

Hiệu quả kết hợp các thuốc alpha blocker và ức chế 5 alpha reductase trong điều trị bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt

The effects of combination therapy with dutasteride and doxazosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia

Nguyễn Văn Triệu

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của liệu pháp kết hợp avodart 0,5mg và doxazosin 2mg so với đơn trị liệu bằng doxazosin 2mg trong điều trị các bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt có triệu chứng IPSS ở mức độ trung bình. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở, nhóm song song. Tổng số 100 bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt có điểm IPSS 8-19, thể tích tuyến tiền liệt ≥ 30 gram, PSA < 4 ng/ml. Các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm, nhóm 1 gồm 50 bệnh nhân được điều trị avodart 0,5mg kết hợp doxazosin 2mg, nhóm 2 gồm 50 bệnh nhân chỉ được điều trị doxazosin 2mg, theo dõi và đánh giá kết quả điều trị sau 6 tháng. Tiêu chí đánh giá là thay đổi điểm IPSS, tình trạng tiến triển lâm sàng, chất lượng cuộc sống, thể tích tuyến tiền liệt, nước tiểu tồn dư, tình trạng bí đái cấp và chuyển sang phẫu thuật ở thời điểm 6 tháng so với bắt đầu điều trị. **Kết quả:** Điều trị kết hợp hai thuốc làm giảm điểm IPSS 4,68 điểm, trong khi đơn trị liệu bằng doxazosin 2 mg chỉ giảm 0,02 điểm IPSS sau 6 tháng điều trị ($p < 0,05$). Sau 6 tháng, điều trị kết hợp thuốc cũng làm giảm 66% nguy cơ tiến triển lâm sàng, trong khi đơn trị liệu chỉ làm giảm 34% ($p < 0,05$). Chất lượng cuộc sống được cải thiện hơn ở nhóm điều trị kết hợp so với nhóm đơn trị liệu, tương ứng là -1,46 điểm so với 0,14 điểm ($p < 0,05$). Sau 6 tháng, thể tích tuyến tiền liệt giảm 26,3% ở nhóm điều trị phối hợp, trong khi đó tăng 0,5% ở nhóm đơn trị liệu. Thể tích nước tiểu tồn dư cũng giảm 40% ở nhóm điều trị phối hợp, nhưng lại tăng đến 40% ở nhóm đơn trị liệu. 12% bệnh nhân nhóm đơn trị liệu có bí tiểu sau 6 tháng điều trị, trong khi tỷ lệ này ở nhóm điều trị phối hợp chỉ 2%. Sau 6 tháng, 2% số bệnh nhân ở nhóm đơn trị liệu phải chuyển sang phẫu thuật. **Kết luận:** Liệu pháp điều trị phối hợp làm giảm nhanh và bền vững các triệu chứng ở bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt có triệu chứng ở mức độ trung bình, cải thiện chất lượng cuộc sống và giảm đáng kể nguy cơ tiến triển của bệnh.

Từ khóa: Avodart, doxazosin, điều trị kết hợp, tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Summary

Objective: To investigate whether a combination of 0.5mg avodart plus 2mg doxazosin is more effective than 2mg doxazosin alone in treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) at risk of progression. **Subject and method:** This was a multicentre, randomized, open-label, parallel-group study in 100 men with an international prostate symptom score

Ngày nhận bài: 22/12/2020, ngày chấp nhận đăng: 30/01/2021

Người phản hồi: Nguyễn Văn Triệu, Email: ngvantrieu@yahoo.com - Bệnh viện TWQĐ 108

(IPSS) 8 - 19, prostate volume $\geq 30\text{mL}$ and total serum PSA level of $< 4\text{ng/mL}$. Patients were randomised to 0.5mg avodart plus 2mg doxazosin (50 patients) or 2mg doxazosin alone (50 patients) and followed for 6 months. The end points were symptomatic improvement, measured by the IPSS, BPH clinical progression, impact on quality of life (QoL), change in prostatic volume, post-void residual volume and/or BPH-related AUR, surgical treatment from baseline to 6 months. *Result:* Combination therapy was found to significantly reduce the IPSS at 6 months by 4.68 points compared with 0.02 points in doxazosin alone therapy ($p<0.05$). With combination therapy group the risk of BPH progression was reduced by 66% compared with 34% in the doxazosin alone therapy one ($p<0.05$). Improvements in QoL (Question 8 of the IPSS) were significantly greater with combination therapy group compared with doxazosin alone therapy one, -1.46 score vs 0.14 score, respectively ($p<0.05$). Prostatic volume at month 6 was reduced by 26.3% with combination therapy but increased 0.5% with doxazosin alone therapy. Post-void residual volume at 6 months were also reduced by 50% for combination therapy but increased 40% with doxazosin alone therapy. The occurrence of BPH-related AUR, was greater in the doxazosin alone therapy group compared with combination therapy one, 12% vs 2%, respectively. 2% patients of the doxazosin alone therapy group change in surgical treatment. *Conclusion:* The combination therapy with avodart plus doxazosin resulted in rapid and sustained improvements in men with moderate BPH symptoms at risk of progression with significantly greater symptom and QoL improvements and a significantly reduced risk of BPH progression compared with doxazosin alone therapy.

