

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN THỊ KHÁNH LINH

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CỦA BÀI THUỐC “HỮU QUY HOÀN”
HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ SUY THƯỢNG THẬN MẠN
DO DÙNG CORTICOID**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN THỊ KHÁNH LINH

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CỦA BÀI THUỐC “HỮU QUY HOÀN”
HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ SUY THƯỢNG THẬN MẠN
DO DÙNG CORTICOID**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 8720115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Hướng dẫn khoa học: PGS. TS. Trần Thị Thu Vân

HÀ NỘI – 2023

LỜI CẢM ƠN

Trong suốt thời gian học tập và nghiên cứu tại Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam, tôi đã nhận được nhiều sự giúp đỡ tạo điều kiện của các tập thể, cá nhân, gia đình và bạn bè. Tôi xin bày tỏ lời cảm ơn sâu sắc tới:

Ban Giám đốc, phòng Đào tạo Sau đại học Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam đã quan tâm, tạo điều kiện tốt nhất cho tôi học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận văn.

Với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới PGS.TS Trần Thị Thu Vân, Phó Trưởng khoa Nội tiết chuyên hoá, Chủ nhiệm bộ môn Phương tễ Học viện Y- Dược học cổ truyền Việt Nam - người Thầy đã trực tiếp dạy dỗ, giúp đỡ, chỉ bảo tôi từ những bước đi đầu tiên, luôn nhiệt tình chia sẻ những kinh nghiệm quý báu, luôn động viên tinh thần và tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và thực hiện đề tài.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới BSCKII. Nguyễn Thị Hồng Loan – Trưởng khoa Nội tiết - chuyên hoá Bệnh viện Tuệ Tĩnh đã chia sẻ cho tôi nhiều kiến thức quý báu, tạo điều kiện cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và thực hiện đề tài.

Tiếp đến tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến lãnh đạo Bệnh viện Tuệ Tĩnh và tập thể Khoa Nội tiết – chuyên hoá, lãnh đạo Bệnh viện Nội tiết Trung Ương và tập thể Khoa Nội tiết người lớn cùng các bệnh nhân nghiên cứu vì sự ủng hộ để luận văn của tôi được hoàn thiện.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới các quý Thầy, Cô - những nhà khoa học trong Hội đồng chấm luận văn đã đóng góp cho tôi nhiều ý kiến quý báu và khoa học để tôi hoàn thiện được luận văn một cách hoàn chỉnh nhất.

Cuối cùng, tôi xin được gửi lời cảm ơn sâu sắc đến mẹ, anh trai và gia đình đã cho tôi sự yêu thương vô điều kiện và những người bạn luôn là nguồn động viên, chia sẻ, cổ vũ tôi trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu và hoàn thiện Luận văn Thạc sĩ Y học này.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày 23 tháng 05 năm 2023

Học viên

Nguyễn Thị Khánh Linh

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Khánh Linh, Học viên lớp Cao học khóa 13 chuyên ngành Y học cổ truyền tại Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn khoa học của PGS.TS. Trần Thị Thu Vân.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 23 tháng 05 năm 2023

Người viết cam đoan

Nguyễn Thị Khánh Linh

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Tổng quan suy thượng thận theo y học hiện đại.....	3
1.1.1. Khái quát dịch tễ suy thượng thận.....	3
1.1.2. Nguyên nhân gây bệnh.....	4
1.1.3. Cơ chế bệnh sinh	4
1.1.4. Triệu chứng lâm sàng.....	5
1.1.5. Chẩn đoán.....	8
1.1.6. Phác đồ điều trị.....	10
1.2. Tổng quan suy thượng thận theo y học cổ truyền	10
1.2.1. Bệnh nguyên và cơ chế bệnh sinh.....	11
1.2.2. Biện chứng và phân thể bệnh.....	13
1.2.3. Điều trị.....	14
1.2.4. Khái quát về bài thuốc “Hữu quy hoàn”	17
1.3. Tình hình nghiên cứu thuộc lĩnh vực của đề tài	18
1.3.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới:.....	18
1.3.2. Tình hình nghiên cứu tại Việt Nam:.....	22
CHƯƠNG 2.....	23
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	23
2.1. Chất liệu nghiên cứu.....	23
2.1.1. Bài thuốc nghiên cứu “Hữu quy hoàn”	23
2.1.2. Thuốc điều trị nền Hydrocortison 10mg	24
2.2. Đối tượng nghiên cứu	24
2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân theo Y học hiện đại	24
2.2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn theo Y học cổ truyền	25
2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân.....	25
2.3. Thời gian và địa điểm tiến hành nghiên cứu	25
2.4. Phương pháp nghiên cứu	25

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu.....	25
2.4.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu.....	26
2.5. Tiến hành nghiên cứu	26
2.5.1. Các bước tiến hành.....	26
2.5.2. Tiến hành quan sát.....	28
2.6. Chỉ tiêu quan sát	28
2.6.1. Theo y học hiện đại	28
2.6.2. Theo y học cổ truyền.....	29
2.7. Các biến số nghiên cứu và đánh giá kết quả.....	29
2.7.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu	29
2.7.1. Tiêu chuẩn đánh giá theo YHHĐ	30
2.7.2. Tiêu chuẩn đánh giá theo YHCT	31
2.7.3. Theo dõi và đánh giá tác dụng không mong muốn.....	32
2.7.4. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu	32
2.8. Sai số và biện pháp không chế sai số.....	32
2.9. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.....	32
CHƯƠNG 3.....	35
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	35
3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	35
3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới và BMI của bệnh nhân nghiên cứu	35
3.1.2. Đặc điểm nghề nghiệp của bệnh nhân nghiên cứu.....	37
3.1.3. Đặc điểm bệnh kèm theo, tiền sử dùng thuốc của bệnh nhân nghiên cứu trước điều trị.....	37
3.1.4. Chỉ số huyết áp và mạch trước điều trị giữa hai nhóm	39
3.1.5. Điểm chất lượng cuộc sống trước điều trị ở hai nhóm.....	40
3.1.6. Một số chỉ số cận lâm sàng trước điều trị của bệnh nhân nghiên cứu.....	40
3.2. Đánh giá kết quả hỗ trợ điều trị trên lâm sàng	41
3.2.1. Đánh giá điểm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân nghiên cứu.....	41
3.2.3. Đặc điểm lượng thuốc corticoid sử dụng sau điều trị	42
3.2.4. Đánh giá kết quả điều trị theo y học cổ truyền	43

3.2.5. Đánh giá chỉ số cận lâm sàng trước và sau điều trị.....	44
3.3. Tác dụng không mong muốn trong quá trình nghiên cứu	44
CHƯƠNG 4.....	45
BÀN LUẬN	45
4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	45
4.2. Tác dụng của bài thuốc “Hữu quy hoàn” hỗ trợ điều trị suy thượng thận mạn do dùng corticoid	49
4.3. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng của phương pháp trong quá trình nghiên cứu	59
KẾT LUẬN	61
KHUYẾN NGHỊ.....	62
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

VIẾT TẮT	TIẾNG ANH	TIẾNG VIỆT
ACTH	: Adrenocorticotropic hormon	: Hormone kích thích vỏ thượng thận
ADR	: Alternative dispute resolution	: Tác dụng không mong muốn
BMI	: Body mass index	: Chỉ số khối cơ thể
D ₀		: Thời điểm đánh giá trước khi điều trị
D ₁₄		: Thời điểm đánh giá sau 14 ngày điều trị
D ₂₈		: Thời điểm đánh giá sau 28 ngày điều trị
GCs	: Glucocorticoids	
ĐC		: Đối chứng
HATT		: Huyết áp tâm thu
HATr		: Huyết áp tâm trương
HPA	: Hypothalamus - pituitary - adrenal	: Hạ đồi – Tuyến yên – Tuyến thượng thận
NC		: Nghiên cứu
STTMT		: Suy thượng thận mạn tính
YHCT		: Y học cổ truyền
YHHD		: Y học hiện đại

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Các nghiệm pháp đánh giá chẩn đoán suy thượng thận do dùng corticoid.....	9
Bảng 2.1. Công thức bài thuốc.....	23
Bảng 3.1. Đặc điểm về giới của bệnh nhân nghiên cứu.....	35
Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi	35
Bảng 3.3. Chỉ số nhân trắc học của đối tượng nghiên cứu (BMI).....	36
Bảng 3.4. Đặc điểm nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu	37
Bảng 3.5. Một số bệnh lý kèm theo của đối tượng nghiên cứu	37
Bảng 3.6. Thời gian được chẩn đoán suy thượng thận của bệnh nhân nghiên cứu	38
Bảng 3.7. Tiền sử dùng corticoid của bệnh nhân nghiên cứu	38
Bảng 3.8. Đặc điểm lượng thuốc corticoid sử dụng trước điều trị ở 2 nhóm	39
Bảng 3.9. So sánh chỉ số mạch và huyết áp giữa hai nhóm trước điều trị.....	39
Bảng 3.10. Điểm chất lượng cuộc sống trước điều trị của bệnh nhân nghiên cứu	40
Bảng 3.11. Chỉ số công thức máu trước điều trị của bệnh nhân nghiên cứu	40
Bảng 3.12. Chỉ số sinh hoá máu trước điều trị của bệnh nhân nghiên cứu	41
Bảng 3.13. Đặc điểm điện giải đồ trước điều trị của bệnh nhân nghiên cứu.....	41
Bảng 3.14. So sánh điểm chất lượng cuộc sống trước sau điều trị của bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị.....	41
Bảng 3.15. So sánh hiệu quả điều trị theo mức độ theo bảng SF36	42
Bảng 3.16. Đặc điểm lượng thuốc corticoid sử dụng sau điều trị ở 2 nhóm	42
Bảng 3.17. So sánh điểm triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị.....	43
Bảng 3.18. So sánh hiệu quả điều trị triệu chứng lâm sàng theo mức độ ở hai nhóm.....	43
Bảng 3.19. So sánh chỉ số hormone trước và sau điều trị.....	44
Bảng 3.20. Tác dụng không mong muốn trong quá trình nghiên cứu	44

DANH MỤC HÌNH, SƠ ĐỒ

Hình 2.1. Thuốc điều trị nền Hydrocortison	24
Hình 2.2. Sơ đồ quy trình nghiên cứu	34

ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy thượng thận là tình trạng giảm glucocorticoid hoặc mineralcorticoid hoặc cả hai với các nguyên nhân như do sự phá huỷ vỏ thượng thận dẫn đến suy thượng thận nguyên phát (bệnh Addison), giảm sản xuất Adrenocorticotrophic hormon (ACTH) làm giảm cortisol dẫn đến suy thượng thận thứ phát [1].

Theo kết quả nghiên cứu, suy thượng thận nguyên phát có tỷ lệ bệnh lưu hành 93 - 144/1 triệu người dân, đỉnh mắc ở tuổi 40. Suy thượng thận thứ phát có tỷ lệ bệnh lưu hành là 150 - 280/1 triệu người dân với đỉnh tuổi khởi phát bệnh ở tuổi 60 [2]. Cả hai tình trạng nói trên thường gặp hơn ở nữ giới. Biểu hiện lâm sàng của việc tiết không đủ glucocorticoid tuyến thượng thận (cortisol) và mineralcorticoid (aldosteron) như suy nhược, sụt cân, sạm da, giảm huyết áp [3]. Mức cortisol thấp có thể gây ra các triệu chứng không cụ thể như mệt mỏi và buồn nôn trong khi thiếu phản ứng cortisol thông thường với căng thẳng có thể dẫn đến khủng hoảng tuyến thượng thận có khả năng gây tử vong [4].

Suy thượng thận mạn do dùng corticoid là nguyên nhân thường gặp nhất trong các nguyên nhân suy thượng thận thứ phát. Đối với tình trạng suy thượng thận mạn tính (STTMT), 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 [5], [6]. Những dữ liệu gần đây cho thấy, tỷ lệ mắc bệnh cao hơn đáng kể so với ước tính trước đây, nghiên cứu tại khoa Nội tiết Bệnh viện Nhân dân 115 thành phố Hồ Chí Minh năm 2014 cho thấy, tỷ lệ mắc suy thượng thận thứ phát do dùng corticoid kéo dài chiếm tỷ lệ lên tới 71% [7].

Y học cổ truyền (YHCT) không có bệnh danh suy thượng thận, tuy nhiên, những biểu hiện triệu chứng của bệnh này như suy nhược, gầy sút, sạm da... thuộc phạm vi chứng Hư lao, Hắc đản của YHCT. Bệnh nguyên chủ yếu do tiên thiên bất túc, thận tinh khuy hư, hậu thiên thất điều, như bệnh nặng kéo dài, hoặc điều trị không đúng gây nên, nặng hơn gây tổn thương đến khí huyết âm dương khó hồi phục. Bệnh lý biến hóa là tạng phủ hư tổn, mà thận dương hư là chính. YHCT có nhiều bài thuốc điều trị chứng thận dương hư hiệu quả như Kim quỹ thận khí hoàn, Hữu quy hoàn... Việc sử dụng các bài thuốc theo YHCT

hoặc kết hợp giữa YHHĐ và YHCT để điều trị giúp nâng cao chính khí, làm nâng cao chất lượng cuộc sống và hạn chế tác dụng phụ của một số hoá dược khi phải điều trị kéo dài là một trong những vấn đề được quan tâm hiện nay [3]. Ở Việt Nam vẫn chưa có nghiên cứu nào về bài thuốc YHCT hỗ trợ điều trị suy thượng thận mạn do dùng corticoid mà bệnh lý này ngày càng phổ biến trong giai đoạn hiện nay. Trên thực tế, bài thuốc cổ phương “Hữu quy hoàn” được ứng dụng nhiều trên lâm sàng để chữa chứng thận dương hư với các biểu hiện chủ yếu như tinh thần mệt mỏi, vận động hụt hơi, lưng gối mỏi yếu, tiểu đêm nhiều, suy giảm chức năng sinh lý... tương tự với các triệu chứng hay gặp của bệnh suy thượng thận theo YHHĐ trên lâm sàng rất có hiệu quả [3]. Để bước đầu khẳng định được tác dụng hỗ trợ trong điều trị của bài thuốc, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài **“Đánh giá kết quả của bài thuốc “Hữu quy hoàn” hỗ trợ điều trị suy thượng thận mạn do dùng corticoid”** với 2 mục tiêu:

- 1. Đánh giá tác dụng của bài thuốc “Hữu quy hoàn” trong hỗ trợ điều trị suy thượng thận mạn do dùng corticoid.*
- 2. Theo dõi một số tác dụng không mong muốn của phương pháp.*

CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan suy thượng thận theo y học hiện đại

1.1.1. Khái quát dịch tễ suy thượng thận

1.1.1.1. Tình hình suy thượng thận trên thế giới

Kể từ khi được tìm thấy vào năm 1940, glucocorticoids (GCs) đã trở thành một trong những phương pháp điều trị hiệu quả và được sử dụng rộng rãi cho các chứng rối loạn viêm và tự miễn khác nhau. Ngoài ra GCs còn được sử dụng với liều thay thế trong suy thượng thận mạn và liều cao trong suy thượng thận cấp [8]. Gần 1% dân số toàn cầu đang được điều trị với liệu pháp GCs trong các bệnh lý khác nhau [9]. Năm 2008, gần 1% dân số trưởng thành ở Vương quốc Anh tiếp xúc với GCs đường uống [10], trong đó 0,79% sử dụng trong thời gian dài (dài hơn 3 tháng), và hơn 8 triệu đơn thuốc cho GCs uống đã được cấp ở Anh trong thời gian từ tháng 4 năm 2014 đến tháng 3 năm 2015 [11]. Hiệu quả mà corticoid đem lại trong điều trị đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu. Do tình trạng lạm dụng GCs ngày càng phổ biến, hiện nay tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện tác dụng phụ suy thượng thận do dùng GCs ngày càng gia tăng [12].

Suy thượng thận do điều trị bằng GCs là nguyên nhân thường gặp nhất trong các nguyên nhân của suy thượng thận thứ phát [12]. Suy thượng thận đã là một tác dụng phụ được công nhận của liệu pháp GCs kể từ đầu những năm 1950, mặc dù vậy, nguy cơ mắc suy thượng thận do GCs tạo ra vẫn chưa rõ ràng. Tỷ lệ ước tính từ một số nghiên cứu quan sát lớn nằm trong khoảng từ 14% đến 63% [13],[14].

Tỷ lệ suy thượng thận do GCs rất thay đổi tùy theo thời gian, liều dùng, đường dùng, loại sử dụng. Theo Broersen và cộng sự (2015), phân tích gộp từ 74 nghiên cứu trên thế giới với 3753 bệnh nhân có tiền sử sử dụng GCs nhận thấy, tỷ lệ suy thượng thận do GCs từ 4,2% đến 52,2% tùy thuộc vào đường dùng thuốc, tùy thuộc vào liều dùng mà tỷ lệ suy thượng thận từ 2,4% (liều thấp) đến 21,5% (liều cao) và tùy thuộc vào bệnh lý nền cho thấy tỷ lệ suy thượng

thận từ 6,8% đến 60,0% [15]. Trong một nghiên cứu của M Joseph và cộng sự (2016), phân tích gộp từ 73 nghiên cứu trên các bệnh nhân có chỉ định dùng đường toàn thân cho thấy tỷ lệ suy thượng thận lên đến 15% ở những bệnh nhân sau khi dùng GCs 3 năm và suy thượng thận đã được chứng minh ở liều prednisone < 5 mg/ngày, thời gian sử dụng < 4 tuần [16].

1.1.1.2. Tình hình suy thượng thận tại Việt Nam

Theo báo cáo nghiên cứu y học, tình hình bệnh nội tiết tại khoa Nội tiết - Bệnh viện Chợ Rẫy thành phố Hồ Chí Minh từ 2007 - 2010 có tất cả 246 bệnh nhân được chẩn đoán các bệnh liên quan đến tuyến thượng thận. Số lượng bệnh nhân phân bố tương đối đều qua các năm, dao động từ 65 - 75 trường hợp. Suy thượng thận do thuốc corticoid là bệnh lý chiếm nhiều nhất với 108 trường hợp (chiếm 44%) [17]. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả của các tác giả khác nghiên cứu giai đoạn 2002 - 2006 và giai đoạn 1996 - 2000 [18]. Số liệu nghiên cứu đã phản ánh tình trạng lạm dụng thuốc corticoid ngoài cộng đồng do thiếu hiểu biết, do bệnh nhân có thể dễ dàng tự ý mua uống hoặc sử dụng quá chỉ định [17].

1.1.2. Nguyên nhân gây bệnh

Nguyên nhân do dùng GCs kéo dài: prednisolon, hydrocortison, dexamethason... loại GCs hít, tiêm khớp, tiêm bắp, GCs được trộn trong thuốc gia truyền... [1]

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh

Suy thượng thận xảy ra do glucocorticoid ức chế vùng hạ đồi - tuyến yên làm giảm ACTH. Giai đoạn sớm nồng độ nền của ACTH và cortisol có thể bình thường. Tuy nhiên lúc này dự trữ của ACTH đã bị suy giảm, khi có stress thì đáp ứng tiết cortisol cũng không đủ. Sự thiếu ACTH kéo dài sẽ làm vùng bó và lưới của vỏ thượng thận sẽ bị teo, do đó làm giảm tiết cortisol và androgen của tuyến thượng thận, trong khi đó sự tiết aldosteron bình thường. Đến giai đoạn này toàn bộ trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận (HPA) sẽ bị suy yếu, do đó giảm đáp ứng tiết ACTH khi có stress và khi dùng kích thích ACTH ngoại sinh thì đáp ứng của thượng thận tiết cortisol cũng suy giảm [19], [20].

Các mức độ ức chế trục HPA do glucocorticoid ngoại sinh có thể gặp từ nhẹ tới nặng với các mức độ như sau:

- Không ức chế trục HPA
- Chỉ ức chế hạ đồi, tuyến yên
- Ức chế toàn bộ trục HPA làm teo vỏ thượng thận chức năng: đây là tình trạng ức chế mạnh nhất của glucocorticoid lên trục HPA.

1.1.4. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng của suy thượng thận mạn do dùng GCs thường âm thầm, không điển hình, thể hiện rõ khi ngưng, giảm liều thuốc đột ngột hoặc gặp stress cấp tính, chấn thương, phẫu thuật, có thể biểu hiện bằng cơn suy thượng thận cấp tính, đe dọa đến tính mạng. Triệu chứng của suy thượng thận mạn do GCs cũng dễ nhầm với hội chứng ngưng steroid. Trong hội chứng ngưng steroid bệnh nhân có thể thấy mệt mỏi, thay đổi tính tình, triệu chứng giống cúm, buồn nôn tương tự như trong suy thượng thận; nhưng khác với suy thượng thận cấp là không có tình trạng hạ đường huyết hoặc hạ huyết áp. Bệnh nhân có hội chứng ngưng steroid cũng không có biểu hiện thay đổi cortisol máu [21].

Do dùng GCs ngoại sinh nên bệnh nhân có những biểu hiện sau:

- Hội chứng Cushing ngoại sinh
- Về mặt chức năng thì có thể sẽ có biểu hiện suy thượng thận khi ngưng thuốc GCs [19],[20].

1.1.4.1. Hội chứng Cushing ngoại sinh

Giống như hội chứng Cushing do tăng tiết cortisol nội sinh nhưng cũng có một số khác biệt về lâm sàng. Nếu dùng thuốc GCs liều cao, người bệnh nhanh có triệu chứng lâm sàng rõ rệt hơn so với hội chứng Cushing nội sinh. Triệu chứng kinh điển như: tăng cân, mặt tròn, béo trung tâm, mỡ vùng cổ, sau gáy, mặt tròn đỏ, da mỏng, rạn da, yếu cơ gốc chi, vết thương khó lành, dễ nhiễm trùng. Có thể bị rối loạn tâm thần [19],[22].

Triệu chứng rậm lông, nam hoá ít hơn. Tăng nhãn áp và đục thủy tinh thể dưới bao phía sau hay gặp hơn. Loãng xương là một biến chứng nặng thường gặp và gây cản trở khi muốn điều trị GCs lâu dài [19],[22]. GCs ức chế hoạt

động của tạo cốt bào, giảm hấp thu calci ở ruột, khung xương thưa thớt do hiện tượng dị hoá đạm, do đó bệnh nhân dễ bị loãng xương. Người lớn dễ bị gãy xương dài, xẹp đốt sống, hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi, đặc biệt khi dùng liều cao, kéo dài thuốc GCs. Trẻ em thường bị chậm lớn ngay cả khi dùng liều thấp của thuốc [20].

1.1.4.2. Suy thượng thận mạn thứ phát

Có 3 vấn đề thường xảy ra khi ngưng hay giảm liều GCs:

- Trục HPA bị ức chế gây suy thượng thận thứ phát.
- Bệnh lý nền nặng lên.
- Hội chứng ngưng thuốc: người bệnh mệt mỏi khó chịu khi ngưng thuốc hay chỉ giảm liều [1].

** Biểu hiện lâm sàng suy thượng thận thứ phát*

Bệnh thường xảy ra từ từ trong thời gian dài mới bộc lộ lâm sàng, vì vậy chẩn đoán thường muộn. Giai đoạn đầu có cortisol bù trừ dưới tác dụng của ACTH, mineralocorticoid do sự điều hoà của hệ Renin. Khi 90% vỏ thượng thận bị phá huỷ thì các triệu chứng lâm sàng mới bộc lộ rõ [1].

- Mệt mỏi, yếu, suy nhược: Là triệu chứng rất thường gặp và thường xuyên xuất hiện sớm nhưng dễ bỏ qua, cần hỏi kỹ để phát hiện triệu chứng này.
 - + Mệt về thể xác, tinh thần và sinh dục.
 - + Mệt xuất hiện ngay lúc mới ngủ dậy, buổi sáng ít hơn buổi chiều. Mệt tăng dần tỷ lệ với gắng sức, có khi không đi lại được.
 - + Mệt dẫn tới chậm chạp, vô cảm, trầm cảm.
- Gày sút: xuất hiện từ từ, nhiều khi bệnh nhân không để ý, do ăn kém, mất nước, mất muối [1], [23], [24].
- Rối loạn tiêu hoá: Bệnh nhân có thể đến khám vì triệu chứng tiêu hoá như
 - + Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.
 - + Đau bụng không khu trú, đôi khi nhầm với bệnh lý ngoại khoa cấp.
 - + Các rối loạn tiêu hoá cũng do rối loạn nước, điện giải, do hormon giảm dẫn tới bài tiết dịch vị giảm.

- Hạ huyết áp tư thế xảy ra trong suy thượng thận thứ phát do corticoid là do giảm đáp ứng các thụ thể catecholamin. Là triệu chứng thường gặp, chiếm 90% trường hợp, chú ý so sánh với huyết áp trước đó của người bệnh, hạ áp phụ thuộc vào thời gian bị bệnh và mức độ tổn thương thượng thận [1], [23], [24].
- Hạ đường huyết: thường xảy ra lúc sáng sớm hoặc lúc đói khi người bệnh bỏ bữa, quá bữa, sốt, nhiễm khuẩn hoặc trong cơn suy thượng thận cấp [1], [23], [24].
- Bệnh nhân suy thượng thận thứ phát không có biểu hiện tăng sắc tố da do nồng độ ACTH không bị tăng cao [23], [24].
- Triệu chứng tâm thần kinh: bệnh nhân bồn chồn, lãnh đạm hoặc lú lẫn, chậm chạp, trầm cảm, không thể tập trung suy nghĩ; hoặc có khi xen kẽ giữa trạng thái kích thích thần kinh và lơ mơ [1], [23], [24].
- Triệu chứng sinh dục: ở nữ có thể lãnh cảm, mất kinh (thường do suy kiệt hơn là suy chức năng buồng trứng); rụng lông do giảm tiết androgen; ở nam có thể suy sinh dục [1], [23], [24].
- Triệu chứng cơ khớp: đau cơ, đau khớp, chuột rút có thể gặp [1], [23], [24].

1.1.4.3. Suy thượng thận cấp

Bệnh nhân dùng GCs dài hạn có thể biểu hiện với cơn suy thượng thận cấp. Suy thượng thận cấp là tình trạng cấp cứu nội khoa trong đó tuyến thượng thận không sản xuất đủ lượng hormon steroid mà chủ yếu là cortisol để đáp ứng với trạng thái stress hoặc là sự đe dọa nguy hiểm trong suy thượng thận. Diễn biến cấp tính, bệnh nhân có thể tử vong trong 24 giờ.

- Lâm sàng:

+ Rối loạn tiêu hoá: đau thượng vị, sau đó lan toàn bụng, nhưng khám bụng vẫn mềm, có khi kèm buồn nôn, nôn. Các biểu hiện trên có thể nhầm với một số bệnh lý bụng ngoại khoa.

+ Rối loạn tâm thần với mệt lả đến hôn mê, hoặc ngược lại kích thích, nói sáng, lẫn lộn.

+ Truy tìm mạch, huyết áp hạ nhanh chóng, tay chân lạnh, mạch nhỏ, nhanh.

