

ĐẶT VẤN ĐỀ

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

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

So với các giai đoạn hưng cảm hay hưng cảm nhẹ, các giai đoạn trầm cảm ảnh hưởng lớn hơn, đáng kể hơn tới các chức năng cá nhân, nghề nghiệp, xã hội; sự suy giảm các chức năng này có tương quan rõ rệt với mức độ nặng của trầm cảm. Mục tiêu điều trị là giúp bệnh nhân sớm thuyên giảm bệnh, ngăn ngừa xuất hiện các trạng thái cảm xúc khác, nâng cao hiệu biết của bệnh nhân và gia đình để tăng cường sự tuân thủ điều trị nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống. Trước đây, do sự thiếu hiểu biết về bệnh lý, thiếu các phương tiện điều trị phù hợp, việc điều trị trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực còn gặp nhiều khó khăn. Tuy nhiên, những năm gần đây với sự tiến bộ trong công nghệ dược phẩm, tâm lý trị liệu, cách thức quản lý, cũng như những hướng dẫn điều trị luôn được cập nhật với các bằng chứng khách quan, việc điều trị đã có những thay đổi phù hợp hơn.

Trên thế giới đã có những nghiên cứu đặc điểm lâm sàng trầm cảm trong rối loạn cảm xúc lưỡng cực nhằm hỗ trợ chẩn đoán sớm. Đồng thời có những nghiên cứu đánh giá về điều trị, quản lý trầm cảm trong rối loạn cảm

xúc lưỡng cực. Tuy nhiên, tại Việt Nam các nghiên cứu về vấn đề này vẫn còn hạn chế và chưa đầy đủ. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài “**Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và thực trạng điều trị trầm cảm ở người bệnh rối loạn cảm xúc lưỡng cực tại Viện Sức khỏe Tâm thần**” với 2 mục tiêu:

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

Những đóng góp mới của luận án

- Nghiên cứu mô tả lâm sàng (có hỏi hồi cứu và theo dõi đến sau ra viện 12 tháng) giúp tìm ra những đặc điểm đặc trưng, những sự khác biệt, góp phần vào hệ thống mô tả lâm sàng biểu hiện rối loạn bệnh (những đặc điểm khác biệt giữa trầm cảm lưỡng cực và các loại trầm cảm khác như trầm cảm đơn cực, thực tổn hay tâm căn), hình thành nên những giả thiết tạo tiền đề cho các nghiên cứu chuyên sâu.
- Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam theo dõi người bệnh rối loạn cảm xúc lưỡng cực đến 12 tháng sau ra viện nên đã theo dõi được thực trạng tuân thủ điều trị, sự tái phát, tái diễn của bệnh và sự ảnh hưởng đến các chức năng cá nhân, nghề nghiệp và xã hội sau ra viện.

Bố cục luận án

Luận án dài 144 trang với 4 chương được bố cục như sau: Đặt vấn đề: 2 trang; Chương 1: Tổng quan tài liệu 40 trang; Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 15 trang; Chương 3: Kết quả 34 trang; Chương 4: Bàn luận 50 trang; Kết luận và kiến nghị 3 trang.

Luận án bao gồm 35 bảng, 19 biểu đồ. Luận án có 191 tài liệu tham khảo bao gồm 16 tài liệu tiếng Việt và 175 tiếng Anh.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TRẦM CẢM VÀ RỐI LOẠN CẢM XÚC LƯƠNG CỰC

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

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

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

1.1.2. Định nghĩa và phân loại rối loạn cảm xúc lưỡng cực

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

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

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

- Yếu tố di truyền và bẩm sinh
- Yếu tố sinh học thần kinh
- Yếu tố nhận thức
- Yếu tố xã hội, môi trường

1.2. ĐẶC ĐIỂM TRẦM CẢM TRONG RLCXLC

1.2.1. Đặc điểm chung của trầm cảm

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

1.2.2.1. Đặc điểm triệu chứng

Phổ biến trong trầm cảm lưỡng cực hơn là đơn cực: các triệu chứng không điển hình; trầm cảm loạn thần; trạng thái trầm cảm hỗn hợp; trầm cảm lo âu/kích động; trầm cảm suy nhược; tính dễ bị kích thích/cơn tức giận.

1.2.2.2. Diễn biến của bệnh lý

Phổ biến trong trầm cảm lưỡng cực hơn là đơn cực: khởi phát bệnh sớm; tái diễn nhanh; xuất hiện trầm cảm sau sinh; chu kỳ nhanh; các giai đoạn trầm cảm ngắn; trên nền khí chất hưng phấn.

1.2.2.3. Tiền sử gia đình

Những người có tiền sử gia đình có người rối loạn lưỡng cực có một nguy cơ rất cao (hơn 50%) tự phát xuất hiện các cơn hưng cảm ở độ tuổi 30.

1.2.2.4. Sự không đáp ứng với điều trị

Phổ biến trong trầm cảm lưỡng cực hơn là đơn cực: hưng cảm do thuốc CTC; loạn thần, trạng thái hỗn hợp, hoặc tự sát do thuốc CTC; không đáp ứng với thuốc CTC; dung nạp với thuốc CTC; chu kỳ nhanh.

1.3. ĐIỀU TRỊ TRẦM CẢM TRONG RLCXLC

1.3.1. Nguyên tắc điều trị

- ❖ Nguyên tắc điều trị cơ bản của Hội Tâm thần Hoa Kỳ (APA 2009)
- ❖ Những nguyên tắc điều trị cơ bản của hệ thống điều trị rối loạn cảm xúc và lo âu của Canada (CANMAT 2013)
- ❖ Các mục tiêu can thiệp

❖ Kế hoạch điều trị cụ thể

Bảng 1.1: Mục tiêu của các phương pháp điều trị đối với RLCXLC (Eduard Vieta)

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

1.3.2. Các lựa chọn điều trị

1.3.2.1. Điều trị giai đoạn cấp

Các thuốc được khuyến dùng phổ biến nhất trong điều trị giai đoạn cấp của trầm cảm lưỡng cực là thuốc CKS, và thuốc CTC. Hướng dẫn điều trị rối loạn cảm xúc và lo âu của Canada (CANMAT 2013) đã đưa thêm vào các thuốc chống loạn thần không điển hình cả trong đơn trị liệu và điều trị phối hợp trong trầm cảm lưỡng cực cấp tính. CANMAT 2013 cũng đã có hướng dẫn riêng biệt cho trầm cảm lưỡng cực I và II.

1.3.2.2. Điều trị duy trì

Mục đích chính của điều trị duy trì bao gồm phòng tái phát, giảm các triệu chứng dưới ngưỡng, và giảm nguy cơ tự sát. Mục đích cũng cần phải bao gồm giảm tần số chu kỳ, ổn định cảm xúc cũng như cải thiện chức năng tổng thể.

1.3.2.3. Điều trị trầm cảm lưỡng cực kháng trị

Việc điều trị trầm cảm lưỡng cực kháng trị giai đoạn cấp tính là phức tạp và có ít cơ sở bằng chứng. Khi các lựa chọn hàng thứ nhất và hàng thứ hai không có hiệu quả, biện pháp thay thế hiệu quả một lần nữa là sốc điện (ECT). Bên cạnh đó một số phương thức điều trị như kích thích não sâu, kích thích thần kinh phế vị... tuy nhiên còn rất hạn chế về mặt bằng chứng nghiên cứu.

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

1.4.1. Nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng của trầm cảm trong RLCXLC

Ghaemi và cộng sự được tiến hành năm 2004 nhằm xác định một số đặc điểm trầm cảm, 36 bệnh nhân RLCXLC I và II được so sánh với 37 bệnh nhân rối loạn trầm cảm tái diễn (RLTCTD), kết quả khi phân tích hồi quy đa biến có hiệu chỉnh, 5 yếu tố dự báo mạnh nhất là: các GĐTC ngắn, khởi phát sớm, hưng cảm do thuốc CTC, trầm cảm sau sinh và các triệu chứng trầm cảm không điển hình.

Tại Việt Nam, tác giả Vũ Văn Dân (2012) và Nguyễn Văn Hồ (2013), các bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực đều gặp tỷ lệ cao các triệu chứng đặc trưng, triệu chứng phổ biến và triệu chứng cơ thể của trầm cảm. Tuy nhiên, các nghiên cứu tại Việt Nam còn hạn chế trong việc chỉ ra các đặc điểm phân biệt giữa trầm cảm lưỡng cực và trầm cảm đơn cực.

1.4.2. Nghiên cứu về thực trạng điều trị trầm cảm

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

Nguyễn Văn Cường (2013) nghiên cứu quetiapin điều trị trầm cảm lưỡng cực, thấy 61,1% thuyên giảm hoàn toàn, nhóm phối hợp thuốc có hiệu quả cao hơn nhóm dùng quetiapin đơn thuần. Vũ Văn Dân (2012), thuốc CKS sử dụng phổ biến nhất là valproat, thuốc chống trầm cảm phổ biến nhất là mirtazapin.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định RLCXLC hiện GĐTC theo tiêu chuẩn chẩn đoán của ICD-10 (F31.30, F31.31, F31.4, và F31.5).

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không đồng ý tham gia, bỏ cuộc do không muốn tiếp tục theo dõi. Bệnh nhân hiện đang mắc các bệnh lý nội ngoại khoa tình trạng nặng. Bệnh nhân mắc các bệnh cản trở khả năng giao tiếp (không do trầm cảm)

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ 01/2011 đến 11/2017 tại Viện Sức khỏe Tâm thần và nơi cư trú của người bệnh sau khi bệnh nhân ra viện.

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu

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

2.2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

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

2.2.4. Các công cụ nghiên cứu

Bệnh án nghiên cứu, Bảng phân loại bệnh quốc tế lần thứ 10 (ICD-10), Sổ tay chẩn đoán và thống kê các rối loạn tâm thần phiên bản 5 (DSM-5) của Hiệp hội Tâm thần học Hoa Kỳ, Thang điểm đánh giá trầm cảm BECK, Thang đánh giá chung về lâm sàng CGI, Bệnh án điều trị của bệnh nhân:

2.2.5. Các biến số nghiên cứu

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

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

2.2.5.3. Các biến số về điều trị

2.2.6. Cách thức thu thập số liệu

Nghiên cứu được thực hiện qua các bước:

Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân

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

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

Loại bỏ các bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn trong từng bước.

Cách tiến hành chung: hỏi bệnh, khám tâm thần chung, đánh giá các triệu chứng lâm sàng theo từng giai đoạn, làm trắc nghiệm tâm lý theo giai đoạn, ghi chép lại mẫu biểu theo một quy trình thống nhất và hoàn thiện hồ sơ bệnh án nghiên cứu.

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

2.3. PHÂN TÍCH VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU

Số liệu thu thập được trong nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm SPSS 25.0. Mô tả quần thể nghiên cứu bằng thuật toán mô tả tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, tỷ lệ. Ngoại suy kết quả bằng các thuật toán: test χ^2 , Fisher's exact test, kiểm định giá trị trung bình với một hằng số, kiểm định tỷ lệ với một hằng số với mức độ tin cậy $p < 0,05$, tính tỷ lệ mắc phải tích lũy.

2.4. SAI SỐ VÀ CÁCH KHẮC PHỤC

Các sai số nhớ lại: cách khắc phục là hỏi thông tin từ nhiều nguồn (bệnh nhân, người thân, hồ sơ cũ), sai số tiềm tàng do chọn mẫu: khắc phục bằng việc thuyết phục bệnh nhân và người nhà nỗ lực hợp tác nghiên cứu.

2.4. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện với mục đích phục vụ cho công tác khoa học, nâng cao chất lượng dịch vụ chăm sóc BN. Đây là nghiên cứu mô tả, nghiên cứu viên đóng vai trò quan sát, không đưa ý kiến điều trị với các nhà lâm sàng, do đó không làm ảnh hưởng đến tính khách quan của kết quả điều trị. Việc nghiên cứu được sự đồng ý của BN và gia đình người bệnh. Đề tài đã được thông qua bởi Hội đồng xét đề cương của Trường Đại học Y Hà Nội.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG NHÓM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 71 bệnh nhân. Trong quá trình thực hiện nghiên cứu, có 01 bệnh nhân đã tự sát ngay sau 7 ngày ra viện do tình trạng trầm cảm, nên số đối tượng được theo dõi sau ra viện chỉ còn 70 bệnh nhân.

