm cảm hỗn hợp hiện diện ở 70,1% số bệnh nhân, tiền sử chu kỳ nhanh đến 79,8%; trong RLCXLC II hiện không có trầm cảm hỗn hợp có tiền sử chu kỳ nhanh là 86,2% so với nhóm hiện có trầm cảm hỗn hợp là 77,2%; không có sự khác biệt gì về các biến so sánh giữa 2 nhóm này (ngoài trừ triệu chứng kích động); RLCXL II hiện có trầm cảm hỗn hợp, so với nhóm hiện không có trầm cảm hỗn hợp, có nhiều triệu chứng không điển hình hơn, khí sắc thiếu bền vững, gặp nhiều ở phụ nữ, tuổi khởi phát sớm, nhiều giai đoạn tái diễn, tiền sử gia đình có người mắc RLCXLC đều gặp tỷ lệ cao ở cả 2 nhóm. Một nghiên cứu thử nghiệm trước về rối loạn phổ lưỡng cực của tác giả Ghaemi và

cộng sự được tiến hành năm 2004 nhằm xác định một số đặc điểm trầm cảm, 36 bệnh nhân RLCXLC I và II được so sánh với 37 bệnh nhân RLCTD, kết quả phân tích đơn biến gợi ý rằng các triệu chứng: tái diễn nhiều lần các GĐTC, các GĐTC ngắn, các triệu chứng trầm cảm không điển hình, bệnh khởi phát sớm, tiền sử gia đình mắc RLCXLC, dung nạp với điều trị thuốc CTC và hưng cảm do thuốc CTC là những đặc điểm phổ biến ở bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực hơn là RLCTD. Tuy nhiên, sau khi phân tích hồi quy đa biến có hiệu chỉnh, chỉ có 5 yếu tố dự báo mạnh nhất là: các GĐTC ngắn, khởi phát sớm, hưng cảm do thuốc CTC, trầm cảm sau sinh và các triệu chứng trầm cảm không điển hình. Và tác giả đề xuất cần phải thực hiện thêm các nghiên cứu để làm rõ hơn về vấn đề này [25].

Tại Việt Nam, Vũ Văn Dân khi tiến hành “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực” [96]. Nhiều triệu chứng đặc trưng, phổ biến và triệu chứng cơ thể gặp có tỷ lệ cao, tuổi khởi phát trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là  $29,4 \pm 9,6$  tuổi, ý tưởng tự sát xuất hiện ở 32,5% với 50% gặp ở lứa tuổi 20 – 29 và 6 bệnh nhân (15%) đã có toan tự sát. Nhưng tác giả chưa đưa ra được những nét gợi ý trầm cảm trong RLCXLC. Tương tự như vậy, Nguyễn Văn Hồ thực hiện “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị các rối loạn cảm xúc không có triệu chứng loạn thần trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực”. Khi phân tích các triệu chứng của GĐTC, tác giả cũng mới chỉ phân tích các triệu chứng trầm cảm mà không có thêm các triệu chứng khác để phân biệt trầm cảm lưỡng cực với trầm cảm đơn cực [97]. Tuy nhiên, tác giả nhận thấy rằng tuổi khởi phát trung bình RLCXLC là  $25,02 \pm 10,06$ , trong đó tỷ lệ khởi phát trước tuổi 20 tuổi là đáng kể 36,5%; số bệnh nhân mắc 4 giai đoạn là 20,3%, những bệnh nhân mắc hai giai đoạn chỉ gặp 13,5%, số bệnh nhân mắc trên 5 giai đoạn chiếm tới 17,6%, các giai đoạn của bệnh nhân đề cập bao gồm cả GĐHC và GĐTC. Tác giả Ngô Hùng Lâm (2007) khi nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng rối loạn cảm

xúc lưỡng cực, thấy rằng chỉ có 7/74 bệnh nhân hiện tại giai đoạn trầm cảm, các triệu chứng phổ biến là biểu hiện mất ngủ, giảm tập trung chú ý, giảm tự trọng, giảm năng lượng tăng mệt mỏi [98].

#### **1.4.2. Nghiên cứu về thực trạng điều trị trầm cảm**

Trên thế giới, việc xây dựng các hướng dẫn điều trị như đã đề cập ở trên dựa trên các bằng chứng khoa học từ các thử nghiệm lâm sàng, cho thấy các thuốc (đặc biệt là các thuốc ở hàng thứ nhất) có vai trò trong việc điều trị giai đoạn cấp, điều trị duy trì và làm giảm được nguy cơ tái diễn, tái phát giai đoạn bệnh, tránh chuyển pha cảm xúc.

Tại Việt Nam, Nguyễn Văn Cường (2013) đánh giá kết quả điều trị của quetiapin ở bệnh nhân RLCXLC hiện GĐTC thấy rằng tỉ lệ khỏi hoàn toàn chiếm 61,1%, không khỏi chiếm 27,8%. Thuốc bắt đầu có hiệu quả rõ rệt ở tuần thứ 2 và tuần thứ 3, không có TDKMM về dị ứng và hội chứng giống parkinson do ATK, tăng cân có 10 bệnh nhân chiếm 27,8%, có xuất hiện triệu chứng bồn chồn. Nhóm bệnh nhân phối hợp thuốc có hiệu quả điều trị cao hơn nhóm điều trị quetiapin đơn thuần [99]. Vũ Văn Dân khi nghiên cứu điều trị ở bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực, thuốc CKS phổ biến nhất được sử dụng là valproat (45%) [96]. Thuốc CTC sử dụng nhiều nhất là mirtazapin với 57,5% bệnh nhân được sử dụng. Thuốc ATK Haloperidol và Olanzapin đều được sử dụng với tần suất 22,5%, 15% bệnh nhân sử dụng Risperdal [96]. Các nghiên cứu này mới chỉ đánh giá hiệu quả và hình thức điều trị các bệnh nhân trong quá trình nghiên cứu tại lần thăm khám hoặc trong quá trình điều trị nội trú tại viện. Hiện tại ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả điều trị, tỷ lệ tái diễn, tái phát các giai đoạn bệnh, mức độ tuân thủ thuốc và mức độ ảnh hưởng đến chức năng nghề nghiệp xã hội, cá nhân của bệnh nhân sau khi ra viện.

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định rối loạn cảm xúc lưỡng cực hiện giai đoạn trầm cảm theo tiêu chuẩn chẩn đoán của ICD-10:

- **F31.30:** RLCXLC hiện GĐTC vừa và nhẹ không có triệu chứng cơ thể
  - + Giai đoạn hiện tại phải có đầy đủ các tiêu chuẩn cho một giai đoạn trầm cảm nhẹ hoặc vừa (F32.0, F32.1)
  - + Không có hoặc có ít hơn 4/8 triệu chứng cơ thể của một giai đoạn trầm cảm
  - + Phải có ít nhất giai đoạn rối loạn cảm xúc hưng cảm nhẹ, hưng cảm hoặc hỗn hợp trong quá khứ.
- **F31.31:** RLCXLC hiện GĐTC vừa và nhẹ có triệu chứng cơ thể
  - + Giai đoạn hiện tại phải có đầy đủ các tiêu chuẩn cho một giai đoạn trầm cảm nhẹ hoặc vừa (F32.0, F32.1)
  - + Có từ 4/8 triệu chứng cơ thể của một giai đoạn trầm cảm
  - + Phải có ít nhất giai đoạn rối loạn cảm xúc hưng cảm nhẹ, hưng cảm hoặc hỗn hợp trong quá khứ.
- **F31.4:** RLCXLC hiện GĐTC nặng không có loạn thần
  - + Giai đoạn hiện tại phải có đầy đủ các tiêu chuẩn cho một giai đoạn trầm cảm nặng không có các triệu chứng loạn thần (F32.2)
  - + Phải có ít nhất một giai đoạn rối loạn cảm xúc hưng cảm nhẹ, hưng cảm hoặc hỗn hợp trong thời gian trước đây.
- **F31.5:** RLCXLC hiện GĐTC nặng có triệu chứng loạn thần
  - + Giai đoạn hiện tại phải có đầy đủ các tiêu chuẩn cho một giai đoạn trầm cảm nặng có các triệu chứng loạn thần (F32.3)

- + Phải có ít nhất một giai đoạn rối loạn cảm xúc hưng cảm nhẹ, hưng cảm hoặc hỗn hợp trong quá khứ.

Điều trị nội trú tại Viện Sức khỏe Tâm thần - Bệnh viện Bạch Mai.

### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

Loại trừ bệnh nhân trong các trường hợp:

- Không đồng ý tham gia nghiên cứu từ đầu; bỏ cuộc vì không đồng ý tiếp tục đánh giá theo dõi trong và sau khi nằm viện do yếu tố khách quan (nhà xa, không chấp nhận bác sĩ đến nhà thăm khám, không liên hệ được...)

- Hiện đang mắc các bệnh lý nội ngoại khoa tình trạng nặng: các bệnh não thực tổn (chấn thương sọ não, viêm não màng não...), bệnh lý ác tính, tình trạng cấp cứu...

- Mắc các bệnh cản trở khả năng giao tiếp (hạn chế khả năng giao tiếp này không phải do tình trạng trầm cảm gây ra).

## **2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu**

- Thời gian nghiên cứu: Từ 01/2011 đến 11/2017.

- Địa điểm nghiên cứu: Viện Sức khỏe Tâm thần và nơi cư trú của người bệnh sau khi bệnh nhân ra viện.

### **2.2.2. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả một chùm ca bệnh và theo dõi dọc từ thời điểm lúc vào, lúc ra viện và tại các thời điểm 3, 6, 9 và 12 tháng sau khi ra viện.

- Nghiên cứu mô tả một chùm ca bệnh bao gồm các bước mô tả lâm sàng, phân tích so sánh

- Theo dõi dọc để đánh giá tiến triển của bệnh lý dưới tác động của điều trị, tái phát, khả năng thích ứng xã hội của bệnh nhân trong 1 năm đầu...



### 2.2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

Chọn toàn bộ các bệnh nhân có thể tiếp cận được.

Thực tế chúng tôi thu thập được 71 bệnh nhân trong quá trình nghiên cứu, trong đó có 70 bệnh nhân theo dõi được toàn bộ quá trình – là những bệnh nhân được đánh giá đầy đủ từ lúc vào viện, ra viện và các thời điểm 3, 6, 9, 12 tháng sau khi ra viện, còn 1 bệnh nhân đã tự sát sau 7 ngày ra viện do tình trạng trầm cảm ở người bệnh, vẫn được tính vào trong nghiên cứu.

### 2.2.4. Các công cụ nghiên cứu

#### ✓ *Bệnh án nghiên cứu:*

Bệnh án nghiên cứu là bộ câu hỏi được thiết kế sẵn phù hợp với mục tiêu của nghiên cứu, đã mã hoá, với nội dung rõ ràng theo dạng đánh dấu.

#### ✓ *Bảng phân loại bệnh quốc tế lần thứ 10 (ICD-10):*

Bảng phân loại bệnh quốc tế lần thứ 10 được sử dụng trong nghiên cứu để chẩn đoán xác định RLCXLC hiện giai đoạn trầm cảm cũng như thể bệnh của giai đoạn bệnh hiện tại.

#### ✓ *Sổ tay chẩn đoán và thống kê các rối loạn tâm thần phiên bản 5 (DSM-5) của Hiệp hội Tâm thần học Hoa Kỳ:*

DSM-5 được sử dụng để phân loại nhóm bệnh nhân đã được chẩn đoán RLCXLC hiện giai đoạn trầm cảm (theo ICD- 10) thành hai nhóm: RLCXLC I và RLCXLC II.

#### ✓ *Thang điểm đánh giá trầm cảm BECK:*

Đây là thang đánh giá để khảo sát các rối loạn trầm cảm (Beck Depression Inventory) gồm 21 mục, mỗi mục đi sâu khảo sát từng đặc điểm của triệu chứng trầm cảm ở các mức điểm từ 0, 1, 2, 3. Thang điểm đã được dịch theo ngôn ngữ Tiếng Việt, được áp dụng tại VSKTT. Phân tích kết quả mức độ nặng nhẹ của trầm cảm:

$\leq 13$ điểm:	Không có trầm cảm
14 – 19 điểm:	Trầm cảm nhẹ
20 – 29 điểm:	Trầm cảm vừa
$\geq 30$ điểm:	Trầm cảm nặng.

Bên cạnh đó, việc sử dụng thang BECK còn được dùng để hỗ trợ đánh giá tình trạng đáp ứng điều trị và diễn biến bệnh: *Đáp ứng, thuyên giảm một phần, thuyên giảm hoàn toàn, hồi phục, tái phát, tái diễn* [100].

Trong thời gian người bệnh nằm viện, thang BECK do cán bộ tâm lý của VSKTT hướng dẫn người bệnh làm và tính điểm (có kết quả dán trong hồ sơ bệnh án). Khi người bệnh ra viện (ở các mốc theo dõi: 3, 6, 9, 12 tháng thang Beck do bệnh nhân tự làm tại địa điểm hẹn trước (ở VSKTT nếu người bệnh đến khám lại hoặc tại nhà người bệnh), nghiên cứu viên sẽ hướng dẫn cho người bệnh các câu mà người bệnh chưa hiểu).

- **Đáp ứng với điều trị:** triệu chứng giảm  $\geq 50\%$  số điểm so với thời điểm vào viện.

- **Thuyên giảm một phần:** đánh dấu từ lúc bắt đầu đáp ứng điều trị, các triệu chứng giảm  $\geq 50\%$  số điểm so với thời điểm vào viện nhưng vẫn còn các triệu chứng tối thiểu.

- **Thuyên giảm hoàn toàn:** thời gian này, bệnh nhân không còn các triệu chứng tối thiểu và quãng thời gian kéo dài này từ 3 tuần cho tới dưới 4 tháng.

- **Hồi phục:** là giai đoạn tiếp theo của giai đoạn thuyên giảm hoàn toàn, bệnh nhân không còn các triệu chứng tối thiểu và quãng thời gian kéo dài này từ 4 tháng trở lên.

- **Tái phát:** sự xuất hiện một giai đoạn đầy đủ triệu chứng cho một chẩn đoán GĐTC trong thời gian thuyên giảm.

- **Tái diễn:** sự xuất hiện một giai đoạn đầy đủ triệu chứng cho một chẩn đoán GĐTC trong thời gian hồi phục.

Bảng 2.1. Các tiêu chuẩn đáp ứng và diễn biến bệnh

	<b>Khái niệm</b>	<b>Tổng điểm BECK</b>
Phổ lâm sàng	Không còn triệu chứng	Tổng điểm $\leq 8$
	Triệu chứng đầy đủ	Tổng điểm $\geq 14$
Tính chất	Thuyên giảm một phần	$\geq 50\%$ điểm BECK so với lúc vào viện
	Thuyên giảm hoàn toàn	$\geq 3$ tuần và $< 4$ tháng không còn triệu chứng
	Hồi phục	$\geq 4$ tháng không còn triệu chứng
	Tái phát	Tổng điểm $\geq 14$ , xuất hiện trong giai đoạn thuyên giảm
	Tái diễn	Tổng điểm $\geq 14$ , xuất hiện trong giai đoạn hồi phục

✓ **Thang đánh giá chung về lâm sàng (The Clinical Global Impressions Scale - CGI):** Thang điểm gồm 3 phần: mức độ bệnh tật, sự cải thiện chung và chỉ số hiệu quả [65]:

- **Phần 1 (mức độ bệnh tật):** đánh giá mức độ nặng của bệnh tại thời điểm khám, cách đánh giá như sau:

Không đánh giá được (0 điểm)	Bệnh mức độ trung bình (4 điểm)
Bình thường (1 điểm)	Bệnh rõ rệt (5 điểm)
Trạng thái ranh giới (2 điểm)	Bệnh mức độ nặng (6 điểm)
Bệnh mức độ nhẹ (3 điểm)	Bệnh mức độ rất nặng (7 điểm)

- **Phần 2 (Sự cải thiện chung):** đánh giá sự cải thiện của bệnh tại thời điểm khám (trong nghiên cứu này chúng đánh giá tình trạng bệnh nhân khi được điều trị nội trú tại VSKTT), cách đánh giá như sau:

Không đánh giá được (0 điểm)	Không thay đổi (4 điểm)
Cải thiện rất nhiều (1 điểm)	Bệnh nặng thêm một chút (5 điểm)
Cải thiện rõ rệt (2 điểm)	Bệnh nặng lên nhiều (6 điểm)
Cải thiện ít (3 điểm)	Bệnh tiến triển rất trầm trọng (7 điểm)

- **Phần 3 (chỉ số hiệu quả):** đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn (TDKMM) của thuốc, có xét đến sự tương quan giữa hiệu quả điều trị và TDKMM, cách đánh giá chúng tôi trình bày ở bảng sau

*Bảng 2.2. Chỉ số hiệu quả trên thang CGI*

<b>Hiệu quả điều trị \ Tác dụng không mong muốn</b>	<b>Không</b>	<b>Không gây trở ngại đáng kể đến sinh hoạt của bệnh nhân</b>	<b>Gây trở ngại đáng kể đến sinh hoạt của bệnh nhân</b>	<b>Nặng hơn cả hiệu quả điều trị</b>
Rõ rệt (thuyên giảm toàn bộ hoặc gần như toàn bộ triệu chứng)	01	02	03	04
Trung bình (thuyên giảm 1 phần các triệu chứng)	05	06	07	08
Ít	09	10	11	12
Không đổi hoặc nặng thêm	13	14	15	16

Riêng đối với thang CGI, trong lần làm trắc nghiệm đầu tiên (lúc vào viện), trắc nghiệm viên chỉ làm phần 1 (mức độ bệnh tật), các lần sau (sau 1 tuần, ra viện) trắc nghiệm viên sẽ tiến hành làm cả 3 phần.

Các kết quả khám lâm sàng và cận lâm sàng của mỗi bệnh nhân đều được ghi chép đầy đủ vào bệnh án nghiên cứu.

✓ **Bệnh án điều trị của bệnh nhân:** Các thông tin lấy từ bệnh án hành chính giai đoạn hiện tại của bệnh nhân. Đồng thời, các bệnh nhân đã có tiền sử điều trị nội trú tại VSKTT, các bệnh án cũ sẽ được tham khảo tại nơi lưu trữ hồ sơ.

## **2.2.5. Các biến số nghiên cứu**

### **2.2.5.1. Các biến số đặc điểm nhân khẩu, xã hội, tiền sử bản thân và gia đình**

- Tuổi, giới, dân tộc, vùng miền, tôn giáo, trình độ học vấn, nghề nghiệp, tình trạng hôn nhân, hoàn cảnh sống, tình trạng kinh tế.

- Tiền sử phát triển bản thân, các sang chấn tâm lý thời thơ ấu, quá trình phát triển tâm thần và vận động, quá trình học tập và sinh hoạt, lao động.

**2.2.5.2. Các biến số triệu chứng lâm sàng và đặc điểm phân biệt trầm cảm lưỡng cực với các trầm cảm khác**

**- Các biến số về triệu chứng:**

• *Các triệu chứng trầm cảm:*

+ 3 triệu chứng đặc trưng:

- (1) Khí sắc trầm,
- (2) Mất quan tâm thích thú,
- (3) Giảm năng lượng, tăng mệt mỏi.

+ 7 triệu chứng phổ biến:

- (1) Mất lòng tự tin hoặc sự tự trọng,
- (2) Cảm giác bị tội trách bản thân không hợp lý,
- (3) Ý nghĩ ý tưởng về cái chết, hành vi tự sát,
- (4) Nhìn tương lai ảm đạm,
- (5) Rối loạn giấc ngủ (mất ngủ, ngủ nhiều),
- (6) Giảm tập trung chú ý,
- (7) Thay đổi cảm giác ngon miệng (ăn ít, ăn nhiều) kèm theo sự thay đổi cân nặng (giảm cân, tăng cân).

+ 8 triệu chứng cơ thể:

- (1) Giảm quan tâm thích thú,
- (2) Thiếu phản ứng cảm xúc,
- (3) Thức dậy sớm hơn 2 giờ so với bình thường,
- (4) Trầm cảm nặng lên vào buổi sáng,
- (5) Chậm chạp tâm thần vận động hoặc kích động
- (6) Giảm ngon miệng,
- (7) Giảm cân nặng (ít nhất 5% so với tháng trước),
- (8) Giảm nhu cầu tình dục.

- *Các triệu chứng hưng cảm:*

- (1) Tăng hoạt động, hoặc không nghỉ ngơi,
- (2) Nói nhiều,
- (3) Tư duy dồn dập, nhiều ý tưởng,
- (4) Mất ức chế hoạt động xã hội dẫn đến những hành vi không phù hợp hoàn cảnh,
- (5) Giảm nhu cầu ngủ,
- (6) Quá tự tin hoặc phóng đại,
- (7) Dễ bị phân tán, thay đổi các kế hoạch,
- (8) Các hành vi liều lĩnh rủi ro,
- (9) tăng hoạt động tình dục.

- *Các triệu chứng khác:*

Khí sắc dao động trong ngày, kích động, dễ bị kích thích, lo âu, các triệu chứng lo âu về mặt cơ thể.

Các thông tin về sự xuất hiện triệu chứng, mức độ triệu chứng được thu thập bằng cách hỏi trực tiếp bệnh nhân và người thân trong gia đình.

**- Các biến số về diễn biến bệnh lý**

- *Tuổi khởi phát bệnh:* thời điểm giai đoạn bệnh đầu tiên.
- *Số giai đoạn trầm cảm:* được phân thành các nhóm số giai đoạn bệnh: 0, 1-2, 3-5, 6-10, >10.
- *Số giai đoạn hưng cảm và hưng cảm nhẹ:* đều được phân thành các nhóm số giai đoạn bệnh: 0, 1-2,  $\geq 3$ .
- *Đặc tính trầm cảm, hưng cảm của mỗi giai đoạn*
- *Thời gian kéo dài phần lớn giai đoạn trầm cảm:* chia thành các mức <3 tháng, 3-6 tháng, > 6 tháng.
- *Tình trạng khi ra viện các giai đoạn bệnh trước:* theo cảm nhận chủ quan của bệnh nhân (thuyên giảm hoàn toàn, thuyên giảm một phần, không thuyên giảm, không có thông tin).

- *Các đặc điểm giai đoạn hiện tại:* thời điểm khởi phát, sử dụng thuốc trước giai đoạn bệnh, cách thức xuất hiện, các triệu chứng trong thời gian khởi phát.

Các thông tin được thu thập từ bệnh nhân và người nhà, kèm theo các tài liệu được ghi chép từ sổ khám chữa bệnh (nếu có) hoặc bệnh án cũ (nếu còn lưu tại Phòng Lưu trữ - bệnh viện Bạch Mai hoặc được người nhà sao tại các bệnh viện).

**- Các biến số về tiền sử gia đình**

Tiền sử gia đình có người mắc bệnh lý nội sinh: rối loạn cảm xúc, tâm thần phân liệt...

Thông tin được thu thập bằng cách hỏi từ bệnh nhân và gia đình.

**- Các biến số về đáp ứng thuốc**

- *Xuất hiện GDHC:* đáp ứng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hưng cảm sau khi bắt đầu sử dụng thuốc
- *Điều trị không thuyên giảm:* không giảm được từ 50% điểm BECK trong thời gian điều trị nội trú tại viện.
- *Trạng thái trầm cảm hỗn hợp:* trạng thái trầm cảm điển hình có ít nhất 3 triệu chứng hưng cảm, hưng cảm nhẹ.
- *Mất đáp ứng muộn (dung nạp điều trị):* xuất hiện GDTC ngay khi bệnh nhân vừa hồi phục dù đang duy trì điều trị.
- *Xuất hiện ý tưởng, ý nghĩ, hành vi tự sát khi bắt đầu điều trị.*
- *Xuất hiện loạn thần khi bắt đầu điều trị*
- *Chu kỳ nhanh:* xuất hiện 4 giai đoạn bệnh trong 1 năm theo dõi.
- *Kết quả thang điểm BECK, CGI tại những lần thăm khám.*

Thông tin được thu thập từ bệnh nhân, gia đình, ghi chép trong bệnh án tại của bệnh phòng.

### 2.2.5.3. Các biến số về điều trị

- *Loại thuốc sử dụng*: tên dược chất

- *Liều tối thiểu, liều tối đa, thời gian sử dụng trong viện*: đơn vị tính là mg/24h, và số ngày sử dụng tính theo ngày.

- *Các TDKMM trên các hệ cơ quan, các TDKMM phổ biến*: các tác dụng ngoại tháp, kháng cholinergic, các TDKMM trên hệ tiêu hoá, tim mạch, thần kinh, hô hấp, da liễu, dị ứng...

- *Chức năng cá nhân, xã hội, nghề nghiệp sau 1 năm bị bệnh*: bệnh nhân tự đánh giá các hoạt động chức năng cá nhân, xã hội, nghề nghiệp theo cảm nhận chủ quan: Bị ảnh hưởng nhiều, ít bị ảnh hưởng, không bị ảnh hưởng.

- *Mức độ tuân thủ điều trị: tuân thủ hoàn toàn, tuân thủ không hoàn toàn, không tuân thủ*:

○ Tuân thủ hoàn toàn là khi bệnh nhân thực hiện đúng các hướng dẫn của bác sĩ về điều trị (số lượng thuốc, liều thuốc, thời gian dùng thuốc, các điều trị bổ trợ, khám theo hẹn...)

○ Tuân thủ không hoàn toàn khi bệnh nhân có ý thức tự giác thực hiện những điều trên nhưng do hoàn cảnh hoặc sơ suất nên việc sử dụng thuốc không theo hướng dẫn hoặc đi khám không đều theo hẹn

○ Không tuân thủ là bệnh nhân không có ý thức làm theo hướng dẫn điều trị (không đi khám theo hẹn, không uống thuốc đầy đủ, tự uống thuốc theo đơn cũ khi có bất thường mới đến khám lại...).

Các biến số được thu thập bằng cách hỏi trực tiếp bệnh nhân và gia đình (bố mẹ, anh chị em ruột, người thân, bạn bè...), bệnh án các lần nằm viện của người bệnh (nếu còn lưu tại Phòng Lưu trữ - Bệnh viện Bạch Mai hoặc được người nhà sao tại các bệnh viện) và thông tin từ sổ khám chữa bệnh (nếu có).



### **2.2.6. Cách thức thu thập số liệu**

Nghiên cứu được thực hiện qua các bước:

#### ***Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân***

+ Các bệnh nhân được chẩn đoán RLCXLC bởi các bác sĩ bệnh phòng được lựa chọn làm đối tượng tham gia nghiên cứu. Sau khi được giải thích về nội dung, mục đích, quyền lợi và trách nhiệm, các bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu được nghiên cứu viên đánh giá và chẩn đoán lại tại thời điểm vào viện bằng tiêu chuẩn ICD-10. Các bệnh nhân nghi ngờ hoặc không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán sẽ bị loại.

+ Với các bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán sẽ được làm các xét nghiệm cận lâm sàng:

- Các xét nghiệm cơ bản: công thức máu, các xét nghiệm đánh giá chức năng các cơ quan (gan, thận, nội tiết...), điện não đồ, điện tâm đồ, lưu huyết não.

- Các xét nghiệm nếu cần thiết như: Xquang sọ não, chụp cắt lớp sọ não, siêu âm ổ bụng, các nghiệm pháp thử ma túy... giúp chẩn đoán loại trừ về bệnh thực tổn não, nghiện ma túy, các bệnh nội khoa thần kinh.

+ Nghiên cứu viên tiến hành đánh giá bằng tiêu chuẩn chẩn đoán DSM-5 để phân loại RLCXLC I và RLCXLC II ở những bệnh nhân đã được chẩn đoán RLCXLC bằng tiêu chuẩn ICD-10.

#### ***Bước 2: Thu thập số liệu trong thời gian nằm viện***

Sau khi xác định chẩn đoán cho bệnh nhân, nghiên cứu viên tiến hành thu thập các số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu:

- + Thu thập các thông tin tiền sử bản thân, gia đình...
- + Thu thập các thông tin tiền sử quá trình bệnh lý
- + Thu thập các thông tin đặc điểm giai đoạn bệnh hiện tại
- + Thu thập các phương thức điều trị

Việc thu thập được tiến hành tại 3 thời điểm: lúc vào viện, sau 1 tuần nằm viện và lúc ra viện. Riêng thang Beck được tiến hành tại 2 thời điểm: lúc vào viện và lúc ra viện. Với các TDKMM xuất hiện trong quá trình nằm viện, nghiên cứu viên sẽ thu thập thông tin ngay khi biết có TDKMM xảy ra (ví dụ: loạn trương lực cơ cấp, bồn chồn bất an do ATK...)

Nguồn cung cấp thông tin lấy từ bản thân bệnh nhân và người nhà bệnh nhân. Trong trường hợp người chăm sóc không phải người nhà thì tiến hành liên hệ qua điện thoại với gia đình bệnh nhân, ưu tiên đầu tiên là các người thân bậc 1 (bố mẹ, con cái).

***Bước 3: Thu thập số liệu sau khi bệnh nhân ra viện***

Sau khi bệnh nhân ra viện, nghiên cứu viên liên hệ và hẹn gặp bệnh nhân tại các thời điểm 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng tính từ thời điểm ra viện. Việc thăm khám và điều tra tại địa điểm theo hẹn (bệnh viện hoặc tại nhà bệnh nhân).

Đánh giá các triệu chứng, đặc điểm biểu hiện lâm sàng như trong quá trình bệnh nhân nằm viện, kèm theo đó đánh giá hoạt động chức năng, khả năng tuân thủ điều trị... Việc đánh giá tại các thời điểm 3, 6, 9, 12 tháng nhằm đánh giá mức độ bệnh, đánh giá tái diễn, tái phát các giai đoạn hưng cảm, hưng cảm nhẹ, trầm cảm. Việc đánh giá tái diễn, tái phát được dựa theo tiêu chuẩn chẩn đoán của ICD-10.

Các thang đánh giá của bệnh nhân được lấy chữ ký xác nhận.

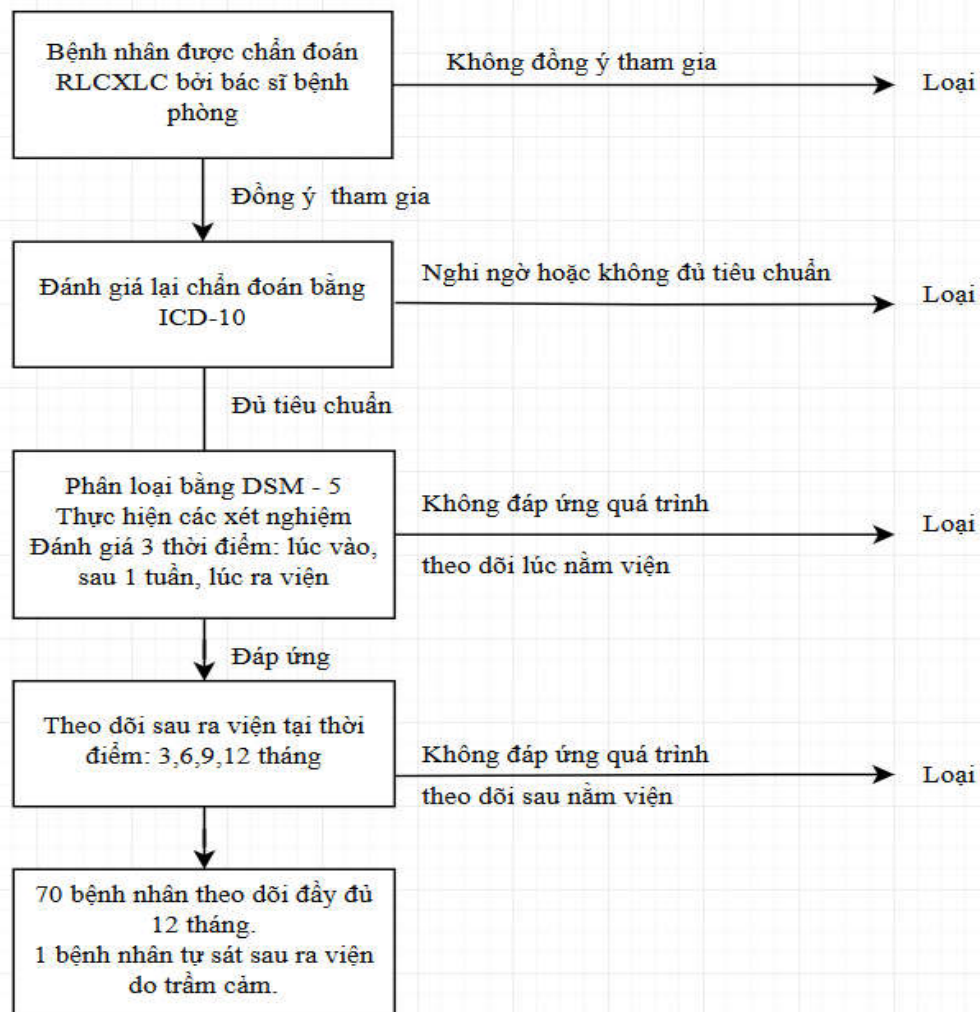
***❖ Loại bỏ các bệnh nhân không đáp ứng được tiêu chuẩn lựa chọn***

Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán RLCXLC bởi bác sĩ bệnh phòng và nghiên cứu viên là đối tượng lựa chọn của nghiên cứu, loại trừ các bệnh nhân qua từng giai đoạn:

+ Giai đoạn thu nhận: bệnh nhân được giải thích về nghiên cứu, mục đích của nghiên cứu nhưng không đồng ý tham gia vào nghiên cứu vì bất kì lí do nào.

+ Giai đoạn theo dõi trong viện: loại trừ các bệnh nhân chuyển chẩn đoán, xuất hiện tình trạng bệnh lý cơ thể nặng, tử vong (không phải do căn nguyên trầm cảm), chuyển khoa điều trị bệnh lý cơ thể, thay đổi ý không muốn tiếp tục tham gia nghiên cứu, trốn viện mà không theo dõi tiếp được...

+ Giai đoạn theo dõi sau khi ra viện: loại trừ các bệnh nhân không liên lạc được, liên lạc được nhưng không đồng ý tham gia theo dõi nghiên cứu hoặc tham gia không đầy đủ các thời điểm đánh giá, bệnh nhân bị bệnh cơ thể nặng...



*Hình 2.1: Các bước thu thập số liệu*

### 2.2.7. Xử lý số liệu, bàn luận kết luận và công bố khoa học

### 2.3. PHÂN TÍCH VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU

Các số liệu thu thập được trong nghiên cứu này được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 25.0.

Mô tả quần thể nghiên cứu bằng thuật toán mô tả tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, tỷ lệ.

Ngoại suy kết quả bằng các thuật toán: Test  $\chi^2$ , Fisher's exact test khi tần số quan sát của 1 ô trong bảng  $2 \times 2 < 5$ , kiểm định giá trị trung bình với một hằng số, kiểm định tỷ lệ với một hằng số với mức độ tin cậy  $p \leq 0,05$ , tính tỷ lệ mắc phải tích lũy.

### 2.4. CÁC SAI SỐ TRONG NGHIÊN CỨU VÀ CÁCH KHẮC PHỤC

Trong quá trình thực hiện nghiên cứu, có thể có các sai số như sau:

➤ **Sai số tiềm tàng do quá trình chọn mẫu nghiên cứu:** trong quá trình thu thập số liệu, phải loại bỏ các bệnh nhân không đáp ứng hoặc tuân thủ quá trình theo dõi (từ chối tham gia, không liên lạc được...) khiến cho cỡ mẫu bị giảm, đồng thời không thể phản ánh hết được toàn bộ đặc điểm của nhóm đối tượng bị RLCXLC. Cách khắc phục: cố gắng thuyết phục tối đa sự tuân thủ chấp thuận tham gia của bệnh nhân, đồng thời tạo môi quan hệ tốt với người nhà để hỗ trợ bệnh nhân tham gia nghiên cứu khi được theo dõi ngoại trú.

➤ **Sai số do nhớ lại:** đây là loại sai số không thể tránh khỏi trong khi thực hiện nghiên cứu có thông tin hồi cứu. Cách khắc phục: hỏi bệnh nhân nhiều lần và mở rộng tối đa các nguồn thông tin có thể thu thập (người nhà, hồ sơ bệnh án cũ, sổ khám bệnh...)

➤ **Sai số do quá trình nhập liệu:** là loại sai số có thể khắc phục triệt để trong quá nhập số liệu, nghiên cứu viên kiểm tra kỹ 2 lần cho mỗi một quan sát trước khi nhập thêm quan sát tiếp theo.

## **2.5. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU**

Nghiên cứu được thực hiện với mục đích phục vụ cho công tác khoa học, nâng cao chất lượng dịch vụ chăm sóc bệnh nhân. Đây là nghiên cứu mô tả, nghiên cứu viên đóng vai trò quan sát, không đưa ý kiến điều trị với các nhà lâm sàng, do đó không làm ảnh hưởng đến tính khách quan của kết quả điều trị.

Việc nghiên cứu được sự đồng ý của bệnh nhân và gia đình người bệnh.

Đề tài đã được thông qua bởi Hội đồng xét đề cương của Trường Đại học Y Hà Nội.

### CHƯƠNG 3

#### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG NHÓM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

##### 3.1.1. Đặc điểm giới tính, nhóm tuổi tại thời điểm nghiên cứu

*Bảng 3.1. Đặc điểm giới tính, nhóm tuổi*

Giới Tuổi	Nam n (%)	Nữ n (%)	Tổng số n (%)
≤ 24	6 (21,4)	5 (11,6)	11 (15,5)
25 – 34	7 (25,0)	5 (11,6)	12 (16,9)
35 – 44	2 (7,1)	9 (20,9)	11 (15,5)
45 - 59	10 (35,7)	21 (48,8)	31 (43,7)
≥ 60	3 (10,7)	3 (7,0)	6 (8,5)
<b>Tuổi trung bình</b> ( $\bar{x} \pm SD$ )	39,67 ± 15,66	43,91 ± 12,54	42,34 ± 13,90
<b>Tổng số</b>	28 (100)	43 (100)	71 (100)

***Nhận xét:***

Trong nhóm nghiên cứu, nữ giới có 43 người, chiếm tỷ lệ 60,6%, nam giới có 28 người (39,4%). Tỷ lệ nữ/nam xấp xỉ 1,5/1.

