Đánh giá hiệu quả hỗ trợ điều trị suy thượng thận mạn do Corticoid của bài thuốc Hữu quy hoàn trên lâm sàng

ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF OF HUU QUY HOAN IN PATIENTS WITH GLUCOCORTICOID-INDUCED ADRENAL INSUFFICIENCY

Nguyễn Thị Khánh Linh[1], Trần Thị Thu Vân[1], Trần Thị Thu Hà[2]

[1]Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam

[2]Bệnh viện Đa khoa Cẩm Phả

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả hỗ trợ của bài thuốc Hữu quy hoàn trong điều trị suy thượng thận mạn tính do dùng glucocorticoid trên lâm sàng.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Nghiên cứu can thiệp lâm sàng mở có so sánh trước và sau điều trị gồm 70 bệnh nhân trên 18 tuổi được chẩn đoán suy thượng thận mạn tính do dùng corticoid tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh và Bệnh viện Nội tiết Trung ương từ tháng 6 năm 2022 đến tháng 3 năm 2023.*

Kết quả: *Sau điều trị, liều duy trì thay thế glucocorticoid liệu pháp ở nhóm nghiên cứu thấp hơn so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Mức độ triệu chứng trên lâm sàng đã được cải thiện ở nhóm nghiên cứu hơn so với nhóm chứng ($p < 0,001$).*

Kết luận: *Bổ sung Hữu quy hoàn trong điều trị suy thượng thận mạn tính có thể được cải thiện các triệu chứng, tăng nồng độ cortisol máu và giảm liều duy trì của liệu pháp thay thế glucocorticoid, đáng được áp dụng trên lâm sàng.*

Từ khoá: *Hữu quy hoàn, suy thượng thận mạn tính, corticoid, thận dương suy.*

SUMMARY

Objectives: *Evaluating the effectiveness of Huu quy hoan in the treatment of glucocorticoid induced adrenal insufficiency in clinical practice.*

Subjects and methods: *A prospective, open clinical intervention trial on 70 patients (≥18 years old) with glucocorticoid induced adrenal insufficiency at Tue Tinh Hospital and National Hospital of Endocrinology from June 2022 to March 2023.*

Results: *After treatment with Huu quy hoan, the maintenance dose of glucocorticoid replacement therapy in the study group was lower than that in the control group ($p<0.05$). Moreover the patients's clinical symptoms in the study group were improved comparing to the control group ($p<0.001$).*

Conclusions: *Adding Huu quy hoan to the treatment of chronic adrenal insufficiency can improve patients's symptoms, reduce maintenance dose of glucocorticoid replacement therapy.*

Keywords: *Huu quy hoan, chronic adrenal insufficiency, glucocorticoid, Yang Kidney deficiency.*

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Khánh Linh

Số điện thoại: 0988 790 933

Email: nguyenkhanhlinhyhct@gmail.com

Ngày nhận bài: 5/4/2023

Ngày phản biện: 26/4/2023

Ngày chấp nhận đăng: 22/8/2023

ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy thượng thận mạn tính do dùng corticoid là nguyên nhân rất thường gặp trên lâm sàng. Do tình trạng lạm dụng glucocorticoid ngày càng phổ biến, hiện nay tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện tác dụng phụ suy thượng thận do dùng glucocorticoid ngày càng gia tăng [1]. Đối với tình trạng suy thượng thận mạn tính, y học hiện đại (YHHĐ) thường sử dụng liệu pháp thay thế hormone vỏ thượng thận dài hạn, tuy nhiên vấn đề hiện nay là thời gian hồi phục chức năng kéo dài. Theo y học cổ truyền (YHCT), bệnh thuộc phạm vi chứng Hư lao, Hắc đản. Bài thuốc Hữu quy hoàn trích trong "Cảnh Nhạc toàn thư", quyển thứ 51, của Đại danh y thời Minh Trương Cảnh Nhạc (1563-1640) với tác dụng ôn bổ thận dương, điền tinh bổ huyết [2] được ứng dụng nhiều trên lâm sàng để chữa chứng thận dương hư với các biểu hiện tương tự với các triệu chứng hay gặp của bệnh suy thượng thận theo YHHĐ trên lâm sàng rất có hiệu quả [3]. Ở Việt Nam vẫn chưa có nghiên cứu nào về bài thuốc YHCT hỗ trợ điều trị suy thượng thận mạn tính do dùng corticoid mà bệnh lý này ngày càng phổ biến trong giai đoạn hiện nay. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả hỗ trợ của bài thuốc Hữu quy hoàn trong điều trị suy thượng thận mạn tính do dùng glucocorticoid trên lâm sàng.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chất liệu nghiên cứu

