

TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN VÀ CHIẾN LƯỢC ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN TRẦM CẢM KHÁNG TRỊ

*Nguyễn Hữu Thiên¹, Nguyễn Văn Ca¹, Đặng Trần Khang¹,
Đinh Vũ Ngọc Ninh¹, Hoàng Quang Tuấn¹, Đặng Văn Chân¹*

TÓM TẮT

Trầm cảm kháng trị là rối loạn trầm cảm chủ yếu không đáp ứng với liệu pháp điều trị truyền thống thông thường. Các tác giả đưa ra các quan điểm khác nhau về trầm cảm kháng trị, tuy nhiên về cơ bản, trầm cảm kháng trị không đáp ứng hoàn toàn với ít nhất 2 thuốc chống trầm cảm. Các liệu pháp điều trị gồm đổi và phối hợp nhóm thuốc chống trầm cảm, tăng cường hóa dược như muối lithium, triiodothyronine, thuốc chống loạn thần thế hệ mới. Bên cạnh đó còn có các liệu pháp kích thích não bao gồm, gây co giật do điện, kích thích từ xuyên sọ, kích thích não sâu, kích thích dây thần kinh phế vị và liệu pháp co giật từ tính. Các liệu pháp mới hơn, còn ít dữ liệu được đề cập gồm có sử dụng ketamin, psilocybin, thuốc kháng viêm, corticoid,... Trong bài viết này, chúng tôi muốn đưa ra một cách nhìn đầy đủ nhằm chẩn đoán đúng và có chiến lược điều trị hiệu quả hơn với trầm cảm kháng trị.

Từ khóa: rối loạn trầm cảm chủ yếu, trầm cảm kháng trị, liệu pháp hóa dược, liệu pháp gây co giật bằng điện, liệu pháp kích thích từ xuyên sọ, liệu pháp kích thích não sâu.

APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT STRATEGIES FOR PATIENT WITH TREATMENT RESISTANT DEPRESSION

SUMMARY

Treatment resistant depression is a major depressive disorder that does not respond to conventional therapy. Authors have different perspectives on treatment resistant depression, but fundamentally, treatment resistant depression does not fully respond to at least two antidepressants. Treatment therapies include changing and combining antidepressants, chemotherapy enhancement such as lithium salt, triiodothyronine, new generation antipsychotics. There are also brain stimulant therapies that include

¹ Bệnh viện Quân y 175

Người phản hồi (Corresponding): Nguyễn Hữu Thiên (thienqy43@gmail.com)

Ngày nhận bài: 10/5/2021, ngày phản biện: 15/5/2021

Ngày bài báo được đăng: 30/6/2021

electroconvulsive therapy, repetitive transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation, Vegus stimulation and magnetic seizure therapy. Therapies with little data mentioned include the using of ketamine, psilocybin, and anti-inflammatories, corticoid, etc. In this article, we would like to give an overview as well as a correct diagnostic and effective strategies for treatment resistant depression.

Key words: major depressive disorder, treatment resistant depression, chemotherapy, electroconvulsive therapy, repetitive transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo tổ chức y tế thế giới, trầm cảm là một trong những nguyên nhân hàng gây mất khả năng lao động, ảnh hưởng đáng kể tới chức năng xã hội nghề nghiệp ở bệnh nhân. Chẩn đoán và điều trị rối loạn trầm cảm nói chung, đặc biệt là trầm cảm kháng trị đang là thách thức luôn được đặt ra trong lâm sàng tâm thần. Có khoảng một phần ba số bệnh nhân trầm cảm chủ yếu không đáp ứng với liệu pháp điều trị truyền thống thông thường. Việc tiếp cận chẩn đoán có nhiều thách thức khi bệnh nhân đã được điều trị đầy đủ bằng thuốc chống trầm cảm chưa, hay ở bệnh nhân có các rối loạn tâm thần khác đi kèm. Điều trị bệnh nhân trầm cảm kháng trị thực sự gặp nhiều khó khăn, ảnh hưởng tới tiến triển, tiên lượng, chất lượng cuộc sống cũng như khả năng lao động và các mối quan hệ xã hội của bệnh nhân. Vì vậy chúng tôi đặt ra vấn đề tiếp cận chẩn đoán và chiến lược điều trị thích hợp đối với bệnh nhân trầm cảm kháng trị ở bài viết này.