Độ tuổi từ 45 – 59 chiếm tỷ lệ cao nhất 43,7% tổng số bệnh nhân, nhóm tuổi từ 60 trở lên chiếm tỷ lệ thấp nhất 8,5%.

Độ tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là 42,34 ± 13,90.

### 3.1.2. Đặc điểm về nơi cư trú, tình trạng hôn nhân, hoàn cảnh sống, trình độ học vấn

Bảng 3.2. Đặc điểm cư trú, tôn giáo, hôn nhân, kinh tế gia đình

Đặc điểm		n	Tỷ lệ (%)
Nơi cư trú	Thành thị	31	43,7
	Nông thôn	40	56,3
Tình trạng hôn nhân	Chưa kết hôn	16	22,5
	Đang kết hôn	53	74,6
	Ly dị	1	1,4
	Góa	1	1,4
Hoàn cảnh sống	Sống cùng gia đình (bố mẹ, vợ chồng, con cái)	70	98,6
	Sống một mình	1	1,4
Kinh tế gia đình	Khá giả	8	11,3
	Bình thường	62	87,3
	Khó khăn	1	1,4

#### **Nhận xét:**

Tỷ lệ sống ở thành thị và nông thôn tương đương nhau.

74,6% nhóm đối tượng đã kết hôn, chỉ có phần nhỏ chưa kết hôn và ly dị, góa. Đa số (98,6%) sống cùng gia đình (bố mẹ, vợ chồng, con cái...), chỉ có 1 bệnh nhân sống một mình

Có 87,3% bệnh nhân và gia đình trả lời kinh tế gia đình ở mức bình thường. Có 11,3% bệnh nhân ở mức khá giả, và chỉ có 1% ở mức độ khó khăn.

### 3.1.3. Đặc điểm về học vấn, nghề nghiệp

Bảng 3.3. Đặc điểm học vấn, nghề nghiệp

Đặc điểm		n	Tỷ lệ (%)
Học vấn	Tiểu học	5	7,0
	Trung học cơ sở	20	28,2
	Trung học phổ thông	21	29,6
	Đại học và SĐH	25	35,2
Nghề nghiệp	Nông dân	12	16,9
	Công nhân	11	15,5
	Viên Chức	15	21,1
	Học sinh – sinh viên	2	2,8
	Hưu trí	7	9,9
	Tự do	23	32,4
	Khác	1	1,4

#### **Nhận xét:**

Trong nhóm đối tượng nghiên cứu, chỉ có 7% bệnh nhân có trình độ học vấn tiểu học, còn lại, tỷ lệ trình độ trung học cơ sở, trung học phổ thông và trình độ đại học & sau đại học chiếm tỷ lệ gần tương đương nhau, nhóm có trình độ đại học và sau đại học chiếm tỷ lệ cao nhất (35,2%).

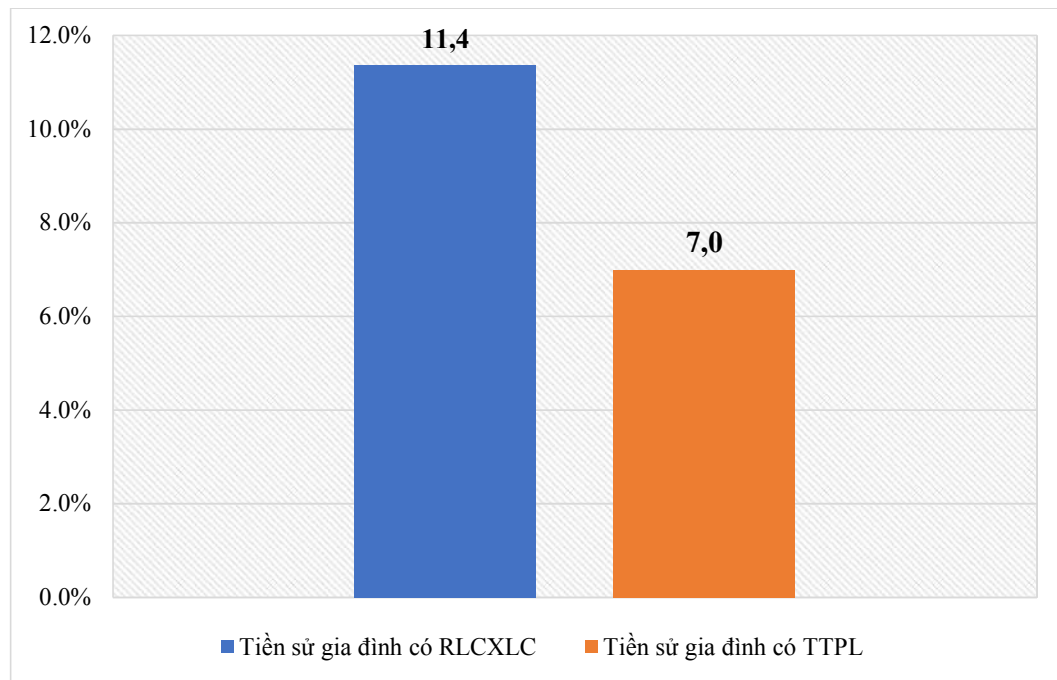
Trong nhóm nghiên cứu, phần lớn thành phần nghề nghiệp là nông dân, công nhân, viên chức và làm nghề tự do. Học sinh sinh viên chiếm tỷ lệ thấp nhất 2,8%.



## 3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG TRẦM CẢM TRONG RỐI LOẠN CẢM XÚC LƯƠNG CỰC

### 3.2.1. Đặc điểm tiền sử rối loạn/ bệnh

#### 3.2.1.1. Tiền sử gia đình



*Biểu đồ 3.1. Đặc điểm tiền sử gia đình mắc rối loạn tâm thần nội sinh*

#### **Nhận xét:**

Trong nhóm nghiên cứu (N= 71), 11,4% bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc RLCXLC, 7% bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc tâm thần phân liệt. Không khai thác thấy bệnh lý tâm thần nội sinh khác.

### 3.2.1.2. Tuổi khởi phát

Bảng 3.4. Đặc điểm tuổi khởi phát

Đặc điểm	n	Tỷ lệ (%)
≤ 24	29	40,8
25 – 34	13	18,3
35 – 44	11	15,5
45 - 59	18	25,4
≥ 60	0	0
Tuổi khởi phát trung bình	31,92 ± 13,44	

#### Nhận xét:

Nhóm tuổi khởi phát trước 25 chiếm tỷ lệ 40,8%, chiếm tỷ lệ cao nhất trong nhóm đối tượng nghiên cứu. Các nhóm tuổi còn lại chiếm tỷ lệ thấp hơn.

Tuổi khởi phát bệnh trung bình của nhóm là 31,92 ± 13,44.

### 3.2.1.3. Đặc điểm giai đoạn bệnh đầu tiên

Bảng 3.5. Đặc điểm giai đoạn bệnh đầu tiên

Tiền sử giai đoạn bệnh đầu tiên	n	Tỷ lệ (%)
Trầm cảm	39	54,9
Hung cảm	26	36,6
Hung cảm nhẹ	6	8,5

#### Nhận xét:

54,9% bệnh nhân có giai đoạn bệnh đầu tiên là trầm cảm, chiếm tỷ lệ cao nhất. Thấp nhất là GDHC nhẹ chiếm 8,5%.

### 3.2.1.3. Đặc điểm số giai đoạn bệnh trước vào viện

Bảng 3.6. Đặc điểm số giai đoạn bệnh trước vào viện

Đặc điểm		n	Tỷ lệ (%)
Số giai đoạn trầm cảm	0	16	22,5
	1-2	28	39,4
	3-5	17	23,9
	6-10	4	5,6
	> 10	6	8,5
Số giai đoạn hưng cảm	0	18	25,4
	1-2	45	63,4
	≥ 3	8	11,2
Số giai đoạn hưng cảm nhẹ	0	40	56,3
	1-2	24	33,8
	≥ 3	7	9,8

#### **Nhận xét:**

Trong nhóm nghiên cứu (N = 71), số GĐTC từ 1-2 chiếm phần lớn (39,4). Tuy nhiên, có tỷ lệ cao (23,9%) bệnh nhân có từ 3-5 giai đoạn bệnh, và có 14,1% bệnh nhân có từ 6 giai đoạn bệnh trở lên, đặc biệt có 8,5% bệnh nhân có trên 10 giai đoạn bệnh.

Có 25,4% không trải qua GĐHC nào trong quá khứ, 63,4% trải qua 1-2 GĐHC. Tương tự, phần lớn bệnh nhân (56,3%) không trải qua GĐHC nhẹ, 33,8% bệnh nhân có 1-2 GĐHC nhẹ. Bệnh nhân trải qua từ 3 GĐHC, hưng cảm trở lên chiếm tỷ lệ thấp.

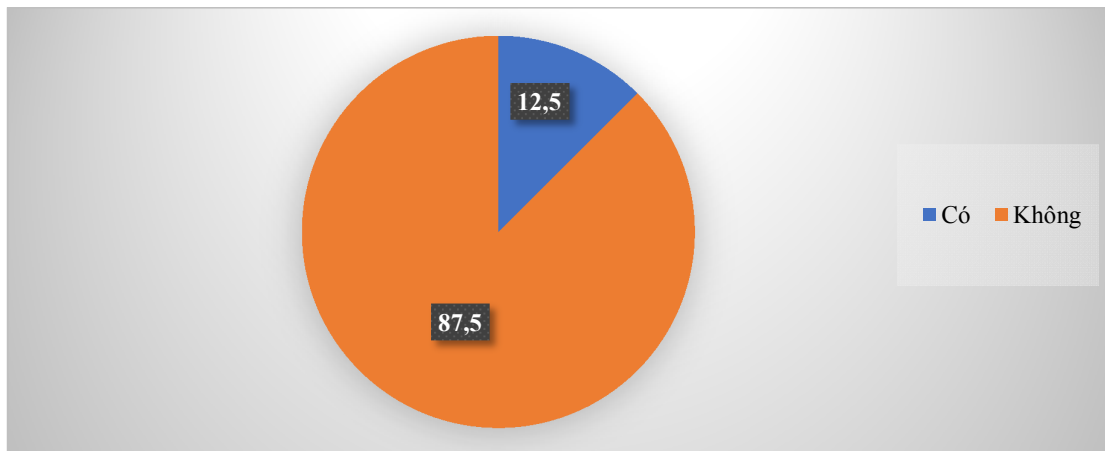
### 3.2.1.4. Thời gian kéo dài giai đoạn trầm cảm trước vào viện

Bảng 3.7. Thời gian kéo dài các giai đoạn trầm cảm trước vào viện

Đặc điểm		n	Tỷ lệ (%)
Phần lớn các giai đoạn trầm cảm có thời gian kéo dài	< 3 tháng	29	52,7
	3-6 tháng	15	27,3
	> 6 tháng	11	20,0
	Tổng số	55	100

**Nhận xét:** có 29 bệnh nhân chiếm 52,7% có phần lớn các GĐTC có thời gian kéo dài dưới 3 tháng, 27,3% các bệnh nhân có phần lớn các GĐTC kéo dài từ 3-6 tháng. Tỷ lệ bệnh nhân có phần lớn các GĐTC có thời gian kéo dài trên 6 tháng chiếm tỷ lệ thấp nhất, 20%.

### 3.2.1.6. Trầm cảm trong 4 tuần sau sinh (nữ giới)

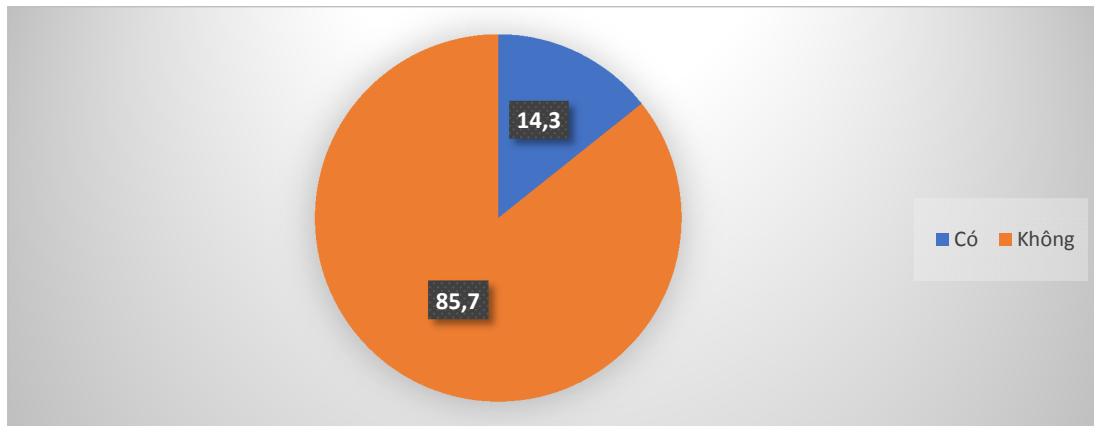


Biểu đồ 3.2. Xuất hiện giai đoạn trầm cảm trong 4 tuần sau sinh

**Nhận xét:**

Trong 43 bệnh nhân nữ có 32 bệnh nhân đã từng có GĐTC trước vào viện, trong số đó có 4 bệnh nhân có tiền sử xuất hiện GĐTC trong 4 tuần sau sinh.

### 3.2.1.7. Tiền sử sử dụng chất (nam giới)



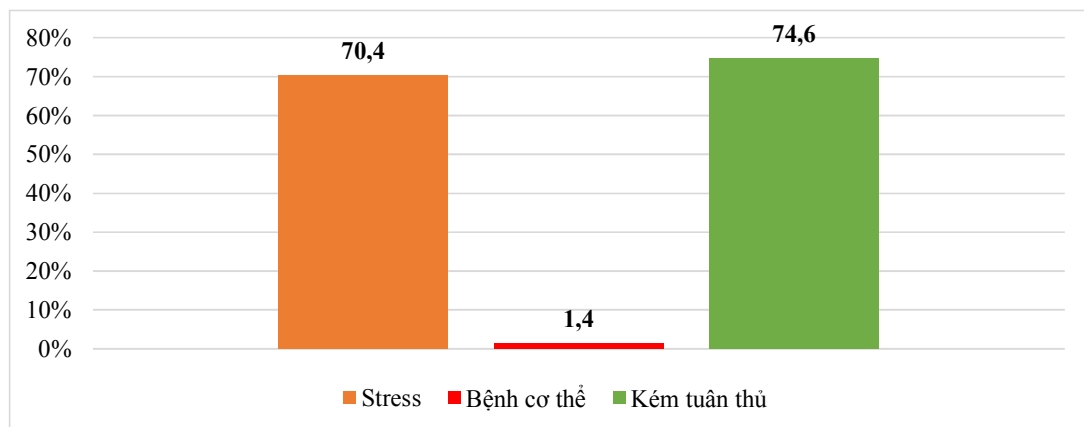
Biểu đồ 3.3. Đặc điểm tiền sử sử dụng chất

#### Nhận xét:

Trong 28 bệnh nhân nam, có 14,3% có tiền sử sử dụng chất (rượu, ma túy, các chất gây nghiện khác...)

### 3.2.2. Đặc điểm trầm cảm ở bệnh nhân nghiên cứu

#### 3.2.2.1. Một số yếu tố liên quan khởi phát giai đoạn bệnh hiện tại

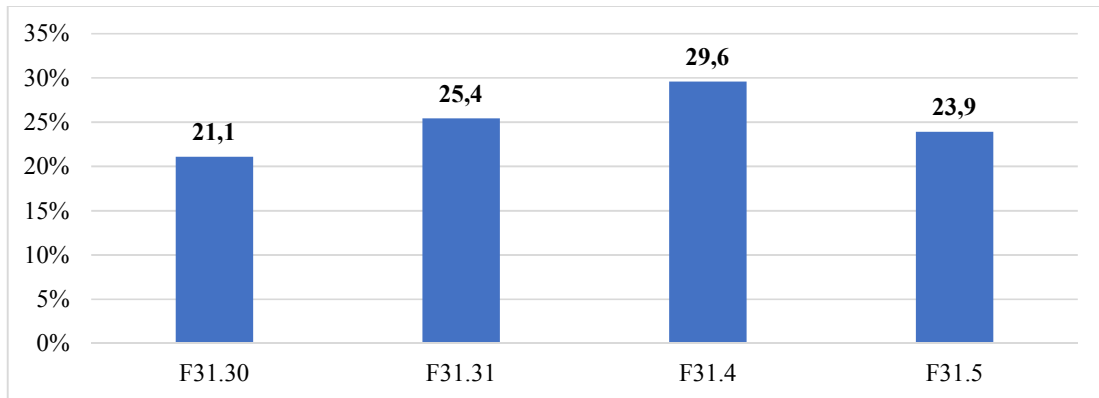


Biểu đồ 3.4. Một số yếu tố liên quan tới khởi phát giai đoạn bệnh hiện tại

#### Nhận xét:

Trong nhóm nghiên cứu, 70,4% bệnh nhân có stress trước giai đoạn bệnh (gia đình, công việc, kinh tế), 74,6% bệnh nhân kém tuân thủ điều trị. Chỉ có 1,4% xuất hiện bệnh cơ thể trước giai đoạn bệnh.

### 3.2.2.2. Đặc điểm thể bệnh theo ICD-10

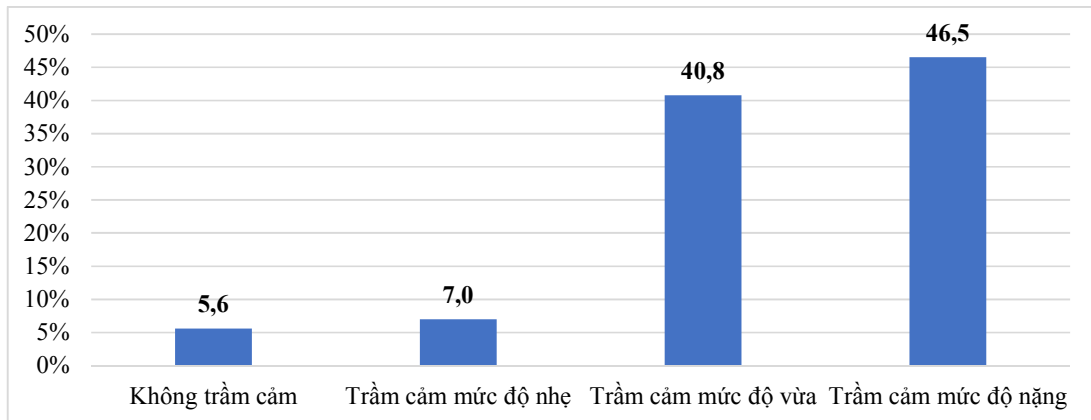


Biểu đồ 3.5. Đặc điểm thể bệnh theo ICD-10

#### Nhận xét:

Nhóm bệnh nhân trầm cảm mức độ nhẹ/ vừa và nhóm bệnh nhân trầm cảm mức độ nặng có tỷ lệ gần tương đương nhau, trong đó, nhóm bệnh nhân trầm cảm nặng không có loạn thần (F31.4) chiếm tỷ lệ cao nhất 29,6%.

### 3.2.2.3. Đặc điểm mức độ bệnh lý theo thang điểm BECK

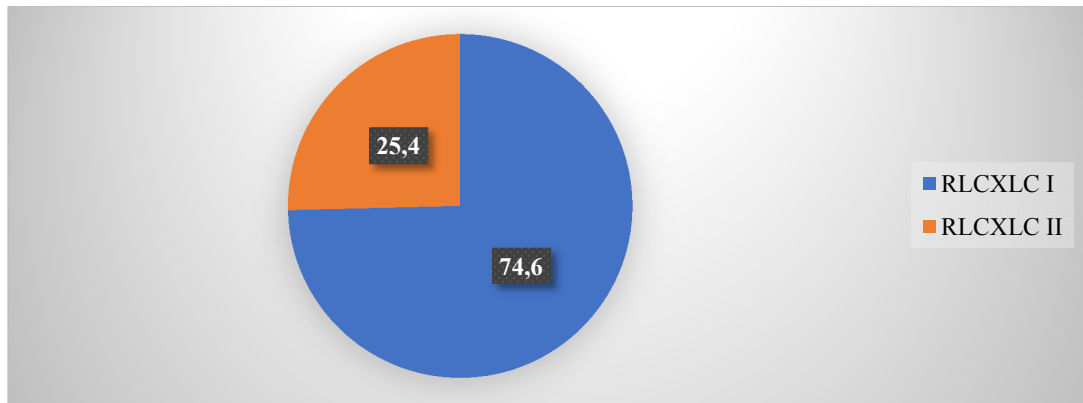


Biểu đồ 3.6. Đặc điểm mức độ bệnh lý theo thang BECK

#### Nhận xét:

Nhóm bệnh nhân trầm cảm mức độ vừa và nặng chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 40,8% và 46,5%.

### 3.2.2.4. Đặc điểm phân loại rối loạn cảm xúc lưỡng cực theo DSM-5



Biểu đồ 3.7. Đặc điểm phân loại thể bệnh theo DSM-5

#### Nhận xét:

Trong nhóm nghiên cứu, phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán rối loạn cảm xúc lưỡng cực I (74,6%), gấp 3 lần so với nhóm được chẩn đoán rối loạn cảm xúc lưỡng cực II (25,4%).

### 3.2.2.5. Các triệu chứng thời kì khởi phát

Bảng 3.8. Các triệu chứng thời kì khởi phát

Triệu chứng	RLCXLC I (N = 53)		RLCXLC II (N = 18)	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Khí sắc trầm	34	64,2	11	61,1
Giảm quan tâm thích thú	4	7,5	1	5,6
Giảm năng lượng, tăng mệt mỏi	33	62,3	8	44,4
Rối loạn giấc ngủ	34	64,2	9	50,0
Thiếu tập trung	6	11,3	3	16,7
Lo âu	21	39,6	7	38,9
Rối loạn ăn uống	22	41,5	5	27,8

**Nhận xét:**

Các triệu chứng khởi phát sớm phổ biến là: khí sắc trầm, giảm năng lượng tăng mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ, rối loạn ăn uống và lo âu. Các triệu chứng xuất hiện phổ biến ở cả RLCXLC I và RLCXLC II với tỷ lệ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ )

Các triệu chứng giảm quan tâm thích thú, thiếu tập trung chiếm tỷ lệ thấp hơn.

**3.2.2.6. Cách thức xuất hiện các triệu chứng thời kì khởi phát**

*Bảng 3.9. Cách thức xuất hiện các triệu chứng thời kì khởi phát*

Cách thức xuất hiện	RLCXLC I		RLCXLC II	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Đột ngột	16	30,2	5	27,8
Từ từ	37	69,8	13	72,2
Tổng	53	100	18	100

**Nhận xét:**

Các triệu chứng thời kì khởi phát xuất hiện từ từ chiếm phần lớn trong nhóm đối tượng nghiên cứu với tỷ lệ ở nhóm bệnh nhân RLCXLC I và RLCXLC II lần lượt là 69,8% và 72,2%.



### 3.2.2.7. Các triệu chứng đặc trưng thời kì toàn phát

Bảng 3.10. Các triệu chứng đặc trưng thời kì toàn phát

Triệu chứng	RLCXLC I		RLCXLC II		RLCXLC	
	Các GDTC trước (n=41)	Hiện tại (n=53)	Các GDTC trước (n=14)	Hiện tại (n=18)	Các GDTC trước (n=55)	Hiện tại (n=71)
Khí sắc trầm	97,6	96,2	100	100	98,2	97,2
Giảm quan tâm thích thú	63,4	64,2	78,6	61,1	67,3	63,4
Giảm năng lượng, tăng mệt mỏi	97,6	100	100	100	98,2	100

Giá trị trong ô biểu thị tỷ lệ %.

#### **Nhận xét:**

Trong thời kì toàn phát, các triệu chứng đặc trưng của một GDTC là khí sắc trầm, giảm quan tâm thích thú, giảm năng lượng tăng mệt mỏi đều xuất hiện ở nhóm đối tượng nghiên cứu với tỷ lệ cao: > 97% có các triệu chứng khí sắc trầm, giảm năng lượng tăng mệt mỏi, 61,1% - 78,6% có biểu hiện giảm quan tâm thích thú. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm đối tượng.

### 3.2.2.8. Các triệu chứng phổ biến thời kì toàn phát

Bảng 3.11. Các triệu chứng phổ biến thời kì toàn phát

Triệu chứng	RLCXLC I		RLCXLC II		RLCXLC	
	Các GDTC trước (n=41)	Hiện tại (n=53)	Các GDTC trước (n=14)	Hiện tại (n=18)	Các GDTC trước (n=55)	Hiện tại (n=71)
Giảm, mất lòng tự tin, tự trọng	56,1	66,0	57,1	72,2	56,7	67,6
Cảm giác bị tội	26,8	35,8	42,9	44,4	30,9	38,0
Bi quan, nhìn tương lai âm ảm	73,2	90,6	92,9	94,4	78,2	91,5
Thiếu tập trung	70,7	81,1	92,9	83,3	76,4	81,7
Ý tưởng tự sát, toan tự sát	43,9	41,5	57,1	50,0	47,3	43,7
Rối loạn giấc ngủ	85,4	86,8	100	83,3	89,1	85,9
Rối loạn ăn uống và cân nặng tương ứng	65,9	86,8	100	94,4	74,5	88,7

Giá trị trong ô biểu thị tỷ lệ %

#### Nhận xét:

Các triệu chứng phổ biến thời kì toàn phát chiếm tỷ lệ cao ở cả 2 nhóm nghiên cứu là bi quan nhìn tương lai âm ảm, thiếu tập trung và rối loạn ăn uống kèm rối loạn cân nặng tương ứng và rối loạn giấc ngủ.

Tỷ lệ bệnh nhân có ý tưởng tự sát và toan tự sát chiếm tỷ lệ khoảng 50%, cả các giai đoạn trầm cảm trước đây lẫn giai đoạn hiện tại.

### 3.2.2.9. Các triệu chứng cơ thể thời kì toàn phát

Bảng 3.12. Các triệu chứng cơ thể thời kì toàn phát

Triệu chứng	RLCXLC I		RLCXLC II		RLCXLC	
	Các GDTC trước (n=41)	Hiện tại (n=53)	Các GDTC trước (n=14)	Hiện tại (n=18)	Các GDTC trước (n=55)	Hiện tại (n=71)
Thiếu hoặc mất phản ứng cảm xúc	19,5	24,5	21,4	33,3	20,0	26,8
Tỉnh dậy sớm hơn 2 giờ hoặc hơn	63,4	79,2	100	77,8	72,7	78,9
Chậm chạp TTVD	68,3	62,3	85,7	61,1	72,7	62,0
Kích động TTVD	53,7	11,3	78,6	11,1	60,0	11,3
Trầm cảm nặng lên vào buổi sáng	<b>58,5<sup>a</sup></b>	88,7	<b>92,9<sup>a</sup></b>	100	67,3	91,5
Giảm nhu cầu tình dục	70,7	<b>54,7<sup>b</sup></b>	78,6	<b>83,3<sup>b</sup></b>	72,7	62,0

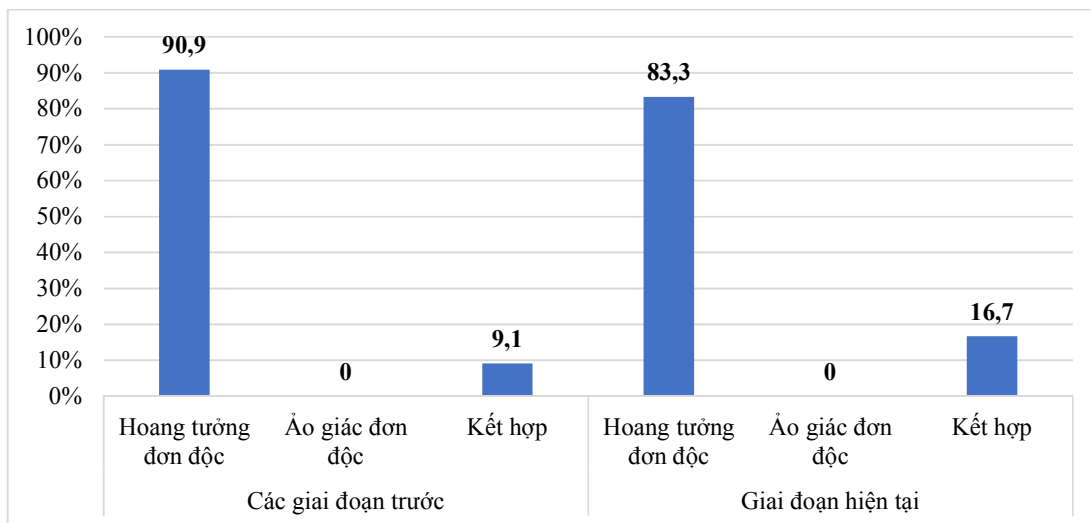
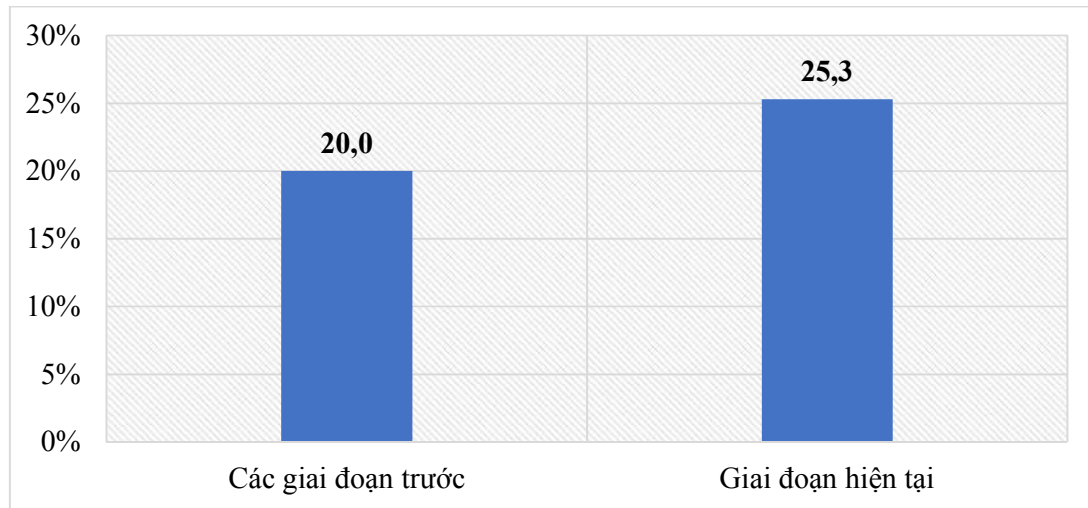
*a: p = 0,018, b: p = 0,031. Giá trị trong ô biểu thị tỷ lệ %*

#### **Nhận xét:**

Trong nhóm đối tượng nghiên cứu, ở các GDTC trước, triệu chứng tỉnh dậy sớm hơn 2h hoặc hơn xuất hiện 100% ở nhóm RLCXLC II, cao hơn nhóm RLCXLC I. Tương tự, triệu chứng trầm cảm nặng lên vào buổi sáng cũng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,018$ ). Triệu chứng chậm chạp tâm thần vận động có tỷ lệ cao > 65%.

Tại giai đoạn hiện tại, triệu chứng giảm nhu cầu tình dục ở nhóm RLCXLC II cao hơn nhóm RLCXLC I có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,031$ ).

### 3.2.2.10. Loạn thần



Biểu đồ 3.8. Biểu hiện loạn thần

**Nhận xét:** trong tiền sử, 20% bệnh nhân có biểu hiện loạn thần ở GĐTC, trong đó, 90,9% biểu hiện là có hoang tưởng, 9,1% bệnh nhân có kết hợp cả hoang tưởng và ảo giác, không có bệnh nhân nào có ảo giác đơn độc.

Hiện tại, 25,3% bệnh nhân có biểu hiện loạn thần, trong đó, 83,3% biểu hiện là có hoang tưởng, 16,7% bệnh nhân có cả hoang tưởng và ảo giác, tương tự không có bệnh nhân nào có ảo giác đơn độc.

### 3.2.2.11. Ý tưởng tự sát, toan tự sát

Bảng 3.13. Ý tưởng, toan tự sát

Triệu chứng	RLCXLC I		RLCXLC II		RLCXLC	
	Các GDTC trước (n=41)	Hiện tại (n=53)	Các GDTC trước (n=14)	Hiện tại (n=18)	Các GDTC trước (n=55)	Hiện tại (n=71)
Ý tưởng tự sát	26,8	26,4	42,9	33,3	30,9	28,2
Toan tự sát	17,1	15,1	14,2	16,7	16,4	15,5

Giá trị trong ô biểu thị tỷ lệ %.

**Nhận xét:** Tiền sử các GDTC trước, 42,9% bệnh nhân RLCXLC II trước đây có ý tưởng tự sát, cao hơn nhóm RLCXLC I (26,8%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ toan tự sát từ 14,2% - 17,1% ở cả 2 nhóm.

### 3.2.2.12. Các triệu chứng của trầm cảm không điển hình

Bảng 3.14. Các triệu chứng của trầm cảm không điển hình

Triệu chứng	RLCXLC I		RLCXLC II		RLCXLC	
	Các GDTC trước (n=41)	Hiện tại (n=53)	Các GDTC trước (n=14)	Hiện tại (n=18)	Các GDTC trước (n=55)	Hiện tại (n=71)
Ăn nhiều	22,0	3,8	21,4	5,6	21,8	4,2
Ngủ nhiều	39,0	18,9	42,9	5,6	36,4	15,5
Còn phản ứng cảm xúc	68,3	67,9	100	50	76,4	63,4
Cảm giác chân tay nặng như chì	41,5	35,8	57,1	38,9	45,4	36,6
Nhạy cảm với sự từ chối	<b>46,3<sup>a</sup></b>	<b>49,1<sup>b</sup></b>	<b>92,9<sup>a</sup></b>	<b>83,3<sup>b</sup></b>	58,2	57,7

a:  $p = 0,002$ , b:  $p = 0,011$ . Giá trị trong ô biểu thị tỷ lệ %.

**Nhận xét**

Các triệu chứng của trầm cảm không điển hình xuất hiện nhiều ở GDTC trong nhóm nghiên cứu.

Các triệu chứng còn phản ứng cảm xúc và nhạy cảm với sự từ chối chiếm đa số ở nhóm RLCXLC II, cao hơn nhóm RLCXLC I, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,002$ ;  $p = 0,011$ )

Triệu chứng ngủ nhiều xuất hiện 39% và 42,9% ở các bệnh nhân lưỡng cực I và lưỡng cực II ở các giai đoạn trầm cảm trước đây. Bên cạnh đó, cảm giác chân tay nặng như chì cũng là triệu chứng phổ biến.

**3.2.2.13. Các triệu chứng trạng thái trầm cảm hỗn hợp**

*Bảng 3.15. Các triệu chứng hưng cảm trong trạng thái trầm cảm hỗn hợp*

Triệu chứng	RLCXLC I		RLCXLC II		RLCXLC	
	Các GDTC trước (n=41)	Hiện tại (n=53)	Các GDTC trước (n=14)	Hiện tại (n=18)	Các GDTC trước (n=55)	Hiện tại (n=71)
Tăng các hoạt động	26,8	11,3	21,4	5,6	25,5	9,9
Nói nhiều	31,7	26,4	14,3	11,1	27,3	22,5
Tư duy phi tán, ý nghĩ thay đổi rất nhanh	7,3	1,9	28,6	0	12,7	1,4
Giảm nhu cầu ngủ	0	0	14,3	0	3,6	0
Dễ bị phân tán, thay đổi	0	3,8	0	0	0	1,4

*Giá trị trong ô biểu thị tỷ lệ %*

**Nhận xét:** các triệu chứng của hưng cảm trong trạng thái trầm cảm hỗn hợp phổ biến là tăng hoạt động, nói nhiều. Một số ít hơn bệnh nhân có triệu chứng tư duy phi tán, ý nghĩ thay đổi rất nhanh.

### 3.2.2.14. Các triệu chứng lo âu

Bảng 3.16. Các triệu chứng lo âu

Triệu chứng	RLCXLC I		RLCXLC II		RLCXLC	
	Các GDTC trước (n=41)	Hiện tại (n=53)	Các GDTC trước (n=14)	Hiện tại (n=18)	Các GDTC trước (n=55)	Hiện tại (n=71)
Căng thẳng tâm thần	43,9	34,0	57,1	44,4	47,3	36,6
Khó thư giãn	<b>19,5<sup>a</sup></b>	30,2	<b>50,0<sup>a</sup></b>	38,9	27,3	32,4
Khó tập trung do lo lắng	9,8	13,2	14,3	27,8	10,9	16,9
Sợ gặp chuyện không may	0	1,9	7,1	0	1,8	1,4
Sợ mất kiểm soát	2,4	0	14,3	0	5,5	0,
Các tr/c cơ thể của lo âu chung	<b>43,9<sup>b</sup></b>	<b>52,8<sup>c</sup></b>	<b>14,3<sup>b</sup></b>	<b>22,2<sup>c</sup></b>	36,4	45,1

a:  $p = 0,027$ , b:  $p = 0,047$ , c:  $p = 0,024$ . Giá trị trong ô biểu thị tỷ lệ %

#### Nhận xét:

Các triệu chứng phổ biến của lo âu là căng thẳng tâm thần, khó thư giãn, khó tập trung do lo lắng. Nhóm RLCXLC I có tỷ lệ triệu chứng cơ thể của lo âu chung cao hơn nhóm RLCXLC II, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,047$ ,  $p = 0,024$ ), triệu chứng khó thư giãn trong tiền sử gặp ở RLCXLCX II nhiều hơn so với RLCXLC I, ( $p = 0,027$ ).