Keywords: Avodart, doxazosin, combination therapy, BPH, 108 Military Central Hospital.

1. Đặt vấn đề

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (TSLTTTL) là sự phì đại lành tính của tuyến tiền liệt, bệnh phát sinh do sự tăng sản tế bào thành phần cấu trúc của tiền liệt tuyến, gây ra các triệu chứng rối loạn về tiểu tiện, việc phát hiện và [điều trị](#) sớm sẽ tránh được những biến chứng. Tỷ lệ mắc bệnh và mức độ trầm trọng của bệnh thường gia tăng theo độ tuổi [3].

Hiện nay, tùy theo giai đoạn, mức độ và biến chứng của TSLTTTL, có nhiều phương pháp điều trị nội khoa, ngoại khoa, y học cổ truyền hoặc 1 số phương pháp khác như: Nong tuyến tiền liệt, đặt nòng niệu đạo tuyến tiền liệt, áp điện, nhiệt, dùng siêu âm cường độ cao định vị phá u, điều trị can thiệp nút mạch [1, 2, 4, 5]. Trong điều trị nội khoa, các thuốc được sử dụng phổ biến nhất hiện nay là thuốc nhóm ức chế alpha 1. Các thuốc ức chế alpha 1 không làm "tiêu" khối u mà chỉ làm cổ bàng quang và niệu đạo mở rộng khi đi tiểu, giúp cho tiểu tiện dễ dàng. Các thuốc ức chế 5 alpha reductase đã được đánh giá không những cải thiện triệu chứng

mà còn làm giảm kích thước tuyến tiền liệt, góp phần làm giảm nguy cơ bí tiểu cấp và phẫu thuật [1].

Ở nước ngoài, đã có một số nghiên cứu về phối hợp hai nhóm ức chế alpha 1 và thuốc ức chế 5 alpha reductase, bước đầu đã cho một số kết quả đáng khích lệ [6, 7, 8, 9, 10]. Tuy nhiên ở Việt Nam, các nghiên cứu về TSLTTTL còn rất ít, và vẫn chưa có nghiên cứu nào tương tự được thực hiện.

Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài: "Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt bằng kết hợp thuốc alpha blocker (doxazosin) và ức chế 5 alpha reductase (dutasteride)" với mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả của phác đồ phối hợp hai nhóm ức chế alpha 1 (doxazosin) và thuốc ức chế 5 alpha reductase (dutasteride) trong điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức:

$$n_1 = n_2 = Z_{1-\alpha/2} \frac{P.Q.F}{d^2} = 35 \text{ bệnh nhân}$$

n_1 : Số bệnh nhân cần điều trị phối hợp thuốc.

n_2 : Số bệnh nhân nhóm đơn trị liệu.

$Z_{(1-\alpha/2)}$: Độ tin cậy của nghiên cứu. Với $\alpha = 0.05$ thì $Z_{(1-\alpha/2)} = 2$.

p_1 : Tỷ lệ bệnh nhân giảm thời gian tiến triển trên lâm sàng của nhóm điều trị phối hợp thuốc theo nghiên cứu combAT [7, 8] là 0,66.

p_2 : Tỷ lệ bệnh nhân giảm thời gian tiến triển trên lâm sàng của nhóm điều trị đơn trị liệu theo nghiên cứu combAT là 0,32

$$p = \frac{P_1 + P_2}{2}. \text{ Thay số vào ta có: } p = (0,66 + 0,32)/2 = 0,49$$

$$Q = 1 - P = 1 - 0,49 = 0,51$$

$F = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$: Là hệ số tin cậy của nghiên cứu. Với $\alpha = 0,05$, lực mẫu $1 - \beta = 0,8$ ($\beta = 0,2$) thì $F = 7,9$.

d : Là sự khác biệt tỷ lệ giữa hai nhóm.

