

# HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH



## Rối loạn thích ứng trong **BỆNH LÝ TIM MẠCH**

GS.TS.BS. VÕ THÀNH NHÂN

Đại Học Y Dược – BV Vinmec Central Park – LC Hội Tim Mạch Can Thiệp TP. Hồ Chí Minh

### ĐẠI CƯƠNG

- Lo âu là một trong những cảm xúc cơ bản nhất của chúng ta, đóng vai trò trong các quá trình thích nghi và được biểu hiện thông qua các triệu chứng tâm lý, triệu chứng cơ thể và hành vi
- Lo âu có thể được coi là **bệnh lý** khi nó trở nên nghiêm trọng, mãn tính hoặc không tương xứng với nguyên nhân của nó và / bắt đầu ảnh hưởng đến cuộc sống hàng ngày

1.Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:165-175.

## ĐẠI CƯƠNG

- Ngày càng có nhiều nghiên cứu cho thấy sức khỏe tâm thần có liên quan sự gia tăng các yếu tố nguy cơ về tim mạch. Những tác động này có thể làm nặng hơn bệnh lý tim mạch thông qua 2 con đường<sup>1</sup>:

- Trực tiếp: sinh lý
- Gián tiếp: hành vi sức khỏe



- Stress, lo âu, căng thẳng, trầm cảm có thể dẫn đến tăng phản ứng của tim chẳng hạn tăng nhịp tim, giảm huyết áp, giảm lưu lượng máu đến tim,...<sup>2</sup>
- Các rối loạn sức khỏe tâm thần như trầm cảm, lo âu hay rối loạn stress sau chấn thương có thể phát triển sau biến cố tim mạch như suy tim, đột quỵ, đau tim<sup>3</sup>

1. Abed MA, Kloub MI, Moser DK. Anxiety and adverse health outcomes among cardiac patients: a biobehavioral model. J Cardiovasc Nurs 2014;29(4):334-63.  
2. Alosimi F, Hewa R. Broken heart: broken mind. J Psychosom Res 2009;67(4):285-7.  
3. Violanti JM, Andrew ME, Burchfiel CM, Dorn J, Hartley T, Miller DB. Posttraumatic stress symptoms and subclinical cardiovascular disease in police officers. Int J Stress Manag 2006;13(4):341-54.

## RỐI LOẠN THÍCH ỨNG VỚI BIỂU HIỆN LO ÂU

### Adjustment disorder with Anxiety (ADA)

Theo DSM-5: **Rối loạn thích ứng** là sự phát triển của các triệu chứng cảm xúc hoặc hành vi để đáp ứng với (các) tác nhân gây stress, có thể xác định được xảy ra trong vòng 3 tháng kể từ khi (các) tác nhân gây stress đó bắt đầu.

Rối loạn thích ứng với biểu hiện lo âu (ADA) là **bệnh phổ biến** nhưng chưa được nghiên cứu nhiều<sup>3</sup>

**Biểu hiện lo âu bệnh lý <6 tháng nhưng chưa đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán Rối loạn lo âu (RLLA) và đã loại trừ các bệnh lý khác**  
→ **Rối loạn thích ứng với biểu hiện lo âu.**



1. Arbus C, Hergueta T, Duburcq A, Salah A, Le Guern ME, Robert P, et al. Adjustment disorder with anxiety in old age: comparing prevalence and clinical management in primary care and mental health care. Eur Psychiatry 2014 May;29(4):233-238.  
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519704/table/ch3.t19/>  
3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21379346/>

## TRIỆU CHỨNG NỔI BẬT

Các triệu chứng của rối loạn thích ứng với biểu hiện lo âu (ADA) có thể khác nhau từ nhẹ đến nặng bao gồm:

### Triệu chứng thực thể: (thường gặp):

- Mệt nhưng không ngủ được (**mất ngủ**)
- Đau nhức cơ thể, nghĩ rằng mình bị bệnh
- Nhức đầu hoặc đau bụng
- **Tim đập nhanh**
- **Đổ mồ hôi tay**

### Triệu chứng cảm xúc và hành vi:

- **Hành động nổi loạn**, liêu lĩnh hoặc bốc đồng
- Đang lo lắng hoặc kích động, **cảm thấy bị mắc kẹt, vô vọng**
- Dễ khóc
- **Khó tập trung**
- Tự cô lập, cảm thấy buồn, mất lòng tự trọng
- **Mất hứng thú** trong các hoạt động hàng ngày
- **Thay đổi thói quen ăn uống**
- **Cảm thấy choáng ngợp và căng thẳng**
- **Lạm dụng rượu hoặc ma túy**

<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21760-adjustment-disorder>

## DỊCH TỄ HỌC

- Các triệu chứng **trầm cảm**, **lo lắng** hoặc **stress** phổ biến lần lượt ở **18%**, **28%** và **13%** người trưởng thành tham gia các chương trình phục hồi chức năng tim Người trưởng thành<sup>1</sup>
- Trong một phân tích gộp (meta-analysis) về tỉ lệ bệnh nhân mắc lo âu ở bệnh nhân suy tim cho thấy:<sup>2</sup>
  - Các triệu chứng **lo âu** lâm sàng có thể xảy ra là **29%**
  - Ở bệnh nhân bệnh mạch vành (CAD): tỉ lệ này xuất hiện từ **20-25%**
  - Lo âu xuất hiện sau một biến cố tim cấp tính **20-25%** và sau can thiệp đặt máy khử rung tim phòng đột quy là **24-87%**

