

TÁC DỤNG CỦA TRÍ THIÊN DƯỢC TRÊN TRÍ NỘI ĐỘ II CHẢY MÁU: THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG GIAI ĐOẠN II

Lê Thành Xuân[✉], Phạm Đức Huấn, Lê Thị Minh Phương

Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu nhằm đánh giá tác dụng điều trị và theo dõi tác dụng không mong muốn của viên Trí Thiên Dược trên bệnh nhân trĩ nội độ II có chảy máu. Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược trên 75 bệnh nhân trĩ nội độ II có chảy máu. Nhóm Trí Thiên Dược: 50 bệnh nhân, uống viên Trí Thiên Dược 8 viên/ngày/chia 2 lần, trong 14 ngày. Nhóm giả dược: 25 bệnh nhân uống giả dược, 8 viên/ngày/chia 2 lần, trong 14 ngày. Kết quả trên 58 bệnh nhân ở có đặc điểm tương đồng giữa 2 nhóm cho thấy viên Trí Thiên Dược cải thiện triệu chứng ở bệnh nhân nghiên cứu thông qua giảm thời gian chảy máu ($2,1 \pm 1,8$ ngày) so với nhóm giả dược (5 ± 5 ngày) với $p < 0,05$, tỉ lệ ngưng đại tiện ra máu sau 14 ngày là 82,2% cao hơn nhóm giả dược (53,8%) với $p < 0,05$, giảm điểm Wexner, giảm điểm đau VAS và giảm tình trạng xung huyết của búi trĩ so với trước điều trị ($p < 0,05$). Không thấy tác dụng không mong muốn của thuốc ở tất cả bệnh nhân trong thời gian nghiên cứu.

Từ khóa: Trí Thiên Dược, trĩ nội độ II, trĩ chảy máu.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh trĩ là bệnh bệnh lý hậu môn trực tràng có tỷ lệ mắc cao và gây nhiều ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.^{1,2} Ở Việt Nam, tỉ lệ người dân mắc bệnh trĩ là khoảng 55%.³ Mặc dù được xem là một bệnh không nguy hiểm nhưng các triệu chứng thường gặp của bệnh như đại tiện ra máu, đau, ngứa hậu môn, sa búi trĩ gây ảnh hưởng đáng kể đến sức khỏe và chất lượng cuộc sống của người bệnh.¹ Các tác giả cho rằng có biểu hiện của tình trạng viêm và tăng sản mạch máu ở các búi trĩ.²

Hiện nay đã có nhiều phương pháp can thiệp trong điều trị bệnh trĩ, tuy nhiên việc điều trị bảo tồn sớm bằng nội khoa vẫn được xem là điều trị ưu tiên.^{1,2} Có nhiều bài thuốc, vị thuốc y học cổ truyền đã và đang được áp dụng điều trị bệnh trĩ có hiệu quả tốt.^{4,5} Viên Trí Thiên Dược

được bào chế từ rau sam (*Portulaca Oleracea* L.), rau dền gai (*Amaranthus Spinusosus* L.). Đây là những dược liệu rất thông dụng và phổ biến trong điều trị bệnh trĩ tại cộng đồng và có các tác dụng phù hợp trong điều trị bệnh trĩ.^{4,6} Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn trên động vật thực nghiệm và nghiên cứu trên người khỏe mạnh tình nguyện cho viên Trí Thiên Dược thuốc có tính an toàn cao.^{7,8} Kết quả nghiên cứu trên mô hình thực nghiệm cho thấy viên Trí Thiên Dược có tác dụng chống viêm và co búi trĩ.⁷

Nghiên cứu này là một phần của bước nghiên cứu tiếp theo nhằm đánh giá tác dụng của viên Trí Thiên Dược trên bệnh nhân trĩ. Nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu:

(1) Đánh giá tác dụng điều trị của viên Trí Thiên Dược trên bệnh nhân trĩ nội độ II có chảy máu.

(2) Theo dõi tác dụng không mong muốn của viên Trí Thiên Dược trên lâm sàng điều trị bệnh nhân trĩ nội độ II có chảy máu.