+ Dấu hiệu mất nước ngoại bào biểu hiện với sút cân, đau cơ, có khi sốt dù không có dấu hiệu nhiễm trùng. Ngoài ra có thể phối hợp với các cơn đau lan rộng như đau cơ, đau khớp, đau đầu [1], [24].

- Cận lâm sàng:

+ Hạ đường máu (50%)

+ Hạ Natri máu < 120 mEq/L (15%) có thể gây lơ mơ, sáng, hôn mê, co giật.

+ Tăng bạch cầu ái toan (20%)

+ Thiếu máu [1], [24].

- Điều trị:

+ Bồi phụ thể tích bằng dịch muối NaCl 0,9% là cần thiết.

+ Ngay khi xét nghiệm máu định lượng cortisol, ACTH, sinh hoá, liệu steroid kích thích được bắt đầu ngay không trì hoãn.

+ Nếu chẩn đoán không rõ ràng nên cho điều trị dexamethason và tiến hành tiếp theo bằng nghiệm pháp kích thích ACTH (kích thích tố hướng thượng thận).

+ Ở bệnh nhân có tiền sử suy thượng thận, có thể cho bệnh nhân dùng dexamethason (4mg tĩnh mạch x 12 giờ/lần) hoặc hydrocortison (50 - 100mg tĩnh mạch x 6 - 8 giờ/lần). Khi tình trạng bệnh nhân cải thiện, giảm liều steroid trong vòng 1 đến 3 ngày và chuyển sang dùng liều suy trì đường uống (20 - 30 mg/ngày) [1], [24].

1.1.5. Chẩn đoán

* Lâm sàng: tiền sử có dùng corticoid, có thể có biểu hiện lâm sàng hội chứng Cushing ngoại sinh, các biểu hiện lâm sàng suy thượng thận mạn thứ phát [1].

* Cận lâm sàng:

- Cortisol máu:

+ Cortisol máu 8 giờ sáng < 83nmol/l (3mcg/dl) thì chẩn đoán là suy thượng thận.

+ Nếu cortisol máu 8 giờ sáng > 552nmol/l (20mcg/dl) thì loại trừ suy thượng thận.

+ Nếu cortisol máu 8 giờ sáng 83 - 220nmol/l: chưa loại trừ suy thượng thận, cần làm thêm các nghiệm pháp động để chẩn đoán.

- ACTH có thể giảm hoặc trong giới hạn thấp của bình thường (1,6 - 13,9pmol/l) [1].

- Aldosteron vẫn tiết ra bình thường nên kali máu có thể không tăng, natri máu có thể giảm.

- Các nghiệm pháp đánh giá:

Bảng 1.1. Các nghiệm pháp đánh giá chẩn đoán suy thượng thận do dùng corticoid

Nghiệm pháp	Không ức chế trực HD-TY-TTT	Ức chế HD-TY-TTT	Teo vỏ thượng thận chức năng
Kích thích ACTH liều cao 250 mcg	Bình thường	Bình thường	Giảm
Hạ đường huyết	Bình thường	Giảm	Giảm
Metyrapone	Bình thường	Giảm	Giảm
Kích thích bằng CRH	Bình thường	Giảm	Giảm
Kích thích bằng ACTH liều thấp 1 mcg	Bình thường	Giảm	Giảm

* Nghiệm pháp Synacthene (ACTH) tác dụng ngắn 250mcg: đây là phương pháp chẩn đoán nhanh, ít nguy hiểm (nếu người bệnh đang dùng thuốc, ngừng thuốc 12 giờ giữa hai lần uống hydrocortison).

- Phương pháp tiến hành: lấy máu lúc 8h, định lượng cortisol máu.

+ Tiêm bắp 1 ống Synacthene ordinair 0,25mg.

+ Sau 1h (9h sáng) định lượng lại cortisol.

- Kết quả:

- + Bình thường: cortisol máu > 200ng/l (tăng ít nhất 70μg/l)
- + Suy thượng thận tại tuyến: cortisol máu không đổi hoặc tăng ít.
- + Cortisol máu chỉ thay đổi ít hoặc không đủ cao tức là tuyến thượng thận nghỉ trong một thời gian dài do suy tuyến yên (giảm ACTH) hoặc điều trị cortisol kéo dài [1].

1.1.6. Phác đồ điều trị

1.1.6.1. Điều trị glucocortison thay thế

- Hydrocortison 15 – 20 mg uống buổi sáng và 10 mg vào 4 – 5 giờ chiều.
- Fludrocortison: liều 0,05 – 0,1 mg uống lúc 8 giờ.
- Theo dõi: cân nặng, huyết áp, điện giải.
- Tăng liều lượng thuốc hydrocortison khi bị stress, nhiễm trùng...[1].

Điều trị phải được điều chỉnh tới liều thấp nhất để tránh các biến chứng do điều trị thay thế steroid quá mức (tăng cân, loãng xương, ức chế miễn dịch) song vẫn có hiệu quả tránh được tình trạng suy thượng thận. Theo dõi điều trị được dựa trên các biểu hiện điều trị thay thế là quá mức hay không đủ. Chưa có bất kỳ đánh giá cận lâm sàng nào có đủ độ tin cậy để theo dõi chất lượng điều trị thay thế steroid cho bệnh nhân [24].

1.1.6.2. Điều trị các bệnh phối hợp

Nâng cao thể trạng, bổ sung vitamin thiết yếu [1].

1.1.6.3. Chế độ ăn, sinh hoạt

- Khuyến người bệnh ăn đủ đường, muối. Tăng liều hydrocortison trong trường hợp cần thiết. Luôn có thuốc đường tiêm dự trữ.
- Lưu ý các yếu tố có thể gây mất bù của suy thượng thận:
 - + Ngừng điều trị. Chế độ ăn ít muối, gắng sức, nôn, đi ngoài, ra nhiều mồ hôi dẫn tới mất muối, nhiễm trùng, chấn thương, phẫu thuật.
 - + Dùng thuốc lợi tiểu, an thần, cản quang [1].

1.2. Tổng quan suy thượng thận theo y học cổ truyền

Không có tên bệnh suy thượng thận trong YHCT, tuy nhiên có những ghi chép về các triệu chứng tương tự của bệnh này trong các tài liệu cổ, như trong “Kinh mạch” – “Linh Khu” có nói: “Thận túc linh âm chi mạch..., thị động tắc

bệnh cơ bất dục thực, diện như tất tử”. Thời Hán, trong “Kim Quỹ Yếu Lược” Trương Trọng Cảnh cũng có ghi chép về chứng Hắc đản có các triệu chứng tương tự các triệu chứng của bệnh này, vì vậy hầu hết các học giả xếp suy thượng thận thuộc phạm vi chứng Hư lao, Hắc đản của YHCT [3].

1.2.1. Bệnh nguyên và cơ chế bệnh sinh

Có nhiều nguyên nhân gây ra Hư lao, sách Cảnh Nhạc toàn thư viết: “Mệt nhọc kéo dài thì sẽ thành bệnh lao tổn, sắc dục quá độ phân nhiều thành lao tổn, thiếu niên uống rượu bừa bãi, phân nhiều thành lao tổn, bệnh tật điều trị sai và không điều lý sau khi bệnh phân nhiều thành lao tổn”. Sách Lý hư nguyên giám xét sự hư bên trong, đã nêu ra 6 nguyên nhân cơ bản gây lao tổn: vì tiên thiên, vì hậu thiên, vì đậu sỏi và sau khi bệnh nặng, vì ngoại cảm tà khí, vì cảnh ngộ, vì điều trị [25].

Trung y biện chứng suy thượng thận mạn bệnh nguyên chủ yếu do 4 nguyên nhân chủ yếu gây hư tổn như sau:

- Tiên thiên bất túc, hậu tinh khuỵ hư, hậu thiên thất điều: Thê chất cha mẹ yếu, suy dinh dưỡng từ trong bụng mẹ, thai không đủ chất, sau sinh không được nuôi dưỡng đầy đủ, dễ bị ngoại tà xâm nhập. Mà sau khi khỏi bệnh rất dễ hình thành trạng thái bệnh mạn tính, tạng phủ khí huyết âm dương dần suy giảm.

- Ngoại cảm lục dâm, không điều trị hoặc điều trị không đúng kéo dài: Ngoại tà từ biểu xâm nhập vào lý lâu ngày không được điều đạt, trung tiêu nội tắc, công năng vận hoá của tỳ vị bị rối loạn, thấp nhiệt tắc trở can đờm, can mất sơ tiết, dịch mật tràn ra ngoài bì phu làm sắc da có màu tối xám.

- Phiền lao quá độ hại đến ngũ tạng, ăn uống không điều độ: Suy nghĩ, stress tổn thương tỳ; làm việc quá sức hoặc kết hôn sinh con sớm, lao lực làm tổn thương thận; hoặc ăn uống không điều độ, lúc no lúc đói thất thường, hoặc uống rượu nhiều dẫn đến tỳ vị hư gây đại tiện phân lỏng hoặc ỉa chảy, lâu ngày dẫn đến khí bất túc. Khí hư khí suy dẫn đến dương hư, dương hư sinh hàn, có thể thấy các triệu chứng thận dương hư như lưng và đầu gối lạnh đau, di tinh, liệt dương...

- Bệnh nặng lâu không được điều trị hợp lý: Sau bệnh nặng hoặc bệnh lâu ngày không được điều trị hợp lý, tà khí quá mạnh làm khí của tạng bị thương tổn; hoặc phát sốt kéo dài, hao huyết thương âm, hoặc hàn bệnh lâu ngày thương tổn dương khí, hoặc uất nhiệt nội kết, huyết mới không được sinh ra, hoặc do hàn tà lưu lại lâu ngày làm chính khí suy kiệt, hoặc do sau bệnh mất điều hoà, chính khí khó hồi phục... đều làm tinh huyết hao tổn, từ suy mà dần cạn kiệt.

Bệnh cơ của căn bệnh này, quan điểm thống nhất của nhiều y gia khác nhau cho rằng do thận hư. Các nguyên nhân gây bệnh khác đều có thể tổn thương đến thận, ảnh hưởng nguyên âm nguyên dương [26]. Bệnh lý biến hoá là tạng phủ hư tổn, mà thận dương hư là chính. Thận hư dẫn đến khí của ngũ tạng lục phủ đều bất túc xuất hiện chứng mệt mỏi toàn thân. Mệnh môn hỏa là nhà của thận dương, thận khí bất túc, mệnh môn hỏa suy nên thận dương hư suy. Tỳ dương dựa vào sự ôn ấm của thận dương nên thận dương hư suy thì tỳ dương cũng suy nên thường thấy tỳ thận dương hư. Lại do can thận đồng nguyên, thận tinh bất túc, chân âm không đầy đủ, dẫn đến can thận âm hư. Ngoài ra, tạng khí bị hư không sinh huyết, khí hư không thúc đẩy được tuần hoàn huyết dịch, trong quá trình diễn biến của bệnh thường kèm theo huyết hư hoặc huyết ứ.

Sách Tố vấn - Ủy luận có nói “Người thận hư sắc xạm tối, răng khô yếu”

Sách Kim quỹ yếu lược - Huyết tý hư lao mạch chứng và điều trị chương 6 có ghi: “Ngũ lao hư cực, luy sáu, phúc mãn bất năng ẩm thực, thực thương, ưu thương, ẩm thương, phòng thất thương, cơ thương, lao thương, kinh lạc dinh vệ khí thương, nội hữu can huyết, cơ phu giáp thác, lưỡng mục ẩm hắc, hoãn trung bổ hư, đại hoàng giá trùng hoàn chủ chi”, nghĩa là năm thứ lao (bệnh lao tổn thương 5 tạng: tâm lao, can lao, tỳ lao, phế lao, thận lao) hư cực độ, người gầy gò, bụng đầy không thể ăn uống, thực thương, ưu thương (tổn thương do ưu phiền), ẩm thương (tổn thương bởi uống nước), phòng thất thương (tổn thương do phòng dục, cơ thương (tổn thương do tiểu tiện), lao thương (tổn thương do sự lao nhọc). Kinh lạc dinh vệ khí bị tổn thương, bên trong huyết khô không lưu hành làm cho bệnh lâu năm cơ phu tiêu gầy thô ráp, hai mắt đen sẫm, chữa trị phải hoãn trung bổ hư, dùng Đại hoàng giá trùng hoàn để chữa.

Sách Cảnh Nhạc toàn thư - Bát trận tân phương - Bồ lược có nói: Bồ dương thì phải trong âm cầu dương, khi muốn bồ dương thì phải dùng thêm các thuốc dưỡng âm, dương khí sẽ nhờ âm mà sinh ra vô tận. Muốn bồ âm thì khi dùng thuốc phải thêm các vị trợ dương phù hợp, âm dịch sẽ nhờ sự trợ giúp của dương khí mà thành dòng chảy không ngừng”.

1.2.2. Biện chứng và phân thể bệnh

1.2.2.1. Khí âm lưỡng hư:

Đặc điểm chứng hậu: Khí suy ngại nói, sốt nhẹ kéo dài, sắc mặt tối, đau lưng mỏi gối, ăn kém người gầy, mất ngủ, ngủ hay mơ, ngũ tâm phiền nhiệt, hoa mắt chóng mặt, ù tai, cơ nhục máy động, di tinh đạo hãn, rêu lưỡi vàng mỏng, mạch tế nhược [3].

1.2.2.2. Can thận âm hư:

Đặc điểm chứng hậu: Thê này ít gặp, sắc sạm, lưng gối mỏi yếu, đầu vầng tai ù, hoa mắt, thị lực giảm, tâm phiền, thất miên, tay chân tê bì, lòng bàn tay chân nóng, phụ nữ kinh nguyệt rối loạn, lưỡi đỏ ít tân, rêu lưỡi mỏng, mạch huyền tế [3].

1.2.2.3. Tỳ thận dương hư:

Đặc điểm chứng hậu: Da sạm, mệt mỏi, thích nằm, phù mắt và chân tay, ăn uống không ngon miệng, đại tiện lỏng nát, tiểu tiện trong dài, lưng mỏi yếu, sợ lạnh, chi lạnh, chức năng sinh lý giảm, huyễn vựng, tâm quý, chất lưỡi nhạt hoặc mềm bệu, rêu lưỡi trắng nhờn, mạch trầm vi tế hoặc nhu nhược vô lực [3].

1.2.2.4. Thận dương hư suy:

Đặc điểm chứng hậu: Lưng gối mỏi yếu, suy giảm chức năng sinh lý, sợ hàn chi lạnh, tinh thần mệt mỏi, tiểu đêm nhiều, phù chi dưới, vận động hụt hơi, tóc khô răng lung lay, chất lưỡi nhạt, rêu lưỡi trắng, mạch trầm trì vô lực [3].

1.2.2.5. Khí huyết lưỡng hư:

Đặc điểm chứng hậu: Toàn thân sắc da sạm đen, da thô ráp, không trơn bóng, lông tóc khô dễ gãy rụng, sắc mặt trắng nhạt, hoa mắt chóng mặt, tâm quý mất ngủ, ăn kém, người gầy, mệt mỏi, đoản khí, ngại nói, tự hãn đạo hãn, tê bì

chân tay, chức năng sinh lý giảm, nam giới liệt dương, nữ giới kinh nguyệt ít hoặc bế kinh, chất lưỡi nhạt ẩm, rêu lưỡi trắng mỏng, mạch trầm tế [3].

1.2.3. Điều trị

1.2.3.1. Khí âm lưỡng hư:

Pháp điều trị: Ích khí dưỡng âm, bổ thận điền tinh

Bài thuốc: Sinh mạch tán hợp Tả quy âm gia vị

Vị thuốc thường dùng: Các vị thuốc ích khí dưỡng âm như: Thái tử sâm, Hoàng kỳ, Hồng sâm, Sơn dược, Bạch truật, Đại táo, Ngũ vị tử, Mạch môn đông, Quy bản, Miết giáp, Nữ trinh tử, Hạng liên thảo; các vị thuốc tư âm điền thận như: Thục địa hoàng, Đương quy, Hà thủ ô, Long nhãn nhục, Câu kỷ tử, Nguưu tất, Sơn thù du.

Phương căn bản: Hồng sâm 10g (sắc riêng), Hoàng kỳ 30g, Đan sâm 10g, Thục địa hoàng 30g, Câu kỷ tử 15g, Sơn dược 15g, Quy bản (sắc trước) 15g, Phục linh 15g, Bạch truật 15g, Nguưu tất 15g, Ngũ vị tử 10g, Sơn thù du 10g, Chích cam thảo 15g.

Gia giảm: Nếu có sốt nhẹ, ngũ tâm phiền nhiệt, phiền táo tương đối nặng, gia Tri mẫu 10g, Hoàng bá 10g để thanh nhiệt [3].

1.2.3.2 Can thận âm hư:

Pháp điều trị: Tư âm thanh nhiệt, nhu can tư thận

Bài thuốc: Nhất quán tiễn hợp với Tả quy hoàn gia giảm

Thành phần bài thuốc: Sinh địa 12g, Hoài sơn 12g, Sơn thù 9g, Kỷ tử 12g, Thỏ ty tử 12g, Quy bản giao 9g, Đương quy 9g, Bạch thược 12g, Xuyên khung 9g, Kê huyết đằng 15g.

Gia giảm: Nếu vầng đầu ù tai có biểu hiện hư phong nội động gia Cúc hoa 9g, Câu đằng 15g (sắc sau), Thạch quyết minh 30g (sắc trước) để bình can tức phong.

Nếu phiền nhiệt đạo hãn gia Miết giáp 9g, Tri mẫu 9g để tư âm thanh nhiệt.

Nếu kinh nguyệt không đều gia Ích mẫu 15g, Tử hà sa 3g (Hòa uống), để ích thận điều xung [3].

1.2.3.3 Tỳ thận dương hư:

Pháp điều trị: Ôn bổ thận dương, tư dưỡng tinh huyết

Bài thuốc: Tứ quân tử thang, Thận khí hoàn, Lộc giác giao hoàn gia giảm

Thành phần bài thuốc: Hoàng kỳ 30g, Đảng sâm 15g, Bạch truật 12 g, Bạch linh 12g, Thục địa 12g, Sơn dược 15g, Sơn thù 9g, Thỏ ty tử 15g, Đỗ trọng 12g, Bồ cốt chỉ 12g, Lộc giác giao 9g (nướng phòng trộn với thuốc sắc), Hắc phụ tử 9g, tùy chứng gia giảm như đại tiện nhiều gia Mộc hương 9g, Bào khương 5g để ôn tỳ chỉ tả; tay chân lạnh, mệt mỏi nhiều gia Tiên ma 9g, Dâm dương hoắc 6g, Quế nhục 3g (cho sau) để tăng cường ôn bổ thận dương. Sắc mặt đen sạm gia Hồng hoa 6g, Đương quy 9g để dưỡng huyết, hoạt huyết, hóa ứ tiêu ban [3].

1.2.3.4. Thận dương hư suy

Pháp điều trị: Bổ thận tráng dương, ôn bổ hạ nguyên

Bài thuốc: Hữu quy hoàn gia vị.

Vị thuốc thường dùng: Lộc nhung, Hải mã, Lộc hàm thảo, Thục địa, Đông trùng hạ thảo, Sơn thù du, Nhục thung dung, Đỗ trọng, Phụ tử chế, Hải cầu tiên, Dâm dương hoắc, Nhục quế.

Thành phần bài thuốc: Đảng sâm 15g, Hoàng kỳ 15g, Lộc hàm thảo 15g, Dâm dương hoắc 15g, Thục địa hoàng 15g, Kê huyết đằng 15g, Đông trùng hạ thảo 12g, Sơn thù nhục 12g, Nhục thung dung 12g, Sinh bồ hoàng 10g, Đương quy 10g, Đỗ trọng 10g, Phụ tử chế 10g (sắc trước), Sơn dược 20g, Nhục quế 3g (cho sau), Chích cam thảo 6g.

Gia giảm: Nếu thận dương hư nhiều gia Lộc nhung 8g, Hải mã 8g ôn thận dương; nếu da, chất lưỡi tím tối gia Xuyên khung 10g, Hồng hoa 10g, Xích thực 10g tăng cường hoạt huyết; nếu nữ giới vô sinh, kinh nguyệt ít hoặc bế kinh, gia A giao 15g, Ích mẫu thảo 30g, Tử hà xa 15g, Đào nhân 15g, Hồng hoa 15g hoạt huyết dưỡng huyết; người suy giảm chức năng sinh lý gia bột Tử hà xa 10g, Hải cầu tiên 15g bổ thận tráng dương; nếu tiêu chảy gia Sa nhân 10g, Thần khúc 15g, Bạch truật sao cháy 15g để kiện tỳ chỉ tả [3].

1.2.3.5. Khí huyết lưỡng hư

Pháp điều trị: Song bổ khí huyết

Bài thuốc: Quy tỳ thang hợp Bổ trung ích khí thang gia giảm

Vị thuốc thường dùng: Hồng sâm, Đảng sâm, Tây dương sâm, Hoàng kỳ, Sơn dược, Thục địa hoàng, Hà thủ ô, A giao, Câu kỷ tử, Lộc hàm thảo, Kê huyết đằng, Long nhãn nhục, Đương quy.

Thành phần bài thuốc: Đảng sâm 15g, Hoàng kỳ 15g, Lộc hàm thảo 15g, Kê huyết đằng 15g, Thăng ma 15g, Sài hồ 15g, Long nhãn nhục 30g, Hà thủ ô 10g, Đương quy 10g, Xuyên khung, Bạch thược 10g, Mộc hương 10g, Bạch truật 10g, Quế chi 10g, Sinh bò hoàng 10g, Chích cam thảo 10g.

Gia giảm: Khí hư nhiều, bệnh tương đối nặng bỏ Đảng sâm thay bằng Hồng sâm, đồng thời gia Tây dương sâm 30g; người khí hư phù gia Phụ tử chế 10g (sắc trước); nếu có đại tiện táo kết, gia Hoả ma nhân 15g, Úc lí nhân 15g tác dụng nhuận trường thông tiện, không dùng các vị thuốc nhuận hạ như Đại hoàng, Mang tiêu.

Nếu bệnh tình đột nhiên chuyển nặng, xuất hiện triệu chứng của suy thượng thận như vong âm hay vong dương, biểu hiện lâm sàng: cơ thể suy nhược mệt mỏi cực độ, buồn nôn, nôn, đau bụng tiêu chảy, sốt cao hôn mê, mạch hư sắc hoặc mạch vi muốn tuyệt.

Nếu thuộc chứng vong dương, kèm ra mồ hôi nhễ nhại, mồ hôi thành giọt như hạt châu, co ro sợ lạnh, tứ chi quyết lạnh, hơi thở nhỏ yếu, thích uống nước ấm, mạch vi muốn tuyệt. Pháp điều trị: Đại bổ nguyên khí, hồi dương cứu nghịch. Phương: Tứ nghịch thang, Sâm phụ long mẫu thang gia vị (Nhân sâm 10g (sắc hoặc uống trực tiếp), Phụ tử chế 12g (sắc trước), Can khương 10g, Nhục quế 3g (hấp uống riêng), Ngũ vị tử 9g, Thục địa hoàng 15g, Long cốt 30g (sắc trước), Mẫu lệ 30g (sắc trước), Chích hoàng kỳ 30g, Bán hạ chế 9g, Trần bì 9g, Chích cam thảo 12g. Mỗi ngày 1 thang, sắc uống chia sáng chiều).

Nếu vong âm, kèm da dẻ nhẵn nhéo, hốc mắt trũng sâu, phiền táo, hôn mê nói sảng, người nóng miệng khát, môi lưỡi đỏ khô, mạch hư sắc tât. Pháp trị: Ích khí dưỡng âm, sinh tân cố thoát. Phương điều trị: Sinh mạch tán gia vị (Nhân sâm 10g (sắc hoặc uống trực tiếp), Mạch môn đông 30g, Ngũ vị tử 9g, Sơn thù

du 10g, Long cốt 30g (sắc trước), Mẫu lệ 30g (sắc trước), Sinh địa hoàng 20g, Chích cam thảo 12g. Ngày 1 thang, sắc uống chia sáng chiều. Có thể phối hợp dùng thêm cùng Tây dương sâm 10g/ngày, sắc riêng uống hoặc hãm trà uống).

Nếu xuất hiện âm dương cùng thoát thì dùng Sinh mạch tán hợp Sâm phụ thang gia Sơn thù du 10g, Long cốt 30g (sắc trước), Mẫu lệ 30g (sắc trước), Chích cam thảo 10g [3].

1.2.3.6. Các phương pháp điều trị khác

* Dùng ngoài: Phụ tử, Quế chi, Xuyên tiêu, Đương quy, Xuyên khung, Hồng hoa, Tô mộc, Xà sàng tử, mỗi vị 15g sắc ngâm chân sáng tối, mỗi lần 30 phút, dùng trong thể tỳ thận dương hư [3].

* Phương pháp châm cứu:

Người tỳ thận dương hư, trị liệu nên chú trọng ôn bổ tỳ thận, ích khí cường dương, kiêm tư bổ can thận. Châm bổ các chủ huyết: Bách hội, Tỳ du, Thận du, Túc tam lý, Tam âm giao, kích thích có thể mạnh, lưu kim 30 phút, trong lúc châm có thể ôn châm bằng ngải, hoặc sau khi châm dùng vật cách là gừng miếng hoặc bánh phụ tử cứu gián tiếp thúc đẩy khí huyết hồi phục. Người dương hư ngoài các chủ huyết trên châm thêm các huyết Mệnh môn, Quan nguyên; người âm hư châm thêm các huyết Thái âm, Thái xung; phụ nữ kèm theo kinh nguyệt không đều, bế kinh, gia thêm các huyết Trung cực, Huyết hải, Quy lai, Cự liêu [3].

* Âm thực liệu pháp: Nhân sâm, Đương quy, mỗi vị 6g, dùng sắc bỏ bã, gia thêm 500g thịt dê, quế, gừng, hành vừa đủ, ninh nhừ ăn [3].

1.2.4. Khái quát về bài thuốc “Hữu quy hoàn”

1.2.4.1. Xuất xứ

Bài thuốc “Hữu quy hoàn” trích trong “Cảnh Nhạc toàn thư”, quyển thứ 51, của Đại danh y Trương Giới Tân (1563-1640), hiệu Cảnh Nhạc, thời Minh đây là bài thuốc cổ phương ôn bổ thận dương tiêu biểu [27].

Nam Kinh nói: “Thận lưỡng giả, phi giai thận dã, kỳ tả giả vi thận, hữu kỳ vi mệnh môn”, nghĩa là “Hai quả thận của con người, không phải đều là thận, bên trái là thận, bên phải là mệnh môn”. Thận trái thuộc thủy chủ âm, thận phải

thuộc hoá chủ dương, “quy” nghĩa là thuộc về, hướng về. Cho nên ý nghĩa của “hữu quy” chính là ôn dương bổ thận, ích hoá chi nguyên, để nguyên dương quy về ban đầu.