1. <https://academic.oup.com/eurjpc/article/27/5/478/5924884?login=false>

2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4915759/>

## PHÂN LOẠI THEO ICD 10

### F40-F48: Các rối loạn bệnh tâm căn có liên quan đến stress và rối loạn dạng cơ thể

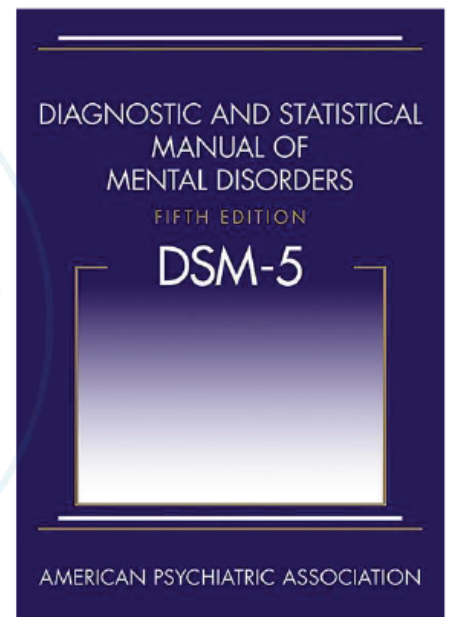
1. F40: Rối loạn lo âu ám ảnh sợ hãi
2. F41: Các rối loạn lo âu khác
3. F42: Rối loạn ám ảnh nghi thức
4. F43: Phản ứng với stress trầm trọng và rối loạn sự thích ứng
  - F43.2: Rối loạn thích ứng (Adjustment disorders)
5. F44: Các rối loạn phân ly
6. F45: Rối loạn dạng cơ thể
7. F48: Các rối loạn tâm căn khác

<http://123.31.27.68/ICD/ICD10.htm> (bản quyền bản dịch thuộc CQL khám chữa bệnh BHYT)

## PHÂN LOẠI THEO DSM-5

1. Rối loạn phát triển thần kinh
2. Rối loạn tâm thần phân liệt
3. Rối loạn lưỡng cực và các rối loạn liên quan
4. Rối loạn trầm cảm
5. Rối loạn lo âu
  1. Rối loạn hoảng sợ (Panic disorder)
  2. Rối loạn lo âu lan toả (GAD)
  3. Ám ảnh sợ khoảng trống (Agoraphobia)
6. Rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD)
7. Rối loạn liên quan đến chấn thương và Stress
  1. Rối loạn Stress sau sang chấn (PTSD)
  2. Rối loạn thích ứng (Adjustment disorders)
8. Các rối loạn phân ly
9. Rối loạn triệu chứng cơ thể

American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®), Fifth Edition



## SỰ CẦN THIẾT PHẢI ĐIỀU TRỊ

- Bronish và Hecht (1989) phát hiện rằng **70%** số bệnh nhân mắc chứng rối loạn thích ứng với biểu hiện lo âu (ADA) **đã cố gắng tự tử ngay trước khi nhập viện.**<sup>[1]</sup>
- Unnur A Valdimarsdóttir và cộng sự<sup>2</sup> xác định được trong 136.637 cá nhân mắc các rối loạn liên quan đến stress bao gồm rối loạn thích ứng với biểu hiện lo âu (ADA) có tới **60% bệnh nhân có nguy cơ tăng các biến cố tim mạch** như rối loạn nhịp tim, suy tim và nguy cơ tử vong
- Người có biểu hiện lo âu hay stress có **khả năng phục hồi chức năng tim thấp hơn** so với người có triệu chứng nhẹ<sup>3</sup>



**Cần chẩn đoán và điều trị sớm để làm giảm nguy cơ trên tim mạch**

1. Bronisch T, Hecht H (1989). "Validity of adjustment disorder, comparison with major depression". *Journal of Affective Disorders*. 17 (3): 229-36.  
2. <https://www.bmj.com/content/365/bmj.l1255>

3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2012.02601.x>

## BỆNH NHÂN ĐIỂN HÌNH



Một bệnh nhân nữ 48 tuổi được chẩn đoán và điều trị IBS và vừa mới trải qua cơn đột quỵ. Thời gian gần đây, các triệu chứng tiêu hóa như đau bụng, tiêu chảy xuất hiện trở lại làm bệnh nhân mệt mỏi, lo lắng làm cô khó tập trung vào công việc thường ngày mặc dù các xét nghiệm CLS trên tiêu hóa và tim mạch không có dấu hiệu bất thường.

**Các biểu hiện lo âu được miêu tả bao gồm: mệt mỏi thường xuyên, khó tập trung, cảm giác bồn chồn**



Một bệnh nhân nam 55 tuổi đã trải qua cuộc phẫu thuật tái thông mạch vành, gần đây tái khám xuất hiện các triệu chứng như tăng nhịp tim, hồi hộp dẫn đến mất ngủ về đêm. Bệnh nhân cảm thấy mệt mỏi và khó chịu mặc dù vẫn tiếp tục công việc hằng ngày. Các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng bình thường

**Các biểu hiện của lo âu được miêu tả bao gồm: nhịp tim nhanh, hồi hộp và lo âu dẫn đến mất ngủ.**

⇒ Loại trừ các yếu tố khác, các biểu hiện trên có thể chẩn đoán là rối loạn thích ứng với biểu hiện lo âu - ADA (theo DSM-5)

