

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRỊNH THỊ BÍCH HUYỀN

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM HỘI CHỨNG
CHUYỂN HÓA Ở BỆNH NHÂN TÂM THẦN
PHÂN LIỆT THỂ PARANOID ĐIỀU TRỊ
BẰNG OLANZAPIN VÀ HIỆU QUẢ DỰ
PHÒNG CỦA METFORMIN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

TRỊNH THỊ BÍCH HUYỀN

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM HỘI CHỨNG
CHUYỂN HÓA Ở BỆNH NHÂN TÂM THẦN
PHÂN LIỆT THỂ PARANOID ĐIỀU TRỊ
BẰNG OLANZAPIN VÀ HIỆU QUẢ DỰ
PHÒNG CỦA METFORMIN**

Chuyên ngành: Tâm thần

Mã số: 62720148

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học

- 1. PGS.TS. Nguyễn Văn Tuấn**
- 2. PGS.TS. Trần Hữu Bình**

HÀ NỘI - 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Trịnh Thị Bích Huyền, nghiên cứu sinh khóa 34, 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 PGS.TS. Nguyễn Văn Tuấn 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 chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của các cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

Người viết cam đoan

Trịnh Thị Bích Huyền

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT TIẾNG ANH

PANSS	: Possitive and negative symptom scale.
HDL - cholesterol	: High-density lipoprotein cholesterol
LDL - cholesterol	: Low-density lipoprotein cholesterol
BMI	: Body mass index
MetS	: Metabolism syndrome
FDA	: Food and Drug Administration
IPAQ	: International Physical Activity Questionnaires
ICD	: International Classification of Diseases
METs	: Metabolic Equivalents
NIAAA	: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
WHO	: World Health Organization
AHA	: American Heart Association
D1: Dopamine -1	$\alpha 2$: α -adrenoreceptor -2
D2: Dopamine -2	H1: Histamine -1
D3: Dopamine 3	M1: Muscarinic-1
D4: Dopamine 4	M2: Muscarinic -2
5HT1A: Serotonin 1A	M3: Muscarinic -3
5HT1B: Serotonin 1B	M4: Muscarinic -4
5HT1E: Serotonin 1E	DAT: Dopamine transporter
5HT2A: Serotonin 2A	NAT: Noradrenaline transporter
5HT2C: Serotonin 2C	5HTT: Serotonin transporter protein
5HT6: Serotonin 6	
5HT7 Serotonin 7	
$\alpha 1A$: α adrenoreceptor 1A	
$\alpha 1B$: α -adrenoreceptor -1B	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT TIẾNG VIỆT

ATK	: An thần kinh
BN	: Bệnh nhân
BP	: Béo phì
BT	: Bình thường
ĐTĐ	: Đái tháo đường
HCCH	: Hội chứng chuyển hóa
NC	: Nghiên cứu
RLCH	: rối loạn chuyển hóa
TB	: Trung bình
TC	: Thừa cân
THCS	: Trung học cơ sở
THPT	: Trung học phổ thông
TTPL	: Tâm thần phân liệt

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN	3
1.1. Thuốc An thần kinh olanzapin	3
1.1.1. Sự ra đời của thuốc olanzapin	3
1.1.2. Công thức hóa học của olanzapin	3
1.1.3. Dược động học của olanzapin	3
1.1.4. Chuyển hóa của thuốc olanzapin	4
1.1.5 Sự chuyển hóa của olanzapin ở một số đối tượng đặc biệt.....	5
1.2. Bệnh tâm thần phân liệt	6
1.2.1. Khái niệm bệnh tâm thần phân liệt	6
1.2.2. Lâm sàng bệnh tâm thần phân liệt	6
1.2.3. Biến đổi sinh hóa não trong bệnh tâm thần phân liệt.....	9
1.3. Hội chứng chuyển hóa liên quan đến thuốc an thần kinh olanzapin ...	13
1.3.1. Khái niệm hội chứng chuyển hóa	13
1.3.2. Biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng của hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng an thần kinh	14
1.3.3. Cơ chế gây hội chứng chuyển hóa của thuốc an thần kinh olanzapin	17
1.4. Điều trị dự phòng hội chứng chuyển hóa do olanzapin	27
1.4.1. Theo dõi bệnh nhân trước và trong quá trình điều trị	28
1.4.2. Chế độ tập luyện vận động và dinh dưỡng	29
1.4.3. Thay đổi thuốc ATK	30
1.4.4. Metformin và hiệu quả dự phòng rối loạn chuyển hóa.....	31
1.5. Các nghiên cứu liên quan đến đề tài	35
1.5.1. Hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân tâm thần phân liệt thể paranoid điều trị bằng olanzapin.....	35

1.5.2. Hiệu quả dự phòng hội chứng chuyển hóa của metformin.....	40
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	45
2.1. Đối tượng nghiên cứu	45
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:	45
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	47
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	48
2.2.1 Thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu nghiên cứu	48
2.2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	50
2.2.3. Phương pháp thu thập số liệu.....	50
2.3. các biến số nghiên cứu	53
2.3.1. Biến số về đặc điểm chung của bệnh nhân	53
2.3.2. Các biến số về đặc điểm hội chứng chuyển hóa ở hai nhóm nghiên cứu	53
2.3.3. Các biến số về lối sống	56
2.3.4. Xác định về tiền sử gia đình:	58
2.4 Xử lý số liệu nghiên cứu:	59
2.5. Đạo đức trong nghiên cứu.....	59
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	61
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	61
3.1.1 Tuổi của đối tượng nghiên cứu	61
3.1.2. Đặc điểm giới tính của bệnh nhân nghiên cứu.....	62
3.1.3. Đặc điểm nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu	63
3.1.4. Đặc điểm trình độ học vấn của đối tượng nghiên cứu.....	63
3.1.5. Đặc điểm tình trạng hôn nhân của đối tượng nghiên cứu.....	64
3.1.6. Đặc điểm tiền sử gia đình của đối tượng nghiên cứu	64
3.1.7. Đặc điểm về lối sống của đối tượng nghiên cứu.....	65
3.1.8. Thời gian mắc bệnh trung bình của đối tượng nghiên cứu.....	65

3.1.9. Đặc điểm các chỉ số nghiên cứu của hai nhóm tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu T0.....	66
3.2. Đặc điểm hội chứng chuyển hóa và các rối loạn chuyển hóa khác có liên quan đến thuốc olanzapin ở bệnh nhân tâm thần phân liệt thể paranoid.....	67
3.2.1. Đặc điểm các chỉ số lâm sàng của HCCH và các rối loạn chuyển hóa liên quan ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin	67
3.2.2. Đặc điểm thay đổi các chỉ số cận lâm sàng của HCCH ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin	71
3.2.3. Đặc điểm hội chứng chuyển hóa của nhóm điều trị bằng olanzapin	73
3.3. Hiệu quả dự phòng hội chứng chuyển hóa và các yếu tố liên quan của metformin ở bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin	73
3.3.1. Đặc điểm về hiệu quả dự phòng của metformin với các chỉ số lâm sàng của HCCH và các rối loạn chuyển hóa liên quan ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin	73
3.3.2. Đặc điểm thay đổi chỉ số cận lâm sàng của HCCH bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin kết hợp metformin	78
3.3.3. Đặc điểm hội chứng chuyển hóa của bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin kết hợp metformin	80
3.3.4. Đặc điểm hội chứng chuyển hóa và các rối loạn chuyển hóa liên quan so sánh giữa hai nhóm nghiên cứu	81
3.4. Đặc điểm tác dụng không mong muốn của metformin	84
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	85
4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	85
4.1.1. Đặc điểm tuổi của đối tượng nghiên cứu	85
4.1.2. Đặc điểm giới của đối tượng nghiên cứu	86
4.1.3. Nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu	87
4.1.4. Trình độ học vấn của đối tượng nghiên cứu	87

4.1.5. Tình trạng hôn nhân của đối tượng nghiên cứu	88
4.1.6. Tiền sử gia đình của đối tượng nghiên cứu.....	89
4.1.7. Đặc điểm lối sống ở đối tượng nghiên cứu.....	89
4.2. Đặc điểm hội chứng chuyển hóa và các rối loạn liên quan ở bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin	91
4.2.1. Đặc điểm sự thay đổi các chỉ số lâm sàng của hội chứng chuyển hóa và các rối loạn liên quan ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin.....	91
4.2.2. Đặc điểm sự thay đổi giá trị cận lâm sàng của HCCH và các rối loạn chuyển hóa cận lâm sàng khác liên quan ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin	97
4.2.3. Đặc điểm hội chứng chuyển hóa ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin	101
4.3. hiệu quả dự phòng hội chứng chuyển hóa và các rối loạn liên quan của metformin ở bệnh nhân tâm thần phân liệt thể paranoid điều trị bằng metformin.....	105
4.3.1. Hiệu quả dự phòng hội chứng chuyển hóa về lâm sàng của metformin ở nhóm bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin.....	105
4.3.2. Hiệu quả dự phòng HCCH về cận lâm sàng của metformin ở bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin.....	111
4.3.3. Hiệu quả dự phòng hội chứng chuyển hóa của metformin.....	119
4.3. Đặc điểm tác dụng không mong muốn của metformin.....	119
KẾT LUẬN.....	121
KIẾN NGHỊ.....	123
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1.	Sự phân loại nguy cơ tăng cân của thuốc an thần kinh đã được FDA và các chuyên gia công nhận	30
Bảng 1.2.	Thuốc an thần kinh mới và những nguy cơ về tim mạch	31
Bảng 3.1.	Tuổi khởi phát trung bình, tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu	61
Bảng 3.2.	Nhóm tuổi của bệnh nhân nghiên cứu	62
Bảng 3.3.	Nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu	63
Bảng 3.4.	Trình độ học vấn của đối tượng nghiên cứu	63
Bảng 3.5.	Tiền sử gia đình về bệnh lý TTPL đối tượng nghiên cứu	64
Bảng 3.6.	Đặc điểm các yếu tố lối sống của bệnh nhân nghiên cứu	65
Bảng 3.7.	Thời gian mắc bệnh trung bình của hai nhóm nghiên cứu	65
Bảng 3.8.	Giá trị trung bình các chỉ số nghiên cứu của hai nhóm tại thời điểm T0	66
Bảng 3.9.	Giá trị trung bình của chỉ số lâm sàng của nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin tại các thời điểm nghiên cứu	67
Bảng 3.10.	Mức độ tăng trung bình các chỉ số lâm sàng của nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin so với thời điểm T0	68
Bảng 3.11.	Tỉ lệ mức độ tăng cân so với thời điểm ban đầu tính theo % của các đối tượng nghiên cứu ở nhóm điều trị bằng olanzapin	69
Bảng 3.12.	Sự tăng cân nặng theo giới của nhóm điều trị bằng olanzapin ..	69
Bảng 3.13.	Sự tăng cân nặng theo nhóm tuổi của các bệnh nhân điều trị bằng olanzapin	70
Bảng 3.14.	Sự thay đổi giá trị trung bình của chỉ số cận lâm sàng của HCCH ở nhóm điều trị bằng olanzapin	71
Bảng 3.15.	Mức độ tăng trung bình các chỉ số cận lâm sàng của HCCH ở nhóm điều trị bằng olanzapin	72

Bảng 3.16. Giá trị trung bình của chỉ số lâm sàng của nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin tại các thời điểm nghiên cứu	74
Bảng 3.17. Mức độ tăng các chỉ số lâm sàng của nhóm bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin so với thời điểm T0	75
Bảng 3.18. Tỷ lệ mức độ tăng cân so với thời điểm ban đầu tính theo % ở bệnh nhân TTPL điều trị bằng olanzapin kết hợp metformin	76
Bảng 3.19. Sự tăng cân nặng theo giới của nhóm điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin	76
Bảng 3.20. Sự tăng cân nặng theo nhóm tuổi của các bệnh nhân TTPL điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin	77
Bảng 3.21. Sự thay đổi giá trị trung bình của chỉ số cận lâm sàng của HCCH ở nhóm điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin	78
Bảng 3.22. Mức độ tăng trung bình các chỉ số cận lâm sàng của HCCH ở nhóm điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin	79
Bảng 3.23: Sự tăng các chỉ số lâm sàng ở thời điểm T1, T2, T3 so với thời điểm T0 của hai nhóm nghiên cứu	81
Bảng 3.24: Sự thay đổi các chỉ số cận lâm sàng ở thời điểm T1, T2, T3 so với thời điểm T0 của hai nhóm nghiên cứu	82
Bảng 3.25: Tỷ lệ gặp các triệu chứng của hội chứng chuyển hóa ở hai nhóm nghiên cứu	83
Bảng 3.26. Tác dụng không mong muốn của metformin	84

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ giới tính của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	62
Biểu đồ 3.2. Đặc điểm tình trạng hôn nhân của đối tượng nghiên cứu	64
Biểu đồ 3.3. Phân loại chỉ số BMI của bệnh nhân điều trị bằng olanzapin ..	70
Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ % gặp hội chứng chuyển hóa ở nhóm điều trị bằng olanzapin.	73
Biểu đồ 3.5. Phân loại chỉ số BMI của bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin	77
Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ % gặp hội chứng chuyển hóa ở nhóm điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin.....	80

DANH MỤC CÁC HÌNH ẢNH

Hình 1.1.	Cấu trúc hóa học của olanzapin.....	3
Hình 1.2.	Chuyển hóa của olanzapin	5
Hình 1.3.	Biểu hiện tâm thần phân liệt	7
Hình 1.4.	Hệ dẫn truyền trung não hồi viền	10
Hình 1.5.	Giả thuyết dopamine hệ dẫn truyền trung não hồi viền và triệu chứng dương tính trong bệnh Tâm thần phân liệt	11
Hình 1.6.	Hệ thống dẫn truyền thần kinh trung não vỏ não trước trán	12
Hình 1.7.	Giả thuyết dopamine ở vùng trung não vỏ não và những triệu chứng âm tính, nhận thức và cảm xúc của bệnh TTPL.....	13
Hình 1.8.	Sự gắn kết với các receptor của các thuốc an thần kinh	17
Hình 1.9.	Sự gắn kết của thuốc an thần kinh với các thụ thể và tác dụng phụ tăng cân	18
Hình 1.10.	Sự phong tỏa kết hợp giữa serotonin 2C và H1 có thể kích thích ăn ngon miệng	18
Hình 1.11.	Cơ chế kháng insulin ở bn dùng thuốc an thần kinh không điển hình	20
Hình 1.12.	Cơ chế gây giảm tiết insulin ở bệnh nhân dùng an thần kinh không điển hình	22
Hình 1.13.	Vai trò của leptin và Ghrelin trong kiểm soát chế độ ăn.....	26
Hình 1.14.	Mối liên hệ giữa tâm thần phân liệt, thuốc an thần kinh và cơ chế hội chứng chuyển hóa	26
Hình 1.15.	Hội chứng chuyển hóa, chúng ta có thể làm được gì?	27

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thuốc an thần kinh mới được sử dụng trong điều trị bệnh tâm thần phân liệt và các bệnh lý khác trong chuyên khoa tâm thần đã làm thay đổi hình ảnh các bệnh viện tâm thần và người bệnh tâm thần. Chất lượng cuộc sống của người bệnh nâng cao và người bệnh tâm thần hòa nhập cộng đồng tốt hơn.

Thuốc an thần kinh mới olanzapin có tác dụng điều trị với cả triệu chứng dương tính, triệu chứng âm tính, ít làm nặng thêm triệu chứng âm tính do không gây ra triệu chứng âm tính thứ phát của bệnh tâm thần phân liệt. Một ưu điểm của thuốc olanzapin là không gây ra triệu chứng ngoại tháp, một tác dụng phụ thường gặp ở thuốc an thần kinh cũ [1],[2],[3]. Tuy nhiên thuốc lại có những tác dụng không mong muốn đặc biệt là hội chứng chuyển hóa như rối loạn lipid, tăng glucose, tăng cân, béo phì ... Vì vậy, thuốc có thể gây ra những hậu quả nghiêm trọng về chất lượng cuộc sống, giảm tuổi thọ của người bệnh.

Olanzapin gây ra những rối loạn chuyển hóa ở mức độ cao nhất so trong các thuốc an thần kinh mới. Sau một tháng sử dụng thuốc gây tăng khoảng 4,2 kg, tăng trung bình là khoảng 12,3 kg sau một năm sử dụng. Thuốc có thể gây tăng glucose và lipid máu, dẫn đến đái tháo đường và các bệnh lý về hệ thống tim mạch, có thể làm giảm tuổi thọ của người bệnh đến 20-30 năm [4]. Tăng cân nhiều có thể làm cho người bệnh bỏ điều trị, bệnh sẽ tái phát lại. Theo Henderson [5] có tới 74% bệnh nhân bỏ điều trị vì lý do tăng cân khi dùng thuốc an thần kinh không điển hình trong đó bệnh nhân sử dụng olanzapin chiếm 64%.

Khoảng hơn 2/3 bệnh nhân tâm thần phân liệt so với 1/2 ở quần thể dân số chung tử vong là do các nguyên nhân bệnh lý về tim mạch. Tỷ lệ gặp hội chứng chuyển hóa ở đối tượng bệnh nhân tâm thần phân liệt cao hơn ở quần thể bình thường là khoảng 1,5 lần [6].

Việc dự phòng những tác dụng không mong muốn liên quan đến hội chứng chuyển hóa ngày càng được quan tâm và có ý nghĩa quan trọng trong điều trị.

Có nhiều loại thuốc được sử dụng để dự phòng và điều trị hội chứng chuyển hóa. Thuốc metformin, một thuốc điều trị đái tháo đường có tác dụng phòng và điều trị hội chứng chuyển hóa khi điều trị bằng an thần kinh đã và đang được nghiên cứu nhiều trên thế giới. Những nghiên cứu này cho thấy rằng metformin có hiệu quả tốt trong dự phòng tăng cân và hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin. Ở Việt Nam hiện tại chưa có nghiên cứu nào. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu **“Nghiên cứu đặc điểm hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân tâm thần phân liệt thể paranoid điều trị bằng olanzapin và hiệu quả dự phòng của metformin”** với mục tiêu nghiên cứu như sau:

- 1. Mô tả đặc điểm hội chứng chuyển hóa và các rối loạn liên quan ở bệnh nhân tâm thần phân liệt thể paranoid điều trị bằng olanzapin.*
- 2. Đánh giá tác dụng dự phòng hội chứng chuyển hóa và các rối loạn liên quan của metformin ở bệnh nhân tâm thần phân liệt thể paranoid điều trị bằng olanzapin.*

CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN

1.1. THUỐC AN THẦN KINH OLANZAPIN

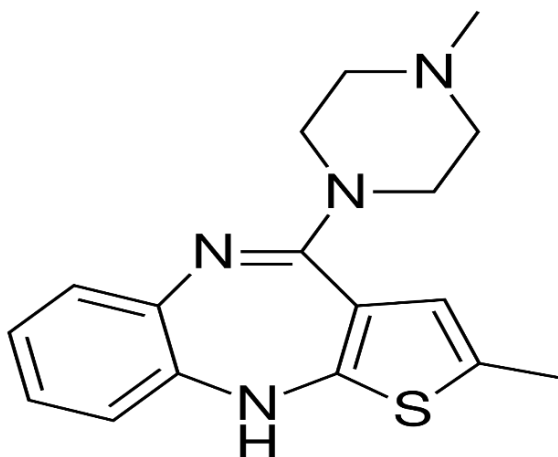
1.1.1. Sự ra đời của thuốc olanzapin

Olanzapin là một thuốc an thần kinh mới được phát hiện vào những năm 1950 và lần đầu tiên được sử dụng trên bệnh nhân tâm thần phân liệt vào năm 1971. Thuốc đã được FDA công nhận và ngày càng được sử dụng rộng rãi vì hiệu quả điều trị và ít tác dụng phụ ngoại tháp.

1.1.2. Công thức hóa học của olanzapin

Olanzapin là dẫn chất hóa học của dibenzodiazepine (2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5] benzodiazepine).

Công thức phân tử $C_{17}H_{20}N_4S$ trọng lượng phân tử là $312.439 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ và cấu trúc hóa học như sau



Hình 1.1. Cấu trúc hóa học của olanzapin

1.1.3. Dược động học của olanzapin

Thuốc được hấp thu tốt sau khi dùng bằng đường uống, không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 5- 8 giờ, nồng độ thuốc trong huyết tương có liên quan đến hiệu quả điều trị, dù vậy hiệu quả của thuốc thường thấy rõ sau 1-2 tuần. Thời gian bán thải của thuốc

trung bình ở người khỏe mạnh là khoảng 33 giờ và thay đổi trong phạm vi từ 21 đến 54 giờ.

Độ thanh thải của olanzapin là 26 lít/giờ, dao động trong phạm vi từ 21 giờ đến 54 giờ. Ở những người hút thuốc và ở nam giới độ thanh thải cao hơn so với những người không hút thuốc và phụ nữ. Tuổi cao độ thanh thải chậm hơn.

Olanzapin có sự gắn kết cao với protein, đặc biệt là gắn kết 90% với albumin và 77% α 1-acid-glycoprotein. Có sự tương tác về dược lực học xảy ra giữa olanzapin và rượu, sự tương tác giữa olanzapin và imipramin có thể ảnh hưởng đến bệnh nhân khi vận hành máy móc hoặc lái xe. Vì vậy cần tránh khi uống thuốc kết hợp giữa hai loại trên.

1.1.4. Chuyển hóa của thuốc olanzapin

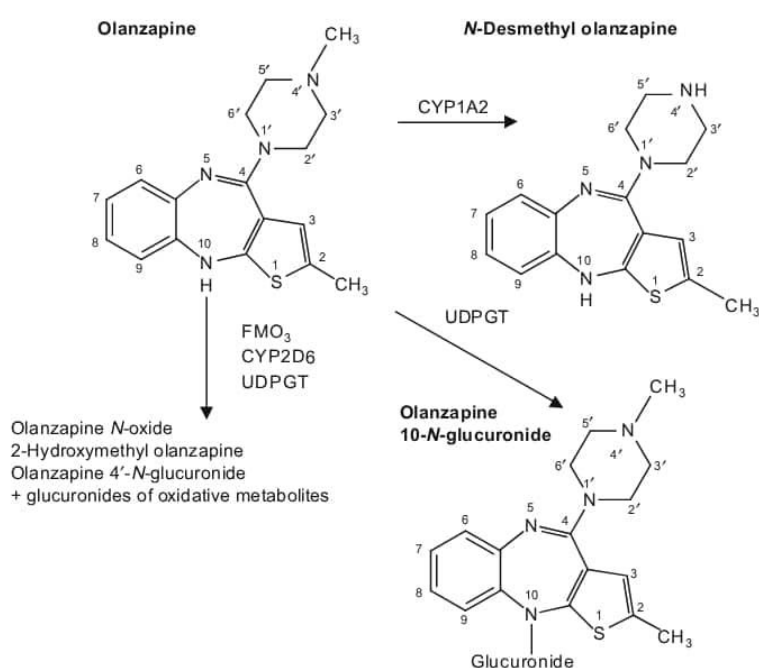
Olanzapin là một hợp chất lipophilic, có nghĩa là thuốc cần được chuyển hóa thành các phân tử hòa tan trong nước trước khi bài tiết qua nước tiểu 60% và qua đường tiêu hóa khoảng 30%.

Trong các phản ứng trong giai đoạn I, cấu trúc phân tử chính bị biến đổi bởi các phản ứng như khử, oxy hóa hoặc thủy phân. Mặc dù các chất chuyển hóa giai đoạn I đủ để bài tiết trực tiếp qua nước tiểu hoặc mật, các phản ứng giai đoạn I cũng có thể tạo điều kiện cho sự chuyển hóa tiếp theo của các phân tử (giai đoạn II). Các hệ thống enzyme quan trọng nhất trong giai đoạn này là cytochrom P450 (CYP) và monooxygenase chứa flavin (FMO).

Chuyển hóa của giai đoạn II liên quan đến sự liên kết của những phân tử được tạo ra từ giai đoạn I với một số enzym, protein...sau đó được khử cực, phân chia thành các phân tử nhỏ hơn, giống như acid glucuronic, amino acid, sulfate hoặc glutathione. Những enzym tham gia chuyển hóa ở giai đoạn 2 thường gắn với những chất là kết quả chuyển hóa ở giai đoạn I ở một nhóm chức hóa học bằng phản ứng glucoronid hóa. Những chất chuyển hóa ở giai

đoạn I còn có tác dụng dược lý nhưng những chất chuyển hóa ở giai đoạn II thường mất tác dụng này. Các men uridine diphosphate glycosyltransferase (UGT) rất quan trọng trong bước này [7].

Olanzapin được chuyển hóa thành 10- and 4'- N-glucuronides, 4'-N-desmethylolanzapin thông qua men cytochrome P450 (CYP) 1A2] và olanzapin N-oxide thông qua men flavin mono-oxygenase 3. Chuyển hóa thành 2-hydroxymethyl olanzapin thông qua men CYP2D6 chiếm tỉ lệ thấp [7],[8].



Hình 1.2. Chuyển hóa của olanzapin [7]

1.1.5 Sự chuyển hóa của olanzapin ở một số đối tượng đặc biệt

- Đối tượng suy thận: Nhiều nghiên cứu cho thấy không có sự thay đổi đáng kể về dược động học ở người bình thường và người có suy giảm chức năng thận. Do vậy không cần thiết phải điều chỉnh liều với bệnh nhân có triệu chứng suy thận.

- Với bệnh nhân suy gan: có nghiên cứu trên bệnh nhân có biểu hiện xơ gan và bệnh nhân có chức năng gan bình thường người ta nhận thấy không có

sự thay đổi về dược động học của thuốc ở hai đối tượng này do ở những bệnh nhân này người ta nhận thấy Nồng độ olanzapine 10-N-glucuronide trong nước tiểu đã tăng lên đáng kể ở những bệnh nhân bị xơ gan, do có sự chuyển đổi sang con đường chuyển hóa glucuronid có hàm lượng cao theo đường tiết niệu và giải thích cho sự khác biệt đáng kể về dược động học giữa các nhóm.

- Dược động học của olanzapin có sự thay đổi đáng kể khi có sự ức chế men CYP1A2. Fluvoxamin là một chất ức chế mạnh CYP1A2, làm giảm độ thanh thải của olanzapin, những người hút thuốc lá làm tăng độ thanh thải của olanzapin do hút thuốc lá tạo ra men CYP1A2. Do đó cần lưu ý khi sử dụng olanzapin ở những đối tượng hút thuốc lá và có chỉ định dùng fluvoxamin [7].

1.2. BỆNH TÂM THẦN PHÂN LIỆT

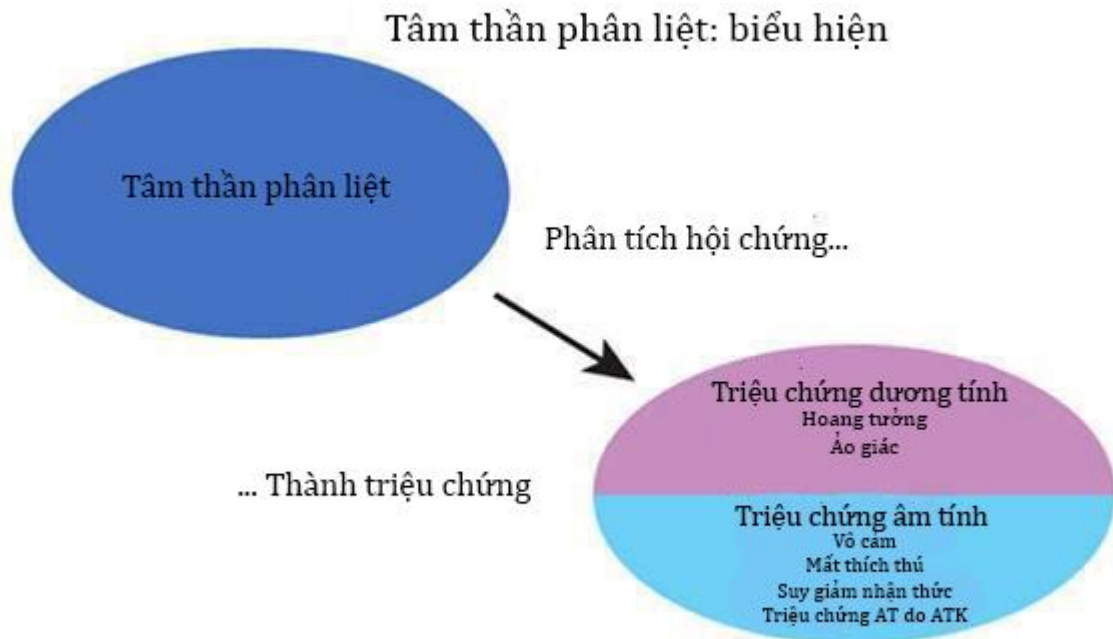
1.2.1. Khái niệm bệnh tâm thần phân liệt

Bệnh tâm thần phân liệt là một bệnh loạn thần nặng, tiến triển từ từ, có khuynh hướng mãn tính, căn nguyên chưa rõ ràng, làm cho người bệnh dần dần tách khỏi cuộc sống bên ngoài, thu dần vào thế giới bên trong, làm cho tình cảm trở nên khô lạnh dần, khả năng làm việc học tập ngày một sút kém, có những hành vi, ý nghĩ kỳ dị, khó hiểu [9].

Bệnh tâm thần phân liệt là một rối loạn phải kéo dài ít nhất là một tháng hoặc lâu hơn, và phải bao gồm ít nhất một tháng có sự xuất hiện của hoang tưởng ảo giác, rối loạn về ngôn ngữ, rối loạn hành vi hoặc hành vi căng trương lực và những triệu chứng âm tính [4],[10].

1.2.2. Lâm sàng bệnh tâm thần phân liệt

Sự phân chia triệu chứng dương tính và triệu chứng âm tính được đưa ra vào năm 1857 bởi nhà thần kinh học Reynolds.



Hình 1.3. Biểu hiện tâm thần phân liệt [4]

1.2.2.1. Triệu chứng dương tính

Là những triệu chứng được nhấn mạnh vì nó mang tính chất kịch tính, xuất hiện một cách đột ngột khi phát bệnh, thể hiện sự xa rời thực tế, phản ánh sự hoạt động tâm thần quá mức so với bình thường. Những triệu chứng dương tính thường đáp ứng tốt với thuốc an thần kinh.

Nhóm triệu chứng dương tính gồm có những triệu chứng sau thể hiện sự đa dạng phong phú trong hoạt động tâm thần của người bệnh [4],[9].

- Hoang tưởng
- Ảo giác
- Rối loạn hoặc kích động trong ngôn ngữ và giao tiếp.
- Nói không liên quan.
- Hành vi rối loạn
- Hành vi có tính chất căng trương lực.
- Kích động.

Tâm thần phân liệt thể paranoid là thể bệnh chiếm tỉ lệ lớn trong các thể bệnh tâm thần phân liệt với biểu hiện lâm sàng là các triệu chứng dương tính.

1.2.2.2. Triệu chứng âm tính

Nhóm triệu chứng âm tính gồm những biểu hiện sau đây thể hiện tính thiếu hòa hợp trong tư duy, cảm xúc, hành vi, tính tự kỷ và sự giảm sút thể năng tâm thần [9].

Triệu chứng âm tính được cho là sự giảm đi những chức năng bình thường của người bệnh. Những triệu chứng này thường liên quan đến nằm viện lâu ngày và sự tương tác xã hội nghèo nàn. Triệu chứng âm tính không xuất hiện rầm rộ nhưng triệu chứng dương tính nhưng đây là yếu tố tiên lượng bệnh tốt hay xấu. Triệu chứng âm tính thường là yếu tố tiên lượng không tốt [4],[9].

Biểu hiện của triệu chứng âm tính như sau

- Cảm xúc cùn mòn
- Thu rút quan hệ
- Ngôn ngữ nghèo nàn
- Vô cảm với các mối quan hệ xã hội
- Khó khăn trong các suy nghĩ trừu tượng
- Thiếu sự chủ động
- Suy nghĩ máy móc
- Rối loạn trong sự giao tiếp, hạn chế sự lưu loát và sự liên kết giữa ý nghĩ và lời nói
- Không có sự hài lòng
- Mất sự tập trung chú ý
- Không nói thẳng được đến mục đích của mình, hay vòng vo

1.2.3. Biến đổi sinh hóa não trong bệnh tâm thần phân liệt

Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng biến đổi sinh hóa não, cụ thể ở đây là chất dẫn truyền dopamin trong não là nguyên nhân gây ra triệu chứng của bệnh tâm thần phân liệt. Tăng dopamin gây ra triệu chứng dương tính, giảm dopamin gây ra triệu chứng âm tính. Giả thuyết này [9],[11],[12] được đưa ra dựa trên cơ sở sau:

- Sử dụng các chất dạng amphetamin làm tăng giải phóng dopamin ở trong não và là nguyên nhân dẫn đến loạn thần giống tâm thần phân liệt thể paranoid.

- Những bệnh nhân tâm thần phân liệt chưa được điều trị sẽ giải phóng ra dopamine nhiều hơn khi dùng những chất dạng amphetamin so với những người không bị bệnh tâm thần phân liệt.

- Những thuốc an thần kinh phong tỏa thụ thể dopamin và mức độ mạnh của thuốc có liên quan đến mức độ kháng dopamin.

- Disulfiram, một hoạt chất ức chế men dopamin hydroxylase là một tác nhân làm nặng thêm bệnh tâm thần phân liệt.

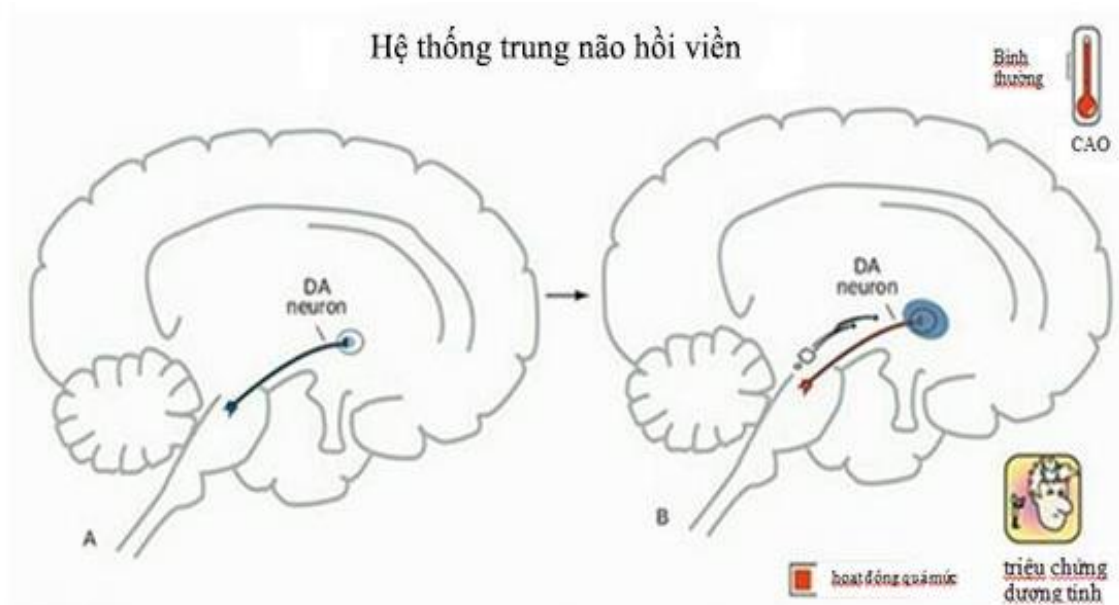
1.2.3.1. Hệ thống dẫn truyền dopamine trung não hồi viền và những triệu chứng dương tính của bệnh tâm thần phân liệt:

Hệ dẫn truyền trung não hồi viền dẫn truyền từ thân của các tế bào thần kinh dopamine ở nhân xám ở vùng não giữa đến tận cùng sợi trục ở khu vực của hệ limbic của thân não. Hệ thống dẫn truyền này có vai trò quan trọng trong hành vi cảm xúc, bao gồm cả những triệu chứng dương tính như hoang tưởng ảo giác trong bệnh loạn thần. Hệ này cũng có vai trò quan trọng trong sự cảm nhận về hài lòng, động lực và sự thỏa mãn của con người.

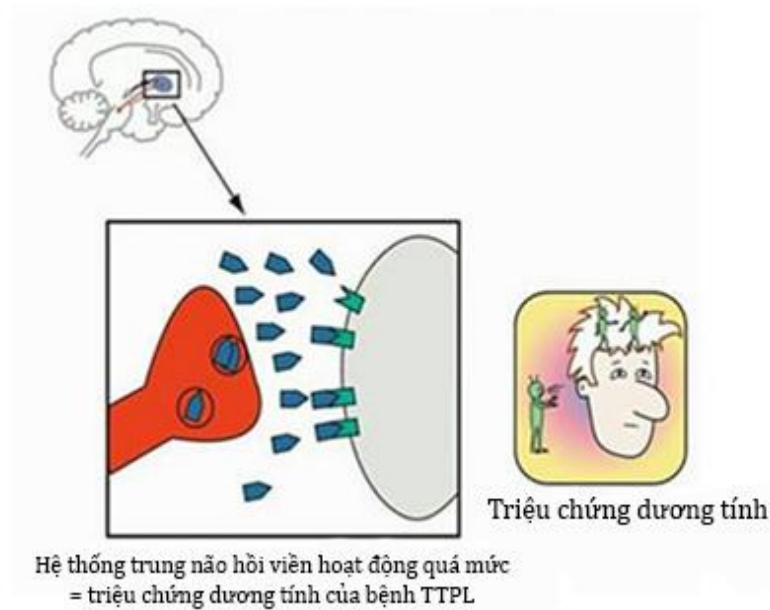
Người ta nhận thấy rằng những thuốc hoặc những bệnh nào gây tăng dopamine sẽ gây ra triệu chứng dương tính, trong khi đó những thuốc làm giảm dopamine sẽ làm giảm hoặc mất hẳn các triệu chứng dương tính. Ví dụ như những chất kích thích như amphetamine, cocaine gây giải phóng dopamin

và nếu sử dụng lặp đi lặp lại nhiều lần có thể gây hội chứng paranoid không thể phân biệt được với những triệu chứng dương tính của bệnh tâm thần phân liệt.

Những thuốc an thần kinh có khả năng điều trị triệu chứng dương tính là những thuốc phong tỏa thụ thể D2. Đây được gọi là giả thuyết dopamin trong bệnh tâm thần phân liệt và chính xác hơn còn gọi là **“giả thuyết dopamin ở hệ dẫn truyền trung não hồi viền của các triệu chứng dương tính trong bệnh tâm thần phân liệt”** vì một lý do rằng có sự tăng hoạt động một cách đặc biệt của dopamin ở hệ dẫn truyền trung não hồi viền gây ra triệu chứng dương tính trong bệnh loạn thần. Tăng hoạt động của hệ dẫn truyền dopamin trung não hồi viền được cho là nguyên nhân của triệu chứng dương tính trong bệnh loạn thần. Tăng hoạt động của các tế bào thần kinh dopamin ở hệ trung não hồi viền cũng đóng vai trò gây ra các triệu chứng kích động, thù hằn trong bệnh tâm thần phân liệt và những bệnh lý liên quan, đặc biệt nếu có sự kiểm soát của serotonin với dopamine bị sai lệch trên những bệnh nhân có nhân cách bất bình thường, không kiểm soát được bản thân [4],[12].