Bảng 3.1. Đặc điểm giới tính, nhóm tuổi

| Tuổi \ Giới | Nam | Nữ | Tổng số |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Trung bình ($\bar{x} \pm SD$) | 39,67 \pm 15,66 | 43,91 \pm 12,54 | 42,34 \pm 13,90 |
| Tổng số (n (%)) | 28 (39,4) | 43 (60,6) | 71 (100) |

Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 42,34 \pm 13,90. Tỷ lệ nữ/nam xấp xỉ 1,5/1.

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG TRẦM CẢM TRONG RLCXLC

3.2.1. Đặc điểm tiền sử rối loạn/ bệnh

3.2.1.1. Tiền sử gia đình

11,4% bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc RLCXLC, 7% bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc bệnh tâm thần phân liệt (TTPL).

3.2.1.2 Tuổi khởi phát

Bảng 3.2. Đặc điểm tuổi khởi phát

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

Nhóm khởi phát trước 25 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (40,8%).

3.2.1.3. Đặc điểm giai đoạn bệnh đầu tiên

Bảng 3.3. Đặc điểm giai đoạn bệnh đầu tiên

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

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

3.2.1.4. Đặc điểm số giai đoạn trầm cảm bệnh trước vào viện

Bảng 3.4. Đặc điểm số giai đoạn bệnh trước vào viện

| Đặc điểm | n | Tỷ lệ (%) |
|-----------------------|------|-----------|
| Số giai đoạn trầm cảm | 0 | 22,5 |
| | 1-2 | 39,4 |
| | 3-5 | 23,9 |
| | 6-10 | 5,6 |
| | > 10 | 8,5 |

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

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

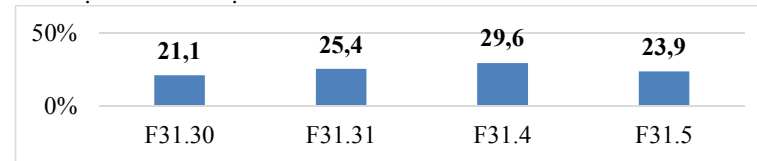
Bảng 3.5. Thời gian kéo dài các giai đoạn trầm cảm trước vào viện

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

52,7% bệnh nhân có phần lớn các GĐTC có thời gian kéo dài dưới 3 tháng.

3.2.2. Đặc điểm trầm cảm ở bệnh nhân nghiên cứu

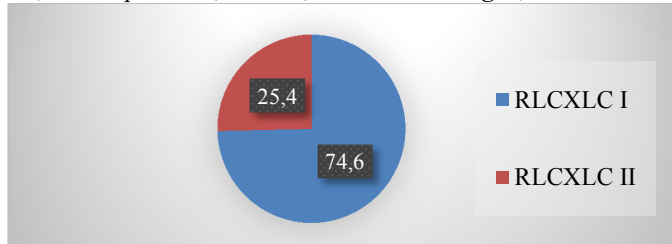
3.2.2.1. Đặc điểm thể bệnh theo ICD-10



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm thể bệnh theo ICD-10

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

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



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm phân loại thể bệnh theo DSM-5

Phần lớn BN được chẩn đoán RLCXLC I (74,6%).

3.2.2.3. Các triệu chứng đặc trưng thời kì toàn phát

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

3.2.2.4. Các triệu chứng phổ biến thời kì toàn phát

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

Tỷ lệ BN có ý tưởng tự sát và toan tự sát chiếm tỷ lệ 43,7% ở giai đoạn hiện tại.

3.2.2.5. Các triệu chứng cơ thể thời kì toàn phát

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

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

3.2.2.6. Loạn thần

Trong tiền sử, 20% BN có biểu hiện loạn thần ở các GĐTC, trong đó, 90,9% biểu hiện là có hoang tưởng, 9,1% BN có kết hợp cả hoang tưởng và ảo giác, không có BN nào có ảo giác đơn độc.

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

3.2.2.7. Ý tưởng tự sát, toan tự sát

Trong các GĐTC trước, 42,9% BN RLCXLC II có ý tưởng tự sát, cao hơn nhóm RLCXLC I (26,8%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ toan tự sát từ 14,2% - 17,1% ở cả 2 nhóm.

3.2.2.8. Các triệu chứng của trầm cảm không điển hình

Các triệu chứng của trầm cảm không điển hình xuất hiện nhiều ở GĐTC trong nhóm nghiên cứu. Các triệu chứng còn phản ứng cảm xúc và nhạy cảm với sự từ chối chiếm đa số ở nhóm RLCXLC II, cao hơn nhóm RLCXLC I ($p = 0,002$; $p = 0,011$). Triệu chứng ngủ nhiều xuất hiện 39% và 42,9% ở các BN lưỡng cực I và lưỡng cực II ở các GĐTC trước.

3.2.2.9. Các triệu chứng trạng thái trầm cảm hỗn hợp

Trong các triệu chứng hưng cảm/hung cảm nhẹ ở bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực, 21,4% bệnh nhân RLCXLC II và 26,8% bệnh nhân RLCXLC I có tiền sử trải qua GĐTC có triệu chứng tăng hoạt động, và ở giai đoạn hiện tại, con số lần lượt là 5,6% và 11,3%. Tương tự triệu chứng nói nhiều cũng là triệu chứng có tỷ lệ từ 11,1 - 31,7% ở nhóm nghiên cứu.

3.2.2.10. Các triệu chứng lo âu

Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng căng thẳng tâm thần có tỷ lệ cao nhất ở cả 2 nhóm, cả trong tiền sử lẫn giai đoạn hiện tại (34,0% - 57,1%), cùng với đó triệu chứng khó thư giãn cũng có tỷ lệ đáng kể (19,5% - 50%), tuy nhiên RLCXLC II trong tiền sử có gặp với tỷ lệ cao hơn RLCXLC I ($p = 0,027$).

3.2.3. Đặc điểm đáp ứng điều trị

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

9,8% bệnh nhân RLCXLC I và 14,3% bệnh nhân RLCXLC II có biểu hiện xuất hiện GĐHC/ hưng cảm nhẹ trong tiền sử khi bắt đầu điều trị.

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

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

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

Sự xuất hiện ý tưởng tự sát trong quá trình điều trị có ở 14,3% và 2,4% ở bệnh nhân RLCXLC II và I ở các GĐTC trước. Giai đoạn hiện tại, chỉ có 3,8% bệnh nhân RLCXLC I xuất hiện tình trạng có ý tưởng, hành vi tự sát sau khi bắt đầu điều trị.

3.2.3.4. Dung nạp điều trị

28,6% bệnh nhân RLCXLC II xuất hiện tình trạng dung nạp điều trị trong quá khứ, tỷ lệ này ở nhóm RLCXLC I là 9,8%. 14,5% bệnh nhân trong quá khứ có tình trạng dung nạp điều trị, hiện tại trong khi nằm viện, chỉ có 1,4%.

3.3. ĐẶC ĐIỂM ĐIỀU TRỊ TRẦM CẢM TRONG RLCXLC

3.3.1. Đặc điểm số ngày điều trị theo thể bệnh

Bảng 3.6. Số ngày điều trị theo thể bệnh

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

Thời gian điều trị trung bình của nhóm nghiên cứu là 21,75±11,02 ngày. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số ngày trung bình điều trị của các nhóm với các mức độ trầm cảm từ nhẹ vừa và nặng, cũng như giữa hai nhóm RLCXLC I và RLCXLC II.

3.3.2. Đặc điểm sử dụng thuốc

- *Đặc điểm sử dụng phối hợp thuốc:*

Bảng 3.7. Đặc điểm sử dụng phối hợp thuốc

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

Đa số các bệnh nhân được điều trị phác đồ đa hóa trị với 3 loại thuốc. Thuốc ATK và CTC được sử dụng phổ biến ở hơn 75%. Thuốc CKS mới được chỉ định ở 67,6%.

- *Đặc điểm sử dụng thuốc chỉnh khí sắc*

Phần lớn các bệnh nhân được điều trị với valproat (44 bệnh nhân, với liều trung bình tối thiểu là 727,2 mg/ngày, liều trung bình tối đa 852,2 mg/ngày).

- *Đặc điểm sử dụng thuốc an thần kinh*

An thần kinh thường được chỉ định là quetiapin (41 bệnh nhân, với liều trung bình tối thiểu là 199,4 mg/ngày, liều trung bình tối đa 304,9 mg/ngày),

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

- *Đặc điểm sử dụng thuốc chống trầm cảm*

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

- *Đặc điểm các tác dụng không mong muốn (TDKMM)*

TDKMM thường gặp nhất là tăng cân (77,5%). Đa số các TDKMM thường gặp ở mức độ nhẹ. TDKMM duy nhất ở mức độ nặng là trạng thái bồn chồn bất an (1,4%).

3.3.3. Đặc điểm sự thuyên giảm các triệu chứng trầm cảm:

- *Thuyên giảm các triệu chứng đặc trưng (N=71)*

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

- *Thuyên giảm các triệu chứng phổ biến (N= 71)*

Tất cả các triệu chứng phổ biến đều có sự thuyên giảm, trong đó thuyên giảm hoàn toàn ở 43% số BN có ý tưởng hành vi tự sát. Các triệu chứng bi quan, nhìn tương lai âm ảm, triệu chứng rối loạn cảm giác ngon miệng và cân nặng, triệu chứng thiếu tập trung thuyên giảm nhiều lần lượt từ 91,5%, 88,7%, 81,7% xuống còn 9,9%, 8,5%, 1,4%.

- *Thuyên giảm các triệu chứng cơ thể (N= 71)*

Triệu chứng cơ thể hay gặp nhất là trầm cảm nặng lên vào buổi sáng, triệu chứng giảm cảm giác ngon miệng giảm lần lượt từ 91,5%, 84,5% xuống còn 15,5%, 1,4%. Các triệu chứng có sự thuyên giảm hoàn toàn là thiếu hoặc mất phản ứng cảm xúc, triệu chứng giảm cân nặng (từ 26,8% và 53,5%).

3.3.4. Đặc điểm tình trạng bệnh lúc ra viện (N= 71)

Bảng 3.8. Trên thang điểm CGI

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

a: so sánh tại thời điểm vào viện và sau 1 tuần;

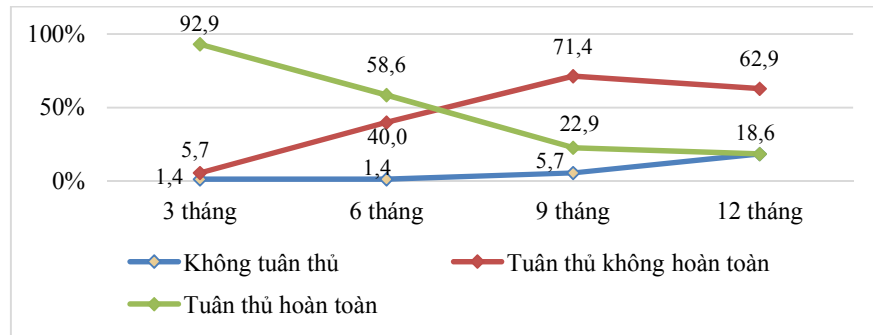
b: so sánh tại thời điểm sau 1 tuần và ra viện

Bảng 3.9. Trên thang BECK

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

Trên thang điểm CGI và thang điểm Beck, có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê giữa hai thời điểm với p<0,05.

