

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA VIÊN TRĨ THIÊN DƯỢC TRÊN BỆNH NHÂN TRĨ NỘI ĐỘ II CÓ CHẢY MÁU

Lê Mạnh Cường¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng không mong muốn của viên Trĩ Thiên Dược trên các bệnh nhân trĩ nội độ II có chảy máu. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng trên 172 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán trĩ độ II chảy máu tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương, Bệnh viện Y học cổ truyền Bộ Công an, từ 6/2020 - 12/2020. BN được phân ngẫu nhiên làm hai nhóm, nhóm Trĩ Thiên Dược và nhóm Daflon. **Kết quả:** Ở cả hai nhóm, không có sự khác biệt giữa các chỉ số huyết áp, hồng cầu, Hb, bạch cầu và tiểu cầu, thrombin, ALT, AST, creatinin, urê cả trong máu và nước tiểu trước và sau 28 ngày điều trị với $p > 0,05$. Ở nhóm Trĩ Thiên Dược có 2,4% BN bị đau đầu, 6,0% mệt mỏi, 3,6% buồn nôn và 3,6% đau bụng; ở nhóm Daflon có 2,4% BN bị đau đầu, 3,6% mệt mỏi, và 2,4% bị nổi mẩn ngứa và nóng rát thượng vị. **Kết luận:** Trĩ Thiên Dược đã chứng minh được tính an toàn trên BN trĩ nội độ II có chảy máu.

* *Từ khóa:* Trĩ nội độ II có chảy máu; Viên Trĩ Thiên Dược.

EVALUATION OF THE UNDESIRABLE EFFECTS OF TRI THIEN DUOC ON PATIENTS WITH BLEEDING GRADE II INTERNAL HEMORRHOIDS

Summary

Objectives: To evaluate the undesirable effects of Tri Thien Duoc on patients with bleeding grade II internal hemorrhoids. **Subjects and methods:** A randomized, controlled study on 172 patients with grade II bleeding hemorrhoids from June 2020 to December 2020, at Hanoi Medical University Hospital, National Hospital of Traditional Medicine, and Traditional Medicine Ministry of Public Security.

¹Bệnh viện Y học Cổ truyền Trung ương

Người phản hồi: Lê Mạnh Cường (drcuong68@gmail.com)

Ngày nhận bài: 08/02/2022

Ngày được chấp nhận đăng: 15/02/2022

Patients were randomly divided into two groups: The Tri Thien Duoc group and the Daflon group. **Results:** In both groups, there was no difference in blood pressure, red blood cells, Hb, white blood cells and platelets, thrombin, ALT, AST, creatinine, and urea in both blood and urine before and after 28 days of treatment, with $p > 0.05$. In the Tri Thien Duoc group, there were 2.4% of patients with headaches, 6.0% with fatigue, 3.6% with nausea, and 3.6% with abdominal pain; in the Daflon group, 2.4% of patients had headaches, 3.6% had fatigue, and 2.4% had an itchy rash and burning epigastric. **Conclusion:** Tri Thien Duoc has proven its safety in patients with bleeding grade II internal hemorrhoids.

* **Keywords:** Bleeding grade II internal hemorrhoids; Tri Thien Duoc product.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh trĩ là bệnh thường gặp với tỷ lệ người mắc khá cao trong cộng đồng. Bệnh trĩ tuy không trực tiếp gây nguy hiểm đến tính mạng nhưng gây ảnh hưởng rất lớn tới chất lượng cuộc sống của BN [1, 2]. Thuốc Y học hiện đại có nhiều tác dụng không mong muốn, giá thành cao nên xu hướng hiện nay là lựa chọn thuốc Y học cổ truyền để nghiên cứu và điều trị [3, 4, 5].

Viên Trĩ Thiên Dược với thành phần chính từ rau sam (*Portulaca Oleracea L.*) và rau dền gai (*Amaranthus spinosus L.*) là hai vị thuốc quen thuộc trong dân gian. Viên Trĩ Thiên Dược đã được nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn tại Bộ môn Dược lý

Trường Đại học Y Hà Nội, kết quả nghiên cứu trên động vật thí nghiệm cho thấy chế phẩm có tính an toàn cao và có tác dụng co búi trĩ [6]. Nghiên cứu này với thuốc đối chứng là Diosmin (Daflon) nhằm: *Đánh giá tác dụng không mong muốn của viên nang cứng Trĩ Thiên Dược trên BN trĩ nội độ II có chảy máu.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

172 BN được chẩn đoán trĩ độ II có chảy máu tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Bệnh viện Y học Cổ truyền Trung ương, Bệnh viện Y học Cổ truyền Bộ Công an, từ 6/2020 - 12/2020.

** Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- Bệnh nhân từ 18 - 65 tuổi.
- Chẩn đoán xác định: Trĩ nội độ II có chảy máu.

- Tình nguyện tham gia nghiên cứu và tuân thủ đúng liệu trình điều trị.

- Không áp dụng phương pháp điều trị khác trong quá trình tham gia nghiên cứu.

- Không mắc các bệnh khác kèm theo: Tăng huyết áp, bệnh về gan, thận, rò hậu môn...

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Bệnh nhân được chẩn đoán trĩ ở các mức độ còn lại (I, III, IV, độ II không chảy máu).

- Bệnh nhân không tuân thủ điều trị: Bỏ thuốc trên 1 ngày, uống không đúng liều.

- Bệnh nhân dùng kèm theo thuốc khác.

- Mắc các bệnh kèm theo: Áp xe, rò hậu môn, nứt kẽ hậu môn, ung thư hậu môn trực tràng, viêm nhiễm hậu môn do các khuẩn khác, tăng huyết áp, suy tim, suy gan, suy thận, đái tháo đường, lao, các bệnh nhiễm trùng cấp tính...

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng, bệnh nhân được chia làm hai nhóm:

Nhóm nghiên cứu uống thuốc Trĩ Thiên Dược với liều dùng 8 viên/ngày (tương đương với 5200 mg/ngày), chia 2 lần từ 8 - 18 giờ và nhóm đối chứng uống Daflon 500 mg với liều dùng 4 viên/ngày.

** Các chỉ tiêu nghiên cứu:*

Các chỉ tiêu nghiên cứu được đánh giá vào ngày D₀ và D₂₈ bao gồm:

- Chỉ tiêu sinh hóa, huyết học, nước tiểu.

- Thay đổi huyết áp, mạch.

- Tác dụng không mong muốn.

** Xử lý số liệu:*

Số liệu thu được trong nghiên cứu được xử lý theo phương pháp thống kê y sinh học bằng phần mềm SPSS 20.0. Giá trị trung bình được kiểm định bằng T-student test, tỷ lệ (%) bằng kiểm định χ^2 Test. Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

** Đạo đức trong nghiên cứu:*

Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng Khoa học Bệnh viện Y học Cổ truyền Trung ương, Bệnh viện Y học Cổ truyền Bộ Công An, Khoa Y học Cổ truyền Trường Đại học Y Hà Nội. Nghiên cứu chỉ nhằm nâng cao kết quả điều trị cho BN, không nhằm mục đích nào khác.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Sự thay đổi các chỉ số cận lâm sàng

Bảng 1. So sánh xét nghiệm máu của hai nhóm trước và sau điều trị.

Chỉ số cận lâm sàng	Trĩ Thiên Dược (n = 86)		Daflon (n = 86)	
	D ₀	D ₂₈	D ₀	D ₂₈
Hồng cầu (T/L)	4,72 ± 0,46	4,73 ± 0,49	4,72 ± 0,53	4,72 ± 0,59
Hb (g/L)	135,15 ± 12,48	135,51 ± 13,01	136,6 ± 14,60	137,95 ± 14,43
Bạch cầu (G/L)	6,71 ± 1,56	6,81 ± 2,09	7,03 ± 1,67	6,91 ± 1,72
Tiểu cầu (G/L)	250,24 ± 50,86	249,44 ± 50,39	253,22 ± 55,25	252,85 ± 53,71
Thrombin (giây)	14,93 ± 1,54	15,00 ± 1,26	14,92 ± 1,49	15,11 ± 1,38
ALT (U/L)	30,80 ± 17,49	29,76 ± 17,68	25,17 ± 17,97	27,23 ± 24,77
AST (U/L)	23,68 ± 8,03	25,61 ± 16,37	23,80 ± 16,03	23,17 ± 10,78
Creatinin (μmol/L)	79,81 ± 19,96	80,00 ± 20,73	79,31 ± 16,90	70,70 ± 17,77
Urê (mmol/L)	4,83 ± 1,32	4,88 ± 1,25	4,88 ± 1,29	4,66 ± 1,10
p	> 0,05			

Ở cả hai nhóm, không có sự khác biệt giữa giá trị trung bình của các chỉ số cận lâm sàng: hồng cầu, Hb, bạch cầu và tiểu cầu, thrombin, ALT, AST, creatinin, urê trước và sau 28 ngày điều trị với $p > 0,05$. Các giá trị đều nằm trong khoảng bình thường.