### 3.2.2.15. Các cơn tức giận, dễ bị kích thích

Bảng 3.17. Các cơn tức giận, dễ bị kích thích

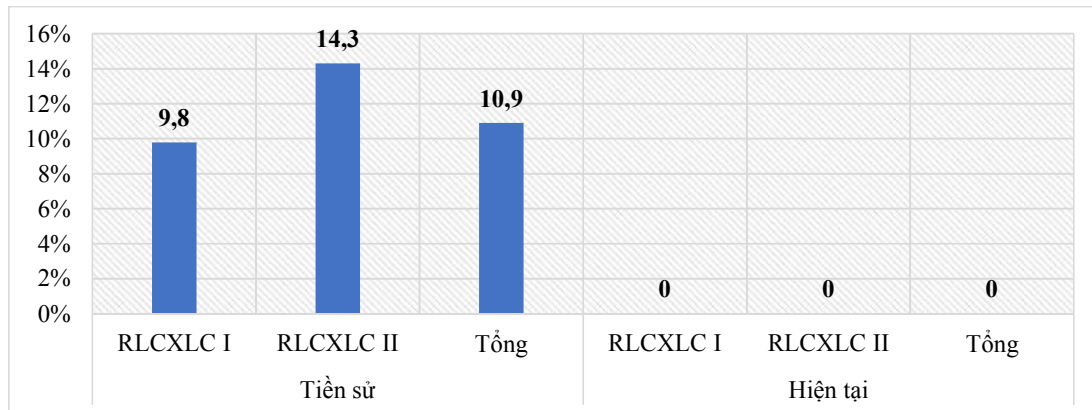
Triệu chứng	RLCXLC I		RLCXLC II		RLCXLC	
	Các GDTC trước (n=41)	Hiện tại (n=53)	Các GDTC trước (n=14)	Hiện tại (n=18)	Các GDTC trước (n=55)	Hiện tại (n=71)
Cơn tức giận, dễ bị kích thích	53,7	45,3	64,3	22,2	56,4	39,4

Giá trị trong ô biểu thị tỷ lệ %

**Nhận xét:** triệu chứng cơn tức giận, dễ bị kích thích cũng xuất hiện với tỷ lệ 53,7% và 64,3% ở nhóm RLCXLC I và nhóm RLCXLC II ở các giai đoạn trầm cảm trước. Giai đoạn hiện tại, triệu chứng này gặp nhiều hơn ở RLCXLC I, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.3. Đặc điểm đáp ứng điều trị

#### 3.2.3.1. Xuất hiện trạng thái hưng cảm, hưng cảm nhẹ sau bắt đầu điều trị



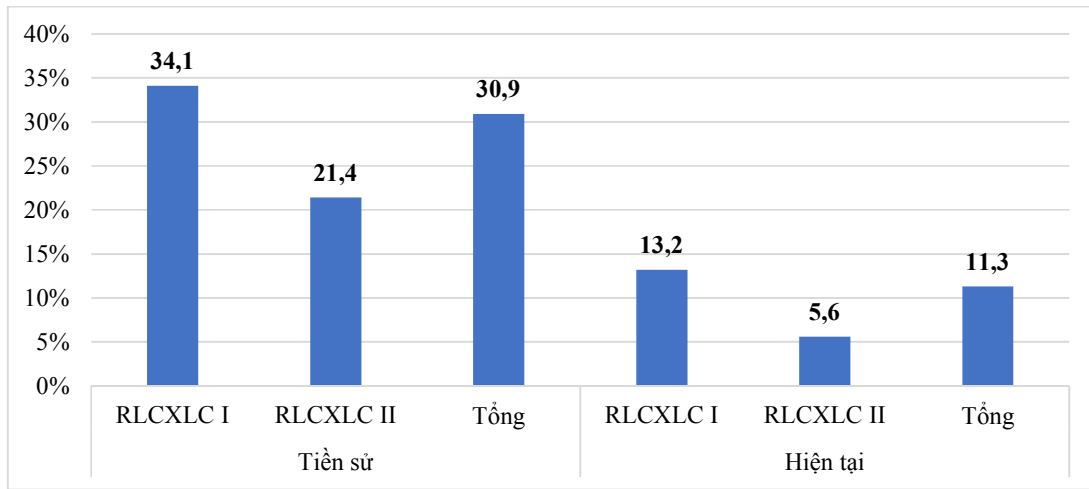
Biểu đồ 3.9. Xuất hiện trạng thái hưng cảm, hưng cảm nhẹ sau bắt đầu điều trị

**Nhận xét:**

Trong nhóm đối tượng nghiên cứu, 9,8% bệnh nhân RLCXLC I và 14,3% bệnh nhân RLCXLC II có biểu hiện xuất hiện GDHC/ hưng cảm nhẹ trong tiền sử khi bắt đầu điều trị.



### 3.2.3.2. Xuất hiện trạng thái trầm cảm hỗn hợp sau bắt đầu điều trị

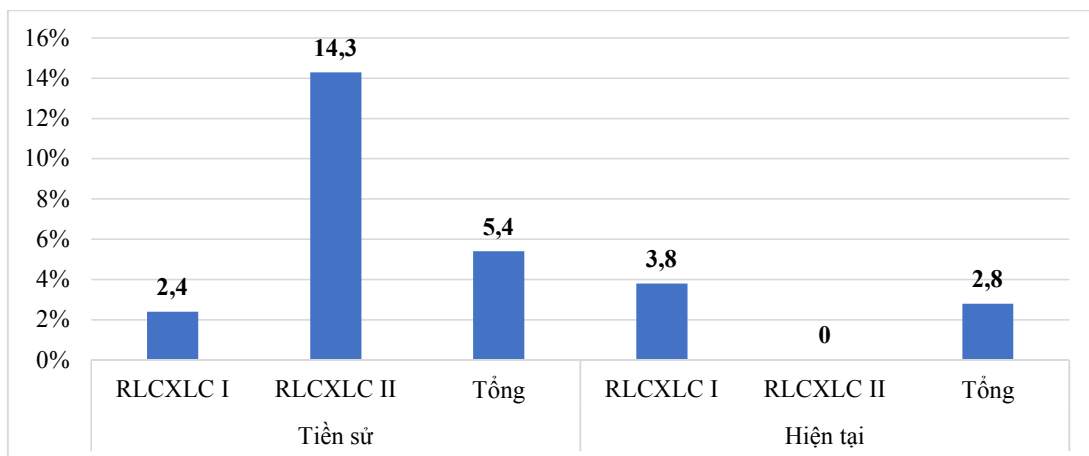


Biểu đồ 3.10. Xuất hiện trạng thái trầm cảm hỗn hợp sau bắt đầu điều trị

#### Nhận xét:

Tình trạng xuất hiện giai đoạn trạng thái trầm cảm hỗn hợp chiếm 34,1% và 21,4% lần lượt ở nhóm RLCXLC I và RLCXLC II ở trong tiền sử. Giai đoạn hiện tại, tình trạng trên xuất hiện với tỷ lệ ít hơn với tổng là 11,3%. Tình trạng xuất hiện chủ yếu ở RLCXLC I.

### 3.2.3.3. Xuất hiện ý tưởng, hành vi tự sát sau bắt đầu điều trị

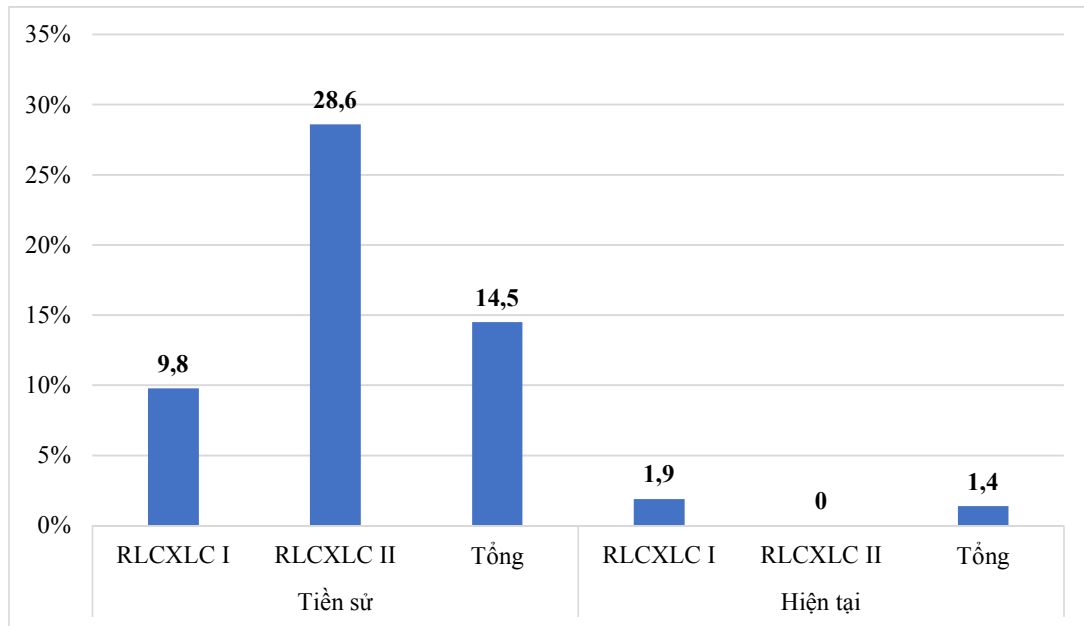


Biểu đồ 3.11. Xuất hiện ý tưởng, hành vi tự sát sau bắt đầu điều trị

**Nhận xét:**

Sự xuất hiện ý tưởng tự sát trong quá trình điều trị có ở 14,3% và 2,4% ở bệnh nhân RLCXLC II và I ở giai đoạn trước đây.

Giai đoạn hiện tại, chỉ có 3,8% bệnh nhân RLCXLC I xuất hiện tình trạng có ý tưởng, hành vi tự sát sau khi bắt đầu điều trị.

**3.2.3.4. Dung nạp điều trị**

*Biểu đồ 3.12. Dung nạp điều trị*

**Nhận xét:**

28,6% bệnh nhân RLCXLC II xuất hiện tình trạng dung nạp điều trị trong quá khứ, tỷ lệ này ở nhóm RLCXLC I là 9,8%.

14,5% bệnh nhân trong quá khứ có tình trạng dung nạp điều trị, hiện tại trong khi nằm viện, chỉ có 1,4%.

### 3.3. ĐẶC ĐIỂM ĐIỀU TRỊ TRẦM CẢM TRONG RỐI LOẠN CẢM XÚC LƯƠNG CỰC

#### 3.3.1. Đặc điểm số ngày điều trị theo thể bệnh

Bảng 3.18. Số ngày điều trị theo thể bệnh

Đặc điểm		Số ngày điều trị ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
Loại	RLCXLC I	21,25 ± 10,64	0,41
	RLCXLC II	23,22 ± 12,25	
Mức độ bệnh	Nhẹ	20,44 ± 7,83	0,92
	Vừa	22,31 ± 12,375	
	Nặng	21,61 ± 10,74	
Loạn thần	Không	22,21 ± 11,95	0,17
	Có	20,39 ± 7,77	
Triệu chứng cơ thể	Không	22,82 ± 11,83	0,41
	Có	20,44 ± 9,96	

#### **Nhận xét:**

Trung bình số ngày điều trị RLCXL I là 21,25 tương đương với số ngày điều trị RLCXLC II là 23,22, không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số ngày trung bình điều trị của với các mức độ trầm cảm từ nhẹ vừa và nặng.

So sánh giữa các nhóm có hoặc không có triệu chứng loạn thần, có hoặc không có các triệu chứng cơ thể, số ngày trung bình điều trị không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

### 3.3.2. Đặc điểm sử dụng thuốc

Bảng 3.19. Đặc điểm sử dụng phối hợp thuốc

Đặc điểm	n	Tỷ lệ (%)
Đơn trị liệu CTC	2	2,8
Đơn trị liệu ATK	5	7,0
CKS + ATK	7	9,9
CKS + CTC	8	11,2
ATK + CTC	16	22,5
CKS + ATK + CTC	33	46,5
<b>Tổng</b>	<b>71</b>	<b>100</b>

#### Nhận xét:

Đa số các bệnh nhân được điều trị phác đồ đa hóa trị với 3 loại thuốc chiếm đa số 46,5%, chỉ có 7 bệnh nhân đơn trị chiếm 9,8% (2 bệnh nhân đơn trị liệu CTC và 5 bệnh nhân đơn trị bằng quetiapin)

Các bệnh nhân khác được dùng phác đồ 2 thuốc kết hợp CKS + ATK, CKS + CTC, CTC + ATK với tỷ lệ lần lượt 9,9%, 11,2% và 22,5%.

Thuốc ATK và CTC được sử dụng phổ biến ở hơn 75%. Thuốc CKS mới được chỉ định ở 67,6%.

Bảng 3.20. Đặc điểm sử dụng thuốc chính khí sắc

Đặc điểm	Số người sử dụng	Tổng số (N)	Liều tối thiểu (mg/ngày)		Liều tối đa (mg/ngày)		Thời gian sử dụng (ngày)
			Liều trung bình	Khoảng liều	Liều trung bình	Khoảng liều	
Valproat	44	71	727,2 ± 251,8	500 -1000	852,2 ± 296,9	500-1500	20,4 ± 10,7
Lamotrigin	8		59,4 ± 26,5	25-100	106,3 ± 56,3	50-200	20,7 ± 8,4
Oxcarbazepin	1		600	600	600	600	10

**Nhận xét**

Phần lớn các bệnh nhân được điều trị với valproat (44 bệnh nhân, với liều trung bình tối thiểu là 727,2 mg/ngày, liều trung bình tối đa là 852,2 mg/ngày). Ít bệnh nhân được điều trị bằng lamotrigin (8 bệnh nhân) và chỉ có 1 bệnh nhân được dùng oxcarbazepin.

*Bảng 3.21. Đặc điểm sử dụng thuốc an thần kinh*

Đặc điểm	Số người sử dụng	Tổng số	Tối thiểu (mg/ngày)		Tối đa (mg/ngày)		Thời gian sử dụng (ngày)
			Liều trung bình	Khoảng liều	Liều trung bình	Khoảng liều	
Haloperidol	22	71	7,6 ± 3,8	2,5-15	10,3 ± 5,0	2,5-20	2,9 ± 2,0
Risperidon	7		1,9 ± 0,7	1-3	2,7 ± 1,4	1-5	10,6 ± 4,4
Olanzapin	21		9,4 ± 4,6	5-20	13,6 ± 6,5	5-30	14 ± 8,8
Quetiapin	41		199,4 ± 135,4	25-600	304,9 ± 204,0	50-900	18,7 ± 10,1

**Nhận xét:**

An thần kinh thường được chỉ định là quetiapin (41 bệnh nhân, với liều trung bình tối thiểu là 199,4 mg/ngày, liều trung bình tối đa 304,9 mg/ngày), haloperidol (22 bệnh nhân, với liều trung bình tối thiểu 7,6 mg/ngày, liều trung bình tối đa 10,3 mg/ngày) và olanzapin (21 bệnh nhân, với liều trung bình tối thiểu 9,4 mg/ngày, liều trung bình tối đa 13,6 mg/ngày)

Risperidon chỉ được sử dụng ở 7 bệnh nhân với liều tương đối thấp, liều trung bình tối thiểu 1,9 mg/ngày, tối đa 2,7mg/ngày.

Về thời gian trung bình sử dụng, các ATK thế hệ mới có thời gian sử dụng hơn 10 ngày (quetiapin 18,7 ± 10,1, olanzapin 14 ± 8,8, risperidon 10,6 ± 4,4). Haloperidol chỉ được sử dụng ngắn ngày (2,9 ± 2,0).

Bảng 3.22. Đặc điểm sử dụng thuốc chống trầm cảm

Đặc điểm	Số người sử dụng	Tổng số (N)	Tối thiểu (mg/ngày)		Tối đa (mg/ngày)		Thời gian sử dụng (ngày)
			Liều trung bình	Khoảng liều	Liều trung bình	Khoảng liều	
Amitriptylin	3	71	41,7 ± 14,4	25-50	75 ± 25	50-100	21,7 ± 7,1
Fluvoxamin	2		150 ± 70,7	100-200	150 ± 70,7	100-200	27 ± 11,3
Paroxetin	9		42,2 ± 15,6	20-60	51,1 ± 20,3	20-80	25,5 ± 17,3
Sertralin	26		78,8 ± 28,9	50-150	119,2 ± 42,6	50-200	19,3 ± 10,8
Mirtazapin	26		27,7 ± 5,5	15-60	35,8 ± 12,1	15-60	12,7 ± 7,2

**Nhận xét:**

Phần lớn các bệnh nhân được sử dụng thuốc CTC sertralin và mirtazapin (liều trung bình tối thiểu lần lượt là 78,8 mg/ngày và 27,7 mg/ngày; liều trung bình tối đa lần lượt 119,2 mg/ngày và 35,8 mg/ngày). Hai loại CTC này được sử dụng trong thời gian ngắn nhất, với sertralin trung bình 19,3 ngày, mirtazapin trung bình 12,7 ngày.

Fluvoxamin được sử dụng cho ít bệnh nhân nhất (2 người), với liều trung bình 150 mg/ngày trong vòng 27 ngày

Amitriptylin được sử dụng cho 3 bệnh nhân, và paroxetin được dùng cho 9 bệnh nhân.

Bảng 3.23. Đặc điểm các tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn	Không	Nhẹ	Vừa	Nặng
Rối loạn giấc ngủ	95,8	4,2	0	0
Hoa mắt chóng mặt	77,5	22,5	0	0
Kháng cholinergic (Khô miệng, táo bón, mờ mắt, bí tiểu)	67,6	25,4	7,0	0
Triệu chứng ngoại tháp	94,4	4,2	1,4	0
Hạ huyết áp tư thế	73,2	26,8	0	0
Bồn chồn bất an	94,4	2,8	1,4	1,4
Tăng cân	22,5	62,0	15,5	0

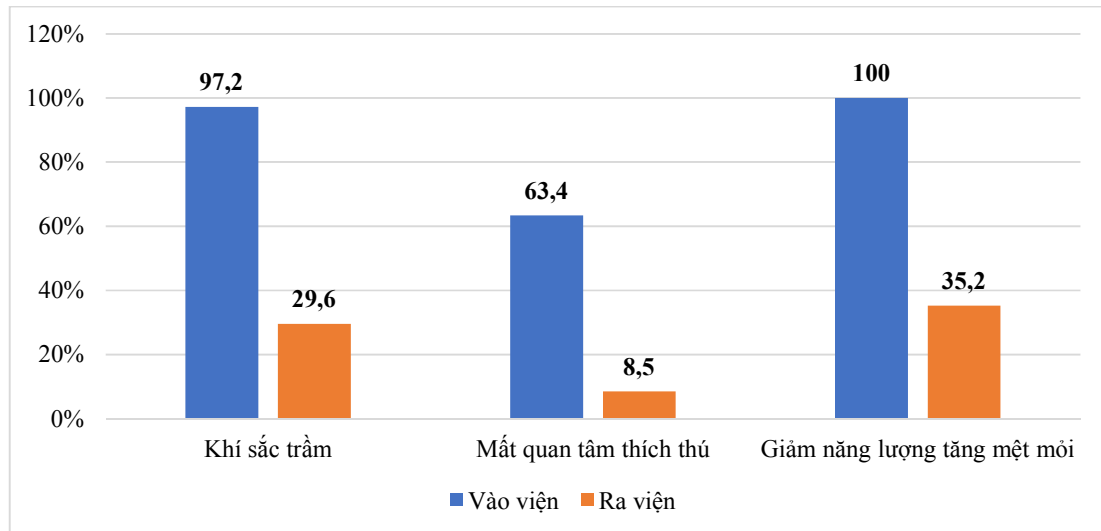
**Nhận xét:**

TDKMM thường gặp nhất là tăng cân (77,5%), các tác dụng khác chiếm tỉ lệ không quá 1/3 như kháng cholinergic (32,4%), hạ huyết áp tư thế (26,8%), hoa mắt chóng mặt (22,5%).

Đa số các TDKMM thường gặp ở mức độ nhẹ, không hoặc ít ảnh hưởng tới sự tuân thủ điều trị thuốc, ngoại trừ tác dụng tăng cân với mức độ vừa chiếm 15,5%.

TDKMM duy nhất ở mức độ nặng là trạng thái bồn chồn bất an (1,4%) chiếm tỉ lệ 1/4 trong nhóm bệnh nhân có tác dụng không mong muốn này (5,6%).

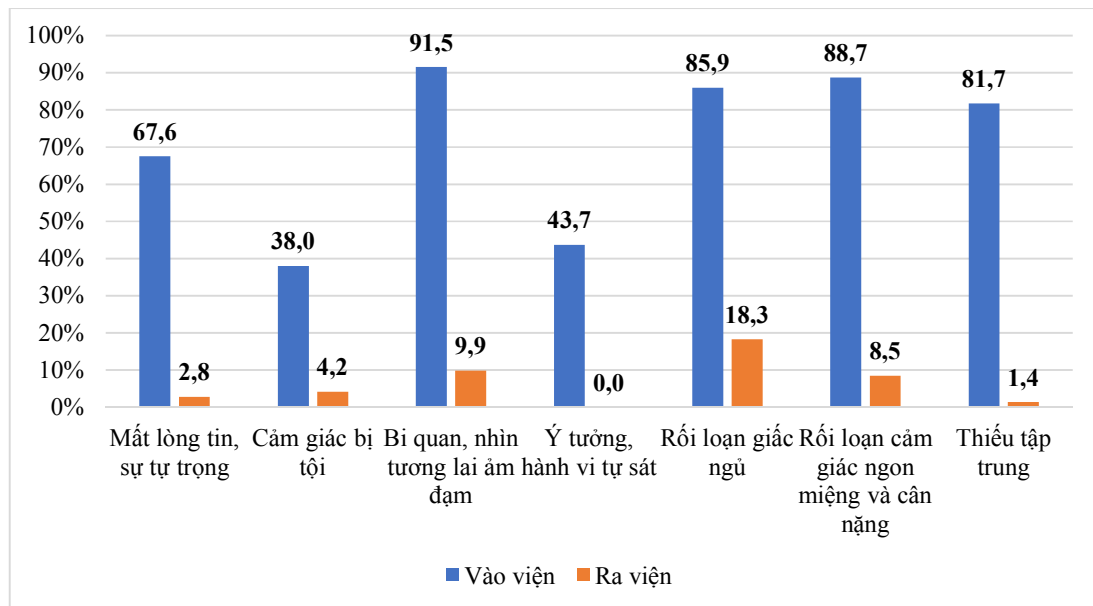
### 3.3.3. Đặc điểm sự thuyên giảm các triệu chứng



Biểu đồ 3.13. Thuyên giảm các triệu chứng đặc trưng (N= 71)

#### Nhận xét:

Sự thuyên giảm các triệu chứng đặc trưng khá rõ rệt, khí sắc trầm từ 97,2% giảm xuống 29,6%; mất quan tâm thích thú từ 63,4% còn 8,5%, giảm năng lượng tăng mệt mỏi từ 100% giảm còn 35,2%.



Biểu đồ 3.14. Thuyên giảm các triệu chứng phổ biến (N= 71)

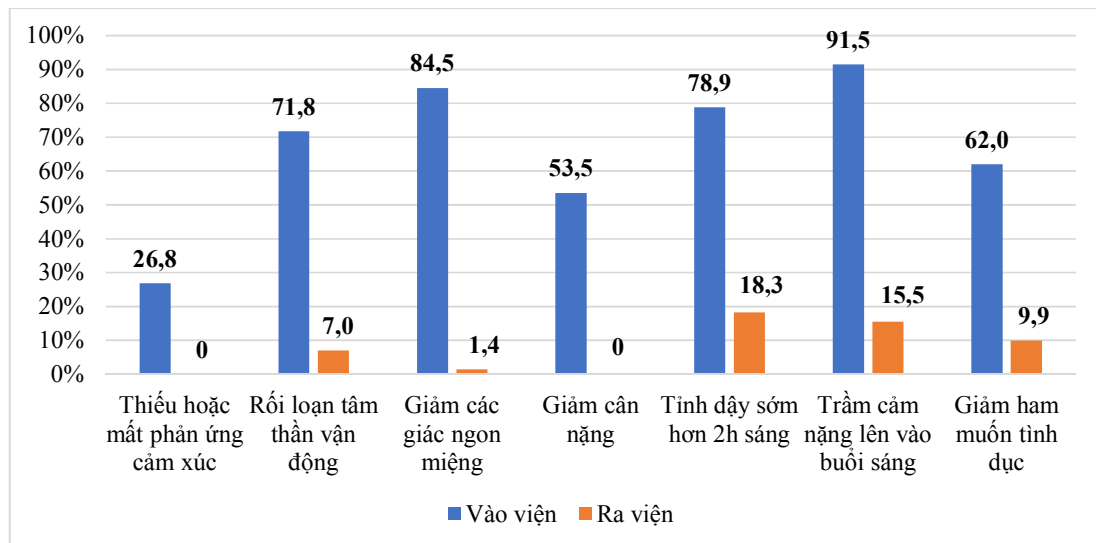


**Nhận xét:**

Tất cả các triệu chứng phổ biến đều có sự thuyên giảm, trong đó thuyên giảm hoàn toàn ở 43% số BN có ý tưởng hành vi tự sát.

Các triệu chứng bi quan, nhìn tương lai ảm đạm, triệu chứng rối loạn cảm giác ngon miệng và cân nặng, triệu chứng thiếu tập trung thuyên giảm nhiều lần lượt từ 91,5%, 88,7%, 81,7% xuống 9,9%, 8,5%, 1,4%

Các triệu chứng khác ít gặp hơn cũng có sự thuyên giảm đáng kể gồm triệu chứng mất lòng tin, sự tự trọng, triệu chứng rối loạn giấc ngủ, triệu chứng ý tưởng tự sát, triệu chứng cảm giác bi quan bị tội giảm xuống dao động từ 2,8% đến 9,9%.



*Biểu đồ 3.15. Thuyên giảm các triệu chứng cơ thể (N= 71)*

**Nhận xét:**

Triệu chứng cơ thể hay gặp nhất là trầm cảm nặng lên vào buổi sáng, triệu chứng giảm cảm giác ngon miệng giảm lần lượt từ 91,5%, 84,5% còn 15,5%, 1,4%.

Các triệu chứng có sự thuyên giảm hoàn toàn là thiếu hoặc mất phản ứng cảm xúc, triệu chứng giảm cân nặng (từ 26,8% và 53,5%).

### 3.3.4. Đặc điểm tình trạng bệnh lúc ra viện

Bảng 3.24. Trên thang điểm CGI (N = 71)

	Vào viện	1 tuần	Ra viện	p
Mức độ bệnh	5,51 ± 0,7	4,48 ± 0,72	3,2 ± 0,71	< 0,001 <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup>
Sự cải thiện chung		2,61 ± 0,55	1,46 ± 0,53	< 0,001 <sup>b</sup>
Chỉ số hiệu quả		7,51 ± 2,56	1,67 ± 1,47	< 0,001 <sup>b</sup>

a: so sánh tại thời điểm vào viện và sau 1 tuần; b: so sánh tại thời điểm sau 1 tuần và ra viện  
**Nhận xét:**

Trên thang CGI, có sự cải thiện giữa mức độ bệnh tại thời điểm vào viện, sau nằm viện 1 tuần và ra viện.

Về đánh giá sự cải thiện chung và chỉ số hiệu quả, tại thời điểm ra viện, kết quả có sự cải thiện khi so sánh với thời điểm nằm viện 1 tuần

Bảng 3.25. Trên thang BECK (N = 71)

Thời điểm	Mức độ nhẹ hoặc không có		Mức độ vừa		Mức độ nặng		Điểm trung bình
	n	%	n	%	n	%	
Vào viện	9	12,6	29	40,8	33	46,5	28,79 ± 9,64
Ra viện	69	97,2	2	2,8	0	0	11,62 ± 3,58

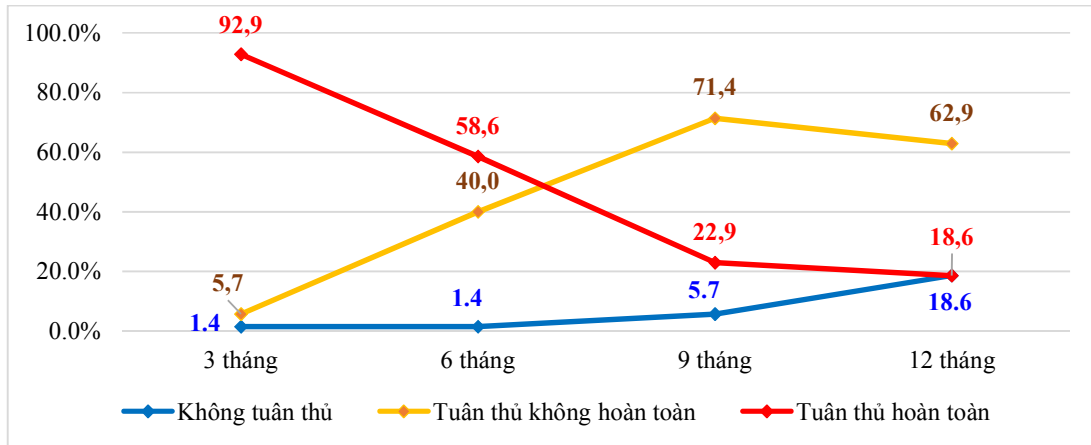
**Nhận xét:**

Tại thời điểm vào viện, điểm số BECK của đa số các bệnh nhân ở mức độ nặng (46,5%).

Tại thời điểm ra viện, có sự thuyên giảm về mức độ bệnh trên thang điểm BECK, 97,2% ở mức độ nhẹ hoặc bình thường.

Về điểm trung bình trên thang điểm Beck có sự thuyên giảm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$  giữa hai thời điểm vào viện và ra viện (vào viện 28,79 ± 9,64, ra viện 11,62 ± 3,58).

### 3.3.5. Sự tuân thủ điều trị

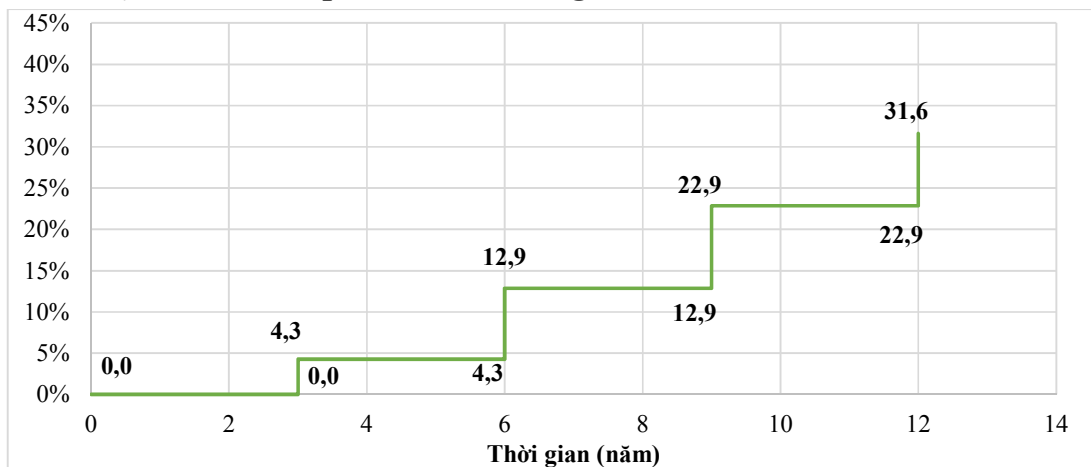


Biểu đồ 3.16. Đặc điểm tuân thủ điều trị (N = 70)

**Nhận xét:** theo thời gian tỉ lệ tuân thủ điều trị hoàn toàn giảm dần từ 92,9% tại thời điểm 3 tháng chỉ còn 18,6% sau 1 năm.

Tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng, tỉ lệ tuân thủ hoàn toàn chiếm chủ yếu > 50%. Sau ra viện 9 tháng và 1 năm, tỉ lệ tuân thủ không hoàn toàn chiếm chủ yếu (lần lượt là 71,4% và 62,9%)

### 3.3.6. Sự tái diễn, tái phát sau 12 tháng theo dõi

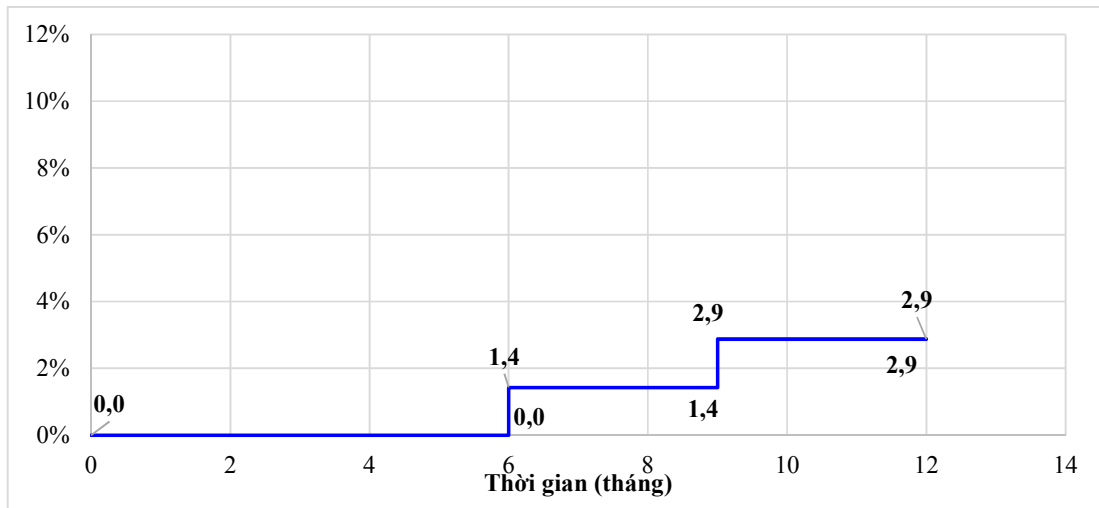


Biểu đồ 3.17. Tỷ lệ trầm cảm mắc phải tích lũy trong 12 tháng (N = 70)

**Nhận xét:**

Ngay tại thời điểm 3 tháng, đã xuất hiện tỉ lệ bệnh nhân tái phát trầm cảm 4,3%.

Tỉ lệ trầm cảm mắc phải tích lũy tăng dần đến sau 12 tháng chiếm tới 31,6%.

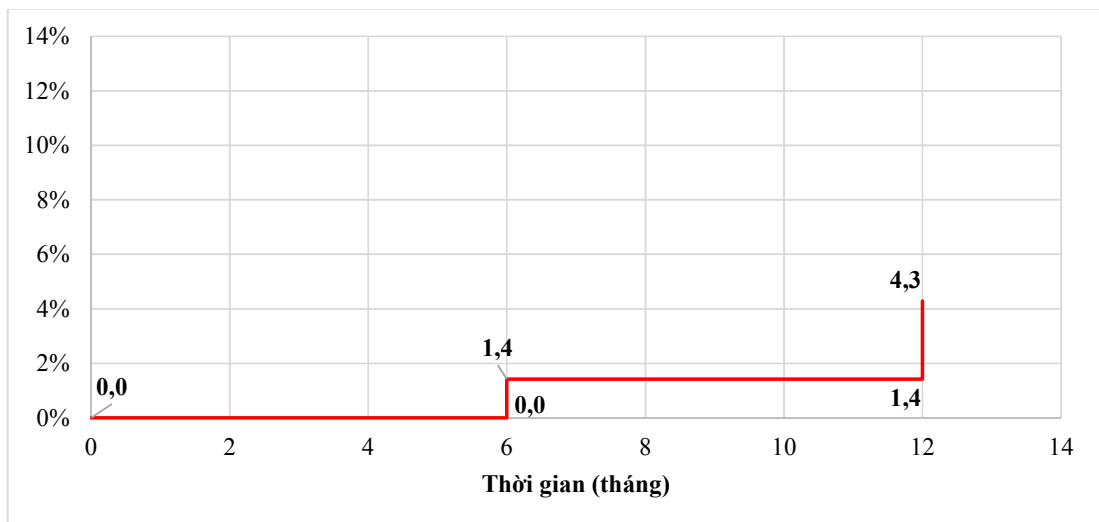


*Biểu đồ 3.18. Tỷ lệ hưng cảm nhẹ mắc phải tích lũy trong 12 tháng (N = 70)*

**Nhận xét:**

Tại mốc thời điểm theo dõi 3 tháng, không xuất hiện bệnh nhân có hưng cảm nhẹ.

Sau 12 tháng, tỉ lệ hưng cảm nhẹ mắc phải tích lũy là 2,9%.



*Biểu đồ 3.19. Tỷ lệ hưng cảm mắc phải tích lũy trong 12 tháng (N = 70)*

**Nhận xét:**

Tại mốc thời điểm theo dõi 3 tháng, không xuất hiện bệnh nhân có hưng cảm.

Sau 12 tháng, tỉ lệ hưng cảm mắc phải tích lũy là 4,3%.

### 3.3.7. Chức năng cá nhân, nghề nghiệp, xã hội sau 12 tháng theo dõi

Bảng 3.26. Chức năng cá nhân, nghề nghiệp, xã hội sau 12 tháng (N= 70)

<b>Mức độ ảnh hưởng (%)</b> <b>Chức năng</b>	<b>Không ảnh hưởng</b>	<b>Nhẹ</b>	<b>Vừa</b>	<b>Nặng</b>
Chức năng cá nhân	4,3	51,4	44,3	0
Chức năng xã hội	4,3	54,3	41,4	0
Chức năng nghề nghiệp	17,1	50,0	31,5	1,4

**Nhận xét:** sau 1 năm theo dõi, mức độ ảnh hưởng của bệnh đến chức năng cá nhân chủ yếu nhẹ (51,4%) và vừa (44,3%). Không có trường hợp ảnh hưởng nặng.

Sau 1 năm theo dõi, mức độ ảnh hưởng của bệnh đến chức năng xã hội chủ yếu nhẹ (54,3%) và vừa (41,4%). Không có trường hợp ảnh hưởng nặng.

Sau 1 năm theo dõi, mức độ ảnh hưởng của bệnh đến chức năng nghề nghiệp chủ yếu nhẹ (50,0%) vừa (31,5 %).

1,4% bệnh nhân bị ảnh hưởng nặng nề đến chức năng nghề nghiệp.