1.2.4.2. Thành phần

Thục địa	240g	Thỏ ty tử	120g
Sơn dược	120g	Đỗ trọng	120g
Sơn thù du	160g	Đương quy	90g
Câu kỷ tử	120g	Nhục quế	60g
Lộc giác giao	120g	Phụ tử chế	60g

Cách dùng: Làm hoàn: viên hoàn nhỏ 1,8g/10 viên; viên hoàn lớn 9g/viên. Ngày uống 9g/lần (viên hoàn nhỏ) hoặc 1 viên/lần (viên hoàn lớn) [28].

Bài thuốc do gia giảm từ bài Kim quỹ thận khí hoàn mà thành, bỏ đi ba vị tả (Trạch tả, Phục linh, Đan bì), gia các vị Đương quy, Lộc giác giao, Câu kỷ, Đỗ trọng, tăng tác dụng ôn bổ. Lộc giác giao ôn bổ thận dương, điền tinh bổ tủy, Phụ tử chế bổ dương ích hoá chi nguyên, Nhục quế ôn thận bổ mệnh môn hoá là Quân. Thục địa tư âm bổ huyết ích tinh tủy, Sơn dược kiện tỳ cố thận sáp tinh, Sơn thù du bổ can ích thận cố tinh, Câu kỷ, Thỏ ty tử, Đỗ trọng bổ can thận ích tinh khí là Thần. Đương quy bổ huyết dưỡng huyết là Tá, Sứ [29], [30], [31].

1.2.4.3. Công năng, chủ trị

Công năng: Ích hoá chi nguyên, bồi nguyên dương của thận (Cảnh Nhạc toàn thư). Ôn bổ thận dương, điền tinh chỉ di [27], [28].

Chủ trị: Thận dương bất túc, mệnh môn hoá suy, lưng gối mỏi yếu, tinh thần mệt mỏi, chân tay lạnh, sợ lạnh, liệt dương, hoạt tinh, tiểu nhiều [28].

1.3. Tình hình nghiên cứu thuộc lĩnh vực của đề tài

1.3.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới:

Bài thuốc “Hữu quy hoàn” được ghi chép bởi đại danh y Trương Cảnh Nhạc trích trong “Cảnh Nhạc toàn thư” gồm 10 vị thuốc: Thục địa, Sơn thù du, Sơn dược, Phụ tử chế, Nhục quế, Kỷ tử, Đỗ trọng, Thỏ ty tử, Lộc giác giao tạo thành có công năng ôn bổ thận dương, điền tinh bổ huyết. Những năm gần đây được nghiên cứu ứng dụng rộng rãi trong điều trị các bệnh như viêm cầu thận

mãn tính, hen phế quản, đái tháo đường, liệt dương... Trên cơ sở dùng liệu pháp thay thế hormone kết hợp với bài thuốc “Hữu quy hoàn” trong điều trị suy thượng thận mạn do dùng corticoid đã đạt được nhiều kết quả tốt [32],[33].

Theo nghiên cứu của Tôn Hoa Phong và Lưu Anh Hà tại bệnh viện Nhân dân thành phố Hán Châu, tỉnh Quảng Đông, Trung Quốc từ tháng 6 năm 2010 đến tháng 6 năm 2013 quan sát hiệu quả hỗ trợ điều trị của Hữu quy hoàn đối với bệnh nhân suy thượng thận mạn do dùng corticoid. Trong nghiên cứu này, một phương pháp đối chứng ngẫu nhiên được sử dụng để chia 49 bệnh nhân bị suy thượng thận mạn do dùng corticoid thành hai nhóm, quá trình điều trị là 24 tuần. Quan sát sự thay đổi của điểm số triệu chứng và liều duy trì của glucocorticoid ở hai nhóm khi bắt đầu và kết thúc điều trị. Kết quả: Khi kết thúc điều trị, điểm triệu chứng của bệnh nhân nhóm điều trị tốt hơn nhóm chứng và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$); khi kết thúc điều trị, liều duy trì thay thế glucocorticoid liệu pháp ở nhóm điều trị thấp hơn so với nhóm chứng, và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Kết luận: Bổ sung Hữu quy hoàn cho bệnh nhân suy thượng thận mạn do dùng corticoid có thể cải thiện các triệu chứng và giảm liều duy trì của liệu pháp thay thế glucocorticoid, đáng được áp dụng trên lâm sàng [34].

Năm 2016, tại bệnh viện Trung Y huyện Bành Thủy, thành phố Trùng Khánh đã tiến hành nghiên cứu quan sát tác dụng của Viên uống Hữu quy hoàn trên chức năng miễn dịch và trạng thái viêm của bệnh nhân suy thận mạn tính. Phương pháp: Các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành một nhóm điều trị và một nhóm chứng, mỗi nhóm 40 trường hợp. Quan sát sự thay đổi của chức năng thận, chức năng miễn dịch và các chỉ số viêm trước và sau khi điều trị ở 2 nhóm. Kết quả sau khi điều trị, nồng độ p2-MG, Ure, Creatinin, tế bào T trong máu và nước tiểu ($CD4 +$, $CD4 + / CD8 +$) và immunoglobulin (IgN, IgG, IgA), CRP, IL-6, TNF-a trong nhóm điều trị cải thiện đáng kể so với nhóm chứng trước khi điều trị và trong cùng thời gian ($P < 0,05$). Kết luận viên uống Hữu quy hoàn có thể cải thiện hiệu quả chức năng thận, chức năng miễn dịch và tình trạng viêm của bệnh nhân suy thận mạn tính, rất đáng được phổ biến và áp dụng [35].

Nghiên cứu tiến hành phân tích hồi cứu các dữ liệu lâm sàng của những bệnh nhân lớn tuổi được chẩn đoán xác định suy thượng thận mạn do dùng corticoid tại khoa Lão, bệnh viện Đồng Tế thuộc Đại học Khoa học và Công nghệ Hoa Trung, Vũ Hán, Trung Quốc từ tháng 3/2011 đến tháng 12/2014 nhằm nghiên cứu thảo luận đặc điểm triệu chứng trên lâm sàng của suy thượng thận mạn do dùng corticoid ở người cao tuổi và hiệu quả điều trị của prednisone cho thấy: Biểu hiện lâm sàng của suy thượng thận mạn ở người cao tuổi không điển hình và đa dạng, rất dễ bị chẩn đoán nhầm. Prednisone có thể cải thiện hiệu quả các triệu chứng lâm sàng của suy thượng thận mạn do dùng corticoid ở người cao tuổi đồng thời ít có tác dụng không mong muốn (ADR) [36].

Theo nghiên cứu khảo sát mối liên quan giữa suy thượng thận mạn do dùng corticoid với rối loạn lipid máu và các yếu tố ảnh hưởng khác trên 80 bệnh nhân được chẩn đoán suy thượng thận mạn do dùng corticoid (nhóm A) và 80 tình nguyện viên có chức năng cortisol bình thường (nhóm B) tại bệnh viện Kim Đài, thành phố Bảo Khê, tỉnh Thiểm Tây, Trung Quốc từ tháng 5/2013 đến tháng 5/2016. Hai nhóm được xét nghiệm lipid máu của họ để phân tích so sánh. Kết quả: Tỷ lệ rối loạn lipid máu ở nhóm A cao hơn nhóm B. Cholesterol toàn phần $[(5,20 \pm 1,45) \text{ mmol/L}]$, triglycerid $[(2,57 \pm 2,56) \text{ mmol/L}]$ cao hơn nhóm B [tương ứng $(4,81 \pm 1,08) \text{ mmol/L}$ và $(1,25 \pm 0,91) \text{ mmol/L}$], cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao $[(1,10 \pm 0,40) \text{ mmol/L}]$ thấp hơn nhóm B $[(1,31 \pm 0,36) \text{ mmol/L}]$. Kết luận: So với những người tình nguyện có chức năng cortisol bình thường, bệnh nhân suy thượng thận mạn do dùng corticoid có tỷ lệ rối loạn lipid máu cao hơn, cholesterol toàn phần cao hơn, triglycerid cao hơn và lipoprotein tỷ trọng cao thấp hơn. Rối loạn lipid máu là do cơ thể tự bài tiết glucocorticoid không đủ, thay thế glucocorticoid ngoại sinh quá mức, đồng thời một số bất thường do hormon tuyến giáp không đủ [37].

Năm 2011, nghiên cứu “Chế phẩm Trung dược điều trị phụ thuộc glucocorticoid và ứng dụng” của tác giả Ngô Bản bao gồm: Dâm dương hoắc 11,76 – 26,67%, Lộc giác giao 3,12 – 9,38%, Ba kích thiên 6,25 – 13,33%, Bồ cốt chỉ 6,25 – 13,33%, Hoàng kỳ 13,33 – 25,02%, Sơn thù du 4,44 – 18,75%,

Kỷ tử 4,45 – 18,75%, Tử hồ 3,12 – 9,37%, Hậu phác 2,95 – 9,09%, Chích cam thảo 3,12 – 8,83% đã được cấp quyền công bố vào 2013. Chế phẩm có công năng ôn bổ thận dương, thúc đẩy chức năng của tuyến thượng thận, với thành phần là các vị thuốc làm giảm các triệu chứng cai hormon của người bệnh phụ thuộc glucocorticoid, cải thiện chức năng của vỏ thượng thận và giảm tỉ lệ tái phát của bệnh. Chế phẩm được áp dụng cho các bệnh cần điều trị bằng liệu pháp hormone liều cao trong thời gian dài. Thuốc được sử dụng sau khi giảm liều hoặc ngừng sử dụng hormone một thời gian [38].

Các nghiên cứu dược lý hiện đại đã chứng minh rằng Hữu quy hoàn có thể điều chỉnh khả năng miễn dịch và thúc đẩy chức năng tạo máu của tủy xương, tăng tỷ lệ tế bào lympho T hỗ trợ, điều tiết sự cân bằng động của TH/TS; tăng cường chức năng miễn dịch của cơ thể, thúc đẩy đại thực bào màng bụng chống lại các chất gây viêm, cải thiện và điều tiết chức năng của tế bào lympho B, thúc đẩy miễn dịch dịch thể [39], [40]; còn có tác dụng điều chỉnh hàm lượng hormone sinh dục, có thể làm tăng hoặc giảm hàm lượng testosterone huyết thanh về mức bình thường, tăng mức độ estradiol huyết thanh và thúc đẩy vùng HPA được bài tiết bình thường [41]; có thể thúc đẩy bài tiết ure, creatinin và acid uric, giảm nồng độ protein trong nước tiểu, tăng hoạt tính renin huyết tương, hàm lượng aldosteron huyết tương [42], [43].

Hoa Cương và cộng sự sử dụng Hữu quy hoàn gia giảm (Thục địa, Hoàng cầm, Sơn dược, Kê huyết đằng, Sơn thù du, Câu kỷ tử, Đỗ trọng, Thỏ ty tử, Đào nhân, Dương quy, Nhũ hương, Một dược, Hồng hoa, Phụ tử chế, Nhục quế, Lộc giác giao, Cam thảo) điều trị trên 82 trường hợp được chẩn đoán loãng xương cho kết quả hiệu quả đến 98,78%. Kết luận phương thuốc này điều trị hiệu quả bệnh loãng xương và có giá trị ứng dụng trên lâm sàng [44].

Tác dụng của Hữu quy hoàn đối với trục HPA: Chứng thận dương hư có liên quan mật thiết đến sự rối loạn chức năng của trục HPA, trong các nghiên cứu hình thái học người ta đã phát hiện ra rằng tuyến yên và vỏ thượng thận của người bệnh thận dương hư sẽ phát sinh biến đổi thoái hoá [45], làm chức năng của trục HPA bị giảm sút. Hữu quy hoàn là một phương thuốc bổ kinh điển, có

tác dụng bổ thận điền tinh, có thể điều hoà hiệu quả các hormone của tuyến thượng thận để cải thiện trạng thái hoạt động của trục HPA ở người bệnh thận dương hư. Đã có báo cáo rằng Hữu quy hoàn có thể làm tăng đáng kể hàm lượng hormon giải phóng corticotropin, hormon vỏ thượng thận ACTH và cortisol ở vùng dưới đồi của chuột thận dương hư [46].

1.3.2. Tình hình nghiên cứu tại Việt Nam:

Nghiên cứu thiết kế cắt ngang thực hiện tại khoa Nội tiết, bệnh viện Nhân dân 115, thành phố Hồ Chí Minh, từ tháng 2/2009 tới tháng 9/2012 trên 101 bệnh nhân từ 16-70 tuổi đang dùng GCs dài hạn đang trong giai đoạn liều thấp duy trì, có chỉ định đánh giá chức năng vỏ thượng thận. Bệnh nhân được làm nghiệm pháp Synacthen tác dụng ngắn 250 μ g (đo cortisol huyết tương 0 phút trước, 30 phút và 60 phút sau tiêm Synacthen), sau đó ít nhất 3 ngày thực hiện nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin. Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán suy thượng thận dựa vào cortisol huyết tương tối đa < 18 mcg/dL trong nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin. Kết luận: Suy thượng thận thứ phát thường gặp trên bệnh nhân dùng glucocorticoid dài hạn với tỉ lệ là 71%, kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước trên bệnh nhân dùng GCs uống dài hạn. Nghiên cứu cho thấy cortisol huyết tương nền trong chẩn đoán suy thượng thận thứ phát có một số hạn chế. Nghiệm pháp synacthen tác dụng ngắn 250 μ g có với ngưỡng cortisol huyết tương tối đa là 21,4 μ g/dL có giá trị dùng trong đánh giá chức năng thượng thận ở những người dùng glucocorticoid dài hạn trước khi ngưng thuốc [7].

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

2.1.1. Bài thuốc nghiên cứu “Hữu quy hoàn”

Bài thuốc nghiên cứu: trên cơ sở thành phần bài thuốc “Hữu quy hoàn” trích trong “Cảnh Nhạc toàn thư” [28], trong nghiên cứu dùng dưới dạng thang sắc uống với liều lượng được điều chỉnh phù hợp, cụ thể như sau:

Bảng 2.1. Công thức bài thuốc

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Khối lượng (g)
1	Thục địa	(<i>Rehmannia glutinosa</i> (Gaertn.) Libosch.)	12
2	Thỏ ty tử	(<i>Cuscuta australis</i> R. Br. hoặc <i>Cuscuta chinensis</i> Lam.)	12
3	Son đước	(<i>Dioscorea persimilis</i> Prain et Burkill)	12
4	Son thù du	(<i>Cornus officinalis</i> Sieb. et Zucc.,)	12
5	Đỗ trọng	(<i>Eucommia ulmoides</i> Oliv.,)	12
6	Câu kỷ tử	(<i>Lycium barbarum</i> L.,)	12
7	Đương quy	(<i>Angelica sinensis</i> (Oliv) Diels)	8
8	Lộc giác giao	(<i>Colla Cornus Cervi</i>)	4
9	Phụ tử chế	(<i>Aconitum fortunei</i> Hemsl.)	4
10	Nhục quế	(<i>Cinnamomum cassia</i> Presl.,)	3

Tên các vị thuốc: Được viết theo tên khoa học theo thông tư 05 của Bộ y tế về danh mục thuốc Đông y, thuốc từ dược liệu và vị thuốc YHCT.

Các vị thuốc được bào chế tại khoa Dược – Bệnh viện Tuệ Tĩnh, theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V [30].

Dạng bào chế: Bài thuốc được sử dụng dưới dạng thang sắc uống. Thời gian sắc thuốc 3 giờ, nước sắc thuốc được đóng vào túi bằng dây chuyên tự động, 1 thang sắc đóng 2 túi 150ml.

Cách dùng: Mỗi ngày bệnh nhân uống 2 gói, chia 2 lần uống sáng chiều, sau bữa ăn 30 phút.

2.1.2. Thuốc điều trị nền Hydrocortison 10mg

Thông tin thuốc

Tiêu chuẩn: Đạt tiêu chuẩn theo Dược thư quốc gia 2018 [47].

Nhà sản xuất: Sanofi

Tên chung quốc tế: Hydrocortison.



Hình 2.1. Thuốc điều trị nền Hydrocortison

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh trên 18 tuổi, được chẩn đoán xác định suy thượng thận mạn do dùng corticoid đang điều trị hormon thay thế tại khoa Nội tiết bệnh viện Tuệ Tĩnh và bệnh viện Nội tiết Trung Ương.

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân theo Y học hiện đại

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định suy thượng thận mạn do dùng thuốc
- Tiền sử có dùng GCs kéo dài như prednisolon, hydrocortison, dexamethason... hoặc các loại GCs dạng hít, tiêm khớp, tiêm bắp, GCs được trộn trong thuốc gia truyền...,
 - Cận lâm sàng:

+ Cortisol huyết tương 8h sáng < 83nmol/l (3mcg/dl), chẩn đoán là suy thượng thận. Nếu cortisol huyết tương 8h sáng 83 – 220 nmol/l nhưng biểu hiện lâm sàng có gợi ý là thiếu cortisol thì cần làm thêm nghiệm pháp Synacthene.

+ ACTH có thể giảm hoặc trong giới hạn thấp của bình thường (1,6 - 13,9pmol/l)

2.2.2. 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

- Vọng chẩn: tinh thần mệt mỏi, tóc khô, răng lung lay, chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng.

- Vãn chẩn: tiếng nói nhỏ yếu, vận động hụt hơi, không nôn nắc.

- Vãn chẩn: sợ hàn, chi lạnh, lưng gối mỏi yếu, suy giảm chức năng sinh lý, tiểu đêm nhiều.

- Thiết chẩn: phù chi dưới, mạch trầm trì vô lực.

2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Bệnh nhân suy thượng thận mạn tính nguyên phát (bệnh Addison), 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 đang có tình trạng nhiễm khuẩn cấp, bệnh nhân tâm thần...

- Bệnh nhân bắt buộc phải điều trị glucocorticoid vì tình trạng bệnh chính.

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

2.3. Thời gian và địa điểm tiến hành nghiên cứu

- Thời gian: Tháng 6/2022 đến hết tháng 3/2023

- Địa điểm: Bệnh viện Tuệ Tĩnh và Bệnh viện Nội tiết Trung Ương.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu can thiệp lâm sàng mở so sánh trước và sau điều trị có nhóm đối chứng.

2.4.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu theo phương pháp thuận tiện, cỡ mẫu 60 bệnh nhân là cỡ mẫu tối thiểu cho một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, phân bổ ngẫu nhiên vào hai nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng, mỗi nhóm 30 người.

- Nhóm nghiên cứu (Nhóm NC): Gồm 30 bệnh nhân, được điều trị bằng thuốc nền hydrocortison kết hợp với uống thuốc sắc “Hữu quy hoàn” ngày 01 thang sắc đóng 2 túi 150ml, ngày uống 2 túi chia 2 lần uống sáng và chiều trong ngày sau ăn thời gian 28 ngày.

- Nhóm đối chứng (Nhóm ĐC): Gồm 30 bệnh nhân, được điều trị bằng thuốc nền hydrocortison theo phác đồ điều trị suy thượng thận mạn do dùng corticoid của Bộ Y tế [1]. Liệu trình can thiệp trong 28 ngày.

Trên thực tế chúng tôi thu thập được 35 bệnh nhân mỗi nhóm, tổng cộng gồm 70 bệnh nhân.

2.5. Tiến hành nghiên cứu

2.5.1. Các bước tiến hành

Bước 1: Trước khi điều trị, bệnh nhân được giải thích mục đích, ý nghĩa của nghiên cứu. Bệnh nhân tình nguyện tham gia được thỏa thuận bằng phiếu cam kết.

Bước 2: Bệnh nhân đều được khám toàn diện lâm sàng YHHĐ và YHCT, làm các xét nghiệm cận lâm sàng, lựa chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn, làm bệnh án theo mẫu thống nhất.

- Khai thác bệnh sử:

+ Tuổi, giới, nghề nghiệp.
+ Thời gian phát hiện bệnh: tính từ khi được chẩn đoán xác định bệnh lần đầu cho đến khi được chọn làm đối tượng nghiên cứu.

+ Bệnh nhân được khai thác kỹ tiền sử dùng GCs qua hỏi trực tiếp người bệnh, tham khảo các đơn thuốc và giấy tờ liên quan đến điều trị trước đó. Qua đó xác định: loại thuốc, chỉ định dùng (tự ý hay theo đơn), liều thuốc, đường dùng, thời gian sử dụng thuốc, tần suất dùng thuốc (liên tục hay ngắt quãng).

+ Khai thác tiền sử bệnh lý nền khiến bệnh nhân sử dụng GCs.

+ Hỏi các triệu chứng cơ năng: yếu mệt, chán ăn, sụt cân, nôn, buồn nôn, đau bụng, ỉa chảy.

- Khám lâm sàng:

* *Khám lâm sàng theo y học hiện đại:*

+ Đo huyết áp và đếm mạch: Đo bằng huyết áp cơ ALPK2, vị trí đo động mạch cánh tay. Đếm mạch tại động mạch quay. Bệnh nhân được nghỉ ngơi tại giường ít nhất 15 phút trước khi đo và đếm mạch.

+ Đo chiều cao, cân nặng, tính chỉ số BMI = cân nặng(kg)/ chiều cao (m)².

+ Đo nhiệt độ (sốt khi nhiệt độ $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$).

+ Triệu chứng lâm sàng: Tăng cân, mặt tròn đỏ, béo trung tâm, mỡ vùng cổ, sau gáy, da mỏng rạn da, vết thương khó lành, rối loạn thần kinh tâm lý, dễ xúc động, thay đổi cảm xúc, chán nản, mất ngủ, lo lắng, giảm trí nhớ. Mệt mỏi, yếu, suy nhược, rối loạn tiêu hoá.

+ Khám phát hiện các triệu chứng của suy thượng thận cấp (nếu có) như: sốt, hạ huyết áp, hạ đường huyết.

* *Khám lâm sàng theo y học cổ truyền*

Các triệu chứng lâm sàng theo YHCT được khám và chẩn đoán bằng tứ chẩn (vọng, văn, vấn, thiết) thuộc thể Thận dương hư suy.

+ Vọng chẩn: tinh thần mệt mỏi, tóc khô, răng lung lay, chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng.

+ Văn chẩn: tiếng nói nhỏ yếu, vận động hụt hơi, không nôn nấc.

+ Vấn chẩn: sợ hàn, chi lạnh, lưng gối mỏi yếu, suy giảm chức năng sinh lý, tiểu đêm nhiều.

+ Thiết chẩn: phù chi dưới, mạch trầm trì vô lực.

- Cận lâm sàng:

Các bệnh nhân được lấy máu tĩnh mạch để làm các xét nghiệm:

+ Cortisol máu 8 giờ sáng, ACTH máu 8 giờ sáng.

+ Sinh hoá máu: AST, ALT, creatinin, ure. Điện giải đồ: Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Ca TP.

+ Công thức máu: hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu.

Bước 3: Tiến hành can thiệp

- Nhóm nghiên cứu (Nhóm NC): Gồm 35 bệnh nhân, được điều trị bằng thuốc nền hydrocortison kết hợp với uống thuốc sắc “Hữu quy hoàn” ngày 01 thang sắc chia 2 gói 150ml/ngày, ngày uống 2 túi chia 2 lần uống sáng, chiều sau ăn trong 28 ngày.

- Nhóm đối chứng (Nhóm ĐC): Gồm 35 bệnh nhân, được điều trị thuốc nền hydrocortison theo phác đồ điều trị suy thượng thận mạn do dùng corticoid của Bộ y tế trong 28 ngày.

* Phác đồ nền và điều chỉnh liều:

- Hydrocortison 15 – 20 mg uống buổi sáng 8 giờ và 10 mg vào 4 – 5 giờ chiều.

- Giảm liều GCs mỗi chu kì 10 - 20% liều đang dùng: giảm liều hydrocortison 5 mg/ngày sau 1 tuần (tương đương giảm 1mg/ngày sau 1 - 2 tuần với liều prednisone từ 10 mg xuống 5 mg) [48]. Theo dõi điều trị được dựa trên các biểu hiện điều trị thay thế là quá mức hay không đủ (đáp ứng kiểm soát triệu chứng, tác dụng phụ như mệt mỏi, buồn nôn, hạ huyết áp). Nếu bệnh nhân sau giảm liều đáp ứng với liều điều trị, không có các triệu chứng như mệt mỏi nhiều, hạ huyết áp thì duy trì liều và giảm tiếp sau 1 tuần. Khi bệnh nhân dùng liều hydrocortison 20 mg/ngày đến < 20 mg/ngày dùng duy nhất 1 lần sau ăn buổi sáng (8 giờ) để gần giống với các thay đổi sinh lý trong ngày.

2.5.2. Tiến hành quan sát:

Đánh giá sự thay đổi lâm sàng YHHD và sự thay đổi chứng trạng YHCT ($D_0 - D_{14} - D_{28}$) và tác dụng trên một số chỉ số cận lâm sàng ($D_0 - D_{28}$) vào bệnh án nghiên cứu. Đồng thời, theo dõi để đánh giá một số tác dụng không mong muốn khi kết hợp bài thuốc “Hữu quy hoàn” kết hợp trong suốt quá trình nghiên cứu.

2.6. Chỉ tiêu quan sát**2.6.1. Theo y học hiện đại**

- Theo dõi huyết áp và nhịp mạch.

- Đánh giá điểm chất lượng cuộc sống qua các chỉ tiêu theo bảng SF-36 trước và sau điều trị ($D_0 - D_{28}$).

- Các chỉ số cận lâm sàng trước điều trị: Công thức máu; sinh hoá máu: AST, ALT, ure, creatinin; điện giải đồ: Na^+ , K^+ trước điều trị.

- Định lượng Cortisol máu 8h sáng, liều lượng thuốc corticoid được sử dụng trước và sau quá trình điều trị ($D_0 - D_{28}$).

2.6.2. Theo y học cổ truyền

Quan sát sự thay đổi các triệu chứng của thể bệnh Thận dương hư suy, phân theo triệu chứng chính (chủ chứng) và triệu chứng phụ (thứ chứng) để tính điểm và đánh giá trước và sau điều trị ($D_0 - D_{14} - D_{28}$).

- Chủ chứng: Lưng gối mỏi yếu, suy giảm chức năng sinh lý, sợ hàn chi lạnh.

- Thứ chứng: Tinh thần mệt mỏi, tiểu đêm nhiều lần, phù chi dưới, vận động hụt hơi, tóc khô rụng lung lay, chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng, mạch trầm trì vô lực.

Có từ 2 chủ chứng, 2 thứ chứng trở lên có thể chẩn đoán Thận dương hư suy [49].

Trong đó mạch và lưỡi chỉ quan sát và ghi chép sự thay đổi, không tính điểm.

2.7. Các biến số nghiên cứu và đánh giá kết quả

2.7.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

- Giới: biến nhị phân nam - nữ, tỷ lệ nam: nữ.

- Tuổi: tính theo năm, lấy năm vào viện trừ năm sinh (dương lịch).

- Nghề nghiệp: lao động chân tay, lao động trí óc.