Tác giả liên hệ: Lê Thành Xuân

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: lethanhxuan@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 26/07/2022

Ngày được chấp nhận: 20/08/2022

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhân nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán trí nội độ II có chảy máu, tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân phải đạt tất cả các tiêu chuẩn sau sẽ được chọn vào nghiên cứu;

- Bệnh nhân trí nội độ II chảy máu;⁹

- Có một trong các triệu chứng cơ năng: đại tiện ra máu, đau rát hậu môn, ngứa hậu môn;

- Khám thực thể: niêm mạc các búi trĩ xung huyết và/hoặc đang chảy máu;

- Tình nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Bệnh nhân loại khỏi nghiên cứu là những bệnh nhân có ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau:

+ Có ung thư đại tràng và các ung thư khác; có polype hậu môn, viêm ống hậu môn, có nứt kẽ hậu môn có chảy máu;

+ Mắc các bệnh toàn thân (tăng huyết áp, suy gan...);

+ Mắc các bệnh cấp tính hoặc mạn tính nặng khác;

+ Trĩ hỗn hợp, hoặc tình trạng phải đòi hỏi can thiệp phẫu thuật ngay như tụ máu, chảy máu nặng hoặc nhồi máu trĩ;

+ Mới dùng thuốc điều trị trĩ khác trong vòng 07 ngày trước khi tham gia nghiên cứu;

+ Phụ nữ có thai, đang cho con bú; dị ứng với các thành phần của thuốc;

+ Các bệnh nhân không tuân thủ điều trị, bỏ thuốc trên 3 ngày, hoặc tự ý dùng phối hợp thuốc điều trị khác trong quá trình nghiên cứu.

Chất liệu nghiên cứu

Thuốc nghiên cứu

Viên Trĩ Thiên Dược

- Dạng bào chế: viên nang cứng, mỗi viên chứa 590 mg hỗn hợp phân đoạn rau dền gai và rau sam.

- Quy cách: vỏ viên nang số "0", hàm lượng 650 mg/viên, 01 chai nhựa PP có 80 viên nang.

- Liều lâm sàng: 8 viên/ngày, chia 2 lần, uống sau bữa ăn.

- Thuốc do Công ty Cổ phần Dược phẩm Thiên Dược sản xuất theo tiêu chuẩn GMP. Bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Thuốc đối chứng: Giả dược

- Viên giả dược được bào chế dưới dạng viên nang cứng có hình dạng, kích thước, màu sắc, trọng lượng và đóng gói giống viên Trĩ Thiên Dược, mỗi viên chứa 630 mg tinh bột, tổng khối lượng 1 viên là 650 mg.

- Quy cách: vỏ viên nang số "0", hàm lượng 650 mg/viên, 01 chai nhựa PP có 80 viên nang.

- Liều lâm sàng: 8 viên/ngày, chia 2 lần, uống sau bữa ăn.

- Thuốc do Công ty Cổ phần Dược phẩm Thiên Dược sản xuất theo tiêu chuẩn GMP. Bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng.

2. Phương pháp

Thời gian và địa điểm

Từ 3/2019 - 07/2019 tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược. Các bệnh nhân trí nội độ II chảy máu sẽ được phân ngẫu nhiên theo tỉ lệ 2:1 vào một trong hai nhóm sử dụng viên Trĩ Thiên Dược hoặc nhóm sử dụng giả dược theo block 3.

Cỡ mẫu

Dự kiến 75 bệnh nhân trí nội độ II được chia thành 2 nhóm theo tỉ lệ 2:1. 50 bệnh nhân nhóm

can thiệp và 25 bệnh nhân nhóm chứng.

+ Cỡ mẫu tối thiểu theo quy định của Bộ Y tế đối với thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II là 50 bệnh nhân, do thiết kế nghiên cứu là đối chứng với giả dược nên tối thiểu mỗi nhóm là 25 bệnh nhân. Trong nghiên cứu này chọn số bệnh nhân cho nhóm đối chứng là 25 bệnh nhân.

+ Đối với nhóm can thiệp, do chỉ tiêu đánh giá chính là tỉ lệ ngưng đại tiện ra máu. Cỡ mẫu được tính toán theo công thức tính cỡ mẫu dành cho thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng:

$$n = \frac{[(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times \{p_1(1 - p_2) + p_2(1 - p_1)\}]}{(p_1 - p_2)^2} = 44$$

Trong đó:

+ n = cỡ mẫu của nhóm can thiệp;

+ p_1 : tỉ lệ bệnh nhân nhóm uống placebo hết đại tiện ra máu sau 7 ngày dự kiến là 58,3%¹⁰;

+ p_2 : tỉ lệ bệnh nhân nhóm uống Trĩ Thiên Dược hết đại tiện ra máu sau 7 ngày dự kiến là 85,3%;

+ $Z_{\alpha/2}$: mức độ ý nghĩa thống kê, với 5% là 1,96;

+ Z_{β} : độ mạnh, với 80% là 0,84;

+ Chọn n = n + 15% n = 50.

- *Phân nhóm nghiên cứu:*

+ Nhóm Trĩ Thiên Dược: 50 bệnh nhân uống viên Trĩ Thiên Dược 8 viên/ngày x 14 ngày.

