

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



LÊ QUỐC BẢO

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA BÀI THUỐC TL-HV
ĐIỀU TRỊ TĂNG SINH LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT
THỂ ĐÀM TRỆ HUYẾT Ứ**

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



LÊ QUỐC BẢO

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA BÀI THUỐC TL-HV
ĐIỀU TRỊ TĂNG SINH LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT
THỂ ĐÀM TRỆ HUYẾT Ứ**

Chuyên ngành Y học cổ truyền

Mã số: 8720115

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS. TS. Đoàn Quang Huy
2. PGS. TS. Trần Văn Thanh

HÀ NỘI – 2021

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận văn này, tôi luôn nhận được sự giúp đỡ tận tình của nhà trường, bệnh viện, thầy cô, gia đình và bạn bè.

Tôi xin trân trọng cảm ơn:

- Ban giám hiệu, phòng Đào tạo sau đại học, các bộ môn của Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam

- Ban giám đốc, các phòng ban - Bệnh viện Tuệ Tĩnh

- Ban Giám đốc, các phòng ban – Bệnh viện Châm cứu Trung ương

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin gửi lời cảm ơn tới PGS.TS. Đoàn Quang Huy và PGS.TS. Trần Văn Thanh, hai người thầy đã trực tiếp dạy dỗ, hướng dẫn, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và thực hiện luận văn này.

Các thầy cô trong hội đồng thông qua đề cương và hội đồng chấm luận văn tốt nghiệp, những thầy cô Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam đã cho tôi những chỉ dẫn quý báu, tạo điều kiện thuận lợi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Cuối cùng, tôi xin được cảm ơn và dành tình cảm thân thương tới gia đình, bạn bè và đồng nghiệp tại Trung tâm đào tạo và chỉ đạo tuyển, khoa điều trị và chăm sóc trẻ tự kỷ Bệnh viện Châm cứu Trung ương – nơi tôi đang công tác đã luôn bên cạnh động viên, chia sẻ cùng tôi trong thời gian học tập và nghiên cứu.

Xin chân thành cảm ơn!

Lê Quốc Bảo

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Lê Quốc Bảo, học viên lớp cao học khóa 11, chuyên ngành Y học cổ truyền – 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 của PGS. TS. Đoàn Quang Huy và PGS.TS. Trần Văn Thanh.

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, đã được xác nhận và chấp nhận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2021

Tác giả luận văn

Lê Quốc Bảo

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng Việt	Tiếng Anh
ALT	Chỉ số enzyme gan	Alanin Trasamiase
AST	Chỉ số enzyme gan	Aspartate Trasamiase
AUA	Hiệp hội Tiết niệu Hoa Kỳ	American Urological Association
BFGF	Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi	Basic Fibroblast Growth Factor
BPH	Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt	Benign prostatic hyperplasia
CLCS	Chất lượng cuộc sống	
EGF	Yếu tố tăng trưởng biểu bì	Epithelial Growth Factor
FSH	Nội tiết tố kích thích nang trứng	Follicle Stimulating Hormon
HoLEP	Bóc nhân tuyến tiền liệt bằng laser Holmium	Holmium Laser Enucleation of the Prostate
IGF	Yếu tố tăng trưởng giống Insullin	Insullin like Grow Factor
KT	Kích thước	
IPSS	Thang điểm đánh giá triệu chứng của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt	International Prostate Symptom Score
LH	Nội tiết tố kích thích hoàng thể	Lutenizing Hormon
NTTD	Nước tiểu tồn dư	
PSA	Kháng nguyên đặc hiệu của tuyến tiền liệt	Prostate Specific Antigen
PUL	Giá đỡ niệu đạo tuyến tiền liệt	Prostatic Urethral Lift
PVP	Bóc hơi tuyến tiền liệt bằng laser ánh sáng xanh	Photoselective Vaporization of the Prostate
QoL	Điểm chất lượng cuộc sống	Quality of life
Q _{Max}	Lưu lượng đỉnh của dòng tiểu	
Q _{mean}	Lưu lượng nước tiểu trung bình	

TGFβ	Yếu tố tăng trưởng chuyển đổi beta	Transforming Growth factor β
TB	Trung bình	
TTL	Tuyến tiền liệt	
ThuLEP	Bóc nhân tuyến tiền liệt bằng laser Thulium	Thulium Laser Enucleation of the Prostate
TUIP	Xẻ rãnh tuyến tiền liệt qua niệu đạo	Transurethral INĐCision of the Prostate
TUMT	Liệu pháp nhiệt vi sóng qua niệu đạo	Transurethral Microwave Therapy
TURP	Cắt tuyến tiền liệt qua nội soi niệu đạo	Transurethral Resection of the Prostate
TUVP	Bóc hơi tuyến tiền liệt qua niệu đạo	Transurethral Vaporization of the Prostate
UIV	Chụp niệu đồ tĩnh mạch	Urographie Intra Veineuse
VEGF	Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu	Vascular Endothelial Growth Factor
WVTT	Nhiệt trị liệu bằng năng lượng hơi nước	Water Vapor Thermal Therapy
YHHD	Y học hiện đại	
YHCT	Y học cổ truyền	
NNC	Nhóm nghiên cứu	
NĐC	Nhóm đối chứng	

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo y học hiện đại	3
1.1.1. Giải phẫu sinh lý tuyến tiền liệt.....	3
1.1.2. Giải phẫu bệnh tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.....	4
1.1.3. Khái niệm tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.....	4
1.1.4. Nguyên nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.....	5
1.1.5. Khám xác định tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.....	8
1.1.6. Chẩn đoán xác định tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt	9
1.1.7. Chẩn đoán phân biệt tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt	14
1.1.8. Điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.....	14
1.1.9. Điều trị ngoại khoa trong tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.....	15
1.2. Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo y học cổ truyền	16
1.2.1. Bệnh danh	16
1.2.2. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh.....	17
1.2.3. Các thể lâm sàng và điều trị.....	18
1.3. Các nghiên cứu điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.....	19
1.3.1. Nghiên cứu ở trong nước	19
1.3.2. Nghiên cứu ở nước ngoài	21
1.4. Tổng quan về thuốc sử dụng trong nghiên cứu	22
1.4.1. Bài thuốc TL-HV	22
1.4.2. Thuốc Xatral	29
Chương 2 CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 31	
2.1. Chất liệu nghiên cứu.....	31

2.1.1. Bài thuốc TL-HV	31
2.1.2. Thuốc điều trị nền.....	32
2.2. Thời gian và địa điểm tiến hành nghiên cứu	33
2.3. Đối tượng nghiên cứu.....	33
2.3.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm	33
2.3.2. Nghiên cứu trên lâm sàng	33
2.3.3. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân	34
2.3.4. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân	35
2.4. Phương pháp nghiên cứu	36
2.4.1. Phương pháp nghiên cứu trên thực nghiệm.....	36
2.4.2. Phương pháp nghiên cứu trên lâm sàng	38
2.4.3. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả	42
2.4.4. Các loại máy sử dụng trong nghiên cứu	44
2.4.5. Phương pháp xử lý số liệu	44
2.5. Đạo đức nghiên cứu.....	44
Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	46
3.1. Kết quả độc tính cấp của bài thuốc TL-HV trên động vật thực nghiệm	46
3.1.1. Kết quả theo dõi, đánh giá tình trạng chung của chuột	46
3.1.2. Kết quả theo dõi, đánh giá số chuột chết ở mỗi lô	47
3.2. Kết quả điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng bài thuốc TL-HV trên một số chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng.....	49
3.2.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu	49
3.2.2. Chỉ số PSA trước điều trị.....	52
3.2.3. Hình thái phát triển của tuyến tiền liệt	52
3.2.4. Kết quả điều trị tăng sinh lành tính tiền liệt tuyến bằng bài thuốc TL-HV trên một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng	53

3.2.5. Sự thay đổi điểm IPSS trước-sau điều trị	55
3.2.6. Sự thay đổi điểm QoL trước-sau điều trị.....	56
3.2.7. Sự thay đổi tốc độ dòng tiểu trước-sau điều trị	56
3.2.8. Sự thay đổi một số chứng trạng lâm sàng y học cổ truyền trước-sau điều trị	57
3.2.9. Hiệu quả điều trị chung	58
3.3. Tác dụng không mong muốn của bài thuốc TL-HV trên lâm sàng và cận lâm sàng	58
3.3.1. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng	58
3.3.2. Chỉ số công thức máu, sinh hóa máu trước-sau điều trị ở nhóm nghiên cứu.....	59
3.4. Sự thay đổi các chỉ số nghiên cứu sau 1 tháng kết thúc can thiệp	60
Chương 4 BÀN LUẬN	62
4.1. Về độc tính cấp của bài thuốc TL-HV	62
4.2. Về kết quả điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng bài thuốc TL-HV trên một số chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng.....	64
4.2.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt trong nghiên cứu	64
4.2.2. Hình thái của tuyến tiền liệt.....	68
4.2.3. Kết quả điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng bài thuốc TL-HV trên một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng	68
4.3. Tác dụng không mong muốn của bài thuốc TL-HV trên lâm sàng và cận lâm sàng	73
KẾT LUẬN.....	74
KIẾN NGHỊ.....	76
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1. Thành phần bài thuốc TL-HV	31
Bảng 2.2. Bảng đánh giá phân loại điểm IPSS	42
Bảng 2.3. Bảng đánh giá phân loại điểm QoL.....	42
Bảng 2.4. Đánh giá nước tiểu tồn dư.....	43
Bảng 2.5. Đánh giá kết quả điều trị.....	43
Bảng 3.1. Kết quả đánh giá số chuột chết ở mỗi lô	47
Bảng 3.2. Lý do vào viện.....	50
Bảng 3.3. Đặc điểm liên quan đến tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.....	51
Bảng 3.4. Phân loại chỉ số PSA trước điều trị	52
Bảng 3.5. Hình thái phát triển của tuyến tiền liệt.....	52
Bảng 3.6. Sự thay đổi thể tích tuyến tiền liệt trước-sau điều trị.....	53
Bảng 3.7. Sự thay đổi nước tiểu tồn dư trước-sau điều trị.....	54
Bảng 3.8. Chỉ số xét nghiệm nước tiểu trước-sau điều trị.....	55
Bảng 3.9. Chỉ số công thức máu, sinh hóa máu trước-sau điều trị	59
Bảng 3.10. Kích thước tuyến tiền liệt trên siêu âm (n=30).....	60
Bảng 3.11. Nước tiểu tồn dư tại thời điểm D₆₀.....	60
Bảng 3.12. Phân loại điểm IPSS tại thời điểm D₆₀	61
Bảng 3.13. Phân loại điểm QoL tại thời điểm D₆₀	61

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Đặc điểm tuổi của bệnh nhân nghiên cứu	49
Biểu đồ 3.2. Sự thay đổi thể tích tuyến tiền liệt TB trước-sau điều trị (gram)53	
Biểu đồ 3.3. Sự thay đổi lượng nước tiểu tồn dư trước-sau điều trị (ml)	54
Biểu đồ 3.4. Sự thay đổi điểm IPSS trước-sau điều trị.....	55
Biểu đồ 3.5. Sự thay đổi điểm QoL trước-sau điều trị.....	56
Biểu đồ 3.6. Sự thay đổi tốc độ dòng tiểu trước-sau điều trị.....	56
Biểu đồ 3.7. Sự thay đổi một số chứng trạng lâm sàng y học cổ truyền	57
Biểu đồ 3.8. Hiệu quả điều trị chung	58

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Sơ đồ sự điều hòa nội tiết	7
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu thực nghiệm.....	38
Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu lâm sàng.....	40

DANH MỤC HÌNH VẼ

Hình 1.1. Các vùng tuyến tiền liệt	3
Hình 1.2. Các hình thái phát triển của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.....	4
Hình 1.3. Kỹ thuật thăm trực tràng	11
Hình 1.4. Khuyến cáo lựa chọn phương pháp phẫu thuật điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo kích thước tuyến (AUA 2018)	16
Hình 2.1. Thuốc Alfuzosin 10mg (biệt dược Xatral XL 10mg)	32

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt (BPH- Benign prostatic hyperplasia) là một bệnh thường gặp ở nam giới lớn tuổi. Bệnh gây ra chèn ép vào niệu đạo và cổ bàng quang do sự tăng về kích thước, tăng khối lượng tuyến và tăng trương lực cơ trơn; hậu quả là gây nhiễm trùng đường niệu, sỏi bàng quang, bí tiểu và suy thận cấp [1].

Tần suất mắc bệnh ngày càng gia tăng trên toàn thế giới. Thống kê năm 2015 tại Hoa Kỳ cho thấy 16,5% nam giới trên 40 tuổi có chẩn đoán tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt; tại Ả Rập Saudi là 31,7%; tại Hàn Quốc là 20,2%; tại Trung Quốc là 12% [2]. Việt Nam, tuy chưa có thống kê đầy đủ và hệ thống, tuy nhiên, theo một số báo cáo trong nước, tỷ lệ này dao động từ 11,8% [3] đến khoảng 26% [4].

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt được đặc trưng bởi hai hội chứng cơ bản là hội chứng kích thích và hội chứng chèn ép, điều này gây nên những biểu hiện rối loạn tiểu tiện trên lâm sàng chủ yếu là tiểu rất, tiểu khó, bí tiểu, tiểu đêm, tiểu sót hay rỉ tiểu làm ảnh hưởng không nhỏ đến chất lượng cuộc sống khiến người bệnh phải tới viện khám và điều trị.

Việc điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt khá đa dạng, từ nội khoa đến ngoại khoa. Hiện nay, việc điều trị nội khoa với những trường hợp kích thích tuyến tiền liệt không quá lớn, cùng với việc kết hợp cả hai nền y học cổ truyền – với cây cỏ tự nhiên – vốn dĩ an toàn và y học hiện đại – với thế mạnh về cơ chế thuốc nhanh, mạnh – đang là xu hướng phổ biến. Mặc dù không có bệnh danh cụ thể, tuy nhiên, y văn Y học cổ truyền đã mô tả bệnh lý này trong phạm vi chứng “Long bế” [5] với những biểu hiện “tiểu không thông”, “tiểu không hết” – cũng khá tương đồng với các triệu chứng lâm sàng đường niệu dưới của bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt của y học hiện đại.

Bên cạnh cổ phương, hiện nay, ngày càng có nhiều các bài thuốc nghiệm phương ra đời, qua thời gian cũng đã chứng minh được những tác dụng và hiệu quả nhất định. Bài thuốc TL-HV được đúc kết bởi 20 năm kinh nghiệm điều trị của PGS.TS. Đoàn Quang Huy là một trong số đó. Với những vị thuốc y học cổ truyền dễ kiếm, chi phí thấp nhưng đem lại hiệu quả cao, đơn giản, dễ sử dụng, không gây độc, giúp cho việc điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt trở nên đơn giản hơn, đồng thời góp phần nâng cao hiệu quả điều trị bằng y học cổ truyền. Nhằm mục tiêu khảo sát, đánh giá hiệu quả của bài thuốc này cùng với những ưu điểm của nó để có thể tìm ra thêm một phương pháp can thiệp (đơn độc hoặc phối hợp) trong điều trị bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: ***“Đánh giá tác dụng của bài thuốc TL-HV điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt thể đàm trệ huyết ứ”*** với hai mục tiêu:

1. Xác định độc tính cấp, bước đầu đánh giá tác dụng điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt thể đàm trệ huyết ứ của bài thuốc TL-HV trên một số chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng

2. Theo dõi tác dụng không mong muốn của bài thuốc

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

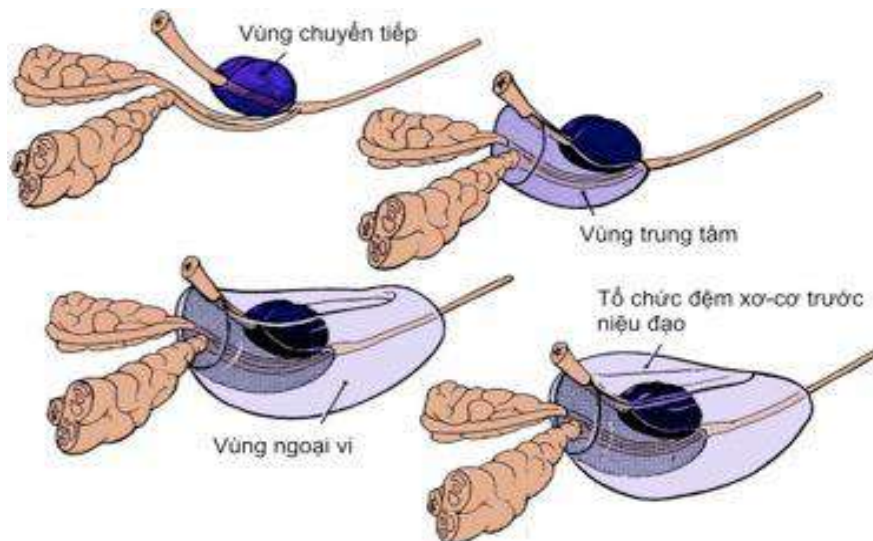
1.1. Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo y học hiện đại

1.1.1. Giải phẫu sinh lý tuyến tiền liệt

Tuyến tiền liệt nằm ở dưới bàng quang và bọc xung quanh niệu đạo, có hình nón mà đáy ở trên và đỉnh ở dưới. Trục của tuyến đi chếch xuống dưới và ra trước, hợp với đường ngang một góc khoảng 50° . Tuyến nằm ngay dưới nền bàng quang bao quanh phần gần của niệu đạo trong ổ tuyến tiền liệt. Ở người lớn bình thường, tuyến tiền liệt có kích thước $4 \times 3 \times 2,5$ cm, nặng khoảng 20 gram [6],[7],[8].

Tuyến tiền liệt có vị trí giải phẫu liên quan với đoạn niệu đạo tuyến tiền liệt, hệ thống cơ thắt niệu đạo, các ống phóng tinh [8],[9].

Dịch do tuyến tiền liệt tiết ra có tác dụng nuôi dưỡng và kích thích sự di động của tinh trùng. Tuyến tiền liệt và túi tinh có vai trò bảo vệ bàng quang và ống tinh, ngăn cản và làm chậm sự tấn công của các yếu tố bệnh lý bên ngoài [8].



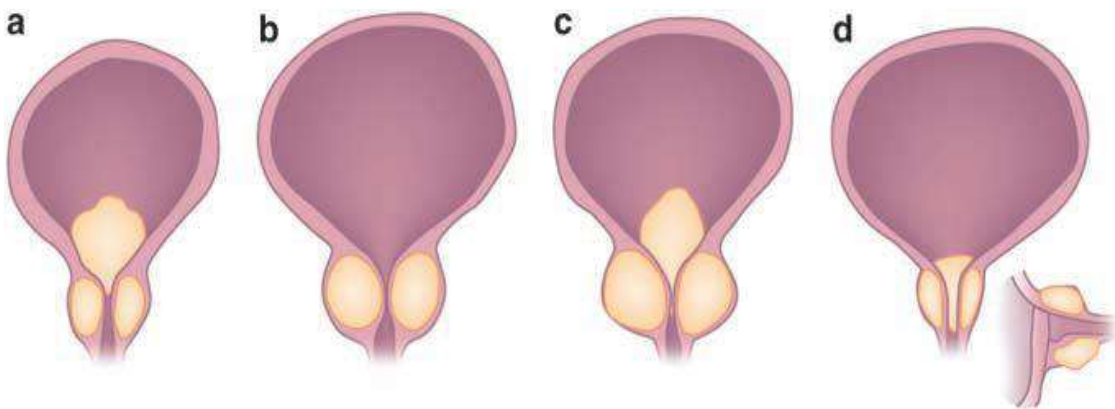
Hình 1.1. Các vùng tuyến tiền liệt

(Nguồn Chung B.I., Sommer G., Brooks J.D. (2012). Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia. *CAMPBELL-WALSH Urology (10th edition)*, Elsevier, 33-70) [10]

1.1.2. Giải phẫu bệnh tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

Về đại thể, tuyến tiền liệt tăng sinh lành tính là một khối hình tròn hay bầu dục, chia làm 3 thùy (thùy giữa và hai bên bao quanh niệu đạo), màu trắng ngà, mật độ chắc, có tính đàn hồi. Nếu có nhiều tổ chức tuyến thì mềm, có nhiều tổ chức xơ thì chắc hơn [4],[11],[12].

Về vi thể, BPH gồm nhiều nhân nhỏ, mỗi nhân có nhiều thành phần như tuyến, xơ, cơ và tổ chức đệm. Trong tổ chức đệm có các sợi cơ trơn và collagen. Thành phần của tuyến gồm các chùm nang, có nhiều hình nhú. Có thể phân biệt mô BPH và mô tuyến tiền liệt bình thường dựa vào dấu hiệu nhồi máu, giãn các chùm nang, dị sản tế bào nội mô [9],[12],[13].



Hình 1.2. Các hình thái phát triển của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

(a) thùy giữa to, (b) 2 thùy bên to, (c) cả 3 thùy to,
và (d) tăng sinh mép sau cổ bàng quang (cổ bàng quang cao)

(Nguồn Roehrborn C.G. (2008). Pathology of benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Impotence Research*, 20: S11-S18) [14]

1.1.3. Khái niệm tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt là một bệnh lý lành tính tại tuyến tiền liệt, phổ biến ở nam giới lớn tuổi do sự tăng sản các tế bào tổ chức đệm và các tế bào biểu mô tuyến. Sự tăng sản của tuyến tiền liệt có thể gây ra các triệu chứng khó chịu của đường tiểu dưới [15].

Theo nhiều nghiên cứu cho thấy, mức độ mắc tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt tăng nhanh theo tuổi, với tỉ lệ mắc bệnh là 50% ở nhóm bệnh nhân trên

60 tuổi, 70% ở nhóm bệnh nhân trên 70 tuổi và 90% ở nhóm bệnh nhân từ 90 trở lên [12]. Cùng với sự lão hóa, trọng lượng tuyến tiền liệt có tốc độ tăng trưởng từ 2% đến 2,5% ở những người đàn ông lớn tuổi [16],[17],[18].

1.1.4. Nguyên nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

Hiện nay, nguyên nhân sinh bệnh BPH còn nhiều điều chưa thật sáng tỏ. Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt xảy ra do sự tương tác phức tạp giữa các hormon nội tiết tố nam và các yếu tố tăng trưởng, kết quả là làm mất sự cân bằng giữa sự phát triển và chết theo chương trình của tế bào, dẫn đến hậu quả là tuyến tiền liệt lớn lên và phình ra.

1.1.4.1. Yếu tố nội tiết tố (hormone)

Có 5 loại hormon liên quan đến hình thành BPH.

- Testosteron là một tiền hormone, do tế bào Leydig của tinh hoàn bài tiết. Testosteron muốn có hoạt tính thực sự thì phải được chuyển thành dihydrotestosteron (DHT) nhờ 5 α - reductase là một enzym trong xoang niệu dục. DHT kết hợp với các thụ cảm thể trong tế bào tuyến tiền liệt và chuyển các mệnh lệnh tăng trưởng để biệt hoá tế bào. Wash (1983) nhận thấy tỉ lệ các thụ cảm thể của DHT trong BPH luôn cao hơn ở mô tuyến tiền liệt bình thường [8].

- Estrogen tồn tại trong máu nhờ chuyển hoá ngoại biên của delta 4-androstenedione của tuyến thượng thận và testosteron của tinh hoàn dưới tác dụng của aromatase. Tsugaya (1996) đã định lượng và thấy aromatase mRNA trong mô tuyến tiền liệt của bệnh nhân BPH tăng cao [19].

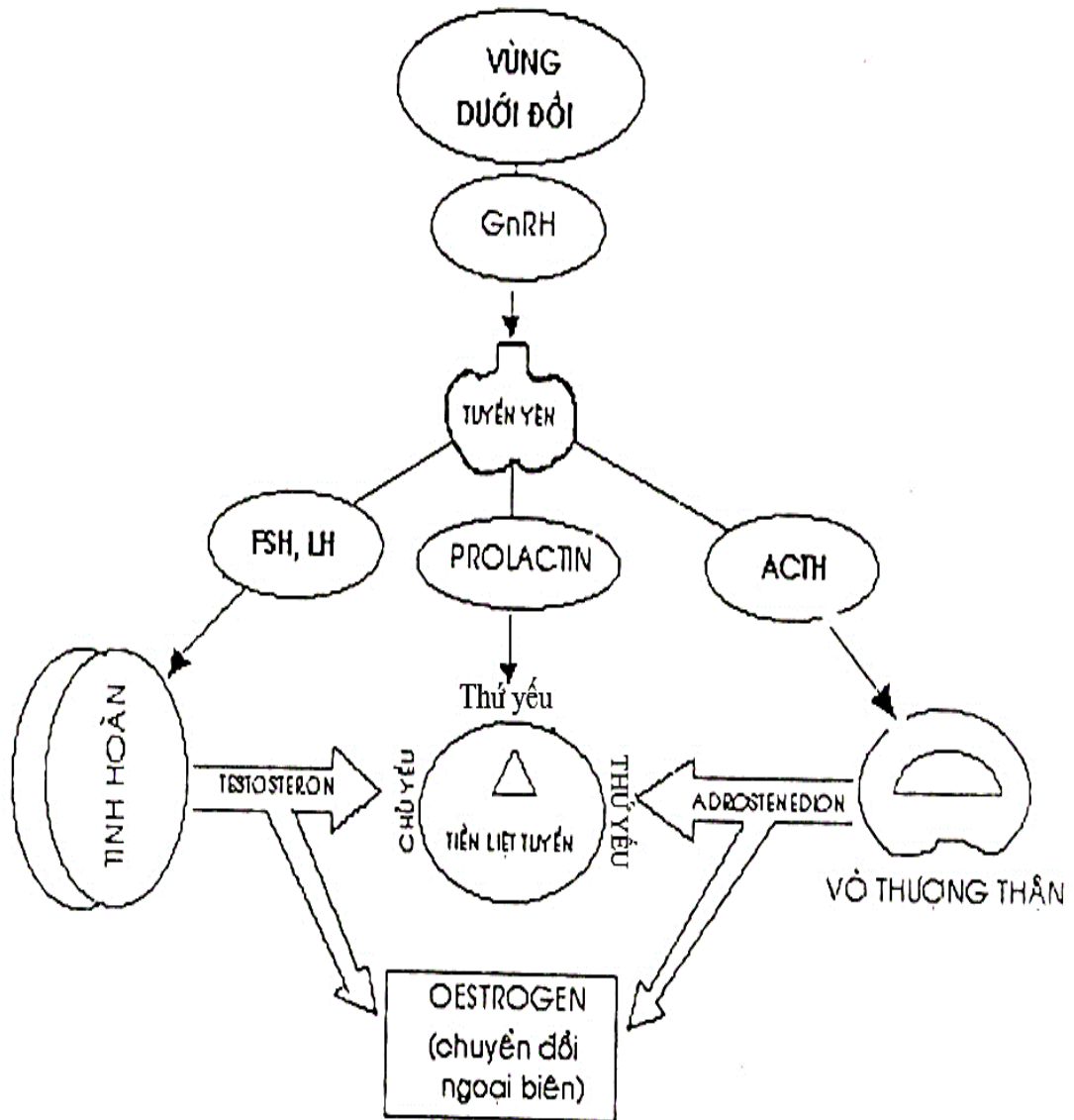
- Androgen thượng thận không gây ra BPH nhưng quá trình phát triển của BPH không thể xảy ra nếu như không có sự có mặt của androgen. BPH không xuất hiện ở những bệnh nhân đã cắt tinh hoàn trước tuổi dậy thì và hiếm gặp ở đàn ông đã cắt tinh hoàn trước tuổi 40 do không sản xuất đủ androgen.

- Progesteron được tổng hợp bởi thể vàng, vỏ thượng thận, nhau thai và tinh hoàn, chưa được tìm hiểu rõ về cơ chế.

