

 **BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ**

**HỌC VIỆN Y – DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM**

**AN THỊ DUNG**

**§¸NH GI¸ T¸C DôNG §IÒU TRÞ**

**CñA BµI THUèC TI£U DAO T¸N GIA vÞ TR£N BÖNH NH¢N VI£M GAN R¦îU**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 60720201

**LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**1.TS. Tống Thị Tam Giang**

**2.TS. Nguyễn Thị Thu Hằng**

**HÀ NỘI – 2018LỜI CẢM ƠN**

***Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến:***

Ban giám đốc, phòng đào tạo sau đại học và các thầy cô giáo của Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam đã trang bị kiến thức, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt thời gian học tập và nghiên cứu.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc đến **TS. Tống Thị Tam Giang** – Giảng viên Bộ môn LÃO - Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam đã hết lòng dạy dỗ, tận tình hướng dẫn và truyền đạt cho tôi những kiến thức và kinh nghiệm quý báu trong suốt quá trình thực hiện nghiên cứu và hoàn thành luận văn.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc đến TS. Nguyễn Thị Thu Hằng – Trưởng phòng KHTH – Bệnh viện Đa khoa y học cổ truyền Hà Nội vì đã tận tình hướng dẫn và truyền đạt cho tôi những kiến thức chuyên môn.

Tôi xin trân trọng cảm ơn sự giúp đỡ nhiệt tình, tạo mọi điều kiện của Ban giám đốc cùng toàn thể các y bác sỹ khoa Y học cổ truyền - Bệnh viện Đa khoa Đức Giang trong quá trình thu thập số liệu để thực hiện đề tài.

Tôi xin trân thành cảm ơn các thầy, cô trong hội đồng thông qua đề cương và chấm luận văn đã đóng góp những ý kiến quý báu để tôi hoàn thành luận văn này.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn vô hạn tới gia đình, bạn bè và đồng nghiệp đã động viên khích lệ, giúp đỡ và tạo điều kiện để tôi có thể yên tâm thực hiện luận văn.

*Hà Nội, ngày 24 tháng 11 năm 2018*

 ***An Thị Dung***

**LỜI CAM ĐOAN**

 Tôi là An Thị Dung, học viên cao học khóa 8 Học viện Y Dược Học Cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của TS. Bs .Tống Thị Tam Giang và TS.Bs. Nguyễn Thị Thu Hằng.
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 thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

*Hà Nội, ngày 24 tháng 11 năm 2018*

Người cam đoan

 ***An Thị Dung***

**DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT**

ALT : Alanin Aminotransferase

AST : Aspartat Aminotransferase

D0 : Ngày trước điều trị

D30 : Ngày điều trị thứ 30

D60 : Ngày điều trị thứ 60.

DF : Discriminant function.

ĐT : Điều trị

GGT : Gamma Glutamyl Transferase

GTLN : Giá trị lớn nhất

GTNN : Giá trị nhỏ nhất

HBV : Hepatitis B virus (viêm gan virus B)

HCV : Hepatitis C virus (viêm gan virus C)

MCV : Mean corpuscular volume (thể tích trung bình hồng cầu)

YHCT : Y học cổ truyền

YHHĐ : Y học hiện đại

**MỤC LỤC**

[ĐẶT VẤN ĐỀ 1](#_Toc504473311)

[CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU 3](#_Toc504473312)

[1.1. CƠ SỞ SINH LÝ BỆNH VÀ NHỮNG TỔN THƯƠNG GAN DO RƯỢU 3](#_Toc504473313)

[1.1.1. Cơ sở sinh lý bệnh của tổn thương gan do rượu 3](#_Toc504473314)

**Error! Hyperlink reference not valid.**3**Error! Hyperlink reference not valid.**4**Error! Hyperlink reference not valid.**8[1.1.2. Các tổn thương gan do rượu 11](#_Toc504473318)

[1.2. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU BỆNH GAN DO RƯỢU Ở VIỆT NAM VÀ TRÊN THẾ GIỚI 12](#_Toc504473319)

[1.3. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM GAN DO RƯỢU THEO QUAN ĐIỂM CỦA YHHĐ 14](#_Toc504473320)

[1.3.1. Chẩn đoán. 14](#_Toc504473321)

[1.3.2. Chẩn đoán phân biệt 14](#_Toc504473322)

[1.3.3. Điều trị bệnh gan do rượu 14](#_Toc504473323)

[1.3.4. Tiên lượng 17](#_Toc504473324)

[1.4. BỆNH VIÊM GAN DO RƯỢU THEO QUAN ĐIỂM YHCT 18](#_Toc504473325)

[1.4.1. Khái niệm 18](#_Toc504473326)

[1.4.2. Các thể lâm sàng và điều trị viêm gan mạn tính do rượu theo YHCT 19](#_Toc504473327)

[1.5. CÁC NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN RƯỢU Ở VIỆT NAM VÀ TRÊN THẾ GIỚI 21](#_Toc504473334)

[1.5.1. Trên thế giới 21](#_Toc504473335)

[1.5.2. Tại Việt Nam 22](#_Toc504473336)

[1.6. THỂ BỆNH VÀ BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU TRONG ĐỀ TÀI 23](#_Toc504473337)

[1.6.1. Thể can khí uất kết 23](#_Toc504473338)

[1.6.2. Bài thuốc trong nghiên cứu 23](#_Toc504473339)

[1.6.3. Tổng quan về các vị thuốc trong bài thuốc 24](#_Toc504473340)

[CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 27](#_Toc504473352)

[2.1. CHẤT LIỆU VÀ PHƯƠNG TIỆN NGHIÊN CỨU 27](#_Toc504473353)

[2.1.1. Chất liệu nghiên cứu 27](#_Toc504473354)

[2.2.2. Phương tiện nghiên cứu 27](#_Toc504473355)

[2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU 27](#_Toc504473356)

[2.2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm gan do rượu theo YHHĐ 28](#_Toc504473357)

[2.2.2. Tiêu chuẩn phân thể lâm sàng theo y học cổ truyền 28](#_Toc504473358)

[2.2.3. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân 29](#_Toc504473359)

[2.2.4. Tiêu chuẩn loại trừ 29](#_Toc504473360)

[2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 30](#_Toc504473361)

[2.3.1. Thiết kế nghiên cứu 30](#_Toc504473362)

[2.3.2. Phương pháp chọn mẫu, cỡ mẫu 30](#_Toc504473363)

[2.3.3. Quy trình tiến hành nghiên cứu 30](#_Toc504473364)

[2.3.4. Phương pháp theo dõi, đánh giá kết quả điều trị 31](#_Toc504473365)

[2.4. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU 35](#_Toc504473368)

[2.5. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU 35](#_Toc504473369)

[2.6. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU 35](#_Toc504473370)

[CHƯƠNG 3:](#_Toc504473371) [KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 37](#_Toc504473372)

[3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU 37](#_Toc504473373)

**Error! Hyperlink reference not valid.**37[3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ 38](#_Toc504473375)

[3.3.1. Tác dụng không mong muốn của bài thuốc trên lâm sàng. 44](#_Toc504473376)

[3.3.2. Tác dụng không mong muốn của bài thuốc trên cận lâm sàng 45](#_Toc504473377)

[CHƯƠNG 4:](#_Toc504473378) [BÀN LUẬN 46](#_Toc504473379)

[4.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU 46](#_Toc504473380)

[4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới 46](#_Toc504473381)

4.1.2. V \_Toc504473381 \h giớ

[4.2. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA BÀI THUỐC 47](#_Toc504473382)

[4.2.1. Hiệu quả điều trị trên lâm sàng 47](#_Toc504473383)

[4.2.2. Hiệu quả điều trị trên cận lâm sàng 50](#_Toc504473384)

[4.2.3. Hiệu quả điều trị theo y học cổ truyền 57](#_Toc504473385)

[4.2.4. Hiệu quả về sự cải thiện chất lượng cuộc sống 58](#_Toc504473386)

[4.3. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA BÀI THUỐC 60](#_Toc504473387)

[KẾT LUẬN 61](#_Toc504473388)

[KIẾN NGHỊ 62](#_Toc504473389)

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

**PHỤ LỤC**

**DANH MỤC BẢNG**

[Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi 37](#_Toc504469841)

[Bảng 3.2. Đặc điểm thời gian mắc bệnh 37](#_Toc504469842)

[Bảng 3.3. Thay đổi chỉ số Maddrey trước, trong và sau điều trị 38](#_Toc504469843)

[Bảng 3.4. Giá trị AST, ALT, GGT huyết thanh trước, trong và sau điều trị 39](#_Toc504469844)

[Bảng 3.5. Giá trị của bilirubin TP, Albumin huyết thanh trước, trong và sau điều trị 40](#_Toc504469845)

[Bảng 3.6. Tỷ lệ Promthrombin trước, trong và sau điều trị 40](#_Toc504469846)

[Bảng 3.7. Sự thay đổi của các chỉ số huyết học trước, trong và sau điều trị 41](#_Toc504469847)

[Bảng 3.8. Đánh giá kết quả điều trị theo y học cổ truyền 42](#_Toc504469848)

[Bảng 3.9. Điểm số chất lượng cuộc sống bệnh nhân viêm gan mạn tính theo CLDQ trước và sau điều trị 42](#_Toc504469865)

[Bảng 3.10. Điểm số chất lượng cuộc sống bệnh nhân viêm gan mạn tính theo y học cổ truyền trước và sau điều trị 43](#_Toc504469866)

[Bảng 3.11. Tác dụng không mong muốn của bài thuốc trên lâm sàng 44](#_Toc504469867)

[Bảng 3.12. Tác dụng không mong muốn của bài thuốc trên các chỉ số](#_Toc504469868) [cận lâm sàng 45](#_Toc504469869)

[Bảng 4.1. So sánh về thành phần của các bài thuốc YHCT điều trị viêm gan do rượu 48](#_Toc504469870)

[Bảng 4.2. So sánh hiệu quả điều trị viêm gan do rượu của các bài thuốc YHCT dựa trên các chỉ số CLS 53](#_Toc504469871)

ĐẶT VẤN ĐỀ

Mối liên quan giữa rượu và bệnh gan đã được Matthew Bailile phát hiện từ 1973 [22]. Các bệnh gan do rượu gồm: gan nhiễm mỡ, viêm gan do rượu, xơ gan do rượu. Thống kê của ngành y tế cho thấy, số bệnh nhân phải nhập viện để điều trị bệnh gan do rượu tăng trong thời gian gần đây. Rượu chính là thủ phạm gây xơ gan đứng hàng thứ 2, chỉ sau viêm gan B [22].

Mặc dù có nhiều tác hại, việc tiêu thụ rượu ở một số nước trên thế giới và ở Việt Nam ngày một tăng. Theo số liệu thống kê của Mỹ, năm 2003 có hơn 2 triệu người mắc bệnh gan do rượu và gây tử vong 27,035 người, ở Anh là 7,6 trường hợp tử vong/100000 dân [11]. Ở Việt Nam, theo báo cáo của tổ chức y tế thế giới năm 2015, chúng ta được xếp vào nhóm 25 quốc gia tiêu thụ bia rượu nhiều nhất, đứng thứ 4 trong khu vực Đông Nam Á. Tại khoa Tiêu hóa bệnh viện Bạch Mai, hơn 40% số BN xơ gan là do rượu [9].

Trong một nghiên cứu mới, 50% người nghiện rượu bị gan nhiễm mỡ kèm tăng trigyceride máu; 1/3 người uống rượu sẽ bị viêm gan, thậm chí bị viêm gan cấp dẫn tới tử vong; 25% bệnh viêm gan do rượu sẽ tiến triển đến xơ gan [18]. Ở những người bị viêm gan C, rượu đẩy nhanh tiến trình xơ hóa trong gan. Những người đã bị xơ gan vì bất cứ lý do gì, nếu uống rượu sẽ làm suy gan ngày nhanh hơn và bệnh diễn biến nặng hơn [28], [29].

Tại Việt Nam cũng có nhiều nghiên cứu về các bệnh lý do rượu như: xơ gan, hội chứng cai rượu, loạn thần do rượu, các bệnh lý cấp tính ở người nghiện rượu… Tuy nhiên, còn chưa có nhiều công trình nghiên cứu về điều trị viêm gan do rượu. Thêm vào đó, những năm gần đây, tình trạng uống rượu ở nước ta ngày một gia tăng làm cho tỷ lệ viêm gan do rượu cũng ngày một tăng [9].

Nền y học cổ truyền xưa cũng đã có nhiều kinh nghiệm điều trị bệnh gan mật bằng các loại thuốc có nguồn gốc tự nhiên, được đúc kết trong các bài thuốc cổ phương. Ngày nay, sự kết hợp giữa hai nền y học YHHĐ và YHCT đem lại hiệu quả điều trị ngày càng tốt hơn với bệnh gan nói chung và bệnh viêm gan do rượu nói riêng.

Tiêu dao tán là bài thuốc cổ phương đã được sử dụng trong điều trị các bệnh của tạng can hàng ngàn năm nay cho kết quả khả quan. Tuy nhiên, ngày nay, với sự thay đổi khí hậu, thói quen sinh hoạt, ăn uống..., mô hình bệnh tật cũng có sự biến đổi so với trước. Vì vậy, trên cơ sở bài thuốc Tiêu dao tán, giáo sư Lưu Phượng Bân [47] (Đại học Trung y dược Quảng Châu, Trung Quốc) đã sử dụng phương pháp gia giảm, tạo thành bài thuốc Tiêu dao tán gia vị điều trị viêm gan rượu cho hiệu quả cao trên lâm sàng.

Xuất phát từ những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài **“Đánh giá tác dụng điều trị của bài thuốc Tiêu dao tán gia vị trên bệnh nhân viêm gan rượu”** với mong muốn góp phần nâng cao hiệu quả điều trị cho bệnh nhân viêm gan do rượu.

***Mục tiêu của đề tài:***

1. ***Đánh giá tác dụng điều trị của bài thuốc Tiêu dao tán gia vị trên bệnh nhân viêm gan rượu theo chỉ số Maddrey.***
2. ***Đánh giá tác dụng của bài thuốc trên một số chỉ số có liên quan.***

CHƯƠNG 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. CƠ SỞ SINH LÝ BỆNH VÀ NHỮNG TỔN THƯƠNG GAN DO RƯỢU

1.1.1. Cơ sở sinh lý bệnh của tổn thương gan do rượu

1.1.1.1. Quá trình chuyển hóa rượu trong cơ thể

Rượu (ethanol) không được tích lũy trong cơ thể, do đó quá trình oxy hóa bắt buộc xảy ra. Chỉ có khoảng 20% lượng rượu đưa vào cơ thể được hấp thu bởi niêm mạc dạ dày. Phần còn lại được hấp thu ở tá tràng và phần trên của ruột non, từ đó sẽ theo tĩnh mạch cửa đến gan. Gan là cơ quan chuyển hóa rượu quan trọng nhất với trên 90% lượng rượu hấp thu sẽ được chuyển hóa. Phần còn lại sẽ được thải ra ngoài qua phổi và thận. Chuyển hóa rượu tại gan theo ba giai đoạn [18].

**Giai đoạn 1**: Chuyển hóa rượu thành Acetaldehyde được thực hiện bởi ba hệ thống men: [18]

(1) Alcoholdehydrogenase (ADH): ADH là con đường chuyển hóa chính. Tuy nhiên ở người uống rượu nhiều thì hệ thống men MEOS có tầm quan trọng hơn ADH.

(2) Hệ thống oxy hóa rượu ở microsome (Microsomal Ethanol Oxidating System – MEOS) trong lưới nguyên sinh chất của tế bào gan. Đây là hệ thống enzyme phụ thuộc cytochrome P450 có tác dụng oxy hóa rượu; khi nồng độ rượu thấp, khả năng chuyển hóa cũng thấp, nhưng khi nồng độ cao và ở người nghiện rượu, khả năng chuyển hóa tăng lên 10%. Cytochrom P450 2E1 (CYP 2E1), một dưới type của Cytochrom P450, là một coenzyme quan trọng xúc tác cho quá trình chuyển hóa rượu thành Acetaldehyde. Năm 1968, Charles Lieber đã chứng minh việc sử dụng thường xuyên thức uống có cồn sẽ gây cảm ứng làm tăng hoạt độ hệ thống men này lên 10 lần. Phản ứng giáng hóa này sẽ giải phóng ra các gốc oxy tự do hoạt động (reactive oxygenspecies-ROS) [11].

(3) Các men Catalase: tham gia ít hơn trong quá trình chuyển hóa rượu.

 MEOS(CYP2E1)

 Catalase

 Ethanol ADH Acetaldehyd

CH3CH2OH CH3CHO

 NAD+ NADH + H+

Sơ đồ 1.1 Giai đoạn 1 chuyển hóa rượu [[11](#_ENREF_11)]

**Giai đoạn 2**: Acetaldehyde hình thành là một chất độc sẽ nhanh chóng được oxy hóa để chuyển thành Acetate nhờ enzyme ALDH (acetaldehyde dehydrogenase). Enzyme này sử dụng NAD+ như chất nhận hydro, tạo thành dạng NADH. Vì vậy thay đổi tỉ lệ NAD/ NADH làm ảnh hưởng nhiều đến chuyển hóa rượu. Các enzyme NAD và NADH bị ức chế bởi một số thuốc: metronidazole, disulfiram… khi dùng các thuốc này sẽ làm chậm quá trình chuyển hóa rượu và làm nặng thêm ngộ độc rượu [11].

**Giai đoạn 3**: là giai đoạn đưa acetate vào chu trình Krebs chuyển hóa thành CO2 và H2O. Khả năng chuyển acetyl CoA vào chu trình Krebs phụ thuộc lượng thiamin [11].

Acetaldehyd Acetat Krebs

CH3CHO CH3CHO Acetyl CoA CO2+H2O

 NAD+ NADH + H+

Sơ đồ 1.2. Giai đoạn 2,3 quá trình chuyển hóa rượu

1.1.1.2. Cơ chế bệnh sinh (Cơ chế gây tổn thương gan)

* **Ảnh hưởng của acetaldehyde**

Acetaldehyde được tạo ra bởi hai hệ thống enzym là ADH và MEOStrực tiếp gây tổn thương và hoại tử tế bào gan, tổn thương đặc trưng của viêm gan do rượu [11], [13].

Nồng độ acetaldehyde trong gan thể hiện sự cân bằng giữa tỷ lệ hình thành và tỷ lệ giáng hóa qua ALDH. ALDH bị giảm xuống ở người nghiện rượu kéo dài cùng với sự tích lũy acetaldehyde [1], [32].

 Acetaldehyde có liên quan đến những bất thường về bài tiết protein trong tế bào gan tạo nên sự sưng phồng của tế bào gan. Ngoài ra, các hợp chất acetaldehyde - protein tác dụng như các kháng nguyên lạ, gây ra phản ứng miễn dịch mà có thể góp phần tạo nên các tổn thương ở gan [1].

* **Thay đổi khả năng oxy hóa khử nội bào**

Rượu sẽ được oxy hoá thành sản phẩm chính là acetaldehyd rồi thành acetat hay acetylcoenzym A và các chất NAD đã bị khử (NADH). NADH khi được sinh ra liền bám vào ty thể và nâng cao tỷ lệ NADH/NAD qua đó làm tăng trạng thái oxy hoá khử của gan.

Sự tăng đáng kể tỷ lệ NADH/NAD trong tế bào gan dưới tác động của quá trình oxy hóa rượu gây ra những hậu quả nghiêm trọng về chuyển hóa, dẫn đến nhiễm toan lactic. Sự nhiễm toan này kết hợp với ceton hóa (ketosis) làm giảm bài tiết urate và dẫn đến bệnh gut. Sự thay đổi oxy hóa khử này cũng có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của gan nhiễm mỡ, hình thành xơ, thay đổi chuyển hóa steroid và ảnh hưởng đến quá trình tạo glucose mới [32].

* **Hệ thống ty lạp thể**

Rượu ảnh hưởng sâu sắc đến chức năng của ty lạp thể gan. Ty lạp thể bị sưng phồng lên và kết tinh bất thường. Về mặt chức năng, acid béo và sự oxy hóa acetaldehyde bị giảm cùng với sự suy giảm hoạt động oxy hóa của cytochrom, dung tích thở và quá trình phosphoryl hóa [[13](#_ENREF_13" \o "Jacquelin J, 2003 #6)], [32].

* **Sự giữ nước và protein trong tế bào gan**

Trên các lát cắt gan chuột thực nghiệm, rượu ức chế sự tiết glycoprotein

và albumin mới được tế bào gan tổng hợp. Nguyên nhân có thể do acetaldehyde kết hợp với các ống nội bào và làm hỏng các ống này vốn là đường dẫn của protein do tế bào gan tổng hợp [13], [32].

Nước được giữ lại tương ứng với lượng protein làm tế bào gan phồng lên và đây là nguyên nhân chính làm gan to lên ở người nghiện rượu [32].

* **Tình trạng tăng chuyển hóa của tế bào gan**

Việc uống rượu lâu dài làm tăng tiêu thụ oxy vì làm tăng quá trình oxy hóa khử của NADH. Nhu cầu oxy của tế bào gan tăng lên [13], [25].

* **Tăng lượng mỡ trong gan**

Phụ thuộc vào lượng rượu uống và lượng lipid chứa trong thức ăn. Sau khi uống rượu suông với số lượng lớn, các acid béo tìm thấy trong gan có nguồn gốc từ sự tăng tổng hợp, trong khi ở người uống rượu lâu dài thì có cả sự tăng tổng hợp và giảm giáng hóa với các acid béo.

* **Ảnh hưởng của độc tố lên màng tế bào**

Ở những người lạm dụng rượu, lượng Acetaldehyde được sản sinh với một mức quá lớn sẽ không được chuyển hóa hết và gắn vào màng tế bào gây tổn thương tế bào thông qua các cơ chế gây độc, viêm và miễn dịch với hậu quả là quá trình tạo xơ [1].

