

RỐI LOẠN LO ÂU LAN TỎA (GENERALIZED ANXIETY DISORDER - GAD)

Rhonda A. Faulkner, PhD • Daniella Davida Brutman, MD

CƠ BẢN

MÔ TẢ

- Lo âu dai dẳng, quá mức và khó kiểm soát, kèm theo các triệu chứng đáng kể về căng cơ, tăng hoạt động tự chủ (autonomic hyperactivity) và/hoặc rối loạn giấc ngủ hoặc tập trung
- Hệ cơ quan bị ảnh hưởng: thần kinh (tăng trương lực giao cảm và tăng tiết catecholamine), tim mạch (nhịp tim nhanh), hô hấp (khó thở) và tiêu hóa (buồn nôn, rối loạn đại tiện)

DỊCH TỄ HỌC

Tỷ lệ mắc

- Tỷ lệ mắc suốt đời tại Hoa Kỳ: 5,1–11,9%
- Khởi phát ở mọi lứa tuổi nhưng thường vào tuổi trưởng thành; tuổi khởi phát trung vị tại Hoa Kỳ là 31 tuổi
- Nữ > nam (tỷ lệ 2:1)
- Nhìn chung có tính chất tái phát và mạn tính; mức độ nặng dao động theo thời gian
- Người sống sót sau COVID-19 có tỷ lệ mắc lo âu, trầm cảm và rối loạn stress sau sang chấn (PTSD) tăng cao (1)

NGUYÊN NHÂN VÀ SINH LÝ BỆNH

- Có thể liên quan đến bất thường của các hệ thống dẫn truyền thần kinh (serotonin, norepinephrine và γ -aminobutyric acid [GABA])
- Liên quan đến biến đổi hoạt động chức năng ở một số vùng não (tăng hoạt động ở hạch hạnh nhân và vỏ não trước trán)

Di truyền Gen vận chuyển serotonin (5HT1A) có thể góp phần gây GAD.

YẾU TỐ NGUY CƠ

- Các sự kiện bất lợi trong cuộc sống (bệnh tật, nghèo đói, v.v.)

- Tiền sử gia đình
- Các rối loạn tâm thần đi kèm (2)

PHÒNG NGỪA CHUNG

- Hoạt động thể chất và thể lực tim mạch-hô hấp có liên quan đến giảm lo âu lan tỏa và trầm cảm
- Liệu pháp nhận thức-hành vi (CBT) và can thiệp từ cha mẹ ở trẻ có dấu hiệu lo âu sớm có thể giúp phòng ngừa GAD (2)

CÁC TÌNH TRẠNG THƯỜNG ĐI KÈM

- Rối loạn trầm cảm nặng (>60%), rối loạn khí sắc dai dẳng (dysthymia), rối loạn lưỡng cực, tâm thần phân liệt
- Lạm dụng rượu/ma túy; hút thuốc lá ở tuổi vị thành niên
- Rối loạn hoảng sợ, chứng sợ khoảng trống (agoraphobia), ám ảnh sợ, rối loạn lo âu xã hội, chán ăn tâm thần, PTSD, rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD), ADHD
- Rối loạn dạng cơ thể (somatoform) và rối loạn đau

CHẨN ĐOÁN

BỆNH SỬ

- Chẩn đoán chủ yếu dựa vào bệnh sử. Cần phân biệt lo âu bệnh lý với các phản ứng lo âu bình thường.
- Tiêu chuẩn DSM-5 bao gồm:
 - Triệu chứng lo âu và lo lắng quá mức xuất hiện nhiều ngày hơn không trong ít nhất 6 tháng
 - Khó kiểm soát sự lo lắng
 - Ít nhất 3 tiêu chuẩn bổ sung để chẩn đoán GAD ở người lớn; chỉ cần 1 tiêu chuẩn ở trẻ em:
 - Bồn chồn hoặc cảm giác căng thẳng, dễ kích động
 - Dễ mệt mỏi
 - Khó tập trung hoặc đầu óc trống rỗng
 - Dễ cáu gắt
 - Căng cơ
 - Rối loạn giấc ngủ (khó đi vào giấc ngủ hoặc khó duy trì giấc ngủ)
 - Lo lắng dai dẳng phải gây ra đau khổ hoặc suy giảm chức năng đáng kể trong các lĩnh vực xã hội, nghề nghiệp hoặc các lĩnh vực khác