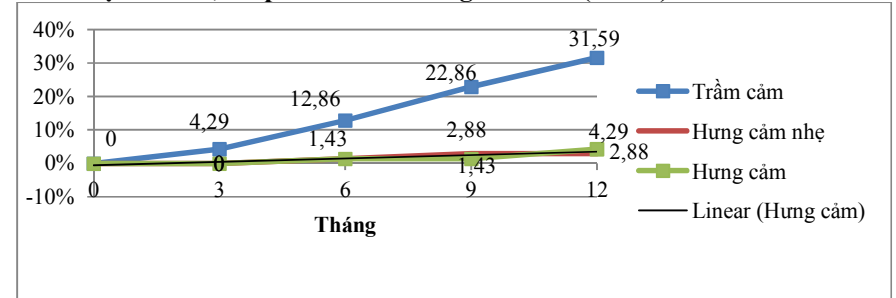
3.3.5. Sự tuân thủ điều trị



Biểu đồ 3.3. Đặc điểm tuân thủ điều trị (N = 70)

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

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



Tỷ lệ mắc phải tích lũy.

Biểu đồ 3.4. Sự tái diễn, tái phát sau 12 tháng theo dõi

Ngay tại thời điểm 3 tháng, đã xuất hiện tỉ lệ bệnh nhân tái phát trầm cảm 4,3%, tỉ lệ trầm cảm mắc phải tích lũy tăng dần đến sau 12 tháng chiếm tới 31,6%. Tại mốc thời gian này, không xuất hiện bệnh nhân có hưng cảm nhẹ. Sau 12 tháng, tỉ lệ hưng cảm nhẹ mắc phải tích lũy là 2,9%. Tại mốc thời điểm theo dõi 3 tháng, không xuất hiện bệnh nhân có hưng cảm. Sau 12 tháng, tỉ lệ hưng cảm mắc phải tích lũy là 4,3%.

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

Bảng 3.10. Chức năng cá nhân, nghề nghiệp, xã hội sau 12 tháng (N= 70)

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

Sau 1 năm theo dõi, mức độ ảnh hưởng của bệnh đến chức năng cá nhân và chức năng xã hội chủ yếu là nhẹ (51,4%) và vừa (44,35), không có mức độ nặng. 1,4% bệnh nhân bị ảnh hưởng nặng đến chức năng nghề nghiệp.

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

Bảng 3.11. Một số yếu tố liên quan đến sự tái phát, tái diễn sau 12 tháng điều trị (N= 70)

| Đặc điểm | Yếu tố liên quan | OR (95%CI) | p |
|----------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| Đặc điểm nhân khẩu, xã hội | Nữ | 1,42(0,53- 3,79) | 0,62 |
| | Thành thị | 0,85(0,32- 2,22) | 0,81 |
| Đặc điểm lâm sàng | RLCXLC II | 2,23(0,75- 6,62) | 0,17 |
| | Tiền sử ≥3 giai đoạn trầm cảm | 2,50(1,76- 8,73) | 0,04 |
| | Hoang tưởng | 0,89(0,30- 2,68) | 0,53 |
| | Ao giác | 0,71(0,06-8,26) | 0,63 |
| Đặc điểm điều trị | Ý tưởng hành vi tự sát | 1,90(0,60-6,01) | 0,20 |
| | Không dùng CKS | 1,55(1,21 – 2,34) | 0,03 |
| Đặc điểm điều trị | Không hoặc kém tuân thủ điều trị | 1,89(1,23-2,99) | 0,007 |
| | Chức năng cá nhân, nghề nghiệp, xã hội | Ảnh hưởng vừa hoặc nặng | 1,41 (1,21- 2,87) |

Nhóm bệnh nhân có số GĐTC trước tối thiểu là 3 có tỉ lệ tái phát cao RLCXLC gấp 2,5 lần so với nhóm có ít hơn 3 GĐTC ($p = 0,04$). Về đặc điểm điều trị, tỉ lệ tái phát của nhóm không sử dụng thuốc CKS cao gấp 1,55 tỉ lệ tái phát của nhóm sử dụng thuốc CKS với $p = 0,03$. Nhóm không hoặc kém tuân thủ điều trị (dùng thuốc không đều, không đúng chỉ định hay ngừng thuốc) có tỉ lệ tái phát cao hơn 1,89 lần so với nhóm tuân thủ điều trị với $p = 0,007$. Nhóm bệnh nhân có ảnh hưởng vừa hoặc nặng về các chức năng cá nhân, nghề nghiệp xã hội có tỉ lệ tái phát cao gấp 1,41 lần so với tỉ lệ của nhóm có sự suy giảm nhẹ hoặc không suy giảm các chức năng cá nhân nghề nghiệp xã hội với $p = 0,02$.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG NHÓM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG TRẦM CẢM TRONG RLCXLC

4.2.1. Đặc điểm tiền sử rối loạn bệnh

4.2.1.1. Tiền sử gia đình mắc RLCXLC

11,4% bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc RLCXLC, và 7% có người nhà mắc TTPL, chúng tôi không khai thác thấy bệnh lý tâm thần nội sinh khác.

Benazzi (2004) khi nghiên cứu về trầm cảm ở bệnh nhân RLCXLC II, thấy rằng một tỷ lệ rất cao khoảng 50% đối tượng có gia đình mắc RLCXLC.

4.2.1.2. Tuổi khởi phát

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, 40,8% khởi phát bệnh trước 25 tuổi, chiếm tỷ lệ cao nhất trong nhóm đối tượng nghiên cứu. Một nghiên cứu đa quốc gia được thực hiện bởi Weissman và cs (1996) khi đánh giá về tỷ lệ rối loạn trầm cảm và RLCXLC, tuổi khởi phát trung bình của RLCXLC phần lớn dao động từ 17,1 (Edbonton) đến 23,0 ở Hàn Quốc, chỉ có một vài quốc gia như Tây Đức (29,0 tuổi) và Puerto Rico (27,2 tuổi).

4.2.1.3. Đặc điểm giai đoạn bệnh đầu tiên

54,9% bệnh nhân khởi phát giai đoạn bệnh đầu tiên là GĐTC, 36,6% là GĐHC, chỉ có 8,5% xuất hiện GĐHC nhẹ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với Vũ Minh Hạnh (2008) khi nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng của GĐTC trong RLCXLC thấy rằng 55% bệnh nhân khởi phát lần đầu bằng GĐTC, 35% khởi phát bằng GĐHC và chỉ có 10% khởi phát bằng GĐHC nhẹ.

4.2.1.4. Đặc điểm số giai đoạn bệnh trước vào viện

Số GĐTC từ 1-2 chiếm 39,4%, số GĐTC từ 3-5 chiếm 28,9%, đặc biệt là có 5,6% bệnh nhân có 6-10 GĐTC, và 8,5% bệnh nhân có >10 GĐTC. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với Forty và cs (2008) khi nghiên cứu đặc điểm khác biệt giữa trầm cảm đơn cực và trầm cảm lưỡng cực trên 1036 bệnh nhân trầm cảm, số GĐTC trung bình của nhóm RLCXLC là 5, và ở rối loạn trầm cảm điển hình là 4, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,006$).

4.2.1.5. Thời gian kéo dài giai đoạn trầm cảm

52,7% bệnh nhân trả lời phần lớn các GĐTC kéo dài dưới 3 tháng, 27,3% bệnh nhân trả lời thời gian từ 3-6 tháng và chỉ có 20% bệnh nhân trả lời phần lớn thời gian kéo dài trên 6 tháng. Như vậy, thời gian kéo dài ngắn, đặc biệt là dưới 3 tháng của một GĐTC dường như là một yếu tố dự báo RLCXLC.

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

4.2.2.1. Đặc điểm thể bệnh theo ICD-10

Tỷ lệ bệnh nhân trầm cảm mức độ nhẹ và vừa (F31.3) chiếm 46,5%, và nhóm đối tượng trầm cảm mức độ nặng (F31.4 và F31.5) chiếm 53,5%, trong đó có tới 23,9% bệnh nhân trầm cảm nặng có loạn thần (hoang tưởng, ảo giác...).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi giống với của Vũ Minh Hạnh (2008) và Vũ Văn Dân (2012), tỷ lệ chẩn đoán các thể bệnh F31.3

(RLCXLC hiện GĐTC nhẹ và vừa), F31.4 (RLCXLCX hiện GĐTC nặng không có loạn thần) và F31.5 (RLCXLC hiện GĐTC nặng có loạn thần) lần lượt là 40%, 35% và 25%.

4.2.2.2. Đặc điểm phân loại RLCXLC theo DSM-5

74,6% bệnh nhân được chẩn đoán RLCXLC I, và phần còn lại 25,4% bệnh nhân chẩn đoán RLCXLC II, tỷ lệ RLCXLC I gấp khoảng 3 lần so với RLCLCX II.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với các nghiên cứu dịch tễ học về RLCXLC trên thế giới. Kathleen (2011) nghiên cứu tỷ lệ và các yếu tố liên quan trong rối loạn phổ lưỡng cực ở 11 nước (Mỹ, Châu Âu, Châu Á) cho kết quả, tỷ lệ trọn đời và tỷ lệ 12 tháng RLCXLC I là 0,6% và 0,4%, ở RLCXLC II thì các con số này lần lượt là 0,4% và 0,3% (tỷ lệ RLCXLC I: RLCXLC II khoảng 1,5:1) Lý giải phù hợp cho vấn đề này có thể là tình trạng chẩn đoán sai RLCXLC II với các rối loạn khác, đặc biệt là RLCTD bởi việc khó khăn trong việc phát hiện một GĐHC nhẹ. Một GĐHC nhẹ thường biểu hiện ít hơn so với hưng cảm và có thể xuất hiện mà không có hoặc suy giảm không đáng kể trong công việc cũng như trong cuộc sống xã hội của bệnh nhân.

4.2.2.3. Các triệu chứng đặc trưng thời kì toàn phát

Ở thời kì toàn phát, các triệu chứng đặc trưng của một GĐTC đều xuất hiện với tỷ lệ cao, cụ thể: khí sắc trầm (96,2-100%), giảm quan tâm thích thú (61,1-78,6%) và giảm năng lượng tăng mệt mỏi (97,6-100%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với một số nghiên cứu khác. Theo Vũ Văn Dân (2012), các bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực điều trị tại viện, 100% bệnh nhân có biểu hiện khí sắc trầm với biểu hiện nét mặt buồn, thờ ơ vô cảm, đau khổ, 92,5% bệnh nhân mất quan tâm thích thú với những thú vui trước đây, 90% bệnh nhân biểu hiện giảm năng lượng, thiếu sinh lực.

4.2.2.4. Các triệu chứng phổ biến thời kì toàn phát

Trong các triệu chứng phổ biến của một GĐTC, ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi, nổi bật lên là biểu hiện bi quan, nhìn tương lai ảm đạm (73,2% - 94,4%), tương tự như trong trầm cảm đơn cực, nhận thức về bản thân trong RLCXLC cũng là kiểu hình nhận thức tiêu cực. Morgan và cs (2005) nhận thấy trong GĐTC của RLCXLC, 68,2% bệnh nhân than phiền tình trạng kém tập trung, cùng với đó, biểu hiện rối loạn giấc ngủ với biểu hiện mất ngủ đầu giấc chiếm tới 54,5%, mặc dù tỉnh dậy sớm hơn 2 giờ là đặc điểm mất ngủ đặc trưng trong GĐTC.

4.2.2.5. Các triệu chứng cơ thể thời kì toàn phát

Nghiên cứu của chúng tôi về các triệu chứng cơ thể của trầm cảm,

kết quả thấy rằng triệu chứng kích động tâm thần vận động, 53,7% bệnh nhân RLCXLC I và 78,6% bệnh nhân RLCXLC II đã từng có biểu hiện này trong tiền sử bệnh lý.

Có thể thấy rằng, việc ghi nhận triệu chứng thay đổi hoạt động tâm thần có mặt ở trầm cảm lưỡng cực, nhưng chậm chạp hay kích động là đặc điểm của trầm cảm lưỡng cực vẫn còn là vấn đề cần nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy dường như chậm chạp tâm thần vận động là đặc điểm của trầm cảm lưỡng cực hơn là đơn cực.