- Các hormon hướng sinh dục LH và FSH. Lượng LH lưu hành do thùy trước tuyến yên tiết ra có nhiệm vụ giám sát số lượng testosterone do tế bào Leydig của tinh hoàn sản xuất. Ngược lại, testosterone tuần hoàn được điều khiển bởi cơ chế điều hoà ngược âm tính trên trục dưới đồi- tuyến yên. LH và FSH được tiết ra thay đổi theo tuổi và giới. Tác dụng của testosterone đối với sự sản xuất LH và FSH cũng khác nhau. Với liều thấp (50 mg) testosterone ức chế LH tuyến yên và LH huyết tương. Với liều mạnh (100 mg) chính FSH cũng bị ức chế. Estradiol ức chế đồng thời cả hai hormon ngay cả với liều thấp [19],[20].

1.1.4.2. Yếu tố tăng trưởng

Yếu tố tăng trưởng là các phân tử peptid nhỏ có tác dụng làm tăng trưởng các mô sợi, các mô tuyến lân cận hợp thành các nhân xơ quanh niệu đạo. Các nhân phát triển lớn dần, tạo thành BPH. Các yếu tố tăng trưởng EGF, bFGF, IGF, VEGF có tính kích thích. Ngược lại yếu tố tăng trưởng chuyển đổi beta (TGF β) điều hòa ức chế tăng trưởng nguyên bào sợi và tế bào biểu mô có tác dụng kìm hãm sự tăng sản của tuyến tiền liệt [21].



Sơ đồ 1.1. Sơ đồ sự điều hòa nội tiết

(Nguồn Tsugaya M., Harada N., Tozawa K. (1996). Aromatase mRNA levels in BPH and prostate caNCer, *Int J Urol*, 3(4), pg 292-296 [19])

1.1.4.3. Hiện tượng chết theo chương trình

Chết theo chương trình là hiện tượng có tính di truyền của các tế bào có nhân, là cơ chế sinh lý chủ yếu để duy trì sự hằng định của mô tuyến bình thường. Trong bệnh BPH các tế bào biểu mô tuyến tiền liệt cần sự có mặt của các chất tăng trưởng để tồn tại. Khi thiếu các chất này hoặc thiếu androgen, các tế bào biểu mô tuyến tiền liệt sẽ chết theo chương trình [8],[15],[21].

1.1.4.4. Sự tương tác của vùng biểu mô tuyến- mô đệm

Quá trình tăng sản tuyến tiền liệt là sự “thức tỉnh” của quá trình hình thành tuyến tiền liệt bào thai trong đó vùng mô đệm tạo ra sự phát triển tế bào biểu mô [8],[15],[21].

1.1.4.5. Vai trò của tuổi

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bắt đầu xuất hiện ở tuổi trên 40 nhưng bệnh nhân thường có triệu chứng lâm sàng ở tuổi trên 55 và triệu chứng rầm rộ nhất khi tuổi từ 65- 75 [8],[15],[21].

1.1.5. Khám xác định tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

1.1.5.1. Hỏi tiền sử bệnh nhân về các bệnh có liên quan đến tiết niệu

Các bệnh cụ thể bao gồm: đái tháo đường, bàng quang thần kinh, hẹp niệu đạo, tiền sử có bí tiểu, các phẫu thuật (trĩ, thoát vị bẹn, sỏi bàng quang) [8].

1.1.5.2. Các triệu chứng chức năng bao gồm

Các triệu chứng kích thích, do sự đáp ứng của bàng quang đối với chướng ngại vật ở cổ bàng quang

- Tiểu nhiều lần, lúc đầu ban đêm, có thể mất ngủ và sau là tiểu nhiều lần ban ngày, cứ hai giờ phải đi tiểu một lần, làm cản trở sinh hoạt.

- Tiểu gấp, không nhịn được, có khi tiểu són [8].

Các triệu chứng do chèn ép gồm:

- Tiểu khó, phải rặn tiểu, đứng lâu mới đi tiểu hết.

- Đi tiểu tia nước tiểu yếu và nhỏ, có khi ra hai tia

- Tiểu rớt nước tiểu về sau cùng

- Tiểu xong vẫn còn cảm giác tiểu không hết [8].

1.1.5.3. Trong giai đoạn có biến chứng

- Bí tiểu hoàn toàn hoặc bí tiểu không hoàn toàn do còn nước tiểu tồn đọng trong bàng quang

- Tiểu đục và tiểu buốt khi có nhiễm khuẩn
- Tiểu ra máu do sỏi bàng quang hay viêm nhiễm nặng vùng bàng quang [8].

1.1.5.4. Các tiêu chí khác

- Thăm trực tràng thấy một khối tròn đều, có tính đàn hồi, không đau, mật độ đồng đều, không có nhân rắn, ranh giới rõ rệt, mềm hoặc chắc.
- Điểm IPSS ≥ 8 điểm.
- Xét nghiệm PSA. Thường 1 gram mô u tăng sản tuyến tiền liệt tiết 0,3ng/ml PSA [8].
- Siêu âm có thể thấy tuyến tiền liệt kích thước tăng ≥ 20 gram, ranh giới rõ, có nước tiểu tồn dư sau đi tiểu.

1.1.6. Chẩn đoán xác định tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

Một bệnh nhân nam lớn tuổi, đến khám vì các triệu chứng đường tiểu dưới, nghi ngờ do tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, cần được thăm khám một cách hệ thống, bao gồm:

1.1.6.1. Triệu chứng lâm sàng tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

Ở nam giới cao tuổi, BPH là nguyên nhân thường gặp nhất gây hội chứng đường niệu dưới. Tuyến tiền liệt bao quanh niệu đạo sát bàng quang nên niệu đạo tuyến tiền liệt bị kéo dài và bị chèn ép bởi các thùy của tuyến tiền liệt [15]. Cổ bàng quang bị đẩy lên cao vào trong lòng bàng quang và bị chèn ép. Ngoài ra, cổ bàng quang còn bị xơ cứng, mép sau bị đẩy lên cao làm thành bè chắn, cản trở tiểu tiện [15],[22]. Bàng quang ở giai đoạn còn bù, để thắng chướng ngại vật, cơ thành bàng quang phải co bóp mạnh hơn để đẩy nước tiểu ra. Thành bàng quang có hình bè, hình cột, hình hang và có thể có túi thừa. Ở giai đoạn mất bù, sự phì đại chấm dứt, thành bàng quang ngày càng giãn mỏng, khả năng co bóp càng giảm làm nước tiểu ứ đọng và viêm nhiễm bàng quang. Có thể gây bí tiểu [23]. Đoạn niệu quản trong thành bàng quang có hệ thống van chống

trào ngược. Khi áp lực của bàng quang càng tăng thì van càng đóng kín. Tuyến tiền liệt tăng sản chèn ép niệu quản và cổ bàng quang làm cho áp lực của bàng quang luôn tăng, khiến van đóng kín cản trở sự lưu thông nước tiểu từ thận xuống bàng quang, dẫn đến niệu quản giãn quá mức. Niệu quản giãn lâu ngày làm nước tiểu ứ ở đài bể thận, tăng áp lực ở bể thận, gây tăng áp lực thủy tĩnh ở khoang Bowman. Tình trạng này làm ảnh hưởng đến chức năng lọc thận, tăng ứ nước ở bể thận, gây suy thận [23].

Cơ năng

- Do luôn phải tăng cường sức co bóp để chống lại sự cản trở ở cổ bàng quang do BPH nên bàng quang dễ bị kích thích hơn bình thường. Các triệu chứng gồm có tiểu vội, không nhịn được quá vài phút, hoặc nhịn rất khó. Tiểu nhiều lần cả ban đêm lẫn ban ngày, nhất là về đêm, thường từ 2 lần trở lên làm bệnh nhân mất ngủ [12],[24].

- Do BPH chèn ép cổ bàng quang, có các triệu chứng như tiểu khó (phải rặn nhiều mới đi tiểu được, tia nước tiểu yếu và phải đi tiểu làm nhiều lần); đứng lâu mới tiểu hết. Đi tiểu có tia nước tiểu yếu và nhỏ, có khi ra hai tia. Khi đi tiểu, lượng nước tiểu sau cùng tiểu rớt xuống không vọt ra xa. Đi tiểu xong bệnh nhân vẫn còn cảm giác tiểu chưa hết [12],[24].

- Trong giai đoạn có biến chứng còn có thể gặp các triệu chứng như bí tiểu hoàn toàn hoặc không hoàn toàn do còn nước tiểu tồn đọng trong bàng quang; tiểu đục, tiểu buốt khi có nhiễm khuẩn. Tiểu máu do sỏi bàng quang hay viêm nhiễm nặng ở bàng quang. Sỏi, túi thừa bàng quang; suy thận [12],[24].

- Thang điểm quốc tế IPSS (International Prostate Symptom Score) dùng đánh giá các triệu chứng của bệnh tuyến tiền liệt, gồm 7 câu hỏi. Mỗi câu được trả lời theo mức độ nặng nhẹ của bệnh. Với thang điểm này tổng số điểm là từ 0-35 điểm, chia ra 3 mức độ là nhẹ (0-7), vừa (8-19), nặng (20-35) [17].

- Thang điểm chất lượng cuộc sống (QoL- Quality of Life) dùng để đánh giá mức độ ảnh hưởng của BPH đến chất lượng cuộc sống. Thang điểm bao gồm các câu hỏi đánh giá liên quan đến tình trạng tiểu tiện với 7 mức độ cảm nhận khác nhau của bệnh nhân và được cho điểm từ 0 đến 6 với 3 mức độ. Nhẹ từ 0- 2 điểm, trung bình từ 3- 4 điểm, nặng từ 5- 6 điểm. Hiện nay, thang điểm IPSS và QoL được sử dụng rộng rãi để đánh giá các triệu chứng, cũng là cơ sở để lựa chọn phương pháp điều trị, đánh giá kết quả điều trị và theo dõi bệnh nhân sau điều trị [15].

Thực thể

- Thăm trực tràng, BPH được phát hiện như một khối tròn đều, trơn láng, nhẵn, có tính đàn hồi, không đau, còn rãnh giữa hay không sờ thấy, mật độ đồng đều, không có nhân rắn, ranh giới rõ rệt, mềm hoặc chắc nhưng không bao giờ cứng như gỗ (có thể gặp trong ung thư tuyến tiền liệt) [8],[9].



Hình 1.3. Kỹ thuật thăm trực tràng

(Nguồn Abrams P. (1999). Evaluating lower urinary symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia, *Sand J. urol Nephrol Suppl*, 203(1-7), pg 102-108 [24])

1.1.6.2. Triệu chứng cận lâm sàng của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

Xét nghiệm cơ bản

- *Siêu âm hệ thận tiết niệu* đánh giá tình trạng tuyến tiền liệt, nước tiểu tồn dư, bàng quang, thận [8],[9], [12],[24].

- *Định lượng PSA.* Với những bệnh nhân có PSA trên 10ng/ml nên làm sinh thiết dưới sự hướng dẫn của siêu âm để xác định chẩn đoán [8],[9], [12],[24].

- *Định lượng ure, creatinin máu* để đánh giá chức năng thận. BPH giai đoạn muộn đều có nguy cơ suy thận [8],[9], [12],[24].

- *Xét nghiệm nước tiểu* tìm hồng cầu, bạch cầu, tế bào mỡ, vi khuẩn trong nước tiểu [8],[9], [12],[24].

- *Chụp cắt lớp vi tính:* xác định khối lượng tuyến tiền liệt, đánh giá các bệnh lý kết hợp như ung thư bàng quang, xác định một số biến chứng của bệnh tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt như giãn thận và niệu quản, sỏi bàng quang, bí tiểu. Xác định khối bất thường trong tuyến khi mà vỏ bao tuyến vẫn còn nguyên vẹn, đánh giá sự phát triển lan rộng của tuyến trong trường hợp ung thư. Chụp cắt lớp vi tính không thể phân biệt được các vùng khác nhau của tuyến tiền liệt [8],[9], [12],[24].

- *Chụp niệu đạo-bàng quang ngược dòng:* cho hình ảnh gián tiếp sự ảnh hưởng của tuyến tiền liệt chèn ép niệu đạo như: niệu đạo tuyến tiền liệt dài, cong và hẹp. Ngoài ra còn thấy hình ảnh khối u tuyến tiền liệt đẩy lùi vào lòng bàng quang. Phương pháp này ngày nay ít áp dụng vì có biến chứng nhiễm khuẩn [8],[9], [12],[24].

- *Chụp niệu đồ tĩnh mạch (UIV):* Có giá trị trong các trường hợp cổ bàng quang bị đội lên cao, làm méo mó hình ảnh của bàng quang, niệu quản đoạn thành đội cao kiểu hình móc câu hay hình chữ J. Khi hình ảnh chụp bàng quang đầy nước tiểu có thuốc cản quang đồng nghĩa với biểu hiện có bí tiểu mạn tính. Hình ảnh ứ đọng nước tiểu đài, bể thận cả hai bên, đoạn niệu quản bị chèn ép bởi u tăng sản đến lớp cơ bàng quang làm cho có hình ảnh chít hẹp lại. Nếu tăng sản thùy giữa, bàng quang bị khuyết viền tròn, nằm ở giữa phía trên cổ bàng quang. Các hình ảnh khác có thể quan sát thấy trên phim UIV như: sỏi ở

tuyến tiền liệt, ở bàng quang, các hình ảnh bất thường khác: sỏi ở thận, túi mật, thông động mạch chủ bị vôi hoá, các thương tổn ở xương bị phá huỷ hay lắng đọng cô đặc (condensant). Các phim chụp lúc bệnh nhân đi tiểu: Cổ bàng quang mở ra rất kém. Niệu đạo tuyến tiền liệt bị kéo dài ra, bị chèn ép bởi các thùy bên của u tăng sản (hình ảnh lưới kiếm khi chụp nghiêng hoặc 3/4, đường đi nhỏ, đều đặn, ở chính giữa, nếu lấy phim ở tư thế đôi mắt). Đánh giá được lượng nước tiểu tồn dư còn lại ở bàng quang sau khi bệnh nhân đi tiểu [8],[9], [12],[24].

Đo lưu lượng nước tiểu qua niệu động đồ

- Lưu lượng nước tiểu/1 giây chỉ có giá trị khi mà khối lượng nước tiểu ở 1 lần đi tiểu phải hơn 150ml [8],[9], [12],[24].

- Lưu lượng nước tiểu gồm 2 chỉ số

+ Lưu lượng nước tiểu trung bình (Q_{mean}): là số ml nước tiểu trung bình trong 1 giây [8],[9], [12],[24].

+ Lưu lượng nước tiểu tối đa (Q_{Max}): là số ml nước tiểu tối đa trong 1 giây [8],[9], [12],[24].

Đo áp lực bàng quang

- Đo áp lực bàng quang giúp cho đánh giá tính chất đàn hồi và co thắt của cơ bàng quang. Bàng quang bị co thắt quá nhiều với các áp lực lúc đi tiểu ở mức 70cm H₂O, là dấu hiệu rất rõ của hiện tượng bị tắc nghẽn còn bù [8],[9], [12],[24].

Đo nước tiểu tồn dư

Đo nước tiểu dư bằng một ống thông qua niệu đạo, hoặc đo trên siêu âm sau khi bệnh nhân đã đi tiểu. Có nước tiểu dư là do dung tích chức năng của bàng quang bị giảm, mà dung tích tự động lại tăng. Hoặc do cổ bàng quang bị đẩy cao, hoặc u chèn ép vào niệu đạo [8],[9], [12],[24],[25].

1.1.7. Chẩn đoán phân biệt tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

- Viêm tuyến tiền liệt gây đau vùng sinh dục, sốt, đặc biệt trường hợp cấp tính. - Absces tuyến tiền liệt thì thăm trực tràng thấy cơ hậu môn nhão, khối mũ bùng nhùng khác biệt rõ ràng với tuyến tiền liệt bình thường.

- Ung thư tuyến tiền liệt khi thăm trực tràng có một hoặc nhiều u nhỏ, cứng như đá, không nhẵn, có thể có xâm nhiễm sang trực tràng. Siêu âm có biểu hiện cản âm và gián đoạn ở vùng vỏ của khối ung thư; xét nghiệm PSA và nồng độ photphataza acid tăng cao. Nghi ngờ cần làm sinh thiết, chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ.

- Hẹp niệu đạo do chấn thương sẽ có tiền sử chấn thương niệu đạo.

- Bàng quang thần kinh là bệnh xuất hiện sau chấn thương cột sống, tủy sống, viêm tủy hoặc can thiệp ngoại khoa cột sống, tủy sống, với các triệu chứng mất cảm giác vùng tầng sinh môn, rối loạn cơ vòng.

- Xơ cứng cổ bàng quang.

- Ung thư bàng quang thâm nhiễm vào cơ bàng quang đá ra máu, soi bàng quang thấy hình ảnh khối u, chụp thận có thuốc thấy hình khuyết trong bàng quang [9],[16],[26].

1.1.8. Điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

IPSS trong khoảng 0 – 7 điểm, QoL 0 – 2 điểm. PSA <4ng/ml thì sau 3 – 6 tháng kiểm tra và đánh giá lại một lần.

IPSS từ 8 – 20 điểm, QoL 3 – 4 điểm, Q max: 10 – 15ml/s, R <200ml.

*** Thuốc điều trị [20]:**

- **Thuốc chẹn $\alpha 1$ – adrenergic:** làm giãn cơ trơn cổ bàng quang và niệu đạo TTL, làm giảm sức cản ngoại vi, do vậy giải phóng dòng nước tiểu
Các thuốc trong nhóm này gồm: *Doxazosin* (Carduran) 1 – 4mg/ngày; *Alfuzoxin* (Xatral SR) 5mg/ngày/2 lần; *Terazosin* (Hytrin) 5 – 10mg/ngày; *Tamsulosin* 0,4mg/ngày. Thời gian dùng 2 – 4 tuần.

- **Thuốc ức chế 5 α -reductase (5-ARI):** ngăn cản sự chuyển hóa testosterone thành dihydrotestosteron (DHT) do đó làm giảm thể tích TTL. Chỉ định cho những trường hợp có triệu chứng đường niệu dưới, mức độ tắc nghẽn trung bình trở lên, thể tích TTL lớn >30cm³.

Thuốc nhóm này gồm: *Finasteride* 5mg/ngày; thời gian điều trị 3 – 6 tháng

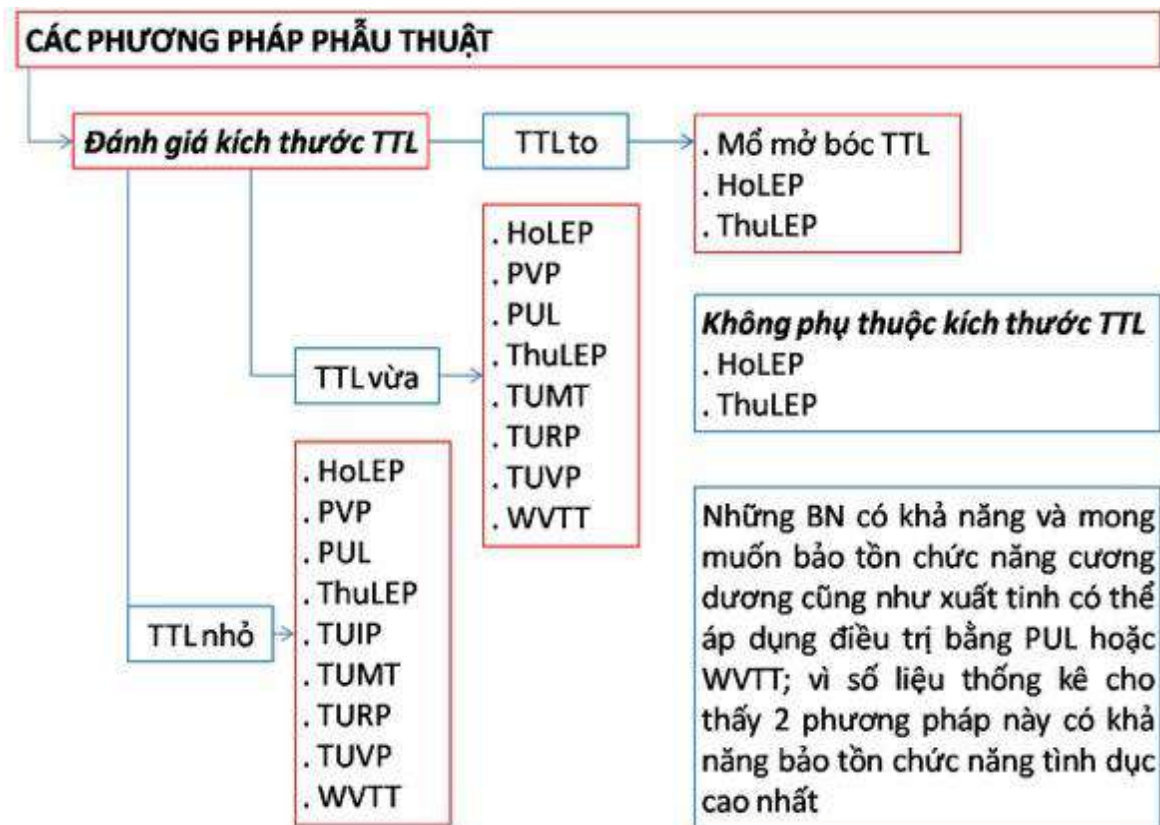
- **Thuốc kháng muscarinic:** kháng thụ thể muscarinic sẽ làm giảm co thắt của bàng quang. Các thuốc nhóm này gồm có: Oxybutynin ER; Oxybutynin IR; Propiverine; Propiverine ER; Solifenacin; Tolterodine IR; Tolterodine ER; Trospium IR. Tại Việt Nam hiện đang lưu hành 2 loại: Oxybutynin ER 5mg x 2-3 lần/ngày và Solifenacin 5-10mg x 1 lần/ngày.

- **Thuốc đối kháng vassopressin-desmopressin:** được chỉ định cho bệnh nhân đa niệu ban đêm. Thuốc thường dùng là *Desmopressin* 0,1-0,4mg/1 lần.

- **Các thuốc thảo mộc:** *tadenan* (*Pygeum africanum*) 30mg dùng 3 – 4 viên/ngày. Thời gian 3 – 4 tháng chống viêm xơ phù nề.

1.1.9. Điều trị ngoại khoa trong tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

Chỉ định ngoại khoa trong điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt thường được đặt ra trên nhóm bệnh nhân có bí tiểu mạn tính, tái diễn, hoặc có bất cứ tình trạng nào thể hiện sự liên quan rõ ràng đến tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt (đái máu đại thể dai dẳng, sỏi bàng quang, nhiễm khuẩn tiết niệu tái phát hoặc suy giảm chức năng thận) [25],[27],[28].



Hình 1.4. Khuyến cáo lựa chọn phương pháp phẫu thuật điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo kích thước tuyến (AUA 2018)

(Nguồn Foster H.E., Barry M.J., Dahm P., et al. (2018). Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms

Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline. *Journal of Urology*, 200(3): 612-619 [29])

Chú thích: **HoLEP** (Holmium Laser Enucleation of the Prostate: Bóc nhân TTL bằng laser Holmium), **PVP** (Photoselective Vaporization of the Prostate: Bốc hơi TTL bằng laser ánh sáng xanh), **PUL** (Prostatic Urethral Lift: Giá đỡ niệu đạo TTL), **ThuLEP** (Thulium Laser Enucleation of the Prostate: Bóc nhân TTL bằng laser Thulium), **TUIP** (Transurethral INĐCision of the Prostate: Xê rãnh TTL qua niệu đạo), **TUMT** (Transurethral Microwave Therapy: Liệu pháp nhiệt vi sóng qua niệu đạo), **TURP** (Transurethral Resection of the Prostate: Cắt TTL qua niệu đạo), **TUVP** (Transurethral Vaporization of the Prostate: Bốc hơi TTL qua niệu đạo), **WVTT** (Water Vapor Thermal Therapy: Nhiệt trị liệu bằng năng lượng hơi nước).

1.2. Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo y học cổ truyền

1.2.1. Bệnh danh

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt hay còn có tên khác là phì đại lành tính tuyến tiền liệt, là bệnh hay gặp ở tuổi lão suy, thường gặp ở độ tuổi từ 50 đến 70 tuổi. Các triệu chứng chính của bệnh này gồm: tiểu tiện khó, tiểu són, lượng nước tiểu tồn đọng, được mô tả trong phạm vi “Long bế” [30].

Long bế: Long (Lung) là tiểu không thông thoát, thường tiểu nhỏ giọt, nước tiểu ít, tình thế bệnh từ từ. Bế là muốn tiểu mà không tiểu được, bế tắc

không thông, tình thế bệnh cấp bách hơn. Cả hai điều trên tạo thành Long bế [31],[32].

Long bế đã xuất hiện lần đầu tiên trong Nội kinh, Tố vấn – Tuyên minh ngũ khí luận nói: Bàng quang bất lợi gây ra “Long”, không chế ước gây ra di niệu. Tố vấn – Tiêu bản bệnh truyền luận nói, bàng quang bệnh, tiểu tiện bế. Linh khu – Bản du luận nói: “ Tam tiêu ... thực ất long bế, hư ất di niệu”. Linh khu – Kinh mạch: Bàng quang trướng, bụng dưới căng gây ra khí long. Tố vấn – Mạch giải: Bệnh bí tiêu, tà làm tổn thương thận.

Qua những điều trên, thấy được bệnh có liên quan mật thiết với bàng quang, thận, và tam tiêu [30],[33].

1.2.2. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh

Ở trạng thái bình thường, khả năng khí hóa của tam tiêu thịnh vượng, thì tất tiểu tiện dễ dàng (thông sướng), nếu khả năng khí hóa của tam tiêu bất lợi, thì sẽ bài tiết khó khăn, từ đó xuất hiện chứng “Long bế”.

*** Thượng tiêu:**

Phế chủ trị tiết (quản lý rãnh mạch rõ ràng, có thứ tự), thông điều thủy đạo, hạ hóa xuống bàng quang. Phế bệnh thì sẽ sinh ra khí hóa thất thường, không trị tiết được, “thượng nguyên bất thanh, hạ nguyên bất lưu”, thủy đạo thất điều, khiến thủy dịch ở thượng tiêu không xuống được bàng quang, phát sinh niệu bế.

*** Trung tiêu:**

Tỳ vị chủ vận hóa tân dịch, thăng thanh giáng trọc. Nếu công năng tỳ vị thất điều, thủy thấp nội đình, thấp nhiệt hạ chú, thanh không thăng, trọc không giáng, khiến nước tiểu (thủy thấp) bị sấp trệ, không thông. Nếu tỳ hư khí nhược, bàng quang mất khả năng ước thúc, sẽ dẫn đến khí bất cố, thủy bất lưu, phát sinh di niệu (tiểu són).

*** Hạ tiêu:**

Thận có phân ra âm và dương. Nếu thận khí hư suy, ắt âm dương thất điều. Nếu âm hư hỏa vượng, thủy sẽ bất túc, hỏa sẽ vượng lên, khiến thủy dịch bị hao hụt, gây ra tiểu rất, tiểu khó. Còn dương hư hỏa suy, dẫn đến hạ nguyên suy nhược, không còn khả năng khí hóa, nhiếp nạp, gây ra tiểu són.

Từ các bộ vị nêu trên, tam tiêu mà khí hóa thất thường, nếu xảy ra ở từng bộ vị nào thì sẽ gây ra triệu chứng ở bộ vị đó, từ đó hình thành nên “Long bế” [30],[34].

1.2.3. Các thể lâm sàng và điều trị

Theo các triệu chứng lâm sàng, thì chứng “Long bế” thường gặp các thể sau đây:

**** Thể thấp nhiệt***

Triệu chứng: Bệnh nhân đi tiểu khó, mỗi lần đi có cảm giác đau rát, đi tiểu nhiều lần trong ngày, nước tiểu ít, vàng, đôi khi đỏ và đục, bụng dưới đau. Toàn thân có thể có sốt, khát nước, đại tiện táo, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch hoạt sắc.

Pháp điều trị: thanh nhiệt hóa thấp, thông lợi bàng quang.

Phương thuốc: Bài thuốc thường dùng là “Bát chính tán” gia giảm:

Xa tiền 16g	Mộc thông 12g
Hoạt thạch 16g	Chi tử 10g
Đại hoàng 08g	Cam thảo 06g
Kim ngân hoa 16g	Liên kiều 12g

Châm cứu: Châm tả: Quan nguyên, Khí hải, Trung cực, Khúc cốt, Tam âm giao, Thái khê.