* **Vai trò của hệ thống miễn dịch**

Uống rượu kéo dài dẫn đến tổn thương gan bằng cách gây ra các đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào hoặc miễn dịch dịch thể. Đích của những đáp ứng miễn dịch này là các protein trong tế bào gan bị biến đổi bởi tác động của rượu và các hợp chất acetaldehyde-protein hoặc thể Malory. Các kháng thể trực tiếp chống lại những hợp chất này được tìm thấy trong huyết thanh một số bệnh nhân nghiện rượu và được sử dụng như một marker phát hiện lạm dụng rượu. Các nghiên cứu đã xác định được các tự kháng thể chống lại kháng nguyên màng bao gồm kháng thể kháng màng tế bào gan (LMA) và kháng CYP2E1 [13].

Đáp ứng miễn dịch dịch thể thể hiện ở sự tăng nồng độ các globulin miễn dịch trong huyết thanh, đặc biệt là IgA và sự lắng đọng IgA dọc thành của xoang gan. Tổn thương của đáp ứng miễn dịch dịch thể thể hiện bằng việc giảm số lượng lympho bào trong tuần hoàn [1], [32].

Lympho T và B được thấy ở khoảng cửa và quanh khoảng cửa. Tế bào diệt tự nhiên (NK) được tìm thấy ở quanh các tế bào gan có chứa hyaline [11]. Sự giảm lượng lympho bào trong máu ngoại vi kết hợp với tăng tỷ lệ của tế bào T hỗ trợ so với T ức chế gợi ý rằng lympho bào có liên quan đến quá trình viêm qua trung gian tế bào. Sự hoạt hóa lympho bào ở gan được nhận thấy ở bệnh nhân viêm gan do rượu. Liệu pháp ức chế miễn dịch với Glucocorticoid có vẻ như có cải thiện cuộc sống và thúc đẩy sự hồi phục ở bệnh nhân viêm gan do rượu mức độ nặng [13].

* **Hiện tượng xơ hóa**

Sự tăng sinh mô liên kết ở gan thường là hậu quả của tổn thương tế bào gan ở người nghiện rượu. Xơ hóa là do chuyển dạng của tế bào sao thành tế bào xơ non. Acetaldehyd kích thích tổng hợp collagen từ tế bào sao. Sự chuyển dạng của yếu tố tăng trưởng β cũng có thể là yếu tố quan trọng kích thích sự xơ hóa ở người nghiện rượu, cytokine này do tế bào Kuffer tiết ra do đáp ứng với tình trạng uống rượu kéo dài [13], [32].

Ở người nghiện rượu, xơ gan có thể phát triển từ hiện tượng xơ hóa mà không qua quá trình viêm gan cấp do rượu [32]. Cơ chế của hiện tượng này chưa rõ ràng. Việc tăng acid lactic cũng làm tăng sự hình thành xơ nhưng dường như không đặc hiệu và liên quan đến tất cả các bệnh gan nặng.

 Mặc dù hoại tử tế bào là nguyên nhân chính kích thích sự hình thành xơ, nhưng cũng còn có các khả năng khác. Tăng áp lực do tế bào gan to ra là một yếu tố khác. Các sản phẩm giáng hóa từ quá trình oxy hóa khử của lipid từ các tế bào mỡ cũng làm tăng sinh xơ [32].

* **Vai trò của các cytokine**

Một số cytokine tăng lên ở người bị bệnh gan do rượu như IL-1, IL-6, IL-8 và TNF-α. Một số cytokine khác cũng tăng lên ở trong gan và huyết thanh của bệnh nhân viêm gan do rượu [1].

Tác dụng sinh học của các cytokine có mối liên hệ chặt chẽ với các biểu hiện lâm sàng của bệnh gan do rượu. Các cytokine kích thích sản sinh các tế bào xơ non. TGF-B hoạt hóa sự sản xuất collagen từ tế bào sao. TNF-α có thể ức chế chuyển hóa thuốc qua P450, làm tăng biểu lộ trên bề mặt của các kháng nguyên HLA và gây độc cho gan. Một số cytokine được biết đến với các tác dụng gây viêm; chúng góp phần tập trung bạch cầu và tạo ra các đặc điểm viêm ở tổ chức của viêm gan do rượu. TNF-α có thể đóng vai trò độc lập trong bệnh gan do rượu bằng cách thúc đẩy quá trình chết theo chương trình của tế bào gan. Các nghiên cứu chỉ ra rằng rượu làm tăng sự nhạy cảm của tế bào gan với tác dụng gây độc của cytokine này [32].

* **Ngoài ra** thường xuyên sử dụng một lượng lớn rượu sẽ làm tăng hoạt động của hai enzyme khác là xanthinoxidase và aldehydoxidase tham gia vào quá trình chuyển acetaldehyde thành a cetate. Thông qua hoạt động của hai men này, một lượng lớn các gốc tự do gây độc được giải phóng, góp phần tạo nên những tổn thương gan do rượu.

1.1.1.3. Các yếu tố nguy cơ

Mặc dù mối liên quan giữa rượu và bệnh gan đã được biết đến từ rất lâu, các yếu tố nguy cơ của bệnh gan do rượu vẫn đang được bàn cãi. Rượu gây độc cho gan phụ thuộc nhiều yếu tố:

* **Lượng rượu uống**

Lượng rượu uống là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất cho sự phát triển của bệnh gan do rượu. Ngưỡng cho phát triển bệnh gan rượu ở nam giới là lượng rượu uống vào 60-80g/ngày liên tục trong 10 năm, và 20- 40g/ngày ở phụ nữ. Nếu uống >160g/ngày liên tục 7 ngày thì nguy cơ viêm gan rượu sẽ xảy ra và nếu tiếp tục uống trên 8 năm thì nguy cơ xơ gan là 40% [28], [29].

Các loại rượu tiêu thụ khác nhau có thể ảnh hưởng đến nguy cơ phát triển bệnh gan. Trong một cuộc khảo sát hơn 30.000 người ở Đan Mạch, uống bia hoặc rượu mạnh có nhiều khả năng dẫn đến bệnh gan hơn uống rượu vang. Nồng độ cồn càng nhiều thì độc tính càng cao [28], [29].

* **Cách uống**

Cách uống rất quan trọng, việc uống rượu liên tục độc cho gan hơn so với uống ngắt quãng (vì gan không có thời gian hồi phục).

Uống ngoài bữa ăn làm tăng nguy cơ của bệnh gan do rượu 2,7 lần so sánh với những người tiêu thụ rượu chỉ trong bữa ăn [28], [29].

* **Về giới tính:** Nữ dễ bị tổn thương gan do rượu hơn nam giới.

Phụ nữ nhạy cảm gấp 2 lần với tác động gây độc cho gan của rượu. Với lượng rượu uống ít hơn và thời gian ngắn hơn đã có thể gây viêm gan do rượu ở nữ giới và viêm gan do rượu có thể tiến triển nhanh hơn nhiều so với nam giới. Phụ nữ cũng dễ tiến triển từ viêm gan thành xơ gan hơn, kể cả trường hợp đã bỏ rượu. Nguy cơ phát triển xơ gan tăng khi uống 60-80g rượu/ngày trong 10 năm hoặc lâu hơn ở nam giới, và 20g/ngày ở phụ nữ. Sau khi được phát hiện bệnh gan do rượu, nếu tiếp tục uống, tỷ lệ sống sau 5 năm là khoảng 30% ở nữ và 70% ở nam giới [28], [29].

Một số nghiên cứu chỉ ra sự khác nhau của mức rượu trong máu ở phụ nữ so với đàn ông sau khi tiêu thụ một lượng rượu bằng nhau. Điều này có thể được giải thích bởi sự khác nhau liên quan đến lượng alcohol dehydrogenase (ADH) của dạ dày, ở nữ lượng ADH trong chất nhày của dạ dày thấp hơn dẫn đến quá trình oxy hóa của rượu giảm; sự ảnh hưởng của hormone lên chuyển hóa của rượu đã gây ra sự khác biệt về tổn thương gan do rượu ở nữ giới [28], [29].

* **Tình trạng dinh dưỡng**

Vai trò của dinh dưỡng trong cơ chế bệnh sinh của tổn thương gan do rượu vẫn đang được tranh cãi. Sự giảm protein ở người xơ gan do rượu liên quan đến mức độ nặng của bệnh gan [32], [13].

Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy chế độ ăn giàu dinh dưỡng cho bệnh nhân viêm gan rượu có thể kéo dài được cuộc sống; ở bệnh nhân bệnh gan mất bù, chức năng gan không được cải thiện nếu chỉ bỏ rượu mà chế độ ăn ít protein.

Suy dinh dưỡng có thể tạo điều kiện cho tổn thương gan do rượu tiến triển thông qua một số cơ chế. Sự giảm các loại vitamin có tác dụng chống oxy hóa như vitamin A và E có thể dẫn đến sự gia tăng các stress về oxy hóa trong gan ở người uống rượu, có thể cũng làm nặng thêm bệnh gan. Việc uống rượu kéo dài cũng làm tăng hấp thu sắt từ ruột và làm tăng dự trữ sắt ở gan [32], [13].

Rượu có thể làm tăng nhu cầu về choline, acid folic và những chất dinh dưỡng khác. Việc thiếu dinh dưỡng, đặc biệt là protein, có thể làm tăng độc tính của rượu bằng cách làm giảm acid amin và các enzyme ở gan [32].

**- Cơ địa**

Ở những người bẩm sinh thiếu các yếu tố bảo vệ gan cũng góp phần làm cho gan bị tổn thương khi uống rượu quá liều, kéo dài [32].

**- Chủng tộc**

Mặc dù không có kiểu gen đặc biệt nào liên quan đến chủng tộc nhưng có một nguy cơ cao hơn của tổn thương gan có thể được liên quan với chủng tộc. Tỷ lệ xơ gan rượu cao hơn ở nam giới Mỹ và Tây Ban Nha gốc Phi so sánh với đàn ông da trắng và tỷ lệ tử vong cao nhất ở nam giới Tây Ban Nha. Tỷ lệ viêm gan do rượu ở đàn ông da màu gấp 1,7 lần so với đàn ông da trắng [28], [29]. Những khác biệt này xuất hiện không liên quan đến sự khác biệt trong lượng rượu tiêu thụ.

* **Yếu tố gen**

Yếu tố di truyền dẫn đến cả nghiện rượu và bệnh gan do rượu. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng, khả năng uống của các cặp sinh đôi cùng trứng xấp xỉ gấp hai lần khả năng uống của các cặp sinh đôi khác trứng; trong số những người uống, sinh đôi cùng trứng có nhiều khả năng có một tần số và số lượng rượu tiêu thụ tương tự nhau. Điều này gợi ý về ảnh hưởng của kiểu gen.

Khả năng thải trừ rượu có thể liên quan đến sự đa dạng về gen của hệ thống enzym. Những cá thể với các isoenzym alcohol dehydrogenase (ADH) khác nhau có khả năng thải trừ rượu khác nhau. Dạng ADH2 và ADH3 là những dạng hoạt động mạnh hơn, có thể bảo vệ cơ thể tốt hơn vì sự gia tăng acetaldehyde nhanh hơn dẫn đến làm giảm lượng rượu được hấp thu. Tuy nhiên, nếu những người này uống quá nhiều rượu, acetaldehyde được sản xuất

nhiều hơn nên sẽ làm tăng nguy cơ mắc bệnh gan do rượu [1], [32].

**- Yếu tố môi trường**

Trẻ em lớn lên trong gia đình nghiện rượu có tỉ lệ cao phụ thuộc rượu hơn những trẻ em trong gia đình không uống (18% so với 5%).

**- Đồng nhiễm với viêm gan virus**

Có một mối quan hệ hiệp đồng rõ ràng giữa viêm gan virus mạn tính và rượu. Sự kết hợp của virus viêm gan C và rượu dẫn đến gan tổn thương hơn so với chỉ có rượu, với bệnh ở độ tuổi trẻ hơn, đặc điểm tổn thương mô học nghiêm trọng hơn, và giảm sự sống sót. Trong một nghiên cứu về tác động của nghiện rượu nặng ở bệnh nhân nhiễm viêm gan C trước đó, nguy cơ xơ gan đã tăng lên 30 lần. Mặc dù ngưỡng độc hại chính xác cho rượu chưa được biết đến, có thể thấp hơn và không giống nhau giữa các bệnh nhân có nguy cơ, nhưng dữ liệu này khuyên những bệnh nhân viêm gan C kiêng rượu mức trung bình [1].

1.1.2. Các tổn thương gan do rượu [21]

Tổn thương gan do rượu gồm 3 hình thái:

1. Gan nhiễm mỡ (Fatty liver),
2. Viêm gan do rượu (Alcoholic hepatitis)
3. Xơ gan do rượu (Alcoholic cirrhosis).

Các hình thái này hiếm thấy ở dạng thuần nhất và nét đặc trưng của mỗi loại có thể có ở các mức độ khác nhau của mỗi bệnh riêng lẻ.

Gan nhiễm mỡ hay gặp nhất chiếm > 90% các bệnh gan do rượu, tỷ lệ nhỏ hơn trong số các bệnh nhân này nếu uống nhiều rượu hơn và lâu ngày sẽ tiến triển thành viêm gan do rượu và đây được coi là dấu hiệu báo trước của xơ gan rượu. Nhưng gan nhiễm mỡ thì không được coi là dấu hiệu báo trước của viêm gan hoặc xơ gan rượu, nó có thể hồi phục nếu thôi uống rượu [21].

1.2. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU BỆNH GAN DO RƯỢU Ở VIỆT NAM VÀ TRÊN THẾ GIỚI

Hoàng Trọng Thảng nghiên cứu về viêm gan và xơ gan do rượu nhận thấy: về lâm sàng có 59% bệnh nhân có gan to, về xét nghiệm có giá trị trung bình của AST là 216,92 U/l, ALT là 61,38 U/l, GGT là 531,23 U/l [8].

Mundle G và cộng sự nghiên cứu về ảnh hưởng của tuổi, lượng rượu tiêu thụ và thời gian bỏ rượu đối với độ nhạy của CDT, GGT và MCV cho thấy độ nhạy của GGT là 72%, của MCV là 48% và giá trị MCV trung bình ở nam là 96,4fl, ở nữ là 99,7fl [24]. Hietala J và cộng sự nghiên cứu về độ nhạy của GGT ở bệnh gan do rượu cho kết quả là nồng độ trung bình của GGT huyết thanh ở nam là 166,7 U/l, ở nữ là 130 ± 163 U/l và độ nhạy của GGT là 56% [11]. Frommlet F, Kazemi L nghiên cứu vai trò của các xét nghiệm thường quy để phân biệt bệnh gan do rượu và không do rượu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có AST/ALT > 1 là 54% ở nhóm bệnh nhân gan do rượu so với 20,7% ở nhóm không do rượu (p=0.0008), MCV tăng ở 53% bệnh nhân gan do rượu và bình thường ở nhóm không do rượu (p< 0,0001) [28], [29].

Năm 1978 thang điểm Maddrey ra đời và ngay lập tức đã chứng minh được nhiều ưu điểm trong tiên lượng bệnh nhân xơ gan cũng như xác định thời điểm điều trị. Từ đó đến nay đã có nhiều tác giả nước ngoài nghiên cứu về thang điểm Maddrey, sử dụng các điểm giới hạn khác nhau, và áp dụng tiên lượng khả năng tử vong của bệnh nhân xơ gan trong các khoảng thời gian khác nhau như 1 tuần, 30 ngày, 90 ngày, trong đó các tác giả hay ứng dụng trong tiên lượng bệnh nhân tử vong trong 30 ngày đầu và lấy điểm giới hạn là 32 điểm. Với những bệnh nhân có điểm Maddrey > 32 điểm, tỷ lệ tử vong trong 30 ngày đầu có thể lên tới 50%. Trong nghiên cứu của Dunn và cộng sự, áp dụng thang điểm Maddrey cho tiên lượng bệnh nhân tử vong 30 ngày đầu, lấy điểm giới hạn là 41 điểm, thấy độ nhạy đạt 75%, độ đặc hiệu đạt 69% [43]. Sheth và cộng sự (2002), theo dõi 34 bệnh nhân xơ gan rượu nhập viện từ năm 1997-2000, thấy tỷ lệ tử vong 30 ngày đầu là 21%. Ông áp dụng thang điểm Maddrey cho tiên lượng tử vong 30 ngày với điểm giới hạn là trên 32 điểm thấy độ nhạy là 86%, độ đặc hiệu là 48%. Bên cạnh đó tác giả cũng thấy rằng có mối tương quan tuyến tính giữa điểm Maddrey và mức độ tử vong, điểm càng cao thì tỷ lệ tử vong cũng càng cao (p<0,05) [21].

Forrest (2005), áp dụng thang điểm Maddrey cho tiên lượng tử vong của bệnh nhân trong 28 ngày và 84 ngày, lấy điểm giới hạn là 32 điểm, theo dõi 134 bệnh nhân thấy độ nhạy/ độ đặc hiệu ở hai thời điểm lần lượt là 96%/27% và 95%/31% .

Srikureja và cộng sự theo dõi 202 bệnh nhân trong thời gian 5 năm (1997-2002), có 29 bệnh nhân tử vong. Áp dụng thang điểm Maddrey với điểm giới hạn là 32 điểm trong tiên lượng tử vong của bệnh nhân trong 1 tuần, thấy độ nhạy đạt 83%, độ đặc hiệu đạt 60% [31].

 Bên cạnh sử dụng thang điểm Maddrey trong tiên lượng bệnh nhân xơ gan, nhiều tác giả trên thế giới đã ứng dụng thang điểm Maddrey để xác định thời điểm điều trị cho bệnh nhân xơ gan. Theo Ellis and Adler trong trường hợp DF > 32 điểm yêu cầu điều trị Corticosteroids để làm giảm tỷ lệ tử vong cho bệnh nhân [7].

1.3. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM GAN DO RƯỢU THEO QUAN ĐIỂM CỦA YHHĐ

Viêm gan do rượu đã được F.B. Mallory mô tả chi tiết từ năm 1911. Viêm gan do rượu được định nghĩa là những tổn thương mô bệnh học của tổ chức gan có liên quan đến việc lạm dụng rượu.

Bệnh cảnh lâm sàng của viêm gan do rượu khác nhau, từ không triệu chứng đến suy gan kịch phát và tử vong.

1.3.1. Chẩn đoán: Chẩn đoán được dựa trên:

* Tiền sử uống rượu rõ ràng.
* Bằng chứng lâm sàng của bệnh gan
* Hội chứng suy tế bào gan: mệt mỏi, ăn uống kém, chậm tiêu, đau tức hạ sườn phải, rối loạn đại tiện (táo, nát)…
* Có thể có hội chứng ứ mật: vàng da, vàng mắt, nước tiểu vàng…
* Có thể có gan to, lách to
* Xét nghiệm: AST/ALT > 2; GGT tăng

1.3.2. Chẩn đoán phân biệt

* Bệnh nhân nghiện rượu có thể có đồng thời các bệnh gan khác, hoặc bệnh gan không liên quan đến rượu.
* Một tỷ lệ cao (25 đến 65%) nhiễm viêm gan siêu vi C đã được công nhận ở người nghiện rượu. Những bệnh nhân này có xu hướng bệnh nghiêm trọng hơn, tỷ lệ dẫn đến ung thư biểu mô tế bào gan cao và tỷ lệ tử vong cao hơn [31].

1.3.3. Điều trị bệnh gan do rượu

* **Bỏ rượu bia**:

Quan trọng nhất của điều trị là kiêng rượu bia.

Kiêng rượu đã được chứng minh là cải thiện mô học của tổn thương gan, giảm áp lực cửa và làm giảm sự tiến triển đến xơ gan [31], [32], [35].

Bệnh nhân viêm gan rượu mức độ nhẹ và trung bình thường có tiên lượng tốt nếu họ không sử dụng rượu. Sự cải thiện này có thể tương đối nhanh chóng, trong 66% bệnh nhân kiêng rượu, cải thiện đáng kể đã được quan sát trong 3 tháng [32]. Tuy nhiên, sự cải thiện này ít xảy ra hơn ở bệnh nhân nữ.

Bệnh nhân với mức độ nhẹ đến trung bình viêm gan do rượu (được định nghĩa như là số điểm Maddrey <32) mà không có bệnh não gan, có cải thiện bilirubin huyết thanh hoặc giảm số điểm Maddrey trong tuần đầu tiên nhập viện cần được theo dõi chặt chẽ. Những bệnh nhân này có thể không cần các biện pháp can thiệp y khoa khác hơn là hỗ trợ dinh dưỡng và kiêng rượu [31], [32], [35].

* **Liệu pháp dinh dưỡng:**

Bệnh nhân viêm gan do rượu thường có suy dinh dưỡng protein năng lượng, hỗ trợ dinh dưỡng là một lựa chọn điều trị được ưa thích. Dinh dưỡng qua đường ruột (20-30 kcal/kg/ngày) có hiệu quả lâu dài với sự giảm tỷ lệ nhiễm trùng. Nếu không có các dấu hiệu của hôn mê gan sắp xảy ra bệnh nhân phải ăn theo chế độ chứa ít nhất 1g protein/1kg trọng lượng cơ thể (khoảng 2000 - 3000 Kcal) [2].

Bổ sung vitamin và khoáng chất như: vitamin A, D, B1 (nhất là vitamin B1), acid folic, pyridoxine và kẽm [20], [29].

Vitamin K thường được chỉ định ở bệnh nhân có thời gian prothrombin kéo dài, mặc dù nó thường không hiệu quả vì rối loạn đông máu là một sự phản ánh của suy gan cơ bản hơn là thiếu hụt vitamin K [29].

* **Thuốc:**

+ Điều chỉnh các rối loạn điện giải nếu có.