4.2.2.6. Triệu chứng loạn thần

Trong tiền sử, 20% bệnh nhân có biểu hiện loạn thần ở GĐTC, trong đó, 90,9% là hoang tưởng, 9,1% bệnh nhân có biểu hiện kết hợp cả hoang tưởng và ảo giác, không có bệnh nhân nào có ảo giác đơn độc. Ở giai đoạn hiện tại, 25,3% bệnh nhân có biểu hiện loạn thần: 83,3% biểu hiện là có hoang tưởng, 16,7% bệnh nhân có biểu hiện kết hợp cả hoang tưởng và ảo giác, tương tự không có bệnh nhân nào có ảo giác đơn độc.

Nghiên cứu trên 4972 bệnh nhân (bao gồm các chẩn đoán bệnh lý nội sinh khác nhau) của Baethge (2005), có 10,5% bệnh nhân RLCXLC hiện tại GĐTC có loạn thần, RLCXLC hiện tại GĐHC có loạn thần là 11,2%, trong khi đó bệnh nhân TTPL thì có tới 61,1% có loạn thần và ở bệnh nhân trầm cảm đơn cực, con số này chỉ là 5,9%; khi so sánh với loạn thần của TTPL, biểu hiện loạn thần của RLCXLC nói chung thường nhẹ hơn.

4.2.2.7. Ý tưởng tự sát, toan tự sát

Trong tiền sử, 42,9% bệnh nhân RLCXLC II đã từng có ý tưởng tự sát, và ở bệnh nhân RLCXLC I là 26,8%. Ở giai đoạn hiện tại, 33,3% bệnh nhân RLCXLC II và 26,4% bệnh nhân RLCLC I có ý tưởng tự sát.

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

4.2.2.8. Các triệu chứng trầm cảm không điển hình

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

giác chân tay nặng như chì cũng là triệu chứng phổ biến.

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

4.2.2.9. Các triệu chứng trạng thái trầm cảm hỗn hợp

Trong các triệu chứng hưng cảm/hưng cảm nhẹ ở bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực, 21,4% bệnh nhân RLCXLC II và 26,8% bệnh nhân RLCXLC I có tiền sử trải qua GDTC có triệu chứng tăng hoạt động, và ở giai đoạn hiện tại, con số lần lượt là 5,6% và 11,3%. Tương tự triệu chứng nói nhiều cũng là triệu chứng có tỷ lệ từ 11,1 - 31,7% ở nhóm đối tượng nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với Goldberg (2009) khi thấy rằng ở các bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực, số bệnh nhân có từ 1-3 triệu chứng hưng cảm chiếm tỷ lệ cao nhất 54%.

4.2.2.10. Các triệu chứng của trầm cảm lo âu

Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng căng thẳng tâm thần có tỷ lệ cao nhất ở cả 2 nhóm, cả trong tiền sử lẫn giai đoạn hiện tại (34,0% - 57,1%), cùng với đó triệu chứng khó thư giãn cũng có tỷ lệ đáng kể (19,5% - 50%), tuy nhiên RLCXLC II trong tiền sử có gặp với tỷ lệ cao hơn RLCXLC I ($p=0,027$).

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

4.2.2.11. Đặc điểm biểu hiện đáp ứng với điều trị

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

- *Xuất hiện GDHC, hưng cảm nhẹ khi bắt đầu điều trị pha cấp GDTC* trong quá khứ với tỷ lệ 10,9% cho toàn bộ nhóm đối tượng. Trong đó, tỷ lệ gặp cao hơn ở RLCXLC II 14,3% so với 9,8% RLCXLC I.
- *Xuất hiện GDTC hỗn hợp* sau khi bắt đầu điều trị với tỷ lệ cao hơn ở nhóm RLCXLC I (sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê).
- *Xuất hiện ý tưởng, toan tự sát, hành vi tự sát sau khi điều trị* xuất hiện

đặc biệt tỷ lệ cao 14,3% bệnh nhân RLCXLC II.

- *Tình trạng dung nạp điều trị:* 14,5% bệnh nhân trong tiền sử có hiện tượng này, cụ thể 28,6% bệnh nhân là RLCXLC II, 9,8% bệnh nhân RLCXLC I.

4.3. THỰC TRẠNG ĐIỀU TRỊ TRẦM CẢM TRONG RLCXLC

4.3.1. Đặc điểm số ngày điều trị theo thể bệnh

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

4.3.2. Đặc điểm sử dụng thuốc

* Đặc điểm sử dụng phối hợp thuốc

Thuốc ATK và CTC được sử dụng phổ biến ở hơn 75%. Thuốc CKS mới được chỉ định ở 67,6%. Trong nghiên cứu Vũ Văn Dân (2012) chỉ có 50% trường hợp được điều trị bằng thuốc CKS, 95% số bệnh nhân được dùng thuốc CTC. Theo Bond D.J và cs (2008), tỷ lệ tăng khí sắc liên quan đến thuốc CTC ở giai đoạn điều trị cấp là 14,2% đối với RLCXLC I và 7,1% đối với RLCXLC II; ở giai đoạn điều trị duy trì là 23,4% đối với RLCXLC I và 13,9% đối với RLCXLC II.

* Đặc điểm sử dụng thuốc chính khí sắc

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thuốc CKS được chỉ định nhiều nhất là valproat (61,97%). Theo hướng dẫn điều trị của Dự án Lưu đồ sử dụng thuốc Texas 2007 hay Hội Dược lý Tâm thần Anh 2016, valproat là chỉ định hàng đầu trong điều trị đơn trị liệu cũng như trong điều trị phối hợp ở RLCXLC.

* Đặc điểm sử dụng thuốc an thần kinh

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

* Đặc điểm sử dụng thuốc chống trầm cảm

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thuốc CTC được sử dụng nhiều nhất là sertraline và mirtazapin (36,6%). Kết quả này cũng tương tự như kết quả của Vũ Văn Dân (2012) và Vũ Minh Hạnh (2008). Các nghiên cứu gần đây cho thấy SSRI có thể dung nạp tốt nhất, đáp ứng nhanh nhất và ít liên quan đến nguy cơ gây hưng cảm hoặc làm nhanh chu kỳ so với CTC ba vòng.

* Đặc điểm tác dụng không mong muốn

Kết quả cho thấy rằng trong thời gian nằm viện và theo dõi một năm, tất cả các triệu chứng TDKMM xuất hiện rải rác ở các mức độ khác nhau. TDKMM thường gặp nhất là tăng cân (77,5%). Theo Gonzalez, theo dõi 1 năm bệnh nhân RLCXLC được điều trị bằng olanzapin, xuất hiện 20,56% TDKMM ngoại tháp, 51,40% tăng cân, bồn chồn bất an 9,35%. Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của chúng tôi có nhiều phối hợp thuốc trong điều trị, trong khi các nghiên cứu nước ngoài chỉ nghiên cứu một thuốc trong đơn trị liệu RLCXLC.

4.3.3. Đặc điểm thuyên giảm các triệu chứng

* Thuyên giảm các triệu chứng đặc trưng

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy sự thuyên giảm các triệu chứng đặc trưng khá rõ rệt.

Tác giả Vũ Minh Hạnh (2008) và Vũ Văn Dân (2012) nghiên cứu cũng cho thấy tại lúc vào viện, bệnh nhân có biểu khí sắc trầm và giảm năng lượng ở tỷ lệ rất cao (100% và 90%), tỷ lệ mất quan tâm thích thú cao hơn một chút so với nghiên cứu của chúng tôi là 92,5%. Tuy nhiên, các tác giả này không chỉ ra hiệu quả thuyên giảm của các triệu chứng này sau khi điều trị.

* Thuyên giảm các triệu chứng phổ biến

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra có 43,7% bệnh nhân có ý tưởng hành vi tự sát lúc vào viện và sau khi được điều trị nội trú, các bệnh nhân không còn triệu chứng này. Theo Nguyễn Văn Cường, số bệnh nhân RLCXLC hiện GĐTC có ý tưởng hành vi tự sát chiếm tỷ lệ ít hơn (22%), tuy nhiên tác giả cũng nhận định kết quả tương tự về sự thuyên giảm của triệu chứng này sau 3 tuần điều trị bằng các phác đồ quetiapin đơn độc hoặc quetiapin phối hợp thuốc khác là thuyên giảm hoàn toàn.

* Thuyên giảm các triệu chứng cơ thể

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

4.3.4. Đặc điểm tình trạng bệnh lúc ra viện

* Đặc điểm trên thang CGI

Điểm trung bình CGI- S giảm dần trong quá trình điều trị tại viện: khi vào viện $5,51 \pm 0,7$, sau 1 tuần $4,48 \pm 0,72$ và khi ra viện $3,2 \pm 0,71$. Điểm trung bình CGI- I sau 1 tuần điều trị $2,61 \pm 0,55$ và khi ra viện là $1,46 \pm 0,53$. Khi so sánh về sự khác biệt của CGI- I chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt với $p < 0,001$. Theo Nguyễn Văn Cường, điểm CGI - S trung bình khi mới vào viện là $2,6 \pm 1,5$ sau 3 tuần giảm xuống còn $2,5 \pm 1,1$.

* Đặc điểm trên thang BECK

Điểm trung bình của thang Beck là $28,79 \pm 9,64$ điểm. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Forty L. và cs (điểm trung bình của thang Beck là 11,66 điểm với bệnh nhân RLCXLC và 18,12 điểm với trầm cảm đơn cực). Số bệnh nhân có điểm của thang Beck ở mức độ trầm cảm nhẹ là 35%, mức độ vừa 32,5%, nặng là 30%. Điểm trung bình của thang Beck cao (28,79 điểm) được giải thích là đa số bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng ở mức độ vừa và nặng (>45% ở mức độ nặng).

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

Kết quả theo dõi thấy rằng, tại thời điểm 3 tháng có 92,9% bệnh nhân tuân thủ điều trị hoàn toàn, chỉ có 1,4% bệnh nhân không tuân thủ. Như vậy, có thể thấy rằng, đề bệnh nhân tuân thủ điều trị vẫn là một thách thức với các nhà lâm sàng, bởi sự đa dạng các yếu tố. Cần có sự phối hợp của nhà lâm sàng, bệnh nhân, người nhà, cũng như cần có các chính sách xã hội để tạo điều kiện cho người bệnh có thể tiếp cận dịch vụ y tế với chi phí hợp lý.

4.3.6. Sự tái diễn, tái phát sau 12 tháng theo dõi

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

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

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

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi sau 1 năm theo dõi cho thấy mức độ ảnh hưởng của bệnh đến chức năng cá nhân chủ yếu nhẹ (51,4%), và vừa (44,3%), không có trường hợp ảnh hưởng nặng. Theo Bauer và cs (2001), Judd (2005), các sự tiếp diễn triệu chứng trầm cảm là yếu tố dự đoán có giá trị nhất về thiếu sót chức năng.

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

Về các yếu tố đặc điểm nhân khẩu học, không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ giữa sự tái phát RLCXLC và các đặc điểm như tuổi, giới, địa điểm cư trú. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như

nhiều nghiên cứu trên thế giới. Theo Vosough và cs khi đánh giá về các yếu tố đặc điểm nhân khẩu học có liên quan với tỉ lệ tái phát RLCXLX cho thấy, không có sự kết hợp giữa các yếu tố như tuổi giới và nơi cư trú với tỉ lệ tái phát bệnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thể bệnh hay các đặc điểm loạn thần, có ý tưởng tự sát với sự tái phát các giai đoạn của RLCXLC trong một năm theo dõi sau ra viện. Nghiên cứu của chúng tôi tuy chưa chỉ ra được mối liên quan giữa thời gian của các GĐTC trước đó với tốc độ tái phát các giai đoạn tiếp theo, nhưng cũng phù hợp một phần với các giả thuyết về ảnh hưởng của các giai đoạn bệnh trước, khi số lượng các giai đoạn càng tăng thì sự tái phát các giai đoạn kế tiếp càng diễn ra nhanh hơn.