2. NỘI DUNG TỔNG QUAN

2.1. Tổng quan về trầm cảm, trầm cảm kháng trị

Trầm cảm là một trong những rối loạn bệnh lý phổ biến trong lâm sàng tâm

thần cũng như trong thực hành các chuyên khoa khác. Rối loạn này đặc trưng bởi tâm trạng buồn chán, bi quan, giảm hứng thú, mệt mỏi, giảm năng lượng, bệnh nhân có thể có ý tưởng và hành vi tự sát. Bệnh nhân rối loạn trầm cảm chủ yếu tiên triển qua các giai đoạn trầm cảm mà không có giai đoạn hưng cảm, hưng cảm nhẹ hay hỗn hợp trong tiền sử trước đó [1] [2].

Trầm cảm có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi, và có khoảng 30% bệnh nhân trầm cảm không đáp ứng đầy đủ với liệu pháp điều trị thông thường và lúc này việc chẩn đoán trầm cảm kháng trị được xem xét đặt ra. Trầm cảm kháng trị thường điều trị khó thành công, tiên lượng có nhiều khó khăn, đặc biệt ở những bệnh nhân không tuân thủ điều trị. Về mức độ trầm cảm kháng trị không phải là một mức độ duy nhất mà là một phổ phức tạp dựa trên việc đánh giá mức điểm lâm sàng [3]. Nghiên cứu của Rush A. J. và cộng sự khi điều trị bằng thuốc chống trầm cảm tổng tỷ lệ thuyên giảm sau 4 thử nghiệm điều trị bằng thuốc chống trầm cảm (trong vòng 14 tháng) chỉ là 67% [4]. Nói chung, tỷ lệ không đạt được sự thuyên giảm ở khoảng một phần ba bệnh nhân. Trầm cảm kháng trị cũng làm tăng thời gian và chi phí điều trị nội trú ở bệnh nhân.

2.2. Thách thức trong chẩn đoán trầm cảm kháng trị

Có nhiều tác giả đưa ra các định nghĩa cho trầm cảm kháng trị đã được đề xuất, tuy nhiên về cơ bản sự đồng thuận chung là bệnh nhân đã được điều trị bằng 2 loại thuốc chống trầm cảm đầy đủ mà không đạt được hiệu quả hay đáp ứng không thích hợp với điều trị. Nhìn chung để đánh giá liệu bệnh nhân đã đáp ứng đầy đủ với thuốc chống trầm cảm hay chưa, các tác giả đề xuất đánh giá bệnh nhân sau 4-6 tuần hoặc dài hơn là 8-12 tuần tùy từng bệnh nhân và loại thuốc chống trầm cảm.

Một số tác giả còn đề nghị có sự thất bại với cả 2 loại thuốc chống trầm cảm và cả liệu pháp gây co giật bằng điện, thuật ngữ “phản ứng thích hợp” có thể còn gây tranh cãi, vì chưa có sự thống nhất về khái niệm và thang đánh giá mức “đáp ứng đầy đủ” với thuốc chống trầm cảm. Trên thực tế, ngay cả thuật ngữ trầm cảm kháng trị cũng có thể không phải là thuật ngữ lý tưởng để xác định một bệnh trầm cảm là không đáp ứng với các can thiệp điều trị. Bởi vậy, thuật ngữ “trầm cảm khó điều trị” đã được đề xuất nhằm trả lời thích hợp hơn cho việc đáp ứng điều trị không đầy đủ. Tuy nhiên, phải công nhận rằng, trầm cảm kháng trị là sau điều trị cơ bản ở bệnh nhân còn các triệu chứng trầm cảm ảnh hưởng đáng kể với chức năng xã hội nghề nghiệp của người bệnh. Bên cạnh đó, bệnh nhân trầm cảm mạn tính thường có cơ hội phục hồi thấp hơn và thường bị kháng trị.

