

ĐÁNH GIÁ SỰ THAY ĐỔI KINH NGUYỆT VÀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA CRILA TRONG ĐIỀU TRỊ U CƠ NHẪN TỬ CUNG

VƯƠNG TIẾN HÒA, ĐẶNG THỊ MINH NGUYỆT

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi kinh nguyệt và tác dụng không mong muốn của crila trong điều trị u cơ nhĩn tử cung. **Đối tượng nghiên cứu:** 195 phụ nữ đến khám phụ khoa và đã được chẩn đoán là có UCNTC tại Bệnh Viện Phụ sản Trung ương, Bệnh viện Từ Dũ và BVYHCT-TPHCM trong thời gian: 08/2006 đến 07/2007. **Phương pháp nghiên cứu:** là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng so sánh trước và sau điều trị can thiệp hàng tháng trong 3 tháng liên tục. **Kết quả:** Trước điều trị bệnh nhân có lượng máu kinh ra nhiều hơn trước sau điều trị, lượng máu kinh đã giảm so với trước và phần lớn trở lại mức độ trung bình như trước khi phát hiện bị UCNTC (từ 54,9 % đã tăng lên 92,3%). Số người có lượng kinh nhiều trong 3 tháng trước điều trị cũng giảm từ 36,4% xuống còn 1%. **Tác dụng không mong muốn về các triệu chứng tiêu hoá chỉ gặp là buồn nôn và chỉ có 9 trường hợp là nôn nhưng mức độ nhẹ, không cần can thiệp. Chóng mặt gặp nhiều hơn là đau đầu các triệu chứng này cũng giảm dần qua các đợt điều trị.** Không âm đạo được nhiều phụ nữ quan tâm nhưng cũng chỉ gặp 7 trường hợp ở đợt điều trị thứ nhất và thứ hai còn 4 trường hợp ở đợt điều trị lần thứ ba. Bốc hoả, có 10 bệnh nhân than phiền về điều này, tuy nhiên cũng chỉ có 1 trường hợp thực sự khó chịu. Từ đợt điều trị thứ 2 các tác dụng không mong

muốn này giảm dần, ảnh hưởng không đáng kể tới đời sống của bệnh nhân

Kết luận: Lượng máu kinh trở lại mức độ trung bình như trước khi phát hiện bị UCNTC (từ 54,9 % đã tăng lên 92,3%). Những tác dụng không mong muốn: Chiếm 15,9%, thường gặp là buồn nôn, đau đầu, khô âm đạo và bốc hoả, tuy nhiên những TDKMM này thường nhẹ và không phải can thiệp

Từ khóa: kinh nguyệt, crila, u cơ nhĩn tử cung

SUMMARY:

Purpose: To evaluate the menstrual changes and side effects of using Crila to treat uterine fibroid.

Subject: Including 195 women who were examined and diagnosed as uterine fibroid at Central OB & GY hospital, TUDU hospital and HoChiMinh Traditional Medicinal Hospital from August 2006 to July 2007.

Method: The Clinical trial comparing before and after intervention in three consecutive months.

Result: Before treatment, patients had more amount of bleeding menstruation than before developed uterine fibroid. After treatment, the amount of bleeding menstruation decreased compared to before treatment and almost of them returned to normal amount as before uterine fibroid found. The number of patients who had heavy amount of bleeding menstruation in three months before

treatment are also reduced from 36.4% to 1%. The only side effect of digestive disorders was nausea and there were 9 cases encountered mild vomiting (no need any intervention). Vertigo occurred more than headache and those symptoms relieved gradually through treatment periods. Many patients were concerned for vaginal dryness but there were only 7 cases experienced vaginal dryness during the first & second treatment periods and only 4 cases experienced the symptom during the 3rd treatment period. There were 10 patients complained of hot flush, but only one case felt so seriously of the symptom. The side effects reduced gradually from the second treatment period and having almost no affect to patients' life.

Conclusion:

The bleeding menstruation returned to normal level as before finding uterine fibroid (from 54.9% up to 92.3%). The side effects: occurred in 15.9% including nausea, headache, vaginal dryness and hot flush. However these side effects are mild and no need any medical intervention.