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

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

Nhóm bệnh nhân có ảnh hưởng vừa hoặc nặng về các chức năng cá nhân, nghề nghiệp xã hội có tỉ lệ tái phát cao gấp 1,41 lần so với tỉ lệ của nhóm có sự suy giảm nhẹ hoặc không suy giảm các chức năng cá nhân nghề nghiệp xã hội với $p < 0,05$. Sau giai đoạn điều trị cấp, các triệu chứng tồn dư kéo theo việc ảnh hưởng đến các chức năng cá nhân, nghề nghiệp xã hội. Những vấn đề suy giảm chức năng này lại tiếp tục đóng vai trò như một stress thúc đẩy tái phát các giai đoạn của RLCXLC. Nghiên cứu của Gitlin đã chỉ ra sự suy giảm chức năng xã hội là một yếu tố dự báo tái phát nhanh trong vòng 5 năm theo dõi, đặc biệt các chức năng xã hội và gia đình bị ảnh hưởng nhiều có thể dự báo sự tái phát sớm một GĐTC của RLCXLC.

KẾT LUẬN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KIẾN NGHỊ

- Khi chẩn đoán một giai đoạn trầm cảm, cần khai thác kĩ lưỡng tiền sử gia đình mắc rối loạn cảm xúc lưỡng cực, đặc điểm diễn biến bệnh lý, các triệu chứng không điển hình (trầm cảm không điển hình, trầm cảm lo âu...), tiền sử đáp ứng điều trị với chống trầm cảm để có thể cân nhắc chẩn đoán sớm rối loạn cảm xúc lưỡng cực từ những giai đoạn trầm cảm đầu tiên.

- Cần tuyên truyền, giáo dục cho bệnh nhân và người nhà về phát hiện, điều trị sớm rối loạn cảm xúc lưỡng cực, vai trò của tuân thủ điều trị để giảm nguy cơ tái phát/ tái diễn của rối loạn cảm xúc lưỡng cực.

INTRODUCTION

Depression is a common psychiatric condition which is characterized by the inhibition of all mental aspects. Depression does not only present in endogenous mood disorders but also in several other mental disorders including stress-related, another medical condition-induced and substance-induced mood disorders... Among endogenous mood disorders, depression in bipolar affective disorder accounts for a substantial number of cases.

In cases that patients have a history of manic or hypomanic episodes, there is no question that they are diagnosed with bipolar disorder. But in actual fact, 51.6% patients with bipolar disorder I initially present with a depressive episode, while identifying hypomanic episodes in bipolar disorder II is really difficult. This matter of fact comes into the conclusion that the diagnosis of the first bipolar depressive episodes is, while very important, also extremely challenging for clinicians. Due to the same presence of depression with many other disorders besides bipolar disorders, patients with bipolar depression are usually not given mood stabilizers at first, which directly affects the outcomes. At the same time, antidepressants used in monotherapy for patients with bipolar depression lead to many consequences including the increase of mood features, cause of mixed features, progress to maniac episode, increase of suicidal risk, increase of illness duration and therefore increase the financial burden for family and society.

In comparison with hypomanic and manic episodes, depressive episodes cause greater distress or impairment in patients' individual, social, occupational, or other important areas of functioning; the level of functioning's impact relates to the severity of depressive features. The treatment goal is remission of current episode and prevention of other mood episodes, advance in patients and caregivers' understanding about the illness in order to maintain high level of adherence, and finally the improvement of quality of life. As a result of the lack of both understanding of the condition and proper treatments, there used to be lots of challenges while treating patients with bipolar depression. In recent years, there has been many positive changes in treatment of bipolar depression owing to the evolution of psychopharmacological industry and psychological therapy, new approach of managing, as well as the update of many evidence-based guidelines.

There have been several international researches studying about clinical features of bipolar disorder to help clinicians with the diagnosis and

many trials assessing the treatment and management of bipolar depression. However, in Viet Nam, the statistical evidence about this disorder is still limited and inadequate. That's why we carried out "*Studying clinical features and treatment status of depression in patients with bipolar disorder at National Institute of Mental Health*" with the aims of:

1. *Describing clinical features of bipolar depression,*
2. *Assessing treatment of bipolar depression.*

Thesis contributions

- This descriptive study (retrospective interview, 12-month follow-up) results in the description of clinical features and differences found in our particular setting which contributes to clinical pictures of the disorder (especially the findings of new features to differentiate bipolar depression with unipolar depression, medical condition-induced and stress-related depression) in order to establish hypotheses for further studies.
- This is the first study in Viet Nam to follow-up patients with bipolar disorder 12 months after being discharged which gives perspectives in treatment adherence, relapse, recurrence and impacts on patients' individual, occupational, and social functioning.

Thesis structure

- The dissertation consists of a total 144 pages including 4 main parts: 2 pages of Introduction, 40 pages of Overview, 15 pages of Objectives and Methods, 34 pages of Results, 50 pages of Discussion, 3 pages of Conclusion and Further Perspectives.
- The dissertation includes 35 tables and 19 figures. There are 191 references, 16 in Vietnamese and 175 in English.

Chapter 1 OVERVIEW

1.1. DEPRESSION AND BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER

1.1.1. Definitions of depression and bipolar disorder

Depression is an emotional condition in which all aspects of mental state including mood, thinking, and behaviors are inhibited.

Bipolar affective disorder – also known as manic-depressive disorder, bipolar disorder, bipolar spectrum disorder – is a chronic mood disorder, characterized by the alternating times of manic or hypomanic and depressive episodes.

1.1.2. Diagnosis and classification of bipolar affective disorder

ICD-10: Bipolar affective disorder is characterized by two or more episodes in which the patient's mood and activity levels are significantly disturbed, this disturbance consisting on some occasions of an elevation of mood and increased energy and activity (hypomania or mania) and on others of a lowering of mood and decreased energy and activity (depression). Repeated episodes of hypomania or mania only are also classified as bipolar.

DSM-IV-TR, DSM-V: Bipolar disorder can be diagnosed after one distinct period of elevated mood not related to substance use or another medical condition.

1.1.3. Etiology and pathogenesis

- Genetics
- Neurobiological factors
- Cognitive factors
- Socio-environmental factors

1.2. CLINICAL FEATURES OF BIPOLAR DEPRESSION

1.2.1. General features of depression

1.2.2. Clinical features of depression in bipolar disorder

1.2.2.1. Clinical manifestations

More common in bipolar depression than unipolar depression: atypical features, psychotic features, mixed features, anxious distress/agitation, melancholic features, irritation/irritated mood.

1.2.2.2. Progress

More common in bipolar depression than unipolar depression: early onset, short duration between recurrent episodes, peripartum onset, rapid cycling, short depressive episodes, hyperthymic temperament.

1.2.2.3. Family history

More than 50% people having a family member diagnosed with bipolar disorder develop at least one manic episode before the age of 30.

1.2.2.4. Treatment resistant

More common in bipolar depression than unipolar depression: antidepressants-induced mania, psychotic features, mixed features, antidepressants-induced suicide, antidepressant resistance, antidepressant tolerance, rapid cycling.

1.3. TREATMENT OF DEPRESSION IN BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER

1.3.1. Treatment principles

- ❖ Basic treatment principles of American Psychiatric Association (APA 2009)
- ❖ Basic treatment principles of Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT 2013)
- ❖ Goals of intervention
- ❖ Detailed treatment plan

Table 1.1: Treatment goals for bipolar disorder (Eduard Vieta)

| | Goals |
|---|---|
| Pharmacological monotherapy | Acute phase Psychotic episode |
| Combination of pharmacological and psychological therapy | Preventing recurrence Treating anxiety and insomnia Preventing suicide Avoiding prescription drug abuse Adherence Improving disabilities |
| Psychological monotherapy | Information about and adjusting to chronic disease Improve function between disease stages Emotional support Family support Noticing early prodromal symptoms Coping with the social psychological consequences of past and future episodes. |

1.3.2. Treatment options

1.3.2.1. Acute phase

The most commonly recommended medications for acute phase of bipolar depression are mood stabilizers and antidepressants. CANMAT 2013 includes atypical antipsychotics in both monotherapy and combination, and also has separate guidelines for bipolar disorder I and II.

1.3.2.2. Maintenance phase

The main goals of maintenance treatment are to prevent recurrence, reduce subthreshold symptoms, and lower suicidal risk. The goal should also include reducing cycling frequencies, stabilizing emotions as well as improving overall functioning.

1.3.2.3. Resistant bipolar depression

The treatment of acute bipolar depression is complex and has little supporting evidence base. If the first and second line options are ineffective, another effective alternative is electroconvulsion (ECT). In addition, clinicians can

also consider some other treatments such as deep brain stimulation, vagal nerve stimulation ... though there is very limited evidence about these methods.

1.4. REVIEW OF CURRENT LITERATURE

1.4.1. Researches on clinical features of depression in bipolar disorder

In 2004, Ghaemi et al compared clinical features of depressive episode between a group of 36 patients diagnosed with BD I and BD II and a group of 37 patients diagnosed with recurrent MDD. The study, using multivariate regression analysis, indicated 5 strongest predictors including short-term depressive episodes, early onset, antidepressant-induced mania, postpartum depression, and depression with atypical features.

In Viet Nam, both researches by Vu Van Dan (2012) and Nguyen Van Ho (2013) found high rates of major, common, and somatic features of depressive episode presented in bipolar depression. Still, there has been very limited evidence on features to distinguish bipolar and unipolar depression.

1.4.2. Researches on treatment of bipolar depression

Based on scientific evidence from clinical trials, most well-known treatment guidelines suggest that pharmacological therapy (especially first-line medications) does not only shows efficacy in both acute and maintenance phase but also reduces the risk of recurrence, relapse and switch to opposite polar mood episodes.

Nguyen Van Cuong (2013) studied treatment efficacy of quetiapine in bipolar depression and found a rate of 61.1% participants enrolled having complete remission. Also, the combination group showed better outcomes than the group receiving quetiapine monotherapy. In another study on this topic, Vu Van Dan (2012) reported valproate as the most commonly used mood stabilizer and mirtazapine as the most commonly used antidepressant.

CHAPTER 2: METHODOLOGY

2.1. OBJECTIVES

2.1.1. Selective Criteria

The patients enrolled in our study were diagnosed with bipolar affective disorder, current episode depression according to ICD-10's criteria for (F31.30, F31.31, F31.4, and F31.5).

2.1.2. Exclusive Criteria

We excluded patients who didn't agree to participate in the study, didn't meet up with the requirements during the progress, have other

serious medical conditions, or have difficulties in reading and/or communication (not due to depression)

2.2. METHODS

2.2.1. Settings

The study was conducted from January 2011 to November 2017 at National Institute of Mental Health and patients' residences after being discharged.

2.2.2. Design

A case series was conducted with follow-up assessments at admitted point, discharged point and 3rd, 6th, 9th, and 12th months after being discharged.

2.2.3. Sample size

Patients were recruited conveniently and as many as possible. In reality, we recruited 71 patients at first in which 70 patients were followed with whole duration (from the admitted time to 12th month after being discharged), and one successfully suicided because of depression 7 days after being discharged who still be in population research.

2.2.4. Tools

Interview reports, The International Classification of Diseases – 10th edition (ICD-10), The American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual – 5th edition (DSM-5), Beck's Depression Inventory (BDI), The Clinical Global Impression (CGI), medical records.

2.2.5. Variables

2.2.5.4. Demographic and social characteristics. personal and family history.

2.2.5.5. Clinical manifestations and features to distinguish bipolar depression from depression of other disorders.

2.2.5.6. Treatment variables.

2.2.6. Data collecting methods

Stage 1: Participants recruitment

Stage 2: Data collecting during hospital stay

Stage 3: Data collecting after discharge

Exclude the patients did not meet the each steps criteria.

General procedure: interview, mental state examination, periodic clinical assessment, periodic psychological testing, recording in unified process and record completion.

2.2.7. Data analysis, discussion and establishment

2.3. DATA ANALYSIS AND INTERPRETATION

The collected data was analyzed by the software SPSS 25.0. We described study population using the following values: mean, standard

deviation and ratio. The results were extrapolated by the following tests: χ^2 , Fisher's exact test, comparing mean value with a constant, comparing the ratio with a constant with $p < 0.05$, cumulative incidence ratio.

2.4. BIAS AND SOLUTIONS

Recall bias, solution: Ask the information from many sources (patients, their relatives, medical records...). Potential bias due to choosing sample, solution: encourage patients and their relatives to participate and follow the research.