Do có một tỷ lệ khoảng 10 - 20% bệnh nhân có thể bỏ dở nghiên cứu do các nguyên nhân khác nhau hay do sai sót trong nghiên cứu, chúng tôi tiến hành nghiên cứu chọn một cách ngẫu nhiên mỗi nhóm đơn trị liệu và nhóm điều trị phối hợp thuốc là 50 bệnh nhân nam bị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt đến khám và điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 2 năm 2018 đến tháng 2 năm 2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân nam bị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt có tuổi ≥ 50 .

PSA 0 - 4ng/ml.

IPSS 8 - 19 điểm.

Thể tích tuyến ≥ 30 ml.

Bệnh nhân tình nguyện tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ

Các bệnh nhân có các bệnh nặng kèm theo.

Các bệnh nhân đã điều trị các phương pháp nội, ngoại khoa trước đó.

Bệnh nhân từ chối điều trị.

Bệnh nhân đã có các biến chứng nặng như: Túi thừa bàng quang, sỏi bàng quang, bí đái, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm bể thận-thận.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu theo phương pháp tiến cứu, ngẫu nhiên, có đối chứng, can thiệp và theo dõi dọc.

Các bước tiến hành

Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân theo đúng tiêu chuẩn lựa chọn.

Bước 2. Khám, xác định triệu chứng lâm sàng tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.

Bước 3. Siêu âm khảo sát tuyến tiền liệt.

Kỹ thuật sử dụng đầu dò qua trực tràng, tần số 6 - 16Mhz (máy GE Logiq S8).

Những bệnh nhân có thể tích tuyến > 25 gram được xếp loại TSLTTTL.

Bước 4: Tiến hành điều trị: Bệnh nhân được phân chia ngẫu nhiên 2 nhóm:

Nhóm đơn trị liệu gồm 50 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc nhóm ức chế alpha 1 kết hợp thay đổi lối sống.

Nhóm điều trị phối hợp gồm 50 bệnh nhân được điều trị theo liệu pháp phối hợp hai nhóm ức chế alpha 1 (doxazosin 2mg/ngày) và thuốc ức chế 5 alpha reductase (dutasteride 0,5mg/ngày) kết hợp thay đổi lối sống.

Bước 5: Đánh giá, so sánh kết quả điều trị 2 nhóm theo các thời điểm:

Vào viện, ba tháng sau điều trị và sáu tháng sau điều trị.

Bước 6: Xử lý kết quả, báo cáo tổng kết đề tài

Các chỉ tiêu đánh giá

Đánh giá triệu chứng lâm sàng qua thang điểm đánh giá triệu chứng tuyến tiền liệt (IPSS) [1, 6]: Mức độ của bệnh được phân loại như sau: Rối loạn tiểu tiện mức độ nhẹ (0 - 7 điểm). Rối loạn tiểu tiện mức độ trung bình (8 - 19 điểm). Rối loạn tiểu tiện mức độ nặng (20 - 35 điểm).

Chỉ số chất lượng cuộc sống (QoL-Quality of Life): Theo thang điểm QoL [1, 6].

Đánh giá tiến triển bệnh: Qua đánh giá tăng/hạ bậc điểm IPSS (1 bậc bằng 3 điểm IPSS), bí tiểu cấp, phải chuyển sang phẫu thuật [1, 6].

Đo lượng nước tiểu tồn dư: Dựa vào siêu âm.

Đo khối lượng tuyến tiền liệt: Qua siêu âm qua trực tràng.

3. Kết quả

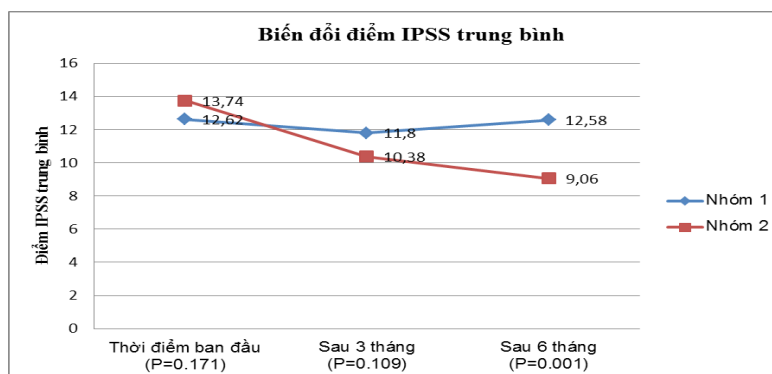
3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Các tiêu chí chính của 2 nhóm lúc bắt đầu tham gia nghiên cứu