+ **Corticoid**: Corticoid là điều trị được đề cập nhiều nhất trong viêm gan do rượu. Trong khi nhiều nghiên cứu chứng minh tính hiệu quả của việc điều trị corticoid qua tỷ lệ sống sót ở những bệnh nhân nặng (MDF ≥ 32); Nhiều nghiên cứu lại chứng minh sự không hiệu quả và nguy cơ nhiễm trùng ở nhóm bệnh nhân này, đặc biệt là nguy cơ tử vong cao khi dùng corticoid ở nhóm bệnh nhân có MDF ≥ 54 [11], [24].

Theo khuyến cáo của AASLD (Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Mỹ): Bệnh nhân bị bệnh nặng (được định nghĩa là số điểm Maddrey ≥ 32 có hoặc không có bệnh não gan) không có chống chỉ định glucocorticoids cần được xem xét một quá trình điều trị bốn tuần [prednisolone](http://translate.google.com/translate?hl=vi&prev=_t&sl=en&tl=vi&u=http://www.uptodate.com/online/content/topic.do%3FtopicKey%3Ddrug_l_z/209553%26source%3Dsee_link) (40 mg/ngày, thường dừng lại hoặc tiếp theo là giảm dần trong 2-4 tuần hoặc tùy theo tình trạng lâm sàng). Prednisolone được ưa thích hơn [prednisone](http://translate.google.com/translate?hl=vi&prev=_t&sl=en&tl=vi&u=http://www.uptodate.com/online/content/topic.do%3FtopicKey%3Ddrug_l_z/209842%26source%3Dsee_link) vì yêu cầu sau đó chuyển đổi sang prednisolone (dạng hoạt động) trong gan, một quá trình có thể bị suy yếu trong viêm gan do rượu [21].

* **Pentoxifylline:** Chất ức chế phosphodiesterase, đồng thời cũng ức chế sản xuất TNFα. Theo khuyến cáo của AASLD: Bệnh nhân bị bệnh nặng (MDF ≥ 32) có thể được cân nhắc cho điều trị pentoxifylline (400 mg đường uống × 3 lần/ngày trong 4 tuần), đặc biệt là nếu có chống chỉ định điều trị bằng steroid [21].
* **Các điều trị khác:**

Nhiều trị liệu khác đã được nghiên cứu trong viêm gan do rượu, nhưng hiệu quả điều trị chưa rõ ràng và thuyết phục, bao gồm:

+ Chất chống oxy hóa: Vitamin E.

+ Silymarin: thành phần hoạt chất trong cây kế sữa, được cho là có ích cho bệnh nhân viêm gan rượu do đặc tính chống oxy hóa của nó [1].

+ Colchicine: có tác động trên sự hình thành mô xơ gan, bao gồm cả sự ức chế sản xuất collagen, tăng cường hoạt động của collagenase… Tuy nhiên AASLD khuyến cáo không nên sử dụng do hiệu quả không rõ ràng của nó trên lâm sàng và có các phản ứng phụ bất lợi [24].

+ Thuốc kháng giáp trạng: Propylthiouracil (PTU) được đưa ra trong một nỗ lực đảo ngược phản ứng tăng chuyển hóa, do đó làm giảm tình trạng thiếu oxy quanh trung tâm và tổn thương tế bào. Tuy nhiên AASLD khuyến cáo không nên sử dụng do hiệu quả không rõ ràng [21].

+ Chất hoạt hóa tái tạo gan: insulin và glucagon.

+ Steroids đồng hóa: Oxandrolone và testosterone.

Một số thuốc này còn trong quá trình nghiên cứu thử nghiệm trên lâm sàng

* **Ghép gan**: Được xem xét ở những bệnh nhân nặng, yêu cầu phải kiêng rượu 6 tháng trước khi cấy ghép.

1.3.4. Tiên lượng

Ở những bệnh nhân bị bệnh nặng, tỷ lệ tử vong 30 ngày gần 50%, nhưng trong tất cả các bệnh nhân viêm gan do rượu tỷ lệ tử vong 30 ngày chung là khoảng 15% [11].

Sự hiện diện của suy gan biểu hiện bằng rối loạn đông máu, vàng da, và/hoặc bệnh não gan là một chỉ số tiên lượng kém. Một số chỉ số tiên lượng được sử dụng, trong đó chỉ số Maddrey được sử dụng phổ biến nhất [21].

* **Chỉ số Maddrey** (Maddrey discriminant function)

Maddrey WC và cộng sự đã đưa ra chỉ số Maddrey (hay còn gọi là MDF hoặc DF) để đánh giá tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân viêm gan rượu. Sau đó, được sử dụng để đánh giá nguy cơ tử vong ở bệnh nhân xơ gan nói chung. Chỉ số Maddrey được nói đến như là yếu tố dự báo nguy cơ tử vong rất tốt hơn hai thập kỷ qua. Thang điểm này được tính toán dựa trên kết quả xét nghiệm trong vòng 24 giờ đầu nhập viện. Công thức tính như sau [18], [24].

DF =4.6 x[PT của bệnh nhân - PT chứng] + bilirubin TP huyết thanh (mg/dl)

PT : thời gian prothrombin

Nồng độ bilirubin (đo bằng đơn vị mg/dl)

DF ≥ 32 điểm thì tiên lượng xấu,tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày là trên 50%. Nó được sử dụng để xác định sự cần thiết của glucocorticoid ở những bệnh nhân viêm gan do rượu nặng. Trong một báo cáo, tỉ lệ tử vong một tháng ở những bệnh nhân DF ≥ 32 không được điều trị glucocorticoid là 35% trong trường hợp không có bệnh não và khoảng 45% trong trường hợp có bệnh não [21].

Bệnh nhân có DF < 32 có tỷ lệ sống sót 83-90% và những bệnh nhân này không cần điều trị bằng corticosteroids [22].

1.4. BỆNH VIÊM GAN DO RƯỢU THEO QUAN ĐIỂM YHCT

1.4.1. Khái niệm

Trong những y văn cổ của YHCT, người xưa đã sớm đề cập đến một số chứng bệnh thường gặp trong lĩnh vực gan mật. Trong “Hoàng đế nội kinh” – một bộ sách kinh điển nhất của YHCT Trung Quốc- ở chương “Bình nhân khí tượng luận” đã mô tả chứng bệnh có biểu hiện vàng da, vàng mắt… trên lâm sàng và gọi đó là hoàng đản [41]. Nguyên nhân chính của Hoàng đản là thấp [42]. Do thấp trệ ở trung tiêu, công năng tỳ vị suy yếu, ảnh hưởng đến sơ tiết của can đởm mà dẫn đến đởm dịch không đi theo đường bình thường mà thấm nhập vào huyết dịch, tràn ra bì phu mà phát sinh Hoàng đản.

Trong bệnh lý gan mật, còn một dấu hiệu cơ năng nữa thường gặp trên lâm sàng là biểu hiện đau tức vùng hạ sườn phải. YHCT thường mô tả trong chứng hiếp thống. “Hiếp” là vùng mạng sườn, “thống” là đau. Theo YHCT, vùng mạng sườn là chỗ trú của can đởm, do vậy hiếp thống có mối liên quan chặt chẽ với rối loạn chức năng can đởm. Can với chức năng điều đạt, đởm có chức năng sơ tiết; bởi vậy khi Can khí thăng giáng thất thường, đởm dịch sơ tiết bị rối loạn làm cho mạch lộ không thông, huyết ứ đình ngưng hoặc kinh mạch mất nuôi dưỡng đều có thể là những nguyên nhân dẫn đến Hiếp thống. Chứng Hiếp thống có thể khái quát thành hai loại hư và thực [41].

Đây chính là nền tảng về mặt lý luận cho những người thầy thuốc y học

cổ truyền vận dụng để đưa ra những nguyên lý, phương pháp điều trị và chọn lựa, xây dựng những bài thuốc điều trị phù hợp với từng thể bệnh trên lâm sàng.

Trong Y học cổ truyền không có bệnh danh “Viêm gan do rượu”. Nhưng thông qua các triệu chứng lâm sàng thì Viêm gan do rượu thuộc phạm vi chứng Hiếp thống, Hoàng đản của Y học cổ truyền.

1.4.2. Các thể lâm sàng và điều trị viêm gan mạn tính do rượu theo YHCT

Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của chứng hiếp thống, hoàng đản theo YHCT có rất nhiều, nhưng theo cơ chế bệnh sinh và triệu chứng lâm sàng thì Viêm gan do rượu có các thể sau:

1.4.2.1. Can khí uất kết [3], [6]

- Triệu chứng lâm sàng: Đau tức mạn sườn, ngực sườn đầy tức, miệng đắng, ăn kém, người mệt, đại tiện táo hoặc nát, chất lưỡi nhạt, rêu lưỡi trắng mỏng, mạch huyền.

- Pháp: Sơ can giải uất, lý khí chỉ thống

- Phương: Sài hồ sơ can thang gia giảm

1.4.2.2. Can huyết ứ trệ [3], [6]

- Triệu chứng lâm sàng: Đau vùng mạn sườn như kim châm, có khối vùng mạn sườn, sắc mặt tối sạm, môi thâm, lưỡi tím, người gầy, đại tiện táo hay nát, nước tiểu vàng ít, chất lưỡi đỏ hoặc có điểm ứ huyết, rêu lưỡi vàng dính, mạch huyền sác.

- Pháp: Hoạt huyết hóa ứ, thông lạc chỉ thống.

- Phương: Cách hạ trục ứ thang gia giảm.

1.4.2.3. Can đởm thấp nhiệt [3], [6]

- Triệu chứng lâm sàng: Mắt vàng, toàn thân vàng tươi, hạ sườn phải chướng đau, miệng đắng, ăn kém, nôn, mệt mỏi vô lực, tiểu ít vàng.

- Pháp: Thanh lợi can đởm, trừ thấp nhiệt

- Phương: Long đởm tả can thang gia giảm

1.4.2.4. Can đởm thực hỏa [3], [6]

- Triệu chứng lâm sàng: mệt mỏi, sốt cao phiền táo, đau tức cạnh sườn, nôn nhiều, vị quản trướng đầy, đại tiện bí kết, tiểu tiện vàng ít, lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch huyền sác.

- Pháp: Thanh tiết can đởm thực hỏa

- Phương: Đại sài hồ thang gia giảm

1.4.2.5. Can thận âm hư [3], [6]

- Triệu chứng lâm sàng: toàn thân vàng, đau lưng mỏi gối, đau hạ sườn âm ỉ, huyễn vựng, ngủ ít, hay mê, lòng bàn tay bàn chân nóng, ăn ít, họng khô, bụng trướng, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi ít, táo bón, tiểu vàng, có thể triều nhiệt, đạo hãn.

- Pháp: Tư âm, dưỡng huyết, sơ can, chỉ thống

- Phương: Nhất quán tiễn gia giảm.

1.4.2.6. Can dương hư [3], [6]

- Triệu chứng lâm sàng: tình chí u uất, người lạnh, sợ lạnh, tay chân lạnh, mặt tái xanh, hạ sườn đau tức, chất lưỡi nhạt, rêu lưỡi trắng, mạch trầm nhược hoặc huyền trì.

- Pháp: Ôn bổ can dương, dưỡng huyết hòa can

- Phương: Noãn can tiễn gia giảm

1.5. CÁC NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN RƯỢU Ở VIỆT NAM VÀ TRÊN THẾ GIỚI

1.5.1. Trên thế giới

Trên thế giới đã có một số tác giả điều trị thử nghiệm lâm sàng cho bệnh nhân viêm gan do rượu bằng corticosteroid. Hai nghiên cứu đa trung tâm phân tích kết quả của 11 thử nghiệm lâm sàng được thiết kế ngẫu nhiên ủng hộ liệu pháp dùng corticosteroids (Prednisolon 40mg /ngày cho 4 tuần và sau đó giảm liều dần trong vòng 2 tuần) cho bệnh nhân nặng và bệnh não gan. Kết quả cho thấy dùng corticoid điểu trị đã giảm nguy cơ tử vong lên tới 25%.

 Maddrey và cộng sự (1978) điều trị corticoid cho 24 bệnh nhân xơ gan thấy có 1 bệnh nhân tử vong, trong khi đó ở nhóm chứng tỷ lệ tử vong là 6/31 bệnh nhân [21]. Ramond và cộng sự (1992) nghiên cứu trên 61 bệnh nhân chia làm 2 nhóm Placebo và nhóm điều trị bằng corticoid 40mg/ngày trong 28 ngày thấy tỷ lệ tử vong của nhóm chứng là 16/29 bệnh nhân trong đó ở nhóm điều trị bằng corticoid là 4/32 ngày. Carithers và cộng sự (1989), điều trị corticoid cho 35 bệnh nhân có điểm Maddrey > 32 điểm, với liều 32mg/ngày x 28 ngày, rồi 16mg/ngày x 7 ngày, rồi 8 mg/ngày x 7 ngày thấy tỷ lệ tử vong chỉ là 2/35 bệnh nhân, trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm không được điều trị bằng corticoid là 11/31 bệnh nhân [27]. Ngoài corticoid, nhiều thuốc kháng viêm khác cũng đã được sử dụng ở bệnh nhân xơ gan rượu có điểm Maddrey > 32 điểm và đã cho thấy những hiệu quả nhất định. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tiến hành trên 101 bệnh nhân đã chỉ ra hiệu quả làm giảm tỷ lệ tử vong của những bệnh nhân xơ gan có điểm Maddrey > 32 điểm được điều trị bằng pentoxifylline.

Một thử nghiệm lâm sàng khác tiến hành trên 19 trung tâm của Pháp cho 36 bệnh nhân được sinh thiết gan khẳng định viêm gan rượu và có điểm Maddrey >32 điểm, chia làm 2 nhóm điều trị, một nhóm điều trị bằng prednisolon 40mg/ngày trong 4 tuần, một nhóm điều trị kết hợp pednisolon và infliximab. Kết quả có 7 bệnh nhân tử vong ở nhóm điều trị phối hợp, và 3 bệnh nhân tử vong ở nhóm điều trị corticoid đơn thuần [37], [43].

Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tiến hành trên 101 bệnh nhân đã chỉ ra hiệu quả làm giảm tỷ lệ tử vong của những bệnh nhân xơ gan có điểm Maddrey > 32 điểm được điều trị bằng pentoxifylline [43].

1.5.2. Tại Việt Nam

Năm 2015, Phạm Thị Hiền và cộng sự thực hiện nghiên cứu “Hiệu quả của sài hồ can thang trong điều trị viêm gan do rượu” đã cho kết quả điều trị rõ rệt. Nghiên cứu nhằm mục tiêu đánh giá hiệu quả và tác dụng phụ của sài hồ sơ can thang ở bệnh nhân viêm gan rượu mức độ vừa (Maddrey < 32). 60 bệnh nhân viêm gan rượu được sử dụng 300ml sài hồ sơ can thang/ngày trong 2 tháng. Các xét nghiệm đánh giá chức năng gan, Maddrey được theo dõi sau 4, 8 tuần. Sài hồ sơ can thang có tác dụng cải thiện chức năng gan. Sau 2 tháng Maddrey giảm nhanh > 5 điểm ở 26/60, 1-5 điểm ở 41/60, không thay đổi ở 3/60 bệnh nhân. Sài hồ sơ can thang làm giảm rõ rệt Maddrey ở tuần thứ 8 với mức giảm 4,03 ± 2,88 điểm. Sài hồ sơ can thang không làm thay đổi chức năng thận ở nhóm nghiên cứu. Với tác dụng làm cải thiện chức năng gan, giảm rõ rệt Maddrey, Sài hồ sơ can thang cho thấy có hiệu quả ở bệnh nhân viêm gan rượu [17].

Cũng trong năm 2015, Nguyễn Thị Minh Hồng và Nguyễn Nhược Kim đã tiến hành nghiên cứu “Đánh giá tác dụng của viên XG1 điều trị xơ gan do rượu giai đoạn CHILD-PUGH B”. Kết quả bước đầu cho thấy viên XG1 có tác dụng giảm các men gan ALT từ 68,46 ± 48,27 xuống 41,81 ± 20,5 U/l, AST giảm từ 140,06 ± 60,11 xuống 68,56 ± 50,22U/l, GGT giảm từ 604,87 ± 45,8 xuống 139,84 ± 114,67, có 63,33% bệnh nhân chuyển từ xơ gan giai đoạn Child - Pugh B sang Child - Pugh A, độ xơ hóa của gan qua chỉ số Fibroscan sau 1 tháng ñiều trị từ 15,87 ± 2,32 xuống 9,25 ± 2,81. Bước đầu viên XG1 có tác dụng điều trị hỗ trợ bệnh nhân xơ gan do rượu giai đoạn Child - Pugh B [16].

1.6. THỂ BỆNH VÀ BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU TRONG ĐỀ TÀI

1.6.1. Thể can khí uất kết

Đề tài này tiến hành nghiên cứu viêm gan do rượu thể thường gặp trên lâm sàng là can khí uất kết với các chứng trạng:

Sắc mặt vàng hoặc tối sạm, chất lưỡi nhạt hoặc có điểm ứ huyết, rêu lưỡi trắng mỏng, tinh thần uất ức, dễ cáu giận, ngực sườn đầy tức, có thể có khối tích dưới sườn phải, miệng đắng, ăn kém, người mệt, đại tiện có thể táo hoặc nát, mạch huyền.

* **Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của thể can khí uất kết trong bệnh viêm gan do rượu [47]**

Do uống rượu bia quá độ lâu dần dẫn đến thấp nhiệt nội sinh, can mất tính nhu hòa, ảnh hưởng tới sự chuyển lưu khí trong cơ thể, dẫn đến can khí uất kết. Can khí không sơ tiết, uất kết ở trong, khí mất điều hòa cho nên thấy uất ức, ngực sườn đầy tức, bụng chướng đầy không muốn ăn, ợ hơi, người mệt, đại tiện thường táo hoặc nát. Khí là soái của huyết, là động lực cho huyết vận hành. Do vậy, khí uất lâu ngày, ảnh hưởng tới sự vận hành của huyết mà gây ra huyết vận hành trở trệ, huyết ứ lâu ngày dần hình thành khối tích dưới sườn. Mạch huyền là biểu hiệnbệnh của tạng can.

1.6.2. Bài thuốc trong nghiên cứu

* ***Tên bài thuốc:*** Tiêu dao tán gia vị
* ***Xuất xứ bài thuốc:***

Trên cơ sở bài thuốc cổ phương Tiêu dao tán, giáo sư Lưu Phượng Bân (Đại học Trung y dược Quảng Châu, Trung Quốc) [47]đã sử dụng phương pháp gia giảm, tạo thành bài thuốc Tiêu dao tán gia vị điều trị viêm gan rượu cho hiệu quả cao trên lâm sàng.

* **Thành phần các vị thuốc trong bài thuốc**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Sài hồ bắc | 10g | Bạch linh | 20g |
| Bạch thược | 15g | Bạch truật | 10g |
| Đương quy | 10g | Cam thảo dây | 15g |
| Xích thược | 20g | Đảng sâm | 20g |
| Ngũ vị tử | 10g | Chỉ xác | 10g |
| Nhân trần | 20g |  |  |

* ***Cách dùng:*** Tất cả làm thang sắc uống, ngày 01 thang, chia 3 lần.
* ***Tác dụng:*** Sơ can giải uất, lý khí chỉ thống.
* ***Phân tích bài thuốc:*** Bài thuốc dùng sài hồ để sơ can giải uất. Đương quy, bạch thược để dưỡng huyết nhu can qua đó trợ giúp tác dụng sơ can của sài hồ. Dùng bạch truật, bạch linh để bổ trung, trừ thấpcam thảo ích khí kiện tỳ dưỡng vị. Lại thêm nhân trần vị ngọt tính lương có tác dụng lợi thấp thoái hoàng, thanh trừ nhiệt độc uất trệ. Đảng sâm để ích khí dưỡng vị, bù đắp các hao tổn của chính khí do thấp nhiệt gây ra. Xích thược hoạt huyết khứ ứ, chỉ xác sơ can lý khí chỉ thống.

1.6.3. Tổng quan về các vị thuốc trong bài thuốc

1.6.3.1. Sài hồ bắc [19]

- Tên latin: Bupleurum sinense, thuộc họ hoa tán (Umbelliferare)

- Bộ phận dùng: Rễ

- Tính vị quy kinh: Vị đắng, tính bình. Vào 4 kinh Can, Đởm, Tâm bào, Tam tiêu.

- Công năng chủ trị: Thuốc phát biểu, hoà lý.

1.5.3.2. Bạch thược [19]

- Tên latin: Paeonia lactiflora, thuộc họ Hoàng liên (Ranunculaceae).

- Bộ phận dùng: Rễ

- Tính vị quy kinh: Vị hơi đắng chát, chua nhiều, vào 3 kinh Tỳ, Phế, Can.

-Công năng chủ trị: Dưỡng huyết hoà doanh, hoãn cấp chỉ thống.

1.5.3.3. Bạch linh [19]

- Tên latin: Poria cocos.

- Bộ phận dùng: Củ.

- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, nhạt, tính bình. Quy kinh tâm, phế, thận, tỳ, vị.

- Công năng, chủ trị: Lợi thuỷ thẩm thấp, kiện tỳ hoà vị.

1.5.3.4. Bạch truật [19]

- Tên latin: Atractylis ovata.

- Bộ phận dùng: Rễ.

- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, đắng, tính ôn, quy kinh tỳ, vị.

- Công năng, chủ trị: Kiện tỳ ích khí, táo thấp lợi thuỷ.

1.5.3.5. Đương quy [19]

- Tên latin: Angelica sinensis.

- Bộ phận dùng: Rễ.

- Tính vị quy kinh: Cay, hơi ngọt, đắng, thơm, tính ấm. Quy kinh tâm, can, tỳ.