Việc chẩn đoán trầm cảm kháng trị có thể nhầm lẫn hay còn gọi là trầm cảm “kháng trị giả” bởi có nhiều yếu tố

chưa được đánh giá đầy đủ. Ở những bệnh nhân được sử dụng chống trầm cảm chưa đạt liều tối ưu hoặc ngưng thuốc sớm khi chưa đạt được hiệu quả đáng kể dễ bị chẩn đoán là trầm cảm kháng trị. Bên cạnh đó, ở những bệnh nhân không tuân thủ điều trị, bệnh nhân có tác dụng phụ nên chưa dung nạp được thuốc hay việc dùng quá liều có thể là nguyên nhân dẫn tới đáp ứng điều trị không đầy đủ. Hơn nữa, các rối loạn đi kèm như rối loạn lo âu, rối loạn nhân cách, lạm dụng chất có thể làm bệnh cảnh lâm sàng trở nên phức tạp, ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị. Mặt khác, khi phỏng vấn bệnh nhân để đánh giá hiệu quả điều trị, thông tin thu được cũng có nhưng sai số nhất định. Ở một số nhà lâm sàng tâm thần, thói quen kết hợp thuốc chống loạn thần không điển hình sớm trong điều trị cũng sẽ ảnh hưởng tới việc bỏ sót tỷ lệ trầm cảm kháng trị [5].

Các tác giả đã tìm cách nhận định chính xác hơn trầm cảm kháng trị bằng cách sử dụng các thang đo đánh giá trầm cảm như thang Hamilton, và sử dụng các mẫu biểu để ghi nhận quá trình bệnh sử, thời gian và liều dùng thuốc, tác dụng phụ ở bệnh nhân để có sự ghi nhận khách quan và đầy đủ hơn về hiệu quả điều trị trước khi đặt ra chẩn đoán trầm cảm kháng trị.

3.3. Liệu pháp điều trị hóa dược cho trầm cảm kháng trị

3.3.1 Tối ưu hóa trong việc kết hợp hay chuyển đổi thuốc chống trầm cảm

Đa số các hiệp hội, hướng dẫn đều khuyến cáo nên bắt đầu điều trị trầm cảm bằng nhóm thuốc chống trầm cảm SSRI hoặc SNRI, đây là hai nhóm thuốc chống

trầm mới có tác dụng tốt, dễ dung nạp, ít tác dụng phụ. Việc lựa chọn nhóm chống trầm cảm cũ hơn như nhóm chống trầm cảm ba vòng, nhóm ức chế men mono amino oxydase (MAO) được xem xét khi không đáp ứng với hai nhóm SSRI và SNRI. Thử nghiệm cho thấy tỷ lệ đáp ứng với chống trầm cảm ba vòng lên tới 44-73% khi trước đó bệnh nhân không đáp ứng với SSRI và SNRI [6]. Các thuốc nhóm MAO cũng cho thấy hiệu quả, tỷ lệ đáp ứng lên tới 60%. Việc kết hợp mirtazapin và venlafaxin trong một số nghiên cứu cũng cho thấy có hiệu quả nhất định. Tâm lý trị liệu cũng là một liệu kết hợp hiệu quả, nhất là ở những bệnh nhân có rối loạn khác đi kèm như lo âu, rối loạn nhân cách, ... Trong đó, liệu pháp hành vi nhận thức có hiệu quả đáng kể.

3.3.2. Phối hợp thêm một nhóm thuốc khác

Các nhà lâm sàng tâm thần đề xuất phối hợp thêm một nhóm thuốc thứ hai không phải là chống trầm cảm, được xem là một lựa chọn có hiệu quả, bao gồm: muối lithium, hormon T3 và thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai.