Tiêu chí	Nhóm	Chung	Nhóm I (n = 50)	Nhóm II (n = 50)	p
Tuổi		66,01 ± 8,06	65,68 ± 8,19	66,34 ± 7,99	=0,685
Thể tích tuyến tiền liệt (gr)		46,50 ± 10,87	44,52 ± 8,46	48,48 ± 12,61	=0,069
IPSS		13,18 ± 4,08	12,62 ± 3,78	13,74 ± 4,33	=0,171
QOL		3,23 ± 0,68	3,12 ± 0,75	3,34 ± 0,59	=0,106
PSA		2,16 ± 1,14	2,05 ± 1,16	2,268 ± 1,12	=0,335

Nhận xét: Các tiêu chí chính của hai nhóm đối tượng nghiên cứu bao gồm: Tuổi, thể tích tuyến tiền liệt ban đầu, điểm IPSS ban đầu, QoL ban đầu và mức PSA ban đầu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2. Đánh giá hiệu quả của phác đồ phối hợp hai nhóm ức chế alpha 1 (doxazosin) và thuốc ức chế 5 alpha reductase (dutasteride) trong điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt



Biểu đồ 1. Sự biến đổi điểm IPSS của 2 nhóm sau thời gian điều trị

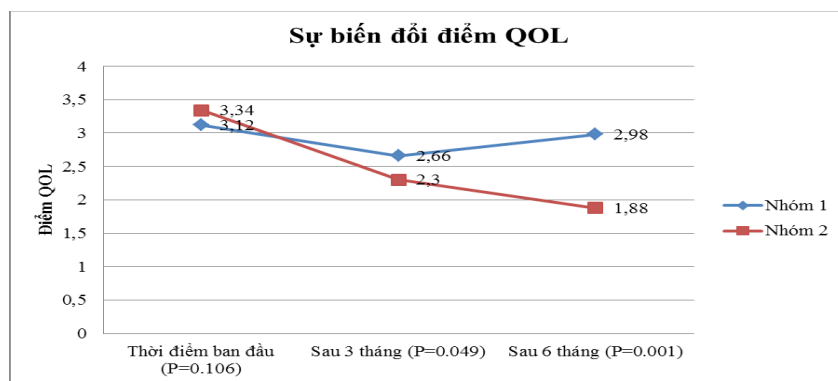
Nhận xét: Điểm IPSS của nhóm điều trị phối hợp và nhóm đơn trị liệu không có sự khác biệt có tính thống kê ở thời điểm sau 3 tháng điều trị ($p=0,109$). Tuy nhiên, sau 6 tháng điều trị, điểm IPSS của nhóm điều trị phối hợp giảm rõ rệt so với nhóm đơn trị liệu ($p=0,001$).

Bảng 2. Đánh giá tiến triển bệnh qua đánh giá hạ bậc điểm IPSS

IPSS		Sau 3 tháng		Sau 6 tháng	
		n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Hạ 1 bậc	Nhóm I	20	40	15	30
	Nhóm II	25	50	19	38
Hạ 2 bậc	Nhóm I	3	6	2	4
	Nhóm II	6	12	12	24
Hạ 3 bậc	Nhóm I	0	0,0	0	0,0

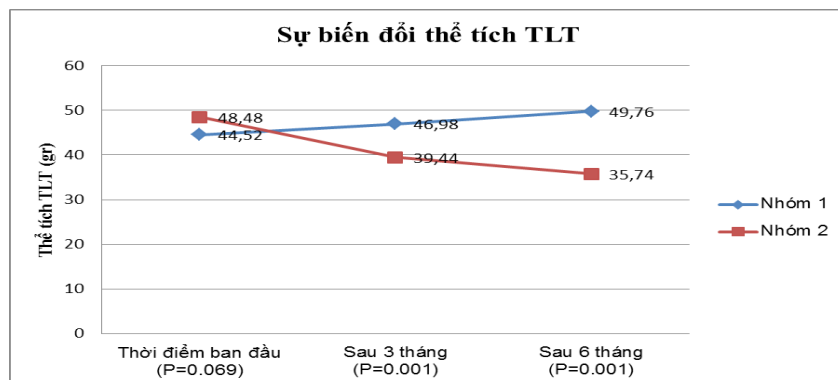
	Nhóm II	1	2	2	4
--	---------	---	---	---	---