**** Thể đàm trệ huyết ứ***

Triệu chứng: Tiểu nhiều lần, nước tiểu không thông, dòng tiểu nhỏ như sợi chỉ, đứt quãng hoặc đi tiểu nhỏ giọt, tiểu đau kèm đầy chướng bụng dưới, chất lưỡi tím hoặc đỏ sẫm, rêu lưỡi trắng, có điểm ứ huyết, mạch sáp.

Pháp điều trị: Thanh lợi hạ tiêu, hoạt huyết hóa ứ, nhuận kiên tán kết.

Phương thuốc: Bài thuốc thường dùng “Tiểu kế âm tử” gia giảm:

Sinh địa 20g	Tiểu kế 20g
Hoạt thạch 20g	Mộc thông 12g
Bồ hoàng (sao đen) 12g	Ngẫu tiết 12g
Đương quy 12g	Chi tử 10g
Chích cam thảo 06g	

Châm cứu: Châm tả: Thần môn, Nội quan, Tam âm giao, Thái xung, Quan nguyên, Nhiên cốc, Huyết hải.

*** *Thể thận khí hư***

Triệu chứng: Tiểu tiện nhiều lần không thông, đi tiểu thường không hết bãi, sức rạn yếu, lưng gối đau mỏi, vầng đầu, hoa mắt, tinh thần mỏi mệt, ít ngủ hay mê, sắc mặt tái nhợt, lưỡi hồng nhợt, rêu lưỡi trắng, mạch trầm tế hoặc huyền sắc.

Pháp điều trị: thông dương, ích khí, bổ thận, thông lâm.

Phương thuốc: Bài thuốc thường dùng “Tế sinh thận khí thang” gia vị:

Thục địa 16g	Hoài sơn 12g
Sơn thù 08g	Đan bì 08g
Phục linh 12g	Trạch tả 12g
Ngưu tất 12g	Xa tiền 12g
Kim ngân hoa 16g	Ngũ gia bì gai 16g

Châm cứu: Châm bổ hoặc ôn châm: Thận du, Mệnh môn, Quan nguyên, Trung cực, Thái Khê, Tam âm giao [35].

1.3. Các nghiên cứu điều trị tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt

1.3.1. Nghiên cứu ở trong nước

Năm 2004, Lê Anh Thư và cộng sự nghiên cứu viên nang trình nữ hoàng cung trong điều trị 52 bệnh nhân tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt, kết quả khá

và tốt đạt 96,1%, cải thiện điểm IPSS từ 21,32 điểm xuống 8,48 điểm. thể tích nước tiểu tồn dư giảm từ 11,86 ml xuống 4,3ml. Tác dụng giảm thể tích của tuyến tiền liệt trên siêu âm chưa có ý nghĩa thống kê [36].

Năm 2003, Nguyễn Thị Tú Anh và cộng sự đã nghiên cứu điều trị 42 bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng bài thuốc “Thận khí hoàn” gia giảm. Kết quả bệnh nhân khá và tốt là 90,5%, điểm IPSS giảm từ 21,0 điểm xuống còn 11,75 điểm, điểm QoL (Chất lượng cuộc sống) loại nặng giảm từ 9,5% xuống còn 2,4%, lưu lượng nước tiểu tăng từ 4,56ml/s lên 8,98ml/s, thể tích nước tiểu tồn dư giảm từ 16,52ml xuống 8,35ml [37].

Năm 2012, Nguyễn Chí Thanh và cộng sự điều trị 32 bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt. Kết quả, bệnh nhân khá và tốt là 90,4%. Tổng điểm IPSS giảm 26,6%. Tổng điểm QoL loại trung bình (3 – 4 điểm) giảm từ 97,06% xuống còn 17,65%. Thể tích nước tiểu tồn dư giảm từ 16,52 ml giảm xuống 8,35 ml. Trọng lượng TTL sau khi uống thuốc không có ý nghĩa thống kê [38].

Năm 2019, Nguyễn Thị Như Quỳnh và cộng sự nghiên cứu điều trị trên 30 bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng viên nang Tiền liệt – HV, có tác dụng điều trị tốt tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt với tỉ lệ điều trị hiệu quả tốt là 70%, khá là 26,7%, tổng có hiệu quả là 96,7%. Điểm IPSS giảm từ 10,7 xuống còn 6,33 điểm. Điểm QoL giảm từ 3,3 điểm xuống còn 1,37 điểm, thể tích nước tiểu tồn dư giảm từ 24,83ml xuống còn 8,51ml. Khối lượng tuyến tiền liệt giảm từ 38,03g xuống còn 31,61g [39].

Năm 2017, Lại Thanh Hiền và cộng sự đã nghiên cứu điều trị 36 bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng cốm “Tiền liệt HC”. Hiệu quả điều trị chung là 83,3% tốt, 11,1% khá, 5,6% kém. Điểm IPSS trung bình giảm từ 20,5 xuống 8,63 điểm. Điểm chất lượng cuộc sống QoL trung bình giảm từ 4,38 xuống 1,80 điểm. Khối lượng tuyến tiền liệt giảm từ 39,83g xuống còn 30,23g.

Lượng nước tiểu tồn dư trung bình từ 74,17ml xuống 8,85ml, tương đương với nhóm đối chứng và không có ý nghĩa thống kê [40].

1.3.2. Nghiên cứu ở nước ngoài

Năm 2012, Hoàng Hữu Long nghiên cứu điều trị 32 bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng bài thuốc “Bổ dương hoàn ngũ thang”. Sau 30 ngày điều trị, kết quả tốt đạt 25%, khá đạt 65,6%, trung bình đạt 9,4% [41].

Năm 2007, Vương Hiểu Xuân và cộng sự đã nghiên cứu điều trị 76 bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng bài “Bổ thận hóa ứ tán kết thang” (gồm Dâm dương hoắc, Thỏ ti tử, Câu kỷ tử, Sơn thù du, Xa tiền tử, Tam lăng, Thủy điệt, Thanh bì, Xuyên sơn giáp, Trạch tả, Xuyên luyện tử, Hải táo, Bạch chi, Xuyên ngư tát). Kết quả điều trị khỏi 48 trường hợp, chuyển biến tốt 23 trường hợp, tổng kết quả điều trị chung đạt 93,4% [42].

Năm 2007, Cù Lập Vũ, Diêu Đồng và cộng sự đã nghiên cứu dùng “Đương quy Bôi mẫu Khổ sâm hoàn gia vị” điều trị nhóm nghiên cứu gồm 50 trường hợp tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, so với nhóm đối chứng gồm 50 trường hợp dùng “viên Phổ an lạc” điều trị. Ở nhóm nghiên cứu đạt kết quả rõ là 38%, có hiệu quả đạt 48%. Ở nhóm đối chứng, hiệu quả rõ đạt 18%, có hiệu quả đạt 42%. Chứng tỏ “Đương quy Bôi mẫu Khổ sâm hoàn gia vị” có hiệu quả tốt với tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt [43].

Năm 2007, Bàn Thế Kiều và cộng sự đã nghiên cứu điều trị 100 trường hợp tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng “Quế chi phục linh hoàn gia vị” (gồm Quế chi, Đơn bì, Xích thược, Đào nhân, Xuyên sơn giáp, Thủy điệt, Phục linh, Cam thảo) có hiệu quả đạt 89% [44].

Năm 2007, Thọ Nhân Quốc và cộng sự đã nghiên cứu dùng “Kim quỳ thận khí hoàn gia vị” điều trị 122 trường hợp tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, kết quả hiệu quả đạt 90,2% [45].

1.4. Tổng quan về thuốc sử dụng trong nghiên cứu

1.4.1. Bài thuốc TL-HV

1.4.1.1. Xuất xứ

Bài thuốc TL-HV được xây dựng từ kinh nghiệm điều trị lâm sàng của PGS.TS. Đoàn Quang Huy điều trị bệnh nhân tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt, với những vị thuốc dễ kiếm và chi phí thấp, lại dễ sử dụng. Bài thuốc có tuổi đời gần 20 năm, đã điều trị thành công nhiều ca.

1.4.1.2. Thành phần

Đẳng sâm	15g	Hồng hoa	10g
Hoàng kỳ	15g	Tỳ giải	15g
Bạch truật	15g	Dừa cạn	15g
Quy vĩ	15g	Tạo giác thích	10g
Kim tiền thảo	20g	Đại hoàng	04g
Đào nhân	10g		

1.4.1.3. Tác dụng

* **Đẳng sâm** (*Radix Codonopsis*) [46],[47],[48]

- Thành phần hóa học: Đẳng sâm còn ít nghiên cứu về thành phần hóa học, chỉ thấy trong rễ có đường, chất béo, không có saponin.

- Tác dụng dược lý:

+ Đẳng sâm có tác dụng gây phát triển nội mạc tử cung kiểu progesteron mức độ nhẹ (trên thỏ nhỏ), gây tăng trương lực cổ tử cung, tiết sữa ở động vật mẹ cho con bú, và đồng thời có tác dụng chống viêm.

+ Đẳng sâm còn có tác dụng bổ toàn thân và kích thích miễn dịch.

- Tính vị: vị ngọt, tính bình.

- Quy kinh: tỳ, phế.

- Tác dụng: bổ trung ích khí, sinh tân, chỉ khát.

* **Hoàng kỳ** (*Radix Astragali*) [46],[47],[48]

- Thành phần hóa học: Các thành phần có hoạt tính sinh học thuộc 2 nhóm là polysaccharid và saponin.

+ Polysaccharid: 3 astragalan I, II, III được phân lập từ dịch chiết nước rễ Hoàng kỳ.

+ Saponin: gồm 9 astragalosid và isoastragalosid: astragalosid I, II, III, IVE, V, VI, VII và isoastragalosid I, II, III.

+ Ngoài ra hoàng kỳ còn có 3 saponin (trong đó có cis – tramembranin I, astramembranin II) và nhiều chất khác.

- Tác dụng dược lý:

+ Tác dụng trên hệ miễn dịch:

Thử nghiệm in vivo: Nồng độ 10mg/ml polysaccharid chiết từ hoàng kỳ làm tăng khả năng thực bào của các đại thực bào và bạch cầu đa nhân.

Thử nghiệm in vitro: Tiêm tĩnh mạch polysaccharid hoàng kỳ sẽ khắc phục được sự ức chế miễn dịch do cyclophosphamid ở chuột cống trắng.

Nước sắc hoàng kỳ cho chuột nhắt trắng uống hàng ngày hoặc cách ngày trong 1 – 2 tuần làm tăng chức năng thực bào của hệ lưới nội mô.

+ Tác dụng kháng khuẩn: Kháng khuẩn tốt với trực khuẩn lỵ Shigella, liên cầu khuẩn dung huyết, phế cầu, tụ cầu vàng.

+ Tác dụng trên hệ sinh dục: gây hưng phấn sự co bóp tử cung cô lập của chuột cống có thai.

- Tính vị: vị ngọt, tính ôn.

- Quy kinh: phế, tỳ.

- Tác dụng: bổ khí, thăng dương, ích vệ khí cổ biểu, thác sang sinh cơ.

* **Bạch truật** (*Rhizoma Atractylodis macrocephalae*) [46],[47],[48]

- Thành phần hóa học:

+ Rễ củ bạch truật có tinh dầu 1,4%. Thành phần tinh dầu chủ yếu gồm: atractylon, acetoxyl atractylon, hydroxyatracylon, atracylat kah.

+ Các sesquiterpen: α – eudesmol, β – eudesmol. Các dẫn chất lacton như atractynolid I, II, III.

- Tác dụng dược lý:

+ Chống loét dạ dày.

+ Ảnh hưởng tới hoạt động tiết dịch vị: Bạch truật làm giảm rõ rệt lượng dịch vị tiết ra và không làm giảm độ acid tự do của dịch vị.

+ Rễ bạch truật có hoạt tính chống siêu vi khuẩn và chống ung thư trong thí nghiệm in vitro.

- Tính vị: Vị ngọt, đắng, tính hơi ôn

- Quy kinh: Tỳ, vị

- Tác dụng: Kiện tỳ, hóa thấp, chỉ tả, an thai, hóa đàm

* **Đương quy** (*Angelica sinensis*) [46],[47],[48]

- Thành phần hóa học:

+ Tinh dầu: khoảng 0,2 – 0,4%: tinh dầu đương quy là chất lỏng màu vàng sẫm, tỷ trọng ở 15°C 0,955.

+ Coumarin: umbeliferon, scopoletin, xanthotoxin, isopimpinelin, bergapten, aculobin, decursin.

+ Polysacharid khi thủy phân cho L – arabinose, D – galactose, D – glucose, L- rhamnose.

+ Acid amin: alanin, valin, isoleucin, threonin, glycin, aspartat, lysin, phenyllalanin, tyrosin, prohn, tryptophan, cystidin, uracil, chohn.

+ Vitamin: vitamin B₁, vitamin B₁₂, vitamin E.

- Tác dụng dược lý:

+ Ức chế sự co thắt cơ trơn ruột cô lập gây bởi acetylcholin và histamin và có khả năng bảo vệ hệ thống miễn dịch đối với những bệnh nhân ung thư vòm họng. Nó làm tăng số lượng tế bào lympho T nói chung và số lượng tế bào lympho T hoạt động.

+ Cao nước đương quy có tác dụng ức chế sự ngưng kết tập tiểu cầu chuột cống trắng trong ống nghiệm cũng như khi tiêm tĩnh mạch cho chuột, và ức chế sự giải phóng serotonin từ tiểu cầu chuột cống gây bởi thrombin.

+ Một thành phần chủ yếu khác (ligustilid) phân lập từ rễ đương quy có tác dụng chống hen và chống co thắt ruột.

- Tính vị: vị ngọt, cay, tính ôn

- Quy kinh: tâm, can, tỳ

- Tác dụng: bổ huyết, hoạt huyết, nhuận táo, hoạt trường, điều huyết, thông kinh, hoạt huyết hóa ứ [49].

- Đương quy còn chia làm 3 phần: Quy đầu, quy thân, quy vĩ. Quy đầu thiên về bổ huyết, quy thân có cả tác dụng bổ huyết và hoạt huyết, quy vĩ thì thiên về hoạt huyết.

* **Kim tiền thảo** (*Desmodium styracifolium*) [46],[47],[48]

- Thành phần hóa học: Trong kim tiền thảo chứa:

+ Polysaccharid.

+ Saponin triterpenic, trong đó có soyasaponin I.

+ Flavonoid: isovitexin, vicienin glycosid, isoornetin.

- Tác dụng dược lý:

+ Trong số các saponin tripenic tồn tại trong kim tiền thảo, chất soyasaponin I đã được chứng minh ức chế sự hình thành sỏi Canxi oxalat ở thận và tăng lượng bài tiết nước tiểu.

+ Dạng chiết của kim tiền thảo thí nghiệm trên chuột cống trắng có tác dụng hạ huyết áp thông qua sự kích thích các bộ phận cảm nhận cholinergic và sự phong bế các bộ phận cảm nhận adrenergic.

- Tính vị: vị ngọt, tính mát

- Quy kinh: Can, thận, bàng quang

- Tác dụng: Thanh nhiệt, trừ thấp, lợi tiểu, thông lâm

* **Đào nhân** (*Semen Persicae*) [46],[47],[48]

- Thành phần hóa học: Hạt đào chứa 50% dầu béo, 3,5% amygdalin, 0,4 – 0,7% tinh dầu, men emulsin, acid prusic, cholin, acetylcholin. Dầu béo được chiết từ hạt đào có tỷ trọng ở 20°C 0,914. Các acid béo gồm palmne, acachidic, palrrutoeic, oleic, imoloic, gadoeic, hcosatrieic.

- Tác dụng dược lý:

+ Tác dụng ức chế sự đông máu: Thí nghiệm trên thỏ, nước sắc đào nhân cho thẳng vào dạ dày, mỗi ngày một lần, liên tục trong 7 – 8 ngày, có tác dụng kéo dài rõ rệt thời gian chảy máu.

+ Tác dụng chống dị ứng: Dạng chiết nước và chiết cồn từ đào nhân thí nghiệm trên chuột cống trắng và chuột nhắt trắng có tác dụng chống dị ứng qua quá trình ức chế sự sinh sản sinh ra kháng thể.

- Tính vị: vị đắng, ngọt, tính bình

- Quy kinh: tâm, can, đại tràng

- Tác dụng: phá huyết, hành ứ, nhuận táo, hoạt trường

* **Hồng hoa** (*Flos Carthami*) [46],[47],[48]

- Thành phần hóa học:

+ Hoa hồng hoa chứa carthamin trong đó aglycon gồm 2 đơn vị carthamin và isocarthamidin. Ngoài carthamin còn có một số sắc tố màu vàng là saflor yellow A, saflor yellow B và saflomin A.

+ Hồng hoa còn có polysaccharid.

- Tác dụng dược lý:

+ Kích thích trong thời gian dài tử cung cô lập và tử cung nguyên vẹn của các loại động vật như chuột nhắt, chuột lang, thỏ mè và chó.

+ Gây hạ huyết áp trong thời gian dài ở mè và chó, làm tăng co bóp tim và gây co mạch thận.

+ Ức chế sự phát triển của các nguyên bào.

- Tính vị: vị cay, tính ấm
- Quy kinh: Tâm, can
- Tác dụng: phá ứ huyết, sinh huyết mới, hoạt huyết thông kinh

* **Tỳ giải** (*Rhizoma Dioscoreae*) [46],[47],[48]

- Thành phần hóa học:
 - + Trong tỳ giải có hai chất saponozit là dioxtin và dioscorea saponoxin.
 - + Ngoài ra, diosgenin kết hợp với một phân tử glucoza thì sẽ cho trilin $C_{33}H_{52}O_8$, khi kết hợp với 2 phân tử glucoza thì sẽ cho trilarin $C_{39}H_{64}O_{13}$.

- Tính vị: vị đắng, tính bình
- Quy kinh: can, vị
- Tác dụng: khử phong thấp, phân thanh khử trọc

* **Dừa cạn** (*Catharanthus roseus G.Don*) [46],[47],[48]

- Thành phần hóa học: Dừa cạn chứa khoảng 70 alcaloid G.H Swoboda và cộng sự đã phân ra thành những nhóm như Alcaloid dưới dạng monomer, dimer.

- Tác dụng dược lý: Cao lỏng dừa cạn có tác dụng hạ áp, an thần, gây ngủ. Trên lâm sàng điều trị bệnh cao huyết áp có tác dụng hạ huyết áp cả trị số tâm thu và tâm trương. Ngoài ra người ta còn phát hiện alcaloid dừa cạn có tác dụng giảm bạch cầu và chống ung thư.

- Tính vị: Tính hàn, lương
- Quy kinh: Tâm, can
- Công năng chủ trị: Hoạt huyết, tiêu thũng giải độc, an thần hạ áp, giải độc [32]

* **Tạo giác thích** (*Spina Gleditschiae*) [46],[47],[48]

- Tác dụng dược lý: nước sắc tạo giác thích, bằng phương pháp khuếch tán trong môi trường nuôi cấy có tác dụng ức chế tụ cầu khuẩn vàng. Dịch chiết

nước với liều dùng 60g/kg cho vào dạ dày có tác dụng ức chế tế bào sacrom trên chuột trắng thí nghiệm.

- Tính vị: vị cay, tính ôn
- Quy kinh: Can, vị
- Tác dụng: Tiêu thũng, trừ độc, bài nùng, sát trùng

* **Đại hoàng** (*Rhizoma Rhei*) [46],[47],[48]

- Thành phần hóa học: Anthranoid (1,01 – 5,09%), Tamn (5%), các chất khác (các chất vô cơ 8 – 12% trong đó có nhiều oxalat, tinh bột, pectin, tinh dầu, acid hữu cơ, một chất nhựa và một chất giàu chất son. Hai chất sau có tác dụng tẩy).

- Tác dụng dược lý:

+ Tác dụng kháng khuẩn: Đại hoàng có tác dụng kháng khuẩn trên tụ cầu, trực khuẩn lỵ, thương hàn.

+ Tác dụng lợi niệu và ức chế $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$ của túy thận thỏ: Emodin trong đại hoàng làm tăng thể tích nước tiểu lên 5,9 lần, tăng thải trừ natri lên 4,4 lần và kali lên 3 lần so với lô chứng.

+ Tác dụng kích thích co bóp ruột ở người.

- Tính vị: vị đắng, tính hàn
- Quy kinh: Tỳ, vị, can, tâm bào, đại trường
- Công năng chủ trị: hạ vị tràng tích trệ, tả huyết phạm thực nhiệt, hạ ứ huyết, phá trung hà.

Bài thuốc có Hoàng kỳ, Đẳng sâm, Bạch truật có tác dụng kiện tỳ, bổ khí mạnh, thích hợp dùng cho bệnh nhân cao tuổi. Quy vĩ, Đào nhân, Hồng hoa, Đại hoàng hoạt huyết khứ ứ vùng hạ tiêu để hạ tiêu không bị ứ trệ ảnh hưởng đến khí hóa của bàng quang. Tỳ giải, Kim tiền thảo thông lợi hạ tiêu, khiến bài tiết nước tiểu được dễ dàng hơn. Tạo giác thích, Dừa cạn tiêu ung, tán kết giúp giảm sự phát triển của khối tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt. Như vậy bài thuốc

vừa có bổ vừa có tả, tác dụng thông lợi hạ tiêu, hoạt huyết hóa ứ, nhuần kiên tán kết, rất thích hợp dùng cho bệnh tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt ở những bệnh nhân cao tuổi, lại phù hợp với thể đàm trệ huyết ứ trong chứng “Long bế” của YHCT.

1.4.2. Thuốc Xatral

- Nhà sản xuất: Sanofi – Aventis
- Tên thuốc: Alfuzosin
- Tên biệt dược: Xatral XL 10 mg
- Dạng bào chế: Viên nén phóng thích chậm.
- Quy cách đóng gói: 3 vỉ x 10 viên.
- Cơ chế tác dụng của thuốc:

+ Dược lực học:

Alfuzosin là một dẫn xuất của quinazoline, là chất đối kháng chọn lọc hậu sinap trên thụ thể α_1 -adrenergic, làm giảm sự tắc nghẽn xuôi dòng ở bàng quang. Từ những nghiên cứu có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt, cho thấy alfuzosin: làm tăng tốc độ niệu dòng; làm giảm áp lực cơ vòng bàng quang và làm tăng thể tích do vậy khôi phục cảm giác muốn đi tiểu; giảm thể tích nước tiểu tồn dư; từ đó giúp cải thiện các triệu chứng kích thích và tắc nghẽn đường tiểu.

+ Dược động học:

Tỷ lệ gắn kết protein huyết tương khoảng 90%. Alfuzosin chuyển hóa phần lớn ở gan, chỉ 11% hợp chất gốc được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu, Phần lớn các chất chuyển hóa (không hoạt động) được bài tiết qua phân (75 đến 91%). Thời gian bán thải là 9,1 giờ.

- Chỉ định: Điều trị triệu chứng bứu lạnh tuyến tiền liệt.
- Chống chỉ định:

+ Dị ứng với Alfuzosin và/hoặc một trong các thành phần của thuốc.

+ Hạ áp tư thế đứng, suy chức năng gan, suy chức năng thận nặng, tắc nghẽn đường tiêu hóa.

- Tương tác thuốc: Các thuốc hạ áp, nitrates.
- Tác dụng phụ: Đau đầu, chóng mặt, nhức đầu, buồn nôn, đau vùng bụng.
- Liều lượng: uống 1 viên (10mg)/ngày sau bữa ăn, nên nuốt cả viên.

Chương 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

2.1.1. Bài thuốc TL-HV

- Bài thuốc TL-HV gồm 11 vị thuốc cổ truyền
- Dạng bào chế: Thuốc sắc đóng túi bằng máy sắc thuốc tự động tại khoa dược Bệnh viện Tuệ Tĩnh.
- Dung tích: 150ml±20ml/túi
- Công thức pha chế cho 1 thang thuốc gồm:

Bảng 2.1. Thành phần bài thuốc TL-HV

Tên thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng	Tiêu chuẩn
Đẳng sâm	<i>Radix Codonopsis</i>	15	Dược điển Việt Nam V [50]
Hoàng kỳ	<i>Radix Astragali</i>	15	
Bạch truật	<i>Rhizoma Atractylodis macrocephalae</i>	15	
Quy vĩ	<i>Angelica sinensis</i>	15	
Đào nhân	<i>Semen Persicae</i>	10	
Hồng hoa	<i>Flos Carthami</i>	10	
Kim tiền thảo	<i>Desmodium styracifolium</i>	20	
Tỳ giải	<i>Rhizoma Dioscoreae</i>	15	
Tạo giác thích	<i>Spina Gleditschiae</i>	10	
Dừa cạn	<i>Catharanthus roseus G.Don</i>	15	
Đại hoàng	<i>Rhizoma Rhei</i>	04	

- Liều dùng trên lâm sàng: Uống 2 gói/ngày chia 2 lần sau ăn.
- Thời gian điều trị: 30 ngày

Các vị thuốc trong bài thuốc TL-HV đều ở dạng khô, được bào chế theo quy trình hướng dẫn và đạt tiêu chuẩn dược liệu theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V (2018).

Thuốc dùng trong nghiên cứu thực nghiệm: Thuốc sắc đóng túi dạng cao lỏng tại Khoa Dược Bệnh viện Tuệ Tĩnh chuyên đến Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y để nghiên cứu độc tính cấp. Cao lỏng bài thuốc TL-HV được cô đặc lại bằng máy cô quay chân không đến độ đậm đặc nhất có thể cho chuột uống được bằng kim đầu tù chuyên dụng (cao 5:1). Cao đặc này được pha loãng ở các nồng độ khác nhau cho chuột uống để đánh giá độc tính cấp trên chuột nhất trắng. Liều dùng của thuốc được tính quy đổi ra g (gram) dược liệu khô.

2.1.2. Thuốc điều trị nền

Dùng theo quy trình chuyên môn chẩn đoán và điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt [51].

- Thuốc chẹn adrenergic: Alfuzosin (Xatral).
- Dạng bào chế: Viên nén 10mg.
- Liều dùng: Uống 1 viên/ngày lúc 21h.
- Thời gian điều trị: 30 ngày.



Hình 2.1. Thuốc Alfuzosin 10mg (biệt dược Xatral XL 10mg)

- Số lô: 189.0976.56
- Hạn sử dụng: 11.12.2021

2.2. Thời gian và địa điểm tiến hành nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trong thời gian từ tháng 4/2020 đến hết tháng 10/2020 tại Bộ môn Dược lý – Học viện Quân y (đối với nghiên cứu thực nghiệm) và Bệnh viện Tuệ Tĩnh – Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam (đối với nghiên cứu lâm sàng).

2.3. Đối tượng nghiên cứu

2.3.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm

- Chuột nhắt trắng (*Mus musculus*) chủng Swiss, thuần chủng, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18 – 22g do Ban chăn nuôi động vật thí nghiệm – Học viện Quân Y cung cấp.
- Động vật thực nghiệm được nuôi dưỡng trong phòng thí nghiệm đảm bảo đáp ứng nhu cầu của thí nghiệm (ít nhất 07 ngày) trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho động vật nghiên cứu, nước sạch đun sôi để nguội uống tự do.

2.3.2. Nghiên cứu trên lâm sàng

Gồm các bệnh nhân được chẩn đoán xác định tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo y học hiện đại chia làm 2 nhóm được tính theo công thức cỡ mẫu sau [22]:

$$n_1 = n_2 = \frac{[Z_{\alpha/2}\sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta}\sqrt{p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1-p_2)^2}$$

$$p = |p_1 - p_2|$$

p_1 là tỉ lệ dự kiến kết quả điều trị của nhóm nghiên cứu đạt tốt trên lâm sàng

p_2 là tỉ lệ kết quả điều trị của nhóm đối chứng đạt tốt trên lâm sàng

$Z_{\alpha/2}$ là hằng số sai sót loại I

Z_{β} là hằng số sai sót loại II

Trong nghiên cứu của nhóm nghiên cứu trước có p_2 là 62%, p_1 là 95% thì $p = |0,95 - 0,62| : 2 = 0,165$

$$Z_{\alpha/2} = 1,96 \text{ khi } \alpha = 0,05 \quad Z_{\beta} = 1,282 \text{ khi } \beta = 0,10$$

Kết quả tính cỡ mẫu nhóm $n_1 = n_2 = 30,4$ bệnh nhân

Thực tế trong nghiên cứu này chúng tôi thu thập được tổng số 60 bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, chia 2 nhóm, mỗi nhóm 30 bệnh nhân.