2.5. STUDY ETHICS

This study is used for research purpose only and aims to improve health service quality. No intervention into treatment course of the patients has been made. Participation in this research is voluntary. The study was thoroughly approved by The National Scientific and Technical Research Council of Hanoi Medical University.

CHAPTER 3: RESULTS

3.1. GENERAL FEATURES

Our study recruited 71 patients. Throughout the research progress, 01 patient suicided 7 days after discharge due to depressive state, which results in a total of 70 patients by the end.

Table 3.1. Mean age and gender

| Age \ Gender | Male | Female | Total |
|---------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Mean ($\bar{x} \pm SD$) | 39.67 \pm 15.66 | 43.91 \pm 12.54 | 42.34 \pm 13.90 |
| Total (n (%)) | 28 (39.4) | 43 (60.6) | 71 (100) |

Mean age of the patients is 42.34 \pm 13.90. Female/male ratio is approximately 1.5/1.

3.2. CLINICAL FEATURES

3.2.1. Medical history

3.2.1.1. Family history

11.4% patients have family history of bipolar disorder (BD), 7% have family history of schizophrenia (SCZ).

3.2.1.2 Age of onset

Table 3.2. Age of onset

| Groups | n | % |
|-----------|----|------|
| ≤ 24 | 29 | 40.8 |
| 25 – 34 | 13 | 18.3 |
| 35 – 44 | 11 | 15.5 |

| | | |
|-------------------|-------------------|------|
| 45 - 59 | 18 | 25.4 |
| ≥ 60 | 0 | 0 |
| Mean age of onset | 31.92 \pm 13.44 | |

40.8% patients have the first episode before the age of 25.

3.2.1.3. The first episode

Table 3.3. The first episode

| Episode | n | % |
|------------|----|------|
| Depression | 39 | 54.9 |
| Mania | 26 | 36.6 |
| Hypomania | 6 | 8.5 |

54.9% patients have the first episode of depression.

3.2.1.4. Number of previous depressive episodes before admission

Table 3.4. Number of previous depressive episodes

| Groups | n | % |
|--------|----|------|
| 0 | 16 | 22.5 |
| 1-2 | 28 | 39.4 |
| 3-5 | 17 | 23.9 |
| 6-10 | 4 | 5.6 |
| > 10 | 6 | 8.5 |

The group of patients having 1-2 episodes accounts for the highest rate of 39.4%. The number of patients having 3-5 episodes also has high percentage (23.9%), 14.1% patients have at least 6 episodes, and 8.5% have more than 10 episodes beforehand.

3.2.1.5. Previous depressive episode duration

Table 3.5. Previous depressive episode duration

| Groups | n | % |
|------------|----|------|
| < 3 months | 29 | 52.7 |
| 3-6 months | 15 | 27.3 |
| > 6 months | 11 | 20.0 |
| Total | 55 | 100 |

52.7% patients have previous depressive disorders mostly lasting less than 3 months.

3.2.2. Clinical manifestations

3.2.2.1. Grades of severity according to ICD-10

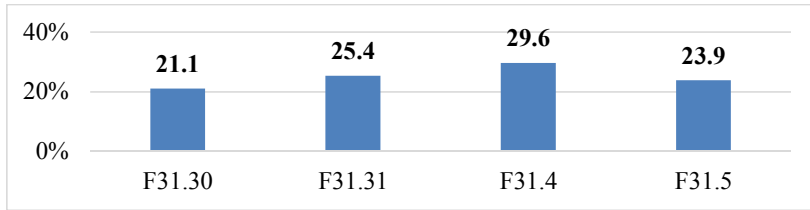


Figure 3.1. Grades of severity according to ICD-10

The proportions of mild/moderate depressive episode and severe depressive episode are comparable. The group of patients having current episode severe depression with psychotic features (F31.4) accounts for the highest rate (29.6%).

3.2.2.2. Classification according to DSM-5

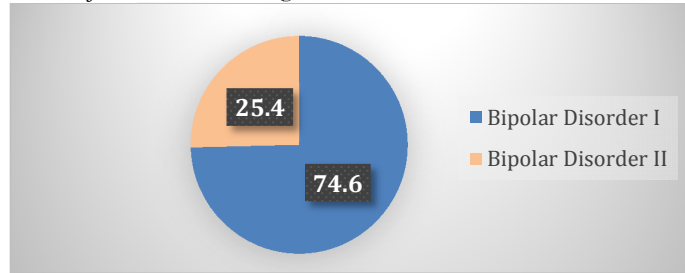


Figure 3.2. Classification according to DSM-5

Most patients were diagnosed with BD I (74.6%).

3.2.2.3. Major features in syndromic phase

In syndromic phase, depressive episode's characteristics including depressed mood, loss of interest and enjoyment, and reduced energy leading to increased fatigability and diminished activity are all highly presented in participants: > 97% patients having depressed mood and reduced energy leading to increased fatigability, 61.1% - 78.6% having loss of interest and enjoyment. There is no significant difference found when comparing two groups BD I and BD II.

3.2.2.4. Common features in syndromic phase

Common features with the highest prevalence in both groups (patients with BD I and BD II) are bleak and pessimistic views of the future, reduced concentration and attention, diminished appetite, and disturbed sleep.

43.7% have ideas or acts of self-harm or suicide in current episode.

3.2.2.5. Somatic features in syndromic phase

In previous depressive episodes, the symptom of waking in the morning 2 hours or more before the usual time appears in 100% patients with BD II, which is higher than the group of patients with BD I. Likewise, in both groups, the incidence rate of the symptom of depression worse in the morning are significantly different ($p=0.018$). Definite psychomotor retardation is a common feature with high rate of 65%.

In current episode, the incidence rate of marked loss of libido is significantly higher in BD II group comparing to BD I group ($p=0.031$).

3.2.2.6. Psychotic features

In previous depressive episodes, 20% have psychotic features – 90.9% had delusions, 9.1% had both delusions and hallucinations, 0% had hallucinations only.

In current episode, psychosis occurs in 25.3% of study population: 83.3% with delusions, 16.7% with both delusions and hallucinations, and 0% with hallucinations alone.

3.2.2.7. Suicidal ideation and attempts

In previous depressive episodes, 42.9% patients with BD II have suicidal ideations, which is the higher rate than BD I group (26.8%) – the difference is not statistically significant. The prevalence of suicidal attempts ranges from 14.2% to 17.1% in two groups.

3.2.2.8. Atypical features

Atypical features of depressive episode are common among patients in our study. Mood reactivity (i.e., mood brightens in response to actual or potential positive events) occurs more in BD II than BD I group ($p=0.002$; $p=0.011$). The incidence rates of hypersomnia in previous episodes in BD I and BD II group are 39% and 42.9% respectively.

3.2.2.9. Mixed features

The symptom “increase in goal-directed activity” presents in both previous episodes (21.4% patients with BD II, 26.8% with BD I) and current episode (5.6% BD II and 11.3% BD I). Also, “talkative” is common with prevalence ranged from 11.1 – 31.7% in study population.

3.2.2.10. Anxious distress

Our study shows that “feeling keyed up or tense” and “feeling unusually restless” account for the highest incidence rates in both groups of patients with BD I and BD II, in both previous and current episode(s) (34.0% - 57.1% and 5% - 50%). Yet, the symptom of feeling restless is more common in BD II group ($p=0.027$).

3.2.3. Treatment response

3.2.3.1. The presence of mania or hypomania during treatment

9.8% patients with BD I and 14.3% patients with BD II in our study switch to maniac/hypomanic episode during treatment.

3.2.3.2. The presence of mixed features during treatment

The incidence rates of the presence of mixed features in depression episode during treatment of previous episodes are 34.1% and 21.4% in BD I and BD II group, respectively. In current episode, the average rate is 11.3%, mainly contributed by BD I group.

3.2.3.3. The presence of suicidal thoughts and acts during treatment

In previous episodes, the incidence rates of the presence of suicidal ideation during treatment in BD I and BD II group are 2.4% and 14.3%, respectively. In current episode, only 3.8% patients with BD I come up with suicidal ideation.

3.2.3.4. Treatment tolerance

In previous episodes, treatment tolerance appears in 28.6% patients with BD II and in 9.8% patients with BD I. The average incidence rate of treatment tolerance is 14.5% in previous episodes and 1.4% in current episode.

3.3. TREATMENT OF BIPOLAR DEPRESSION

3.3.1. The length of stay in hospital

Table 3.6. The average length of stay (ALOS) in hospital

| Groups | | ALOS ($\bar{X} \pm SD$) | p |
|--------------------|----------|---------------------------|------|
| Classification | BD I | 21.25 ± 10.64 | 0.41 |
| | BD II | 23.22 ± 12.25 | |
| Grade of severity | Mild | 20.44 ± 7.83 | 0.92 |
| | Moderate | 22.31 ± 12.375 | |
| | Severe | 21.61 ± 10.74 | |
| Psychotic features | Without | 22.21 ± 11.95 | 0.17 |
| | With | 20.39 ± 7.77 | |
| Somatic features | Without | 22.82 ± 11.83 | 0.41 |
| | With | 20.44 ± 9.96 | |

The average length of stay in hospital is 21.75±11.02. No statistically significant difference of ALOS is found between groups of different grades of severity, BD classification, with and without psychotic and somatic features.

3.3.2. Medication use

Table 3.7. Medication use on study population

| Treatment | n | % |
|---|----|------|
| Antidepressant(s) monotherapy | 2 | 2.8 |
| Antipsychotic(s) monotherapy | 5 | 7.0 |
| Combination of mood stabilizer(s) and antipsychotic(s) | 7 | 9.9 |
| Combination of mood stabilizer(s) and antidepressant(s) | 8 | 11.2 |
| Combination of antidepressant(s) and antipsychotic(s) | 16 | 22.5 |
| Combination of mood stabilizer(s), antidepressant(s) and antipsychotic(s) | 33 | 46.5 |
| Total | 71 | 100 |

Most patients in our study are prescribed three-drug combination (46.5%). Antipsychotics and antidepressants are prescribed in more than 75% of study population. The percentage is 67.6% with mood stabilizers.

- *Mood stabilizers:*

Most patients in our study are prescribed valproate (44 patients, the average minimum dose is 727.2 mg/day, the average maximum dose is 852.2 mg/day).

- *Antipsychotics:*

The mostly prescribed antipsychotic is quetiapine (41 patients, the average minimum dose is 199.4 mg/day, the average maximum dose is 304.9 mg/day).

Atypical antipsychotics are likely to be prescribed for more than 10 days (quetiapine 18.7±10.1, olanzapine 14 ± 8.8, risperidone 10.6 ± 4.4). Haloperidol is used in shorter term (2.9 ± 2.0).

- *Antidepressants*

Most patients in our study are prescribed with sertraline and mirtazapine. The average minimum dose of these two drugs is 78.8 mg/day and 27.7 mg/day, while the average maximum dose is 119.2 mg/day and 35.8 mg/day, respectively. These two drugs also have the shortest duration of use (19.3 days with sertraline and 12.7 days with mirtazapine).

- *Adverse effects*

The most common adverse effect is weight gain (77.5%). Mostly, the adverse effects are mild. The most severe adverse effect reported is akathisia (1.4%).

3.3.3. Reduction of depressive symptoms

- *Reduction of major features (N=71)*

There is significant reduction of major features of depressive episode reported. The incidence rate of depressed mood decreases from 97.2% to 29.6%, loss of interest and enjoyment from 63.4% to 8.5%, reduced energy

leading to increased fatigability and diminished activity from 100% to 35.2%.

• *Reduction of common features (N= 71)*

There is reduction of all common features of depressive episode reported, 43% patients having suicidal ideas and acts fully recover from suicidal behaviors. The incidence rates of bleak and pessimistic views of the future, diminished appetite, reduced concentration and attention decrease respectively from 91.5%, 88.7%, 81.7% to 9.9%, 8.5%, 1.4%.

