

SƠ BỘ ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA OLANZAPINE VỚI BỆNH NHÂN TÂM THẦN PHÂN LIỆT THỂ PARANOID KHÁNG CÁC THUỐC HALOPERIDOL VÀ CHLORPROMAZINE

PHẠM VĂN MẠNH - Đại học Y Hải Phòng

TÓM TẮT

Qua nghiên cứu hiệu quả điều trị của Olanzapine trên 50 bệnh nhân tâm thần phân liệt kháng thuốc an thần kinh cổ điển chúng tôi có một số kết luận sau:

- Olanzapine có tác dụng điều trị khá tốt trên cả triệu chứng âm tính và triệu chứng dương tính trên bệnh nhân tâm thần phân liệt kháng thuốc.

- Hiệu quả điều trị nhận thấy rõ thường sau 3-4 tuần điều trị và tiếp tục được cải thiện trong điều trị duy trì.

- Tác dụng phụ ít gặp, biểu hiện nhẹ, không gây nguy hiểm cho người bệnh và giảm dần sau 2-3 tuần điều trị.

- Giai đoạn thăm dò thường trong 1 tuần bắt đầu từ liều 10mg/24h.

- Giai đoạn tấn công nên kéo dài 3-4 tuần với liều 20-30mg/24h sau đó chuyển sang giai đoạn duy trì với liều trung bình 10mg/24h.

SUMMARY

Having treated 50 resistant schizophrenic patients by Olanzapine in 8 weeks, we have some remarks:

Olanzapine's effect is pronounced on both of the positive and negative symptoms of resistant schizophrenic patients.

Effective treatment were realized significantly after 3-4 treated weeks and keeps on improving in maintenance treatment.

Side effect occurs rarely, light and not serious. They reduce after 2-3 weeks.

Explorative treated period spends about 1 week with initial dose 10mg/24h.

Active treated period should be prolonged from 3 to 4 weeks with average dose 20-30mg/24h and maintenance treated period with average dose 10mg/24h.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tâm thần phân liệt là một bệnh khá phổ biến chiếm từ 0,6 -1,2% dân số nói chung với tỷ lệ mắc mới hàng năm khoảng 0,015%. Đây là một bệnh loạn thần nặng, căn nguyên chưa rõ ràng. Bệnh có khuynh hướng tiến triển mạn tính, nếu không được phát hiện và điều trị tốt bệnh nhân nhanh chóng dẫn đến sa sút, mất khả năng lao động, là một gánh nặng cho gia đình và xã hội.

Việc điều trị bệnh tâm thần phân liệt chủ yếu là liệu pháp hóa dược. Ở Việt nam cũng như nhiều nước đang phát triển, 2 loại thuốc an thần kinh cổ điển: Haloperidol và Chlorpromazine là những thuốc được chỉ định chủ yếu. Tuy nhiên khoảng 20-40% số bệnh nhân không đáp ứng với 2 loại thuốc trên (Schulz&Buckley 1995, Kane 1988) và nhanh chóng đi tới tình trạng mạn tính nặng nề. Để khắc phục tình trạng trên một số thuốc thế hệ mới như Risperdal,

Olanzapine... đang được sử dụng rộng rãi ở các nước phát triển với hiệu quả điều trị rất tốt (Stephen M. Stahl 2003). Olanzapine là một an thần kinh mới, đã được chỉ định rộng rãi trong điều trị bệnh nhân tâm thần phân liệt với các rối loạn loạn thần Các triệu chứng của cảm xúc thứ phát đi kèm với tâm thần phân liệt và các rối loạn liên quan.

Ở Việt Nam, do điều kiện kinh tế và sự hiểu biết về thuốc mới còn hạn chế, chỉ có một vài cơ sở y tế như Viện sức khoẻ tâm thần, Bệnh viện tâm thần trung ương, Bệnh viện tâm thần Biên Hoà... bước đầu sử dụng Olanzapine theo kinh nghiệm cá nhân của các bác sỹ để điều trị. Cho tới nay chưa có một công trình nghiên cứu hoàn chỉnh nào đánh giá tác dụng của Olanzapine với bệnh nhân tâm thần phân liệt kháng thuốc.