- BMI: chỉ số khối cơ thể

Tính theo công thức $BMI = \text{cân nặng(kg)} / \text{chiều cao(m)}^2$

Đánh giá theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới WHO cho khu vực châu Á - Thái Bình Dương tháng 2/2002 như sau: gầy ($< 18,5$), trung bình ($18,5 - 22,9$), thừa cân ($23 - 24,9$), béo phì (≥ 25).

- Một số bệnh lý kèm theo của đối tượng nghiên cứu.

- Thời gian được chẩn đoán suy thượng thận của bệnh nhân nghiên cứu.
- Tiền sử dùng GCs: Loại dùng, thời gian dùng thuốc (tính từ khi bắt đầu dùng đến khi được dùng thuốc và được chẩn đoán suy thượng thận mạn do dùng corticoid).

2.7.1. Tiêu chuẩn đánh giá theo YHHD

2.7.1.1. Đánh giá trên lâm sàng

- Đánh giá huyết áp: theo Hiệp hội tim mạch châu Âu ESC 2013
- + Tăng huyết áp được xác định khi huyết áp tâm thu (HATT) ≥ 140 mmHg và huyết áp tâm trương (HATTr) ≥ 90 mmHg.
- + Hạ huyết áp: huyết áp tâm thu < 90 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương < 60 mmHg
- Đánh giá lượng thuốc corticoid được sử dụng trước và sau điều trị ở hai nhóm ở thời điểm D_0 và D_{28} .
- Đánh giá điểm chất lượng cuộc sống trước và sau điều trị trong cùng nhóm và so sánh giữa hai nhóm dựa trên thang điểm SF-36 vào các thời điểm D_0 và D_{28} .

Bộ câu hỏi SF-36: Bao gồm 36 câu hỏi đo lường 8 lĩnh vực sức khỏe: hoạt động thể chất, các hạn chế do sức khỏe thể chất, các hạn chế do vấn đề cảm xúc, hoạt động xã hội, cảm nhận đau, cảm nhận sức sống, tình trạng tinh thần, tình trạng sức khỏe chung [50], [51]. Dựa vào bảng điểm quy ước theo mẫu có sẵn (phụ lục), các câu trả lời được ghi điểm từ thang điểm 0 đến 100, mức điểm 100 là mức đại diện cho chức năng sống tốt nhất ở bệnh nhân. Cách đánh giá như sau:

Tổng điểm sức khỏe theo thang SF-36 = trung bình cộng của 8 lĩnh vực trên.

Điểm trung bình (50 ± 10) chỉ ra chất lượng sống trung bình, số điểm càng cao thì phản ánh chất lượng sống càng cao và ngược lại.

Kết quả điểm số SF-36 về chất lượng cuộc sống được đánh giá như sau:

Mức độ	Điểm tổng của các hạng mục
Kém	0 – 25
Trung bình kém	26 – 50
Trung bình khá	51 – 75
Khá - Tốt	76 – 100

2.7.1.2. Đánh giá trên cận lâm sàng

- Xét nghiệm cortisol máu 8h sáng trước và sau điều trị: D₀ và D₂₈.

2.7.2. Tiêu chuẩn đánh giá theo YHCT

Tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả điều trị triệu chứng lâm sàng theo phương pháp Nimodipin trích trong “ Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng thuốc Đông y và Tây y” của nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật Y Dược Trung Quốc [49].

	Không	Nhẹ	Trung bình	Nặng
Triệu chứng chính	0 điểm	2 điểm	4 điểm	6 điểm
Triệu chứng phụ	0 điểm	1 điểm	2 điểm	3 điểm

$$\text{Công thức tính} = \frac{\text{Điểm số trước điều trị} - \text{Điểm số sau điều trị}}{\text{Điểm số trước điều trị}} \times 100\%$$

So sánh điểm triệu chứng lâm sàng theo YHCT vào các thời điểm trước, trong và sau điều trị (D₀ – D₁₄ – D₂₈) giữa hai nhóm nghiên cứu và đối chứng.

Tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả điều trị:

* Tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả điều trị chứng hậu:

1. Tốt: Các chứng trạng lâm sàng, triệu chứng bệnh của thể thận dương hư suy hết hoặc cơ bản hết, điểm chứng hậu giảm $\geq 95\%$.
2. Khá: Các chứng trạng lâm sàng, triệu chứng bệnh của thể thận dương hư suy cải thiện rõ rệt, điểm chứng hậu giảm $\geq 70\%$ - < 95%.
3. Trung bình: Các chứng trạng lâm sàng, triệu chứng bệnh của thể thận dương hư suy có chuyển biến tốt, điểm chứng hậu giảm $\geq 30\%$ - < 70%.
4. Kém: Các chứng trạng lâm sàng, triệu chứng bệnh của thể thận dương hư suy cải thiện không rõ, điểm chứng hậu giảm < 30%.

* Chỉ tiêu chứng trạng và triệu chứng bệnh theo YHCT: mỗi chứng trạng và triệu chứng bệnh được đánh giá riêng lẻ.

2.7.3. Theo dõi và đánh giá tác dụng không mong muốn

Theo dõi một số triệu chứng xuất hiện: Nôn, dị ứng, rối loạn tiêu hoá... trong suốt quá trình nghiên cứu.

2.7.4. Phương pháp 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 (T-test, ANOVA...), sử dụng phần mềm SPSS 20.0 của IBM.

Sử dụng các thuật toán:

- Tính tỷ lệ phần trăm (%)
- Tính số trung bình \pm độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$)
- Test χ^2 : so sánh 2 tỷ lệ quan sát
- Test-student: So sánh giá trị trung bình của 2 nhóm
- Số liệu có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.8. Sai số và biện pháp khống chế sai số

- Các triệu chứng chủ quan khó đánh giá. Cách khắc phục: Sử dụng bộ câu hỏi đã được chuẩn hoá.

- Bệnh nhân không hiểu câu hỏi. Cách khắc phục: nghiên cứu viên hỏi lại bệnh nhân giải thích rõ ràng thắc mắc.

- Bệnh nhân gặp phải stress tâm lý trong quá trình điều trị. Cách khắc phục: nói chuyện, thăm hỏi, động viên, an ủi bệnh nhân.

2.9. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng đạo đức và Hội đồng Khoa học của Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam và Bệnh viện Nội tiết Trung Ương.

Đối tượng tham gia nghiên cứu được giải thích rõ về mục đích nghiên cứu, tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

Nghiên cứu phải bảo đảm về sức khỏe và an toàn cho bệnh nhân.

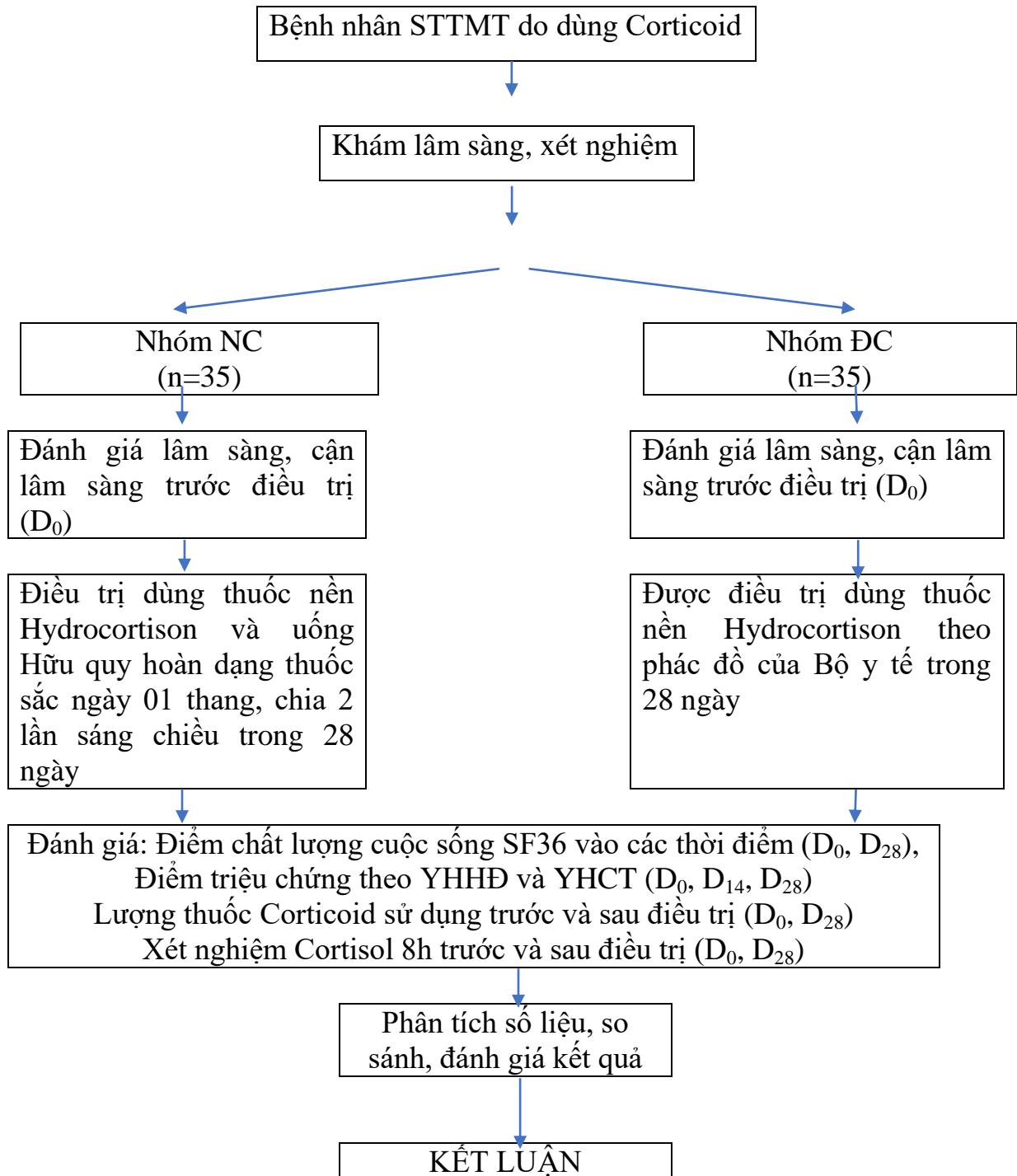
Trong thời gian nghiên cứu bệnh diễn biến tăng lên hoặc dị ứng với thuốc được xử lý kịp thời theo phác đồ của Bộ Y tế.

Các đối tượng tham gia nghiên cứu được rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào mà không cần giải thích lý do.

Kết quả nghiên cứu được công bố cho bệnh nhân biết.

Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích chăm sóc sức khỏe cho người bệnh, ngoài ra không có mục đích nào khác.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Hình 2.2. Sơ đồ quy trình nghiên cứu

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới và BMI của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm về giới của bệnh nhân nghiên cứu

Giới tính	Nhóm NC (n=35)		Nhóm ĐC (n=35)		Tổng số (n=70)		P _{NC-ĐC}
	n	%	n	%	n	%	
Nam	13	37,14	14	40,00	27	38,57	p > 0,05
Nữ	22	62,86	21	60,00	43	61,43	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.1 cho thấy, đối tượng nghiên cứu ở cả hai nhóm phần lớn là nữ giới. Tỷ lệ nữ giới chiếm 62,86% ở nhóm nghiên cứu và 61,43% ở nhóm đối chứng. Tỷ lệ nữ/nam trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,59/1 ở nhóm đối chứng là 1,5/1. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Nhóm NC (n=35)		Nhóm ĐC (n=35)		P _{NC-ĐC}
	n	%	n	%	
18-29 tuổi	2	5,7	3	8,6	p > 0,05
30-39 tuổi	3	8,6	2	5,7	
40-49 tuổi	2	5,7	3	8,6	
50-59 tuổi	4	11,4	6	17,1	
60-69 tuổi	9	25,7	8	22,9	
≥ 70 tuổi	15	42,9	13	37,1	
Tổng	35	100	35	100	
Tuổi trung bình	61,31 ± 16,20		59,69 ± 16,33		

Nhận xét: Kết quả bảng 3.2 cho thấy, nhóm tuổi trên 70 tuổi chiếm tỷ lệ cao trong cả nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $61,31 \pm 16,20$, nhóm đối chứng là $59,69 \pm 16,33$. Tuổi cao nhất trong nhóm nghiên cứu là 88 tuổi và thấp nhất là 20 tuổi. Tuổi cao nhất của nhóm chứng là 81 và tuổi trẻ nhất là 22. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.3. Chỉ số nhân trắc học của đối tượng nghiên cứu (BMI)

Chỉ số BMI	Nhóm NC (n=35)		Nhóm ĐC (n=35)		Tổng số (n=70)		p _{NC-ĐC}
	n	%	n	%	n	%	
< 18,5 (gầy)	1	2,9	2	5,7	3	4,3	p > 0,05
18,5 - 22,9 (bình thường)	15	44,1	15	44,1	30	42,9	
23 - 24,9 (thừa cân)	10	28,6	7	20,0	17	24,3	
≥ 25 (béo phì)	9	24,4	11	31,4	20	28,6	
BMI trung bình	23,22 ± 3,19		23,33 ± 3,14				

Nhận xét: Kết quả bảng 3.3 cho thấy, BMI trung bình của nhóm nghiên cứu là $23,22 \pm 3,19 \text{ kg/m}^2$, của nhóm đối chứng là $23,33 \pm 3,14 \text{ kg/m}^2$. Trong nhóm nghiên cứu, bệnh nhân có chỉ số BMI thấp nhất là $15,8 \text{ kg/m}^2$ và cao nhất là $30,07 \text{ kg/m}^2$. Nhóm đối chứng, chỉ số BMI cao nhất là $29,8 \text{ kg/m}^2$, thấp nhất là $16,9 \text{ kg/m}^2$. Ở cả 2 nhóm, bệnh nhân có chỉ số khối cơ thể trong giới hạn bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất là 44,1%. Không có sự khác biệt về chỉ số BMI ở bệnh nhân giữa 2 nhóm nghiên cứu $p > 0,05$.

3.1.2. Đặc điểm nghề nghiệp của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.4. Đặc điểm nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu

Nghề nghiệp	Nhóm NC (n=35)		Nhóm ĐC (n=35)		Tổng số (n=70)		P _{NC-ĐC}
	n	%	n	%	n	%	
Lao động trí óc	17	48,5	15	42,9	32	45,7	p>0,05
Lao động chân tay	18	51,43	20	57,1	38	54,3	p>0,05

Nhận xét: Kết quả bảng 3.4 cho thấy, nhóm bệnh nhân phân bố tương đối đồng đều giữa 2 nhóm lao động chân tay và trí óc tỷ lệ: 1,10/1 ở nhóm nghiên cứu và 1,33/1 ở nhóm đối chứng. Không có sự khác biệt về phân bố bệnh nhân ở 2 nhóm nghề nghiệp khác nhau p>0,05.

3.1.3. Đặc điểm bệnh kèm theo, tiền sử dùng thuốc của bệnh nhân nghiên cứu trước điều trị

Bảng 3.5. Một số bệnh lý kèm theo của đối tượng nghiên cứu

STT	Bệnh kèm theo	Nhóm NC (n=35)		Nhóm ĐC (n=35)		P _{NC-ĐC}
		n	%	n	%	
1	Đái tháo đường	8	14,04	5	8,7	p>0,05
2	Tăng huyết áp	14	25,56	12	21,1	
3	Rối loạn lipid máu	7	12,28	6	10,5	
4	Thoái hóa khớp	24	42,1	26	45,6	
5	Khác	5	8,78	8	14,04	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.5 cho thấy trong cả hai nhóm tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh về khớp chiếm tỷ lệ cao nhất (42,1% ở nhóm nghiên cứu và 45,6% ở nhóm đối chứng). Nhóm các bệnh lý chuyển hóa hay gặp chiếm tỷ lệ tương đối là tăng huyết áp (ở nhóm nghiên cứu là 25,56% và nhóm đối chứng là 21,1%). Không có sự khác biệt giữa nhóm đối chứng và nhóm nghiên cứu p>0,05.

Bảng 3.6. Thời gian được chẩn đoán suy thượng thận của bệnh nhân nghiên cứu

Thời gian mắc bệnh	Nhóm NC (n= 35)		Nhóm ĐC (n=35)		P _{NC-ĐC}
	n	%	n	%	
< 6 tháng	27	77,1	26	74,2	>0,05
6 – 12 tháng	2	5,7	3	8,6	
> 1-3 năm	4	11,5	3	8,6	
> 3 năm	2	5,7	3	8,6	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.6 cho thấy thời gian được chẩn đoán suy thượng thận của bệnh nhân ở cả 2 nhóm thường gặp đều dưới 6 tháng trong đó ở nhóm nghiên cứu là 77,1% và nhóm đối chứng là 74,2%. Tuy nhiên sự khác biệt về thời gian mắc bệnh ở cả hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.7. Tiền sử dùng corticoid của bệnh nhân nghiên cứu

Thời gian dùng thuốc Loại thuốc		Nhóm NC (n=35)		Nhóm ĐC (n=35)	
		n	%	n	%
<i>Loại thuốc</i>					
1	Prednisone	0	0	0	0
2	Prednisolone	2	5,71	0	0
3	Methylprednisolone	3	8,57	4	11,43
4	Triamcinolone	0	0	0	0
5	Dexamethasone	0	0	0	0
6	Hydrocortisone	4	11,43	5	14,29
7	Không rõ	26	74,29	26	74,29
8	Nhiều	0	0	0	0
<i>Thời gian dùng thuốc</i>					
9	Dưới 1 năm	22	62,86	24	68,57
10	1-5 năm	9	25,71	8	22,86
11	> 5 năm	4	11,43	3	8,57

Nhận xét: Kết quả bảng 3.7 cho thấy, trong tiền sử dùng thuốc của bệnh nhân tỷ lệ bệnh nhân không rõ loại thuốc dùng chiếm tỷ lệ cao ở cả 2 nhóm đều chiếm tỷ lệ 74,29%. Bên cạnh đó, trong số các loại thuốc corticoid thì hydrocortison là loại thuốc thường dùng trong cả 2 nhóm. Thời gian dùng thường gặp là dưới 1 năm.

Bảng 3.8. Đặc điểm lượng thuốc corticoid sử dụng trước điều trị ở 2 nhóm

Nhóm thuốc	Liều trung bình hàng ngày	Nhóm NC (n=35)		Nhóm ĐC (n=35)		p _{NC-ĐC}
		n	%	n	%	
<i>Hydrocortisone</i>	< 10mg/ngày	0	0	0	0	>0,05
	10-20mg/ngày	15	42,86	13	37,14	
	20-30mg/ngày	20	57,14	21	60	
	30-40mg/ngày	0	0	1	2,86	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.8 cho thấy, tỷ lệ liều hydrocortisone hằng ngày bệnh nhân sử dụng 20-30 mg/ngày ở hai nhóm trước nghiên cứu là tương đương nhau và đều chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả hai nhóm. Không có sự khác biệt về liều lượng thuốc hydrocortisone được sử dụng giữa nhóm nghiên cứu với nhóm đối chứng p>0,05.

3.1.4. Chỉ số huyết áp và mạch trước điều trị giữa hai nhóm

Bảng 3.9. So sánh chỉ số mạch và huyết áp giữa hai nhóm trước điều trị

Các chỉ số	Nhóm NC ($\bar{X} \pm SD$)		Nhóm ĐC ($\bar{X} \pm SD$)		p _{NC-ĐC}
	HATT	HATr	HATT	HATr	
Huyết áp (mmHg)	122 ± 12,08	74,3 ± 9,48	126,3 ± 17,20	75,7 ± 9,86	p>0,05
Mạch (ck/p)	78,7 ± 4,92		81,74 ± 7,38		

Nhận xét: Kết quả bảng 3.9 cho thấy, trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu HATT có giá trị trung bình là 122 ± 12,08 mmHg, HATr có giá trị trung bình

là $74,3 \pm 9,48$ mmHg, chỉ số mạch đo được là $78,7 \pm 4,92$ ck/ph. Không có sự khác biệt với các chỉ số đo được ở nhóm chứng $p > 0,05$.

3.1.5. Điểm chất lượng cuộc sống trước điều trị ở hai nhóm

Bảng 3.10. Điểm chất lượng cuộc sống trước điều trị của bệnh nhân nghiên cứu

Điểm chất lượng cuộc sống	Nhóm NC ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm ĐC ($\bar{X} \pm SD$)	$P_{NC-ĐC}$
Điểm SF36	$29,42 \pm 9,81$	$33,77 \pm 10,05$	$> 0,05$
Phân loại chất lượng cuộc sống	n	n	
Kém (0 – 25)	16	13	0,05
Trung bình kém (26 – 50)	19	22	
Trung bình khá (51 – 75)	0	0	
Khá tốt (76 – 100)	0	0	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.10 cho thấy, không có sự khác biệt về chỉ số điểm chất lượng cuộc sống ở nhóm điều trị và nhóm đối chứng tại thời điểm trước nghiên cứu ($p > 0,05$).

3.1.6. Một số chỉ số cận lâm sàng trước điều trị của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.11. Chỉ số công thức máu trước điều trị của bệnh nhân nghiên cứu

Các chỉ số	Nhóm NC ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm ĐC ($\bar{X} \pm SD$)	$P_{NC-ĐC}$
Hồng cầu (T/L)	$4,41 \pm 0,51$	$4,58 \pm 0,63$	$> 0,05$
Hemoglobin (g/L)	$134,89 \pm 16,32$	$134,63 \pm 13,89$	
Bạch cầu (G/L)	$8,60 \pm 1,89$	$8,48 \pm 2,33$	
Tiểu cầu (G/L)	$258,20 \pm 94,64$	$297,84 \pm 74,54$	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.11 cho thấy, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số công thức máu (hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu và tiểu cầu) giữa nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng tại thời điểm trước điều trị $p > 0,05$.

Bảng 3.12. Chỉ số sinh hoá máu trước điều trị của bệnh nhân nghiên cứu

Các chỉ số	Nhóm NC ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm ĐC ($\bar{X} \pm SD$)	$P_{NC-ĐC}$
AST (U/L)	29,08 \pm 9,69	28,14 \pm 8,40	>0,05
ALT (U/L)	27,01 \pm 8,97	25,53 \pm 7,43	
Creatinin (mmol/l)	78,75 \pm 14,60	75,99 \pm 12,65	
Ure (mmol/l)	5,96 \pm 1,68	5,40 \pm 1,73	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.12 cho thấy, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số nồng độ AST, ALT, creatinin, ure giữa nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng tại thời điểm trước điều trị $p > 0,05$.

Bảng 3.13. Đặc điểm điện giải đồ trước điều trị của bệnh nhân nghiên cứu

Các chỉ số	Nhóm NC ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm ĐC ($\bar{X} \pm SD$)	$P_{NC-ĐC}$
Natri	136,35 \pm 23,23	136,06 \pm 21,58	>0,05
Kali	4,14 \pm 0,66	3,87 \pm 0,51	
Clo	102,23 \pm 2,86	103,48 \pm 2,76	
Calci TP	1,20 \pm 0,04	1,20 \pm 0,07	
Calci ion hoá	2,35 \pm 0,10	2,36 \pm 0,13	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.13 cho thấy, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số điện giải đồ giữa nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng tại thời điểm trước điều trị $p > 0,05$.

3.2. Đánh giá kết quả hỗ trợ điều trị trên lâm sàng

3.2.1. Đánh giá điểm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.14. So sánh điểm chất lượng cuộc sống trước sau điều trị

Thời điểm Điểm SF-36	D_0 ($\bar{X} \pm SD$)	D_{28} ($\bar{X} \pm SD$)
Nhóm NC	29,42 \pm 9,81	55,65 \pm 10,95
Nhóm ĐC	33,77 \pm 10,05	40,92 \pm 13,82
$P_{NC-ĐC}$	>0,05	<0,001

Nhận xét: Kết quả bảng 3.14 cho thấy, trước nghiên cứu điểm trung bình chất lượng cuộc sống của nhóm đối chứng và nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt nhau, tuy nhiên sau điều trị ở nhóm nghiên cứu chỉ số chất lượng cuộc sống có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng với $p < 0,001$.

Bảng 3.15. So sánh hiệu quả điều trị theo mức độ theo bảng SF-36

Phân loại mức độ	D ₀				D ₂₈			
	Nhóm NC		Nhóm ĐC		Nhóm NC		Nhóm ĐC	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kém (0-25)	16	45,7	13	37,1	0	0	3	8,6
Trung bình kém (26-50)	19	54,3	22	62,9	8	22,9	26	74,3
Trung bình khá (51-75)	0	0	0	0	26	74,3	6	17,1
Khá - Tốt (76-100)	0	0	0	0	1	2,9	0	0
P _{NC-ĐC}	> 0,05				< 0,05			
P _{D0-D28}	< 0,001							

Nhận xét: Kết quả bảng 3.15 cho thấy, sau điều trị hiệu quả điều trị trên lâm sàng có sự cải thiện so với trước nghiên cứu ở cả 2 nhóm. Nhóm nghiên cứu có kết quả trung bình - khá chiếm 74,3% và khá - tốt là 2,9%. Nhóm chứng có kết quả bệnh nhân trung bình - kém là 74,3%, trung bình - khá là 17,1% và không có khá - tốt. Sự khác biệt giữa 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3.2.3. Đặc điểm lượng thuốc corticoid sử dụng sau điều trị

Bảng 3.16. Đặc điểm lượng thuốc corticoid sử dụng sau điều trị ở 2 nhóm

Nhóm thuốc	Liều trung bình hàng ngày	Nhóm NC (n=35)		Nhóm ĐC (n=35)		P _{NC-ĐC}
		n	%	n	%	
<i>Hydrocortisone</i>	< 10mg/ngày	9	25,7	0	0	< 0,05
	10-20mg/ngày	25	71,4	26	74,3	
	>20-30mg/ngày	1	2,9	9	25,7	
	> 30-40mg/ngày	0	0	0	0	

Nhận xét: Bảng 3.16 cho thấy, sau điều trị 28 ngày ở nhóm nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân cần dùng liều thấp dưới 10 mg hydrocortisone cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3.2.4. Đánh giá kết quả điều trị theo y học cổ truyền

Bảng 3.17. So sánh điểm triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị

Điểm trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	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	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.17 cho thấy 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 $8,06 \pm 2,36$, nhóm chứng là $15,57 \pm 4,88$. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

Bảng 3.18. So sánh hiệu quả điều trị triệu chứng lâm sàng theo mức độ ở hai nhóm

Nhóm \ Mức độ	Tốt		Khá		TB		Kém		P _{NC-ĐC}
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Nhóm NC	0	0	4	11,4	31	88,6	0	0	<0.001
Nhóm ĐC	0	0	0	0	10	28,6	25	71,4	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.18 cho thấy, sau điều trị mức độ triệu chứng trên lâm sàng được cải thiện ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng. Nhóm nghiên cứu không có kết quả kém, hiệu quả điều trị khá đạt 11,4% và trung bình đạt 88,6%, trong khi nhóm chứng có 28,6% đạt hiệu quả trung bình và 71,4% có hiệu quả điều trị kém. Sự khác biệt giữa 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

3.2.5. Đánh giá chỉ số cận lâm sàng trước và sau điều trị

Bảng 3.19. So sánh chỉ số hormone trước và sau điều trị

Chỉ số	Nhóm NC (n = 35)		Nhóm ĐC (n = 35)		P _{trước-sau}
	D ₀ ($\bar{X} \pm SD$)	D ₂₈ ($\bar{X} \pm SD$)	D ₀ ($\bar{X} \pm SD$)	D ₂₈ ($\bar{X} \pm SD$)	
Cortisol 8h	38,02 ± 29,14	198,62± 86,69	37,16 ± 26,21	181,48 ± 112,21	< 0,001
P _{NC-ĐC0}	>0,05				
P _{NC-ĐC28}	> 0,05				

Nhận xét: Kết quả bảng 3.19 cho thấy, nồng độ cortisol máu 8h sáng trung bình trong nhóm nghiên cứu trước nghiên cứu là $38,02 \pm 29,14$, nhóm đối chứng là $37,16 \pm 26,21$. Sau điều trị, nồng độ cortisol máu 8h 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 với $p < 0,05$.