Muối lithium được sử dụng từ những năm 1960 trong lâm sàng tâm thần. Và liệu pháp kết hợp muối lithium được đánh giá có hiệu quả đáng kể khi kết hợp với thuốc chống trầm cảm 3 vòng hơn là nhóm ức chế thu hồi có chọn lọc serotonin. Các hướng dẫn quy mô lớn, bao gồm cả từ Hiệp hội Tâm thần Hoa Kỳ (APA) khuyên dùng lithium như một phối hợp gia tăng hiệu quả trong trầm cảm chủ yếu. Trên thực tế, trong một phân tích tổng hợp được

biên soạn gần đây cho thấy rằng lithium có hiệu quả tương đương với các loại thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai được kê đơn để tăng cường trong điều trị trầm cảm.

Hormon tuyến giáp triiodothyronine (T3) được biết là có ảnh hưởng đáng kể đến khí sắc, cảm xúc, bởi vậy hormon T3 là dạng được kê đơn phối hợp trong quá trình điều trị trầm cảm. Hormon T3 có tác động trên thần kinh trung ương, so sánh với muối lithium, T3 cũng cho thấy hiệu quả đáng kể khi kết hợp với chống trầm cảm ba vòng. Tuy nhiên, T3 có ưu thế hơn bởi khả năng dung nạp tốt hơn và ít cần được theo dõi khi sử dụng hơn so với muối lithium [5].

Thuốc an thần thế hệ hai, còn gọi là thuốc an thần mới hay thuốc an thần không biệt định được sử dụng khá phổ biến trong phối hợp điều trị trầm cảm kháng trị. Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng đa số đều ủng hộ kết hợp thuốc an thần mới với các thuốc chống trầm cảm nhóm SSRI và SNRI. Cụ thể quetiapine, aripiprazole, olanzapine và risperidone đều có bằng chứng tốt trong việc cải thiện lâm sàng của trầm cảm kháng trị. Quetiapine với liều 300mg mỗi ngày cho thấy đáp ứng lên đến 48% và thuyên giảm 24,5% kết hợp với SSRI và được hiệp hội thuốc và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận để điều trị bổ trợ cho rối loạn trầm cảm chủ yếu. Bên cạnh đó có nhiều nghiên cứu ủng hộ sử dụng đồng thời olanzapine và fluoxetine, một nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng với hai thuốc này lên tới 60% trong một nghiên cứu ở 28 bệnh nhân trầm cảm kháng trị [7], [8].

3.4. Các liệu pháp kích thích não

Liệu pháp kích thích não cũng như các phương pháp điều trị tác động trên cơ thể đã được nghiên cứu nhưng không được xem là khuyến cáo đầu tay cho trầm cảm kháng trị.

3.4.1. Liệu pháp gây co giật bằng điện

Liệu pháp gây co giật bằng điện (hay sốc điện tâm thần- ECT) là liệu pháp nhằm đưa dòng điện phóng qua da đầu vào tổ chức não, gây cơn co giật nhằm kích thích hoạt động của tế bào não sau đó, đồng thời xóa các hoạt động điện, các trí nhớ ngắn hạn bệnh lý. Trong điều trị trầm cảm kháng trị, sốc điện thường được chỉ định 3 lần mỗi tuần và một đợt điều trị gồm 6-18 lần sốc điện. Một báo cáo từ Consortium for Research in ECT (CORE) cho thấy rằng hơn một nửa số bệnh nhân trầm cảm kháng trị đã có cải thiện đáng kể trong tuần đầu tiên. Và ECT có nhiều lợi thế hơn so với việc điều trị bằng một hay nhiều thuốc chống trầm cảm. Tuy nhiên, trong tâm lý cộng đồng, ECT có xu hướng bị kỳ thị, coi như là hình phạt dành cho những bệnh nhân có rối loạn tâm thần với rối loạn hành vi nhiều. Vì vậy việc chỉ định ECT cho bệnh nhân trầm cảm chưa thực sự rộng rãi. Bên cạnh đó, với sự hạn chế tiếp cận do tính khả dụng và nguy cơ có các tác dụng phụ giảm trí nhớ, đã dẫn đến ECT được thực hiện cho một tỷ lệ đặc biệt nhỏ những người bị trầm cảm chủ yếu. Một điều tra gần đây tại Mỹ cho thấy chỉ có 0,25% số bệnh nhân rối loạn khí sắc được chỉ định ECT. Đến năm 2001, Hiệp hội Tâm thần Hoa Kỳ đã xuất bản tài liệu hướng dẫn khuyến rằng ECT nên được sử

dụng thường xuyên hơn là chỉ định cuối cùng chỉ dành cho những bệnh nhân kháng thuốc nặng hoặc rối loạn trầm cảm nặng có hành vi tự sát. Và các nghiên cứu đều cho thấy liệu pháp ECT có hiệu quả rõ trên bệnh nhân trầm cảm u sầu, trầm cảm căng trương lực, trầm cảm nặng có loạn thần.