Keywords: menstrual, Crila, uterine fibroid

ĐẶT VẤN ĐỀ

U cơ nhấn tử cung là một bệnh thường gặp ở phụ nữ 30 – 50 tuổi và là một loại u phụ thuộc vào hormon sinh dục là Estrogen. ở Việt Nam cũng như trên thế giới, tỷ lệ phụ nữ bị U cơ nhấn tử cung (UCNTC) khá cao. Tuy là một bệnh lành tính, nhưng UCNTC để lại nhiều phiền muộn và biến chứng cho bệnh nhân [3]. Nghiên cứu về tác dụng làm giảm kích thước u cơ nhấn tử cung đã cho những kết quả khả quan [6]. Nhưng crila tác động đến kinh nguyệt như thế nào cần phải có một đánh giá để nhà sản khoa có thêm thông tin để nâng cao chất lượng điều trị, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tác dụng của viên Crila điều trị UCNTC nhằm Mục tiêu: Đánh giá sự Thay đổi về kinh nguyệt dưới tác dụng của viên Crila điều trị UCNTC

ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Là những phụ nữ đến khám phụ khoa và đã được chẩn đoán là có UCNTC tại Bệnh Viện Phụ sản Trung ương, Bệnh viện Từ Dũ và BVYHCT-TPHCM trong thời gian: 08/2006 đến 07/2007.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân siêu âm xác định chỉ có một UCNTC với nhân cơ có đường kính từ 2- 6cm; Nếu u nhỏ hơn 2 cm sẽ khó đo chính xác kích thước còn khi kích thước lớn hơn 6 cm thường có biến chứng hoặc là bệnh nhân có nguyện vọng phẫu thuật, hoặc nếu muốn có thai thì cũng có chỉ định bóc tách nhân u cơ trơn.

- Bệnh nhân vẫn còn hành kinh;

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có u to đường kính nhỏ hơn 2 cm và lớn hơn 6 cm; hoặc UCNTC đã có ảnh hưởng đến sức khoẻ như ra: RKRH, đau bụng nhiều ảnh hưởng đến sức khoẻ...

- Mãn kinh

- Thiếu máu (Hb <100g/l).

- U cơ có kèm theo các bệnh lý khác như viêm phần phụ cấp, vô sinh... hoặc đang có thai.

- Hiện tại hoặc tiền sử mắc một số bệnh nội khoa

như: bệnh tim, bệnh gan, bệnh thận, rối loạn đông máu, cao huyết áp, tiền sử dị ứng với một số thuốc hoặc thức ăn...

- Những dấu hiệu nghi ngờ ung thư tử cung như ra khí hư lẫn máu, người gầy sút nhanh, tử cung to và mềm, không thấy u cơ nhấn tử cung.

Thuốc nghiên cứu: Viên Crila loại viên nang cứng. Một viên có hàm lượng là 1,25mg Alcaloid từ cây TNHC do Trung tâm Nghiên cứu phát triển và sản xuất dược phẩm Crila gọi tắt là “Trung tâm CRINA trực thuộc Công ty cổ phần Dược liệu Trung ương II bào chế. [5].

Liều dùng:

- 10 viên/ngày/ngày (1,25g /ngày), uống trong 9 tuần

Thiết kế nghiên cứu: là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng so sánh trước và sau điều trị can thiệp hàng tháng trong 3 tháng liên tục. [1].

Cỡ mẫu nghiên cứu và xử lý số liệu

Theo công thức tính cỡ mẫu của WHO (Adequacy of sample size in Health studies, WHO 1990)

$$n = \frac{(z_{(1-\alpha/2)})^2 \cdot p \cdot q}{(d)^2}$$

Trong đó: n = cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu phải có.

p: tỷ lệ kết quả đáp ứng với điều trị trong giai đoạn II đã công bố năm 2005 là 65,6%; q= 1 – p; α = 0,05, hệ số giới hạn tin cậy $Z_{(1-\alpha/2)}=1,96$, với độ tin cậy 95%; d = 0.07

Sau khi tính toán, thì số lượng đối tượng nghiên cứu phải có là 177 người, dự kiến số bệnh nhân mất khoảng 10%. Do vậy: Số bệnh nhân sẽ phân đều ở cả 03 cơ sở: Bệnh viện Phụ Sản Trung ương, Bệnh viện Từ Dũ và Bệnh viện YHCT TPHCM mỗi nơi là 61-67 bệnh nhân.