- Công năng, chủ trị: Bổ huyết, hoạt huyết, nhuận táo, hoạt trường.

1.5.3.6. Cam thảo dây [19]

- Tên latin: Abrus precatorius.

- Bộ phận dùng: Toàn cây.

- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, hơi đắng, tính mát, quy kinh can, vị.

- Công năng, chủ trị: lợi thấp thoái hoàng, thanh nhiệt giải độc, sơ can chỉ thống.

1.5.3.7. Xích thược [19], [47]

- Tên latin: Paeonia lactiflora.

- Bộ phận dùng: Rễ.

- Tính vị quy kinh: Vị đắng, chua, hơi hàn. Vào 3 kinh can, tỳ, phế.

- Công năng, chủ trị: Thanh nhiệt lương huyết, tán ứ chỉ thống.

1.5.3.8. Đảng sâm [19]

- Tên latin: Codonopsis pilosula.

- Bộ phận dùng: Rễ.

- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, tính bình, vào 2 kinh phế, tỳ.

- Công năng, chủ trị: Bổ trung ích khí, sinh tân, chỉ khát.

1.5.3.9. Ngũ vị tử [19]

- Tên latin: Fructus Sechizandrae.

- Bộ phận dùng: Quả chín.

- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, chua, cay, đắng, mặn, tính ôn, vào 2 kinh phế, thận.

- Công năng, chủ trị: Dưỡng âm, ích khí, bổ ngũ tạng.

1.5.3.10. Chỉ xác [19]

- Tên latin: Citrus sp, thuộc họ cam quýt (Rutaceae).

- Bộ phận dùng: Quả già phơi khô.

- Tính vị quy kinh: Vị đắng, chua, tính hơi hàn, vào 2 kinh tỳ, vị.

- Công năng, chủ trị: Lý khí khoan hung, hành khí tiêu trướng.

1.5.3.11. Nhân trần [19]

- Tên latin: Adenosma Caeruleum.

- Bộ phận dùng: Toàn cây.

- Tính vị quy kinh: Vị đắng, tính bình, hơi hàn, vào kinh bàng quang.

- Công năng, chủ trị: Khu phong giải biểu, hóa thấp tiêu suyễn.

CHƯƠNG 2
CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU VÀ PHƯƠNG TIỆN NGHIÊN CỨU

2.1.1. Chất liệu nghiên cứu

Bài thuốc nghiên cứu:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Sài hồ bắc | 10g | Bạch linh | 20g |
| Bạch thược | 15g | Bạch truật | 10g |
| Đương quy | 10g | Cam thảo dây | 15g |
| Xích thược | 20g | Đảng sâm | 20g |
| Ngũ vị tử | 10g | Chỉ xác | 10g |
| Nhân trần | 20g |  |  |

- Dạng thuốc: thuốc sắc đóng túi.

- Nơi sản xuất: Khoa YHCT - Bệnh viện Đa khoa Đức Giang.

- Quy trình sản xuất thuốc: Các vị thuốc được bào chế theo tiêu chuẩn của Dược điển Việt Nam 4. 1 thang sắc đóng làm 3túi, thể tích mỗi túi là 150ml, bảo quản mát. Ngày uống 3 lần, mỗi lần 1 túi 150ml, uống sáng, chiều, tối, sau ăn.

2.2.2. Phương tiện nghiên cứu

- Máy xét nghiệm huyết học: máy đếm tự động Sysmex, số hiệu KX 21, Nhật sản xuất và máy Celltac α, Nhật sản xuất.

- Máy xét nghiệm sinh hóa: máy Beckman coulter, số hiệu AU 480, Nhật sản xuất.

- Máy siêu âm:

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Tất cả bệnh nhân không phân biệt giới tính, nghề nghiệp,được chẩn đoán là viêm gan do rượu theo YHHĐ được khám và điều trị tại khoa YHCT, bệnh viện Đa khoa Đức Giang từ tháng 5/2017 đến tháng 9/2017.

2.2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm gan do rượu theo YHHĐ

- Bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu theo ICD10, mã số F10.2:

+ Thèm muốn mãnh liệt không thể ngăn cản và bắt buộc phải uống rượu.

+ Giảm hoặc ngừng uống rượu là một việc rất khó khăn.

+ Có những chứng cứ về khả năng dung nạp rượu như tăng liều.

+ Dần dần sao nhãng những thú vui trước đây vốn ưa thích.

+ Vẫn tiếp tục uống rượu, mặc dù biết những hậu quả tai hại của nó.

Chẩn đoán nghiện rượu khi có từ 3 biểu hiện trở lên xảy ra cùng một thời điểm trong thời gian ít nhất 1 tháng hoặc nếu chúng xảy ra trong thời gian íthơn 1 tháng thì sẽ xảy ra liên tục trong vòng 12 tháng.

Hoặc lượng rượu sử dụng hàng ngày vượt quá 1ml cồn tuyệt đối cho 1kg cân nặng (Theo Viện hàn lâm Pháp; P.Hardy; O.Keuricis; 1994).

- Lâm sàng:

+ Mệt mỏi, ăn uống kém, da sạm.

+ Đau vùng gan âm ỉ kéo dài.

+ Rối loạn tiêu hoá: Ăn kém, đầy bụng, ỉa lỏng…

+ Khám có thể có gan to vừa hoặc mấp mé bờ sườn, mật độ chắc; lách to; cổ trướng.

- Cận lâm sàng:

+ Định lượng ALT tăng

+ Bilirubin huyết thanh bình thường hoặc tăng

+ GGT huyết thanh tăng.

+ Albumin huyết thanh giảm

+ Globulin huyết thanh tăng

+ Phosphatase kiềm huyết thanh tăng

+ Tỷ lệ Prothrombin huyết thanh giảm dưới 70%

+ Siêu âm: Nhu mô gan không đồng nhất

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

2.2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

* BN ≥ 18 tuổi
* Được chẩn đoán xác định viêm gan do rượu theo các tiêu chuẩn lâm sàng và cận lâm sàng của YHHĐ

+ Áp dụng thang điểm AUDIT để phỏng vấn BN xác định tình trạng nghiện rượu (Xem phần phụ lục 4)

Điểm số Audit ≥ 8 điểm với nam, > 4 điểm với nữ

+ Có triệu chứng lâm sàng của viêm gan mạn: mệt mỏi, buồn nôn, nôn, đầy chướng bụng, đau tức hạ sườn phải, có thể có gan to…

+ AST, ALT, GGT tăng ≥ 6 tháng; AST/ALT ≥ 2.

* Chỉ số Maddrey < 32 điểm

- Không thuộc diện loại trừ bệnh nhân

- Tình nguyện tham gia nghiên cứu,

2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân < 18 tuổi;

* Viêm gan do rượu nặng DF ≥ 32 điểm.
* Xơ gan do rượu.

-Viêm gan có biến chứng nặng: Hôn mê, tiền hôn mê;

- Bệnh nhân đang mắc kèm theo các bệnh cấp tính khác;

- Bệnh nhân mắc kèm theo các bệnh nặng khác thuộc hệ tim mạch, hô hấp, thận – tiết niệu, thần kinh, hệ thống tạo máu...

- Phụ nữ có thai hoặc chuẩn bị mang thai, phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú;

- Người có cơ địa dị ứng hoặc dị ứng với nhiều loại thuốc;

- Không đồng ý tham gia nghiên cứu;

- Bệnh nhân không tuân thủ quá trình điều trị hoặc dùng thêm các thuốc khác.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mở, so sánh trước và sau điều trị.

2.3.2. Phương pháp chọn mẫu, cỡ mẫu

- Cách chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện bao gồm toàn bộ bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh nhân, được khám, điều trị tại Khoa YHCT – Bệnh viện đa khoa Đức Giang.

 - Cỡ mẫu: tiến hành lấy cỡ mẫu nhỏ nhất có ý nghĩa cho một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, cộng thêm 30% bệnh nhân bỏ dở nghiên cứu giữa chừng. Như vậy cỡ mẫu dùng cho nghiên cứu này là 50 bệnh nhân.

2.3.3. Quy trình tiến hành nghiên cứu

- Lựa chọn bệnh nhân: Bệnh nhân khi nhập viện sẽ được hỏi bệnh và thăm khám theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất. Các triệu chứng cơ năng được khai thác qua hỏi bệnh, các triệu chứng thực thể được phát hiện qua thăm khám.

- Tiến hành làm các xét nghiệm: Xét nghiệm thường quy, xét nghiệm thăm dò chức năng gan, siêu âm ổ bụng.

- Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được uống thuốc sắc ngày 1 thang, liệu trình điều trị là 2 tháng. Trong thời gian uống thuốc nghiên cứu, bệnh nhân không được dùng bất cứ một loại thuốc nào khác, tuân thủ một chế độ ăn uống như: Bỏ rượu, bia, thuốc lá, ăn chế độ hạn chế tối thiểu mỡ động vật, tăng đạm, rau, hoa quả.

- Trong quá trình điều trị, bệnh nhân được thăm khám lâm sàng hàng ngày để theo dõi diến biến bệnh lý cũng như các tác dụng không mong muốn của thuốc để điều chỉnh kịp thời.

- Ghi chép diễn biến bệnh vào phiếu nghiên cứu 1 tuần 1 lần.

- Trước khi ra viện, bệnh nhân được làm lại những xét nghiệm đã làm trước khi điều trị.

- Đánh giá tác dụng điều trị và tác dụng không mong muốn của nhóm bệnh nhân nghiên cứu giữa trước và sau điều trị.

2.3.4. Phương pháp theo dõi, đánh giá kết quả điều trị

2.3.4.1. Chỉ tiêu theo dõi

**\* Lâm sàng:** Mức độ cải thiện các triệu chứng theo thời gian.

Các triệu chứng theo dõi:

- Triệu chứng toàn thân: Sốt, đau đầu, mệt mỏi, phù nề.

- Triệu chứng cơ năng**:** Chán ăn, miệng khô, đắng, phiền táo, dễ cáu giận, mệt mỏi, tinh thần mỏi mệt, buồn nôn, nôn, đau hạ sườn phải, đầy bụng, rối loạn đại tiện.

- Triệu chứng thực thể: Vàng da, gan to, lách to, sao mạch, lòng bàn tay son, xuất huyết, nước tiểu sẫm màu, cổ trướng, hội chứng não- gan (rối loạn hành vi, lơ mơ, hôn mê).

- Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc:

+ Mệt mỏi.

+ Buồn nôn, nôn.

+ Mẩn ngứa, ban đỏ, mày đay...

Các triệu chứng lâm sàng được theo dõi và đánh giá hàng ngày.

**\* Cận lâm sàng:**

 Được tiến hành trước, trong và sau điều trị:

- Xét nghiệm thường quy:

+ Công thức máu.

+ Tổng phân tích nước tiểu.

- Xét nghiệm sinh hoá:

+ Định lượng enzym transaminase huyết thanh AST, ALT.

+ Định lượng gamma globulin transferase (GGT) huyết thanh

+ Định lượng tỷ lệ prothrombin huyết thanh.

+ Định lượng bilirubin huyết thanh.

+ Định lượng albumin huyết thanh.

- Siêu âm gan, mật, ổ bụng trước và sau điều trị.

Các chỉ tiêu cận lâm sàng được đánh giá vào ngày trước điều trị (D0), ngày thứ 30 (D30) và ngày thứ 60 (D60) của đợt điều trị.

* Chỉ số Maddrey:

DF = 4.6 x [PT bệnh nhân - PT chứng] +bilirubin TP huyết thanh (mg/dl)

Đánh giá trước điều trị, sau điều trị 1tháng, 2 tháng.

2.3.4.2. Phương pháp đánh giá kết quả

**\* Theo YHHĐ**

Kết quả điều trị được đánh giá trên ba phương diện: các triệu chứng lâm sàng, các chỉ số cận lâm sàng và chất lượng cuộc sống của người bệnh.

- Sự thay đổi của các triệu chứng lâm sàng: được đánh giá thông qua phương pháp hỏi bệnh tại các thời điểm D0, D30, D60.

- Sự thay đổi của các chỉ số cận lâm sàng: được đánh giá qua các chỉ số xét nghiệm tại các thời điểm D0, D30, D60.

- Sự thay đổi về điểm số đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân: được đánh giá thông qua bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống dành cho bệnh viêm gan mạn [43] trước và sau điều trị. Điểm số chất lượng cuộc sống được quy chuẩn theo công thức sau: Điểm chất lượng thực tế quy chuẩn = Tổng điểm thực tế của mỗi lĩnh vực x 100/(Số câu hỏi của mỗi lĩnh vực x Tổng điểm cao nhất của mỗi lĩnh vực). Điểm số thấp nhất là 14,2 điểm, cao nhất là 100 điểm. Điểm số càng cao, chất lượng cuộc sống càng tốt và ngược lại.

**\* Theo YHCT**

- Dựa theo đánh giá của người bệnh, hiệu quả điều trị được đánh giá theo Phiếu đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu trước và sau điều trị. Điểm số chất lượng cuộc sống được quy chuẩn theo công thức sau: Điểm chất lượng thực tế quy chuẩn = Tổng điểm thực tế của mỗi lĩnh vực x 100/(Số câu hỏi của mỗi lĩnh vực x Tổng điểm cao nhất của mỗi lĩnh vực). Điểm số thấp nhất là 20 điểm, cao nhất là 100 điểm. Điểm số càng cao, chất lượng cuộc sống càng tốt và ngược lại.

 - Dựa vào đánh giá của thầy thuốc, các triệu chứng được đánh giá ở ba mức độ: nặng, vừa, nhẹ theo hướng dẫn của Bộ Y tế Trung Quốc về nghiên cứu lâm sàng thuốc và các chế phẩm thuốc y học cổ truyền năm 2002 [48]:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Triệu chứng** | **Nhẹ** **(1 điểm)** | **Trung bình** **(2 điểm)** | **Nặng** **(3 điểm)** |
| Đau vùng mạng sườn | Đau âm ỉ, không ảnh hưởng đến công việc hàng ngày | Đau tương đối nặng, ảnh hưởng đến sinh hoạt | Đau kịch liệt, không chịu đựng được |
| Gan lách to | Dưới bờ sườn < 1cm | Dưới bờ sườn 1-2cm | Dưới bờ sườn > 2cm |
| Vàng da, vàng mắt | Vàng nhạt | Vàng | Vàng đậm |
| Vùng thượng vị và bụng đầy trướng | Đầy trướng sau ăn, giảm trong vòng 1 giờ | Đầy trướng sau ăn, giảm trong vòng 2 giờ | Đầy trướng cả ngày |
| Ăn uống không ngon miệng | Ăn uống tương đối kém, lượng cơm và thức ăn giảm khoảng 1/3 so với ngày thường | Ăn uống không ngon miệng, lượng cơm và thức ăn giảm từ 1/3 trở lên | Cuối ngày vẫn không muốn ăn, lượng cơm và thức ăn giảm 1/2 so với ngày thường |
| Mệt mỏi | Cơ thể, chân tay hơi mỏi, có thể vẫn làm được các công việc thể lực nhẹ nhàng | Tứ chi rã rời, phải cố gắng mới làm được các hoạt động thường ngày | Toàn thân vô lực, cuối ngày không muốn hoạt động |
| Tinh thần mệt mỏi, ngại nói | Tinh thần không phấn chấn, không thích nói nhiều, không hỏi thì không trả lời | Tinh thần mệt mỏi, muốn ngủ, ngại nói, hỏi nhiều nhưng trả lời ít | Tinh thần ủ rũ, thỉnh thoảng mới nói |
| Miệng khô đắng | Thỉnh thoảng cảm giác miệng khô đắng | Sáng ngủ dậy miệng khô đắng | Cả ngày miệng khô đắng |
| Phiền táo, dễ cáu giận | Có lúc tinh thần không ổn định, phiền táo, dễ cáu | Phiền táo, dễ cáu nhưng đa số có thể tự khống chế được | Thường xuyên phiền táo, dễ cáu, không tự khống chế được |
| Buồn nôn, nôn | Thỉnh thoảng buồn nôn | Có lúc buồn nôn, thỉnh thoảng nôn | Buồn nôn liên tục, có lúc nôn |
| Ợ hơi | < 4 lần/1 ngày | 4-10 lần/1 ngày | > 10 lần/1 ngày |
| Đại tiện phân nát | Đại tiện phân không thành khuôn, 2-3 lần/1 ngày | Đại tiện phân sệt, 4-5 lần/1 ngày | Đại tiện phân nát, ≥ 5 lần/1 ngày |
| Sao mạch, lòng bàn tay son | Thỉnh thoảng có sao mạch | Có 2-4 sao mạch, có thể thấy lòng bàn tay son | Toàn thân có nhiều sao mạch kèm theo lòng bàn tay son |

Sau trong và sau quá trình điều trị, sự thay đổi của các triệu chứng lâm sàng được đánh giá theo công thức tính (phương pháp Nimodipin) như sau:

|  |  |
| --- | --- |
| Điểm số trước điều trị - Điểm số sau điều trị | x 100% |
| Điểm số trước điều trị |

Như vậy, sẽ có các mức độ đánh giá kết quả điều trị như sau:

- Khỏi bệnh trên lâm sàng: các triệu chứng thực thể và cơ năng không còn hoặc cơ bản là không còn, điểm số của các chứng hậu giảm ≥ 95%.

- Có hiệu quả rõ rệt: các triệu chứng thực thể và cơ năng được cải thiện rõ rệt, điểm số của các chứng hậu giảm ≥ 70%.

- Có hiệu quả: các triệu chứng thực thể và cơ năng diễn biến theo chiều hướng tốt, điểm số của các chứng hậu giảm ≥ 30%.

- Không có hiệu quả: các triệu chứng thực thể và cơ năng đều không được cải thiện rõ rệt, thậm chí tăng nặng, điểm số của các chứng hậu giảm không tới 30%.

2.4. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 5/2017 đến tháng 9/2017.

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa YHCT - Bệnh viện Đa khoa Đức Giang.

2.5. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

Các số liệu được quản lý bằng phần mềm SPSS 21.0 của IBM.

- Sự thay đổi của các chỉ số cận lâm sàng, điểm chất lượng cuộc sống được đánh giá theo t – test.

- Sự thay đổi của các chỉ tiêu lâm sàng được đánh giá theo χ2.

- So sánh có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

2.6. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu chỉ được thực hiện sau khi được hội đồng khoa học và hội đồng đạo đức của Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam thông qua theo quyết định số 212/QĐ- HV-QLKH.

- Số liệu được thu thập, xử lý và phân tích một cách khách quan, chính xác.

- Bệnh nhân được cung cấp đầy đủ, chính xác thông tin và tự nguyện tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân có quyền không tiếp tục tham gia nghiên cứu bất kỳ lúc nào.

- Thuốc nghiên cứu được tạo thành trên cơ sở bài thuốc cổ phương, không thể hiện tác dụng độc và kích ứng da niêm mạc.

- Trong quá trình nghiên cứu, những bệnh nhân tham gia nghiên cứu có diễn biến bất thường được đưa ra khỏi nghiên cứu để điều trị thích hợp.

- Danh tính người bệnh tham gia nghiên cứu được giữ kín. Kết quả nghiên cứu được sử dụng hoàn toàn nhằm mục đích chữa bệnh, nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân bị viêm gan rượu, ngoài ra không có mục đích riêng nào khác.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm chung

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nhóm tuổi** | **Số bệnh nhân** | **Tỷ lệ (%)** |
| 18 - 29 | 1 | 2,0 |
| 30 - 39 | 10 | 20,0 |
| 40 - 49 | 11 | 22,0 |
| 50 - 59 | 15 | 30,0 |
| ≥ 60 | 13 | 26,0 |
| Tổng số | 50 | 100 |
| $\overbar{X}$ ± SD (GTNN – GTLN) | 51,5 ± 11,7 (29 – 77) |

***Nhận xét***: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 51,5 ± 11,7 tuổi, thấp nhất là 29 tuổi và cao nhất là 77 tuổi; Đối tượng nghiên cứu gặp nhiều nhất ở nhóm tuổi 50 - 59, chiếm 30,0%; nhóm tuổi *≥* 60 chiếm 26,0%, tuổi 40 – 49 và 30 – 39 chiếm tỷ lệ tương tự 22,0% và 20,0%. Nghiên cứu chỉ có 1 bệnh nhân ở nhóm tuổi 18 – 29, chiếm 2,0%.

Bảng 3.2. Đặc điểm thời gian mắc bệnh

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Thời gian mắc bệnh** | **Số bệnh nhân** | **Tỷ lệ (%)** |
| < 1 năm | 11 | 22,0 |
| 1 - 2 năm | 25 | 50,0 |
| >2 năm | 14 | 28,0 |
| Tổng số | 50 | 100 |
| $\overbar{X}$ ± SD (GTNN – GTLN) | 2,6 ± 1,2 (0,5 – 4,5) |

***Nhận xét***: thời gian mắc bệnh của đối tượng nghiên cứu chủ yếu là từ 1 – 2 năm chiếm 50,0%. Thời gian trung bình mắc bệnh là 2,6 ± 1,2 năm (thấp nhất là 0,5 năm và lâu nhất là 4,5 năm).

Bảng 3.3. Đặc điểm thời gian uống rượu

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Thời gian mắc bệnh** | **Số bệnh nhân** | **Tỷ lệ (%)** |
| < 5 năm | 1 | 2,0 |
| 5 - 10 năm | 14 | 28,0 |
| 11 - 20 năm | 28 | 56,0 |
| > 20 năm | 7 | 14,0 |
| Tổng số | 50 | 100 |
| $\overbar{}$ ± SD (GTNN – GTLN) | 17,8 ± 5,4 (4,5 – 33) |

***Nhận xét***: thời gian uống của đối tượng nghiên cứu chủ yếu là từ 11 – 20 năm chiếm 56,0%. Thời gian trung bình uống là 17,8 ± 5,4 năm (ngắn nhất là 4,5 năm và lâu nhất là 33 năm).