Hình 1.4. Hệ dẫn truyền trung não hồi viền [4]

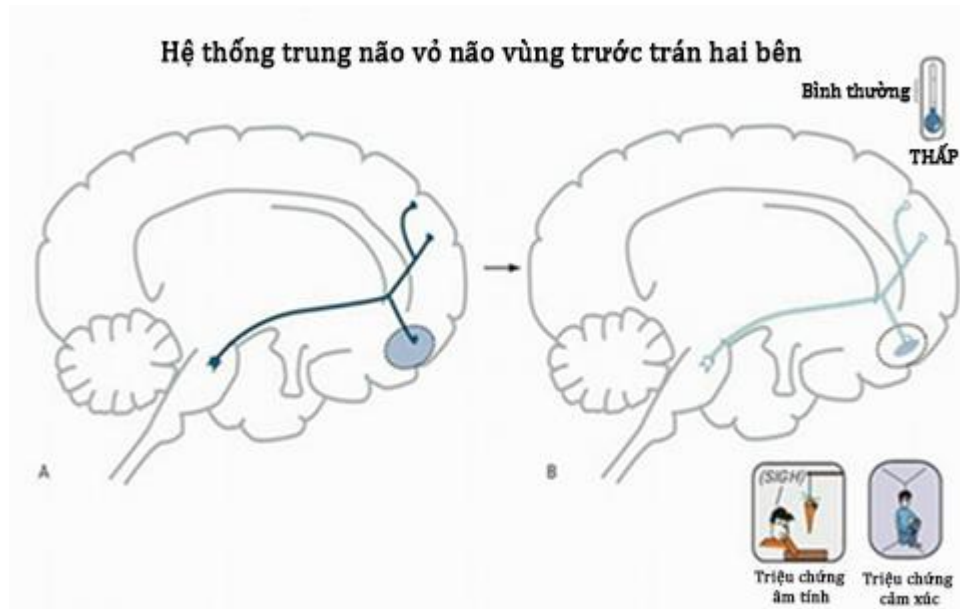


Hình 1.5. Giả thuyết dopamine hệ dẫn truyền trung não hồi viên và triệu chứng dương tính trong bệnh Tâm thần phân liệt [4]

1.2.3.2. Hệ thống dẫn truyền dopamin trung não vỏ não và sự nhận thức, triệu chứng âm tính và những triệu chứng cảm xúc ở bệnh tâm thần phân liệt

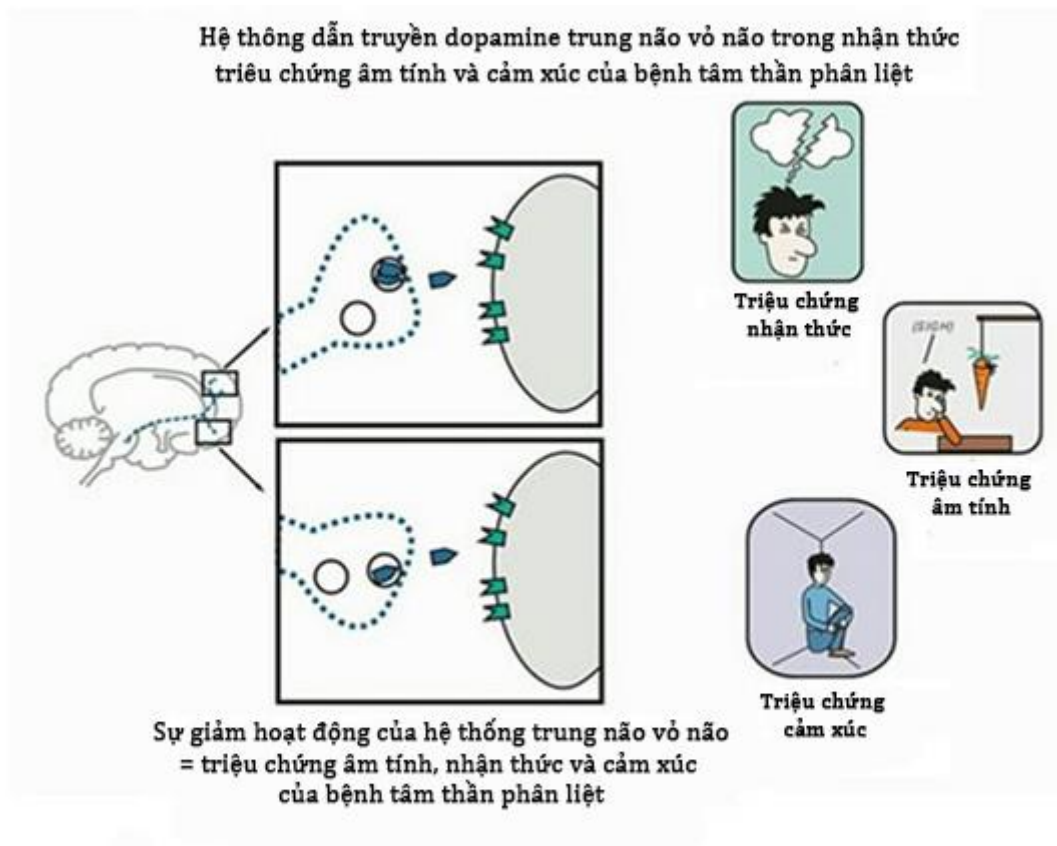
Một hệ thống dẫn truyền thần kinh khác cũng xuất phát từ thân của các tế bào thần kinh ở vùng não giữa phóng chiếu xuống vùng vỏ não trước trán được gọi là hệ thống trung não vỏ não. Những nhánh của hệ dẫn truyền này đi vào vùng lưng và vùng hai bên của vỏ não trước trán được cho là có vai trò trong khả năng nhận thức, điều hành hoạt động trong khi đó những nhánh đi đến vùng giữa của vùng vỏ não trước trán được cho là chi phối cảm xúc và khí sắc. Vai trò chính xác của hệ thống dẫn truyền dopamin trung não vỏ não trong bệnh tâm thần phân liệt còn đang tranh cãi. Rất nhiều nhà nghiên cứu cho rằng khả năng nhận thức và triệu chứng âm tính ở bệnh nhân tâm thần phân liệt là do sự giảm hoạt động của dopamine ở hệ trung não vỏ não phóng chiếu xuống vùng hai bên vỏ não trước trán trong khi những triệu chứng về cảm xúc và

triệu chứng âm tính khác là do sự giảm hoạt động của dopamin ở hệ trung não vỏ não phóng chiếu xuống vùng giữa của thùy trước trán [4],[12].



Hình 1.6. Hệ thống dẫn truyền thần kinh trung não vỏ não trước trán [4]

Giả thuyết dopamine trong bệnh tâm thần phân liệt hiện nay cũng phù hợp với giả thuyết về những triệu chứng cảm xúc, nhận thức và các triệu chứng âm tính, cụ thể hơn chúng ta có thể đưa ra một giả thuyết **“Hệ thống dẫn truyền dopamin trung não vỏ não trong nhận thức, triệu chứng âm tính và cảm xúc của bệnh tâm thần phân liệt”** vì giả thuyết này được cho là sự giảm hoạt động sự phóng chiếu của hệ này xuống vùng vỏ não trước trán dẫn đến những triệu chứng về nhận thức, triệu chứng âm tính và cảm xúc trong bệnh tâm thần phân liệt.



Hình 1.7. Giả thuyết dopamine ở vùng trung não vỏ não và những triệu chứng âm tính, nhận thức và cảm xúc của bệnh TTPL [4]

1.3. HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC AN THẦN KINH OLANZAPIN

1.3.1. Khái niệm hội chứng chuyển hóa

Hội chứng chuyển hóa còn được gọi là hội chứng kháng insulin, hội chứng X được nói đến từ những năm 1920 và đến nay được thống nhất là một hội chứng gồm các yếu tố liên quan đến: béo phì, tăng vòng eo, kháng insulin, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp và vấn đề cốt lõi của hội chứng này bắt nguồn từ tăng cân [13].

Theo NCEP ATP – III – A: Chương trình giáo dục cholesterol quốc gia – Bảng điều trị dành cho người lớn lần III (The National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III), hội chứng chuyển hóa là một tập hợp

nhóm triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng thể hiện của hội chứng chuyển hóa gồm những tiêu chí sau:

- Glucose máu $\geq 5,6$ mmol/L (100 mg/dL)
- Triglyceride $\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dL)
- HDL - cholesterol $\leq 1,0$ mmol/L (40 mg/ dL) với nam giới và $\leq 1,3$ mmol/L (50 mg/dL) với nữ giới
- Huyết áp tâm thu ≥ 130 mmHg và hoặc huyết áp tâm trương ≥ 85 mm Hg.
- Vòng eo ≥ 90 cm với nam giới và ≥ 80 cm với nữ giới.

Ở đây chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn hiệu chỉnh với người châu Á [14],[15].

Chúng tôi lấy theo tiêu chuẩn NCEP ATP – III-A thì tiêu chuẩn đường huyết hạ thấp xuống là $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) theo đề nghị của hội tim mạch học Mỹ.

Bệnh nhân được chẩn đoán là có hội chứng chuyển hóa khi có 3 trong nhóm 5 triệu chứng trên. Tỷ lệ hội chứng chuyển hóa trong tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin còn tùy theo thời gian nghiên cứu. Tỷ lệ hội chứng chuyển hóa gặp ở bệnh nhân tâm thần phân liệt chung là 33,5% [16],[17].

Người ta ước tính rằng ở Mỹ có khoảng 60% bệnh nhân tâm thần phân liệt có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán MetS trong khi đó ở quần thể người bình thường chỉ có 30%. Hội chứng MetS còn phụ thuộc vào tuổi giới. Giới nữ gặp nhiều hơn nam và tuổi càng cao càng gặp nhiều [18]

1.3.2. Biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng của hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng an thần kinh

1.3.2.1. Tăng cân

Tăng cân thường thấy khá nhanh trong tháng đầu tiên sử dụng thuốc an thần kinh. Tăng cân nhiều nhất gặp ở nhóm thuốc clozapin, olanzapin. Gặp ít hơn ở nhóm dùng risperidon, quetiapin... mức độ tăng cân có sự khác nhau tùy từng nghiên cứu. Theo Conley, Meltzer [19] sau 6 tuần mức tăng cân có thể từ

2-3 kg, sau 8 tuần cân nặng có thể tăng đến 3,9 kg, sau 1 năm mức tăng cân có thể tới 11,8 kg.

Theo Ganguli, R [20] sau 10 tuần điều trị bằng olanzapin ở bệnh nhân tâm thần phân liệt cân nặng tăng 3.51 kg so với thời điểm ban đầu, tăng 10 kg sau 7 tháng điều trị, phạm vi tăng cân từ 6- 12 kg sau từ 6-12 tháng điều trị.

Olanzapin là một thuốc an thần kinh mới gây tăng cân nhiều, được xếp vào nhóm tăng cân nhiều nhất cùng với clozapin, có tác giả còn cho rằng olanzapin gây tăng cân nhiều hơn cả clozapin [4]. Tăng cân là nguyên nhân dẫn đến các bệnh lý tim mạch, đái tháo đường, rối loạn lipid máu...và cũng là yếu tố làm cho người bệnh mất tự tin, làm cho người bệnh đau khổ nhất, dẫn đến việc không tuân thủ điều trị dẫn đến tái phát bệnh [21].

1.3.2.2. Tăng huyết áp

Tăng huyết áp có thể gặp trong bệnh nhân tâm thần phân liệt được điều trị bằng thuốc an thần kinh không điển hình.

Huyết áp là một tiêu chuẩn để chẩn đoán hội chứng chuyển hóa, khi huyết áp tối đa ≥ 130 mmHg và hoặc huyết áp tối thiểu ≥ 85 mmHg sẽ được coi là một triệu chứng trong hội chứng chuyển hóa.

Tăng huyết áp ít gặp trong thời gian đầu điều trị và thường thấy là biến chứng của những giai đoạn sau này do đái tháo đường hoặc rối loạn lipid máu.

1.3.2.3. Rối loạn lipid máu

Người bệnh sử dụng an thần kinh không điển hình đặc biệt là những an thần kinh như clozapin, olanzapin thường gây tăng triglyceride, LDL - cholesterol, cholesterol toàn phần máu và làm giảm HDL - cholesterol. Rối loạn lipid máu là một nguyên nhân dẫn đến rối loạn đường huyết và đái tháo đường. Người ta thấy có sự liên hệ giữa tăng cân và tăng lipid máu đặc biệt là triglyceride. Thường thấy rằng thuốc an thần kinh đầu tiên là gây tăng cân, sau đó dẫn đến những biểu hiện của rối loạn lipid máu, là một nguy cơ của các

bệnh lý tim mạch. Tuy nhiên có những trường hợp không thấy có sự liên hệ giữa tăng cân và tăng rối loạn lipid máu do có thể còn có những cơ chế tác động trực tiếp của thuốc đến sự chuyển hóa của lipid máu [4],[22],[23].

Tác dụng thường gặp nhất của olanzapin là làm tăng triglycerid, gặp sớm nhất và nhiều nhất, sau khi dùng thuốc thường triglycerid lại trở về bình thường [4],[19].

Tăng triglyceride và giảm HDL- cholesterol là hai trong năm triệu chứng của hội chứng chuyển hóa.

1.3.2.4. Tăng vòng eo

Vòng eo được đánh giá tăng bằng cách dùng thước dây, đo qua vị trí ngang rốn, ở vào cùng một thời điểm giống nhau, trong tư thế hít thở bình thường không thở gắng sức hay hóp phình bụng.

Ở bệnh nhân tâm thần phân liệt vòng eo thường tăng sau khi được sử dụng thuốc an thần kinh không điển hình đặc biệt là loại olanzapin và clozapin.

Tăng vòng eo là một triệu chứng của hội chứng chuyển hóa. Tăng vòng eo có bản chất là tăng cân, tích mỡ bụng, gây béo bụng.

1.3.2.5. Tăng glucose máu và đái tháo đường

Tăng đường máu dẫn đến đái tháo đường thường có nguyên nhân là do tình trạng tăng cân và rối loạn mỡ máu dẫn đến tình trạng béo phì, tăng BMI. Với những người béo phì, chỉ số BMI ≥ 40 kg/m² đã có nguy cơ mắc đái tháo đường cao gấp 7-8 lần người bình thường và kể cả những người chỉ thừa cân (overweight) với chỉ số BMI từ 25 kg/m² đến 29,9 kg/m² cũng có nguy cơ đái tháo đường cao hơn người có BMI bình thường là 59%. Béo phì và tăng cân là yếu tố nguy cơ dẫn đến kháng insulin và đái tháo đường [24].

Olanzapin có thể gây tăng glucose máu, thường do sự kháng insulin và có thể dẫn đến đái tháo đường nhưng thường thấy khi dùng thuốc kéo dài nhiều năm.

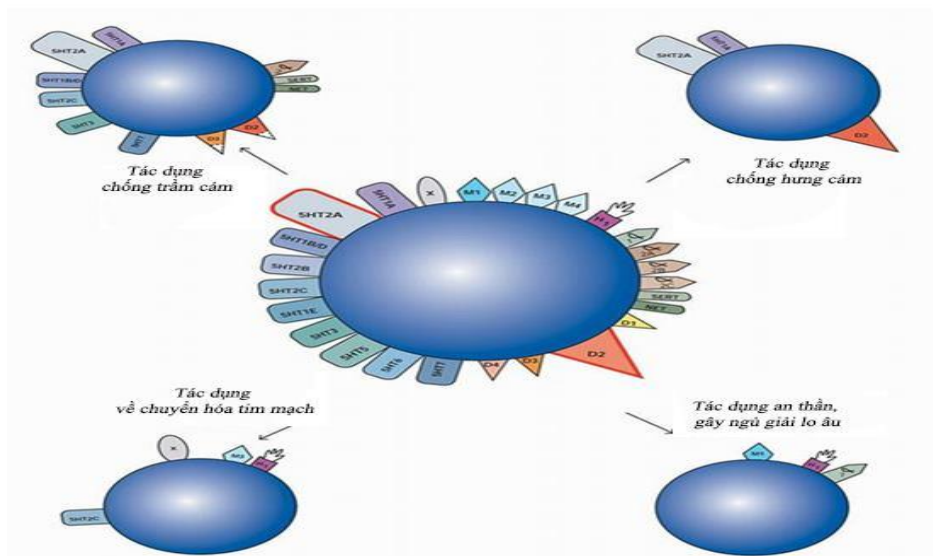
1.3.3. Cơ chế gây hội chứng chuyển hóa của thuốc an thần kinh olanzapin

Olanzapin gắn kết với nhiều thụ thể ở tế bào thần kinh, có những gắn kết mang lại hiệu quả điều trị và có những sự gắn kết với receptor đem lại tác dụng không mong muốn.

Thụ thể	Haloperidol	Amisulpiride	Clozapin	Olanzapin	Risperidon	Quetiapin	Ziprasidon	Aripiprazol
D1	++	-	+	++	+	+	++	+
D2	+++	++++	+	++	+++	+	+++	++++
D3	++	+	+	++	++	+	++	+++
D4	++	-	++	++	++	-	+	+
5HT1A	-	-	+	-	+	+	++	+++
5HT1B	+	-	+	+	++	-	++	+
5HT1D	-	-	-	-	+	+++	+++	++
5HT1E	-	-	+	-	-	-	-	-
5HT2A	++	-	++	+++	++++	+	+++	+++
5HT2C	-	-	++	++	++	-	++	+
5HT6	-	-	++	+++	-	-	++	+
5HT7	+	++	++	+	+++	+	+++	++
α 1A	++	-	+++	+	+++	++	++	++
α 1B	+++	-	+++	+	++	++	+++	++
α 2	+	-	+	++	++	+	++	+
H1	-	-	+++	+++	++	+++	+	++
M1	-	-	++	++	-	+	-	-
M2	-	-	++	++	-	-	-	-
M3	-	-	++	++	-	-	-	-
M4	-	-	++	+	-	+	-	-
DAT	-	-	++	+	-	-	-	-
NAT	-	-	+	+	-	-	++	-
5HTT	-	-	-	-	-	-	+	-

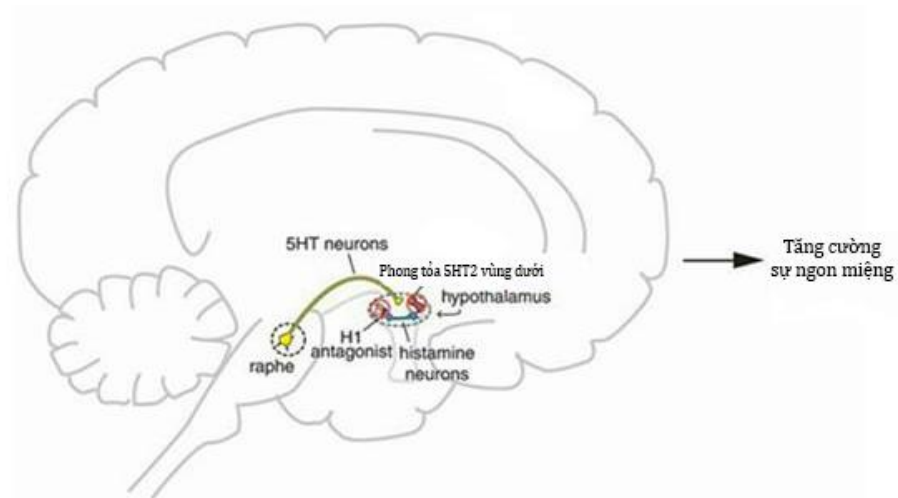
Hình 1.8. Sự gắn kết với các receptor của các thuốc an thần kinh [25]

Những thụ thể liên quan đến sự tăng cân là thụ thể histamine H1, thụ thể serotonin 5HT2C, M3 và thụ thể X, α1, α2 và β3 và những thụ thể insulin – IR. Khi những thụ thể này bị phong tỏa đặc biệt là vào cùng một thời điểm bệnh nhân có thể gặp phải tình trạng tăng cân. Sự tăng cân này là do kích thích hoạt động trung tâm ăn uống ở dưới đồi và có những yếu tố ngoại vi không liên quan đến ăn uống nhưng có thể liên quan đến việc tăng cân gây ra do an thần kinh [4], [18],[19],[20],[25],[26].



Hình 1.9. Sự gắn kết của thuốc an thần kinh với các thụ thể và tác dụng phụ tăng cân [4]

1.3.3.1. Cơ chế hội chứng chuyển hóa liên quan đến thụ thể H1 và 5HT2C



Hình 1.10. Sự phong tỏa kết hợp giữa serotonin 2C và H1 có thể kích thích ăn ngon miệng [4]

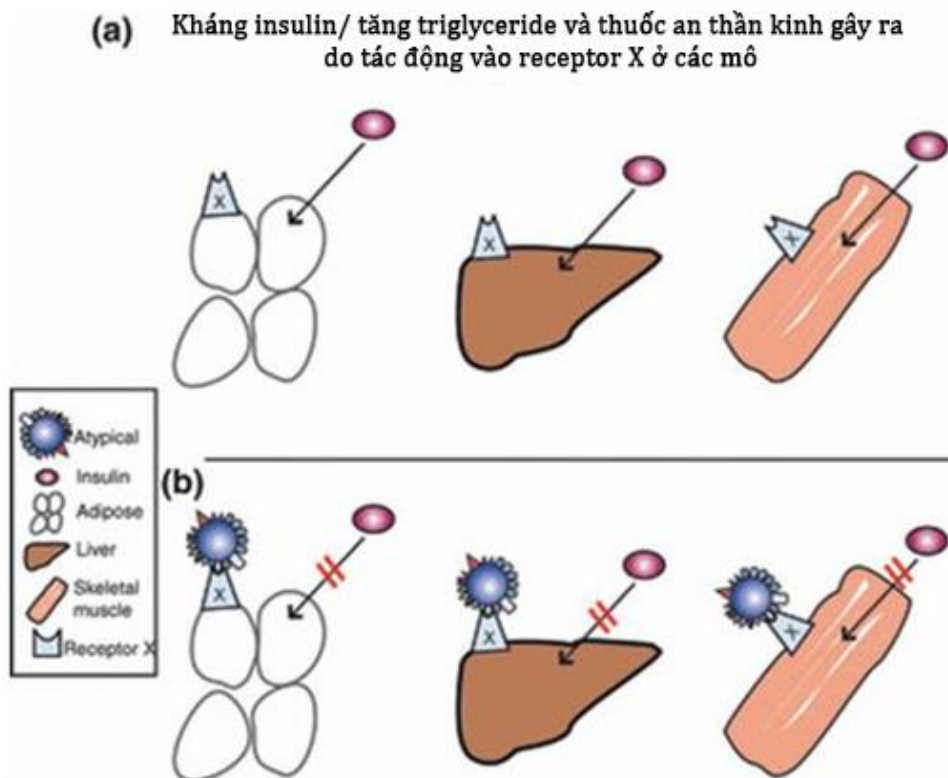
Những thuốc an thần kinh liên quan đến sự tăng cân nhiều nhất là những thuốc có khả năng phong tỏa song song thụ thể H1 và 5HT2C, khi đó thuốc sẽ kích thích trung tâm ăn uống ở vùng dưới đồi. Vì việc tăng cân có thể dẫn đến béo phì, béo phì dẫn đến đái tháo đường và đái đường dẫn đến các nguy cơ về tim mạch theo sơ đồ trình tự dẫn đến hội chứng chuyển hóa của thuốc an thần kinh, do vậy có thể coi tăng cân là nguyên nhân giải thích cho tất cả những biến chứng tim mạch do hội chứng chuyển hóa ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc an thần kinh gây tăng cân. Tuy nhiên nguy cơ hội chứng chuyển hóa gây ra biến chứng tim mạch của một vài loại thuốc an thần kinh không chỉ đơn thuần giải thích là do tăng sự ăn ngon miệng và tăng cân mặc dù đây là những bước đầu tiên cho quá trình hội chứng chuyển hóa. Một vài thuốc gây tăng triglyceride và gây ra kháng insulin theo cách mà không thể giải thích được là do tăng cân. Tình trạng này có thể xảy ra ở nhiều bệnh nhân chỉ có sự tăng cân đơn thuần nhưng nó cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân sử dụng an thần kinh không điển hình trước khi xuất hiện tăng cân và được cho là có sự tác động lên thụ thể điều hòa hoạt động của insulin của thuốc [14],[19],[20],[21],[27].

Tất cả những chất dẫn truyền thần kinh đều bị ảnh hưởng bởi thuốc an thần kinh không điển hình: dopamin, serotonin, noradrenalin, acetylcholine, histamine đều ảnh hưởng đến sự điều hòa thức ăn ăn vào, sự giải phóng insulin và chuyển hóa đường. Vì vậy những thuốc này đều ảnh hưởng đến cân nặng của người bệnh trong đó có olanzapin [20],[28].

Theo Wesley K Kroeze, S.J.H., Beth A Popadak, Sean M Renock [29] sự gắn kết của thuốc cao với H1 thì nguy cơ tăng cân càng cao và thường là nguyên nhân gây tăng cân trong thời gian ngắn ban đầu mới dùng thuốc.

1.3.3.2. Cơ chế hội chứng chuyển hóa liên quan đến thụ thể X

Có một giả thuyết rằng có thụ thể X có vai trò quan trọng trong cơ chế gây ra hội chứng chuyển hóa với giả thuyết rằng chúng có tham gia vào việc làm tăng triglyceride và kháng insulin. Cho đến bây giờ giả thuyết này vẫn được tiếp tục nghiên cứu nhiều nhưng người ta vẫn còn chưa xác định được một cách chính xác. Việc tăng nhanh triglyceride ngay từ khi mới sử dụng một vài loại an thần kinh không điển hình và giảm nhanh chóng triglyceride ngay sau khi ngừng sử dụng loại an thần kinh đó gợi ra một cơ chế về dược lý học chưa được biết đến về nguyên nhân của sự thay đổi này, mặc dù vẫn còn bị nghi ngờ. Giả thuyết hoạt động của thuốc an thần kinh không điển hình với hoạt động của thụ thể này được thể hiện trong hình 1.11 nơi mà những tổ chức mỡ, gan và cơ xương tất cả đều có sự kháng insulin khi cơ thể được sử dụng một loại thuốc an thần kinh nào đó [4].



Hình 1.11. Cơ chế kháng insulin ở bn dùng thuốc an thần kinh không điển hình [4]

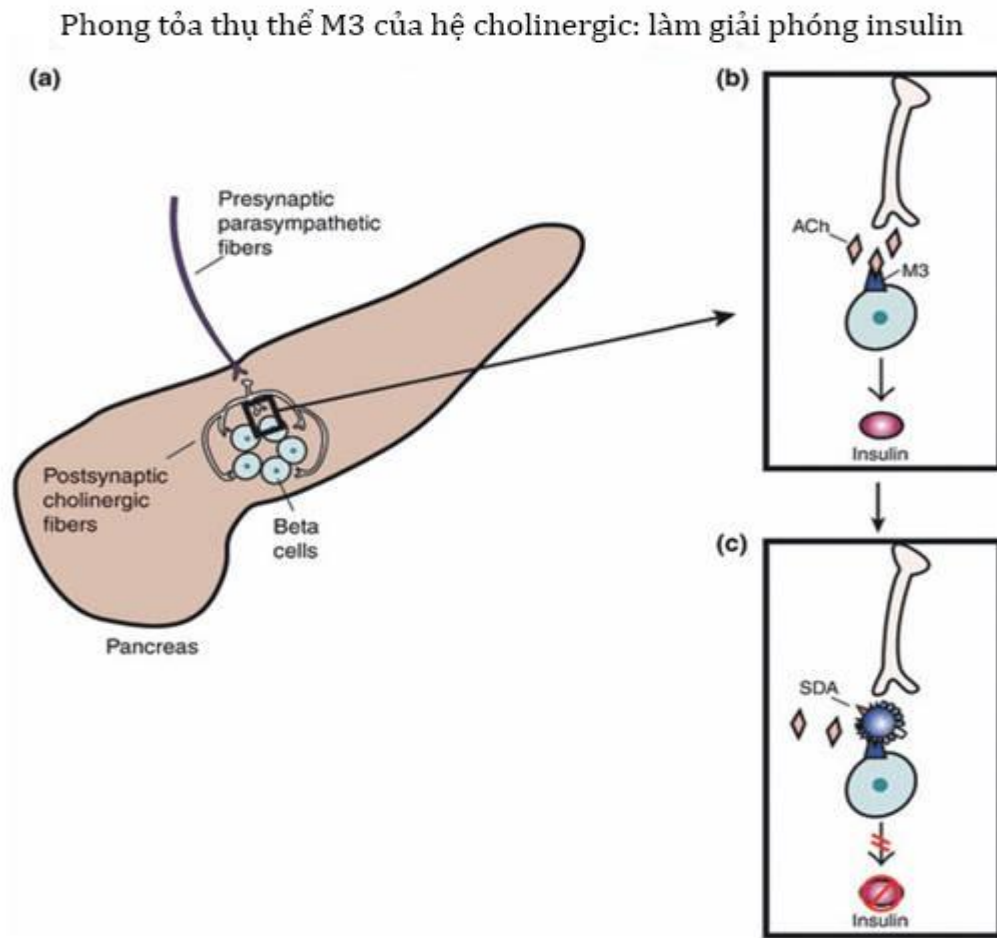
1.3.3.3. Cơ chế hội chứng chuyển hóa liên quan đến thụ thể M3

M3 được cho là có vai trò trong các biến chứng nặng của rối loạn chuyển hoá, đó là liên quan đến hôn mê tăng áp lực thẩm thấu và đái tháo đường nhiễm toan xeton.

Một vấn đề nghiêm trọng có liên quan đến hội chứng chuyển hóa gây đe dọa tính mạng người bệnh nhưng ít gặp được biết đến có liên quan đến thuốc an thần kinh không điển hình, gây ra những cái chết đột ngột gọi là đái đường do nhiễm toan xe tôn (Diabetic Ketoacidosis – DKA) hoặc liên quan đến một tình trạng hôn mê tăng áp lực thẩm thấu do đường huyết (Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome - HHS). Cơ chế của những biến chứng này đang được nghiên cứu và có lẽ rất phức tạp, do nhiều yếu tố. Trong một vài trường hợp có lẽ người bệnh không được chẩn đoán tình trạng kháng insulin, tiền đái tháo đường hoặc đái tháo đường, những người đang trong tình trạng tăng insulin máu trong quá trình hội chứng chuyển hóa[15],[30],[31].

Một nguyên nhân gây ra tình trạng này ở một vài bệnh nhân sử dụng olanzapin và clozapin là sự phong tỏa thụ thể M3 của hệ muscarinic cholinergic. Điều đó có nghĩa là việc bài tiết insulin được điều khiển bởi các tế bào thần kinh của hệ cholinergic phó giao cảm điều khiển tuyến tụy và tác động lên thụ thể M3 ở sau khớp thần kinh ở trên tế bào β của đảo tụy, tế bào bài tiết insulin [32]. Nếu điều này xảy ra ở những bệnh nhân phụ thuộc vào sự điều khiển giải phóng insulin của hệ cholinergic, có thể trở thành yếu tố gây ra sự giảm insulin và dẫn tới DKA/ HHS. Sự giải thích này tuy nhiên vẫn còn bị nghi ngờ và có nhiều bệnh nhân không có vấn đề gì với sự bài tiết insulin khi M3 bị phong tỏa, vì vậy đây mới chỉ là một trong số nhiều giả thuyết có thể giải thích tình trạng DKA/HHS ở những bệnh nhân nhạy cảm với việc sử dụng thuốc an thần kinh không điển hình. Vì sự nguy hiểm của DKA/ HHS, một

điều quan trọng là cần phải biết bệnh nhân ở vị trí nào trong sơ đồ hội chứng chuyển hóa trước khi chỉ định cho bệnh nhân dùng thuốc an thần kinh, đặc biệt với những bệnh nhân có tăng insulin máu, tiền đái tháo đường, hoặc đái tháo đường. Một điều quan trọng nữa là cần theo dõi và quản lý hội chứng chuyển hóa cũng như những rối loạn liên quan có thể xảy ra ở những bệnh nhân được chỉ định dùng thuốc an thần kinh [28].



Hình 1.12. Cơ chế gây giảm tiết insulin ở bệnh nhân dùng an thần kinh không điển hình [4]

1.3.3.4. Cơ chế liên quan đến hệ thống thụ thể adrenergic

Bên cạnh việc phong tỏa các thụ thể của hệ histamin, thuốc an thần kinh không điển hình còn ảnh hưởng đến hệ thần kinh giao cảm thể hiện qua hệ thống adrenergic. Có hai nhóm thụ thể của hệ adrenergic, α và β , với một vài phân nhóm, và cả hai loại này có ảnh hưởng ngược nhau đến tế bào mỡ [24],[33].

Thụ thể α_1 được phát hiện thấy đầu tiên ở khoang bụng và ở màng của những tế bào mỡ ở bụng. Tác dụng là hoạt hóa phosphoinositide và tăng nồng độ ion canxi. Tuy nhiên vai trò về sinh lý của ion canxi trong điều hòa sự phân giải lipide còn chưa rõ ràng. Thụ thể α_1 của hệ adrenergic đã được xác định và có vai trò trong các tế bào mỡ nâu. Chức năng của những tế bào mỡ này là tạo ra nhiệt. Một vài thuốc an thần kinh không điển hình thể hiện sự gắn kết cao với thụ thể α_1A/B và α_2A/B , đặc biệt là clozapin và risperidon, điều này có sự tác động không tốt tới tỉ lệ phân giải lipide và cân nặng cơ thể. Tác giả Flechtner và cộng sự đã đánh giá tổ chức mỡ ở những người béo phì nặng và xác định rằng thụ thể α_1 có liên quan đến điều hòa sự phân giải lipide và vi tuần hoàn ở tổ chức mỡ. Vì vậy, những thuốc kích thích hệ thống adrenergic được cho là làm giảm tăng cân gây ra bởi olanzapin. Hơn thế nữa vai trò của thụ thể α_1 trong việc rối loạn điều hòa glucose gây ra bởi AAP đã được đưa ra bởi người ta thấy rằng có sự tăng đường máu khi thụ thể α_1 bị phong tỏa. Tương tự như vậy, những hiểu biết gần đây cho thấy rằng thụ thể α_2 và sự chuyển hóa glucose có liên quan đến nhau. Phong tỏa thụ thể α_2 trước khi điều trị có tác dụng giảm sự tăng đường huyết gây ra bởi clozapin.

Liên quan đến thụ thể β_3 của hệ adrenergic có vai trò trong tăng cân và hội chứng chuyển hóa do thuốc an thần kinh olanzapin, người ta cho rằng có vai trò của gen trong gây ra tăng cân và hội chứng chuyển hóa. Sự biến đổi gen của các thụ thể 5HT_{2A/2C}, những phân nhóm của G protein β , và thụ thể β_3

adrenergic được coi như là một yếu tố nguy cơ về gen đối với những trường hợp tăng cân liên quan đến sử dụng olanzapin và cũng thể hiện hậu quả về mặt gen học với những trường hợp tăng cân. Hơn thế nữa sự liên quan giữa tình trạng béo phì và nhiều dạng thụ thể β_3 đã được mô tả trong quần thể bệnh nhân tâm thần phân liệt. Gen chi phối thụ thể β_3 được thấy rõ ở chuột và ảnh hưởng đến tế bào mỡ ở hệ thống tiêu hóa. Những thụ thể này được cho là điều hòa sự phân giải mỡ và sự chuyển hóa mỡ của cơ thể. Mặc dù có nhiều phân tích nghiên cứu như vậy nhưng cơ chế của sự liên quan giữa các thụ thể của hệ adrenergic với hội chứng chuyển hóa liên quan đến an thần kinh còn chưa rõ ràng và cần phải nghiên cứu thêm.

1.3.3.5 Cơ chế liên quan đến thụ thể insulin

Thụ thể insulin là thụ thể dẫn truyền tyrosin kinase xuyên màng được hoạt hóa bởi insulin và yếu tố tăng insulin I và II. Về mặt chuyển hóa, những thụ thể này có vai trò quan trọng trong điều hòa sự ổn định của glucose trong cơ thể. Rối loạn hoạt động của thụ thể này dẫn đến biểu hiện trên lâm sàng là sự kháng insulin, biểu hiện là đái tháo đường typ 2, béo phì, ung thư, cao huyết áp và những rối loạn tim mạch. Đặc biệt là sự kháng insulin xảy ra khi sự nhạy cảm với insulin ở các tổ chức như cơ xương, tổ chức mỡ, gan không có khả năng đáp ứng với insulin và dẫn đến những bệnh lý mãn tính. Tuy nhiên cơ chế chính xác của kháng insulin còn chưa được rõ ràng [34],[35].

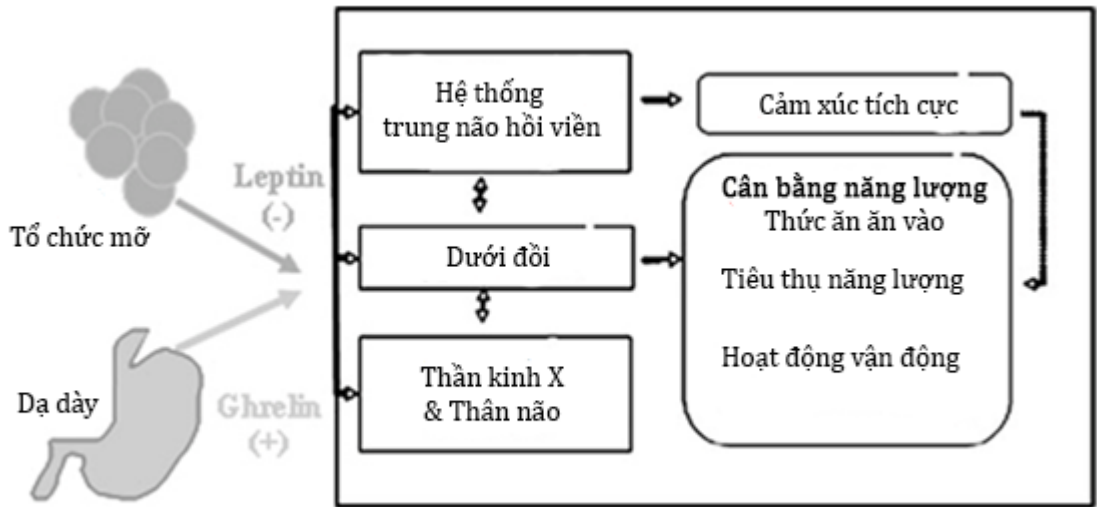
Olanzapin được cho là tạo ra hoạt động của men Neu3 sialidase làm yếu đi hoạt động phosphoryl hóa của $IR\beta$ và IRS1 gây ra sự kháng insulin. Sự thay đổi nồng độ glucose trong cơ thể và hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin là do sự kháng insulin trong khi tế bào beta ở tụy không bị ảnh hưởng gì bởi sự điều trị này. Cơ chế chính xác của

olanzapin gây ra kháng insulin vẫn chưa được biết rõ ràng nhưng người ta cho rằng olanzapin ức chế sự kích thích insulin của thụ thể IRS1 có liên quan đến hoạt động của PI3K [36].

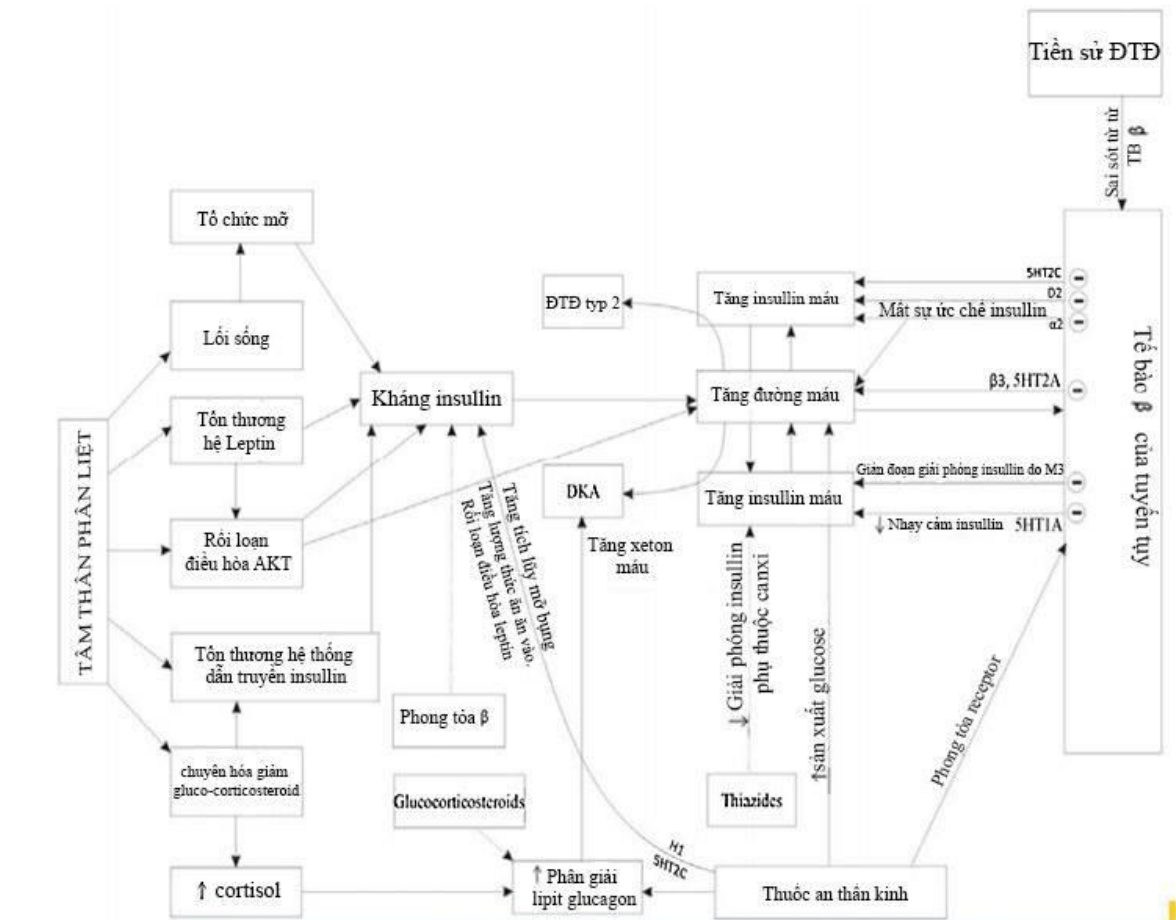
Ngoài ra việc điều trị bằng olanzapin còn làm tăng một loại hormon liên quan đến tăng cân đó là leptin. Leptin kiểm soát lượng thức ăn thu nạp vào cơ thể và tăng lên khi được điều trị bằng olanzapin hoặc clozapin. Những người béo thì nồng độ leptin cao hơn những người không béo và những người béo có sự kháng lại với hiệu quả của leptin. Đây cũng được cho là một nguyên nhân gây tăng cân [35],[37],[38],[39].

