

TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 BẰNG METFORMIN KẾT HỢP BÀI THUỐC "BÁT TIÊN TRƯỜNG THỌ" TRÊN MỘT SỐ CHỈ SỐ CẬN LÂM SÀNG

Vũ Việt Hằng^{1,✉}, Đặng Văn Cường², Trần Thị Minh Quyên¹

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Y dược cổ truyền Vĩnh Phúc

Nghiên cứu nhằm đánh giá tác dụng của Metformin kết hợp bài thuốc Bát tiên trường thọ trong cải thiện 1 số chỉ số cận lâm sàng trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 (theo YHHĐ) và Tiêu khát thể Hạ tiêu (theo YHCT). Nghiên cứu tiến cứu trên 30 bệnh nhân, so sánh kết quả trước và sau điều trị. Kết quả cho thấy: Sau 90 ngày điều trị, nồng độ Glucose máu lúc đói, chỉ số HbA1c giảm so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$; các chỉ số Ure, Creatinin, AST, ALT đều nằm trong giới hạn bình thường.

Từ khóa: Đái tháo đường type 2, bài thuốc Bát tiên trường thọ.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh rối loạn chuyển hóa khá phổ biến và là vấn đề sức khỏe hàng đầu trên thế giới hiện nay. Theo Liên đoàn Đái tháo đường Thế giới (IDF), năm 2015 toàn thế giới có 415 triệu người (trong độ tuổi 20 - 79) bị bệnh ĐTĐ, tương đương cứ 11 người có 1 người bị ĐTĐ, đến năm 2040 con số này sẽ là 642 triệu, tương đương cứ 10 người có 1 người bị ĐTĐ.^{1,2} Ở Việt Nam, năm 1990, tỷ lệ bệnh ĐTĐ chỉ là 1,1% (ở thành phố Hà Nội), 2,25% (ở thành phố Hồ Chí Minh), 0,96% (thành phố Huế).¹

Trong điều trị ĐTĐ, kiểm soát và điều trị Glucose máu, HbA1c ở bệnh nhân sẽ giúp giảm thiểu tối đa các nguy cơ biến chứng của bệnh. Chỉ số HbA1c phản ánh tình trạng kiểm soát đường của bệnh nhân liên tục trong 3 tháng nên đây là chỉ số quan trọng có giá trị chẩn đoán, điều trị và tầm soát bệnh ĐTĐ. Để làm giảm chỉ số HbA1C theo mục tiêu, việc kiểm

soát đường huyết ổn định liên tục mỗi ngày là yếu tố tiên quyết.

Theo nghiên cứu dược lý hiện đại đã cho thấy nhiều bài thuốc, vị thuốc Y học cổ truyền (YHCT) không những làm hạ đường huyết mà còn có tác dụng ngăn ngừa các biến chứng mạn tính của ĐTĐ.^{3,4} Theo YHCT, bài thuốc cổ phương "Bát tiên trường thọ" có tác dụng tư âm, nhuận phế là một bài thuốc rất thích hợp và từ lâu đã được các thầy thuốc sử dụng trên lâm sàng để điều trị chứng tiêu khát nhưng chưa có một tổng kết đánh giá khoa học nào. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu: Đánh giá tác dụng cải thiện một số chỉ số cận lâm sàng của bài thuốc Bát tiên trường thọ trong hỗ trợ điều trị Đái tháo đường type 2.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 30 bệnh nhân được chẩn đoán Đái tháo đường type 2, điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Y dược cổ truyền Vĩnh Phúc, tình nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân theo Y học hiện đại

- Bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ type 2 theo

Tác giả liên hệ: Vũ Việt Hằng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: vhangyhct@gmail.com

Ngày nhận: 07/07/2022

Ngày được chấp nhận: 06/08/2022

hướng dẫn của Bộ Y tế 2017.¹

- Nồng độ Glucose máu ổn định.
- Đang điều trị Metformin với liều từ 1000mg - 2000mg ít nhất 03 tháng mà chưa đạt mục tiêu điều trị với các chỉ số:

• Đường huyết lúc đói: $7 \text{ mmol/l} \leq \text{Glucose máu đói} \leq 10 \text{ mmol/l}$.