Bài thuốc Hữu quy hoàn gồm 10 vị thuốc: Thục địa 12g, Sơn dược 12g, Sơn thù du 12g, Câu kỷ tử 12g, Thỏ ty tử 12g, Đỗ trọng 12g, Đương quy 8g, Nhục quế 3g, Phụ tử chế 4g, Lộc giác giao 4g đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V.

Đối tượng nghiên cứu

70 bệnh nhân được chẩn đoán xác định suy thượng thận mạn tính do dùng corticoid điều trị Nội trú tại Khoa Nội tiết Bệnh viện Tuệ Tĩnh và Bệnh viện Nội tiết Trung Ương từ tháng 6/2022 đến hết tháng 3/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn theo y học hiện đại:

- Bệnh nhân trên 18 tuổi đồng ý tham gia nghiên cứu

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định suy thượng thận mạn tính do dùng corticoid theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Bộ Y tế [4]:

a) Có tiền sử dùng glucocorticoid

b) Cortisol máu thời điểm 8h sáng < 83 nmol/l và ACTH có thể giảm hoặc trong giới hạn thấp của bình thường (1,6-13,9pmol/l)

Tiêu chuẩn lựa chọn theo y học cổ truyền:

Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh danh Hư lao với các triệu chứng của thể bệnh Thận dương hư suy: Tinh thần mệt mỏi, tóc khô, răng lung lay, chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng, tiếng nói nhỏ yếu, vận động hụt hơi, sợ lạnh, chi lạnh, lưng gối mỏi yếu, suy giảm chức năng sinh lý (liệt dương hoặc vô sinh, nhu cầu không thường xuyên), tiểu đêm nhiều, phù chi dưới, mạch trầm trì vô lực [3].

Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân suy thượng thận do nguyên nhân tự miễn, do lao thận và nguyên nhân thực thể khác như u tuyến yên, suy tuyến yên, tiền sử chấn thương sọ não; bệnh nhân tâm thần…

Bệnh nhân bỏ dở nghiên cứu giữa chừng hoặc điều trị không đúng phác đồ.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng mở, so sánh trước sau điều trị có nhóm đối chứng. Liệu trình can thiệp 28 ngày.

Chọn mẫu và cỡ mẫu:

Chọn mẫu thuận tiện, cỡ mẫu 70 bệnh nhân không phân biệt tuổi giới, chia vào hai nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng, mỗi nhóm 35 người.

Nhóm 1: Nhóm nghiên cứu (NNC) 35 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc nền hydrocortison theo phác đồ điều trị suy thượng thận mạn tính của Bộ Y tế [4] kết hợp với uống thuốc sắc "Hữu quy hoàn" (ngày 01 thang sắc đóng 2 túi 150ml chia 2 lần uống sáng và chiều trong ngày, sau ăn).

Nhóm 2: Nhóm đối chứng (NĐC) 35 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc nền hydrocortison theo phác đồ điều trị suy thượng thận mạn tính của Bộ Y tế [4].

Liều lượng của liệu pháp hormon thay thế của cả hai nhóm được điều chỉnh tuỳ theo tình trạng bệnh nhân.

Chỉ tiêu theo dõi:

- Nồng độ cortisol thời điểm 8 giờ sáng.
- Liều lượng corticoid được sử dụng.
- Sự thay đổi các triệu chứng của thể bệnh Thận dương hư suy.
- Tác dụng không mong muốn trong quá trình nghiên cứu.

Phương pháp đánh giá:

Quan sát sự thay đổi chứng trạng lâm sàng theo YHCT (D_0 – D_{14} –D_{28}) để tính điểm và đánh giá theo công thức Nimodipin [5].

Chỉ số cortisol máu 8 giờ sáng (D_0 – D_{28}).