Bên cạnh leptin còn có một loại hormone là protein do dạ dày tiết ra đó là ghrelin, sự bài tiết hormone này phụ thuộc vào tình trạng thức ăn ở dạ dày. Nhiều nghiên cứu thấy có mối liên hệ giữa hội chứng chuyển hóa và sự giảm nồng độ ghrelin. Tuy nhiên cơ chế về sự ảnh hưởng của cả hai loại leptin và ghrelin đến tăng cân do thuốc an thần kinh còn chưa được rõ ràng. Cả hai loại hormone peptid này đều liên quan đến sự điều hòa cân bằng năng lượng trong cơ thể [40]. Có sự tăng cao nồng độ insulin, leptin và giảm nồng độ ghrelin ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin, một sự tương tự thấy được ở bệnh nhân có biểu hiện rối loạn ăn uống [21],[41].

Có một loại peptide là adiponectin được giải phóng ra bởi tổ chức mỡ, là một yếu tố bảo vệ cơ thể khỏi những hội chứng chuyển hóa. Loại peptid này có tác động ngược lại với cơ thể khi người bệnh sử dụng an thần kinh hoặc những thuốc có liên quan đến tăng cân khác [35].



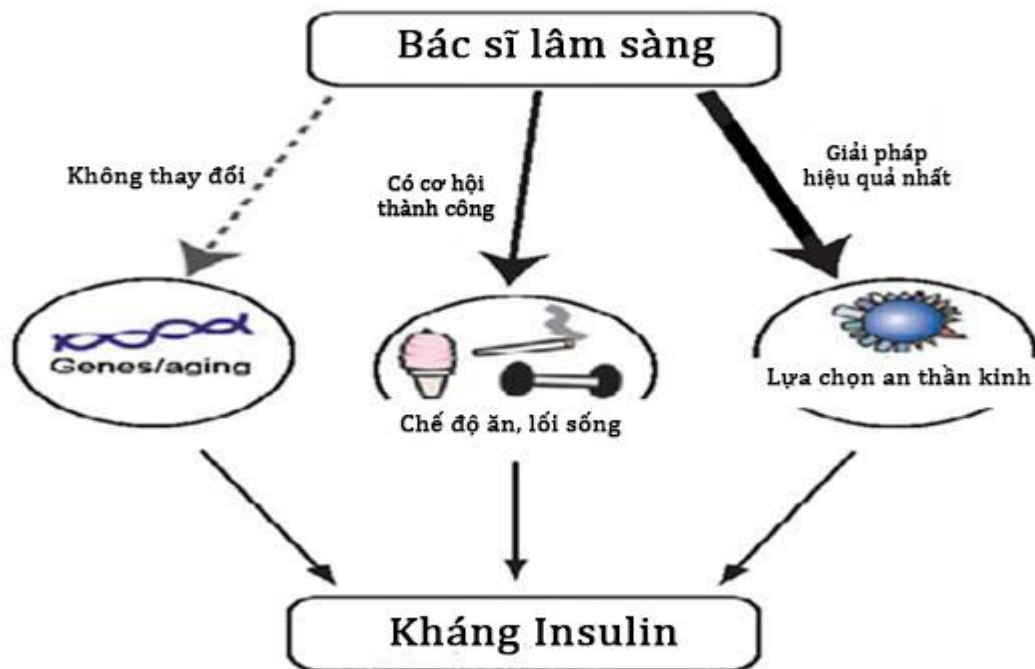
Hình 1.13. Vai trò của leptin và Ghrelin trong kiểm soát chế độ ăn[40]



Hình 1.14. Mối liên hệ giữa tâm thần phân liệt, thuốc an thần kinh và cơ chế hội chứng chuyển hóa [25]

1.4. ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA DO OLANZAPIN

Người ta nhận thấy rằng, bước đầu tiên của hội chứng chuyển hóa là tăng cân và béo phì có liên quan rõ rệt với thuốc an thần kinh không điển hình, sau đó sẽ dẫn đến tăng nguy cơ rối loạn mỡ máu, đái tháo đường và phát sinh những nguy cơ đối với bệnh lý tim mạch. Các bước hình thành của hội chứng chuyển hóa bắt đầu từ tăng cảm giác ngon miệng và tăng cân, dẫn đến béo phì, rồi kháng insulin, và rối loạn lipid máu với sự tăng lên của thành phần triglyceride. Cuối cùng thì sự tăng insulin trong máu dẫn đến sự suy tế bào β của tuyến tụy, dẫn đến tiền đái tháo đường và dẫn đến đái tháo đường. Khi đái tháo đường đã xuất hiện thì những nguy cơ cho các bệnh lý tim mạch tăng, đây là những nguy cơ dẫn đến chết khi tuổi còn trẻ.



Hình 1.15. Hội chứng chuyển hóa, chúng ta có thể làm được gì?[4]

Để tránh tác dụng phụ về hội chứng chuyển hóa do an thần kinh không điển hình gây ra có nhiều hướng xử lý.

1.4.1. Theo dõi bệnh nhân trước và trong quá trình điều trị

Theo dõi các chỉ số cần thiết bao gồm: cân nặng, BMI, triglyceride, đường máu, huyết áp tại lần thăm khám đầu tiên và những thời điểm khám tiếp theo, thường là trong khoảng thời gian 4 - 6 tháng sau đó. Và lý tưởng thì tất cả các bệnh nhân cần được làm nghiệm pháp dung nạp glucose như là một phương pháp nhạy cảm nhất để phát hiện ra đái tháo đường. Đo lượng đường trong máu ít nhạy hơn. Huyết áp nên được kiểm tra vào lần khám đầu tiên và thường xuyên trong quá trình điều chỉnh liều thuốc. Lipid máu (cholesterol toàn phần và triglyceride) nên được đánh giá thời điểm khám đầu tiên, sau đó ba tháng và tiếp theo là hàng năm. Những bệnh nhân điều trị bằng olanzapin, clozapin, quetiapin nên định lượng nồng độ lipid máu ba tháng một lần trong năm đầu tiên. Cân nặng, gồm cả vòng eo và BMI cần được đánh giá tại thời điểm khám bệnh lần đầu và sau đó cứ ba tháng một lần trong một năm đầu tiên, sau đó là theo dõi hàng năm [14],[42].

Theo khuyến cáo của hiệp hội đái tháo đường Mỹ, cân nặng bệnh nhân cần được theo dõi ở các thời điểm 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần khi bắt đầu sử dụng thuốc an thần kinh, sau đó ba tháng một lần [43].

Những xét nghiệm cần phải đánh giá ở thời điểm đầu tiên, sau đó là 4 tuần, tám tuần và 12 tuần, sau đó ba tháng một lần và tiếp theo đó là mỗi năm một lần với các chỉ số như cân nặng, BMI, vòng eo, đường máu, lipid máu [15],[44],[45]

Theo bốn tổ chức của Mỹ là hiệp hội đái tháo đường Mỹ, hiệp hội các nhà nội tiết lâm sàng Mỹ, hiệp hội Tâm thần Mỹ, hiệp hội nghiên cứu về béo phì Bắc Mỹ khuyến cáo cần phải theo dõi các chỉ số cân nặng, BMI, vòng eo, huyết áp, glucose máu, lipid máu khi bắt đầu sử dụng an thần kinh không điển hình tại thời điểm bắt đầu, 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần và sau đó là ba tháng một lần [46].

1.4.2. Chế độ tập luyện vận động và dinh dưỡng

Với người bệnh tâm thần phân liệt, bên cạnh vấn đề về tâm lý kỳ thị còn có những triệu chứng âm tính của bệnh, những triệu chứng âm tính thứ phát gây ra bởi an thần kinh dẫn đến người bệnh thu rút các mối quan hệ xã hội, ít tiếp xúc với bên ngoài. Vì vậy, việc hướng dẫn bệnh nhân tập luyện vận động và chế độ dinh dưỡng vừa có vai trò trong điều trị vừa có tác dụng hạn chế tăng cân do thuốc an thần kinh. Những yếu tố về lối sống ảnh hưởng đến hội chứng chuyển hóa là những thói quen không lành mạnh như hút thuốc lá, uống rượu, ngủ không khoa học, không vận động thể lực và chế độ dinh dưỡng không khoa học [47],[48].

Một chế độ ăn mục tiêu kiểm soát đường huyết, phòng tăng huyết áp, kiểm soát cân nặng được hướng dẫn áp dụng với người bệnh tâm thần phân liệt như sau:

+ Chế độ ăn giảm bớt calo, điều chỉnh cân nặng phù hợp:

Các loại gạo, ngô, mì, khoai, sắn nên chọn các loại như gạo nứt, bánh mỳ đen hoặc ngũ cốc xay xát dôi thay cho gạo trắng, bún, phở, bánh đúc... nên ăn các sản phẩm từ đậu tương như đậu phụ, tào phớ...

Ăn các loại thực phẩm giàu đạm nguồn gốc động vật ít béo như thịt nạc, cá nạc, tôm...

Ăn dầu thực vật: Dầu đậu nành, dầu hướng dương, dầu vừng...

Ăn các loại quả có hàm lượng đường ít, trung bình như thanh long, bưởi, ổi, cam, đu đủ chín....

Ăn nhiều loại rau

Hạn chế ăn các loại như: Miến dong, bánh mỳ trắng, khoai củ chế biến dưới dạng nướng, phủ tạng động vật như: tim, gan, bầu dục, mỡ động vật, các loại hoa quả có hàm lượng đường cao như táo, na, nhãn, vải, mít, chuối, hồng xiêm, chôm chôm...

Những thực phẩm không nên dùng: Các loại kẹo ngọt chứa nhiều đường, các loại hoa quả sấy khô, rượu, bia nước giải khát có đường.

+ Chế độ tập luyện: Tập luyện đem lại nhiều lợi ích cho sức khỏe cũng như việc giảm cân, giảm cholesterol toàn phần máu, hạn chế xơ vữa động mạch, làm giãn và tăng tính đàn hồi của các mạch máu trong các cơ quan hoạt động, giảm sức cản ngoại biên, dẫn đến giảm huyết áp. Tập luyện đòi hỏi thời gian phải kiên trì, đều đặn, mỗi ngày từ 30-60 phút, tuần khoảng 3-4 buổi. Những biện pháp tập luyện như là phương pháp đi bộ nhanh, phương pháp chạy có hiệu quả. [27],[49],[50].

+ Bỏ thuốc lá, không uống rượu: Hút thuốc lá, uống rượu bia gặp nhiều ở những bệnh nhân tâm thần phân liệt. Hút thuốc lá ảnh hưởng đến tim mạch và gây ra nhiều biến chứng về tim mạch. Khuyến khích người bệnh cai thuốc lá giúp phòng ngừa các biến chứng về tim mạch cho người bệnh. Khuyến khích người bệnh không uống rượu bia [47],[51].

1.4.3. Thay đổi thuốc ATK

Thuốc an thần kinh không điển hình và nguy cơ tăng cân

Bảng 1.1. Sự phân loại nguy cơ tăng cân của thuốc an thần kinh đã được FDA và các chuyên gia công nhận [4].

Thuốc an thần kinh	Nguy cơ tăng cân
Clozapin	+++
Olanzapin	+++
Risperidon	++
Quetiapin	++
Ziprasidon	+/-
Aripiprazol	+/-

Bảng 1.2. Thuốc an thần kinh mới và những nguy cơ về tim mạch

Sự phân loại về nguy cơ này đã được FDA và các chuyên gia cùng nhiều nghiên cứu còn chưa đồng thuận [7], [13]

Thuốc ATK	Nguy cơ TM do RLCH/ RI lipid máu/nguy cơ ĐTĐ		
	Các chuyên gia	CATIE	FDA
Clozapin	Có nguy cơ rõ	ND	Nguy cơ ĐTĐ
Olanzapin	Có nguy cơ rõ	Có nguy cơ rõ	Nguy cơ ĐTĐ
Risperidon	Chưa kết luận	Trung bình	Nguy cơ ĐTĐ
Quetiapin	Chưa kết luận	Nguy cơ rõ	Nguy cơ ĐTĐ
Ziprasidon	Số liệu hạn chế	Nguy cơ thấp	Nguy cơ ĐTĐ
Aripiprazol	Số liệu hạn chế		

Những loại thuốc an thần kinh được ưu tiên chọn lựa chuyển sang là haloperidol, lurasidon, ziprasidon, aripiprazol và amisulpirid [35],[52].

Theo Newcomer [43] nếu cân nặng của bệnh nhân tăng >5% so với cân nặng ban đầu thì nên chuyển sang loại thuốc an thần kinh khác.

1.4.4. Metformin và hiệu quả dự phòng rối loạn chuyển hóa

Metformin là một phương thuốc thảo dược cổ có nguồn gốc từ hoa tử đinh hương ở Pháp từ thế kỷ 17 và được mô tả là có đặc tính thích hợp để điều trị các triệu chứng của những gì chúng ta biết bây giờ là bệnh đái tháo đường. Các hợp chất cụ thể của metformin (dimethyl biguanide) lần đầu tiên được tổng hợp vào năm 1922 và vào năm 1950, nhà khoa học người Pháp Jean Sterne đã chỉ ra thuộc tính metformin và đặt tên cho hợp chất Glucophage, có nghĩa là ăn glucose. Metformin được sử dụng ở Mỹ vào năm 1994 [53].

1.4.4.1. Cơ chế điều trị hội chứng rối loạn chuyển hóa của metformin

Là một thuốc điều trị đái tháo đường nhóm biguanide, là một loại thuốc rất đặc biệt bởi thuốc có hai cơ chế là vừa làm giảm cân và vừa cải thiện sự nhạy cảm với insulin, mà cả hai đặc điểm này đều xuất hiện khi bệnh nhân được điều trị bằng olanzapin.

✓ Thuốc tác động trên hoạt động của gan:

Metformin thể hiện tác dụng làm giảm glucose máu bằng cách làm giảm sự sản xuất glucose ở trong tế bào gan. Sau khi bệnh nhân sử dụng metformin, nồng độ glucose và sự tổng hợp glucose đều giảm. Ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2, sự sản xuất glucose tăng nhưng khi được điều trị bằng metformin thì 75% số bệnh nhân giảm sự sản xuất glucose từ gan. Nhiều nghiên cứu cho thấy metformin phát huy tác dụng này thông qua tác động lên hệ thống tín hiệu glucagon và ức chế men gluconeogenic ở ti lạp thể[53],[54].

✓ Thuốc làm tăng sự nhạy cảm của insulin ở ngoại biên:

Sau khi được dùng metformin, gan và cơ tích cực sử dụng glucose, tăng sự nhạy cảm của insulin tại cơ vân, tăng sự vận chuyển glucose vào trong tế bào [55].

✓ Thuốc tác động lên hệ thống đường tiêu hóa:

Tác dụng của metformin trên đường tiêu hóa được coi như một điểm tác động chính của thuốc. Metformin được cho là làm giảm sự hấp thu glucose ở ruột non, thuốc có tác dụng trên hệ thống vi sinh vật ở đường ruột, thuốc làm tăng hệ vi khuẩn đường ruột giúp giảm cân. Hormone incretin bài tiết ra từ đường tiêu hóa có vai trò quan trọng trong ổn định nồng độ glucose máu. Metformin kích thích sự bài tiết hormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Metformin có thể ức chế sự chuyển hoá của phức hợp hormone nội sinh này, dẫn đến ức chế sự ăn ngon miệng. Thuốc làm tăng loại vi khuẩn Escherichia, loại vi khuẩn có liên quan đến GLP-1. [56],[57],[58]

✓ Metformin làm giảm triglyceride trong tế bào gan và trong máu:

Metformin làm giảm triglyceride ở máu và trong tế bào gan đã được chứng minh là liên quan đến Apolipoprotein. Apolipoprotein A5 (ApoA5) đóng vai trò chính trong việc điều chỉnh chuyển hóa TG, đặc biệt là trong việc hình thành các giọt lipid trong tế bào gan. Khi điều trị bằng metformin, thuốc làm giảm ApoA5, do đó làm giảm triglyceride máu, thuốc còn ức chế sự tổng hợp lipid ở gan do đó cũng làm giảm triglyceride máu [58].

✓ Metformin có tác dụng làm giảm cân và điều trị hội chứng rối loạn chuyển hóa:

Metformin làm giảm tổ chức mỡ nội tạng và giảm chuyển hóa năng lượng, đây là cơ sở để chỉ định cho việc điều trị béo phì và hội chứng chuyển hóa. Tích lũy mỡ ở bụng là một yếu tố nguy cơ cho cho hội chứng chuyển hóa. Metformin làm giảm mỡ thông qua cơ chế tạo ra nhiệt để thích nghi. Tổ chức mỡ nâu trong cơ thể có vai trò quan trọng trong điều hòa thân nhiệt và đây là một đích tác động tới của metformin, qua đó kiểm soát cân nặng của cơ thể.

✓ Metformin điều hòa lipid trong cơ thể theo một cơ chế phức tạp.

Người ta đã nhận thấy có sự cải thiện nhẹ của cân bằng nội môi lipid đã được ghi nhận ở những bệnh nhân mắc bệnh béo phì được điều trị bằng metformin liên quan đến việc giảm biểu hiện mRNA của protein liên kết với yếu tố điều hòa Sterol 1 (SREBP-1c), ACC1 và Apo A- IV (liên quan đến bài tiết của chylomicron) [69]. SREBP-1c có thể điều hòa các enzyme tham gia vào quá trình tổng hợp acid béo như Acetyl – coA Carboxylase (ACC1) và tổng hợp FAS. Tóm lại, metformin giúp cải thiện chuyển hóa lipoprotein ruột và ức chế SREBP-1c, làm giảm tổng hợp acid béo, có thể góp phần vào tác dụng chính này trong rối loạn lipid máu ở bệnh nhân đái tháo đường.

✓ Metformin cải thiện chức năng tế bào β của tuyến tụy:

Metformin làm giảm tăng sinh tế bào β của tuyến tụy, bảo vệ tế bào β tuyến tụy chống lại sự oxi hóa gây ra bởi sự ngộ độc đường. Metformin cải thiện chức năng của tế bào β tuyến tụy khi có sự tăng các acid béo mãn tính [58].

✓ Thuốc cũng làm giảm sự kháng leptin, giảm nồng độ ghrelin, là những hocmon liên quan đến sự kiểm soát lượng thức ăn ăn vào cơ thể, do đó làm giảm sự tăng cân [59].

Đây loại thuốc có tác dụng giảm cân trong các thuốc điều trị đái tháo đường. Thuốc metformin đã được nghiên cứu nhiều trên thế giới với mục đích giảm cân cho bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng an thần kinh.

Thuốc metformin có tác dụng cải thiện đường huyết, giảm cân ở cả người đái tháo đường và ở cả người bình thường, thuốc rất ít hoặc không gây hạ đường huyết.

1.4.4.2. Chống chỉ định của metformin:

Metformin không giống như những thuốc điều trị đái tháo đường khác, thuốc không làm hạ đường huyết. Thuốc có chống chỉ định tương đối với những bệnh nhân suy thận, suy tim sung huyết. Metformin không chuyển hoá trực tiếp qua gan do đó không liên quan đến emzym cytochrome 450. Metformin liên quan đến nhiễm acid lactic, vì vậy cần thận trọng với những bệnh nhân có sự giảm oxy tổ chức, bao gồm những bệnh nhân rối loạn chức năng tim mạch hô hấp, suy giảm chức năng thận hay những bệnh nhân uống rượu nhiều, thuốc cũng có thể gây ra một vài tác dụng phụ trên hệ tiêu hoá [27],[60],[61],[62].

1.4.4.3. Tác dụng không mong muốn của metformin

Thường gặp tác dụng phụ trên hệ tiêu hoá như chán ăn buồn nôn, nôn, đầy bụng, ỉa chảy... với tỉ lệ gặp khoảng 20% bệnh nhân nhưng việc sử dụng loại phóng thích chậm và liều thấp 750 mg/ngày, hướng dẫn bệnh nhân dùng trong bữa ăn sẽ làm giảm được tác dụng của này trên hệ tiêu hoá.

Ngoài ra còn một vài tác dụng phụ khác hiếm gặp như hạ đường huyết, nhiễm acid lactic....[60],[63],[64].

Dùng lâu dài metformin có thể dẫn đến giảm vitamin B12.

Để phòng ngừa những tác dụng không mong muốn của metformin chúng ta khuyên người bệnh dùng thuốc vào trong bữa ăn để tránh tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa, dùng loại phóng thích chậm, tăng liều từ từ.

Không chỉ định metformin cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận, chức năng gan, suy tim và một vài trạng thái khác. Bổ xung vitamin B12 bằng đường tiêm hàng năm [64].

Theo Ulrike Hostalek, Mike Gwilt, Steven Hildemann [65] hiệp hội đại tháo đường quốc tế khuyến cáo dùng metformin với liều lượng từ 250mg-850mg/ ngày để làm giảm tác dụng tăng cân ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng thuốc an thần kinh olanzapin khi các liệu pháp phòng ngừa bằng cách thay đổi lối sống không có hiệu quả. Nhiều nghiên cứu khác của các tác giả trên thế giới cũng lựa chọn metformin liều 750 mg/ngày. Vì vậy chúng tôi chọn metformin 750 XR là loại phóng thích chậm.

1.5. CÁC NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI

1.5.1. Hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân tâm thần phân liệt thể paranoid điều trị bằng olanzapin

1.5.1.1. Thế giới:

Trên thế giới có rất nhiều nghiên cứu về hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin.

Theo tác giả Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S [66] nghiên cứu trên 99 bệnh nhân tâm thần phân liệt có thời gian bị bệnh chưa được trị gì là $20,5 \pm 18,5$ tháng, và được chia làm ba nhóm ngẫu nhiên: nhóm sử dụng olanzapin 35 bệnh nhân, nhóm sử dụng risperidon 33 bệnh nhân, nhóm điều trị bằng haloperidol 31 bệnh nhân và nhóm chứng có $n = 51$. Kết quả thu được ở nhóm bệnh nhân dùng olanzapin có tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa là 20%

trong đó tỉ lệ nhóm triệu chứng huyết áp và triglyceride chiếm tỉ lệ cao nhất 60%, tỉ lệ hội chứng chuyển hóa ở nhóm là 2%, tỉ lệ chung cho cả nhóm nghiên cứu là 10,1%.

Cũng đánh giá về hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân tâm thần phân liệt và các yếu tố liên quan, trong một nghiên cứu của các tác giả Albert Muh Haur Lee, Chong Guan Ng, Ong Hui Koh và cộng sự [67] nghiên cứu trên bệnh nhân tâm thần phân liệt mắc bệnh lần đầu ở bệnh viện đa khoa của Malaysia điều trị bằng các thuốc an thần kinh điển hình, không điển hình và nhóm kết hợp thuốc, các tác giả nhận thấy sau 10 năm theo dõi tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa chung là 36,2%, trong đó có 23,2% cao huyết áp, 28,1% đái tháo đường. Hội chứng chuyển hóa và những rối loạn liên quan thấy ở nhóm an thần kinh không điển hình clozapin và olanzapin nhiều hơn ở nhóm dùng an thần kinh điển hình.

Trong một nghiên cứu khác của tác giả Seow, L. S. Chong, S. A. Wang, P và cộng sự [68] đã tiến hành ở Viện sức khỏe Tâm thần Singapor. Các tác giả đã nghiên cứu trên bệnh nhân tâm thần phân liệt nằm điều trị tại bệnh phòng dành cho bệnh nhân mãn tính có thời gian điều trị tối thiểu là 1 năm có tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa là 26,9%. Những đối tượng này có thời gian bị bệnh kéo dài là 26,6 năm, thời gian điều trị trung bình 8,8 năm và tuổi trung bình là 56,1 năm. Trong nghiên cứu này các tác giả nhận thấy là ở bệnh nhân điều trị nội trú, tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa thấp hơn so với bệnh nhân điều trị ngoại trú.

Theo nghiên cứu của các tác giả Jung Sun Lee, Jun Soo Kwon, Daeho Kim và cộng sự [69] là một nghiên cứu đa trung tâm, nghiên cứu vừa cắt ngang vừa nghiên cứu quan sát trên bệnh nhân được chẩn đoán là bệnh tâm thần phân liệt hoặc phân liệt cảm xúc theo tiêu chuẩn của DSM-IV-TR ở 16 bệnh viện trong đó có ba bệnh viện về tâm thần và 13 bệnh viện của trường đại

học có liên quan với lứa tuổi của bệnh nhân từ 18 - 65 được chỉ định điều trị an thần kinh trong thời gian từ 2011 đến 2013. Kết quả của nghiên cứu như sau: trong số 842 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu tỉ lệ gặp MetS chung là 36,5% (n=307), và có sự thấp hơn một cách đáng kể ở bệnh nhân nữ (nữ là 32,2% và nam là 40,8% với $p < 0,001$). Tỉ lệ các thành phần của hội chứng chuyển hóa thay đổi từ 35% đến 50%: tăng đường huyết 35%, tăng triglyceride 38%, tăng huyết áp 38,1%, giảm HDL- cholesterol 42,4%, béo bụng 49,5%. Béo bụng chiếm tỉ lệ lớn nhất đối với cả hai giới, nam 51,3% nữ 47,8%. Có sự khác nhau đáng kể giữa hai giới về tỉ lệ tăng huyết áp, nam 44,4% và nữ 32%. Trong nghiên cứu này các tác giả cũng thống kê tỉ lệ hội chứng chuyển hóa gặp ở các thuốc an thần kinh khác nhau. Tỉ lệ này có sự khác nhau giữa các thuốc nhưng sự khác nhau này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,762$. Trong số 338 bệnh nhân đơn trị liệu, tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa là 18,8% với quetiapin, 22,0% với aripiprazon, 33,3% với amisulprid và paliperidon, 34% với olanzapin, 35% với risperidon, 39,45% với haloperidol, 44,7% với clozapin.

Trong một nghiên cứu phân tích gộp về tỉ lệ hội chứng chuyển hóa và những bất thường về chuyển hóa ở bệnh nhân tâm thần phân liệt và những rối loạn tâm thần liên quan, các tác giả Mitchell, Alex J. Vancampfort, Davy Sweers và cộng sự [70] đã phân tích tổng hợp 126 nghiên cứu với 25 692 bệnh nhân tâm thần phân liệt, 46 nghiên cứu là bệnh nhân nội trú và 49 bệnh nhân ngoại trú, thời gian bị bệnh trung bình là 10,4 năm. Tỉ lệ hội chứng chuyển hóa chung là 32,5%, tỉ lệ với tiêu chuẩn ATP III là 32,8%, tỉ lệ theo tiêu chuẩn ATP III –A là 28,6%. ở nhóm bệnh nhân dùng thuốc clozapin, tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa là 51,9%, ở nhóm dùng olanzapin tỉ lệ này là 28,2%. Trong nghiên cứu này, các tác giả nhận thấy tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa giữa nam và nữ không có sự khác nhau.

Theo tác giả Kemp, D. E. Correll, C. U. Tohen, M và cộng sự, [71] nghiên cứu trên 107 người trẻ được chẩn đoán và điều trị tâm thần phân liệt

bằng olanzapin trong thời gian 6 tuần, được chia làm hai nhóm nhóm dùng placebo và nhóm dùng olanzapin, kết quả thu được nhóm dùng Olanzapin tăng $4,3 \pm 3,3$ kg, trong khi đó nhóm dùng placebo tăng $0,1 \pm 2,8$ kg ($p < 0.001$). Mức độ tăng $\geq 7\%$ trong lượng cơ thể cũng có sự khác nhau đáng kể giữa hai nhóm $45,8\%$ so với $14,7\%$ với $p = 0,002$).

Ngoài ra có rất nhiều nghiên cứu khác của các tác giả trên thế giới về những rối loạn chuyển hóa liên quan như cân nặng, BMI, triglyceride, cholesterol toàn phần...

Trong nghiên cứu của tác giả McQuade, R. D. Stock, E. Marcus, R và cộng sự nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên mù đôi ở Mỹ, Canada, Argentina, Mexico, Brazil ở 161 bệnh nhân tâm thần phân liệt theo tiêu chuẩn DSM IV trong thời gian 26 tuần, các tác giả nhận thấy những bệnh nhân điều trị bằng olanzapin có mức tăng cân trung bình là 4,23 kg, tỉ lệ 37% bệnh nhân có mức tăng cân $\geq 7\%$ trọng lượng cơ thể và các chỉ số về lipid máu đều tăng lên ở bệnh nhân điều trị bằng olanzapin [72].

Theo tác giả Meyer và cộng sự [15] trong một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng thuốc an thần kinh về hiệu quả phòng ngừa, hơn 600 bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin các tác giả nhận thấy tỉ lệ hội chứng hội chứng chuyển hóa tăng lên từ 34,8% ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu thành 43,9% sau ba tháng. Cũng theo [15] nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin có hội chứng chuyển hóa chiếm 20% trong khi đó ở nhóm dùng placebo tỉ lệ chỉ là 13%. Nhóm bệnh nhân này cũng thể hiện sự tăng vòng eo, tăng triglycerid cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Vòng eo tăng 1,8 cm và cũng làm tăng đáng kể nồng độ triglyceride trong máu sau 3 tháng nghiên cứu và cân nặng tăng trung bình 0,9 kg trong một tháng.

Trong một nghiên cứu của các tác giả Jean-Pierre Lindenmayer, Pal Czobor, Jan Volavka và cộng sự về sự thay đổi của glucose và cholesterol toàn

phần ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng thuốc an thần kinh điển hình và không điển hình, các tác giả đã dùng phương pháp nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi trong thời gian 14 tuần với các bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc phân liệt cảm xúc điều trị ngẫu nhiên bằng clozapin, olanzapin, risperidon hoặc haloperidol. Kết quả thu được ở nhóm 26 bệnh nhân dùng olanzapin có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê về nồng độ glucose máu ở thời điểm 14 tuần, nồng độ glucose từ 91,7mg/dl tăng lên 105,5mg/dl với $p < 0,02$. Còn nồng độ cholesterol toàn phần máu ở nhóm bệnh nhân dùng olanzapin đều có sự tăng lên đáng kể so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu ở thời điểm 8 tuần và 14 tuần với $p < 0,05$. Cũng trong nghiên cứu này các tác giả nhận thấy nhóm bệnh nhân dùng olanzapin gây tăng cân 7,4 kg sau 14 tuần và các tác giả cũng nhận thấy có sự liên quan giữa tăng cân và tăng cholesterol toàn phần máu [73].

Cũng đánh giá về sự thay đổi nồng độ glucose và lipid máu ở bệnh nhân tâm thần phân liệt, rối loạn dạng phân liệt, hoặc phân liệt cảm xúc (theo tiêu chuẩn chẩn đoán ICD-X) được điều trị bằng thuốc an thần kinh có một nghiên cứu của tác giả Kaushal, J. Bhutani, G. Gupta, R. tiến hành trên 60 bệnh nhân. Đây là một nghiên cứu lâm sàng mở, ngẫu nhiên, có đối chứng, tiến cứu tiến hành tại khoa dược lý và tâm thần học của viện khoa học y học thuộc Rohtak, Ấn độ. Sáu mươi bệnh nhân được chia làm hai nhóm mỗi nhóm 30 bệnh nhân được điều trị bằng olanzapin hoặc risperidon. Những bệnh nhân này được đánh giá về sự thay đổi nồng độ glucose và lipid máu bao gồm triglycerides [TG], HDL – cholesterol toàn phần, LDL – cholesterol toàn phần, VLDL-cholesterol và cholesterol toàn phần sau tám tuần điều trị. Sau bốn tuần điều trị sự khác nhau giữa các chỉ số này so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê nhưng ở thời điểm 8 tuần thì các chỉ số nghiên cứu có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Các tác giả đã

kết luận olanzapin làm tăng đáng kể lipid máu so với các thuốc an thần kinh khác, tăng các thành phần TG, VLDL – cholesterol và cholesterol toàn phần [2].

Theo nghiên cứu của tác giả Grootens, K. P. van Veelen, N. M. Peuskens, J [74] thì 74 bệnh nhân tâm thần phân liệt hay phân liệt cảm xúc hoặc rối loạn loại phân liệt theo tiêu chuẩn chẩn đoán của DSM IV tuổi từ 18-40 được chọn lựa từ bốn bệnh viện của Hà lan và ở Bỉ được đưa vào nghiên cứu. Về hiệu quả điều trị, có 61% bệnh nhân điều trị bằng olanzapin có đáp ứng lâm sàng và 35% đủ tiêu chuẩn về thuyên giảm bệnh, đánh giá theo thang PANSS. Tỷ lệ bệnh nhân mô tả gặp tác dụng không mong muốn chủ yếu là phản nản tăng cân và tăng sự ăn ngon miệng, ngoài ra có những tác dụng không mong muốn khác như tác dụng phụ ngoại tháp, rối loạn chức năng tình dục, đau đầu... với tỷ lệ thấp. Những bệnh nhân được điều trị bằng olanzapin sau 8 tuần có mức tăng cân là 6,8kg và mức tăng $\geq 7\%$ trọng lượng cơ thể là 64,5%. Olanzapin cũng liên quan đến tăng nồng độ cholesterol toàn phần, triglycerides, tăng men gan.

1.5.1.2. Việt nam

Ở Việt nam, những nghiên cứu về hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân tâm thần phân liệt liên quan đến điều trị bằng olanzapin còn chưa nhiều.

Năm 2017, trong nghiên cứu của tác giả Trịnh Thị Bích Huyền ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin và risperidon, sau 4 tuần nghiên cứu, những bệnh nhân được điều trị bằng olanzapin có mức tăng cân ở bệnh nhân là 2,19kg.

1.5.2. Hiệu quả dự phòng hội chứng chuyển hóa của metformin

1.5.2.1. Thế giới

Nghiên cứu về dự phòng hội chứng chuyển hóa và những rối loạn liên quan của thuốc olanzapin ở bệnh nhân tâm thần phân liệt trên thế giới cũng tiến hành nhiều và kết quả còn chưa thống nhất, có những nghiên cứu kết quả

cho thấy metformin có hiệu quả, có những nghiên cứu chưa thấy có hiệu quả dự phòng.

Trong nghiên cứu của tác giả Chen, C. H., Chiu, C. C., Huang, M. C và cộng sự trên 24 bệnh nhân tâm thần phân liệt đã được điều trị bằng olanzapin trong thời gian ít nhất là ba tháng, tác giả đã kết hợp điều trị những rối loạn chuyển hóa mà bệnh nhân gặp phải trong quá trình điều trị bằng olanzapin trong đó có hội chứng chuyển hóa bằng metformin 1500mg/ngày thì nhận thấy tỉ lệ hội chứng chuyển hóa giảm ở tuần thứ 8 là 50% [75].

Trong một bài tổng kết về xử lý hội chứng chuyển hóa ở trẻ em và thanh thiếu niên, các tác giả Pacifico, L., Anania, C., Martino, F và cộng sự [76] đã thống kê đưa ra nghiên cứu 9 nghiên cứu của các tác giả trên thế giới về việc sử dụng metformin để xử lý hội chứng chuyển hóa. Với liều metformin dùng từ 850mg/ngày-2000mg/ngày, kết quả thu được cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số cân nặng, glucose máu, BMI giữa hai nhóm nghiên cứu.

Trong một nghiên cứu khác về hiệu quả của metformin đối với việc cải thiện cân nặng và rối loạn lipid ở trẻ em có hội chứng chuyển hóa, các tác giả Diane Q. Luong, Robert Oster và Ambika P. Ashraf [77] sau một năm nghiên cứu sử dụng metformin với liều từ 1500mg/ngày- 2000mg/ngày đã ghi nhận thuốc có hiệu quả trong giảm BMI, cholesterol toàn phần, LDL - cholesterol và HDL - cholesterol ở trẻ có hội chứng chuyển hóa.

Theo tác giả Andrade, C. Zheng và cộng sự [78] đã tiến hành một nghiên cứu phân tích gộp so sánh hiệu quả của metformin và placebo về hiệu quả của metformin trong dự phòng rối loạn chuyển hóa do thuốc an thần kinh. Nghiên cứu phân tích gộp này gồm có 21 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng với số lượng bệnh nhân là 1574 bệnh nhân trong đó có 11 nghiên cứu xuất bản bằng tiếng Anh và 10 nghiên cứu bằng tiếng Trung, 15 nghiên cứu được tiến hành ở

Trung quốc, có 5 nghiên cứu metformin được sử dụng ngay từ đầu để phòng ngừa hội chứng chuyển hóa liên quan đến an thần kinh, còn 16 nghiên cứu còn lại metformin được sử dụng nhằm hạn chế những rối loạn chuyển hóa do an thần kinh. Cỡ mẫu trung bình của mỗi nghiên cứu là 39 - 148 (trung bình là 70), trong số 1574 bệnh nhân 778 bệnh nhân có dùng thêm metformin, 769 bệnh nhân dùng placebo. Liều metformin từ 250mg/ngày đến 1750 mg/ngày, phổ biến trong hầu hết nghiên cứu là từ 750mg/ngày - 1000 mg/ ngày. Olanzapin và clozapin là hai loại thuốc an thần kinh được nghiên cứu chủ yếu và thời gian nghiên cứu trung bình là 12 tuần (6-24 tuần) kết quả của nghiên cứu phân tích gộp thu được như sau: metformin làm giảm một cách đáng kể cân nặng, BMI và vòng eo nhưng không làm giảm chỉ số eo mỡ. Metformin làm giảm đáng kể glucose, HbA1C, nồng độ insulin, và sự kháng insulin. Metformin cũng làm giảm cholesterol toàn phần toàn phần, triglyceride, nhưng không làm giảm LDL - cholesterol, làm tăng HDL - cholesterol, thuốc không làm ảnh hưởng đến huyết áp, và có tác dụng phụ là gây buồn nôn, nôn, tiêu chảy, nhưng không làm tăng tỉ lệ ngừng sử dụng vì tác dụng này.

Một nghiên cứu khác về hiệu quả của metformin trong điều trị những rối loạn chuyển hóa của an thần kinh là của tác giả Kang, Dongyu, Jing, Zhihui, Li, Ranran và cộng sự [79] đã nghiên cứu trên 67 bệnh nhân chẩn đoán tâm thần phân liệt hay rối loạn cảm xúc lưỡng cực theo tiêu chuẩn DSM IV và điều trị bằng thuốc an thần kinh trong đó có 19 bệnh nhân điều trị bằng olanzapin. Tất cả bệnh nhân này là bệnh nhân ngoại trú điều trị tại Mental Health Institute of the Second Xiangya Hospital, Central South University, China, từ 3/2015 đến 3/2017 được dùng kết hợp metformin 1000mg/ ngày. Kết quả sau 12 tuần nghiên cứu cho thấy metformin có hiệu quả trong giảm những rối loạn cân nặng, vòng eo, glucose máu liên quan đến thuốc an thần kinh. Ở nhóm dùng metformin, chỉ số BMI giảm so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu là 1,46

kg/m², cân nặng giảm đi là 3,8 kg, vòng eo giảm đi 1,52 cm, đường huyết giảm là 0,81 mmol/l. Các tác giả kết luận mặc dù nghiên cứu này còn có những hạn chế nhưng metformin có hiệu quả trong hiệu quả làm giảm nguy cơ các yếu tố rối loạn chuyển hóa lipid, glucose, cân nặng và BMI so với giả dược hoặc các thuốc khác.