• $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 8,5\%$.

- Tuổi: từ 30 đến 70 tuổi.

- Tình nguyện tham gia nghiên cứu, tuân thủ liệu trình điều trị và không áp dụng các biện pháp hỗ trợ nào khác trong quá trình điều trị.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo Y học cổ truyền

Do bài thuốc có tác dụng chính trên bệnh nhân tiêu khát thể hạ tiêu nên chọn bệnh nhân được chẩn đoán tiêu khát thể hạ tiêu:

+ Vọng: Thể trạng trung bình, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mỏng, khô, ít rêu.

+ Văn: Tiếng nói to rõ, hơi thở không hôi.

+ Vấn: Mệt mỏi, đau lưng mỏi gối, tiểu nhiều lần lượng nhiều, nước tiểu đục, miệng khô, họng ráo, trong người nóng, đầu vàng, ngũ tâm phiền nhiệt.

+ Thiết: Mạch trầm tế sắc.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Bệnh nhân đang có biến chứng cấp tính của ĐTĐ như nhiễm toan ceton, tăng áp lực thẩm thấu, nhiễm trùng nặng.

- Người bệnh đang mắc các bệnh lý nội khoa như: lao, suy gan, suy thận độ III trở lên, suy tim, các bệnh lý nội tiết như basedow, to đầu chi, u tuỷ thượng thận, hội chứng Cushing...

- Trong quá trình điều trị bệnh nhân xuất hiện các bệnh lý cấp tính như hội chứng vành cấp, tai biến mạch máu não...

- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

- Các trường hợp bệnh nhân dị ứng với bất kỳ thành phần nào của bài thuốc.

- Các trường hợp bệnh nhân không hợp tác, không tuân thủ điều trị (bỏ thuốc, không uống

thuốc đúng thời gian hướng dẫn, không tuân thủ chế độ ăn uống, sinh hoạt theo hướng dẫn, tự ý dùng các thuốc hoặc chế phẩm hạ đường huyết khác từ 3 ngày trở lên), không làm đầy đủ xét nghiệm...

2. Chất liệu nghiên cứu

- Thuốc nghiên cứu: Bát tiên trường thọ xuất xứ từ sách "Thọ thế bảo nguyên" của danh y Cung Đình Hiền.

- Thành phần:

Thục địa (<i>Rehmanniae glutinosae</i>)	16g
Hoài sơn (<i>Dioscorea persimilis</i>)	12g
Sơn thù (<i>Cornus officinalis</i>)	10g
Phục linh (<i>Porta cocos</i>)	12g
Trạch tả (<i>Alisma orientalis</i>)	12g
Đan bì (<i>Paeonia suffruticosa</i>)	12g
Ngũ vị tử (<i>Schisandra chinensis</i>)	10g
Mạch môn (<i>Ophiopogon japonicas</i>)	12g

- Dạng bào chế: Các vị thuốc theo Dược điển Việt Nam V và được bào chế tại khoa Dược - Bệnh viện Y dược cổ truyền Vĩnh Phúc đạt tiêu chuẩn cơ sở.

- Quy trình bào chế: Thuốc thang sắc đóng túi PE kín vô khuẩn.

Dược liệu được cân theo tỷ lệ bài thuốc và xử lý sạch. Sắc bằng máy sắc thuốc và đóng túi tự động SANYAN, Trung Quốc. Nước sắc 1 đun sôi trong 3 giờ, nước sắc 2 đun sôi trong 2 giờ. Hòa chung 2 lần sắc để cô đặc đóng túi tự động vừa đủ mỗi một thang đóng thành 02 túi, mỗi túi 180ml. Thời gian bảo quản 30 ngày ở ngăn mát tủ lạnh.

- Liều dùng: Uống 1 túi/lần x 2 lần/ngày, uống trước ăn trưa và tối 1 giờ trong 90 ngày.