KẾT QUẢ:

Thay đổi về kinh nguyệt

Bảng 1. Lượng máu kinh trong 3 tháng trước điều trị

Bệnh viện Lượng máu kinh	BV PSTW n, (%)	BV Từ Dũ n, (%)	BV YHCT n, (%)	Tổng số n, (%)
ít	7 (11,3)	4 (6,1)	6 (9,0)	17 (8,7)
Vừa	28 (45,2)	42 (63,6)	37 (55,2)	107 (54,9)
Nhiều	27 (43,5)	20 (30,3)	24 (35,8)	71 (36,4)
Tổng	62 (100)	66 (100)	67 (100)	195 (100)

Số bệnh nhân có lượng máu kinh ra nhiều ở thời gian này (36,4%) tăng hơn trước là 12,8% là do nhân xơ làm tăng chảy máu khi hành kinh.

Bảng 2. Lượng máu kinh sau điều trị so với trước khi điều trị 3 tháng

Đợt điều trị Lượng máu kinh	Đợt 1 (%) n=195	Đợt 2 (%) n= 194 *	Đợt 3 (%) n = 194*
ít hơn	17 (8,2)	13 (6,7)	13 (6,7)
Tương tự	174 (89,7)	177 (91,3)	179 (92,3)
Nhiều hơn	4 (2,1)	4 (2,1)	2 (1,0)
Tổng số	195 (100)	194 (100)	194 (100)

* 01 số liệu mất.

Sau điều trị, lượng máu kinh đã giảm so với trước và phần lớn trở lại mức độ trung bình như trước khi phát hiện bị UCNTC (từ 54,9 % đã tăng lên 92,3%). Số người có lượng kinh nhiều trong 3 tháng trước điều trị cũng giảm từ 36,4% xuống còn 1%.

Bảng 3. Các tác dụng không mong muốn về triệu chứng tiêu hoá

Tác dụng phụ		Lần ĐT	Lần 1(30 ngày)	Lần 2(60 ngày)	Lần 3(90 ngày)
		(n=195, %)	(n=195, %)	(n=195, %)	(n=195, %)
Buồn nôn	ít	17 (8,7)	9 (4,6)	5 (2,6)	
	Vừa	2 (1,0)	0 (0)	0 (0)	
	Nhiều	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	
	Không có	175 (89,8)	186 (95,4)	190 (97,4)	
Nôn	ít	3 (1,5)	1 (0,5)	0 (0)	
	Vừa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Nhiều	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Không có	192(98,5)	194(99,5)	195 (100)	
Tiêu chảy	ít	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Vừa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Nhiều	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Không có	195 (100)	195 (100)	195 (100)	

Tác dụng không mong muốn về các triệu chứng tiêu hoá chỉ gặp là buồn nôn và chỉ có 9 trường hợp là nôn nhưng mức độ nhẹ, không cần can thiệp.

Bảng 4. Các TDKMM về triệu chứng đau đầu, chóng mặt

Tác dụng phụ		Lần ĐT	Lần 1(30 ngày)	Lần 2(60 ngày)	Lần 3(90 ngày)
		(n=47, %)	(n=45, %)	(n=31, %)	(n=31, %)
Đau đầu	ít	6 (3,1)	5 (2,6)	4 (2,1)	
	Vừa	6 (3,1)	5 (2,6)	4 (2,1)	
	Nhiều	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	
	Không có	181 (92,8)	184 (94,3)	186 (95,3)	
Chóng mặt	ít	15 (7,7)	22 (12,3)	15 (7,7)	
	Vừa	6 (3,1)	4 (2,1)	0 (0)	
	Nhiều	5 (2,6)	2 (1,0)	2 (1,0)	
	Không có	169(86,8)	167 (85,6)	178(92,3)	

TDKMM: triệu chứng chóng mặt gặp nhiều hơn là đau đầu các triệu chứng này cũng giảm dần qua các đợt điều trị.

Bảng 5. Các TDKMM về khô âm đạo và bốc hỏa sau khi uống thuốc

Tác dụng phụ		Lần ĐT	Lần 1(30 ngày)	Lần 2(60 ngày)	Lần 3(90 ngày)
		(n = 47, %)	(n = 45, %)	(n = 31, %)	(n = 31, %)
Khô âm đạo	ít	4 (2,1)	6 (3,1)	3 (1,5)	
	Vừa	3 (1,5)	1 (1,0)	1 (0,5)	
	Nhiều	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Không có	188 (96,4)	188 (96,4)	191 (98,0)	
Bốc hỏa	ít	7 (3,6)	8 (4,1)	4 (2,1)	
	Vừa	5 (2,6)	3 (1,5)	2 (1,0)	
	Nhiều	1 (0,5)	2 (1,0)	1 (0,5)	
	Không có	182(93,3)	182(93,3)	188(96,4)	

Khảo sát các biểu hiện sau khi uống thuốc giữa các đợt điều trị, kết quả cho thấy:

-TDKMM của thuốc lên người bệnh không đáng kể: không có trường hợp nào phải điều trị các TDKMM của thuốc viên Crila.