- Trọng tâm của lo âu và lo lắng không phù hợp hoặc không giới hạn ở sự xuất hiện của các rối loạn tâm thần khác, và không liên quan trực tiếp đến PTSD
- Các triệu chứng không phải do một chất, một bệnh lý khác, hoặc chẩn đoán DSM-5 khác gây ra

KHÁM THỰC THỂ

Hữu ích để xác định các chẩn đoán phân biệt khác. Không có dấu hiệu thực thể đặc hiệu trong GAD; bệnh nhân có thể biểu hiện dễ cáu gắt, cắn móng tay, run tay, hoặc tay ẩm lạnh.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- **Tim mạch:** bệnh tim thiếu máu cục bộ, sa van hai lá, bệnh cơ tim, loạn nhịp tim, suy tim sung huyết
- **Hô hấp:** hen suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, thuyên tắc phổi
- **Thần kinh trung ương:** đột quỵ, động kinh, sa sút trí tuệ, đau nửa đầu, rối loạn chức năng tiền đình, u tân sinh
- **Chuyển hóa và nội tiết:** cường giáp hoặc suy giáp, u tủy thượng thận (pheochromocytoma), suy thượng thận, hội chứng Cushing, hạ kali máu, hạ đường huyết, cường cận giáp
- **Lo âu do thuốc/chất gây ra:** rượu, các chất giống giao cảm (cocaine, amphetamine, caffeine), corticosteroid, thảo dược (nhân sâm)
- **Hội chứng cai:** rượu, thuốc an thần-gây ngủ
- **Tâm thần:** rối loạn hoảng sợ, OCD, PTSD, ám ảnh sợ xã hội, rối loạn thích ứng, và rối loạn dạng cơ thể

XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN & PHIÊN GIẢI

Xét nghiệm ban đầu (xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh)

- Các xét nghiệm thường trong giới hạn bình thường. Xét nghiệm ban đầu có thể bao gồm: hormone kích thích tuyến giáp (TSH), công thức máu (CBC), bảng chuyển hóa cơ bản (BMP), xét nghiệm nước tiểu tìm ma túy, và điện tâm đồ (ECG)
- **GAD-2:** thang tự đánh giá 2 câu hỏi (giá trị dự đoán dương [PPV] 22%/giá trị dự đoán âm [NPV] 78%)
- **PHQ-4:** cung cấp một công cụ sàng lọc ngắn gọn cho cả lo âu và trầm cảm (2)

Các thủ thuật/xét nghiệm chẩn đoán khác

Trắc nghiệm tâm lý:

- **GAD-7:** cung cấp thông tin chi tiết hơn để điều trị (PPV 29%/NPV 71%); cũng có thể gợi ý rối loạn hoảng sợ
- Thang đánh giá lo âu Hamilton (HAM-A), Bảng phỏng vấn rối loạn lo âu (ADIS-IV)
- Trẻ em: ADIS-IV phiên bản dành cho cha mẹ và trẻ, Thang lo âu đa chiều cho trẻ em (MASC), Bảng sàng lọc các rối loạn cảm xúc liên quan đến lo âu ở trẻ em (SCARED)

ĐIỀU TRỊ

BIỆN PHÁP CHUNG

- Đánh giá nguy cơ tự sát
- Xác định và điều trị lạm dụng chất và các rối loạn tâm thần đi kèm khác
- Điều trị trễ có thể dẫn đến kết quả lâm sàng kém hơn so với bệnh nhân được điều trị trong vòng 1 năm kể từ khi khởi phát triệu chứng
- Sự thuyên giảm có thể không xảy ra cho đến 4-6 tháng điều trị. Điều trị trong ≥ 12 tháng.
- **Phương pháp tâm lý trị liệu**
 - Các liệu pháp tâm lý có hiệu quả trong điều trị GAD: số bệnh nhân cần điều trị (NNT) = 2 (3)[A]
 - CBT: liệu pháp tâm lý được nghiên cứu nhiều nhất; có thể cải thiện các tình trạng đi kèm; là phương pháp điều trị lựa chọn đầu tiên khi có sẵn (2)[A]
 - Huấn luyện thư giãn/chánh niệm (2)[A]
 - Tâm lý trị liệu phân tâm: bệnh nhân khám phá và diễn đạt các xung đột vô thức (2)[C]