+ Nhóm placebo: 25 bệnh nhân uống giả dược 8 viên/ngày x 14 ngày.

Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu giai đoạn II được hướng dẫn tuân thủ chế độ sinh hoạt và ăn uống dành cho bệnh nhân trĩ của Hiệp hội Tiêu hóa Mỹ.⁹

Các biến số nghiên cứu

- Đặc điểm nhân khẩu và bệnh lý trĩ: Tỉ lệ bệnh nhân theo độ tuổi, giới, thời gian mắc bệnh trĩ, thể trĩ và mức độ đại tiện ra máu (nặng: đại tiện ra máu thành tia, trung bình: đại tiện máu chảy nhỏ giọt, nhẹ: đại tiện chỉ thấm chút máu khi lau).⁹

- Đánh giá tác dụng cải thiện các triệu chứng lâm sàng của trĩ: so sánh thời gian trung bình (số ngày) có đại tiện ra máu, mức độ đại tiện ra máu (nặng, trung bình, nhẹ), mức độ đau khi đại tiện theo thang VAS-10 điểm (từ 0 đến cao nhất là 10 điểm),¹¹ mức độ rối loạn đại tiện theo thang điểm Wexner,¹² tình trạng xung huyết của búi trĩ (mạnh: niêm mạc sung huyết, đỏ, đang chảy máu; trung bình: niêm mạc sưng huyết, đỏ; nhẹ: niêm mạc sung huyết, hồng; không sung huyết) tại thời điểm trước nghiên cứu (N_0) và sau 14 ngày uống thuốc (N_{14}).⁹

- Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc: tỉ lệ xuất hiện các biến cố bất lợi: theo dõi trên lâm sàng các phản ứng dị ứng, mẫn ngứa, nổi mề đay, mệt mỏi, tiêu chảy, đầy bụng, khó tiêu. So sánh lượng hemoglobin trong máu ngoại vi, nồng độ AST, ALT, creatinin huyết thanh, thời gian thrombin ở các thời điểm N_0 , và N_{14} .

3. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập, xử lý thống kê y sinh học bằng phần mềm SPSS 16.0. tính trung bình (mean), độ lệch chuẩn (SD). Kiểm định phi tham số Mann-Whitney (so sánh giữa 2 nhóm) và Wilcoxon (so sánh trước sau), kiểm định Chi-square và Fisher exact test, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Chỉ số Hazard ratio tỉ lệ cầm máu theo mô hình hồi quy Cox. 58 bệnh nhân gồm 45 bệnh nhân nhóm Trĩ Thiên Dược và 13 bệnh nhân nhóm Giả dược đảm bảo tương đồng giữa 2 nhóm được đưa vào bộ phân tích hiệu quả. 75 bệnh nhân gồm 50 bệnh nhân nhóm Trĩ Thiên Dược và 25 bệnh nhân nhóm Giả dược được đưa vào bộ phân tích an toàn.

4. Đạo đức nghiên cứu

Được chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học - Bộ Y tế theo quyết định số 7201/QĐ - BYT ký ngày 03/12/2018.

III. KẾT QUẢ

Sau khi giải mù mã nghiên cứu, các bệnh nhân ở nhóm Trĩ Thiên Dược và giả dược không tương đồng nhau về một số đặc điểm ban đầu. Vì vậy để bệnh nhân 2 nhóm tương đồng về các đặc điểm ban đầu nhằm đảm bảo khách quan trong nhận định các kết quả so sánh thì khi phân tích đánh giá hiệu quả, bộ phận phân tích hiệu quả được thực hiện trên các bệnh nhân ở nhóm Trĩ Thiên Dược và nhóm giả dược có đặc điểm tương đồng về các yếu tố tuổi, giới, thời gian chảy máu trước điều trị, mức độ đại tiện ra máu ở thời điểm ban đầu. 2 nhóm tương đồng được lọc theo phương pháp lọc tương đồng theo phân tầng yếu tố được thực hiện trên phần mềm SPSS 20.0. Kết quả lọc được nhóm tương đồng gồm 58 bệnh nhân, trong đó có 45 bệnh nhân thuộc nhóm Trĩ Thiên Dược và 13 bệnh nhân thuộc nhóm giả dược tương đồng nhau về các đặc điểm ban đầu.