## CHẨN ĐOÁN & TẦM SOÁT

### GAD-7 Anxiety

Over the last two weeks, how often have you been bothered by the following problems?	Not at all	Several days	More than half the days	Nearly every day
1. Feeling nervous, anxious, or on edge	0	1	2	3
2. Not being able to stop or control worrying	0	1	2	3
3. Worrying too much about different things	0	1	2	3
4. Trouble relaxing	0	1	2	3
5. Being so restless that it is hard to sit still	0	1	2	3
6. Becoming easily annoyed or irritable	0	1	2	3
7. Feeling afraid, as if something awful might happen	0	1	2	3

Column totals         +      +      +      =  
Total score        

**Table 7** Core questions for the assessment of psychosocial risk factors in clinical practice

Low socio-economic status	<ul style="list-style-type: none"> <li>What is your highest educational degree?</li> <li>Are you a manual worker?</li> </ul>
Work and family stress	<ul style="list-style-type: none"> <li>Do you lack control over how to meet the demands at work?</li> <li>Is your reward inappropriate for your effort?</li> <li>Do you have serious problems with your spouse?</li> </ul>
Social isolation	<ul style="list-style-type: none"> <li>Are you living alone?</li> <li>Do you lack a close confidant?</li> <li>Have you lost an important relative or friend over the last year?</li> </ul>
Depression	<ul style="list-style-type: none"> <li>Do you feel down, depressed and hopeless?</li> <li>Have you lost interest and pleasure in life?</li> </ul>
Anxiety	<ul style="list-style-type: none"> <li>Do you suddenly feel fear or panic?</li> <li>Are you frequently unable to stop or control worrying?</li> </ul>
Hostility	<ul style="list-style-type: none"> <li>Do you frequently feel angry over little things?</li> <li>Do you often feel annoyed about other people's habits?</li> </ul>
Type D personality	<ul style="list-style-type: none"> <li>In general, do you often feel anxious, irritable, or depressed?</li> <li>Do you avoid sharing your thoughts and feelings with other people?</li> </ul>
Post-traumatic stress disorder	<ul style="list-style-type: none"> <li>Have you been exposed to a traumatic event?</li> <li>Do you suffer from nightmares or intrusive thoughts?</li> </ul>
Other mental disorders	<ul style="list-style-type: none"> <li>Do you suffer from any other mental disorder?</li> </ul>

Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., et al., 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2016; (37):2315–2381.

## CHẨN ĐOÁN & TẦM SOÁT

### Tiêu chí chẩn đoán ADA theo DSM-5

A. Các triệu chứng rối loạn về cảm xúc hoặc hành vi trước một tác nhân gây sang chấn xác định xảy ra trong vòng 3 tháng kể từ khi bắt đầu có sang chấn.

B. Các triệu chứng hoặc hành vi có ý nghĩa lâm sàng, được biểu hiện bằng một hoặc cả hai tình huống sau:

1. Không tương xứng với mức độ nghiêm trọng hay cường độ của sang chấn, có tính đến bối cảnh bên ngoài, các yếu tố văn hóa ảnh hưởng đến mức độ nghiêm trọng của triệu chứng.
2. Sự suy giảm đáng kể các chức năng xã hội, nghề nghiệp hoặc chức năng quan trọng khác.

C. Các rối loạn liên quan đến sang chấn không đáp ứng các tiêu chuẩn cho một rối loạn tâm thần và không phải là một đợt cấp của một triệu chứng tồn tại từ trước

D. Các triệu chứng không phải là những biểu hiện thông thường của sự mất mát người thân

E. Khi tác nhân gây sang chấn hoặc hậu quả của nó đã chấm dứt, các triệu chứng không kéo dài trên 6 tháng.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed.* American Psychiatric Association; 2013.

## TẬP CẬN ĐIỀU TRỊ

### Recommendations on the management of psychosocial factors

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	GRADE	Ref <sup>c</sup>
Multimodal behavioural interventions, integrating health education, physical exercise, and psychological therapy for psychosocial risk factors and coping with illness, should be prescribed.	I	A	Strong	195, 197–200
In the case of clinically significant symptoms of depression, anxiety, and hostility, psychotherapy, medication, or collaborative care should be considered. This approach can reduce mood symptoms and enhance health-related quality of life, although evidence for a definite beneficial effect on cardiac endpoints is inconclusive.	IIa	A	Strong	85, 86, 199, 200, 343–347

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>References.

- ▶ Điều trị không dùng thuốc:
- Giáo dục hành vi sức khỏe
  - Tập thể dục
  - Tâm lý trị liệu

Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., et al., 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2016; (37):2315–2381.

## CHẨN ĐOÁN & TẦM SOÁT



ESC

European Society of Cardiology

European Heart Journal (2021) 00, 1–111  
doi:10.1093/eurheartj/ehab484

ESC GUIDELINES

## 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies

With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)

## CHẨN ĐOÁN & TẦM SOÁT

### Recommendations for cardiovascular disease assessment in specific clinical conditions



Mental disorders	It is recommended that mental disorders with either significant functional impairment or decreased use of healthcare systems be considered as influencing total CVD risk.	I	C
Sex-specific conditions	In women with a history of pre-eclampsia and/or pregnancy-induced hypertension, periodic screening for hypertension and DM should be considered. <sup>184–187</sup>	IIa	B
	In women with a history of polycystic ovary syndrome or gestational DM, periodic screening for DM should be considered. <sup>188–191</sup>	IIa	B
	In women with a history of premature or stillbirth, periodic screening for hypertension and DM may be considered. <sup>192,193</sup>	IIb	B
	Assessment of CVD risk should be considered in men with ED.	IIa	C