Trong một nghiên cứu phân tích gộp về hiệu quả và sự an toàn của metformin trong điều trị thừa cân và béo phì ở tuổi thiếu niên, các tác giả Bouza, C. Lopez Cuadrado, T. Gutierrez-Torres, L. F và cộng sự [60] đã tiến hành một nghiên cứu phân tích gộp gồm 9 nghiên cứu với 498 đối tượng tham dự có tuổi trung bình 14,2, chỉ số BMI là 36,4, từ năm 2011 được đưa ra phân tích. Những nghiên cứu này so sánh việc dùng metformin để điều trị béo phì và thừa cân so với phương pháp khác hoặc giả dược, liều lượng metformin sử dụng từ 1000mg/ngày- 2000mg/ngày. Kết quả phân tích các tác giả nhận thấy ở nhóm dùng metformin chỉ số BMI giảm 1,42kg/m² so với thời điểm ban đầu. Khi phân tích tác dụng của metformin trên các chỉ số cholesterol toàn phần toàn phần, HDL - cholesterol, triglyceride, LDL - cholesterol các tác giả nhận thấy không có sự khác nhau về chỉ số này so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Nghiên cứu này cũng cho thấy không có sự khác nhau về tác dụng không mong muốn của nhóm dùng metformin và nhóm dùng giả dược. Tác dụng không mong muốn ở nhóm dùng metformin hay gặp nhất là tác dụng trên hệ tiêu hóa. Các tác giả đưa ra kết luận metformin có hiệu quả làm giảm BMI và tương đối an toàn, nhưng ảnh hưởng dài hạn thì chưa có kết luận.

Trong một nghiên cứu phân tích gộp khác, tác giả Ellinger, L. K. Ipema, H. J. Stachnik, J. M [80] đã phân tích 8 nghiên cứu về hiệu quả điều trị và dự phòng của metformin đối với tác dụng gây tăng cân của thuốc an thần kinh mới. Trong hai nghiên cứu về dự phòng, hai nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng được thực hiện để đánh giá hiệu quả dự phòng của metformin đối với tăng cân do thuốc an thần kinh mới. Trong hai nghiên cứu này bệnh nhân được

điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin hoặc placebo trong thời gian từ 12-14 tuần. Tác giả Wu chọn lựa bệnh nhân là những bệnh nhân loạn thần lần đầu tiên và nhận thấy ở nhóm bệnh nhân dùng metformin mức độ tăng cân ít hơn so với nhóm dùng placebo (1,9 kg so với 6,9 kg, $p < 0,02$), chỉ số tăng BMI cũng tăng ít hơn ở nhóm bệnh nhân dùng metformin so với nhóm dùng placebo. Tác giả kết luận rằng metformin có thể làm giảm nhẹ mức độ tăng cân ở những bệnh nhân được điều trị bằng olanzapin. Tuy nhiên trong nghiên cứu của Baptista và đồng nghiệp lại thấy metformin không có hiệu quả trong dự phòng những rối loạn của hội chứng chuyển hóa do thuốc an thần kinh.

1.5.2.2. Việt Nam

Olanzapin được sử dụng nhiều ở Việt nam để điều trị bệnh tâm thần phân liệt và nhiều rối loạn về tâm thần khác nhưng nghiên cứu về dự phòng, điều trị hội chứng chuyển hóa và những rối loạn chuyển hóa liên quan do thuốc olanzapin gây ra thì chúng tôi còn chưa tham khảo được nghiên cứu nào.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Những bệnh nhân được chẩn đoán Tâm thần phân liệt thể paranoid lần đầu chưa điều trị. Khi khám lâm sàng, xét nghiệm không có biểu hiện hội chứng chuyển hóa được đưa vào nghiên cứu.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

2.1.1.1. *Bệnh nhân được chẩn đoán tâm thần phân liệt thể paranoid, theo tiêu chuẩn của ICD 10.*

Yêu cầu phải có ít nhất một nhóm triệu chứng rõ (nếu ít rõ thì phải có hai nhóm triệu chứng hay nhiều hơn nữa thuộc vào nhóm từ a đến d hoặc ít nhất phải có hai trong các nhóm liệt kê từ e đến i.

Các triệu chứng từ a đến i là:

a. Tư duy vang thành tiếng, tư duy bị áp đặt hay bị đánh cắp và tư duy bị phát thanh.

b. Các hoang tưởng bị kiểm tra, bị chi phối hay bị động, có liên quan rõ rệt với động thân thể hay các chi hoặc có liên quan với những ý nghĩ, hành vi hay cảm giác đặc biệt, tri giác hoang tưởng.

c. Các ảo thanh bình luận thường xuyên về hành vi của bệnh nhân hay thảo luận với nhau về bệnh nhân hoặc các loại ảo thanh khác xuất phát từ một bộ phận nào đó của cơ thể.

d. Các loại hoang tưởng dai dẳng khác không thích hợp về mặt văn hóa và hoàn toàn không thể có được như tính đồng nhất về tôn giáo hay chính trị hoặc những khả năng và quyền lực siêu nhân (ví dụ: khả năng điều khiển thời tiết, hoặc đang tiếp xúc với những người của thế giới khác)

e. Áo thanh dai dẳng bất cứ loại nào, có khi kèm theo hoang tưởng thoáng qua hay chưa hoàn chỉnh, không có nội dung cảm xúc rõ ràng hoặc kèm theo ý tưởng quá đáng hoặc xuất hiện hàng ngày trong nhiều tuần hay nhiều tháng.

f. Tư duy gián đoạn hay thêm từ khi nói, đưa đến tư duy không liên quan hay lời nói không thích hợp hay ngôn ngữ bịa đặt.

g. Tác phong căng trương lực như kích động, giữ nguyên dáng hay phủ định không nói hay sững sờ.

h. Các triệu chứng âm tính như vô cảm rõ rệt, ngôn ngữ nghèo nàn, các đáp ứng cảm xúc cùn mòn hay không thích hợp thường đưa đến cách ly xã hội hay giảm sút hiệu suất lao động xã hội, phải rõ ràng là các triệu chứng này không do trầm cảm hay thuốc an thần kinh gây ra.

i. Biến đổi thường xuyên và có ý nghĩa về chất lượng toàn diện của tập tính cá nhân biểu hiện như là mất thích thú, thiếu mục đích, lười nhác, thái độ mê mải suy nghĩ về bản thân và cách ly xã hội.

Về mặt thời gian

Các triệu chứng trên phải tồn tại rõ ràng trong phần lớn khoảng thời gian một tháng hay lâu hơn.

Những yêu cầu khác

Không chẩn đoán là bệnh tâm thần phân liệt nếu có các triệu chứng trầm cảm hay hưng cảm mở rộng trừ khi đã rõ là triệu chứng phân liệt xuất hiện trước các rối loạn cảm xúc.

Không chẩn đoán là tâm thần phân liệt khi có bệnh não rõ rệt hoặc bệnh nhân đang ở trạng thái nhiễm độc ma túy.

2.1.1.2. Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) thì bệnh nhân không được chẩn đoán là có hội chứng chuyển hóa hoặc những bệnh lý như đái tháo đường, tăng huyết áp... Hội chứng chuyển hóa được chẩn đoán khi có từ 3 trong nhóm 5 triệu chứng sau đây:

- Glucose máu $\geq 5,6$ mmol/L (100 mg/dL)
- Triglyceride $\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/ dL)
- HDL - cholesterol $\leq 1,0$ mmol/L (40 mg/ dL) với nam giới và $\leq 1,3$ mmol/L (50 mg/dL) với nữ giới
- Huyết áp tâm thu ≥ 130 mmHg và hoặc huyết áp tâm trương ≥ 85 mm Hg.
- Vòng eo ≥ 90 cm với nam giới và ≥ 80 cm với nữ giới.

2.1.1.3. Bệnh nhân chỉ được dùng một loại thuốc an thần kinh olanzapin, không được sử dụng kết hợp các loại thuốc an thần kinh: an thần kinh mới hoặc an thần kinh cũ. Bệnh nhân không sử dụng các thuốc kết hợp khác như thuốc chống trầm cảm, chỉnh khí sắc gây ra những tác dụng không mong muốn về chuyển hóa tương tự hoặc những thuốc có thể làm ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu.

2.1.1.4. Bệnh nhân và người nhà hoàn toàn tự nguyện tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có sử dụng các thuốc khác gây ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu như thuốc điều trị tăng huyết áp, thuốc lợi tiểu, thuốc điều chỉnh lipid máu, thuốc điều chỉnh glucose máu, thuốc giảm cân và các thuốc làm thay đổi đường máu, mỡ máu.
- Bệnh nhân không sử dụng các thuốc liên quan đến kháng insulin ví dụ như hydrochlorothiazide, furosemide, ethacrynic acid, metolazone, chlorthalidone, β -blockers, glucocorticoids, phenytoin, nicotinic acid, cyclosporine, pentamidine hoặc narcotics [81].
- Không có tiền sử sử dụng cocaine trong thời gian 30 ngày trước khi bắt đầu nghiên cứu [81].
- Bệnh nhân có trong quá trình điều trị dị ứng với olanzapin hoặc có những bệnh lý chống chỉ định dùng olanzapin, metformin.

- Bệnh nhân có ý tưởng hay hành vi tự sát, tình trạng loạn thần do bệnh lý cơ thể, lạm dụng các chất gây rối loạn tâm thần.
- Những bệnh nhân trong tình trạng rối loạn ý thức, không đủ tỉnh táo để hợp tác kể bệnh cũng như trả lời các câu hỏi của người nghiên cứu, kết hợp với người nghiên cứu khi thăm khám lâm sàng.
- Bệnh nhân có các vấn đề về thị lực, trí tuệ, ngôn ngữ không hợp tác được với bác sĩ.
- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.
- Suy thận: Creatinin máu $\geq 130 \mu\text{mol/l}$ (suy thận độ 2 trở lên).
- Bệnh lý về gan: Viêm gan mạn tính hoặc xơ gan, hoặc tăng SGOT và SGPT trong máu: $\geq 60 \text{ U/l}$ (tăng $\geq 1,5$ lần giới hạn trên của giá trị bình thường) [82].
- Những bệnh nhân đã được chẩn đoán và điều trị đái tháo đường, rối loạn mỡ máu, cao huyết áp, có hội chứng chuyển hóa trước khi nghiên cứu [66].
- Bệnh nhân đến khám lại không theo đúng lịch hẹn, gián đoạn trong dùng thuốc điều trị, không tuân thủ điều trị. bệnh nhân được gọi là tuân thủ khi bệnh nhân có thời gian sử dụng thuốc được kê đơn $\geq 80\%$ số thời gian được kê đơn loại thuốc nghiên cứu đó [83].
- Hồ sơ nghiên cứu không đầy đủ các thông tin nghiên cứu [2], [72].

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1 Thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu nghiên cứu

Đây là nghiên cứu tiến cứu, ngẫu nhiên can thiệp có đối chứng nhãn mở được tiến hành trong thời gian 12 tuần.

Cỡ mẫu nghiên cứu tính theo công thức “ước tính một tỉ lệ trong quần thể”.

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

Trong đó p là tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa của thuốc olanzapin. Theo nghiên cứu của tác giả Mitchell, Alex J., Vancampfort, Davy Sweers [70] tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa là $p=0,28$ ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin theo tiêu chuẩn Adapted ATP III.

$\alpha = 0,05$ là mức ý nghĩa thống kê, $z_{1 - \frac{\alpha}{2}} = 1,96$ là giá trị thu được từ bảng Z

ứng với giá trị $\alpha=0,05$.

δ là khoảng sai lệch mong muốn giữa tỉ lệ thu được từ mẫu nghiên cứu của chúng tôi và tỉ lệ $p=0,28$ của nghiên cứu trên [70]. Ở đây chúng tôi chọn $\delta = 0,15$.

thay số vào công thức ta có

$$n = 1,96^2 \frac{0,28(1-0,28)}{0,15^2} = 34,42$$

Vậy cỡ mẫu tối thiểu cho mỗi nhóm là 35 bệnh nhân.

Trong quá trình nghiên cứu đã chọn được 155 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, trong đó có 50 bệnh nhân bỏ cuộc, còn lại 105 bệnh nhân theo được hết quá trình nghiên cứu. Các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm: nhóm nghiên cứu và nhóm chứng, 53 bệnh nhân nhóm 1 và 52 bệnh nhân nhóm 2, hai nhóm này có sự tương đồng về các đặc điểm nghiên cứu.

Bệnh nhân không hoàn thành nghiên cứu vì những lý do như ăn sáng trước khi đến khám, không quay lại vì nghĩ bệnh của mình đã khỏi, thời gian

quay lại khám không đúng theo hẹn, điều trị tiếp ở địa phương do không có người đưa đi khám tiếp ở tuyến trung ương.

2.2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu từ 10/2016 đến 12/2018 tại Phòng khám chuyên khoa Tâm thần, khoa Khám bệnh, Bệnh viện Bạch Mai.

2.2.3. Phương pháp thu thập số liệu

Bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn lựa được đưa vào nghiên cứu theo các bước như sau:

Bước 1: Những bệnh nhân được chẩn đoán tâm thần phân liệt thể paranoid và thỏa mãn tiêu chuẩn chọn lựa, đồng ý tham gia vào nghiên cứu đến khám tại phòng khám chuyên khoa Tâm thần, khoa Khám bệnh, Bệnh viện Bạch Mai. Bệnh nhân được khám lâm sàng, cận lâm sàng, thu thập các chỉ số nghiên cứu tại lần khám đầu tiên (T0). Các chỉ số lâm sàng bao gồm: Cân nặng, chiều cao, vòng eo, huyết áp, BMI, khám lâm sàng loại trừ các bệnh lý cơ thể như tim mạch, huyết áp, hô hấp... Những chỉ số về cận lâm sàng gồm: glucose, HbA1C HDL - cholesterol, LDL - cholesterol, cholesterol toàn phần, triglycerid, chức năng gan, chức năng thận của người bệnh.

Những bệnh nhân đủ điều kiện nghiên cứu được đưa vào nghiên cứu, được phân bố ngẫu nhiên vào hai nhóm: nhóm dùng olanzapin kết hợp với metformin 750 mg/ngày (nhóm 1) và nhóm dùng olanzapin (nhóm 2). Mỗi bệnh nhân được kê đơn điều trị trong vòng một tháng, có giấy hẹn khám lại cho bệnh nhân, dặn bệnh nhân nhịn ăn trước khi đến khám bệnh. Việc chia vào nhóm đảm bảo 2 nhóm tương đồng với nhau về tuổi, giới tính...

Bước 2: Bệnh nhân được khám lại lần 2 sau 4 tuần (T1) điều trị thuốc, được đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng gồm các chỉ số nghiên cứu: cân nặng,

vòng eo, huyết áp, glucose, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, cholesterol toàn phần.

Bước 3: Bệnh nhân được khám lại lần thứ ba sau 8 tuần (T2) điều trị thuốc, được đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng gồm các chỉ số nghiên cứu: cân nặng, vòng eo, huyết áp, glucose, triglyceride, HDL- cholesterol, LDL - cholesterol, cholesterol toàn phần.

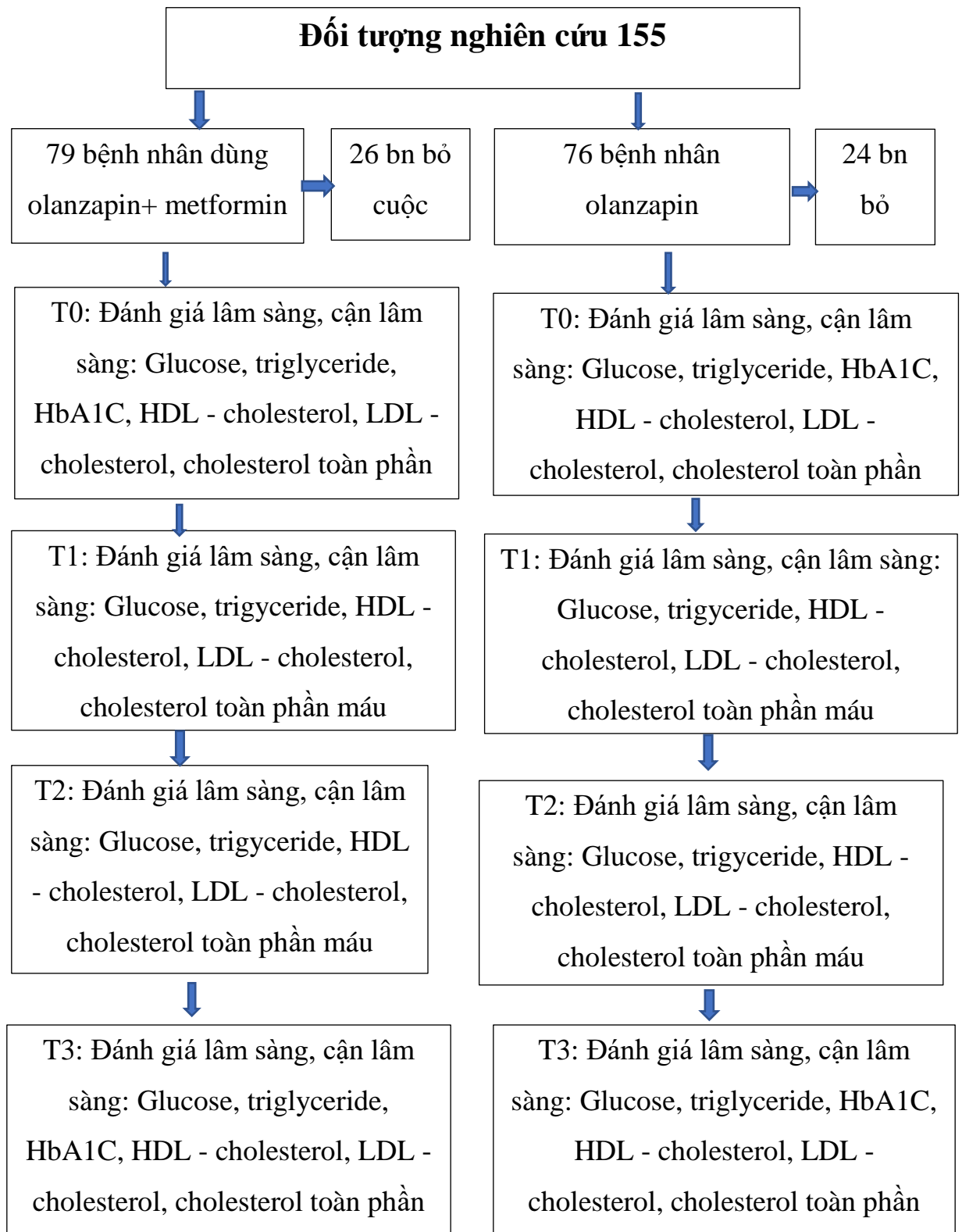
Bước 4: Bệnh nhân được khám và đánh giá lâm sàng cận lâm sàng ở lần khám thứ 4 sau khi được trị 12 tuần (T3). Đánh giá các chỉ số lâm sàng cận lâm sàng, riêng lần thứ 4 tại thời điểm T3 có đánh giá thêm chỉ số HbA1C sau 12 tuần điều trị.

Tất cả những xét nghiệm cận lâm sàng đều được thực hiện ở Khoa sinh hóa, Bệnh viện Bạch Mai.

Bệnh nhân được gọi điện liên hệ nhắc đi khám đúng hẹn, dặn dò tuân thủ theo hướng dẫn của bác sĩ, nhịn ăn trước khi đi khám lại theo hẹn.

Thuốc an thần kinh olanzapin được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi là thuốc có tên biệt dược olanxol của công ty dược phẩm Danapha Việt Nam.

Thuốc điều trị đái tháo đường metformin được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi là biệt dược Glucophage XR 750 mg của công ty Merck Sante S.A.S của Pháp.



Sơ đồ tiến hành nghiên cứu

2.3. CÁC BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU

2.3.1. Biến số về đặc điểm chung của bệnh nhân

Tên biến	Loại biến	Giá trị
Tuổi	Định lượng	Năm
Tuổi phát hiện bệnh	Định lượng	Năm
Giới	Định tính	Nam/nữ
Chiều cao	Định lượng	Mét
Cân nặng	Định lượng	Kg
Nghề nghiệp của người bệnh	Định tính	Công nhân- viên chức, làm ruộng, học sinh- sinh viên, thất nghiệp
Tình trạng hôn nhân	Định tính	Có gia đình/ly hôn/chưa kết hôn
Tiền sử gia đình về bệnh TTPL	Định tính	Có hay không
Thời gian mắc bệnh	Định lượng	Tháng

Định nghĩa biến

Tuổi: Là tuổi tại thời điểm khám (bằng năm hiện tại trừ đi năm sinh).

Tuổi phát hiện bệnh: Là tuổi bệnh nhân được chẩn đoán bệnh tâm thần phân liệt thể paranoid lần đầu.

Nghề nghiệp: Công nhân - viên chức, làm ruộng, học sinh- sinh viên, thất nghiệp.

2.3.2. Các biến số về đặc điểm hội chứng chuyển hóa ở hai nhóm nghiên cứu

2.3.2.1. Cân nặng

Là chỉ số cân nặng được ghi nhận khi bệnh nhân đến khám bệnh. Bệnh nhân được cân bằng cân mặt đồng hồ, tính bằng đơn vị kg.

Bệnh nhân được cân tại các thời điểm đến khám T0, T1, T2, T3.

Mức độ tăng cân so với thời điểm ban đầu được tính như sau:

Không tăng: Không có sự tăng cân so với thời điểm T0

Tăng mức ít: Tăng cân từ 0 - 3%

Tăng vừa: 3% -7%

Tăng nhiều: $\geq 7\%$ trọng lượng cơ thể.

2.3.2.2. *Huyết áp:*

Chỉ số huyết áp của bệnh nhân đến khám được đo bằng máy huyết áp cơ, đo tại thời điểm bệnh nhân được ngồi nghỉ trước khi đo 15 phút, được đo hai lần, mỗi lần cách nhau 5 phút.

Cao huyết áp được chẩn đoán khi huyết áp tối đa lớn hơn hoặc bằng 140 mmHg và hoặc huyết áp tối thiểu lớn hơn hoặc bằng 90 mmHg [84].

Bệnh nhân được đo tại các thời điểm đến khám T0, T1, T2, T3.

2.3.2.3. *Vòng eo:*

Chỉ số vòng eo được đo bằng thước dây tại thời điểm bệnh nhân đến khám trong tư thế đứng thoải mái hít thở bình thường, vị trí đo đi ngang qua rốn, đơn vị tính cm. Chỉ số này được đo tại các thời điểm T0, T1, T2, T3.

2.3.2.4. *Chỉ số khối cơ thể (BMI – Body mass index):*

Tính bằng cân nặng (kg) chia cho bình phương chiều cao (mét), được tính khi biết các chỉ số cân nặng và chiều cao. Chỉ số này cũng được tính cho các thời điểm T0, T1, T2, T3. Sự phân loại chỉ số BMI như sau [85]

BMI < 18,5: Thiếu cân

$18,5 \leq \text{BMI} < 24,9$: Bình thường

$25 \leq \text{BMI} < 29,9$: Thừa cân

BMI ≥ 30 : Béo phì

Với người châu Á có sự hiệu chỉnh như sau

Thừa cân khi $23 \leq \text{BMI} \leq 24,9$

Béo phì khi BMI ≥ 25 .

2.3.2.5. Glucose máu:

Được đánh giá bằng kết quả xét nghiệm máu. Máu được lấy vào buổi sáng, bữa ăn cuối cùng cách thời điểm lấy máu là khoảng 8 - 10 giờ. Glucose máu được đo tại các thời điểm T0, T1, T2, T3 và xét nghiệm được tiến hành tại khoa sinh hóa, bệnh viện Bạch Mai.

Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ:

- HbA1c \geq 6.5 %, hoặc
- Glucose máu lúc đói \geq 7 mmol/l, hoặc
- Glucose máu 2h sau NPDNG: \geq 11.1 mmol/l, hoặc
- Bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng của tăng glucose máu rõ và glucose máu bất kỳ \geq 11.1 mmol/l [86].

Theo khuyến cáo của ADA, xét nghiệm glucose máu lúc đói được coi là xét nghiệm đầu tay để chẩn đoán ĐTĐ vì xét nghiệm này dễ làm, giá thành rẻ và bệnh nhân dễ dàng chấp nhận.

2.3.2.6. Triglyceride máu:

Chỉ số triglyceride được đánh giá bằng kết quả xét nghiệm máu và máu cũng được lấy vào buổi sáng, cách thời điểm bữa ăn cuối cùng là 8 - 10 giờ. Triglyceride được lấy vào thời điểm T0, T1, T2, T3 và xét nghiệm được tiến hành tại khoa sinh hóa bệnh viện Bạch Mai.

2.3.2.7. LDL - cholesterol:

LDL - cholesterol cũng được đánh giá bằng kết quả xét nghiệm máu. Máu cũng được lấy vào thời điểm cùng với các xét nghiệm sinh hóa khác và cũng được đánh giá tại các thời điểm T0, T1, T2, T3.

2.3.2.8. HDL - cholesterol:

HDL - cholesterol được đánh giá bằng kết quả xét nghiệm máu. Máu được lấy vào thời điểm cùng với các xét nghiệm khác và được đánh giá tại thời điểm T0, T1, T2, T3.

2.3.2.9. Cholesterol toàn phần máu:

Tương tự các chỉ số khác cholesterol toàn phần máu được đánh giá tại các thời điểm T0, T1, T2, T3.

2.3.2.10. Hội chứng chuyển hóa

Là một nhóm các triệu chứng liên quan đến sự tăng cân, rối loạn lipid máu, kháng insulin. Bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng chuyển hóa khi có từ hai trong năm triệu chứng của hội chứng trở lên.

Glucose máu $\geq 5,6$ mmol/L (100 mg/dL)

Triglyceride $\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dL)

HDL - cholesterol $\leq 1,0$ mmol/L (40 mg/dL) với nam giới và $\leq 1,3$ mmol/L (50 mg/dL) với nữ giới

Huyết áp tâm thu ≥ 130 mmHg và hoặc huyết áp tâm trương ≥ 85 mm Hg.

Vòng eo ≥ 90 cm với nam giới và ≥ 80 cm với nữ giới.

Ở đây chúng tôi đã sử dụng tiêu chuẩn NCEP ATP – III-A, đường máu hạ thấp xuống là $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) theo đề nghị của hội tim mạch học Mỹ có hiệu chỉnh với người châu Á [13].

2.3.3. Các biến số về lối sống

2.3.3.1. Mức độ hoạt động thể lực:

Theo TCYTTG, phân độ mức hoạt động thể lực bao gồm: Tĩnh tại, vận động nhẹ, trung bình và vận động mức độ nặng [87].

- METs (Metabolic Equivalents): là đơn vị dùng để mô tả mức độ hoạt động thể lực, để đo lường mức chuyển hóa.

- 1 MET được định nghĩa là lượng oxy tiêu thụ khi ngồi nghỉ yên tĩnh trên ghế, và nó tương đương 0,35ml oxy/kg cân nặng/phút (khoảng 1,2kcal/phút đối với người có cân nặng 70kg). Như vậy, đối với những hoạt động yêu cầu 2 METs, tức là sẽ cần gấp 2 lần chuyển hóa khi nghỉ, và cần 0,7 ml oxy/kg/phút.

- METs dùng để phân chia mức độ hoạt động thể lực:
 - ✓ Tĩnh tại: tiêu thụ năng lượng $\leq 1,5$ METs: hoạt động ngồi yên tĩnh, nằm nghỉ, xem TV, chơi game, sử dụng máy vi tính, lái ô tô, đọc sách.
 - ✓ Hoạt động nhẹ: tiêu thụ năng lượng: 1.5 – 3 METs: làm việc nhẹ nhàng: đi dạo, dọn nhà, nấu cơm...
 - ✓ Hoạt động vừa: tiêu thụ năng lượng: 3 - 6 METs: Yêu cầu cố gắng hoạt động vừa phải và nhịp tim tăng đáng kể: Khiêu vũ, làm vườn...
 - ✓ Hoạt động mạnh: tiêu thụ năng lượng: > 6 METs: Yêu cầu cố gắng nhiều đến mức làm thở nhanh, nhịp tim tăng nhiều: chạy bộ, đạp xe nhanh...
- Bảng tính mức tiêu thụ năng lượng của các hoạt động cụ thể: phụ lục 5 [88],[89].

2.3.3.2. Thói quen uống rượu:

Theo hướng dẫn của Bộ Y tế Hoa Kỳ

- Uống rượu mức vừa phải: uống ít hơn 1 đơn vị rượu/ngày với phụ nữ và 2 đơn vị rượu/ngày đối với nam giới.
- Uống nhiều rượu: ít nhất 8 đơn vị rượu/tuần với nữ và ít nhất 15 đơn vị rượu/tuần với nam.
 - 1 đơn vị rượu tương đương 14g (17 ml) cồn nguyên chất.
 - Đồ uống có cồn tương đương 1 đơn vị rượu: 350 ml bia (5% cồn) hoặc 150 ml rượu vang (12% cồn) hoặc 50 ml rượu mạnh (40% cồn) [90].

2.3.3.3. Thói quen hút thuốc lá:

Theo WHO, hút thuốc lá là bao gồm tất cả các dạng: hút, nhai... bất cứ sản phẩm nào làm từ lá cây thuốc lá [91]

- Người hút thuốc lá hàng ngày: hút thuốc lá ít nhất 1 lần/ngày
- Người thỉnh thoảng hút thuốc lá: người có hút thuốc lá nhưng không hút hàng ngày.
- Người không hút thuốc lá: chưa bao giờ hút thuốc lá.

2.3.4. Xác định về tiền sử gia đình:

- Tiền sử về tâm thần phân liệt: Phỏng vấn người nhà về tiền sử những rối loạn liên quan đến loạn thần theo bộ câu hỏi phỏng vấn điều tra về tiền sử gia đình về bệnh lý loạn thần của Maxwell ME [92] gồm có 12 câu hỏi (có phụ lục kèm theo) với những nội dung như đã khám điều trị bệnh ở đâu chưa? nội trú hay ngoại trú, có sổ theo dõi bệnh lý tâm thần mãn tính ở tuyến xã, huyện không và các câu hỏi về triệu chứng loạn thần như hoang tưởng, ảo giác....

Mười hai câu hỏi liên quan đến những nội dung sau:

- ✓ Người này có tin rằng có người nào đó đi theo bạn hoặc đang cố gắng đầu độc hoặc làm hại mình không?
- ✓ Người này có tin rằng có ai đó đọc được ý nghĩ của họ không?
- ✓ Người này có cho là mình đang bị kiểm soát bởi một người nào hoặc một lực lượng nào đó không?
- ✓ Người này tin rằng những ý nghĩ của họ bị phát ra hoặc bị một thế lực từ bên ngoài lấy đi hoặc áp đặt những ý nghĩ vào đầu họ.
- ✓ Họ có một niềm tin kỳ lạ hoặc bất thường nào không?
- ✓ Họ có nhìn thấy một điều gì đó không có thực không?
- ✓ Họ có nghe thấy giọng nói hoặc âm thanh không có thật không?
- ✓ Họ có nói theo một cách rất khó hiểu không?
- ✓ Họ có cảm giác như hưng phấn, hào hứng không có mục đích hay giữ nguyên tư thế ở một vị trí không?
- ✓ Họ có thể hiện không có cảm xúc hoặc cảm xúc không phù hợp không?
- ✓ Thời gian kéo dài nhất của những trạng thái trên là bao lâu?
- ✓ Khi có những triệu chứng trên xảy ra, họ có những bất thường gì về cảm xúc nữa không?

- Tiền sử gia đình có người mắc ĐTĐ typ 2: Bao gồm bố mẹ đẻ, anh chị em ruột đã được chẩn đoán mắc ĐTĐ typ 2.
- Tiền sử ĐTĐ thai nghén: Những đối tượng phụ nữ đã từng sinh con $\geq 4\text{kg}$ hoặc/và đã được chẩn đoán mắc ĐTĐ thai nghén.
- Tiền sử THA: Đã từng hoặc đang được chẩn đoán THA/ điều trị thuốc hạ HA.
- Tiền sử rối loạn lipid máu: Đã từng hoặc đang được chẩn đoán rối loạn lipid/ điều trị thuốc hạ lipid máu.

2.4 XỬ LÝ SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU:

Số liệu được thu thập, nhập và xử lý trên phần mềm thống kê SPSS phiên bản 16.0. Độ tin cậy cho tất cả các phép phân tích với $p \leq 0,05$ được cho là có ý nghĩa. Số liệu được nhập bởi tác giả nghiên cứu. Trước khi phân tích số liệu, tất cả các biến số được rà soát dữ liệu chính xác và điền các giá trị bị khuyết thiếu.

Các thông số mô tả biến định tính gồm tần suất, giá trị phần trăm. So sánh các tỷ lệ giữa các biến định tính sử dụng test χ^2 bình phương (chi-square).

Các thông số mô tả biến định lượng gồm có giá trị trung bình, độ lệch, số trung vị.

So sánh giữa các giá trị trung bình dùng test t-student đối với hai nhóm hoặc test ANOVA đối với từ ba nhóm trở lên.

Số liệu của các bệnh nhân nghiên cứu được thu thập thông qua việc khám lâm sàng, cận lâm sàng. Chúng tôi đã thiết kế một bệnh án mẫu dành cho nghiên cứu bao gồm tất cả các thông số liên quan đến những mục tiêu cần nghiên cứu.

2.5. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Trước khi tham gia vào nghiên cứu, chúng tôi thông báo rõ mục đích nghiên cứu với người nhà bệnh nhân và bệnh nhân, chỉ đưa bệnh nhân vào

danh sách nghiên cứu khi được sự đồng ý và ký vào bản cam đoan đồng ý tham gia nghiên cứu của cả bệnh nhân và người bảo trợ.

- Đây là một nghiên cứu an toàn và không gây ảnh hưởng đến người bệnh do thuốc olanzapin và metformin là hai thuốc được sử dụng từ nhiều năm nay để điều trị bệnh tâm thần phân liệt và bệnh đái tháo đường, được lưu hành tại Việt Nam và các nước trên thế giới.

- Đề tài đã được hội đồng đạo đức của trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận.

- Tất cả các thông tin cá nhân và bệnh tật được giữ bí mật. Người chăm sóc có quyền dừng tham gia hoặc rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào nếu họ không muốn tiếp tục nghiên cứu mà không cần báo trước.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1 Tuổi của đối tượng nghiên cứu

3.1.1.1. Tuổi khởi phát trung bình, tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Tuổi khởi phát trung bình, tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu

Nhóm nc	Giới tính	n	Tuổi khởi phát TB ($\bar{x} \pm SD$)	Tuổi TB đối tượng NC ($\bar{x} \pm SD$)	p
Nhóm 1	Nam	29	22,2±6,3	26,7±6,7	>0,05
	Nữ	24	20,5±5,8	23,3±7,9	
	chung	53	22,53±6,31	24,65±7,35	
Nhóm 2	Nam	24	21,2±5,9	22,6±7,3	>0,05
	Nữ	28	20,9±5,4	21,8±5,6	
	Chung	52	21,08±5,55	22,07±6,56	
Chung	Nam	53	21,7 ± 6,2	24,8±7,2	>0,05
	Nữ	52	20,7 ± 5,5	22,5±6,9	
	Tổng	105	21,2 ± 5,9	23,6±7,1	

Nhận xét: Tuổi khởi phát trung bình của nam là 21,7 ± 6,2 năm, của nữ là 20,7 ± 5,5 năm, tuổi khởi phát trung bình chung của cả nam và nữ là 21,2 ± 5,9 năm. Tuổi trung bình của nam là 24,8±7,2 năm, nữ là 22,5±6,9 năm. Không có sự khác nhau về tuổi giữa hai giới về tuổi khởi phát và tuổi trung bình. Và tuổi trung bình của cả nhóm nghiên cứu là 23,6±7,1 năm. Sự khác nhau về tuổi khởi phát và tuổi trung bình của hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

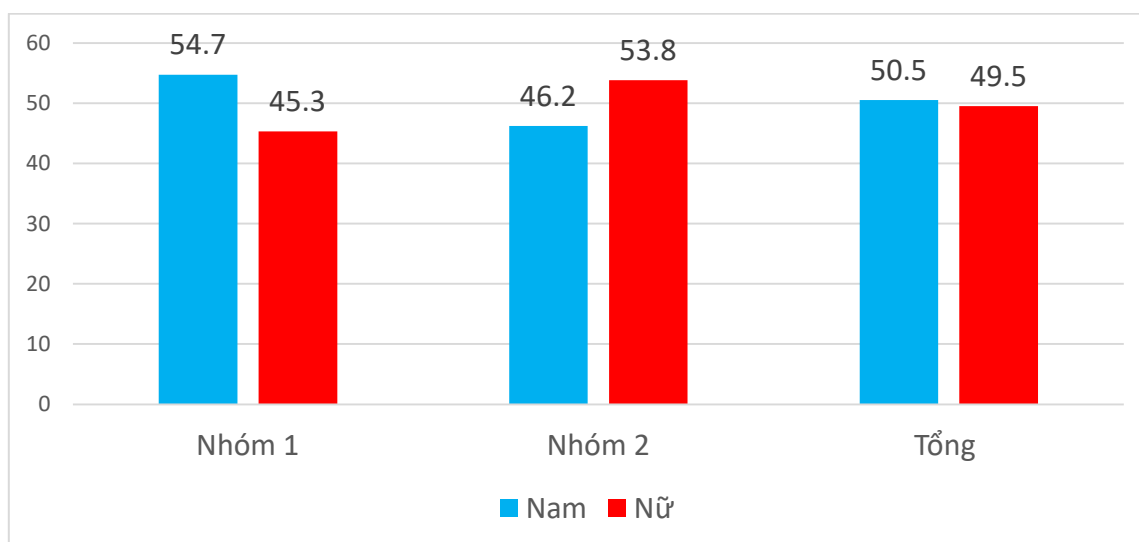
3.1.1.2. Nhóm tuổi của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.2. Nhóm tuổi của bệnh nhân nghiên cứu

Thời điểm nc Nhóm tuổi	Khởi phát		Nghiên cứu	
	N	%	n	%
< 13	3	2,9	1	1,0
13 ≤- < 18	31	29,5	54	51,4
18 ≤- < 30	61	58,1	55	52,4
30 ≤- < 40	9	8,6	20	19,1
≥ 40	1	1,0	2	1,9
Tổng	105	100,0	105	100,0

Nhận xét: Nhóm tuổi khởi phát gặp với tỉ lệ cao nhất là từ 18-30: 61 bệnh nhân chiếm 58,1% và cũng là nhóm tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất trong các bệnh nhân nghiên cứu, 51,4%, sau đó là lứa tuổi <18 chiếm tỉ lệ 26,7%.

3.1.2. Đặc điểm giới tính của bệnh nhân nghiên cứu



Biểu đồ 3.1. Tỉ lệ giới tính của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Tỉ lệ nam và nữ ở nhóm 1 và ở nhóm 2 tương đương nhau, tỉ lệ chung cho cả hai nhóm cũng tương đương nhau, nam 50,5%, nữ 49,5%. Sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.1.3. Đặc điểm nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.3. Nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu

Nghề nghiệp	n		%	n		%	P
Học sinh, sinh viên	Nhóm 1	11	20,8	26	24,8	>0,05	
	Nhóm 2	15	28,8				
Có nghề	Nhóm 1	17	32,1	29	27,6		
	Nhóm 2	12	23,1				
Thất nghiệp	Nhóm 1	25	47,2	50	47,6		
	Nhóm 2	25	48,1				
Tổng		105	100,0	105	100,0		

Nhận xét: Tỷ lệ thất nghiệp trong nghiên cứu của chúng tôi là cao nhất, 50 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 47,6%. Tỷ lệ giữa hai nhóm tương đương nhau, sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

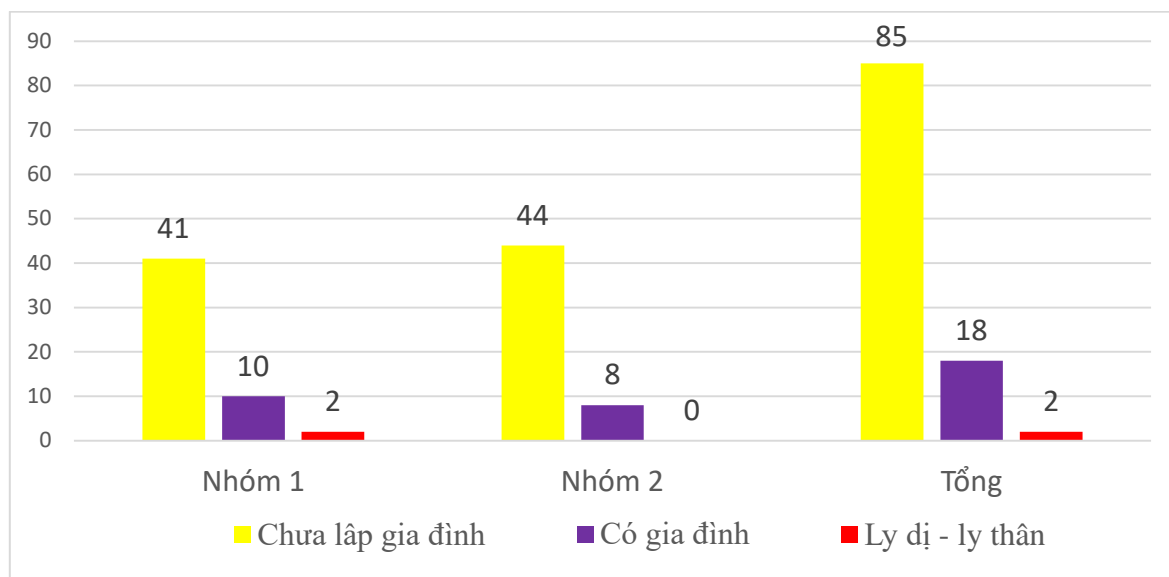
3.1.4. Đặc điểm trình độ học vấn của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.4. Trình độ học vấn của đối tượng nghiên cứu

Trình độ học vấn	Nhóm nc		n	%
	Nhóm 1	Nhóm 2		
Tiểu học	1	1	2	1,9
THCS	9	13	22	21,0
THPT	34	32	66	62,9
Cao đẳng đại học	9	6	15	14,3
Tổng	53	52	105	100,0

Nhận xét: Đối tượng học vấn trung học phổ thông chiếm mức độ cao nhất, 66 bệnh nhân, tương đương 62,9%.