3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Bảng 3.4. Thay đổi chỉ số Maddrey trước, trong và sau điều trị

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Thời gian** | $$\overline{X}\pm SD$$ | **P** |
| D0 | 28,90 ± 1,49 | P1 < 0,05P2 < 0,05P3 < 0,05 |
| D30 | 27,12 ± 1,55 |
| D60 | 25,50 ± 1,52 |

*\*P1: so sánh trước và sau điều trị 30 ngày*

 *P2: so sánh trước và sau điều trị 60 ngày*

 *P3: so sánh ngày thứ 30 và ngày thứ 60 của đợt điều trị*

***Nhận xét:***Chỉ số Maddrey trung bình trước điều trị là28,90±1,49 (điểm) sau 1 tháng điều trị là 27,12±1,55 (điểm), 2 tháng điều trị là 25,50±1,52 (điểm). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.5. Giá trị AST, ALT, GGT huyết thanh trước, trong và sau điều trị (n=50)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | $$\overline{X}\pm SD$$ | **P** |
| AST (U/L) | D0 | 347,16 ± 49,48 | P1 < 0,05P2 < 0,05P3 < 0,05 |
| D30 | 201,12 ± 40,44 |
| D60 | 35,76 ± 4,72 |
| ALT (U/L) | D0 | 320,50 ± 59,73 | P1 < 0,05P2 < 0,05P3 < 0,05 |
| D30 | 174,26 ± 42,94 |
| D60 | 32,64 ± 6,28 |
| GGT (U/L) | D0 | 571,56 ± 124,39 | P1 < 0,05P2 < 0,05P3 < 0,05 |
| D30 | 416,10 ± 97,45 |
| D60 | 84,94 ± 12,53 |

*\*P1: so sánh trước và sau điều trị 30 ngày*

 *P2: so sánh trước và sau điều trị 60 ngày*

 *P3: so sánh ngày thứ 30 và ngày thứ 60 của đợt điều trị*

***Nhận xét****:* Chỉ số AST trung bình trước điều trị là347,16 ± 49,48(U/l), sau 1 tháng điều trị là 201,12 ± 40,44 (U/l), sau 2 tháng điều trị là 35,76 ± 4,72 (U/l). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Chỉ số ALT trung bình trước điều trị là 320,50 ± 59,73(U/l), sau 1 tháng điều trị là 174,26 ± 42,94 (U/l), sau 2 tháng điều trị là 32,64 ± 6,28 (U/l). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Chỉ số GGT trung bình trước điều trị là 571,56 ± 124,39 (U/l), sau 1 tháng điều trị là 416,10 ± 97,45 (U/l), sau 2 tháng điều trị là 84,94 ± 12,53 (U/l). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.6. Giá trị của bilirubin TP, Albumin huyết thanh trước, trong và sau điều trị (n=50)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | $$\overline{X}\pm SD$$ | **P** |
| Bilirubin toàn phần (mmol/l) | D0 | 35,78 ± 7,16 | P1 < 0,05P2 < 0,05P3 < 0,05 |
| D30 | 32,82 ± 5,13 |
| D60 | 28,88 ± 5,58 |
| Albumin (mmol/l) | D0 | 28,22 ± 2,38 | P1 < 0,05P2 < 0,05P3 < 0,05 |
| D30 | 32,32 ± 2,10 |
| D60 | 40,18 ± 2,47 |

*\*P1: so sánh trước và sau điều trị 30 ngày*

 *P2: so sánh trước và sau điều trị 60 ngày*

 *P3: so sánh ngày thứ 30 và ngày thứ 60 của đợt điều trị*

***Nhận xét****:* Chỉ số Bilirubin toàn phần trung bình trước điều trị là 35,78 ± 7,16 (mmol/l), sau 1 tháng điều trị là 32,82 ± 5,13 (mmol/l), sau 2 tháng điều trị là 28,88 ± 5,58 (mmol/l). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Chỉ số Albumin trung bình trước điều trị là 28,22 ± 2,38 (mmol/l) sau 1 tháng điều trị là 32,32 ± 2,10 (mmol/l), sau 2 tháng điều trị là 40,18 ± 2,47 (mmol/l). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.7. Tỷ lệ Promthrombin trước, trong và sau điều trị (n=50)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | $$\overline{X}\pm SD$$ | **P** |
| Promthrombin (%) | D0 | 58,22 ± 4,73 | P1 < 0,05P2 < 0,05P3 < 0,05 |
| D30 | 71,58 ± 3,60 |
| D60 | 82,54 ± 2,57 |

*\*P1: so sánh trước và sau điều trị 30 ngày*

 *P2: so sánh trước và sau điều trị 60 ngày*

 *P3: so sánh ngày thứ 30 và ngày thứ 60 của đợt điều trị*

***Nhận xét****:* Chỉ số Promthrombin trung bình trước điều trị là 58,22 ± 4,73 (%), sau 1 tháng điều trị là 71,58 ± 3,60 (%), sau 2 tháng điều trị là 82,54 ± 2,57 (%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.8. Sự thay đổi của các chỉ số huyết học trước, trong và sau điều trị (n=50)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | $$\overline{X}\pm SD$$ | **P** |
| Hồng cầu (T/l) | D0 | 4,40 ± 0,59 | P1 < 0,05P2 < 0,05P3 < 0,05 |
| D30 | 4,76 ± 0,46 |
| D60 | 5,25 ± 0,31 |
| MCV (fl) | D0 | 72,56 ± 4,22 | P1 < 0,05P2 < 0,05P3 < 0,05 |
| D30 | 82,96 ± 5,68 |
| D60 | 105,50 ± 7,92 |
| Bạch cầu (G/l) | D0 | 7,56 ± 0,45 | P1 < 0,05P2 < 0,05P3 > 0,05 |
| D30 | 7,62 ± 0,39 |
| D60 | 7,68 ± 0,40 |
| Tiểu cầu (G/l) | D0 | 215,10 ± 38,52 | P1 < 0,05P2 < 0,05P3 < 0,05 |
| D30 | 227,68 ± 33,46 |
| D60 | 236,28 ± 32,61 |

*\*P1: so sánh trước và sau điều trị 30 ngày*

 *P2: so sánh trước và sau điều trị 60 ngày*

 *P3: so sánh ngày thứ 30 và ngày thứ 60 của đợt điều trị*

***Nhận xét:***Chỉ số Hồng cầu trung bình trước điều trị là 4,40 ± 0,59 (T/l) sau 1 tháng điều trị là 4,76 ± 0,46 (T/l), sau 2 tháng điều trị là 5,25 ± 0,31 (T/l). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Chỉ số MCV trung bình trước điều trị là 72,56 ± 4,22 (fl), sau 1 tháng điều trị là 82,96 ± 5,68 (fl), sau 2 tháng điều trị là 105,50 ± 7,92 (fl). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Chỉ số Bạch cầu trung bình trước điều trị là 7,56 ± 0,45 (G/l), sau 1 tháng điều trị là 7,62 ± 0,39 (G/l), sau 2 tháng điều trị là 7,68 ± 0,40 (G/l). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Chỉ số Tiểu cầu trung bình trước điều trị là 215,10 ± 38,52 (G/l). sau 1 tháng điều trị là 227,68 ± 33,46 (G/l), sau 2 tháng điều trị là 236,28 ± 32,61 (G/l). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.9 Đánh giá hiệu quả điều trị các triệu chứng lâm sàng(n=50)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời điểm đánh giá | Khỏi bệnh trên LS (người) | Có hiệu quả rõ rệt (người) | Có hiệu quả (người) | Không có hiệu quả (người) |
| D30 | 0 | 0 | 46 (92%) | 4 (8%) |
| D60 | 4(8%) | 38(76%) | 8(16%) | 0 |

Nhận xét: Khi đánh giá kết quả điều trị bằng phương pháp Nimodipin, bảng 3.8 cho thấy: sau 60 ngày điều trị, toàn bộ bệnh nhân có biểu hiện điều trị có hiệu quả trên lâm sàng, trong đó chủ yếu là có hiệu quả rõ rệt (76%).

Bảng 3.10 Điểm số chất lượng cuộc sống bệnh nhân viêm gan mạn tính theo CLDQ trước và sau điều trị (n=50)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | **Trước điều trị**$$\overline{X}\pm SD$$ | **Sau điều trị**$$\overline{X}\pm SD$$ | **P** |
| Các triệu chứng vùng bụng | 44,8 ± 17,7 | 64,7 ± 13,1 | <0,05 |
| Cảm giác mệt mỏi | 39,1 ± 17,8 | 56,3 ± 20,8 |
| Triệu chứng toàn thân | 55,14 ± 24,6 | 73,1 ± 17,1 |
| Hoạt động hàng ngày | 37,1 ± 23,8 | 61,9 ± 16,3 |
| Các vấn đề về tinh thần | 43,4 ± 20,2 | 60,0 ± 16,1 |
| Tình trạng lo lắng về bệnh tật | 45,4 ± 23,7 | 68,3 ± 10,6 |

***Nhận xét:*** Điểm số trung bình về sự cải thiện các triệu chứng vùng bụng của bệnh nhân trước điều trị là44,8 ± 17,7 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 64,7 ± 13,1 (điểm). Điểm số trung bình về sự cải thiện cảm giác mệt mỏi của bệnh nhân là 39,1 ± 17,8 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 56,3 ± 20,8( điểm). Điểm số trung bình về sự cải thiện các triệu chứng toàn thân của bệnh nhân trước điều trị là 55,14 ± 24,6 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 73,1 ± 17,1(điểm). Điểm số trung bình về sự cải thiện hoạt động hàng ngày của bệnh nhân trước điều trị là 37,1 ± 23,8 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 61,9 ± 16,3 (điểm). Điểm số trung bình về sự cải thiện các vấn đề tinh thần của bệnh nhân trước điều trị là 43,4 ± 20,2 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 60,0 ± 16,1 (điểm). Điểm số trung bình về sự cải thiện tình trạng lo lắng bệnh tật của bệnh nhân trước khi điều trị là 45,4 ± 23,7 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 68,3 ± 10,6 (điểm). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

 Bảng 3.11 Điểm số chất lượng cuộc sống bệnh nhân viêm gan mạn tính theo y học cổ truyền trước và sau điều trị (n=50)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | **Trước điều trị**$$\overline{X}\pm SD$$ | **Sau điều trị**$$\overline{X}\pm SD$$ | **P** |
| Triệu chứng cơ năng | 48,6 ± 15,2 | 77,8 ± 9,5 | <0,05 |
| Tình trạng tinh thần | 45,6 ± 17,5 | 71,4 ± 11,9 |
| Sinh hoạt hàng ngày | 42,0 ± 16,8 | 67,6 ± 12,3 |
| Quan hệ xã hội | 56,9 ± 16,3 | 63,6 ± 13,6 |
| Bệnh tật ảnh hưởng đến tình trạng kinh tế | 76,8 ± 12,9 | 92,4 ± 5,1 |

***Nhận xét:*** Điểm số trung bình đánh giá sự cải thiện chất lượng cuộc sống về các triệu chứng cơ năng của bệnh nhân trước điều trị là 48,6 ± 15,2 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 77,8 ± 9,5 (điểm). Điểm số trung bình đánh giá chất lượng cuộc sống về tình trạng tinh thần của bệnh nhân trước điều trị là 45,6 ± 17,5 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 71,4 ± 11,9 (điểm). Điểm số trung bình đánh giá sự cải thiện chất lượng cuộc sống về tình trạng sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân trước điều trị là 42,0 ± 16,8 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 67,6 ± 12,3 (điểm). Điểm số trung bình đánh giá sự cải thiện chất lượng cuộc sống về mối quan hệ xã hội của bệnh nhân trước điều trị là 56,9 ± 16,3 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 63,6 ± 13,6 (điểm). Điểm số trung bình đánh giá sự cải thiện chất lượng cuộc sống về bệnh tật ảnh hưởng đến tình trạng kinh tế của bệnh nhân trước điều trị là 76,8 ± 12,9 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 92,4 ± 5,1 (điểm). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

­3.3.1 Tác dụng không mong muốn của bài thuốc trên lâm sàng.

Bảng 3.12. Tác dụng không mong muốn của bài thuốc trên lâm sàng (n=50)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Triệu chứng** | **Số bệnh nhân** | **Tỷ lệ (%)** |
| Dị ứng, mẩn ngứa | 0 | 0 |
| Đau đầu, chóng mặt | 0 | 0 |
| Rối loạn tiêu hoá | 0 | 0 |
| Khác: đầy bụng, ợ mùi thuốc… | 5 | 10,0 |

***Nhận xét***: Qua theo dõi lâm sàng thấy không có bệnh nhân nào dị ứng mẩn ngứa, đau đầu, chóng mặt, rối loạn tiêu hóa. Có 5 bệnh nhân phàn nàn khi có triệu chứng đầy bụng, ợ mùi thuốc, chiếm 10,0%.

3.3.2 Tác dụng không mong muốn của bài thuốc trên cận lâm sàng

Bảng 3.13. Tác dụng không mong muốn của bài thuốc trên các chỉ số

 cận lâm sàng (n=50)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | **D0** | **D30** | **D60** | **p1** | **p2** |
| Ure (mmol/l) | 4,47 ± 1,02 | 4,50 ± 1,13 | 4,51 ± 1,12 | > 0,05 | > 0,05 |
| Creatinin(umol/l) | 85,6 ± 10,8 | 84,5 ± 12,6 | 83,8 ± 13,1 | >0,05 |

***Nhận xét***: Sự thay đổi ure và creatinin trước, trong và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

4.1.1 Đặc điểm về tuổi

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 51,5 ± 11,7 tuổi, cao nhất là 77 tuổi, thấp nhất là 29 tuổi, số bệnh nhân viêm gan do rượu gặp nhiều nhất ở nhóm tuổi 50 - 59, chiếm 30,0%; nhóm tuổi ≥60 chiếm 26,0%, tuổi 40 – 49 và 30 – 39 tuổi chiếm tỷ lệ tương tự 22,0% và 20,0%. Như vậy độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của các tác giả Hoàng Trọng Thảng (47,4 ± 9,8 tuổi) [8], Nguyễn Thị Dụ (47 ± 11 tuổi) [4], nhưng thấp hơn nghiên cứu của A. Jack Lopez (52,65 ± 13,23 tuổi) [12], nguyên nhân có thể là do nghiên cứu của Hoàng Trọng Thảng và Nguyễn Thị Dụ nghiên cứu về bệnh gan do rượu nói chung, còn nghiên cứu này chỉ đề cập tới những bệnh nhân viêm gan do rượu.

4.1.2. Về tiền sử uống rượu

 Thời gian uống trung bình là 17,8 ± 5,4 năm, thời gian uống ngắn nhất là 4,5 năm, lâu nhất là 33 năm, số bệnh nhân uống 11-20 năm chiếm tỷ lệ cao nhất (50%). Thời gian uống rượu trung bình của bệnh nhân tương đương trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Dụ trên những bệnh nhân có bệnh cấp tính do nghiện rượu (15,7± 7,7 năm) [4]. Tuy trong những bệnh nhân nghiên cứu có một số bệnh nhân có thời gian uống rượu nhiều năm nhưng uống rượu không thường xuyên với số lượng vừa phải, vì vậy chưa thấy có dấu hiệu xơ gan.

4.2. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA BÀI THUỐC

4.2.1. Hiệu quả điều trị trên lâm sàng

Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều thuộc thể can khí uất kết theo chẩn đoán của YHCT. Triệu chứng chủ yếu: tinh thần uất ức, ngực sườn đầy tức, bụng chướng đầy không muốn ăn, ợ hơi, người mệt, đại tiện táo hoặc nát, ăn uống kém, miệng đắng, buồn nôn, sắc mặt vàng hoặc sạm tối… Qua nghiên cứu cho thấy bài thuốc có hiệu quả rõ rệt trên các triệu chứng lâm sàng:

Trước điều trị triệu chứng mệt mỏi gặp ở 100% bệnh nhân, triệu chứng chán ăn gặp ở 94,0% bệnh nhân, sau 1 tháng điều trị tỷ lệ các triệu chứng này lần lượt là 52,0% và 42,0%; sau 2 tháng điều trị không còn bệnh nhân nào có triệu chứng mệt mỏi, chỉ còn 6,0% bệnh nhân có triệu chứng chán ăn; Trước điều trị triệu chứng đau tức hạ sườn phải gặp ở 68,0% bệnh nhân, rối loạn đại tiện gặp ở 28,0% bệnh nhân; buồn nôn, nôn gặp với tỷ lệ thấp hơn, lần lượt là 4,0 và 2,0%. Sau điều trị 1 tháng các triệu chứng trên đều giảm: triệu chứng đau tức hạ sườn phải, gan to, rối loạn đại tiện, chiếm tỷ lệ lần lượt là 24,0%, 24,0%, 8,0% và 8,3%, chỉ còn 1 bệnh nhân buồn nôn nhưng không còn bệnh nhân nào nôn nữa; Sau điều trị 2 tháng, triệu chứng đau tức hạ sườn phải chiếm tỷ lệ rất thấp, với 2,0% và không còn bệnh nhân nào rối loạn đại tiện và gan to.

Có thể thấy hiệu quả rõ rệt của bài thuốc qua sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng, các triệu chứng giảm rõ sau tuần thứ 4 trở đi, đạt hiệu quả cao rõ rệt sau 8 tuần (2 tháng) điều trị.

Bảng 4.1: So sánh về thành phần của các bài thuốc YHCT điều trị viêm gan do rượu

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tác giả nghiên cứu** | **An Thị Dung** | **Mao Tổ Quán****(Mao zu Guan)** | **Chu Tiểu Khu (Chu Xiao Qu)** | **Từ Xuân Vinh (Xu Chun Rong)** |
| Bài thuốc | Tiêu dao tán gia vị  | Cát hoa giải tỉnh thang [44] | Nhị tử thanh can thang [45] | Giải tửu hộ can thang [46] |
| Thành phần bài thuốc | Sài hồ bắc, Bạch thược,Bạch linh, Bạch truật, Đương quy, Cam thảo dây, Xích thược, Đảng sâm, Ngũ vị tử, Chỉ xác, Nhân trần,  | Cát hoa, Đảng sâm, Bạch truật, Can khương, Cam thảo, Sa nhân, Bạch đậu khấu, Mộc hương, Trần bì, Thanh bì, Thần khúc, Trạch tả, Phục linh, Trư linh. | Quyết minh tử, Chỉ tử, Sài hồ, Sơn tra, Uất kim, Bán hạ, Trúc nhự, Lô căn, Trạch tả, Phục linh, Bạch truật, Đại hoàng chế. | Cát hoa, Cát căn, Liên kiều, Xương bồ, Sinh cam thảo, Nhân trần, Cốt khí củ, Sài hồ. |

So sánh thành phần của bài thuốc “Tiêu giao tán gia vị” với các bài thuốc YHCT khác trong điều trị triệu chứng lâm sàng bệnh viêm gan rượu:

- Bài “Tiêu dao tán gia vị” dựa trên cơ sở bài thuốc cổ phương Tiêu dao tán, giáo sư Lưu Phượng Bân (Trung Quốc) [47] đã sử dụng phương pháp gia giảm, tạo thành bài thuốc Tiêu dao tán gia vị điều trị viêm gan rượu cho hiệu quả cao trên lâm sàng. Bài thuốc dùng sài hồ để sơ can giải uất. Đương quy, bạch thược để dưỡng huyết nhu can qua đó trợ giúp tác dụng sơ can của sài hồ. Dùng bạch truật, bạch linh để bổ trung, trừ thấp, cam thảo ích khí kiện tỳ dưỡng vị. Lại thêm Nhân trần vị ngọt tính lương có tác dụng thoái hoàng, thanh trừ nhiệt độc uất trệ. Đẳng sâm để ích khí dưỡng vị, bù đắp các hao tổn của chính khí do thấp nhiệt gây ra. Xích thược tán ứ chỉ thống, chỉ xác sơ can lý khí chỉ thống. Có thể thấy bài thuốc đã cải thiện rất tốt các triệu chứng lâm sàng do can khí uất kết gây ra như đau tức hạ sườn, đầy trướng bụng buồn nôn, ăn kém, mệt mỏi, đại tiện táo hoặc nát.

- Cát hoa giải tỉnh thang [44]: Chủ dược của bài thuốc là cát hoa, có vị ngọt hơi đắng, tính mát, có tác dụng giải rượu, thanh nhiệt, chữa sốt, chán ăn, nôn ra nước chua, thổ huyết…Đảng sâm, bạch truật, cam thảo, sa nhân có tác dụng kiện tỳ; bạch đậu khấu, mộc hương, sa nhân, trần bì, thanh bì có tác dụng hành khí, trị vị quản trướng đầy, trừ thấp trệ, chỉ ẩu. Can khương giải rượu, chỉ ẩu. Thần khúc tác dụng tiêu đạo. Trạch tả, phục linh, trư linh có tác dụng lợi niệu trừ thấp.

Bài thuốc thiên về chủ trị giải say rượu, kiện tỳ, trừ nôn đờm nghịch, ngực và bụng đầy chướng. Có thể thấy qua nghiên cứu, bài thuốc cải thiện rất tốt các triệu chứng mệt mỏi, đầy trướng hơi, đại tiện lỏng, miệng khô.

- Nhị tử thanh can thang [45]: Bài thuốc lấy 2 vị quyết minh tử và chi tử làm chủ dược. Quyết minh tử có tác dụng thanh can, minh mục, thăng tán phong nhiệt, trợ can khí, tiêu thũng độc. Chi tử có tác dụng thanh can hỏa, trị vàng da do thấp nhiệt. Trong bài còn có: Sài hồ có tác dụng sơ can lý khí, thấu tà thăng dương, sơ tán khí uất. Trúc nhự, bán hạ, sơn tra có tác dụng thanh nhiệt trừ thấp tiêu đàm, tiêu thực. Lô căn thanh nhiệt tả hỏa, Trạch tả, phục linh lợi niệu trừ thấp nhiệt, đại hoàng tả thực nhiệt chữa hoàng đản. Bạch truật kiện tỳ trừ thấp. Có thể thấy bài thuốc thiên về thanh can hỏa trừ thấp thoái hoàng.