### 3.3.8. Một số yếu tố liên quan ảnh hưởng đến sự tái phát, tái diễn rối loạn cảm xúc lưỡng cực sau 12 tháng theo dõi điều trị

Bảng 3.27. Một số yếu tố liên quan đến sự tái phát, tái diễn sau 12 tháng điều trị (N = 70)

Đặc điểm	Yếu tố liên quan		OR ( 95% CI)	p
Đặc điểm nhân khẩu, xã hội	Giới	Nữ	1,42 (0,53- 3,79)	0,62
		Nam	1	
	Nơi ở	Thành thị	0,85 (0,32- 2,22)	0,81
		Nông thôn		
Đặc điểm lâm sàng	Thể	RLCXLC II	2,23 (0,75- 6,62)	0,17
		RLCXLC I		
	Tiền sử số GDTC	$\geq 3$	<b>2,50 (1,76- 8,73)</b>	<b>0,04</b>
		$\leq 3$	<b>1</b>	
	Hoang tưởng	Có	0,89 (0,30- 2,68)	0,53
		Không	1	
	Ảo giác	Có	0,71 (0,06-8,26)	0,63
		Không	1	
	Ý tưởng hành vi tự sát	Có	1,90 (0,60-6,01)	0,20
		Không	1	
Đặc điểm điều trị	CKS	Không	<b>1,55 (1,21– 2,34)</b>	<b>0,03</b>
		Có	<b>1</b>	
	Tuân thủ điều trị	Không hoặc kém	<b>1,89 (1,23-2,99)</b>	<b>0,007</b>
		Có	<b>1</b>	
Chức năng cá nhân, nghề nghiệp, xã hội	Ảnh hưởng	Vừa hoặc nặng	<b>1,41 (1,21- 2,87)</b>	<b>0,02</b>
		Nhẹ	<b>1</b>	

***Nhận xét:***

Về các yếu tố đặc điểm nhân khẩu học, không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự tái phát RLCXLC và các đặc điểm như tuổi, giới, địa điểm cư trú.

Nghiên cứu về các đặc điểm lâm sàng, chúng tôi nhận thấy không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thể bệnh hay các đặc điểm loạn thần, có ý tưởng tự sát với sự tái phát các giai đoạn của RLCXLC trong một năm theo dõi sau ra viện. Tuy vậy, về số GĐTC trước đây của các đối tượng trong nhóm nghiên cứu, nhóm bệnh nhân có số GĐTC trước tối thiểu là 3 có tỉ lệ tái phát cao RLCXLC gấp 2,5 lần so với nhóm có ít hơn 3 GĐTC ( $p = 0,04$ ).

Về đặc điểm điều trị, tỉ lệ tái phát của nhóm không sử dụng thuốc CKS cao gấp 1,55 tỉ lệ tái phát của nhóm sử dụng thuốc CKS với  $p = 0,03$ .

Nhóm không hoặc kém tuân thủ điều trị (dùng thuốc không đều, không đúng chỉ định hay ngừng thuốc) có tỉ lệ tái phát cao hơn 1,89 lần so với nhóm tuân thủ điều trị với  $p = 0,007$ .

Nhóm bệnh nhân có ảnh hưởng vừa hoặc nặng về các chức năng cá nhân, nghề nghiệp xã hội có tỉ lệ tái phát cao gấp 1,41 lần so với tỉ lệ của nhóm có sự suy giảm nhẹ hoặc không suy giảm các chức năng cá nhân nghề nghiệp xã hội với  $p = 0,02$ .

Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự tái phát RLCXLC và thể bệnh.

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG NHÓM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện tại Viện Sức khỏe Tâm thần - Bệnh viện Bạch Mai, từ 01/2011 đến 11/2017, tiến hành nghiên cứu trên tổng số 71 bệnh nhân RLCXLC hiện GĐTC điều trị nội trú. Trong quá trình thực hiện nghiên cứu, có 01 bệnh nhân đã tự sát ngay sau 7 ngày ra viện do tình trạng trầm cảm, nên số đối tượng được theo dõi 12 tháng sau ra viện chỉ còn 70 bệnh nhân.

##### 4.1.1. Đặc điểm giới tính, tuổi bệnh nhân tại thời điểm nghiên cứu

###### \* *Giới tính:*

Trong số 71 bệnh nhân nghiên cứu, nam giới là 28 bệnh nhân chiếm 39,4%, nữ giới chiếm 60,6%, tỷ lệ nữ/nam khoảng 1,5/1. Tỷ lệ này cho thấy, nữ giới mắc RLCXLC cao hơn so với nam giới.

Một đánh giá tổng quan của Adriana D (2010) khi đánh giá về yếu tố giới tính ở RLCXLC, tác giả thấy rằng: trong khi các bằng chứng dường như không cho thấy có sự khác biệt về giới tính giữa tỷ lệ lưu hành và tỷ lệ mắc phải RLCXLC nói chung, thì phần lớn các nghiên cứu ủng hộ kết quả rằng nữ giới có nguy cơ cao bị RLCXLC II/ hưng phần nhẹ, chu kỳ nhanh và các giai đoạn hỗn hợp [101]. Các nghiên cứu này không đề cập tới bản chất gen mà tập trung đề cập tới các sự kiện trong cuộc sống, các biến cố trong thời kì sinh đẻ liên quan tới nguy cơ mắc RLCXLC ở nữ giới.

###### \* *Tuổi*

Nhóm tuổi từ 45-59 chiếm tỷ lệ cao nhất (43,7%), thấp nhất là nhóm người già ( $\geq 60$  tuổi): 8,5%, các bệnh nhân khác phân bố đều vào các nhóm tuổi còn lại. Sở dĩ nhóm tuổi từ 45-59 chiếm tỷ lệ cao nhất là bởi đây là nhóm



lứa tuổi đã có kiến thức về bệnh tật, tự chủ về mặt tài chính và khả năng tìm kiếm dịch vụ chăm sóc sức khoẻ tâm thần, được gia đình quan tâm và nhận biết. So với nhóm tuổi 25-44, nhóm tuổi này có mặt thuận lợi do có nhiều thời gian cho bản thân hơn (ổn định công việc, chuẩn bị nghỉ hưu, con cái đã lớn). Còn ở nhóm đối tượng trẻ tuổi (< 25) có thể chưa được chẩn đoán đúng rối loạn bệnh, thậm chí không biết đến chuyên khoa tâm thần (rất phổ biến ở Việt Nam), và nhóm tuổi từ 60 trở lên, đây là nhóm tuổi mắc nhiều bệnh lý tuổi già, dễ bị chồng lấp triệu chứng với các bệnh lý cơ thể, thiếu sự quan tâm đúng mức từ người nhà, và thiếu tự chủ trong vấn đề đi đến các cơ sở chăm sóc sức khoẻ tâm thần.

#### **4.1.2. Đặc điểm về nơi cư trú, tình trạng hôn nhân, hoàn cảnh sống, trình độ học vấn**

##### **\* Nơi cư trú:**

Trong 71 bệnh nhân nghiên cứu, 43,7% bệnh nhân sống tại khu vực thành thị, 56,3% bệnh nhân sống tại khu vực nông thôn, có thể thấy là tỷ lệ khu vực sống ở 2 vùng gần tương đương nhau (sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ ). Yếu tố khu vực sinh sống dường như không phải là yếu tố ảnh hưởng đến sự phát sinh bệnh, và kết quả cho thấy rằng, người nhà và bệnh nhân cũng đã có những kiến thức và hiểu biết nhất định về rối loạn RLCXLC.

##### **\* Tình trạng hôn nhân và hoàn cảnh sống:**

Như đã đề cập, lứa tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là  $42,34 \pm 13,90$  với nhóm tuổi người trưởng thành từ 25 – 59 chiếm tỷ lệ cao nhất (76,1%) nên tình trạng đã kết hôn và sống cùng gia đình (bố mẹ, vợ chồng, con cái) cũng chiếm tỷ lệ cao nhất trong nhóm nghiên cứu (74,6% và 98,6%). Một mặt, các thành viên trong gia đình hỗ trợ phát hiện sớm các dấu hiệu bệnh tái phát, hỗ trợ bệnh nhân tìm kiếm cơ sở khám chữa bệnh, hỗ trợ nhà

lâm sàng trong công tác quản lý bệnh nhân khi điều trị ngoại trú. Mặt khác, các xung đột trong gia đình thường là yếu tố thúc đẩy một giai đoạn bệnh. Tác giả Miklowit khi đánh giá vai trò của gia đình trong diễn biến bệnh thấy rằng các giai đoạn của RLCXLC có mối liên quan mạnh mẽ với các căng thẳng, xung đột, chỉ trích, và trong khi đánh giá, tác giả cũng nhận thấy ngày có càng nhiều bằng chứng rằng liệu pháp giáo dục sức khỏe tâm thần cho gia đình có hiệu quả trong việc dự phòng tái phát và kiểm soát triệu chứng khi được kết hợp với điều trị thuốc chuẩn [102].

**\* Điều kiện kinh tế:**

Phần lớn bệnh nhân nghiên cứu (87,3%) có điều kiện kinh tế ở mức độ bình thường, chỉ có 1 bệnh nhân tự đánh giá gia đình gặp khó khăn. Trong quá trình thực hiện nghiên cứu đánh giá, các bệnh nhân đều đánh giá hạn hẹp về mặt kinh tế là một trong những vấn đề trở ngại trong việc đi tái khám và tuân thủ điều trị. Đây cũng là 1 thách thức không chỉ với bệnh nhân, nhà lâm sàng và với toàn xã hội trong việc cải thiện nhằm nâng cao tuân thủ điều trị sau khi ra viện phòng tái phát diễn, tái phát các giai đoạn bệnh, để tăng chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

**4.1.3. Đặc điểm về học vấn, nghề nghiệp**

**\* Đặc điểm về học vấn**

Bệnh nhân có trình độ học vấn mức trung học cơ sở, trung học phổ thông, đại học và sau đại học tương đương nhau, nhóm trình độ đại học và sau đại học chiếm tỷ lệ cao nhất 35,2%. Chỉ có 7% bệnh nhân có trình độ học vấn tiểu học.

GĐTC trong RLCXLC có thể xuất hiện ở mọi đối tượng có trình độ học vấn khác nhau, từ tiểu học đến đại học và sau đại học. Có thể thấy, trình độ học vấn không phải là yếu tố nguy cơ cho việc khởi phát GĐTC trong RLCXLC.

**\* Đặc điểm về nghề nghiệp**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ nghề nghiệp của nhóm bệnh nhân như sau: 32,4% bệnh nhân làm tự do, 21,1% làm viên chức nhà nước, 16,9% là nông dân, 15,5% làm công nhân và chỉ có một số ít (2,8%) đối tượng là học sinh, sinh viên. Tương tự như yếu tố trình độ học vấn, có thể thấy rằng, các bệnh nhân RLCXLC hiện GĐTC có tính đa dạng trong công việc, không loại hình công việc nào nổi trội để thấy rằng tính chất công việc liên quan đến sự xuất hiện GĐTC ở bệnh nhân RLCXLC.

**4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG TRẦM CẢM TRONG RLCXLC**

**4.2.1. Đặc điểm tiền sử rối loạn bệnh**

**4.2.1.1. Tiền sử gia đình mắc RLCXLC**

Trong số 71 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, 11,4% bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc RLCXLC, và 7% có người nhà mắc tâm thần phân liệt, chúng tôi không khai thác thấy bệnh lý tâm thần nội sinh khác. Các đối tượng chủ yếu là bố mẹ, anh chị em ruột trong gia đình, bên cạnh đó là một số ít họ hàng gần cùng huyết thống. Nghiên cứu của chúng tôi không có nhóm đối chứng (nhóm bệnh nhân được chẩn đoán RLTCTD) để đánh giá vai trò của tiền sử gia đình có người mắc RLCXLC là yếu tố dự báo bệnh nhân có rối loạn khí sắc bản chất sẽ là RLCXLC. Tuy nhiên, nghiên cứu gần đây của Phạm Xuân Thắng (2017) thực hiện nghiên cứu về RLTCTD trên 50 bệnh nhân tại VSKTT thấy rằng, chỉ có 4% đối tượng có tiền sử gia đình mắc rối loạn tâm thần (không rõ chẩn đoán) [103].

Benazzi F (2004) khi nghiên cứu về trầm cảm ở bệnh nhân RLCXLC II, thấy rằng một tỷ lệ rất cao khoảng 50% đối tượng có gia đình mắc RLCXLC [30]. Perris gợi ý rằng những bệnh nhân RLCXLC có các thành viên trong gia đình có khả năng được chẩn đoán RLCXLC, trong khi những bệnh nhân trầm cảm đơn cực có các thành viên trong gia đình có khả năng

được chẩn đoán trầm cảm đơn cực chứ không phải là lưỡng cực [53]. Calabresse J.R và cộng sự (2006) khi đánh giá yếu tố nguy cơ chẩn đoán RLCXLC ở bệnh nhân đang được điều trị trầm cảm điển hình, tác giả thấy rằng, so với nhóm trầm cảm đơn cực, ở nhóm RLCXLC thấy có tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa tiền sử gia đình có RLCXLC (OR = 2,01,  $p < 0,01$ ) [92].

Một điều đáng chú ý là, có 7% bệnh nhân có gia đình mắc tâm thần phân liệt. Gần đây, càng có nhiều bằng chứng về gen thấy rằng, RLCXLC và tâm thần phân liệt có những gen chung quy định tính trạng bệnh [104],[105]. Điều này vừa lí giải cho một tỷ lệ nhất định bệnh nhân RLCXLC có gia đình mắc tâm thần phân liệt, vừa giúp nhà lâm sàng có cái nhìn sâu hơn trong việc tiên lượng, và có chiến lược điều trị phù hợp.

Như vậy, có thể thấy rằng, bên cạnh các yếu tố về lâm sàng, với những bệnh nhân xuất hiện GĐTC mà không thấy tiền sử GĐHC hay hưng cảm nhẹ, việc khai thác thấy gia đình có người thân mắc RLCXLC cần phải được các nhà lâm sàng xem xét bản chất thực sự của rối loạn bệnh. Và kết quả của chúng tôi cũng gợi ý cho mối liên quan giữa bản chất gen giữa RLCXLC và tâm thần phân liệt, cần thêm các nghiên cứu chuyên sâu trả lời bản chất bệnh cho những tranh cãi hiện tại về tâm thần phân liệt, phân liệt cảm xúc và RLCXLC

#### ***4.2.1.2. Tuổi khởi phát***

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tuổi khởi phát bệnh lần lượt như sau: 40,8% khởi phát bệnh trước 25 tuổi, chiếm tỷ lệ cao nhất trong nhóm đối tượng nghiên cứu, độ tuổi khởi phát từ 25-34, 35-44, 45-59 lần lượt là 18,3%, 15,5%, 25,4%, không có bệnh nhân nào khởi phát bệnh từ 60 trở lên, độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là  $31,92 \pm 13,44$ . Có thể thấy rằng, độ tuổi 30 tuổi là độ tuổi khởi phát bệnh phổ biến ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi. Khởi phát bệnh tuổi dưới 25 với tỷ lệ 40,8%, đây là một trong những đặc điểm quan trọng của RLCXLC.

Khi so sánh kết quả tuổi khởi phát trung bình, tuổi khởi phát trung bình của nhóm nghiên cứu cao hơn so với nhiều tác giả trên thế giới. Một nghiên cứu đa quốc gia được thực hiện bởi Weissman và cộng sự (1996) khi đánh giá về tỷ lệ rối loạn trầm cảm và RLCXLC, tác giả thấy rằng, tuổi khởi phát trung bình của RLCXLC phần lớn dao động từ 17,1 (Edbonton) đến 23,0 ở Hàn Quốc, chỉ có một vài quốc gia như Tây Đức (29,0 tuổi) và Puerto Rico (27,2 tuổi) là có tuổi trung bình cao hơn các nước khác, điều đáng chú ý là, cũng tại quần thể nghiên cứu tại các quốc gia này, tuổi khởi phát trung bình của rối loạn trầm cảm giao động từ 25,6 đến 34,8 tuổi, (xung quanh tuổi 30) [106].

Có thể thấy rằng, tuổi khởi phát trung bình của RLCXLC thấp hơn so với RLTCTD, mặc dù trong nghiên cứu của chúng tôi không thể hiện được điều này, do khác biệt về mặt đối tượng nghiên cứu, cơ sở tiến hành nghiên cứu và tiêu chuẩn chẩn đoán. Nhưng ngày càng có nhiều bằng chứng thấy rằng, rối loạn bệnh khởi phát trước tuổi 25 là yếu tố dự báo người bệnh sẽ là RLCXLC khi theo dõi lâu dài trong tương lai [25],[95]. Bên cạnh đó, những bệnh nhân RLCXLC ở tuổi trẻ và vị thành niên có một tỷ lệ cao (khoảng 1/3) có toan tự sát trong đời [107]. Các nhà lâm sàng cần phải khai thác kỹ yếu tố tuổi khởi phát trong việc đánh giá RLCXLC hay RLTCTD để quyết định điều trị phù hợp và có cách thức quản lý hợp lý.

#### ***4.2.1.3. Đặc điểm giai đoạn bệnh đầu tiên.***

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng, 54,9% bệnh nhân khởi phát giai đoạn bệnh đầu tiên là GĐTC, 36,6% là GĐHC, chỉ có 8,5% xuất hiện GĐHC nhẹ.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với Vũ Minh Hạnh (2008) khi nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng của GĐTC trong RLCXLC thấy rằng 55% bệnh nhân khởi phát lần đầu bằng GĐTC, 35% khởi phát bằng GĐHC và chỉ có 10% khởi phát bằng GĐHC nhẹ [108]. Tương tự với kết quả của

chúng tôi, Peguri và cộng sự (2001) khi đánh giá về cực của giai đoạn bệnh đầu tiên ở các bệnh nhân RLCXLC I, tác giả thấy rằng tới 51,6% bệnh nhân khởi phát bằng GĐTC [1].

Có thể thấy, mặc dù tiêu chuẩn chẩn đoán cho RLCXLC cần có sự xuất hiện của các GĐHC hay hưng cảm nhẹ, nhưng kết quả phản ánh thực trạng phần lớn các bệnh nhân không được chẩn đoán là RLCXLC ngay ở giai đoạn đầu của bệnh khi bệnh nhân đó xuất hiện một GĐTC. Hơn nữa, qua kết quả, 8,5% bệnh nhân xuất hiện GĐHC nhẹ, điều này có thể cho thấy một giả thuyết rằng, việc xuất hiện GĐHC nhẹ dường như khó nhận biết, không chỉ với bệnh nhân, người nhà bệnh nhân, và ngay với cả các nhà lâm sàng, điều này càng làm cho việc chẩn đoán sớm RLCXLC thực sự là một thách thức.

#### ***4.2.1.4. Đặc điểm số giai đoạn bệnh trước vào viện***

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, trong tiền sử các bệnh nhân, số GĐHC và số GĐHC nhẹ đã mắc chiếm tỷ lệ đa số ở mức 0-2 giai đoạn, cụ thể: số GĐHC 0 và 1-2 giai đoạn là 25,4% và 63,4%, còn số GĐHC nhẹ 0 và 1-2 giai đoạn là 56,3% và 33,8%. Số GĐTC từ 1-2 chiếm 39,4%, số GĐTC từ 3-5 chiếm 28,9%, đặc biệt là có 5,6% bệnh nhân có 6-10 GĐTC, và 8,5% bệnh nhân có > 10 GĐTC. Có thể thấy rằng, ở các bệnh nhân RLCXLC, bên cạnh giai đoạn đầu tiên thường là GĐTC, phần lớn thời gian bị bệnh của họ cũng là các GĐTC, các GĐHC và hưng cảm nhẹ gặp với tần suất ít hơn. Hạn chế trong hệ thống phân loại bệnh ICD-10 hay DSM khi bắt buộc phải có một GĐHC hoặc hưng cảm nhẹ, hoặc giai đoạn hỗn hợp thì cho phép chẩn đoán xác định RLCXLC, việc chẩn đoán RLCXLC cần phải được nhận biết sớm từ các GĐTC.

Qua kết quả nghiên cứu có thể thấy rằng, các bệnh nhân RLCXLC có xu hướng trải qua rất nhiều các GĐTC. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với Forty và cộng sự (2008) khi nghiên cứu đặc điểm khác biệt giữa trầm

cảm đơn cực và trầm cảm lưỡng cực, tác giả thấy trên 1036 bệnh nhân trầm cảm, số GĐTC trung bình của nhóm RLCXLC là 5, và ở rối loạn trầm cảm điển hình là 4, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,006$ ) [93]. Tương tự Mantere và cộng sự thấy tại bách phân vị thứ 50, số GĐTC trung bình của bệnh nhân RLCXLC là 5 [109]. Tại Việt Nam, Phạm Xuân Thắng (2017) và Nguyễn Thị Hoa (2016) khi nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân RLCTD, thấy số giai đoạn bệnh trung bình của nhóm nghiên cứu lần lượt là:  $1,4 \pm 0,7$  và  $2,34 \pm 0,81$ , có thể thấy các bệnh nhân RLCTD trải qua ít GĐTC hơn so với nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi [103],[110]. Nhiều nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng khác biệt giữa trầm cảm đơn cực và RLCXLC, kết quả thấy rằng bệnh nhân rối loạn đơn cực trải qua ít GĐTC hơn so với RLCXLC [95],[111].

Việc trải qua nhiều GĐTC, cho tới nay vẫn chưa khẳng định được đó là do bản chất bệnh lý hay do thất bại trong việc điều trị (chẩn đoán sai, sử dụng thuốc không phù hợp), nhưng có thể thấy rằng, tiền sử trải qua nhiều GĐTC là một yếu tố dự báo RLCXLC ở các bệnh nhân rối loạn khí sắc mà chưa có (hoặc chưa được phát hiện) một GĐHC hay hưng cảm nhẹ. Và theo các nghiên cứu, chúng tôi đề xuất việc có từ 3 giai đoạn trở lên cần được coi là yếu tố dự báo RLCXLC.

#### ***4.2.1.5. Thời gian kéo dài giai đoạn trầm cảm***

Về thời gian kéo dài GĐTC ở đối tượng nghiên cứu của chúng tôi, kết quả cho thấy, 52,7% bệnh nhân trả lời phần lớn các GĐTC kéo dài dưới 3 tháng, 27,3% bệnh nhân trả lời thời gian từ 3-6 tháng và chỉ có 20% bệnh nhân trả lời phần lớn thời gian kéo dài trên 6 tháng. Sở dĩ như vậy là do trong tiền sử có nhiều GĐTC, nên bản thân bệnh nhân không thể xác định được chính xác thời gian kéo dài mỗi giai đoạn bệnh, và chúng tôi đánh giá thời gian GĐTC là “thời gian của phần lớn các giai đoạn”.

Có thể thấy rằng, cùng với sự xuất hiện nhiều GĐTC trong quá khứ là thời gian kéo dài của các GĐTC cũng ngắn, khoảng  $\frac{1}{2}$  bệnh nhân có thời gian kéo dài dưới 3 tháng và  $\frac{1}{4}$  có thời gian kéo dài từ 3-6 tháng. Angst và cộng sự (2000) báo cáo từ một nghiên cứu theo dõi dọc ở Zurich rằng, thời gian kéo dài trung bình của một GĐTC trong RLCXLC 3-6 tháng [112]. Trong khi đó, thời gian kéo dài trung bình của một GĐTC trong RLCTD kéo dài hơn so với RLCXLC trung bình 1 tháng, và trong trầm cảm đơn cực, GĐTC có thể kéo dài thành mạn tính [113]. Các thuốc CTC dường như không có ảnh hưởng đến bản chất thời gian kéo dài GĐTC trong RLCXLC, Frankle và cộng sự không tìm thấy sự khác biệt giữa thời gian kéo dài ở nhóm được điều trị và không được điều trị [114]. Tuy nhiên, so sánh với thời gian kéo dài của RLCTD, trầm cảm trong RLCXLC ngắn hơn [94].

Như vậy, thời gian kéo dài ngắn, đặc biệt là dưới 3 tháng của một GĐTC dường như là một yếu tố dự báo RLCXLC. Nhiều nghiên cứu đã khẳng định vai trò của yếu tố này trong việc chẩn đoán sớm bản chất bệnh lý trong rối loạn khí sắc [25],[26],[93].

#### ***4.2.1.6. Trầm cảm trong 4 tuần sau sinh***

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng, có 32 bệnh nhân nữ có tiền sử trải qua GĐTC, và trong số này, có 4 bệnh nhân (12,5%) xuất hiện trầm cảm trong 4 tuần sau sinh. Có thể thấy, đây là một tỷ lệ đáng chú ý.

Chỉ những năm gần đây mới có sự quan tâm của các nhà nghiên cứu và nhà lâm sàng về vấn đề trầm cảm xuất hiện trong và sau sinh, đặc biệt là trầm cảm sau sinh. Vấn đề được đặt ra là tỷ lệ lưu hành, tầm soát quản lý, điều trị, và bản chất của trầm cảm liên quan tới thời kì sinh đẻ là một thể rối loạn cảm xúc đơn thuần, hay nằm trong một bệnh cảnh rối loạn của một rối loạn khí sắc khác. Đã có nhiều bằng chứng về mối quan hệ giữa trầm cảm sau sinh và RLCXLC. Hunt và cộng sự (1995) thấy rằng, những người phụ nữ có



RLCXLC có một nguy cơ cao tái diễn bệnh ở giai đoạn sau sinh, kết quả nghiên cứu sự tái diễn các giai đoạn rối loạn khí sắc sau sinh được báo cáo dao động từ 25% - 40% [115]. Sharma (2010) thấy phần lớn các bệnh nhân (57%) liên quan tới trầm cảm sau sinh thực sự trải qua RLCXLC [116], và gần đây năm 2017, cũng tác giả Sharma khi đánh giá tổng quan có hệ thống thấy rằng 21,4% tới 54% bệnh nhân có rối loạn trầm cảm sau sinh có chẩn đoán RLCXLC, và đáng chú ý là khi đánh giá đặc điểm lâm sàng cũng như tiền sử bệnh lý ở những người rối loạn trầm cảm sau sinh có đặc điểm: tuổi khởi phát sớm, các triệu chứng trầm cảm không điển hình, triệu chứng loạn thần, triệu chứng của trầm cảm hỗn hợp, tiền sử người thân bậc 1 có RLCXLC [117]. Đây là những đặc điểm được cho là có giá trị dự báo RLCXLC ở bệnh nhân đang trải qua một GĐTC (sẽ được bàn luận tại các mục tiếp theo).

Như vậy, dù kết quả của chúng tôi thấp hơn so với các báo cáo trên thế giới, nhưng chúng tôi vẫn đề xuất coi xuất hiện trầm cảm trong hoặc ngay sau sinh là một yếu tố liên quan tới RLCXLC.

#### ***4.2.1.7. Đặc điểm sử dụng chất***

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nữ nào có tiền sử sử dụng chất. Ở nhóm nam giới, 14,3% bệnh nhân nghiện chất, trong đó rượu là loại chất được sử dụng ở tất cả các bệnh nhân này, ngoài ra không có chất khác. Tại Việt Nam, rượu là loại chất phổ biến về tính sẵn có và văn hóa trong giao tiếp, nên tỷ lệ bệnh nhân có đồng diễn nghiện rượu với RLCXLC là cao nhất.

Frye M.A. và Salloum I.M. (2006) nghiên cứu tại Mỹ các bệnh nhân RLCXLC, 60,7% bệnh nhân từng được chẩn đoán rối loạn sử dụng chất, tỷ lệ đồng diễn rối loạn nghiện – rối loạn sử dụng rượu chiếm cao nhất [118]. Cũng nghiên cứu này, ở các bệnh nhân rối loạn sử dụng chất, tỷ lệ bệnh nhân được

chẩn đoán đồng diễn RLCXLC chiếm tỷ lệ cao nhất, xếp sau đó là tâm thần phân liệt, rối loạn hoảng sợ, trầm cảm đơn cực. Các rối loạn sử dụng rượu có mối liên hệ rõ ràng với việc tăng mất điều hòa cảm xúc ở những bệnh RLCXLC [119]

RLCXLC và rối loạn tâm thần do sử dụng rượu thường đồng diễn, tình trạng này nặng hơn so với một chẩn đoán bệnh lý đơn độc trong biểu hiện lâm sàng, thời gian kéo dài, chi phí điều trị, tỷ lệ tự sát và kém đáp ứng. Hai rối loạn này thường có chung các đặc điểm về gen, các hình ảnh thần kinh, và sinh hóa não [120]

Kết quả nghiên cứu này cho thấy việc một bệnh nhân được chẩn đoán RLCXLC (chủ yếu ở bệnh nhân nam) cần thiết phải phát hiện các rối loạn sử dụng chất đi kèm, đặc biệt là rượu, để có những phương án điều trị thích hợp và đầy đủ.

#### **4.2.2. Đặc điểm lâm sàng trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực**

##### ***4.2.2.1. Một số yếu tố liên quan tới khởi phát giai đoạn bệnh hiện tại***

Theo biểu đồ 3.4, 70,4% bệnh nhân có stress trước giai đoạn bệnh (gia đình, công việc, kinh tế, bệnh tật), 74,6% bệnh nhân có biểu hiện kém tuân thủ điều trị, chỉ có 1,4% xuất hiện bệnh cơ thể trước giai đoạn bệnh (biểu đồ 3.4). Kết quả nghiên cứu thấy rằng, stress và sự kém tuân thủ điều trị được coi là yếu tố có liên quan tới tái phát, tái diễn giai đoạn bệnh với tỷ lệ trên 70%. Bệnh lý cơ thể không phải là tác nhân trực tiếp mà dường như phản ứng tâm lý của bệnh nhân trước bệnh lý cơ thể là con đường trung gian gây tái phát, tái diễn giai đoạn bệnh.

Kết quả đánh giá của chúng tôi phù hợp với Susan và cộng sự (2006) khi đánh giá tổng quan yếu tố dự báo tái diễn, tái phát giai đoạn bệnh, thấy rằng các báo cáo đều có chung một nhận định là các sự kiện trong đời sống là yếu tố thường đi trước sự xuất hiện một giai đoạn bệnh phổ biến nhất [121].

Lý giải cho điều này, Malkoff-Schwartz giả thiết rằng, các sự kiện tâm lý gây khởi phát giai đoạn bệnh thông qua mức độ ảnh hưởng tới nhịp thức ngủ của bệnh nhân. Các thang điểm đánh giá sự phá vỡ nhịp xã hội (có kèm mức độ ảnh hưởng tới nhịp thức ngủ) được thực hiện để xác định mối liên hệ này, và kết quả là mối liên hệ này phổ biến ở các GDHC hơn là các GĐTC hay chu kì nhanh [122].

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, việc kém tuân thủ điều trị cũng là một yếu tố phổ biến trước sự xuất hiện một giai đoạn bệnh. Tuy nhiên, việc tuân thủ tốt có thực sự làm giảm nguy cơ tái diễn, tái phát giai đoạn bệnh vẫn có nhiều tranh cãi. Cũng theo đánh giá tổng quan của Susan và cộng sự, các báo cáo thành phần trong đánh giá tổng quan trên các quần thể đủ lớn, mặc dù bệnh nhân đã được điều trị duy trì và dự phòng với mức độ tuân thủ rất tốt nhưng sau 1 năm theo dõi, 1/4 bệnh nhân vẫn còn tình trạng nặng, 2/3 còn các triệu chứng kéo dài dai dẳng, 50% bệnh nhân tái phát bệnh trong 5 năm theo dõi. Nhiều bằng chứng cho rằng việc sử dụng thuốc quá tích cực làm ngắn thời gian ổn định bệnh hơn, cho dù đó là phương pháp điều trị gì [121].

#### ***4.2.2.2. Đặc điểm thể bệnh theo ICD-10***

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng, tỷ lệ bệnh nhân trầm cảm mức độ nhẹ và vừa (F31.3) chiếm 46,5%, và nhóm đối tượng trầm cảm mức độ nặng (F31.4 và F31.5) chiếm 53,5%, trong đó có tới 23,9% bệnh nhân trầm cảm nặng có loạn thần (hoang tưởng, ảo giác...). Có điểm khác biệt ở việc phân loại ICD, trong RLCXLC chẩn đoán giai đoạn mức độ nhẹ và vừa được để chung một mã chẩn đoán, còn ở RLTCTD, mức độ nhẹ và vừa được chẩn đoán thành 2 mã bệnh. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, không có bệnh nhân nào được chẩn đoán GĐTC mức độ nhẹ, tất cả các bệnh nhân vào viện đều từ mức độ vừa và nặng, tuy nhiên mức độ nhẹ và vừa vẫn được gộp vào 1 chẩn đoán (F31.3). Kết quả có thể thấy rằng, có đến hơn 50% bệnh

nhân RLCXLC hiện GĐTC mức độ nặng điều trị nội trú tại viện, đây là nhóm đối tượng cần được chăm sóc kỹ lưỡng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi giống với nghiên cứu của Vũ Minh Hạnh (2008) và Vũ Văn Dân (2012) khi nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân RLCXLC hiện GĐTC tại Viện Sức khỏe Tâm thần và Bệnh viện Tâm thần Trung ương II thấy rằng, tỷ lệ chẩn đoán các thể bệnh F31.3 (RLCXLC hiện GĐTC nhẹ và vừa), F31.4 (RLCXLCX hiện GĐTC nặng không có loạn thần) và F31.5 (RLCXLC hiện GĐTC nặng có loạn thần) lần lượt là 40%, 35% và 25% [96],[108]. Phạm Xuân Thắng (2017) nghiên cứu về RLCTD, tỷ lệ bệnh nhân mức độ nặng là 66%, bao gồm cả trầm cảm nặng có loạn thần và không có loạn thần. Có thể thấy, các nghiên cứu tại Việt Nam đều cho kết quả bệnh nhân ở GĐTC điều trị nội trú có mức độ nặng chiếm tỷ lệ cao hơn 50%, dù đó là RLCXLC hay RLCTD. Nghiên cứu của Akiskal và cộng sự (2007) đánh giá tỷ lệ lưu hành, các yếu tố đồng diễn ở bệnh nhân RLCXLC ở Mỹ, kết quả thấy rằng tại một thời điểm cắt ngang, có 70,5% bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực I và 84,0% bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực II mức độ nặng [123]. Kessing (2006) khi đánh giá các bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực điều trị nội trú ở nhóm tuổi từ 50 trở lên, tỷ lệ các mức độ nhẹ và vừa, nặng không có loạn thần và nặng có loạn thần xấp xỉ 1:1:1; ở những người dưới 50 tuổi, trầm cảm chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa (46,6%), nặng không có loạn thần (36,4%), nặng có loạn thần chiếm tỷ lệ thấp (17,0%) [124].

Có thể thấy rằng, trầm cảm ở những bệnh nhân nội trú thường nặng vì vậy người bệnh cần được chú ý hơn nữa trong việc phát hiện và điều trị sớm, cung cấp thông tin để người nhà, người chăm sóc có kiến thức hỗ trợ người bệnh.

#### **4.2.2.3. Đặc điểm mức độ bệnh lý theo thang điểm BECK**

Dựa trên thang điểm BECK, mức độ trầm cảm được phân thành các mức: không có trầm cảm, trầm cảm mức độ nhẹ, trầm cảm mức độ vừa, trầm cảm mức độ nặng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi tự thực hiện thang đánh giá: 5,6% bệnh nhân không có biểu hiện trầm cảm, 7,0% có mức độ nhẹ, 40,8% ở mức độ vừa và 46,5% ở mức độ nặng. Có thể thấy rằng, trầm cảm mức độ nặng vẫn chiếm tỷ lệ cao nhất, sau đó là trầm cảm mức độ vừa (46,5% và 40,8%). Các thang đo, một chừng mực nào đó, cũng phản ánh được mức độ nặng tương ứng trên lâm sàng, tuy có 1 số ít bệnh nhân biểu hiện không trầm cảm trên thang điểm. Có thể lý giải điều này như sau:

+ Để thực hiện được một bài test hoàn chỉnh, cần phải có rất nhiều yếu tố, bao gồm từ phía người hướng dẫn làm test (năng lực, trình độ chuyên môn), đến bệnh nhân (khả năng hợp tác, khả năng đọc hiểu, ảnh hưởng của bệnh khiến bệnh nhân không muốn hoặc không thể tham gia vào quá trình hoàn thiện bài kiểm tra). Đôi khi có trường hợp người bệnh cố tình làm nặng hoặc làm nhẹ đi triệu chứng, mức độ bệnh của mình.

+ Để chẩn đoán lâm sàng, các nhà lâm sàng chỉ cần phát hiện ra sự tồn tại các triệu chứng, và theo tiêu chuẩn về số lượng để chẩn đoán mức độ bệnh. Tuy nhiên trên thang điểm, mức độ nặng nhẹ phụ thuộc vào tổng số điểm có được. Có thể trên thang điểm, bệnh nhân có ý tưởng hành vi tự sát chỉ được 1-2 điểm, tổng điểm ở mức trầm cảm vừa, nhưng trên lâm sàng, có ý tưởng hành vi tự sát đã được các nhà lâm sàng đưa chẩn đoán trầm cảm mức độ nặng.