©ESC 2021

## Tiếp Cận Điều Trị

### 4.4. Mental healthcare and psychosocial interventions

#### Recommendations for mental healthcare and psychosocial interventions at the individual level

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Patients with mental disorders need intensified attention and support to improve adherence to lifestyle changes and drug treatment. <sup>3,465</sup>	I	C
In ASCVD patients with mental disorders, evidence-based mental healthcare and interdisciplinary cooperation are recommended. <sup>100,113,466</sup>	I	B
ASCVD patients with stress should be considered for referral to psychotherapeutic stress management to improve CV outcomes and reduce stress symptoms. <sup>467–469</sup>	IIa	B
Patients with CHD and moderate-to-severe major depression should be considered for antidepressive treatment with an SSRI. <sup>470,471</sup>	IIa	B
In patients with HF and major depression, SSRIs, SNRIs, and tricyclic antidepressants are not recommended. <sup>472,473 c</sup>	III	B

Bệnh nhân có ADA cần được tăng cường quan tâm và hỗ trợ để cải thiện tuân thủ lối sống và điều trị bằng thuốc

Ở bệnh nhân suy tim, SSRI và SNRI làm tăng nguy cơ tử vong → Không khuyến cáo sử dụng

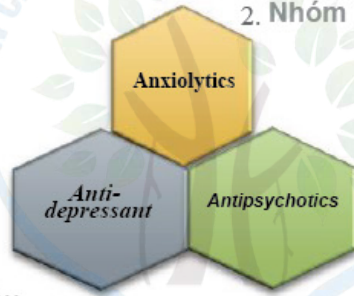


## ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LO ÂU

### ▶ Điều trị dùng thuốc:

#### Họ thuốc chống trầm cảm

1. **SSRI**: sertraline, paroxetin,, fluoxetine, escitalopram...
2. **SNRI**: venlafaxine, duloxetine
3. Khác: nhóm MAOI, chống trầm cảm 3 vòng (TCA)



#### Họ thuốc giải lo âu:

1. Nhóm benzodiazepine: lorazepam, diazepam, bromazepam, alprazolam...
2. Nhóm non-benzodiazepine: **ETIFOXINE**

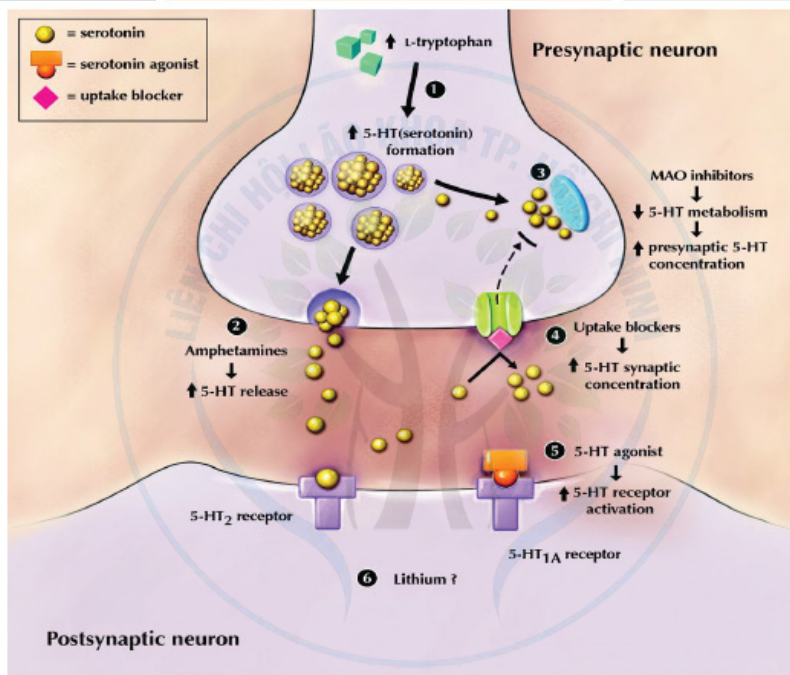
#### Họ thuốc an thần kinh

(thường dùng với liều thấp):

1. **Benzamide**: sulpiride, levosulpiride,....
2. Khác: quetiapine, pregabalin,...

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor  
SNRI: serotonin, norepinephrine reuptake inhibitor.

## THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM: SSRIs và SNRIs



Christopher M. Celano et al Curr Psychiatry Rep. 2016 November

## THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM: SSRIs và SNRIs

SSRIs: Selective serotonin reuptake inhibitors; SNRIs: Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors

- Do ít có ái lực lên các thụ thể adrenergic và kênh Natri, SSRIs thường **không gây hạ huyết áp tư thế** hay **chậm dẫn truyền trong thất**, khác với các thuốc chống trầm cảm 3 vòng (TCAs)<sup>[1]</sup>
- Tuy nhiên SSRIs cũng có thể gây ra một số tác dụng không mong muốn:
  - Citalopram, escitalopram có thể gây **kéo dài khoảng QT**, mặc dù ít hơn so với TCAs<sup>[2]</sup>
  - Fluvoxamine, fluoxetine và paroxetine, có thể **tương tác với thuốc tim mạch** (ví dụ, metoprolol, captopril), có thể ảnh hưởng đến nồng độ các thuốc này trong máu và tác động đến phản ứng điều trị hoặc tác dụng phụ.<sup>[3]</sup>

1. Alvarez W, Pickworth KK. Safety of antidepressant drugs in the patient with cardiac disease: a review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2003; 23(6):754-71  
2. Beach et al, Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry*. 2014  
3. Guck TP, Eisasser GN, Kavan MG, Barone EJ. Depression and congestive heart failure. *Congest Heart Fail*. 2003; 9(3):163-9