3.1.5. Đặc điểm tình trạng hôn nhân của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm tình trạng hôn nhân của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Tỷ lệ chưa lập gia đình chiếm tỷ lệ cao nhất, 85 bệnh nhân tương đương 81%. Tỷ lệ giữa hai nhóm nghiên cứu là tương đương nhau ($p > 0,05$).

3.1.6. Đặc điểm tiền sử gia đình của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.5. Tiền sử gia đình về bệnh lý TTPL đối tượng nghiên cứu

Tiền sử gia đình	Nhóm nghiên cứu		n	%
	Nhóm 1 (n)	Nhóm 2 (n)		
Có tiền sử bệnh TTPL	13	6	19	18,1
Không có tiền sử bệnh TTPL	40	46	86	81,9
Tổng	53	52	105	100,0

Nhận xét: Trong số bệnh nhân nghiên cứu, 19 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 18,1% trong đó nhóm 1 có 13 bệnh nhân và nhóm 2 có 6 bệnh nhân có tiền sử gia đình về bệnh tâm thần phân liệt.

3.1.7. Đặc điểm về lối sống của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.6. Đặc điểm các yếu tố lối sống của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm lối sống		Nhóm nc		n	%
		Nhóm 1 (n)	Nhóm 2 (n)		
Tập luyện thể dục	Có	0	0	0	0,0
	Không	53	52	105	100,0
Uống rượu/ amphetamin	Có	1	0	1	1,1
	Không	52	52	104	98,9
Hút thuốc lá	Có	7	2	9	9,6
	Không	46	50	96	91,4

Nhận xét: Không có bệnh nhân nào có các hoạt động thể dục rèn luyện thân thể, có một bệnh nhân có sử dụng chất kích thích dạng amphetamin, có 9 bệnh nhân hút thuốc lá, chiếm tỉ lệ 9,6%.

3.1.8. Thời gian mắc bệnh trung bình của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.7. Thời gian mắc bệnh trung bình của hai nhóm nghiên cứu

Thời gian		Nhóm nc		Trung bình chung	P
		Nhóm 1	Nhóm 2		
Thời gian trung bình (tháng)		14,54	13,56	13,8	p>0,05

Nhận xét: Thời gian mắc bệnh trung bình của hai nhóm là tương đương nhau với thời gian trung bình là 13,8 tháng, p>0,05.

3.1.9. Đặc điểm các chỉ số nghiên cứu của hai nhóm tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu T0

Bảng 3.8. Giá trị trung bình các chỉ số nghiên cứu của hai nhóm tại thời điểm T0

Chỉ số nc	Nhóm nc	Nhóm 1 ($\bar{x} \pm SD$)	Nhóm 2 ($\bar{x} \pm SD$)	P
Cân nặng (kg)		52,23±6,78	49,62±6,97	>0,05
Vòng eo (cm)		71,68±3,67	70,65±5,25	>0,05
BMI (kg/m ²)		20,30±1,82	19,41±2,67	>0,05
HATT (mmHg)		111,4±10,2	109,0±8,0	>0,05
HATTr (mmHg)		69,9±6,2	68,3±6,8	>0,05
Cholesterol toàn phần (mmol/l)		4,27±0,66	4,1±0,71	>0,05
LDL-cholesterol (mmol/l)		2,36±0,49	2,29±0,54	>0,05
HDL-cholesterol (mmol/l)		1,39±0,27	1,38±0,68	>0,05
Triglyceride (mmol/l)		1,15±0,61	0,95±0,39	>0,05
Glucose (mmol/l)		5,24±0,59	5,08±0,44	>0,05
HbA1C (%)		5,35±0,25	5,3±0,27	>0,05

Nhận xét: Tại thời điểm T0, giá trị trung bình các chỉ số nghiên cứu của hai nhóm là tương đương nhau ($p > 0,05$).

3.2. ĐẶC ĐIỂM HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA VÀ CÁC RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA KHÁC CÓ LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC OLANZAPIN Ở BỆNH NHÂN TÂM THẦN PHÂN LIỆT THỂ PARANOID

3.2.1. Đặc điểm các chỉ số lâm sàng của HCCH và các rối loạn chuyển hóa liên quan ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

3.2.1.1 Sự thay đổi giá trị trung bình các chỉ số lâm sàng của HCCH ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

Bảng 3.9. Giá trị trung bình của chỉ số lâm sàng của nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin tại các thời điểm nghiên cứu

Thời điểm Chỉ số	T0 ($\bar{x} \pm SD$)	T1 ($\bar{x} \pm SD$)	T2 ($\bar{x} \pm SD$)	T3 ($\bar{x} \pm SD$)	P
Cân nặng (kg)	49,62±6,97	52,96±7,32	54,39±7,59	55,27±7,70	<0,001
Vòng eo (cm)	70,65±5,25	74,98±5,62	76,81±5,62	77,94±5,98	<0,001
BMI (kg/m ²)	19,41±1,82	19,33±2,09	19,89±2,18	20,25±2,24	<0,001
HATT (mmHg)	109±8,0	110±8,6	110±8,7	109±9,1	>0,05
HATTr (mmHg)	68,3±6,8	68,7±7,1	69,1±6,1	69,3±7,5	>0,05

Nhận xét: Cân nặng, vòng eo và BMI có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm T1, T2, T3 so với T0 với $p < 0,001$. Chỉ số huyết áp tâm trương và huyết áp tâm thu có sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm T1, T2, T3 so với T0 với $p > 0,05$.

3.2.1.2. Mức độ tăng các chỉ số lâm sàng của HCCH và các rối loạn chuyển hóa liên quan nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

Bảng 3.10. Mức độ tăng trung bình các chỉ số lâm sàng của nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin so với thời điểm T0

Mức độ tăng Chỉ số	T1-T0 ($\bar{x} \pm SD$)	T2-T0 ($\bar{x} \pm SD$)	T3-T0 ($\bar{x} \pm SD$)	P
Cân nặng (kg)	3,35±2,18	4,77±3,02	5,65±3,35	<0,05
BMI (kg/m ² da)	1,31±0,86	1,88±1,18	2,24±1,33	<0,05
Vòng eo (cm)	4,03±3,10	6,15±3,59	7,28±4,19	<0,05
HATT (mmHg)	1,3±7,5	0,7±8,9	-0,1±9,7	>0,05
HATTr(mmHg)	0,5±6,6	0,9±7,1	1,0±8,7	>0,05

Nhận xét: Các chỉ số cân nặng, BMI, vòng eo của bệnh nhân có sự tăng lên khác biệt có ý nghĩa thống kê tại các thời điểm T1, T2, T3 so với thời điểm T0 với $p < 0,05$.

Huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương có sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê tại các thời điểm T1, T2, T3 so với thời điểm T0 với $p > 0,05$.

3.2.1.3. Mức độ tăng cân tính theo % cân nặng ở T0 của đối tượng nghiên cứu ở nhóm điều trị bằng olanzapin

Bảng 3.11. Tỷ lệ mức độ tăng cân so với thời điểm ban đầu tính theo % của các đối tượng nghiên cứu ở nhóm điều trị bằng olanzapin

Thời điểm nc	T1	T2	T3
Mức tăng cân	n, (%)	n, (%)	n, (%)
Không tăng	2 (3,8%)	2 (3,8%)	4 (4,7%)
0% - < 3% cân nặng	11 (21,2%)	5 (9,6%)	4 (4,7%)
3% ≤ - < 7% cân nặng	15 (28,8%)	13 (25%)	6 (11,5%)
≥ 7% cân nặng	24 (46,2%)	32 (61,5%)	38 (73,1%)

Nhận xét: Tỷ lệ tăng cân ≥ 7% cân nặng cơ thể của bệnh nhân nghiên cứu tại các thời điểm T1, T2, T3 lần lượt là 46,2%, 61,5%, 73,1 %.

3.2.1.3. Đặc điểm sự tăng cân theo giới của bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

Bảng 3.12. Sự tăng cân nặng theo giới của nhóm điều trị bằng olanzapin

Giới tính	Nam	Nữ	P
Mức độ tăng cân	($\bar{x} \pm SD$)	($\bar{x} \pm SD$)	
T1-T0 (kg)	3,35±2,18	3,34±2,21	>0,05
T2-T0 (kg)	5,02±3,08	4,57±2,99	>0,05
T3-T0 (kg)	5,72±3,38	5,58±3,38	>0,05

Nhận xét: Sự tăng về cân nặng theo giới tính có sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Nhóm nam giới mức tăng cân trung bình là 5,72±3,38 kg, nữ mức tăng trung bình là 5,58±3,38 kg với sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

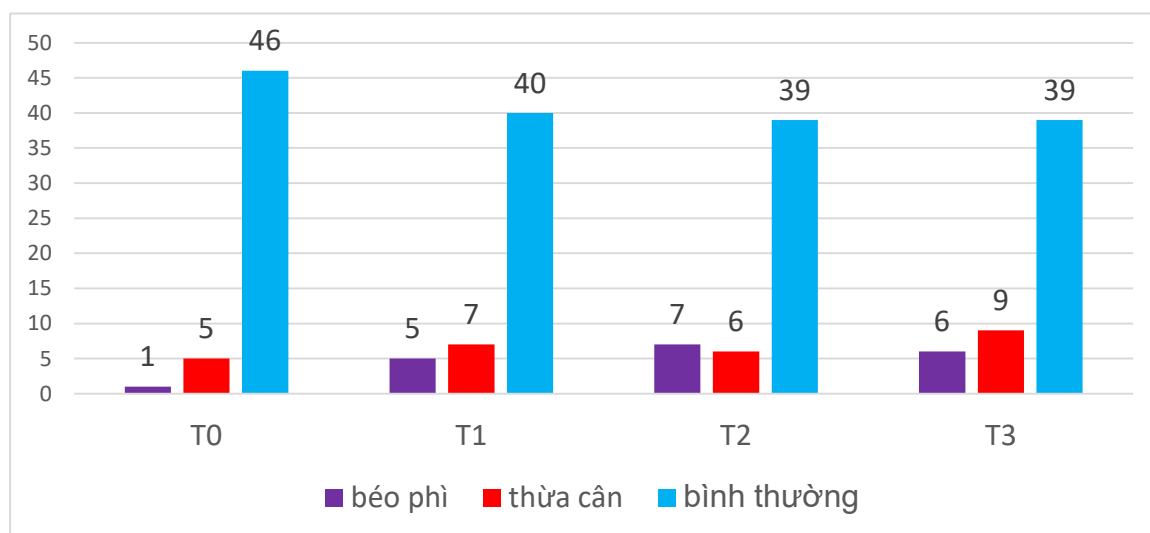
3.2.1.4. Đặc điểm sự tăng cân nặng theo nhóm tuổi của bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

Bảng 3.13. Sự tăng cân nặng theo nhóm tuổi của các bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

Nhóm tuổi \ Mức tăng cân	<18	18≤<30	≥30	P
	($\bar{x} \pm SD$)	($\bar{x} \pm SD$)	($\bar{x} \pm SD$)	
T1-T0 (kg)	2,9±20	3,4±2,30	3,56±2,10	>0,05
T2-T0 (kg)	4,46±2,82	4,78±3,10	5,25±3,10	>0,05
T3-T0 (kg)	5,61±2,43	5,55±3,78	6,06±3,42	>0,05

Nhận xét: Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy không có sự tăng cân khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi, $p > 0,05$.

3.2.1.5. Đặc điểm phân loại chỉ số BMI của nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin



Biểu đồ 3.3. Phân loại chỉ số BMI của bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

Nhận xét: Tỷ lệ béo phì ở thời điểm T3 khác nhau có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ béo phì ở thời điểm T0. Tại thời điểm T3, có 6/52 (11,5%) bệnh nhân béo phì, so với thời điểm T0 có một bệnh nhân béo phì.

3.2.2. Đặc điểm thay đổi các chỉ số cận lâm sàng của HCCH ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

3.2.2.1. Sự thay đổi giá trị trung bình của chỉ số CLS của HCCH ở nhóm điều trị bằng olanzapin

Bảng 3.14. Sự thay đổi giá trị trung bình của chỉ số cận lâm sàng của HCCH ở nhóm điều trị bằng olanzapin

Thời điểm Chỉ số nc	T0 ($\bar{x} \pm SD$)	T1 ($\bar{x} \pm SD$)	T2 ($\bar{x} \pm SD$)	T3 ($\bar{x} \pm SD$)	P
Glucose (mmol/l)	5,08±0,44	5,22±0,61	5,23±0,73	5,21±0,66	>0,05
LDL – cholesterol (mmol/l)	2,29±0,54	2,81±0,94	2,74±0,83	2,76±0,98	<0,05
HDL - cholesterol (mmol/l)	1,38±0,27	1,41±0,32	1,34±0,33	1,29±0,27	$P_{01,02} > 0,05$ $P_{03} < 0,05$
Triglyceride (mmol/l)	0,946±0,39	1,49±0,84	1,68±1,04	1,68±0,92	<0,05
Cholesterol toàn phần (mmol/l)	4,11±0,72	4,89±1,06	4,85±0,98	4,8±1,07	<0,05
HbA1C (%)	5,30±0,267	-	-	5,34±0,269	>0,05

Nhận xét: Các chỉ số LDL - cholesterol, Triglyceride, cholesterol toàn phần thay đổi rõ qua các thời điểm T1, T2, T3 với mức có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$, các chỉ số glucose, HbA1C có sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. HDL – cholesterol không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ở thời điểm T1, T2 nhưng tại thời điểm T3 thì có sự giảm đi có ý nghĩa thống kê so với thời điểm T0 với $p < 0,05$.

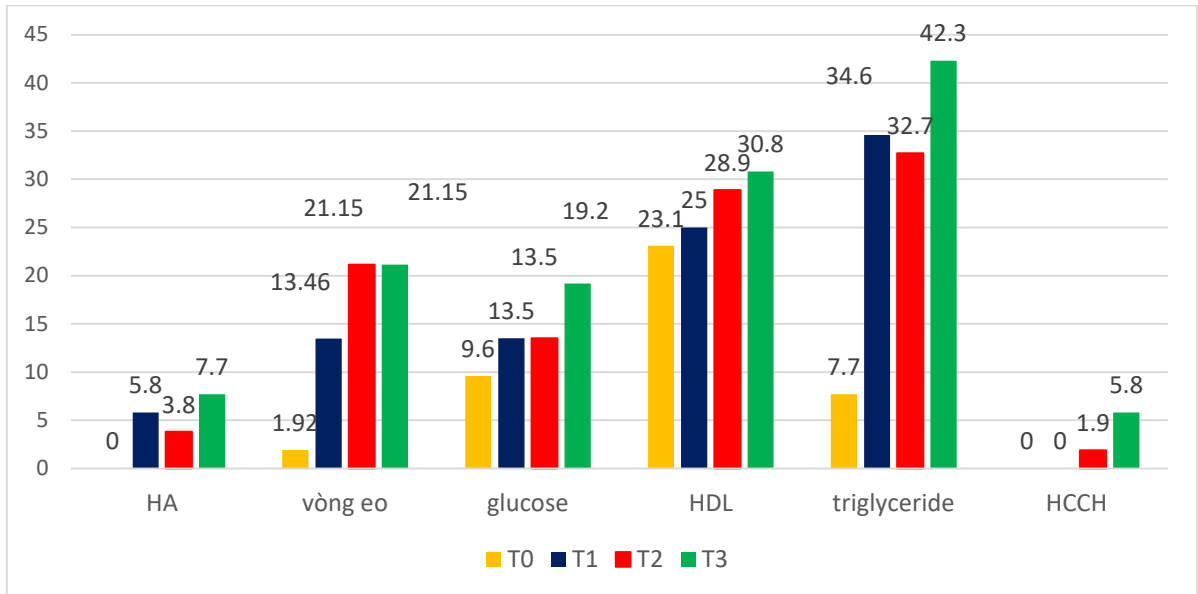
3.2.2.2. Mức độ tăng trung bình các chỉ số cận lâm sàng của HCCH ở các thời điểm nghiên cứu

Bảng 3.15. Mức độ tăng trung bình các chỉ số cận lâm sàng của HCCH ở nhóm điều trị bằng olanzapin

Mức độ tăng Chỉ số nc	T1-T0 ($\bar{x} \pm SD$)	T2-T0 ($\bar{x} \pm SD$)	T3-T0 ($\bar{x} \pm SD$)	P
Glucose (mmol)	0,140±0,66	0,15±0,72	0,14±0,73	>0,05
LDL-cholesterol (mmol)	0,525±0,798	0,415±0,838	0,469±0,867	<0,05
HDL- cholesterol (mmol)	0,029±0,231	-0,045±0,296	-0,091±0,263	$P_{01,02} > 0,05$ $P_{03} < 0,05$
Triglyceride (mmol)	0,541±0,827	0,735±0,933	0,735±0,974	<0,05
Cholesterol toàn phần (mmol)	0,779±0,866	0,737±0,964	0,687±1,030	<0,05
HbA1C (%)			0,04±0,15	>0,05

Nhận xét: Sự tăng các chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng glucose, giảm HDL- cholesterol của nhóm điều trị bằng olanzapin ở các thời điểm T1, T2, T3 so với thời điểm T0 không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Chỉ số triglyceride, LDL- cholesterol, cholesterol toàn phần tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.3. Đặc điểm hội chứng chuyển hóa của nhóm điều trị bằng olanzapin



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ % gặp hội chứng chuyển hóa ở nhóm điều trị bằng olanzapin.

Nhận xét: Tỷ lệ tăng triglyceride cao nhất chiếm 42,3% tại thời điểm T3, sau đó là giảm HDL – cholesterol với tỷ lệ 30,8%, tỷ lệ thấp nhất gặp ở yếu tố huyết áp, chiếm 7,7%. Hội chứng chuyển hóa gặp với tỷ lệ 5,8% tại thời điểm kết thúc nghiên cứu T3.

3.3. HIỆU QUẢ DỰ PHÒNG HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN CỦA METFORMIN Ở BỆNH NHÂN TTPL THỂ PARONOID ĐIỀU TRỊ BẰNG OLANZAPIN

3.3.1. Đặc điểm về hiệu quả dự phòng của metformin với các chỉ số lâm sàng của HCCH và các rối loạn chuyển hóa liên quan ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

3.3.1.1. Sự thay đổi giá trị trung bình các chỉ số lâm sàng của HCCH ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin kết hợp metformin

Bảng 3.16. Giá trị trung bình của chỉ số lâm sàng của nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin tại các thời điểm nghiên cứu

Thời điểm nc Chỉ số nc	T0 ($\bar{x} \pm SD$)	T1 ($\bar{x} \pm SD$)	T2 ($\bar{x} \pm SD$)	T3 ($\bar{x} \pm SD$)	P
Cân nặng (kg)	52,23±6,76	54,84±6,56	54,39±7,59	55,74±76,61	<0,001
Vòng eo (cm)	71,68±3,67	74,53±3,46	75,47±3,70	76,57±4,05	<0,001
BMI (kg/m ²)	20,3±1,82	20,90±1,64	21,32±1,69	21,68±1,77	<0,001
HATT (mmHg)	111,4±10,2	112,1±9,0	111,4±9,13	112,6±9,8	>0,05
HATTr mmHg)	69,9±6,24	70,75±6,75	68,49±7,44	69,62±6,19	>0,05

Nhận xét: Cân nặng, vòng eo và BMI có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm T1, T2, T3 so với T0 với $p < 0,001$. Chỉ số huyết áp tâm trương và huyết áp tâm thu có sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm T1, T2, T3 so với T0 với $p > 0,05$.

3.3.1.2. Mức độ tăng các chỉ số lâm sàng của HCCH và các rối loạn chuyển hóa liên quan nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin kết với metformin

Bảng 3.17. Mức độ tăng các chỉ số lâm sàng của nhóm bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin so với thời điểm T0

Mức độ tăng Chỉ số nc	T1-T0 ($\bar{x} \pm SD$)	T2-T0 ($\bar{x} \pm SD$)	T3-T0 ($\bar{x} \pm SD$)	P
Cân nặng (kg)	1,53±2,04	2,61±3,39	3,51±3,49	<0,05
BMI (kg/m ²)	0,60±0,92	1,02±1,35	1,38±1,39	<0,05
Vòng eo (cm)	2,85±3,09	3,79±4,13	4,89±4,40	<0,05
HATT (mmHg)	0,66±8,08	-0,28±8,34	1,23±9,45	>0,05
HATTr(mmHg)	0,85±7,83	-1,46±9,32	-0,28±8,79	>0,05

Nhận xét: Các chỉ số cân nặng, BMI, vòng eo của bệnh nhân có sự tăng lên khác biệt có ý nghĩa thống kê tại các thời điểm T1, T2, T3 so với thời điểm T0 với $p < 0,05$. Huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương có sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê tại các thời điểm T1, T2, T3 so với thời điểm T0 với $p > 0,05$.

3.3.1.3. Mức độ % tăng cân ở bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin kết hợp metformin

Bảng 3.18. Tỷ lệ mức độ tăng cân so với thời điểm ban đầu tính theo % ở bệnh nhân TTPL điều trị bằng olanzapin kết hợp metformin

Thời điểm nc Mức độ tăng cân	T1 n, (%)	T2 n, (%)	T3 n, (%)
Không tăng	15(28,3%)	13(24,5%)	7(13,3%)
0%- <3% cân nặng	14 (26,4%)	5 (9,4%)	8(15,1%)
3%≤- <7% cân nặng	14(26,4%)	10 (18,9%)	12(22,6%)
≥7% cân nặng	10(18,9%)	25(47,2%)	26(49,1%)

Nhận xét: Tỷ lệ tăng cân ≥7% cân nặng cơ thể của bệnh nhân nghiên cứu tại các thời điểm T1, T2, T3 lần lượt là 18,9%, 47,2%, 49,1%.

3.3.1.4. Đặc điểm sự tăng cân theo giới của bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin

Bảng 3.19. Sự tăng cân nặng theo giới của nhóm điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin

Giới tính Mức độ tăng	Nam ($\bar{x} \pm SD$)	Nữ ($\bar{x} \pm SD$)	p
T1-T0 (kg)	1,4±2,84	1,69±1,79	>0,05
T2-T0 (kg)	2,41±3,40	2,85±3,44	>0,05
T3-T0 (kg)	3,22±3,36	3,8±3,68	>0,05

Nhận xét: Sự tăng về cân nặng theo giới tính có sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Nhóm nam giới mức tăng cân trung bình là 3,22±3,36 kg, nữ mức tăng trung bình là 3,8±3,68 kg ở thời điểm T3 với sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

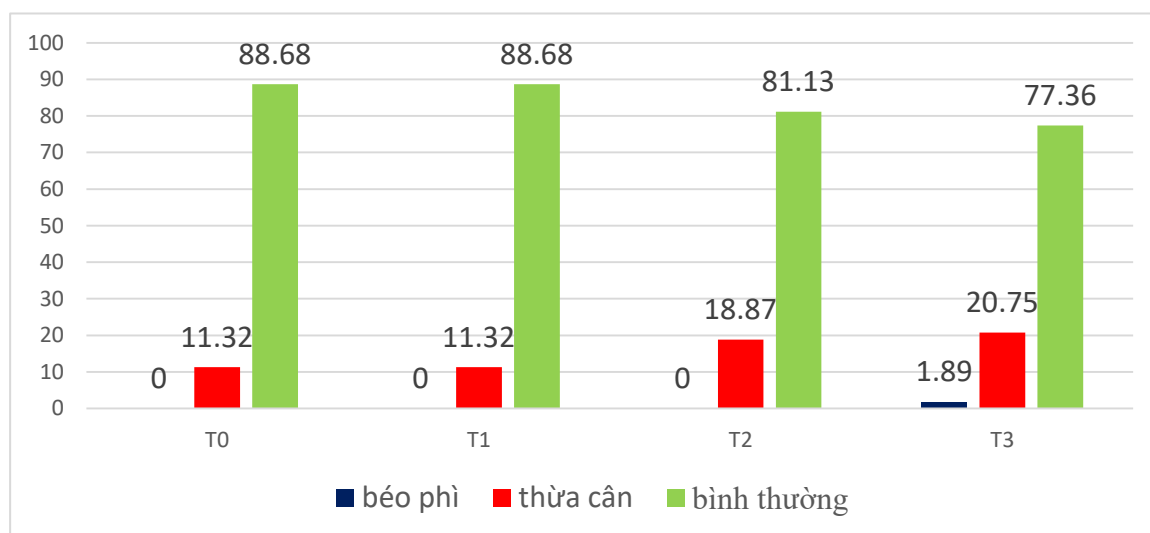
3.3.1.5. Đặc điểm sự tăng cân nặng theo nhóm tuổi của bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin

Bảng 3.20. Sự tăng cân nặng theo nhóm tuổi của các bệnh nhân TTPL điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin

Nhóm tuổi \ Mức độ tăng	<18	18≤-<30	≥30	P
	($\bar{x} \pm SD$)	($\bar{x} \pm SD$)	($\bar{x} \pm SD$)	
T1-T0 (kg)	1,3±1,38	1,7±2,80	1,45±1,90	>0,05
T2-T0 (kg)	2,4±3,04	2,97±3,93	2,24±2,34	>0,05
T3-T0 (kg)	4,1±3,40	3,7±4,05	2,58±1,70	>0,05

Nhận xét: Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy không có sự tăng cân khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi, $p > 0,05$.

3.3.1.6 Đặc điểm phân loại chỉ số BMI ở bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin



Biểu đồ 3.5. Phân loại chỉ số BMI của bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin

Nhận xét: Tỷ lệ cân nặng bình thường chiếm tỉ lệ cao, 77,36 % ở thời điểm T3, có 1 bệnh nhân béo phì, chiếm tỉ lệ 1,89%.

3.3.2. Đặc điểm thay đổi chỉ số cận lâm sàng của HCCH bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin kết hợp metformin

3.3.2.1. Sự thay đổi giá trị trung bình của chỉ số CLS của HCCH ở bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin

Bảng 3.21. Sự thay đổi giá trị trung bình của chỉ số cận lâm sàng của HCCH ở nhóm điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin

Thời điểm nc Chỉ số cận LS	T0 ($\bar{x} \pm SD$)	T1 ($\bar{x} \pm SD$)	T2 ($\bar{x} \pm SD$)	T3 ($\bar{x} \pm SD$)	P
Glucose mmol/l	5,24±0,59	5,20±0,59	5,12±0,45	5,17±0,46	p>0,05
LDL – cholesterol (mmol/l)	2,36±0,49	2,57±0,52	2,59±0,78	2,56±0,77	p<0,05
HDL - cholesterol mmol/l	1,39±0,27	1,29±0,27	1,26±0,27	1,22±0,27	p<0,05
Triglyceride mmol/l	1,15±0,61	1,76±1,41	1,81±1,11	2,08±1,64	p<0,05
Cholesterol toàn phần mmol/l	4,27±0,66	4,64±0,74	4,61±0,93	4,57±0,88	p<0,001
HbA1C%	5,35±0,25	-	-	5,26±0,28	p<0,05

Nhận xét: Các chỉ số LDL - cholesterol, Triglyceride, cholesterol toàn phần ở thời điểm T1, T2, T3 tăng hơn so với thời điểm T0 với mức có ý nghĩa thống kê, với p<0,001, chỉ số HDL - cholesterol ở các thời điểm T1, T2, T3 giảm hơn so với thời điểm T0 ở mức có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Chỉ số glucose có sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Chỉ số HbA1C giảm có ý nghĩa thống kê so với T0 với p<0,05.

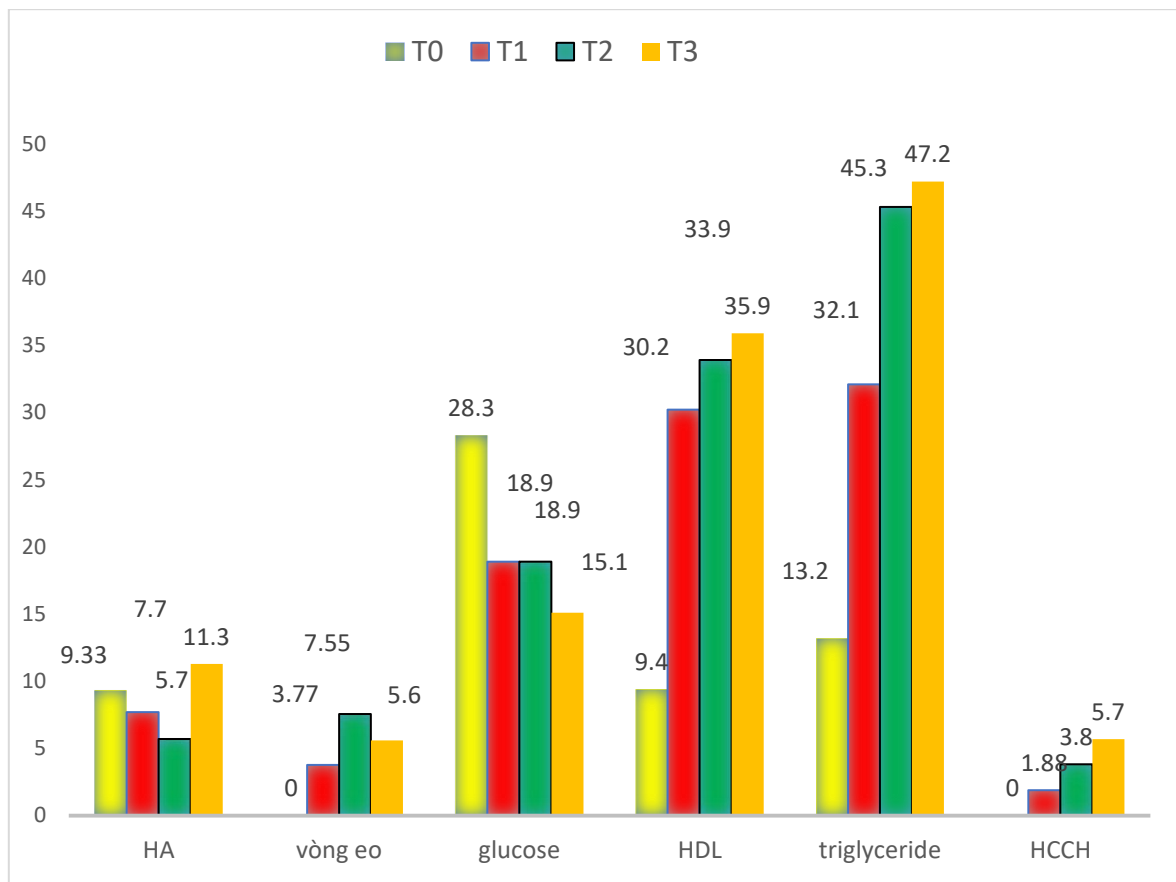
3.3.2.2. Mức độ tăng trung bình các chỉ số cận lâm sàng của HCCH trên bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin

Bảng 3.22. Mức độ tăng trung bình các chỉ số cận lâm sàng của HCCH ở nhóm điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin

Mức độ tăng Chỉ số nc	T1-T0 ($\bar{x} \pm SD$)	T2-T0 ($\bar{x} \pm SD$)	T3-T0 ($\bar{x} \pm SD$)	P
Glucose (mmol)	-0,04±0,63	-0,13±0,70	-0,07±0,69	>0,05
LDL-cholesterol (mmol)	0,21±0,52	0,23±0,72	0,2±0,59	<0,05
HDL-cholesterol (mmol)	-0,1±0,19	-0,14±0,21	-0,17±0,29	>0,05
Triglyceride (mmol)	0,61±1,21	0,66±1,00	0,93±1,55	<0,05
Cholesterol toàn phần (mmol)	0,36±0,56	0,34±0,77	0,29±0,69	<0,001
HbA1C (%)	-	-	-0,08±0,26	<0,05

Nhận xét: Sự tăng LDL-cholesterol, triglyceride, cholesterol toàn phần ở các thời điểm T1, T2, T3 so với T0 ở mức có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$, giảm các chỉ số glucose, HDL- cholesterol so với T0 không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. HbA1C giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.3. Đặc điểm hội chứng chuyển hóa của bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin kết hợp metformin



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ % gặp hội chứng chuyển hóa ở nhóm điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin

Nhận xét: Tỷ lệ tăng triglyceride gặp cao nhất chiếm 47,2%, sáu đó là giảm HDL - cholesterol chiếm 35,9%, tỷ lệ thấp nhất gặp ở yếu tố vòng eo, chiếm 5,6%. Hội chứng chuyển hóa gặp với tỷ lệ 5,7% tại thời điểm kết thúc nghiên cứu T3.

3.3.4 Đặc điểm hội chứng chuyển hóa và các rối loạn chuyển hóa liên quan so sánh giữa hai nhóm nghiên cứu

3.3.4.1 Đặc điểm sự thay đổi các chỉ số lâm sàng về rối loạn chuyển hóa so sánh giữa hai nhóm nghiên cứu

Bảng 3.23: Sự tăng các chỉ số lâm sàng ở thời điểm T1, T2, T3 so với thời điểm T0 của hai nhóm nghiên cứu

Chỉ số \ Thời gian		T1-T0	T2 -T0	T3- T0	P
Cân nặng	Nhóm 1	1,53±2,4	2,61±3,39	3,5±3,49	<0,01
	Nhóm 2	3,35±2,18	4,77±3,02	5,65±3,35	
Vòng eo	Nhóm 1	3,79±4,12	2,80±3,09	4,88±4,40	<0,05
	Nhóm 2	4,30±3,10	6,15±3,59	7,28±4,19	
BMI	Nhóm 1	0,63±0,89	1,05±1,32	1,34±1,35	<0,01
	Nhóm 2	1,31±0,86	1,88±1,18	2,24±1,33	

Nhận xét: Các chỉ số cân nặng, vòng eo, BMI ở nhóm 2 tăng cao hơn ở nhóm 1 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.4.2 Đặc điểm thay đổi chỉ số cận lâm sàng về rối loạn chuyển hóa so sánh giữa hai nhóm nghiên cứu

Bảng 3.24: Sự thay đổi các chỉ số cận lâm sàng ở thời điểm T1, T2, T3 so với thời điểm T0 của hai nhóm nghiên cứu

Chỉ số gian	Thời	T1-T0	T2 -T0	T3- T0	P
Triglyceride	Nhóm 1	0,607±1,211	0,541±0,827	0,928±1,554	>0,05
	Nhóm 2	0,541±0,827	0,735±0,933	0,735±0,974	
HDL	Nhóm 1	-0,099±0,195	-0,137±0,212	-0,173±0,293	>0,05
	Nhóm 2	0,029±0,231	-0,045±0,296	-0,091±0,263	
LDL	Nhóm 1	0,207±0,519	0,232±0,719	0,200±0,599	>0,05
	Nhóm 2	0,525±0,798	0,415±0,838	0,469±0,876	
Cholesterol	Nhóm 1	0,364±0,558	0,337±0,765	0,299±0,687	<0,05
	Nhóm 2	0,779±0,866	0,737±0,964	0,687±1,030	
Glucose	Nhóm 1	-0,04±0,63	-0,13±0,70	-0,07±0,69	>0,05
	Nhóm 2	0,140±0,664	0,15±0,72	0,14±0,73	
HbA1C	Nhóm 1			0,14±0,7	<0,05
	Nhóm 2			0,04±0,15	

Nhận xét: Chỉ số cholesterol ở nhóm 2 tăng cao hơn ở nhóm 1 có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$, các chỉ số triglyceride, HDL, LDL, glucose có sự thay đổi so với T0 khi so sánh hai nhóm không có ý nghĩa thống kê. Chỉ số HbA1C ở nhóm 2 lại giảm đi so với nhóm 1 có ý nghĩa thống kê.

3.3.4.3 Đặc điểm hội chứng chuyển hóa so sánh giữa hai nhóm nghiên cứu

Bảng 3.25: Tỷ lệ gặp các triệu chứng của hội chứng chuyển hóa ở hai nhóm nghiên cứu

Thời gian \ HCCH		HA	Glucose	Vòng eo	HDL	Triglyce ride	HCCH
		T0	Nhóm 1 (%)	7,5	28,3	0	9,4
	Nhóm 2 (%)	0	9,6	1,92	23,1	7,7	0
T1	Nhóm 1(%)	7,5	18,9	3,77	52,8	32,1	1,88
	Nhóm 2 (%)	5,8	13,5	13,46	25	34,6	0
T2	Nhóm 1 (%)	5,7	18,9	7,55	33,9	45,3	3,8
	Nhóm 2 (%)	1,9	13,5	21,15	28,9	32,7	1,9
T3	Nhóm 1 (%)	11,3	15,1	5,6	35,9	47,2	5,7
	Nhóm 2 (%)	7,7	19,2	19,2	59,6	42,3	5,8

Nhận xét: Trong số các triệu chứng của hội chứng chuyển hóa triệu chứng gặp nhiều nhất là giảm HDL, tại thời điểm T3 ở nhóm 2 có tỉ lệ hội chứng chuyển hóa đối với HDL là 59,6%, ở nhóm 1, là 35,85%. Sau đó yếu tố triglyceride có tỉ lệ gặp thỏa mãn tiêu chuẩn rối loạn chuyển hóa cao thứ hai, với tỉ lệ 47,2% với nhóm 1, 42,3% ở nhóm 2. Tỉ lệ gặp triệu chứng tăng vòng eo cao hơn rõ ở nhóm 2, 19,2%, ở nhóm 1 chỉ là 5,6%. Hội chứng chuyển hóa gặp ở hai nhóm tại thời điểm T3 là tương đương nhau, với tỉ lệ nhóm 1 là 5,66% và nhóm 2 là 5,77%.