2.3.3. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, có các tiêu chuẩn sau:

* Theo YHHD

- Bệnh nhân có các rối loạn tiểu tiện:
 - + Theo thang điểm IPSS (IPSS \geq 8 điểm)
 - + Điểm chất lượng cuộc sống (QoL \geq 3 điểm)
- Thăm khám trực tràng: Tuyến tiền liệt to mềm, vỏ nhẵn, ranh giới rõ, không đau.
- Siêu âm:
 - + kích thước tuyến tiền liệt tăng $25 \leq KL_{TTL} \leq 60$ gam.
 - + nước tiểu tồn dư < 100 ml (có thể điều trị bảo tồn bằng thuốc nội khoa và điều chỉnh lối sống, có thể bảo tồn nhiều năm mà không cần điều trị can thiệp ngoại khoa).
- Cận lâm sàng: Ure, Creatinin, ALT, AST trong giới hạn bình thường
- PSA < 4 ng/ml
- Không có các bệnh cấp tính nội khoa, ngoại khoa kèm theo
- Ngừng các loại thuốc có liên quan đến điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt trong vòng tối thiểu 1 tháng.

* Theo YHCT

- Chọn các bệnh nhân có chứng “Long bế” trên lâm sàng qua tứ chẩn: Vọng, văn, vấn, thiết.

- Quy nạp các hội chứng bệnh theo bát cương: biểu, lý, hàn, nhiệt, hư, thực, âm, dương.

- Bệnh nhân thuộc thể đàm trệ huyết ứ với các triệu chứng:

+ Tiểu nhiều lần, tiểu không thông, dòng tiểu nhỏ như sợi chỉ, đứt quãng hoặc đi tiểu nhỏ giọt, tiểu đau kèm đầy chướng bụng dưới.

+ Chất lưỡi tím hoặc đỏ sẫm, rêu lưỡi trắng, có điểm ứ huyết.

+ Mạch sáp

o Tình nguyện tham gia nghiên cứu, viết cam kết theo quy định.

2.3.4. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

*** Theo YHHD**

- Bệnh nhân bí đái hoàn toàn.

- PSA > 4 ng/ml và các bệnh lý liên quan khác, nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt.

- Nước tiểu tồn dư ≥ 100 ml (các triệu chứng rối loạn tiểu tiện nặng lên ảnh hưởng đến chất lượng sống của bệnh nhân (đái khó, đái nhiều lần ở mức độ tăng dần về đêm ảnh hưởng nhiều đến sức khỏe do rối loạn giấc ngủ và sinh hoạt), sự tồn dư nước tiểu làm cho có thể xuất hiện các biến chứng nhiễm khuẩn tiết niệu (sốt, đái đục, đái ra máu). Giai đoạn này thường xuất hiện bí đái nhiều lần, làm cho bệnh nhân lo âu; có những biểu hiện ban đầu của của biến chứng trên hệ tiết niệu. Đây là giai đoạn cần phải điều trị can thiệp ngoại khoa).

- Bệnh nhân đang điều trị các bệnh nội khoa khác như suy tim, suy thận, xơ gan, tăng huyết áp, ung thư, rối loạn tâm thần, ...

- Bệnh nhân được chẩn đoán tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt có chỉ định phẫu thuật theo hướng dẫn của Hội Tiết niệu-Thận học Việt Nam VUNA 2019 gồm [49]:

+ Nhiễm khuẩn đường tiết niệu tái diễn

+ Sỏi bàng quang

- + Tiểu máu tái diễn
- + Bí tiểu cấp tái diễn
- + Giãn niệu quản nguyên nhân từ tắc nghẽn do tuyến tiền liệt mạn tính
- + Túi thừa bàng quang
- + Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt/triệu chứng đường tiểu dưới có biến chứng suy thận
- + Điều trị nội khoa không hiệu quả kết hợp IPSS mức độ vừa hoặc nặng và siêu âm thụ giữa lòi vào lòng bàng quang.

*** Theo YHCT**

- Bệnh nhân thuộc thể thấp nhiệt: đi tiểu khó, mỗi lần đi có cảm giác đau rát, đi tiểu nhiều lần trong ngày, nước tiểu ít, vàng, đôi khi đỏ và đục, bụng dưới đau. Toàn thân có thể có sốt, khát nước, đại tiện táo, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch hoạt sắc.

- Bệnh nhân thuộc thể thận khí hư: Tiểu tiện nhiều lần không thông, đi tiểu thường không hết bãi, sức rạn yếu, lưng gối đau mỏi, váng đầu, hoa mắt, tinh thần mỏi mệt, ít ngủ hay mê, sắc mặt tái nhợt, lưỡi hồng nhợt, rêu lưỡi trắng, mạch trầm tế hoặc huyền sắc.

- Bệnh nhân không tuân thủ đúng qui trình nghiên cứu
- Bệnh nhân dị ứng với bất kì thành phần nào của thuốc
- Bệnh nhân không tự nguyện tham gia nghiên cứu hoặc không muốn tiếp tục tham gia nghiên cứu.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Phương pháp nghiên cứu trên thực nghiệm

*** Nghiên cứu độc tính cấp**

Nghiên cứu độc tính cấp của bài thuốc TL-HV trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon, hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới, quy định của Bộ Y tế Việt Nam.

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn 16 giờ, nước uống tự do. Sau 16 giờ, chuột được chia ngẫu nhiên thành các lô, mỗi lô 10 con.

Các lô thử được cho uống TL-HV với thể tích 0,25 ml/10g x 3 lần trong 24 giờ, mỗi lần cách nhau 3 giờ. Mức liều cho uống ở mỗi lô tăng dần.

Lô 1: Uống mức liều 112,5g/kg thể trọng.

Lô 2: Uống mức liều 150,0g/kg thể trọng.

Lô 3: Uống mức liều 187,5g/kg thể trọng.

Lô 4: Uống mức liều 225,0g/kg thể trọng.

Lô 5: Uống mức liều 262,5g/kg thể trọng.

Lô 6: Uống mức liều 300,0g/kg thể trọng.

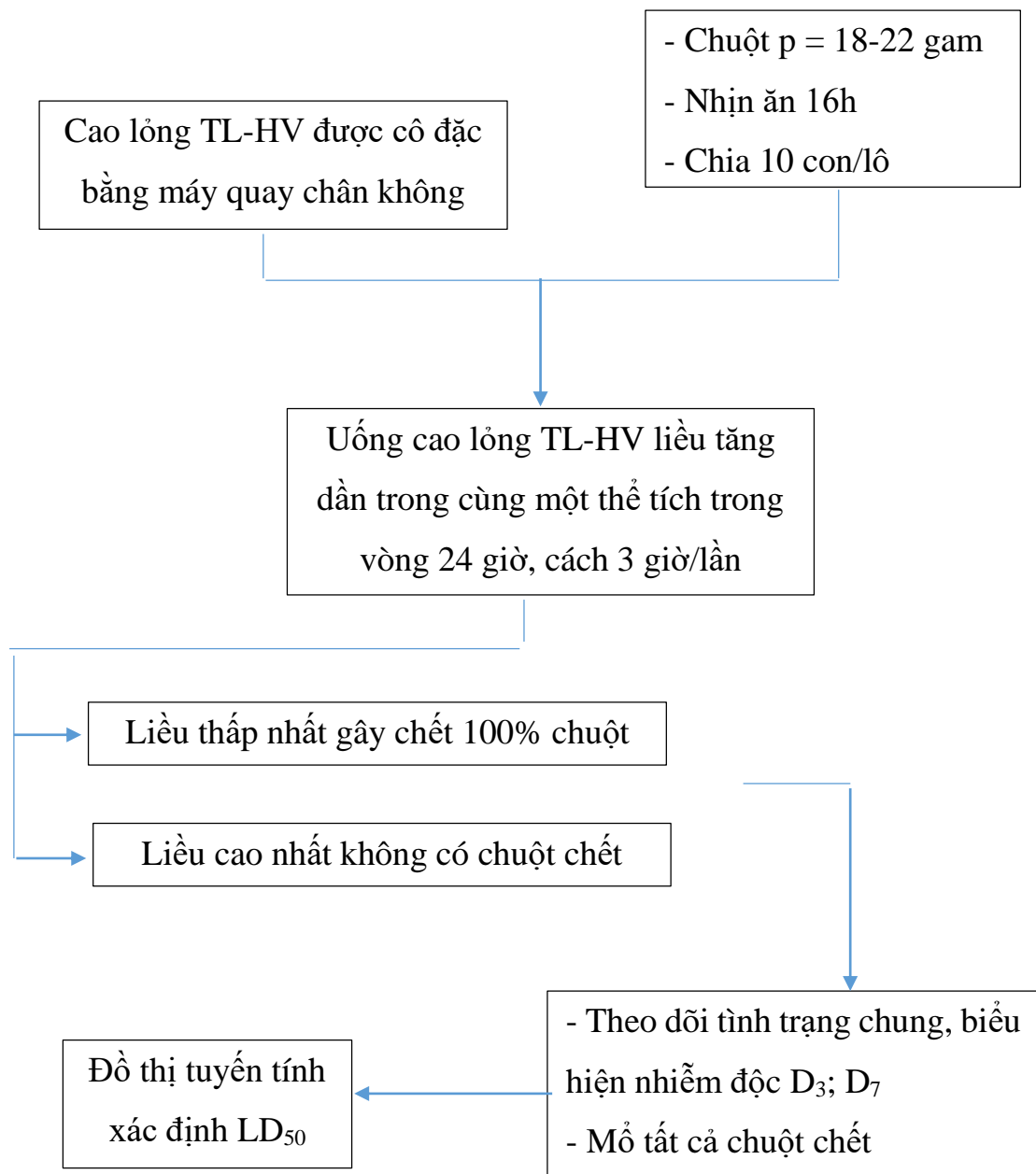
Lô 7: Uống mức liều 337,5g/kg thể trọng.

Lô 8: Uống mức liều 375,0g/kg thể trọng.

Theo dõi tình trạng chung của chuột và số lượng chuột chết ở mỗi lô trong 72 giờ sau khi chuột uống thuốc lần cuối.

Tìm liều cao nhất không gây chết chuột (0%), liều thấp nhất gây chết chuột hoàn toàn (100%) và các liều trung gian. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD₅₀ của thuốc thử (nếu có). Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng chung của chuột (hoạt động, ăn uống, bài tiết,...) ở mỗi lô cho đến 07 ngày sau khi uống thuốc.

Tiến hành phẫu tích quan sát tình trạng các tạng ngay sau khi có chuột chết (nếu có) để xác định nguyên nhân gây độc.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu thực nghiệm

2.4.2. Phương pháp nghiên cứu trên lâm sàng

2.4.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có so sánh với nhóm chứng.

2.4.2.2. Tiến hành

* Bước 1:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt tình nguyện tham gia nghiên cứu, trả lời các câu hỏi theo thang điểm IPSS và QoL; chọn 60 bệnh nhân, chia làm 2 nhóm, nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng, mỗi nhóm 30 bệnh nhân, được chia lần lượt ngẫu nhiên, mỗi lần 1 bệnh nhân vào 1 nhóm.

- Các bệnh nhân được ghi lại các thông tin hành chính như tuổi, giới tính, nghề nghiệp,... Mô tả triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm, siêu âm tuyến tiền liệt.

* Bước 2:

- Sau khi xác định đúng tiêu chuẩn chọn bệnh nhân, thì tiến hành cho bệnh nhân uống thuốc nghiên cứu theo liệu trình sau:

+ Nhóm nghiên cứu: Gồm 30 bệnh nhân điều trị bằng thuốc sắc đóng túi “TL-HV” ngày 2 túi chia sáng/chiều sau ăn kết hợp Alfuzosin 10mg ngày 1 viên, uống lúc 21h. Liệu trình 30 ngày.

+ Nhóm đối chứng: Gồm 30 bệnh nhân điều trị bằng thuốc Alfuzosin 10mg ngày 1 viên, uống lúc 21h. Liệu trình 30 ngày.

* Bước 3:

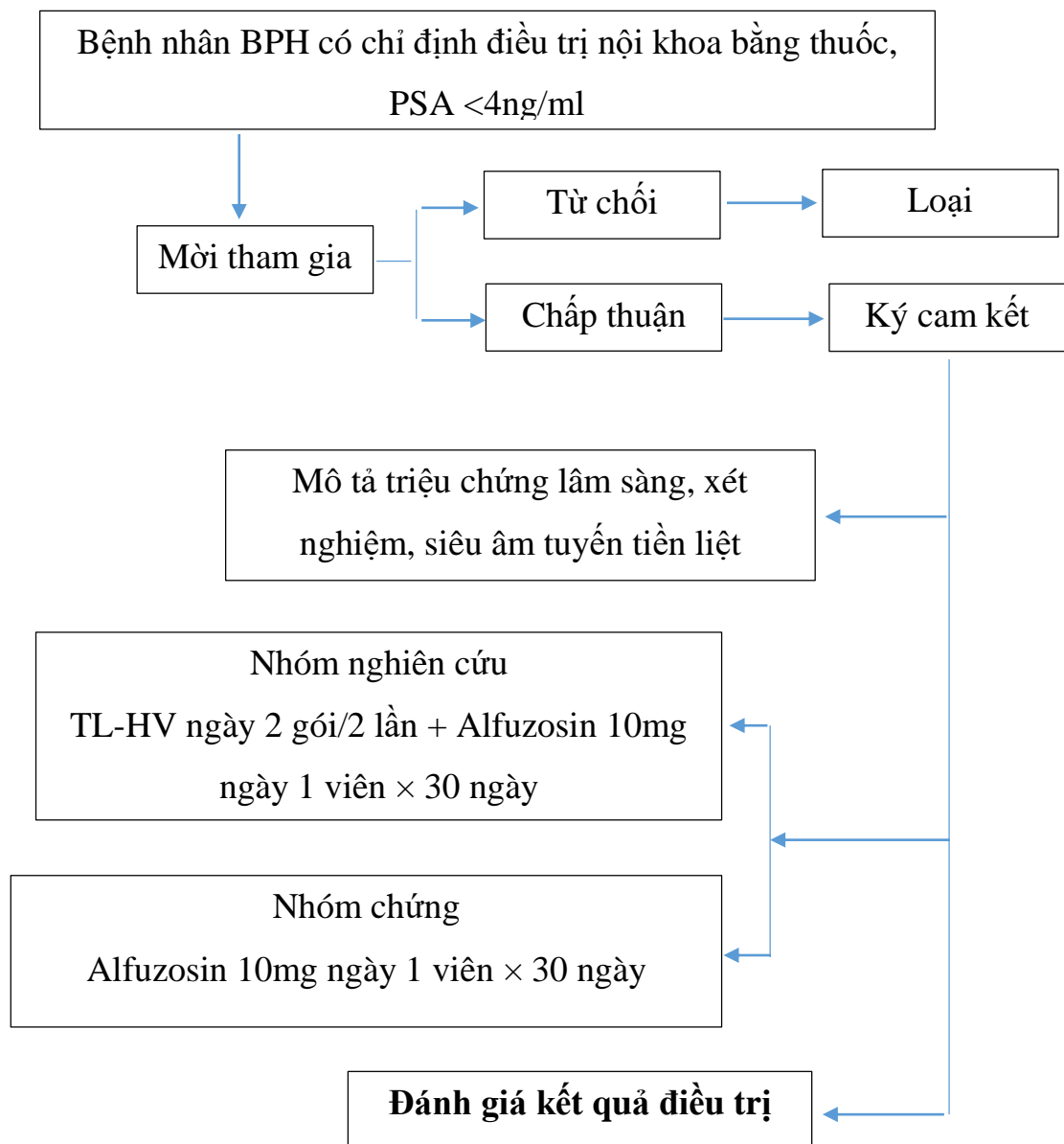
- Theo dõi mạch, nhiệt độ, huyết áp, nhịp tim những biểu hiện bất thường trong 3 ngày đầu.

- Theo dõi mạch, huyết áp, triệu chứng cơ năng, tình trạng tiêu tiện, các rối loạn không mong muốn của thuốc như tiêu chảy, nôn, sốc, ...

- Cận lâm sàng: Công thức máu, chức năng gan, thận (AST, ALT, Ure, Creatinin), siêu âm, lưu lượng dòng tiểu. Có thể làm các xét nghiệm không bắt buộc như Cholesterol, Triglycerid, ...

- Tất cả các bệnh án nghiên cứu là mẫu thống nhất, và được thăm khám nội khoa, thăm khám tuyến tiền liệt, cận lâm sàng trước và sau điều trị. (D₀ – D₃₀).

- Trong thời gian điều trị, bệnh nhân không được điều trị và tự ý dùng các thuốc có tác dụng giãn cơ trơn, tăng trương lực cơ, kích thích, an thần.



Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu lâm sàng

2.4.2.3. Chỉ tiêu theo dõi

○ Lâm sàng

* YHHD

- Triệu chứng lâm sàng:

+ Đánh giá mức độ rối loạn tiêu tiện theo thang điểm IPSS (Phụ lục 3)

+ Đánh giá mức độ rối loạn tiêu tiện theo thang điểm CLCS (QoL) (Phụ lục IV)

+ Các chỉ số lâm sàng khác: Toàn trạng, mạch, nhiệt độ, huyết áp.

+ Các tác dụng không mong muốn: Rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, chóng mặt, nổi mẩn ngứa,...

○ Cận lâm sàng

- Khối lượng TTL siêu âm qua thành ổ bụng: Tính theo công thức

$$V = \frac{H \times L \times E}{2}$$

Trong đó: H: Chiều cao của tuyến

L: Chiều rộng của tuyến

E: Độ dày của tuyến

Cứ 1 cm³ tổ chức tuyến tương đương 1 gam.

- Đo lưu lượng nước tiểu tồn dư: Được thực hiện khi siêu âm đo khối lượng tuyến tiền liệt. Cho bệnh nhân đi tiểu hết rồi đo lượng nước tiểu còn lại trong bàng quang bằng siêu âm.

- Lưu lượng dòng tiểu: đánh giá lưu lượng dòng tiểu trung bình dựa vào thể tích nước tiểu với thời gian bắt đầu và kết thúc đi tiểu khi cho bệnh nhân đi tiểu vào cốc có vạch chia ml và bấm thời gian đi tiểu.

- Các thông số huyết học: Số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu

- Các chỉ số sinh hóa máu: ALT, AST, Ure máu, Creatinin máu.

- Xét nghiệm nước tiểu: protein niệu, hồng cầu niệu, bạch cầu niệu.

* YHCT

- + Triệu chứng rối loạn đi tiểu
- + Tiểu đêm
- + Triệu chứng về hàn nhiệt: sợ nóng, thích mát, tay chân lạnh,...
- + Triệu chứng về: ăn, uống, ngủ
- + Đại tiện
- + Các triệu chứng về lưỡi, mạch
- Tác dụng không mong muốn
 - Lâm sàng: Các triệu chứng của uống thuốc lần đầu và trong quá trình điều trị như: nôn hoặc buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng, mề đay, chóng mặt, chỉ số mạch, huyết áp.
 - Cận lâm sàng: Chức năng gan, thận (AST, ALT, Ure, Creatinin), xét nghiệm nước tiểu.

2.4.3. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả

2.4.3.1. Hiệu quả điều trị của bài thuốc “TL-HV” trên bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

* Dựa vào sự thay đổi của các chỉ tiêu theo dõi theo y học hiện đại

+ Điểm IPSS (Phụ lục 3)

Bảng 2.2. Bảng đánh giá phân loại điểm IPSS

Mức độ	Điểm IPSS
Nhẹ	0 - 7 điểm
Trung bình	8 - 19 điểm
Nặng	20 - 35 điểm

(Nguồn <https://www.uptodate.com/contents/calculator-international-prostatism-symptom-score-ipss> [52])

+ Điểm CLCS (QoL) (Phụ lục 4)

Bảng 2.3. Bảng đánh giá phân loại điểm QoL

Mức độ	Điểm QoL
--------	----------

Tốt	0 - 2 điểm
Trung bình	3 - 4 điểm
Kém	5 - 6 điểm

(Nguồn J. de la Rosette, G. Alivizatos, S. Madersbacher et al (2009). *Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia*, European Association of Urology [53])

- + Khối lượng TTL
- + Thể tích nước tiểu tồn dư

Bảng 2.4. Đánh giá nước tiểu tồn dư

Mức độ	Thể tích nước tiểu tồn dư
Bình thường	$V_{NTTD} < 50\text{ml}$
Có tắc nghẽn	$50 \leq V_{NTTD} < 100 \text{ ml}$
Tắc nghẽn nặng	$V_{NTTD} \geq 100 \text{ ml}$

*** Dựa vào sự thay đổi các triệu chứng theo y học cổ truyền**

- Các chứng trạng về tình trạng tiểu tiện: tiểu đêm, tiểu đau, tiểu dắt, lắt nhắt...
- Các chứng trạng của y học cổ truyền kèm theo khác: mệt mỏi, đau đầu, hoa mắt chóng mặt...

*** Hiệu quả chung**

Đánh giá kết quả điều trị: Theo Homma Y. và cộng sự

Bảng 2.5. Đánh giá kết quả điều trị

Hiệu quả	Tỉ số IPSS (Trước điều trị/sau điều trị)	Hiệu số QoL
Rất tốt	$\leq 0,25$	≥ 4
Tốt	0,26-0,5	3
Trung bình	0,51-0,75	2 hoặc 1
Kém	$> 0,75$	≤ 0

(Nguồn Kawabe K., Homma Y., Tsukamoto T., et al. (1996). Estimate Criteria for Efficacy of Treatment in Benign Prostatic Hyperplasia. *International Journal of Urology*, 3(4), pp.267-273) [54]

2.4.3.2. Tác dụng không mong muốn

- Lâm sàng không có biểu hiện bất thường khi dùng thuốc.
- Cận lâm sàng không có biến đổi xấu đi các chỉ tiêu sinh hóa máu, chức năng gan, thận và công thức máu.

2.4.4. Các loại máy sử dụng trong nghiên cứu

- Máy xét nghiệm sinh hóa
- Máy xét nghiệm huyết học
- Máy xét nghiệm nước tiểu

2.4.5. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu sau thu thập được xử lý bằng thuật toán thống kê y sinh học dưới sự hỗ trợ của phần mềm SPSS 20.0 của IBM. Thuật toán được sử dụng bao gồm: đếm số lượng, tính tỷ lệ %, so sánh khi bình phương theo hàng, khi bình phương theo cột, T-Test ghép cặp “trước-sau”. Với mức ý nghĩa 95%, kết quả có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành nhằm mục đích đánh giá tác dụng của bài thuốc TL-HV trên các bệnh nhân tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt, ngoài ra không có mục đích nào khác.

Nghiên cứu đảm bảo sự tham gia của bệnh nhân là hoàn toàn tự nguyện, bệnh nhân có quyền từ chối tham gia/ngừng tham gia/rời khỏi nghiên cứu/từ chối cung cấp thông tin bất cứ lúc nào và vì bất cứ lý do gì. Các thông tin của bệnh nhân đều được giữ bí mật hoàn toàn.

Nghiên cứu được Hội đồng xét duyệt đề cương Luận văn Cao học chuyên ngành Y học cổ truyền của Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam chấp thuận cho tiến hành nghiên cứu, được sự cho phép thu thập bệnh nhân tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh của Ban giám đốc Bệnh viện.

Bệnh nhân có quyền rút ra khỏi nghiên cứu bất kỳ thời điểm nào. Nghiên cứu nhằm mục đích chăm sóc và bảo vệ sức khỏe cho cộng đồng, ngoài ra không có mục đích nào khác.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thực nghiệm được tiến hành trên lô chuột nhất trắng thuần chủng tại Bộ môn Dược lý-Học viện Quân y, nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trên 60 bệnh nhân tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt, được điều trị nội khoa bằng bài thuốc TL-HV kết hợp điều trị nền Alfuzosin 10mg ngày 1 viên ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng trong thời gian từ tháng 4/2020 đến hết tháng 10/2020 tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh cho chúng tôi những kết quả như sau:

3.1. Kết quả độc tính cấp của bài thuốc TL-HV trên động vật thực nghiệm

3.1.1. Kết quả theo dõi, đánh giá tình trạng chung của chuột

Tình trạng chung của chuột được đánh giá liên tục trong 72 giờ sau uống thuốc và tiếp tục được theo dõi đánh giá cho đến hết 7 ngày sau uống thuốc.

Kết quả quan sát, đánh giá cho thấy:

Kết quả về tình trạng hoạt động, vận động của chuột:

- Các chuột ở tất cả các lô đều không thấy có biểu hiện về ảnh hưởng của thuốc lên tình trạng thần kinh thực vật
- Không có chuột nào có tình trạng bị ra mồ hôi hoặc bị khô đỏ da
- Đồng tử mắt của các chuột bình thường, không có chuột nào có biểu hiện bị co, giãn đồng tử.

Kết quả về ảnh hưởng tới tình trạng hô hấp:

- Các chuột ở tất cả các lô đều có tình trạng hô hấp bình thường
- Chuột không có biểu hiện gì của khó thở
- Không thấy có tím tái
- Không có bất thường trong hô hấp

Kết quả về tình trạng ăn uống của chuột:

- Do ngày đầu chuột uống thuốc cưỡng bức, lượng thuốc đưa vào dạ dày nhiều, liên tục trong ngày nên tình trạng ăn uống của chuột được bắt đầu đánh giá từ ngày thứ 2 trở đi.

- Quan sát các chuột ở tất cả các lô thấy chuột ăn uống bình thường, không có biểu hiện của việc bỏ ăn cũng không có biểu hiện của việc ăn uống tăng lên.

Kết quả về tình trạng chất thải của chuột:

- Quan sát phân của chuột bình thường, không bị nhão nát, không biến đổi màu sắc phân.

- Kiểm tra hậu môn của tất cả các chuột hằng ngày thấy hậu môn khô, không bị dính bết phân.

Kết quả về đánh giá những biểu hiện bất thường khác:

- Không có biểu hiện của dấu hiệu bị đau (như con đạu quặn bụng...).

- Không có biểu hiện của dấu hiệu dị ứng, kích ứng như chảy nước mũi, bị ngứa, đưa chân lên gãi, ...

- Các chuột ở tất cả các lô đều không có biểu hiện bất thường gì khác.

3.1.2. Kết quả theo dõi, đánh giá số chuột chết ở mỗi lô

Bảng 3.1. Kết quả đánh giá số chuột chết ở mỗi lô

Lô chuột (Số chuột thí nghiệm)	Liều sử dụng (g/kg TLCT)	Thể tích cho uống (Nồng độ dung dịch thuốc)	Số chuột sống/chết sau 72 giờ	Số chuột sống/chết sau 7 ngày
Lô 1 (10 chuột)	112,5	0,25ml/10g x 3 lần (1,5 gram/1ml)	10/0	10/0
Lô 2 (10 chuột)	150,0	0,25ml/10g x 3 lần (1,5 gram/1ml)	10/0	10/0
Lô 3 (10 chuột)	187,5	0,25ml/10g x 3 lần (1,5 gram/1ml)	10/0	10/0
Lô 4 (10 chuột)	225,0	0,25ml/10g x 3 lần (1,5 gram/1ml)	10/0	10/0

Lô 5 (10 chuột)	262,5	0,25ml/10g x 3 lần (1,5 gram/1ml)	10/0	10/0
Lô 6 (10 chuột)	300,0	0,25ml/10g x 3 lần (1,5 gram/1ml)	10/0	10/0
Lô 7 (10 chuột)	337,5	0,25ml/10g x 3 lần (1,5 gram/1ml)	10/0	10/0
Lô 8 (10 chuột)	375,0	0,25ml/10g x 3 lần (1,5 gram/1ml)	10/0	10/0

Nhận xét:

Kết quả theo dõi số chuột chết ở mỗi lô được đánh giá trong thời gian 72 giờ sau uống thuốc là cơ sở để tính toán LD₅₀ của chế phẩm. Đồng thời, số chuột chết ở mỗi lô cũng được đánh giá trong thời gian 07 ngày sau uống thuốc, là cơ sở để đánh giá thuốc có gây độc muộn trên động vật hay không.