- Giải tửu hộ can thang [46]: trong bài dùng cát hoa có tác dụng giải rượu, thanh nhiệt, chữa sốt, chán ăn, nôn ra nước chua, thổ huyết. Cát căn, liên kiều thanh nhiệt, sinh tân, chỉ tả. Xương bồ có tác dụng khai khiếu tỉnh thần, hóa thấp hòa vị, báng đầy do thấp (thấp trở bĩ mãn). Nhân trần thanh nhiệt, trừ thấp thoái hoàng. Hổ trượng lợi niệu, thông kinh, giải độc. Sinh cam thảo giải độc, thanh nhiệt. Sài hồ có tác dụng sơ can lý khí, thấu tà thăng dương, sơ tán khí uất. Bài thuốc thiên về chủ trị giải rượu, tỉnh thần, thanh nhiệt giải ngộ độc rượu.

Có thể thấy 4 bài thuốc đều điều trị viêm gan do rượu nhưng có thành phần rất khác nhau, chủ trị các thể rất khác nhau của viêm gan do rượu. Bài thuốc “Cát hoa giải tỉnh thang” và “giải tửu hộ can thang” thiên về giải say rượu, trừ nôn, tỉnh thần. Bài “Nhị tử thanh can thang” chủ trị thể can đởm thấp nhiệt, bài “Tiêu dao tán gia vị” chủ trị thể can khí uất kết có kiêm huyết ứ, trên lâm sàng đây là một trong những thể thường gặp nhất trong bệnh viêm gan do rượu.

4.2.2. Bàn luận về cơ chế tác dụng bài thuốc theo dược lý YHHĐ:

Một số các vị thuốc trong bài thuốc đã được nghiên cứu về hoạt chất theo nghiên cứu dược lý học hiện đại:

 Sài hồ: Tác dụng hạ nhiệt, an thần, giảm đau, tác dụng như corticoid kháng viêm; bảo vệ gan, lợi mật, tăng cường miễn dịch, tăng khả năng tổng hợp protein của chuột…

Bạch thược: Tác dụng bảo vệ tế bào gan, làm hạ men gan, giải độc, tác dụng ức chế trung khu thần kinh nên có tác dụng an thần, giảm đau, tăng cường miễn dịch cơ thể theo cả 2 con đường tế bào và thể dịch.

Bạch linh: Tác dụng lợi niệu: Liều ngâm chiết suất 25% Phục linh tiêm vào bụng thỏ với liều 0,5g/kg cân nặng, xuất hiện tác dụng lợi tiểu.

Bạch truật: Tác dụng bảo vệ gan, tăng cường miễn dịch và chống oxy hoá.

Đương quy: Chống oxy hoá và thanh trừ gốc tự do, tăng cường đáp ứng miễn dịch theo cả 2 con đường miễn dịch tế bào và dịch thể; Bảo vệ và hồi phục chức năng tế bào gan.

Nghiên cứu cho thấy tác dụng làm hạ men gan, cải thiện chức năng gan của bài thuốc trên một số chỉ tiêu cận lâm sàng.

***4.2.2.1 Chỉ số Maddrey***

 Sau điều trị, chỉ số Maddrey giảm không nhiều là do trước điều trị chỉ số Maddrey không cao (bệnh nhân có Maddrey cao nhất là 30 điểm), có 02 trường hợp chỉ số Maddrey không thay đổi trước và sau điều trị, chiếm 4,0%. 02 bệnh nhân này đều có chỉ số Maddrey trước điều trị thấp ≤ 25 điểm.

Theo nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài những bệnh nhân xơ gan do rượu nhập viện có tỷ lệ tử vong khoảng 15%, trong đó những bệnh nhân xơ gan có điểm Maddrey ≥ 32 điểm có tỷ lệ tử vong 30 ngày trên 45% (30-50%), thời gian nằm viện tỷ lệ thuận với mức độ tăng của điểm Maddrey. Bệnh nhân có điểm Maddrey càng cao thì thời gian nằm viện càng kéo dài. Sheth (2002) thấy trong nghiên cứu của ông thời gian nằm viện trung bình là 5 ngày (thấp nhất là 1 ngày, nhiều nhất là 66 ngày), và ông cũng nhận thấy có sự khác biệt về thời gian nằm viện giữa nhóm bệnh nhân có điểm Maddrey > 32 điểm và < 32 điểm [33]. Bên cạnh sử dụng thang điểm Maddrey trong tiên lượng bệnh nhân xơ gan, nhiều tác giả trên thế giới đã ứng dụng thang điểm Maddrey để xác định thời điểm điều trị cho bệnh nhân viêm gan rượu. Theo Ellis, Adler trong trường hợp DF > 32 điểm, cần điều trị Corticosteroids để làm giảm tỷ lệ tử vong cho bệnh nhân [7]. Catherine và cộng sự (1989), điều trị corticoid cho 35 bệnh nhân có điểm Maddrey > 32 điểm, với liều 32mg/ngày x 28 ngày, rồi 16mg/ngày x 7 ngày, rồi 8 mg/ngày x 7 ngày thấy tỷ lệ tử vong chỉ là 2/35 bệnh nhân, trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm không được điều trị bằng corticoid là 11/31 bệnh nhân [27]. Ngoài corticoid, nhiều thuốc kháng viêm khác cũng đã được sử dụng ở bệnh nhân xơ gan rượu có điểm Maddrey >32 điểm và đã cho thấy những hiệu quả nhất định. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tiến hành trên 101 bệnh nhân đã chỉ ra hiệu quả làm giảm tỷ lệ tử vong của những bệnh nhân xơ gan có điểm Maddrey >32 điểm được điều trị bằng pentoxifylline. Một thử nghiệm lâm sàng khác tiến hành trên 19 trung tâm của Pháp cho 36 bệnh nhân được sinh thiết gan khẳng định viêm gan rượu và có điểm Maddrey >32 điểm, chia làm 2 nhóm điều trị, một nhóm điều trị bằng prednislon 40mg/ngày trong 4 tuần, một nhóm điều trị kết hợp pednisolon và infliximab. Kết quả có 7 bệnh nhân tử vong ở nhóm điều trị phối hợp, và 3 bệnh nhân tử vong ở nhóm điều trị corticoid đơn thuần. [27].

Trong nghiên cứu ban đầu này chúng tôi chủ động chọn các bệnh nhân viêm gan rượu ở mức độ nhẹ và vừa, chủ yếu ở bệnh nhân viêm gan rượu có chỉ số Maddrey <32. Điều này phù hợp với ứng dụng của bài thuốc “Tiêu dao tán gia vị” còn dè dặt ở bệnh nhân viêm gan rượu nặng tương ứng với chỉ số Maddrey >32. Một điều rất rõ ràng trong nghiên cứu ban đầu của chúng tôi, thông qua chỉ số Maddrey giảm sau khi dùng bài thuốc “Tiêu dao tán gia vị” tuy mức độ giảm không nhiều do điểm DF ban đầu trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi không cao, nhưng đây cũng có thể coi là một bằng chứng khách quan của y học hiện đại hỗ trợ để đánh giá tác dụng của bài thuốc “Tiêu dao tán gia vị”.

Cùng với sự thay đổi của DF (giảm có ý nghĩa sau điều trị) cùng với sự cải thiện các triệu chứng cận lâm sàng AST, ALT, GGT, Bilirubin là những chỉ số có thể định lượng được để đánh giá hiệu quả của bài thuốc.

***4.2.2.2 Thay đổi về xét nghiệm sinh hóa***:

- AST trung bình trước điều trị là 347,16 ± 49,48 UI/l; giá trị này thấp hơn trong nghiên cứu của Hoàng Trọng Thảng (359,73 ± 48,67 UI/L) [8]. Do nghiên cứu của Hoàng Trọng Thảng n nhỏ (n= 22), lại có cả những BN nặng (có phù và xuất huyết), trong khi nghiên cứu này chỉ chọn những BN có Maddrey < 32.

Sau điều trị 1 tháng AST trung bình giảm xuống 201,12 ± 40,44 UI/L; Sau điều trị 2 tháng AST trung bình giảm xuống còn 35,76 ± 4,72 UI/l. AST trung bình sau điều trị 1 tháng và 2 tháng đều giảm so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Bảng 4.2: So sánh hiệu quả điều trị viêm gan do rượu của các bài thuốc YHCT dựa trên các chỉ số CLS

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tác giả nghiên cứu** | **An Thị Dung** | **Mao Tổ Quán (Mao zu Guan)** | **Chu Tiểu Khu (Chu Xiao Qu)** | **Từ Xuân Vinh (Xu Chun Rong)** |
| Bài thuốc | Tiêu dao tán gia vị | Cát hoa giải tỉnh thang [44] | Nhị tử thanh can thang [45] | Giải tửu hộ can thang [46] |
| Số lượng BN | n =50 | n =31 | n = 52 | n = 30 |
| Thời gian ĐT | 8 tuần | 4 tuần | 8 tuần | 4 tuần |
| AST (UI/l) | Trước ĐT | 347,16 ± 49,48  | 220,25 ± 27,91 | 135,4 ± 42,6 | 132,51 ± 41,91 |
| Sau ĐT | 35,76 ± 4,72 | 48,12 ± 22,15 | 42,9 ± 25,2 | 40,92 ± 19,54 |
| ALT (UI/l) | Trước ĐT | 320,50 ± 59,73 | 100,02 ± 21,01 | 105,1 ± 37,4 | 120,37 ± 36,71 |
| Sau ĐT | 32,64 ± 6,28 | 40,12 ± 18,05 | 44,7 ± 21,1 | 40,69 ± 15,47 |
| GGT (UI/l) | Trước ĐT | 571,56 ± 124,39 | 168,94 ± 41,96 | 157,8 ± 70,7 | 180,49 ± 81,24 |
| Sau ĐT | 84,94 ± 12,53 | 147,51 ± 32,12 | 78,7 ± 39,6 | 70,45 ± 20,17 |
| Bil TPµmol/l | Trước ĐT | 35,78 ± 7,16 | 79,56 ± 16,82 | 52,3 ± 13,5 | 61,43 ± 16,21 |
| Sau ĐT | 28,88 ± 5,558 | 16,51 ± 3,12 | 17,8 ± 7,2 | 18,75 ± 8,34 |

Theo các chỉ số trong bảng 4.2 có thể thấy trong nghiên cứu này AST trước điều trị tăng với mức độ vừa phải, nhưng cao hơn so với nghiên cứu của Chu Tiểu Khu và Từ Xuân Vinh; nhưng AST sau điều trị lại thấp hơn [44].

- ALT trung bình trước điều trị là 320,50 ± 59,73 UI/l; cao hơn trong nghiên cứu của Hoàng Trọng Thảng (95,23 ± 24,81 UI/L) [8]. Sự khác biệt này do đối tượng nghiên cứu khác nhau, nghiên cứu của Hoàng Trọng Thảng n nhỏ (n= 22), lại có cả những BN nặng (có cả BN phù và xuất huyết), trong khi nghiên cứu của chúng tôi bước đầu chỉ chọn những BN viêm gan do rượu mức độ nhẹ tương ứng với BN có Maddrey < 32 [9].

ALT trung bình sau điều trị 1 tháng là 174,26 ± 42,94 UI/l; Sau điều trị 2 tháng ALT trung bình là 32,64 ± 6,28 UI/l; 100% bệnh nhân có ALT trong giới hạn 40 -100 UI/L.ALT trung bình sau điều trị 1 tháng và 2 tháng đều giảm so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Điều này chứng tỏ hiệu quả điều trị hạ men gan của bài thuốc.

- GGT trung bình trước điều trị là 571,56 ± 124,39 UI/l; Giá trị GGT trung bình trước điều trị thấp hơn so với nghiên cứu của Hoàng Trọng Thảng trên bệnh nhân viêm gan do rượu (636,29 ± 191,01 UI/l) [8]; và thấp hơn so với nghiên cứu của Ngô Chí Hiếu trên những bệnh nhân có hội chứng cai rượu (915,5 ± 817,3 UI/l) [9].

GGT trung bình sau 1 tháng điều trị giảm xuống 416,10 ± 97,45 UI/l; sau 2 tháng điều trị giảm còn 84,94 ± 12,53 UI/l. Có thể thấy GGT trung bình sau điều trị 1 tháng giảm ít, sau điều trị 2 tháng GGT trung bình giảm rõ rệt so với trước điều trị, sự khác biệt sau 1 tháng và 2 tháng đều có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Do trong nghiên cứu này hầu hết các bệnh nhân nghiện rượu kéo dài nên GGT tăng cao, thời gian bán hủy của GGT dài (>3 tuần) nên GGT trung bình sau điều trị 1 tháng còn cao và sau 2 tháng giá trị này vẫn cao hơn so với trị số bình thường.

- Bilirubin TP trung bình huyết thanh trước điều trị là 35,78 ± 7,16 (µmol/L). Kết quả của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Hoàng Trọng Thảng (52,68 ± 18,65 µmol/L) [8]. Do bệnh nhân trong nghiên cứu của Hoàng Trọng Thảng có tình trạng bệnh nặng hơn. Giá trị này cũng thấp hơn nghiên cứu của Mao Tổ Quán (79,56 ± 16,82 µmol/L), nghiên cứu của Chu Tiểu Khu (52,3 ± 13,5 µmol/L) và nghiên cứu của Từ Xuân Vinh (61,43 ± 16,21 µmol/L).

Bilirubin TP trước điều trị thấp hơn các tác giả khác do tiêu chuẩn chọn bệnh nhân của nghiên cứu là Maddrey < 32 nên các bệnh nhân có Bilirubin TP tăng quá cao dẫn đến chỉ số DF ≥ 32 đã bị loại khỏi nghiên cứu.

Bilirubin TP huyết thanh sau 1 tháng điều trị là 32,82 ± 5,13 (µmol/L); sau 2 tháng điều trị là 28,88 ± 5,58 (µmol/L). Bilirubin TP huyết thanh sau điều trị 1 tháng giảm ít so với trước điều trị, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05; Bilirubin TP huyết thanh sau điều trị 2 tháng giảm so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bilirubin TP trung bình huyết thanh sau điều trị 2 tháng còn cao hơn so với trị số bình thường. Điều này phản ánh tổn thương mạn tính cả tế bào ống mật và tế bào nhu mô gan ở những người nghiện rượu, dẫn đến ứ mật kéo dài. Tuy nhiên, Bilirubin TP trung bình huyết thanh sau 2 tháng giảm nhiều so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

- Albumin huyết thanh trước điều trị là 28,22 ± 5,58 (g/l); Albumin huyết thanh trung bình sau điều trị 1 tháng là 32,32 ± 2,10 (g/l); sau điều trị 2 tháng là 40,18 ± 2,47 (g/l). Albumin huyết thanh sau điều trị 1 tháng, 2 tháng tăng so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Do trong quá trình điều trị, ngoài việc bỏ rượu hoàn toàn bệnh nhân còn được tăng cường bổ sung chế độ dinh dưỡng hợp lý. Tuy nhiên tổn thương gan là mạn tính do đó sự tăng Albumin sau 1 tháng điều trị là không nhiều, sau 2 tháng điều trị Albumin tăng rõ hơn. Albumin là một chỉ số trong bảng tiên lượng xơ gan theo Child Pugh đánh giá suy gan trong một thời gian dài do đó với thời gian nghiên cứu trong 2 tháng, chức năng gan chưa thể thay đổi được rõ rệt. Tuy nhiên giá trị này có ý nghĩa đánh giá sự hồi phục chức năng gan và vai trò của dinh dưỡng trong điều trị.

- Tỷ lệ Prothrombin trung bình trước điều trị là 58,22 ± 4,73 (%). Tỷ lệ Prothrombin của chúng tôi cao hơn trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Dụ trên các bệnh nhân bị bệnh cấp tính do rượu (51,4 ± 24,4 (%)) [4], và ở giới hạn thấp của trị số bình thường, điều này phản ánh sự suy giảm chức năng gan nói chung, và không đặc trưng cho bệnh nhân viêm gan do rượu.

Tỷ lệ Prothrombin trung bình sau điều trị 1 tháng là 71,58 ± 3,60 (%), sau điều trị 2 tháng là 82,54 ± 2,57(%). Tỷ lệ Prothrombin trung bình sau điều trị 1 tháng, 2 tháng đều tăng so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p <0,05.

Tuy không đặc trưng cho tổn thương gan do rượu nhưng tỷ lệ Prothrombin tăng so với trước điều trị cũng phản ánh sự hồi phục của chức năng gan.

***4.2.2.3. Về xét nghiệm huyết học***

- Giá trị trung bình hồng cầu trước điều trị là 4,40 ± 0,59 (T/l); sau điều trị 1 tháng là 4,76 ± 0,46 (T/l), sau điều trị 2 tháng là 5,25 ± 0,31 (T/l). Sự khác biệt về giá trị HC trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Giá trị này trong giới hạn bình thường và cao hơn trong nghiên cứu của Ngô Chí Hiếu trên những bệnh nhân có hội chứng cai rượu (trước điều trị: 3,87 ± 0,595 T/l; sau điều trị 3,576 ± 0,589 T/l) [9]. Giá trị này cũng cao hơn trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Song Thao trên những bệnh nhân xơ gan do rượu (3,2 ± 0,65 T/l) [39]. Có sự khác biệt rõ rệt này là do tuy đều nghiên cứu trên những bệnh nhân có nghiện rượu nhưng việc chọn đối tượng trong các nghiên cứu này lại rất khác nhau.

- Giá trị trung bình của MCV trước điều trị là 72,56 ± 4,22 (fl), sau điều trị 1 tháng là 82,96 ± 5,68 (fl), sau điều trị 2 tháng là 105,50 ± 7,92 (fl); Có thể nhận thấy trong nghiên cứu này giá trị trung bình của MCV trước và sau điều trị đều tăng so với giá trị bình thường, sự khác biệt trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05. MCV tăng tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thị Song Thao trên những bệnh nhân xơ gan có nghiện rượu (97,2 ± 9,2 fl) [39]; và tương đương với nghiên cứu của tác giả Mundle G trên những bệnh nhân nghiện rượu (96,4 fl) [22].

Giá trị MCV trung bình cũng như tỷ lệ bệnh nhân có MCV tăng trên 95 (fl) phù hợp với các tài liệu kinh điển về bệnh lý gan do rượu, nguyên nhân là do tác động trực tiếp của rượu lên tủy xương, sự thiếu hụt acid folic, vitamin B12, chứng tỏ thiếu máu trên những bệnh nhân nghiện rượu là thiếu máu HC to. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu của MCV trong việc phát hiện các bệnh nhân phụ thuộc rượu, tuy nhiên độ nhạy của xét nghiệm này thay đổi theo từng tác giả. Theo tác giả Mundle G, độ nhạy của MCV là 48%, theo Rublo M giá trị này là 64%, theo Munkes J. ở nam độ nhạy của MCV là 41%, ở nữ là 71%. Tuy độ nhạy của xét nghiệm này không cao nhưng nó vẫn được sử dụng như là một trong các marker để phát hiện các bệnh nhân phụ thuộc rượu.

* Sự thay đổi các giá trị trung bình của bạch cầu và tiểu cầu trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê (p>0,05) và đều trong giới hạn bình thường.

4.2.3. Bàn luận về cơ chế tác dụng bài thuốc theo YHCT

 Qua theo dõi lâm sàng điều trị bằng phương pháp Nimodipin cho thấy: sau 60 ngày điều trị, toàn bộ bệnh nhân có biểu hiện điều trị có hiệu quả trên lâm sàng, trong đó bệnh nhân khỏi bệnh trên lâm sàng là 4 bệnh nhân chiếm 8% trong tổng số bệnh nhân nghiên cứu và có hiệu quả rõ rệt là 38 bệnh nhân chiếm 76% trên tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Như vậy có thể thấy bài thuốc đã cải thiện rất tốt các triệu chứng lâm sàng do can khí uất kết gây ra được đánh giá bằng phương pháp Nimodipin như: đau vùng mạn sườn, gan lách to, vàng da, vàng mắt, đại tiện phân nát, buồn nôn, dễ cáu gắt, ăn kém, mệt mỏi... Điều này được giải thích theo YHCT là do tác dụng của từng vị thuốc trong bài lên thể bệnh nghiên cứu. Bài thuốc dùng sài hồ để sơ can giải uất. Đương quy, bạch thược để dưỡng huyết nhu can qua đó trợ giúp tác dụng sơ can của sài hồ. Dùng bạch truật, bạch linh để bổ trung, trừ thấp, cam thảo ích khí kiện tỳ dưỡng vị. Lại thêm Nhân trần vị ngọt tính lương có tác dụng thoái hoàng, thanh trừ nhiệt độc uất trệ. Đẳng sâm để ích khí dưỡng vị, bù đắp các hao tổn của chính khí do thấp nhiệt gây ra. Xích thược tán ứ chỉ thống, chỉ xác sơ can lý khí chỉ thống.

4.2.4. Hiệu quả về sự cải thiện chất lượng cuộc sống

 Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân viêm gan mạn không chỉ bị suy giảm bởi các triệu chứng lâm sàng mà còn bị ảnh hưởng bởi những vấn đề tâm lý, tác dụng ngoài ý muốn của thuốc điều trị và sự cô lập về mặt xã hội. Các yếu tố thể lực và tâm lý khiến bệnh nhân rút dần khỏi những hoạt động và tiếp xúc xã hội và mất đi các quan hệ xã hội. Khi bệnh tình tăng nặng bệnh nhân thường lo lắng về khả năng chết sớm của mình, điều này dẫn đến trầm cảm, rối loạn giắc ngủ và lo âu. Vì vậy, suy giảm chất lượng cuộc sống là một vấn đề gắn liền với viêm gan mạn.