- Nơi sản xuất: Khoa Dược - Bệnh viện Y dược cổ truyền Vĩnh Phúc.

3. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu can thiệp lâm sàng mở, so

sánh trước sau điều trị.

- Cỡ mẫu: chọn cỡ mẫu thuận tiện gồm 30 bệnh nhân.

Phương pháp tiến hành

Bệnh nhân được uống Metformin với liều từ 1000mg - 2000mg/ ngày chia 2 lần x 90 ngày; thuốc sắc "Bát tiên trường thọ": 01 túi 180 ml/ lần x 02 lần/ngày x 90 ngày.¹ Ngâm túi thuốc vào cốc nước ấm khoảng 5 phút để làm ấm thuốc, uống ngay trước bữa ăn trưa và tối 1 giờ. Phát thuốc cho bệnh nhân 15 ngày/lần sau khi ra viện.

Chỉ tiêu nghiên cứu: Glucose máu lúc đói đánh giá tại thời điểm trước điều trị (D0) sau 30, 60, 90 ngày điều trị (D30, D60, D90): HbA1c, chỉ số Lipid máu, chức năng gan, thận đánh giá tại thời điểm trước điều trị (D0) và sau 90 ngày điều trị (D90).

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 7/2020 - tháng 7/2021.

Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y sinh học bằng phần mềm xử lý số liệu SPSS 20.0.

Khắc phục sai số: Phát nhật kí theo dõi đường huyết, sử dụng thuốc và chế độ ăn uống, luyện tập cho người bệnh. Tái khám định kỳ hàng tháng cho người bệnh và sử dụng bộ phiếu theo dõi hàng tháng các thông tin về việc sử dụng thuốc, áp dụng các phương pháp luyện tập và chế độ ăn uống

4. Đạo đức nghiên cứu: Các bệnh nhân đều được giải thích rõ phác đồ điều trị và tự nguyện tham gia nghiên cứu. Nếu bệnh nhân có dấu hiệu bệnh nặng lên hoặc yêu cầu ngừng tham gia sẽ được thay đổi phác đồ hoặc ngừng nghiên cứu. Dừng thuốc khi bệnh nhân bị dị ứng thuốc, thêm gừng vào uống cùng hoặc chia nhỏ gói thuốc uống nhiều lần khi bệnh nhân có biểu hiện rối loạn tiêu hoá. Nghiên cứu được sự cho phép của Hội đồng khoa học của Bệnh

viện Y dược cổ truyền Vĩnh Phúc.

III. KẾT QUẢ

1. Thay đổi chỉ số Glucose máu lúc đói trước và sau điều trị

Bảng 1. Nồng độ Glucose máu lúc đói trung bình của bệnh nhân trước và sau điều trị

Đường máu đói (n = 30)	($\bar{X} \pm SD$) (mmol/l)
D ₀	9,7 ± 1,1
D ₃₀	8,0 ± 0,9
D ₆₀	7,1 ± 0,8
D ₉₀	6,6 ± 0,3
P _{D0-D30}	< 0,05
P _{D0-D60}	< 0,05
P _{D0-D90}	< 0,05