#### **4.2.2.4. Đặc điểm phân loại RLCXLC theo DSM-5**

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi: 74,6% (khoảng  $\frac{3}{4}$ ) bệnh nhân được chẩn đoán RLCXLC I, và phần còn lại 25,4% bệnh nhân chẩn đoán RLCXLC II, tỷ lệ RLCXLC I gấp khoảng 3 lần so với RLCXLC II.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với các nghiên cứu dịch tễ học về RLCXLC trên thế giới. Kathleen (2011) nghiên cứu tỷ lệ và các yếu tố liên quan trong rối loạn phổ lưỡng cực ở 11 nước (Mỹ, Châu Âu, Châu Á) cho kết quả, tỷ lệ trọn đời và tỷ lệ 12 tháng RLCXLC I là 0,6% và 0,4%, ở RLCXLC II thì các con số này lần lượt là 0,4% và 0,3% (tỷ lệ RLCXLC I: RLCXLC II khoảng 1,5:1) [125]. Còn McDonald nghiên cứu ở Canada thấy rằng tỷ lệ này cũng khoảng 1,5:1 (0,87%:0,57%) [126]. Sự khác biệt về đặc điểm diễn biến cùng với các nghiên cứu cho thấy rằng, các bệnh nhân RLCXLC II thường nhập viện vì các biểu hiện của trầm cảm, còn các RLCXLC I thường nhập viện vì các biểu hiện lâm sàng của một GĐHC hơn là trầm cảm [10],[127]. Như vậy, có thể thấy rằng, tỷ lệ RLCXLC II trong nhóm chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu khác một cách đáng kể. Lý giải phù hợp cho vấn đề này có thể là tình trạng chẩn đoán sai RLCXLC II với các rối loạn khác, đặc biệt là RLCTD bởi việc khó khăn trong việc phát hiện một GĐHC nhẹ. Một GĐHC nhẹ thường biểu hiện ít hơn so với hưng cảm và có thể xuất hiện mà không có hoặc suy giảm không đáng kể trong công việc cũng như trong cuộc sống xã hội của bệnh nhân. Nói cách khác, việc tăng năng lượng và tăng hoạt động trong GĐHC nhẹ thường ít được coi là một hiện tượng tiêu cực bởi chính sự cảm nhận của bệnh nhân và người thân [128].

Việc chẩn đoán nhầm sẽ dẫn đến việc chậm trễ điều trị đúng, làm tăng nguy cơ tái diễn, tái phát, chu kỳ nhanh, làm tăng gánh nặng bệnh tật.

#### ***4.2.2.5. Các triệu chứng thời kì khởi phát***

Các triệu chứng thời kì khởi phát thu thập được trực tiếp từ cảm nhận của bệnh nhân và từ góc quan sát đánh giá của người nhà. Các triệu chứng khởi phát ở khoảng thời gian trước khi các triệu chứng trở nên rõ ràng và đủ để chẩn đoán một GĐTC. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở thời kì khởi phát các triệu chứng sớm của một GĐTC phổ biến là khí sắc trầm

(61,1%-64,2%), giảm năng lượng, tăng mệt mỏi (44,4-62,3%), rối loạn giấc ngủ (50%-64,2%) (các rối loạn giấc ngủ chủ yếu là rối loạn về thời lượng ngủ: ngủ ít, ngủ nhiều, và các biểu hiện khó vào giấc hoặc tỉnh dậy sớm), lo âu (38,9%-39,6%) và rối loạn ăn uống (27,8%- 41,5%). Các triệu chứng này đều cao ở cả 2 nhóm RLCXLC I và RLCXLC II, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Bên cạnh đó, các triệu chứng khác như giảm quan tâm thích thú, thiếu tập trung chiếm tỷ lệ ít hơn ở cả 2 nhóm.

Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự như kết quả của một số tác giả trong nước. Tác giả Vũ Văn Dân (2012) thấy ở thời kì khởi phát của GĐTC, nổi bật lên là sự thay đổi về giấc ngủ có ở 85% bệnh nhân, giảm năng lượng, dễ mệt mỏi (80%) [96]. Tác giả Phạm Văn Khởi (2013) thấy giảm khí sắc (94,1%), rối loạn giấc ngủ (100%). Tuy nhiên, một số tác giả lại thấy rằng, thiếu tập trung chú ý cũng là triệu chứng chiếm tỷ lệ cao trong những bệnh nhân RLCXLC hiện GĐTC ở thời kì khởi phát (62,5% - 77,6%) [96],[97], [129]. Sự khác biệt được giải thích bởi triệu chứng giảm tập trung chú ý thường khó được người nhà và bệnh nhân nhận ra, thậm chí không nhận ra trừ phi bệnh đã ở giai đoạn nặng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn giá trị trung bình kết quả nghiên cứu tổng quan của Jackson và cộng sự (2003) khi thấy rằng các triệu chứng phổ biến của thời kì khởi phát là thay đổi khí sắc (48%), thay đổi tâm thần vận động (41%), lo âu (36%), thay đổi cảm giác ngon miệng (36%), rối loạn giấc ngủ (24%) và các triệu chứng khác (22%); tuy nhiên các giá trị không hằng định ở các nghiên cứu đơn lẻ [130]. So với một GĐTC ở bệnh nhân RLCTD, tác giả Phạm Xuân Thắng cũng thấy một tỷ lệ cao bệnh nhân có biểu hiện khí sắc trầm, giảm năng lượng tăng mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ [103]. Như vậy có thể thấy rằng, các triệu chứng của thời kì khởi phát của một GĐTC trong RLCXLC hay RLCTD có phần tương tự nhau, không có sự khác biệt rõ ràng.

Việc phát hiện được các triệu chứng thường khó khăn, bởi các triệu chứng ở giai đoạn khởi phát thường mơ hồ, không rõ ràng khi tiến hành hồi cứu. Một nghiên cứu của tác giả Outi Mantere (2008) thấy rằng, chỉ có 45% bệnh nhân lưỡng cực I và 50% bệnh nhân lưỡng cực II có phản hồi rằng đã trải qua giai đoạn tiền triệu, lí giải điều này bởi tình trạng kéo dài mạn tính, kèm theo sự dao động tiến trình bệnh lý, đôi khi là các giai đoạn ổn định quá ngắn trước khi xuất hiện một GĐTC đầy đủ khiến cho việc xác định trở nên khó khăn [131].

Bản thân trầm cảm là bệnh lý rối loạn cảm xúc nhưng tác động trên cơ thể của trầm cảm là có thể quan sát được. Qua nghiên cứu, ta có thể thấy, ngoài việc thay đổi khí sắc thì rối loạn giấc ngủ, tăng mệt mỏi, rối loạn ăn uống, vốn là những biểu hiện về mặt cơ thể của bệnh nhân, thường xuất hiện khá sớm báo hiệu cho một GĐTC ở bệnh nhân đã mắc rối loạn khí sắc. Do đó, phát hiện các biểu hiện sớm và can thiệp kịp thời có thể hạn chế được sự phát triển một giai đoạn toàn phát, làm giảm mức độ trầm trọng của bệnh, đồng thời cải thiện được chất lượng của kết quả điều trị, giảm gánh nặng bệnh.

#### ***4.2.2.6. Cách thức xuất hiện các triệu chứng thời kì khởi phát***

Khi đánh giá về cách thức xuất hiện các triệu chứng trong thời kì khởi phát của một GĐTC, kết quả nghiên cứu cho thấy, đa phần các bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng một cách từ từ (69,8% - 72,2%), không có sự khác biệt giữa 2 nhóm RLCXLC I và RLCXLC II. Thời gian thời kì khởi phát được đánh giá là sự xuất hiện từ lúc bắt đầu có triệu chứng cho tới lúc đầy đủ triệu chứng cho một GĐTC. Thời gian này mang tính chất tương đối, không có tiêu chuẩn cụ thể, nên chúng tôi chọn mốc đột ngột là dưới 2 tuần, còn từ từ là từ 2 tuần trở lên.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với hầu hết các tác giả. Tác giả Phạm Văn Khởi thấy rằng, khởi phát từ từ chiếm 76,6% ở bệnh nhân



ngiên cứu, với thời gian trung bình khoảng 10,9 ngày [129], Molnar (1988) cho kết quả thời gian trung bình 10,96 ngày, Smith và Tarrier (1992) là 18,8 ngày [132],[133]. Khi đánh giá về thời gian khởi phát của RLCXLC với RLTCTD, Hegerl và cộng sự (2008) đã tiến hành so sánh liên tục 158 bệnh nhân (108 bệnh nhân RLTCTD, 50 bệnh nhân RLCXLC): trong khi các GĐTC xuất hiện trong 1 tuần có ở 58% bệnh nhân RLCXLC, thì điều này chỉ xảy ra có 7,4% ở bệnh nhân RLTCTD, tác giả đưa ra kết luận điều này có thể có ích trong việc xác định các GĐTC trong RLCXLC và có thể có ích trong việc gợi ý tìm hiểu thêm về các đặc điểm sinh học thần kinh ở những bệnh nhân này [134].

Việc chọn mốc thời gian 2 tuần cho khái niệm đột ngột và từ từ của nghiên cứu chưa thực sự phản ánh được thời gian kéo dài của giai đoạn tiền triệu của GĐTC trong RLCXLC, tuy nhiên trong phạm vi hồi cứu thông tin, đây là cách khả dĩ nhất để thu thập thông tin. Và như vậy, cần thiết phải có các nghiên cứu khác với phương pháp theo dõi dọc để đánh giá chính xác giai đoạn này, vừa góp phần đánh giá vai trò tính chất khởi phát với việc chẩn đoán phân biệt giữa trầm cảm trong RLCXLC và RLTCTD, vừa góp phần chẩn đoán sớm bệnh nhân để có thể có những can thiệp phù hợp.

#### ***4.2.2.7. Các triệu chứng đặc trưng thời kì toàn phát***

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, ở thời kì toàn phát, các triệu chứng đặc trưng của một GĐTC đều xuất hiện với tỷ lệ cao, cụ thể: khí sắc trầm (96,2-100%), giảm quan tâm thích thú (61,1-78,6%) và giảm năng lượng tăng mệt mỏi (97,6-100%). Không có sự khác biệt về tỷ lệ các triệu chứng ở 2 nhóm, cả thời điểm hiện tại lẫn các GĐTC trước. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phản ánh đúng với nhóm đối tượng bệnh nhân vào viện, khi phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán trầm cảm mức độ nặng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với một số nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của Vũ Văn Dân (2012) thấy rằng, các bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực điều trị tại viện, 100% bệnh nhân có biểu hiện khí sắc trầm với biểu hiện nét mặt buồn, thờ ơ vô cảm, đau khổ, 92,5% bệnh nhân mất quan tâm thích thú với những thú vui trước đây, 90% bệnh nhân biểu hiện giảm năng lượng, thiếu sinh lực [96]. Tương tự, Phạm Văn Khởi cũng cho kết quả 100% bệnh nhân khí sắc trầm, 94,1% mất quan tâm thích thú và 87% giảm năng lượng [129]. Morgan và cộng sự (2005) nghiên cứu 112 bệnh nhân RLCXLC GĐTC theo tiêu chuẩn chẩn đoán ICD-10 tại Australia, 100% có biểu hiện khí sắc trầm và mất phản ứng cảm xúc, 90,9% mất quan tâm thích thú, 86,4% giảm năng lượng [135].

Đánh giá về triệu chứng đặc trưng trong trầm cảm đơn cực, nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Cúc (2014) khi tìm hiểu về trầm cảm ở bệnh nhân từ 19-29 tuổi nằm viện điều trị nội trú thu được kết quả: 100% giảm năng lượng mệt mỏi, 91,1% khí sắc trầm và 93,3% mất quan tâm thích thú [136]. Tác giả Nguyễn Thị Phương Loan (2012) khi nghiên cứu ở đối tượng người già, 93,3% bệnh nhân buồn chán, khí sắc trầm [137]. Roberts và cộng sự (1995) khi tiến hành thực hiện nghiên cứu về triệu chứng trầm cảm ở trẻ vị thành niên, ông thấy rằng, 97,7% trẻ được chẩn đoán trầm cảm điều trị nội trú tại viện có biểu hiện khí sắc giảm dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán DSM-III-R [138]. Forty và cộng sự khi so sánh trầm cảm trong RLCXLC và RLTCTD thấy rằng, 95,5% bệnh nhân RLCXLC có biểu hiện mất năng lượng, dễ mệt mỏi, còn ở RLTCTD là 99,2%, không có sự khác biệt [93]. Như vậy, có thể thấy rằng, các triệu chứng đặc trưng đều xuất hiện với tỷ lệ cao ở GĐTC của RLCXLC và RLTCTD, không có sự khác biệt giúp phân biệt 2 rối loạn nếu chỉ dựa vào các triệu chứng đặc trưng. Nói tóm lại, trong trầm cảm, bệnh nhân luôn trong tình trạng buồn chán mà không thể cắt nghĩa được, thể hiện bằng khí sắc trầm rõ rệt.

Đây là triệu chứng điển hình nhất, quan trọng và rõ rệt nhất của trầm cảm. Bệnh nhân thường buồn phiền không rõ nguyên nhân, hay đắm chiêu, chảy nước mắt, nét mặt buồn rầu, nặng trĩu, đau khổ, Họ dần mất hết mọi hứng thú và sở thích mà trước đây thường làm họ vui thích. Bệnh nhân thường mệt mỏi, đuối sức trước những đòi hỏi của nghề nghiệp và cuộc sống, dần dần thờ ơ, không quan tâm đến gia đình, con cái... Nặng hơn người bệnh không muốn ra khỏi giường, không muốn suy nghĩ và làm việc, thậm chí khó khăn trong cả sinh hoạt gia đình và chăm sóc bản thân. Cùng với thời gian, các triệu chứng này bộc lộ ngày càng rõ nét, ảnh hưởng nặng nề đến hoạt động của người bệnh và gia đình.

#### ***4.2.2.8. Các triệu chứng phổ biến thời kì toàn phát***

Trong các triệu chứng phổ biến của một GĐTC, ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi, nổi bật lên là biểu hiện bi quan, nhìn tương lai ảm đạm (73,2% - 94,4%), tương tự như trong trầm cảm đơn cực, nhận thức về bản thân trong RLCXLC cũng là kiểu hình nhận thức tiêu cực. 70,7% - 92,9% bệnh nhân thiếu tập trung, dường như bệnh nhân rất khó suy nghĩ hoặc đưa ra được một quyết định, bệnh nhân dễ cảm thấy dao động trước các tình huống. Rối loạn giấc ngủ bao gồm cả tăng, giảm thời lượng giấc ngủ (85,4% - 100%), rối loạn ăn uống và cân nặng tương ứng (65,9 - 100%), bao gồm cả giảm cảm giác ngon miệng kèm theo sự giảm cân tương ứng và tăng cảm giác ngon miệng với sự tăng cân tương ứng. Chiếm tỷ lệ ít hơn là mất sự tự tin, lòng tự trọng (56,1% - 72,2%), bệnh nhân luôn cho mình kém cỏi là gánh nặng của gia đình, xã hội; cảm giác bị tội mặc dù không có thực, tự khiển trách phán xét bản thân (26,8% - 44,4%); ý tưởng tự sát, toan tự sát (41,5% - 57,1%). Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân RLCXLC I và RLCXLC II.

Tác giả Morgan và cộng sự (2005) nhận thấy trong GĐTC của RLCXLC, 68,2% bệnh nhân than phiền tình trạng kém tập trung, cùng với đó,

biểu hiện rối loạn giấc ngủ với biểu hiện mất ngủ đầu giấc chiếm tới 54,5%, mặc dù tỉnh dậy sớm hơn 2 giờ là đặc điểm mất ngủ đặc trưng trong GĐTC [135]. Có thể đây là sự khác biệt ở trầm cảm lưỡng cực so với trầm cảm đơn cực? So sánh với trầm cảm đơn cực, Forty và cộng sự (2008) thấy rằng 87,7% bệnh nhân RLCXLC tự chê trách, có cái nhìn tiêu cực về bản thân, và tỷ lệ này ở nhóm trầm cảm tái diễn là 96,2% [93]. Nghiên cứu của Phạm Xuân Thắng (2017), 100% bệnh nhân có biểu hiện giảm tập trung chú ý, rối loạn cảm giác ngon miệng và cân nặng, rối loạn giấc ngủ, 87% bệnh nhân bi quan, nhìn tương lai âm đăm, 74% bệnh nhân có biểu hiện giảm, mất lòng tự tin, tự trọng, 46% cảm giác bị tội, 60% ý nghĩ đến cái chết và toan tự sát [103].

Có thể thấy rằng, khi bệnh nhân nằm viện, với chẩn đoán mức độ trầm cảm nặng chiếm phần lớn, các triệu chứng phổ biến cũng gặp tỷ lệ cao, đặc biệt là rối loạn giấc ngủ, rối loạn cảm giác ngon miệng, kèm theo những rối loạn về mặt nhận thức như giảm tự trọng, ý tưởng bị tội, nhìn tương lai bi quan chán nản, các triệu chứng này phù hợp với tình trạng giảm cảm xúc của bệnh nhân. Như vậy, tương tự với các triệu chứng đặc trưng, về cơ bản, các triệu chứng phổ biến ở các bệnh nhân RLCXLC khi nằm viện cũng có những biểu hiện giống với RLCTD, việc khai thác cần tỷ mỉ hơn để phân biệt giữa 2 nhóm bệnh lý, đặc biệt là hình thức rối loạn giấc ngủ, rối loạn ăn uống, tự sát và toan tự sát (sẽ bàn luận sâu ở các phần dưới).

#### ***4.2.2.9. Các triệu chứng cơ thể thời kì toàn phát***

Nghiên cứu của chúng tôi về các triệu chứng cơ thể của trầm cảm, kết quả thấy rằng: các triệu chứng “tỉnh dậy sớm hơn 2 giờ hoặc hơn”, “chậm chạp tâm thần vận động”, “trầm cảm nặng lên vào buổi sáng”, “giảm nhu cầu tình dục” chiếm tỷ lệ cao, các triệu chứng “thiếu hoặc mất phản ứng cảm xúc” và “kích động” giai đoạn hiện tại chiếm tỷ lệ thấp hơn; riêng triệu chứng kích động tâm thần vận động, 53,7% bệnh nhân RLCXLC I và 78,6% bệnh nhân RLCXLC II đã từng có biểu hiện này trong tiền sử bệnh lý.

Nghiên cứu của Phạm Xuân Thắng (2017), triệu chứng thiếu hoặc mất phản ứng cảm xúc ở bệnh nhân trầm cảm tái diễn chiếm tỷ lệ rất cao (92%). So với tác giả Phạm Xuân Thắng, nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ này thấp hơn nhiều (19,5% - 33,3%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,00$ ) [103]. Điều này có thể giải thích bởi ở bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực, thường thấy trạng thái trầm cảm không điển hình và trầm cảm hỗn hợp, là những thể trầm cảm mà vẫn còn phản ứng cảm xúc với các sự kiện bên ngoài (sẽ đi vào bàn luận tại mục 4.2.2.12 ở dưới). Tuy nhiên, tác giả Mitchell (2002) lại cho kết quả ngược lại khi triệu chứng mất phản ứng cảm xúc chiếm tỷ lệ cao hơn ở nhóm RLCXLC [139], sự khác biệt là nhóm đối tượng nghiên cứu của tác giả là những bệnh nhân trầm cảm thể u sầu, vốn triệu chứng mất phản ứng cảm xúc là một phần triệu chứng của chẩn đoán. Hiện vẫn còn thiếu các nghiên cứu đánh giá về triệu chứng “mất phản ứng cảm xúc” ở bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng “tỉnh dậy sớm hơn 2 giờ” cũng hiện diện với tỷ lệ cao trong nhóm nghiên cứu, đặc biệt là ở bệnh nhân RLCXLC II, 100% bệnh nhân đã từng có biểu hiện này trong quá khứ. Ở thời điểm hiện tại, 77,8% bệnh nhân RLCXLC II và 79,2% bệnh nhân RLCXLC I có triệu chứng này, cao hơn so với nghiên cứu của Phạm Xuân Thắng (2017) [103]. Như đã đề cập, trong trầm cảm lưỡng cực, có một tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện trầm cảm hỗn hợp, là thể trầm cảm có triệu chứng của hưng cảm (hưng cảm nhẹ), nên cùng với giảm nhu cầu ngủ, bệnh nhân thường dậy sớm hơn so với nhóm RLTCTD.

Triệu chứng trầm cảm nặng lên vào buổi sáng chiếm tỷ lệ rất cao, 88,7% và 100% ở giai đoạn hiện tại. So với trầm cảm đơn cực, tỷ lệ này chỉ có 58% ở RLTCTD, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,00$ ) [103]. Brockington (1982) thấy rằng triệu chứng này phổ biến hơn ở RLCXLC,

( $p = 0,02$ ), tuy nhiên tác giả không đánh giá khả năng dự báo của yếu tố này lên việc dự đoán trầm cảm trong RLCXLC [140].

Biểu hiện thay đổi tâm thần vận động bao gồm: chậm chạp tâm thần vận động và kích động tâm thần vận động. Trong nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng chậm chạp tâm thần vận động chiếm tỷ lệ cao  $> 65\%$  bệnh nhân, không chỉ ở giai đoạn hiện tại lẫn cả trong tiền sử, còn triệu chứng kích động tâm thần vận động xuất hiện với tỷ lệ thấp hơn ở giai đoạn hiện tại ( $11,3\%$  và  $11\%$  lần lượt ở RLCXLC I và RLCXLC II). Tuy nhiên  $53,7\%$  và  $78,6\%$  bệnh nhân RLCXLC đã từng trải qua triệu chứng này trong tiền sử. Đánh giá yếu tố thay đổi tâm thần vận động, có rất nhiều tranh cãi liên quan tới liệu chậm chạp tâm thần vận động hay kích động tâm thần vận động có vai trò hơn trong việc dự báo RLCXLC. Theo các tác giả Dunner (1976), Mitchell (2001), Parker (2000), chậm chạp tâm thần vận động phổ biến ở RLCXLC hơn so với trầm cảm đơn cực [37],[139],[141], nhưng các tác giả Mitchell (1992), Abrams (1974, 1980) lại cho rằng kích động tâm thần vận động gặp nhiều hơn trong RLCXLC [26],[142],[143]. Có thể thấy rằng, việc ghi nhận triệu chứng thay đổi hoạt động tâm thần có mặt ở trầm cảm lưỡng cực, nhưng chậm chạp hay kích động là đặc điểm của trầm cảm lưỡng cực vẫn còn là vấn đề cần nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy dường như chậm chạp tâm thần vận động là đặc điểm của trầm cảm lưỡng cực hơn là đơn cực.

#### **4.2.2.10. Triệu chứng loạn thần**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng, ở bệnh nhân RLCXLC, trong tiền sử,  $20\%$  bệnh nhân có biểu hiện loạn thần ở GĐTC, trong đó,  $90,9\%$  là hoang tưởng,  $9,1\%$  bệnh nhân có biểu hiện kết hợp cả hoang tưởng và ảo giác, không có bệnh nhân nào có ảo giác đơn độc. Ở giai đoạn hiện tại,  $25,3\%$  bệnh nhân có biểu hiện loạn thần, trong đó,  $83,3\%$  biểu hiện là có hoang tưởng,  $16,7\%$  bệnh nhân có biểu hiện kết hợp cả hoang tưởng và ảo

giác, tương tự không có bệnh nhân nào có ảo giác đơn độc. Hoang tưởng chủ yếu trong nhóm bệnh nhân là hoang tưởng bị tội, chỉ một số ít bệnh nhân có hoang tưởng bị theo dõi, bị hại, hoang tưởng cotard, đây là hoang tưởng phù hợp với khí sắc. Ảo giác ở nhóm bệnh nhân là ảo thanh với tính chất nói xấu về bệnh nhân, cho rằng bệnh nhân không xứng đáng.

Nghiên cứu trên 4972 bệnh nhân (bao gồm các chẩn đoán bệnh lý nội sinh khác nhau) của Baethge (2005), có 10,5% bệnh nhân RLCXLC hiện tại GDTC có loạn thần, RLCXLC hiện tại GDHC có loạn thần là 11,2%, trong khi đó bệnh nhân tâm thần phân liệt thì có tới 61,1% có loạn thần và ở bệnh nhân trầm cảm đơn cực, con số này chỉ là 5,9%; khi so sánh với loạn thần của tâm thần phân liệt, biểu hiện loạn thần của RLCXLC nói chung thường nhẹ hơn [144]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với Baethge, sự khác nhau về tỷ lệ là do đối tượng và cơ sở nghiên cứu khác nhau, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Theo Belteczki (2017), triệu chứng hoang tưởng trong trầm cảm lưỡng cực nổi bật là cảm giác tội lỗi, nghi bệnh và cho rằng mất năng lực, và cũng nghiên cứu của tác giả, so với các bệnh nhân lưỡng cực không có loạn thần, những bệnh nhân loạn thần thường có nhiều triệu chứng tồn dư hơn, thời gian bị bệnh kéo dài hơn [145].

Đánh giá vai trò của triệu chứng loạn thần trong việc dự báo RLCXLC thay vì trầm cảm đơn cực, tác giả Forty Liz (2008) so sánh triệu chứng loạn thần ở bệnh nhân RLCXLC với bệnh nhân RLTCTD, tác giả thấy rằng 30,2% có loạn thần ở RLCXLC so với 10,5% ở RLTCTD [93]. Tác giả Endicott (1985) khi nghiên cứu về rối loạn cảm xúc, so sánh trầm cảm đơn cực và RLCXLC, đặc biệt là RLCXLC II nhằm xác định RLCXLC II là một thể bệnh riêng tách biệt với trầm cảm đơn cực, tác giả thấy rằng biểu hiện loạn thần ở RLCXLC (cả I và II) đều cao hơn so với trầm cảm đơn cực [146]. Tác giả Guze (1975) khi đánh giá lâm sàng loạn thần trong rối

loạn cảm xúc cũng có kết luận tương tự [147]. Có thể thấy rằng, biểu hiện loạn thần thường gặp hơn ở RLCXLC so với trầm cảm đơn cực.

Bên cạnh cảm giác đau khổ buồn chán, biểu hiện loạn thần (các hoang tưởng, ảo thanh) cũng là nguyên nhân chiếm tỷ lệ lớn khiến bệnh nhân trầm cảm nói chung và trầm cảm trong RLCXLC nói riêng có ý tưởng, toan tự sát và tự sát. Song song với việc tích cực điều trị làm thuyên giảm các triệu chứng loạn thần, các nhà lâm sàng cần chú ý tới biểu hiện loạn thần có thể được dự báo bản chất RLCXLC ở những bệnh nhân mới chỉ trải qua các GDTC, cho dù nghiên cứu của chúng tôi chưa thể hiện được điều này.

#### **4.2.2.11. Ý tưởng tự sát, toan tự sát**

Trong tiền sử, 42,9% bệnh nhân RLCXLC II đã từng có ý tưởng tự sát, và ở bệnh nhân RLCXLC I là 26,8%. Ở giai đoạn hiện tại thực hiện nghiên cứu, 33,3% bệnh nhân RLCXLC II và 26,4% bệnh nhân RLCLC I có ý tưởng tự sát. Các bệnh nhân đã có kế hoạch, chuẩn bị cho việc tự sát với ý chí mãnh liệt. Khi được phỏng vấn, phần lớn nguyên nhân là do cảm xúc buồn chán và cảm giác bị tội, tự ti bi quan. 15,1% bệnh nhân RLCXLC I đã toan tự sát, và ở bệnh nhân RLCXLC II là 16,7%, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ( $p > 0,05$ ). Đây là các bệnh nhân đã thực hiện hành vi, nhưng được gia đình phát hiện kịp thời đến cơ sở cấp cứu.

Tổ chức Y tế thế giới xếp RLCXLC đứng hàng thứ 6 dẫn đến tàn tật và tử vong, ước tính khoảng 25- 50% bệnh nhân mắc RLCXLC sẽ có ít nhất một lần nỗ lực tự sát trong đời, và trong số đó 7- 19% bệnh nhân sẽ tự sát thành công [148]. Phần lớn các ý tưởng, hành vi tự sát xảy ra ở GDTC hơn là GDHC hoặc hưng cảm nhẹ trong RLCXLC, sự khác biệt là rất rõ ràng [149], [150]. Ý tưởng, hành vi tự sát là hậu quả chủ yếu của ý tưởng bị tội, không xứng đáng, không được quan tâm, cảm giác tuyệt vọng không lối thoát, hoặc do loạn thần gây ra. Những bệnh nhân càng có nhiều GDTC, càng có khả năng cao có nỗ lực tự sát [151].



Đánh giá nguy cơ tự sát thấy rằng, tỷ lệ có ý tưởng, hành vi tự sát cao ở nhóm bệnh nhân khởi phát bệnh sớm, tiền sử trong quá khứ đã từng có ý tưởng, hành vi tự sát, tiền sử gia đình có người tự sát, rối loạn nhân cách ranh giới đồng diễn, rối loạn sử dụng chất, cảm giác vô vọng [152].

Các phương thức thường được sử dụng để tự sát là sử dụng thuốc (thuốc chữa bệnh, thuốc bảo vệ thực vật...), hoặc bằng các dụng cụ hỗ trợ (dao, kéo, dây thừng...), tự sát bằng nhảy lầu ít gặp hơn.

Các dấu hiệu cảnh báo đòi hỏi phải có sự chăm sóc cao độ ngay lập tức: bệnh nhân đe dọa làm hại bản thân, tìm cách để tự sát (tiếp cận thuốc, các loại vũ khí, và vật sắc nhọn) hoặc bệnh nhân viết hoặc nói về cái chết.

Đã có nhiều công trình nghiên cứu đánh giá yếu tố tự sát, toan tự sát là yếu tố dự báo RLCXLC ở bệnh nhân rối loạn khí sắc. Tuy nhiên các kết quả có sự khác biệt ở nhiều nghiên cứu và chưa có sự thống nhất. Inoue (2015) đánh giá 448 bệnh nhân có GDTC, việc chẩn đoán RLCXLC được chẩn đoán dựa trên tiêu chuẩn DSM IV TR, tác giả thấy tiền sử đã có những nỗ lực tự sát là yếu tố gặp thường xuyên ở RLCXLC hơn là so với trầm cảm đơn cực (OR = 2,218, 95% CI 1,033-4386, p = 0,041) [95]. Nghiên cứu của Bottenler (2000), Perlis (2006), Xiang (2013) đều cho kết quả tương tự coi ý tưởng tự sát, toan tự sát, nỗ lực tự sát là các yếu tố tương quan với RLCXLC hơn là RLCTD [153],[154],[155]. Tuy nhiên tác giả Angst (2011) không cho ra kết quả tương tự [156].

Như vậy, ý tưởng, toan tự sát là triệu chứng lâm sàng cần được quan tâm không chỉ bởi mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, mà còn có thể là yếu tố giúp nhà lâm sàng định hướng bản chất bệnh lý RLCXLC (dù còn thiếu các bằng chứng).

#### ***4.2.2.12. Các triệu chứng trầm cảm không điển hình***

Ở đây, một chẩn đoán trầm cảm với các triệu chứng không điển hình chúng tôi đánh giá dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán của DSM 5, khi bệnh nhân

ở một GĐTC có đủ 3 tiêu chuẩn 1) Còn phản ứng cảm xúc, 2) Có ít nhất 2 trong 4 triệu chứng: tăng cân hoặc tăng ngon miệng đáng kể, ngủ nhiều, chân tay nặng như chì, nhạy cảm với sự từ chối, 3) Không đáp ứng tiêu chuẩn trầm cảm u sầu hay trầm cảm sững sờ. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm xác định sự hiện diện các triệu chứng của trầm cảm không điển hình.

Kết quả của chúng tôi thấy rằng, các triệu chứng của trầm cảm không điển hình có hiện diện ở GĐTC trong nhóm đối tượng nghiên cứu. Các triệu chứng còn phản ứng cảm xúc và nhạy cảm với sự từ chối chiếm tỷ lệ cao ở cả 2 nhóm, kể cả các giai đoạn trước lẫn giai đoạn hiện tại, không có sự khác biệt tỷ lệ phản ứng cảm xúc giữa 2 nhóm, nhưng nhạy cảm với sự từ chối cao hơn nhiều ở nhóm RLCXLC II, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,011$ ). Triệu chứng ngủ nhiều xuất hiện 39% và 42,9% ở các bệnh nhân lưỡng cực I và lưỡng cực II ở các giai đoạn trước đây, hiện tại các triệu chứng này hiện diện với tỷ lệ ít hơn, bên cạnh đó, cảm giác chân tay nặng như chì cũng là triệu chứng phổ biến.

Có rất nhiều bằng chứng đã ủng hộ, một GĐTC có các triệu chứng “trầm cảm không điển hình”, thì đó là những dấu hiệu dự báo bản chất trầm cảm trong RLCXLC. Tác giả Forty (2008) thấy triệu chứng ngủ nhiều xuất hiện phổ biến ở trầm cảm lưỡng cực so với trầm cảm đơn cực [93]. Benazzi đã tiến hành nghiên cứu về đặc điểm trầm cảm của 187 bệnh nhân RLCXLC so sánh với 126 bệnh nhân RLCTD, các triệu chứng trầm cảm không điển hình thấy 49,7% ở nhóm lưỡng cực, trong khi đó chỉ có 18,2% bệnh nhân trầm cảm đơn cực có biểu hiện này ( $OR = 3,9$ ,  $p = 0,05$ ) [111]. Cũng tác giả khi thực hiện so sánh trầm cảm không điển hình và trầm cảm loại khác, kết quả cũng tương tự khi ở nhóm trầm cảm không điển hình, 65,2% bệnh nhân là RLCXLC, trong nhóm còn lại chỉ có 39,8% (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê) [23]. Tác giả Agosti (2001) cũng cho ra kết quả tương tự khi một lần nữa

khẳng định bệnh nhân RLCXLC xuất hiện phổ biến ở nhóm trầm cảm không điển hình, và nhóm đối tượng này có một tỷ lệ cao hơn các triệu chứng trầm cảm khi đánh giá trên thang điểm, đồng thời cũng suy giảm chức năng ở mức cao hơn, nguy cơ mắc loạn khí sắc mạn tính cao hơn [157].

Như vậy, qua nghiên cứu có thể thấy được, việc phát hiện các triệu chứng như còn phản ứng cảm xúc, ăn nhiều, ngủ nhiều, chân tay nặng như chì, nhạy cảm với sự từ chối của trầm cảm không điển hình có thể giúp các bác sĩ lâm sàng sớm cân nhắc bệnh nhân đang mắc trầm cảm lưỡng cực, thay vì là trầm cảm đơn cực, khi bệnh nhân chưa trải qua một GĐHC hay hưng cảm nhẹ.

#### ***4.2.2.13. Các triệu chứng trạng thái trầm cảm hỗn hợp***

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng, trong các triệu chứng hưng cảm/hưng cảm nhẹ ở bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực, 21,4% bệnh nhân RLCXLC II và 26,8% bệnh nhân RLCXLC I có tiền sử trải qua GĐTC có triệu chứng tăng hoạt động, và ở giai đoạn hiện tại, con số lần lượt là 5,6% và 11,3%. Tương tự triệu chứng nói nhiều cũng là triệu chứng có tỷ lệ từ 11,1 - 31,7% ở nhóm đối tượng nghiên cứu. Một số ít hơn có biểu hiện tư duy phi tán, ý nghĩ thay đổi rất nhanh, giảm nhu cầu ngủ (chỉ gặp ở bệnh nhân RLCXLC II) và dễ bị phân tán, thay đổi (chỉ gặp ở RLCXLC I). Như vậy, có thể thấy rằng chỉ có khoảng 2-3 triệu chứng hưng cảm/hưng cảm nhẹ có thể gặp ở bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Goldberg (2009) khi thấy rằng ở các bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực, số bệnh nhân có từ 1-3 triệu chứng hưng cảm chiếm tỷ lệ cao nhất 54%, 31,2% bệnh nhân không có triệu chứng. Các triệu chứng hưng cảm phổ biến là dễ phân tán, tư duy phi tán suy nghĩ nhiều, tăng nói, giảm nhu cầu ngủ và tăng hoạt động [158]. Các tác giả thấy rằng trạng thái trầm cảm hỗn hợp gặp ở

RLCXLC hơn là trầm cảm đơn cực [95],[111]. Khi so sánh đặc điểm bệnh nhân trầm cảm đơn cực có biểu hiện trạng thái trầm cảm hỗn hợp với nhóm không có trầm cảm hỗn hợp, Sato (2003) phát hiện ra rằng, nhóm trầm cảm đơn cực với trạng thái trầm cảm hỗn hợp rất giống với trầm cảm lưỡng cực so với RLCTD ở các đặc điểm tuổi khởi phát, tiền sử gia đình có RLCXLC, và khả năng tự sát, từ đó tác giả đề xuất trầm cảm đơn cực có biểu hiện trạng thái trầm cảm hỗn hợp nên được phân loại vào rối loạn phổ lưỡng cực [159]. Benazzi (2001) nghiên cứu thấy rằng, trầm cảm hỗn hợp có 3 triệu chứng hưng cảm có mối liên hệ cao với RLCXLC II hơn là trầm cảm hỗn hợp chỉ có 2 triệu chứng hưng cảm [33].

Như vậy, giống với các nghiên cứu trên thế giới, ở bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy có sự xuất hiện của các triệu chứng hưng cảm và hưng cảm nhẹ xen lẫn. Điều này tương tự như trầm cảm không điển hình rất có giá trị cho bác sĩ lâm sàng, cần phải chú ý sớm phát hiện và xem xét một cách nghiêm túc tình trạng bệnh để có thể đưa ra một phác đồ điều trị hợp lý bằng thuốc CKS thay vì đơn thuần thuốc CTC. Không những vậy, thậm chí các triệu chứng hưng cảm ở mức độ vừa trong GĐTC cũng có mối liên quan chặt chẽ với tăng tính xung động, tăng nguy cơ lạm dụng chất và hành vi tự sát [160].

#### ***4.2.2.14. Các triệu chứng của trầm cảm lo âu***

Trong các triệu chứng được dùng để chẩn đoán trầm cảm lo âu theo tiêu chuẩn DSM 5, nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng căng thẳng tâm thần có tỷ lệ cao nhất ở cả 2 nhóm, cả trong tiền sử lẫn giai đoạn hiện tại (34,0% - 57,1%), cùng với đó triệu chứng khó thư giãn cũng có tỷ lệ đáng kể (19,5% - 50%), tuy nhiên RLCXLC II trong tiền sử có gặp với tỷ lệ cao hơn RLCXLC I, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,027$ ). Triệu chứng khó tập trung do lo lắng xuất hiện với tỷ lệ 9,8% - 27,8%. Ít hơn là các triệu chứng sợ gặp

chuyện không may, sợ mất kiểm soát. Bên cạnh đó, ở nhóm RLCXLC I có tỷ lệ gặp các triệu chứng cơ thể của lo âu hơn so với RLCXLC II, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,047$ ,  $p = 0,024$ )

Hiện tại chưa có nghiên cứu nào đánh giá tỷ lệ cũng như đặc điểm của các triệu chứng lo âu theo DSM 5 ở bệnh nhân RLCXLC hiện GĐTC. Tuy nhiên nhiều nghiên cứu (bằng các công cụ phát hiện triệu chứng lo âu khác), cũng cho kết quả tương tự như ở chúng tôi. Justin Corry (2003) đánh giá lo âu, stress và tính cầu toàn ở bệnh nhân RLCXLC, bằng thang đo DASS, tác giả thấy rằng có tới 46,8% bệnh nhân có triệu chứng lo âu [161].