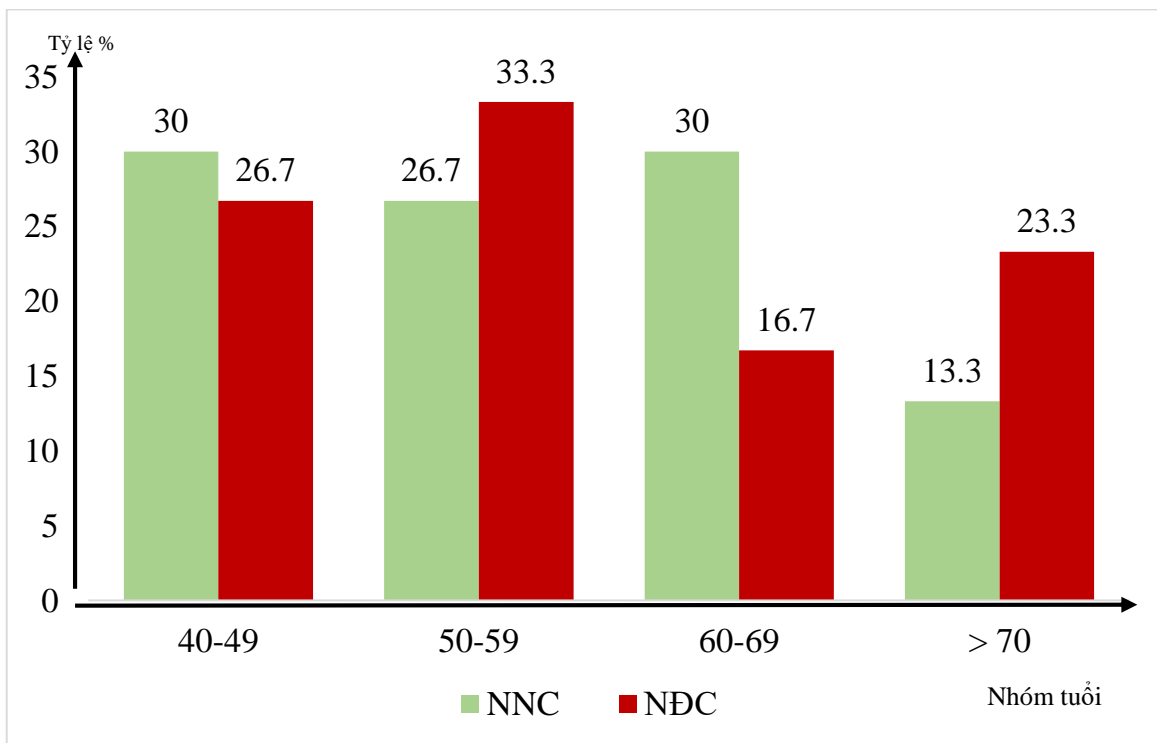
Chuột nhắt trắng được uống thuốc thử với các mức liều khác nhau từ liều thấp nhất là 112,5g/kg thể trọng đến liều cao nhất 375g/kg thể trọng; 0,25ml/10g, 3 lần trong 24 giờ.

Kết quả theo dõi trong cả 72 giờ sau uống thuốc cũng như 07 ngày sau uống thuốc cho thấy chuột đã uống hết liều 375g/kg thể trọng là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của thuốc thử nhưng không có chuột nào chết ở tất cả các lô.

Do không có chuột nào chết khi cho chuột uống đến mức liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống cho chuột trong 24 giờ (mức liều 375g/kg thể trọng, chia thành 3 lần, mỗi lần 0,25 ml) để đánh giá độc tính cấp của thuốc thử, chúng tôi kết luận chưa tìm thấy LD₅₀ của TL-HV theo đường uống trên chuột nhắt trắng khi chuột đã dùng đến mức liều tối đa có thể thử nghiệm.

3.2. Kết quả điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng bài thuốc TL-HV trên một số chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng

3.2.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm tuổi của bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Phân tích thống kê cho thấy không có sự khác biệt về phân bố độ tuổi (Test khi bình phương) và độ tuổi trung bình (T-Test cho hai nhóm độc lập) với $p > 0,05$. Trong đó, nhóm tuổi từ 40-59 chiếm nhiều nhất ở cả NNC và NĐC.

Bảng 3.2. Lý do vào viện

Lý do vào viện		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	$P_{\text{NNC-NĐC}}$
Tiểu khó	NNC (n=30)	27	90,0	>0,05
	NĐC (n=30)	26	86,7	
Tiểu dắt, lắt nhất	NNC (n=30)	30	100	
	NĐC (n=30)	30	100	
Tiểu máu	NNC (n=30)	10	33,3	
	NĐC (n=30)	6	20,0	
Tiểu buốt	NNC (n=30)	14	46,7	
	NĐC (n=30)	11	36,7	
Rặn tiểu	NNC (n=30)	20	66,7	
	NĐC (n=30)	21	70,0	
Tiểu không hết bãi	NNC (n=30)	30	100	
	NĐC (n=30)	30	100	

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân tiểu dắt, lắt nhất và tiểu không hết bãi chiếm tỷ lệ cao nhất (100% ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng).
- Tỷ lệ bệnh nhân rặn tiểu và tiểu khó chiếm tỷ lệ cao (từ 70-90%).
- Triệu chứng tiểu máu (đại thể) và tiểu buốt gặp ở 20-40% bệnh nhân nghiên cứu.
- Phân tích thống kê cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ phân bố tình trạng đi tiểu của bệnh nhân trước điều trị giữa NNC và NĐC (test khi bình phương).

Bảng 3.3. Đặc điểm liên quan đến tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

Đặc điểm		Nhóm	Số lượng	Tỷ lệ %	$P_{\text{NNC-NĐC}}$
Số năm mắc BPH $\bar{X} \pm SD$ (Min-Max)		NNC (n=30)	11,06±4,79 (4-25)		>0,05
		NĐC (n=30)	10,89±3,00 (5-20)		
Phương pháp điều trị đã sử dụng	Nội khoa	NNC (n=30)	5	16,7	>0,05
		NĐC (n=30)	7	23,3	
	Thảo mộc	NNC (n=30)	11	36,7	
		NĐC (n=30)	13	43,3	
	Thực phẩm chức năng	NNC (n=30)	9	30,0	
		NĐC (n=30)	12	40,0	
Tiền sử mổ BPH cũ		NNC (n=30)	2	6,7	>0,05
		NĐC (n=30)	1	3,3	

Nhận xét:

- Số năm mắc tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 11 năm, nhóm chứng là 10 năm ($p > 0,05$).

- Có 36,7% bệnh nhân nhóm nghiên cứu và 43,3% bệnh nhân nhóm chứng đã từng dùng thảo mộc (thuốc nam, thuốc bắc, thuốc kinh nghiệm được kê đơn hoặc tự điều trị) và có 40% số bệnh nhân đã được điều trị nội khoa, có 10% bệnh nhân đã từng được phẫu thuật tuyến tiền liệt trước đó (1 bệnh nhân được mổ 8 năm, 1 bệnh nhân được mổ 6 năm và 1 bệnh nhân được mổ 3 năm), có 70% bệnh nhân đã từng dùng thực phẩm chức năng.

- Phân tích thống kê cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng về thời gian mắc BPH trung bình, tiền sử mổ BPH và phương pháp điều trị đã sử dụng.

3.2.2. Chỉ số PSA trước điều trị

Bảng 3.4. Phân loại chỉ số PSA trước điều trị

Chỉ số PSA trước điều trị (ng/ml)		Số lượng	Tỷ lệ %	P _{NNC-NĐC}
< 1 ng/ml	NNC (n=30)	17	56,7	>0,05
	NĐC (n=30)	19	63,3	
1 – < 4 ng/ml	NNC (n=30)	13	43,3	
	NĐC (n=30)	11	36,7	
Chỉ số PSA TB $\bar{X} \pm SD$ (ng/ml)	NNC (n=30)	2,37 \pm 0,64 (Min=0,32; Max=3,15)		>0,05
	NĐC (n=30)	2,00 \pm 0,56 (Min=0,56; Max=2,89)		

Nhận xét:

- Phân tích thống kê (T-Test độc lập) cho thấy không có sự khác biệt về giá trị trung bình của chỉ số PSA giữa NNC và NĐC ($p > 0,05$).
- Phân loại chỉ số PSA cho thấy hầu hết bệnh nhân đều có chỉ số PSA dưới 1ng/ml (56,7% ở NNC và 63,3% ở NĐC).

3.2.3. Hình thái phát triển của tuyến tiền liệt

Bảng 3.5. Hình thái phát triển của tuyến tiền liệt

Hình thái phát triển của tuyến tiền liệt		NNC (n=30)		NĐC (n=30)		P _{NNC-NĐC}
		n	%	n	%	
Hình thái	Thùy bên trái + phải	4	13,4	2	6,7	>0,05
	Thùy giữa	10	33,3	11	36,7	
	Cả 3 thùy	9	30,0	10	33,3	
	Khác	7	23,3	7	23,3	

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân phì đại thùy giữa cao hơn nhóm phân bố hai thùy bên hoặc cả ba thùy.
- Phân tích thống kê (Khi bình phương) cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa NNC và NĐC ($p > 0,05$).

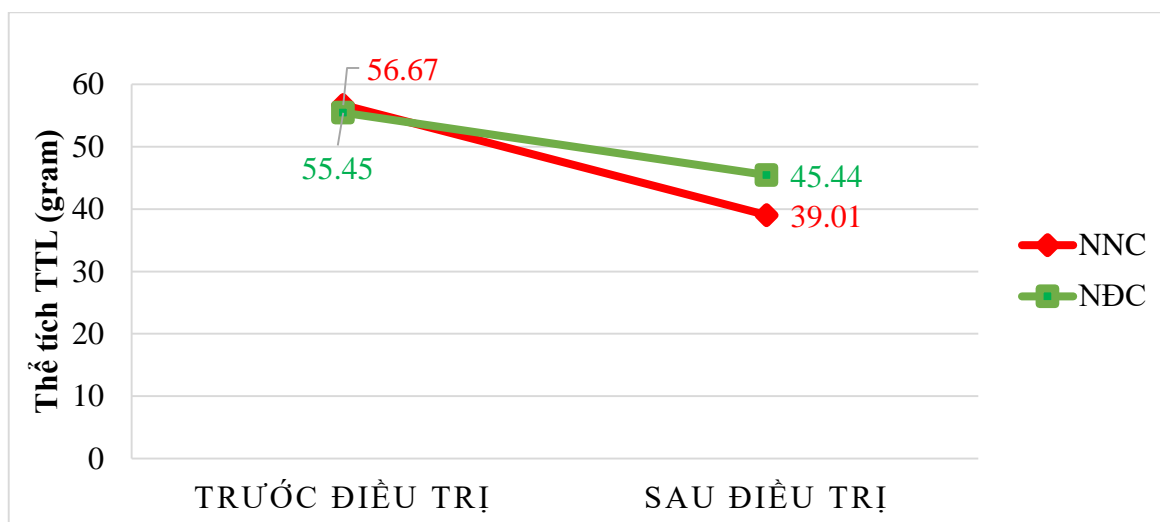
3.2.4. Kết quả điều trị tăng sinh lành tính tiền liệt tuyến bằng bài thuốc TL-HV trên một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng

3.2.4.1. Sự thay đổi thể tích tiền liệt tuyến trước-sau điều trị

Bảng 3.6. Sự thay đổi thể tích tuyến tiền liệt trước-sau điều trị

Thể tích tuyến tiền liệt (gram)		NNC (n=30)		NĐC (n=30)		p _{NNC-NĐC}
		n	%	n	%	
20-50gram	Trước điều trị	20	66,7	21	70,0	p _{trước điều trị} >0,05
	Sau điều trị	27	90,0	24	80,0	
51-70gram	Trước điều trị	10	33,3	9	30,0	p _{sau điều trị} <0,05
	Sau điều trị	3	10,0	6	20,0	

Nhận xét: Phân loại kích thước tiền liệt tuyến trước và sau điều trị có sự cải thiện rõ rệt ở cả NNC và NĐC, trong đó NNC tốt hơn NĐC. Tỷ lệ bệnh nhân có TTL từ 20-50gram tăng lên 90% ở NNC, tuy nhiên ở NĐC chỉ là 80%.



Biểu đồ 3.2. Sự thay đổi thể tích tuyến tiền liệt TB trước-sau điều trị (gram)

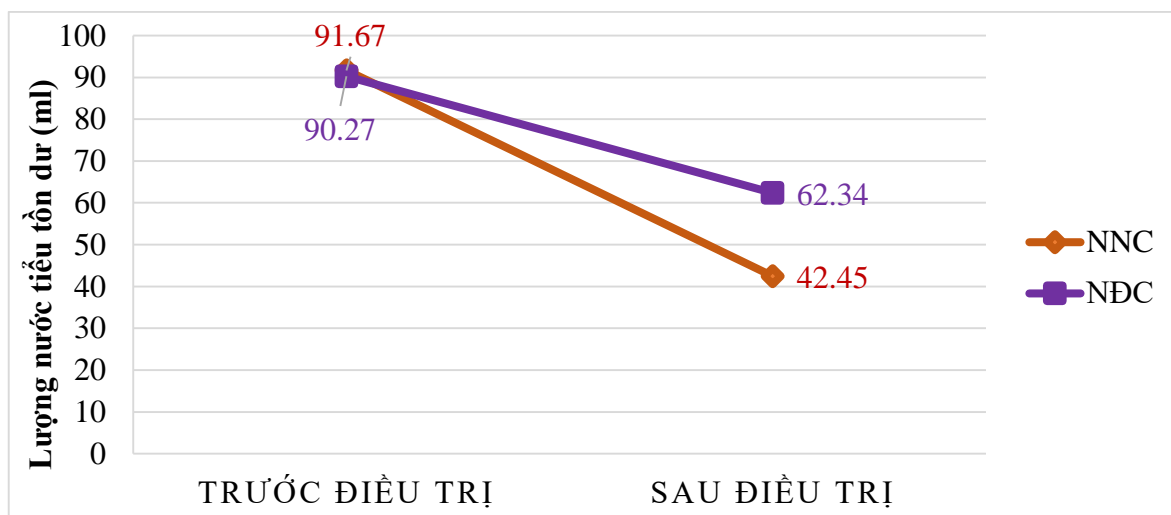
Nhận xét: Phân tích thống kê cho thấy thể tích tuyến TB có sự khác biệt giữa NNC và NĐC tại thời điểm 30 ngày sau điều trị ($p < 0,05$).

3.2.4.2. Sự thay đổi nước tiểu tồn dư trước-sau điều trị

Bảng 3.7. Sự thay đổi nước tiểu tồn dư trước-sau điều trị

Lượng nước tiểu tồn dư trên siêu âm		NNC (n=30)		NĐC (n=30)	
		n	%	n	%
< 50ml	Trước điều trị	0	0	0	0
	Sau điều trị	30	100	21	70,0
50 – < 70ml	Trước điều trị	25	83,3	27	90,0
	Sau điều trị	0	0	8	26,7
70 - < 100ml	Trước điều trị	5	16,7	3	10,0
	Sau điều trị	0	0	1	3,3
P _{NNC-NĐC}	Trước điều trị	>0,05			
	Sau điều trị	<0,05			

Nhận xét: 100% bệnh nhân NNC có nước tiểu tồn dư dưới 50ml sau 30 ngày điều trị; ở NĐC, tỷ lệ này là 70% dưới 50ml; 26,7% có nước tiểu tồn dư từ 50-<70ml và có 1 bệnh nhân có nước tiểu tồn dư từ 70-<100ml.

**Biểu đồ 3.3. Sự thay đổi lượng nước tiểu tồn dư trước-sau điều trị (ml)**

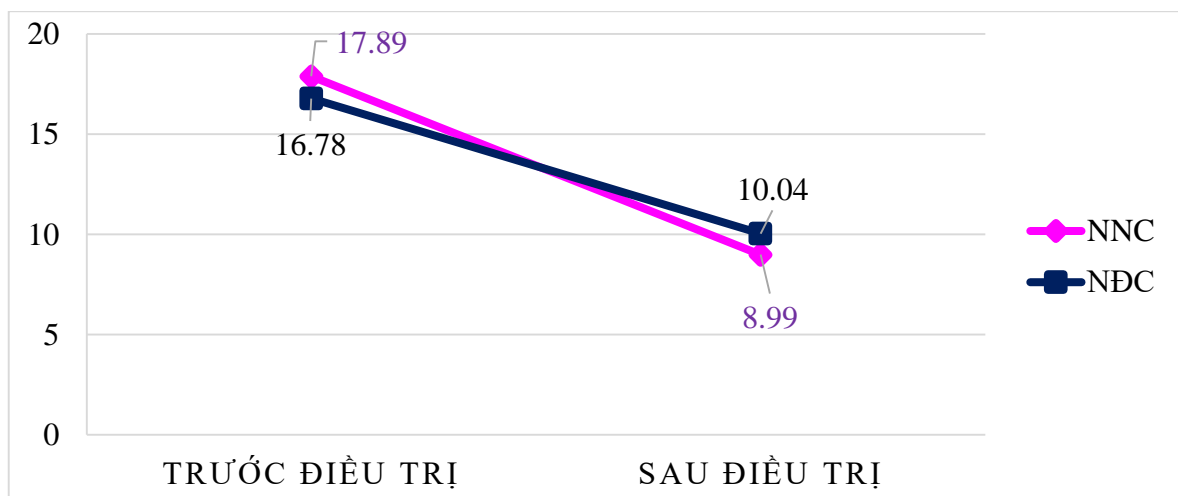
Nhận xét: Lượng nước tiểu tồn dư của bệnh nhân NNC và NĐC giảm tốt sau 30 ngày điều trị, trong đó, NNC tốt hơn NĐC có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.8. Chỉ số xét nghiệm nước tiểu trước-sau điều trị

Chỉ số xét nghiệm nước tiểu 10 thông số			NNC (n=30)		NĐC (n=30)	
			n	%	n	%
Xét nghiệm nước tiểu	Hồng cầu niệu (+)	Trước điều trị	8	26,7	15	50,0
		Sau điều trị	0	0	1	3,3
	Bạch cầu niệu (+)	Trước điều trị	4	13,3	2	6,7
		Sau điều trị	0	0	0	0
	Protein niệu (+)	Trước điều trị	4	13,3	3	10,0
		Sau điều trị	0	0	0	0
$P_{\text{NNC-NĐC}}$		Trước điều trị	>0,05			
		Sau điều trị	<0,05			

Nhận xét: Sau điều trị, không còn bệnh nhân nào NNC còn bất thường về chỉ số xét nghiệm nước tiểu (hồng cầu âm tính, bạch cầu âm tính, protein niệu âm tính), tuy nhiên, ở NĐC vẫn còn 1 bệnh nhân có hồng cầu niệu.

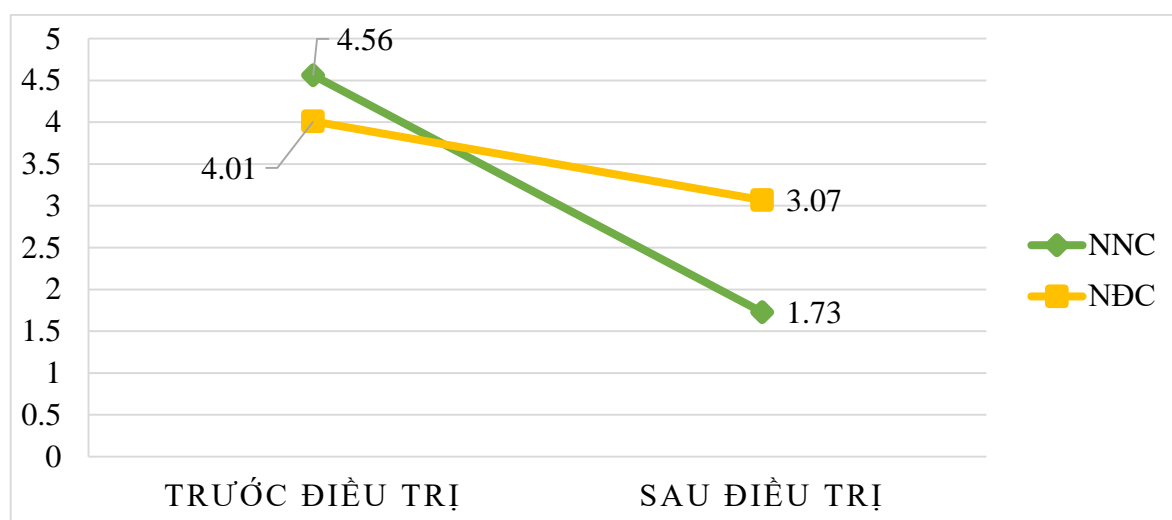
3.2.5. Sự thay đổi điểm IPSS trước-sau điều trị



Biểu đồ 3.4. Sự thay đổi điểm IPSS trước-sau điều trị

Nhận xét: Điểm IPSS trung bình của NNC giảm từ 17,89 xuống còn 8,99 sau 30 ngày điều trị ($p < 0,05$), NĐC giảm từ 16,78 xuống còn 10,04 ($p < 0,05$). Phân tích thống kê (T-Test độc lập) cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa NNC và NĐC ($p < 0,05$).

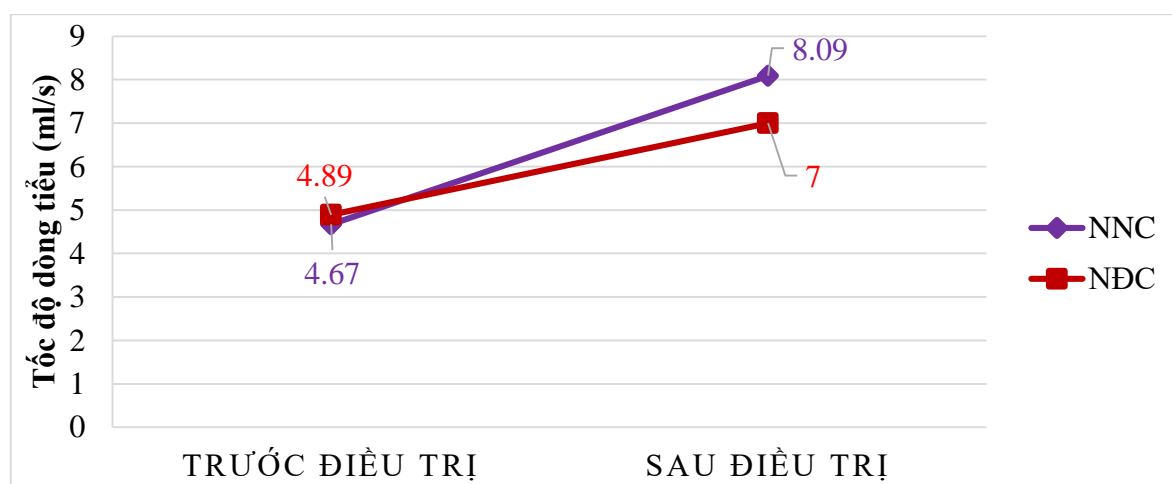
3.2.6. Sự thay đổi điểm QoL trước-sau điều trị



Biểu đồ 3.5. Sự thay đổi điểm QoL trước-sau điều trị

Nhận xét: Điểm chất lượng cuộc sống có sự cải thiện tốt sau điều trị, trong đó, NNC tốt hơn NĐC. Điểm QoL NNC giảm từ 4,56 xuống còn 1,73; NĐC giảm từ 4,01 xuống còn 3,07. Phân tích thống kê cho thấy có sự khác biệt giữa NNC và NĐC ($p < 0,05$).

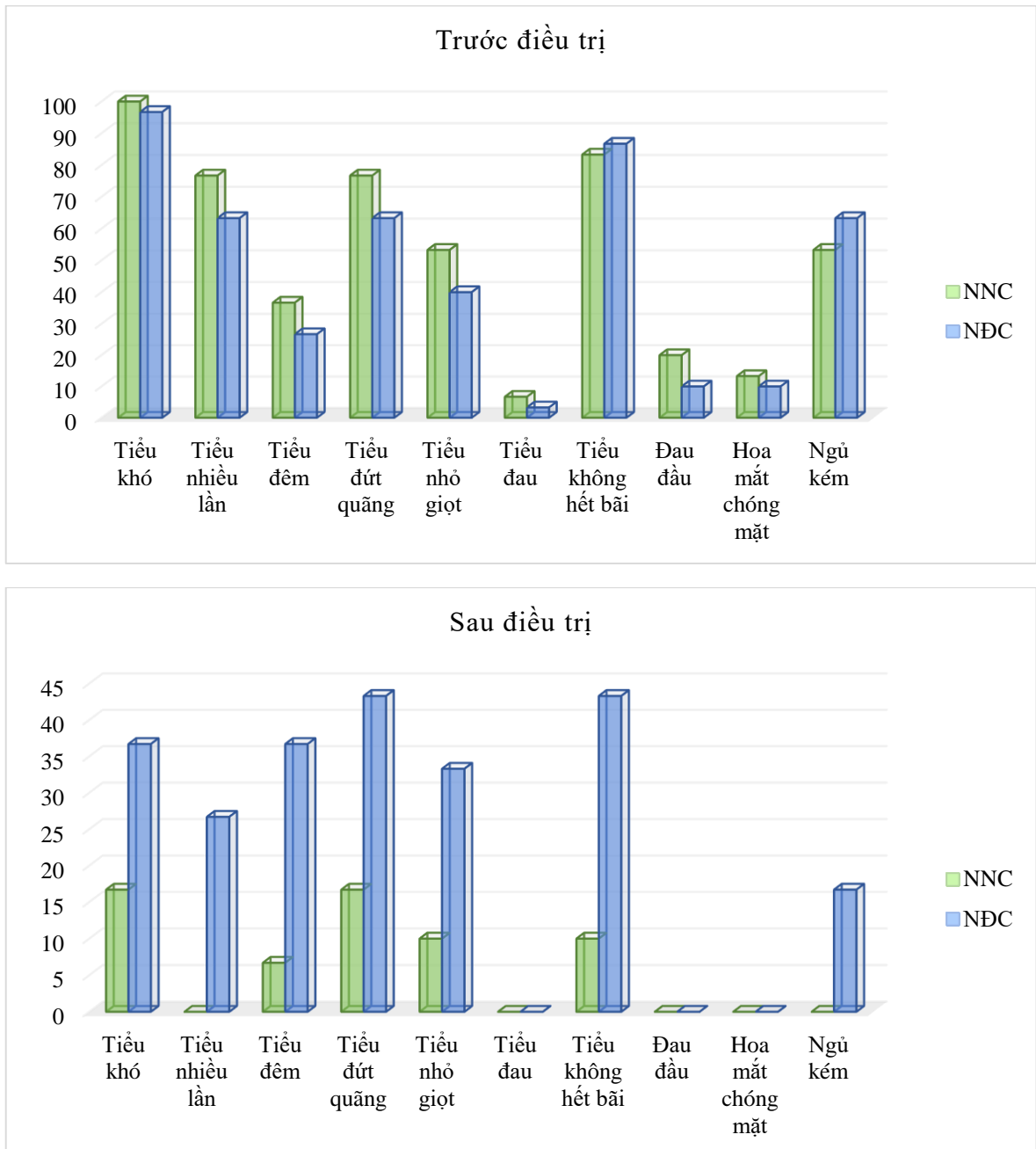
3.2.7. Sự thay đổi tốc độ dòng tiểu trước-sau điều trị



Biểu đồ 3.6. Sự thay đổi tốc độ dòng tiểu trước-sau điều trị

Nhận xét: Tốc độ dòng tiêu ở bệnh nhân NNC cải thiện tốt hơn NĐC có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

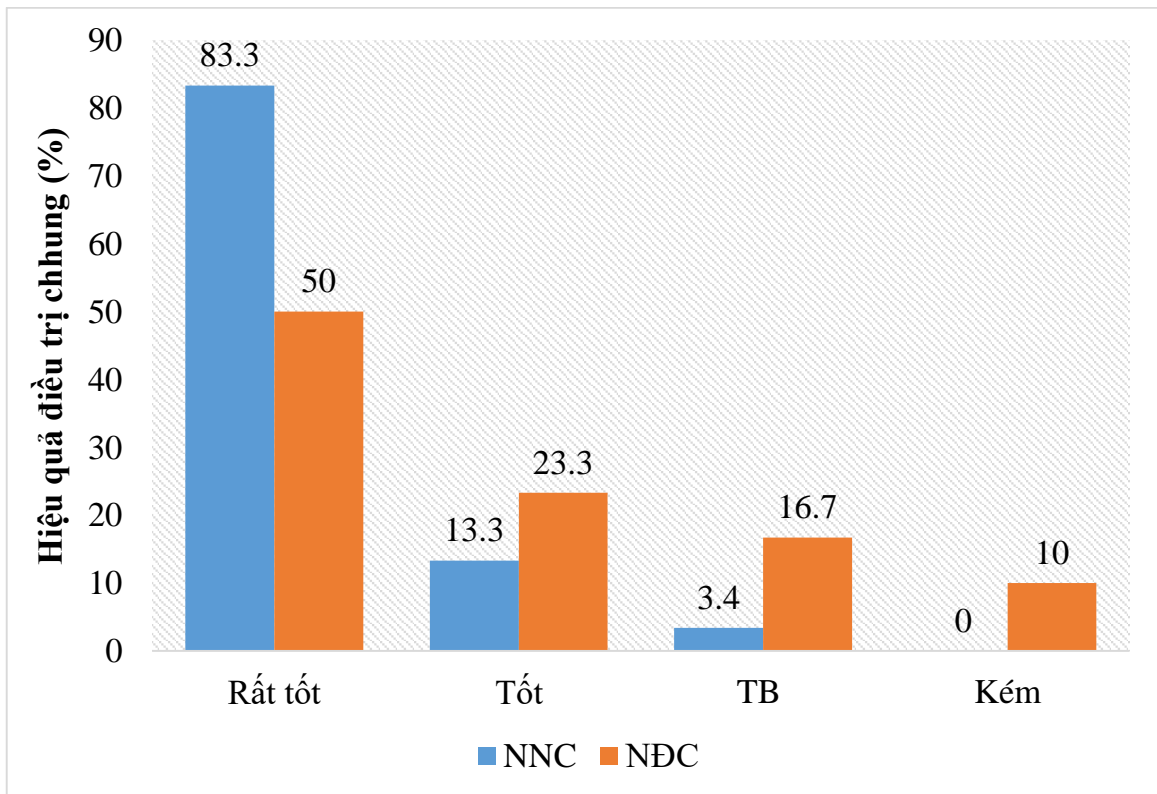
3.2.8. Sự thay đổi một số chứng trạng lâm sàng y học cổ truyền trước-sau điều trị



Biểu đồ 3.7. Sự thay đổi một số chứng trạng lâm sàng y học cổ truyền

Nhận xét: Các chứng trạng tiểu khố, tiểu nhiều lần, tiểu đau, tiểu đêm và tiểu không hết bãi đều có sự cải thiện tốt ở cả NNC và NĐC, trong đó NNC tốt hơn NĐC ($p < 0,05$).