3.4.2. Liệu pháp kích thích từ xuyên sọ

Liệu pháp kích thích từ xuyên sọ (rTMS) được phát triển trong những năm gần đây, hướng tới việc điều trị trầm cảm kháng trị. Liệu pháp này sử dụng các xung tập trung của một cuộn dây điện từ, phóng điện qua da đầu để kích thích các tế bào thần kinh vỏ não và thay đổi khả năng hưng phấn của thần kinh mà không bị co giật. rTMS là liệu pháp không xâm lấn, tiến hành trên da đầu và được tiến hành bằng cách sử dụng một cuộn dây từ tính cầm tay. rTMS đã được Bộ Y tế Canada (2002), FDA Hoa Kỳ (2008) và các cơ quan tương đương ở liên minh Châu Âu, Australia và Israel cấp phép. Hiệu quả của rTMS đã được cho thấy trong vài chục thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trên hàng nghìn bệnh nhân trong 20 năm qua và khẳng định trong một số phân tích tổng hợp lớn. Liệu pháp kích thích từ xuyên sọ không ngừng được nghiên cứu, cải tiến và thử nghiệm dưới nhiều hình thức khác nhau.

3.4.2.1. Kích thích từ xuyên sọ vùng vỏ não trán trước bên

Các nghiên cứu bắt đầu sử dụng rTMS ở bệnh nhân trầm cảm chủ yếu lần đầu tiên đã được công bố vào năm 2007 và sau đó là vào năm 2010. Nghiên cứu vào năm 2010 đã cho thấy tỷ lệ thuyên giảm

14,1% trong nghiên cứu mù và khoảng 30% tỷ lệ thuyên giảm trong thử nghiệm nhân mở tiếp theo. Năm 2014, Berlim và cộng sự báo cáo tỷ lệ đáp ứng là 29,3% ở 1371 bệnh nhân trầm cảm kháng trị, tỷ lệ này gần như gấp hai lần tỷ lệ đáp ứng 16,8% ở nhóm sử dụng nhóm thuốc chống trầm cảm [9].

3.4.2.2. Kích thích từ xuyên sọ ở não sâu (Deep rTMS)

Các nghiên cứu mới đây đã sử dụng các cuộn dây kích thích từ hướng tới các khu vực sâu hơn trong não bộ. Các thiết bị kích thích từ não sâu đã được FDA chấp thuận bắt đầu vào năm 2013 (cuộn dây H1) để điều trị trầm cảm, phần lớn dựa trên một nghiên cứu của Levkovitz và cộng sự. Trong nghiên cứu này trên 212 bệnh nhân MDD, tỷ lệ thuyên giảm với kích thích từ sâu là 32,6%, so với 14,6% ở nhóm kích thích từ thông thường. TMS sâu đã được dung nạp tương đối tốt, đặc biệt là nhóm bệnh nhân lớn tuổi. Do đó, TMS sâu đang được coi như một lựa chọn trong hướng sử dụng rTMS điều trị trầm cảm kháng trị [5].

3.4.2.3. Kích thích từ sóng theta dạng xung (TBS)

TBS là dạng được phát triển gần đây của nhóm kích thích từ xuyên sọ lặp lại, nhằm mục tiêu gần hơn và tạo ra độ dẻo của vỏ não hơn rTMS thông thường bằng cách ước lượng tần số theta nội sinh do não phát ra. TBS có thể phát xung liên tục hoặc gián đoạn, và các thử nghiệm đều cho thấy tính hiệu quả của TBS gián đoạn (iTBS). Điều này đã thúc đẩy FDA phê duyệt iTBS như một phương pháp điều trị

mới cho trầm cảm kháng trị.