Các triệu chứng lo âu trên có thể thuộc bệnh cảnh của một hoặc nhiều rối loạn lo âu đồng diễn với RLCXLC, hoặc đơn thuần là các triệu chứng lẻ tẻ dưới ngưỡng một chẩn đoán lâm sàng cho một loại rối loạn lo âu. Nghiên cứu lâm sàng thấy rằng, RLCXLC thường đồng diễn ở mức độ cao với các rối loạn lo âu như rối loạn hoảng sợ, rối loạn ám ảnh nghi thức, ám ảnh sợ xã hội [162]. Tuy nhiên, các rối loạn lo âu này cũng phổ biến gặp ở RLCTD [163].

Kết quả của chúng tôi chỉ dừng lại ở các triệu chứng lo âu đơn lẻ, các triệu chứng này có thể bắt gặp ở cả RLCXLC và RLCTD với tỷ lệ cao. Do đó, dường như trầm cảm lo âu không là yếu tố dự báo bản chất lưỡng cực. Tuy nhiên, trên lâm sàng, vẫn cần phải phát hiện các trầm cảm lo âu ở bệnh nhân lưỡng cực bởi những bệnh nhân này có nguy cơ cao có hành vi tự sát, lạm dụng chất, khí sắc chu kỳ, mắc các rối loạn lo âu khác [164], đồng thời với các rối loạn lo âu đi kèm RLCXLC, trẻ nhỏ và trẻ vị thành niên thường giảm nhiều chất lượng cuộc sống, các hoạt động chức năng, đồng thời diễn biến bệnh thường nặng hơn [165].

#### ***4.2.2.15. Triệu chứng cơn tức giận, dễ bị kích thích***

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng 53,7% bệnh nhân RLCXLC I và 64,3% bệnh nhân RLCXLC II đã từng có triệu chứng dễ bị

kích thích, cơn cầu giận. Ở giai đoạn hiện tại có 45,3% bệnh nhân RLCXLC I và 22,2% bệnh nhân RLCXLC II có biểu hiện đó.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi giống với nghiên cứu của một số nghiên cứu. Perlis và cộng sự (2005) khi thực hiện một mẫu nghiên cứu lớn, tỷ lệ tính dễ bị kích thích cùng với trầm cảm cũng được báo cáo khoảng 40% [166]. Cũng tác giả Perlis ở một nghiên cứu khác trên 79 đối tượng lưỡng cực và đơn cực cho thấy các "cơn tức giận" (một dạng dưới nhóm của tính dễ bị kích thích) được báo cáo phổ biến ở nhóm lưỡng cực (62%) so với nhóm đơn cực (26%) [167]. Tác giả kết luận các cơn tức giận là một đặc điểm của RLCXLC.

Nói tóm lại, tính dễ bị kích thích, bản thân nó được xem như một triệu chứng độc lập với các triệu chứng giống hưng cảm, cũng có thể xuất hiện ở trầm cảm lưỡng cực nhiều hơn trầm cảm đơn cực. Tuy nhiên cũng cần phải chú ý rằng, tính dễ bị kích thích khó được định nghĩa cụ thể và có thể không đặc hiệu một cách tương đối với chẩn đoán RLCXLC, bởi vẫn có rất ít bằng chứng khẳng định điều này.

#### **4.2.2.16. Đặc điểm biểu hiện đáp ứng với điều trị**

Khi đánh giá về các hình thức đáp ứng điều trị pha cấp GDTC ở bệnh nhân RLCXLC, chúng tôi thu được một số kết quả như sau:

*\*Xuất hiện giai đoạn hưng cảm, hưng cảm nhẹ khi bắt đầu điều trị pha cấp GDTC trong quá khứ với tỷ lệ 10,9% cho toàn bộ nhóm đối tượng. Trong đó, tỷ lệ gặp cao hơn ở RLCXLC II 14,3% so với 9,8% nhận RLCXLC I. Ở giai đoạn bệnh hiện tại điều trị tại viện, không có bệnh nhân nào xuất hiện tình trạng trên. Có thể thấy rằng, ở giai đoạn hiện tại, khi đã được chẩn đoán xác định là trầm cảm trong RLCXLC, việc sử dụng thuốc CKS và ATK phù hợp không gây nên hình thức đáp ứng này ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.*

Nghiên cứu của chúng tôi không phân biệt sự xuất hiện GDHC hay hưng cảm nhẹ là do bản chất nội sinh (bản chất bệnh) hay do tác dụng của

thuốc (thứ phát), đặc biệt là thuốc CTC. Kết quả nghiên cứu được đưa ra ở đây ghi nhận sự xuất hiện “hiện tượng” trạng thái hưng cảm, hưng cảm nhẹ ở bệnh nhân “ngay sau khi được điều trị”. Dự đoán mang tính chất chủ quan, các hình thức “chuyển cực” của nhóm bệnh nhân liên quan tới việc sử dụng thuốc CTC, đặc biệt là khi bệnh nhân tiền sử được chẩn đoán trầm cảm đơn cực hoặc sử dụng thuốc CTC cùng với thuốc CKS theo kinh nghiệm cá nhân. Nghiên cứu tổng quan thấy rằng các cơn hưng cảm do thuốc CTC được báo cáo ở tất cả các nhóm thuốc, có ở khoảng 20-40% bệnh nhân RLCXLC [56], đặc biệt xảy ra nhiều ở nhóm IMAO và CTC ba vòng; lithium có tiên lượng tốt trong việc ít nguy cơ gây chuyển pha [168]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ chuyển pha thấp hơn so với nghiên cứu của Henry (27%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,00$ ) [52].

Khi so sánh trầm cảm lưỡng cực và trầm cảm đơn cực, Ghaemi (2004) thấy rằng có nhiều yếu tố khác biệt, trong đó nổi bật là yếu tố hưng cảm (hưng cảm nhẹ) do thuốc CTC với tỷ lệ 50% ở nhóm bệnh nhân lưỡng cực, còn tỷ lệ này ở nhóm trầm cảm đơn cực là 0% [25]. Inoue (2015) khi đánh giá yếu tố “hưng cảm (hưng cảm nhẹ) do thuốc CTC” ở bệnh nhân trầm cảm, thấy rằng ở tỷ lệ cao bệnh nhân RLCXLC có biểu hiện này so với trầm cảm đơn cực ( $OR = 79,3, p < 0,001$ ) [95].

Như vậy, có thể thấy rằng, yếu tố hưng cảm (hưng cảm nhẹ) sau khi bắt đầu điều trị, đặc biệt là sau điều trị bằng thuốc CTC, là yếu tố dự báo RLCXLC rất có giá trị, và kết quả của chúng cũng góp phần củng cố cho luận điểm này.

\* *Xuất hiện giai đoạn trầm cảm hỗn hợp* sau khi bắt đầu điều trị, chúng tôi thấy kết quả 30,9% bệnh nhân đã từng trải qua tình trạng này, với tỷ lệ cao hơn ở nhóm RLCXLC I (sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê). Ở giai đoạn hiện tại điều trị tại viện, 11,9% bệnh nhân có tình trạng này, và vẫn cao hơn ở nhóm RLCXLC I. Như đã đề cập, trạng thái trầm cảm hỗn hợp bao

gồm các triệu chứng hưng cảm (hưng cảm nhẹ) dưới ngưỡng chẩn đoán một giai đoạn đầy đủ, thường có 1-3 triệu chứng. Đây vẫn là hình thức biểu hiện theo một trục biểu hiện với biểu hiện “hưng cảm (hưng cảm nhẹ) sau khi bắt đầu điều trị” như đã nói ở trên.

Kết quả cho thấy rằng, việc xuất hiện các triệu chứng của hưng cảm và hưng cảm nhẹ là hiện tượng xảy ra với tỷ lệ đáng chú ý ở bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực. Mặc dù đã dùng thuốc CKS và ATK phù hợp, nhưng vẫn xuất hiện các triệu chứng lẻ tẻ ở 11,9% bệnh nhân điều trị tại viện, đây là những đối tượng cần phải được theo dõi sát để tránh chuyển pha thực sự.

\* *Xuất hiện ý tưởng, toan tự sát, hành vi tự sát sau khi điều trị*: 5,4% người bệnh đã trải qua tình trạng này, đặc biệt tỷ lệ cao 14,3% bệnh nhân RLCXLC II.

Việc xuất hiện các ý tưởng, hành vi tự sát sau khi được bắt đầu điều trị, tương tự như sự xuất hiện các triệu chứng hưng cảm (hưng cảm nhẹ) và các trạng thái này, chúng tôi không đi sâu phân tích do tiến triển bệnh (tự phát) hay do thuốc (thứ phát), chỉ ghi nhận “hiện tượng” trên.

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, trạng thái trầm cảm hỗn hợp đóng vai trò quan trọng trong nguy cơ xuất hiện ý tưởng, hành vi tự sát [169]. Như vậy, chúng tôi thấy rằng tỷ lệ cao có ý tưởng, toan tự sát sau khi bắt đầu điều trị đi cùng với tỷ lệ cao bệnh nhân xuất hiện trạng thái trầm cảm hỗn hợp như kết quả nghiên cứu phản ánh, phù hợp các nghiên cứu đã đưa ra. Đây là chỉ điểm giúp các nhà lâm sàng đánh giá khi bệnh nhân xuất hiện trạng thái trầm cảm hỗn hợp, là một nguy cơ cao có thể có tự sát ở bệnh nhân, cần phải được theo dõi và chăm sóc kĩ.

\* *Tình trạng dung nạp điều trị*: 14,5% bệnh nhân trong tiền sử có hiện tượng này, cụ thể 28,6% bệnh nhân là RLCXLC II, 9,8% bệnh nhân RLCXLC I. Có thể lí giải tình trạng này gặp phổ biến ở RLCXLC II là bởi: 1) bản chất



RLCXLC II thường trải qua các GĐTC, các giai đoạn thường gần nhau với giai đoạn ổn định ngắn nên sự xuất hiện “dung nạp điều trị” có thể là do bản chất bệnh lý, đồng thời 2) do chẩn đoán sai RLCXLC II thành RLCTD, việc điều trị không phù hợp không chỉ gây ra không cải thiện triệu chứng trầm cảm [55], mà thậm chí còn gây nên nhiều giai đoạn bệnh hơn (chu kỳ nhanh) [170].

Theo nghiên cứu của Ghamei (2004), biểu hiện dung nạp điều trị xuất hiện ở trầm cảm lưỡng cực hơn là trầm cảm đơn cực (58% và 18% theo thứ tự) [55].

Có thể thấy, dung nạp điều trị là hiện tượng thường xảy ra ở RLCXLC, đặc biệt là RLCXLC II. Mặc dù còn cần thêm các bằng chứng, nhưng có lẽ, dung nạp điều trị cũng là một yếu tố dự báo tình trạng trầm cảm lưỡng cực ở bệnh nhân mới trải qua các GĐTC.

### **4.3. THỰC TRẠNG ĐIỀU TRỊ TRẦM CẢM TRONG RLCXLC**

#### **4.3.1. Đặc điểm số ngày điều trị theo thể bệnh**

Thời gian điều trị trung bình của nhóm nghiên cứu là  $21,75 \pm 11,02$ . Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Ben Abla (2006) với thời gian nằm viện trung bình của trầm cảm trong RLCXLC là 20,7 ngày [171].

Trung bình số ngày điều trị RLCXL I là 21,25 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với số ngày điều trị RLCXLC II là 23,22 ( $p > 0,05$ ).

Nghiên cứu của Suppes (2005) cho thấy trầm cảm trong RLCXLC II có xu hướng tiến mạn tính với các giai đoạn kéo dài hơn [2]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian trung bình điều trị của hai thể không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng tương tự khi so sánh số ngày điều trị tại viện trung bình giữa các nhóm mức độ bệnh hay giữa các nhóm có hoặc không có loạn thần, triệu chứng cơ thể. Điều này có thể giải thích do mục tiêu điều trị trong thời gian nằm viện là thuyên giảm các triệu chứng cấp

tính hoặc các triệu chứng với mức độ nặng, đồng thời nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu quan sát điều trị nên nhóm bệnh nhân được sử dụng nhiều phác đồ điều trị khác nhau: đơn trị liệu hay đa trị liệu giữa các nhóm thuốc, nên mức độ đáp ứng điều trị với các phác đồ là khác nhau.

#### **4.3.2. Đặc điểm sử dụng thuốc**

##### *\* Đặc điểm sử dụng phối hợp thuốc*

Thuốc ATK và CTC được sử dụng phổ biến ở hơn 75%. Thuốc CKS được chỉ định ở 67,6%. Trong nghiên cứu Vũ Văn Dân (2012) chỉ có 50% trường hợp được điều trị bằng thuốc CKS, 95% số bệnh nhân được dùng thuốc CTC [96].

Đa số (>90%) bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được sử dụng phác đồ đa trị liệu, chỉ có 9,8% trong đó 7 bệnh nhân được điều trị đơn trị liệu, trong đó đơn trị liệu CTC là 2 bệnh nhân, đơn trị liệu ATK quetiapin là 5 bệnh nhân. Kết quả này của chúng tôi tương tự như kết quả của một số tác giả trong nước như Vũ Văn Dân (2012) và Vũ Minh Hạnh (2008).

Nghiên cứu của Bond D.J và cộng sự (2008) cho thấy tỷ lệ tăng khí sắc liên quan đến thuốc CTC ở giai đoạn điều trị cấp là 14,2% đối với RLCXLC I và 7,1% đối với RLCXLC II; ở giai đoạn điều trị duy trì là 23,4% đối với RLCXLC I và 13,9% đối với RLCXLC II [172]. Tăng khí sắc hầu hết thành hưng cảm nhẹ ở RLCXLC II và trầm cảm điển hình, trong khi đó khí sắc tăng lên ở RLCXLC I thành hưng cảm và hưng cảm nhẹ với tần suất ngang nhau. Sử dụng thuốc CTC đơn độc có thể gây ra một GDHC ở 30 - 40% bệnh nhân, tuy nhiên nó sẽ an toàn khi được kết hợp với một thuốc CKS. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không thấy có sự tăng khí sắc ở những bệnh nhân dùng thuốc CTC đơn thuần. Nguy cơ trầm cảm sẽ tái phát liên quan với việc không tiếp tục dùng thuốc CTC khi bệnh thuyên giảm (Alshuler và cộng sự, 2003) [173]. Mục tiêu điều trị trầm cảm trong RLCXLC là giải quyết các triệu

chúng trầm cảm và ổn định khí sắc. Theo khuyến cáo của Hiệp hội Tâm thần Thế giới (WFSB, 2003) trong đợt cấp của GĐTC trong RLCXLC nên dùng thuốc CTC loại SSRI kết hợp với thuốc CKS (lithium, lamotrigin, valproat, carbamazepin), có thể kết hợp với liệu pháp sốc điện. Sau khi ổn định nên tiếp tục điều trị duy trì bằng các thuốc CKS.

*\* Đặc điểm sử dụng thuốc chính khí sắc*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các thuốc CKS được chỉ định là valproat (61,97%), lamotrigin (11,27%), oxcarbazepin (1,41%). Valproat được điều trị với liều trung bình tối thiểu là 727,2 mg/ngày, liều trung bình tối đa là 852,2 mg/ngày. Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của Vũ Văn Dân (2012) với liều điều trị trung bình của valproat là 854,32 mg/ngày [96]. Theo hướng dẫn điều trị của Dự án Lưu đồ sử dụng thuốc Texas 2007 hay Hội Dược lý Tâm thần Anh 2016, valproat là chỉ định hàng đầu trong điều trị đơn trị liệu cũng như trong điều trị phối hợp ở RLCXLC. Theo Salloum và cộng sự (2005) valproat có hiệu quả điều trị trên bệnh nhân RLCXLX với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng [174].

*\* Đặc điểm sử dụng thuốc an thần kinh*

Về điều trị thuốc ATK, ATK được chỉ định phổ biến nhất là quetiapin (41 bệnh nhân, với liều trung bình tối thiểu là 199,4 mg/ngày, liều trung bình tối đa 304,9 mg/ngày). Kết quả này phù hợp với nhiều hướng dẫn điều trị hiện nay, quetiapin vừa có vai trò như thuốc chống loạn thần đồng thời có vai trò như thuốc CKS, là lựa chọn hàng đầu trong điều trị đơn trị liệu cũng như điều trị phối hợp với các thuốc khác trong điều trị RLCXLC.

Các thuốc ATK khác như haloperidol chiếm 30,99%, olanzapin chiếm 29,58% và risperidon 9,86%. Các kết quả trên cũng tương tự như kết quả trong nghiên cứu của Vũ Văn Dân (2012) về tỉ lệ của sử dụng các ATK trong điều trị RLCXLC [96].

Về liều điều trị của các thuốc ATK, kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhiều nghiên cứu và hướng dẫn điều trị RLCXLC hiện nay. Theo Stahl và cộng sự, liều trung bình điều trị RLCXLC có hiệu quả của quetiapin là 300 mg/ngày [24]. Trong khi đó theo nghiên cứu của Vieta, việc phối hợp sử dụng olanzapin liều thấp với thuốc CTC fluoxetin có hiệu quả có ý nghĩa thống kê so với nhóm Placebo và không gây hưng cảm hoặc hưng cảm nhẹ [68].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các thuốc ATK thế hệ mới có thời gian sử dụng hơn 10 ngày (quetiapin  $18,7 \pm 10,1$ , olanzapin  $14 \pm 8,8$ , risperidon  $10,6 \pm 4,4$ ) trong khi haloperidol chỉ được sử dụng ngắn ngày ( $2,9 \pm 2,0$  ngày). Điều này phù hợp với các khuyến nghị của các phác đồ điều trị RLCXLC vì các thuốc ATK thế hệ mới có ít TDKMM ngoại tháp và đều nằm trong các lựa chọn hàng đầu hoặc hàng thứ hai.

*\* Đặc điểm sử dụng thuốc chống trầm cảm*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thuốc CTC được sử dụng nhiều nhất là sertralin và mirtazapin (36,6%). Fluvoxamin được sử dụng cho ít bệnh nhân nhất (2 người), với liều trung bình 150 mg/ngày trong vòng 27 ngày. Amitriptylin được sử dụng cho 3 bệnh nhân, và paroxetin được dùng cho 9 bệnh nhân. Kết quả này cũng tương tự như kết quả trong nghiên cứu của Vũ Văn Dân (2012) và Vũ Minh Hạnh (2008) [96],[129]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy SSRIs có thể dung nạp tốt nhất, đáp ứng nhanh nhất và ít liên quan đến nguy cơ gây hưng cảm hoặc làm nhanh chu kỳ so với CTC ba vòng. Nhìn chung, việc chọn lựa thuốc phụ thuộc vào kết quả đáp ứng lần trước, tác dụng không mong muốn, khả năng dung nạp. Nghiên cứu của Agosti V. và cộng sự (2007) nhận thấy dùng thuốc CTC đơn thuần vẫn an toàn và hiệu quả với GDTC trong RLCXLC II [175].

Về thời gian trung bình điều trị thuốc CTC, hai loại CTC sertralin và mirtazapin được sử dụng trong thời gian ngắn nhất, với sertralin trung bình 19,3 ngày; mirtazapin trung bình 12,7 ngày. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê giữa số ngày trung bình điều trị hai nhóm thuốc này và của các thuốc CTC khác. Tuy không có một nghiên cứu cụ thể so sánh mức độ đáp ứng điều trị của các thuốc CTC, nhưng sự khác biệt này có thể được giải thích do thuốc CTC chỉ được chỉ định trong giai đoạn cấp, khi các triệu chứng ở mức độ nặng và sertralin, mirtazapin có đáp ứng tốt trong thuyên giảm triệu chứng nên chỉ được sử dụng ngắn ngày.

*\* Đặc điểm tác dụng không mong muốn*

Kết quả cho thấy rằng trong thời gian nằm viện và theo dõi một năm, tất cả các triệu chứng TDKMM xuất hiện rải rác ở các mức độ khác nhau.

TDKMM thường gặp nhất là tăng cân (77,5%), các tác dụng khác chiếm tỉ lệ không quá 1/3 như kháng cholinergic (32,4%), hạ huyết áp tư thế (26,8%), hoa mắt chóng mặt (22,5%). Đa số các TDKMM thường gặp ở mức độ nhẹ, không hoặc ít ảnh hưởng tới sự tuân thủ điều trị thuốc, ngoại trừ tăng cân với mức độ vừa chiếm 15,5%. TDKMM duy nhất ở mức độ nặng gặp phải là trạng thái bồn chồn bất an (1,4%) chiếm tỉ lệ 1/4 trong nhóm bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn này (5,6%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Theo nghiên cứu của Gonzalez, theo dõi 1 năm bệnh nhân RLCXLC được điều trị bằng olanzapin, xuất hiện 20,56% TDKMM ngoại tháp, 51,40% tăng cân, bồn chồn bất an 9,35% [176].

Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của chúng tôi có nhiều phối hợp thuốc trong điều trị, trong khi các nghiên cứu nước ngoài chỉ nghiên cứu một thuốc trong đơn trị liệu RLCXLC.

### 4.3.3. Đặc điểm thuyên giảm các triệu chứng

#### \* *Thuyên giảm các triệu chứng đặc trưng*

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy sự thuyên giảm các triệu chứng đặc trưng khá rõ rệt. Tại thời điểm vào viện, tất cả các bệnh nhân đều có triệu chứng giảm năng lượng tăng mệt mỏi, hầu hết các bệnh nhân biểu hiện khí sắc trầm (97,2%), và 63,4% số bệnh nhân có triệu chứng mất quan tâm thích thú. Sau điều trị nội trú, khi ra viện các triệu chứng có tỷ lệ thuyên giảm lần lượt còn 35,2%, 29,6%, và 8,5%.

Tác giả Vũ Minh Hạnh (2008) và tác giả Vũ Văn Dân nghiên cứu cũng cho thấy tại lúc vào viện, bệnh nhân có biểu khí sắc trầm và giảm năng lượng ở tỷ lệ rất cao (100% và 90%), tỷ lệ mất quan tâm thích thú cao hơn một chút so với nghiên cứu của chúng tôi là 92,5% [96]. Tuy nhiên, các tác giả này không chỉ ra hiệu quả thuyên giảm của các triệu chứng này sau khi điều trị.

Ở một nghiên cứu điều trị trên hai nhóm RLCXLC hiện GĐTC bằng quetiapin và quetiapin có phối hợp thuốc, tác giả Nguyễn Văn Cường chỉ ra rằng các bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực tại thời điểm mới vào viện có đầy đủ tiêu chuẩn chẩn đoán trầm cảm, và sau thời gian 3 tuần điều trị với quetiapin có tới 61,1% bệnh nhân không còn biểu hiện lâm sàng của trầm cảm, 11,1% bệnh nhân có thuyên giảm một phần và 27,8% bệnh nhân không có biểu hiện thuyên giảm [99]. Tác giả cũng chỉ ra sau 3 tuần điều trị trung bình hai nhóm nghiên cứu có 33,3% bệnh nhân còn biểu hiện khí sắc trầm, 27,8% bệnh nhân còn biểu hiện mất quan tâm thích thú, và triệu chứng giảm năng lượng còn tồn tại ở 41,7% bệnh nhân. Tỷ lệ bệnh nhân còn triệu chứng đặc trưng của tác giả cao hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Điều này có thể giải thích rằng mặc dù thời gian bệnh nhân nằm nội trú trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là 21,25 ngày với RLCXLC I và 23,22 ngày với RLCXLC II cũng tương đương thời gian theo dõi hiệu quả điều trị 3 tuần của tác giả Nguyễn

Văn Cường, nhưng chỉ có một nửa số bệnh nhân trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Cường dùng đơn trị liệu quetiapin còn tất cả các bệnh nhân của chúng tôi hầu hết được sử dụng phác đồ đa điều trị có thể sử dụng phối hợp các loại thuốc với nhau như CKS, ATK, CTC khác cũng có phần góp phần thanh toán các triệu chứng trầm cảm nhanh hơn [99].

Nói chung, các nghiên cứu đều cho kết quả chung là các triệu chứng đặc trưng của GĐTC trong RLCXLC đều thuyên giảm đáng kể sau khi được điều trị.

*\* Thuyên giảm các triệu chứng phổ biến*

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra có 43,7% bệnh nhân có ý tưởng hành vi tự sát lúc vào viện và sau khi được điều trị nội trú, các bệnh nhân không còn triệu chứng này. Theo Nguyễn Văn Cường, số bệnh nhân RLCXLC hiện GĐTC có ý tưởng hành vi tự sát chiếm tỷ lệ ít hơn (22%), tuy nhiên tác giả cũng nhận định kết quả tương tự về sự thuyên giảm của triệu chứng này sau 3 tuần điều trị bằng các phác đồ quetiapin đơn độc hoặc quetiapin phối hợp thuốc khác là thuyên giảm hoàn toàn [99]. Kết quả đề tài “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và điều trị trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực” của tác giả Vũ Văn Dân cho biết 32,5% bệnh nhân có ý tưởng tự sát, trong đó 50% gặp ở lứa tuổi 20 – 29 và 6 bệnh nhân (15%) đã có toan tự sát, tuy nhiên tác giả không chỉ ra diễn biến của triệu chứng theo điều trị như thế nào [96]. Theo tác giả Frederick K. Goodwin nghiên cứu về nguy cơ tự sát trong RLCXLC trong thời gian điều trị bằng lithium và valproat cho biết nguy cơ nỗ lực tự sát và chết do tự sát có sự thuyên giảm trong thời gian điều trị bằng lithium và valproat [177]. Như vậy, các kết quả nghiên cứu đều nhận định sau điều trị ý tưởng, hành vi tự sát có sự thuyên giảm đáng kể.

Triệu chứng mất lòng tin, sự tự trọng và triệu chứng cảm giác bị tội có sự thuyên giảm từ 67,6% và 38% giảm còn 2,8% và 4,2%. Sự thuyên giảm

các triệu chứng này cũng góp phần nào làm giảm nguy cơ dẫn đến ý tưởng, hành vi tự sát.

Các triệu chứng phổ biến khác cũng có sự thuyên giảm rất lớn, mặc dù tại thời điểm ra viện vẫn còn tỷ lệ nhỏ số bệnh nhân còn biểu hiện lâm sàng. Rối loạn giấc ngủ gặp ở hầu hết các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi chiếm 85,9%. Rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân RLCXLC hiện GĐTC thường là ngủ nhiều và gây ảnh hưởng cho bệnh nhân đến các hoạt động sinh hoạt, lao động. Tuy nhiên, ở một nghiên cứu của tác giả Vũ Văn Dân cho thấy mất ngủ chiếm đa số (82,5%), số bệnh nhân và bệnh nhân ngủ nhiều chỉ chiếm 15% [96]. Nghiên cứu của Liz và cộng sự (2008) cho thấy 42,8% bệnh nhân RLCXLC có ngủ nhiều [93].

Susan và cộng sự (2006) nghiên cứu cũng chỉ ra tỷ lệ rối loạn giấc ngủ gặp ở 81% số bệnh nhân RLCXLC. 85,9% đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có mất ngủ sau khi được điều trị ra viện, tỷ lệ này giảm còn 18,3%. Theo nghiên cứu của B. Yonn (2010) chỉ ra triệu chứng rối loạn giấc ngủ được cải thiện cả về chất lượng và thời gian ngủ, không gây rối loạn chức năng ban ngày ở bệnh nhân RLCXLC I và II hiện GĐTC sau 8 tuần điều trị bằng quetiapin [178].

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả các triệu chứng bi quan, nhìn tương lai ảm đạm, triệu chứng rối loạn cảm giác ngon miệng và cân nặng, triệu chứng thiếu tập trung thuyên giảm rất nhiều từ 91,5%, 88,7%, 81,7% giảm xuống còn 9,9%, 8,5%, 1,4%. Vũ Văn Dân nghiên cứu chỉ ra rối loạn về ăn uống chiếm 82,5%, tương tự như kết quả của chúng tôi [96]. Tác giả Nguyễn Văn Cường nghiên cứu cho biết rối loạn cảm giác ngon miệng chiếm tỷ lệ thấp hơn là 38,9%, sau khi được điều trị 3 tuần, tỷ lệ này giảm xuống còn 22,25%; sự cải thiện này thấp hơn so với kết quả của chúng tôi là từ 88,7% xuống 8,5% [99]. Trong kết quả đề tài “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và hiệu quả của



quetiapin so với fluoxetin trên bệnh nhân RLCXLC hiện giai đoạn trầm cảm” tác giả Nguyễn Văn Khởi chỉ ra là giảm, mất cảm giác ngon miệng gặp ở 68,2%, có 34,4% bệnh nhân có biểu hiện tăng cảm giác ngon miệng và cũng chính thay đổi cảm giác ngon miệng này có thể là nguyên nhân gây ra thay đổi về cân nặng [129]. Nguyễn Văn Cường nghiên cứu chỉ ra triệu chứng nhìn tương lai ảm đạm và thiếu tập trung thuyên giảm sau 3 tuần điều trị lần lượt từ 69,5%, 77,8% giảm còn 33,3% và 25,0% [99].

Nói chung, các triệu chứng phổ biến của RLCXLC hiện GĐTC có sự thuyên giảm đáng kể sau điều trị nội trú, điều này giúp bệnh nhân cải thiện đáng kể về chất lượng các sinh hoạt cá nhân và trong cuộc sống.

*\* Thuyên giảm các triệu chứng cơ thể*

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra các triệu chứng có sự thuyên giảm hoàn toàn là thiếu hoặc mất phản ứng cảm xúc, triệu chứng giảm cân nặng (từ 26,8% và 53,5%). Triệu chứng cơ thể hay gặp nhất là trầm cảm nặng lên vào buổi sáng, triệu chứng giảm cảm giác ngon miệng giảm lần lượt từ 91,5%, và 84,5% còn 15,5%, 1,4%. Các triệu chứng còn lại thuyên giảm đến tỷ lệ ở mức tương đối cao hơn, gồm rối loạn tâm thần vận động, triệu chứng tỉnh giấc sớm hơn 2 giờ vào buổi sáng, triệu chứng giảm ham muốn tình dục giảm lần lượt từ 71,8%, 78,9%, 62,0% xuống còn 7,0%, 18,3%, và 9,9%.

Vũ Văn Dân cho kết quả tương tự, 75% đối tượng nghiên cứu RLCXLC hiện GĐTC có giảm, mất hưng phấn tình dục [96]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Khởi cũng chỉ ra phần lớn 52,9% bệnh nhân có biểu hiện rối loạn chức năng tình dục, trong đó có 24,7% bệnh nhân có rối loạn cương, và 28,2% bệnh nhân có giảm hứng thú tình dục [129]. Nguyễn Văn Hồ cho kết quả nghiên cứu trên bệnh nhân RLCXLC hiện GĐTC là 85,7% bệnh nhân có giảm dục năng [96]. Đây là rối loạn thường gặp ở bệnh nhân GĐTC nói chung và có ảnh hưởng không nhỏ đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Tỷ lệ biểu hiện triệu chứng thức giấc sớm ít nhất 2 giờ trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Hồ là 42,9% [96], tỷ lệ có thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi là 78,9%. Đây là triệu chứng biểu hiện giấc ngủ của bệnh nhân không đủ về thời gian, và cũng có thể là nguyên nhân khiến các bệnh nhân ở GDTC có biểu hiện mệt mỏi nhất là vào thời điểm buổi sáng.

Tất cả các triệu chứng cơ thể của bệnh nhân RLCXLC hiện GDTC đều thuyên giảm sau khi được điều trị.

#### **4.3.4. Đặc điểm tình trạng bệnh lúc ra viện**

##### *\* Đặc điểm trên thang CGI*

Điểm trung bình CGI – S giảm dần trong quá trình điều trị tại viện: khi vào viện  $5,51 \pm 0,7$ , sau 1 tuần  $4,48 \pm 0,72$  và khi ra viện  $3,2 \pm 0,71$ .

Điểm trung bình CGI - I sau 1 tuần điều trị  $2,61 \pm 0,55$  và khi ra viện là  $1,46 \pm 0,53$ . Khi so sánh về sự khác biệt của CGI - I chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt với  $p < 0,001$ .

Theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Cường, điểm CGI – S trung bình khi mới vào viện là  $2,6 \pm 1,5$  sau 3 tuần giảm xuống còn  $2,5 \pm 1,1$  [99].

Theo Engstrom 2003 CGI–S trung bình lúc bắt đầu là  $4,35 \pm 0,45$  sau điều trị 8 tuần là  $2,9 \pm 0,3$  [179].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với các kết quả của các tác giả trên. Sự khác biệt có thể do giá trị ban đầu CGI của các nghiên cứu là khác nhau.

##### *\* Đặc điểm trên thang BECK*

Chẩn đoán một GDTC chủ yếu là dựa vào đánh giá lâm sàng. Hiện nay thang Beck đã được sử dụng phổ biến trong các cơ sở khám chữa bệnh tâm thần ở nước ta để trợ giúp cho chẩn đoán lâm sàng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm trung bình của thang Beck là  $28,79 \pm 9,64$  điểm. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Forty L. và cộng sự (điểm trung bình của

thang Beck là 11,66 điểm với bệnh nhân RLCXLC và 18,12 điểm với trầm cảm đơn cực) [93]. Số bệnh nhân có điểm của thang Beck ở mức độ trầm cảm nhẹ là 35%, mức độ vừa là 32,5%, mức độ nặng là 30%. Điểm trung bình của thang Beck cao (28,79 điểm) được giải thích là đa số bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng ở mức độ vừa và nặng (> 45% ở mức độ nặng).

Về điểm trung bình trên thang Beck có sự thuyên giảm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  giữa hai thời điểm vào viện và ra viện (vào viện  $28,79 \pm 9,64$ , ra viện  $11,62 \pm 3,58$ ). Kết quả này phù hợp với đặc điểm thuyên giảm các triệu chứng lâm sàng

#### **4.3.5. Đặc điểm sự tuân thủ sau 12 tháng theo dõi (N = 70)**

Kết quả theo dõi thấy rằng, tại thời điểm 3 tháng có 92,9% bệnh nhân tuân thủ điều trị hoàn toàn, chỉ có 1,4% bệnh nhân không tuân thủ. Tuy nhiên, sau đó, chỉ còn 18,6% bệnh nhân tuân thủ hoàn toàn, đã có 18,6% bệnh nhân không tuân thủ, số bệnh nhân tuân thủ không hoàn toàn từ 5,7% đã chiếm cao nhất 62,9% tại thời điểm 12 tháng.

Có nhiều nguyên nhân dẫn đến tình trạng kém tuân thủ điều trị. Một phần là do bản thân bệnh nhân không nhận thức được bản chất bệnh lý, khi tình trạng bệnh đã thuyên giảm, bệnh nhân tự cho là khỏi và dừng thuốc, cho dù đã có sự khuyên bảo từ người nhà. Kế đến là do điều kiện kinh tế, nhiều bệnh nhân không đủ tiền để chi trả cho chi phí điều trị, chi phí đi lại. Nhiều bệnh nhân khi điều trị kéo dài xuất hiện các tác dụng phụ do thuốc, gây ra các trở ngại khiến bệnh nhân phải tự dừng thuốc. Một số ít là sự thiếu tin tưởng bác sĩ, cũng như khó khăn trong việc tiếp cận các dịch vụ chăm sóc y tế.

Như vậy, có thể thấy rằng, để bệnh nhân tuân thủ điều trị vẫn là một thách thức với các nhà lâm sàng, bởi sự đa dạng các yếu tố. Cần có sự phối hợp của nhà lâm sàng, bệnh nhân, người nhà, cũng như cần có các chính sách xã hội để tạo điều kiện cho người bệnh có thể tiếp cận dịch vụ y tế với chi phí hợp lý.

#### 4.3.6. Sự tái diễn, tái phát sau 12 tháng theo dõi (N= 70)

*Bảng 4.1. So sánh tỷ lệ tái phát, tái diễn của chúng tôi với một số tác giả*

<b>Đặc điểm</b> \ <b>Tác giả</b>	<b>Vaquez và cs [180]</b>	<b>Terao và cs [181]</b>	<b>Chúng tôi</b>
Năm	2015	2017	2018
Số bệnh nhân	3904	966	70
Thời gian theo dõi (năm)	2,1	1	1
Tỷ lệ tái phát, tái diễn (bất kì giai đoạn nào - %)	55,2	20,1	36,6
Tái phát trầm cảm (%)		11,4	31,59
Tái phát hưng cảm (%)		13,9	4,29
Tái phát hưng cảm nhẹ (%)			2,88

Trong 12 tháng theo dõi, có 36,6% bệnh nhân tái diễn lại ít nhất 1 giai đoạn bệnh (hưng cảm, hưng cảm nhẹ, trầm cảm). Trong nghiên cứu của chúng tôi có 31,59% xuất hiện một GĐTC (tái phát/ tái diễn), tỉ lệ hưng cảm nhẹ mắc phải tích lũy đến 2,88%, tỉ lệ hưng cảm mắc phải tích lũy đến 4,29%. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả của nhiều nghiên cứu về tỉ lệ tái phát của RLCXLC trên thế giới.

Trong nghiên cứu tổng quan hệ thống của Vaquez và cộng sự trên nhóm 3904 bệnh nhân RLCXLC, tỉ lệ tái phát/ tái diễn một giai đoạn rối loạn cảm xúc (trầm cảm, hưng cảm, hưng cảm nhẹ) trung bình 26,3%/ 1 năm theo dõi. Trong nghiên cứu trên 4828 bệnh nhân, nhóm được điều trị thuốc CKS có tỉ lệ tái phát/ tái diễn là 21,9 %/ năm còn nhóm placebo là 31,3% [180].