1. Đặc điểm nhân khẩu và bệnh lý trĩ

- Tuổi trung bình nhóm Trĩ Thiên Dược (n = 45): $32,09 \pm 8,5$ năm và nhóm giả dược (n

= 13): $32,54 \pm 12,8$ năm, sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tỷ lệ giới ở nhóm Trĩ Thiên Dược (n = 45) là 51,1% nam và 49,9% nữ, ở nhóm giả dược (n = 13) là 30,8% nam và 69,1% nữ, sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Thời gian chảy máu trước điều trị ở nhóm Trĩ Thiên Dược (n = 45): $9,3 \pm 14,7$ ngày và nhóm giả dược (n = 13) là $12,1 \pm 23,7$ ngày, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Mức độ đại tiện ra máu không có sự khác biệt giữa nhóm Trĩ Thiên Dược (71,1% nhẹ, 24,4% trung bình, 4,4% nặng) và nhóm giả dược (53,8% nặng, 38,5% trung bình, 7,7% nặng), với $p > 0,05$.

2. Tác dụng điều trị của viên Trĩ Thiên Dược trên bệnh nhân trĩ nội độ II có chảy máu

Tác dụng lên triệu chứng chảy máu

- Thời gian trung bình đại tiện ra máu và mức độ đại tiện ra máu

Bảng 1. Thời gian trung bình đại tiện ra máu ở các bệnh nhân có các đặc điểm tương đồng giữa 2 nhóm

Chỉ số	Trĩ Thiên Dược		Giả dược		p	
	n = 45	$\bar{X} \pm SD$	n = 13	$\bar{X} \pm SD$		
<i>Thời gian trung bình đại tiện ra máu</i>						
Số ngày trung bình đại tiện ra máu trước điều trị	45	$9,3 \pm 14,7$	13	$12,2 \pm 23,7$	0,836	
Số ngày trung bình đại tiện ra máu trong 14 ngày uống thuốc	45	$2,1 \pm 1,8$	13	$5 \pm 5,1$	0,042	
<i>Mức độ đại tiện ra máu</i>						
N ₀	Nhẹ	32	71,1	7	53,8	0,247
	Trung bình/nặng	13	28,8	5	46,2	

Chỉ số	Trĩ Thiên Dược			Giả dược		p
	n = 45	$\bar{X} \pm SD$		n = 13	$\bar{X} \pm SD$	
N14	Không	37	82,2	7	53,8	0,034
	Nhẹ	6	13,3	4	30,8	
	Trung bình/nặng	2	4,4	2	15,4	
p (N ₀ -N ₁₄)		< 0,001		< 0,001		

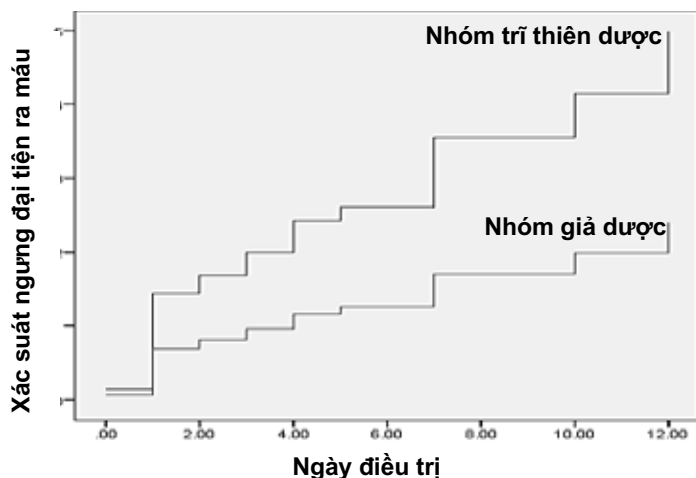
*Kiểm định p được tính bằng test Mann-Whitney

Số ngày trung bình đại tiện ra máu trước điều trị của 2 nhóm là tương đương nhau ($p > 0,05$). Trong 14 ngày điều trị, thời gian trung bình đại tiện ra máu trong thời gian nghiên cứu của nhóm Trĩ Thiên Dược (2,1 ngày) thấp hơn so với nhóm giả dược (5 ngày), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tại thời điểm ban đầu, mức độ đại tiện ra máu của 2 nhóm tương

đương nhau ($p > 0,05$). Sau 14 ngày uống thuốc, mức độ đại tiện ra máu của cả 2 nhóm đều giảm rõ rệt so với thời điểm ban đầu ($p < 0,05$). Và mức độ đại tiện ra máu của nhóm Trĩ Thiên Dược giảm hơn so với nhóm giả dược, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Xác suất ngưng đại tiện ra máu của các bệnh nhân có đặc điểm tương đồng giữa 2 nhóm

HR: 2,08 (95%CI 1,00 - 4,33)



Biểu đồ 1. Xác suất ngưng đại tiện ra máu trong 14 ngày điều trị của các bệnh nhân có đặc điểm tương đồng giữa 2 nhóm theo mô hình hồi quy Cox

Đánh giá về xác suất ngưng đại tiện ra máu của 2 nhóm trong thời gian nghiên cứu theo mô hình hồi quy Cox ở những bệnh nhân có đặc điểm tương đồng giữa 2 nhóm cho thấy xác suất ngưng đại tiện ra máu của nhóm Trĩ Thiên Dược cao hơn nhóm giả dược 2,08 lần, có ý nghĩa thống kê với khoảng tin cậy 95% CI > 1.