3.2.9. Hiệu quả điều trị chung



Biểu đồ 3.8. Hiệu quả điều trị chung

Nhận xét: Hiệu quả điều trị chung có sự khác biệt giữa NNC và NĐC ($p < 0,05$). Trong đó, NNC đạt rất tốt 83,3%; tốt 13,3%; NĐC rất tốt đạt 50%; tốt đạt 23,3%.

3.3. Tác dụng không mong muốn của bài thuốc TL-HV trên lâm sàng và cận lâm sàng

3.3.1. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Trong quá trình 30 ngày theo dõi điều trị, chúng tôi không ghi nhận được các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng. Bệnh nhân ăn ngủ bình thường,

không có bệnh nhân nào có biểu hiện đau bụng, đi ngoài phân lỏng, mệt mỏi, đau đầu, hoa mắt chóng mặt, mệt mỏi ...

3.3.2. Chỉ số công thức máu, sinh hóa máu trước-sau điều trị ở nhóm nghiên cứu

Bảng 3.9. Chỉ số công thức máu, sinh hóa máu trước-sau điều trị

Chỉ số		Trung bình	Max	Min	p
Hồng cầu (T/l)	Trước điều trị	4,65 ± 0,89	5,76	4,01	>0,05
	Sau điều trị	4,35 ± 0,77	5,09	3,98	
Bạch cầu (G/l)	Trước điều trị	7,18 ± 1,86	6,3	3,4	>0,05
	Sau điều trị	6,89 ± 1,34	6,1	3,7	
Huyết sắc tố (g/l)	Trước điều trị	139,77 ± 13,98	164	125	>0,05
	Sau điều trị	130,56 ± 12,11	159	128	
Ure (mmol/l)	Trước điều trị	5,76 ± 1,31	7,2	3,5	>0,05
	Sau điều trị	5,00 ± 1,00	7,5	4,1	
Creatinin (µmol/l)	Trước điều trị	96,45 ± 21,02	139	51	>0,05
	Sau điều trị	90,09 ± 17,89	136	59	
Na ⁺ (mmol/l)	Trước điều trị	135,96 ± 4,81	148	125	>0,05
	Sau điều trị	135,77 ± 3,09	145	128	
K ⁺ (mmol/l)	Trước điều trị	3,67 ± 0,33	5,1	3,5	>0,05
	Sau điều trị	3,54 ± 0,33	5,0	3,7	

Nhận xét:

- Các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, huyết sắc tố, ure và creatinin, điện giải (Na⁺ và K⁺) đều nằm trong giới hạn bình thường sau 30 ngày điều trị.

- Phân tích thống kê (T-Test trước-sau) cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số này tại thời điểm trước và sau điều trị.

3.4. Sự thay đổi các chỉ số nghiên cứu sau 1 tháng kết thúc can thiệp

Để đánh giá hiệu quả và tính ổn định của liệu pháp can thiệp, chúng tôi tiến hành hẹn bệnh nhân tái khám vào thời điểm 1 tháng sau khi kết thúc quá trình 30 ngày nghiên cứu. Tại thời điểm ngày thứ 60 này, chúng tôi tiến hành gọi điện thoại cho 30 bệnh nhân đã tham gia nghiên cứu trước đó, đồng thời mời những bệnh nhân nhóm nghiên cứu (được điều trị bằng bài thuốc TL-HV kết hợp Alfuzosin 10mg) tái khám nhằm đánh giá lại kích thước tiền liệt tuyến và đo nước tiểu tồn dư, IPSS và điểm chất lượng cuộc sống.

Bảng 3.10. Kích thước tuyến tiền liệt trên siêu âm (n=30)

Chỉ tiêu đánh giá	($\bar{X} \pm SD$) gram	Min	Max
Kích thước tuyến tiền liệt	35,00 \pm 6,04	28	43

Nhận xét: Tại thời điểm D₆₀, 100% bệnh nhân có trọng lượng tuyến dưới 50gram, không bệnh nhân nào có hiện tượng tăng kích thước tuyến.

Bảng 3.11. Nước tiểu tồn dư tại thời điểm D₆₀

Chỉ tiêu đánh giá	($\bar{X} \pm SD$) (ml)	Min	Max
Nước tiểu tồn dư TB	20,04 \pm 5,79	13	25
Phân loại nước tiểu tồn dư (n, %)	< 50ml	30	100
	50 - < 100ml	0	0
	\geq 100ml	0	0

Nhận xét: Tại thời điểm D₆₀, 100% bệnh nhân có nước tiểu tồn dư dưới 50ml, với lượng trung bình là 20,04 \pm 5,79 (ml)

Bảng 3.12. Phân loại điểm IPSS tại thời điểm D₆₀

Phân loại điểm IPSS	Trước điều trị		D ₆₀		P _{trước-sau}
	n	%	n	%	
0 – 7 điểm (mức Nhẹ)	0	0	28	93,3	
8 – 19 điểm (mức Vừa)	29	96,7	2	6,7	
20 – 35 điểm (mức Nặng)	1	3,3	0	0	
Điểm IPSS TB $\bar{X} \pm SD$	17,89 ± 3,45		5,63 ± 1,33		<0,001

Nhận xét: Tại thời điểm D₆₀, điểm đánh giá các triệu chứng đường niệu dưới của bệnh nhân đều trở về mức nhẹ, có 2/30 bệnh nhân ở mức vừa.

Bảng 3.13. Phân loại điểm QoL tại thời điểm D₆₀

Phân loại điểm chất lượng cuộc sống QoL	Trước điều trị		D ₆₀		P _{trước-sau}
	n	%	n	%	
0 – 2 điểm (mức Tốt)	0	0	30	100	
3 – 4 điểm (mức TB)	1	3,3	0	0	
5 – 6 điểm (mức Kém)	29	96,7	0	0	
Điểm QoL TB $\bar{X} \pm SD$	4,56 ± 0,50		0,63 ± 0,59		<0,001

Nhận xét: 100% bệnh nhân tại thời điểm D₆₀ đều có chất lượng cuộc sống đạt mức tốt.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Về độc tính cấp của bài thuốc TL-HV

Theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới, ngoại trừ các bài thuốc cổ phương được chiết xuất theo phương pháp truyền thống, tất cả các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu đều phải đánh giá về tính an toàn, trong đó đánh giá độc tính cấp là một nội dung quan trọng cần được đánh giá thử nghiệm. Bài thuốc TL-HV là bài thuốc nghiệm phương, do đó là đối tượng cần được đánh giá về độc tính cấp.

Chuột nghiên cứu được lựa chọn bao gồm cả chuột đực và chuột cái, kết quả nghiên cứu vì thế bao hàm cho cả 2 giống. Đường đưa thuốc sử dụng là đường uống, theo đúng như đường dự kiến sử dụng trên người.

Khi sử dụng đường uống, để bảo đảm cho chuột dùng được một lượng thuốc lớn với độ chính xác cao, việc đưa thuốc cưỡng bức vào dạ dày chuột qua kim cong đầu tù chuyên dụng được thực hiện. Thao tác này có thể gây tổn hại đường thực quản dạ dày gây xuất huyết hoặc thủng dạ dày, hoặc có thể đưa nhầm thuốc vào đường hô hấp gây sặc thuốc, suy hô hấp làm chuột chết. Ngoài ra thao tác bắt chuột nếu thực hiện không tốt sẽ gây tổn thương chuột, thậm chí có thể làm chết chuột. Chính vì vậy thao tác cho chuột uống thuốc đã được tiến hành bởi một kỹ thuật viên có kinh nghiệm, bảo đảm việc đưa thuốc vào dạ dày ruột với một lượng chính xác mà không gây tổn thương gì cho chuột cả.

Việc theo dõi đánh giá tình trạng chung của chuột, cũng như số chuột chết ở mỗi lô đòi hỏi các nghiên cứu viên có kinh nghiệm và phải theo dõi thường xuyên, liên tục, tránh việc để sót các dấu hiệu bị độc. Khi tiến hành công việc theo dõi này, chúng tôi luôn phân thành ca với mỗi ca ít nhất có 2 nghiên cứu viên có kinh nghiệm, và việc theo dõi được tiến hành liên tục. Việc

phẫu tích chuột được chuẩn bị sẵn sàng để nếu có chuột chết cần phải tiến hành phẫu tích ngay nhằm đánh giá nguyên nhân gây chết chuột. Các nguyên nhân gây chết chuột có thể là do độc tính của thuốc như gây kích thích thần kinh làm chuột co giật, suy hô hấp và chết; hoặc gây suy gan suy thận; nhưng cũng có thể do đi lỏng nhiều gây rối loạn điện giải mà chết; do tắc ruột; do tổn thương gây chảy máu trong, ... Trong nghiên cứu không có bất kỳ các nguyên nhân nào kể trên.

Do không có chuột chết, chúng tôi mở ngẫu nhiên một số chuột để kiểm tra đại thể thấy các tạng gan, lách, thận, não, phổi của chuột bình thường. Kiểm tra đường tiêu hóa thấy dạ dày ruột bình thường, không xung xuất huyết, thức ăn tiêu tốt không bị ứ đọng trong lòng ruột.

Kết quả nghiên cứu độc tính cấp đường uống của TL-HV trên chuột trắng nhất cho thấy với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống trong 24 giờ là 375g/kg thể trọng (chia ra làm 3 lần, mỗi lần 0,25 ml) các chuột vẫn khỏe mạnh, lông mượt, mắt trong, ăn uống và hoạt động bình thường. Với liều dự kiến có hiệu quả khi dùng trên người là 144g/người/24h. Nếu ước tính mỗi người trung bình 50kg thì mức liều dự kiến có hiệu quả khi dùng trên chuột trắng nhất với hệ số gấp 12 lần ta được mức liều dùng dự liên có hiệu quả cho chuột trắng nhất sẽ là 34,56g/kg/24h. Mức liều 375g/kg/24h gấp 10,85 lần mức liều dự kiến có hiệu quả (34,56g/kg/24h). Như vậy chuột đã được cho uống mức liều gấp trên 10 lần mức liều dự kiến có hiệu quả mà các chuột vẫn khỏe mạnh, lông mượt, mắt trong, ăn uống và hoạt động bình thường, không có chuột nào chết.

Việc chưa tìm thấy LD50 của bài thuốc TL-HV theo đường uống trên chuột nhất trắng với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống trong 24 giờ (375/g/kg), gấp trên 10 lần mức liều dự kiến có hiệu quả), cùng với việc không phát hiện thấy các biểu hiện bất thường của tình trạng bị độc khi dùng thuốc

liều cao, chứng tỏ bài thuốc TL-HV có tính an toàn cao, khoảng an toàn điều trị rộng.

4.2. Về kết quả điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng bài thuốc TL-HV trên một số chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng

4.2.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt trong nghiên cứu

4.2.1.1. Tuổi và nhóm tuổi

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt gây ra rối loạn tiểu tiện và các biến chứng ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Bệnh thường gặp ở nam giới lớn tuổi, đồng thời tần suất xuất hiện cũng gia tăng nhanh theo tuổi tác [55]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chiếm tỷ lệ lớn nhất là nhóm 40-60 tuổi. Kết quả này khá phù hợp với một số tác giả trong nước như Nguyễn Việt Thanh (tuổi TB là 71 tuổi) [56], Trần Văn Hình (75-79 tuổi) [57], Trương Thanh Tùng (72 tuổi) [58], cao hơn của Lê Trọng Khôi (68 tuổi) [59]. So sánh với một số tác giả nước ngoài, chúng tôi cũng thấy có sự phù hợp nhất định với Oktay (70,8 tuổi) [60] và cao hơn của S.Woong Choi (69,3 tuổi) [61], Capitan C. (69,8 tuổi) [62], Razzaghi (68,5 tuổi) [63], Erol (65,4 tuổi) [64], Cetinkaya (63,1 tuổi) [65]. Các nghiên cứu từ Châu Âu, Hoa Kỳ và Châu Á cũng đã chứng minh tuổi già là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng dẫn đến hình thành và phát triển của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt [66],[67],[68]. Cơ sở khoa học của vấn đề này được chứng minh dựa trên báo cáo của Krimpen và Baltimore cho thấy tỷ lệ gia tăng kích thước của tuyến lên đến 2,0 – 2,5% ở nam giới lớn tuổi [16],[69]. Sự phát triển liên tục của tuyến là khởi phát của các triệu chứng đường tiểu dưới và dẫn đến tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt trên lâm sàng, bí tiểu và bệnh nhân cần phải được phẫu thuật.

4.2.1.2. Thời gian mắc bệnh

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có dải phân bố thời gian mắc bệnh khá dài, trung bình là 11 năm, thời gian mắc bệnh ngắn nhất là 4 năm và lâu nhất là 25 năm ở NNC và NĐC là 10 năm (thấp nhất là 5 năm và dài nhất là 20 năm). Kết quả này của chúng tôi cao hơn của Lại Thanh Hiền (3-5 năm) [40], Lê Thị Hường ($3,45 \pm 2,81$ năm) [70], Nguyễn Thị Tân ($3,36 \pm 2,23$ năm) [71], Trần Lập Công (1-3 năm) [72]. Mặc dù bệnh nhân đã từng điều trị hoặc khám/tái khám về bệnh lý tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt đã mắc, tuy nhiên, điều này cũng chứng minh một thực tế là ý thức về việc cần khám và phát hiện triệu chứng đường tiểu dưới để điều trị kịp thời ở nhóm đối tượng nghiên cứu còn chưa cao. Bệnh nhân thường chấp nhận các biểu hiện khó chịu này đến thời điểm xuất hiện các bất thường khác tại đường niệu mới quyết định thăm khám và điều trị, hoặc tự điều trị bằng các sản phẩm thực phẩm chức năng hay bằng thuốc thảo mộc dân gian hoặc kinh nghiệm trước khi nhập viện. Điều này cũng phần nào ảnh hưởng đến kết quả can thiệp do phải điều trị thêm các biến chứng hoặc triệu chứng khác là hậu quả của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.

4.2.1.3. Phương pháp điều trị đã sử dụng

Hầu hết bệnh nhân khi được hỏi đều đã điều trị nội khoa (không liên tục) trước đó hoặc sử dụng thảo mộc (thuốc nam, thuốc bắc, kinh nghiệm...) trong điều trị. Một số bệnh nhân cũng đã sử dụng các loại thực phẩm chức năng khác như Vương Bảo, côm Tiền liệt HC [40], Tiền liệt vương... Thực tế lâm sàng cho thấy, do những đặc thù riêng về thói quen cũng như cách tiếp cận với bệnh tật nên với biểu hiện triệu chứng nhẹ của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, hầu hết bệnh nhân thường có xu hướng sử dụng các loại thảo mộc hoặc thực phẩm chức năng. Chỉ khi các triệu chứng diễn biến nặng hoặc biểu hiện triệu chứng bất thường (đái máu, đái buốt, đái đục, đái đau...) họ mới đến viện khám và điều trị.

Trong số 60 bệnh nhân tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt trong nghiên cứu của chúng tôi, có 2/30 bệnh nhân (chiếm 6,7%) ở NNC và 1/30 bệnh nhân (chiếm 3,3%) ở NĐC đã từng được phẫu thuật tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt cũ, tuy nhiên, sau vài năm, các biểu hiện triệu chứng đường niệu dưới lại xuất hiện trở lại. Do đó, điều trị nội khoa là chỉ định sớm cho các biểu hiện triệu chứng khó chịu đường niệu dưới do tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt gây ra.

4.2.1.4. Triệu chứng lâm sàng trước nhập viện

Nhóm triệu chứng cơ năng thường thấy của tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt là nhóm triệu chứng kích thích và tắc nghẽn. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, các biểu hiện triệu chứng như tiểu khó, tiểu dắt, lắt nhắt, tiểu máu, tiểu buốt, rặn tiểu, tiểu không hết bãi có thể xuất hiện đơn độc hoặc phối hợp các triệu chứng. Kết quả bảng 3.2 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân tiểu dắt cao nhất (100%), sau đó là tiểu không hết bãi (100%). Có 90% bệnh nhân tiểu khó ở NNC và 86,7% ở NĐC. Kết quả này phù hợp với báo cáo của một số tác giả trong nước như Đỗ Ngọc Thê [73], Nguyễn Viết Thanh [74], Trần Ngọc Định [75]. Đây đều là những biểu hiện thường thấy và dễ nhận biết ở bệnh nhân tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt do khối phì đại chèn ép vào đường niệu gây ra. Một số biểu hiện viêm khác là do sự ứ đọng nước tiểu trong bàng quang (nước tiểu tồn dư) sau đi tiểu do bệnh nhân tiểu không hết bãi, đây đồng thời cũng là yếu tố thuận lợi để vi khuẩn phát triển và gây ra các biểu hiện tiểu buốt, tiểu máu ở đối tượng nghiên cứu.

4.2.1.5. Chỉ số PSA

Xét nghiệm kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt Prostate-specific antigen (PSA) là xét nghiệm máu để phân tích mức protein mà tuyến tiền liệt sản sinh ra. Ở nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt thường mang nồng độ protein này cao, tuy nhiên không phải PSA cao tức là ung thư. Mặc dù PSA

không phải đặc hiệu riêng cho ung thư tuyến tiền liệt nhưng tế bào ung thư của tuyến tiền liệt tiết ra PSA gấp 10 lần so với tế bào tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt. Định lượng PSA huyết thanh có thể giúp phát hiện ung thư tuyến tiền liệt từ rất sớm, được xem như là một phương tiện hữu hiệu để phát hiện sớm ung thư tuyến tiền liệt (khi khối ung thư còn nằm trong bao tuyến). Nếu nồng độ PSA huyết thanh trên 10ng/ml thì nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt, nên làm sinh thiết dưới sự hướng dẫn của siêu âm để xác định chẩn đoán. Nếu PSA < 4ng/ml, kết quả thăm trực tràng bình thường được coi như là có tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt (với nguy cơ chẩn đoán nhầm rất thấp). Nếu PSA trong khoảng 4-10ng/ml và có tăng khối lượng tuyến tiền liệt thì dựa vào chỉ số PSA tự do/PSA toàn phần. Trong tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt tăng chủ yếu PSA tự do, ngược lại trong ung thư tuyến tiền liệt chủ yếu tăng PSA kết hợp. Như vậy đo tỷ lệ PSA tự do/PSA toàn phần (fPSA/tPSA) sẽ góp phần phân biệt giữa tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt và ung thư tuyến tiền liệt. Nếu PSA từ 4-10ng/ml mà chỉ số fPSA/tPSA < 0,20 thì nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt, phải tiếp tục các biện pháp để chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt và điều trị triệt để [40].

Để thuận lợi cho quá trình đánh giá, đặc biệt là trên các nhóm bệnh nhân với biểu hiện lâm sàng khác nhau tại thời điểm nhập viện, chúng tôi thu thập dữ liệu PSA theo phân loại dưới 1 ng/ml và chỉ số PSA từ 1-<4ng/ml. Mặc dù giá trị TB của PSA khá tương đồng giữa NNC và NĐC với 2,37ng/ml (NNC) và 2,00 (NĐC), tuy nhiên, khoảng dao động của độ lệch chuẩn lại khá nhỏ, chứng minh giá trị PSA mặc dù cùng trên đối tượng tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt có sự khác biệt không rõ ràng. Điều này có thể được giải thích do nhiều yếu tố chi phối khác tác động như tuổi, tình trạng viêm tuyến trước đó. Bên cạnh đó, tuyến tiền liệt có kích thước trung bình lớn cũng là một trong những yếu tố nguy cơ làm tăng nồng độ PSA trong máu.

4.2.2. Hình thái của tuyến tiền liệt

Hình thái phát triển của tuyến tiền liệt cụ thể như sau: nhóm nghiên cứu (36,7% phì đại thùy giữa; 33,3% cả ba thùy; 6,7% thùy trái và phải), nhóm đối chứng (33,3% phì đại thùy giữa; 30,0% cả ba thùy; 13,4% thùy trái và phải). Số còn lại là phì đại đơn độc các thùy hoặc một thùy bên và một thùy giữa. Như vậy, tỷ lệ bệnh nhân có phì đại thùy giữa tuyến (có hoặc kèm không lồi vào lòng bàng quang) là cao nhất. Thùy giữa phì đại cũng thường có xu hướng gây chèn ép và gây ra các triệu chứng đường niệu dưới khó chịu nhất cho bệnh nhân và cần được điều trị ngay so với những hình thái phát triển khác của tuyến tiền liệt trên lâm sàng. So sánh với một số nghiên cứu của tác giả khác về hình thái phì đại, chúng tôi nhận thấy kết quả như sau: Đỗ Ngọc Thế phì đại cả ba thùy chiếm 51,9%; hai thùy bên 37,7%; thùy giữa 10,4% [73], Nguyễn Viết Thanh phì đại cả ba thùy 103/121 bệnh nhân; 18/121 bệnh nhân tăng sinh tuyến tiền liệt tại vùng chuyển tiếp phù hợp với hẹp cổ bàng quang [74].

4.2.3. Kết quả điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng bài thuốc TL-HV trên một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng

4.2.3.1. Thể tích tuyến tiền liệt và nước tiểu tồn dư

Một trong những yếu tố tiên quyết quyết định việc chỉ định điều trị nội khoa ở bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt là kích thước tuyến và nước tiểu tồn dư. Kết quả bảng 3.6 cho thấy không bệnh nhân nào có thể tích tuyến dưới 20gram. Cao nhất ở nhóm bệnh nhân có kích thước tuyến tiền liệt trên 20-50gram với thể tích tuyến trung bình là $56,67 \pm 5,38$ (gram) ở NNC và $55,45 \pm 7,01$ (NĐC). Thể tích tuyến trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn Trần Ngọc Định (65,1gram) [75], Karakose (64,5gram) [76], cao hơn Đỗ Ngọc Thế (48,6gram) [73], Nguyễn Viết Thanh (41,27gram) [74], Falahatkar (46,9gram) [77], Kranzbuhler (41gram) [78]. Kết quả sau điều trị của chúng tôi ở bảng 3.6

và biểu đồ 3.2 cho thấy có sự cải thiện rõ rệt thể tích tuyến với kích thước còn 39,01 ở NNC và 45,44 ở NĐC ($p < 0,05$).

Về nước tiểu tồn dư, nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn 100% bệnh nhân đều có lượng nước tiểu tồn dư dưới 100ml. So sánh với nghiên cứu của Đỗ Ngọc Thế, chúng tôi thấy rằng, chỉ số nước tiểu tồn dư sau đi tiểu ghi nhận được trên hình ảnh siêu âm bàng quang là khá tương đồng về lượng cũng như phân loại [73]. Bởi trên thực tế, lượng tiểu tồn dư trên 100ml ở mỗi lần đi tiểu cũng là một lưu ý đối với chỉ định phẫu thuật cắt đốt tuyến.

Sau điều trị, 100% bệnh nhân đều có thể tích nước tiểu tồn dư < 50 ml (NNC) và NĐC là 70%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

4.2.3.2. Phân bố điểm IPSS và QoL

Hỏi bệnh đánh giá triệu chứng cơ năng có vai trò rất quan trọng vì hầu hết bệnh nhân đến cơ sở y tế để tìm kiếm hỗ trợ vì các triệu chứng cơ năng. Mức độ nặng của các triệu chứng cơ năng và sự gây phiền toái cho bệnh nhân là yếu tố chỉ định quan trọng trong can thiệp y khoa và cũng là phương tiện quan trọng để đánh giá thành công của phương pháp điều trị. Có nhiều thang điểm được thiết kế để mô tả và định tính triệu chứng cơ năng. Từ tháng 6 năm 1991, thang điểm quốc tế về triệu chứng cơ năng tuyến tiền liệt (IPSS) được khuyến cáo sử dụng từ hội nghị quốc tế về tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt. Trong thang IPSS có 7 câu hỏi đánh giá các triệu chứng khác nhau thuộc hai nhóm triệu chứng kích thích và tắc nghẽn đường niệu dưới. Thang điểm IPSS có thể giúp cho định hướng lựa chọn phương pháp điều trị, dự báo kết quả điều trị và theo dõi kết quả điều trị [79].

Thang điểm triệu chứng cơ năng tuyến tiền liệt IPSS gồm 7 câu hỏi với tổng điểm là 35 điểm; mức độ bệnh được phân loại theo 3 mức: nhẹ, trung bình và nặng. Trong đó nhóm triệu chứng kích đường tiểu gồm các triệu chứng: tiểu nhiều lần, tiểu gấp, tiểu đêm có điểm số tối đa là 15 điểm. Nhóm triệu chứng

tắc nghẽn đường tiểu gồm các triệu chứng: tiểu không hết bãi, tiểu ngắt quãng, tiểu yếu, tiểu gắng sức có điểm số tối đa là 20 điểm.

Các triệu chứng cơ năng của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt không phải hằng định giữa các ngày, nên đánh giá thang điểm IPSS sẽ hỏi để lượng giá các triệu chứng trong khoảng thời gian 1 tháng. Khả năng tiếp nhận thông tin và khả năng nghe hiểu rõ câu hỏi kém của người cao tuổi có ảnh hưởng đến độ chính xác của việc lượng giá thang điểm IPSS. Trong nghiên cứu này các bệnh nhân bí đái phải đặt thông tiểu được lượng giá các triệu chứng trong thang điểm IPSS theo thời điểm trong vòng 1 tháng trước thời điểm bị bí đái, các bệnh nhân có khả năng nghe kém cần được hỏi chậm và rõ ràng các câu hỏi.