THUỐC

Lựa chọn đầu tay

- SSRI và SNRI đã chứng minh hiệu quả, được dung nạp tốt, không gây lạm dụng/phụ thuộc, và điều trị được trầm cảm đi kèm. Dữ liệu so sánh giữa các thuốc còn hạn chế (4)[A]
- Lựa chọn thuốc dựa trên hồ sơ tác dụng phụ, tương tác thuốc-thuốc, và/hoặc tiền sử điều trị/sở thích của bệnh nhân
- Với SSRI/SNRI, bắt đầu ở liều thấp nhất, tăng liều mỗi 2-4 tuần, dùng liều FDA phê duyệt cao nhất mà bệnh nhân dung nạp được trong ít nhất 4-6 tuần trước khi kết luận không hiệu quả hoặc chuyển sang SSRI/SNRI khác. Giảm liều từ từ khi ngừng thuốc.
- Việc chuyển đổi thuốc mà không dùng đủ liều hoặc đủ thời gian điều trị có thể dẫn đến điều trị không hiệu quả
- **Tác dụng phụ thường gặp của SSRI:** buồn nôn, tiêu chảy, mất ngủ, kích động hoặc an thần, tương tác thuốc, tăng cân, và tác dụng phụ về tình dục (giảm ham muốn, chậm đạt cực khoái)
- **Tác dụng phụ thường gặp của SNRI:** buồn nôn, chóng mặt, mất ngủ, an thần, táo bón, đổ mồ hôi, và tăng huyết áp
- **SSRI:** Escitalopram (Lexapro): khởi đầu 10 mg/ngày; có thể tăng đến tối đa 20 mg/ngày (5)[A]
- **SNRI:**
 - Duloxetine (Cymbalta): khởi đầu 30 mg/ngày; có thể tăng 30 mg/ngày mỗi tuần đến tối đa 120 mg/ngày; liều >60 mg/ngày hiếm khi hiệu quả hơn (5)[A]

- Venlafaxine XR (Effexor XR): khởi đầu 37,5–75,0 mg; có thể tăng 75 mg mỗi 4 ngày đến tối đa 225 mg/ngày (5)[A]
- **Pregabalin (Lyrica)**: giảm đau số lo âu và giảm tái phát ở liều 75-300 mg, 2 lần/ngày; ít gây rối loạn tình dục và rối loạn giấc ngủ hơn SSRI. Giảm liều từ từ khi ngừng; khởi phát tác dụng nhanh (ngoài chỉ định) (5)[A]

Lựa chọn thứ hai

- Sertraline (Zoloft): khởi đầu 25 mg/ngày; có thể tăng 25-50 mg/ngày mỗi tuần đến tối đa 200 mg/ngày (5)[B]
- Azapirone: Buspirone (BuSpar): ít nguy cơ phụ thuộc hơn; khởi đầu 15 mg/ngày chia 2-3 lần; tối đa 60 mg/ngày chia 2-3 lần (5)[B]
- Fluoxetine (Prozac): 10-20 mg/ngày; có thể tăng đến 60 mg/ngày (ngoài chỉ định) (5)[B]
- Mirtazapine (Remeron): 15 mg vào buổi tối; tăng liều theo bậc 15 mg mỗi tuần; liều tối đa 45 mg/ngày; dùng đơn trị hoặc phối hợp với SSRI; tác dụng phụ thường gặp nhất là buồn ngủ (ngoài chỉ định) (5)[B]
- Paroxetine (Paxil): khởi đầu 10-20 mg/ngày; có thể tăng 10 mg/ngày mỗi tuần đến tối đa 50 mg/ngày (không có thêm lợi ích khi >20 mg/ngày); hiệu quả nhưng dung nạp kém (5)[A]
- Quetiapine (Seroquel): liều tối ưu 150 mg/ngày. Hiệu quả nhưng dung nạp kém hơn SSRI. Cần nhắc dùng làm thuốc tăng cường (5)[A]
- Citalopram (Celexa) có khả năng hiệu quả cho GAD nhưng không có chỉ định FDA
- **Benzodiazepine**: hiệu quả trong ngắn hạn, ít hiệu quả hơn về lâu dài, có nguy cơ phụ thuộc/lạm dụng (4),(5)[A]
 - Clonazepam (Klonopin): 0,25 mg, 2 lần/ngày; có thể tăng đến 4 mg/ngày chia 2 lần
 - Diazepam (Valium): 2-5 mg, 2-4 lần/ngày; có thể tăng đến tối đa 40 mg/ngày
 - Lorazepam (Ativan): 0,5 mg, 2-3 lần/ngày; có thể tăng đến 6 mg/ngày chia 3 lần
 - Alprazolam (Xanax): 0,25 mg, 3 lần/ngày; có thể tăng đến 4 mg/ngày
- Hydroxyzine (Vistaril, Atarax): thuốc ức chế thần kinh trung ương, kháng histamine, kháng cholinergic; ít nguy cơ phụ thuộc hơn: liều thường dùng 50-100 mg uống, 4 lần/ngày; hạn chế sử dụng ở người cao tuổi (3)[B]