3.4. ĐẶC ĐIỂM TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA METFORMIN*Bảng 3.26. Tác dụng không mong muốn của metformin*

Tác dụng không mong muốn	n	%
Đi ngoài phân lỏng	0	0,0
Buồn nôn	0	0,0
Nôn	0	0,0
Đầy bụng	0	0,0

Nhận xét: Trong nghiên cứu này, chúng tôi không có bệnh nhân nào gặp phải tác dụng không mong muốn của metformin.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm tuổi của đối tượng nghiên cứu

4.1.1.1 Tuổi của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tuổi khởi phát trung bình của nam là $21,7 \pm 6,2$ năm, nữ là $20,7 \pm 5,5$ năm và tuổi khởi phát trung bình chung là $21,2 \pm 5,9$ năm. Theo kết quả này tuổi khởi phát của chúng tôi thu được ở nữ thấp hơn nam, nhưng sự khác nhau này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Theo nhiều nghiên cứu cũng như điều tra về dịch tễ học bệnh tâm thần phân liệt, tuổi khởi phát của nữ thường cao hơn tuổi khởi phát của nam. Tuổi khởi phát ở nam thường sớm hơn tuổi khởi phát của nữ khoảng 5 tuổi. Lứa tuổi có tỉ lệ khởi phát cao nhất là từ 20-24 tuổi với nam giới. Tuổi khởi phát chung thường ở độ tuổi 20-29 [11],[93]. Trong nghiên cứu của tác giả Chinyere Aguocha, Richard Uwakwe, Emmanuel Olose ở 367 bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị ngoại trú, tuổi khởi phát trung bình của bệnh nhân là $25,3 \pm 6,5$ năm và đa số là tuổi khởi phát muộn [94]. Như vậy với một mẫu nhỏ chưa có tính đại diện cho cả quần thể thì sự khác nhau về tuổi khởi phát này có thể giải thích được hợp lý và kết quả nghiên cứu còn tùy thuộc vào cách chọn mẫu của tác giả.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $23,6 \pm 7,1$ năm, tuổi trung bình của nam giới là $24,8 \pm 7,2$ năm, tuổi trung bình của nữ là $22,5 \pm 6,9$ năm, thời gian mắc bệnh trung bình là 13,8 tháng. Sự khác nhau về tuổi trung bình giữa nam và nữ có sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê. So sánh tuổi của của hai nhóm nghiên cứu cũng có sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nghiên cứu này của chúng tôi cho thấy tuổi của đối tượng nghiên cứu còn tương đối trẻ, thời gian mắc bệnh ngắn vì đây là những đối tượng được đưa đến bệnh viện để điều trị sớm ngay sau

khi mới mắc bệnh lần đầu mới được lựa chọn vào nghiên cứu. So với tuổi của đối tượng nghiên cứu của tác giả Chinyere Aguocha, Richard Uwakwe, Emmanuel Olose [94] tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $34,1 \pm 9,9$ năm với thời gian bị bệnh trung bình là $8,8 \pm 7,5$ năm. Độ tuổi của đối tượng nghiên cứu còn phụ thuộc vào mục đích nghiên cứu mà các tác giả chọn những đối tượng nghiên cứu khác nhau có độ tuổi khác nhau.

4.1.1.2. Nhóm tuổi khởi phát của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi khởi phát gặp nhiều nhất ở nhóm từ 18-30 tuổi có 61 bệnh nhân (58,1%), nhóm tuổi khởi phát rất sớm (< 13 tuổi) có 3 bệnh nhân (2,9%), khởi phát sớm (tuổi từ 13-18) có 31 bệnh nhân. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều thống kê về dịch tễ học về bệnh tâm thần phân liệt. Đỉnh khởi phát của bệnh này rơi vào độ tuổi từ 20-25 [11].

Trong các đối tượng nghiên cứu, tỉ lệ nhóm tuổi hay gặp nhất là ở lứa tuổi từ 18-30 có 55 bệnh nhân (52,4%), sau đó là nhóm tuổi <18 có 28 bệnh nhân (26,7%) trong đó có một bệnh nhân dưới 13 tuổi. Lứa tuổi này là lứa tuổi trẻ đang ở độ tuổi lao động, và kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu thống kê dịch tễ học của bệnh tâm thần phân liệt thể paranoid.

4.1.2. Đặc điểm giới của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu này chúng tôi thu được kết quả của nam và nữ với tỉ lệ tương đương nhau, nam 53 bệnh nhân (50,5%) nữ 52 bệnh nhân (49,5%). Kết quả này phù hợp với nhiều thống kê của các tác giả khác nhau. Theo tác giả E-M Tsapakis, MJ Travis [11] tỉ lệ mắc của nam và nữ là như nhau, không có sự khác nhau về giới tính trong bệnh lý tâm thần phân liệt. Còn trong nghiên cứu của tác giả Chinyere Aguocha, Richard Uwakwe, Emmanuel Olose và cộng sự [94] tỉ lệ nữ và nam tương đương nhau là 51,5% và 48,5%. Kết quả này của chúng tôi phù hợp với những nghiên cứu thống kê trên thế giới về đặc điểm giới tính của bệnh.

4.1.3. Nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu này tỉ lệ có nghề của các đối tượng nghiên cứu là 27,6%, tỉ lệ thất nghiệp là 47,61%, tỉ lệ học sinh sinh viên chiếm 24,76%. Theo tác giả Peter M. Haddad, Christoph U. Correll [95] tỉ lệ thất nghiệp ở bệnh nhân tâm thần phân liệt ở Mỹ là 38%. Tỉ lệ này thấp hơn so với tỉ lệ thu được trong nghiên cứu của chúng tôi. Còn trong nghiên cứu của tác giả Chinyere Aguocha, Richard Uwakwe, Emmanuel Olose [94] tỉ lệ thất nghiệp ở bệnh nhân tâm thần phân liệt chiếm tỉ lệ 55,3%, tương đương nghiên cứu của chúng tôi. Theo Sook-Hyun Lee, G.K., Chul-Eung Kim và Seunghyong Ryu [96] tỉ lệ thất nghiệp là rất cao, 41/50 bệnh nhân, chiếm 82%. Tỉ lệ thất nghiệp cao nói lên một điều những người mắc bệnh tâm thần phân liệt thường ít có thể có được một công việc để có thể nuôi sống được bản thân, thường cần sự trợ giúp của xã hội. Theo Lee, A.M.H. và cộng sự [67] tỉ lệ thất nghiệp của các đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân tâm thần phân liệt lên đến 63,8%. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu còn thay đổi tùy theo cách chọn lựa đối tượng nghiên cứu của từng tác giả trong từng nghiên cứu.

Theo Onu, J.U. và cộng sự [97] tỉ lệ thất nghiệp ở bệnh nhân tâm thần phân liệt là 100/138 bệnh nhân, chiếm 72%, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của chúng tôi có một tỉ lệ học sinh sinh viên mắc bệnh tương đối cao, 35,8%.

Điều này cho thấy là người bệnh tâm thần phân liệt thì sự thích ứng với xã hội, thực hiện các chức năng hoạt động xã hội kém và là một trong 10 căn bệnh mà ngân sách của nhà nước phải dành cho nhiều nhất, cũng có tỉ lệ tàn tật cao nhất, bệnh chiếm tới 25% quỹ giường bệnh ở Mỹ [98].

4.1.4. Trình độ học vấn của đối tượng nghiên cứu

Trong kết quả nghiên cứu thu được, trình độ học vấn THPT có tỉ lệ cao nhất, 66 bệnh nhân, chiếm 62,9%, học vấn tiểu học có tỉ lệ thấp nhất, 2 bệnh

nhân, chiếm 1,9%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Chinyere Aguocha, Richard Uwakwe, Emmanuel Olose [94] tỉ lệ học vấn cấp bậc THCS chiếm tỉ lệ cao nhất 55,3%.

Theo Onu, J.U. và cộng sự [97] tỉ lệ học trung học cơ sở chiếm tỉ lệ cao nhất, 80/138 bệnh nhân, 58%, phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.5. Tình trạng hôn nhân của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu này của chúng tôi tỉ lệ chưa lập gia đình là cao nhất, 85 bệnh nhân (81%) tỉ lệ này cũng tương đương với tỉ lệ trong nghiên cứu của tác giả Stanley R. Kay, Abraham Flszbeln và Lewis A. QpJer [99], tác giả nghiên cứu 101 bệnh nhân tâm thần phân liệt thì có 20 bệnh nhân lập gia đình, 10 bệnh nhân ly hôn và 71 bệnh nhân còn chưa lập gia đình. Còn trong nghiên cứu của tác giả Chinyere Aguocha, Richard Uwakwe, Emmanuel Olose [94] ở 367 bệnh nhân tâm thần phân liệt chưa lập gia đình là 241 chiếm tỉ lệ 65,7%. Theo Sook-Hyun Lee, G.K., Chul-Eung Kim và Seunghyong Ryu [96] tỉ lệ chưa lập gia đình trong nghiên cứu trên 50 bệnh nhân tâm thần phân liệt là 72%. Tỉ lệ chưa lập gia đình ở bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là tương đối cao vì đối tượng lựa chọn trong nghiên cứu này là những bệnh nhân phát bệnh lần đầu chưa có tiền sử dùng thuốc an thần kinh. Theo Lee, A.M.H và cộng sự [67] tỉ lệ chưa lập gia đình ở bệnh nhân tâm thần phân liệt là 70,1% và tỉ lệ ly hôn, ly thân là 11,5%.

Theo Onu, J.U và cộng sự [97] hầu hết đối tượng mắc bệnh tâm thần phân liệt không lập gia đình, có tới 106/138 bệnh nhân, chiếm 76,8%, tỉ lệ li hôn là 11/138 bệnh nhân, chiếm 8%. Và trong nghiên cứu này tác giả cũng nhận thấy rằng hầu hết những bệnh nhân tâm thần phân liệt không lập gia đình và không sinh con.

Theo Meltzer, H.Y [98] nghiên cứu trên những bệnh nhân tâm thần phân liệt khởi phát lần đầu trong thời gian 20 năm ở Iceland, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, tỉ lệ chưa lập gia đình lên tới 51% và tỉ lệ ly hôn là 32%.

Bệnh nhân tâm thần phân liệt có tỉ lệ cao không lập gia đình và cũng có tỉ lệ cao ly hôn. Điều này cũng thể hiện bệnh tâm thần phân liệt là một bệnh có khả năng thích ứng với chức năng về gia đình xã hội kém.

4.1.6. Tiền sử gia đình của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 19/105 bệnh nhân có tiền sử gia đình về bệnh lý tâm thần phân liệt, chiếm 18,1%. Tỉ lệ này cũng phù hợp với kết quả của nhiều thống kê nghiên cứu khác.

Theo Onu, J.U và cộng sự [97] tiền sử gia đình trong 138 bệnh nhân tâm thần phân liệt là 19% có tiền sử gia đình có người có bệnh lý tâm thần phân liệt, bao gồm tổng của ba thế hệ, thứ nhất, thứ hai và thứ ba. Kết quả này cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.7. Đặc điểm lối sống ở đối tượng nghiên cứu

Trong kết quả nghiên cứu này của chúng tôi, tỉ lệ uống rượu gặp là 1,1%, hút thuốc lá là 9,6%, tỉ lệ vận động tập luyện thể dục 0%. Tỉ lệ này của chúng tôi khác so với nhiều nghiên cứu của các tác giả trên thế giới. Theo tác giả Chinyere Aguocha, Richard Uwakwe, Emmanuel Olose [94] tỉ lệ hút thuốc là 20,4%. Còn theo Al Risi, K [100] lệ hút thuốc là ở bệnh nhân tâm thần phân liệt là cao nhất trong các bệnh lý loạn thần, chiếm 22,2%. Tỉ lệ của chúng tôi thấp do đặc điểm người Việt nam nữ giới thường không hút thuốc lá. Theo Mangurian [51] tỉ lệ hút thuốc lá ở bệnh nhân tâm thần phân liệt ở Mỹ rất cao, 59%.

Theo Wysokinski, A., M. Kowman, and I. Kloszewska [101] trong nghiên cứu của mình trên 62 bệnh nhân chủ yếu là bệnh lý tâm thần phân liệt và loạn thần giai đoạn đầu, tỉ lệ gặp bệnh nhân hút thuốc lá 50,1% trong đó nữ chiếm một nửa.

Theo Andrade, C [102] trong tổng kết nghiên cứu trên 428 bệnh nhân tâm thần phân liệt đã bị bệnh trong thời gian 18 năm, tỉ lệ hút thuốc lá là 52%.

Kết quả về tỉ lệ hút thuốc là ở bệnh nhân tâm thần phân liệt có sự thay đổi tùy theo nghiên cứu. Theo Newcomer, J.W [23] tỉ lệ hút thuốc là ở bệnh nhân tâm thần phân liệt có thể lên tới 68% so với nhóm chứng là 35%.

Theo Sook-Hyun Lee, G.K., Chul-Eung Kim [96], tỉ lệ hút thuốc ở bệnh nhân tâm thần phân liệt trong nghiên cứu là 28%. Theo Gardner-Sood, P [103] tỉ lệ sử dụng thuốc lá ở những bệnh nhân có bệnh lý tâm thần ở nhóm nghiên cứu trong đó chủ yếu là bệnh lý tâm thần phân liệt tương đối cao, chiếm 62%, với mức độ hút là 18,2 điếu/ ngày.

Theo Newcomer tỉ lệ hút thuốc là ở bệnh nhân tâm thần phân liệt trong khoảng từ 50% - 80% [46].

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ uống rượu bia là 1,05% kết quả này thấp hơn so với các nghiên cứu khác. Theo Gardner-Sood, P và cộng sự [103] trong nghiên cứu trên 450 bệnh nhân mắc các thể bệnh: tâm thần phân liệt, phân liệt cảm xúc hoặc rối loạn hoang tưởng, tỉ lệ dùng rượu mức độ nặng hoặc sử dụng rượu gây hại là 28%, 18% sử dụng cần sa, và 3% sử dụng amphetamine. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1/105 bệnh nhân sử dụng amphetamine.

Với nghiên cứu của chúng tôi, hầu như là bệnh nhân không có hoạt động tập luyện về thể lực, chỉ có những vận động rất nhẹ nhàng, đi lại hoặc ngồi nhiều. Theo Gardner-Sood, P và cộng sự tỉ lệ đối tượng có những hoạt động thể lực nặng chiếm tỉ lệ thấp 12%, còn lại 44% tập thể lực ở mức trung bình và 44% tập thể dục ở mức độ nhẹ [103]. Hơn 70% bệnh nhân không đáp ứng tiêu chuẩn hướng dẫn hoạt động thể lực từ 150 phút một tuần và khoảng 50% bệnh nhân được xếp vào loại không hoạt động thể lực theo sự phân loại của IPAQ [96].

Theo nghiên cứu của tác giả Sugawara, N. Yasui-Furukori, N. Yamazaki, M. và cộng sự, khi nghiên cứu trên 14669 bệnh nhân tâm thần phân liệt nội trú và 14669 bệnh nhân tâm thần phân liệt ngoại trú tác giả thu được kết quả là khoảng 18,5% bệnh nhân nội trú nói là có thói quen tập thể dục hàng ngày, 13,1% tập một lần một tuần, 13,4% tập nhiều hơn một lần một tuần, và 55,0% là không tập thể dục bao giờ và tỉ lệ là 20,2%, 14,8%, 20,2% và 44,8% đối với bệnh nhân ngoại trú. Tỉ lệ này cao hơn so với tỉ lệ của chúng tôi [104].

Nguyên nhân của sự hạn chế các hoạt động thể lực này có thể là do các yếu tố tâm lý xã hội như thất nghiệp hoặc sự cô lập về xã hội do các chức năng về hoạt động xã hội của người bệnh bị suy giảm và tăng thời gian ngồi một chỗ hoặc tình trạng tăng cân có thể là một lý do quan trọng khiến người bệnh không muốn vận động thể lực. Một lý do khiến người bệnh có thể có ít hoạt động thể lực là do tác dụng của thuốc an thần kinh gây mệt mỏi buồn ngủ.

Tỉ lệ vận động tập thể dục thu được trong nghiên cứu này của chúng tôi tương đối thấp, hầu như những bệnh nhân của chúng tôi không có các hoạt động về thể lực rèn luyện thể thao. Đó có thể là do đặc điểm người bệnh tâm thần phân liệt có sự mặc cảm không muốn ra ngoài tiếp xúc hoặc do uống thuốc gây mệt mỏi buồn ngủ.

4.2. ĐẶC ĐIỂM HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA VÀ CÁC RỐI LOẠN LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN TTPL THỂ PARANOID ĐIỀU TRỊ BẰNG OLANZAPIN

4.2.1. Đặc điểm sự thay đổi các chỉ số lâm sàng của hội chứng chuyển hóa và các rối loạn liên quan ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

4.2.1.1. Đặc điểm tăng cân ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, sau 4 tuần điều trị cân nặng trung bình tại các thời điểm T0, T1, T2, T3 lần lượt là $49,62 \pm 6,97$ kg, $52,96 \pm 7,31$

kg, $54,39 \pm 7,59$ kg, $55,27 \pm 7,70$ kg, mức tăng cân ở thời điểm T1, T2, T3 là $3,35 \pm 2,18$ kg, $4,77 \pm 3,02$ kg, $5,65 \pm 3,35$ kg so với thời điểm T0. Mức tăng cân này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Theo Wirshing [26] bệnh nhân tâm thần phân liệt được điều trị bằng olanzapin sau 10 tuần số cân nặng tăng lên là 4-4,5 kg, sau 12 tuần số cân nặng tăng lên là 5 kg. Kết quả nghiên cứu này tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Theo nghiên cứu của tác giả Salviato Balbão, M. Cecílio Hallak, J. E. Arcoverde Nunes và cộng sự [105] khi nghiên cứu trên 30 bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin trong vòng 12 tháng, kết quả thu được ở các sau 4 tuần cân nặng tăng lên là 4 kg và sau 8 tuần cân nặng tăng lên là 7,4 kg. Mức tăng cân này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Theo Maayan, L. và C.U. Correll [35] trong một nghiên cứu ở bệnh nhân tâm thần phân liệt khởi phát sớm được điều trị bằng olanzapin ở thời điểm 8 tuần, mức tăng cân trung bình là 6,1 kg và trong một nghiên cứu khác ở bệnh nhân tâm thần phân liệt lần đầu cũng ở lứa tuổi trẻ mức tăng cân sau 12 tuần là 7,2 kg. Kết quả tăng cân này cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

4.2.1.2. Tỷ lệ tăng $\geq 7\%$ tăng cân so với cân nặng thời điểm T0 của nhóm điều trị bằng olanzapin

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tỷ lệ tăng $\geq 7\%$ cân nặng so với cân nặng khi bắt đầu nghiên cứu là 46,2% ở thời điểm T1, 61,5% ở thời điểm T2, 73,1% ở thời điểm T3.

Trong nghiên cứu trên 30 bệnh nhân chẩn đoán tâm thần phân liệt, các tác giả Salviato Balbão, M. Cecílio Hallak, J. E. Arcoverde Nunes và cộng sự [105] đã cho kết quả sau một tháng, tỷ lệ tăng cân $\geq 7\%$ cân nặng ban đầu là 30%, sau 2 tháng tỷ lệ này là 63,3%. Kết quả nghiên cứu này của các tác giả tương đương kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Theo tác giả Ascher-Svanum, H.Stensland, M.Zhao, Z.Kinon [106] nghiên cứu trên 1283 bệnh nhân tâm thần phân liệt khởi phát bệnh cấp tính lần đầu tiên điều trị bằng olanzapin thì sau thời gian 6 tuần tỉ lệ tăng cân $\geq 7\%$ là 13,6%. Tỉ lệ này thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Theo tác giả Jacob Spertus, Marcela Horvitz-Lennon, Haley Abing và cộng sự trong nghiên cứu ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin thì mức tăng cân $\geq 7\%$ trọng lượng cơ thể ban đầu sau sáu tuần là 17,43% và 19,69% [107].

Theo Newcomer, J.W [46] tỉ lệ tăng cân $\geq 7\%$ ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin là 29%.

Theo Maayan, L. and C.U. Correll [35] trong số các bệnh nhân tâm thần phân liệt giai đoạn đầu được điều trị bằng olanzapin tại thời điểm tuần thứ 12 tỉ lệ tăng cân $\geq 7\%$ trọng lượng cơ thể là 58,9% và cũng ở một nghiên cứu khi điều trị 12 tuần ở đối tượng bệnh nhân ở độ tuổi trẻ em thì mức tăng $\geq 7\%$ trọng lượng cơ thể lên tới 90,5%. Còn theo tác giả Kemp, D.E. và cộng sự [71] trong nghiên cứu về tác dụng không mong muốn của olanzapin ở bệnh nhân tâm thần phân liệt trẻ tuổi thì tỉ lệ gặp mức tăng cân $\geq 7\%$ trọng lượng cơ thể ban đầu sau 6 tuần là 45,8%.

Tỉ lệ này tăng theo thời gian sử dụng thuốc, càng dùng thời gian kéo dài tỉ lệ này càng tăng.

4.2.1.3. Tỉ lệ tăng cân theo giới và nhóm tuổi ở bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, sự thay đổi cân nặng của hai giới nam và nữ là không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tại thời điểm T3, nam tăng là 5,72 kg, nữ tăng là 5,58 kg.

Theo tác giả Ascher-Svanum, H.Stensland, M.Zhao, Z.Ki [106], nghiên cứu trên 1337 bệnh nhân tâm thần phân liệt sử dụng olanzapin trong thời gian 6 tuần, sự thay đổi cân nặng của hai giới nam và nữ không đáng kể. Kết quả

này cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Kraal, A. Z. Ward, K. M. Ellingrod, V. L.[108] không có sự khác nhau giữa hai giới tính nam và nữ về những biểu hiện của hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân tâm thần phân liệt được điều trị bằng olanzapin.

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, sự thay đổi cân nặng theo các nhóm tuổi ở các thời điểm nghiên cứu chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Mức tăng cân ở nhóm bệnh nhân tâm thần phân liệt trẻ tuổi trong nhóm dùng olanzapin của chúng tôi cũng tương tự như những kết quả của các nghiên cứu khác. Sau 8 tuần điều trị bằng olanzapin, bệnh nhân ở lứa tuổi dưới 18 có mức tăng cân là $4,46 \pm 2,82$ kg. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Kryzhanovskaya và cộng sự, sau 6 tuần mức tăng cân là $4,3 \pm 3,3$ kg [109]. Sự tăng cân ở lứa tuổi dưới 18 của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Jerome H. Taylor, Ewgeni Jakubovski, Daniel Gabriel và cộng sự, sau 8 tuần, bệnh nhân tâm thần phân liệt khởi phát ở lứa tuổi trẻ điều trị bằng olanzapin tăng $7,29 \pm 3,44$ kg [110]. Mức tăng này cao so với nghiên cứu của chúng tôi. Theo Correll, C.U [111] ở tuổi càng trẻ thì mức độ tăng cân càng nhiều. Sau khoảng 11 tuần, những bệnh nhân trẻ tuổi khởi phát bệnh tâm thần phân liệt giai đoạn đầu tăng tới 8,5kg khi điều trị bằng olanzapin. Vì vậy có nhiều nghiên cứu đưa ra khuyến cáo là không nên dùng olanzapin khi điều trị những bệnh nhân tuổi trẻ.

4.2.1.4. Đặc điểm sự thay đổi chỉ số BMI ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, giá trị trung bình của BMI tại các thời điểm T0, T1, T2, T3 là $19,41 \pm 1,82$ kg/m², $19,33 \pm 2,09$ kg/m², $19,89 \pm 2,18$ kg/m², $20,25 \pm 2,24$ kg/m². Sự tăng lên của chỉ số BMI so với thời điểm T0 đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tại thời điểm T1, T2, T3 chỉ số BMI, tăng hơn so với thời điểm T0 lần lượt là $1,31 \pm 0,86$ kg/m², $1,88 \pm 1,18$ kg/m², $2,24 \pm 1,33$ kg/m² với mức có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Theo nghiên cứu của tác giả Salviato Balbão, M. Cecílio Hallak, J. E. Arcoverde Nunes và cộng sự [105] nghiên cứu trên 30 bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin, sau bốn tuần điều trị chỉ số BMI tăng từ $24,4$ kg/m² lên $25,9$ kg/m², sau tám tuần tăng lên $27,1$ kg/m². Kết quả tăng này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

4.2.1.5. Đặc điểm sự thay đổi chỉ số vòng eo ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung bình vòng eo tại các thời điểm T0, T1, T2, T3 là $70,65 \pm 5,25$ cm, $74,98 \pm 5,62$ cm, $76,81 \pm 5,62$ cm, $77,94 \pm 5,98$ cm, vòng eo tăng ở các thời điểm T1, T2, T3 $4,30 \pm 3,1$ cm, $6,15 \pm 3,59$ cm, $7,28 \pm 4,19$ cm ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin, sự tăng vòng eo so với thời điểm T0 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Trong nghiên cứu của tác giả Saddichha, S., Manjunatha, N., Ameen, S và cộng sự [66] sau sáu tuần nghiên cứu ở bệnh nhân tâm thần phân liệt mới mắc bệnh lần đầu chưa được điều trị, nhóm 35 bệnh nhân dùng olanzapin có vòng eo tăng lên từ $73,1$ cm lên 81 cm, kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

Theo nghiên cứu của tác giả Salviato Balbão, M. Cecílio Hallak, J. E. Arcoverde Nunes và cộng sự [105] khi nghiên cứu trên 30 bệnh nhân tâm thần phân liệt được điều trị bằng olanzapin sau bốn tuần nghiên cứu mức tăng vòng eo từ $76,2$ cm lên $79,8$ cm, và sau tám tuần mức vòng eo tăng lên 83 cm, tức tăng lên $6,2$ cm sau 8 tuần điều trị. Kết quả này cũng tương đương như nghiên cứu của chúng tôi.

Còn theo nghiên cứu của tác giả Henry J. Riordan, Paola Antonini, Michael F. Murphy [15] sau 12 tuần điều trị bằng olanzapin ở bệnh nhân tâm thần phân liệt tác giả nhận thấy olanzapin và quetiapin có mức tăng vòng eo ngang nhau, sau 12 tuần tăng là 1,78 cm (0,7 inches) như vậy mức tăng này là thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

4.2.1.6. Đặc điểm sự thay đổi huyết áp ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung bình của huyết áp tâm thu tại các thời điểm T0, T1, T2, T3 lần lượt là $109 \pm 8,03$ mmHg, $110 \pm 8,62$ mmHg, $110 \pm 8,74$ mmHg, $109 \pm 9,1$ mmHg. Sự thay đổi giá trị huyết áp này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Mức độ tăng giá trị huyết áp tâm trương tại các thời điểm T1, T2, T3 so với T0 là $1,25 \pm 7,26$ mmHg, $0,67 \pm 8,96$ mmHg, $-0,09 \pm 9,72$ mmHg. Sự tăng lên này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Giá trị huyết áp tâm trương trung bình tại các thời điểm T0, T1, T2, T3 lần lượt là $68,27 \pm 6,78$ mmHg, $68,75 \pm 7,06$ mmHg, $69,12 \pm 6,10$ mmHg, $69,29 \pm 7,48$ mmHg. Sự khác nhau về giá trị trung bình tại các thời điểm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với giá trị $p > 0,05$. Mức tăng chỉ số huyết áp tâm trương tại các thời điểm T1, T2, T3 so với thời điểm T0 lần lượt là $0,48 \pm 6,58$ mmHg, $0,85 \pm 7,14$ mmHg, $1,02 \pm 8,71$ mmHg, sự tăng này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Theo nghiên cứu của các tác giả Saddichha, S., Manjunatha, N., Ameen, S và cộng sự [66] sau sáu tuần theo dõi và điều trị bằng olanzapin ở bệnh nhân tâm thần phân liệt khởi phát lần đầu, chưa điều trị với bất kỳ loại thuốc an thần kinh nào, giá trị huyết áp tâm thu tăng từ 116,6 mmHg lên 125,2 mmHg, huyết áp tâm trương tăng từ 76,8 mmHg lên 78,4 mmHg với sự khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Kết quả này khác với kết quả thu được trong nghiên cứu của chúng tôi.

4.2.2. Đặc điểm sự thay đổi giá trị cận lâm sàng của HCCH và các rối loạn chuyển hóa cận lâm sàng khác liên quan ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

4.2.2.1. Đặc điểm sự thay đổi chỉ số glucose và HbA1C của nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

Trong nghiên cứu này của chúng tôi giá trị trung bình của chỉ số glucose ở các thời điểm T0, T1, T2, T3 lần lượt là $5,08 \pm 0,44$ mmol/l, $5,22 \pm 0,73$ mmol/l, $5,23 \pm 0,73$ mmol/l, $5,21 \pm 0,66$ mmol/l. Sự khác nhau giữa các giá trị này không có ý nghĩa thống kê với giá trị $p > 0,05$.

Tại các thời điểm T1, T2, T3 glucose máu tăng so với thời điểm T0 là $0,14 \pm 0,0664$ mmol/l, $0,15 \pm 0,72$ mmol/l, $0,14 \pm 0,73$ mmol/l. Sự tăng này cũng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Chỉ số trung bình HbA1C tại các thời điểm T0, T3 là $5,3 \pm 2,67\%$, $5,34 \pm 0,269\%$, tại thời điểm T3, HbA1C tăng hơn so với thời điểm T0 là $0,04 \pm 0,15\%$. sự thay đổi giá trị HbA1C không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Như vậy việc sử dụng olanzapin trong thời gian ba tháng, chúng tôi không thấy có sự thay đổi glucose và HbA1C ở bệnh nhân tâm thần phân liệt thể paranoid.

Theo Zhang, S., G. Lan [112] sau tám tuần nghiên cứu trên 50 bệnh nhân tâm thần phân liệt lần đầu điều trị bằng olanzapin glucose máu ở thời điểm sau tám tuần tăng lên là $0,61$ mmol/l và sự tăng này có ý nghĩa thống kê.

Theo nghiên cứu của tác giả Salviato Balbão, M. Cecílio Hallak, J. E. Arcoverde Nunes và cộng sự [105] trong thời gian nghiên cứu 12 tháng trên 30 bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin kết quả cũng cho thấy có sự thay đổi về glucose máu ở các thời điểm sau 1 tháng và sau 2 tháng, với sự thay đổi có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Về tỉ lệ gặp đái tháo đường liên quan đến sử dụng thuốc an thần kinh, theo Vuk, A. và cộng sự [25] tỉ lệ gặp đái tháo đường liên quan đến sử dụng

an thần kinh ở bệnh nhân tâm thần phân liệt tương đối hiếm, tỉ lệ 1-2 trường hợp trong 1000 trường hợp sử dụng an thần kinh.

Theo Newcomer tỉ lệ đái tháo đường typ 2 ở bệnh nhân tâm thần phân liệt nằm trong khoảng từ 10% - 14% [46]. Tỉ lệ này cao hơn ở quần thể dân số bình thường từ 1,5 -2 lần [15].

Theo tác giả Lipscombe và cộng sự, trong nghiên cứu phân tích gộp từ 7 trung tâm ở Canada và Mỹ trên 725 000 bệnh nhân được sử dụng thuốc an thần kinh không điển hình gồm các loại olanzapin, risperidon, quetiapin... các tác giả nhận thấy không có sự liên quan giữa đái tháo đường và việc sử dụng các thuốc an thần kinh mặc dù trước đó có nhiều nghiên cứu chỉ ra những bằng chứng có nguy cơ cao giữa đái tháo đường và olanzapin [113].

Còn trong nghiên cứu của tác giả Drigissa Ilies, Anne-Sophie Huet, Eric Lacourse và cộng sự [114] nghiên cứu trên 147 bệnh nhân trẻ tuổi bị tâm thần phân liệt trong thời gian theo dõi 24 tháng, thì ở thời điểm sau 1 tháng, sau 3 tháng không phát hiện trường hợp nào mắc đái tháo đường và ở thời điểm sau 24 tháng 4,5% (1/22 bệnh nhân dùng SGA)

Theo tác giả Sarah Ritchie, Laura Muldoon nghiên cứu trên 106 bệnh nhân có bệnh lý tâm thần nặng gồm bệnh tâm thần phân liệt và bệnh rối loạn cảm xúc lưỡng cực [115] tác giả đưa ra kết luận rằng những bệnh nhân tâm thần phân liệt có nguy cơ đái tháo đường cao hơn so với nhóm đối chứng.

4.2.2.2. Đặc điểm sự thay đổi chỉ số LDL- cholesterol của nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, giá trị LDL- cholesterol tại các thời điểm T0, T1, T2, T3 tương ứng là $2,29 \pm 0,54$ mmol/l, $2,81 \pm 0,94$ mmol/l, $2,74 \pm 0,83$ mmol/l, $2,76 \pm 0,98$ mmol/l. Sự khác nhau giữa các chỉ số này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Chỉ số LDL-cholesterol tăng ở các thời điểm T1, T2, T3 so với thời điểm T0 lần lượt là $0,525 \pm 0,798$ mmol/l, $0,415 \pm 0,838$

mmol/l, $0,469 \pm 0,867$ mmol/l, sự tăng lên của chỉ số này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này cho thấy rằng olanzapin làm tăng LDL-cholesterol ở bệnh nhân tâm thần phân liệt thể paranoid.

Theo các tác giả Emilio Fernandez-Egea, Brian Miller, Clemente Garcia-Rizo và cộng sự, trong nghiên cứu ở những bệnh nhân tâm thần phân liệt khởi phát lần đầu, chưa điều trị với bất kỳ thuốc an thần kinh nào, được điều trị bằng olanzapin các tác giả nhận thấy có sự tăng có ý nghĩa thống kê LDL so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu [81].

4.2.2.3. Đặc điểm sự thay đổi chỉ số HDL- cholesterol của nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, giá trị trung bình của chỉ số HDL-cholesterol ở các thời điểm T0, T1, T2, T3 tương ứng là $1,38 \pm 0,268$ mmol/l, $1,41 \pm 0,316$ mmol/l, $1,34 \pm 0,34$ mmol/l, $1,29 \pm 0,27$ mmol/l. Sự khác nhau giữa các giá trị này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ ở thời điểm T1 và T2 nhưng so với T3 thì $p < 0,05$.

Chỉ số HDL – cholesterol tăng ở các thời điểm T1, T2, T3 so với T0 lần lượt là $0,029 \pm 0,231$ mmol/l, $-0,045 \pm 0,296$ mmol/l, $-0,091 \pm 0,263$ mmol/l. Chỉ số HDL-cholesterol giảm đi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ ở thời điểm T1, T2 nhưng so với T3 thì sự giảm đi nồng độ HDL- cholesterol lại có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy trong nghiên cứu này của chúng tôi, việc sử dụng olanzapin chưa thể hiện rõ sự rối loạn làm giảm HDL- cholesterol ở bệnh nhân tâm thần phân liệt sau thời điểm 8 tuần nhưng thuốc làm giảm HDL- cholesterol sau 12 tuần.

Theo nghiên cứu của tác giả Emilio Fernandez-Egea, Brian Miller, Clemente Garcia-Rizo và cộng sự [81] khi nghiên cứu trên bệnh nhân tâm thần phân liệt lần đầu điều trị bằng olanzapin trong thời gian 16 tuần, các tác giả

nhận thấy không có sự thay đổi về chỉ số HDL- cholesterol một cách có ý nghĩa thống kê.

4.2.2.4. Đặc điểm sự thay đổi chỉ số triglyceride ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung bình của chỉ số triglyceride ở các thời điểm T0, T1, T2, T3 lần lượt là $0,946 \pm 0,392$ mmol/l, $1,49 \pm 0,84$ mmol/l, $1,68 \pm 1,04$ mmol/l, $1,68 \pm 0,92$ mmol/l. Giá trị trung bình tại các thời điểm của chỉ số này có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Chỉ số triglyceride tăng là $0,541 \pm 0,827$ mmol/l, $0,735 \pm 0,933$ mmol/l, $0,735 \pm 0,974$ mmol/l so với T0 ở các thời điểm T1, T2, T3 ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin. Sự tăng này có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm so với T0 với $p < 0,05$.

Theo nghiên cứu của tác giả Henry J. Riordan, Paola Antonini, Michael F. Murphy [15] trong nghiên cứu của mình trên các bệnh nhân tâm thần phân liệt các tác giả nhận thấy có sự thay đổi đáng kể triglyceride sau 12 tuần điều trị, tăng 21,5 mg/dl (0,24 mmol/l).

Theo Zhang, S. và G. Lan [112] trong nghiên cứu ở 50 bệnh nhân tâm thần phân liệt giai đoạn đầu được điều trị bằng olanzapin các tác giả nhận thấy ở thời điểm kết thúc nghiên cứu (sau tám tuần) có sự tăng lên đáng kể lượng triglyceride so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu, tăng là 0,8 mmol/l, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Cũng đánh giá về mức độ tăng triglyceride, theo Stip, E và cộng sự [41] trong nghiên cứu ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin có sự tăng đáng kể triglyceride sau 16 tuần nghiên cứu, tăng từ 1,01 mmol/l đến 1,37 mmol/l với $p < 0,05$.

4.2.2.5. Đặc điểm sự thay đổi chỉ số cholesterol toàn phần ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung bình của cholesterol toàn phần tại thời điểm T0, T1, T2 và T3 lần lượt là $4,11 \pm 0,72$ mmol/l, $4,89 \pm 1,06$ mmol/l, $4,85 \pm 0,98$ mmol/l và $4,8 \pm 1,07$ mmol/l. Cholesterol toàn phần tăng lên ở các thời điểm T1, T2, T3 so với thời điểm T0 là $0,779 \pm 0,866$ mmol/l, $0,737 \pm 0,964$ mmol/l, $0,687 \pm 1,030$ mmol/l. Sự tăng lên so với thời điểm T0 có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy sử dụng olanzapin làm tăng cholesterol ở bệnh nhân tâm thần phân liệt

Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả Lindenmayer, J. P., Czobor, P., Volavka, J. và cộng sự. Trong nghiên cứu của các tác giả trên 157 bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc phân liệt cảm xúc cũng nhận thấy có sự tăng đáng kể lượng cholesterol toàn phần sau thời gian nghiên cứu là 8 tuần và 14 tuần với sự khác nhau so với thời điểm ban đầu có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin [73].

Theo Salviato Balbão, M. và cộng sự [105] ở các bệnh nhân tâm thần phân liệt được điều trị bằng olanzapin trong một năm tỉ lệ biến đổi các thành phần lipid máu rõ nhất thấy ở cholesterol toàn phần máu. Tuy nhiên trong hai tháng đầu thì sự tăng của các thành phần này không rõ mà còn giảm sau đó mới tăng.

4.2.3. Đặc điểm hội chứng chuyển hóa ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin

Trong nghiên cứu này tỉ lệ gặp MetS của chúng tôi là 5,8%. Trong những triệu chứng của hội chứng chuyển hóa thì biểu hiện gặp với tỉ lệ cao nhất là triệu chứng về tăng triglyceride 42,3%, sau đó là triệu chứng về giảm HDL - cholesterol là 30,8%, tiếp theo là triệu chứng vòng eo chiếm 21%, triệu chứng về glucose máu chiếm 19,2%, thấp nhất là triệu chứng về huyết áp chiếm 7,7% ở thời điểm T3.

Trong nghiên cứu của các tác giả Saddichha, S., Manjunatha, N., Ameen, S và cộng sự [66] các tác giả đã lựa chọn được 99 bệnh nhân được chẩn đoán tâm thần phân liệt lần đầu, chưa được điều trị thuốc an thần kinh được chia làm ba nhóm trong đó có 35 bệnh nhân điều trị bằng olanzapin, 33 bệnh nhân điều trị bằng risperidon, 31 bệnh nhân điều trị bằng haloperidol. Sau 6 tuần theo dõi các tác giả nhận thấy nhóm điều trị bằng olanzapin có tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa cao nhất là 20 % theo tiêu chuẩn ATP IIIA, ở nhóm chứng là 2%, nhóm dùng risperidone là 9,1%, nhóm dùng haloperidol là 0%. Trong các thành phần của HCCH tỉ lệ gặp cao nhất là triệu chứng về huyết áp và triglyceride là 60%, triệu chứng về HDL chiếm tỉ lệ 25,7%, triệu chứng về vòng eo chiếm 11,4%.

Trong nghiên cứu của tác giả Fernandez-Egea, E., Miller, B., Garcia-Rizo, C. và cộng sự [81] ở bệnh nhân được chẩn đoán loạn thần lần đầu tiên, sau 16 tuần nghiên cứu trên 30 bệnh nhân có 14 bệnh nhân hoàn thành được nghiên cứu không có bệnh nhân nào có đầy đủ tiêu chuẩn của hội chứng chuyển hóa.

Theo tác giả Gautam, S., P.S. Meena [116] tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa ở 30 bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin là 23,3% sau bốn tháng sử dụng thuốc liên tục.

Theo McEvoy, J. P.Meyer, J. M. Goff, D. C. và cộng sự [117] tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa ở nhóm bệnh nhân tâm thần phân liệt lần lượt là 40,9% và 42,7% theo các tiêu chuẩn của ATP III và AHA trong đó triệu chứng gặp nhiều nhất là HDL - cholesterol chiếm 52,9%, sau đó là triglyceride chiếm 48,5%, triệu chứng gặp ít nhất là đường máu, chiếm 25,7%. Trong nghiên cứu này các tác giả cũng đưa ra thống kê về hội chứng chuyển hóa ở những nghiên cứu khác nhau. Sự thay đổi về tỉ lệ của hội chứng chuyển hóa còn phụ thuộc

vào nhiều yếu tố: chủng tộc da trắng hay da đen, giới tính nam hay nữ, loại thuốc an thần kinh dùng và tuổi của người bệnh, điều trị nội trú hay ngoại trú. Tuổi của người bệnh càng cao tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa càng cao. Tỉ lệ cao nhất gặp ở nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân ngoại trú có tuổi trung bình là 42,2 năm, tỉ lệ gặp HCCH là 60%, tỉ lệ thấp nhất gặp HCCH là nghiên cứu ở bệnh nhân nội trú, tuổi mắc bệnh trung bình là 39,6 tuổi với tỉ lệ HCCH là 28,7%.