Thang điểm chất lượng sống với triệu chứng đường tiểu dưới (quality of life-QoL) thực ra là câu hỏi thứ 8 trong thang điểm triệu chứng quốc tế về triệu chứng cơ năng tuyến tiền liệt IPSS. Thang điểm chất lượng sống đánh giá mức độ hài lòng của bệnh nhân đối với các triệu chứng rối loạn tiểu tiện, sự thích nghi của mỗi bệnh nhân đối các triệu chứng đó, nó tương ứng với bảng điểm IPSS. Thang điểm QoL này không phải là thang điểm chất lượng sống toàn bộ gồm rất nhiều các chỉ số đánh giá khác nhau về các mặt tinh thần, sức khỏe, khả năng hòa nhập...). Thang điểm QoL có 7 mức điểm từ 0 đến 6 điểm, chia làm 3 mức độ: nhẹ, trung bình và nặng [79].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trước điều trị, 100% bệnh nhân có điểm chất lượng cuộc sống ở mức thấp và 100% bệnh nhân có điểm IPSS trên 15 điểm. Điều này đồng thời cũng lý giải lý do bệnh nhân cần được chỉ định điều trị ngay để cải thiện các triệu chứng đường niệu dưới trên lâm sàng cũng như chất lượng cuộc sống.

Sau điều trị, các chỉ số có sự cải thiện rõ rệt, trong đó NNC tốt hơn NĐC có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

4.2.3.3. Tốc độ dòng chảy nước tiểu

Sau 1 tháng điều trị, lưu lượng dòng tiểu của bệnh nhân có sự cải thiện rõ rệt. Mức tăng lưu lượng nước tiểu trung bình của chúng tôi (4,96 ml/s) tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân (2007) là 2,52 ml/s sau 1 tháng điều trị [71]; thấp hơn của Trần Lập Công (2011) là 5,7 ml/s [72]; Nguyễn Thị Tú Anh (2003) là 4,42 ml/s [73]. Từ sự thay đổi của lưu lượng dòng tiểu đã khẳng định kết giảm kích thước tuyến là có độ tin cậy. Và chính điều này đã lý giải cho cảm nhận của bệnh nhân về tình trạng mạnh hơn của tia tiểu là chính xác.

4.2.3.4. Chứng trạng lâm sàng y học cổ truyền

Bệnh vị của long bế là ở bàng quang, bàng quang tàng tân, hoá khí, bài tiết thủy dịch. Bàng quang có bệnh chủ yếu biểu hiện ở tiểu tiện, hình thành long bế là do khí hoá của bàng quang bất lợi khiến tiểu tiện không thông. Nội kinh viết: “Bàng quang là quan năng của bên nước, nơi tàng chứa tân dịch, khi nào khí hoá thì mới xuất ra được”. Bàng quang sở dĩ chủ được xuất nạp nước tiểu phải nhờ vào khí hoá của tam tiêu. Cũng theo Nội kinh: “Tam tiêu là quan năng khai ngòi nước, thủy đạo xuất ra từ đó”. Nạn kinh cũng nói: “Tam tiêu là con đường thông đạo của thủy cốc, là nơi chung của khí”. Do đó nếu khí hoá của tam tiêu thất thường, không làm thông lợi được thủy đạo, sẽ đi xuống bàng quang sinh ra chứng long bế. Tam tiêu làm được tác dụng khí hoá lại cần nhờ sự ôn ấm của thận dương. Vì thế chỉ khi thận, tam tiêu, bàng quang cùng hợp với nhau mới có thể hoàn thành được công năng thải nước tiểu. Ngoài ra, khí hoá ở tam tiêu đều có tác động phối hợp của hai tạng tỳ, phế. Tỳ chủ thăng, chủ về cơ nhục và chủ về vận hoá thủy dịch. Phế chủ về túc giáng và chủ khí làm cho thủy dịch ở thượng tiêu thường xuyên chảy xuống bàng quang. Ở người cao tuổi, công năng tạng phủ thất điều, khí huyết âm dương hư tổn ảnh hưởng tới công năng khí hoá của bàng quang và tam tiêu mà sinh bệnh. Ngoài ra còn phải kể đến nguyên nhân nhiễm lạnh, lao động mệt nhọc, ăn uống mà dẫn đến

nguyên nhân phát bệnh cấp tính. Bệnh thường ở bang quang nhưng có liên quan đến cả thượng tiêu, trung tiêu, hạ tiêu. Bệnh có hư, có thực. Do thực tà dẫn đến bệnh như nhiệt tà ở phế, thấp nhiệt ở hạ tiêu, can uất khí trệ, niệu đạo tắc trở. Do chính khí hư gây nên bệnh, người càng cao tuổi chính khí càng giảm, biểu hiện như: bàng quang hư hàn, tỳ thận khí hư, trung khí hạ hãm, thận âm hư lao, mệnh môn hỏa suy... Chứng hư và thực đôi khi khó phân biệt. Nhiều khi trong hư có thực, trong thực có hư nên có thể nói hư chung hiệp thực. Trên lâm sàng, căn cứ vào lý luận thì đa phần là bản hư tiêu thực, phổ biến nhất là hai do mệnh môn hỏa suy thêm yếu tố thấp nhiệt cùng phối hợp mà gây bệnh... Trong nghiên cứu này của chúng tôi, mặc dù đã có đánh giá trước đó về các triệu chứng lâm sàng nhập viện về biểu hiện đường niệu dưới, tuy nhiên, các chứng trạng YHCT lại được khai thác một cách tỉ mỉ và đầy đủ hơn, do đó, một số bệnh nhân mặc dù không mô tả triệu chứng bất thường khi nhập viện nhưng khi được hỏi, triệu chứng khó chịu của bệnh nhân lại được thể hiện một cách rõ nét và đầy đủ. Các chứng trạng này hầu hết được cải thiện tốt ở cả hai nhóm, tuy nhiên, ưu thế hơn ở nhóm bệnh nhân được dùng TL-HV kết hợp thuốc điều trị nền.

Hiệu quả điều trị chung có sự khác biệt giữa NNC và NĐC ($p < 0,05$). Trong đó, NNC đạt rất tốt 83,3%; tốt 13,3%; NĐC rất tốt đạt 50%; tốt đạt 23,3%. Lý giải cho kết quả này, chúng tôi thấy rằng, toàn phương bài thuốc TL-HV theo YHCT, sự khí hóa thủy dịch của cơ thể có liên quan đến 3 tạng phế, tỳ, thận. Do đó, phương thuốc sử dụng Đẳng sâm, hoàng kỳ, bạch truật có tác dụng kiên tỳ ích khí giúp thăng thanh giáng trọc để chất thanh đi lên trên, chất trọc đi xuống dưới và ra ngoài; kết hợp với Quy vĩ, đào nhân, hồng hoa, tạo giác thích có tác dụng hoạt huyết khứ ứ, mà khí hành huyết hành nên các vị thuốc phối ngũ với nhau nên càng làm tăng tác dụng hoạt huyết hóa ứ. Kim tiền thảo, tỳ giải có tác dụng lợi niệu thông bế, khiến cho chất trọc ra ngoài theo

đường tiểu tiện. Ứ trệ lâu ngày thường sinh ra nhiệt kết nên kết hợp với Đại hoàng giúp thông ứ tán kết, thanh nhiệt giải độc.

Để đánh giá hiệu quả và tính ổn định của liệu pháp can thiệp, chúng tôi tiến hành hẹn bệnh nhân tái khám vào thời điểm 1 tháng sau khi kết thúc quá trình 30 ngày nghiên cứu. Tại thời điểm ngày thứ 60 này, chúng tôi tiến hành gọi điện thoại cho 30 bệnh nhân đã tham gia nghiên cứu trước đó, đồng thời mời những bệnh nhân nhóm nghiên cứu (được điều trị bằng bài thuốc TL-HV kết hợp Alfuzosin 10mg) tái khám nhằm đánh giá lại kích thước tiền liệt tuyến và đo nước tiểu tồn dư, IPSS và điểm chất lượng cuộc sống. Tại thời điểm D₆₀, 100% bệnh nhân có trọng lượng tuyến dưới 50gram, không bệnh nhân nào có hiện tượng tăng kích thước tuyến, 100% bệnh nhân có nước tiểu tồn dư dưới 50ml, với lượng trung bình là $20,04 \pm 5,79$ (ml); điểm đánh giá các triệu chứng đường niệu dưới của bệnh nhân đều trở về mức nhẹ, có 2/30 bệnh nhân ở mức vừa; 100% bệnh nhân tại thời điểm D₆₀ đều có chất lượng cuộc sống đạt mức tốt.

4.3. Tác dụng không mong muốn của bài thuốc TL-HV trên lâm sàng và cận lâm sàng

Trong quá trình 30 ngày điều trị, chúng tôi theo dõi các biểu hiện bất thường trên lâm sàng của bệnh nhân bao gồm những rối loạn trên chức năng tiêu hóa của bệnh nhân khi uống bài thuốc TL-HV. Tuy nhiên, với kết quả bài thuốc an toàn khi được thử độc tính cấp, chúng tôi cũng tương tự không ghi nhận được bất cứ biểu hiện bất thường nào của bệnh nhân nghiên cứu trong quá trình điều trị. Chỉ số công thức máu, sinh hóa máu đều nằm trong giới hạn bình thường, sự khác biệt trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

KẾT LUẬN

Qua kết quả thu được trên 60 bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt được điều trị bằng phương pháp nội khoa Y học cổ truyền kết hợp y học hiện đại (Phác đồ điều trị của nhóm nghiên cứu là bài thuốc TL-HV ngày 2 gói/2 lần + Alfuzosin 10mg ngày 1 viên, phác đồ điều trị của nhóm chứng là Alfuzosin 10mg ngày 1 viên), liệu trình điều trị 30 ngày liên tục tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh trong thời gian từ tháng 4/2020 đến hết tháng 10/2020, chúng tôi xin có một số kết luận như sau:

1. Về độc tính cấp của bài thuốc TL-HV trên thực nghiệm

Chưa tìm thấy LD₅₀ của bài thuốc TL-HV theo đường uống trên chuột nhắt trắng. Với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống trong vòng 24 giờ là 375g/kg thể trọng, mà không gây chết chuột nào, không có biểu hiện nào của độc tính cấp.

2. Về kết quả điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt của bài thuốc TL-HV trên một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng

- Hiệu quả điều trị chung có sự khác biệt giữa NNC và NĐC ($p < 0,05$). Trong đó, NNC đạt rất tốt 83,3%; tốt 13,3%; trung bình 3,4%.

- 90% bệnh nhân có kích thước tiền liệt tuyến giảm xuống dưới 50gram sau 30 ngày điều trị, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

- 100% bệnh nhân có nước tiểu tồn dư về mức bình thường (<50ml), khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng tại thời điểm sau 30 ngày điều trị ($p < 0,05$).

- Điểm IPSS và chất lượng cuộc sống đạt mức Tốt sau 30 ngày điều trị, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

- Tốc độ dòng tiểu TB là 8,09 (tăng gấp 2 lần thời điểm bắt đầu nghiên cứu), khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

- Chứng trạng YHCT có sự cải thiện tốt sau điều trị, bệnh nhân ăn ngủ tốt, các triệu chứng đường niệu dưới giảm hoặc ổn định, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

3. Về tác dụng không mong muốn của bài thuốc TL-HV

Trong thời gian theo dõi 30 ngày liên tục, không ghi nhận được tác dụng không mong muốn trên lâm sàng, bài thuốc TL-HV không làm thay đổi các chỉ số cận lâm sàng (công thức máu, sinh hóa máu cơ bản), điều này cho thấy TL-HV là bài thuốc an toàn, có hiệu quả trong điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.

KIẾN NGHỊ

Từ những kết quả thu được ở trên, chúng tôi xin kiến nghị về việc chỉ định bài thuốc TL-HV rộng rãi hơn trong thực hành lâm sàng điều trị nội khoa tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt và chuyển dạng thuốc thành dạng viên nang từ đó tăng hiệu quả điều trị và thuận tiện sử dụng cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

- 1 **Patel ND, Parsons JK.** (2014) Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction, *Indian J Urol*, 30(2), pg 170-176.
- 2 **Shaun Wen Huey Lee, Esther Mei Ching Chan and Yin Key Lai.** (2017) The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis, *Sci Rep.* 7, pg 7984.
- 3 **Trần Quán Anh, Doãn Ngọc Vân** (1998). Nhận xét điều trị 230 bệnh nhân u xơ tuyến tiền liệt tại khoa Tiết niệu bệnh viện Saint Paul từ 1982- 1996, *Ngoại khoa*, 3, tr.12- 16.
- 4 **Đỗ Phú Đông (1988).** Tình hình mổ u xơ tuyến tiền liệt tại Hải Phòng, *Ngoại khoa*, 3, tr 1- 12.
- 5 **Nguyễn Nhược Kim (2012),** Phì đại lành tính tuyến tiền liệt, *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền*, nhà xuất bản Y học Hà Nội, 126 – 129.
- 6 **Frank H.Netter.** (2004) *Atlas giải phẫu người*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội,.
- 7 **Trần Quán Anh** (2000). “Thăm khám lâm sàng tiết niệu”, *Bệnh học tiết niệu*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội,.
- 8 **Nguyễn Bửu Triều** (2000). “U xơ tuyến tiền liệt”, *Bách khoa thư bệnh học*, Nhà xuất bản Từ điển bách khoa.
- 9 **Nguyễn Bửu Triều, Vũ Văn Kiên** (2002). “U phì đại lành tính tuyến tiền liệt”, *Bệnh học Ngoại khoa*, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, Hà Nội.

- 10 **Chung B.I., Sommer G., Brooks J.D..** (2012), Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia. *CAMPBELL-WALSH Urology (10th edition)*, Elsevier, 33-70
- 11 **Nguyễn Phước Bảo Quân** (2002). *Siêu âm bụng tổng quát*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội
- 12 **Nguyễn Bửu Triều, Lê Ngọc Từ** (2003). “U phì đại lành tính tuyến tiền liệt”, *Bệnh học tiết niệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
- 13 **Walsh P.C.. Benign prostatic hyperplasia**, (1992) *Campbells Urology*, 2, pg 1009-1024.
- 14 **Roehrborn C.G.. (2008)** Pathology of benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Impotence Research*, 20: S11-S18.
- 15 **Lepor H.. (2007)** Alpha Blockers for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia, *Review in urology*, 9 (4), pg 90-181
- 16 **Bosch J.L., Tilling K.. (2007)**, Establishing normal reference ranges for prostate volume change with age in the population-based Krimpen- study: Prediction of future prostate volume in individual men, *Prostate*, 2007, 67, pg 1816-1824.
- 17 **Loeb S, Kettermann A.** (2009), Prostate volume changes over time: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging, *J Urol*, 182, pg 1458-1462.
- 18 **Whittington K, Assinder S.** (2004), Oxytocin, oxytocin- associated neurophysin and the oxytocin receptor in the human prostate, *Cell Tissue Res*, 318, pg 375-382.
- 19 **Tsugaya M., Harada N., Tozawa K..** (1996), Aromatase mRNA levels in BPH and prostate carcinoma, *Int J Urol*, 3(4), pg 292-296.
- 20 **Hội tiết niệu- thận học Việt Nam** (2003). *Bệnh học Tiết niệu*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

- 21 **W. Scott McDougal, Alan J. Wein**, (2011), *Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review*, chapter 91 “Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History”, Elsevier Health ScienceDirect, pg 2570-2608.
- 22 **Akino H., Maegawa M., Nagase K. et al.** (2008), The pathophysiology underlying overactive bladder syndrome possibly due to benign prostatic hyperplasia, *Hinyokika Kyo*, 54(6), pg 449- 452.
- 23 **Grayhack J. T.** (2000), “Benign prostatic hyperplasia, Adult and pediatric”, *Urology*, volume 2, third edition.
- 24 **Abrams P.** (1999), Evaluating lower urinary symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia, *Sand J. urol Nephrol Suppl*, 203(1-7), pg 102-108.
- 25 **Foster H.E., Barry M.J., Dahm P., et al.** (2018), Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline, *Journal of Urology*, 200(3),pg 612-619.
- 26 **Barry MJ, Fowler FJ.** (1997), The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists, *J Urol*, 157 pg 10-14.
- 27 **McNicholas T.A., Kirby R.S., Lepor H.** (2012) Evaluation and Nonsurgical Management of Benign Prostatic Hyperplasia, *CAMPBELL-WALSH Urology (10th edition)*, Elsevier.
- 28 **McNicholas T.A., Speakman M.J, Kirby R.S.** (2016) Evaluation and Nonsurgical Management of Benign Prostatic Hyperplasia, *CAMPBELL-WALSH Urology (11th edition)*, Elsevier.
- 29 **Foster H.E., Barry M.J., Dahm P., et al.** (2018) Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign

Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline. *Journal of Urology*, 200(3): 612-619.

- 30 **成都中医药大学 (2007)**, *中医外科学*, 四川科学技术出版社, 281 – 284.

Đại học Trung Y dược Thành Đô, (2007), *Ngoại khoa Trung Y học*, Nhà xuất bản Khoa học và Công nghệ Tứ Xuyên, 281 – 284.

- 31 **Hoàng Bảo Châu (2010)**, Long bế, *Nội khoa học cổ truyền (tái bản)*, Nhà xuất bản thời đại, 427 – 435.

- 32 **刘宁, 王琦, 郑丰杰 (2015)**, 刘景源教授从三焦辨治癃闭虚证经验, *现代中医临床*, 第22卷第2, 54 – 55.

Liu Ning, Wang Qi, Zheng Fengjie (2015), *Kinh nghiệm điều trị hư chứng Long bế từ Tam tiêu của giáo sư Liu Jingyuan*, *Trung Y lâm sàng hiện đại*, tập 22, số 2, 54-55.

- 33 **张春和 (2001)** 对中医“癃闭”病名的再认识, *云南中医学院学报* 34 (3).

Zhang Chunhe (2001), Làm rõ chứng Long bế trong Trung Y, *Tạp chí Học viện Trung Y Vân Nam, Trung Quốc*, 34 (3).

- 34 **赵绍琴 (2002)** *赵绍琴内科学*, 北京科学技术出版社. 纸139 – 142.

Zhao Shaoqin (2002), *Nội khoa học Zhao Shaoqin*, Nhà xuất bản Khoa học và Công nghệ Bắc Kinh, pg139 - 142.

- 35 **Nguyễn Nhược Kim (2012)**, Phì đại lành tính tuyến tiền liệt, *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền*, nhà xuất bản Y học Hà Nội, 126 – 129.

- 36 **Lê Anh Thư (2004)**, *Đánh giá tác dụng của viên nang trinh nữ hoàng cung trong điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt*, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường đại học Y Hà Nội, 40 – 46.
- 37 **Nguyễn Thị Tú Anh (2003)**. *Đánh giá tác dụng của bài thuốc “Thận khí hoàn gia giảm” trong điều trị U phì đại lành tính tuyến tiền liệt*. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội, 35 – 44.
- 38 **Nguyễn Chí Thanh (2012)**, *Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Chân vũ thang cải thiện triệu chứng lâm sàng trong điều trị bệnh u phì đại lành tính tuyến tiền liệt*. Luận văn thạc sỹ y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, 46 – 50.
- 39 **Nguyễn Thị Như Quỳnh (2019)**, *Đánh giá tác dụng của viên nang tiền liệt HV trong điều trị bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt*. Luận văn thạc sỹ y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, 44 – 75.
- 40 **Lại Thanh Hiền.** (2017), *Nghiên cứu độc tính và hiệu quả của cốm “Tiền liệt HC” trong điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt*, Luận án Tiến sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
- 41 **黄有龙 (2012)**. “补阳还五汤加减治疗前列腺增生 32 例观察”, *临床医学工程*, 第 19 卷第 05 期 817 页.
- Huang Youlong (2012)**. "Quan sát về 32 trường hợp tăng sản tuyến tiền liệt lành tính được điều trị bằng thuốc sắc Buyang Huanwu gia giảm", *Kỹ thuật y học lâm sàng*, Tập 19, Số 05, trang 817.
- 42 **王晓春 (2007)** 补肾化瘀散结汤治疗前列腺增生76例. *河北中医*, 2007, 29 (1) : 50.

- Wang Xiaochun (2007)**, *Điều trị 76 trường hợp u xơ tiền liệt tuyến bằng thuốc sắc Bushen Huayu Sanjie*, Y học cổ truyền Hà Bắc Trung Quốc, 29 (1): 50.
- 43 **瞿立武, 姚彤 (2007)**. 当归贝母苦参丸加味治疗良性前列腺增生症50例. *长春中医药大学学报*, 2007, **23 (4)** : 58.
- Qu Liwu, Yao Tong (2007)**, 50 trường hợp u xơ tiền liệt tuyến được điều trị bằng Danggui Beimu Kushen Pills, *Tạp chí Đại học Y học Cổ truyền Trường Xuân Trung Quốc*, 23 (4): 58.
- 44 **彭世桥, 朱立新, 程华 (2007)**, 桂枝茯苓丸加味治疗前列腺增生症100例临床观察. *中医中药导报*, 2007, **4 (8)** : 115.
- Peng Shiqiao, Zhu Lixin, Cheng Hua (2007)**, *Quan sát lâm sàng 100 trường hợp tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt được điều trị bằng thuốc Guizhi Fuling*, Hướng dẫn Y học Trung Quốc, 2007, 4 (8): 115.
- 45 **寿仁国 (2007)**. 金匮肾气丸加味治疗前列腺增生122例[J]. *江西中医药*, 2007, **8** : 31.
- Shou Ren Guo (2007)**. *Thuốc Jinkuishenqi gia giảm trong điều trị 122 trường hợp tăng sản tuyến tiền liệt [J]*, Y học cổ truyền Giang Tây Trung Quốc, 2007, 8: 31.
- 46 **Đỗ Huy Bích và cộng sự (2006)**, *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật , tập 1, 163 – 165, 245 – 247, 689 – 694, 725 – 727, 740 – 741, 745, 833 – 837, 946 – 949, 1001 – 1003.
- 47 **Đỗ Huy Bích và cộng sự (2006)**, *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, tập 2, 115.

- 48 **Đỗ Tất Lợi (2009)**, *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, nhà xuất bản thời đại, 58, 226, 392, 457, 707, 812, 889.
- 49 **Vũ Lê Chuyên, Hoàng Long, Hoàng Văn Tùng và cộng sự.** (2019), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt*, 2019, VUNA- Hội tiết niệu Thận học Việt Nam, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
- 50 **Bộ Y tế (2017)**, *Dược điển Việt Nam 5*, nhà xuất bản Y học, 1077, 1086, 1144 – 1145, 1147, 1154, 1157, 1173, 1188, 1197, 1222, 1366.
- 51 **Bộ Y Tế (2016)**, *Quy trình chuyên môn Chẩn đoán, điều trị và người bệnh U xơ tiền liệt tuyến*, ban hành kèm theo quyết định số 4068/QĐ-BYT ngày 29/7/2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
- 52 Link: <https://www.uptodate.com/contents/calculator-international-prostatism-symptom-score-ipss>
Accessed 14 May 2019
- 53 **J. de la Rosette, G. Alivizatos, S. Madersbacher et al.** (2009), *Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia*, European Association of Urology.
- 54 **Kawabe K., Homma Y., Tsukamoto T., et al.** (1996), Estimate Criteria for Efficacy of Treatment in Benign Prostatic Hyperplasia. *International Journal of Urology*, 3(4), pp.267-273.
- 55 **Đình Trung Kiên, Lê Đình Ngoi, Nguyễn Thế Vinh và cộng sự.** Kết quả phẫu thuật nội soi u tuyến tiền liệt tăng sinh lành tính tại Bệnh viện Quân Y 121, *Tạp chí Y học Việt Nam*, số đặc biệt tháng 10/2010, tr 119-122.
- 56 **Nguyễn Viết Thanh.** (2017) *Nghiên cứu hiệu quả điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng kỹ thuật laser phóng bên*, Luận án Tiến sỹ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội.

- 57 **Trần Văn Hình, Trương Thanh Tùng.** (2012), Cắt tuyến tiền liệt qua niệu đạo bằng bipolar, kinh nghiệm bước đầu tại bệnh viện 103, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 16(3), tr 484-487.
- 58 **Trương Thanh Tùng, Tô Hoài Phương, Lê Đăng Khoa và cộng sự.** (2015), Cắt tuyến tiền liệt qua niệu đạo bằng bipolar tại bệnh viện đa khoa tỉnh thanh hóa, kinh nghiệm bước đầu, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 19(4), tr 58-62.
- 59 **Lê Trọng Khôi, Nguyễn Minh Quang, Nguyễn Văn Ân và cộng sự.** (2016), Đánh giá kết quả cắt đốt nội soi bằng điện lưỡng cực trong điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 20(2), tr 56-58.
- 60 **Bülent Oktay, Hakan Kılıçarslan, Hasan Serkan Doğan, et al.** (2011), Diode laser in the treatment of benign prostatic enlargement: a preliít nhátary study. *Turkish Journal of Urology*, 37(1), 25-29.
- 61 **Sae Woong Choi, Yong Sun Choi, Woong Jin Bae, et al.** (2011), 120 W Greenlight HPS Laser Photoselective Vaporization of the Prostate for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in Men with Detrusor Underactivity. *Korean J Urol*, 52(12), 824-828.
- 62 **Capitan C., Blazquez C., Martin M. D., et al.** (2011), GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Eur Urol*, 60(4), 734-739.
- 63 **Razzaghi M.R, Mazloomfard M.M, Mokhtarpour H., et al.** (2014), Diode laser (980 nm) vaporization in comparison with transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Urology*, 2014, 84(3), 526-532.

- 64 **Ali Erol, Kamil Cam, Ali Tekin, et al.** (2009), High power Diode laser vaporization of the prostates: preliminary results for benign prostatic hyperplasia. *The journal of urology*, 182, 1078-1082.
- 65 **Mehmet Cetinkaya, Kadir Onem, Mehmet Murat Rifaioğlu, et al.** (2015), 980-Nm Diode Laser Vaporization versus Transurethral Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia: Randomized Controlled Study. *Miscellaneous*, 12(5), 2355-2361.
- 66 **Guess H.A., Arrighi H.M., Metter E.J., Fozard J.L.** (1990), Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 17:241–246.
- 67 **Kok E.T., Schouten B.W., Bohnen A.M., Groeneveld F.P., Thomas S., Bosch J.L.** (2009), Risk factors for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men: the Krimpen Study. *J Urol*. 181:710–716.
- 68 **Taylor B.C., Wilt T.J., Fink H.A., Lambert L.C., Marshall L.M., Hoffman A.R.** (2006), Prevalence, severity, and health correlates of lower urinary tract symptoms among older men: the MrOS study. *Urology*. 68:804–809.
- 69 **Loeb S, Kettermann A.** (2009), Prostate volume changes over time: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging, *J Urol*, 182, pg 1458-1462.
- 70 **Lê Thị Hương.** (2014), *Đánh giá hiệu quả điều trị của bài thuốc “Tế sinh thận khí thang” trên bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.* Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.

- 71 **Nguyễn Thị Tân**, (2008), *Nghiên cứu tác dụng của cốm tan Tiên liệt thanh giải trong điều trị bệnh phì đại lành tính tuyến tiền liệt*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, tr 69 - 81.
- 72 **Trần Lập Công**. (2011), *Nghiên cứu hiệu quả điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt của trà tan Thủy long*, Luận án tiến sỹ học, Trường Đại học Y Hà Nội, tr 66 - 82.
- 73 **Đỗ Ngọc Thế**. (2018), *Nghiên cứu ứng dụng và đánh giá kết quả điều trị bệnh tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng phương pháp bốc hơi lưỡng cực qua nội soi niệu đạo*, Luận án Tiến sỹ Y học, Học viện Quân Y.
- 74 **Nguyễn Việt Thanh**. (2017), *Nghiên cứu hiệu quả điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng kỹ thuật laser phóng bên*, Luận án Tiến sỹ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
- 75 **Trần Ngọc Định**. (2019), *Kết quả phẫu thuật nội soi qua niệu đạo điều trị phì đại tuyến tiền liệt bằng điện lưỡng cực*, Luận văn Thạc sỹ Y học. Đại học Y Hà Nội.
- 76 **Karakose A., Atesci Y.Z.**. (2014), BiVap Saline Vaporization of the Prostate in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: Our Clinical Experience. *Urology*, 83(3), pp.570-575.
- 77 **Falahatkar S., Mokhtari G., Moghaddam K.G., et al.** (2014), Bipolar transurethral vaporization: a superior procedure in benign prostatic hyperplasia: a prospective randomized comparison with bipolar TURP. *International Brazilian Journal of Urology*, 2014, 40(3), pp.346-355.
- 78 **Kranzbühler B., Wettstein M.S., Fankhauser C.D., et al.** (2013), Pure bipolar plasma vaporization of the prostate: the Zurich experience. *Journal of Endourology*, 27(10), pp.1261-1266.