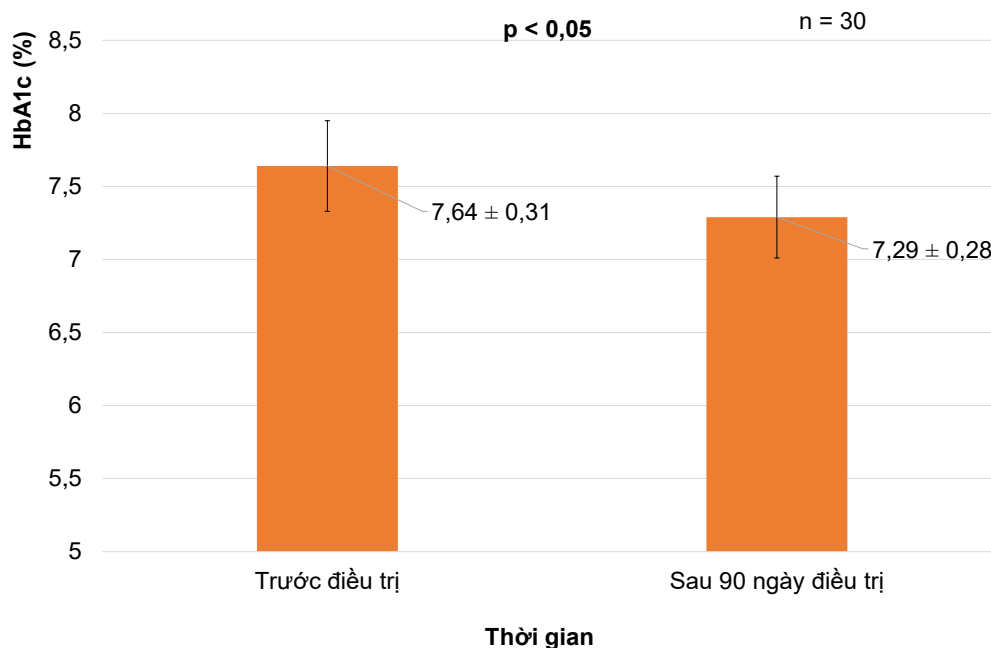
Trước điều trị, nồng độ Glucose lúc đói trung bình là 9,7 ± 1,1 mmol/l, sau 30 ngày điều trị, nồng độ trung bình giảm xuống còn 8,0 ± 0,9 mmol/l, sau 60 ngày giảm còn 7,1 ± 0,8 và sau 90 ngày điều trị nồng độ Glucose khi đói trung bình là 6,6 ± 0,3. Sự thay đổi nồng độ đường máu đói sau mỗi 30 ngày đều có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

2. Thay đổi chỉ số HbA1c (%) trước và sau điều trị

Sau 90 ngày điều trị, chỉ số HbA1c trung bình giảm xuống còn 7,29 ± 0,28%. Sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với p < 0,05 (Biểu đồ 1).

3. Thay đổi chỉ số Lipid máu trước và sau điều trị

Sau 90 ngày điều trị, các chỉ số Cholesterol, Triglycerid và LDL-C trung bình có xu hướng giảm, HDL-C trung bình có xu hướng tăng, tuy nhiên mức độ thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê với p > 0,05 (Bảng 2).



Biểu đồ 1. Chỉ số HbA1c trước và sau điều trị

Bảng 2. Thay đổi các chỉ số về Lipid máu trước và sau điều trị

Chỉ số Lipid máu (n = 30)	D ₀ ($\bar{X} \pm SD$)	D ₉₀ ($\bar{X} \pm SD$)	p
Cholesterol (mmol/l)	5,1 ± 0,9	5,0 ± 0,9	> 0,05
Triglycerid (mmol/l)	2,3 ± 0,5	2,2 ± 0,5	> 0,05
HDL-C (mmol/l)	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,8	> 0,05
LDL-C (mmol/l)	2,7 ± 0,8	2,6 ± 0,7	> 0,05

4. Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng

Bảng 3. Thay đổi về chức năng gan, thận trước và sau điều trị

Chỉ số (n = 30)	D ₀ ($\bar{X} \pm SD$)	D ₉₀ ($\bar{X} \pm SD$)	p
Ure (mmol/l)	6,8 ± 2,1	6,5 ± 1,0	> 0,05
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)	85,4 ± 13,5	87,3 ± 6,8	> 0,05
AST (U/l)	37,7 ± 21,7	35,4 ± 9,8	> 0,05
ALT (U/l)	35,2 ± 15,8	33,1 ± 8,8	> 0,05

Các chỉ số Ure, Creatinin, AST, ALT trung bình đều nằm trong giới hạn bình thường trước và sau điều trị.