Mức độ cải thiện triệu chứng đau khi đại tiện và rối loạn đại tiện

Tại thời điểm ban đầu, điểm VAS của 2 nhóm tương đương nhau ($p > 0,05$). Sau 14 ngày uống thuốc, điểm trung bình VAS nhóm Trĩ Thiên Dược giảm rõ rệt so với thời điểm ban đầu ($p < 0,05$). Nhóm placebo có giảm

nhưng chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điểm VAS của nhóm Trị Thiên Dược sau 14 ngày điều trị thấp hơn so với nhóm giả dược ($p < 0,05$). Tại thời điểm ban đầu, điểm Wexner của 2 nhóm tương đương nhau ($p > 0,05$). Sau 14 ngày uống thuốc, điểm trung bình Wexner

của nhóm Trị Thiên Dược giảm rõ rệt so với thời điểm ban đầu ($p < 0,001$), trong khi chỉ số này ở nhóm giả dược sự thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên không có sự khác biệt điểm Wexner giữa hai nhóm sau 14 ngày điều trị ($p > 0,05$).

Bảng 2. Thay đổi mức độ đau khi đại tiện theo thang điểm VAS-10 của các bệnh nhân có đặc điểm tương đồng giữa 2 nhóm

Chỉ số	Trị Thiên Dược		Giả dược		p*
	n = 45	$\bar{X} \pm SD$	n = 13	$\bar{X} \pm SD$	
Điểm đau khi đại tiện theo thang điểm VAS-10					
N ₀	45	2,3 ± 0,6	13	2,5 ± 0,7	0,247
N ₁₄	45	1,2 ± 0,5	13	1,7 ± 0,9	0,032
p (N ₀ -N ₁₄)		< 0,001		0,059	
Điểm rối loạn đại tiện trung bình theo thang điểm Wexner					
N ₀	45	5,8 ± 3,9	13	5,4 ± 2,6	0,993
N ₁₄	45	3,5 ± 2,6	13	3,8 ± 3,8	0,851
p (N ₀ -N ₁₄)		< 0,001		0,066	

*Kiểm định p được tính bằng test Mann-Whitney

Độ cương tụ búi trĩ trên nội soi ống cứng của các bệnh nhân có đặc điểm tương đồng giữa 2 nhóm

Bảng 3. Độ cương tụ búi trĩ qua soi hậu môn trực tràng ống cứng trước và sau điều trị của các bệnh nhân có đặc điểm tương đồng giữa 2 nhóm

Chỉ số	Trị Thiên Dược		Giả dược		p	
	n = 50	%	n = 25	%		
N ₀	Nhẹ	25	55,6	7	53,8	0,897
	Trung bình/mạnh	20	44,4	6	46,2	
	Bình thường	21	46,7	7	63,6	
N ₁₄	Nhẹ	22	48,9	4	36,4	0,730
	Trung bình/mạnh	2	4,4	0	10	
p (N ₀ -N ₁₄)		< 0,001		0,059		

Tại thời điểm ban đầu, mức độ cường tụ búi trĩ của 2 nhóm tương đương nhau ($p > 0,05$). Sau 14 ngày điều trị độ cường tụ búi trĩ của nhóm Trĩ Thiên Dược giảm rõ rệt ($p < 0,05$) trong khi đó nhóm placebo có giảm tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ cường tụ búi trĩ của 2 nhóm ở thời điểm sau 14 ngày điều trị ($p > 0,05$).