Với mong muốn góp phần nâng cao hiệu quả điều trị bệnh nhân tâm thần phân liệt, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu:

- Đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc Olanzapine đối với bệnh nhân tâm thần phân liệt thể Paranoid kháng thuốc an thần kinh cổ điển.

- Sơ bộ xác định liều lượng thích hợp và thời gian điều trị cần thiết trên lâm sàng đối với những bệnh nhân trên.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

50 bệnh nhân được chẩn đoán tâm thần phân liệt theo ICD10 mục F20.0 điều trị nội trú tại bệnh viện tâm thần Hải Phòng trong 2 năm 2005 và 2006. Tất cả các bệnh nhân đồng thời thoả mãn các tiêu chuẩn chẩn đoán kháng thuốc theo hướng dẫn điều trị tâm thần phân liệt kháng thuốc của Đại học tổng hợp Hoàng Gia Thái Lan (2000). Trong đó: 25 nam, 25 nữ. Tuổi thấp nhất 18- cao nhất 56.

1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Tất cả các bệnh nhân phải đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán tâm thần phân liệt theo ICD10 mục F20.0 và các tiêu chuẩn chẩn đoán kháng thuốc theo hướng dẫn điều trị tâm thần phân liệt kháng thuốc của Đại học tổng hợp Hoàng Gia Thái Lan (2000).

Tất cả bệnh nhân và gia đình đều phải cam kết tự nguyện tham gia và tuân thủ mọi chỉ định của thầy thuốc chuyên khoa trong một liệu trình điều trị 8 tuần.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân mắc các bệnh cơ thể nặng hoặc có chống chỉ định với các thành phần của thuốc Olanzapine.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Thử nghiệm mở, đánh giá thực nghiệm trên lâm sàng không có đối chứng.

- Sử dụng Olanzapine đơn thuần, một số ít có thể kết hợp Diazepam khi bệnh nhân bứt rứt, bồn chồn, khó chịu.

- Đánh giá sự tiến triển trên lâm sàng bằng các thăm khám hàng ngày, theo dõi tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng còn xuất hiện trong quá trình điều trị theo từng tuần điều trị kết hợp với việc cho điểm các triệu chứng âm tính và dương tính theo các mục N và P trong thang đánh giá của triệu chứng PANSS (Positive and negative Syndrome Scale) của Kay, Fiszbein và Opler 1987, tại các thời điểm trước khi điều trị, sau 1 tuần, sau 2 tuần, sau 3 tuần và sau 8 tuần điều trị.

Đánh giá hiệu quả điều trị bằng cách tính tổng số điểm của mỗi bệnh nhân và điểm trung bình của cả nhóm sau đó so sánh rút ra các kết luận có ý nghĩa.

Sơ bộ xác định liều lượng thuốc thời gian cần thiết cho người bệnh tại mỗi giai đoạn điều trị.

Nhận xét các tác dụng phụ theo tỷ lệ và thời điểm xuất hiện trên lâm sàng.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1- Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Thời gian mắc bệnh và số lần tái phát

STT		Nhóm NC N=50
1	Thời gian mắc bệnh (năm)	10,42+ 6,95
2	Số lần tái phát (lần)	7,95 +6,78

Bảng 2. Độ tuổi khởi phát

STT	Độ tuổi	Nhóm NC N=50		P
		n	Tỷ lệ	
1	16-25	36	72	< 0,01
2	26-35	9	18	
3	36-45	5	10	
4	Tổng số	50	100	

Đa số bệnh nhân đều là bệnh nhân mạn tính bị bệnh nhiều năm với thời gian mắc bệnh trung bình 10,42 ± 6,95 năm, số lần tái phát là 7,95 ± 6,78 lần.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của các tác giả Nguyễn Quang Huy (2001) Phạm Đức Thịnh (1995): thời gian mắc bệnh 5-7 năm.

Tuổi khởi phát bệnh lần đầu của bệnh nhân đa số là tuổi trẻ. Kết quả nghiên cứu ở bảng 4 cho thấy: 72% số bệnh nhân phát bệnh ở lứa tuổi 16-25. Điều này cũng phù hợp với nhận xét của Vanelle JM (1995) là bệnh tâm thần phân liệt kháng thuốc thường khởi phát ở lứa tuổi trẻ, thời gian mắc bệnh kéo dài.