IV. BÀN LUẬN

Sự thay đổi nồng độ đường máu đối sau mỗi 30 ngày đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với tác giả Nguyễn Đình Tập (2017) nghiên cứu về bài thuốc Sinh tân cam lộ ẩm, Tăng Thị Bích Thủy (2017) cho kết quả bệnh nhân nhóm nghiên cứu có Glucose máu đối giảm có ý nghĩa thống kê sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày với $p < 0,01$.^{5,6}

HbA1c là một thông số tốt để chẩn đoán và theo dõi mức độ kiểm soát đường huyết trên lâm sàng. Tuy nhiên, vì kỹ thuật làm xét nghiệm này đòi hỏi sự chính xác cao của phương pháp sắc ký lỏng cao áp mới đánh giá được nên kết quả HbA1c có sự chênh lệch giữa các đơn vị xét nghiệm. Do đó, tại nhiều cơ sở y tế, HbA1c được dùng để đánh giá hiệu quả điều trị chứ không được dùng để chẩn đoán. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số HbA1c trung bình trước điều trị là $7,64 \pm 0,31\%$, sau 90 ngày điều trị, chỉ số HbA1c trung bình giảm xuống còn $7,29 \pm 0,28\%$. Sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Trong nghiên cứu này có sử dụng thuốc Panfor SR - 500 viên phóng thích chậm. Metformin là thuốc được chỉ định đầu tay trong phác đồ đơn trị liệu hoặc các phác đồ phối hợp 2 thuốc, 3 thuốc để điều trị đái tháo đường type 2. Ngoài việc làm giảm đường huyết cơ bản và đường huyết sau ăn, Metformin còn có tác dụng làm giảm đề kháng insulin. Thuốc có ưu điểm là rẻ tiền, dễ mua hơn các loại thuốc có tác dụng incretin như thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 (phải sử dụng bằng đường tiêm), thuốc ức chế DDP-4 và nhóm thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Natri - Glucose SGLT2. Thuốc dùng đơn độc không gây hạ Glucose máu, không làm thay đổi cân nặng hoặc có thể giảm cân nhẹ, ưu thế hơn so với nhóm Sulfonylurea và nhóm Glinides; do hai nhóm thuốc này có tác dụng phụ là hạ

Glucose máu và tăng cân, nhất là trên bệnh nhân lớn tuổi vì có nguy cơ hạ đường máu cao hơn do bệnh nhân dễ bỏ ăn, ăn kém và có chức năng thận suy giảm. Do đó mà Metformin vẫn là thuốc được chỉ định đầu tay trong điều trị đái tháo đường type 2. Chế độ dinh dưỡng và tập luyện đóng vai trò quan trọng trong điều trị cho bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 30 bệnh nhân đều được hướng dẫn một chế độ dinh dưỡng, tập luyện thể lực cụ thể và được theo dõi chặt chẽ. Tăng hoạt động thể lực giúp bệnh nhân cải thiện đường huyết, kiểm soát cân nặng và giảm nguy cơ bệnh tim mạch. Kết hợp luyện tập thể lực với can thiệp dinh dưỡng sẽ có hiệu quả giảm HbA1c nhiều hơn. Chế độ dinh dưỡng cần đảm bảo cung cấp đủ dinh dưỡng cân bằng cả về số lượng và chất lượng nhưng không làm tăng đường huyết nhiều sau ăn, không làm hạ đường huyết xa bữa ăn và duy trì một cân nặng hợp lý.²

Bài thuốc "Bát tiên trường thọ" gồm có 8 vị thuốc, trong đó nhiều vị thuốc đã được chứng minh có tác dụng hạ đường huyết. Khi đánh giá về tác dụng dược lý, nghiên cứu đã chứng minh Thực địa có tác dụng trợ tim, lợi tiểu, điều trị đái tháo đường. Bạch linh có tác dụng miễn dịch dịch thể, an thần, hạ đường huyết và hạ nhãn áp, hợp chất triterpenoid trong Bạch linh đã được nghiên cứu có tác dụng hạ đường huyết. Trạch tả có tác dụng rõ trên đường tiểu tiện, làm chậm xơ vữa động mạch, chống tạo mỡ trong gan, giảm Lipid máu, giảm đường máu và kháng khuẩn. Ngũ vị tử làm tăng dự trữ glycogen ở gan, ứng dụng lâm sàng thường được dùng điều trị ĐTĐ cùng với các vị sinh tân chỉ khát như Thiên hoa phấn, Hoài sơn. Mạch môn đã được chứng minh có thể cải thiện chức năng của tuyến yên và tuyến thượng thận, giảm đường huyết... Chính vì vậy, bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đã kiểm soát được mức độ Glucose máu khi đói và chỉ số HbA1c