Theo Wysokinski, A., M. Kowman, và I. Kloszewska [101] trong nghiên cứu trên 62 bệnh nhân chủ yếu là bệnh lý tâm thần phân liệt thể paranoid, có thể dùng một hoặc hai loại trở lên thuốc an thần kinh, có thể là an thần kinh điển hình hoặc không điển hình và các tác giả cũng không xem xét về thời gian dùng bao lâu, kết quả thu được về tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa là 35,5% trong đó giảm HDL – cholesterol gặp 51,6%, béo bụng gặp 50%.

Theo tác giả Seow, L. S.Chong, S. A. Wang, P. Shafie, S. và cộng sự [68] nghiên cứu trên bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị nội trú trong thời gian ít nhất là một năm tỉ lệ gặp MetS trong nghiên cứu của các tác giả 26,9% với lứa tuổi trung bình của người bệnh là 56,1 tuổi và thời gian nằm viện điều trị trung bình là 8,8 năm, 43,5% gặp ở tiêu chuẩn vòng eo, 37% đối với tiêu chuẩn huyết áp, 35,2% đối với tiêu chuẩn giảm HDL - cholesterol, 34,3% đối với tiêu chuẩn triglyceride, 23,1% đối với tiêu chuẩn glucose. Tuy nhiên trong nghiên cứu này của tác giả đã không chỉ rõ ra dùng loại thuốc an thần kinh nào.

Theo tác giả Papanastasiou, E.[18] tỉ lệ gặp phải MetS ở bệnh nhân tâm thần phân liệt thường cao hơn ở quần thể người bình thường ít nhất là hai lần. Tỉ lệ này thay đổi tùy thuộc vào loại nghiên cứu và nhiều yếu tố khác như đất nước, lứa tuổi, thời gian dùng thuốc và loại thuốc dùng, lối sống, và giới tính. Tỉ lệ này thấp nhất là 3.9% và cao nhất là 68%. Tuy nhiên trong những nghiên

cứu này các tác giả chưa chỉ rõ ra là bệnh nhân có dùng cụ thể loại thuốc an thần kinh nào mà chỉ đưa ra thống kê chung là an thần kinh cổ điển và an thần kinh mới. Với mức 3,9% thấy ở nhóm bệnh nhân không dùng thuốc an thần kinh nào, còn ở mức 68% thấy ở nhóm bệnh nhân dùng nhiều loại an thần kinh cổ điển, an thần kinh mới và cả thuốc chẹn khí sắc.

Theo Das, D [118] trong các bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng các thuốc an thần kinh, chủ yếu là thuốc an thần kinh không điển hình, tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa của nhóm nghiên cứu ở 75 bệnh nhân là 29,3% với tỉ lệ gặp ít nhất một triệu chứng bất thường về chuyển hóa lên tới 78,7% trong đó tỉ lệ gặp phổ biến nhất là giảm HDL – cholesterol chiếm 49,3%, sau đó là tăng huyết áp, chiếm 45,3%, tiếp theo là tăng triglyceride 36%, tăng vòng eo 22,7% và tăng glucose máu 12%.

Theo Alswat, K.A. và cộng sự [119] trong nghiên cứu ở các bệnh nhân điều trị bệnh tâm thần tại bệnh viện với tỉ lệ chủ yếu là bệnh tâm thần phân liệt, tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa là 39% với thời gian điều trị là năm năm.

Theo Subashini, R.và cộng sự [120] nghiên cứu trên 655 đối tượng gồm 131 bệnh nhân tâm thần phân liệt, 524 người khỏe mạnh kết quả thu được tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng thuốc an thần kinh ở Ấn độ là 34,4% còn ở đối tượng khỏe mạnh đối chứng là 24%.

Theo Andrade, C [102], trên 394 bệnh nhân tâm thần phân liệt hồi phục sau giai đoạn điều trị đầu tiên, tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa là 13,2%, trong đó tỉ lệ tiền đái tháo đường là 15,4%, tỉ lệ đái tháo đường là 2,9%, tỉ lệ tăng cân hay béo phì là 48,3%, 56,5% có rối loạn lipid máu, 10% có biểu hiện cao huyết áp, thời gian điều trị trung bình là 40,7 ngày (gần 6 tuần).

4.3. HIỆU QUẢ DỰ PHÒNG HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA VÀ CÁC RỐI LOẠN LIÊN QUAN CỦA METFORMIN Ở BỆNH NHÂN TÂM THẦN PHÂN LIỆT THỂ PARANOID ĐIỀU TRỊ BẰNG METFORMIN

4.3.1. Hiệu quả dự phòng hội chứng chuyển hóa về lâm sàng của metformin ở nhóm bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin

4.3.1.1. Hiệu quả dự phòng tăng cân của metformin

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm dùng olanzapin kết hợp với metformin số cân nặng trung bình tại các thời điểm T0, T1, T2, T3 lần lượt là $52,23 \pm 6,76$ kg, $54,84 \pm 6,56$ kg, $54,39 \pm 7,59$ kg, $55,74 \pm 76,61$ kg. Số cân nặng tăng lên sau sau 4 tuần là 1,53 kg, sau tám tuần là 2,61 kg, sau 12 tuần là 3,5kg, và so với nhóm sử dụng olanzapin thì sự tăng cân ở các thời điểm 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần lần lượt là 3,35 kg, 4,77 kg và 5,65 kg. sự tăng cân ở nhóm 2 hơn nhóm 1 ở mức có ý nghĩa thống kê.

Theo tác giả Baptista khi nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân tâm thần phân liệt dùng olanzapin kết hợp với metformin và nhóm dùng placebo trong thời gian 12 tuần sự khác nhau về cân nặng không đáng kể. Nhóm dùng metformin giảm 1,8 kg còn nhóm dùng placebo giảm 0,18 kg. Một kết quả của nghiên cứu khác ở hai nhóm nghiên cứu dùng olanzapin kết hợp với metformin và olanzapin kết hợp placebo ở bệnh nhân tâm thần phân liệt trong thời gian 14 tuần thì không có sự khác nhau về mức tăng cân nặng: mức tăng cân lần lượt ở hai nhóm là 5,6 kg và 6,3 kg. Cũng theo nghiên cứu của tác giả này thì kết quả đưa ra là metformin không có hiệu quả dự phòng tăng cân khi sử dụng an thần kinh olanzapin ở bệnh nhân tâm thần phân liệt [121],[122].

Theo Jarskog và cộng sự [82] trong nghiên cứu ở bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc phân liệt cảm xúc đã điều trị ổn định được sử dụng 1000 mg metformin chia hai lần trong một ngày kết hợp với thuốc an thần kinh, các tác giả nhận thấy metformin có tác dụng giảm cân nặng trong thời gian nghiên

cứu 16 tuần là 3kg so với thời điểm ban đầu, ở nhóm dùng placebo mức cân nặng giảm đi 1kg, như vậy hiệu quả giảm cân cao hơn so với nhóm chứng là 2 kg và các tác giả kết luận metformin có hiệu quả điều trị tăng cân ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin.

Theo tác giả Wu và cộng sự [63],[123] đã nghiên cứu trên 128 bệnh nhân tâm thần phân liệt có mức tăng cân hơn 10% trọng lượng cơ thể so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu để đánh giá hiệu quả giảm cân của metformin. Kết quả thu được là metformin có tác dụng làm giảm cân 3,2 kg đáng kể so với dùng placebo tăng 3,1 kg hoặc dùng liệu pháp thay đổi lối sống giảm 1,4 kg. Nếu kết hợp giữa metformin và lối sống thì mức giảm cân có thể tốt hơn giảm 4,7 kg. Trong một nghiên cứu khác, Wu và cộng sự nhận thấy metformin làm tăng cân ít hơn khi điều trị bằng olanzapin, tăng 1,9 kg ở nhóm có kết hợp metformin so với 6,9 kg ở nhóm chứng trên các bệnh nhân khởi phát lần loạn thần đầu tiên. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [124]. Nhưng cũng trong một nghiên cứu khác, các tác giả nhận thấy metformin không có hiệu quả giảm cân ở bệnh nhân điều trị bằng olanzapin, tăng 5,5 kg so với 6,2 kg ở nhóm chứng [122]. Trong một nghiên cứu phòng ngừa ở những bệnh nhân tâm thần phân liệt ban đầu chưa có biểu hiện tăng cân, hiệu quả của metformin cũng chưa có sự khác biệt so với placebo, giảm 1,4 kg so với 0,18 kg ở nhóm placebo. Các tác giả kết luận metformin có thể hỗ trợ thêm vào để làm giảm nhẹ sự tăng cân ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin[125].

Trong nghiên cứu phân tích gộp của tác giả Varuni Asanka de Silva¹, Chathurie Suraweera, Suhashini S. Ratnatunga và cộng sự [126] trong số 743 bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc phân liệt cảm xúc điều trị bằng an thần kinh olanzapin hoặc clozapin kết hợp với metformin tác giả nhận thấy có sự khác nhau đáng kể về các chỉ số nghiên cứu, mức cân nặng ở nhóm có metformin giảm 3,27 kg.

Theo Zhuo, C [127] trong nghiên cứu phân tích gộp về hiệu quả của topiramate và metformin trong điều trị và kiểm soát tăng cân khi điều trị bằng thuốc an thần kinh ở bệnh nhân tâm thần phân liệt, nhóm sử dụng kết hợp metformin và thuốc an thần kinh điều trị tâm thần phân liệt các tác giả nhận thấy metformin có hiệu quả giảm 2,5 kg so với placento. các tác giả kết luận là metformin có hiệu quả trong kiểm soát cân nặng ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng thuốc an thần kinh trong đó có olanzapin.

Và theo Mizuno, Y.Suzuki, T.Nakagawa [128] trong một nghiên cứu phân tích gộp trên các đối tượng là bệnh nhân tâm thần phân liệt về chiến lược để đối phó với việc tăng cân liên quan đến thuốc an thần kinh, các tác giả nhận thấy metformin được cho là thuốc lựa chọn hàng đầu trong mục đích làm giảm cân ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin, thuốc làm giảm 3,17 kg so với nhóm chứng. Bên cạnh đó các tác giả còn nhận thấy metformin có thể làm thay đổi các chỉ số liên quan đến tăng cân như glucose máu, triglyceride, cholesterol...

Theo các tác giả Kang,Dongyu, Jing,Zhihui, Li,Ranran và cộng sự [79] khi đánh giá hiệu quả của metformin về vấn đề tăng cân gây ra bởi thuốc an thần kinh ở bệnh nhân tâm thần phân liệt hay bệnh nhân bị rối loạn cảm xúc lưỡng cực, các tác giả nhận thấy metformin có hiệu quả rõ rệt so với placebo và betahistine. Metformin đã làm giảm 3,8 kg, placebo làm tăng 3,29 kg và ở nhóm dùng betahistin giảm 1,3 kg. Tác giả nhận thấy metformin ưu thế hơn hẳn so với những thuốc khác trong hạn chế tác dụng tăng cân của thuốc an thần kinh.

4.3.1.2. Hiệu quả dự phòng mức độ tăng cân $\geq 7\%$ cân nặng cơ thể của metformin

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, mức tăng cân $\geq 7\%$ cân nặng ban đầu của bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm T1, T2, T3 lần lượt là của bệnh nhân dùng olanzapin kết hợp với metformin của nghiên cứu là 18,9%, 47,2%, 49,1%.

Tác giả Wu và cộng sự trong nghiên cứu trên bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc phân liệt cảm xúc bị bệnh lần đầu chưa điều trị về hiệu quả của metformin trong kết hợp làm giảm nhẹ tăng cân, các tác giả nhận thấy ở nhóm dùng kết hợp metformin 750 mg/ngày kết hợp olanzapin 15 mg/ngày mức độ tăng cân $\geq 7\%$ chỉ là 16,7% và ở nhóm olanzapin 15mg/ngày kết hợp với placebo là 63,16% [124], [126].

4.3.1.3. Hiệu quả dự phòng tăng cân của theo giới tính và theo nhóm tuổi của metformin

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm T1, T2, T3, nam có số cân nặng tăng trung bình lần lượt là $1,4 \pm 2,84$ kg, $2,41 \pm 3,4$ kg, $3,22 \pm 3,36$ kg, nữ có số cân nặng tăng trung bình tại T1, T2, T3 lần lượt là $1,69 \pm 1,79$ kg, $2,85 \pm 3,44$ kg, $3,8 \pm 3,68$ kg. Sự tăng cân nặng của hai giới nam và nữ là không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Theo tác giả Baptista, T. Rangel, N. Fernandez, V và cộng sự [125] ở cả nhóm sử dụng metformin và nhóm placebo, sự tăng cân theo giới không có sự khác nhau. Sau 12 tuần, nhóm nam dùng metformin giảm 1,37 kg, nhóm nữ giảm 1,43 kg với $p < 0,05$, nhóm nam dùng placebo giảm 0,18 kg, nhóm nữ dùng placebo giảm 0,17 kg với $p > 0,05$.

Kết quả nghiên cứu khi xem xét về sự thay đổi cân nặng theo nhóm tuổi tại thời điểm T3 nhóm tuổi ≤ 18 tăng cân là $4,1 \pm 2,82$ kg, nhóm từ 18 đến 30 tăng cân là $3,7 \pm 4,05$ kg, nhóm ≥ 30 tăng cân $2,58 \pm 1,7$ kg. Ở các nhóm tuổi khác nhau sự thay đổi cân nặng có sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Như vậy trong nghiên cứu này hiệu quả phòng tăng cân của metformin ở các nhóm tuổi khác nhau chưa thể hiện rõ.

4.3.1.4. Hiệu quả dự phòng tăng chỉ số BMI của metformin

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, giá trị trung bình của chỉ số BMI tại các thời điểm T0, T1, T2, T3 lần lượt là $20,3 \pm 1,82$ kg/m², $20,90 \pm 1,64$ kg/m², $21,32 \pm 1,69$ kg/m², $21,68 \pm 1,77$ kg/m². Chỉ số BMI ở thời điểm T1, T2, T3 tăng

so với thời điểm T0 là $0,63 \pm 0,89 \text{ kg/m}^2$, $1,05 \pm 1,32 \text{ kg/m}^2$, $1,34 \pm 1,35 \text{ kg/m}^2$. Ở nhóm điều trị kết hợp metformin, chỉ số BMI vẫn tăng lên có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. còn ở nhóm điều trị bằng olanzapin chỉ số BMI tăng ở thời điểm T1, T2, T3 so với thời điểm T0 là $1,31 \text{ kg/m}^2$, $1,88 \text{ kg/m}^2$ và $2,24 \text{ kg/m}^2$. Nhóm điều trị olanzapin có sự tăng chỉ số BMI cao hơn so với nhóm điều trị kết hợp ở mức có ý nghĩa thống kê

Theo tác giả Varuni Asanka de Silva¹, Chathurie Suraweera, Suhashini S. Ratnatunga và cộng sự [126], trong nghiên cứu các tác giả nhận thấy ở bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc phân liệt cảm xúc ở nhóm dùng metformin kết hợp với an thần kinh olanzapin có sự giảm chỉ số BMI so với nhóm dùng placebo ở mức là $1,13 \text{ kg/m}^2$.

Theo Schumann, S.A. và B. Ewigman [121] ở nhóm bệnh nhân tâm thần phân liệt được điều trị bằng thuốc an thần kinh trong năm đầu tiên mắc bệnh có cân nặng tăng hơn 10% cân nặng ban đầu được điều trị dự phòng bằng metformin các tác giả nhận thấy chỉ số BMI giảm $1,2 \text{ kg/m}^2$ còn nhóm placebo có mức tăng BMI là $1,2 \text{ kg/m}^2$.

Theo các tác giả Kang Dongyu, Jing Zhihui, Li Ranran và cộng sự [79] trong nghiên cứu của mình trên bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc rối loạn cảm xúc lưỡng cực được điều trị bằng metformin 1000mg kết hợp với an thần kinh thấy ở nhóm bệnh nhân điều trị kết hợp metformin có hiệu quả làm giảm BMI đáng kể so với placebo và betahistine. Sau 12 tuần sử dụng 750 mg metformin, BMI giảm $1,46 \text{ kg/m}^2$, nhóm dùng placebo tăng $1,27 \text{ kg/m}^2$ và nhóm dùng betahistine giảm $0,33 \text{ kg/m}^2$, sự khác nhau này đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tỉ lệ béo phì ở các thời điểm T0, T1, T2, T3 của nhóm 1 là 0%, 0%, 0% và 1,9%, so với nhóm 2 là 0%, 9,6%, 13,5% và 11,5%. Tỉ lệ béo phì ở nhóm 2 tăng cao hơn so với nhóm 1 ở mức có

ý nghĩa thống kê. Như vậy ở nhóm điều trị kết hợp với metformin tỉ lệ béo phì thấp hơn ở nhóm bệnh nhân tâm thần phân liệt chỉ điều trị bằng olanzapin.

Theo nghiên cứu của các tác giả Yogaratnam, J.Biswas, N.Vadivel, R.Jacob tỉ lệ béo phì của những bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng thuốc an thần kinh ở mức từ 40% đến 60% còn ở quần thể chung thì tỉ lệ này chiếm 30% [14].

4.3.1.5. Hiệu quả dự phòng tăng vòng eo của metformin

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin giá trị trung bình vòng eo tại các thời điểm T0, T1, T2, T3 là $71,68 \pm 3,67$ cm, $74,53 \pm 3,46$ cm, $75,47 \pm 3,70$ cm, $76,57 \pm 4,05$ cm, vòng eo tăng ở các thời điểm T1, T2, T3 tương ứng là $2,8 \pm 3,09$ cm, $3,79 \pm 4,12$ cm, $4,88 \pm 4,4$ cm. Tăng vòng eo ở thời điểm T1, T2, T3 có ý nghĩa thống kê so với thời điểm T0 với $p < 0,05$. ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin, vòng eo ở các thời điểm T1, T2, T3 tăng so với thời điểm T0 là $4,88 \pm 4,4$ cm, $6,15 \pm 3,59$ cm, $7,28 \pm 4,19$ cm và so với nhóm 1, sự tăng này có ý nghĩa thống kê.

Trong nghiên cứu của các tác giả Kang Dongyu, Jing Zhihui, Li Ranran và cộng sự [79] ở các bệnh nhân tâm thần phân liệt được điều trị bằng thuốc an thần kinh trong đó có olanzapin thời gian 12 tuần, hiệu quả của metformin trong giảm vòng eo ưu thế hơn hẳn so với placebo và betahistin. Metformin có tác dụng làm giảm vòng eo 1,52cm, placebo tăng vòng eo 2,59cm, nhóm bệnh nhân dùng betahistine có tăng vòng eo 1 cm.

Theo tác giả Schumann, Ewigman [121] nghiên cứu ở bệnh nhân tâm thần phân liệt lần đầu có tỉ lệ tăng cân $>10\%$ trọng lượng cơ thể so với khi bắt đầu nghiên cứu được dùng kết hợp metformin với liều 750 mg/ngày kết quả cho thấy nhóm dùng metformin có hiệu quả giảm vòng eo 1,3 cm so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Kết quả này cho thấy metformin có hiệu quả giảm vòng eo ở bệnh nhân điều trị bằng olanzapin.

Trong một nghiên cứu của tác giả Wu, R., R. Zhao, J. P., Guo, X. F. và cộng sự [124] trên 40 bệnh nhân tâm thần phân liệt được điều trị bằng metformin 750mg và olanzapin hoặc chỉ dùng olanzapin các tác giả nhận thấy trong từng nhóm nghiên cứu có sự khác nhau về chỉ số vòng eo ở các thời điểm với $p < 0,05$ nhưng khi so sánh giữa hai nhóm dùng metformin và placebo thì không có sự khác nhau với $p > 0,05$.

4.3.1.6. Hiệu quả dự phòng tăng huyết áp của metformin

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, giá trị huyết áp tâm thu trung bình ở các thời điểm T0, T1, T2, T3 lần lượt là $111,4 \pm 10,21$ mmHg, $112,08 \pm 9,06$ mmHg, $111,42 \pm 9,13$ mmHg, $112,64 \pm 9,84$ mmHg. Mức độ thay đổi huyết áp tâm thu ở các thời điểm T1, T2, T3 so với thời điểm T0 là $0,66 \pm 8,08$ mmHg, $-0,28 \pm 8,34$ mmHg, $1,23 \pm 9,45$ mmHg. Mức độ thay đổi huyết áp tâm thu không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Kết quả thu được về giá trị huyết áp tâm trương trung bình tại các thời điểm T0, T1, T2, T3 lần lượt như sau: $69,9 \pm 6,24$ mmHg, $70,75 \pm 6,75$ mmHg, $68,49 \pm 7,44$ mmHg, $69,62 \pm 6,19$ mmHg. Huyết áp tâm trương tăng lên ở các thời điểm T1, T2, T3 so với T0 là $0,85 \pm 7,83$ mmHg, $-1,46 \pm 9,32$ mmHg, $-0,28 \pm 8,79$ mmHg. Huyết áp tâm trương có sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê giữa các thời điểm T1, T2, T3 so với T0 với $p > 0,05$. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, metformin chưa thể hiện rõ hiệu quả dự phòng về huyết áp ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin.

4.3.2. Hiệu quả dự phòng HCCH về cận lâm sàng của metformin ở bệnh nhân TTPL thể paranoid điều trị bằng olanzapin

4.3.2.1. Hiệu quả dự phòng tăng glucose và HbA1C của metformin

Sau 12 tuần nghiên cứu, giá trị trung bình của glucose tại các thời điểm T0, T1, T2, T3 lần lượt là: $5,24 \pm 0,59$ mmol/l, $5,20 \pm 0,59$ mmol/l, $5,12 \pm 0,45$ mmol, $5,17 \pm 0,46$ mmol/l. Glucose tăng ở các thời điểm T1, T2, T3

so với thời điểm T0 là $-0,04 \pm 0,63 \text{ mmol/l}$, $-0,13 \pm 0,7 \text{ mmol/l}$, $-0,07 \pm 0,69 \text{ mmol/l}$. Sự thay đổi glucose này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Ở nhóm 2, mức độ tăng glucose ở các thời điểm T1, T2, T3 so với thời điểm T0 là $0,140 \pm 0,664 \text{ mmol/l}$, $0,15 \pm 0,72 \text{ mmol/l}$, $0,14 \pm 0,73 \text{ mmol/l}$. Sự thay đổi chỉ số glucose ở hai nhóm có sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Như vậy việc kết hợp metformin với olanzapin có tác dụng không làm tăng glucose mà làm giảm glucose ở bệnh nhân tâm thần phân liệt nhưng giảm ở mức không có ý nghĩa thống kê.

Theo các tác giả Kang, Dongyu, Jing, Zhihui, Li, Ranran và cộng sự [79] sử dụng metformin ở bệnh nhân tâm thần phân liệt trong thời gian 12 tuần tại thời điểm kết thúc nghiên cứu các tác giả nhận thấy ở nhóm dùng metformin có sự giảm đi đáng kể glucose máu so với nhóm chứng, cụ thể là giảm $0,81 \text{ mmol/l}$ so với $0,05 \text{ mmol/l}$ ở nhóm dùng placebo và $0,013 \text{ mmol/l}$ ở nhóm dùng betahistine.

Trong một nghiên cứu về việc sử dụng metformin thêm vào trong điều trị để kiểm soát và phòng ngừa hội chứng chuyển hóa liên quan đến điều trị bằng metformin ở bệnh nhân tâm thần phân liệt, các tác giả Baptista, T.Rangel, N.Fernandez, V và cộng sự [125] đã nghiên cứu trong thời gian 12 tuần, và kết quả cho thấy metformin không làm thay đổi nồng độ glucose máu. Ở nhóm nghiên cứu, sau 12 tuần, glucose giảm từ $82,5 \pm 14,5 \text{ mg/dl}$ xuống $80,6 \pm 12,4 \text{ mg/dl}$ với $p > 0,05$ và ở nhóm chứng cũng có sự giảm glucose từ $89,0 \pm 19,2 \text{ mg/dl}$ xuống còn $83,9 \pm 12 \text{ mg/dl}$ với $p > 0,05$. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Còn theo tác giả Baptista, T. Martinez, J. Lacruz, A. và cộng sự [122] khi nghiên cứu trên 30 bệnh nhân tâm thần phân liệt được chia làm hai nhóm: olanzapin và metformin, nhóm olanzapin thì ở nhóm nghiên cứu các tác giả nhận thấy có sự giảm nồng độ glucose máu ở mức có ý nghĩa thống kê.

Glucose máu giảm từ 4,8mmol/l xuống còn 4,4 mmol/l sau 14 tuần với $p < 0,05$ và ở nhóm chứng thì đường máu ổn định không thay đổi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung bình của chỉ số HbA1C ở thời điểm T0, T3 lần lượt là $5,35 \pm 0,25\%$, $5,26 \pm 0,26\%$. Sau 12 tuần nồng độ HbA1C giảm là $0,0385 \pm 0,2622\%$ ở thời điểm T3 so với T0 ở mức có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy metformin có tác dụng giảm HbA1C ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin nhưng khi so với nhóm điều trị bằng olanzapin, sự giảm HbA1C ở nhóm điều trị kết hợp metformin không có ý nghĩa thống kê so với nhóm chỉ điều trị bằng olanzapin với $p > 0,05$.

Trong một nghiên cứu về sử dụng metformin như một yếu tố thêm vào để kiểm soát cân nặng và các hội chứng chuyển hóa do thuốc an thần kinh olanzapin ở bệnh nhân tâm thần phân liệt của các tác giả Baptista, T. Rangel, N. Fernandez, V [125] sau 12 tuần nghiên cứu kết quả thu được không có sự thay đổi về nồng độ HbA1C trong máu khi so sánh cả hai nhóm, với $p > 0,05$. Ở nhóm bệnh nhân điều trị kết hợp với metformin HbA1C tăng lên ở thời điểm 12 tuần nghiên cứu, từ $5,4 \pm 0,9\%$ lên $5,8 \pm 1,1\%$, với $p < 0,05$, còn ở nhóm chứng tăng từ $5,6 \pm 1,1\%$ lên $5,9 \pm 1,2\%$ với $p > 0,05$. Kết quả này khác so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Trong một nghiên cứu khác về hiệu quả của metformin đối với những bệnh nhân thừa cân điều trị ngoại trú bằng olanzapin các tác giả Jarskog, L. F. Hamer, R. M. Catellier, D. J. và cộng sự nghiên cứu trên 148 bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc phân liệt cảm xúc được dùng thêm metformin 1000mg/lần, hai lần trong một ngày các tác giả thu được ở nhóm kết hợp với metformin có sự giảm HbA1C là 0,06% và ở nhóm chứng có sự tăng HbA1C là 0,011% [82].

4.3.2.2. *Hiệu quả dự phòng tăng LDL - cholesterol của metformin*

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, giá trị trung bình của chỉ số LDL-cholesterol tại các thời điểm T0, T1, T2, T3 là $2,36 \pm 0,49$ mmol/l, $2,57 \pm 0,52$ mmol/l, $2,59 \pm 0,78$ mmol/l, $2,56 \pm 0,77$ mmol/l. LDL- cholesterol ở các thời điểm T1, T2, T3 tăng so với thời điểm T0 tương ứng là $0,21 \pm 0,52$ mmol/l, $0,23 \pm 0,72$ mmol/l, $0,2 \pm 0,59$ mmol/l. LDL-cholesterol tăng so với thời điểm T0 ở mức có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ở nhóm điều trị bằng olanzapin, chỉ số LDL-cholesterol thay đổi ở thời điểm T1, T2, T3 so với T0 lần lượt là $0,525 \pm 0,798$ mmol/l, $0,415 \pm 0,838$ mmol/l, $0,469 \pm 0,876$ mmol/l. Sự thay đổi này không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm.

Như vậy trong thời gian nghiên cứu 12 tuần metformin chưa thể hiện rõ hiệu quả dự phòng tăng LDL-cholesterol trong nghiên cứu này của chúng tôi.

Theo tác giả các Wu, R. R. Zhang, F. Y., Gao, K. M. và cộng sự [83] sau 12 tuần điều trị, nhóm bệnh nhân tâm thần phân liệt có sử dụng metformin LDL - cholesterol giảm từ 3,69 mmol/l xuống còn 3,48 mmol/l với sự khác nhau có ý nghĩa thống kê. Tại thời điểm T0, sự khác nhau giữa hai nhóm nghiên cứu là 0,1633mmol/l thì sau 12 tuần, ở nhóm dùng metformin đã làm giảm LDL - cholesterol là 0,35 mmol/l.

Theo nghiên cứu của tác giả Baptista, T. Martinez, J. Lacruz, A. [122] sau 14 tuần nghiên cứu ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin được kết hợp với metformin, các tác giả nhận thấy metformin không có hiệu quả làm giảm nồng độ LDL - cholesterol. LDL - cholesterol thay đổi không có ý nghĩa thống kê ở cả nhóm hai nhóm dùng metformin và nhóm chứng. Cũng trong một nghiên cứu khác Baptista, T.Rangel, N.Fernandez, V và cộng sự [125] kết quả các tác giả thu được khi nghiên cứu trên 80 bệnh nhân tâm thần phân liệt được điều trị olanzapin hoặc olanzapin và metformin tác giả nhận thấy ở nhóm bệnh nhân dùng kết hợp thêm metformin chỉ số LDL –

cholesterol tăng lên trong khi nhóm dùng olanzapin lại giảm đi tuy nhiên sự tăng và giảm này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4.3.2.3. Hiệu quả dự phòng giảm HDL - cholesterol của metformin

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung bình của chỉ số HDL-cholesterol tại các thời điểm T0, T1, T2, T3 lần lượt là $4,27 \pm 0,66$ mmol/l, $4,64 \pm 0,74$ mmol/l, $2,59 \pm 0,78$ mmol/l, $1,22 \pm 0,27$ mmol/l. Tại các thời điểm T1, T2, T3, HDL- cholesterol giảm so với thời điểm T0 là $-0,1 \pm 0,19$ mmol/l, $-0,14 \pm 0,21$ mmol/l, $-0,17 \pm 0,29$ mmol/l. Chỉ số HDL-cholesterol ở các thời điểm T1, T2, T3 so với T0 có giảm đi nhưng sự giảm đi này ở mức không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Ở nhóm chỉ dùng olanzapin, chỉ số HDL ở các thời điểm T1, T2, T3 thay đổi so với thời điểm T0 là $0,029 \pm 0,231$ mmol/l, $-0,045 \pm 0,296$ mmol/l, $-0,091 \pm 0,263$ mmol/l. Sự thay đổi này so với nhóm điều trị kết hợp không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Như vậy ở nhóm điều trị kết hợp metformin không nhận thấy có hiệu quả dự phòng giảm HDL-cholesterol, một loại cholesterol nếu bị giảm đi sẽ là nguy cơ gây ra các bệnh lý tim mạch huyết áp.

Theo các tác giả Wu, R. R. Zhang, F. Y., Gao, K. M. và cộng sự [83], sau 12 tuần điều trị, những bệnh nhân được chẩn đoán tâm thần phân liệt được điều trị metformin kết hợp với olanzapin đã cho thấy hiệu quả tăng HDL – cholesterol từ $0,97$ mmol/l lên $0,98$ mmol/l, ở nhóm điều trị placebo, HDL – cholesterol giảm từ $0,90$ mmol/l xuống còn $0,85$ mmol/l và với kết quả này các tác giả cho thấy metformin làm tăng HDL - cholesterol do có tác dụng làm giảm sự kháng insulin. Như vậy kết quả này cho thấy metformin làm tăng HDL – cholesterol ở nhóm có điều trị kết hợp với metformin. Kết quả này cho thấy vai trò của metformin rõ hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Trong nghiên cứu của tác giả Baptista, T. Martinez, J. Lacruz, A. [122] sau 14 tuần nghiên cứu trên hai nhóm bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị thuốc an thần kinh olanzapin và olanzapin kết hợp metformin, tác giả thu được

kết quả không có sự thay đổi nồng độ HDL - cholesterol. Cả hai nhóm này đều tăng HDL - cholesterol ở thời điểm sau 14 tuần so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu.

Còn theo nghiên cứu khác của tác giả Baptista, T.Rangel, N.Fernandez, V và cộng sự [125] kết quả các tác giả thu được khi nghiên cứu trên 80 bệnh nhân tâm thần phân liệt được điều trị olanzapin hoặc olanzapin và metformin tác giả thấy rằng, ở nhóm dùng kết hợp với metformin lại làm giảm HDL – cholesterol một cách có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. HDL - cholesterol từ $50,4 \pm 14,1$ mg/dl ($1,26 \pm 0,35$ mmol/l) ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu, sau 12 tuần giảm xuống $44,6 \pm 9,2$ mg/dl ($1,11 \pm 0,23$ mmol/l) ở nhóm điều trị kết hợp metformin, ở nhóm điều trị olanzapin HDL - cholesterol thay đổi từ $49,5 \pm 14,6$ mg/dl ($1,24 \pm 0,37$ mmol/l) xuống còn $47,4 \pm 10,1$ mg/dl ($1,19 \pm 0,25$ mmol/l) nhưng so giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê.

4.3.2.4. Hiệu quả dự phòng tăng triglyceride của metformin

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung bình của triglyceride tại các thời điểm T0, T1, T2, T3 lần lượt là $1,15 \pm 0,61$ mmol/l, $1,76 \pm 1,41$ mmol/l, $1,81 \pm 1,11$ mmol/l, $2,08 \pm 1,64$ mmol/l. Chỉ số triglyceride tăng trung bình ở các thời điểm T1, T2, T3 so với T0 là $0,61 \pm 1,21$ mmol/l, $0,66 \pm 1,00$ mmol/l, $0,93 \pm 1,55$ mmol/l. Mức tăng tại các thời điểm so với T0 ở mức có ý nghĩa thống kê. Ở nhóm điều trị bằng olanzapin, tại các thời điểm T1, T2, T3 triglyceride tăng so với thời điểm T0 lần lượt là $0,541 \pm 0,827$ mmol/l, $0,735 \pm 0,933$ mmol/l, $0,735 \pm 0,974$ mmol/l. Sự tăng triglyceride ở hai nhóm này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Với kết quả này, metformin chưa thể hiện rõ hiệu quả dự phòng tăng triglyceride sau 12 tuần nghiên cứu.

Theo Mizuno, Y và cộng sự [128] trong nghiên cứu phân tích gộp các nghiên cứu về sử dụng thuốc để chống lại những tác dụng về chuyển hóa của

thuốc an thần kinh trên bệnh nhân tâm thần phân liệt và các rối loạn loạn thần liên quan với thuốc an thần kinh chủ yếu được dùng là olanzapin và clozapin, các tác giả nhận thấy metformin là loại thuốc có tác dụng giảm triglyceride một cách tốt nhất so với những loại thuốc khác. Và các tác giả cũng khuyến cáo là khi các liệu pháp không dùng thuốc hoặc sự chuyển đổi sang các thuốc an thần kinh trung tính không có hiệu quả thì lựa chọn đầu tiên vẫn là metformin.

Theo nghiên cứu của Baptista, T, Rangel, N, Fernandez, V [125] nghiên cứu trên 80 bệnh nhân tâm thần phân liệt chia làm hai nhóm một nhóm dùng olanzapin kết hợp với metformin và một nhóm chỉ dùng olanzapin trong thời gian 12 tuần. Các tác giả nhận thấy metformin không làm thay đổi nhiều về chỉ số triglyceride sau 12 tuần điều trị kết hợp với olanzapin. Sự tăng triglyceride có sự khác nhau không đáng kể giữa hai nhóm này. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

Theo Wu, R.R. và cộng sự [83] trong nghiên cứu của tác giả dùng metformin 1000 mg/ngày đối với bệnh nhân tâm thần phân liệt được điều trị bằng thuốc an thần kinh thế hệ mới thì nhận thấy metformin có hiệu quả làm giảm nồng độ triglyceride nhưng tác dụng này thể hiện rõ hơn ở thời điểm 24 tuần. Các tác giả cho rằng khi có giảm đi sự kháng insulin thì hiệu quả trên giảm triglyceride rõ ràng hơn.

Cũng theo các tác giả Wu, R. R. Zhang, F. Y., Gao, K. M. và cộng sự [83] trong một nghiên cứu khác tác giả nhận thấy có sự giảm đáng kể lượng triglyceride ở nhóm bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng 1000mg metformin tại thời điểm 12 tuần. Ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu nhóm metformin có mức độ cao hơn trung bình so với nhóm placebo là nhóm 0,11 mmol/l, tại thời điểm 12 tuần giảm đi là 1,82 mmol/l với $p < 0,05$. Kết quả này tốt hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Trong một nghiên cứu của các tác giả Lauren Shin, Hallie Bregman, Janis L. Breeze và cộng sự về hiệu quả của metformin trong việc kiểm soát cân nặng ở bệnh nhân ở lứa tuổi từ 10-18 được chẩn đoán tâm thần phân liệt hay phân liệt cảm xúc được điều trị bằng metformin hoặc placebo cùng với thuốc an thần kinh thể hệ mới, các tác giả nhận thấy ở nhóm điều trị bằng metformin, nồng độ triglyceride giảm đi có ý nghĩa thống kê sau 12 tuần sử dụng 2000mg metformin. Các tác giả đã kết luận rằng metformin được dung nạp tốt và có hiệu quả trong giảm triglyceride [129].

4.3.2.5. Hiệu quả dự phòng tăng cholesterol toàn phần của metformin

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung bình của chỉ số cholesterol toàn phần tại thời điểm T0, T1, T2, T3 lần lượt là $4,27 \pm 0,66$ mmol/l, $4,64 \pm 0,74$ mmol/l, $4,61 \pm 0,93$ mmol/l, $4,57 \pm 0,88$ mmol/l. Tại các thời điểm T1, T2, T3 cholesterol toàn phần tăng so với thời điểm T0 là $0,36 \pm 0,56$ mmol/l, $0,34 \pm 0,77$ mmol/l, $0,29 \pm 0,69$ mmol/l. Sự tăng chỉ số này so với thời điểm T0 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ở nhóm chỉ sử dụng olanzapin, chỉ số cholesterol toàn phần ở thời điểm T1, T2, T3 thay đổi so với T0 là $0,779 \pm 0,866$ mmol/l, $0,737 \pm 0,964$ mmol/l, $0,687 \pm 1,030$ mmol/l. Ở nhóm này cholesterol tăng hơn so với nhóm dùng kết hợp với metformin có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Theo các tác giả Wu, R. R. Zhang, F. Y., Gao, K. M. và cộng sự [83] nghiên cứu của tác giả trên bệnh nhân tâm thần phân liệt trong thời gian 12 tuần cho thấy hiệu quả của metformin trong việc làm giảm cholesterol toàn phần máu. Ở nhóm dùng metformin, sau 12 tuần nghiên cứu, cholesterol toàn phần giảm từ 5,41 mmol/l xuống còn 5,1 mmol/l với $p < 0,05$, ở nhóm dùng placebo, cholesterol toàn phần tăng từ 4,86 mmol/l lên 4,92 mmol/l với $p < 0,05$. Trong một nghiên cứu của các tác giả Baptista, T.Rangel, N.Fernandez, V và cộng sự [125] kết quả các tác giả thu được khi nghiên cứu trên 80 bệnh nhân

tâm thần phân liệt được điều trị olanzapin hoặc olanzapin và metformin tác giả nhận thấy ở nhóm bệnh nhân dùng kết hợp thêm metformin làm tăng cholesterol toàn phần máu, từ $188,1 \pm 52,1$ mg/dl sau 12 tuần tăng lên $199,6 \pm 70$ mg/dl với $p > 0,05$ ở nhóm chứng lại có sự giảm cholesterol toàn phần máu từ $212,5 \pm 76,1$ mg/dl xuống còn $204,7 \pm 59,5$ mg/dl với $p > 0,05$.

4.3.3. Hiệu quả dự phòng hội chứng chuyển hóa của metformin

Trong nghiên cứu này tỉ lệ gặp MetS của chúng tôi là 5,66% với nhóm 1, nhóm 2 tỉ lệ gặp là 5,77% và không có sự khác nhau về tỉ lệ giữa hai nhóm.

Trong những triệu chứng của hội chứng chuyển hóa thì biểu hiện gặp với tỉ lệ cao nhất là tiêu chuẩn về triglyceride, với tỉ lệ 47,2%, sau đó là tỉ lệ về tiêu chuẩn về HDL-cholesterol chiếm 35,9%, tiêu chuẩn về glucose chiếm tỉ lệ 15,1% giảm đi so với thời điểm T0 (28%), tiêu chuẩn về vòng eo có tỉ lệ thấp nhất là 5,6%.