Nhận xét: Tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng nhóm điều trị phối hợp tiến triển tốt hơn so với nhóm đơn trị liệu. Nhóm điều trị phối hợp hạ lần lượt 1 bậc, 2 bậc và 3 bậc ở thời điểm 3 và 6 tháng sau điều trị tương ứng là (50%, 12%, 2% và 38%, 24%, 4%). Trong khi đó, nhóm đơn trị liệu chỉ hạ 1 bậc, 2 bậc và 3 bậc lần lượt tại 3 tháng và 6 tháng là (40%, 6%, 0% và 30%, 4%, 0%).



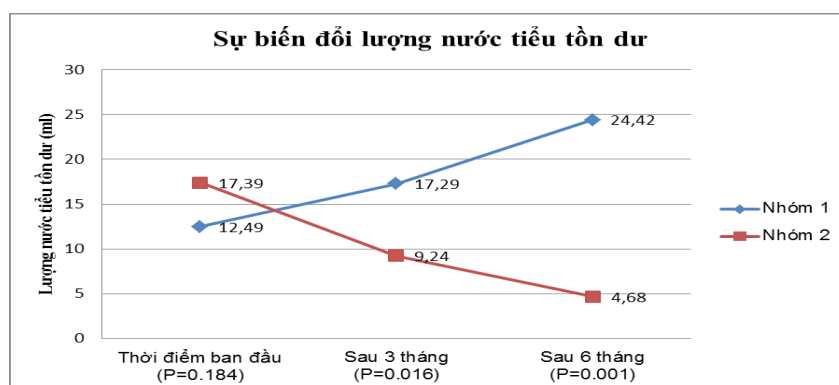
Biểu đồ 2. Sự biến đổi điểm QoL của 2 nhóm sau thời gian điều trị

Nhận xét: Điểm QoL của nhóm điều trị phối hợp tốt hơn rõ rệt so với nhóm đơn trị liệu ở cả thời điểm sau 3 tháng điều trị và 6 tháng điều trị tương ứng là $2,30 \pm 0,65$ và $1,88 \pm 0,75$ so với $2,66 \pm 1,10$ và $2,98 \pm 1,20$ (p lần lượt là 0,049 và 0,001).



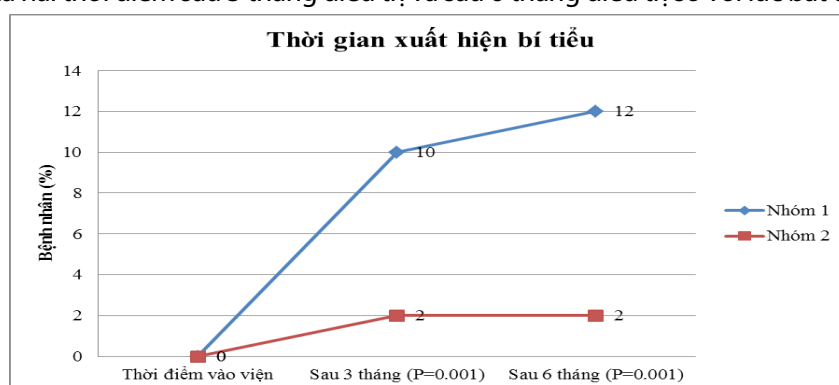
Biểu đồ 3. Sự biến đổi thể tích TLT của 2 nhóm sau thời gian điều trị

Nhận xét: Thể tích tuyến tiền liệt ở nhóm điều trị phối hợp giảm rõ rệt tại cả thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị (tương ứng là 18,6% và 26,3%) ($p < 0,05$). Trong khi đó thể tích tuyến tiền liệt ở nhóm đơn trị liệu vẫn tăng lên ở cả hai thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị (tương ứng là 5,2% và 10,5%) ($p < 0,05$).



Biểu đồ 4. Sự biến đổi lượng nước tiểu tồn dư của 2 nhóm

Nhận xét: Lượng nước tiểu tồn dư ở nhóm điều trị phối hợp giảm rõ rệt tại cả thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị ($p<0,01$). Trong khi đó lượng nước tiểu tồn dư ở nhóm đơn trị liệu vẫn tăng lên ở cả hai thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị ($p<0,01$).