3. Kết quả theo dõi tác dụng không mong muốn của viên Trĩ Thiên Dược

Các biểu hiện tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Trong thời gian nghiên cứu nhóm Trĩ Thiên Dược có 10% bệnh nhân có triệu chứng cồn cào thượng vị và ợ hơi sau khi uống thuốc. Ở nhóm placebo có 8% bệnh nhân có triệu chứng đau bụng, 8% cồn cào thượng vị và ợ hơi, 4% buồn nôn sau khi uống thuốc. Các biểu hiện tác dụng không mong muốn xuất hiện trong 1 ngày, ở mức độ nhẹ, không cần can thiệp y tế, hết sau khi điều chỉnh thời gian uống thuốc sau bữa ăn theo phác đồ. Sự khác biệt về tỉ lệ xuất hiện biểu hiện tác dụng không mong muốn của 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 4. Các biểu hiện tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Triệu chứng	Trĩ Thiên Dược		Giả dược		p
	n = 50	%	n = 25	%	
Đau bụng	0	0	1	4	> 0,05
Cồn cào thượng vị, ợ hơi	5	10	2	8	
Buồn nôn	0	0	1	4	
Không có biểu hiện	45	90	22	88	

Các biểu hiện tác dụng không mong muốn trên xét nghiệm

Bảng 5. Các chỉ số xét nghiệm của bệnh nhân trước và sau 14 ngày uống thuốc

Chỉ số	Trĩ Thiên Dược		Giả dược		p
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
Nồng độ hemoglobin (g/l)					
N_0	50	$137,6 \pm 18,1$	25	$138,4 \pm 14,1$	> 0,05
N_{14}	50	$137,7 \pm 13,0$	25	$139,0 \pm 14,8$	> 0,05
$p(N_0-N_{14})$	> 0,05		> 0,05		
Nồng độ enzym ALT huyết thanh (U/l – 37°)					
N_0	50	$23,18 \pm 16,5$	25	$19,3 \pm 9,3$	> 0,05
N_{14}	50	$26,0 \pm 19,0$	25	$20,3 \pm 11,3$	> 0,05
$p(N_0-N_{14})$	> 0,05		> 0,05		

Chỉ số	Trĩ Thiên Dược		Giả dược		p
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
Nồng độ enzym AST huyết thanh (U/l - 37 ^o)					
N ₀	50	20,5 ± 5,9	25	20,0 ± 8,9	> 0,05
N ₁₄	50	20,8 ± 8,2	25	20,0 ± 7,0	> 0,05
p(N ₀ -N ₁₄)		> 0,05			> 0,05
Nồng độ Creatinin máu (μmol/l)					
N ₀	50	74,9 ± 17,8	25	72,9 ± 15,8	> 0,05
N ₁₄	50	75,9 ± 17,8	25	73,8 ± 14,7	> 0,05
p(N ₀ -N ₁₄)		> 0,05			> 0,05
Thời gian thrombin (giây)					
N ₀	50	15,6 ± 3,8	25	15,5 ± 1,5	> 0,05
N ₁₄	50	14,9 ± 2,4	25	15,6 ± 1,9	> 0,05
p(N ₀ -N ₁₄)		> 0,05			> 0,05

Nồng độ hemoglobin hồng cầu, nồng độ AST, ALT huyết thanh, creatinin máu, thời gian thrombin tại thời điểm ban đầu và sau 14 ngày

IV. BÀN LUẬN

Kết quả đánh giá hiệu quả của Trĩ Thiên Dược với liều 8 viên/ngày so sánh với giả dược ở bệnh nhân trĩ nội độ II có chảy máu trong 14 ngày được phân tích trên 58 bệnh nhân được chia thành 2 nhóm tương đồng nhau về tuổi, giới, thời gian mắc bệnh trĩ, thể trĩ ($p > 0,05$).

Tác dụng điều trị của viên Trĩ Thiên Dược trên bệnh nhân trĩ nội độ II có chảy máu

Thang điểm VAS-10 được sử dụng để đánh giá mức độ đau khi đi đại tiện của bệnh nhân nghiên cứu.¹¹ Kết quả bảng 2 cho thấy, tại thời điểm ban đầu, điểm VAS của 2 nhóm tương đương nhau ($p > 0,05$). Sau 14 ngày uống thuốc, điểm trung bình VAS nhóm Trĩ Thiên Dược giảm rõ rệt so với thời điểm ban đầu ($p < 0,05$). Nhóm giả dược có giảm nhưng chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điểm VAS của

vẫn trong giới hạn bình thường và cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê các chỉ số này trước và sau uống thuốc ($p > 0,05$).

nhóm Trĩ Thiên Dược sau 14 ngày điều trị thấp hơn so với nhóm giả dược ($p < 0,05$). Như vậy có thể thấy viên Trĩ Thiên Dược có tác dụng cải thiện mức độ đau khi đại tiện sau 14 ngày điều trị rõ rệt so với nhóm giả dược.