## BENZAMIDE: SULPIRIDE VÀ LEVOSULPIRIDE

- ❖ Cơ chế tác dụng: phong bế chọn lọc thụ thể dopamin D2 ở não<sup>[1]</sup>
- ❖ Nghiên cứu cho thấy **có hiệu quả** trong điều trị rối loạn dạng cơ thể<sup>[2]</sup>
- ❖ **Tác dụng không mong muốn** có thể xảy ra<sup>1,2</sup>
- ❖ **Tăng nồng độ prolactine** trong máu: rối loạn tiết sữa, vú to bất thường ở nam giới
  1. Tim mạch: **hạ huyết áp thể đứng**, loạn nhịp (hiếm gặp)
  2. Triệu chứng **ngoại tháp**

1. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2003 Volume 7 Pages 155/159  
2. MacLeod RM, Robyn C. Mechanism of increased prolactin secretion by sulpiride. *J Endocrinol*. 1977 Mar;72(3):273-7.

# HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

## ƯU VÀ NHƯỢC ĐIỂM CỦA CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ TRÊN BN TIM MẠCH

Nhóm thuốc trầm cảm	Tác dụng không mong muốn trên tim mạch	Tương tác với thuốc tim mạch	Đặc điểm khác
Citalopram,escitalopram (SSRIs)	-Kéo dài khoảngQT		Tác dụng chậm, (2-4tuần)
Paroxetine,Fluoxetine, Fluvoxamine(SSRIs)	-Không kéo dài khoảng QT	Tương tác với metoprolol,captopril	Tác dụng chậm, (2-4tuần)
Sertraline (SSRIs)	-Không kéo dài khoảng QT	Ít tương tác	Tác dụng chậm, (2-4tuần)
Venlafaxine (SNRIs)	Tăng nhịp tim và huyết áp phụ thuộc liều,		Tác dụng chậm, (2-4tuần)
Amitriptiline, Clomipramine (TCAs)	Tim nhanh ,kéo dài khoảng QT > SSRIs,hạ huyết áp thể đứng và kéo dài dẫn truyền		

1. Christopher M. Celano et al Curr Psychiatry Rep. 2016 November ; 18(11): 101. doi:10.1007/s11920-016-0730-5. 2. Stephen M. Stahl, Meghan M. Grady, Nancy Muntner Essential Psychopharmacology The Prescribers Guide Revised and Updated Edition. 3. SmPC Dogmatil. 4. SmPc EtifoXine

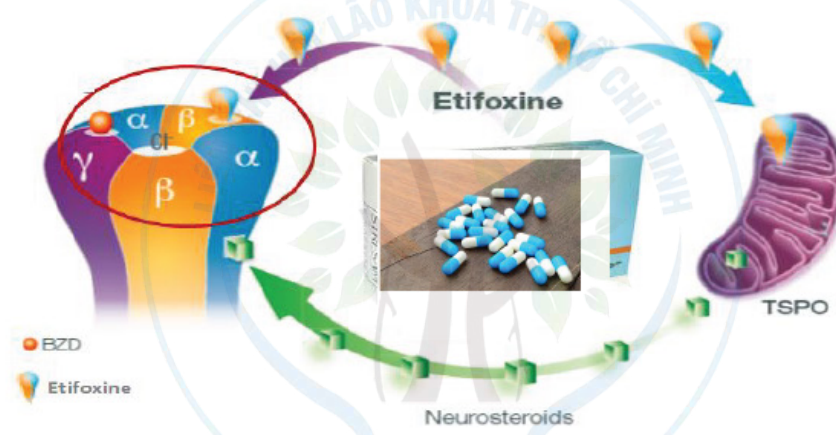
## ƯU VÀ NHƯỢC ĐIỂM CỦA CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ TRÊN BN TIM MẠCH

Nhóm thuốc giải lo âu	Tác dụng không mong muốn trên tim mạch	Tương tác với thuốc tim mạch	Đặc điểm khác
Sulpiride, Levosulpiride	Hạ huyết áp tư thế, Tạo cục máu đông	Làm tăng tác dụng hạ áp của các thuốc điều trị THA	Tác dụng nhanh Tăng prolactine huyết gây rối loạn tiết sữa,vú to bất thường...
Lorazepam, diazepam... (benzodiazepine-BZD)			Buồn ngủ,mất tập trung, giảm trí nhớ,lệ thuộc thuốc Tác dụng nhanh,mạnh
Etifoxine		Các thuốc điều trị THA tác dụng TKTW (clonidin,reserpin)	Tác dụng nhanh, Tác dụng không mong muốn với tần suất hiếm gặp/rất hiếm gặp

1. Christopher M. Celano et al Curr Psychiatry Rep. 2016 November ; 18(11): 101. doi:10.1007/s11920-016-0730-5. 2. Stephen M. Stahl, Meghan M. Grady, Nancy Muntner Essential Psychopharmacology The Prescribers Guide Revised and Updated Edition. 3. SmPC Dogmatil. 4. SmPc EtifoXine