Bảng 2. Thay đổi một số thành phần trong nước tiểu trước và sau điều trị.

Chỉ tiêu	Kết quả	Đơn vị	Trước điều trị		Sau điều trị	
			n	%	n	%
Protein	(+)		10	6,0	4	2,4
	(-)		156	94,0	160	97,6
Hồng cầu	(+)		35	21,0	39	23,5
	(-)		131	78,9	127	76,5
Bạch cầu	(+)		35	21,0	30	18,1
	(-)		131	78,9	136	81,9
p	> 0,05					

Không có sự thay đổi về các thành phần protein, hồng cầu, bạch cầu trong nước tiểu của các BN trước và sau điều trị với $p > 0,05$.

2. Thay đổi huyết áp

Bảng 3: Thay đổi huyết áp, mạch trước và sau điều trị.

Huyết áp	Trĩ Thiên Dược (n = 86)		Daflon (n = 86)	
	D ₀	D ₂₈	D ₀	D ₂₈
Huyết áp tâm thu	109,39 ± 10,71	110,61 ± 10,10	113,37 ± 11,61	112,89 ± 10,33
Huyết áp tâm trương	68,65 ± 7,44	70,46 ± 7,01	71,35 ± 8,32	70,42 ± 7,16
Mạch (lần/phút)	77,28 ± 9,31	77,19 ± 7,47	78,95 ± 9,41	77,98 ± 6,86
p	> 0,05			

Không có sự khác biệt về giá trị trung bình của huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và mạch của hai nhóm nghiên cứu trước và sau 28 ngày điều trị với $p > 0,05$. Các số liệu đều nằm trong giới hạn bình thường.

3. Tác dụng không mong muốn

Bảng 4: Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.

Tác dụng mong muốn	Nhóm không	Trĩ thiên dược (n = 86)		Daflon (n = 86)	
		n	%	n	%
Đau đầu		2	2,4	2	2,4
Mệt mỏi		5	6,0	3	3,6
Buồn nôn		3	3,6	0	0
Nôn		0	0	0	0
Đau bụng		3	3,6	0	0
Ỉa lỏng		0	0	0	0
Nổi mẩn ngứa		0	0	1	1,2
Nóng rát thượng vị		0	0	1	1,2
Đại tiện ra nhiều máu		0	0	0	0

Không có thay đổi đáng quan tâm được ghi nhận về các dấu hiệu sinh tồn hoặc khám thực thể đối với các nhóm điều trị trong nghiên cứu. Ở nhóm Trĩ Thiên Dược có 2,4% BN bị đau đầu, 6,0% mệt mỏi, 3,6% buồn nôn và 3,6% đau bụng. Trong khi đó ở nhóm Daflon có 2,4% BN bị đau đầu, 3,6% mệt mỏi, và 2,4% bị nổi mẩn ngứa, nóng rát thượng vị. Không có BN nào ở cả hai nhóm bị nôn, ỉa lỏng, chảy máu.

BÀN LUẬN

1. Trên một số chỉ số cận lâm sàng

Các biến số huyết học và đông máu được đánh giá trong suốt quá trình nghiên cứu, bao gồm: Hct, Hb, đếm tiểu cầu, đếm hồng cầu, đếm bạch cầu (toàn phần và từng phần), thời gian thrombin. Nhìn chung, giá trị trung bình các biến số huyết học và đông máu là tương đồng trong các nhóm nghiên cứu. Mặc dù có một số tăng giảm quan sát được trong quá trình nghiên cứu đối với một số biến số cụ thể, không có bất kỳ xu hướng nào liên quan đến điều trị được phát hiện trong nghiên cứu.

Trong cơ thể, gan có nhiều chức năng quan trọng. Việc đưa thuốc vào cơ thể có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng đến chức năng của cơ quan này. Vì vậy, khi đánh giá độc tính của thuốc thì nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan là rất cần thiết. Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, nồng độ các enzyme có nguồn gốc tại gan (AST, ALT) trong huyết thanh thường được định lượng. Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể, nhu mô thận rất dễ tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh. Vì vậy, khi đưa thuốc

vào cơ thể, thuốc có thể gây tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận. Creatinin là thành phần đậm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm hơn ure. Do vậy, creatinin máu là chỉ tiêu tin cậy và quan trọng hơn ure máu, nên hiện nay dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận. Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị trung bình của các giá trị sinh hóa (urê, creatin, ALT, AST) tương tự nhau giữa nhóm điều trị. Trong khi một số tăng giảm quan sát được tại một số thông số cụ thể, không có xu hướng liên quan đến điều trị được phát hiện.