79 **J. de la Rosette et al.** (2007), *Guidelines on the benign prostatic hyperplasia*, European Association of Urology.

Phụ lục 1
BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

BỆNH VIỆN TUỆ TĨNH ID nghiên cứu.....
Khoa Số bệnh án.....
Mã bệnh nhân.....

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Cho đề tài: “Đánh giá tác dụng của bài thuốc TL-HV điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt”

Hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Đoàn Quang Huy; 2. PGS. TS. Trần Văn Thanh

A. Hành chính

1. Họ và tên:.....2. Năm sinh:.....
3. Giới: Nam Nữ
4. Bệnh kèm theo Tăng huyết áp Đái tháo đường Đặt stent mạch vành
 Đặt máy tạo nhịp Khác.....
5. Phương pháp điều trị đã sử dụng: Nội khoa
 Tháo mọc Thực phẩm chức năng Khác.....
6. Năm mắc BPH.....
7. Tiền sử mổ tăng sản tuyến tiền liệt cũ Có Không
8. Ngày vào viện.....9. Ngày ra viện.....
10. Triệu chứng cơ năng: Lý do vào viện

Mục đánh giá	Thời điểm nhập viện
Triệu chứng cơ năng	
Bí đái	
Đái khó	

Đái dầm	
Đái máu	
Đái buốt	
Khác	

11. Triệu chứng khác

Mục đánh giá	Trước điều trị	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày
Xét nghiệm nước tiểu 10 thông số			
Hồng cầu niệu (+)			
Bạch cầu niệu (+)			
Protein niệu (+)			
Sinh hóa máu			
Ure (mmol/l)			
Creatinin (micromol/l)			
Công thức máu			
Hồng cầu (T/l)			
Bạch cầu (G/l)			
Huyết sắc tố (G/l)			
Kháng nguyên tuyến tiền liệt			
PSA (ng/ml)			
Chỉ số khác			
Điểm IPSS			
Điểm QoL			
Cận lâm sàng			
Siêu âm			
- Kích thước tuyến tiền liệt			
- Nước tiểu tồn dư			

12. Hình thái phát triển của tuyến tiền liệt trên siêu âm

.....
.....
.....

13. Sau 1 tháng

- Điểm IPSS.....
- Điểm QoL.....
- Hình ảnh tuyến tiền liệt qua siêu âm

.....
.....
.....

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

Nghiên cứu viên

Lê Quốc Bảo

Phụ lục 2

CAM KẾT TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên tôi là:.....

Giới:..... **Tuổi:**.....

Hiện đang điều trị tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh. Sau khi được bác sỹ giải thích về nghiên cứu ***“Đánh giá tác dụng của bài thuốc TL-HV điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt”*** tôi tự nguyện tham gia nghiên cứu này.

Tôi đã có thời gian và cơ hội để cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.

Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.

Tôi có toàn quyền quyết định về việc sử dụng trong tương lai, tiếp tục lưu giữ hay hủy các mẫu xét nghiệm đã thu thập.

Tôi tình nguyện tham gia và chịu trách nhiệm khi không tuân thủ theo quy định của Bệnh viện và nghiên cứu.

Tôi đồng ý tham gia trong nghiên cứu này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

Người cam kết (ký và ghi rõ họ tên)

Phụ lục 3
BẢNG ĐIỂM IPSS

Triệu chứng về tiểu tiện trong một tháng qua	Khoanh tròn điểm tương ứng					
	Hoàn toàn không có	Có ít hơn 1/5 số lần	Có ít hơn 1/2 số lần	Có khoảng 1/2 số lần	Có hơn 1/2 số lần	Hầu như thường xuyên
1. Tiểu chưa hết: ông có thường cảm thấy bàng quang vẫn còn nước tiểu sau khi đi tiểu không?	0	1	2	3	4	5
2. Tiểu nhiều lần: ông có thường tiểu lại trong vòng hai giờ không?	0	1	2	3	4	5
3. Tiểu ngắt quãng: ông có thường ngừng tiểu đột ngột khi đang đi tiểu rồi lại đi tiếp không?	0	1	2	3	4	5
4. Tiểu gấp: ông có thấy khó nhin tiểu không?	0	1	2	3	4	5
5. Tiểu yếu: ông có thường thấy tia nước tiểu đi ra yếu không?	0	1	2	3	4	5
6. Tiểu gắng sức: ông có thường phải rặn mới bắt đầu đi tiểu được không?	0	1	2	3	4	5
7. Tiểu đêm: ban đêm ông thường dậy đi tiểu mấy lần?	0 lần	1 lần	2 lần	3 lần	4 lần	5 lần
	0	1	2	3	4	5

(Nguồn <https://www.uptodate.com/contents/calculator-international-prostatism-symptom-score-ipss> [52])

Phụ lục 4
THANG ĐIỂM CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG QoL

Số điểm	Nếu phải sống mãi với triệu chứng tiết niệu như hiện nay, ông nghĩ thế nào						
	Rất tốt	Tốt	Được	Tạm được	Khó khăn	Khổ sở	Không chịu được
	0	1	2	3	4	5	6

(Nguồn J. de la Rosette, G. Alivizatos, S. Madersbacher et al (2009). *Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia*, European Association of Urology [53])

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

SST	MBA	Họ và tên	Năm sinh	Địa chỉ
1	0000029289	Chu Văn H.	1977	Hà Nội
2	0000042430	Trần Đình T.	1941	Hà Nội
3	0000085455	Nguyễn Mạnh Đ.	1948	Hà Nội
4	0000093173	Vũ Đức S.	1963	Hưng Yên
5	0000130354	Nguyễn Văn Q.	1978	Hà Nội
6	0000130385	Ngô Văn K.	1964	Hà Nội
7	0000130592	Nguyễn Đắc C.	1957	Hà Nội
8	0000130939	Đình Mạnh C.	1976	Hà Nội
9	0000133243	Nguyễn Văn T.	1958	Hưng Yên
10	0000134738	Nguyễn Văn B.	1956	Thanh Hóa
11	0000135404	Nguyễn Thanh T.	1964	Vĩnh Phúc
12	0000136751	Nguyễn Văn H.	1980	Hòa Bình
13	0000136815	Nguyễn Văn T.	1965	Hưng Yên
14	0000136909	Nguyễn Ánh Q.	1964	Hà Nội
15	0000136942	Nguyễn Đình P.	1952	Hà Nội
16	0000138479	Vũ Tiến D.	1973	Hà Nội
17	0000139835	Trần Xuân A.	1969	Hòa Bình
18	0000140052	Nguyễn Thượng H.	1978	Thái Bình
19	0000140720	Hoàng Minh T.	1938	Hà Nội
20	0000141198	Trần Ngọc T.	1974	Quảng Ninh
21	0000141282	Đình Văn L.	1971	Hà Nội
22	0000141435	Lê Văn S.	1963	Hà Tĩnh
23	0000141491	Dương Văn T.	1955	Hòa Bình
24	0000141968	Nguyễn Tiến H.	1952	Hà Nội
25	0000143704	Trần Quốc A.	1945	Hà Nội
26	0000144394	Trần Văn H.	1974	Hà Nội

27	0000145033	Nguyễn Đình T.	1955	Bắc Ninh
28	0000146720	Lê Trọng V.	1968	Hải Dương
29	0000147066	Bùi Văn T.	1960	Hà Nội
30	0000147662	Lê Phúc T.	1953	Hà Nội
31	0000149916	Nguyễn Thế C.	1948	Ninh Bình
32	0000150164	Đỗ Trọng T.	1949	Hà Nội
33	0000150382	Lê Xuân Q.	1954	Hà Nội
34	0000151356	Tạ Văn T.	1965	Hà Nội
35	0000152613	Ngô Doãn N.	1963	Thái Bình
36	0000153629	Vũ Đình Minh H.	1939	Hà Giang
37	0000154630	Nguyễn Xuân N.	1948	Hà Nội
38	0000155870	Trương Văn X.	1962	Thái Nguyên
39	0000159367	Nguyễn Văn K.	1972	Hà Nội
40	0000161640	Lê Đình H.	1971	Bắc Ninh
41	0000162019	Trần Hữu H.	1971	Thanh Hóa
42	0000165275	Lê Đình T.	1948	Hà Nội
43	0000168628	Dương Trọng C.	1960	Hà Nội
44	0000169192	Nguyễn Đình B.	1968	Hà Nội
45	0000172461	Võ Thanh G.	1957	Thanh Hóa
46	0000177998	Nguyễn Trung C.	1961	Hà Nam
47	0000179802	Hà Duy H.	1947	Hà Nam
48	0000180738	Vũ Văn T.	1957	Hà Nội
49	0000180775	Phạm Chí T.	1962	Thái Nguyên
50	0000180986	Nguyễn Quang K.	1977	Hà Nam
51	0000182636	Hoàng Tiến H.	1977	Nghệ An
52	0000184656	Lương Thanh H.	1966	Hà Nội
53	0000184896	Trịnh Bá T.	1967	Hà Nội
54	0000190003	Lê Việt H.	1977	Hà Nam

55	0000194837	Nguyễn Ái D.	1954	Vĩnh Phúc
56	0000196217	Nguyễn Văn Đ.	1946	Thái Nguyên
57	0000199480	Trịnh Việt M.	1980	Hải Phòng
58	0000200902	Nguyễn Xuân N.	1967	Hà Nội
59	0000201009	Nguyễn Bùi S.	1966	Hà Nam
60	0000204958	Nguyễn Đình C.	1971	Hà Nội

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

Xác nhận của Bệnh viện Tuệ Tĩnh

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt	
[1]	Patel ND, Parsons JK. (2014) Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction, <i>Indian J Urol</i> , 30(2), pg 170-176.
[2]	Shaun Wen Huey Lee, Esther Mei Ching Chan and Yin Key Lai. (2017) The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis, <i>Sci Rep.</i> 7, pg 7984.
[3]	Trần Quán Anh, Doãn Ngọc Vân (1998). Nhận xét điều trị 230 bệnh nhân u xơ tuyến tiền liệt tại khoa Tiết niệu bệnh viện Saint Paul từ 1982- 1996, <i>Ngoại khoa</i> , 3, tr.12- 16.
[4]	Đỗ Phú Đông (1988). Tình hình mổ u xơ tuyến tiền liệt tại Hải Phòng, <i>Ngoại khoa</i> , 3, tr 1- 12.
[5]	Nguyễn Nhược Kim (2012), Phì đại lành tính tuyến tiền liệt, <i>Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền</i> , nhà xuất bản Y học Hà Nội, 126 – 129.
[6]	Frank H.Netter. (2004) <i>Atlas giải phẫu người</i> . Nhà xuất bản Y học, Hà Nội,.
[7]	Trần Quán Anh (2000). “Thăm khám lâm sàng tiết niệu”, <i>Bệnh học tiết niệu</i> . Nhà xuất bản Y học, Hà Nội,.
[8]	Nguyễn Bửu Triều (2000). “U xơ tuyến tiền liệt”, <i>Bách khoa thư bệnh học</i> , Nhà xuất bản Từ điển bách khoa.
[9]	Nguyễn Bửu Triều, Vũ Văn Kiên (2002). “U phì đại lành tính tuyến tiền liệt”, <i>Bệnh học Ngoại khoa</i> , Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, Hà Nội.

[10]	Chung B.I., Sommer G., Brooks J.D.. (2012), Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia. <i>CAMPBELL-WALSH Urology (10th edition)</i> , Elsevier, 33-70
[11]	Nguyễn Phước Bảo Quân (2002). <i>Siêu âm bụng tổng quát</i> . Nhà xuất bản Y học Hà Nội
[12]	Nguyễn Bửu Triều, Lê Ngọc Từ (2003). “U phì đại lành tính tuyến tiền liệt”, <i>Bệnh học tiết niệu</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
[13]	Walsh P.C.. Benign prostatic hyperplasia , (1992) <i>Campbells Urology</i> , 2, pg 1009-1024.
[14]	Roehrborn C.G.. (2008) Pathology of benign prostatic hyperplasia. <i>International Journal of Impotence Research</i> , 20: S11-S18.
[15]	Lepor H.. (2007) Alpha Blockers for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia, <i>Review in urology</i> , 9 (4), pg 90-181
[16]	Bosch J.L., Tilling K.. (2007), Establishing normal reference ranges for prostate volume change with age in the population-based Krimpen- study: Prediction of future prostate volume in individual men, <i>Prostate</i> , 2007, 67, pg 1816-1824.
[17]	Loeb S, Kettermann A. (2009), Prostate volume changes over time: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging, <i>J Urol</i> , 182, pg 1458-1462.
[18]	Whittington K, Assinder S. (2004), Oxytocin, oxytocin- associated neurophysin and the oxytocin receptor in the human prostate, <i>Cell Tissue Res</i> , 318, pg 375-382.
[19]	Tsugaya M., Harada N., Tozawa K.. (1996), Aromatase mRNA levels in BPH and prostate cancer, <i>Int J Urol</i> , 3(4), pg 292-296.

[20]	Hội tiết niệu- thận học Việt Nam (2003). <i>Bệnh học Tiết niệu</i> . Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
[21]	W. Scott McDougal, Alan J. Wein , (2011), <i>Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review</i> , chapter 91 “Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History”, Elsevier Health ScienceDirect, pg 2570-2608.
[22]	Akino H., Maegawa M., Nagase K. et al. (2008), The pathophysiology underlying overactive bladder syndrome possibly due to benign prostatic hyperplasia, <i>Hinyokika Kyo</i> , 54(6), pg 449- 452.
[23]	Grayhack J. T. (2000), “Benign prostatic hyperplasia, Adult and pediatric”, <i>Urology</i> , volume 2, third edition.
[24]	Abrams P. (1999), Evaluating lower urinary symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia, <i>Sand J. urol Nephrol Suppl</i> , 203(1-7), pg 102-108.
[25]	Foster H.E., Barry M.J., Dahm P., et al. (2018), Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline, <i>Journal of Urology</i> , 200(3),pg 612-619.
[26]	Barry MJ, Fowler FJ. (1997), The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists, <i>J Urol</i> , 157 pg 10-14.
[27]	McNicholas T.A., Kirby R.S., Lepor H. (2012) Evaluation and Nonsurgical Management of Benign Prostatic Hyperplasia, <i>CAMPBELL-WALSH Urology (10th edition)</i> , Elsevier.
[28]	McNicholas T.A., Speakman M.J, Kirby R.S. (2016) Evaluation and Nonsurgical Management of Benign Prostatic Hyperplasia, <i>CAMPBELL-WALSH Urology (11th edition)</i> , Elsevier.

[29]	<p>Foster H.E., Barry M.J., Dahm P., et al.. (2018) Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline. <i>Journal of Urology</i>, 200(3): 612-619.</p>
[30]	<p>成都中医药大学 (2007), <i>中医外科学</i>, 四川科学技术出版社, 281 – 284.</p> <p>Đại học Y học Cổ truyền Thành Đô Trung Quốc, (2007), Ngoại khoa Trung y học, Nhà xuất bản Khoa học và Công nghệ Tứ Xuyên, 281 – 284.</p>
[31]	<p>Hoàng Bảo Châu (2010), Long bế, <i>Nội khoa học cổ truyền (tái bản)</i>, Nhà xuất bản thời đại, 427 – 435.</p>
[32]	<p>刘宁, 王琦, 郑丰杰 (2015), 刘景源教授从三焦辨治癃闭虚证经验, <i>现代中医临床</i>, 第22卷第2, 54 – 55.</p> <p>Liu Ning, Wang Qi, Zheng Fengjie (2015), <i>Kinh nghiệm điều trị chứng Long bế từ Tam tiêu của giáo sư Liu Jingyuan</i>, Trung Y lâm sàng hiện đại, tập 22, số 2, 54-55.</p>
[33]	<p>张春和 (2001) 对中医“癃闭”病名的再认识, <i>云南中医学院学报</i> 34 (3).</p> <p>Zhang Chunhe (2001), Làm rõ chứng Long bế trong Trung Y, <i>Tạp chí Học viện Trung Y Vân Nam, Trung Quốc</i>, 34 (3).</p>
[34]	<p>赵绍琴 (2002) <i>赵绍琴内科学</i>, 北京科学技术出版社. 纸139 – 142.</p> <p>Zhao Shaoqin (2002), <i>Nội khoa học Zhao Shaoqin</i>, Nhà xuất bản Khoa học và Công nghệ Bắc Kinh, pg139 - 142.</p>

[35]	Nguyễn Nhược Kim (2012) , Phì đại lành tính tuyến tiền liệt, <i>Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền</i> , nhà xuất bản Y học Hà Nội, 126 – 129.
[36]	Lê Anh Thư (2004) , <i>Đánh giá tác dụng của viên nang trinh nữ hoàng cung trong điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt</i> , Luận văn thạc sỹ Y học, Trường đại học Y Hà Nội, 40 – 46.
[37]	Nguyễn Thị Tú Anh (2003) . <i>Đánh giá tác dụng của bài thuốc “Thận khí hoàn gia giảm” trong điều trị U phì đại lành tính tuyến tiền liệt</i> . Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội, 35 – 44.
[38]	Nguyễn Chí Thanh (2012) , <i>Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Chân vũ thang cải thiện triệu chứng lâm sàng trong điều trị bệnh u phì đại lành tính tuyến tiền liệt</i> . Luận văn thạc sỹ y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, 46 – 50.
[39]	Nguyễn Thị Như Quỳnh (2019) , <i>Đánh giá tác dụng của viên nang tiền liệt HV trong điều trị bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt</i> . Luận văn thạc sỹ y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, 44 – 75.
[40]	Lại Thanh Hiền. (2017), <i>Nghiên cứu độc tính và hiệu quả của cốm “Tiền liệt HC” trong điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt</i> , Luận án Tiến sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
[41]	黄有龙 (2012) . “补阳还五汤加减治疗前列腺增生 32 例观察”, <i>临床医学工程</i> , 第 19 卷第 05 期 817 页. Huang Youlong (2012) . "Quan sát về 32 trường hợp tăng sản tuyến tiền liệt lành tính được điều trị bằng thuốc sắc Buyang Huanwu gia giảm", <i>Kỹ thuật y học lâm sàng</i> , Tập 19, Số 05, trang 817.

[42]	<p>王晓春 (2007) 补肾化瘀散结汤治疗前列腺增生76例. <i>河北中医</i>, 2007, 29 (1) : 50.</p> <p>Wang Xiaochun (2007), <i>Điều trị 76 trường hợp u xơ tiền liệt tuyến bằng thuốc sắc Bushen Huayu Sanjie</i>, Y học cổ truyền Hà Bắc Trung Quốc, 29 (1): 50.</p>
[43]	<p>瞿立武, 姚彤 (2007). 当归贝母苦参丸加味治疗良性前列腺增生症50例. <i>长春中医药大学学报</i>, 2007, 23 (4) : 58.</p> <p>Qu Liwu, Yao Tong (2007), 50 trường hợp u xơ tiền liệt tuyến được điều trị bằng Danggui Beimu Kushen Pills, <i>Tạp chí Đại học Y học Cổ truyền Trường Xuân Trung Quốc</i>, 23 (4): 58.</p>
[44]	<p>彭世桥, 朱立新, 程华 (2007), 桂枝茯苓丸加味治疗前列腺增生症100例临床观察. <i>中医中药导报</i>, 2007, 4 (8) : 115.</p> <p>Peng Shiqiao, Zhu Lixin, Cheng Hua (2007), <i>Quan sát lâm sàng 100 trường hợp tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt được điều trị bằng thuốc Guizhi Fuling</i>, Hướng dẫn Y học Trung Quốc, 2007, 4 (8): 115.</p>
[45]	<p>寿仁国 (2007). 金匮肾气丸加味治疗前列腺增生122例[J]. <i>江西中医药</i>, 2007, 8 : 31.</p> <p>Shou Ren Guo (2007). <i>Thuốc Jinkuishenqi gia giảm trong điều trị 122 trường hợp tăng sản tuyến tiền liệt [J]</i>, Y học cổ truyền Giang Tây Trung Quốc, 2007, 8: 31.</p>
[46]	<p>Đỗ Huy Bích và cộng sự (2006), <i>Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam</i>, nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật , tập 1, 163 – 165, 245 –</p>

	247, 689 – 694, 725 – 727, 740 – 741, 745, 833 – 837, 946 – 949, 1001 – 1003.
[47]	Đỗ Huy Bích và cộng sự (2006) , <i>Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam</i> , nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, tập 2, 115.
[48]	Đỗ Tất Lợi (2009) , <i>Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam</i> , Nhà xuất bản Y học, nhà xuất bản thời đại, 58, 226, 392, 457, 707, 812, 889.
[49]	Vũ Lê Chuyên, Hoàng Long, Hoàng Văn Tùng và cộng sự. (2019), <i>Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt</i> , 2019, VUNA- Hội tiết niệu Thận học Việt Nam, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
[50]	Bộ Y tế (2017) , <i>Dược điển Việt Nam 5</i> , nhà xuất bản Y học, 1077, 1086, 1144 – 1145, 1147, 1154, 1157, 1173, 1188, 1197, 1222, 1366.
[51]	Bộ Y Tế (2016) , <i>Quy trình chuyên môn Chẩn đoán, điều trị và người bệnh U xơ tiền liệt tuyến</i> , ban hành kèm theo quyết định số 4068/QĐ-BYT ngày 29/7/2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
[52]	Link: https://www.uptodate.com/contents/calculator-international-prostatism-symptom-score-ipss Accessed 14 May 2019
[53]	J. de la Rosette, G. Alivizatos, S. Madersbacher et al. (2009), <i>Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia</i> , European Association of Urology.
[54]	Kawabe K., Homma Y., Tsukamoto T., et al. (1996), Estimate Criteria for Efficacy of Treatment in Benign Prostatic Hyperplasia. <i>International Journal of Urology</i> , 3(4), pp.267-273.
[55]	Đình Trung Kiên, Lê Đình Ngoi, Nguyễn Thế Vinh và cộng sự. Kết quả phẫu thuật nội soi u tuyến tiền liệt tăng sinh lành tính tại Bệnh viện

	Quân Y 121, <i>Tạp chí Y học Việt Nam</i> , số đặc biệt tháng 10/2010, tr 119-122.
[56]	Nguyễn Việt Thanh. (2017) <i>Nghiên cứu hiệu quả điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng kỹ thuật laser phóng bên</i> , Luận án Tiến sỹ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
[57]	Trần Văn Hình, Trương Thanh Tùng. (2012), Cắt tuyến tiền liệt qua niệu đạo bằng bipolar, kinh nghiệm bước đầu tại bệnh viện 103, <i>Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh</i> , 16(3), tr 484-487.
[58]	Trương Thanh Tùng, Tô Hoài Phương, Lê Đăng Khoa và cộng sự. (2015), Cắt tuyến tiền liệt qua niệu đạo bằng bipolar tại bệnh viện đa khoa tỉnh thanh hóa, kinh nghiệm bước đầu, <i>Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh</i> , 19(4), tr 58-62.
[59]	Lê Trọng Khôi, Nguyễn Minh Quang, Nguyễn Văn Ân và cộng sự. (2016), Đánh giá kết quả cắt đốt nội soi bằng điện lưỡng cực trong điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, <i>Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh</i> , 20(2), tr 56-58.
[60]	Bülent Oktay, Hakan Kılıçarslan, Hasan Serkan Doğan, et al. (2011), Diode laser in the treatment of benign prostatic enlargement: a preliminary study. <i>Turkish Journal of Urology</i> , 37(1), 25-29.
[61]	Sae Woong Choi, Yong Sun Choi, Woong Jin Bae, et al. (2011), 120 W Greenlight HPS Laser Photoselective Vaporization of the Prostate for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in Men with Detrusor Underactivity. <i>Korean J Urol</i> , 52(12), 824-828.
[62]	Capitan C., Blazquez C., Martin M. D., et al. (2011), GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to

	benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 2-year follow-up. <i>Eur Urol</i> , 60(4), 734-739.
[63]	Razzaghi M.R, Mazloomfard M.M, Mokhtarpour H., et al. (2014), Diode laser (980 nm) vaporization in comparison with transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: randomized clinical trial with 2-year follow-up. <i>Urology</i> , 2014, 84(3), 526-532.
[64]	Ali Erol, Kamil Cam, Ali Tekin, et al. (2009), High power Diode laser vaporization of the prostates: preliminary results for benign prostatic hyperplasia. <i>The journal of urology</i> , 182, 1078-1082.
[65]	Mehmet Cetinkaya, Kadir Onem, Mehmet Murat Rifaioglu, et al. (2015), 980-Nm Diode Laser Vaporization versus Transurethral Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia: Randomized Controlled Study. <i>Miscellaneous</i> , 12(5), 2355-2361.
[66]	Guess H.A., Arrighi H.M., Metter E.J., Fozard J.L. (1990), Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. <i>Prostate</i> , 17:241–246.
[67]	Kok E.T., Schouten B.W., Bohnen A.M., Groeneveld F.P., Thomas S., Bosch J.L. (2009), Risk factors for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men: the Krimpen Study. <i>J Urol</i> . 181:710–716.
[68]	Taylor B.C., Wilt T.J., Fink H.A., Lambert L.C., Marshall L.M., Hoffman A.R. (2006), Prevalence, severity, and health correlates of lower urinary tract symptoms among older men: the MrOS study. <i>Urology</i> . 68:804–809.

[69]	Loeb S, Kettermann A. (2009), Prostate volume changes over time: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging, <i>J Urol</i> , 182, pg 1458-1462.
[70]	Lê Thị Hương. (2014), <i>Đánh giá hiệu quả điều trị của bài thuốc “Tế sinh thận khí thang” trên bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.</i> Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
[71]	Nguyễn Thị Tân, (2008), <i>Nghiên cứu tác dụng của cốm tan Tiền liệt thanh giải trong điều trị bệnh phì đại lành tính tuyến tiền liệt,</i> Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, tr 69 - 81.
[72]	Trần Lập Công. (2011), <i>Nghiên cứu hiệu quả điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt của trà tan Thủy long,</i> Luận án tiến sĩ học, Trường Đại học Y Hà Nội, tr 66 - 82.
[73]	Đỗ Ngọc Thế. (2018), <i>Nghiên cứu ứng dụng và đánh giá kết quả điều trị bệnh tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng phương pháp bốc hơi lưỡng cực qua nội soi niệu đạo,</i> Luận án Tiến sỹ Y học, Học viện Quân Y.
[74]	Nguyễn Việt Thanh. (2017), <i>Nghiên cứu hiệu quả điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng kỹ thuật laser phóng bên,</i> Luận án Tiến sỹ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
[75]	Trần Ngọc Định. (2019), <i>Kết quả phẫu thuật nội soi qua niệu đạo điều trị phì đại tuyến tiền liệt bằng điện lưỡng cực,</i> Luận văn Thạc sỹ Y học. Đại học Y Hà Nội.
[76]	Karakose A., Atesci Y.Z.. (2014), BiVap Saline Vaporization of the Prostate in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: Our Clinical Experience. <i>Urology</i> , 83(3), pp.570-575.
[77]	Falahatkar S., Mokhtari G., Moghaddam K.G., et al. (2014), Bipolar transurethral vaporization: a superior procedure in benign

	prostatic hyperplasia: a prospective randomized comparison with bipolar TURP. <i>International Brazilian Journal of Urology</i> , 2014, 40(3), pp.346-355.
[78]	Kranzbühler B., Wettstein M.S., Fankhauser C.D., et al. (2013), Pure bipolar plasma vaporization of the prostate: the Zurich experieNDCe. <i>Journal of Endourology</i> , 27(10), pp.1261-1266.
[79]	J. de la Rosette et al. (2007), <i>Guidelines on the benign prostatic hyperplasia</i> , European Association of Urology.