3.3. Tác dụng không mong muốn trong quá trình nghiên cứu

Bảng 3.20. 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

Nhận xét: Kết quả bảng 3.20 cho thấy, trong 28 ngày điều trị tất cả các bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu đều không xuất hiện bất kì tác dụng không mong muốn nào trên lâm sàng.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm tuổi và giới của bệnh nhân nghiên cứu

Kết quả về phân bố giới trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu trong 70 bệnh nhân tham gia nghiên cứu ở bảng 3.1 cho thấy, tỷ lệ phân bố nam và nữ có sự khác biệt, nữ nhiều hơn nam. Tỷ lệ nữ/nam ở nhóm nghiên cứu là 1,59 và ở nhóm đối chứng là 1,5. Tỷ lệ nữ giới chiếm 62,86% ở nhóm nghiên cứu và 61,43% ở nhóm đối chứng. Kết quả này có sự tương đồng với nghiên cứu của Hà Lương Yên trên 30 bệnh nhân có hội chứng Cushing do glucocorticoid, trong đó có 25 bệnh nhân suy thượng thận, có tỷ lệ nữ/nam là 2,33/1. Một nghiên cứu của Hoàng Anh Tài về đặc điểm cận lâm sàng và yếu tố liên quan của bệnh nhân suy thượng thận do GCs cũng cho tỷ lệ nữ/nam là 1,78/1, tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi [53],[54].

Bệnh nhân ở cả 2 nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng qua bảng 3.2 cho thấy độ tuổi trên 70 tuổi chiếm tỷ lệ cao. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $61,31 \pm 16,20$, nhóm đối chứng là $59,69 \pm 16,33$. Tuổi cao nhất trong nhóm nghiên cứu là 88 tuổi và thấp nhất là 20 tuổi. Tuổi cao nhất của nhóm chứng là 81 và tuổi thấp nhất là 22. Sự khác biệt về tuổi ở hai nhóm là không có ý nghĩa thống kê. Điều này cho thấy tuổi của đối tượng nghiên cứu ở 2 nhóm là tương đồng. Kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu của Hoàng Anh Tài, nhóm tuổi của bệnh nhân suy thượng thận do dùng GCs trung bình là $62,86 \pm 12,71$, với nhóm tuổi hay gặp nhất là trên 60 tuổi, tuổi trẻ nhất là 27 tuổi và lớn nhất là 81 tuổi [54]. Theo YHCT, ở độ tuổi 40 chính khí của con người bắt đầu giảm sút, chức năng phủ tạng lần lượt suy giảm, 50 tuổi can khí bắt đầu suy, 60 tuổi tâm khí bắt đầu suy, từ 70 tuổi tỳ khí hư yếu, da khô nhăn nheo, phế khí suy, thận khí suy, kinh mạch khắp người trống rỗng nên bệnh tật hay phát sinh ở giai đoạn này [55].

Như vậy, tỷ lệ suy thượng thận mạn do dùng corticoid thay đổi theo tuổi và giới phụ thuộc vào nguyên nhân điều trị glucocorticoid. Trong nghiên cứu

của chúng tôi, nguyên nhân khảo sát ở các nhóm nghiên cứu và nhóm chứng cho thấy bệnh lý cơ xương khớp chiếm tỷ lệ lớn trên 40% trong đó đa phần là thoái hóa khớp gặp ở bệnh nhân có độ tuổi cao và là nữ giới. Có thể đây là một trong những nguyên nhân làm cho tỷ lệ bệnh nhân nữ giới cao hơn nam giới và nhóm bệnh nhân có tuổi trên 70 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.2. Đặc điểm chỉ số khối cơ thể và nghề nghiệp của bệnh nhân nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, BMI trung bình của nhóm bệnh nhân là $23,33 \pm 3,14 \text{ kg/m}^2$, bệnh nhân có chỉ số BMI thấp nhất là $15,8 \text{ kg/m}^2$ và cao nhất là $30,07 \text{ kg/m}^2$. Trong đó, nhóm bệnh nhân có BMI trong giới hạn bình thường chiếm tỷ lệ cao 44,1% tương đồng với nhóm chứng (42,9 %). Kết quả này cũng cho thấy có sự tương đồng với 1 số nghiên cứu khác về khảo sát chỉ số BMI trên nhóm bệnh nhân suy thượng thận mạn do dùng corticoid [53],[54],[56]. Sự thay đổi BMI của bệnh nhân phụ thuộc vào thời gian sử dụng glucocorticoid, trong nghiên cứu, bệnh nhân của chúng tôi hầu hết sử dụng thuốc trong 1 thời gian dài, bệnh nhân thường có mắc kết hợp các bệnh lý rối loạn chuyển hoá khác như đái tháo đường, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu.. dẫn tới rối loạn phân bố mỡ, nên trong kết quả có 1 tỷ lệ bệnh nhân thừa cân béo phì (24,4% ở nhóm nghiên cứu và 28,6% ở nhóm chứng), tỷ lệ này khá tương đồng với nghiên cứu của Vũ Thị Thục Trang, tỷ lệ thừa cân béo phì là 30,3% [56]. Như vậy, suy thượng thận mạn do corticoid không chỉ gặp ở những bệnh nhân gầy, bình thường mà có thể gặp ở những bệnh nhân thể trạng béo phì.

Bên cạnh đó, về nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu cho thấy, bệnh nhân trong cả 3 nhóm nghiên cứu đều liên quan đến công việc trí óc như nhân viên văn phòng, hành chính, kế toán và nhóm lao động chân tay như nông dân, công nhân... Có sự phân bố tương đối đồng đều trong cả 2 nhóm, tỷ lệ lao động chân tay và trí óc là 1,10/1 ở nhóm nghiên cứu và 1,33/1 ở nhóm đối chứng. Không có sự khác biệt về phân bố bệnh nhân ở 2 nhóm nghề nghiệp khác nhau $p > 0,05$. Như vậy, đặc điểm bệnh nhân ở 2 nhóm nghiên cứu là tương đối đồng

đều nhau, suy thượng thận mạn do dùng corticoid có thể gặp ở cả các đối tượng lao động chân tay và lao động trí óc.

4.1.3. Bệnh lý kèm theo và tiền sử dùng thuốc của bệnh nhân nghiên cứu

Glucocorticoid có các tác dụng như chống viêm, giảm đau mạnh, ức chế miễn dịch, với các tác dụng này GCs được chỉ định trong điều trị rất nhiều chuyên khoa và nhiều bệnh lý khác nhau như cơ xương khớp, hô hấp, dị ứng - miễn dịch, da liễu, thận,... Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả bảng 3.5 cho thấy bệnh nhân suy thượng thận mạn do corticoid có bệnh lý nền là các bệnh lý về khớp chiếm tỷ lệ tương đối cao như thoái hóa khớp (42,1% ở nhóm nghiên cứu và 45,6% ở nhóm đối chứng). Nhóm các bệnh lý chuyển hóa hay gặp là tăng huyết áp (ở nhóm nghiên cứu là 25,56%; nhóm đối chứng là 21,1%). Ngoài ra, bệnh nhân trong cả 2 nhóm có bệnh lý nền khác như đái tháo đường, rối loạn lipid máu, hen phế quản, viêm da... Không có sự khác biệt giữa nhóm đối chứng và nhóm nghiên cứu $p > 0,05$. Kết quả này của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Vũ Thị Thục Trang với tỷ lệ bệnh nhân suy thượng thận mạn do thuốc có bệnh lý nền cơ xương khớp chiếm 78,8% [56].

Bên cạnh đó, kết quả về thời gian bệnh nhân mắc bệnh suy thượng thận mạn tính ở bảng 3.6 cho thấy, bệnh nhân chủ yếu được chẩn đoán mắc dưới 6 tháng (nhóm nghiên cứu là 77,1% và nhóm chứng là 74,2%), bệnh nhân được chẩn đoán trên 3 năm chiếm tỷ lệ thấp (nhóm nghiên cứu 5,7%, nhóm chứng là 8,6%). Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về thời gian bệnh nhân được chẩn đoán bệnh. Điều này cho thấy, nhận thức của bệnh nhân về bệnh tăng lên, nhận thức được sự cần thiết của chẩn đoán và điều trị sớm. Trong thời gian điều trị bệnh đa số bệnh nhân không biết rõ chính xác loại thuốc corticoid mình dùng là loại gì, điều này có thể giải thích rằng, với bệnh lý nền là bệnh lý cơ xương khớp, đặc điểm là một bệnh thường gặp, đối tượng bệnh nhân tuổi cao, diễn biến bệnh mạn tính, tái phát, điều trị bệnh dài ngày, đáp ứng với thuốc giảm đau chống viêm kém. Đa số người bệnh khi đau thường tự ý mua thuốc để điều trị, hiện nay với tình trạng thực tế khi bán thuốc tại một số nơi không kèm theo nhãn thuốc mà bán trực tiếp dạng thành phẩm là viên, bệnh nhân không biết rõ là thuốc gì.

Trong số các loại thuốc nghiên cứu xác nhận được cho thấy, bệnh nhân dùng chủ yếu là hydrocortison, đây là loại GCs có thời gian tác dụng ngắn 8-12 giờ, liều dùng chủ yếu dưới 20 mg, được chỉ định dùng trong trường hợp suy thượng thận mạn tính, với thời gian dùng thuốc trung bình là dưới 1 năm ở cả 2 nhóm (62,86% ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng là 68,57 %), thời gian dùng trung bình 1-5 năm chiếm 25,71% và 22,86%; thời gian dùng thuốc trên 5 năm là 11,43% và 8,57% (kết quả bảng 3.7). Bệnh nhân có thời gian dùng thuốc ngắn nhất là 2 tháng và nhiều nhất là 6 năm. Qua nghiên cứu cho thấy, rõ ràng thời gian dùng thuốc sẽ ảnh hưởng đến tình trạng suy thượng thận, bệnh nhân sử dụng thuốc từ 2 tháng trở lên có nguy cơ mắc suy thượng thận mạn do dùng corticoid.

4.1.4. Chỉ số cận lâm sàng trước điều trị của bệnh nhân

Thiếu máu là một trong số triệu chứng của suy thượng thận mạn do dùng corticoid do thiếu hụt hormon glucocorticoid dẫn đến tủy giảm sinh các tế bào máu [57]. Trong các nghiên cứu của Hoàng Anh Tài, Lại Thị Thanh Hà cho thấy, bệnh nhân thiếu máu chiếm 44% và 34,66%, ngoài ra bệnh nhân có tăng bạch cầu trong máu ngoại vi [58]. Các thay đổi trên sinh hóa thường được đánh giá để theo dõi các tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc. Xét nghiệm điện giải đồ là một xét nghiệm thường quy có thể làm được tại bệnh viện. Đối với bệnh nhân suy thượng thận mạn do dùng corticoid, nồng độ các ion điện giải có thể thay đổi do ảnh hưởng của sự thiếu hụt hormone chuyển hóa khoáng, ion natri không được tái hấp thu ở tế bào ống thận, gây mất muối qua đường tiết niệu, mồ hôi, tiêu hóa, gây rối loạn điện giải. Chức năng thận có thể bị ảnh hưởng dẫn tới thay đổi các chỉ số như creatinin, ure trên xét nghiệm cận lâm sàng. Mặt khác, suy thượng thận mạn thứ phát thường kết hợp với suy giáp, suy sinh dục nên cũng có thể gây rối loạn nước điện giải và ảnh hưởng đến huyết áp. Theo Bruno nếu trị số huyết áp tâm thu <100 mmHg có thể là dấu hiệu báo trước hoặc đe dọa suy thượng thận cấp. Mặt khác, theo dõi trị số huyết áp để đánh giá tác dụng không mong muốn trong quá trình dùng thuốc.

Kết quả ở các bảng 3.9, 3.11, 3.12, 3.13 cho thấy các chỉ số cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng cho thấy bệnh nhân tham gia trong nghiên cứu việc sử dụng chủ yếu corticoid loại tác dụng ngắn và liều lượng dưới 30 mg trong thời gian ngắn, chưa phát hiện ảnh hưởng lên các chỉ số huyết áp, các tế bào máu và chỉ số hóa sinh. Không có sự khác biệt giữa bệnh nhân ở 2 nhóm nghiên cứu.

4.2. Tác dụng của bài thuốc “Hữu quy hoàn” hỗ trợ điều trị suy thượng thận mạn do dùng corticoid

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

GCs là những chất dạng tổng hợp của hormon vỏ thượng thận. Dựa vào thời gian tác dụng được chia làm 3 loại: tác dụng ngắn, tác dụng trung bình và tác dụng kéo dài. GCs có tác dụng ngắn từ 8 - 12 giờ bao gồm: hydrocortison và cortison, với hiệu lực chống viêm yếu, chủ yếu tác động lên quá trình chuyển hóa muối nước, do đó được sử dụng trong liệu pháp thay thế hormon. Các GCs tác dụng trung bình có thời gian tác dụng từ 12 - 36 giờ như prednisolon, methylprednisolon, triamcinolon, có hiệu lực chống viêm mạnh, ít ảnh hưởng đến muối nước, được dùng nhiều trong các chuyên khoa cơ xương khớp, dị ứng, miễn dịch. GCs tác dụng dài trên 48 giờ như dexamethason, betamethason, có tác dụng chống viêm mạnh nhất, không ảnh hưởng đến chuyển hóa muối, nước, thường dùng trong điều trị ung thư (chống nôn khi điều trị hóa chất), chống phù não. Ngoài ra, ở Việt Nam, glucocorticoid là một nhóm thuốc được chỉ định rộng rãi trong rất nhiều bệnh với hiệu quả đáng kể và đôi khi là thuốc không thể thay thế. Chính vì vậy, hiện nay tình trạng lạm dụng glucocorticoid trở nên rất phổ biến. Nhiều bệnh nhân tự sử dụng thuốc không theo chỉ dẫn của bác sĩ và đã gặp phải những hậu quả nặng nề. Trong các bệnh khớp, nhờ tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch, glucocorticoid giúp cải thiện nhanh chóng tình trạng bệnh, đặc biệt giảm đau nhanh và mạnh. Do đó hiện tượng lạm dụng glucocorticoid để giảm đau trong các bệnh khớp cũng xảy ra khá phổ biến. Hơn nữa do bệnh khớp thường là mạn tính và gây đau đớn nhiều, nên bệnh nhân có

xu hướng sử dụng glucocorticoid liều cao, kéo dài. Điều này làm cho khả năng gặp các ADR của thuốc lớn hơn [59]. 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. Điển hình các nhóm hoạt chất thường được trộn trái phép là thuốc giảm glucose máu, thuốc chống viêm glucocorticoid, thuốc giảm đau và thuốc chống viêm không steroid, thuốc hạ huyết áp, thuốc giảm béo, thuốc ức chế phosphodiesterase – 5. GCs 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 [60]. Khi nghiên cứu đánh giá tác dụng bài thuốc Hữu quy hoàn, tỷ lệ bệnh nhân dùng hydrocortison dưới 10 mg ở nhóm điều trị tăng lên rõ rệt so với trước nghiên cứu và tăng cao hơn so với nhóm chứng. Nếu như nhóm chứng, tỷ lệ bệnh nhân cần duy trì liều hydrocortison liều từ 10-20 mg trước nghiên cứu chiếm 37,14%, nhóm dùng liều 20-30 mg là 60,00 %, và có 2,86% dùng liều 30-40 mg, ở nhóm nghiên cứu có các tỷ lệ tương ứng là 42,86 %; 57,14%; 0%. Ở cả hai nhóm đều không có bệnh nhân dùng liều hydrocortison thấp dưới 10 mg, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê. Sau 28 ngày điều trị, thì tỷ lệ này ở nhóm nghiên cứu có sự thay đổi đáng kể 25,7 % dùng liều hydrocortison thấp dưới 10mg; 71,4% dùng liều từ 10-20 mg; 2,9% dùng liều 20-30 mg và ở nhóm đối chứng có tỷ lệ tương ứng là 0%; 74,3%; 25,7%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (bảng 3.8 và bảng 3.16). Như vậy, Hữu quy hoàn giúp làm giảm liều hydrocortison mà bệnh nhân cần phải dùng trong điều trị, từ đó giúp giảm tác dụng không mong muốn có thể gặp phải khi sử dụng GCs kéo dài, liều cao. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả trong nghiên cứu của Tôn Hoa Phong và Lưu Anh Hà tại bệnh viện Nhân dân thành phố Hán Châu, tỉnh Quảng Đông, Trung Quốc [34]. Quan sát hiệu quả hỗ trợ điều trị của Hữu quy hoàn đối với bệnh nhân suy thượng thận mạn do dùng corticoid 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 $42 \pm 5,44$

mg, sau điều trị liều corticoid giảm xuống còn $23 \pm 3,23$ mg, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) [34].

4.2.2. So sánh chỉ số hormon trước và sau điều trị.

Cortisol là một hormone 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. Sự bài tiết glucocorticoid của vỏ thượng thận theo cơ chế điều hòa ngược âm tính nhằm giữ nồng độ hormone ổn định. Khi mức cortisol trong máu giảm là yếu tố gây tiết CRH (hormone của vùng dưới đồi) kích thích tiết ACTH (tuyến yên), sau đó ACTH kích thích tuyến thượng thận tiết cortisol [57]. Nồng độ hormone cortisol trong máu có sự biến thiên, do đó nếu chỉ dựa vào kết quả xét nghiệm cortisol ở một thời điểm hoặc phân tích nồng độ cortisol không gắn liền với triệu chứng lâm sàng sẽ đưa ra kết luận không chính xác. Theo Evangelia, nồng độ cortisol máu 8 giờ sáng < 3 microgram/dl (83 nmol/l) là gợi ý tình trạng suy thượng thận [5]. Đánh giá nồng độ cortisol trước nghiên cứu ở 2 nhóm cho thấy, bệnh nhân có nồng độ cortisol máu 8 giờ sáng thấp nhất là 1,5 nmol/l, bệnh nhân có nồng độ cortisol máu 8 giờ sáng cao nhất là 80,3 nmol/l. Nồng độ cortisol trung bình giữa 2 nhóm nghiên cứu và đối chứng không có sự khác biệt tại thời điểm trước nghiên cứu. Kết quả này tương đồng với kết quả của nghiên cứu của Hoàng Anh Tài khi khảo sát nồng độ cortisol máu 8 giờ sáng trên bệnh nhân suy thượng thận mạn do dùng GCs [54]. Theo kết quả bảng 3.19 cho thấy, 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, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Một số nghiên cứu được lý ở Trung Quốc đã chỉ ra rằng Hữu quy hoàn có thể làm tăng đáng kể hàm lượng hormon giải phóng corticotropin, hormon vỏ thượng thận ACTH và cortisol ở vùng dưới đồi của chuột thận dương hư [46]. Nghiên cứu khác của Trương Trí Bản (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 [45]. 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 hydrocortison 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.

4.2.3. Sự thay đổi điểm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân nghiên cứu

Suy thượng thận mạn do dùng corticoid là bệnh nội tiết chuyển hóa mạn tính có xu hướng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân suy thượng thận mạn do dùng corticoid sẽ suy giảm cùng với tiến triển của bệnh cũng như sự xuất hiện của các triệu chứng. Trên thực tế, đánh giá chất lượng cuộc sống tương đối phức tạp vì nó tùy thuộc vào một loạt các yếu tố. Có nhiều thang điểm bộ câu hỏi được đưa ra để đánh giá trong đó bộ câu hỏi SF-36 là một công cụ phổ biến thuận tiện, dễ thực hiện và được áp dụng rộng rãi để đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Việc đánh giá độ tin cậy của công cụ đã được khảo sát qua nghiên cứu của Phạm Hoài Thu và cộng sự [61]. Sức khỏe thể chất bao gồm hoạt động thể lực, chức năng vận động, mức độ đau, tình trạng sức khỏe tổng thể. Sức khỏe tinh thần bao gồm: sức sống, hoạt động xã hội, cảm xúc, sức khỏe tâm thần. Trong đó sức sống thể hiện thái độ của bệnh nhân với tình trạng bệnh tật, đánh giá khả năng đối mặt với những khó khăn của bệnh nhân. Hoạt động xã hội thể hiện khả năng duy trì mối quan hệ của bệnh nhân với những người xung quanh. Các can thiệp có thể giúp cải thiện các hoạt động xã hội, tăng cường sức sống, nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Bên cạnh đó, giúp nâng cao chức năng cảm xúc, cải thiện khả năng lao động và làm việc. Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân suy thượng thận mạn do dùng GCs được đánh giá ở mức độ kém. Trước nghiên cứu ở nhóm nghiên cứu trung bình SF-36 là $29,42 \pm 9,81$ và ở nhóm chứng là $33,77 \pm 10,05$, điểm trung bình chất lượng cuộc sống của nhóm đối chứng và nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt nhau. Tuy nhiên sau điều trị, ở nhóm nghiên cứu chỉ số chất lượng cuộc sống có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng với $p < 0,001$. Hiệu quả điều trị trên lâm sàng có sự cải thiện so

với trước nghiên cứu ở cả 2 nhóm. Nhóm nghiên cứu có kết quả trung bình - khá chiếm 74,3% và khá - tốt là 2,9%, nhóm chứng là còn bệnh nhân trung bình kém là 74,3%, trung bình - khá là 17,1% và không có khá - tốt. Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

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

Triệu chứng của suy thượng thận mạn do dùng corticoid phụ thuộc vào tốc độ và mức độ mất chức năng của tuyến thượng thận. Ở bệnh nhân sử dụng glucocorticoid ngoại sinh, nồng độ cortisol trong máu cao sẽ ức chế trực dưới đồi – tuyến yên dẫn đến giảm tiết CRH và ACTH, do đó làm teo tuyến thượng thận hai bên và làm mất dần chức năng của vỏ thượng thận dần dần dẫn tới suy thượng thận. Theo y học cổ truyền, suy thượng thận mạn do dùng corticoid có thể được xếp vào chứng "Hư lao". Nguyên nhân bệnh có nhiều, do tiên thiên bất túc, ngoại cảm hoặc nội thương lâu ngày, do thất tình làm tổn thương tạng phủ, cũng có thể do sinh hoạt ăn uống, phòng dục, lao động không điều độ đều có thể gây nên âm dương mất điều hòa, khí huyết hư tổn, chức năng tạng phủ rối loạn. Và theo nhiều học giả trong bệnh suy tuyến thượng thận thì chức năng của 3 tạng thận, can, tỳ bị suy giảm nhiều nhất. 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 [3]...Dựa vào các triệu chứng nhóm tác giả có phân mức độ và lượng hoá các chứng trạng YHCT theo công thức Nimodipin (phụ lục) đánh giá giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng cho thấy (bảng 3.17), 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 với $p < 0,001$. Trong đó, nhóm nghiên cứu có sự cải thiện tốt hơn so với nhóm chứng. Ở nhóm nghiên cứu điểm triệu chứng trung bình giảm từ $18,77 \pm 4,17$ trước điều trị xuống $8,06 \pm 2,36$; ở nhóm chứng điểm triệu chứng trung bình trước điều trị là $18,89 \pm 4,57$, sau điều trị là $15,57 \pm 4,88$. 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 (2015) đánh giá chỉ số

điểm triệu chứng giữa 2 nhóm trước và sau điều trị cho thấy ở nhóm chứng điểm triệu chứng giảm so với trước nghiên cứu nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, trong khi nhóm điều trị đã cho thấy sự giảm rõ rệt điểm triệu chứng từ $2,62 \pm 0,34$ xuống $1,33 \pm 0,64$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ [34]. Kết quả bảng 3.16 chứng minh rằng: Sau điều trị, mức độ triệu chứng trên lâm sàng đã được cải thiện ở nhóm nghiên cứu hơn so với nhóm chứng. Không có kết quả kém, hiệu quả điều trị khá đạt 11,4% và trung bình đạt 88,6%, trong khi nhóm chứng có 28,6% đạt hiệu quả trung bình và 71,4% có hiệu quả điều trị kém, sự khác biệt giữa 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

Theo Nam Kinh nói: “Thận lưỡng giả, phi giai thận dã, kỳ tả giả vi thận, hữu kỳ vi mệnh môn”, nghĩa là “Hai quả thận của con người, không phải đều là thận, bên trái là thận, bên phải là mệnh môn”. Thận trái thuộc thủy chủ âm, thận phải thuộc hỏa chủ dương, “quy” nghĩa là thuộc về, hướng về. Cho nên ý nghĩa của “hữu quy” chính là ôn dương bổ thận, ích hỏa chi nguyên, để nguyên dương quy về ban đầu. Hữu quy hoàn” trích trong “Cảnh Nhạc toàn thư”, quyển thứ 51, của đại danh y thời Minh Trương Cảnh Nhạc [27], là bài thuốc cổ phương ôn bổ thận dương tiêu biểu. Bài thuốc do gia giảm từ bài Kim quý thận khí hoàn mà thành, bỏ đi ba vị tả (Trạch tả, Phục linh, Đan bì), gia các vị Dương quy, Lộc giác giao, Câu kỷ, Đỗ trọng, tăng tác dụng ôn bổ. Lộc giác giao ôn bổ thận dương, điền tinh bổ tủy, Phụ tử chế bổ dương ích hỏa chi nguyên, Nhục quế ôn thận bổ mệnh môn hỏa là Quân. Thực địa tư âm bổ huyết ích tinh tủy, Sơn dược kiện tỳ cố thận sáp tinh, Sơn thù du bổ can ích thận cố tinh, Câu kỷ, Thỏ Ty tử, Đỗ trọng bổ can thận ích tinh khí là Thần. Dương quy bổ huyết dưỡng huyết là Tá, Sứ. Do đó giúp ôn bổ thận dương, thúc đẩy chức năng của tuyến thượng thận, với thành phần là các vị thuốc làm giảm các triệu chứng của hormone ở người bệnh phụ thuộc glucocorticoid, cải thiện chức năng của vỏ thượng thận và giảm tỉ lệ tái phát của bệnh. Như vậy, nghiên cứu chứng minh được rằng suy thượng thận mạn do dùng corticoid có thể được cải thiện các triệu chứng và giảm liều duy trì của liệu pháp thay thế glucocorticoid, đáng được áp dụng trên lâm sàng bằng việc bổ sung Hữu quy hoàn trong điều trị.