Ở những bệnh nhân trầm cảm có tình trạng lâm sàng cấp tính, ý tưởng và hành vi tự sát nghiêm trọng, việc điều trị đòi hỏi đạt hiệu quả nhanh hơn. Bởi vậy, liệu pháp rTMS nhanh được đề xuất, bằng cách sử dụng nhiều đợt điều trị mỗi ngày trên cơ sở sự dung nạp liệu pháp ở bệnh nhân khá tốt và tạo ra được sự cải thiện triệu chứng một cách nhanh chóng. Liệu pháp điều trị kích thích từ nhanh được đề nghị áp dụng cho cả rTMS và TBS. Các nhà lâm sàng đã luôn tìm cách điều chỉnh, cải tiến liệu pháp rTMS theo hướng nhằm rút ngắn thời gian cũng như tỷ lệ đáp ứng điều trị. Tuy nhiên trong một nghiên cứu gần đây, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng giữa hai liệu pháp rTMS tiêu chuẩn và liệu pháp rTMS tăng tốc, cho thấy có một tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm rTMS nhanh gặp các phản ứng khó chịu và một số đã ngừng điều trị. So sánh hiệu quả giữa liệu pháp rTMS và liệu pháp gây co giật bằng điện (ECT), Williams đều cho thấy hiệu quả tốt ở cả hai nhóm. Brunoni và cộng sự đã so sánh các liệu pháp rTMS với cách tiếp cận khác nhau về tần số xung, tần suất tiến hành, đều cho thấy liệu pháp có tính dung nạp và hiệu quả tốt.

3.4.3. Liệu pháp co giật từ tính

Liệu pháp co giật từ tính (MST) dựa trên cơ sở sử dụng một nam châm phóng điện mạnh, lặp lại tạo ra tiêu điểm hoạt động đồng bộ trong vùng vỏ não được nhắm mục tiêu sau đó lan rộng gây ra cơn co giật tương tự liệu pháp gây co giật do điện (ECT). Trong liệu pháp co giật từ tính, khi từ trường đi qua da đầu và hộp

sợ để phóng điện vào các tế bào thần kinh, không có sự chuyển hướng năng lượng về phía các cấu trúc dưới vỏ, vì vậy sẽ ít ảnh hưởng tới các trung khu trí nhớ của não bộ hơn. Từ trường trong liệu pháp được thoát ra ngoài hoàn toàn qua vỏ não trán trước nên ít ảnh hưởng tới các chức năng nhận thức hơn. Một nghiên cứu của Kayser và cộng sự cho thấy tỷ lệ ở 26 bệnh nhân trầm cảm kháng trị có đáp ứng với liệu pháp gây co giật từ tính lên tới 69%. Vì vậy, các nhà lâm sàng có cơ sở để so sánh MST với liệu pháp ECT hay các phương pháp trong phối hợp, chuyển đổi thuốc chống trầm cảm [5].

3.4.4 Kích thích não sâu bằng điện cực

Các nhà phẫu thuật thần kinh đã đề xuất cấy ghép vĩnh viễn máy điện cực kích thích ở một khu vực mục tiêu sâu trong não. Bộ phận cấy ghép được kết nối với một máy phát xung trong thành ngực để kích thích lặp lại nhiều lần ở khu vực mục tiêu. Kết quả cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân trầm cảm kháng trị cải thiện trong vài tháng đầu sau cấy ghép là 29-75%, trong khi con số này sau 2 năm cấy ghép là 92% [5].

3.4.5. Kích thích dây thần kinh phế vị

Kích thích dây thần kinh phế vị hay dây thần kinh số X được đề xuất nhằm điều chỉnh hoạt động của não trên cơ sở sự kích thích này sẽ làm thay đổi mạng lưới của não bộ. Các nhà ngoại khoa sẽ tiến hành đặt điện cực ở dây thần kinh phế vị, sau đó kết nối với một máy phát xung được cấy dưới da ngực. Xung điện kích thích được cài đặt theo một chương trình đặc biệt để đạt được hiệu quả kích thích cao nhất. Hiệp hội thuốc và dược phẩm

Hoa Kỳ đã chấp thuận liệu pháp này cho nhóm bệnh nhân trầm cảm kháng trị. Hiệu quả tác động của liệu pháp này thường được thấy rõ sau 3 tháng điều trị trong các thử nghiệm lâm sàng [5].