Biểu đồ 5. Đánh giá hiệu quả của điều trị phối hợp thuốc với tình trạng bí tiểu

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện bí tiểu ở nhóm đơn trị liệu khá cao, tương ứng là 10% và 12% ở thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị. Trong khi đó, tỷ lệ này ở nhóm bệnh nhân can thiệp khá thấp chỉ 2% ở cả sau 3 tháng và 6 tháng điều trị. Sự khác biệt giữa hai nhóm có tính thống kê với $p<0,001$.

Bảng 3. Tiến triển của bệnh dẫn đến phẫu thuật

Thời gian tiến triển	Nhóm I	Nhóm II
Sau 3 tháng	0 (0%)	0 (0%)
Sau 6 tháng	1 (2%)	0 (0%)

Nhận xét: Sau sáu tháng điều trị, có 1 bệnh nhân trong nhóm đơn trị liệu phải chuyển sang điều trị phẫu thuật. Trong khi đó, không có bệnh nhân nào trong nhóm điều trị phối hợp phải chuyển sang phẫu thuật.

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm IPSS của nhóm điều trị phối hợp (điều trị kết hợp doxazosin

và avodart) và nhóm đơn trị liệu (điều trị doxazosin đơn thuần) không có sự khác biệt có tính thống kê ở thời điểm sau 3 tháng điều trị ($p=0,109$). Tuy nhiên, sau 6 tháng điều trị, điểm IPSS của nhóm điều trị phối hợp giảm rõ rệt so với nhóm đơn trị liệu ($p=0,001$) (Biểu đồ 1). Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu CONDUCT, sau 24 tháng, trung bình điểm IPSS của nhóm điều trị phối hợp giảm 5,4 điểm, trong khi nhóm đơn trị liệu chỉ giảm 3,6 điểm

($p < 0,001$) [9] và nghiên cứu combAT, sau 4 năm điều trị, điểm IPSS ở nhóm liệu pháp phối hợp 2 thuốc giảm rõ rệt (6,3 điểm), trong khi đó điểm IPSS ở nhóm đơn trị liệu bằng tamsulosin và dutasteride chỉ giảm tương ứng là 3,8 và 5,3 điểm ($p < 0,001$) [8].

Nghiên cứu của chúng tôi tương tự các kết quả nghiên cứu CONDUCT và combAT cũng cho thấy liệu pháp kết hợp 2 thuốc cũng làm giảm đáng kể nguy cơ tiến triển lâm sàng. Tại cả thời điểm 3 tháng và 6 tháng nhóm điều trị phối hợp tiến triển tốt hơn so với nhóm đơn trị liệu. Nhóm điều trị phối hợp hạ lần lượt 1 bậc, 2 bậc và 3 bậc ở thời điểm 3 và 6 tháng sau điều trị tương ứng là (50%, 12%, 2% và 38%, 24%, 4%). Trong khi đó, nhóm đơn trị liệu chỉ hạ 1 bậc, 2 bậc và 3 bậc lần lượt tại 3 tháng và 6 tháng là (40%, 6%, 0% và 30%, 4%, 0%) (Bảng 2) [8, 9].

Kết quả nghiên cứu này tương tự như Nghiên cứu của Monda JM và Oesterling JE (1993) cho thấy khi phối hợp 2 thuốc ức chế alpha 1 và 5 alpha reductase, làm giảm kích thước của tuyến tiền liệt. Trong nghiên cứu Monda JM và Oesterling JE kích thước của tuyến tiền liệt giảm khoảng 25%. Còn trong nghiên cứu này thể tích tuyến tiền liệt ở nhóm điều trị phối hợp giảm rõ rệt tại cả thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị (tương ứng là 18,6% và 26,3%). Trong khi đó thể tích tuyến tiền liệt ở nhóm đơn trị liệu vẫn tăng lên ở cả hai thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị (tương ứng là 5,2% và 10,5%) (Biểu đồ 3). Theo McConnell et al (2003), sau 6 - 12 tháng điều trị bằng 5 α -RI thể tích tuyến tiền liệt giảm 18 - 28% và nồng độ PSA giảm 50%. Cho đến nay, thuốc duy nhất làm giảm thể tích tiền liệt tuyến là 5 α -RIs. Dutasteride (avodart) làm giảm 95% nồng độ DHT huyết thanh, dẫn đến làm giảm 94 - 97% nồng độ DHT tại tinh hoàn. Điều đó dẫn tới làm tăng quá trình chết theo chương trình của các tế bào biểu mô tuyến tiền liệt, làm giảm kích thước tuyến [5].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, cũng cho thấy liệu pháp phối hợp 2 thuốc ức chế alpha 1 và 5 alpha reductase, làm giảm rõ rệt lượng nước tiểu tồn dư. Lượng nước tiểu tồn dư ở nhóm điều trị phối hợp giảm rõ rệt tại cả thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị từ mức $17,39 \pm 21,79$ ml ở thời điểm ban đầu xuống