Liều lượng hydrocortison ở hai nhóm (D_0 – D_{28}).

Triệu chứng không mong muốn xuất hiện trong quá trình can thiệp như: dị ứng, buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, nhức đầu…

Xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu được thu thập, phân tích và xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học, với sự hỗ trợ của phần mềm Microsoft excel và SPSS 20.0. Sử dụng thuật toán: tỷ lệ %, trung bình ($\overline{X}$), độ lệch chuẩn SD. Số liệu có ý nghĩa thống kê khi p <0,05.

Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng đạo đức của Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam và Bệnh viện Nội tiết Trung ương trước khi tiến hành nghiên cứu. Thực hiện đề tài nghiên cứu được sự đồng ý của Ban giám đốc Bệnh viện Tuệ Tĩnh và Bệnh viện Nội tiết Trung ương.

Người bệnh có quyền từ chối và dừng tham gia nghiên cứu bất cứ lúc nào mà không cần giải thích lý do.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. So sánh điểm triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị

Điểm trung bình ($\overline{X}$ ± SD)	D_0	D_{28}	$p_{trước-sau}$
Nhóm NC	18,77 ± 4,17	8,06 ± 2,36	< 0,001
Nhóm ĐC	18,89 ± 4,57	15,57 ± 4,88	< 0,001
$p_{NC-ĐC}$	>0,05	< 0,001	

Sau điều trị ở cả nhóm chứng và nhóm nghiên cứu đều có sự cải thiện điểm triệu chứng sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p <0,001. Tuy nhiên, nhóm nghiên cứu có sự cải thiện tốt hơn so với nhóm chứng, điểm triệu chứng thấp hơn với trung bình là 8,06 ± 2,36, nhóm chứng là 15,57 ± 4,88. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê p<0,001.

Bảng 2. Nồng độ Cortisol máu trước và sau điều trị

Chỉ số	Nhóm NC (n = 35)		Nhóm ĐC (n = 35)		$p_{trước-sau}$
	D_0	D_{28}	D_0	D_{28}	
Cortisol 8h	38,02 ± 29,14	198,62 ± 86,69	37,16 ± 26,21	181,48 ± 112,21	< 0,001
$p_{NC-ĐCD0}$	> 0,05				
$p_{NC-ĐCD28}$	> 0,05				

Nồng độ cortisol máu 8 giờ sáng trung bình trong nhóm nghiên cứu trước nghiên cứu là 38,02 ± 29,14 nmol/l, nhóm đối chứng là 37,16 ± 26,21 nmol/l. Sau điều trị, nồng độ cortisol máu 8 giờ sáng trung bình ở cả hai nhóm đều có xu hướng tăng và mức tăng cao hơn được quan sát thấy ở nhóm nghiên cứu tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. Liều lượng thuốc corticoid sử dụng trước và sau điều trị ở hai nhóm

Nhóm thuốc	Liều trung bình hàng ngày	D_0				D_{28}			
		NNC (n=35)		NĐC (n=35)		NNC (n=35)		NĐC (n=35)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Hydrocortisone	< 10mg/ngày	0	0	0	0	9	25,7	0	0
	10-20mg/ngày	15	42,86	13	37,14	25	71,4	26	74,3
	>20-30mg/ngày	20	57,14	21	60	1	2,9	9	25,7
	>30-40mg/ngày	0	0	1	2,86	0	0	0	0
$p_{NC-ĐC}$		> 0,05				< 0,05			

Sau điều trị 28 ngày ở nhóm nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân cần dùng liều thấp dưới 10mg hydrocortisone cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p<0,05.

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn trong quá trình nghiên cứu

Tác dụng không mong muốn	Nhóm ĐC (n = 35)		Nhóm NC (n = 35)	
	n	%	n	%
Dị ứng	0	0	0	0
Buồn nôn	0	0	3	8,57
Nhức đầu	0	0	4	11,43
Đau bụng	0	0	0	0
Tiêu chảy	0	0	0	0
Khác	0	0	0	0

Tất cả các bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu đều không xuất hiện bất kì tác dụng không mong muốn nào trên lâm sàng.