## ETIFOXINE HYDROCHLORIDE

### Tác động KÉP điều biến thụ thể GABA



#### Tác động trực tiếp

- Kích thích thụ thể GABA
- Vị trí tác động khác BZD

Tăng tác dụng giải lo  
ít tác dụng không mong muốn

#### Tác động gián tiếp

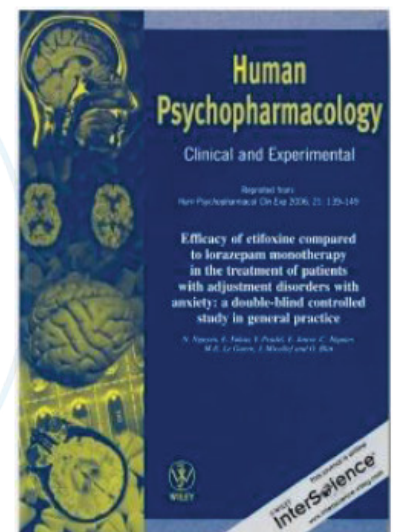
- Tăng cường hoạt động của các neurosteroid

Verleye et al Neurosci Res. 2002;44:167-72; Verleye et al Neurosci Lett. 2001;301:191-4. Schlichter et al Neuropharmacology. 2000;39:1523-35; Hamon et al Neuropharmacology. 2003;45:293-303.

## NGHIÊN CỨU NGUYEN

Hiệu quả của Etifoxine so với đơn trị liệu Lorazepam trong điều trị bệnh nhân có rối loạn thích ứng với biểu hiện lo âu (ADA): nghiên cứu mù đôi, đối chứng trong thực hành đa khoa.

*Human Psychopharmacology* 2006; 21: 139-149



Nguyen et al., Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. *Human Psychopharmacology* 2006; 21: 139-149

## NGHIÊN CỨU NGUYEN

### So sánh hiệu quả của **Etifoxine vs Lorazepam**

191 bệnh nhân được chẩn đoán mắc Rối loạn thích ứng với biểu hiện lo âu (ADA) theo DSM-IV, với điểm số HAM-A  $\geq 20$ , Sheehan  $\geq 5$ , MADSR  $< 20$

Thiết kế: Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song

Tiêu chí chính: Tổng điểm số lo âu (HAM-A) ở D28

#### Phác đồ điều trị

Etifoxine 150 mg/ngày

n = 93

Thời gian điều trị: 28 ngày

Lorazepam 2 mg/ngày

n = 96

Đánh giá: D0, D7, D28 + Theo dõi

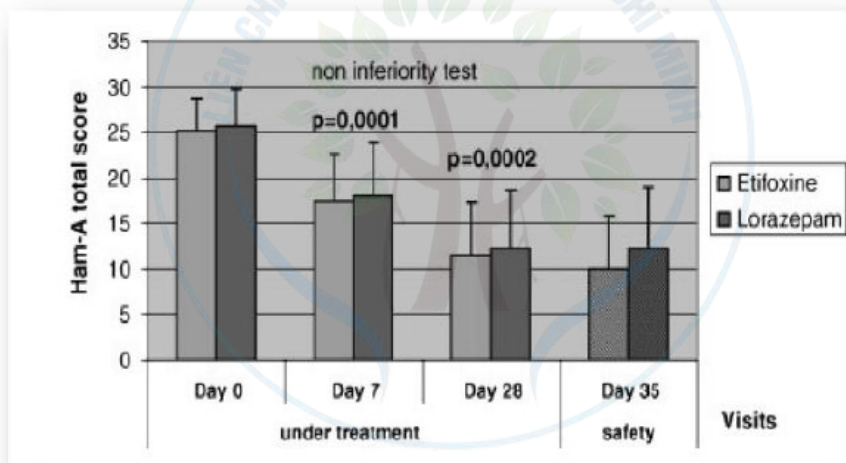
D0 D7 D28

Nguyen et al., Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. Human Psychopharmacology 2008; 21: 139-149

## NGHIÊN CỨU NGUYEN

**Tiêu chí chính:** điểm số lo âu HAM-A

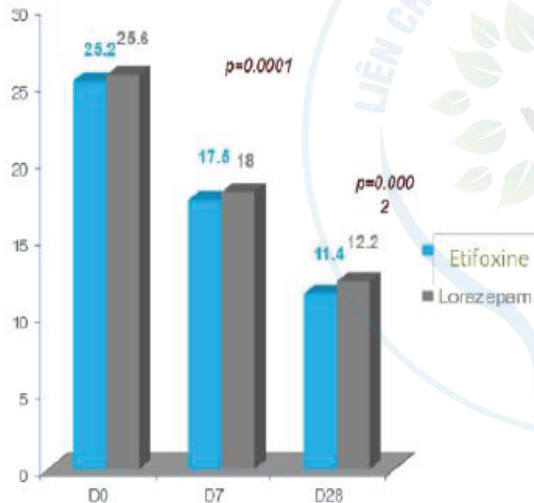
Tác dụng giải lo của Etifoxine tỏ ra không thua kém so với Lorazepam ở D28



Nguyen et al., Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. Human Psychopharmacology 2008; 21: 139-149

## NGHIÊN CỨU NGUYEN

- ▶ **Tiêu chí phụ: điểm số lo âu HAM-A tại D7**  
Hiệu quả được nhận thấy sớm từ tuần đầu



- ▶ **Tiêu chí phụ: điểm số CGI (Clinical Global Impression Scale)**

Cải thiện nhiều hơn ở nhóm Etifoxine

% số bệnh nhân	Etifoxine n=93*	Lorazepam n=96*	Trị số p
Cải thiện rất nhiều	73.3%	57.1%	p<0.0222
<b>Chỉ số hiệu quả:</b> Hiệu quả điều trị rõ rệt mà không có tác dụng phụ	78.9%	62.6%	p<0.0383