• *Reduction of somatic features (N= 71)*

The incidence rates of two most common somatic features including depression worse in the morning and marked loss of appetite reduce from 91.5% and 84.5% to 15.5% and 1.4% respectively. Remission is reported in the symptoms of lack or loss of emotional reactivity, and weight loss (pre-treatment rates are 26.8% and 53.5%).

3.3.4. Outcomes at discharge (N= 71)

Table 3.7. Outcomes according to CGI

| | At admission | After one week | At discharge | p |
|-------------------|--------------|----------------|--------------|---|
| Severity scale | 5.51 ± 0.7 | 4.48 ± 0.72 | 3.2 ± 0.71 | < 0.001 ^a <0.001 ^b |
| Improvement scale | | 2.61 ± 0.55 | 1.46 ± 0.53 | < 0.001 ^b |
| Efficacy index | | 7.51 ± 2.56 | 1.67 ± 1.47 | < 0.001 ^b |

a: compared at admission with after one week;

b: compared after one week and at discharge

Table 3.8. Outcomes according to BDI

| Time | Minimal or mild depression | | Moderate depression | | Severe depression | | Mean score |
|--------------|----------------------------|------|---------------------|------|-------------------|------|--------------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| At admission | 9 | 12.6 | 29 | 40.8 | 33 | 46.5 | 28.79 ± 9.64 |
| At discharge | 69 | 97.2 | 2 | 2.8 | 0 | 0 | 11.62 ± 3.58 |

There is significant improvement of the outcomes assessed by CGI and BDI shown in the results (p<0.05).

3.3.5. Treatment adherence

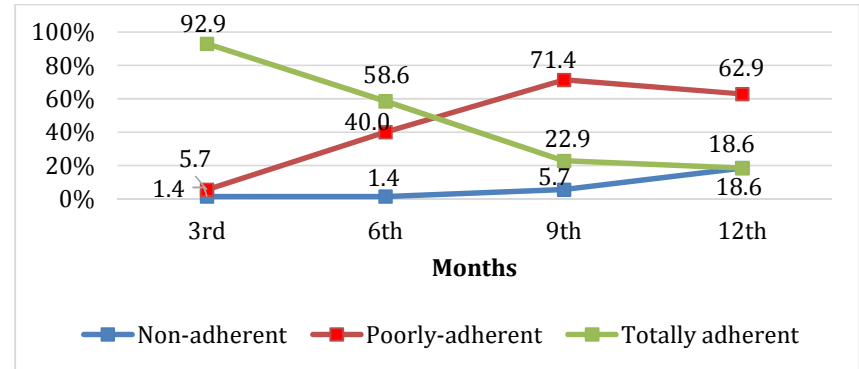
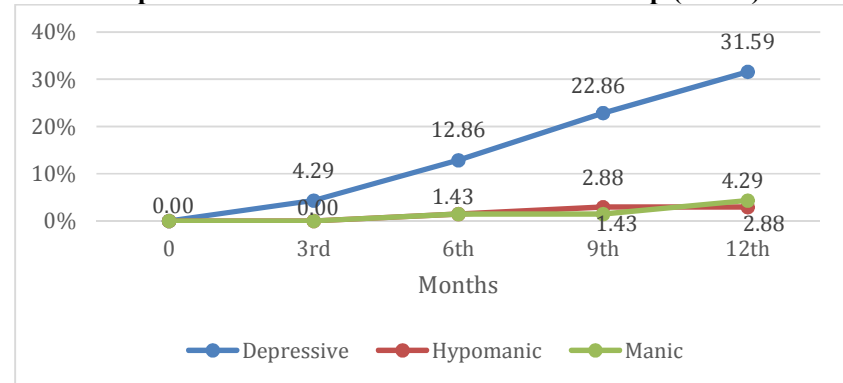


Figure 3.3. Treatment adherence (N = 70)

Over time, adherence rate declines steadily from 92.9% at 3 months to 18.6% after one year.

3.3.6. Relapse and recurrence after 12-month follow-up (N= 70)



Cumulative incidence ratio.

Figure 3.4. Relapse and recurrence after 12-month follow-up (n = 70)

At three months, relapse rate is 4.3%; the rate elevates to 31.6% after twelve months. The incidence rates of the presence of hypomanic and maniac episode rise from 0% at three months to 2.9% and 4.3% at twelve months respectively.

3.3.7. Individual, occupational and social functioning after 12-month follow-up

Table 3.9. Individual, occupational and social functioning after 12-month follow-up (N= 70)

| Impairment grading (%) | None | Mild | Moderate | Severe |
|------------------------|------|------|----------|--------|
| Functioning | | | | |
| Individual | 4.3 | 51.4 | 44.3 | 0 |
| Social | 4.3 | 54.3 | 41.4 | 0 |
| Occupational | 17.1 | 50.0 | 31.5 | 1.4 |

After 12-month follow-up, most patients report mild to moderate individual and social functioning impairment (51.4% and 44.35%), 1.4% report severe occupational functioning impairment.

3.3.8. Risk factors associated with relapse and recurrence of bipolar disorder after 12-month follow-up

Table 3.10. Risk factors associated with relapse and recurrence of bipolar disorder after 12-month follow-up (N= 70)

| Features | Risk factors | OR (95% CI) | p |
|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------|--------------|
| Socio-demographic characteristics | Female | 1.42 (0.53- 3.79) | 0.62 |
| | Urban residence | 0.85 (0.32- 2.22) | 0.81 |
| Clinical features | BD II | 2.23 (0.75- 6.62) | 0.17 |
| | ≥ 3 previous depressive episodes | 2.50 (1.76- 8.73) | 0.04 |
| | Delusions | 0.89 (0.30- 2.68) | 0.53 |
| | Hallucinations | 0.71 (0.06-8.26) | 0.63 |
| Treatment | Suicidal ideation or behavior | 1.90 (0.60-6.01) | 0.20 |
| | Not prescribed mood stabilizers | 1.55 (1.21 – 2.34) | 0.03 |
| | Non- or poor adherence | 1.89 (1.23-2.99) | 0.007 |
| Functioning | Moderate to severe impairment | 1.41 (1.21- 2.87) | 0.02 |

Relapse rate is 2.5 times higher in group of patients having at least 3 previous depressive episodes than in group of patients having less than 3 episodes; 1.55 times higher in group of patients not treated with mood stabilizers than in group of patients treated with mood stabilizers (p=0.003); 1.89 times higher in group of patients with non- or poor adherence (irregular use, wrong indication or drop out) than in group of patients with high level of adherence (p=0.007); 1.41 times higher in group of patients with moderate to severe functioning impairment than in group of patients with none to mild functioning impairment (p=0.02).

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. GENERAL FEATURES

4.2. CLINICAL FEATURES

4.2.1. Medical history

4.2.1.1. Family history

11.4% patients in our study have family history of BD and 7% have family history of SCZ. There is no report about any other endogenous mental illness. A study on patients with BD II by Benazzi (2004) also found a high rate of 50% participants having family history of BD.

4.2.1.2. Age of onset

40.8% patients have the first episode before the age of 25. This group of patients account for the majority in our study. A multinational study conducted by Weissman et al (1996) aiming to assess the rate of depressive disorder and bipolar disorder reported the mean age of onset ranging from 17.1 in Edmonton to 23.0 in South Korea, few countries had quite different numbers including Western Germany (29.0) and Puerto Rico (27.2).

4.2.1.3. First episode

54.9% patients in our study initially presents with depressive episode, 36.6% with manic episode, and 8,5% with hypomanic episode. This result is in accordance with some previous researches. According to Vu Minh Hanh who carried out a study of clinical features of bipolar depression in 2008, 55% patients in the study had the first episode of depression, 35% of mania, and only 10% of hypomania.

4.2.1.4. Previous episodes before admission

The group of patients having 1-2 depressive episodes accounts for the highest rate of 39.4%. The number of patients having 3-5 depressive episodes also has high percentage (23.9%), 14.1% patients have at least 6 depressive episodes, and 8.5% have more than 10 depressive episodes previously.

The results are in accordance with the research done by Forty et al (2008) comparing clinical features of unipolar and bipolar depression on 1036 patients having depressive episode: mean number of previous depressive episodes was 5 in BD group and 4 in MDD ($p=0.006$).

4.2.1.5. Previous depressive episodes' duration

52.7% patients have previous depressive disorders lasting less than 3 months, 27.3% from 3-6 months and 20% more 6 months. Short duration (less than 3 months particularly) of previous depressive episodes seems to be a predictor of BD.

4.2.2. Clinical manifestations

4.2.2.1. Grades of severity according to ICD-10

The proportion of patients diagnosed with current episode mild to moderate depression (F31.3) is 46.5%. Patients with current episode severe depression (F31.4 and F31.5) account for 53.5%, 23.9% among these have psychotic features (delusion, hallucinations ...).

This result is in accordance with Vu Minh Hanh (2008) and Vu Van Dan (2012), the proportions of F31.3, F31.4, F31.5 groups in these studies were 40%, 35% and 25%.

4.2.2.2. Classification according to DSM-5

74.6% patients are diagnosed with BD I and 25.4% diagnosed with BD II, which means the ratio of BD I/BD II being approximately 3:1.

This result is quite different from most previous studies on BD epidemiology worldwide. In a study about prevalence and risk factors associating with bipolar spectrum disorders in 11 countries (the USA, Europe and Asia) done by Kathleen (2011), the lifetime and 12-month prevalence of BD I were 0.6% and 0.4%, of BD II were 0.4% and 0.3% (BD I/BD II ratio about 1.5:1). The difference may be the result of that BD II is misdiagnosed due to difficulty to identify hypomanic episode. Hypomania often has less manifestations than mania and may cause no significant impairments to patient's professional and social life.

4.2.2.3. Major features in syndromic phase

In syndromic phase, depressive episode's characteristics including depressed mood, loss of interest and enjoyment, and reduced energy leading to increased fatigability and diminished activity are all highly presented in participants: > 97% patients having depressed mood and reduced energy leading to increased fatigability, 61.1% - 78.6% having loss of interest and enjoyment. This result is comparable to reports from some other authors. According to Vu Van Dan (2012) who enrolled inpatients diagnosed with bipolar depression, the number of patients presenting with depressed mood accounted for 100%, 92.5% have loss interest and past enjoyment, and 90% have reduced energy leading to increased fatigability.

4.2.2.4. Common features in syndromic phase

Among common features of depressive episode, the one with the highest prevalence found in our study is bleak and pessimistic views of the future (73.2% - 94.4%), which is well-known as a feature of unipolar depression and may be the result of negative perception. Morgan et al (2005) reported the rate of 68.2% patients with bipolar depressive episodes complaining of reduced concentration and attention, 54.5% c/o difficulty

falling asleep as opposed to waking up 2-hour earlier which is common in depressive episode.

4.2.2.5. Somatic features in syndromic phase

The results show high rate of “agitation” (presented at least once in 53.7% of patients with BD I and 78.6% of patients with BD II in previous episodes).

Our findings thus indicate that “objective evidence of definite psychomotor changes” do present in depressive episode of bipolar disorder, though further studies should focus on whether retardation or agitation is specifically characterized for bipolar depression. The result in our study supports retardation being a feature of bipolar depression.

4.2.2.6. Psychotic features

In previous depressive episodes, 20% have psychotic features – 90.9% having delusions, 9.1% had both delusions and hallucinations, 0% had hallucinations only. In current episode, psychosis occurs in 25.3% of study population: 83.3% with delusions, 16.7% with both delusions and hallucinations, and 0% with hallucinations alone.

The results of a study conducted by Baethge in 2005 (N=4972 patients diagnosed with various endogenous mental disorders) reported a proportion of patients having psychotic features being 10.5% among patients diagnosed with bipolar affective disorder, current episode depression, 11.2% among patients with bipolar affective disorder current episode mania, 61.1% among patients with schizophrenia, and 5.9% among patients with unipolar depressive disorder. The severity grading of psychotic features is generally milder in BD than in SCZ.

4.2.2.7. Suicidal ideation and attempts

42.9% patients with BD II and 26.8% with BD I report suicidal ideations in previous depressive episodes. This result suggests that awareness of suicidal ideation and behaviors should be raised among clinical practice because of not only its fatal risk but also its role as a potential predictor of bipolar affective disorder (more evidence required).