BÀN LUẬN

Tác dụng của bài thuốc Hữu quy hoàn trong việc cải thiện triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng hay gặp ở bệnh nhân thường là đau mỏi lưng gối, sợ hàn, mệt mỏi, tiểu đêm, phù chi, hụt hơi, tóc khô dễ rụng…Dựa vào các triệu chứng phân mức độ và lượng hoá các chứng trạng YHCT theo công thức Nimodipin đánh giá giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng cho thấy, ở bảng 1 sau điều trị ở cả nhóm chứng và nhóm nghiên cứu, triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân đều có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê p <0,001. Trong đó, nhóm nghiên cứu có sự cải thiện tốt hơn so với nhóm chứng, điểm triệu chứng thấp hơn với trung bình là 8,06 ± 2,36 nhóm chứng là 15,57 ± 4,88 điều này chứng tỏ bệnh nhân điều trị bổ sung Hữu quy hoàn giúp làm giảm các triệu chứng và mức độ của các triệu chứng có ở bệnh nhân, kết quả

này tương tự kết quả nghiên cứu của Tôn Hoa Phong và Lưu Anh Hà [6].

Đặc điểm lượng thuốc corticoid sử dụng trước và sau điều trị ở hai nhóm.

Glucocorticoid là những chất dạng tổng hợp của hormon vỏ thượng thận. Sử dụng thuốc và thực phẩm chức năng có nguồn gốc từ đông dược thay thế cho các chế phẩm có nguồn gốc tổng hợp hóa dược đang là một xu thế phổ biến ở Việt Nam và trên thế giới. Glucocorticoid thường có trong các chế phẩm thuốc nam không rõ nguồn gốc thường điều trị các bệnh lý về khớp mà không kiểm soát được về loại, liều lượng. Khi nghiên cứu đánh giá tác dụng bài thuốc Hữu quy hoàn, tỷ lệ bệnh nhân dùng hydrocortison dưới 10mg ở nhóm điều trị tăng lên rõ rệt so với trước nghiên cứu và tăng cao hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p <0,05. Kết quả bảng 3 tương đồng với nghiên cứu của Tôn Hoa Phong và Lưu Anh Hà. Quan sát hiệu quả hỗ trợ điều trị của Hữu quy hoàn đối với bệnh nhân suy thượng thận mạn tính cho thấy khi kết thúc điều trị, liều duy trì thay thế glucocorticoid liệu pháp ở nhóm điều trị thấp hơn so với nhóm chứng, trước điều trị liều corticoid trung bình cần 42 ± 5,44 mg, sau điều trị liều corticoid giảm xuống còn 23 ± 3,23 mg, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p <0,01) [6].

So sánh chỉ số cortisol 8h trước và sau điều trị

Cortisol là một hormon rất cần thiết cho việc duy trì sự sống cho cơ thể, cortisol được tiết ra theo nhịp ngày đêm và tăng cao khi cơ thể gặp các stress. Nồng độ cortisol 8h < 3 microgram/dl (83 nmol/l) là gợi ý tình trạng suy thượng thận. Đánh giá nồng độ cortisol trước nghiên cứu ở 2 nhóm cho thấy, nồng độ cortisol trung bình giữa 2 nhóm nghiên cứu và đối chứng không có sự khác biệt tại thời điểm trước nghiên cứu. Sau điều trị nồng độ cortisol ở cả 2 nhóm sau điều trị đều tăng có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu trong đó nồng độ cortisol ở nhóm nghiên cứu tăng cao hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Một số nghiên cứu dược lý ở Trung Quốc đã chỉ ra rằng Hữu quy hoàn có thể làm tăng đáng kể hàm lượng hormon giải phóng corticitropin, hormon vỏ thượng thận ACTH và cortisol ở vùng dưới đồi của chuột thận dương hư [7]. Nghiên cứu khác của Trương Trí Trân (2015) đã chỉ ra rằng Hữu quy hoàn có tác dụng bổ thận điền tinh, có thể điều hoà hiệu quả các hormone của tuyến thượng thận để cải thiện trục HPA ở người bệnh thận dương hư [8]. Do đó việc kết hợp Hữu quy hoàn trong điều trị sẽ làm giảm lượng cortisol ngoại sinh cần phải bù, có thể theo cơ chế kích thích tạo cortisol nội sinh từ đó giảm lượng thuốc hydrocortisone mà người bệnh cần phải sử dụng. Tuy nhiên trong khuôn khổ nghiên cứu thời gian nghiên cứu còn ngắn (chỉ trong 28 ngày), cỡ mẫu còn nhỏ nên nồng độ cortisol trung bình của nhóm nghiên cứu có tăng hơn so với nhóm chứng nhưng sự khác biệt vẫn chưa có ý nghĩa thống kê.