Nghiên cứu của Terao và cộng sự cũng chỉ ra rằng tỉ lệ trung bình tái phát trên 1 năm của nhóm bệnh nhân RLCXLC được điều trị bằng Lamotrigin là 20,1%/ năm; tỉ lệ tái phát/ tái diễn GĐTC là 11,4%, và GĐHC là 13,9% [181]. Sự khác nhau về phân bố các giai đoạn bệnh so với nghiên cứu chúng

tôi có thể đến từ nhiều nguyên nhân. Các nghiên cứu trên thế giới thường nghiên cứu các bệnh nhân được sử dụng một phác đồ điều trị cụ thể với tính tuân thủ điều trị cao. Trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi theo dõi trên nhóm bệnh nhân RLCXLC được điều trị bởi nhiều phác đồ điều trị hóa dược khác nhau (đơn trị liệu, đa trị liệu) và tính tuân thủ của nhóm nghiên cứu cũng giảm dần theo 12 tháng theo dõi.

#### **4.3.7. Chức năng cá nhân, nghề nghiệp, xã hội sau 1 năm theo dõi (N= 70)**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi sau 1 năm theo dõi cho thấy mức độ ảnh hưởng của bệnh đến chức năng cá nhân chủ yếu nhẹ (51,4%) vừa (44,3%), không có trường hợp ảnh hưởng nặng. Các chức năng của bệnh nhân có thể bị nhiều yếu tố tác động. Theo tác giả Bauer và cộng sự (2001), Judd (2005), các sự tiếp diễn triệu chứng trầm cảm là yếu tố dự đoán có giá trị nhất về thiếu sót chức năng [178]. Theo tác giả Altshuler L.L và cộng sự (2006) nghiên cứu đa trung tâm mở rộng trên 759 bệnh nhân RLCXLC chỉ ra các bệnh nhân tồn dư triệu chứng trầm cảm có khả năng cao hơn bị suy yếu về nghề nghiệp và vai trò cá nhân trong sinh hoạt gia đình cũng như các mối quan hệ khác so với các bệnh nhân không còn biểu hiện trầm cảm ( $p < 0,001$ ) [173]. Drieling T và cộng sự (2009) nghiên cứu cho thấy rối loạn chức năng cá nhân, chức năng nghề nghiệp ở các bệnh nhân RLCXLC chiếm tỷ lệ 47% và 39%. Tác giả cũng cho nhận định là các rối loạn chức năng cá nhân và chức năng nghề nghiệp có liên quan đến sự tồn tại của các triệu chứng trầm cảm [182].

Có một số nghiên cứu chỉ ra 60% bệnh nhân RLCXLC bị thất nghiệp ngay cả khi những bệnh nhân này có trình độ học vấn ở trình độ cao đẳng trở lên, và nhiều bệnh nhân chỉ làm công việc bán thời gian kèm theo xu hướng xin vắng mặt tại nơi làm việc. Gánh nặng về kinh tế xã hội liên quan đến tình trạng thất nghiệp ở bệnh nhân RLCXLC cũng tăng lên, khi ước tính chi trả cho xã hội khoảng 45 tỷ đô la hàng năm [183].

Yếu tố đường như có vai trò dự báo tốt nhất về chức năng tâm thần xã hội ở bệnh nhân RLCXLC là trí nhớ lời nói; các bệnh nhân chức năng điều hành thấp có sự suy giảm về mặt nhận thức cao hơn so với nhóm chức năng cao [127],[183]. Trong nghiên cứu các liên quan của sự hồi phục chức năng xã hội ở bệnh nhân RLCXLC I và II của Aliza P. Wingo và cộng sự (2010), kết quả cho thấy các yếu tố như tuổi trẻ ( $p=0,005$ ), và ít các triệu chứng trầm cảm tồn dư ( $p=0,02$ ) có liên quan với sự hồi phục chức năng xã hội [185]. Nghiên cứu MacQueen G.M nghiên cứu về hậu quả chức năng xã hội ở bệnh nhân RLCXLC cho thấy có tới 30% đến 60% đối tượng không có được sự khôi phục đầy đủ chức năng xã hội và chức năng nghề nghiệp như trước khi bị bệnh [186]. Tuy nhiên, ở một nghiên cứu gần đây của tác giả Bonnin C.M và cộng sự (2016) trên những bệnh nhân RLCXLC được can thiệp điều chỉnh chức năng (functional remediation) cho thấy rằng sau can thiệp thì cải thiện về chức năng nghề nghiệp, chức năng xã hội duy trì được trong 6 tháng, còn cải thiện về chức năng cá nhân được duy trì dài hơn là 1 năm, do vậy, cần duy trì can thiệp điều chỉnh chức năng cho bệnh nhân để có hiệu quả lâu dài [187].

Như vậy, bên cạnh việc dùng hóa trị liệu thanh toán các triệu chứng trầm cảm, bệnh nhân nên được điều trị phối hợp với các liệu pháp hỗ trợ về chức năng giúp bệnh nhân cải thiện được chất lượng cuộc sống cá nhân, nghề nghiệp và xã hội tốt hơn.

#### **4.3.8. Một số yếu tố liên quan tới tái phát, tái diễn giai đoạn bệnh (N= 70)**

Về các yếu tố đặc điểm nhân khẩu học, không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự tái phát RLCXLC và các đặc điểm như tuổi, giới, địa điểm cư trú. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nhiều nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu của Vosough và cộng sự khi đánh giá về các yếu tố đặc điểm nhân khẩu học có liên quan với tỉ lệ tái phát RLCXLX cho thấy, không có sự kết hợp giữa các yếu tố như tuổi giới và nơi cư trú với tỉ lệ tái phát bệnh [188]

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thể bệnh hay các đặc điểm loạn thần, có ý tương tự sát với sự tái phát các giai đoạn của RLCXLC trong một năm theo dõi sau ra viện. Tuy vậy, về số GĐTC trước đây của các đối tượng trong nhóm nghiên cứu, nhóm bệnh nhân có số GĐTC trước tối thiểu 3 giai đoạn có tỉ lệ tái phát cao RLCXLC gấp 2,5 lần so với nhóm có ít hơn 3 giai đoạn ( $p=0,04$ ). Kết quả này cũng tương tự như trong nghiên cứu của Kora và cộng sự [188], khi không có sự liên quan giữa các đặc điểm loạn thần và thời gian tái phát các giai đoạn bệnh tiếp theo của RLCXLC.

Nghiên cứu của chúng tôi tuy chưa chỉ ra được mối liên quan giữa thời gian của các GĐTC trước đó với tốc độ tái phát các giai đoạn tiếp theo, nhưng cũng phù hợp một phần với các giả thuyết về ảnh hưởng của các giai đoạn bệnh trước, khi số lượng các giai đoạn càng tăng thì sự tái phát các giai đoạn kế tiếp càng diễn ra nhanh hơn [189]

Liên quan đến các đặc điểm điều trị, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ tái phát của nhóm không sử dụng thuốc CKS cao gấp 1,55 tỉ lệ tái phát của nhóm sử dụng CKS với  $p = 0,03$ . Kết quả này phù hợp với lí thuyết về vai trò của các thuốc CKS, vừa có tác dụng điều trị trong giai đoạn cấp, vừa có tác dụng phòng tái phát trong điều trị duy trì. Trong nghiên cứu của Silverstone và cộng sự [190], các thuốc CKS trong đó có lithium có hiệu quả trong việc phòng ngừa tái phát các giai đoạn của RLCXLC.

Về sự tuân thủ trong điều trị, nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra nhóm không hoặc kém tuân thủ điều trị có tỉ lệ tái phát cao hơn 1,89 lần so với nhóm tuân thủ điều trị với  $p = 0,07$ . Nghiên cứu của Vosough và cộng sự nhóm bệnh nhân dùng thuốc trong giai đoạn điều trị duy trì có nguy cơ tái phát cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm được điều trị thường xuyên với  $p < 0,05$  [187].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân có ảnh hưởng vừa hoặc nặng về các chức năng cá nhân, nghề nghiệp xã hội có tỉ lệ tái phát cao gấp 1,41 lần so với tỉ lệ của nhóm có sự suy giảm nhẹ hoặc không suy giảm các chức năng cá nhân nghề nghiệp xã hội với  $p = 0,02$ . Sau giai đoạn điều trị cấp, các triệu chứng tồn dư kéo theo việc ảnh hưởng đến các chức năng cá nhân, nghề nghiệp xã hội. Những vấn đề suy giảm chức năng này lại tiếp tục đóng vai trò như một stress thúc đẩy tái phát các giai đoạn của RLCXLC. Nghiên cứu của Gitlin đã chỉ ra sự suy giảm chức năng xã hội là một yếu tố dự báo tái phát nhanh trong vòng 5 năm theo dõi, đặc biệt các chức năng xã hội và gia đình bị ảnh hưởng nhiều có thể dự báo sự tái phát sớm một GĐTC của RLCXLC [191].

#### **4.4. NHỮNG ƯU ĐIỂM VÀ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU**

##### **4.4.1. Các tiến bộ**

Thiết kế nghiên cứu được lựa chọn là nghiên cứu tiên cứu, mô tả cắt ngang nhiều thời điểm và theo dõi dọc đặc điểm triệu chứng lâm sàng. Đây là loại hình thiết kế nghiên cứu phù hợp cho việc đánh giá đặc điểm lâm sàng từ nhiều khía cạnh của vấn đề nghiên cứu. Việc chẩn đoán trầm cảm theo tiêu chuẩn của ICD-10 hay hệ thống DSM có những giới hạn nhất định, vì vậy nghiên cứu mô tả lâm sàng giúp phân tìm ra những đặc điểm đặc trưng, những sự khác biệt, góp phần vào hệ thống mô tả lâm sàng biểu hiện rối loạn bệnh (những đặc điểm khác biệt giữa trầm cảm lưỡng cực và các loại trầm cảm khác như trầm cảm đơn cực, thực tổn hay tâm căn), hình thành nên những giả thiết tạo tiền đề cho các nghiên cứu chuyên sâu.

Việc thực hiện theo dõi dọc 12 tháng đem lại nhiều thông tin và tính mới trong nghiên cứu của chúng tôi. Thứ nhất, trong một giai đoạn bệnh, các triệu chứng luôn diễn biến một cách phức tạp, theo dõi 12 tháng giúp nghiên cứu viên đánh giá được toàn bộ một giai đoạn để có một cái nhìn tổng quan



về đặc điểm triệu chứng cũng như diễn biến lâm sàng. Đồng thời, việc theo dõi này vừa để đánh giá mức độ ảnh hưởng của điều trị đến sự tái diễn, tái phát các giai đoạn bệnh tiếp theo trong 1 năm, vừa để đánh giá các yếu tố liên quan như sự tuân thủ điều trị, mức độ ảnh hưởng chức năng do bệnh lý gây ra. Thứ hai, so với nhiều nghiên cứu và trầm cảm trong RLCXLC khác tại Việt Nam, tính mới của nghiên cứu cũng được thể hiện khi đây là nghiên cứu đầu tiên theo dõi một quãng thời gian đủ dài sau khi ra viện, đòi hỏi phải có thiết kế nghiên cứu chặt chẽ và phù hợp để đánh giá được chuẩn xác.

#### **4.4.2. Các hạn chế**

Cùng với việc nghiên cứu theo dõi dọc 12 tháng sau ra viện, nhiều thông tin tiền sử được thu thập bằng phương thức hỏi trực tiếp bệnh nhân và người nhà. Đây là sai số nhớ lại, là nhược điểm không thể tránh khỏi của loại hình nghiên cứu này. Để hạn chế tối đa loại sai số này, ngoài việc hỏi trực tiếp bệnh nhân, chúng tôi cố gắng khai thác tối đa thông tin từ gia đình (nhiều người), bạn bè, các thông tin từ các giấy tờ khám chữa bệnh cũ.

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu mô tả quan sát, không có bất kì can thiệp nào vào việc điều trị của nhà lâm sàng. Cho nên việc đánh giá hiệu quả, cũng như tác dụng không mong muốn của thuốc... đều không thể đánh giá cụ thể (ví dụ, tác dụng không mong muốn của từng nhóm thuốc, loại thuốc cụ thể). Tất cả các kết quả thu thập chỉ dừng ở mức quan sát hiện tượng, thống kê tỷ lệ.

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu 71 bệnh nhân rối loạn cảm xúc lưỡng cực hiện giai đoạn trầm cảm điều trị nội trú tại Viện Sức khỏe Tâm thần - Bệnh viện Bạch Mai từ 01/2011 đến 11/2017, chúng tôi rút ra kết luận sau:

### 1. Đặc điểm trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực

- Nhóm bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc các bệnh tâm thần nội sinh chiếm một tỷ lệ đáng kể (rối loạn cảm xúc lưỡng cực: 11,7%, tâm thần phân liệt 7%).

- Bệnh thường khởi phát ở người trẻ dưới 25 tuổi (40,8%), giai đoạn đầu tiên chủ yếu là giai đoạn trầm cảm (54,9%). Số bệnh nhân có từ 3 giai đoạn trầm cảm chiếm 38,1%; thời gian kéo dài các giai đoạn trầm cảm dưới 6 tháng: 80%.

- Bệnh cảnh lâm sàng phần lớn là trầm cảm không điển hình: còn phản ứng cảm xúc: 63,4%, nhạy cảm với sự từ chối: 57,7%.

- Các triệu chứng trầm cảm hỗn hợp cũng xuất hiện trong nhóm nghiên cứu: nói nhiều 22,5% (gặp nhiều hơn trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực II).

- Các triệu chứng của lo âu, loạn thần >25%, có ý tưởng tự sát và toan tự sát 43,7%, cơn tức giận dễ bị kích thích 39,4% đều chiếm tỷ lệ cao.

### 2. Thực trạng điều trị trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực

- Hơn 90% bệnh nhân trong nghiên cứu được sử dụng phác đồ đa trị liệu. Sự phối hợp thuốc an thần kinh với chống trầm cảm chiếm >75%, các thuốc thường dùng nhất là quetiapin, sertralin và mirtazapin. Thuốc chỉnh khí sắc chỉ mới được chỉ định ở 67,6%, phổ biến nhất là valproat. Thời gian điều trị trung bình là  $21,75 \pm 11,02$  ngày.

- Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tăng cân (77,5%).

- Sau 12 tháng theo dõi, nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ tái phát/tái diễn cao: biểu hiện bằng giai đoạn trầm cảm 31,59%, tỷ lệ ít hơn ở hưng cảm nhẹ 2,88% và hưng cảm 4,29%.

- Các yếu tố liên quan đến sự tái phát, tái diễn bệnh bao gồm: tiền sử có ít nhất 3 giai đoạn trầm cảm, không dùng chính khí sắc, kém hoặc không tuân thủ điều trị, chức năng cá nhân, nghề nghiệp, xã hội bị ảnh hưởng (OR và p lần lượt là 2,5 và 0,04; 1,55 và 0,03; 1,89 và 0,007; 1,41 và 0,02).

## KIẾN NGHỊ

Trên cơ sở kết quả nghiên cứu, chúng tôi có một số kiến nghị sau:

- Khi chẩn đoán một giai đoạn trầm cảm, cần khai thác kỹ tiền sử gia đình mắc RLCXLC, đặc điểm diễn biến bệnh lý, các triệu chứng không điển hình (trầm cảm không điển hình, trầm cảm lo âu...), tiền sử đáp ứng điều trị với thuốc chống trầm cảm để có thể cân nhắc chẩn đoán sớm rối loạn cảm xúc lưỡng cực từ những giai đoạn trầm cảm đầu tiên.
- Cần tuyên truyền, giáo dục cho bệnh nhân và người nhà về phát hiện, điều trị sớm RLCXLC, vai trò của tuân thủ điều trị để giảm nguy cơ tái phát/ tái diễn của RLCXLC.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ  
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Lê Thị Thu Hà, Nguyễn Kim Việt, Trần Hữu Bình (2016). Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực. *Tạp chí Y học Lâm sàng*. Số 95, 78-84.
2. Lê Thị Thu Hà, Nguyễn Kim Việt, Trần Hữu Bình (2017). Bước đầu nghiên cứu chẩn đoán trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực tại Viện Sức khỏe Tâm thần – Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Y học Việt Nam*. Số 2(445), 188-192.
3. Lê Thị Thu Hà, Nguyễn Kim Việt, Trần Hữu Bình (2018). Nhận xét một số đặc điểm thực trạng điều trị điều trị trầm cảm ở người bệnh rối loạn cảm xúc lưỡng cực. *Tạp chí Y học Việt Nam*. Số 1(463), 165-169.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Perugi G., Micheli C., Akiskal H.S., et al. (2000). Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry*, **41(1)**, 13–18.
2. Bryant-Comstock L., Stender M., and Devercelli G. (2002). Health care utilization and costs among privately insured patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord*, **4(6)**, 398–405.
3. Altshuler L.L., Gitlin M.J., Mintz J., et al. (2002). Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, **63(9)**, 807–811.
4. Trần Hữu Bình (2016). Giai đoạn trầm cảm. *Giáo trình bệnh học Tâm Thần, bộ môn Tâm Thần, trường Đại Học Y Hà Nội*. Nhà xuất bản Y học, 59–65.
5. Vieta E. (2009). Tổng quan về rối loạn lưỡng cực. *Xử trí rối loạn lưỡng cực trong thực hành lâm sàng, (biên dịch) Nguyễn Kim Việt và Ngô Tích Linh*. Nhà xuất bản Y học, 1–7.
6. Nguyễn Kim Việt (2016). Rối loạn lưỡng cực. *Giáo trình bệnh học tâm thần, bộ môn Tâm Thần, trường Đại Học Y Hà Nội*. Nhà xuất bản Y học, 66–69.
7. Kaplan & Sadock's (2005). Mood disorders. *Concise textbook of clinician psychiatry*. 9th, Lippincot Williams & Wilkins, 173–210.
8. Tổ chức Y tế Thế giới (1992). Rối loạn khí sắc (cảm xúc). *ICD-10, phân loại các rối loạn tâm thần và hành vi. Mô tả lâm sàng và nguyên tắc chỉ đạo chẩn đoán*. 79–105.
9. Rush A.J., Keller M.B., Bauer M.S., et al. (2000). Mood Disorders. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV-TR*. 4th, American Psychiatric Association, 345–428.
10. A. Fawcett J., Frank E., Coryell W.H., et al. (2013). Mood Disorders. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th, American Psychiatric Association, 123–154.
11. Mayberg H.S. (2004). Depression: A neuropsychiatric Perspective. *Textbook of biological Psychiatry*. Wiley - Liss, 197–229.

12. El-Mallakh S.R. and Bauer S.M. (2015). Bipolar (Manic Depressive) Disorders. *Psychiatry*. 4th, Wiley Blackwell, 857–901.
13. Goodwin F.K. and Sack R.L. (1974). Behavioral effects of a new dopamine- $\beta$ -hydroxylase inhibitor (fusaric acid) in man. *J Psychiatr Res*, **11**, 211–217.
14. Mansour H.A., Talkowski M.E., Wood J., et al. (2005). Serotonin gene polymorphisms and bipolar I disorder: Focus on the serotonin transporter. *Ann Med*, **37(8)**, 590–602.
15. Biernacka J.M., McElroy S.L., Crow S., et al. (2012). Pharmacogenomics of antidepressant induced mania: A review and meta-analysis of the serotonin transporter gene (5HTTLPR) association. *J Affect Disord*, **136(1–2)**, e21–e29.
16. Janowsky D.S., El-Yousef M.K., Davis J.M., et al. (1973). Parasympathetic suppression of manic symptoms by physostigmine. *Arch Gen Psychiatry*, **28(4)**, 542–547.
17. Benes F.M. and Berretta S. (2001). GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*, **25(1)**, 1–27.
18. Kugaya A. and Sanacora G. (2005). Beyond Monoamines: Glutamatergic Function in Mood Disorders. *CNS Spectr*, **10(10)**, 808–819.
19. Kaplan & Sadock's (2015). Mood Disorders. *Synopsis of psychiatry, Behavioral Sciences/Clinical psychiatry*. 11th, Wolters Kluwer, 347–386.
20. Nguyễn Việt Thiêm (2002). Rối loạn cảm xúc. *Bệnh học tâm thần học phân nội sinh - tập bài giảng cho sau đại học. Bộ môn Tâm thần - Đại học Y Hà Nội*. 24–34.
21. Stahl S.M. (2013). Mood Disorders. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4, Cambridge University Press, 237–283.
22. Benazzi F. (2001). The clinical picture of bipolar II outpatient depression in private practice. *Psychopathology*, **34(2)**, 81–84.
23. Benazzi F. (1999). Prevalence and clinical features of atypical depression in depressed outpatients: a 467-case study. *Psychiatry Res*, **86(3)**, 259–265.

24. Akiskal H.S., Maser J.D., Zeller P.J., et al. (1995). Switching from 'unipolar' to bipolar II: an 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry*, **52**(2), 114–123.
25. Ghaemi S.N., Hsu D.J., Ko J.Y., et al. (2004). Bipolar Spectrum Disorder: A Pilot Study. *Psychopathology*, **37**(5), 222–226.
26. Mitchell P., Parker G., Jamieson K., et al. (1992). Are there any differences between bipolar and unipolar melancholia?. *J Affect Disord*, **25**(2), 97–105.
27. Dell'Osso L., Pini S., Cassano G.B., et al. (2002). Insight into illness in patients with mania, mixed mania, bipolar depression and major depression with psychotic features. *Bipolar Disord*, **4**(5), 315–322.
28. Schatzberg A.F. and Rothschild A.J. (1992). Psychotic (delusional) major depression: should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV?. *Am J Psychiatry*, **149**(6), 733.
29. Akiskal H.S., Benazzi F., Perugi G., et al. (2005). Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord*, **85**(3), 245–258.
30. Benazzi F. (2004). Is depressive mixed state a transition between depression and hypomania?. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, **254**(2), 69–75.
31. Benazzi F. (2004). Depressive Mixed State: A Feature of the Natural Course of Bipolar II (and Major Depressive) Disorder?. *Psychopathology*, **37**(5), 207–212.
32. Akiskal H.S., Bourgeois M.L., Angst J., et al. (2000). Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord*, **59**, S5–S30.
33. Benazzi F. (2001). Depressive mixed state: testing different definitions. *Psychiatry Clin Neurosci*, **55**(6), 647–652.
34. Boylan K.R., Bieling P.J., Marriott M., et al. (2004). Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, **65**(8), 1106–1113.



35. Perugi G. and Akiskal H.S. (2002). The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatr Clin North Am*, **25(4)**, 713–737.
36. Benazzi F., Koukopoulos A., and Akiskal H.S. (2004). Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *Eur Psychiatry*, **19(2)**, 85–90.
37. Parker G., Roy K., Wilhelm K., et al. (2000). The nature of bipolar depression: implications for the definition of melancholia. *J Affect Disord*, **59(3)**, 217–224.
38. Benazzi F. and Akiskal H. (2005). Irritable-hostile depression: further validation as a bipolar depressive mixed state. *J Affect Disord*, **84(2–3)**, 197–207.
39. Lord J.R. (1921). Manic-depressive Insanity and Paranoia. *Br J Psychiatry*, **67(278)**, 342–346.
40. Geller B., Zimmerman B., Williams M., et al. (2001). Bipolar disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, **158(1)**, 125–127.
41. Goldberg J.F., Harrow M., and Whiteside J.E. (2001). Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry*, **158(8)**, 1265–1270.
42. FK G. and KR J. (2007). Conceptualizing Manic-Depressive illness: The bipolar-Unipolar distinction and the Development of the Manic-Depressive Spectrum. *Manic - Depressive Illness, Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. 2nd, Oxford University Press, 3–112.
43. Stephens J.H. and McHugh P.R. (1991). Characteristics and long-term follow-up of patients hospitalized for mood disorders in the Phipps Clinic, 1913-1940. *J Nerv Ment Dis*, **179(2)**, 64–73.
44. Judd L.L., Akiskal H.S., Maser J.D., et al. (1998). A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*, **55(8)**, 694–700.
45. Tohen M., Waternaux C.M., and Tsuang M.T. (1990). Outcome in mania: a 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry*, **47(12)**, 1106–1111.

46. Kessing L.V., Andersen P.K., Mortensen P.B., et al. (1998). Recurrence in affective disorder. I. Case register study. *Br J Psychiatry*, **172**(1), 23–28.
47. Freeman M.P., Keck P.E., and McELROY S.L. (2001). Postpartum Depression With Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*, **158**(4), 652–652.
48. Wolpert E.A., Goldberg J.F., and Harrow M. (1990). Rapid cycling in unipolar and bipolar affective disorders. *Am J Psychiatry*, **147**(6), 725.
49. Cassano G.B., Akiskal H.S., Savino M., et al. (1992). Proposed subtypes of bipolar II and related disorders: With hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. *J Affect Disord*, **26**(2), 127–140.
50. Perugi G., Maremmani I., Toni C., et al. (2001). The contrasting influence of depressive and hyperthymic temperaments on psychometrically derived manic subtypes. *Psychiatry Res*, **101**(3), 249–258.
51. Chiaroni P., Hantouche E.G., Gouvernet J., et al. (2004). Étude des tempéraments dépressif et hyperthymique chez 165 sujets contrôles et à risque pour les troubles de l’humeur. *L’Encéphale*, **30**(6), 509–515.
52. Henry C., Sorbara F., Lacoste J., et al. (2001). Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. *J Clin Psychiatry*, **62**(4), 249–255.
53. Perris C. (1966). A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. Introduction. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, **194**, 9–14.
54. Akiskal H.S., Hantouche E.-G., Allilaire J.-F., et al. (2003). Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord*, **73**(1), 65–74.
55. Ghaemi S.N., Rosenquist K.J., Ko J.Y., et al. (2004). Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry*, **161**(1), 163–165.
56. Goldberg J.F. and Truman C.J. (2003). Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord*, **5**(6), 407–420.

57. EI-Mallakh R.S. and Karipott A. (2005). Antidepressant-associated chronic irritable dysphoria (acid) in bipolar disorder: a case series. *J Affect Disord*, **84(2)**, 267–272.
58. Sachs G.S. (1996). Bipolar Mood Disorder: Practical Strategies for Acute and Maintenance Phase Treatment. *J Clin Psychopharmacol*, **16(2)**, 32S.
59. Khan A., Warner H.A., and Brown W.A. (2000). Symptom Reduction and Suicide Risk in Patients Treated With Placebo in Antidepressant Clinical Trials: An Analysis of the Food and Drug Administration Database. *Arch Gen Psychiatry*, **57(4)**, 311–317.
60. Murray M.L., Wong I.C.K., and Thompson M. (2005). Do selective serotonin reuptake inhibitors cause suicide?: Antidepressant prescribing to children and adolescents by GPs has fallen since CSM advice. *BMJ*, **330(7500)**, 1151.
61. Möller H.-J. and Grunze H. (2000). Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants?. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, **250(2)**, 57–68.
62. Ghaemi S.N., Hsu D.J., Soldani F., et al. (2003). Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord*, **5(6)**, 421–433.
63. Hirschfeld R.M., Bowden C.L., Gitlin M.J., et al. (2010). Treatment of patients with bipolar disorder. *APA Pract Guidel 2002*.
64. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V., et al. (2013). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013: CANMAT guidelines for bipolar disorder. *Bipolar Disord*, **15(1)**, 1–44.
65. Vieta E. (2009). Tổng quan về các lựa chọn điều trị. *Xử trí rối loạn lưỡng cực trong thực hành lâm sàng, (biên dịch) Nguyễn Kim Việt và Ngô Tích Linh*. Nhà xuất bản Y học, 49–66.
66. Crismon M.L., Argo T.R., Bendele B.S.D., et al. (2007). Texas medication algorithm project procedural manual. *Bipolar Disord Algorithms Tex Dep State Health Serv*.

67. Goodwin G.M., Haddad P.M., Ferrier I.N., et al. (2016). Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol Oxf Engl*, **30(6)**, 495–553.
68. Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M., et al. (2013). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*, **14(3)**, 154–219.
69. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2014). Bipolar disorder: assessment and management, clinical guideline. <nice.org.uk/guidance/cg185>.
70. Musetti L., Del Grande C., Marazziti D., et al. (2013). Treatment of bipolar depression. *CNS Spectr*, **18(4)**, 177–187.
71. Frances A.J., Kahn D.A., Carpenter D., et al. (1998). The Expert Consensus Guidelines for treating depression in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, **59(4)**, 73–79.
72. Valentí M., Benabarre A., García-Amador M., et al. (2008). Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder. *Eur Psychiatry*, **23(1)**, 53–56.
73. Vieta E. and Colom F. (2011). Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Ann Med*, **43(7)**, 512–530.
74. Fountoulakis K.N. and Vieta E. (2008). Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol*, **11(07)**, 999–1029.
75. Schoeyen H.K., Kessler U., Andreassen O.A., et al. (2015). Treatment-Resistant Bipolar Depression: A Randomized Controlled Trial of Electroconvulsive Therapy Versus Algorithm-Based Pharmacological Treatment. *Am J Psychiatry*, **172(1)**, 41–51.
76. Akdeniz F., Aldemir E., and Vahip S. (2009). The role of low-dose pramipexole in the treatment of treatment-resistant bipolar depression: a case report. *Türk Psikiyatri Derg*, **20**, 94–98.

77. Goldberg J.F., Burdick K.E., and Endick C.J. (2004). Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry*, **161**(3), 564–566.
78. Daban C., Martinez-Aran A., Cruz N., et al. (2008). Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord*, **110**(1–2), 1–15.
79. Albert U., Maina G., Aguglia A., et al. (2015). Vagus nerve stimulation for treatment-resistant mood disorders: a long-term naturalistic study. *BMC Psychiatry*, **15**(1).
80. Calabrese J.R., Vieta E., El-Mallakh R., et al. (2004). Mood state at study entry as predictor of the polarity of relapse in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, **56**(12), 957–963.
81. Tohen M., Zarate C.A., Hennen J., et al. (2003). The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry*, **160**(12), 2099–2107.
82. Maj M., Pirozzi R., Magliano L., et al. (2006). Agitated “unipolar” major depression: prevalence, phenomenology, and outcome. *J Clin Psychiatry*, **67**(5), 712–719.
83. Baca-Garcia E., Perez-Rodriguez M.M., Basurte-Villamor I., et al. (2007). Diagnostic stability and evolution of bipolar disorder in clinical practice: a prospective cohort study. *Acta Psychiatr Scand*, **115**(6), 473–480.
84. Perlis R.H., Ostacher M.J., Patel J.K., et al. (2006). Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*, **163**(2), 217–224.
85. Loftus S.T. and Jaeger J. (2006). Psychosocial Outcome in Bipolar I Patients With a Personality Disorder. *J Nerv Ment Dis*, **194**(12), 967–970.
86. Tohen M., Bowden C.L., Calabrese J.R., et al. (2006). Influence of subsyndromal symptoms after remission from manic or mixed episodes. *Br J Psychiatry*, **189**(6), 515–519.
87. Jamison K.R. (2000). Suicide and Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*, **61**(9), 47–51.

88. Chaudhury S.R., Grunebaum M.F., Galfalvy H.C., et al. (2007). Does first episode polarity predict risk for suicide attempt in bipolar disorder?. *J Affect Disord*, **104**(1–3), 245–250.
89. Simon N.M., Zalta A.K., Otto M.W., et al. (2007). The association of comorbid anxiety disorders with suicide attempts and suicidal ideation in outpatients with bipolar disorder. *J Psychiatr Res*, **41**(3–4), 255–264.
90. Balázs J., Benazzi F., Rihmer Z., et al. (2006). The close link between suicide attempts and mixed (bipolar) depression: Implications for suicide prevention. *J Affect Disord*, **91**(2–3), 133–138.
91. Simon G.E., Bauer M.S., Ludman E.J., et al. (2007). Mood symptoms, functional impairment, and disability in people with bipolar disorder: specific effects of mania and depression. *J Clin Psychiatry*, **68**(8), 1237–1245.
92. Calabrese J.R., Muzina D.J., Kemp D.E., et al. (2006). Predictors of Bipolar Disorder Risk Among Patients Currently Treated for Major Depression. *Medscape Gen Med*, **8**(3), 38.
93. Forty L., Smith D., Jones L., et al. (2008). Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *Br J Psychiatry*, **192**(5), 388–389.
94. Coryell W., Keller M., Endicott J., et al. (1989). Bipolar II illness: course and outcome over a five-year period. *Psychol Med*, **19**(1), 129–141.
95. Inoue T., Inagaki Y., Kimura T., et al. (2015). Prevalence and predictors of bipolar disorders in patients with a major depressive episode: The Japanese epidemiological trial with latest measure of bipolar disorder (JET-LMBP). *J Affect Disord*, **174**, 535–541.
96. Vũ Văn Dân (2012). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực*, Luận văn chuyên khoa cấp II. Trường đại học Y dược Huế, Huế.
97. Nguyễn Văn Hồ (2013). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị các rối loạn cảm xúc không có triệu chứng loạn thần trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực*, Luận văn chuyên khoa cấp II. Trường đại học Y dược Huế, Huế.
98. Ngô Hùng Lâm (2007). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng rối loạn cảm xúc lưỡng cực*, Luận văn chuyên khoa cấp II. Trường Đại Học Y Hà Nội, Hà Nội.

99. Nguyễn Văn Cường (2013). *Đánh giá kết quả điều trị của Quetiapine ở bệnh nhân rối loạn cảm xúc lưỡng cực giai đoạn trầm cảm*, Luận văn thạc sĩ y học. Trường Đại Học Y Hà Nội, Hà Nội.
100. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, et al. (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*, **48(9)**, 851–855.
101. Diflorio A. and Jones I. (2010). Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry*, **22(5)**, 437–452.
102. Miklowitz D.J. (2007). The Role of the Family in the Course and Treatment of Bipolar Disorder. *Curr Dir Psychol Sci*, **16(4)**, 192–196.
103. Phạm Xuân Thắng (2017). *Nghiên cứu đặc điểm tiến triển một giai đoạn trầm cảm ở bệnh nhân rối loạn trầm cảm tái diễn điều trị nội trú tại Viện Sức Khỏe Tâm thần*, Luận văn thạc sĩ y học. Trường đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
104. Cardno A.G. and Owen M.J. (2014). Genetic Relationships Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Schizoaffective Disorder. *Schizophr Bull*, **40(3)**, 504–515.
105. Craddock N., O'Donovan M., and Owen M. (2005). The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J Med Genet*, **42(3)**, 193–204.
106. Weissman M.M., Bland R.C., Canino G.J., et al. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama*, **276(4)**, 293–299.
107. Goldstein T.R., Birmaher B., Axelson D., et al. (2005). History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar Disord*, **7(6)**, 525–535.
108. Vũ Minh Hạnh (2008). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực*, Luận văn thạc sĩ y học. Trường Đại Học Y Hà Nội, Hà Nội.
109. Mantere O., Suominen K., Leppämäki S., et al. (2004). The clinical characteristics of DSM-IV bipolar I and II disorders: baseline findings from the Jorvi Bipolar Study (JoBS). *Bipolar Disord*, **6(5)**, 395–405.

110. Nguyễn Thị Hoa (2016). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng rối loạn nhân thức trên bệnh nhân trầm cảm tái diễn điều trị nội trú tại Viện Sức Khỏe Tâm thần 10/2015-8/2016*, Luận văn bác sĩ nội trú. Trường Đại Học Y Hà Nội, Hà Nội.
111. Benazzi F. (2003). Clinical differences between bipolar II depression and unipolar major depressive disorder: lack of an effect of age. *J Affect Disord*, **75**(2), 191–195.
112. Angst J. and Sellaro R. (2000). Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, **48**(6), 445–457.
113. John R. Geddes M.G.G., C Andreasen N., and J Lopez-Ibor Jr J. (2009). Mood Disorders. *New Oxford textbook of Psychiatry*. 2, Oxford University Press, 629–692.
114. Frankle W.G., Perlis R.H., Deckersbach T., et al. (2002). Bipolar depression: relationship between episode length and antidepressant treatment. *Psychol Med*, **32**(8), 1417–1423.
115. Hunt N. and Silverstone T. (1995). Does puerperal illness distinguish a subgroup of bipolar patients?. *J Affect Disord*, **34**(2), 101–107.
116. Sharma V. and Khan M. (2010). Identification of bipolar disorder in women with postpartum depression: Treatment-resistant postpartum depression. *Bipolar Disord*, **12**(3), 335–340.
117. Sharma V., Doobay M., and Baczynski C. (2017). Bipolar postpartum depression: An update and recommendations. *J Affect Disord*, **219**, 105–111.
118. Frye M.A. and Salloum I.M. (2006). Bipolar disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations. *Bipolar Disord*, **8**(6), 677–685.
119. Lagerberg T.V., Aminoff S.R., Aas M., et al. (2017). Alcohol use disorders are associated with increased affective lability in bipolar disorder. *J Affect Disord*, **208**, 316–324.
120. Farren C.K., Hill K.P., and Weiss R.D. (2012). Bipolar Disorder and Alcohol Use Disorder: A review. *Curr Psychiatry Rep*, **14**(6), 659–666.
121. Altman S., Haeri S., Cohen L.J., et al. (2006). Predictors of relapse in bipolar disorder: a review. *J Psychiatr Pract*, **12**(5), 269–282.