- TDKMM gây khô âm đạo được nhiều phụ nữ quan tâm nhưng cũng chỉ gặp 7 trường hợp ở đợt điều trị thứ nhất và thứ hai còn 4 trường hợp ở đợt điều trị lần thứ ba.

-TDKMM gặp nhiều nhất là bốc hỏa, có 10 bệnh nhân than phiền về điều này, tuy nhiên cũng chỉ có 1 trường hợp thực sự khó chịu

-Từ đợt điều trị thứ 2 các tác dụng không mong muốn này giảm dần, ảnh hưởng không đáng kể tới đời sống của bệnh nhân

BÀN LUẬN

Thay đổi về kinh nguyệt

Sau điều trị, viên Crila không làm thay đổi kinh nguyệt của bệnh nhân bởi vì tính chất đều hay không đều của kinh nguyệt phụ thuộc vào cơ chế điều hoà của trục tuyến yên - buồng trứng, chúng tôi cho rằng với một thời gian điều trị 4 tháng thì thuốc Crila chưa có tác động đến cơ chế này để làm điều hoà làm cho những người có kinh nguyệt không đều trở lại đều đặn. Tuy nhiên có những thay đổi về lượng máu kinh trong những chu kỳ kinh nguyệt. Sau điều trị, lượng máu kinh đã giảm so với trước và phần lớn trở lại mức độ trung bình như trước khi phát hiện bị UCNTC (từ 54,9 % đã tăng lên 92,3%). Số người có lượng kinh nhiều trong 3 tháng trước điều trị cũng giảm từ 36,4% xuống còn 1%. Tuy nhiên kết quả này là tự nhận định của bệnh nhân cho nên chắc chắn có sự sai lệch do nhớ lại.

Mặt khác chúng tôi cũng không thể đo được lượng máu mất khi hành kinh bởi vì đây là một việc vô cùng khó khăn, cho nên cũng không có những nhận xét đặc biệt hoặc chính xác về lượng kinh vì phụ thuộc vào sự tự nhận định của bệnh nhân. Nhưng có một nhận xét quan trọng là thuốc TNHC (viên Crila) không làm ra máu giữa kỳ, và tác dụng làm giảm triệu chứng đau bụng khi hành kinh của viên Crila thì do số liệu phân tán, không đủ độ tin cậy, và lại với những người có UCNTC thì thường bị đau bụng kinh do sự cản trở hoặc ảnh hưởng đến sự co cơ tử cung vì vậy chúng tôi không bàn luận mà sẽ đề cập nếu trong nghiên cứu tiếp theo.

Các tác dụng không mong muốn về triệu chứng tiêu hoá

Tác dụng không mong muốn về các triệu chứng tiêu hoá chỉ gặp là buồn nôn và chỉ có 9 trường hợp là nôn nhưng mức độ nhẹ, không cần can thiệp. Ngay triệu chứng buồn nôn cũng giảm dần sau các đợt uống thuốc như lần 1 có 17 người, uống thuốc lần 2 xuống còn 9 và lần 3 chỉ còn có 5 người. Có một trường hợp ở BVYHCT khi uống cùng một lúc cả 10 viên thuốc đã làm kích ứng dạ dày, làm cho bệnh nhân khó chịu, chúng tôi đã tư vấn cho bệnh nhân chia thuốc thành những liều nhỏ và uống rải rác nhiều lần trong ngày, đã giảm và mất triệu chứng kích ứng dạ dày và điều trị hết cả 3 đợt thuốc là có kết quả tốt

Các tác dụng không mong muốn về triệu chứng đau đầu, chóng mặt

Nói chung những triệu chứng về TDKMM về đau đầu, chóng mặt không đáng kể và chỉ loại nhẹ, ngay cả với khái niệm "nhiều" thì cũng không đáng kể vì tất cả những bệnh nhân than phiền về những tác dụng này đều không phải can thiệp thuốc tự điều chỉnh được mà không ảnh hưởng đến sinh hoạt hoặc công tác. Mặt khác một số bệnh nhân ở tuổi có những biểu hiện rối loạn quanh mãn kinh nên cũng có thể những TDKMM này không phải là tác dụng của thuốc mà là do những biến loạn quanh mãn kinh gây nên.