2. Đánh giá hiệu quả điều trị theo điểm số mục N và P của thang PANSS.

2.1. Kết quả nghiên cứu về tổng số điểm chung (N+P).

Bảng 3. Tổng n và p theo tuần điều trị

	Số trường hợp	Tối thiểu	Tối đa	Trung bình	Độ lệch	Tỷ lệ % giảm	p
Trước điều trị	50	22	65	47,62	11,257		<0.05
Sau 1 tuần	50	15	63	39,00	11,368	18,1	<0.05
Sau 2 tuần	49	14	55	31,94	10,527	32,92	<0.05

Sau 3 tuần	45	14	54	26,64	10,046	44,05	<0.05
Sau 8 tuần	40	11	68	26,64	11,121	52,96	<0.05

Kết quả nghiên cứu ở bảng 5 cho thấy trước điều trị số điểm của bệnh nhân thấp nhất là 22, cao nhất là 65. Điểm trung bình là 47,62 ± 11,25.

Sau 1 tuần điều trị, điểm trung bình cả nhóm đã giảm còn 39 ± 11,363, sự khác biệt rất có ý nghĩa (P<0,05) với tỷ lệ điểm giảm đạt 18,1%.

Sau 2 tuần, số điểm TB giảm còn 31,94 ± 10,52 với tỷ lệ giảm đạt 32,92%.

Sau 3 tuần, số điểm TB của cả nhóm điều trị còn 26,64 ± 10,04 với tỷ lệ giảm đạt được so với trước khi điều trị là 44,05%.

Kết thúc đợt điều trị 8 tuần, tổng số điểm trung bình của các mục N và P là 22,4 ± 11,121 đạt tỷ lệ thuyên giảm 52,96%.

Nhìn chung kết quả điều trị đã được nhận thấy sau tuần điều trị đầu tiên nhưng thể hiện rõ sau 2-3 tuần (khác biệt rõ rệt với trước khi điều trị (P<0,001), tỷ lệ giảm đạt 32-44%. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với kết quả điều trị của Trần Văn Cường và Ngô Văn Vinh (2005) (sau 4 tuần tỷ lệ giảm đạt 52,3%, sau 8 tuần tỷ lệ giảm đạt 72,5%). Có lẽ là do nhóm đối tượng nghiên cứu của các tác giả trên là bệnh nhân tâm thần phân liệt mạn tính với nhiều bệnh nhân kháng thuốc, do vậy sự đáp ứng với Olanzapine tốt hơn so với nhóm bệnh nhân tâm thần phân liệt kháng thuốc trong nghiên cứu này.

2.2. Kết quả nghiên cứu theo điểm của các triệu chứng dương tính (P)

Bảng 4. Tổng điểm p theo tuần điều trị

	Số trường hợp	Tối thiểu	Tối đa	Trung bình	Độ lệch	Tỷ lệ % giảm	p
Trước điều trị	50	13	34	23,76	5,09		
Sau 1 tuần	50	8	32	19,84	5,14	16,5	<0.05
Sau 2 tuần	49	7	23	18,89	5,05	20,5	<0.05
Sau 3 tuần	45	7	26	12,73	4,95	46,4	<0.05
Sau 8 tuần	40	7	23	10,2	4,28	57,07	<0.05

Trước khi điều trị bệnh nhân có tổng số điểm các thang dương tính (từ P1→P7) thấp nhất là 13, cao nhất là 34, điểm trung bình của cả nhóm là 23,76 ± 5,09.

Sau 1 tuần điều trị điểm thấp nhất là 8, cao nhất là 32, điểm TB: 19,84 ± 5,14.

Sự khác biệt giữa điểm số TB trước và sau điều trị là rất có ý nghĩa với P< 0,05 với tỷ lệ giảm đạt được 16,5%.

Sau 2 tuần điều trị điểm TB giảm còn 18,89 ± 5,05 với tỷ lệ giảm là 20,5%.