 Trong nghiên cứu của chúng tôi điểm số đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân được đánh giá thông qua bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống dành cho bệnh nhân viêm gan mạn tính. Các chỉ số đánh giá chủ yếu về các triệu chứng vùng bụng, triệu chứng toàn thân, cảm giác mệt mỏi, các hoạt động hàng ngày, các vấn đề tinh thần và tình trạng lo lắng về bệnh tật của bệnh nhân. Trong đó điểm số về các hoạt động hàng ngày và vấn đề tinh thần cũng như tình trạng lo lắng về bệnh tật của bệnh nhân được cải thiện nhiều nhất. Điểm số trung bình về sự cải thiện hoạt động hàng ngày của bệnh nhân trước điều trị là 37,1 ± 23,8 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 61,9 ± 16,3 (điểm). Điểm số trung bình về sự cải thiện các vấn đề tinh thần của bệnh nhân trước điều trị là 43,4 ± 20,2 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 60,0 ± 16,1 (điểm). Điểm số trung bình về sự cải thiện tình trạng lo lắng bệnh tật của bệnh nhân trước khi điều trị là 45,4 ± 23,7 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 68,3 ± 10,6 (điểm). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Đối với điều tra chất lượng cuộc sống theo YHCT: Điểm số trung bình đánh giá sự cải thiện chất lượng cuộc sống về các triệu chứng cơ năng của bệnh nhân trước điều trị là 48,6 ± 15,2 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 77,8 ± 9,5 (điểm). Điểm số trung bình đánh giá chất lượng cuộc sống về tình trạng tinh thần của bệnh nhân trước điều trị là 45,6 ± 17,5 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 71,4 ± 11,9 (điểm). Điểm số trung bình đánh giá sự cải thiện chất lượng cuộc sống về tình trạng sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân trước điều trị là 42,0 ± 16,8 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 67,6 ± 12,3 (điểm). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Có thể thấy sự cải thiện về điểm số trước và sau điều trị về triệu chứng cơ năng, tình trạng tinh thần và sinh hoạt hàng ngày là tương đương nhau. Điều này có thể do sự cải thiện về các triệu chứng cơ năng trong quá trình điều trị khiến cho bệnh nhân có niềm tin vào bài thuốc, tinh thần giảm bớt sự lo lắng về bệnh tật. Sự cải thiện điểm số về quan hệ xã hội và bệnh tật ảnh hưởng đến tình trạng kinh tế là không nhiều.Điểm số trung bình đánh giá sự cải thiện chất lượng cuộc sống về mối quan hệ xã hội của bệnh nhân trước điều trị là 56,9 ± 16,3 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 63,6 ± 13,6 (điểm). Điểm số trung bình đánh giá sự cải thiện chất lượng cuộc sống về bệnh tật ảnh hưởng đến tình trạng kinh tế của bệnh nhân trước điều trị là 76,8 ± 12,9 (điểm), sau 2 tháng điều trị là 92,4 ± 5,1 (điểm). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Điều này có thể do các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều có trình độ dân trí cao, có sự hiểu biết nhất định về bệnh tật, có chuẩn bị về kinh tế nên điểm số trước điều trị của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi không quá thấp.

Điều này đã chứng tỏ sự hài lòng và sự tin tưởng của bệnh nhân vào hiệu quả điều trị của bài thuốc.

4.3. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA BÀI THUỐC

Qua theo dõi lâm sàng cho thấy không có bệnh nhân nào có triệu chứng dị ứng mẩn ngứa, đau đầu, chóng mặt, rối loạn tiêu hóa. Có 05 bệnh nhân phàn nàn đầy bụng, ợ mùi thuốc, sau 03 ngày uống thuốc, triệu chứng này hết và bệnh nhân vẫn tiếp tục điều trị.

Không có sự thay đổi ure và creatinin trước và sau điều trị (p>0,05)

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu tác dụng của bài thuốc “Tiêu dao tán gia vị” trên 50 bệnh nhân viêm gan rượu thể Can khí uất kết theo YHCT, chúng tôi có thể rút ra một số kết luận sau:

- Bài thuốc “Tiêu dao tán gia vị” có hiệu quả làm giảm hoặc hết các triệu chứng lâm sàng rõ rệt .

- Bài thuốc “Tiêu dao tán gia vị” có tác dụng cải thiện chức năng gan trên các chỉ số cận lâm sàng

- Bài thuốc “Tiêu dao tán gia vị” có tác dụng làm giảm chỉ số Maddrey ở đa số bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

- Bài thuốc có tác dụng cải thiện điểm số chất lượng cuộc sống của người bệnh.

 - Bài thuốc không gây các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng.

KIẾN NGHỊ

1. Cần tiếp tục nghiên cứu bài thuốc “Tiêu dao tán gia vị” rộng rãi trên các nhóm tuổi và nghề nghiệp khác nhau và mở rộng trên đối tượng là nữ giới với cỡ mẫu lớn hơn.
2. Có thể nghiên cứu gia thêm một số vị thuốc để làm tăng tác dụng của bài thuốc cũng như mở rộng tác dụng của bài thuốc đối với các thể lâm sàng khác theo y học cổ truyền.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anastasios A. (2007), “Alcoholic Hepatitis”, *Gastroenterology, eMedicine Specialties,* vol 102(4), pp. 761-766
2. Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Dan L. Longo (2008), “Alcoholic Liver Disease”,*Harrison's Principles of Internal Medicine 17 th Edition*,  part 13, Section 2, Chapter 301
3. Hoàng Bảo Châu (2006), “Nội khoa học cổ truyền”, Nhà xuất bản y học, tr 560-569
4. Nguyễn Thị Dụ, Nguyễn Trung Cấp (2005), “Các bênh lý cấp tính ở người nghiện rượu tại khoa Hồi sức cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai”, *Tạp chí Y học Việt Nam,* tập 306, số 1- 2005, tr 18- 25
5. Đại học Y Hà Nội (2005), “Bài giảng Y học cổ truyền”, Tập I, Nhà xuất bản Y học , tr 150 - 239.
6. Đại học Y Hà Nội (2005), “Bài giảng Y học cổ truyền”, Tập II, Nhà xuất bản Y học, tr 103 -105.
7. Elliot Ellis, Douglas G, Adler (2006) “Alcoholic Hepatitis”, *Hospital Physician*, pp 55-60
8. Hoàng Trọng Thảng, Nguyễn Thị Hiền (2006), “Nghiên cứu các đặc điểm lâm sàng, sự biến đổi men transaminase và Gamma transpeptidase ở bệnh gan do rượu”, *Tạp chí Y học Việt nam, Số đặc biệt, tập 329*, tr 160- 167.
9. Ngô Chí Hiếu (2002), “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hồi sức bệnh nhân có hội chứng cai rượu”, *Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội*.
10. Nguyễn Khánh Trạch, Phạm Thị Thu Hồ “Bài giảng nội khoa tâp II (2004)”, *chương tiêu hóa,* nhà xuất bản Y học Hà Nội*,* Tr 193-202
11. Harold H (1998), “Ethanol”, *Toxicologic Emergencies*, 62, pp, 1023 -1048
12. Jack Lopez (2001), “Prevalence and mortality of heavy drinker in a general medical hospital unit”, *Alcohol and alcoholism,* Vol 36, No.4, pp 335 – 338.
13. Jacquelin J,(2003), “Alcoholic liver disease”, *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*, pp, 603 – 615
14. Jenny Sauk, Scott L Friedman (2010), “Prognosis and treatment of ALD”, *http://www.uptodate.com/contents/prognosis-and-treatment-of-alcoholic-liver-disease-and-alcoholic-hepatitis*
15. Nguyễn Nhược Kim (2009), “Phương tễ học”, Nhà xuất bản Y học, tr 52-53
16. Nguyễn Thị Minh Hồng, Nguyễn Nhược Kim (2015) “Đánh giá tác dụng của viên XG1 điều trị bệnh nhân xơ gan do rượu giai đoạn Child- Pugh B”.
17. Phạm Thị Hiền, Trần Ngọc Ánh, Nguyễn Nhược Kim (2015) “Hiệu quả của Sài hồ sơ can thang trong điều trị bệnh viêm gan do rượu”.
18. Kurt C., Kathleen A (1998), “Ethanol”, *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, 34, pp, 475- 490
19. Đỗ Tất Lợi (2005), “Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam”, Nhà xuất bản Y học, tr 33-36, 65-66, 633-634, 654- 657
20. Langlet Philippe “Acute alcoholic hepatitis”

[*http://www.hepatitis.org/hepatalcool\_angl.htm*](http://www.hepatitis.org/hepatalcool_angl.htm)

1. Maddrey W, Boitnott J, Bedine M, et al (1978). “Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis”, *Gastroenterology*; 75: 193–199.
2. Mark E. Mailiard, Micheal F. Sorrel (2001), “Acoholic liver disease”, *Herrisons Principles of internal Medicine*, 15, 1752-1754
3. Mundle G, Ackermann K, Steinle D, Mann K. (1999), “Influence of age, alcohol consumption and abstinence on the sentivity of CDT, GGT and MCV”, *Alcohol and Alcoholism*, Volume 34, number 5, pp 760- 766
4. Philippe Mathurin (2005), “Corticosteroids for alcoholic hepatitis what’s next?”, *Journal of Hepatology 43 (2005) 526-533*
5. Nguyễn Phước Bảo Quân (2006), Siêu âm bụng tổng quát, Nhà xuất bản Y học*,* tr 115 – 234
6. Ravel R. (1997), “Liver and biliary tract test”, *Clinical laboratory medicine, 20 (6), Mosby, New York*, pp. 309 – 319
7. Robert L. Carithers Jr.,Craig J. Mcclain (2010), “Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease”, *9th ed (2010), Volume 2, section IX, chapter 84,* pp 1383-1399
8. Robert S. O’S, Srinivasan D, Arthur J., and the Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2010), “AASLD practice guidelines - Alcoholic Liver Disease”
9. Rosbert S., Srinivansan D, ArthurJ**.**, “Treatment of Alcoholic Hepatitis”, *Clin Liver Dis 9 (2005),*1-20
10. Rublo M, Caballarria J, Deulofeu R (1997), *Alcohol clinical Express Res*, Aug 1997.
11. Scott L. (2007) “Clinical mainifestation and diagnosis of alcohol liver disease”, *Up to date June 2007*
12. Sherlock S, Dooley J. (2002), “Alcohol and the liver”, *disease of liver and biliary tract, Blackwell Publishing*, pp. 381-395
13. Sheth M, Riggs M, Patel T et al (2002). “Utility of the Mayo end-stage liver disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis”,*BMC Gastroenterol*; 2: 2**.**
14. Shiff’s (2003), “Disease of the liver”, pp 902
15. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, et al (2005). “MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis”, *J Hepatol*; 42: 700–706
16. Srinivasan D, Arthur J. McCullough (2012), **“**Diseases of the Liver”, *Part VI “Alcoholic and drug induced Liver disease”, Chapter 26 “Alcoholic Liver Disease”,* pp 657-688
17. Stephen Stewart, Chris Day (2011), “Diseases of the Liver and Biliary System”, *Alcohol and the Liver*, *chapter 25,* pp 507- 519
18. Hoàng Trọng Thảng (2006), **“**bệnh tiêu hóa gan mật”, *Trường đại học Y Huế*, Tr 315-330
19. Nguyễn Thị Song Thao (2008), “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số xét nghiệm cận lâm sàng ở bệnh nhân xơ gan có nghiện rượu”, *Luận văn thạc sỹ y học, Trường đại học y Hà Nội.*
20. Vũ Bằng Đình, Đặng Kim Thanh (2005), “Viêm gan Virus và những hậu quả” , Nhà xuất bản Y học, tr 352-356.
21. Hy Lãn, Hoàng Văn Vinh (2003), “Phát hiện và chữa trị bệnh gan bằng Đông y”, Nhà xuất bản Hà Nội, tr 44-46
22. Viện nghiên cứu y học dân tộc Thượng Hải (1993), “Chữa bệnh nội khoa bằng YHCT Trung Quốc, Nhà xuất bản Thanh Hóa, tr 47-52
23. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D (1999), Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease, Gut, 45, pp 295–300.
24. 毛祖冠, 李生熙, 蒋美珍 (2005), “葛花解醒汤治疗酒精性肝炎临床观察”, 中国中医急症- 2005年9 月第14卷第9期
25. 朱小区, 曹家麟, 吴春明, 欧阳钦 (2008), “二子清肝汤治疗酒精性肝炎5 2 例疗效观察”, 浙江中医杂志 2008 年1 月第43 卷第1 期
26. 徐春荣, 郑羽 , 马健(2010), “解酒护肝汤结合西药治疗酒精性肝炎60例临床研究”, 中国民族民间医药, 2010年第18期
27. 刘玉红(2008).逍遥散加味合甘利欣治疗慢性乙型肝炎生存质量观察. 广州中医药大学. 硕士学位论文)
28. 郑筱萸（2002),中药新药临床研究指导原则，中国医药科技出版社页143-151.

**PHỤ LỤC 1: BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ VIÊM
GAN RƯỢU**

**I THÔNG TIN CHUNG**

|  |  |
| --- | --- |
| **Số vào viện:** ………………………………........................................................................… | **Ngày vào viện:** ………………………………...................................................................... |
| **Lý do vào viện:** ................................................................................................................................................................................................................................................................................................................. |
| **Họ tên：**………………….....….......................................................................................................... | **Tuổi:** …............. | **Giới:** | 1 Nam | 2 Nữ |
| **Nghề nghiệp:** .......................................................................................................................................................................................................................................................................................................................... |
| **Nơi sống:** | 1 Thành thị | 2 Nông thôn |  |  |  |
| **Môi trường sống:** | 1 Rất tốt | 2 Tốt | 3 Bình thường | 4 Kém | 5 Rất kém |
| **Trình độ văn hóa:** | 1 Tiểu học | 2 THCS | 3 THPT | 4 Trung cấp | 5 Đại học | 6 Sau đại học |
| **Hoạt động thể lực:** | 1 Cường độ thấp (viên chức, lái xe, nhân viên bán hàng, giáo viên, học sinh, sinh viên, nội trợ, y tế, giáo dục...) |
| 2 Cường độ trung bình (công nhân, thợ mộc, nông dân...) |
| 3 Cường độ cao (công nhân chính, xây dựng, vận động viên...) |

**II TIỀN SỬ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1. Bản thân** |  |  |
| Dị ứng: | 0 Không | 1 Có (ghi rõ): ......................................................................................................................................................................................... |
| Uống rượu: | Uống rượu: | 0 Không | 1 Có |  |  |  |
| Loại rượu: | 1 Rượu trắng | 2 Bia | 3 Rượu vang | 4 Khác: ................................... |
| Hút thuốc lá: | 0 Không | 1 Có |  |  |  |  |
| Cai thuốc lá: | 1 Đã cai | 2 Chưa cai |  |  |  |  |
| Sử dụng các chất gây nghiện: | 0 Không | 1 Có |  |  |
| Cai các chất gây nghiện: | 1 Đã cai | 2 Chưa cai |  |  |
| Sử dụng các chất kích thích: | 0 Không | 1 Có |  |  |
| Loại chất kích thích thường sử dụng: | 1 Trà đặc | 2 Cà phê | 3 Kẹo ngọt | 4 Khác |
| Khẩu vị ưa thích (đắng, cay, chua, mặn, ngọt...): ……………….………………………….....................................................................................................................… |
| Ăn 3 bữa/ngày đúng giờ: | 0 Không | 1 Có |
| Ăn uống không đủ chất dinh dưỡng: | 0 Không | 1 Có |
| Rất ít khi hoặc không ăn sáng: | 0 Không | 1 Có |
| Mỗi ngày ngủ < 8 giờ: | 0 Không | 1 Có |
| Rất ít khi hoặc không nghỉ phép: | 0 Không | 1 Có |
| Thỉnh thoảng, hoặc cơ bản là không tập thể dục thể thao: | 0 Không | 1 Có |
| Thời gian làm việc: | ........................ giờ/ngày | ...................................... giờ/tuần |
| Kinh nguyệt: | 1 Đã tắt kinh | 2 Còn kinh |
| Kinh nguyệt không đều ( nam giới không phài điền mục này): | 0 Không | 1 Có |
| Bệnh tái phát hoặc nặng hơn do thời tiết:  | 0 Không liên quan | 1 Có liên quan |
| Loại thời tiết liên quan đến bệnh: | 1 Xuân | 2 Hạ | 3 Thu  | 4 Đông |  |
| Các nguyên nhân khác làm bệnh tái phát hoặc trở nên nặng hơn: …………………………….……............................................................... |
| Tiền sử phát hiện và điều trị viêm gan mạn tính: | 0 Không | 1 Có |
| Thuốc đã dùng điều trị viêm gan mạn tính: ………………………………………………………………………………………………………………............ |
| ………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………… |
| Thời gian điều trị viêm gan mạn tính: ………………………………..ngày |
| **2. Gia đình** |
| Gia đình có người mắc viêm gan mạn tính: | 0 Không | 1 Có |
| Nếu có, ghi cụ thể quan hệ với người mắc: ……………………………………………………………………………………………………………………………………………… |

**III CHẨN ĐOÁN**

**1. YHHĐ**

………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………

………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………

**2. YHCT**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ……………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………… |  |  |

**IV THEO DÕI QUÁ TRÌNH ĐIỀU TRỊ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Triệu chứng** | $$D\_{0}$$ | $$D\_{30}$$ | $$D\_{60}$$ |
| Đau vùng mạng sườn |  |  |  |
| Gan lách to |  |  |  |
| Vàng da, vàng mắt |  |  |  |
| Vùng thượng vị và bụng đầy trướng |  |  |  |
| Ăn uống không ngon miệng |  |  |  |
| Mệt mỏi |  |  |  |
| Tinh thần mệt mỏi, ngại nói |  |  |  |
| Miệng khô đắng |  |  |  |
| Phiền táo, dễ cáu giận |  |  |  |
| Buồn nôn, nôn |  |  |  |
| Ợ hơi |  |  |  |
| Đại tiện phân nát |  |  |  |
| Sao mạch, lòng bàn tay son |  |  |  |
| Điểm Maddrey |  |  |  |
| Mạch |  |  |  |
| Lưỡi |  |  |  |

**V CẬN LÂM SÀNG**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | $$D\_{0}$$ | $$D\_{30}$$ | $$D\_{60}$$ |
| AST (U/L) |  |  |  |
| ALT (U/L) |  |  |  |
| GGT(U/L) |  |  |  |
| Bilirubin toàn phần (Umol/L) |  |  |  |
| Tỷ lệ Prothrombin (%) |  |  |  |
| Albumin (g/l) |  |  |  |
| Hồng cầu (T/l) |  |  |  |
| MCV(fl) |  |  |  |
| Bạch cầu (G/l) |  |  |  |
| Tiểu cầu (G/l) |  |  |  |

**Siêu âm:**

**-** $D\_{0}$**:**

**-** $D\_{30}$**:**

**-** $D\_{60}$**:**

**PHỤ LỤC 2: PHIẾU ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG**

**BỆNH NHÂN VIÊM GAN MẠN TÍNH (CLDQ)**

**Số phiếu khám**:……………………..**Số vào viện**:………………………….

**Họ và tên**: ……………………….…………**Giới:** 1. Nam 2.Nữ. **Tuổi**:……

**Nghề nghiệp**: ……………………….………… ……………………….……

**Nơi sống**: 1. Thành thị 2.Nông thôn

**Môi trường sống:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. Rất tốt | 2. Tốt | 3. Bình thường | 4. Kém | 5. Rất kém |

**Trình độ học vấn:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. Tiêu học | 2. THCS | 3. THPT |
| 4. Trung cấp | 3. CĐ-ĐH | 4. Sau ĐH |

**Kinh tế gia đình:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. Rất kém | 2. Kém | 3. Bình thường | 4. Tốt | 5. Rất tốt |

**Chẩn đoán xác định:** ..........................................................................................................................................................................................................................................................

**Chẩn đoán nguyên nhân:**

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

**Thời gian mắc bệnh (xác định rõ bệnh nhân đã mắc bệnh trong bao nhiêu lâu rồi): ..**.................................................................................................