Giá trị trung bình của các biến số phân tích nước tiểu tương tự giữa các nhóm điều trị. Một số thay đổi từ âm tính sang dương tính được quan sát đối với các biến số cụ thể. Không có xu hướng liên quan đến điều trị được phát hiện. Kết quả của nghiên cứu cũng hoàn toàn phù hợp với các kết quả nghiên cứu của Trĩ Thiên Dược ở giai đoạn tiền lâm sàng và lâm sàng giai đoạn 1 và 2.

Bảng 3 cho thấy, sau điều trị 28 ngày, mạch, huyết áp BN không có sự thay đổi ở cả hai nhóm nghiên cứu. Điều này tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Mai An Vân trước đó, với cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ hơn [7].

2. Trên các dấu hiệu lâm sàng

Trong tổng số 83 BN dùng Trĩ Thiên Dược có 13 BN gặp một số tác dụng không mong muốn là: Đau đầu, mệt mỏi buồn nôn, đau bụng, chiếm 7,8%, trong số 83 BN dùng Daflon thì có 7 BN gặp một số tác dụng không mong muốn là đau đầu, mệt mỏi, nổi mẩn ngứa, nóng rát thượng vị, chiếm 4,2%. Tuy nhiên, các tác dụng phụ này chỉ bị 1 - 2 lần ở mức độ nhẹ, hết khi điều chỉnh thời gian uống thuốc sau bữa ăn, mà không cần can thiệp gì thêm. Như vậy, cảm giác buồn nôn, đau bụng nhẹ gặp nhiều ở nhóm dùng Trĩ Thiên Dược hơn so với Daflon, có thể lý giải là do Trĩ Thiên Dược có thành phần là thảo dược, dạng bào chế là viên nang cứng cùng với tá dược vừa đủ nên vẫn còn mùi vị của thuốc thảo dược trong viên thuốc, gây cảm giác khó chịu cho một số BN không quen sử dụng sản phẩm thảo dược có mùi, cùng với lượng uống nhiều 8 viên/ ngày dễ gây cảm giác mệt mỏi, trong khi đó Daflon, dạng viên nén không mùi vị, số lượng uống ít 4 viên/ngày.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với nghiên cứu của Mai An Vân, trong nghiên cứu của tác giả, với cỡ mẫu 60 BN, thời gian điều trị là 14 ngày thì không có BN nào gặp tác dụng không mong muốn. Chính sự khác biệt này đã thúc đẩy chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn và thời gian điều trị kéo dài để đánh giá một cách khách quan nhất độ an toàn của thuốc Trĩ Thiên Dược trên BN trĩ nội độ II chảy máu.

KẾT LUẬN

Sự thay đổi các chỉ số huyết học, sinh hóa, nước tiểu và các chỉ số cận lâm sàng khác không có ý nghĩa thống kê. Các tác dụng không mong muốn chỉ ở mức độ nhẹ và không cần tiến hành các biện pháp can thiệp. Tiếp tục theo dõi đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc (nếu có) trong quá trình lưu hành trên thị trường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lohsiriwat V (2012). Hemorrhoids: From basic pathophysiology to clinical management. *World Journal of Gastroenterology*; 18(17), DOI:10.3748/wjg.v18.i17.
2. Nguyễn Mạnh Nhâm, Nguyễn Đình Chì (1999). Tình hình bệnh trĩ ở một nhà máy (qua điều tra dịch tễ học và kết quả bước đầu của công tác điều trị). *Tạp chí Ngoại khoa*; 4:15-21.

3. Hải Thượng Lãn Ông. *Hải Thượng Y tông tâm lĩnh. Hành giản trân nhu*. Quyển 50, Nhà xuất bản Y học.
4. Trường Đại học Y Hà Nội - Khoa Y học cổ truyền (2007). *Trĩ*. Ngoại khoa Y học cổ truyền. Nhà xuất bản Y học:77-80.
5. Đỗ Tất Lợi (2000). *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học:184.
6. Phạm Thi Van Anh, et al (2018). Evaluation of subchronic toxicity of Tri Thien Duoc hard capsule in experimental animals. *Journal of Medical Research*; 116 E3 (7):10-18.
7. Mai An Vân (2019). Đánh giá tác dụng của viên nang cứng từ rau sam, rau dền gai trong điều trị trĩ nội độ II chảy máu. *Luận văn Thạc sỹ y học*. Trường Đại học Y Hà Nội.