Xem xét ở người cao tuổi

- Tránh dùng thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCA) và benzodiazepine tác dụng kéo dài; benzodiazepine có thể gây mê sảng
- Pregabalin có thể gây chóng mặt và buồn ngủ

Xem xét ở trẻ em

- CBT là điều trị đầu tay cho bệnh nhân nhi mắc GAD mức độ nhẹ đến trung bình
- CBT kết hợp SSRI là điều trị đầu tay cho GAD mức độ nặng
- **Cảnh báo hộp đen (SSRI)**: thuốc chống trầm cảm làm tăng nguy cơ ý tưởng và hành vi tự sát ở trẻ em, thanh thiếu niên và người trẻ tuổi

- Các nghiên cứu cũng cho thấy tăng nguy cơ có ý định tự sát ở thanh thiếu niên sau khi ngừng SSRI
- SSRI và SNRI đều đã được chứng minh có hiệu quả
- SSRI là lựa chọn thuốc đầu tay
- Lo âu và ADHD thường cùng tồn tại. Điều trị bệnh gây suy giảm chức năng nhiều hơn trước và cân nhắc dùng thuốc không kích thích

Xem xét trong thai kỳ

- Buspirone: Loại B; bài tiết qua sữa mẹ; nghiên cứu chưa đủ để đánh giá nguy cơ
- Benzodiazepine: Loại D; có thể gây lừ đừ và sụt cân ở trẻ bú mẹ; tránh cho con bú nếu mẹ dùng thuốc mạn tính hoặc liều cao
- SSRI: Nếu có thể, nên giảm liều và ngừng thuốc. Sau 20 tuần thai, tăng nguy cơ tăng áp phổi; hội chứng thần kinh trung ương thoáng qua ở trẻ sơ sinh; và các dấu hiệu về vận động, hô hấp, tiêu hóa. Các nghiên cứu về nguy cơ tự kỷ cho kết quả không thống nhất. Hầu hết thuốc Loại C, ngoại trừ:
 - Paroxetine: Loại D; bằng chứng còn mâu thuẫn về nguy cơ dị tật tim bẩm sinh và các dị tật bẩm sinh khác trong 3 tháng đầu thai kỳ
 - Hydroxyzine: Loại C; có báo cáo ca về hội chứng cai ở trẻ sơ sinh

CẢNH BÁO

Thận trọng

- Benzodiazepine: tuổi >65, bệnh hô hấp/ngưng thở khi ngủ, chống chỉ định với glaucoma góc đóng, thận trọng với glaucoma góc mở; ngừng thuốc đột ngột làm tăng nguy cơ co giật. Sử dụng dài hạn có nguy cơ dung nạp và phụ thuộc; thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử lạm dụng chất
- Buspirone: thận trọng khi có rối loạn chức năng gan và/hoặc thận; điều trị bằng thuốc ức chế monoamine oxidase (MAOI)
- SSRI: thận trọng ở bệnh nhân có rối loạn lưỡng cực đi kèm; có thể tăng nguy cơ hội chứng serotonin, đặc biệt khi phối hợp với các thuốc serotonergic khác