Sau đây là các câu hỏi về tình trạng sức khỏe của Ông/bà **trong vòng 2 tuần trở lại đây,** xin Ông/bà cho ý kiến:

**I. Trong vòng 2 tuần trở lại đây,** các triệu chứng vùng bụng (AS) của ông/bà biểu hiện như thế nào?

1. Ông/bà có cảm thấy đầy bụng không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

2. Ông/bà có bị đau bụng không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

3. Ông/bà có cảm giác khó chịu vùng bụng không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

**2. Trong vòng 2 tuần trở lại đây**, ông/bà có những cảm giác mệt mỏi (FA) dưới đây không?

4. Ông/bà có cảm giác mệt mỏi hoặc bạc nhược không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

5. Ông/bà có thấy buồn ngủ vào ban ngày không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

6. Ông/bà có thấy mệt mỏi do sức khỏe bị giảm sút không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

7. Ông/bà có thấy sức sống bị giảm sút không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

8. Ông/bà có thấy mệt mỏi, muốn ngủ không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

**3. Trong vòng 2 tuần trở lại đây**, ông/bà có các triệu chứng toàn thân (SS) như sau không?

9. Ông/bà có đau người không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

10. Ông/bà có thấy khó thở, ảnh hưởng đến các sinh hoạt hàng ngày của ông/bà không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

11. Ông/bà có bị chuột rút không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

12. Ông/bà có khô miệng không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

13. Ông/bà có bị ngứa không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

**4. Trong vòng 2 tuần trở lại đây**, các hoạt đồng hàng ngày (AC) của ông/bà ra sao?

14. Ông/bà có thấy chán ăn không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

15. Ông/bà có thấy khó khăn khi nâng các vật nặng không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

16. Ông/bà có cảm thấy phiền phức khi ăn kiêng không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

**5. Trong vòng 2 tuần trở lại đây**, ông/bà có vấn đề về tinh thần (EF) dưới đây không?

17. Ông/bà có cảm thấy lo lắng, bất an không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

18. Ông/bà có cảm thấy mình không vui vẻ không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

19. Ông/bà có cảm thấy mình dễ cáu giận không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

20. Ông/bà có bị khó ngủ vào buổi tối không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

21. Ông/bà có thấy tính khí của mình trở nên thất thường không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

22. Ông/bà có cảm thấy mình không thể ngủ được vào ban đêm không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

23. Ông/bà có cảm thấy thất vọng không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

24. Ông/bà có vấn đề về tập trung tư tưởng không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

**5. Trong vòng 2 tuần trở lại đây**, ông/bà có gặp tình trạng lo lắng (WO) như sau không?

25. Ông/bà có lo lắng về việc bệnh gan của ông/bà ảnh hưởng đến gia đình của ông/bà không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

26. Ông/bà có thấy lo lắng về việc các triệu chứng của ông/bà tiến triển nặng lên không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

27. Ông/bà có thấy lo lắng về việc tình trạng bệnh của ông/bà xấu đi không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

28. Ông/bà có thấy lo lắng về việc sẽ không bao giờ cảm thấy tốt hơn không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

29. Ông/bà có lo nghĩ về một lá gan có sẵn nếu ông/bà cần phải ghép gan không?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. Lúc nào cũng có | 2. Hầu hết thời gian | 3. Đa số thời gian | 4. Đôi lúc |
| 5. Thỉnh thoảng | 6. Hiếm khi | 7. Không |  |

Ôn g/bà đã hoàn thành bản điều này trong ............................................phút.

Xin chân thành cảm ơn Ông/bà!

**PHỤ LỤC 3: PHIẾU ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG**

**BỆNH NHÂN VIÊM GAN MẠN TÍNH THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN**

|  |  |
| --- | --- |
| **Số phiếu khám:** ………………………......................................................................… | **Số vào viện:** ………………………………........................................................................… |
| **Họ tên：**……………………................................................................................................................................. | **Giới:** 1 Nam 2 Nữ | **Tuổi:**…..................................... |
| **Nghề nghiệp：**……………………........................................................................................................................................................................................................................................................................... |
| **Nơi sống:** | 1 Thành thị | 2 Nông thôn |  |  |  |
| **Môi trường sống:** | 1 Rất tốt | 2 Tốt | 3 Bình thường | 4 Kém | 5 Rất kém |
| **Trình độ học vấn:** | 1 Tiểu học | 2 THCS | 3 THPT |
|  | 4 Trung cấp | 5 Đại học | 6 Sau đại học |
| **Kinh tế gia đình:** | 1 Rất kém | 2 Kém | 3 Bình thường | 4 Tốt | 5 Rất tốt |
| **Nhóm nghiên cứu:** | 1 Khỏe mạnh | 2 Bệnh nhân |
| **Chẩn đoán:** **1. YHHĐ:** ..........................................................................................................................................................................................................................................................................................................................**2. YHCT:**  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  Can khí phạm vị |  Can tỳ bất hòa |  Vị âm hư suy |
|  Tỳ vị thấp nhiệt |  Tỳ vị hư nhược |  |

**Thời gian mắc bệnh** (xác định rõ bệnh nhân đã mắc bệnh trong bao nhiêu lâu rồi)**:** .............................

Sau đây là các câu hỏi về tình trạng sức khỏe của ông/bà **trong vòng 2 tuần trở lại đây**, xin ông/bà cho ý kiến.

1. Những câu hỏi dưới đây liên quan đến tình trạng khó chịu của cơ thể. **Trong thời gian 2 tuần gần đây nhất**, ông/bà có những biểu hiện dưới đây không? Nếu có, những triFệu chứng đó của ông/bà biểu hiện nặng nhẹ như thế nào?

|  |
| --- |
| F4.1(1) Ông/bà có đầy bụng hoặc đau bụng không? |
|  |  Rất nặng |  Tương đối nặng |  Có |  Tương đối nhẹ |  Cơ bản là không có |
| F4.2(2) Ông/bà có bị ỉa chảy hoặc táo bón không? |
|  |  Rất nặng |  Tương đối nặng |  Có |  Tương đối nhẹ |  Cơ bản là không có |
| F4.3(3) Ông/bà có nôn và/hoặc buồn nôn không? |
|  |  Rất nặng |  Tương đối nặng |  Có |  Tương đối nhẹ |  Cơ bản là không có |
| F4.4(4) Ông/bà có ợ hơi không? |
|  |  Rất nặng |  Tương đối nặng |  Có |  Tương đối nhẹ |  Cơ bản là không có |
| F5.1(5) Ông/bà có khô miệng không? |
|  |  Rất khô |  Tương đối khô |  Khô |  Khô rất ít |  Cơ bản là không khô |
| F5.2(6) Ông/bà có đắng miệng không? |
|  |  Rất đắng |  Tương đối đắng |  Đắng |  Đắng rất ít |  Cơ bản là không đắng |
| F5.3(7) Ông/bà bị mắt vàng/ da vàng hoặc nước tiểu vàng không? |
|  |  Rất vàng |  Tương đối vàng |  Vàng |  Vàng rất ít |  Cơ bản là không vàng |
| F5.4(8) Ông/bà có ngứa da không? |
|  |  Rất ngứa |  Tương đối ngứa |  Ngứa |  Ngứa rất ít |  Cơ bản là không ngứa |
| F1.1(9) Ông/bà có chóng mặt và/hoặc hồi hộp không? |
|  |  Rất nặng |  Tương đối nặng |  Có |  Tương đối nhẹ |  Cơ bản là không có |
| F2.1(10) Ông/bà có bị chảy máu chân răng hoặc chảy máu cam không? |
|  |  Rất nặng |  Tương đối nặng |  Có |  Tương đối nhẹ |  Cơ bản là không có |
| F2.2(11) Ông/bà có thường xuyên chảy máu chân răng hoặc chảy máu cam không? |
|  |  Lúc nào cũng bị |  Thường xuyên |  Lúc bị lúc không |  Thỉnh thoảng |  Không |
| F1.2(12) Ông/bà có sức để tham gia các hoạt động thường ngày không? |
|  |  Không |  Rất ít |  Có |  Đa số là có |  Hoàn toàn có |
| F1.3(13) Ông/bà có thường xuyên có cảm giác muốn làm các công việc phải dùng thể lực, nhưng không có sức để làm không? |
|  |  Không có sức |  Có rất ít sức lực |  Lúc có lúc không |  Thỉnh thoảng |  Không |
| F1.4(14) Tình trạng mệt mỏi có gây rắc rối cho ông/bà không? |
|  |  Rất rắc rối |  Tương đối rắc rối |  Có |  Rất ít rắc rối |  Cơ bản là không có |
| F1.5(15) Ông/bà ngủ thế nào? |
|  |  Rất kém |  Kém |  Không kém cũng chẳng tốt |  Tốt |  Rất tốt |
| F4.5(16) Tình trạng ăn uống của ông/bà ăn uống có tốt không? |
|  |  Rất kém |  Kém |  Không kém cũng chẳng tốt |  Tốt |  Rất tốt |
| F4.6(17) Tình trạng đại tiện của ông/bà có tốt không? |
|  |  Rất kém |  Kém |  Không kém cũng chẳng tốt |  Tốt |  Rất tốt |
| F4.7(18) Ông/bà có cảm thấy mình bị gầy đi không? |
|  |  Rất gầy |  Tương đối gầy |  Gầy |  Gầy rất ít |  Cơ bản là không gầy |
| F1.6(19) Ông/bà cảm thấy khí sắc của mình thế nào? |
|  |  Rất kém |  Kém |  Không kém cũng chẳng tốt |  Tốt |  Rất tốt |
| F5.5(20) Sau khi mắc bệnh gan, ông/bà có cảm thấy sắc mặt của mình đen hoặc sạm đi không? |
|  |  Rất đen |  Tương đối đen |  Đen |  Đen rất ít |  Không đen |
| 2. Những câu hỏi dưới đây liên quan đến cảm giác cũng như tình trạng cơ thể của ông/bà. **Trong thời gian 2 tuần gần đây nhất**, ông/bà cảm thấy như thế nào? |
| F6.1(21) Ông/bà thấy cuộc sống của mình có niềm vui không? |
|  |  Không |  Hiếm khi |  Có |  Tương đối vui |  Rất vui |
| F6.2(22) Ông/bà có tự tin vào tương lai của mình không? |
|  |  Không |  Hiếm khi |  Có |  Tương đối tự tin |  Rất tự tin |
| F6.3(23) Ông/bà có tự tin rằng mình sẽ chiến thắng bệnh tật không? |
|  |  Không |  Hiếm khi |  Có |  Tương đối tự tin |  Rất tự tin |
| F6.4(24) Đối với tất cả các mặt, ông/bà có thấy hài long không? |
|  |  Rất không hài lòng |  Không |  Chẳng có, chẳng không |  Hài lòng |  Rất hài lòng |
| F7.1(25) Ông/bà có sợ vì mắc bệnh gan mà ông/bà bị người khác phân biệt đối xử không? |
|  |  Rất lo |  Tương đối lo |  Lo |  Lo rất ít |  Không lo |
| F3.1(26) Ông/bà có cảm giác tiêu cực không? (Ví dụ: tình trạng hôn nhân sa sút, tuyệt vọng, lo lắng, bất an, ưu tư) |
|  Lúc nào cũng có |  Tương đối thường xuyên |  Lúc có lúc không |  Thỉnh thoảng |  Không |
| F3.2(27) Ông/bà có dễ tức giận không? |
|  |  Rất dễ |  Tương đối dễ |  Dễ |  Ít khi |  Không |
| F3.3(28) Ông/bà có dễ thở ngắn than dài (do có những uất ức trong lòng) không? |
|  |  Rất dễ |  Tương đối dễ |  Dễ |  Ít khi |  Không |
| F3.4(29) Những ý nghĩ tiêu cực của ông/bà có làm bệnh của ông/bà nặng lên không? |
|  |  Nặng lên rất nhiều |  Nặng lên tương đối |  Nặng lên |  Nặng lên ít |  Không |
| F3.5(30) Những suy nghĩ tiêu cực của ông/bà có ảnh hưởng đến cuộc sống của ông/bà không? |
|  |  Rất ảnh hưởng |  Tương đối ảnh hưởng |  Ảnh hưởng |  Rất ít |  Không |
| F7.2(31) Ông/bà dành ra bao nhiêu thời gian để nghĩ đến tình trạng bệnh tật của mình? |
|  Lúc nào cũng nghĩ |  Thường xuyên |  Lúc nghĩ lúc không |  Thỉnh thoảng |  Không |
| F7.3(32) Bệnh gan có làm cho ông/bà thấy đau khổ về mặt tinh thần không? |
|  |  Rất đau khổ |  Tương đối đau khổ |  Đau khổ |  Ít đau khổ |  Không |
| F7.4(33) Ông/bà có lo lắng về việc bệnh gan ảnh hưởng đến sức khỏe của mình không? |
|  |  Rất lo |  Tương đối lo |  Lo |  Lo ít |  Không |
| F7.5(34) Ông/bà có lo bệnh gan của mình di truyền cho đời sau không? |
|  |  Rất lo |  Tương đối lo |  Lo |  Lo ít |  Không |
| F7.6(35) Ông/bà có lo bệnh gan của mình truyền cho người khác không |
|  |  Rất lo |  Tương đối lo |  Lo |  Lo ít |  Không |
| F7.7(36) Ông/bà có lo bệnh gan của ông/bà chuyển thành ung thư không? |
|  |  Rất lo |  Tương đối lo |  Lo |  Lo ít |  Không |
| 3. **Trong vòng 2 tuần gần đây nhất**, khả năng làm việc của ông/bà như thế nào? |
| F8.1(37) Khả năng hoạt động của ông/bà như thế nào? |
|  |  Rất kém |  Kém |  Không kém cũng không tốt |  Tốt |  Rất tốt |
| F9.1(38) Ông/bà có thể tự phục vụ mình trong các sinh hoạt hàng ngày không? |
|  |  Không |  Được rất ít |  Được |  Tương đối được |  Rất được |
| F9.2(39) Bệnh gan có ảnh hưởng đến khả năng tự phục vụ trong các sinh hoạt hàng ngày của ông/bà không? |
|  |  Rất ảnh hưởng |  Tương đối ảnh hưởng |  Ảnh hưởng |  Rất ít |  Không |
| F9.3(40) Hàng ngày ông/bà có phải phụ thuộc vào thuốc hoặc các trợ giúp y tế khác không? |
|  |  Rất phụ thuốc |  Tương đối phụ thuộc |  Phụ thuộc |  Rất ít |  Không |
| F8.2(41) Bệnh gan có ảnh hưởng đến năng lực làm việc của ông/bà không? |
|  |  Không |  Rất ít |  Có |  Tương đối nghiêm trọng |  Rất nghiêm trọng |
| 4. **Trong vòng 2 tuần gần đây nhất**, bệnh tật và chữa bệnh có ảnh hưởng đến cuộc sống của ông/bà không? Nếu có thì ảnh hưởng như thế nào? |
| F10.1(42) Gia đình ông/bà có bị ảnh hưởng bởi bệnh gan và/hoặc quá trình điều trị bênh gan của ông/bà không? |
|  |  Rất ảnh hưởng |  Tương đối ảnh hưởng |  Ảnh hưởng |  Rất ít |  Không |
| F10.2(43) Quan hệ với bạn bè của ông/bà có bị ảnh hưởng bởi bệnh gan và/hoặc quá trình điều trị bệnh gan của ông/bà không? |
|  |  Rất ảnh hưởng |  Tương đối ảnh hưởng |  Ảnh hưởng |  Rất ít |  Không |
| F10.3(44) Chuyện yêu đương và hôn nhân của ông/bà có bị ảnh hưởng bởi bệnh gan và/hoặc quá trình điều trị bệnh gan của ông/bà không? |
|  |  Rất ảnh hưởng |  Tương đối ảnh hưởng |  Ảnh hưởng |  Rất ít |  Không |
| F11.1(45) Ông/bà có nhận được sự ủng hộ cần thiết từ phía người thân, bạn bè không? (Ví dụ: sự cổ vũ về tinh thần, sự giúp đỡ về kinh tế, sự giúp đỡ về thể lực...) |
|  |  Không |  Rất ít |  Có |  Nhiều |  Rất nhiều |
| F11.2(46) Ông/bà có bị người khác coi thường vì mắc bệnh gan không? |
|  |  Lúc nào cũng bị |  Thường xuyên bị |  Lúc bị lúc không |  Thỉnh thoảng |  Không |
| F12.1(47) Chi phí khám bệnh của ông/bà có ảnh hưởng đến kinh tế gia đình không? |
|  |  Rất ảnh hưởng |  Tương đối ảnh hưởng |  Ảnh hưởng |  Rất ít |  Không |
| F12.2(48) Bệnh gan có ảnh hưởng đến sự nghiệp, việc làm, học tập của ông/bà không? |
|  |  Rất ảnh hưởng |  Tương đối ảnh hưởng |  Ảnh hưởng |  Rất ít |  Không |
| F12.3(49) Bệnh gan và/hoặc quá trình điều trị bệnh gan có ảnh hưởng đến các hoạt động nghỉ ngơi thư giãn, giao lưu xã hội... của ông/bà không? |
|  |  Rất ảnh hưởng |  Tương đối ảnh hưởng |  Ảnh hưởng |  Rất ít |  Không |
| F12.4(50) Ông/bà có cần phải từ bỏ một số sở thích của mình vì bệnh gan không? (Ví dụ: uống rượu) |
|  |  Chắc chắn cần |  Tương đối cần |  Cần |  Rất ít cần |  Không |
| 5. **Trong vòng 2 tuần gần đây nhất**, ông/bà có thỏa mãn với dịch vụ khám chữa bệnh không? |
| F13.1(51) Ông/bà có nhận được sự hỗ trợ từ hệ thống chăm sóc sức khỏe không? (Ví dụ: bảo hiểm y tế, bảo hiểm nghề nghiệp, bảo hiểm xã hội...) |
|  |  Không |  Rất ít |  Nhận được |  Đa số là nhận được |  Hoàn toàn nhận được |
| F13.2(52) Ông/bà có hài lòng với chất lượng phục vụ của bệnh viện không? |
|  |  Rất không hài lòng |  Không |  Chẳng có, chẳng không |  Hài lòng |  Rất hài lòng |
| F13.3(53) Ông/bà có hài lòng với môi trường xung quanh mình không? (môi trường của nơi chữa bệnh hoặc việc đi lại ở nơi khám bệnh có thuận lợi không...) |
|  |  Rất không hài lòng |  Không |  Chẳng có, chẳng không |  Hài lòng |  Rất hài lòng |
| F13.4(54) Trước mắt, ông/bà có hài lòng với hiệu quả điều trị không? |
|  |  Rất không hài lòng |  Không |  Chẳng có, chẳng không |  Hài lòng |  Rất hài lòng |
| F13.5(55) Ông/bà có tin tưởng bác sỹ điều trị của ông/bà không? |
|  |  Không |  Rất ít |  Tin |  Tương đối tin |  Rất tin |

G.(56) Tổng hợp tất cả các vấn đề ở trên (bao gồm các vấn đề về sinh lý cơ thể, tâm lý, các mối quan hệ của ông/bà với xã hội và môi trường xung quanh...) để ông/bà tự đánh giá chất lượng cuộc sống của mình. Nếu cảm thấy hoàn toàn hài lòng với tình trạng hiện tại, điểm số sẽ là 100 điểm; nếu không hề hài lòng với tình trạng hiện tại, điểm số sẽ là 0 điểm. Ông/bà cho rằng hiện nay ông/bà được bao nhiêu điểm? ­­­­­­­................­­­­­­­­­­..................điểm

Ông/bà đã hoàn thành bản điều tra này trong ............................................phút.

Xin chân thành cảm ơn ông/bà!

**PHỤ LỤC 4: BẢNG CÂU HỎI AUDIT**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Điểm****Câu hỏi** | **0** | **1** | **2** | **3** | **4** |
| 1. Bạn có thường uống đồ uống có chứa rượu? | Không bao giờ | Hàng tháng hoặc ít hơn | 2 đến 4 lần một tháng | 2 đến 3 lần một tuần | 4 lần hoặc nhiều hơn/ một tuần |
| 2. Trung bình bạn uống bao nhiều đơn vị rượu trong một ngày? | 1hoặc2 | 3 hoặc 4 | 5 hoặc 6 | 7 đến 9 | 10 hoặc hơn |
| 3. Bạn thường uống 5 đơn vị rượu hoặc nhiều hơn trên một lần uống? | Không bao giờ | Ít hơn hàng tháng | Hàng tháng | Hàng tuần | Hàng ngày/ gần như hàng ngày |
| 4. Thường xuyên trong năm qua đã bạn không thể ngưng uống rượu một khi đã bắt đầu? | Không bao giờ | Ít hơn hàng tháng | Hàng tháng | Hàng tuần | Hàng ngày/gần như hàng ngày |
| 5. Thường xuyên trong  suốt năm qua bạn không làm được những gì dự kiến vì uống rượu? | Không bao giờ | Ít hơn hàng tháng | Hàng tháng | Hàng tuần | Hàng ngày/gần như hàng ngày |
| 6. Thường xuyên trong  suốt năm qua bao lần bạn phải uống rượu ngay vào buổi sáng để có thể hoạt động được sau khi uống say | Không bao giờ | Ít hơn hàng tháng | Hàng tháng | Hàng tuần | Hàng ngày/gần như hàng ngày |
| 7. Thường xuyên trong năm qua bạn có cảm giác tội lỗi hay hối hận sau khi uống rượu? | Không bao giờ | Ít hơn hàng tháng | Hàng tháng | Hàng tuần | Hàng ngày/gần như hàng ngày |
| 8. Thường xuyên trong  năm qua bạn đã không thể nhớ những gì đã xảy ra đêm trước vì uống rượu | Không bao giờ | Ít hơn hàng tháng | Hàng tháng | Hàng tuần | Hàng ngày/gần như hàng ngày |
| 9. Bạn hoặc người khác bị thương vì việc uống rượu của bạn? | Không |  | Có, không phải năm trước |  | Có, trong suốt năm ngoái |
| 10. Có họ hàng, bạn bè, bác sĩ hoặc người chăm sóc sức khỏe quan tâm hoặc đề nghị bạn giảm uống | Không  |  | Có, không phải năm trước |  | Có, trong suốt năm ngoái |

1 đơn vị rượu tương đương với 10 g rượu nguy*ê*n chất

 **PHỤ LỤC 5: NỒNG ĐỘ ETHANOL TRONG CÁC LOẠI ĐỒ UỐNG**

**VÀ CÔNG THỨC TÍNH SỐ GAM ETHANOL TRONG ĐỒ UỐNG**

1. **Bảng nồng độ ethanol trong các loại đồ uống**

|  |  |
| --- | --- |
| **Loại rượu uống** | **Nồng độ ethanol** |
| Bia  | 5% |
| Vang  | 8-12% |
| Vokda nếp mới | 38% |
| Vokda lúa mới | 45% |
| Vang hoa quả | 8-12% |
| Wisky | 40-50% |
| Rhum | 40-50% |
| Brandy | 45% |
| Rượu tự nấu | 30-40% |

1. **Công thức tính số gam ethanol trong đồ uống**

Số gam ethanol = Thể tích đồ uống (ml)× nồng độ ethanol trong đồ uống (%)× 0,8