## NGHIÊN CỨU NGUYEN

### Kết luận:

- **Etifoxine có hiệu quả trên lo âu tương đương lorazepam**, ở liều thông dụng dùng trong 1 tháng. Sau một tháng điều trị, lo âu đã giảm rõ rệt ở một tỉ lệ đáng kể bệnh nhân dùng etifoxine mà **không có tác dụng phụ**.
- **Phản ứng ngưng thuốc** - rebound effect **thấp hơn** so với lorazepam
- **Những kết quả này gợi ý etifoxine có thể là một liệu pháp đáng quan tâm để thay thế cho benzodiazepin trong ADA**

## NGHIÊN CỨU SERRADIMIGNI

Nghiên cứu đơn trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược và sulpiride, được thực hiện trên các nhóm bệnh nhân song song nằm viện tại **khoa tim mạch**.

Serradimigni's report – Stresam clinical dossier

### USE OF ETIFOXINE (STRESAM®) FOR TREATING PSYCHOSOMATIC SYMPTOMS RELATED TO CARDIOVASCULAR DISEASE

A randomized, controlled double-blind study compared with placebo and sulpiride

#### INTRODUCTION

Etifoxine hydrochloride (STRESAM®) is an anxiolytic unrelated to the benzodiazepines. It promotes GABAergic inhibition by direct potentiation of GABA<sub>A</sub> receptor activity via an allosteric modulator site distinct from that used by benzodiazepines and/or by stimulating the production of neurotransmitters which potentiate GABA<sub>A</sub> receptor activity<sup>1</sup>. Etifoxine is indicated for the treatment of psychosomatic-related symptoms of anxiety such as neurovegetative dystonia, notably when associated with a cardiovascular component and for short-term symptomatic treatment of anxiety when standard therapeutic approaches fail. Etifoxine was marketed in 1979 in France and 40 other countries.

While the studies leading to the marketing approval of etifoxine were carried out prior to the application and widespread implementation of Good Clinical Practices, they were nonetheless performed using particularly rigorous methodology.

The study summarized in this report was designed to evaluate the effect of etifoxine on psychosomatic symptoms in patients with cardiovascular symptoms hospitalized in the cardiology unit. It was compared with placebo and sulpiride, an atypical antipsychotic agent used to treat various psychological disorders such as depression and short-term anxiety.

#### METHODOLOGY

##### Experimental design and study patients

A mono-centric randomized double-blind study controlled with placebo and sulpiride was performed in three parallel groups of patients hospitalized in the cardiology unit. Following verification of eligibility criteria, patients were randomized using permuted blocks to receive etifoxine, placebo or sulpiride for 1 month. All three products were supplied as soft gel capsules at a dose of 50 mg (for etifoxine and sulpiride) and were identical in appearance and composition. Patients received one capsule prior to three daily meals, equivalent to a total intake of 150 mg/day. Symptom evaluations were performed at inclusion (D0), after 8 to 10 days (D8) then 30 to 40 days after treatment start (D30). Laboratory exams (complete blood count and biochemistry) were performed at D0 and D30 and an ECG was performed prior to treatment and as required.

To be eligible, patients (male or female) had to be aged from 20 to 75 years, hospitalized in the cardiology unit and presenting cardiovascular symptoms, organic or not (palpitations, tremors, excessive sweating, feelings of oppression, vertigo, dyspnea, angina, non coronary chest pain, pain associated with peripheral vascular disease, episodic tachycardia, etc.) as well as psychological symptoms of either anxiety (exaggerated emotional responses, hostility, suspicion, worry, sensitivity to stress, etc.) or depression (fatigue, apathy, sadness, self-deprecation, hypochondria, fear of the future, etc.). Patients with arterial hypertension, coronary disease, and peripheral vascular disease were eligible.

<sup>1</sup> Etifoxine: a new look at the GABA<sub>A</sub> receptor and anxiety. *Neuropharmacology* 2008;55 Suppl 1:11-11

<sup>2</sup> Dossier d'inscription STRESAM - Rapport d'expert 7h Serradimigni, 1978

## NGHIÊN CỨU SERRADIMIGNI

### Tiêu chuẩn thu nhận

- Từ 20 đến 75 tuổi
- Nằm viện tại khoa tim mạch
- Có triệu chứng tim mạch
- Triệu chứng thực thể
- Triệu chứng tâm lý của lo âu hoặc trầm cảm

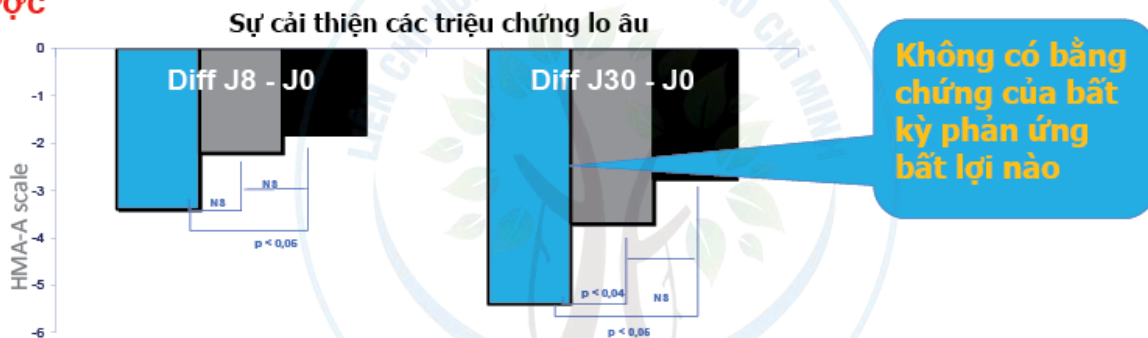
### Bệnh nhân

- 70 bệnh nhân
  - 51 nam
  - 19 nữ
- Tuổi trung bình 54 tuổi

- **Tiêu chí chính:** thang điểm đặc hiệu đối với các rối loạn tâm lý và thể chất
- **Tiêu chí phụ:** sự khác biệt giữa D0 và D8, và giữa D0 và D30 về điểm số triệu chứng lo âu, trầm cảm, thần kinh thực vật và tim