Sau 3 tuần điều trị tổng số điểm của các triệu chứng dương tính giảm còn 12,73 ± 4,95 với tỷ lệ giảm là 46,4%. Sau 8 tuần tổng số điểm trung bình giảm còn 10,02 ± 4,28 đạt tỷ lệ giảm so với trước khi điều trị là 57,07%. Như vậy có thể thấy các triệu chứng dương tính thuyên giảm ngay sau một tuần điều trị. Tuy nhiên kết quả rõ rệt được nhận thấy sau tuần điều trị thứ 3

(46,41%) và cải thiện dần sau 8 tuần điều trị (57,7%). Kết quả này cũng tương đối phù hợp với nghiên cứu của Chiu N.Y (2003) tại Đài Loan sau liệu trình điều trị 13 tuần có 51% bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị.

2. Kết quả nghiên cứu theo điểm của các triệu chứng âm tính (N).

Bảng 5. Tổng điểm n theo tuần điều trị.

	Số trường hợp	Tối thiểu	Tối đa	Trung bình	Độ lệch	Tỷ lệ % giảm	p
Trước điều trị	50	9	36	23,9	6,92		
Sau 1 tuần	50	6	48	19,86	7,82	16,9	<0.05
Sau 2 tuần	49	7	31	16,16	7,82	32,4	<0.05
Sau 3 tuần	45	7	31	13,93	5,8	41,71	<0.05
Sau 8 tuần	40	5	26	11,05	7,8	53,76	<0.05

Trước khi điều trị tổng số điểm của các triệu chứng âm tính (theo mục N của thang PANSS) thấp nhất là 9, cao nhất là 36, điểm trung bình của cả nhóm là 23,9±6,92.

Sau 1 tuần điều trị Olanzapine, số điểm trung bình giảm rõ rệt so với trước khi điều trị (P<0,05) đạt tỷ lệ giảm 16,9%.

Sau 2 tuần điều trị điểm số trung bình đạt được là 16,16±6,26, tỷ lệ giảm đạt được 32,4% so với thời điểm trước khi điều trị.

Sau 3 tuần điều trị tổng số điểm của các triệu chứng âm tính giảm còn 13,93±5,8 với tỷ lệ giảm đạt 41,71%.

Kết thúc đợt điều trị 8 tuần tổng số điểm giảm chỉ còn 11,05±7,8 và tỷ lệ giảm là 53,76% so với trước khi điều trị.

Như vậy có thể thấy: Các triệu chứng âm tính bắt đầu đáp ứng với điều trị ngay sau tuần thứ nhất (đạt 16,91%), sau đó thuyên giảm rõ rệt sau 2-3 tuần tiếp theo (tỷ lệ giảm đạt 32,4-41,7%).

Kết quả này được duy trì và cải thiện dần dần trong thời gian điều trị duy trì và đạt tỷ lệ giảm 53,76% so với ban đầu khi kết thúc liệu trình 8 tuần điều trị.

3. Đánh giá hiệu quả điều trị của Olanzapine theo tỷ lệ thuyên giảm các triệu chứng chủ yếu.

3.1. Các rối loạn tri giác

Bảng 6. Triệu chứng rối loạn tri giác

Triệu chứng	Trước điều trị n= 50	T1 n=50	T2 n=50	T3 n=49	T4 n=45	T8 n=40
Tăng cảm giác	13 (26%)	12 (24%)	4 (8%)	1 (2,04%)	1 (2%)	
Giảm cảm giác	8 (16%)	7 (14%)	2(4%)	1 (2,04%)		
Loạn cảm giác bản thể	6 (12%)	6 (12%)	2 (4%)	2 (4,08%)	2 (4%)	
Tri giác sai thực tại	16 (32%)	13 (26%)	4 (8%)	2 (4,08%)		
Ảo thị	9 (18%)	8 (16%)	4 (8%)	2 (4,08%)	2 (4%)	
Ảo thanh	40	38	15	5	3	2

	(80%)	(76%)	(30%)	(10,2%)	(6%)	(5%)
Tư duy bị phát thanh	27 (54%)	26 (52%)	14 (24%)	4 (8,1%)	1 (2%)	1 (2,5%)
Tư duy bị bộc lộ	17 (34%)	16 (32%)	4 (8%)	1 (2,04%)		
Tư duy vang thành tiếng	9 (18%)	9 (18%)	1(2%)			

Kết quả nghiên cứu ở bảng 6 cho thấy: Các rối loạn tri giác, cảm giác hầu hết đáp ứng tốt sau khoảng 3-4 tuần điều trị. Ảo thanh xuất hiện trước khi điều trị là 80%, sau đó giảm rõ rệt còn 10% sau 2 tuần điều trị còn 10%.