So với nhóm điều trị bằng olanzapin, triệu chứng về vòng eo của nhóm kết hợp thêm olanzapin thấp hơn có ý nghĩa thống kê với tỉ lệ là 5,6% so với 19,2%. Điều này cho thấy rằng ở nhóm điều trị đơn thuần olanzapin gây tăng cân hơn cao hơn hẳn so với nhóm được kết hợp thêm metformin, sự tăng cân này được biểu hiện ra dưới hình thức béo bụng và thể hiện là tăng vòng eo.

Trong một nghiên cứu của tác giả Chen, C. H. Chiu, C. C. Huang, M. C. về việc sử dụng metformin trong việc điều chỉnh hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin sau tám tuần điều trị bằng olanzapin kết hợp với metformin 1500mg/ngày, tỉ lệ bệnh nhân gặp hội chứng chuyển hóa đã giảm đi 50% sau tám tuần nghiên cứu [75].

4.3. ĐẶC ĐIỂM TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA METFORMIN

Trong nghiên cứu này của chúng tôi với liều lượng metformin là 750 mg/ngày, viên thuốc được bào chế dưới dạng phóng thích chậm, khuyến cáo bệnh

nhân dùng trong hoặc ngay sau bữa ăn, nên tỉ lệ gặp tác dụng phụ, đặc biệt là tác dụng phụ trên đường tiêu hóa là không gặp.

Trong nghiên cứu của tác giả Jarskog, L. F. Hamer, R. M. Catellier, D. J. trên 148 bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc phân liệt cảm xúc được điều trị ngoại trú trong thời gian 14 tuần [82] với 2000 mg metformin chia làm hai lần trong một ngày, tác dụng không mong muốn của các tác giả thường gặp là những biểu hiện về hệ thống dạ dày ruột nhưng chỉ là tạm thời và có trường hợp tiêu chảy thì nghiêm trọng hơn. Có 11 trường hợp đã phải bỏ cuộc ở nhóm điều trị bằng metformin.

Theo tác giả Wang, M. Tong, J. H. Zhu, G. và cộng sự, trong nghiên cứu về hiệu quả của metformin trong điều trị tăng cân gây ra bởi thuốc an thần kinh ở bệnh nhân tâm thần phân liệt khởi phát lần đầu tiên, có hai bệnh nhân phải bỏ cuộc nghiên cứu do tác dụng buồn nôn ở nhóm dùng với metformin nhưng liều lượng trong nghiên cứu của tác giả là 1000mg/ngày [130].

ƯU ĐIỂM VÀ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu này của chúng tôi có những ưu điểm là cỡ mẫu bệnh nhân lớn, có xét nghiệm cận lâm sàng nhiều chỉ số, số lần xét nghiệm đánh giá là bốn lần trong ba tháng nghiên cứu, có nhóm chứng so sánh và là một nghiên cứu có ý nghĩa về mặt lâm sàng trong điều trị bệnh lý tâm thần.

Bên cạnh đó nghiên cứu còn có những mặt hạn chế là chưa kiểm soát được yếu tố chế độ dinh dưỡng và chế độ tập luyện vận động của người bệnh. Nghiên cứu này chỉ có tính chất ngẫu nhiên, không tiến hành mù đôi được do không thể sản xuất được giả dược. Thời gian nghiên cứu còn ngắn, chưa đánh giá được rõ hiệu quả của metformin trong dự phòng và điều trị hội chứng chuyển hóa do thuốc an thần kinh olanzapin.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 105 bệnh nhân tâm thần phân liệt được chia làm hai nhóm: nhóm 1 điều trị bằng olanzapin và metformin 750mg, nhóm 2 điều trị bằng olanzapin chúng tôi kết luận như sau:

Đặc điểm hội chứng chuyển hóa và các rối loạn khác liên quan đến olanzapin ở bệnh nhân tâm thần phân liệt thể paranoid

- Hội chứng chuyển hóa gặp ở nhóm điều trị bằng olanzapin là 5,8%, trong đó triệu chứng về triglyceride chiếm 42,3% chiếm tỉ lệ cao nhất, HDL - cholesterol 30,8%, vòng eo chiếm tỉ lệ 21,15%, glucose máu chiếm 19,2%, huyết áp chiếm tỉ lệ 7,7%.

- Sau 12 tuần nhóm bệnh nhân dùng olanzapin có mức tăng cân là 5,65 kg, BMI tăng là 2,24kg/m², vòng eo tăng là 7,28 cm so với thời điểm T0.

- Tỉ lệ tăng cân >7% sau 12 tuần là 73,1%.

- Tỉ lệ béo phì sau 12 tuần nghiên cứu tăng rõ ở nhóm 2, từ 1 bệnh nhân tăng lên 7 bệnh nhân vào thời điểm T2, 6 bệnh nhân vào thời điểm T3.

- Ở bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin có thể hiện tăng các thành phần triglyceride, LDL - cholesterol, cholesterol toàn phần và làm giảm HDL - cholesterol có ý nghĩa thống kê so với thời điểm T0.

- Sau 12 tuần nghiên cứu, ở nhóm bệnh nhân tâm thần phân liệt điều trị bằng olanzapin chưa có sự thay đổi về glucose và HbA1C có ý nghĩa thống kê.

Hiệu quả dự phòng hội chứng chuyển hóa và các rối loạn khác liên quan của metformin

- Tỉ lệ gặp hội chứng chuyển hóa ở nhóm điều trị kết hợp olanzapin và metformin là 5,7%. Tăng triglyceride ở mức cao nhất là 47,2%, sau đó là triệu chứng về HDL-cholesterol chiếm 35,9%, glucose 15,1%, huyết áp chiếm 11,9%, vòng eo là 5,6%. triệu chứng về vòng eo ở nhóm olanzapin tăng cao hơn hẳn so với nhóm điều trị kết hợp olanzapin với metformin.

- Nhóm điều trị olanzapin kết hợp với metformin sau 12 tuần tăng cân trung bình là 3,5 kg, vòng eo tăng lên là 4,88 cm, tỉ lệ tăng cân $\geq 7\%$ cân nặng so với thời điểm T0 là 49,1%, chỉ số BMI tăng là 1,34 kg/m² so với thời điểm T0. Tỉ lệ béo phì chỉ là 1 bệnh nhân (chiếm 1,9%). Nhóm điều trị kết hợp giữa olanzapin và metformin có mức độ tăng cân, vòng eo và BMI thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chỉ điều trị bằng olanzapin.

- Sau 12 tuần nghiên cứu, ở nhóm điều trị olanzapin kết hợp với metformin có giảm glucose, HDL-cholesterol so với thời điểm T0 nhưng mức giảm không có ý nghĩa thống kê và tăng các chỉ số LDL-cholesterol, triglyceride, cholesterol toàn phần có ý nghĩa thống kê. So với nhóm điều trị olanzapin, metformin có thể hiện hiệu quả trong phòng ngừa tăng cholesterol, với các chỉ số glucose máu, triglyceride, LDL-cholesterol. HDL-cholesterol, metformin chưa thể hiện rõ hiệu quả dự phòng rối loạn.

- Metformin với liều 750 mg/ ngày dạng phóng thích chậm chưa thấy có tác dụng phụ không mong muốn.

KIẾN NGHỊ

- Khi điều trị cho bệnh nhân bằng thuốc an thần kinh olanzapin cần theo dõi tác dụng không mong muốn về hội chứng chuyển hóa. Cần phải kiểm tra theo dõi trong quá trình điều trị để phát hiện và xử lý kịp thời những rối loạn này.

- Metformin thể hiện có hiệu quả trong dự phòng tăng cân, tăng vòng eo, phòng thừa cân, béo phì một tác dụng phụ thường gặp khi điều trị bằng olanzapin nhưng trong thời gian nghiên cứu 12 tuần còn chưa đánh giá hết được rõ hiệu quả của thuốc trên trong dự phòng hội chứng chuyển hóa và các yếu tố khác liên quan. Vì vậy cần có thời gian nghiên cứu dài hơn về thời gian, cỡ mẫu lớn hơn, kết hợp thêm về kiểm soát chế độ ăn, vận động tập luyện cho người bệnh để hiệu quả phòng ngừa hội chứng chuyển hóa được rõ hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wang, H.C., et al (2006). Rapid Leptin Elevation after Initiation of Olanzapine? *Neuropsychobiology*, 54, 182-185.
2. Kaushal, J., G. Bhutani, and R. Gupta (2012). Comparison of fasting blood sugar and serum lipid profile changes after treatment with atypical antipsychotics olanzapine and risperidone. *Singapore Med J*, 53, 488-492.
3. Kurzthaler, I. and W.W. Fleischhacker (2001). The clinical implications of weight gain in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 62, 32-37.
4. Stephen M. Stahl (2012), Psychosis and schizophrenia, Antipsychotic agents. *Stahl's Essential Psychopharmacology*, Cambridge University Press, Fourth Edition, New York 79-129.
5. Henderson, D.C (2007). Weight gain with atypical antipsychotics: evidence and insights. *J Clin Psychiatry*, 68, 18-26.
6. Vancampfort, D., et al (2015). Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*, 14, 339-47.
7. Callaghan, J.T., et al (1999). Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet*, 37, 177-193.
8. Bergemann, N., et al (2004). Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients, *Pharmacopsychiatry*, 37, 63-68.
9. Trường đại học Y Hà nội, B.M.T.T (2001) Bệnh tâm thần phân liệt, *Bài giảng sau đại học phần nội sinh*, Nhà xuất bản Y học, Hà nội, 5-7.
10. American Psychiatric Association, A.P (2013) Schizophrenia. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth edition, Igroup press, Bangkok, 87-122.

11. E-M Tsapakis, M.T (2005) Clinical features of schizophrenia. *Schizophrenia*. Current Medicine Group, London, 35-62.
12. Henry A. Nasrallah, D.J.S (2003) Epidemiology and risk factor for schizophrenia. *Contemporary Diagnosis and Management of the patient with schizophrenia*, Handbook in health care Co, Pennsylvania, 25-39.
13. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw (2006). Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 23, 469-480.
14. Yogaratnam, J., et al (2013). Metabolic complications of schizophrenia and antipsychotic medications--an updated review. *East Asian Arch Psychiatry*, 23, 21-28.
15. Henry J. Riordan, Michael F. Murphy (2011). Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia: Risk Factors, Monitoring, and Healthcare Implications. *American Health & Drug Benefits*, Vol 4, No 5.
16. MacKenzie, N.E., et al (2018). Antipsychotics, Metabolic Adverse Effects, and Cognitive Function in Schizophrenia. *Front Psychiatry*, 9, 622.
17. Mitchell, A.J., et al (2013). Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, 39, 306-318.
18. Papanastasiou, E (2013). The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Ther Adv Psychopharmacol*, 3, 33-51.
19. Conley, R.R. and H.Y. Meltzer (2000). Adverse events related to olanzapine. *J Clin Psychiatry*, 61, 26-29.

20. Ganguli, R (2007). Behavioral therapy for weight loss in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 68, 19-25.
21. Basile, V.S., et al (2001). Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J Clin Psychiatry*, 62, 45-66.
22. Casey, D.E (2004). Dyslipidemia and Atypical Antipsychotic Drugs. *J Clin Psychiatry*.
23. Newcomer, J.W (2007). Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry*, 68, 20-27.
24. Newcomer, J.W (2004). Abnormalities of glucose metabolism associated with atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*, 65, 36-46.
25. Vuk, A., et al (2017). Diabetic ketoacidosis associated with antipsychotic drugs: case reports and a review of literature. *Psychiatr Danub*, 29, 121-135.
26. Wirshing, D.A (2004). Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*, 65, 13-26.
27. Werneke, U., D. Taylor, and T.A. Sanders (2013). Behavioral interventions for antipsychotic induced appetite changes. *Curr Psychiatry Rep*, 15, 347.
28. Teff, K.L. and S.F. Kim (2011). Atypical antipsychotics and the neural regulation of food intake and peripheral metabolism. *Physiol Behav*, 104, 590-598.
29. Wesley K Kroeze, Beth A Popadak, Sean M Renock et al (2003). H1-Histamine Receptor Affinity Predicts Short-Term Weight Gain for Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. *Neuropsychopharmacology*.

30. Akiko matsui -sakata, H.O, Yasufumi Sawada (2005). Receptor occupany - base analysis of the contributions of various receptors to antipsychotics induce weight gain and diabete mellitus *Drug Metab Pharmacokinet*.
31. Kneqtering (2011). Association of genetic variants of the histamine H1 and muscarinic M3 receptors with BMI and HbA1c values in patients on antipsychotic medication. *Psychopharmacology* ,216, 257–265.
32. Ventriglio, A., et al (2015). Metabolic issues in patients affected by schizophrenia: clinical characteristics and medical management, 9.
33. Raben, A.T., et al (2017). The Complex Relationship between Antipsychotic-Induced Weight Gain and Therapeutic Benefits: A Systematic Review and Implications for Treatment. *Front Neurosci*, 11, 741.
34. Li, R., et al (2018). The Wnt Signaling Pathway Effector TCF7L2 Mediates Olanzapine-Induced Weight Gain and Insulin Resistance. *Front Pharmacol*, 9, 379.
35. Maayan, L. and C.U. Correll (2010). Management of antipsychotic-related weight gain. *Expert Rev Neurother*, 10, 1175-200.
36. Alghamdi, F., et al (2014). A novel insulin receptor-signaling platform and its link to insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell Signal*, 26, 1355-1368.
37. Panariello, F., et al (2012). The role of leptin in antipsychotic-induced weight gain: genetic and non-genetic factors. *J Obes*, 2012, 572848.
38. Lee, A.K. and J.R. Bishop (2011). Pharmacogenetics of leptin in antipsychotic-associated weight gain and obesity-related complications. *Pharmacogenomics*, 12, 999-1016.

39. Ferno, J., et al (2011). *Olanzapine-induced hyperphagia and weight gain associate with orexigenic hypothalamic neuropeptide signaling without concomitant AMPK phosphorylation*. PLoS One, 6, 20571.
40. Sentissi, O., et al (2008). Leptin and ghrelin levels in patients with schizophrenia during different antipsychotics treatment: a review. *Schizophr Bull*, 2, 34, 1189-1199.
41. Stip, E., et al (2012). Neural changes associated with appetite information processing in schizophrenic patients after 16 weeks of olanzapine treatment. *Transl Psychiatry*, 2, 128.
42. John Muench, A.M.H (2010). Adverse Effects of Antipsychotic Medications *American Family Physician*, 2010, 81, 617-622.
43. Newcomer, J.W (2005). Metabolic syndrome and mental illness. *Am J Manag Care*, 13, 170-177.
44. Henderson, D.C (2005) Schizophrenia and comorbid metabolic disorders. *J Clin Psychiatry*, 66, 11-20.
45. Medved V1, J.N., Knapić VP (2009) The comorbidity of diabetes mellitus and psychiatric disorders.
46. Newcomer, J.W (2007) Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry*, 68, 8-13.
47. Penninx, B. and S.M.M. Lange (2018) Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci*, 20, 63-73.
48. Schmitz, A., et al (2017) Cardiometabolic management in severe mental illness requiring an atypical antipsychotic. *Ment Health Clin*, 7, 81-87.
49. Bệnh viện Bạch Mai (2014) Dinh dưỡng trong bệnh đái tháo đường, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu. *Tư vấn dinh dưỡng cho người trưởng thành*. Nhà xuất bản Y học, Hà nội, 19-23; 111; 112-120

50. Meyer, J.M (2001) Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. *J Clin Psychiatry*, 62, 27-34.
51. Mangurian, C., et al (2016) Diabetes and Cardiovascular Care Among People with Severe Mental Illness: A Literature Review. *J Gen Intern Med*, 31, 1083-1091.
52. Dayabandara, M., et al (2017) Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 13, 2231-2241
53. Thomas, I. and B. Gregg (2017) Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity. *Pediatr Diabetes*, 18, 10-16.
54. Madiraju, A.K., et al (2014) , Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*, 510, 542-546.
55. Musi, N., et al (2002) Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*, 51, 2074-2081
56. Bahne, E., et al (2016) Involvement of glucagon-like peptide-1 in the glucose-lowering effect of metformin. *Diabetes Obes Metab*, 18, 955- 961.
57. Forslund, K., et al (2015) Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*, 528, 262-266.
58. Zhou, J., et al (2018) Metformin: An Old Drug with New Applications. *Int J Mol Sci*, 19.
59. Solymar, M., et al (2018) Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly - A meta-analysis. *PLoS One*, 13, 0207947.

60. Bouza, C., et al (2012) Efficacy and safety of metformin for treatment of overweight and obesity in adolescents: an updated systematic review and meta-analysis. *Obes Facts*, 5, 753-765.
61. Praharaj, S.K., et al (2011) Metformin for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 71, 377-382.
62. Stroup, T.S. and N. Gray (2018) Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*, 17, 341-356.
63. Fiedorowicz, J.G., et al (2012) Systematic Review and Meta-analysis of Pharmacological Interventions for Weight Gain from Antipsychotics and Mood Stabilizers. *Curr Psychiatry Rev*, 8, 25-36.
64. Andrade, C (2016) Use of Metformin for Cardiometabolic Risks in Psychiatric Practice: Need-to-Know Safety Issues. *J Clin Psychiatry*, 77, 1491-1494.
65. Hostalek, U., M. Gwilt, and S. Hildemann (2015) Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs*, 75, 1071-1094.
66. Saddichha, S., et al. (2008) Metabolic syndrome in first episode schizophrenia - a randomized double-blind controlled, short-term prospective study. *Schizophr Res*, 101, 266-272.
67. Lee, A.M.H., et al (2018) Metabolic Syndrome in First Episode Schizophrenia, Based on the National Mental Health Registry of Schizophrenia (NMHR) in a General Hospital in Malaysia: A 10-Year Retrospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*, 15, 1-13
68. Seow, L.S., et al (2017) Metabolic syndrome and cardiovascular risk among institutionalized patients with schizophrenia receiving long term tertiary care. *Compr Psychiatry*, 74, 196-203.

69. Lee, J.S., et al (2017) Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia in Korea: A Multicenter Nationwide Cross-Sectional Study. *Psychiatry Investig*,14, 44-50.
70. Mitchell, A.J., et al (2011) Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Schizophrenia and Related Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 39, 306-318.
71. Kemp, D.E., et al (2013) Associations among obesity, acute weight gain, and response to treatment with olanzapine in adolescent schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 23, 522-530.
72. McQuade, R.D., et al (2004) A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*, 65, 47-56.
73. Lindenmayer, J.P., et al (2003) Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*, 160, 290-296.
74. Grootens, K.P., et al (2011) Ziprasidone vs olanzapine in recent-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: results of an 8-week double-blind randomized controlled trial. *Schizophr Bull*, 37, 352-361.
75. Chen, C.H., et al (2008) Metformin for metabolic dysregulation in schizophrenic patients treated with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **32**, 925-931.
76. Pacifico, L., et al (2011) Management of metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 21 455-466.
77. Luong, D.Q., R. Oster, and A.P. Ashraf (2015) Metformin treatment improves weight and dyslipidemia in children with metabolic syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 28, 649-655

78. Andrade, C (2016) Cardiometabolic Risks in Schizophrenia and Directions for Intervention, 3: Psychopharmacological Interventions. *J Clin Psychiatry*. 77, 1090-1094
79. Kang, D., et al (2018) Effect of Betahistine and Metformin on Antipsychotic-Induced Weight Gain: An Analysis of Two Clinical Trials. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 1-8.
80. Ellinger, L.K., H.J. Ipema, and J.M. Stachnik (2010) Efficacy of metformin and topiramate in prevention and treatment of second-generation antipsychotic-induced weight gain. *Ann Pharmacother*, 44, 668-67.
81. Fernandez-Egea, E., et al (2011) Metabolic effects of olanzapine in patients with newly diagnosed psychosis. *J Clin Psychopharmacol*, 31, 154-159.
82. Jarskog, L.F., et al (2013) Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 170, 1032-1040.
83. Wu, R.R., et al (2016) Metformin treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia: an analysis of two randomized, placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry*, 21, 1537-1544.
84. Williams, B., et al (2018) ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39, 3021-3104.
85. Weir, C.B. and A. Jan (2019) BMI Classification Percentile And Cut Off Points, in StatPearls. *National Center for Biotechnology Information*, StatPearls Publishing
86. American Diabetes Association (2018). Standards of medical care in diabetes -2018. *Diabetes Care*, 35, 11-63.
87. Who, https://www.who.int/dietphysicalactivity/physical_activity_intensity/en/.

88. Ainsworth, B.E., et al (2000). Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*, 32, 498-504.
89. Jette, M., K. Sidney, and G. Blumchen (1990). Metabolic equivalents (METs) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol*, 13, 555-565.
90. NIAAA. <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking>.
91. WHO, https://www.who.int/tobacco/surveillance/en_tfi_tqs.pdf.
92. ME, M (1992) *Family interview for genetic studies (FIGS): Manual for FIGS*.
93. American Psychiatric Association, A.P (2004) Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders*. Parner Publishers Private Limited,, Bangalore, Second edition 1, 249-374.
94. Chinyere Aguocha, R.U., Emmanuel Olose, Kennedy Amadi et al (2018) Clinical implication of smoking among patients with schizophrenia at a Tertiary Institution in South East Nigeria. *African Health Sciences*, 18, 102-110.
95. Haddad, P.M. and C.U. Correll (2018) The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. *Ther Adv Psychopharmacol*, 8, 303-318.
96. Sook-Hyun Lee, G.K., Chul-Eung Kim, and Seunghyong Ryu (2018) Physical Activity of Patients with Chronic Schizophrenia and Related Clinical Factors. *Psychiatry Investig*, 4, 1-7.
97. Onu, J.U., et al (2018) Morbid risk of schizophrenia amongst relatives of schizophrenia probands: A family-controlled study. *S Afr J Psychiatr*, 24, 1-6.

98. Meltzer, H.Y (1999) Outcome in schizophrenia: beyond symptom reduction. *J Clin Psychiatry*, 60, 3-7.
99. Stanley R. Kay, A.F., and Lewis A. QpJer (1987) The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 262-276
100. Al Risi, K., et al (2018) Rate of Tobacco Smoking Among Psychiatric Outpatients Attending a Tertiary Care Hospital in Oman: A Cross-sectional Study. *Oman Med J*, 33, 224-228.
101. Wysokinski, A., M. Kowman, and I. Kloszewska (2012) The prevalence of metabolic syndrome and Framingham cardiovascular risk scores in adult inpatients taking antipsychotics - a retrospective medical records review. *Psychiatr Danub*, 24, 314-322.
102. Andrade, C (2016) Cardiometabolic Risks in Schizophrenia and Directions for Intervention, 1: Magnitude and Moderators of the Problem. *J Clin Psychiatry*, 77, 844-847.
103. Gardner-Sood, P., et al (2015) Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in people with established psychotic illnesses: baseline data from the IMPaCT randomized controlled trial. *Psychol Med*, 45, 2619-2629.
104. Sugawara, N., et al (2016) Attitudes toward metabolic adverse events among patients with schizophrenia in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 12, 427-36.
105. Salviato Balbão, M., et al (2014) Olanzapine, weight change and metabolic effects: a naturalistic 12-month follow up. *Ther Adv Psychopharmacol*, 4, 30-36.
106. Ascher-Svanum, H., et al (2005) Acute weight gain, gender, and therapeutic response to antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 5, 1-13.

107. Jacob Spertus, M.H.-L, Haley Abing¹ and Sharon-Lise Normand (2018), Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: a metaanalysis *Schizophrenia*, 4, 1-7
108. Kraal, A.Z., K.M. Ward, and V.L. Ellingrod (2017) Sex Differences in Antipsychotic Related Metabolic Functioning in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Psychopharmacol Bull*, 47, 8-21.
109. Kumra, S., et al (2008) Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 34, 60-71.
110. Taylor, J.H., et al (2018) Predictors and Moderators of Antipsychotic-Related Weight Gain in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 28, 474-484.
111. Correll, C.U (2011) Safety and tolerability of antipsychotic treatment in young patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 72, 26.
112. Zhang, S. and G. Lan (2014) Prospective 8-week trial on the effect of olanzapine, quetiapine, and aripiprazole on blood glucose and lipids among individuals with first-onset schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatry*, 26, 339-346.
113. Lipscombe, L.L., et al (2014) Atypical antipsychotics and hyperglycemic emergencies: Multicentre, retrospective cohort study of administrative data. *Schizophrenia Research*, 154, 54-60.
114. Ilies, D., et al (2017) Long-Term Metabolic Effects in French-Canadian Children and Adolescents Treated with Second-Generation Antipsychotics in Monotherapy or Polytherapy: A 24-Month Descriptive Retrospective Study. *Can J Psychiatry*, 62, 827-836.
115. Muldoon, S.R.M.L (2017) Cardiovascular preventive care for patients with serious mental illness. *Canadian Family Physician*, 63, 483-487.

116. Gautam, S. and P.S. Meena (2011) Drug-emergent metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving atypical (second-generation) antipsychotics. *Indian J Psychiatry*, 53, 128-133.
117. McEvoy, J.P., et al (2005). Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*, 80, 19-32.
118. Das, D., et al (2017) Prevalence and predictors of metabolic syndrome in schizophrenia patients from Assam. *Indian J Psychiatry*, 59, 228-232.
119. Alswat, K.A., et al (2017) Prevalence of Metabolic Syndrome in the Hospitalized Psychiatric Patients. *Med Arch*, 71, 412-416.
120. Subashini, R., et al (2011) Prevalence of diabetes, obesity, and metabolic syndrome in subjects with and without schizophrenia (CURES-104). *J Postgrad Med*, 57, 272-277.
121. Schumann, S.A. and B. Ewigman (2008). Can metformin undo weight gain induced by antipsychotics? *J Fam Pract*, 57, 526-530.
122. Baptista, T., et al (2006). Metformin for prevention of weight gain and insulin resistance with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Can J Psychiatry*, 51, 192-196.
123. Wu, R.R., et al (2008). Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *Jama*, 299, 185-93.
124. Wu, R.R., et al (2008). Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naive first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 165, 352-358.

125. Baptista, T., et al (2007) Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*, 93, 99-108.
126. de Silva, V.A., et al (2016) Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 16, 341-351.
127. Zhuo, C., et al (2018) Topiramate and Metformin Are Effective Add-On Treatments in Controlling Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*, 9, 1393-1403.
128. Mizuno, Y., et al (2014) Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, 40, 1385-1403.
129. Shin, L., et al (2009) Metformin for weight control in pediatric patients on atypical antipsychotic medication. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 19, 275-279.
130. Wang, M., et al (2012) Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res*, 138, 54-57.

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	Họ tên	Tuổi	Giới	Nhóm NC	Mã BN				Địa chỉ
					T0	T1	T2	T3	
1	Đỗ Thị Thúy Q	21	Nữ	1	171687723	171982340	172133639	172288406	Long Biên - Hà Nội
2	Hoàng Thị Tr	24	Nữ	1	171906133	172092705	172231140	172498483	Nga Sơn -Thanh Hóa
3	Đỗ Đình H	33	Nam	1	171569484	171860543	172073348	172218084	Thanh Trì -Hà Nội
4	Nguyễn Thị Tr	22	Nữ	1	171541523	171760839	172030045	172177643	Lục Ngạn - Bắc Giang
5	Lê Thị T	22	Nữ	1	171493912	171711192	171995442	172134787	Triệu Sơn- Thanh Hóa
6	Phạm Văn Ng	26	Nam	1	171341672	171504636	171718384	171504636	Hậu Lộc -Thanh Hóa
7	Trịnh Thị Th	24	Nữ	1	161131500	171239454	171239454	171557371	Thanh Liêm - Hà nam
8	Phạm Văn Tr	34	Nam	1	16910672	16910672	161144236	171253470	Yên Khánh- Ninh Bình
9	Đặng Mạnh Q	15	Nam	1	161077984	161170537	171280669	171436828	Ba Vì – Hà Nội
10	Hoàng Thu Ph	27	Nam	1	16151921	16151921	16151921	16151921	TX Lạng Sơn Lạng Sơn
11	Trương Tuấn Đ	36	Nam	1	16285530	16285530	16285530	16285530	Tứ Kỳ- Hải Dương
12	Trần Anh T	32	Nam	1	16192222	16192222	16192222	16192222	Hoa Lư – Ninh Bình
13	Vũ Thị Thanh H	21	Nữ	1	16209255	16308139	16479859	16479859	Tiên Lữ - Hưng Yên
14	Đặng Thị T	33	Nữ	1	16164893	16254099	16164893	16447831	Duy Tiên – Hà Nam
15	Nguyễn Ngọc S	31	Nam	1	16155379	16155379	16155379	16155379	Văn Giang – Hưng Yên
16	Hoàng Đình D	27	Nam	1	16382455	16487325	16590202	16708985	Đại Từ - Thái Nguyên
17	Nguyễn Hoàng D	27	Nam	1	16284262	16284262	16284262	16284262	Đông Anh – Hà Nội
18	Trần Văn Th	20	Nam	1	16346069	16457898	16457898	16457898	Yên Mỹ-Hưng Yên
19	Nguyễn Quốc V	26	Nam	1	16322906	16322906	16322906	16322906	Lạc Sơn – Hòa Bình
20	Đỗ Đức H	24	Nam	1	16417563	16535302	16667324	16787944	Trực Ninh- Nam Định
21	Đỗ Thị Q	17	Nữ	1	172509361	172697372	172858609	173080332	Chương Mỹ - Hà Nội
22	Nguyễn Duy K	19	Nam	1	16201404	16201404	16201404	16201404	Uông Bí – Quảng Ninh
23	Nguyễn Minh Ch	17	Nam	1	16338975	16338975	16338975	16338975	Ứng Hòa – Hà Nội
24	Nguyễn Thị Thu H	24	Nữ	1	15053466	15053466	15053466	15053466	Phổ Yên – Thái Nguyên
25	Nguyễn Thị Th	21	Nữ	1	172856721	172999765	173145618	173145618	Hoa Lư – Ninh Bình
26	Nguyễn Thị Thu H	19	Nữ	1	172895341	173094757	172895341	172895341	Quỳ Hợp – Nghệ An
27	Đình Hồng Nh	25	Nữ	1	172239299	172399766	172603353	172770222	Hai Bà Trưng- Hà Nội
28	Nguyễn Văn Đ	41	Nam	1	172462359	172657544	172790517	172937989	Ứng Hòa- Hà Nội
29	Lưu Thị Hồng T	15	Nữ	1	172333914	172503109	172710850	172848324	Lương Tài – Bắc Ninh
30	Nguyễn Thị Kim Ng	18	Nữ	1	16572220	16717527	16849341	16956804	Hải Hậu – Nam Định
31	Phạm Văn T	35	Nữ	1	161117490	171227787	171227787	1715075221	Thanh Oai- Hà Nội
32	Nguyễn Thị Ph	26	Nữ	1	172436919	172653089	172795275	172968378	Phổ Yên – Thái Nguyên
33	Bùi Thị Nh	18	Nữ	1	184426328	184558468	184693924	184841740	Kim Bôi – Hòa Bình
34	Nguyễn Như Q	16	Nữ	1	16114897	16114897	16114897	16114897	Phước Thọ- Hà Nội
35	Nguyễn Việt C	34	Nam	1	16582022	16727067	16850210	160986869	TP Nam Định-Nam Định
36	Phạm Văn Th	24	Nam	1	16703447	16703447	16940677	161053792	Bảo Thắng - Lào Cai
37	Nguyễn Thị L	49	Nữ	1	184097690	184097690	184097690	184097690	Bình Xuyên - Vĩnh Phúc

38	Nguyễn Công H	20	Nam	1	184123454	184123454	184123454	184123454	Đô Lương - Nghệ An
39	Nguyễn Văn Ch	25	Nam	1	184162018	184162018	184162018	184162018	Quảng Xương-Thanh Hóa
40	Hà Văn D	20	Nam	1	183916414	183916414	183916414	183916414	Văn Bản - Lào Cai
41	Chu Diệu L	19	Nữ	1	183364642	183364642	183364642	183364642	Từ Liêm - Hà Nội
42	Lưu Thu H	13	Nữ	1	183710472	183851945	184030333	184202715	Thường Tín - Hà Nội
43	Phùng Thị Thu H	35	Nữ	1	183578974	183578974	183578974	183578974	Ba Đình - Hà Nội
44	Lê Đình H	25	Nam	1	184275402	184275402	184275402	184275402	Thanh Chương - Nghệ An
45	Đào Tuấn A	25	Nam	1	184324835	184324835	184324835	184324835	Tp Hải Dương- Hải Dương
46	Lý Trung Đ	24	Nam	1	184516232	184516232	184516232	184931812	Tp Thanh Hóa -Thanh Hóa
47	Đỗ Thị H	18	Nam	1	184416114	184557299	184557299	184852123	Nam Sách - Hải Dương
48	Đỗ Văn K	27	Nam	1	183937836	183937836	184692065	184692065	Đỗ Sơn - Hải Phòng
49	Nguyễn Văn V	35	Nam	1	184392609	184392609	184392609	184392609	Bắc Từ Liêm - Hà Nội
50	Cao Thị Bích H	33	Nữ	1	184275706	184275706	184275706	184275706	Tp Thanh Hóa - Thanh Hóa
51	Nguyễn Văn H	23	Nam	1	184550255	184550255	184550255	184550255	Gia Lộc - Hải Dương
52	Hà Trọng H	33	Nam	1	184545626	184545626	184545626	184545626	Vĩnh Yên - Vĩnh Phúc
53	Nguyễn Duy N	16	Nam	1	184296210	184296210	184296210	184296210	Tp Thanh Hóa- Thanh Hóa
54	Nguyễn Thùy L	16	Nữ	2	183271593	183271593	183271593	183271593	Đông Anh - Hà Nội
55	Đỗ Văn Y	21	Nam	2	171543584	171543584	171543584	171543584	Thùy Nguyên - Hải Phòng
56	Đinh Thị Ph	16	Nữ	2	172664377	172794822	172937328	172937328	Sóc Sơn - Hà Nội
57	Nguyễn Văn Gi	23	Nam	2	172688669	172832783	172832783	173130362	Hậu Lộc - Thanh Hóa
58	Trần Thị Hồng Th	26	Nữ	2	172699195	172834760	172980550	173140341	Vụ Bản - Nam Định
59	Nguyễn Văn H	22	Nam	2	172777345	172901872	173075185	173192763	Hưng Hà - Thái Bình
60	Nguyễn Minh K	18	Nam	2	171754410	172021050	172166887	172325378	Phúc Yên - Vĩnh Phúc
61	Nguyễn Thị Q	33	Nữ	2	16597631	16597631	16597631	16597631	Ngọc Lặc - Thanh Hóa
62	Nguyễn Công H	15	Nam	2	16472881	16591794	16729940	16888878	Thanh Trì - Hà Nội
63	Nguyễn Đức H	17	Nam	2	16537009	16633727	16769905	16917236	Sóc Sơn - Hà Nội
64	Hà Văn T	17	Nam	2	171686793	171981663	172133450	172133450	Tiên Yên - Quảng Ninh
65	Đỗ Thị Thanh Ph	19	Nữ	2	16644502	16774523	16921855	161016742	Thanh Liêm - Hà Nam
66	Phạm Thị Thanh H	18	Nữ	2	16678275	16810893	16950266	161087135	Tp Ninh Bình- Ninh Bình
67	Vũ Văn Th	22	Nam	2	16815987	16925848	161074970	171216638	Gia Bình - Bắc Ninh
68	Nguyễn Văn Tr	16	Nam	2	16403856	16403856	16656644	16775317	Hậu Lộc- Thanh Hóa
69	Trần Danh Đ	16	Nam	2	16134557	16229166	16330239	16437397	Thanh Oai - Hà Nội
70	Lành Quốc H	20	Nam	2	16145755	16145755	16322868	16425793	Đình Lộc - Lạng Sơn
71	Trần Thị L	18	Nữ	2	16266153	16357906	16357906	16611037	Lý Nhân - Hà Nam
72	Lê Văn H	17	Nam	2	16324912	16457638	16572838	16688037	Mê Linh - Hà Nội
73	Đỗ Văn M	18	Nam	2	172913766	173083760	173194791	183338451	Tp Hải Dương - Hải Dương
74	Lương Thị Úy Th	21	Nữ	2	172988098	173145663	173145663	173145663	Lục Ngạn - Bắc Giang
75	Lương Thị Hồng Tr	22	Nữ	2	173079248	183207680	173079248	173079248	Gia Lâm - Hà Nội
76	Lê Thị H	25	Nữ	2	173195568	183345631	183435957	183588948	Cẩm Giàng-Hải Dương
77	Lê Thị K	20	Nữ	2	184708264	184708264	194987566	195096834	Đông Hưng - Thái Bình
78	Nguyễn Thị Q	14	Nữ	2	183296221	183408006	183553992	183553992	Kim Bảng - Hà Nam

79	Trần Thị Q	16	Nữ	2	172760786	172891017	172891017	173196110	Kim Bảng - Hà Nam
80	Đỗ Văn B	40	Nam	2	184055343	184239938	184239938	184239938	Yên Mỹ - Hưng Yên
81	Nguyễn Văn Tr	22	Nam	2	16213218	16296352	16213218	16213218	Hoàng Mai - Hà Nội
82	Phan Tuấn A	20	Nam	2	15228076	15117522	15117522	15117522	Móng Cái - Quảng Ninh
83	Nguyễn Văn B	24	Nam	2	16093763	16093763	16276659	16355649	Giao Thủy - Nam Định
84	Đinh Thị Q	31	Nữ	2	171546267	171762817	172028758	172189579	Giao Thủy - Nam Định
85	Võ Phan Hoàng L	17	Nam	2	171314800	171499954	171725921	172047045	Thường Tín - Hà Nội
86	Nguyễn Thị Bích Ng	25	Nữ	2	171292418	171445499	171589665	171869731	Sông Lô - Vĩnh Phúc
87	Tạ Hồng Th	30	Nam	2	161170981	171274987	171416998	171572892	Đại Từ - Thái Nguyên
88	Lê Thị Ng	13	Nữ	2	161065538	161176766	171280642	171481823	Thanh Oai - Hà Nội
89	Trần Anh N	17	Nam		16885441	161052772	161157862	171260965	Kim Bảng - Hà Nam
90	Nguyễn Thị Phương Th	16	Nữ	2	183891177	184065145	184238965	184238965	Hiệp Hòa - Bắc Giang
91	Nguyễn Huy H	40	Nam	2	183877233	184055023	184055023	184415828	Mai Sơn - Lạng Sơn
92	Nguyễn Khánh Ch	13	Nữ	2	184208478	184401658	184401658	184401658	Việt Trì - Phú Thọ
93	Bùi Thị Th	18	Nữ	2	184389041	184389041	184681890	184681890	Cẩm Khê - Phú Thọ
94	Đoàn Thị Ngọc Tr	18	Nữ	2	16802877	16921351	161028014	161150844	Hà Đông - Hà Nội
95	Đỗ Thị Thanh Ng	34	Nữ	2	172144261	172301229	172301229	172707714	Phúc Thọ - Hà Nội
96	Đỗ Thị L	23	Nữ	2	184650556	184650556	184650556	184650556	Lục Nam - Bắc Giang
97	Đoàn Hữu Ph	22	Nam	2	16400154	16502425	16502425	171207533	Kim Thành - Hải Dương
98	Đinh Thị Ngọc Th	20	Nữ	2	183223770	183223770	183449645	183618056	Mai Sơn - Sơn La
99	Nguyễn Xuân Th	35	Nam	2	184638318	184781204	184781204	195043610	Kim Động- Hưng Yên
100	Nguyễn Khắc Bảo Ng	20	Nữ	2	183830974	183830974	183830974	183830974	Thanh Xuân - Hà Nội
101	Nguyễn Thị L	33	Nữ	2	184734556	184734556	194999405	195105232	Khoái Châu - Hưng Yên
102	Nguyễn Minh H	33	Nam	2	184781838	184781838	195028315	195129163	Đức Thọ - Hà Tĩnh
103	Đặng Thị Y	19	Nữ	2	173032801	173032801	195024115	195137663	Văn Giang - Hưng Yên
104	Lê Thị Hồng V	28	Nữ	2	184742006	184742006	195021396	195204073	Ứng Hòa - Hà Nội
105	Nguyễn Đức T	27	Nam	2	184898511	195014873	195014873	195014873	Đông Triều- Quảng Ninh

**Xác nhận của phòng kế hoạch
tổng hợp bệnh viện Bạch Mai**

**Xác nhận của khoa Khám
bệnh Bệnh viện Bạch Mai**