tốt hơn.

Rối loạn Lipid máu là một trong những yếu tố làm tăng tỉ lệ tử vong do biến chứng tim mạch ở bệnh nhân ĐTDĐ, vì vậy kiểm soát rối loạn Lipid máu đã được đưa vào các khuyến cáo điều trị bệnh ĐTDĐ ở các hiệp hội ĐTDĐ trên thế giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 30% bệnh nhân có rối loạn chuyển hoá Lipid kèm theo. Sau 90 ngày điều trị, các chỉ số Cholesterol, Triglycerid và LDL-C trung bình có xu hướng giảm, HDL-C trung bình có xu hướng tăng, tuy nhiên mức độ thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Như vậy có thể thấy, bài thuốc không tạo được sự thay đổi các thành phần mỡ máu.

V. KẾT LUẬN

Sử dụng Metformin kết hợp bài thuốc Bát tiên trường thọ có tác dụng giảm nồng độ Glucose máu lúc đói, giảm HbA1c sau 90 ngày điều trị bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu gửi lời cảm ơn chân thành tới tập thể y bác sĩ Khoa Nội tiết, Bệnh viện Y dược cổ truyền Vĩnh Phúc đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Đái tháo đường type 2. (Ban hành kèm theo Quyết định số 3319/QĐ-BYT ngày 19 tháng 7 năm 2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế). 2017.
2. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Đái tháo đường type 2. (Ban hành kèm theo Quyết định số 5481/QĐ-BYT ngày 30 tháng 12 năm 2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế). 2020.
3. Đỗ Tất Lợi. *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Hà Nội, Nhà xuất bản Y học; 2006.
4. Đào Văn Phan, và cs. *Dược lý học lâm sàng*. Hà Nội, Nhà xuất bản Y học; 2012.tr.7-45.
5. Nguyễn Đình Tập. Đánh giá tác dụng của bài thuốc Sinh tân cam lộ ẩm kết hợp Metformin trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội; 2017.
6. Tăng Thị Bích Thủy. Đánh giá tác dụng của viên hoàn cứng TĐ2-BCA kết hợp Metformin trong điều trị bệnh nhân Đái tháo đường type 2. Luận văn Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội; 2017.
7. Trần Quỳnh Trang. Nghiên cứu tác dụng hạ Glucose máu của cao lỏng Sinh địa trên mô hình chuột nhắt đái tháo đường thực nghiệm. Khoá luận tốt nghiệp bác sĩ đa khoa, Trường Đại học Y Hà Nội; 2015.

Summary

THE IMPROVEMENT EFFECTS OF SOME SUBCLINICAL INDICATORS THE METFORMIN AND REMEDY "BAT TIEN TRUONG THO" IN TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

This research was conducted to evaluate the improvement effects of the remedy "Bat tien truong tho" in the supportive treatment of type 2 diabetes. A prospective study, comparing the result before and after treatment in 30 patients, "Bat tien truong tho" was given in conjunction

with Metformin from 1000 - 2000mg daily. Result showed that after 90 days of treatment, fasting blood glucose level, HbA1c indicator decreased (from 9.7 ± 1.1 to 6.6 ± 0.3) compared to before treatment ($p < 0.05$). Urea, Creatinin, ALT, AST indicators were within normal limits.

Keywords: Type 2 diabetes, remedy *Bat tien trung tho*.