Ảo thị kéo dài và giảm dần đến hết tuần thứ 6 (từ 18% giảm còn 4% và hết hẳn).

Tư duy bị bộc lộ, vang thành tiếng gặp trong 18-34% số bệnh nhân trước khi điều trị các biểu hiện này tồn tại kéo dài trong 3 tuần đầu điều trị và giảm dần.

Tư duy bị phát thanh xuất hiện với tỷ lệ cao 54% nhưng cũng giảm rõ rệt sau 3 tuần (còn 8%). Tuy vậy có 1 bệnh nhân vẫn tồn tại triệu chứng này sau khi kết thúc 8 tuần điều trị và không có biểu hiện thuyên giảm.

2. Triệu chứng rối loạn tư duy

Bảng 7. Triệu chứng rối loạn tư duy

Triệu chứng	Trước điều trị n= 50	T1 n=50	T2 n=50	T3 n=49	T4 n=45	T8 n=40
TD dồn dập	12 (24%)	10 (20%)	5 (10%)	1 (2,04%)		
TD không liên quan	30 (60%)	29 (58%)	11 (22%)	7 (14,3%)	1 (2,2%)	1 (2,5%)
TD ngắt quãng	21 (42%)	21 (42%)	4 (8%)	3 (6,1%)	1 (2,2%)	1 (2,5%)
Nói một mình	33 (66%)	31 (62%)	10 (20%)	3 (6,1%)	1 (2,2%)	
HT bị hại	27 (54%)	27 (54%)	9 (18%)	4 (8,16%)	4 (8,1%)	1 (2,5%)
HT bị chi phối	27 (54%)	25 (50%)	4 (8%)	2 (4,08%)	2 (4,08%)	1 (2,5%)
Các HT khác	11 (22%)	6 (12%)	5 (10%)	3 (6,1%)	1 (2,0%)	1 (2,5%)

Kết quả nghiên cứu của bảng 9 cho thấy các rối loạn hình thức và nội dung tư duy đều thuyên giảm ngay sau tuần đầu điều trị, tuy nhiên kết quả đạt được rõ rệt nhất sau 3-4 tuần.

Một số biểu hiện tồn tại lâu hơn như tư duy không liên quan, tư duy ngắt quãng, hoang tưởng bị hại, hoang tưởng bị chi phối kéo dài tới hết tuần thứ 8. Tuy nhiên chỉ gặp trong rất ít bệnh nhân (2-4%).

4. Kết quả nghiên cứu về thuốc và quá trình điều trị

4.1. Giai đoạn thăm dò liều thuốc.

Bảng 8. Liều lượng theo giai đoạn điều trị

Liều thuốc	Giai đoạn Tấn công (N= 42)		Duy trì (N= 40)	
	n	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ
10 mg	13	30,95	27	67,5
20 mg	23	54,76	13	32,5
30 mg	6	14,28	0	0
Tổng số	42	100	40	100
P		<0,05		<0,01

Bảng 9. Nhận xét thời gian các giai đoạn điều trị

Giai đoạn	Thăm dò N=50		Tấn công N= 42		Duy trì N= 40	
	n	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ
1 Tuần	40	80				
2 Tuần	10	20	3	7,1	6	15
3 Tuần			29	69,04	7	17,5
4 Tuần			10	23,8	23	57,5
5 Tuần					4	10
P		<0,01		<0,01		<0,05

Bệnh nhân được chỉ định dùng liều khởi đầu từ 10mg/24h sau đó điều chỉnh tới liều tối ưu cho từng cá nhân dựa đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của cơ thể người bệnh.

Kết quả nghiên cứu cho thấy: Tất cả 50 bệnh nhân đều tham gia đầy đủ trong giai đoạn thăm dò và chuẩn liều. 80% bệnh nhân được thăm dò và chuẩn liều sau 1 tuần điều trị, 20% số bệnh nhân được chỉ định liều chuẩn sau 2 tuần, không có bệnh nhân nào phải kéo dài thời gian thăm dò quá 2 tuần.