Thang điểm Wexner gồm 5 nhóm tiêu chí để đánh giá mức độ rối loạn đại tiện do táo bón ở bệnh nhân trĩ. Tổng điểm tối đa là 30 điểm, tối thiểu là 0 điểm, mức độ rối loạn càng nhiều thì điểm Wexner càng cao.¹² Kết quả bảng 2 cho thấy tại thời điểm ban đầu, điểm Wexner của 2 nhóm tương đương nhau ($p > 0,05$). Sau 14 ngày uống thuốc, điểm trung bình Wexner của nhóm Trĩ Thiên Dược giảm rõ rệt so với thời điểm ban đầu ($p < 0,001$), trong khi chỉ số này ở nhóm giả dược sự thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên không có

sự khác biệt điểm Wexner giữa hai nhóm sau 14 ngày điều trị ($p > 0,05$). Điều này có thể là do thời gian theo dõi 14 ngày là còn ngắn để có thể thấy rõ sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Độ cương tụ búi trĩ được chia thành 4 mức độ bao gồm không xung huyết, xung huyết nhẹ, xung huyết trung bình và xung huyết nặng.⁹ Kết quả bảng 3 cho thấy tại thời điểm ban đầu, mức độ cương tụ búi trĩ của 2 nhóm tương đương nhau ($p > 0,05$). Sau 14 ngày điều trị độ cương tụ búi trĩ của nhóm Trĩ Thiên Dược giảm rõ rệt ($p < 0,05$) trong khi đó nhóm giả dược có giảm tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ cương tụ búi trĩ của 2 nhóm ở thời điểm sau 14 ngày điều trị ($p > 0,05$). Kết quả này cũng phù hợp với kết quả cải thiện các triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân ở nhóm Trĩ Thiên Dược.

Các kết quả trên cho thấy Viên Trĩ Thiên Dược có tác dụng điều trị trên bệnh nhân trĩ. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu trước đó cho thấy thành phần rau sam và rau dền gai trong viên Trĩ Thiên Dược có tác dụng chống viêm, giảm sưng nề,^{4,6} nghiên cứu trên thực nghiệm cho thấy viên Trĩ Thiên Dược có tác dụng chống viêm và co búi trĩ.⁷

Theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc

Kết quả đánh giá tính an toàn được thực hiện trên 50 bệnh nhân nhóm Trĩ Thiên Dược và 25 bệnh nhân nhóm Giả dược. Trong nghiên cứu này, ảnh hưởng trên lâm sàng của viên Trĩ Thiên Dược được theo dõi hằng ngày trên các biểu hiện lâm sàng của đối tượng nghiên cứu trong suốt 14 ngày uống thuốc. Kết quả bảng 4 cho thấy, nhóm Trĩ Thiên dược có 10% bệnh nhân có triệu chứng cồn cào thượng vị và ợ hơi sau khi uống thuốc trước bữa ăn. Ở nhóm giả dược có 4% bệnh nhân có triệu chứng đau bụng, 8% cồn cào thượng vị và ợ hơi, 4% buồn nôn sau khi uống thuốc trước bữa ăn. Không có

sự khác biệt về tỉ lệ xuất hiện biểu hiện tác dụng không mong muốn của 2 nhóm ($p > 0,05$). Các triệu chứng này chỉ xuất hiện ở mức độ nhẹ và hết sau bệnh nhân điều chỉnh thời gian uống thuốc sau bữa ăn 30 phút, không có trường hợp nào phải dừng thuốc do tác dụng không mong muốn của thuốc. Các xét nghiệm cận lâm sàng được thực hiện nhằm theo dõi tác dụng không mong muốn của viên Trĩ Thiên Dược lên chức năng tạo máu, chức năng gan, chức năng lọc của thận và đông máu cho thấy số nồng độ hemoglobin hồng cầu máu ngoại vi, nồng độ AST, ALT, creatinin huyết thanh, thời gian thrombin tại thời điểm ban đầu và sau 14 ngày vẫn trong giới hạn bình thường và cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê các chỉ số này trước và sau uống thuốc ($p > 0,05$).

V. KẾT LUẬN

Kết quả bước đầu đánh giá tác dụng của Viên Trĩ Thiên Dược trên 75 bệnh nhân trĩ với liều 8 viên/ngày trong 14 ngày, so sánh với placebo cho thấy:

Ở 58 bệnh nhân có đặc điểm tương đồng, viên Trĩ Thiên Dược có tác dụng cải thiện triệu chứng ở bệnh nhân trĩ nội độ II có chảy máu thông qua giảm thời gian chảy máu ($2,1 \pm 1,8$ ngày) ít hơn nhóm giả dược (5 ± 5 ngày), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Xác suất ngưng đại tiện ra máu của nhóm Trĩ Thiên Dược cao hơn nhóm giả dược 2,08 lần với HR: 2,08 (95% CI: 1,00 - 4,33), giảm mức độ chảy máu với tỉ lệ bệnh nhân hết đại tiện ra máu sau 14 ngày là 82,2%, trong khi tỉ lệ này của nhóm giả dược chỉ có 53,8%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), cải thiện tình trạng rối loạn đại tiện qua giảm điểm Wexner, giảm điểm đau VAS và giảm tình trạng xung huyết của búi trĩ so với trước điều trị ($p < 0,05$).