4.2.2.8. Atypical features

Atypical features of depressive episode are common among patients in our study. The symptoms of “mood response to actual or potential positive events” and “interpersonal rejection sensitivity” occur in both BD II and BD I groups with comparably high rates, in previous and current episode(s). Yet, “interpersonal rejection sensitivity” is presented more in the group of patients with BD II than BD I, the difference is statistically significant ($p=0.002$, $p=0.011$). Hypersomnia in previous episodes is

documented with the rates of 39% and 42.9% BD I and BD II groups respectively. Lethargy is also a quite common symptom. These symptoms are less common in current episode.

Thus, the study suggests some features (i.e. mood response, interpersonal rejection sensitivity, overeating, hypersomnia, and lethargy) should be noticed and soon detected to help the clinicians consider diagnosing bipolar depression in case there is previous no manic/hypomanic episode.

4.2.2.9. Mixed features

The symptom “increase in goal-directed activity” presents in both previous episodes (21.4% patients with BD II, 26.8% with BD I) and current episode (5.6% BD II and 11.3% BD I). Also, “talkative” is common with prevalence ranged from 11.1 – 31.7% in study population. This result is in accordance with Goldberg (2009) whose findings declare the highest rate in the group of patients having 1-3 episodes with manic features.

4.2.2.10. Anxious distress

Our study shows that “feeling keyed up or tense” and “feeling unusually restless” account for the highest incidence rates in both groups of patients with BD I and BD II, in both previous and current episode(s) (34.0% - 57.1% and 5% - 50%). However, this symptom is more common in previous episodes in BD II than BD I ($p=0.027$).

These anxious features can belong to clinical pictures of one or more comorbid anxiety disorders, or a group of subthreshold symptoms of an anxiety disorder. It's well-known that anxiety disorders (i.e. panic disorder, obsessive-compulsive disorder, social anxiety disorder) commonly comorbid with bipolar affective disorder and recurrent depressive disorder.

4.2.2.11. Treatment response

In acute phase of bipolar depression in our study population:

- *The presence of mania or hypomania during treatment:* 9.8% patients with BD I and 14.3% patients with BD II in our study switch to manic/hypomanic episode during treatment.

- *The presence of mixed features during treatment:* The incidence rates of the presence of mixed features in depression episode during treatment is higher in BD I group (the difference is not statistically significant).

- *The presence of suicidal thoughts and acts during treatment:* highly presented among patients with BD II (14.3%).

• *Treatment tolerance:* The average incidence rate of treatment tolerance is 14.5% in previous episodes, among these are 28.6% patients with BD II and in 9.8% patients with BD I.

4.3. TREATMENT OF BIPOLAR DEPRESSION

4.3.1. The length of stay in hospital

The average length of stay in hospital is 21.75 ± 11.02 (days). Our study result is comparable with Ben Abla (2006) (20.7 days).

4.3.2. Medication use

* Medication combinations

Antipsychotics and antidepressants are prescribed for more than 75% participants. The proportion of mood stabilizers are only 67.6%. In the study of Vu Van Dan (2012), the rates of patients prescribed with mood stabilizers and antidepressants are 50% and 95%, respectively. According to Bond D.J et al (2008), antidepressants-induced elevated mood presented in 14.2% BD I patients and 7.1% BD II patients in acute phase; and in 23.4% BD I patients and 13.9% BD II patients in maintenance phase.

* Mood stabilizers

The most prescribed mood stabilizer is valproate (61.97%). According to the Texas Implementation of Medication Algorithms 2007 and the British Association for Psychopharmacology 2016, valproate is a first-line medication for both monotherapy and combination in bipolar disorder treatment.

* Antipsychotics

The most prescribed antipsychotic is quetiapine (41 patients, the average minimum dose is 199.4 mg/day, the average maximum dose is 304.9 mg/day). The result follows several updated treatment guidelines which indicate the role of quetiapine as both an antipsychotic and a mood stabilizer and show the reason why it's a first-line medication used for both monotherapy and combination in bipolar disorder treatment.

* Antidepressants

Most patients in our study are prescribed with sertraline and mirtazapine (36.6%). This is in accordance with the findings from studies of Vu Van Dan in 2012 and Vu Minh Hanh in 2008. Latest evidences claim that, among antidepressants, SSRIs are the best tolerated, quickest responded, and least associated with mood switching or rapid cycling, compared to TCAs.

* Adverse effects

Our findings show that adverse effects vary in various levels of severity. The most common adverse effect is weight gain (77.5%), other adverse effects account for less than one third of study population:

anticholinergic effect (32.4%), postural hypotension (26.8%), dizziness (22.5%). As shown in a study following bipolar patients treated with olanzapine after 1 year conducted by Gonzalez, the adverse effects included extrapyramidal symptoms (20.56%), weight gain (51.40%), akathisia (9.35%). The difference may be due to the fact that medication combination is common among our study population while other researches only focus on one medication monotherapy.

4.3.3. Reduction of depressive symptoms

* Reduction of major features

There is significant reduction of major features of depressive episode reported. Both studies by Vu Minh Hanh (2008) and Vu Van Dan (2012) documented very high rates of the symptoms "depressed mood" and "reduced energy" at admission (100% and 90%) which are similar to our study results, and higher rate of "loss of interest and enjoyment" (92.5%). However, the proportions of symptoms after treatment are missing in both studies.

* Reduction of common features

There is reduction of all common features of depressive episode reported, 43% patients having suicidal ideas and acts fully recover from suicidal behaviors. This result is higher than the rate reported by Nguyen Van Cuong (22%); the author, however, shared our point of view on treatment efficacy after three weeks of quetiapine used in both monotherapy and combination which resulted in full remission of the symptom.

* Reduction of somatic features

All somatic features of patients in our study show fully reduction after treatment.

4.3.4. Outcomes at discharge (N=71)

* According to CGI

CGI-S mean score was decreased during hospitalization: 5.51 ± 0.7 at admission, 4.48 ± 0.72 after 1 week of treatment, and 3.2 ± 0.71 at discharge. CGI-I mean score after 1 week of treatment was 2.61 ± 0.55 and at discharge was 1.46 ± 0.53 . When comparing CGI-I differences, we found a statistically significant difference of $p < 0.001$. According to Nguyen Van Cuong, the average CGI-S score at admission was 2.6 ± 1.5 , after 3 weeks reduced to 2.5 ± 1.1 .

* According to BDI

The mean BDI score was 28.79 ± 9.64 . This result was higher than that of Forty L. et al. (11.66 in patients with bipolar depression and 18.12 in

patients with unipolar depression). According to BDI score, the number of patients with mild depression was 35%, moderate 32.5%, severe 30%. The high mean BDI score (28.79) may be explained by the fact that the majority of patients were clinically diagnosed with moderate to severe depression (>45% patients with severe depression).

4.3.5. Treatment adherence (N= 70)

Over time, adherence rate declines steadily from 92.9% at 3 months to 18.6% after one year. Thus, it is obvious that treatment adherence remains a challenge for clinicians because of various factors. So, there is a need for a cooperation of clinicians, patients, family members, as well as social policies to help patients access to affordable health care service.

4.3.6. Relapse and recurrence after 12-month follow-up

Table 4.1. Relapse and recurrence in comparison with other authors

| Features | Vaquez et al | Terao et al | This study |
|-------------------------------------|--------------|-------------|------------|
| Year | 2015 | 2017 | 2018 |
| Number of patients | 3904 | 966 | 70 |
| Follow-up duration (years) | 2.1 | 1 | 1 |
| Overall relapse/recurrence rate (%) | 55.2 | 20.1 | 36.6 |
| Relapse with depressive episode (%) | | 11.4 | 31.59 |
| Relapse with manic episode (%) | | 13.9 | 4.29 |
| Relapse with hypomanic episode (%) | | | 2.88 |

4.3.7. Individual, occupational and social functioning after 12-month follow-up (N=70)

After 12-month follow-up, most patients in our study report mild to moderate individual and social functioning impairment (51.4% and 44.35%), 1.4% report severe occupational functioning impairment. According to Bauer et al (2001) and Judd (2005), the most valuable predictor of functioning impairment is residual depressive symptoms.

4.3.8. Risk factors associated with relapse and recurrence of bipolar disorder after 12-month follow-up (N=70)

In terms of demographical characteristics, there is no statistically significant association ($p < 0.05$) between BD relapse and other traits such as age, sex and place of residence. Our research results are similar to many studies in the world. According to Vosough et al after evaluating the

demographic characteristics associated with relapse rates, BD shows no association of factors such as age and residence with the relapse rate.

In our study, there was no statistically significant association between classifications, psychotic features, suicidal ideation with relapse of BD episodes during one-year follow-up after discharge. Our study, despite not giving the evidence of the relation between duration of previous episodes and the rate of relapse, partly matched with the hypotheses about the role of the previous episodes: the more previous episodes are, the sooner relapse episode comes.

In terms of treatment features, our study found that relapse rate of non-mood stabilizers group is 1.55 times the group of patients given mood stabilizers ($p = 0.03$). This result is consistent with the theory of the role of mood stabilizers which don't have only treatment efficacy in the acute phase but also relapse prevention in maintenance treatment. In the study of Silverstone et al, mood stabilizers, including lithium, have been shown to be effective in preventing relapse in BD episodes.

Our findings also show 1.89-time higher incidence rate of relapse in group of patients with non- or poor adherence than in group of patients with high level of adherence ($p = 0.007$). This is in accordance with the result of Vosough et al: statistically significant higher relapse rate seen in patients who stopped medication comparing to regular use patients ($p < 0.05$).

The group of patients with moderate or severe functioning impairment has a relapse rate of 1.41 times higher than the group with mild or no functioning impairment ($p = 0.02$). After the acute phase of treatment, the residual symptoms lead to decline in individual, social, and occupational functioning, which consequently acts as a stress-relieving stimulus for BD relapse. Gitlin's research also suggested that social functioning impairment is a predictor of early relapse within 5 years of follow-up; while severe social and family functioning may initiate early relapse of a bipolar depressive episode.

CONCLUSION

1. Clinical features of bipolar affective disorder

- 11.4% patients have family history of BD, 7% have family history of SCZ; 40.8% patients have the first episode before the age of 25; 54.9% patients have the first episode of depression.

- The group of patients having at least 3 depressive episodes accounts for the rate of 38.1%, 80% patients have previous depressive disorders lasting less than 6 months.

- Atypical features of depressive episode are common (mood reactivity 63.4%, interpersonal rejection sensitivity 57.7%).

- Mixed features are also reported in both previous and current episode(s): talkative 22.5%, more common in BD II.

- Symptoms of Anxiety, Psychotic features (>25%), suicidal ideations and attempts (43.7%), agitation and irritability (39.4%) all account for substantial percentage among study population.

2. Treatment of depression in bipolar affective disorder

- >90% patients in our study receive polytherapy, which account for the majority. >75% patients are prescribed antipsychotics and antidepressants, the mostly used medications are quetiapine, sertraline and mirtazapine. Mood stabilizers are used in 67.6% participants, with valproate being the most common medication.

- The most common adverse effect is weight gain (77.5%).

- After 12-month follow-up, our findings show the incidence rate of depressive episode relapse/recurrence is 31.59%, while the rates of the presence of manic and hypomanic episode are 4.29% and 2.88% respectively.

- The research also indicates some risk factors associated with relapse/recurrence after 12-month treatment including: having at least 3 previous depressive episodes, not being prescribed mood stabilizers, non- or poor adherence, moderate to severe functioning impairment (OR and p of each comparison: 2.5 and 0.04, 1.55 and 0.03, 1.89 and 0.007, 1.41 and 0.02).

FURTHER PERSPECTIVES

- It is necessary to thoroughly investigate the family history of bipolar disorder, clinical course, symptoms (atypical, mixed, anxious features...) and also history of medication response to consider early diagnosis of bipolar depression from the very first episodes.

- It is necessary to educate patients and their family members about bipolar disorder – how to recognize and treat at the early stage as well as

the role of adherence so as to improve the quality of life of patients.