Kết quả này đạt được là do bệnh nhân được theo dõi và điều trị bởi các thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm và việc sử dụng theo dõi Olanzapine cũng đơn giản để kiểm soát và ít tai biến nguy hiểm hơn các an thần kinh cổ điển.

4.2. Giai đoạn điều trị tấn công

Bệnh nhân được chỉ định dùng liều tối ưu, thấy thuốc theo dõi diễn biến lâm sàng hàng ngày của người bệnh, giai đoạn tấn công kéo dài cho tới khi các triệu chứng lâm sàng chủ yếu trên bệnh nhân thuyên giảm tốt.

Kết quả thu được như sau: Có 8 bệnh nhân bỏ dở liệu trình điều trị vì tác dụng phụ, khả năng dung nạp kém, các triệu chứng lâm sàng không thuyên giảm, còn lại 42 bệnh nhân tham gia đầy đủ giai đoạn điều trị tấn công. Trong số những bệnh nhân tham gia đầy đủ giai đoạn này có 54,76% số bệnh nhân thích hợp với liều 20mg/ngày, 30,95%. Số bệnh nhân được chỉ định dùng 10mg/24h, chỉ có 14,28%. Bệnh nhân phải dùng liều cao 30mg/24h trong giai đoạn này.

Như vậy liều lượng nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đối phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác. Robert.R dùng liều trung bình 25mg/24h, Tollefson GD (1997) chỉ định liều 5-20mg/ngày. Chiu N.Y (2003) dùng liều trung bình 10-25mg/24h.

Thời gian điều trị tấn công: Đa số bệnh nhân được chỉ định liều tấn công trong 3 tuần chiếm tỷ lệ 69,04% số bệnh nhân tham gia. 23,8% bệnh nhân được chỉ định liều tấn công kéo dài 4 tuần.

Như vậy giai đoạn tấn công cần kéo dài 3-4 tuần, sau khi thăm dò tìm liều chuẩn cho từng người bệnh mới đảm bảo cho việc điều trị đạt hiệu quả tốt.

4.3. Giai đoạn duy trì.

Giai đoạn duy trì được tiến hành khi các triệu chứng lâm sàng đã thuyên giảm tốt trong giai đoạn tấn công. Bệnh nhân được giảm liều từ từ tới liều tối thiểu nhưng vẫn đảm bảo được kết quả điều trị ổn định.

Kết quả như sau: Có thêm 2 bệnh nhân bỏ cuộc vì lý do ngoài chuyên môn (bệnh nhân có hoàn cảnh gia

đình khó khăn không thể tiếp tục ở lại bệnh viện điều trị), 40 bệnh nhân tham gia đến hết đợt điều trị. 67,5% bệnh nhân được chỉ định và thích nghi với liều duy trì 10mg/24h dùng 1 lần vào buổi tối. 32,5% bệnh nhân cần phải duy trì ở liều 20mg/24h để đảm bảo tình trạng ổn định.

Thời gian duy trì: Bệnh nhân tâm thần phân liệt được điều trị duy trì lần đầu tuy nhiên do nghiên cứu của chúng tôi chỉ được tiến hành trong 8 tuần, do vậy khi bệnh nhân phải điều trị giai đoạn thăm dò và tấn công kéo dài thì giai đoạn duy trì bị rút ngắn, kết quả thu được: có 57,5% bệnh nhân được điều trị duy trì 4 tuần. Có 17,5% được điều trị duy trì 3 tuần, chỉ có 10% (4 bệnh nhân) được điều trị duy trì 5 tuần.

5. Kết quả về tác dụng không mong muốn.

Bảng 10: Tác dụng không mong muốn do điều trị Olanzapine

Triệu chứng	T1 n=50	T2 n=50	T3 n=49	T4 n=45	T8 n=40
Thờ ơ	30 (60%)	28 (56%)	16 (32,6%)	7 (15,5%)	1 (2,5%)
Phục hoạt lo âu	17 (34%)	14 (28%)	7 (14,3%)	6 (13,3%)	
Giảm khí sắc	22 (44%)	19 (38%)	13 (26,5%)	6 (13,3%)	3 (7,5%)
Mạch nhanh	13 (26%)	12 (24%)	6 (12,2%)	3 (6,6%)	2 (5%)
Khô miệng	15 (30%)	14 (28%)	11 (22,4%)	10 (22,2%)	3 (7,5%)
Tăng cân	12 (24%)	13 (26%)	12 (24,04%)	14 (31,1%)	9 (22,5%)
Giảm dục năng	17 (34%)	16 (32%)	13 (26,5%)	11 (24,4%)	7 (17,5%)