Theo y học hiện đại, đánh giá các chất có trong các vị dược liệu giúp chứng minh tác dụng trong điều trị các triệu chứng của suy thượng thận mạn do dùng corticoid. Trong những năm gần đây, một số lượng lớn các nghiên cứu hóa học và dược lý đã được thực hiện để đánh giá thành phần cũng như tác dụng của Thục địa. Hơn 70 hợp chất bao gồm iridoids, saccharid, acid amin, ion vô cơ, các nguyên tố vi lượng khác đã được tìm thấy trong loại thảo mộc này. Saccharid có hàm lượng lớn nhất bao gồm polysaccharid, oligosaccharid, đặc biệt là stachyose và monosaccharid. Các hợp chất khác có trong Thục địa là iridoid như catalpol, dihydrocatalpol, các loại ionone phenol glycoside, flavonoid... Các nghiên cứu cho thấy, Thục địa có cơ chế tác động trên hệ thống máu, hệ thống miễn dịch, hệ thống nội tiết, hệ thống tim mạch và hệ thống thần kinh [62]. Chiết xuất nước Thục địa, cho thấy sự cải thiện về sự tăng sinh và biệt hóa trên các tế bào gốc tạo máu và xương, tế bào tiền thân tạo hồng cầu tủy [63]. Nước sắc thân rễ Thục địa làm tăng số lượng tế bào bạch cầu ngoại vi của chuột nhắt; tăng quá trình sinh tổng hợp ADN và protein của tế bào lympho Con A được kích hoạt trong lá lách và tăng sản xuất interleukin-2 [64],[65]. Bên cạnh đó, Thục địa có thể ngăn ngừa loãng xương sau mãn kinh và loãng xương do tuổi già. Trong thí nghiệm in vivo và in vitro, cũng như nghiên cứu chuyển hóa dựa trên UHPLC-Q/TOF-MS đã được sử dụng để đánh giá cơ chế và tác dụng ngăn ngừa loãng xương do glucocorticoid của Thục địa. Nghiên cứu đánh giá lên mật độ khoáng của xương, cải thiện cấu trúc vi mô của xương và quá trình chuyển hóa xương ở chuột được điều trị bằng dexamethason. Trên in vitro, Thục địa làm tăng hoạt động tăng sinh tế bào và phosphatase kiềm, tăng cường mức độ khoáng hóa ngoại bào và cải thiện biểu hiện của yếu tố phiên mã (RUNX2) và loãng xương trong các nguyên bào xương bị tổn thương do dexamethason. Các chất chuyển hóa này chủ yếu tham gia vào quá trình sinh tổng hợp hormon steroid, điều hòa steroid sinh dục và chuyển hóa acid amin. Thục địa bảo vệ chống lại sự mất xương do dexamethason chủ yếu thông qua can thiệp vào quá trình sinh tổng hợp hormon steroid, bằng chứng là sự điều chỉnh tăng của cytochrom P450 17A1 (CYP17A1) và aromatase (CYP19A1) và điều chỉnh

giảm của 11β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD11B1). Nói chung, những kết quả này chỉ ra rằng RR có tác dụng ngăn ngừa đáng chú ý đối với loãng xương do glucocorticoid và cơ chế hoạt động có thể liên quan đến quá trình sinh tổng hợp hormone steroid [66].

Thỏ ty tử với các thành phần chính được xác định là hơn 18 flavonoid, 13 acid phenolic, 2 steroid, 1 hydroquinon, 10 loại dầu dễ bay hơi, 22 lignan, 9 polysaccharid, 2 nhựa glycosid, 16 acid béo. Các chất hóa học thực vật và chiết xuất thực vật này thể hiện một loạt các tác dụng dược lý bao gồm bảo vệ gan, bảo vệ thận, chống loãng xương, chống oxy hóa, chống lão hóa, chống đột biến, chống trầm cảm, cải thiện chức năng tình dục... [67]. Trong nghiên cứu của Hui Mo và cộng sự (2019) cho thấy, Thỏ ty tử - một loại thảo dược quan trọng được sử dụng rộng rãi để cải thiện chức năng tình dục, ngăn ngừa lão hóa đã được báo cáo là có tác dụng chống loãng xương trên in vitro, đặc biệt là tác dụng bảo vệ và chống loãng xương do glucocorticoid gây ra trong cơ thể. Phân tích theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC cho thấy acid chlorogenic, quercetin và hyperin là thành phần chính của Thỏ ty tử giúp làm tăng chiều dài xương, trọng lượng xương và mật độ khoáng của xương và ức chế giảm trọng lượng cơ thể do dexamethason. Ngoài ra, nhuộm TRAP chỉ ra rằng Thỏ ty tử làm giảm các nguyên bào xương ở chuột bị loãng xương do dexamethason gây ra, làm giảm bớt sự gia tăng của các dấu hiệu tái hấp thu xương và sự suy giảm của các dấu hiệu tạo xương, điều này có thể được điều chỉnh một phần bằng cách điều chỉnh các con đường RANKL/OPG và RunX2 [68].

Sơn dược là dược liệu không những có giá trị dinh dưỡng cao mà còn có tác dụng sinh học được ứng dụng trong việc phòng ngừa và điều trị một số bệnh. Thành phần chính được biết đến có trong Sơn dược là saponin, phenanthrenes, anthocyanin với các chất chuyển hóa thứ cấp bao gồm steroid, clerodane diterpenes, quinon, cyanidin, phenolics, diarylheptanoid và các hợp chất chứa nito. Các nghiên cứu trên in vitro và in vivo đã cho thấy tác dụng sinh học của Sơn dược như chống oxy hóa, hạ đường huyết, hạ lipid máu, chống nhiễm

khuẩn, chống viêm, chống tăng sinh, androgen, estrogen và thuốc tránh thai [69],[70].

Son thù du có chứa các hoạt chất có tác dụng dược lý là cơ sở cho việc sử dụng dược liệu trong Y học cổ truyền để điều trị bệnh. Việc phân lập và xác định các thành phần hoạt chất giúp làm sáng tỏ cơ chế của dược liệu. Tác dụng dược lý của hơn 20 hóa chất thực vật được phân lập từ Son thù du đã được xác nhận thông qua các nghiên cứu thực nghiệm gồm thành phần Morroniside, loganon, ursolic acid, 1,6- α -glucans, oleanolic acid, cornuside, tellimagrandin,... có tác dụng chống viêm, chống oxy hóa, chống lại sự chết tế bào chết theo chương trình, kháng cholinesterase, điều trị bệnh tiểu đường và dự phòng biến chứng mắt, tác dụng trên tim mạch. Ngoài ra, một số tác dụng khác đã được tìm thấy, chẳng hạn như tác dụng ức chế tiết chất nhầy của acid ursolic và acid oleanolic, và tác dụng chống kết tập tiểu cầu của acid malic, acid succinic và acid citric. Trong nghiên cứu của Tian J. và cộng sự (2018) trên các tế bào C12, có nguồn gốc từ pheochromocytoma của tủy thượng thận ở chuột, có các đặc điểm tế bào thần kinh điển hình và được sử dụng rộng rãi trong các nghiên cứu về bệnh thần kinh. Tổn thương PC12 do corticosteron gây ra được coi là một mô hình thử nghiệm in vitro cho bệnh trầm cảm. Nghiên cứu của Ji và cộng sự (2019) chỉ ra rằng iridoid glycoside của Son thù du có thể làm giảm tổn thương tế bào PC12 do corticosteron gây ra trong ống nghiệm. Stress oxy hóa đóng một vai trò quan trọng trong các bệnh thoái hóa thần kinh và stress thường dẫn đến sự tích tụ quá mức của chất gây oxy hóa [71], [72].

Các vị dược liệu khác có trong thành phần của Hữu quy hoàn đã được chứng minh có tác dụng giúp làm giảm các triệu chứng của bệnh nhân. Đỗ trọng là một trong những dược liệu thường được dùng trong Y học cổ truyền để điều trị loãng xương. Các hoạt chất chính là acid geniposidic, geniposide, aucubin, asperuloside, acid chlorogenic, acid protocatechuic, syringin, quercetin, isoquercetin, astragalin, rutin, pinoresinol di-O- β -d-glucopyranoside... Các hợp chất có hoạt tính giúp Đỗ trọng có nhiều hoạt động và chức năng sinh lý khác nhau, bao gồm hạ huyết áp, hạ lipid máu, trị đái tháo đường, chống oxy hóa,

chống viêm, bảo vệ thần kinh, chuyển hóa xương, bảo vệ gan, bảo vệ thận, chống mệt mỏi, chống lão hóa, an thần, chống trầm cảm, tăng cường nhận thức, điều hòa miễn dịch, giãn cơ trơn tử cung, tác dụng cải thiện chức năng cương dương. Ngoài ra, 12 iridoid glycoside được coi là hoạt chất chính được xác định có hoạt tính trong điều trị loãng xương thông qua con đường truyền tín hiệu PI3K-Akt, con đường truyền tín hiệu MAPK và con đường truyền tín hiệu estrogen [73] [74]. Một nghiên cứu tổng quan cũng đã chỉ ra rằng, Đương quy có các thành phần là flavonoid, acid amin, nguyên tố vi lượng, vitamin và dầu dễ bay hơi. Phthalides, acid hữu cơ polysacarid là những thành phần hóa học chính liên quan đến hoạt tính sinh học và đặc tính dược lý của Đương quy. Nghiên cứu dược lý cho thấy, Đương quy cũng có tác dụng dược lý chống ung thư, tác dụng bảo vệ thần kinh, chống oxy hóa, tác dụng bảo vệ thận, chống bệnh Alzheimer, tác dụng bảo vệ gan, điều hòa miễn dịch [75].

20 bài báo được chọn bao gồm 2 thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên (1 RCT mù đôi và 1 RCT mù đôi kiểm soát giả dược), 11 nghiên cứu in vivo, 5 nghiên cứu in vitro, 1 nghiên cứu có cả kết quả in vivo và in vitro, và 1 hóa chất học, cung cấp các bằng chứng qua các nghiên cứu về tác dụng chống nhiễm khuẩn, chống oxy hóa, bảo vệ thần kinh, chống ung thư và chống viêm của Câu kỷ tử. Ngoài ra Câu kỷ tử được áp dụng trong điều trị tại chỗ an toàn và hiệu quả trong các bệnh về mắt, nhờ kết quả in vitro đầy hứa hẹn và an toàn đối với tế bào biểu mô giác mạc [76]. Thành phần polypeptid có trong Lộc giác giao thúc đẩy sự tăng sinh và biệt hóa xương và được sử dụng như một loại dược liệu truyền thống của Trung Quốc trong điều trị loãng xương và hoại tử xương chỏm xương đùi [77]. Các thành phần chính của Phụ tử là alkaloid, flavonoid, acid béo tự do và polysacarid. Rễ củ của Phụ tử thường được dùng sau khi chế biến để điều trị các bệnh khác nhau như sốt thấp khớp, đau khớp và một số rối loạn nội tiết, giảm đau thần kinh cơ [79]. Nhục quế với thành phần chính là terpenoid, phenylpropanoid, glycoside... Các nghiên cứu của y học hiện đại đã chỉ ra tác dụng dược lý bao gồm chống ung thư, chống viêm và giảm đau, chống đái tháo đường và chống béo phì, kháng khuẩn và tác dụng kháng virus, bảo vệ tim mạch,

bảo vệ tế bào, bảo vệ thần kinh, điều hòa miễn dịch, hoạt động chống tyrosinase và các tác dụng khác [79].

4.3. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng của phương pháp trong quá trình nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu các tác dụng không mong muốn của Hữu quy hoàn và hydrocortison ở bệnh nhân 2 nhóm cho thấy: Trong 35 bệnh nhân có điều trị nền bằng hydrocortison có kết hợp điều trị Hữu quy hoàn chưa quan sát thấy tác dụng không mong muốn như dị ứng, buồn nôn, nhức đầu, đau bụng, tiêu chảy. Qua đó cho thấy tính an toàn đáng ghi nhận của thuốc khi sử dụng trên lâm sàng, tuy nhiên thời gian nghiên cứu còn ngắn nên chưa khẳng định tính an toàn tuyệt đối của thuốc sử dụng trên lâm sàng. Các dược liệu có trong bài thuốc qua các nghiên cứu dược lý chỉ ra tính an toàn khi sử dụng. Yang và cộng sự (2009) đã chỉ ra rằng tiêm Đương quy vào màng chorioallantoic của phôi gà không ảnh hưởng đến sự sống sót của phôi gà, không có sự khác biệt giữa các nhóm điều trị và đối chứng ($p > 0,05$). Wang và cộng sự (2009) đã đánh giá độc tính cấp tính của phức hợp Đương quy–sắt (APIC) qua đường uống cho thấy không quan sát thấy dấu hiệu độc tính [75]. Trong những năm gần đây, một số lượng lớn các nghiên cứu đã điều tra các đặc điểm độc tính của Phụ tử, các alkaloid chính và các dẫn xuất của Phụ tử. Phụ tử có độc tính cao, với nồng độ các hợp chất độc hại trong rễ và hoa cao hơn trong lá và thân. Các triệu chứng ngộ độc chủ yếu ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương và tim, kèm theo các dấu hiệu tiêu hóa. Việc giảm tổng lượng alkaloid hoặc thủy phân các nhóm este sẽ làm giảm độc tính. Do đó, Phụ tử khi đem sử dụng trên lâm sàng cần được chế bằng phương pháp đặc biệt riêng để giảm độc tính. Nhục quế là một dược liệu phổ biến, ít độc tính và có rất ít báo cáo về độc tính và phản ứng bất lợi trên lâm sàng. Năm 2002, có báo cáo về một bệnh nhân nam 47 tuổi bị sưng và ngứa ở cả hai tay và mặt sau khi chạm vào vỏ quế hấp trong 1 giờ, trong khi hai người khác cùng nhóm vẫn bình thường [79]. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đánh giá tác dụng của dịch chiết Nhục quế làm giảm HbA1C ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, nhóm điều trị đã nhận được hai viên nang 500 mg

mỗi ngày trong 90 ngày và một trong các đối tượng bị phát ban, giảm dần sau khi ngừng sử dụng, nhưng không có phản ứng bất lợi nào nữa được ghi nhận [80]. Vào năm 2018, một nghiên cứu về độc tính qua đường uống liều lặp lại kéo dài 13 tuần cho thấy trọng lượng cơ thể của chuột là bình thường, trọng lượng của thận và mức cholesterol toàn phần đã tăng lên sau khi nhận dịch chiết quế ở mức lên tới 2000 mg/kg [81]. Một nghiên cứu độc tính uống liều lặp lại kéo dài 8 tuần cho thấy chức năng thận tăng lên đáng kể, mô học thận và gan cho thấy sự thay đổi trong tế bào gan và lớp lót xoang với thâm nhiễm, thay đổi thoái hóa ở cầu thận và bao Bowman với mô kẽ trung mô xơ sau khi nhận CcAgNP tại lên đến 200 mg/kg [82]. Tóm lại, Nhục quế khi dùng ngoài liều cao có thể gây kích ứng da và chiết xuất của nó có thể gây độc cho thận và gan ở liều cao hơn liều khuyến cáo an toàn hàng ngày. Trong nghiên cứu, Phụ tử chế và Nhục quế dùng với hàm lượng rất thấp, tuy nhiên khi sử dụng trên lâm sàng cần được theo dõi các tác dụng không mong muốn có thể gặp phải [83].

KẾT LUẬN

1. Tác dụng của bài thuốc “Hữu quy hoàn” trong hỗ trợ điều trị suy thượng thận mạn tính do dùng corticoid.

Cải thiện điểm chất lượng cuộc sống SF36 trước và sau điều trị ở bệnh nhân dùng hydrocortison kết hợp với Hữu quy hoàn tốt hơn nhóm điều trị đơn thuần hydrocortison.

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

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

2. Tác dụng không mong muốn của phương pháp.

Bước đầu chưa ghi nhận tác dụng không mong muốn nào trên lâm sàng ở bệnh nhân dùng hydrocortison kết hợp với Hữu quy hoàn trong 28 ngày điều trị.

KHUYẾN NGHỊ

Có thể ứng dụng Hữu quy hoàn kết hợp với thuốc nền hydrocortison trong các cơ sở điều trị kết hợp y học hiện đại và y học cổ truyền đối với bệnh nhân suy thượng thận mạn thuộc thể thận dương hư suy theo y học cổ truyền.

Theo dõi bệnh nhân suy thượng thận mạn được dùng Hữu quy hoàn kết hợp với thuốc nền hydrocortison sau nghiên cứu để đánh giá mức độ ổn định và hiệu quả lâu dài của phương pháp điều trị.

Mở rộng cỡ mẫu và thời gian nghiên cứu để đánh giá tác dụng tăng cortisol nội sinh của bài thuốc Hữu quy hoàn trong điều trị suy thượng thận mạn do dùng corticoid thuộc thể thận dương hư suy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2017), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Nội tiết chuyển hóa* theo quyết định 3879/QĐ-BYT, Nhà xuất bản Y học, tr.161-164.
2. **Charmandari E., Nicolaidis NC, Chrousos GP** (2014), Adrenal insufficiency [J], *Lancet*, 383 (9935), pp. 2152-2167
3. 熊曼琪, 邓兆智 (2005) , *内分泌专病与风湿病中医临床诊疗*, 人民卫生出版社, 213-244.

Hùng Man Kỳ, Đặng Triệu Trí (2005), *Trung y lâm sàng điều trị bệnh Nội tiết chuyển hóa và bệnh phong thấp*, Nhà xuất bản vệ sinh nhân dân Trung Quốc, tr. 213-244.
4. **Arlt W., Allolio B.** (2003), Adrenal insufficiency, *Lancet*, (361), pp.1881–1893.
5. **Charmandari E., Nicolaidis NC, Chrousos GP** (2014), Adrenal insufficiency [J], *Lancet*, 383 (9935), pp. 2152-2167.
6. **李嫔** (2016), 原发性肾上腺皮质功能减退临床诊断 [J], *中国实用儿科杂志*, 31(6), 414-418.

Lý Tần (2016), Chẩn đoán lâm sàng suy thượng thận nguyên phát [J], *Tạp chí Nhi khoa thực hành Trung Quốc*, 31(6), tr. 414-418.
7. **Trần Quang Nam, Nguyễn Thy Khê** (2014), Đánh giá suy chức năng thượng thận ở bệnh nhân dùng glucocorticoid dài hạn bằng các nghiệm pháp động, *Tạp chí y học TP Hồ Chí Minh*, tập 18, số 4
8. **Benedek TG** (2011), History of the development of corticosteroid therapy, *Clin Exp Rheumatol*, 29 (5 Suppl 68): S-5-12
9. **Nogué M., Rambaud J., Fabre S. et all** (2019), Long- term corticosteroid use and dietary advice: a qualitative analysis of the difficulties encountered by patient. *BMC Health Serv Res.* 2019 Apr 26,19(1): 255.

10. **Fardet L, Petersen I, Nazareth I** (2011), Description of oral glucocorticoid prescriptions in general population, *Rev Med Interne*, (32), pp. 594–599.
11. **Fardet L, Petersen I, Nazareth I** (2011), Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford)*, (50), pp. 1982–1990.
12. **Trần Quang Nam** (2014), Suy thượng thận do Glucocorticoid, *Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh*, tập 18, số 4, tr. 32-35.
13. **Jamilloux Y., Liozon E., Pugnet G., Nadalon S., Heang Ly K., Dumonteil S.** (2013), Recovery of adrenal function after long-term glucocorticoid therapy for giant cell arteritis: a cohort study, *PLoS One*.
14. **Sacre K., Dehoux M., Chauveheid M.P., Chauchard M., Lidove O., Roussel R.** (2013), Pituitary–adrenal function after prolonged glucocorticoid therapy for systemic inflammatory disorders: an observational study, *J Clin Endocrinol Metab*, (98), pp. 199–3205.
15. **Broersen LHA, Pereira AM, Jorgensen JOL, Dekkers OM** (2015), Adrenal insufficiency in Corticosteroids use: Systematic review an meta-analysis, *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*; 100(6): 2171 - 2180.
16. **Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, Dixon WG** (2016), Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*; 46(1): 133 - 14.
17. **Nguyễn Thị Bích Đào, Phan Hữu Hên** (2011), Tình hình bệnh Nội tiết tại khoa Nội tiết bệnh viện Chợ Rẫy (từ 01/01/2007 – 30/06/2010), *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 15, phụ bản số 4, tr. 144-148.
18. **Lê Thị Tuyết Hoa, Nguyễn Hữu Hàn Châu** (2002), Tình hình bệnh nội tiết tại Khoa Nội tiết bệnh viện Chợ Rẫy từ 1996- 2000, *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học*, tr. 419-425.

19. **Gardner DG & Shoback D** (2011), Glucocorticoids & Adrenal Androgens". In Greenspan's Basic & clinical endocrinology, Mc Graw Hill Lange, 9th ed., pp. 285-327.
20. **Nguyễn Thy Khuê, Mai Thê Trạch** (2007), Bệnh lý vỏ thượng thận, *Nội tiết học đại cương*, Nhà xuất bản Y học thành phố Hồ Chí Minh, tr. 233-295.
21. **Nicholas MN, Li SK, Dytoc M** (2018), An Approach to Minimising Risk of Adrenal Insufficiency when Discontinuing Oral Glucocorticoids, *J Cutan Med Surg*; 22(2): 175 - 181.
22. **Hopkins RL & Leinung MC** (2005), Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 34(2), pp. 371-384.
23. **Đỗ Trung Quân** (2013), *Bệnh Nội tiết và chuyển hoá*, Suy thượng thận mạn tính, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam
24. **Nguyễn Khoa Diệu Vân** (2021), Suy thượng thận, *Nội tiết học trong thực hành lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, tr. 177-190
25. **Trần Thuý, Vũ Nam** (2016), *Chuyên đề nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, tr. 547-564.
26. **刘亚峰, 司英奎, 陈雪等** (2012), *原发性肾上腺皮质功能减退的研究进展* [J], *中国中医现代远程教育*, 9(24), 124-127.

Luu Á Phong, Tư Anh Khuê, Trần Tuyết Đăng (2012), *Tiến độ nghiên cứu về suy thượng thận nguyên phát* [J], *Giáo dục từ xa hiện đại của Y học cổ truyền Trung Quốc*, 9(24), tr. 124-127.
27. **彭怀仁** (1996), *中医方剂大辞典第三册*, 人民卫生出版社, 260-261.

Bành Hoài Nhân (1996), *Trung y phương tễ đại từ điển quyển 3*, Nhà xuất bản vệ sinh nhân dân, tr. 260-261.
28. **国家药典委员会** (2020), *中华人民共和国药典, 一部*, 中国医药科技出版社, 806.

- Hiệp hội Dược điển Quốc gia (2020), Dược điển Cộng hoà nhân dân Trung Quốc, quyển 1, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật Y dược Trung Quốc, tr. 806.
29. **Nguyễn Nhược Kim** (2009), *Phương tế học*, Nhà xuất bản Y học, tr. 168-169.
30. **Bộ Y tế** (2017), *Dược điển Việt Nam V*, Nhà xuất bản Y học, tr. 1345-1346, 1127-1128, 1318-1319, 1341-1342, 1169-1170, 1105-1106, 1234-1235, 1291-1292, 1296-1297, 1173-1175.
31. **Đỗ Tất Lợi** (2005), *Cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, tr. 942-945, 55-59, 309-311, 837, 852-853, 850-851, 848-850, 878-880, 911-912.
32. **陈悦** (2012), *右归丸临床应用* [J], *中国社区医师* (35), 24.
Trần Thoát (2012), *Ứng dụng lâm sàng mới của Hữu quy hoàn*, *Bác sĩ cộng đồng Trung Quốc*, (35), tr. 24.
33. **陆惠 丁青** (2012), *右归丸现代药理新进展* [J], *湖南中医药大学学报* 32 (6), 71-73.
Lục Huệ, Đinh Thanh (2012), *Tiến bộ mới trong dược lý học hiện đại của Hữu quy hoàn*, *Tạp chí Đại học Trung Y Hồ Nam*, 32(6), tr. 71-73.
34. **孙华锋, 刘映霞** (2015), *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.
Tôn Hoa Phong, Lưu Anh Hà (2015), *Quan sát hiệu quả điều trị trên lâm sàng của Hữu quy hoàn đối với suy thượng thận mạn tính*, *Bệnh viện nhân dân thành phố Hán Châu - tỉnh Quảng Đông*, *Cơ sở dữ liệu tạp chí Khoa học và Công nghệ Trung Quốc (Bản tóm tắt)*, *Vệ sinh Trung y* 06.06.2015, tr.57-57.
35. **熊霞** (2016), *右归丸对慢性肾衰竭患者免疫功能 微炎症状态的影响* *重庆彭水县中医院 重庆 现代中西医结合杂志*, *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine* 2016 Sep 15(26): 2922.

- Hùng Hà (2016), Tác dụng của Hữu quy hoàn đối với chức năng miễn dịch và trạng thái vi viêm ở bệnh nhân suy thận mạn tính, Bệnh viện Trung y Trùng Khánh, *Tạp chí hiện đại Trung Tây y kết hợp*, tr. 2922.
36. 周仑, 肖幸, 王昭昭, 肖志超 (2017), 老年慢性肾上腺皮质功能减退症的临床特点和治疗, 武汉华中科技大学同济医学院附属同济医院老年科, *中国医师杂志* 2017年7月第19卷第7期 *Journal of Chinese Physician*, July 2017, Vol.19, No.7, 1067-1068.
- Châu Luân, Tiêu Hạnh, Vương Chiêu Chiêu, Tiêu Trí Siêu (2017), Đặc điểm lâm sàng và điều trị suy tuyến thượng thận mạn tính ở người cao tuổi, Lão khoa – Bệnh viện Đồng Tế trực thuộc Đại học Khoa học và Công nghệ Hoa Trung – Vũ Hán, *Tạp chí bác sĩ Trung Quốc*, tập 19, số 7, tháng 7 năm 2017, tr. 1067-1068.
37. 罗永革, 武一鸣, 简百录 (2016), 成人慢性肾上腺皮质功能减退症患者血脂特征评价, 陕西省宝鸡市金台医院(宝鸡 721000), *陕西医学杂志*, 2016年12月第45卷第12期, 1607-1609.
- La Vĩnh Cách, Võ Nhất Ô, Giản Bách Lục (2016), Đánh giá đặc điểm lipid máu ở bệnh nhân người lớn bị suy thượng thận mạn tính, Bệnh viện Kim Đài thành phố Bảo Kê tỉnh Thiểm Tây, *Tạp chí Y khoa Thiểm Tây*, tập 45, kì 12, tháng 12 năm 2016, tr. 1607-1609.
38. 吴斌 (2013), 治疗糖皮质激素依赖的复方中药及其应用, 中华人民共和国国家知识产权局, CN102210782B, 2013.14.17.
- Ngô Bân (2013), *Phụ phương Y học cổ truyền điều trị phụ thuộc glucocorticoid và ứng dụng của nó*, Văn phòng sở hữu trí tuệ Nhà nước Cộng hòa nhân dân Trung Hoa, số phát minh CN102210782B, 2013.14.17.