3.5. Một số kết hợp điều trị mới gần đây

3.5.1. Ketamin

Ketamin là một chất đối kháng N-methyl-D-aspartate được nghiên cứu như một liệu pháp tiềm năng trong điều trị trầm cảm kháng trị và được coi là một thuốc chống trầm cảm tác dụng nhanh. Tác dụng chống trầm cảm của ketamin được cho là tác động lên thụ cảm thể α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionics acid (AMPA). Ketamin ban đầu được nghiên cứu như 1 chất gây rối loạn tâm thần, tuy nhiên hiệu quả của ketamin ở bệnh nhân trầm cảm được nhận thấy khi truyền tĩnh mạch ở liều thấp, tác dụng này xuất hiện nhanh chóng và kéo dài 5-7 ngày sau đó. Chỉ định ưu tiên của ketamin là cho những bệnh nhân có các triệu chứng lo âu đi kèm hay bệnh nhân trầm cảm lo âu phối hợp. Gần đây, một dạng đồng phân của ketamin là esketamin đã được phát triển và có hiệu quả, đã được FDA chấp thuận trong điều trị trầm cảm kháng trị [3].

3.5.2. Psilocybin

Được phân lập từ loại nấm gây ảo giác, psilocybin là hợp chất gây ảo giác, trong cơ thể được chuyển hóa thành psilocin là chất chủ vận một phần của thụ thể serotonin. Dữ liệu nghiên cứu về sử dụng psilocybin còn hạn chế và chủ yếu là trên các nhóm nhỏ. Trong một thử nghiệm trên 12 bệnh nhân trầm cảm kháng trị,

psilocybin đã cho thấy hiệu quả ở 58% số bệnh nhân sau 2 liều sử dụng psilocybin là một liều thấp nhằm đánh giá tính dung nạp và một liều cao (25mg) một tuần sau đó mặc dù các hiệu ứng ảo giác kéo dài 6 giờ. Nhìn chung psilocylin dung nạp khá tốt, ở một số bệnh nhân, chất này gây lo lắng thoáng qua, nhịp tim tăng nhẹ [10].

3.5.3. Thuốc kháng viêm, corticoid, ketoconazol, testosteron, spocolomin

Phản ứng viêm ngày càng được cho là đóng vai trò trong rối loạn trầm cảm chủ yếu nói chung cũng như trong trầm cảm kháng trị, bởi sự tăng cao của protein phản ứng C và cytokine ở bệnh nhân trầm cảm. Thuốc kháng viêm ức chế men COX₂, qua đó ngăn chặn sản xuất prostaglandin, một chất được cho thấy tăng ở bệnh nhân trầm cảm. Một số tài liệu khác cũng có khuyến cáo sử dụng corticoid như dexamethason ngăn ngày ở bệnh nhân trầm cảm kháng trị. Nhìn chung, thuốc kháng viêm và corticoid nên được chỉ định ở bệnh nhân trầm cảm kháng trị mà có phản ứng viêm đi kèm hoặc ở phụ nữ trầm cảm sau sinh [3].

Ngoài ra, còn một số thử nghiệm sử dụng ketoconazol, testosteron liều thấp, scopolamin... trong điều trị trầm cảm kháng trị, tuy nhiên dữ liệu về các thử nghiệm này còn hạn chế, nguy cơ có các rối loạn khác bao gồm cả nhiễm độc, vì vậy chưa được khuyến cáo rộng rãi [3].

4. KẾT LUẬN

Có nhiều thách thức đặt ra trong chẩn đoán và điều trị trầm cảm kháng trị. Việc chẩn đoán cần được xem xét thận trọng khi bệnh nhân đã được điều trị đầy đủ bởi ít nhất hai thuốc chống trầm cảm.