Các tác dụng không mong muốn về khô âm đạo và bốc hỏa

Khảo sát các biểu hiện sau khi uống thuốc giữa các đợt điều trị, kết quả cho thấy:

- TDKMM gây khô âm đạo được nhiều phụ nữ quan tâm nhưng cũng chỉ gặp 7 trường hợp sau đợt

điều trị thứ nhất và thứ hai, trong đó có 4 trường hợp ở tuổi tiền mãn kinh, còn 4 trường hợp ở đợt điều trị lần thứ ba. Những bệnh nhân này cũng không can thiệp gì vì ở mức độ chấp nhận được không gây khó khăn trong quan hệ tình dục.

- TDKMM gặp nhiều nhất là bốc hỏa, có khoảng 10 bệnh nhân than phiền về điều này, trong đó có 7 trường hợp ở tuổi tiền mãn kinh, tuy nhiên cũng chỉ có 1 trường hợp thực sự khó chịu

- Tính chấp nhận thuốc cao có thể được hiểu do: bản thân Crila là thuốc YHCT nên được coi là "lành". Thứ hai, thực tế sử dụng thuốc cho thấy hầu như không có TDKMM nào đáng kể lên đối tượng sử dụng.

Tuy nhiên ở những bệnh nhân nếu có những triệu chứng về bốc hỏa thì cũng có thể sử dụng những thuốc an thần hoặc tư vấn chu đáo để làm an tâm bệnh nhân để tiếp tục điều trị. Còn những bệnh nhân bị khô âm đạo (mặc dù số lượng ít, lại rơi vào những người ở lứa tuổi quanh mãn kinh thì cũng nên sử dụng những thuốc bôi trơn âm đạo để cải thiện TDKMM này đồng thời tư vấn cho họ hiểu cũng như cải thiện chất lượng khi sinh hoạt tình dục.

KẾT LUẬN

Lượng máu kinh đã giảm so với trước và phần lớn trở lại mức độ trung bình như trước khi phát hiện bị UCNTC (từ 54,9 % đã tăng lên 92,3%). Những tác dụng không mong muốn: Chiếm 15,9% tuy rằng tỷ lệ có vẻ cao nhưng những TDKMM này thường gặp là buồn nôn, đau đầu, khô âm đạo và bốc hỏa, tuy nhiên những

TDKMM này thường nhẹ và không phải can thiệp

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (1996): Quyết định của Bộ trưởng Bộ y tế về việc ban hành "Quy chế đánh giá tính an toàn và hiệu lực thuốc cổ truyền". Bộ y tế, số 371/BYT-QĐ, ký ngày 12/03/1996.

2. Bộ Y tế, Vụ Khoa học và Đào tạo (2006): Hướng dẫn qui trình kỹ thuật về thử thuốc trên lâm sàng (kèm theo công văn số 505/ BYT – K2ĐT ngày 24 tháng 01 năm 2006.

3. Báo cáo nghiên cứu về dược lý và độc tính của viên nang Crila (2004). Viện Dược liệu, Khoa y học cổ truyền Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Bộ môn Dược Lý, Trường Đại học Y Hà Nội Bệnh viện phụ sản trung ương (2005).

4. Đỗ Tất Lợi (2000): Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam. NXB Y học

5. Nguyễn Thị Ngọc Trâm (2001): Nghiên cứu hoàn thiện qui trình công nghệ chiết xuất alcaloid toàn phần từ lá cây Trinh nữ hoàng cung (*Crinum Latifolium L.*) dùng làm nguyên liệu sản xuất thuốc điều trị bệnh u xơ tuyến tiền liệt và u xơ tử cung. (Đề tài nghiên cứu khoa học cấp Bộ nghiệm thu 8/2001).

6. Nguyễn Đức Vy, Nguyễn Đức Hình (2005). Đánh giá hiệu quả, độ an toàn và khả năng chấp nhận thuốc trinh nữ hoàng cung trong điều trị u xơ tử cung. Báo cáo kết quả nghiên cứu giai đoạn 2, đề tài cấp Bộ.