Y HỌC BỔ SUNG & THAY THẾ

- Có khả năng có lợi nhưng cần thêm nghiên cứu đối với: châm cứu, yoga, xoa bóp, thái cực quyền, và liệu pháp hương thơm (6)[B]
- Kava: có một số bằng chứng về lợi ích so với giả dược trong lo âu mức độ nhẹ đến trung bình, nhưng có lo ngại về độc tính gan. Mức độ an toàn phụ thuộc vào chất lượng sản xuất, bộ phận cây được sử dụng, liều lượng, và tương tác với các chất khác (6)[B]
- Bằng chứng mạnh ủng hộ hoạt động thể chất thường xuyên giúp giảm đáng kể lo âu (6)[A],(7)
- Có thể có lợi từ kích thích từ xuyên sọ lặp lại (rTMS) vào vỏ não trước trán lưng-bên phải đối với bệnh nhân kháng trị với thuốc
- Cannabidiol có thể có vai trò có lợi trong điều trị các rối loạn liên quan đến lo âu và lo âu liên quan đến COVID-19; cần thêm các nghiên cứu dài hạn

- Psilocybin kết hợp với can thiệp hành vi có thể mang lại lợi ích cộng thêm đáng kể, nhưng cần thêm nghiên cứu (8)
-

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

KHUYẾN NGHỊ TÁI KHÁM

Theo dõi bệnh nhân

- Khuyến cáo tái khám lâm sàng mỗi 6 tháng
- Tái khám trong vòng 2-4 tuần sau khi bắt đầu thuốc mới
- Nên tiếp tục dùng thuốc sau giai đoạn đáp ứng ban đầu và khuyến nghị điều trị liên tục trong 12 tháng
- Theo dõi trạng thái tâm thần ở bệnh nhân dùng benzodiazepine và tránh phụ thuộc thuốc hoặc ngừng thuốc đột ngột
- Theo dõi tất cả bệnh nhân về ý tưởng tự sát, đặc biệt là những người dùng SSRI và SNRI

CHẾ ĐỘ ĂN

- Hạn chế caffeine
- Tránh rượu (tương tác thuốc, tỷ lệ lạm dụng cao, tăng lo âu) và nicotine

GIÁO DỤC BỆNH NHÂN

- Tập thể dục thường xuyên có thể có lợi cho lo âu và các bệnh đi kèm
- Giáo dục tâm lý về sự khác biệt giữa lo âu bình thường và lo âu bệnh lý, cũng như về sinh lý học của lo âu, có thể hữu ích

TIỀN LƯỢNG

- Xác suất hồi phục là 40-60%, nhưng tái phát thường gặp
 - Các rối loạn tâm thần đi kèm và mối quan hệ kém với vợ/chồng hoặc gia đình làm tăng khả năng tái phát
-

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020;89:594–600.
2. Patel G, Fancher TL. In the clinic. Generalized anxiety disorder. *Ann Intern Med*. 2013;159(11):ITC6-1–ITC6-12.

3. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole S, et al. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2014;34(2):130–140.
4. Huh J, Goebert D, Takeshita J, et al. Treatment of generalized anxiety disorder: a comprehensive review of the literature for psychopharmacologic alternatives to newer antidepressants and benzodiazepines. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011;13(2):PCC.08r00709.
5. Snee A, Nazareth I, Bondarpnek P, et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019;393(10173):768–777.
6. Sarris J, Moylan S, Camfield DA, et al. Complementary medicine, exercise, meditation, diet, and lifestyle modification for anxiety disorders: a review of current evidence. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:809653.
7. Kandola A, Stubbs B. Exercise and anxiety. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1228:345–352.
8. Goldberg SB, Pace BT, Nicholas CR, et al. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020;284:112749.

XEM THÊM

Thuật toán: Lo âu; Giai đoạn trầm cảm nặng

MÃ BỆNH

ICD10 F41.1 Rối loạn lo âu lan tỏa

GHI CHÚ LÂM SÀNG (CLINICAL PEARLS)

- Các bệnh tâm thần đi kèm, đặc biệt là trầm cảm, thường gặp ở bệnh nhân GAD; bệnh nhân có nguy cơ tự sát cao hơn
- CBT và SSRI/SNRI là các phương pháp điều trị được lựa chọn
- Bắt đầu thuốc ở liều thấp, tăng liều thận trọng đến liều điều trị đầy đủ, để giảm thiểu tác dụng phụ và tối đa hóa hiệu quả
- Benzodiazepine có thể được sử dụng ban đầu nhưng nên được giảm liều và ngừng thuốc nếu có thể