Qua kết quả ở bảng 10: Tác dụng phụ thường gặp trong giai đoạn đầu là thờ ơ, giảm vận động (60%), giảm khí sắc 34%, giảm dục năng 34%. Tất cả các triệu chứng này là do tác dụng trên thực thể H1 Histamine của Olanzapine. Tuy vậy các biểu hiện thường nhẹ, giảm dần và hết hẳn sau 3 tuần điều trị, điều này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Stephen M (2003). Một số biểu hiện khác như mạch nhanh (26%), khô miệng (30%), tăng cân (24%) với mức độ nhẹ, kết quả này cũng phù hợp với nhận xét về tác dụng kháng Cholinergic, tác động trên hệ dẫn truyền Histamine và Serotonine của Stephen M (2003) Beasley (1996), các biểu hiện này cũng giảm dần và hết sau 3 tuần điều trị. duy nhất biểu hiện tăng cân do kích thích cảm giác ngon miệng làm bệnh nhân ăn nhiều là biểu hiện kéo dài, tuy không nguy hiểm nhưng cũng gây phiền toái cho người bệnh (gặp trong 9 bệnh nhân).

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu hiệu quả điều trị của Olanzapine đối với bệnh nhân tâm thần phân liệt kháng thuốc an thần kinh cổ điển chúng tôi có một số kết luận sau:

- Olanzapine có tác dụng điều trị khá tốt trên cả triệu chứng âm tính và triệu chứng dương tính trên bệnh nhân tâm thần phân liệt kháng thuốc.
- Hiệu quả điều trị nhận thấy rõ thường sau 3-4 tuần điều trị và được cải thiện dần trong điều trị duy trì.

- Tác dụng phụ ít gặp, biểu hiện nhẹ, không gây nguy hiểm cho người bệnh và giảm dần sau 2-3 tuần điều trị.

- Giai đoạn thăm dò thường trong 1 tuần bắt đầu từ liều 10mg/24h.

- Giai đoạn tấn công nên kéo dài 3-4 tuần với liều 20-30mg/24h sau đó chuyển sang giai đoạn duy trì với liều trung bình 10mg/24h.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Andreasen, N.C, Olser S. (1982). Negative versus Positive Schizophrenia: Definition and validation. *Archives of General Psychiatry* 39, 789 – 794.

2. Stephen M.Stahl (2003). *Antipsychotic agents. Essential psychopharmacology neuroscientific basis and practical applications second edition.* Cambridge University press. p401-459.

3. Disayavanish C, Srisurapanont M, Udomratn P, Disayavanish P.(2000). Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Chiang Mai University Guideline for the pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia.

Royal College of Psychiatrists of Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2000 Jun;83(6):p579-589.

4. Stanley R. Kay, Lewis. A et al. Positive and negative syndrome scale Published by Multi – Health systems, Inc.

5. Stuart C. Yudofsky; Robert T.F.Hales (2001). *Essentials of clinical psychiatry – American Psychiatric press* 755-756-(2001).

6. Tollefson.T.et al(1997). Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment emergency tardive dyskinesia with olanzapine or Haloperidol. *Am J.Psychiatry* 155: 1248-1254, (1997.)

7. Borison RL(1995). Clinical efficacy of serotonin – dopamin antagonist relative to classic Neuroleptic *J.Clin – psychopharmacol* 15 (Suppl 1): 24S – 29S; (1995).

8. Beasley CM(1996). Olanzapine versus placebo and Haloperidol: acute phase results of Northern American double – blind Olanzapine trial. *Neu 10 p sychopharmacology* 14: 111 – 123. (1996).

9. Trần Văn Cường, Ngô Văn Vinh và cộng sự(2005). Nhận xét lâm sàng tác dụng điều trị của olanza trên bệnh nhân tâm thần phân liệt mạn tính. *nội san bệnh viện tâm thần trung ương số 1 năm 2005* trang 6-9.