Bên cạnh đó cần có sự đánh giá các rối loạn tâm thần kết hợp cũng như kết hợp quan sát khách quan của các nhà lâm sàng, thực hiện các thang đánh giá, ghi chép quá trình diễn biến bệnh cũng như triệu chứng chủ quan ở bệnh nhân. Chiến lược kiểm soát trầm cảm kháng trị được đề xuất với nhiều liệu pháp truyền thống cũng như các liệu pháp mới. Các nhà lâm sàng có thể xem xét lựa chọn đầu tay là chuyển đổi thuốc chống trầm cảm, phối hợp thuốc chống trầm cảm, hay kết hợp thêm thuốc chống loạn thần thế hệ mới cũng như hormon T3 hay muối lithium. Các liệu pháp kích thích não cho thấy nhiều ưu thế trong cải thiện lâm sàng bệnh nhân trầm cảm. Đặc biệt liệu pháp gây co giật bằng điện có ưu thế ở bệnh trầm cảm kháng trị thể u sầu, bệnh nhân có căng trương lực, có ý định và hành vi tự sát. Các liệu pháp kích thích từ trường xuyên sọ được nghiên cứu rộng rãi, có nhiều cải tiến trong cách thức tiến hành với ưu thế ít ảnh hưởng tới nhận thức và trí nhớ. Liệu pháp co giật từ tính cũng mang lại hiệu quả và có một số ưu thế so với liệu pháp gây co giật bằng điện. Cùng với đó, các nhà ngoại khoa còn tiến hành liệu pháp kích thích não sâu bằng điện cực hay kích thích dây thần kinh phế vị cũng mang lại hiệu quả đáng ghi nhận. Gần đây hơn, ketamin và đồng phân esketamin được khuyến cáo và cấp phép trong điều trị trầm cảm kháng trị. Một số phương pháp điều trị mới hơn, còn ít dữ liệu nghiên cứu, chưa được cấp phép rộng rãi đối với bệnh nhân trầm cảm kháng trị là sử dụng psilocybin, hay các thuốc kháng viêm, corticoid, ... Tuy nhiên chiến lược lựa chọn liệu pháp điều trị để đạt được sự dung nạp và hiệu

quả cao nhất là một thách thức. Các nhà lâm sàng nên tham khảo các khuyến cáo hướng dẫn điều trị của các hiệp hội cũng như sự cấp phép của nước sở tại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cao Tiên Đức, Bùi Quang Huy, Nguyễn Văn Ngân và cs (2016), “Giáo trình bệnh học Tâm thần”, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, 285-238

2. Sadock B. J., Sadock V. A., Ruiz P. et al (2015), “Mood disorder”, Kaplan and Sadock’s Synopsis of psychiatry, eleventh edition, Williams and Wilkins, 331-361.

3. Taylor D. M., Barnes T. R. E., Young A. H. et al, (2018), “The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry thirteenth edition” Wiley Blackwell, 267-277

4. Rush A. J., Trivedi M. H., Wisniewski S. R., et al. (2006), “Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report”, Am J Psychiatry, 163(11):1905–1917

5. Voineskos D., Daskalakis Z. J., Blumberger D.M. (2020), “Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies”, Neuropsychiatr Dis Treat, 16: 221–234.

6. Thase M. E., Rush A. J., Howland R. H., et al. (2002), “Double-blind switch study of imipramine or

sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression”. Arch Gen Psychiatry, 59(3):233–239.

7. Shelton R. C., Tollefson G. D., Tohen M., et al (2001), “A novel augmentation strategy for treating resistant major depression”, Am J Psychiatry, 158(1):131–134.

8. El-Khalili N., Joyce M., Atkinson .S, et al (2010), Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study” Int J Neuropsychopharmacol, 13(7):917–932

9. Berlim M.T., Van den E. F., Tovar-Perdomo S., et al (2014), “Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials”, Psychol Med, 44(2):225—39

10. Carhart-Harris R. L., Bolstridge M., Rucker J., et al (2016), “Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study”, Lancet Psychiatry, 3(7):619–627.