còn tương ứng $9,24 \pm 13,96$ ml và $4,68 \pm 7,36$ ml ở thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị ($p < 0,01$). Trong khi đó, lượng nước tiểu tồn dư ở nhóm đơn trị liệu vẫn tăng lên ở cả hai thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị so với lúc bắt đầu điều trị, từ mức $12,49 \pm 13,89$ ml ở thời điểm ban đầu tăng lên ở mức tương ứng $17,29 \pm 18,59$ ml và $24,42 \pm 33,89$ ml ở thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị ($p < 0,01$) (Biểu đồ 4). Nghiên cứu combAT cũng cho thấy liệu pháp phối hợp hai thuốc làm giảm lượng nước tiểu tồn dư. Nhóm thuốc alpha blocker, có tác dụng làm giãn cơ trơn tuyến tiền liệt và cổ bàng quang giúp làm giảm bớt tình trạng tắc nghẽn niệu đạo do TSLTTTL. Các thuốc alpha blocker không làm "tiêu" khối u mà chỉ làm cổ bàng quang và niệu đạo mở rộng khi đi tiểu, giúp cho tiểu tiện dễ dàng. Các thuốc ức chế 5-alpha reductase (5-ARIs) đã được đánh giá làm giảm kích thước tuyến tiền liệt. Do vậy, kết hợp 2 nhóm này góp phần làm giảm nước tiểu tồn dư.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, cùng với các nghiên cứu MTOP, combAT và CONDUCT khẳng định liệu pháp kết hợp 2 thuốc làm giảm nguy cơ dẫn đến bí tiểu cấp và phẫu thuật. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện bí tiểu ở nhóm đơn trị liệu khá cao, tương ứng là 10% và 12% ở thời điểm sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng điều trị. Trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm bệnh nhân điều trị phối hợp khá thấp chỉ 2% ở cả sau 3 tháng và 6 tháng điều trị (Biểu đồ 5). Sau sáu tháng điều trị, có 1 bệnh nhân trong nhóm đơn trị liệu phải chuyển sang điều trị phẫu thuật. Trong khi đó, không có bệnh nhân nào trong nhóm điều trị phối hợp phải chuyển sang phẫu thuật (Bảng 3). Kết quả nghiên cứu combAT cho thấy liệu pháp phối hợp 2 thuốc cũng dẫn đến giảm 68% nguy cơ bí tiểu, 71% nguy cơ dẫn đến phẫu thuật so với đơn trị liệu. Phối hợp 2 thuốc cũng làm giảm 66% nguy cơ bí tiểu hay phải phẫu thuật so với nhóm đơn trị liệu trong nghiên cứu MTOP [5]. Số bệnh nhân nhóm đơn trị liệu phải chuyển sang điều trị phẫu thuật trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với nghiên cứu combAT và CONDUCT có thể do thời gian tiến hành nghiên cứu của chúng tôi ngắn (chỉ 6 tháng), trong khi các nghiên cứu combAT và CONDUCT dài hơn rất nhiều (tương ứng là 4 năm và 2 năm). Thời gian của các

ngiên cứu này là ngắn, chưa đủ thời gian để thuốc 5 α -RI phát huy tác dụng tối ưu của nó. Do vậy, cần phải thiết kế các nghiên cứu tiếp theo có thời gian dài hơn nữa để có thể đánh giá hiệu quả tác dụng cả phối hợp 2 thuốc tốt hơn.

Nghiên cứu này cũng có một vài điểm hạn chế như cỡ mẫu nhỏ, thời gian nghiên cứu ngắn (6 tháng). Do vậy, cần có các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, thời gian nghiên cứu dài hơn để đánh giá các thuốc nhóm 5 α -RI chính xác hơn nữa. Tuy nhiên, nghiên cứu CONDUCT cũng đã chỉ ra, sau điều trị 1 tháng đã thấy rõ tác dụng của liệu pháp kết hợp hai thuốc làm giảm các triệu chứng đường tiểu dưới và tác dụng này duy trì đến 24 tháng [9].