## NGHIÊN CỨU SERRADIMIGNI

➤ Etifoxine cải thiện tình trạng lo âu có ý nghĩa thống kê so với Sulpiride và giả dược



Không có bằng chứng của bất kỳ phản ứng bất lợi nào

**Thiết kế:** nghiên cứu đơn trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi  
**Đôi tượng:** 70 bệnh nhân lo âu có kèm triệu chứng trầm tim mạch  
**Thời gian điều trị:** 1 tháng

Etifoxine 150 mg/ngày	n = 24
Sulpiride 150 mg/ngày	n = 23
Giả dược 150 mg/ngày	n = 23

**Đánh giá:** D0, D8, D30

(1). Blin O., A new look at the GABA receptor and anxiety. *Encephale*, 2008;34 Specs No 1:1-11.  
(2) *Prescription d'anxiolytiques STRESSA: Bonnet d'avant Dr Comminini 1070*

## TÍNH AN TOÀN

Tác dụng không mong muốn

	ETIFOXINE	SULPIRIDE
<b>Tăng prolactine huyết</b> : chảy sữa, rong kinh, vú to ở nam giới, lãnh cảm	●	●
Buồn ngủ	●	●
<b>Hạ huyết áp tư thế</b>	●	●
Loạn nhịp tim	●	●
Nổi ban	●	●
Tăng men gan	●	●
Hội chứng ngoại tháp	●	●

● Thường gặp  
● Rất hiếm gặp, hiếm gặp hoặc ít gặp  
● Chưa ghi nhận trường hợp nào

1. Stephen M. Stahl, Meghan M. Grady, Nancy Muntner *Essential Psychopharmacology The Prescribers Guide Revised and Updated Edition*  
2. *SmPC Dogmatil*. 3. *SmPc Stresam*



## NGHIÊN CỨU SERRADIMIGNI

### KẾT LUẬN

- **Etifoxine có hiệu quả hơn giả dược** một cách có ý nghĩa trong việc làm giảm các triệu chứng tâm-thể nói chung và các triệu chứng lo âu, thần kinh thực vật và tim mạch nói riêng
- **Etifoxine ưu việt hơn sulphiride** trong các triệu chứng lo âu

21. Serradimigni's report – Stresam clinical dossier

<sup>1</sup> Blin O. Etifoxine: a new look at the GABA receptor and anxiety. Encephale. 2008;34 Spec No 1: 1-11  
<sup>2</sup> Dossier d'enregistrement STRESAM : Rapport d'expert Pr Serradimigni, 1978

## EFFICACY AND TOLERABILITY

Study	Design	Population	Result
Servant (1998)	4 week, Double-blind, RCT	ETX (150-200mg/day)(83) BUS (15-20mg/day)(87) Mean age:44, Female 73%	Greater and <b>faster efficacy</b> of ETX <b>Better tolerability</b> and TI improvement
Nguyen (2006)	4 week, double-blind, RCT	ETX (150mg/day)(91) Lor (6mg/day)(96) Mean age:43, Female 66%	ETX not inferior to Lor/efficacy ETX: <b>more treatment-responsive</b> , more dramatic clinical improvement, <b>fewer rebound after withdrawal</b>
Aleksandr ovsky (2010)	6 week, open-label, RCT	ETX (150mg/day) PHE (1,g/day) Mean age: 45, Female 66.6%	ETX non inferior to PHE <b>More treatment responsive</b> <b>Fewer AE</b> leading to discontinuation <b>Fewer withdrawal symptoms</b>
Stein (2015)	4 week, Double-blind, RCT	ETX(150/day)(87) ALP(1.5md/day)(90) Mean age 39.4, Female 73%	ETX and ALP improved symptoms ETX: <b>still improved after withdrawal</b> , but worse for ALP ETX: <b>fewer treatment-related AE</b> , esp after withdrawal

BUS: buspirone a 5HT-1a receptor antagonist), PHE: phenazepam

Philippe 2019

## KẾT LUẬN

1. Rối loạn thích ứng với biểu hiện lo âu (ADA) là yếu tố nguy cơ khởi phát bệnh lý tim mạch
2. Tần suất rối loạn thích ứng với biểu hiện lo âu cao ở bệnh nhân tim mạch và có ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và tuân thủ điều trị
3. Hiện tại, việc rối loạn thích ứng với biểu hiện lo âu (ADA) chưa có nhiều nghiên cứu làm nhiều bệnh nhân không được quan tâm hoặc không được điều trị đúng cách dẫn đến tăng thêm nguy cơ tim mạch
4. Điều trị hiệu quả khi phối hợp liệu pháp tâm lí và dùng thuốc, lựa chọn thuốc ít tác dụng phụ trên tim mạch cũng như các tương tác thuốc có thể xảy ra
5. Etifoxine là thuốc giải lo âu an toàn và hiệu quả trên bệnh nhân tim mạch