39. 谭峰, 樊巧玲, 卞玉群 等 (2015), 左右归丸对去卵巢骨质疏松症大鼠模型骨密度及骨代谢的影响 [J], *中国实验方剂学杂志*, 21(9), 137-138.
- Đàm Phong, Phan Xảo Linh, Biện Ngọc Quân và cộng sự (2015), Ảnh hưởng của Hữu quy hoàn đối với mật độ xương và sự trao đổi chất của xương trong mô hình chuột bị loãng xương, *Tạp chí phương tế học thực hành Trung Quốc*, 21(9), tr 137-138.
40. 戴恩来, 卫建辉, 贾宝岗 等 (2015), 右归丸对激素抵抗型肾病综合征增敏作用及免疫功能的影响, *中国研究*, 28(2), 13-15.
- Đới Ân Lai, Vệ Kiến Huy, Cở Bảo Lam và cộng sự (2015), Tác dụng của Hữu quy hoàn đối với sự nhạy cảm và chức năng miễn dịch trong Hội chứng thận hư kháng hormone, *Nghiên cứu Trung Quốc*, 28(2), tr. 13-15.
41. 赵敏, 徐安莉, 陈会敏 等 (2015), 右归丸对肾阳虚高脂大鼠 SREBP 途径相关因子的影响 [J], *广州中医药大学学报*, 32(1), 92-93.
- Triệu Mẫn, Từ An Lại, Trần Huệ Mẫn và cộng sự (2015), Ảnh hưởng của Hữu quy hoàn đối với các yếu tố liên quan đến SREBP ở chuột bị tăng lipid máu thể thận dương suy, *Tạp chí Đại học Trung y Quảng Châu*, 32(1), tr 92-93.
42. 郑霞, 陆华 (2015), 右归丸对阳虚雌鼠 ATP 及 NO 代谢的影响 [J], *中华中医药杂志*, 30(2): 515-518.
- Đặng Hà, Lục Hoa (2015), Ảnh hưởng của Hữu quy hoàn đối với sự trao đổi chất ATP và NO ở chuột cái bị dương suy [J], *Tạp chí Trung Y Dược Trung Hoa*, 30(2), tr. 515-518.
43. 黄晓芹, 黄茜 (2014), 左右丸和右丸对低出生体重小鼠细胞干细胞抗原-1 干细胞因子表达的影响 [J], *时珍国医国药*, 25(12): 2884-2885.

- Hoàng Hiều Tân, Hoàng Tây (2014), *Ảnh hưởng của Tả quy hoàn và Hữu quy hoàn tới tế bào gốc kháng nguyên – nguyên tử tế bào gốc ở chuột nhẹ cân khi sinh*, Trung dược Quốc y Thời Trân, 25(12), tr. 2884-2885.
44. 华刚, 管爱芬, 张敏 (2008), *右归丸加减治疗骨质疏松症 82 例*[J], 四川医, 26(4): 105.
- Hoa Cương, Quán Ái Phân, Trương Mẫn (2008), *82 trường hợp loãng xương được điều trị bằng Hữu quy hoàn gia giảm* [J], Y học Tứ Xuyên, 26(4): tr. 105.
45. 张智珍(2015), *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 .
- Trương Trí Trân (2015), *Nghiên cứu về tác dụng của viên nang Hữu quy đối với chức năng của trục tuyến yên-thượng thận ở bệnh nhân nam cao tuổi bị thận dương hư* [D], Tế Nam: Đại học Trung Y Dược Sơn Đông Trung Quốc.
46. 陈津岩, 李志强, 何赞厚等 (2008) , *右归丸对肾阳虚证大鼠激素水平变化的影响* [J], 中外健康文摘 :医药月刊, 5(4): 44-46.
- Trần Tân Nham, Lý Chí Cường và cộng sự (2008), *Ảnh hưởng của Hữu quy hoàn đối với sự thay đổi nồng độ hormon ở chuột mắc chứng thận dương hư* [J], Nguyệt san Y dược, 5(4), tr. 44-46.
47. **BỘ Y TẾ** (2018), *Dược thư Quốc gia*, Nhà xuất bản Y học, tr. 779-781.
48. **Katarzyna Pelewicz, Piotr Miskiewicz** (2021), *Glucocorticoid Withdrawal—An overview on When and How to Diagnose Adrenal Insufficiency in Clinical Practice*, *Journal Diagnostics (Basel)*, 11(4): 728.
49. 郑筱萸 (2002) , *中药新药临床研究指导原则 (试行)* ,中国医药科技出版社.

- Trịnh Tiêu Du (2002), *Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng Y học hiện đại và Y học cổ truyền (Thực hành)*, Nhà xuất bản khoa học kỹ thuật Y Dược Trung Quốc tháng 4 năm 2002.
50. **Ware Jr., J.E. and Sherbourne, C.D.** (1992), The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), I. Conceptual Framework and Item Selection, *Medical Care*, 30, 473-483],
51. **Ware J** (2000), SF-36 Health Survey Update, *Spine*, 25; 24: 3130-3139.
52. **Joint Formulary Committee** (2019-2020), *British National Formulary*, Pharmaceutical Press, 78th Revised edition, September 2019 – March 2020.
53. **Hà Lương Yên** (2004), *Nhận xét đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng hội chứng Cushing do Glucocorticoid*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
54. **Hoàng Anh Tài** (2021), *Nhận xét đặc điểm cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan của bệnh nhân suy thượng thận do glucocorticoids*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội
55. **Trần Thúy** (1997), *Tài liệu hội thảo kết hợp YHCT với YHHĐ trong chăm sóc sức khỏe người cao tuổi*, Bộ Y tế, Viện Y học cổ truyền Việt Nam, tr. 1-5.
56. **Vũ Thị Thục Trang** (2019), Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đáp ứng điều trị của đợt cấp ở bệnh nhân suy thượng thận do thuốc, *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 483.
57. **Phạm Minh Đức** (2000), Sinh lý học, *Sinh lý học nội tiết*, Nhà xuất bản Y học.
58. **Lại Thanh Hà** (2010), *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, suy thượng thận mạn*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
59. **Cao Thanh Tú** (2007), *Khảo sát tình hình sử dụng glucocorticoid của bệnh nhân trước khi vào khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai*, Khoá luận tốt nghiệp. Đại học Dược Hà Nội.

60. **Lê Đức Mười** (2018), *Xác định một số corticoid trộn trái phép trong chế phẩm đông dược bằng HPLC*, Khoá luận tốt nghiệp. Đại học Dược Hà Nội.
61. **Phạm Hoài Thu, Đỗ Thị Thúy, Nguyễn Văn Hùng** (2017), Nghiên cứu áp dụng bộ câu hỏi SF-36 trong đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 106 (1).
62. **Biren N. Shah, Pankaj B. Patel, Ankit B. Patel, et al** (2010), Glutinoso – a phyto-pharmacological review, *Pharmacologyonline* 1: 737-753.
63. **Gong W, Zhang N, Cheng G, Zhang Q, He Y, Shen Y, Zhang Q, Zhu B, Zhang Q, Qin L.** (2019), *Rehmannia glutinosa* Libosch Extracts Prevent Bone Loss and Architectural Deterioration and Enhance Osteoblastic Bone Formation by Regulating the IGF-1/PI3K/mTOR Pathway in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats, *Int J Mol Sci*, 15;20(16):3964.
64. **Jianling Liu, Mengjie Pei, Chunli Zheng, et al.** (2013), A Systems-Pharmacology Analysis of Herbal Medicines Used in Health Improvement Treatment: Predicting Potential New Drugs and Targets, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* , Volume 2013.
65. **Guo, X.N., Zhang, R.X., Jia, Z.P., Li, M.X., Wang, J.** (2006), Effects of *Rehmannia glutinosa* oligosaccharides on proliferation of 3T3-L1 adipocytes and insulin resistance, *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*; 31: 403–407.
66. **Xia T, Dong X, Jiang Y, Lin L, Dong Z, Shen Y, Xin H, Zhang Q, Qin L** (2019), Metabolomics Profiling Reveals *Rehmanniae Radix Preparata* Extract Protects against Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Mainly via Intervening Steroid Hormone Biosynthesis, *Molecules*, 24(2):253
67. **Donnapée S, Li J, Yang X, Ge AH, Donkor PO, Gao XM, Chang YX** (2014), *Cuscuta chinensis* Lam.: A systematic review on

- ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional herbal medicine, *J Ethnopharmacol*, 157:292-308.
68. **Hui Mo, Ning Zhang, Huifu Li, et al** (2019), Beneficial effects of *Cuscuta chinensis* extract on glucocorticoid-induced osteoporosis through modulation of RANKL/OPG signals, *Braz. J. Med. Biol. Res*;52(12): 8754.
69. **Adomeniene A, Venskutonis PR** (2022), *Dioscorea* spp.: Comprehensive Review of Antioxidant Properties and Their Relation to Phytochemicals and Health Benefits, *Molecules*, 27(8): 2530.
70. **Salehi B, Sener B, Kilic M, Sharifi-Rad J, Naz R, Yousaf Z, Mudau FN, Fokou PVT, Ezzat SM, El Bishbishy MH, Taheri Y, Lucariello G, Durazzo A, Lucarini M, Suleria HAR, Santini A** (2019), *Dioscorea* Plants: A Genus Rich in Vital Nutra-pharmaceuticals- A Review, *Iran J Pharm Res*, 18(Suppl1):68-89.
71. **Gao X, Liu Y, An Z, Ni J** (2021), Active Components and Pharmacological Effects of *Cornus officinalis*: Literature Review, *Front Pharmacol*;12: 633447.
72. **Tian J.-s., Liu S.-b., He X.-y., Xiang H., Chen J.-l., Gao Y., et al.** (2018), Metabolomics studies on corticosterone-induced PC12 cells: a strategy for evaluating an in vitro depression model and revealing the metabolic regulation mechanism, *Neurotoxicology and Teratology* 69, 27–38
73. **Wang, T., Fan, L., Feng, S. et al** (2022), Network pharmacology of iridoid glycosides from *Eucommia ulmoides* Oliver against osteoporosis, *Sci Rep* 12.
74. **Xing, Y., He, D., Wang, Y., Zeng, W., Zhang, C., Lu, Y., Su, N., Kong, Y., & Xing, X.** (2019), Chemical constituents, biological functions and pharmacological effects for comprehensive utilization of *Eucommia ulmoides* Oliver, *Food Science and Human Wellness*, 8(2), 177-188.

75. **He, X., Wang, J., Li, M., Hao, D., Yang, Y., Zhang, C., He, R., & Tao, R.** (2014), *Eucommia ulmoides* Oliv.: Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine, *Journal of Ethnopharmacology*, 151(1), 78-92.
76. **Kwok SS, Bu Y, Lo AC, Chan TC, So KF, Lai JS, Shih KC** (2019), A Systematic Review of Potential Therapeutic Use of Lycium Barbarum Polysaccharides in Disease, *Biomed Res Int* :4615745.
77. **Wang P, Sun TF, Li G, Zhang HM, Liu FJ, Gao ZH, Cao SN, Sun GD, Du HT, Wang CA, Wang DD, Shi B, Lin L** (2020), The Separation of Antler Polypeptide and Its Effects on the Proliferation and Osteogenetic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, *Evid Based Complement Alternat Med*, 1294151.
78. **Nyirimigabo, E., Xu, Y., Li, Y., Wang, Y., Agyemang, K., & Zhang, Y.** (2014), A review on phytochemistry, pharmacology and toxicology studies of *Aconitum*, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67(1), 1-19.
79. **Zhang, Y** (2002). 1 case of allergic reaction caused by processing cinnamon. *China J. Chin. Mater. Med.* 6, 480
80. **Crawford, P.** (2009), Effectiveness of Cinnamon for Lowering Hemoglobin A1C in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial, *J. Am. Board Fam. Med.*, 22, 507–512.
81. **Yun, J.W.; You, J.R.; Kim, Y.S.; Kim, S.H.; Cho, E.Y.; Yoon, J.H.; Kwon, E.; Jang, J.J.; Park, J.S.; Kim, H.C.; et al.** (2018). In vitro and in vivo safety studies of cinnamon extract (*Cinnamomum cassia*) on general and genetic toxicology. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 95, 115–123.
82. **Kouame, K.; Peter, A.I.; Akang, E.N.; Adana, M.; Moodley, R.; Naidu, E.C.; Azu, O.O.** (2018) Effect of long-term administration of *Cinnamomum cassia* silver nanoparticles on organs (kidneys and liver) of Sprague-Dawley rats, *Turk. J. Biol.*, 42, 498–505.

83. **Zhang C, Fan L, Fan S, Wang J, Luo T, Tang Y, Chen Z, Yu L** (2019),
Cinnamomum cassia Presl: A Review of Its Traditional Uses,
Phytochemistry, Pharmacology and Toxicology, *Molecules*;24(19):3473

PHỤ LỤC 1

THÀNH PHẦN CÁC VỊ THUỐC TRONG BÀI THUỐC

“HỮU QUY HOÀN”

1. Thục địa:



Tên khoa học: [*Rehmannia glutinosa* (Gaertn.) Libosch.], họ Hoa mõm chó (*Scrophulariaceae*).

Tính vị quy kinh: Cam, ôn. Vào các kinh can, thận, tâm.

Công dụng: Tư âm, bổ huyết, ích tinh, tủy. Chủ trị: Can, thận âm hư, thất lung đầu gối mỏi yếu, cốt chung, triều nhiệt, mồ hôi trộm, di tinh, âm hư ho suyễn, háo khát, huyết hư, đánh trống ngực hồi hộp, kinh nguyệt không đều, rong huyết, chóng mặt ù tai, mắt mờ, táo bón.

Cách dùng, liều dùng: Ngày dùng từ 9-15g, dạng thuốc sắc hoặc hoàn. Thường phối hợp với các vị thuốc khác [30], [31].

2. Hoài sơn (Sơn dược):



Tên khoa học: (*Dioscorea persimilis* Prain et Burkill), họ Củ nâu (*Dioscoreaceae*).

Tính vị quy kinh: Cam, bình. Vào các kinh tỳ vị, phế, thận.

Tác dụng dược lý:

+ Chất mucin hoà tan trong nước; trong điều kiện acid loãng và nhiệt độ phân giải thành chất protit và hydratcarbon. Có tính chất bổ.

+ Ở nhiệt độ 45-55°C khả năng thủy phân chất đường của men trong vị thuốc rất cao, trong acid loãng trong 3 giờ có thể tiêu hoá 5 lần trọng lượng đường.

+ Thực Phụ (Nhật Bản) đã dùng Sơn dược chữa khỏi một trường hợp đái tháo đường đã dùng insulin không khỏi.

Công dụng: Bổ tỳ, dưỡng vị, chỉ tả, sinh tân, ích phế, bổ thận, sáp tinh.
Chủ trị: Kém ăn, tiêu chảy lâu ngày, phế hư, ho suyễn, di tinh, đái hạ, tiêu khát.
Dược liệu sao cám: Tăng tác dụng kiện tỳ vị

Cách dùng, liều dùng: Ngày dùng 12-30g, dạng thuốc sắc hay thuốc bột [30], [31].

3. Sơn thù:



Tên khoa học: *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc., họ Thù du (*Comaceae*).

Tác dụng dược lý: Theo kết quả nghiên cứu của hệ dược Viện y học Bắc Kinh (1958) thì trong Sơn thù du có 13% saponozit, phản ứng tanin. Theo một tài liệu khác thì trong Sơn thù du có các acid hữu cơ (acid galic, acid malic, acid tatric) và một chất có tinh thể và có độ chảy 245°C, phản ứng acid, ngoài ra còn chứa một glucozit gọi là cocnin.

Trong quả có morronizit, metylmorronizit, sworozit, loganin (Dược học tạp chí, 1973, 93, 30).

Ngoài ra còn có acid ursolic, acid tatric, acid malic, acid gallic và ước chừng 13% saponin. (trung dược chí, 11, 1962, 7).

Trong lá tươi phát hiện thấy vitamin E và C.

Tính vị quy kinh: Toan, sáp, vi ôn. Vào các kinh can, thận.

Công dụng: Bổ can thận, cố tinh sáp niệu. Chủ trị: Di mộng tinh, tiểu tiện nhiều, đái dầm, đau lưng gối, ù tai, mờ hôi nhiều, phụ nữ bị khí hư, rong kinh, rong huyết

Cách dùng, liều dùng: Ngày dùng từ 6 g đến 12 g, dạng thuốc sắc hoặc hoàn tán. Thường phối hợp với các vị thuốc khác [30], [31].

4. Thỏ ty tử:



Tên khoa học: (*Cuscuta australis* R. Br. Hoặc *Cuscuta chinensis* Lam.), họ Tơ hồng (*Cuscutaceae*).

Tính vị quy kinh: Cam, ôn. Vào các kinh can, thận, tỳ.

Thành phần hoá học: Trong hạt Thỏ ty tử người ta mới thấy có một chất nhựa, tính chất glucozit gọi là cuscutin. Hoạt chất khác chưa rõ.

Công dụng: Bổ thận ích tinh, dưỡng can minh mục, kiện tỳ chỉ tả. Chủ trị: Liệt dương, di tinh, đái không cầm được; mắt mờ, mắt hoa, ỉa lỏng.

Cách dùng, liều dùng: Ngày dùng từ 6-12g, dạng thuốc sắc hoặc hoàn tán. Thường phối hợp với các vị thuốc khác [30], [31].

5. Đỗ trọng:



Tên khoa học: *Eucommia ulmoides* Oliv., họ Đỗ trọng (*Eucommiaceae*).

Tính vị quy kinh: Cam, ôn. Vào các kinh can, thận.

Tác dụng dược lý: N.V.Sapdinsoi (Phòng dược lý viện VNIFI, Liên Xô cũ – 1950) đã nghiên cứu và xác định Đỗ trọng không có độc. Với liều vừa phải, có tác dụng kích thích. Với liều cao có tác dụng ức chế hệ thống thần kinh trung

ương, nhất là vùng vỏ não. Tác dụng hạ huyết áp do tác dụng trên trung tâm vận mạch ở hành tuỷ. Đỗ trọng còn có tác dụng làm mạnh sự co bóp của cơ tim.

Công dụng: Bổ can thận, mạnh gân cốt, an thai, hạ áp. Chủ trị: Can thận bất túc, đau nhức lưng gối, xương khớp, gân cốt vô lực, di tinh, liệt dương, động thai ra máu, lưu thai chóng mặt, hoa mắt, tăng huyết áp.

Cách dùng, liều dùng: Ngày dùng từ 6-9, dạng thuốc sắc hoặc tán [30], [31].

6. Câu kỷ tử:



Tên khoa học: *Lycium barbarum* L., họ Cà (*Solanaceae*)

Tính vị quy kinh: Cam, bình. Quy vào các kinh phế, can, thận.

Thành phần hoá học: trong Kỷ tử có chừng 0.09% chất betain $C_5H_{11}O_2N$. Theo Từ Quốc Vân và Triệu Thủ Huân trong 100g quả có 3,96mg caroten, 150mg Calci, 6.7mg P, 3.4mg Fe, 3mg Vitamin C, 1.7mg acid nicotinic, 0.23mg amon sunfat.

Công dụng: Tư bổ can, thận, ích tinh, sáng mắt. Chủ trị: Hư lao biểu hiện đau thắt lưng, đầu gối, chóng mặt, ù tai, nội nhiệt gây tiểu đường, huyết hư, mờ mắt

Cách dùng, liều dùng: Ngày dùng từ 6-12g, dạng thuốc sắc, ngâm rượu, hoàn tán [30], [31].

7. Lộc giác giao:



Tên khoa học: Colla Cornus Cervi

Thành phần hoá học: Thành phần chủ yếu là chất lượng keratin cùng loại với chất gelatin. Thành phần hoá học của keratin thay đổi tùy theo nguồn gốc, nhưng chứa rất nhiều sunfua dưới hình thức acid amin, xystein và acid có sunfua không có amin, ngoài ra còn chứa acid amin tyrosin. Những acid amin như acid glutamic, lysin, xystein, leuxin và tyrosin đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì và phát triển cơ thể.

Ngoài ra chúng ta biết rằng gelatin có tác dụng cầm máu.

Tính vị quy kinh: Cam, hàn, ôn. Vào các kinh thận, can.

Công dụng: Ôn bổ can, thận, ích tinh, dưỡng huyết. Chủ trị: Liệt dương hoạt tinh, thất lưng đầu gối mỗi có cảm giác lạnh, hư lao gây còm, đại tiểu tiện ra máu, băng huyết, rong huyết.

Cách dùng, liều dùng: Ngày dùng 3-6g, hòa với nước ấm rồi uống hoặc ăn với cháo nóng (hoà tan trước rồi mới uống) [30], [31].

8. Phụ tử:



Tên khoa học: Aconitum fortunei Hemsl. hoặc Aconitum carmichaeli Debx.), họ Hoàng liên (*Ranunculaceae*).

Bộ phận dùng: Phụ tử là rễ củ nhánh đã phơi hay sấy khô của cây Ô đầu

Tính vị quy kinh: Tân, cam, đại nhiệt, có độc. Vào các kinh tâm, thận, tỳ.

Thành phần hoá học: Qua các tài liệu của Trung Quốc và Nhật Bản, trong phụ tử Trung Quốc cũng có những hoạt chất như Ô đầu, có 3 ancaloit chính: aconitin, aconin và benzoylacotin. Aconitin độc chất chiếm 9/10 tổng số ancaloit trong củ.

Công dụng: Hồi dương cứu nghịch, bổ hòa trợ dương, tán hàn, chỉ thống.
Chủ trị: Chứng vong dương, thoát dương; chân tay lạnh, đau nhức xương khớp, lưng gối đau lạnh, chân tay phù nề.

Cách dùng, liều dùng: Ngày dùng 4 -12g dược liệu đã bào chế đạt tiêu chuẩn giới hạn aconitin, dạng thuốc sắc [30], [31].

9. Quế:



Tên khoa học: *Cinnamomum cassia Presl.*, họ Long não (*Lauraceae*).

Bộ phận dùng: Vỏ thân hoặc vỏ cành đã chế biến và phơi khô của cây Quế.

Tính vị quy kinh: Tân, cam, đại nhiệt. Vào các kinh thận, tỳ, tâm, can.

Tác dụng dược lý:

Công dụng: Bổ hòa trợ dương tán hàn, chỉ thống, hoạt huyết thông kinh.

Chủ trị: Lưng gối đau lạnh, bụng đau lạnh, nôn mửa, tiêu chảy, bế kinh, đau bụng kinh, phù thũng, tiểu tiện rối loạn (đái không thông lợi, đái nhiều lần).

Cách dùng, liều dùng: Ngày dùng từ 1-4g, dạng thuốc hãm, hoặc thuốc hoàn tán [30], [31].

10. Đương quy:



Tên khoa học: *Angelica sinensis (Oliv) Diels.* Họ Hoa tán (*Apiaceae*)

Bộ phận dùng: Rễ đương quy (*Raddix Angelicase Sinensis*)

Tính vị quy kinh: Vị ngọt, cay ôn. Quy kinh Can Tâm Tỳ.

Tác dụng dược lý:

+Tác dụng trên tử cung và các cơ trơn: Trên tử cung, Đương quy có 2 loại tác dụng: một loại gây kích thích, một loại gây ức chế.

+ Tác dụng trên khu thần kinh: Theo sự nghiên cứu của một tác giả Nhật Bản (Tửu tinh hoà thái lang, 1933) tinh dầu của Đương quy có tác dụng trấn tĩnh đại não.

+ Tác dụng trên huyết áp và hô hấp: Theo Schmit. Y Bác An và Trần Khắc Khôi (1924 Chinese Med. J. 38; 362) tinh dầu của Đương quy có tác dụng hạ huyết áp nhưng thành phần không bay hơi của Đương quy lại có tính chất làm co cơ trơn ở thành mạch máu làm cho huyết áp tăng cao.

+ Tác dụng trên cơ tim: Theo Ngụy Liên Cơ (1950 Sinh lý học báo 20 (2); 105-110-Trung văn) thì tác dụng trên tim của Đương quy giống tác dụng của quinidin.

+Có tác dụng bảo vệ gan, phòng ngừa glycogen gan giảm thấp.

Công dụng: Bổ huyết, hoạt huyết, điều kinh, giảm đau, nhuận tràng. Chủ trị: Huyết hư, chóng mặt. Kinh nguyệt không đều, bế kinh, đau bụng kinh, táo bón do huyết hư. Phong thấp tê đau, sung đau do sang chấn.

Toàn quy: Hoà huyết (vừa bổ huyết vừa hoạt huyết)

Quy vĩ: Hoạt huyết hoá ứ.

Quy thân: Dưỡng huyết bổ huyết

Quy đầu: Chỉ huyết.

Cách dùng, liều dùng: 5-15g [30], [31].

PHỤ LỤC 2

BẢNG TIÊU CHUẨN PHÂN MỨC ĐỘ VÀ LƯỢNG HOÁ CÁC CHỨNG TRẠNG YHCT THEO CÔNG THỨC NIMODIPIN

STT	Phân loại triệu chứng	Nhẹ	Trung bình	Nặng
1	Lung gối mỗi yếu	Lung gối mỗi yếu mức độ nhẹ	Lung gối mỗi yếu có lúc đau nhức	Lung gối mỗi yếu, đau nhức thường xuyên
2	Suy giảm chức năng sinh lý	Chức năng sinh lý giảm nhẹ	Nhu cầu không thường xuyên	Liệt dương hoặc vô sinh
3	Sợ hàn chi lạnh	Hơi sợ lạnh	Sợ hàn, tứ chi lạnh	Sợ lạnh rõ, toàn thân ớn lạnh, chườm ấm không đỡ
4	Tinh thần mệt mỏi	Tinh thần mệt mỏi	Tinh thần mệt mỏi không phấn chấn	Tinh thần mệt mỏi không phấn chấn, phản ứng chậm chạp
5	Tiểu đêm nhiều lần	Tiểu đêm 2 lần	Tiểu đêm 3 lần	Tiểu đêm 4 lần trở lên
6	Phù chi dưới	Chi dưới phù, ấn hơi lõm	Chi dưới phù, ấn lõm nhiều	Phù cứng chi dưới
7	Vận động hụt hơi	Hụt hơi sau đi bộ	Hụt hơi khi leo cầu thang	Hễ hoạt động là hụt hơi
8	Tóc khô, răng lung lay	Tóc không bóng mượt, răng hơi lung lay	Tóc khô, răng yếu lung lay	Tóc khô, răng yếu rụng

Bảng tính điểm:

	Không	Nhẹ	Trung bình	Nặng
Triệu chứng chính	0 điểm	2 điểm	4 điểm	6 điểm
Triệu chứng phụ	0 điểm	1 điểm	2 điểm	3 điểm

$$\text{Công thức tính} = \frac{\text{Điểm số trước điều trị} - \text{Điểm số sau điều trị}}{\text{Điểm số trước điều trị}} \times 100\%$$

So sánh điểm triệu chứng lâm sàng theo YHCT vào các thời điểm trước và sau điều trị 30 ngày giữa hai nhóm nghiên cứu và đối chứng.

Tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả điều trị:

* Tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả điều trị chứng hậu:

1. Tốt: Các chứng trạng lâm sàng, triệu chứng bệnh của thể thận dương hư suy hết hoặc cơ bản hết, điểm chứng hậu giảm $\geq 95\%$.
2. Khá: Các chứng trạng lâm sàng, triệu chứng bệnh của thể thận dương hư suy cải thiện rõ rệt, điểm chứng hậu giảm $\geq 70\% < 95\%$.
3. Trung bình: Các chứng trạng lâm sàng, triệu chứng bệnh của thể thận dương hư suy có chuyển biến tốt, điểm chứng hậu giảm $\geq 30\% < 70\%$.
4. Kém: Các chứng trạng lâm sàng, triệu chứng bệnh của thể thận dương hư suy cải thiện không rõ, điểm chứng hậu giảm $< 30\%$.

* Chỉ tiêu chứng trạng và triệu chứng bệnh theo YHCT: mỗi chứng trạng và triệu chứng bệnh được đánh giá riêng lẻ.

PHỤ LỤC 3

ĐIỂM CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG SF-36

Câu 1. Nhìn chung, anh /chị cho rằng sức khỏe của mình là:

1. Tuyệt vời 2. Rất tốt 3. Tốt 4. Vừa phải 5. Tồi

Câu 2. Anh/chị đánh giá thế nào về sức khỏe hiện tại của mình so với một năm trước?

1. Tốt hơn nhiều so với một năm trước
2. Tốt hơn một chút so với một năm trước
3. Như nhau
4. Tồi hơn một chút so với một năm trước
5. Tồi hơn nhiều so với một năm trước

GIỚI HẠN HOẠT ĐỘNG

Những câu sau đây đề cập đến những hoạt động thường ngày của anh/chị. Tình trạng sức khỏe hiện nay của anh/chị có gây cản trở các hoạt động này không và nếu có thì ở mức độ nào?

1-Có cản trở nhiều 2-Có cản trở ít 3-Không cản trở

TT	Vấn đề	1	2	3
3	Hoạt động mạnh như chạy, mang vật nặng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Hoạt động trung bình như đẩy máy hút bụi, chơi gôn, di chuyển 1 cái bàn...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Nhấc hoặc mang các tạp phẩm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Trèo vài lượt cầu thang	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Trèo một lượt cầu thang	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Quỳ, uốn hoặc cúi người	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Đi bộ nhiều hơn 2km	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Đi bộ vài đoạn đường	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Đi bộ một đoạn đường	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Tắm hoặc tự mặc quần áo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CÁC VẤN ĐỀ VỀ SỨC KHỎE THỂ CHẤT

Trong 4 tuần vừa qua, anh/chị có gặp phải vấn đề nào dưới đây liên quan đến công việc hoặc các hoạt động thường ngày do các vấn đề về sức khỏe thể chất?

1-Có 2-Không

TT	Vấn đề	1	2
13	Giảm thời gian dành cho công việc hoặc các hoạt động khác	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Hoàn thành kém hơn khả năng của mình	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Bị hạn chế trong công việc hoặc các hoạt động khác	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Có khó khăn khi thực hiện công việc hoặc các hoạt động khác (ví dụ phải nỗ lực nhiều hơn)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CÁC VẤN ĐỀ VỀ SỨC KHỎE TINH THẦN

Trong 4 tuần vừa qua, anh/chị có gặp phải vấn đề nào dưới đây liên quan với công việc hoặc hoạt động thường ngày do các vấn đề sức khỏe tinh thần gây ra không (như trầm cảm, lo lắng)?

1-Có 2-Không

TT	Vấn đề	1	2
17	Giảm thời gian dành cho công việc hoặc các hoạt động khác	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Hoàn thành kém hơn khả năng của mình	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Không thể thực hiện công việc hoặc các hoạt động khác cẩn thận như bình thường	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

HOẠT ĐỘNG XÃ HỘI

Câu 20. Các vấn đề về tinh thần có cản trở các hoạt động xã hội bình thường của anh/chị với gia đình, bạn bè và hàng xóm không?

1. Không
2. Một chút
3. Vừa phải
4. Nhiều
5. Rất nhiều

SỰ ĐAU ĐÓN

Câu 21. Trong 4 tuần vừa qua, cơ thể anh/chị có cảm giác đau đớn ở mức độ nào?

1. Không
2. Rất nhẹ
3. Nhẹ
4. Vừa
5. Nặng
6. Rất nặng

Câu 22. Trong 4 tuần vừa qua, cảm giác đau cản trở hoạt động thường ngày của anh/chị ở mức độ nào?

1. Không
2. Một chút
3. Vừa phải
4. Khá nhiều
5. Hoàn toàn

NGHỊ LỰC VÀ SỰ NHIỆT TÌNH

Đây là những câu hỏi về cảm nhận của anh/ chị và mọi việc đã xảy ra như thế nào với anh/chị trong 4 tuần qua, xin chọn những câu trả lời gần nhất với cảm nghĩ của anh/chị.

Câu 23. Anh/chị có cảm thấy đầy đủ nhiệt huyết không?

1. Luôn luôn
2. Hầu hết thời gian
3. Khá thường xuyên
4. Đôi khi
5. Ít khi

24. Anh/chị có phải là người hay lo lắng không?

1. Luôn luôn

- 2. Hầu hết thời gian
- 3. Khá thường xuyên
- 4. Đôi khi
- 5. Ít khi

25. Anh/chị có cảm thấy buồn đến mức không có gì làm mình vui được?

- 1. Luôn luôn
- 2. Hầu hết thời gian
- 3. Khá thường xuyên
- 4. Đôi khi
- 5. Ít khi

26. Anh/chị có cảm thấy được bình yên không?

- 1. Luôn luôn
- 2. Hầu hết thời gian
- 3. Khá thường xuyên
- 4. Đôi khi
- 5. Ít khi

27. Anh/chị có giàu năng lượng sống không?

- 1. Luôn luôn
- 2. Hầu hết thời gian
- 3. Khá thường xuyên
- 4. Đôi khi
- 5. Ít khi

28. Anh/chị có cảm thấy buồn nản không?

- 1. Luôn luôn
- 2. Hầu hết thời gian
- 3. Khá thường xuyên
- 4. Đôi khi
- 5. Ít khi

29. Anh/chị có cảm thấy kiệt sức không?

- 1. Luôn luôn

- 2. Hầu hết thời gian
- 3. Khá thường xuyên
- 4. Đôi khi
- 5. Ít khi

30. Anh/chị có phải là người hạnh phúc?

- 1. Luôn luôn
- 2. Hầu hết thời gian
- 3. Khá thường xuyên
- 4. Đôi khi
- 5. Ít khi

31. Anh/chị có cảm thấy mệt mỏi không?

- 1. Luôn luôn
- 2. Hầu hết thời gian
- 3. Khá thường xuyên
- 4. Đôi khi
- 5. Ít khi

HOẠT ĐỘNG XÃ HỘI

32. Trong 4 tuần vừa qua, tình trạng sức khỏe thể chất và các vấn đề về tinh thần đã cản trở hoạt động xã hội của anh/chị ở mức độ nào

- 1. Luôn luôn
- 2. Hầu hết thời gian
- 3. Đôi khi
- 4. Ít khi
- 5. Không lúc nào

TÌNH HÌNH SỨC KHỎE CHUNG

Các khẳng định sau đây đúng hay sai ở mức độ nào với anh/chị?

Câu 33. Tôi cảm thấy dễ ốm hơn người khác

- 1. Hoàn toàn đúng

- 2. Gần đúng
- 3. Không biết
- 4. Hầu như sai
- 5. Hoàn toàn sai

Câu 34. Tôi khỏe mạnh như tất cả những người tôi biết

- 1. Hoàn toàn đúng
- 2. Gần đúng
- 3. Không biết
- 4. Hầu như sai
- 5. Hoàn toàn sai

Câu 35. Tôi cho rằng sức khỏe của mình đang xấu đi

- 1. Hoàn toàn đúng
- 2. Gần đúng
- 3. Không biết
- 4. Hầu như sai
- 5. Hoàn toàn sai

36. Sức khỏe của tôi tuyệt vời

- 1. Hoàn toàn đúng
- 2. Gần đúng
- 3. Không biết
- 4. Hầu như sai
- 5. Hoàn toàn sai

Thang điểm SF36 được phân loại dựa trên 3 lĩnh vực: sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần và chất lượng cuộc sống nói chung được phân thành 3 mức dựa vào số điểm.

Câu hỏi	Mức độ đồng ý	Điểm
1, 2, 20, 22, 34, 36	1	100
	2	75
	3	50

	4	25
	5	0
3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	1	0
	2	5
	3	100
21, 23, 26, 27, 30	1	100
	2	80
	3	60
	4	40
	5	20
	6	0
13, 14, 15, 16, 17, 18, 19	1	0
	2	100
24, 25, 28, 29, 31	1	0
	2	20
	3	40
	4	60
	5	80
	6	100
32, 33, 35	1	0
	2	25
	3	50
	4	75
	5	100

Sau khi cho điểm cho từng câu hỏi, tiến hành tính điểm trung bình của 8 yếu tố sau

Yếu tố	Số lượng câu hỏi	Câu hỏi
Hoạt động thể lực	10	3-12

Chức năng thể lực	4	13-16
Cảm giác đau	2	21, 22
Hoạt động sức khỏe chung	5	1, 33-36
Sức sống	4	23, 27, 29, 31
Hoạt động xã hội	2	20, 32
Chức năng cảm xúc	3	17-19
Sức khỏe tâm lý	5	24-26, 28, 30

Sau đó, phân loại mức độ chất lượng cuộc sống theo bảng dưới dựa trên số điểm trung bình

Mức độ	Điểm tổng của các hạng mục
Kém	0 – 25
Trung bình kém	26 – 50
Trung bình khá	51 – 75
Khá - Tốt	76 – 100

PHỤ LỤC 4
MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Số BA của Viện: Số TT nghiên cứu:

I. PHẦN HÀNH CHÍNH

Họ và tên bệnh nhân: Tuổi: Nam/Nữ

Nghề nghiệp:

Địa

chỉ:

Ngày vào viện: Ngày ra viện: Tổng số ngày điều trị:

II. PHẦN CHUYÊN MÔN

1. Lý do vào viện:

2. Bệnh sử:

.....

.....

.....

.....

.....

Tiền sử:

Bản thân: Quá trình dùng thuốc Corticoid:

Loại dùng:.....

Đường dùng:.....

Liều lượng dùng quy đổi ra Hydrocortison.....

Thời gian phát bệnh..... năm.

Điều trị: Thường xuyên Ngắt quãng Không điều trị

Bệnh khác đã mắc:

Gia đình: có người thân cùng huyết thống mắc bệnh không?.....

.....

Khám

Cân nặng (kg): Chiều cao (m): BMI:

Mạch (lần/phút):; Nhiệt độ (⁰C):

3	Sợ hàn chi lạnh												
	Thứ chứng	K	Nh	TB	N	K	Nh	TB	N	K	Nh	TB	N
4	Tinh thần mệt mỏi												
5	Tiểu đêm nhiều												
6	Phù chi dưới												
7	Vận động hụt hơi												
8	Tóc khô rụng lung lay												
	Tổng điểm												

Cách tính điểm

- Chủ chứng: Không (1): 0đ - Nhẹ (2): 2đ - Trung bình (3): 4đ - Nặng (4): 6đ

- Thứ chứng: Không (1): 0đ - Nhẹ (2): 1đ - Trung bình (3): 2đ - Nặng (4): 3đ

7. Bảng theo dõi các chỉ số cận lâm sàng

7.1. Theo dõi cortisol 8h trước và sau điều trị

Chỉ số	D ₀	D ₂₈
Cortisol 8h		

7.2. Theo dõi một số chỉ số cận lâm sàng trước điều trị

Chỉ số		Khoảng tham chiếu	D ₀
Công thức máu			
1	Hồng cầu (T/L)	4.0 - 5.4	
2	Hemoglobin (g/L)	125 - 160	
3	Bạch cầu (G/L)	4.0 - 10	
4	Tiểu cầu (G/L)	150 - 450	
Sinh hoá máu			
5	AST (U/L)	Nam: ≤ 37 - Nữ ≤	

		31	
6	ALT (U/L)	Nam < 41 - Nữ < 31	
7	Creatinin (nmol/l)	Nam 62 - 120 Nữ 53 - 100	
8	Ure (mmol/l)	2.5 - 7.5	
Điện giải đồ			
9	Kali (mmol/l)	3.5 - 5.5	
10	Natri (mmol/l)	135 - 145	
11	Clo (mmol/l)	98 - 106	
12	Calci TP (mmol/l)	2,15 - 2,6	
13	Calci ion hoá (mmol/l)	1,17 - 1,29	

8. Theo dõi các triệu chứng khác (nếu có)

.....

Ngày tháng năm 2022

Người làm bệnh án

CAM KẾT TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Kính thưa Ông/Bà

Nghiên cứu viên: BS.Nguyễn Thị Khánh Linh

Đơn vị chủ trì: Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.

Tôi viết bản thông báo này gửi đến Ông/Bà với mong muốn Ông/Bà tham gia vào nghiên cứu “Đánh giá kết quả của bài thuốc Hữu quy hoàn hỗ trợ điều trị suy thượng thận mạn do dùng corticoid”

Mẫu thông tin dưới đây dành cho Ông/Bà chấp thuận tham gia nghiên cứu.

I. THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU

1) Mục đích nghiên cứu

Suy thượng thận do điều trị bằng glucocorticoid là nguyên nhân thường gặp nhất trong các nguyên nhân suy thượng thận thứ phát. Bài thuốc cổ phương “Hữu quy hoàn” đã được ứng dụng nhiều trên lâm sàng để chữa chứng thận dương hư với các biểu hiện tương tự với các triệu chứng của suy thượng thận mạn theo y học hiện đại trên lâm sàng rất có hiệu quả ở nước ngoài nhưng ở Việt Nam vẫn chưa có nghiên cứu cụ thể nào. Do đó để giảm thiểu tác dụng phụ khi phải dùng các hoá dược điều trị lâu dài và nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân chúng tôi tiến hành nghiên cứu hiệu quả hỗ trợ của bài thuốc Hữu quy hoàn trên bệnh nhân suy thượng thận do dùng corticoid.

2) Tiến hành nghiên cứu

Nghiên cứu của tôi tiến hành bằng cách phỏng vấn nội dung dựa vào bảng câu hỏi trên phiếu khảo sát.

Đối tượng: Ông/Bà được chẩn đoán, điều trị suy thượng thận mạn do corticoid được điều trị tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh và Bệnh viện Nội tiết Trung Ương từ tháng 06/2022 – 03/2023.

Quá trình thu thập thông tin sẽ ngừng lại ngay nếu Ông/Bà có nhu cầu cần chăm sóc y tế ngay hoặc nhân viên y tế tại khoa điều trị cần tiến hành các công tác thăm khám điều trị cho Ông/Bà.

3) Lợi ích khi tham gia nghiên cứu

Sự tham gia của Ông/Bà góp phần quan trọng vào kết quả của nghiên cứu đánh giá kết quả hỗ trợ của bài thuốc Hữu quy hoàn trên bệnh nhân suy thượng thận mạn do dùng corticoid giúp nghiên cứu mang tính khách quan, khoa học hơn, giúp nâng cao hiệu quả điều trị sau này.

Trong quá trình trao đổi, Ông/Bà có thể được tư vấn sức khoẻ từ nghiên cứu viên hoặc cộng tác viên nếu cần.

4) Bất lợi khi tham gia nghiên cứu

Ông/Bà sẽ được xử lý theo phác đồ của Bộ Y tế trong trường hợp có diễn biến bất lợi. Ngoài những điều nêu trên, không còn tác động nào khác lên Ông/Bà.

5) Người liên hệ

Nếu Ông/bà có bất cứ thắc mắc gì, xin liên hệ với tôi.

Số điện thoại: 098 879 0933 gặp Bác sĩ Linh.

Hoặc Email: nguyengkhanhlinhyhct@gmail.com.

6) Sự tự nguyện tham gia

Ông/Bà được quyền tự quyết định, không hề bị ép buộc tham gia.

Ông/Bà có thể rút lui ở bất kỳ thời điểm nào mà không bị ảnh hưởng đến điều trị/chăm sóc mà Ông/Bà được hưởng.

7) Tính bảo mật

Họ tên của Ông/Bà được ghi trong phiếu thông tin là: Họ, Chữ lót và Chữ cái đầu của tên.

Ông/Bà không cần cung cấp địa chỉ chi tiết, cách thức liên lạc.

Mọi thông tin Ông/Bà cung cấp chỉ được sử dụng cho mục tiêu nghiên cứu. Sau khi xử lý, thông tin sẽ công bố dưới dạng tỷ lệ phần trăm (%), không trình bày dưới dạng cá nhân và không có dấu hiệu nhận dạng.

II. CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

1) Người tham gia nghiên cứu

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây, đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này. Tôi đã nói chuyện trực tiếp với nghiên cứu viên và được trả lời thỏa đáng tất cả các câu hỏi. Tôi nhận

một bản sao của Bản Thông tin cho người tham gia nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu này. Tôi tự nguyện đồng ý tham gia.

Chữ ký của người tham gia:

Họ tên: Chữ ký:

Ngày tháng năm:

2. *Chữ ký của Nghiên cứu viên/người lấy chấp thuận*

Tôi, người ký tên dưới đây, xác nhận rằng Ông/Bà tham gia nghiên cứu ký bản chấp thuận đã đọc toàn bộ bản thông tin trên đây, các thông tin này đã được giải thích cặn kẽ cho Ông/Bà và Ông/Bà đã hiểu rõ bản chất, các nguy cơ và lợi ích của việc Ông/Bà khi tham gia vào nghiên cứu này.

Họ tên: Chữ ký:

Ngày tháng năm:

BỆNH VIỆN TUỆ TĨNH CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**Độc lập – Tự do – Hạnh phúc****DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU**

- Tên đề tài: Đánh giá kết quả của bài thuốc “Hữu quy hoàn” hỗ trợ điều trị suy thượng thận mạn tính do dùng Corticoid.

- Giáo viên hướng dẫn: PGS.TS. Trần Thị Thu Vân

STT	Mã BN	Họ và tên	Giới	Tuổi	Ngày vào viện	Địa chỉ
1	85219	Đoàn Văn A	Nam	74	03/10/2022	Hà Đông – Hà Nội
2	96474	Trần Văn B	Nam	63	21/02/2023	An Dương – Hải Phòng
3	91370	Lê Thị C	Nữ	72	06/12/2022	Hà Đông – Hà Nội
4	96357	Bùi Anh C	Nam	70	20/02/2023	Ngô Quyền – Hải Phòng
5	97286	Nguyễn Thị Đ	Nữ	72	02/03/2023	Hung Hà – Thái Bình
6	77484	Trần Văn Đ	Nam	68	29/07/2022	Mỹ Đức – Hà Nội
7	81849	Phùng Thị D	Nữ	54	30/08/2022	Nam Trực – Nam Định
8	78283	Cao Thị D	Nữ	72	11/07/2022	Hải Hậu – Nam Định
9	96449	Nguyễn Ngọc H	Nữ	74	21/02/2023	Đông Anh – Hà Nội
10	21133	Đặng Thị H	Nữ	33	22/07/2022	Hà Đông – Hà Nội
11	79586	Dương Thị H	Nữ	65	25/07/2022	Long Biên – Hà Nội
12	96617	Nguyễn Đức H	Nam	55	22/02/2023	Hạ Long – Quảng Ninh
13	34733	Đoàn Thị H	Nữ	60	09/11/2022	Hà Đông – Hà Nội
14	82424	Nguyễn Đức K	Nam	20	29/08/2022	Thanh Oai – Hà Nội
15	94867	Bùi Hồng K	Nữ	50	31/01/2023	Ba Đình – Hà Nội
16	96475	Vũ Bằng K	Nam	43	21/02/2023	Thanh Xuân – Hà Nội
17	96961	Đàm Thị L	Nữ	62	27/02/2023	Hoàn Kiếm – Hà Nội

18	74887	Hà Thị L	Nữ	74	02/06/2022	Chương Mỹ - Hà Nội
19	96960	Vũ Ngọc L	Nam	53	27/02/2023	Hai Bà Trưng – Hà Nội
20	77656	Lưu Thị L	Nữ	76	05/07/2022	Thanh Xuân – Hà Nội
21	96358	Nguyễn Thị M	Nữ	75	20/02/2023	Bắc Từ Liêm – Hà Nội
22	77490	Nguyễn Thị M	Nữ	76	04/07/2022	Hà Đông – Hà Nội
23	84439	Trần Hoài N	Nam	22	26/09/2022	Hà Đông – Hà Nội
24	95702	Nguyễn Thị N	Nữ	62	13/02/2023	Hoài Đức – Hà Nội
25	87427	Văn Thị N	Nữ	88	26/10/2022	Hoài Đức – Hà Nội
26	90729	Phan Thị N	Nữ	70	29/11/2022	Hà Đông – Hà Nội
27	96229	Vũ Thế Q	Nam	71	17/02/2023	Minh Khai – Hà Nội
28	77046	Bùi Thị R	Nữ	71	28/06/2022	Quốc Oai – Hà Nội
29	84952	Đỗ Xuân T	Nam	85	28/09/2022	Nam Từ Liêm – Hà Nội
30	96645	Hoàng T	Nam	71	22/02/2023	Cầu Giấy – Hà Nội
31	96232	Nguyễn Văn T	Nam	37	17/02/2023	Phú Lương – Thái Nguyên
32	4297	Tạ Thị T	Nữ	60	30/11/2022	Thanh Xuân – Hà Nội
33	79527	Nguyễn Thị V	Nữ	65	25/07/2022	Thanh Oai – Hà Nội
34	89269	Lê Thị V	Nữ	63	15/11/2022	Gia Lâm – Hà Nội
35	80521	Nguyễn Thị Y	Nữ	58	04/08/2022	Thường Tín – Hà Nội

Ngày 27 tháng 3 năm 2023

**XÁC NHẬN CỦA GIÁO VIÊN
HƯỚNG DẪN**

**XÁC NHẬN CỦA PHÒNG KẾ
HOẠCH TỔNG HỢP**

PGS. TS. Trần Thị Thu Vân

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

- Tên đề tài: Đánh giá kết quả của bài thuốc “Hữu quy hoàn” hỗ trợ điều trị suy thận mạn tính do dùng Corticoid.
- Học viên thực hiện: Nguyễn Thị Khánh Linh
- Giáo viên hướng dẫn: PGS.TS. Trần Thị Thu Vân

STT	Mã BN	Họ và tên	Giới	Tuổi	Ngày vào viện	Địa chỉ
1	161220	Nguyễn Văn A	Nam	59	27/09/2022	Ý Yên – Nam Định
2	235034	Lại Quang C	Nam	63	16/12/2022	Khoái Châu – Hưng Yên
3	216912	Trịnh Thị C	Nữ	40	29/11/2022	Hải An – Hải Phòng
4	195900	Nguyễn Văn C	Nam	62	03/11/2022	Mỹ Đức – Hà Nội
5	119689	Đặng Thị D	Nữ	42	18/08/2022	Hoài Đức – Hà Nội
6	107477	Đặng Thanh H	Nam	12	05/08/2022	Lục Nam – Bắc Giang
7	191205	Lưu Đức H	Nam	65	29/10/2022	Lạng Giang – Bắc Giang
8	224451	Nông Thị H	Nữ	55	05/12/2022	Trùng Khánh – Cao Bằng
9	108234	Trương Thị H	Nữ	53	09/08/2022	Lạng Giang – Bắc Giang
10	200907	Hoàng Thị H	Nữ	61	09/11/2022	Xuân Trường – Nam Định
11	96035	Nguyễn Thị H	Nữ	58	26/07/2022	Thường Tín – Hà Nội
12	247160	Nguyễn Thị Tuyết L	Nữ	69	29/12/2022	Đông Đa – Hà Nội
13	154941	Nguyễn Huy L	Nam	30	20/09/2022	Thường Tín – Hà Nội
14	149306	Bùi Thị M	Nữ	55	14/09/2022	Đông Anh – Hà Nội
15	141870	Nguyễn Thị M	Nữ	47	12/09/2022	Tiên Du – Bắc Ninh

16	223685	Bùi Thị M	Nữ	72	04/12/2022	Lạc Sơn – Hoà Bình
17	130048	Hoàng Thị N	Nữ	30	24/08/2022	Kiến An – Hải Phòng
18	227668	Tổng Công N	Nam	68	08/12/2022	Bình Lục – Hà Nam
19	229936	Nguyễn Thị N	Nữ	54	05/12/2022	Ninh Giang – Hải Dương
20	185113	Nguyễn Phương N	Nữ	45	02/11/2022	Gia Lâm – Hà Nội
21	156666	Dương Thị N	Nữ	59	21/09/2022	Tân Yên – Bắc Giang
22	158779	Trần Thị Kim O	Nữ	48	27/09/2022	Lê Chân – Hải Phòng
23	124729	Dương Văn P	Nam	46	22/08/2022	Kim Bảng – Hà Nam
24	229481	Lê Thị Hồng P	Nữ	54	09/12/2022	Xuân Trường – Nam Định
25	100717	Lỗ Văn Q	Nam	67	28/07/2022	Hoàng Mai – Hà Nội
26	229808	Thái Thị S	Nữ	52	26/12/2022	Tiền Hải – Thái Bình
27	194577	Nguyễn Thị Kim T	Nữ	34	03/11/2022	Hoàng Mai – Hà Nội
28	224563	Nguyễn Văn T	Nam	59	05/12/2022	Lý Nhân – Hà Nam
29	209994	Đỗ Thị T	Nữ	35	21/11/2022	Chương Mỹ - Hà Nội
30	124731	Hồ Thị T	Nữ	46	22/08/2022	Kim Bảng – Hà Nam
31	121342	Lương Văn T	Nam	48	18/08/2022	Phan Rang – Ninh Thuận
32	236262	Hoàng Xuân V	Nam	73	17/12/2022	Nghi Sơn – Thanh Hoá
33	169502	Dương Thị V	Nữ	46	06/10/2022	Thường Tín – Hà Nội
34	195728	Vũ Văn X	Nam	70	03/11/2022	Kim Sơn – Ninh Bình
35	154800	Phạm Thị X	Nữ	51	20/09/2022	An Dương – Hải Phòng

Ngày 27 tháng 3 năm 2023

**GIÁM ĐỐC
BỆNH VIỆN**

**P. ĐT-NCKH-
HTQT**

**P. KẾ HOẠCH
TỔNG HỢP**

NGƯỜI THỰC HIỆN

Nguyễn Thị Khánh Linh