122. Malkoff-Schwartz S., Frank E., Anderson B.P., et al. (2000). Social rhythm disruption and stressful life events in the onset of bipolar and unipolar episodes. *Psychol Med*, **30(5)**, 1005–1016.
123. Merikangas K.R., Akiskal H.S., Angst J., et al. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*, **64(5)**, 543–552.
124. Kessing L.V. (2006). Diagnostic subtypes of bipolar disorder in older versus younger adults. *Bipolar Disord*, **8(1)**, 56–64.
125. Merikangas K.R., Jin R., He J.-P., et al. (2011). Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*, **68(3)**, 241–251.
126. McDonald K.C., Bulloch A.G.M., Duffy A., et al. (2015). Prevalence of Bipolar I and II Disorder in Canada. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*, **60(3)**, 151–156.
127. Suppes T., Kelly D.I., and Perla J.M. (2005). Challenges in the management of bipolar depression. *J Clin Psychiatry*, **66 Suppl 5**, 11–16.
128. Singh T. and Rajput M. (2006). Misdiagnosis of bipolar disorder. *Psychiatry Edgmont*, **3(10)**, 57.
129. Phạm Văn Khởi (2013). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và hiệu quả của Quetiapine so với Fluoxetine trên bệnh nhân rối loạn cảm xúc lưỡng cực hiện tại giai đoạn trầm cảm*, Luận văn chuyên khoa cấp II. Trường đại học Y dược Huế, Huế.
130. Jackson A., Cavanagh J., and Scott J. (2003). A systematic review of manic and depressive prodromes. *J Affect Disord*, **74(3)**, 209–217.
131. Mantere O., Suominen K., Valtonen H.M., et al. (2008). Only half of bipolar I and II patients report prodromal symptoms. *J Affect Disord*, **111(2–3)**, 366–371.
132. Molnar G., Feeney M.G., and Fava G.A. (1988). Duration and symptoms of bipolar prodromes. *Am J Psychiatry*, **145(12)**, 1576–1578.
133. Smith J.A. and Tarrier N. (1992). Prodromal symptoms in manic depressive psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, **27(5)**, 245–248.

134. Hegerl U., Bottner A.-C., Holtschmidt-Täschner B., et al. (2008). Onset of depressive episodes is faster in patients with bipolar versus unipolar depressive disorder: evidence from a retrospective comparative study. *J Clin Psychiatry*, **69**(7), 1075–1080.
135. Morgan V.A., Mitchell P.B., and Jablensky A.V. (2005). The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Bipolar Disord*, **7**(4), 326–337.
136. Nguyễn Thị Kim Cúc (2014). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng rối loạn trầm cảm ở tuổi từ 19 đến 29*, Luận văn chuyên khoa cấp II. Trường Đại Học Y Hà Nội, Hà Nội.
137. Nguyễn Thị Phương Loan (2012). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng trầm cảm có loạn thần ở người cao tuổi*, Luận văn chuyên khoa cấp II. Trường Đại Học Y Hà Nội, Hà Nội.
138. Roberts R.E., Lewinsohn P.M., and Seeley J.R. (1995). Symptoms of DSM-III-R major depression in adolescence: evidence from an epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, **34**(12), 1608–1617.
139. Mitchell P.B., Wilhelm K., Parker G., et al. (2001). The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin Psychiatry*, **62**(3), 212–216; quiz 217.
140. Brockington I.F., Altman E., Hillier V., et al. (1982). The clinical picture of bipolar affective disorder in its depressed phase. A report from London and Chicago. *Br J Psychiatry*, **141**(6), 558–562.
141. Dunner D.L., Dwyer T., and Fieve R.R. (1976). Depressive symptoms in patients with unipolar and bipolar affective disorder. *Compr Psychiatry*, **17**(3), 447–451.
142. Abrams R. and Taylor M.A. (1980). A comparison of unipolar and bipolar depressive illness. *Am J Psychiatry*, **137**(9), 1084–1087.
143. Abrams R. and Taylor M.A. (1974). Unipolar and bipolar depressive illness: Phenomenology and response to electroconvulsive therapy. *Arch Gen Psychiatry*, **30**(3), 320–321.

144. Baethge C., Baldessarini R.J., Freudenthal K., et al. (2005). Hallucinations in bipolar disorder: characteristics and comparison to unipolar depression and schizophrenia. *Bipolar Disord*, **7(2)**, 136–145.
145. Belteczki Z., Rihmer Z., and Ujvari J. (2017). Clinical features of psychotic and non-psychotic bipolar patients. *Neuropsychopharmacol Hung Magy Pszichofarmakologiai Egyesulet Lapja Off J Hung Assoc Psychopharmacol*, **19(2)**, 86–94.
146. Endicott J., Nee J., Andreasen N., et al. (1985). Bipolar II: Combine or keep separate?. *J Affect Disord*, **8(1)**, 17–28.
147. Guze S.B., Woodruff R.A., and Clayton P.J. (1975). The significance of psychotic affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, **32(9)**, 1147–1150.
148. Marangell L.B., Bauer M.S., Dennehy E.B., et al. (2006). Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. *Bipolar Disord*, **8(5 Pt 2)**, 566–575.
149. Mitchell P.B. and Malhi G.S. (2004). Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disord*, **6(6)**, 530–539.
150. Finseth P.I., Morken G., Andreassen O.A., et al. (2012). Risk factors related to lifetime suicide attempts in acutely admitted bipolar disorder inpatients. *Bipolar Disord*, **14(7)**, 727–734.
151. Tidemalm D., Haglund A., Karanti A., et al. (2014). Attempted suicide in bipolar disorder: risk factors in a cohort of 6086 patients. *PloS One*, **9(4)**, e94097.
152. Latalova K., Kamaradova D., and Prasko J. (2014). Suicide in bipolar disorder: a review. *Psychiatr Danub*, **26(2)**, 0–114.
153. Bottlender R., Jäger M., Strauß A., et al. (2000). Suicidality in bipolar compared to unipolar depressed inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, **250(5)**, 257–261.
154. Perlis R.H., Brown E., Baker R.W., et al. (2006). Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry*, **163(2)**, 225–231.

155. Xiang Y.-T., Zhang L., Wang G., et al. (2013). Sociodemographic and clinical features of bipolar disorder patients misdiagnosed with major depressive disorder in China. *Bipolar Disord*, **15**(2), 199–205.
156. Angst J., Azorin J.-M., Bowden C.L., et al. (2011). Prevalence and Characteristics of Undiagnosed Bipolar Disorders in Patients With a Major Depressive Episode: The BRIDGE Study. *Arch Gen Psychiatry*, **68**(8), 791–799.
157. Agosti V. and Stewart J.W. (2001). Atypical and non-atypical subtypes of depression: comparison of social functioning, symptoms, course of illness, co-morbidity and demographic features. *J Affect Disord*, **65**(1), 75–79.
158. Goldberg J.F., Perlis R.H., Bowden C.L., et al. (2009). Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*, **166**(2), 173–181.
159. Sato T., Bottlender R., Schröter A., et al. (2003). Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar ‘depressive mixed state’ as bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand*, **107**(4), 268–274.
160. Swann A.C., Moeller F.G., Steinberg J.L., et al. (2007). Manic symptoms and impulsivity during bipolar depressive episodes. *Bipolar Disord*, **9**(3), 206–212.
161. Corry J., Green M., Roberts G., et al. (2013). Anxiety, stress and perfectionism in bipolar disorder. *J Affect Disord*, **151**(3), 1016–1024.
162. Freeman M.P., Freeman S.A., and McElroy S.L. (2002). The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J Affect Disord*, **68**(1), 1–23.
163. Gocher S., Gupta L.N., Singhal A.K., et al. (2010). Major Depressive Disorder: Part-II-Comorbid Anxiety Disorders. .
164. Young L.T., Cooke R.G., Robb J.C., et al. (1993). Anxious and non-anxious bipolar disorder. *J Affect Disord*, **29**(1), 49–52.
165. Ratheesh A., Srinath S., Reddy Y.C.J., et al. (2011). Are anxiety disorders associated with a more severe form of bipolar disorder in adolescents?. *Indian J Psychiatry*, **53**(4), 312–318.

166. Perlis R.H., Fraguas R., Fava M., et al. (2005). Prevalence and Clinical Correlates of Irritability in Major Depressive Disorder: A Preliminary Report From the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study. *J Clin Psychiatry*, **66**(2), 159–166.
167. Perlis R.H., Smoller J.W., Fava M., et al. (2004). The prevalence and clinical correlates of anger attacks during depressive episodes in bipolar disorder. *J Affect Disord*, **79**(1–3), 291–295.
168. Boerlin H.L., Gitlin M.J., Zoellner L.A., et al. (1998). Bipolar depression and antidepressant-induced mania: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry*, **59**(7), 374–379.
169. Rihmer A., Gonda X., Balazs J., et al. (2008). The importance of depressive mixed states in suicidal behaviour. *Neuropsychopharmacol Hung Magy Pszichofarmakologiai Egyesulet Lapja Off J Hung Assoc Psychopharmacol*, **10**(1), 45–49.
170. El-Mallakh R.S., Vöhringer P.A., Ostacher M.M., et al. (2015). Antidepressants worsen rapid-cycling course in bipolar depression: A STEP-BD randomized clinical trial. *J Affect Disord*, **184**, 318–321.
171. Ben Abla T., Ellouze F., Amri H., et al. (2006). Unipolar versus bipolar depression: clues toward predicting bipolarity disorder. *L'Encephale*, **32**(6 Pt 1), 962–965.
172. Bond D.J., Noronha M.M., Kauer-Sant'Anna M., et al. (2008). Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, **69**(10), 1589–1601.
173. Altshuler L.L., Post R.M., Black D.O., et al. (2006). Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry*, **67**(10), 1551–1560.
174. Salloum I.M., Cornelius J.R., Daley D.C., et al. (2005). Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, **62**(1), 37–45.
175. Agosti V. and Stewart J.W. (2007). Efficacy and safety of antidepressant monotherapy in the treatment of bipolar-II depression. *Int Clin Psychopharmacol*, **22**(5), 309–311.

176. Gonzalez J.M., Thompson P.M., and Moore T.A. (2011). Review of the safety, efficacy, and side effect profile of asenapine in the treatment of bipolar 1 disorder. *Patient Prefer Adherence*, **5**, 333–341.
177. Goodwin F.K., Fireman B., Simon G.E., et al. (2003). Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*, **290(11)**, 1467–1473.
178. Bauer M.S., Kirk G.F., Gavin C., et al. (2001). Determinants of functional outcome and healthcare costs in bipolar disorder: a high-intensity follow-up study. *J Affect Disord*, **65(3)**, 231–241.
179. Engström C., Brändström S., Sigvardsson S., et al. (2003). Bipolar disorder. II: personality and age of onset. *Bipolar Disord*, **5(5)**, 340–348.
180. Vázquez G.H., Holtzman J.N., Lolich M., et al. (2015). Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*, **25(10)**, 1501–1512.
181. Terao T., Ishida A., Kimura T., et al. (2017). Preventive Effects of Lamotrigine in Bipolar II Versus Bipolar I Disorder. *J Clin Psychiatry*, **78(8)**, e1000–e1005.
182. Drieling T., Scherer-Klabunde D., Schaerer L.O., et al. (2010). Interpersonal and instrumental functioning of patients with bipolar disorder depends on remaining depressive symptoms. *Age*, **81**, 18–8.
183. Matza L., Lissovoy G.D., Sasané R., et al. (2004). The impact of bipolar disorder on work loss. *Drug Benefit Trends*, **16(9)**, 476–481.
184. Marangell L.B., Dennehy E.B., Miyahara S., et al. (2009). The Functional Impact of Subsyndromal Depressive Symptoms in Bipolar Disorder: Data from STEP-BD. *J Affect Disord*, **114(1–3)**, 58–67.
185. Wingo A.P., Baldessarini R.J., Compton M.T., et al. (2010). Correlates of recovery of social functioning in types I and II bipolar disorder patients. *Psychiatry Res*, **177(1–2)**, 131–134.
186. MacQueen G.M., Young L.T., and Joffe R.T. (2001). A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, **103(3)**, 163–170.

187. Bonnin C.M., Torrent C., Arango C., et al. (2016). Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *Br J Psychiatry*, **208**(1), 87–93.
188. Najafi-Vosough R., Ghaleiha A., Faradmal J., et al. (2016). Recurrence in Patients with Bipolar Disorder and Its Risk Factors. *Iran J Psychiatry*, **11**(3), 173–177.
189. Kora K., Saylan M., Akkaya C., et al. (2008). Predictive Factors for Time to Remission and Recurrence in Patients Treated for Acute Mania: Health Outcomes of Manic Episodes (HOME) Study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, **10**(2), 114–119.
190. Silverstone T., McPherson H., Hunt N., et al. (1998). How effective is lithium in the prevention of relapse in bipolar disorder? A prospective naturalistic follow-up study. *Aust N Z J Psychiatry*, **32**(1), 61–66.
191. Gitlin M.J., Swendsen J., Heller T.L., et al. (1995). Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, **152**(11), 1635–1640.

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Mã số bệnh án: .....

BỘ MÔN TÂM THẦN

Ngày thu thập: .....

## BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

(Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực)

Sau khi được nghe giải thích về mục đích và quy trình của buổi phỏng vấn, anh (chị) có đồng ý tham gia vào nghiên cứu:  Có  Không

THÔNG TIN CƠ BẢN (A)					
A1	Tên bệnh nhân:		.....		
A2a	Chẩn đoán ICD-10	<input type="checkbox"/> 1. F31.30 <input type="checkbox"/> 2. F31.31 <input type="checkbox"/> 3. F31.4 <input type="checkbox"/> 4. F31.5			
A2b	Chẩn đoán thể lâm sàng DSM	<input type="checkbox"/> 1. RLCXLC I <input type="checkbox"/> 2. RLCXLC II			
A3/4/5	Ngày vào/ra/số ngày điều trị	...../...../.....			
A6/7	Giới tính/Năm sinh	<input type="checkbox"/> 1. Nam <input type="checkbox"/> 2. Nữ    /.....			
A8	Khu vực sinh sống	<input type="checkbox"/> 1. Nông thôn <input type="checkbox"/> 2. Thành thị <input type="checkbox"/> 3. Miền núi <input type="checkbox"/> 4. Khác			
A9	Tôn giáo	<input type="checkbox"/> 1. Không <input type="checkbox"/> 2. Thiên Chúa <input type="checkbox"/> 3. Phật giáo <input type="checkbox"/> 4. Khác			
A10	Trình độ học vấn	<input type="checkbox"/> 1. Thất học <input type="checkbox"/> 2. Tiểu học <input type="checkbox"/> 3. THCS <input type="checkbox"/> 4. THPT <input type="checkbox"/> 5. ĐH & SDH			
A11	Nghề nghiệp	<input type="checkbox"/> 1. Nông dân <input type="checkbox"/> 2. Công nhân <input type="checkbox"/> 3. Viên chức <input type="checkbox"/> 4. HSSV <input type="checkbox"/> 5. hưu trí <input type="checkbox"/> 6. Kinh doanh <input type="checkbox"/> 7. Tự do <input type="checkbox"/> 8. Thất nghiệp			
A12	Tình trạng hôn nhân	<input type="checkbox"/> 1. Độc thân <input type="checkbox"/> 2. Có gia đình <input type="checkbox"/> 3. Li dị/li thân <input type="checkbox"/> 4. Góa			
A13	Sống cùng với	<input type="checkbox"/> 1. Bố mẹ <input type="checkbox"/> 2. Gia đình riêng <input type="checkbox"/> 3. Người quen <input type="checkbox"/> 4. Một mình			
A14	Kinh tế (theo gia đình)	<input type="checkbox"/> 1. Khá giả <input type="checkbox"/> 2. Bình thường <input type="checkbox"/> 3. Khó khăn			
TIỀN SỬ BẢN THÂN VÀ GIA ĐÌNH (B)					
B1	Con thứ		B6	Sang chấn thơ ấu	<input type="checkbox"/> 1. Không <input type="checkbox"/> 2. Có
B2	Mẹ mang thai	<input type="checkbox"/> 1. Bình thường <input type="checkbox"/> 2. Bất thường	B7	Học tập	<input type="checkbox"/> 1. Giỏi <input type="checkbox"/> 2. Khá <input type="checkbox"/> 3. Trung bình <input type="checkbox"/> 4. Kém
B3	Sang chấn sản khoa	<input type="checkbox"/> 1. Không <input type="checkbox"/> 2. Có	B8	Sinh hoạt và lao động	<input type="checkbox"/> 1. Tốt <input type="checkbox"/> 2. Trung bình <input type="checkbox"/> 3. Kém
B4	Phát triển thể chất	<input type="checkbox"/> 1. Bình thường <input type="checkbox"/> 2. Chậm chạp			
B5	Phát triển tâm thần	<input type="checkbox"/> 1. Bình thường <input type="checkbox"/> 2. Chậm chạp	B9	Sử dụng chất	<input type="checkbox"/> 1. Không <input type="checkbox"/> 2. Có
B10	Gia đình có bệnh lý tâm thần	<input type="checkbox"/> 1. Không <input type="checkbox"/> 2. RLCXLC <input type="checkbox"/> 3. Khác			Nếu có ghi rõ:
THÔNG TIN TIỀN SỬ RỐI LOẠN BỆNH (C)					
C1	Thời điểm mắc bệnh	.....			
C2	Giai đoạn bệnh đầu tiên	<input type="checkbox"/> 1. Trầm cảm <input type="checkbox"/> 2. Hưng cảm <input type="checkbox"/> 3. Hưng cảm nhẹ			
C3	Số giai đoạn hưng cảm	<input type="checkbox"/> 1. 0 <input type="checkbox"/> 2. 1-2 <input type="checkbox"/> 3. 3-4 <input type="checkbox"/> 4. > 4			
C4	Số giai đoạn hưng cảm nhẹ	<input type="checkbox"/> 1. 0 <input type="checkbox"/> 2. 1-2 <input type="checkbox"/> 3. 3-4 <input type="checkbox"/> 4. > 4			
C5	Số giai đoạn trầm cảm	<input type="checkbox"/> 1. 0 <input type="checkbox"/> 2. 1-2 <input type="checkbox"/> 3. 3-5 <input type="checkbox"/> 4. 6-10 <input type="checkbox"/> 5. > 10			
C6	PHẦN LỚN các giai đoạn trầm cảm có thời gian kéo dài	<input type="checkbox"/> 1. < 3 tháng <input type="checkbox"/> 2. 3-6 tháng <input type="checkbox"/> 3. > 6 tháng			





D11a		Nghĩ về cái chết							
D11b	Tự sát	Có ý tưởng tự sát							
D11c		Toan tự sát							
D12	Bi quan, nhìn tương lai ảm đạm.								
D13	Chậm chạp tâm thần vận động								
D14	Tăng hoạt động tâm thần vận động								
D15	Mất ngủ								
D16	Ngủ nhiều								
D17	Ăn kém ngon								
D18	Ăn ngon hơn								
D19	Giảm cân nặng								
D20	Tăng cân nặng								
D21	Thiếu tập trung								
D22	Thiếu hoặc mất phản ứng cảm xúc								
D23	Tỉnh dậy sớm hơn 2 giờ sáng, hoặc dậy sớm hơn bình thường								
D24	Trầm cảm nặng lên vào buổi sáng								
D25	Giảm hưng phấn tình dục								
D26	Áo giác								
D27	Hoang tưởng								
D28	Nội dung hoang tưởng		<input type="checkbox"/> 1. Bị tội <input type="checkbox"/> 2. Bị hại <input type="checkbox"/> 3. Bị theo dõi <input type="checkbox"/> 4. Hư vô <input type="checkbox"/> 5. Cotard <input type="checkbox"/> 6. Khác						
D29	Đáp ứng một giai đoạn trầm cảm mới giữa 2 lần khám?								
<b>TRIỆU CHỨNG KHÁC (0 = không có, 1 = có)</b>									
<b>CÁC TRIỆU CHỨNG</b>		<b>Các giai đoạn trước</b>	<b>Vào viện</b>	<b>Ra viện</b>	<b>3 tháng</b>	<b>6 tháng</b>	<b>9 tháng</b>	<b>12 tháng</b>	
D30	Cơ tức giận, dễ bị kích thích								
D31	Các tr/c cơ thể của lo âu nói chung								
D32a	Lo âu (tâm thần)	Căng thẳng							
D32b		Khó thư giãn							
D32c		Khó tập trung do lo lắng							
D32d		Sợ hãi gặp chuyện không may							
D32e		Sợ mất kiểm soát							
D33	Còn phản ứng cảm xúc								
D34	Cảm giác trĩu nặng tay chân								
D35	Nhạy cảm với sự từ chối								
<b>TRIỆU CHỨNG HƯNG CẢM THEO ICD-10 (0 = không có, 1 = nhẹ, 2 = vừa, 3 = nặng)</b> (Với giai đoạn trước, ghi 0 = Không, 1 = Có)									
<b>CÁC TRIỆU CHỨNG</b>		<b>Các giai đoạn trước</b>	<b>Vào viện</b>	<b>Ra viện</b>	<b>3 tháng</b>	<b>6 tháng</b>	<b>9 tháng</b>	<b>12 tháng</b>	
D36	Tăng hoạt động hoặc không nghỉ ngơi								
D37	Nói nhiều								

D38	Tư duy dồn dập, nhiều ý tưởng							
D39	Mất ức chế hoạt động xã hội dẫn đến những hành vi không phù hợp trong hoàn cảnh							
D40	Giảm nhu cầu ngủ							
D41	Quá tự tin hoặc phóng đại							
D42	Dễ bị phân tán, thay đổi các hoạt động hoặc kế hoạch							
D43	Các hành vi liều lĩnh nhiều rủi ro							
D44	Tăng hoạt động tình dục hoặc phô trương tình dục							
D45	Đáp ứng tiêu chuẩn một giai đoạn hưng cảm nhẹ giữa 2 lần khám?							
D46	Đáp ứng tiêu chuẩn một giai đoạn hưng cảm giữa 2 lần khám?							
<b>HÌNH THỨC ĐÁP ỨNG VỚI THUỐC (Khi bệnh nhân đang dùng thuốc) (0 = không có, 1 = có)</b>								
		Các giai đoạn trước	Vào viện	Trong viện	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng
D47	X/h giai đoạn hưng cảm khi điều trị							
D48	X/h Trạng thái trầm cảm hỗn hợp							
D49	Xuất hiện ý tưởng, toan tự sát, hành vi tự sát sau khi bắt đầu điều trị	0. Không 1. YT TS 2. TTS 3. HVTS		0. Không 1. YT TS 2. TTS 3. HVTS	0. Không 1. YTTS 2. TTS 3. HVTS	0. Không 1. YT TS 2. TTS 3. HVTS	0. Không 1. YTTS 2. TTS 3. HVTS	0. Không 1. YT TS 2. TTS 3. HVTS
D50	Xuất hiện loạn thần khi bắt đầu điều trị	0. Không 1. HT 2. AG 3. HT+AG		0. Không 1. HT 2. AG 3. HT+AG	0. Không 1. HT 2. AG 3. HT+AG	0. Không 1. HT 2. AG 3. HT+AG	0. Không 1. HT 2. AG 3. HT+AG	0. Không 1. HT 2. AG 3. HT+AG
D51	Điều trị không thuyên giảm							
D52	Dùng nạp điều trị							
D53	Chu kỳ nhanh							
<b>THANG ĐIỂM LÂM SÀNG</b>								
			Vào viện	Ra viện	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng
D54	THANG BECK							
D55a	CGI	Mức độ bệnh	Vào viện	1 tuần	Ra viện			
D55b		Sự cải thiện chung						
D55c		Chỉ số hiệu quả						
<b>SỰ TUẦN THỦ ĐIỀU TRỊ (0 = Không, 1 = Không hoàn toàn, 2 = Hoàn toàn)</b>								
D56	SỰ TUẦN THỦ ĐIỀU TRỊ							
<b>SUY GIẢM CHỨC NĂNG DO BỆNH TẬT SAU 1 NĂM THEO DÕI</b>								
D57	Cá nhân	<input type="checkbox"/> 1. Kém	<input type="checkbox"/> 2. Vừa	<input type="checkbox"/> 3. Nhẹ	<input type="checkbox"/> 4. Không ảnh hưởng			
D58	Xã hội	<input type="checkbox"/> 1. Kém	<input type="checkbox"/> 2. Vừa	<input type="checkbox"/> 3. Nhẹ	<input type="checkbox"/> 4. Không ảnh hưởng			
D59	Nghề nghiệp	<input type="checkbox"/> 1. Kém	<input type="checkbox"/> 2. Vừa	<input type="checkbox"/> 3. Nhẹ	<input type="checkbox"/> 4. Không ảnh hưởng			

ĐIỀU TRỊ TRONG QUÁ TRÌNH NẪM VIỆN (E)					
	Nhóm thuốc	Loại thuốc	Liều tối đa	Liều tối thiểu	Thời gian
E1	Chỉnh khí sắc	Valproat			
E2		Quetiapin			
E3		Lamotrigin			
E4		Carbamazepin			
E5		Oxcarbazepin			
E6	Chống trầm cảm	Amitriptylin			
E7		Sertralin			
E8		Fluvoxamin			
E9		Paroxetin			
E10		Mirtazapin			
E11	An thần kinh	Haloperidol			
E12		Clopromazin			
E13		Levomepromazin			
E14		Risperidol			
E15		Olanzapin			
E16		Quetiapin			
E17	Bình thân	Diazepam			
CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN					
Tác dụng không mong muốn		Mức độ			
E24	Rối loạn giấc ngủ	<input type="checkbox"/> 0. Không	<input type="checkbox"/> 1. Nhẹ	<input type="checkbox"/> 2. Vừa	<input type="checkbox"/> 3. Nặng
E25	Hoa mắt, chóng mặt	<input type="checkbox"/> 0. Không	<input type="checkbox"/> 1. Nhẹ	<input type="checkbox"/> 2. Vừa	<input type="checkbox"/> 3. Nặng
E26	Đau đầu	<input type="checkbox"/> 0. Không	<input type="checkbox"/> 1. Nhẹ	<input type="checkbox"/> 2. Vừa	<input type="checkbox"/> 3. Nặng
E27	Khô miệng, táo bón, mờ mắt, bí tiểu	<input type="checkbox"/> 0. Không	<input type="checkbox"/> 1. Nhẹ	<input type="checkbox"/> 2. Vừa	<input type="checkbox"/> 3. Nặng
E28	Các triệu chứng ngoại tháp (loạn trương lực cơ, hội chứng parkinson, loạn động umộn)	<input type="checkbox"/> 0. Không	<input type="checkbox"/> 1. Nhẹ	<input type="checkbox"/> 2. Vừa	<input type="checkbox"/> 3. Nặng
E29	Hạ huyết áp tư thế	<input type="checkbox"/> 0. Không	<input type="checkbox"/> 1. Nhẹ	<input type="checkbox"/> 2. Vừa	<input type="checkbox"/> 3. Nặng
E30	Rối loạn nhịp tim	<input type="checkbox"/> 0. Không	<input type="checkbox"/> 1. Nhẹ	<input type="checkbox"/> 2. Vừa	<input type="checkbox"/> 3. Nặng
E31	Bồn chồn bất an	<input type="checkbox"/> 0. Không	<input type="checkbox"/> 1. Nhẹ	<input type="checkbox"/> 2. Vừa	<input type="checkbox"/> 3. Nặng
E32	Rối loạn tiêu hoá (nôn, buồn nôn, ỉa chảy, táo bón, khó tiêu..)	<input type="checkbox"/> 0. Không	<input type="checkbox"/> 1. Nhẹ	<input type="checkbox"/> 2. Vừa	<input type="checkbox"/> 3. Nặng
E33	Rối loạn cảm giác ngon miệng	<input type="checkbox"/> 0. Không	<input type="checkbox"/> 1. Nhẹ	<input type="checkbox"/> 2. Vừa	<input type="checkbox"/> 3. Nặng
E34	Rối loạn chức năng tình dục (giảm nhu cầu tình dục, giảm hưng phấn, khó hoặc không đạt cực khoái...)	<input type="checkbox"/> 0. Không	<input type="checkbox"/> 1. Nhẹ	<input type="checkbox"/> 2. Vừa	<input type="checkbox"/> 3. Nặng
E35	Tăng cân	<input type="checkbox"/> 0. Không	<input type="checkbox"/> 1. Nhẹ	<input type="checkbox"/> 2. Vừa	<input type="checkbox"/> 3. Nặng
E36	Tiết sữa	<input type="checkbox"/> 0. Không	<input type="checkbox"/> 1. Nhẹ	<input type="checkbox"/> 2. Vừa	<input type="checkbox"/> 3. Nặng
E37	Dị ứng (ban mẩn, TEN, Lyell..)	<input type="checkbox"/> 0. Không	<input type="checkbox"/> 1. Nhẹ	<input type="checkbox"/> 2. Vừa	<input type="checkbox"/> 3. Nặng
E38	Khác	<input type="checkbox"/> 0. Không	<input type="checkbox"/> 1. Nhẹ	<input type="checkbox"/> 2. Vừa	<input type="checkbox"/> 3. Nặng

**Chữ ký nghiên cứu viên**

## PHỤ LỤC 2

### NGHIỆM PHÁP BECK

Họ và tên: \_\_\_\_\_ Tuổi \_\_\_\_\_ Văn hóa \_\_\_\_\_  
Nghề nghiệp: \_\_\_\_\_ Địa chỉ \_\_\_\_\_

Trong bảng này có 21 đề mục đánh số từ 1 đến 21, ở mỗi đề mục có ghi một số câu. Bạn hãy đọc cẩn thận tất cả các câu và chọn câu nào mô tả gần giống nhất với tình trạng mà bạn cảm thấy hai ba ngày nay. Bạn hãy chắc chắn là đã đọc tất cả các câu trước khi lựa chọn. Bạn hãy đánh dấu chéo ở đầu câu của mỗi đề mục mà bạn đã chọn (xin đừng bỏ sót đề mục nào).

- 1- 0. Tôi không cảm thấy buồn
  1. Tôi thấy chán hoặc buồn
  2. Tôi luôn luôn chán hoặc buồn và tôi không thể thôi được
  3. Tôi buồn và bất hạnh đến mức hoàn toàn đau khổ
  4. Tôi buồn và khổ sở đến mức không thể chịu được.
- 2- 0. Tôi hoàn toàn không bi quan và nản lòng về tương lai
  1. Tôi cảm thấy nản lòng về tương lai.
  2. Tôi không có gì để mong đợi một cách vui thích
  3. Tôi cảm thấy sẽ không bao giờ khắc phục được những điều phiền muộn của tôi.
  4. Tôi cảm thấy tương lai tuyệt vọng và tình hình không thể cải thiện được.
- 3- 0. Tôi không cảm thấy như bị thất bại
  1. Tôi cảm thấy đã thất bại hơn người trung bình
  2. Tôi cảm thấy đã hoàn thành rất ít điều đáng giá hoặc có chút ý nghĩa
  3. Nhìn lại cuộc đời tôi, tất cả những gì tôi có thể thấy chỉ là một loạt thất bại.
  4. Tôi tự cảm thấy hoàn toàn thất bại trong vai trò của tôi (bố, mẹ, vợ, chồng)
- 4- 0. Tôi hoàn toàn không bất mãn
  1. Tôi luôn luôn cảm thấy buồn
  2. Tôi không thích thú những gì tôi vẫn ưa thích trước đây
  3. Tôi không thỏa mãn về bất kỳ cái gì nữa.
  4. Tôi không hài lòng với mọi cái.
- 5- 0. Tôi hoàn toàn không cảm thấy có tội
  1. Phần lớn thời gian tôi cảm thấy mình tồi hoặc không xứng đáng
  2. Tôi cảm thấy hoàn toàn có tội.
  3. Giờ đây, tôi luôn cảm thấy trên thực tế mình tồi hoặc không xứng đáng
  4. Tôi cảm thấy như là tôi rất tồi hoặc vô dụng.
- 6- 0. Tôi không cảm thấy bị trừng phạt
  1. Tôi cảm thấy một cái gì xấu có thể đến với tôi.
  2. Tôi cảm thấy bị trừng phạt hay sẽ bị trừng phạt.

- 3. Tôi cảm thấy đang bị trừng phạt
- 4. Tôi muốn bị trừng phạt
- 7- 0. Tôi không cảm thấy thất vọng với bản thân
  - 1. Tôi thất vọng với bản thân
  - 2. Tôi không thích bản thân
  - 3. Tôi ghê tởm bản thân
  - 4. Tôi căm thù bản thân
- 8- 0. Tôi không tự cảm thấy một chút nào xấu hơn bất kể ai
  - 1. Tôi tự chê mình về sự yếu đuối và lỗi lầm của bản thân
  - 2. Tôi khiển trách mình vì những lỗi lầm của bản thân
  - 3. Tôi khiển trách mình về mọi điều xấu xảy đến
- 9- 0. Tôi không có bất kỳ ý nghĩ gì làm tổn hại bản thân
  - 1. Tôi có những ý nghĩ làm tổn hại bản thân nhưng tôi thường không thực hiện
  - 2. Tôi cảm thấy giá mà tôi chết đi thì hơn
  - 3. Tôi cảm thấy gia đình tôi ắt là tốt lên nếu tôi chết
  - 4. Tôi có ý định rõ ràng để tự sát
  - 5. Tôi tự sát nếu tôi có thể
- 10- 0. Tôi không khóc lóc hơn thường lệ một chút nào
  - 1. Hiện nay tôi khóc nhiều hơn trước kia
  - 2. Hiện nay tôi luôn luôn khóc, tôi không thể dừng được.
  - 3. Tôi thường vẫn khóc được nhưng hiện nay tôi không thể khóc được chút nào dù tôi muốn khóc
- 11- 0. Hiện nay tôi không dễ bị kích thích hơn trước
  - 1. Tôi bực mình và phát cáu dễ dàng hơn trước
  - 2. Tôi luôn luôn cảm thấy dễ phát cáu
  - 3. Tôi không cáu chút nào về những việc trước kia tôi thường phát cáu
- 12- 0. Tôi không mất sự quan tâm đến người khác
  - 1. Hiện nay tôi ít quan tâm đến người khác hơn trước.
  - 2. Tôi đã mất rất nhiều sự quan tâm đến người khác và ít có cảm tình với họ
  - 3. Tôi hoàn toàn không có quan tâm đến người khác và không cần họ chút nào.
- 13- 0. Tôi quyết định cũng tốt như trước
  - 1. Hiện nay tôi ít tin chắc vào bản thân và cố gắng trì hoãn việc quyết định
  - 2. Không có sự giúp đỡ, tôi không thể quyết định gì được nữa
  - 3. Tôi không thể quyết định chút nào
- 14- 0. Tôi không cảm thấy tôi xấu hơn trước chút nào
  - 1. Tôi buồn phiền vì tôi trông như già hoặc không hấp dẫn

2. Tôi cảm thấy có những thay đổi cố định trong diện mạo làm cho tôi có vẻ không hấp dẫn.
3. Tôi cảm thấy tôi có vẻ xấu xí hoặc ghê tởm
- 15- 0. Tôi có thể làm việc tốt như trước
  1. Tôi phải đặc biệt cố gắng để có thể khởi động làm một việc gì
  2. Tôi không làm việc tốt như trước
  3. Tôi phải cố gắng hết sức để làm một việc gì
  4. Tôi hoàn toàn không thể làm một việc gì cả
- 16- 0. Tôi có thể ngủ tốt hơn trước
  1. Tôi ngủ dậy buổi sáng mệt hơn trước
  2. Tôi thức dậy 1-2 giờ sớm hơn trước và thấy khó ngủ lại
  3. Hàng ngày tôi dậy sớm và không thể ngủ hơn 5 tiếng
- 17- 0. Tôi không mệt hơn trước chút nào
  1. Tôi dễ mệt hơn trước
  2. Làm bất cứ việc gì tôi cũng mệt
  3. Làm bất cứ việc gì tôi cũng quá mệt
- 18- 0. Sự ngon miệng của tôi không kém hơn trước
  1. Sự ngon miệng của tôi kém hơn trước
  2. Hiện nay sự ngon miệng của tôi kém rất nhiều
  3. Tôi không còn một chút nào ngon miệng
- 19- 0. Gần đây tôi không sút cân chút nào
  1. Tôi bị sút cân trên 2kg
  2. Tôi bị sút cân trên 4kg
  3. Tôi bị sút cân trên 6kg
- 20- 0. Tôi không lo lắng về sức khỏe hơn trước
  1. Tôi lo lắng về những đau đớn hoặc khó chịu ở dạ dày hoặc táo bón và những cảm giác của cơ thể.
  2. Tôi quá lo lắng về tôi cảm thấy thế nào và điều gì tôi cảm thấy đến nỗi tôi rất khó suy nghĩ gì thêm.
  3. Tôi hoàn toàn bị thu hút vào những cảm giác của tôi
- 21- 0. Tôi không nhận thấy gần đây có những thay đổi trong thích thú tình dục
  1. Tôi ít thích thú tình dục hơn trước
  2. Hiện nay tôi quá ít thích thú tình dục
  3. Tôi hoàn toàn mất thích thú tình dục

**PHỤ LỤC 3**  
**THANG ĐÁNH GIÁ CHUNG VỀ LÂM SÀNG (CGI)**

Họ và tên:

Giới:

Tuổi:

Ngày:

Người làm test:

CGI gồm 3 phần:

- Mức độ bệnh tật
- Sự cải thiện chung
- Chỉ số hiệu quả

<b>1. Mức độ nặng của bệnh tại thời điểm khám</b>	<b>Điểm</b>	<b>2. Sự cải thiện chung</b>	<b>Điểm</b>
Không đánh giá được	0	Không đánh giá được	0
Bình thường	1	Cải thiện rất nhiều	1
Trạng thái ranh giới	2	Cải thiện rõ rệt	2
Bệnh mức độ nhẹ	3	Cải thiện ít	3
Bệnh mức độ trung bình	4	Không thay đổi	4
Bệnh mức độ rõ rệt	5	Bệnh nặng thêm một chút	5
Bệnh mức độ nặng	6	Bệnh nặng lên nhiều	6
Bệnh mức độ rất nặng (bệnh nhân nặng nhất)	7	Bệnh tiến triển rất trầm trọng	7

**3. Đánh giá chỉ số hiệu quả**

Tác dụng phụ Hiệu quả điều trị	Không	Không gây trở ngại đáng kể đến sinh hoạt của bệnh nhân	Gây trở ngại đáng kể đến sinh hoạt của bệnh nhân	Nặng hơn cả hiệu quả điều trị
Rõ rệt (thuyên giảm toàn bộ hoặc gần như toàn bộ các triệu chứng)	01	02	03	04
Trung bình (thuyên giảm 1 phần các triệu chứng)	05	06	07	08
Ít	09	10	11	12
Không đổi hoặc nặng thêm	13	14	15	16