- Không thấy tác dụng không mong muốn của thuốc trong thời gian nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Migaly J Sun Z. Review of Hemorrhoid Disease: Presentation and Management. *Clin Colon Rectal Surg.* 2016; 29(1), 22-9. doi: 10.1055/s-0035-1568144.
2. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World journal of gastroenterology.* 2012; 18(17), doi:10.3748/wjg.v18.i17.
3. Nguyễn Mạnh Nhâm, và cộng sự. Nghiên cứu bệnh trĩ ở các tỉnh miền Bắc Việt Nam, các biện pháp phòng bệnh, điều trị, *Tạp chí Hậu môn trực tràng.* 2014; 6, 7.
4. Olumayokun A. Olajide, Babatunde R. Ogunleye & Temitope O. Erinle. Anti-inflammatory Properties of Amaranthus spinosus Leaf Extract. *Pharmaceutical Biology.* 2004; 42(7), 521-525, DOI: 10.3109/13880200490893285.
5. Hashempur MH, Khademi F, Rahmanifard M, Zarshenas MM. An Evidence-Based Study on Medicinal Plants for Hemorrhoids in Medieval Persia. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2017; 22(4), 969-981. doi:10.1177/2156587216688597.
6. Rao J, Jayasree T, Mallikarjuna Rao B, et al. Evaluation of the anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of the pet:ether extract of Portulaca oleracea (Linn.). *J Clin Diagn Res.* 2012; 6, 226–230.
7. Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Ngọc Trâm, và cộng sự. Nghiên cứu tác dụng điều trị trĩ của viên Trĩ Thiên Dược trên thực nghiệm, *Báo cáo Chuyên đề thực nghiệm đề tài khoa học công nghệ nhánh cấp Nhà nước.* 2018.
8. Phạm Đức Huấn, Lê Thành Xuân, Lê Thị Minh Phương, và cs. Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I đánh giá tính an toàn của viên Trĩ Thiên Dược. Báo cáo chuyên đề đề tài Khoa học công nghệ nhánh cấp Nhà nước. 2019.
9. American Gastroenterological Association, American Gastroenterological Association medical position statement: Diagnosis and treatment of hemorrhoids. *Gastroenterology.* 2004; 126, 1461 - 1462.
10. Gan T, Liu YD, Wang Y, Yang J. (2010), Traditional Chinese Medicine herbs for stopping bleeding from haemorrhoids. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2010.* Issue 10. Art. No.: CD006791.
11. Dworkin RH., Turk DC., Wywich KW., et al. (2008). Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials. IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008, 9, 105 - 21.
12. Wexner S. D, Jorge J. M. N. Etiology and management of fecal incontinence. *Diseases of the Colon & Rectum.* 1993; 36(1), 77-97.

Summary

ASSESSING THE EFFECT OF TRI THIEN DUOC CAPSULE ON STAGE II HEMORRHAGING INTERNAL HEMORRHOIDS PATIENTS: A PHASE II RANDOMIZED CONTROL, DOUBLE BLIND CLINICAL TRIAL

The study was designed to evaluate the treatment effect and the safety of Tri Thien Duoc capsule on stage II internal hemorrhoids patients. This is a randomized clinical trial double blind, placebo-controlled group. 75 bleeding stage II internal hemorrhoids patients were divided into two groups with a rate of 2:1. Tri Thien Duoc group included 50 patients with a dose of 8 capsules/day for 14 days. Placebo group included 25 patients with placebo 8 capsules/day for 14 days. Results in 58 patients of two similar characteristics groups suggested that Tri Thien Duoc may improve symptoms of bleeding on stage II internal hemorrhoids patients through decreased days of bleeding (2.1 ± 1.8 days in Tri Thien Duoc group) in comparison with the placebo group (5 ± 5 day) ($p < 0.05$); reduced degree of bleeding with 82.2% of patients stopped of bleeding; reduced Wexner score, VAS score and congestion degree of hemorrhoids, in comparison with baseline ($p > 0.05$). There was no adverse side effects observed in all patients.

Keywords: Tri Thien Duoc, Hemorrhoids, Bleeding stage II internal hemorrhoids.