Tác dụng không mong muốn

Nhóm nghiên cứu các bệnh nhân không xuất hiện bất cứ tác dụng không mong muốn nào trên lâm sàng như dị ứng, buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, nhức đầu… trong quá trình can thiệp 28 ngày. Điều này chứng tỏ sử dụng Hữu quy hoàn dạng thang sắc uống an toàn trong hỗ trợ điều trị bệnh nhân suy thượng thận mạn do dùng corticoid.

KẾT LUẬN

Kết hợp với uống thuốc sắc Hữu quy hoàn hỗ trợ điều trị bệnh nhân suy thượng thận mạn do dùng Corticoid trong 28 ngày có tác dụng:

- Cải thiện triệu chứng lâm sàng theo y học cổ truyền ở nhóm dùng hydrocortisone kết hợp với Hữu quy hoàn hiệu quả điều trị tốt hơn nhóm dùng hydrocortisone đơn thuần.

- Sau can thiệp, tỷ lệ bệnh nhân cần dùng liều thấp dưới 10mg hydrocortisone cao hơn so với nhóm đối chứng.

- Không xuất hiện tác dụng không mong muốn trên lâm sàng trong quá trình điều trị 28 ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Quang Nam. Suy thượng thận do Glucocorticoid. *Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh*, 2014, tập 18, số 4, tr. 32-35.

2. 国家药典委员会. 中华人民共和国药典,一部. *中国医药科技出版社*., 2020, 806.

3. National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China, Part One. *China Medical Science and Technology Press*, 2020, pp. 806.

4. 熊曼琪，邓兆智. *内分泌专病与风湿病中医临床诊疗*. 人民卫生出版社, 2005, 213-244.

5. Xiong Manqi, Deng Zhaozhi. *Clinical Diagnosis and Treatment of Endocrine Diseases and Rheumatic Diseases with Traditional Chinese Medicine*, People's Medical Publishing House, 2005, pp. 213-244.

6. Bộ Y tế. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Nội tiết chuyển hóa*, Nhà xuất bản Y học, 2017, tr.161-164.

7. 郑筱萸. *中药新药临床研究指导原则（试行）*,中国医药科技出版 社, 2002.

8. Zheng Xiaoyu. *Guiding Principles for Clinical Research of New Traditional Chinese Medicines (Trial)*, China Medical Science and Technology Press, 2002.

9. 孙华锋，刘映霞. 右归丸对慢性肾上腺皮质功能减退症疗效的临床观察. 广东省韩周市人民医院. *中文科技期刊数据库（文摘版）*, 中医卫生, 2015年第06月06, 57-57页, 共2页.

10. Sun Huafeng, Liu Yingxia. Clinical Observation of the Curative Effect of Yougui Pills on Chronic Adrenal Hypofunction, People's Hospital of Hanzhou City, Guangdong Province. *Chinese Science and Technology Journal Database* (Abstract Edition), Chinese Medicine Health, 2015 June 06, pp.57-57.

11. 华刚, 管爱芬, 张敏. 右归丸加减治疗骨质疏松症 82 例[J]. *四川医*, 2008, 26(4), pp. 105.

12. Hua Gang, Guan Aifen, Zhang Min. 82 cases of osteoporosis treated with modified Yougui Pills [J]. *Sichuan Medicine*, 2008，26(4), pp. 105.

13. 张智珍.*右归胶囊对老年男性肾阳虚患者垂体肾上腺皮质 轴功能影响的研究* [D]. 济南:山东中医药大学, 2015.

14. Zhang Zhizhen. *Study on the effect of Yougui Capsule on pituitary-adrenocortical axis function in elderly male patients with kidney-yang deficiency [D]*. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2015.