Cũng như nghiên cứu CONDUCT, nghiên cứu này có một hạn chế nữa là thiết kế không có nhóm chứng (placebo). Tuy nhiên, các hướng dẫn của Hội Nội học Hoa Kỳ và Quốc tế đều khuyến cáo điều trị cho các bệnh nhân có triệu chứng đường tiểu dưới vừa đến nặng. Vì thế nếu chọn nhóm placebo là không thực tế trên lâm sàng, và làm mất cơ hội cần được điều trị sớm phòng tránh nguy cơ bí tiểu cấp, phẫu thuật của người bệnh. Chúng ta không thể không điều trị cho những bệnh nhân cần phải được chỉ định điều trị. Nghiên cứu gần đây của Salvatore D'Agate và cộng sự (2019) cũng cho thấy, kết hợp sớm hai thuốc cho bệnh nhân TSLTTTL có điểm IPSS vừa đến nặng mang lại kết quả sớm và bền vững [10].

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 100 bệnh nhân TSLTTTL có triệu chứng LUTS mức độ trung bình và đánh giá hiệu quả của phác đồ phối hợp hai nhóm ức chế alpha 1 (doxazosin) và thuốc ức chế 5 alpha reductase (avodart) trong điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, chúng tôi có một số kết luận sau:

Triệu chứng rối loạn đường tiểu dưới (LUTS) (đánh giá qua thang điểm IPSS) của nhóm phối hợp 2 thuốc và nhóm đơn trị liệu không có sự khác biệt có tính thống kê ở thời điểm sau 3 tháng điều trị ($p=0,109$). Tuy nhiên, sau 6 tháng điều trị, điểm IPSS của nhóm phối hợp 2 thuốc giảm rõ rệt so với nhóm đơn trị liệu ($p=0,001$).

Liệu pháp kết hợp 2 thuốc cũng làm giảm đáng kể nguy cơ tiến triển lâm sàng, nâng cao chất lượng cuộc sống của người bệnh. Tại cả thời điểm 3 tháng và 6 tháng nhóm điều trị kết hợp thuốc tiến triển tốt hơn và chất lượng cuộc sống tốt hơn so với nhóm đơn trị liệu, ($p<0,01$).

Phối hợp 2 thuốc ức chế alpha 1 và 5 alpha reductase, làm giảm kích thước của tuyến tiền liệt và nước tiểu tồn dư ($p<0,01$).

Liệu pháp kết hợp 2 thuốc góp phần làm giảm nguy cơ dẫn đến bí tiểu cấp và phẫu thuật, ($p<0,01$).

Tài liệu tham khảo

1. Braeckman J, Denis L (2017) [Management of BPH then 2000 and now 2016 -From BPH to BPO](#). Asian J Urol 4(3): 138-147.
2. [Vasanwala FF, MY Chen Wong, H.S.S.Ho, and K. Tatt, \(2017\) Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary symptoms: A guide for family physicians](#). Asian J Urol 4(3): 181-184.
3. Lim KB (2017) [Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia](#). Asian J Urol 4(3): 148-151.
4. Lin YH, Hou CP, Chen TH, Juang HH, Chang PL, Yang PS, Chen CL, Tsui KH (2018) [Transurethral resection of the prostate provides more favorable clinical outcomes compared with conservative medical treatment in patients with urinary retention caused by benign prostatic obstruction](#). BMC Geriatr. 18(1): 15.
5. McConnell JD, Roehrborn CG, Oliver OM et al (2003) *MTOPS Research Group. The long term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia*. N Engl J Med 349: 2385-2396.
6. [Michael J Barry](#) and [Claus G Roehrborn](#), (2001), *Benign prostatic hyperplasia*. BMJ 323(7320): 1042-1046.
7. Roehrborn C, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I et al (2010) *The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study*. Eur Urol 57: 123-131.

8. Roehrborn C, Barkin J, Siami P, Tubaro A, Wilson T, Morrill B et al (2011) *Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial*. BJU Int 107: 946-954.
9. Roehrborn C, Oyarzabal Perez I, Roos E, Calomfirescu N, Brotherton B, Wang F et al (2015) *Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart®) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results*. BJU Int 116: 450-459.
10. D'Agate S, Wilson T, Adali B, Manyak M, Palacios-Moreno JM, Chavan C, Oelke M, Roehrborn C, Pasqua OD (2019) *Impact of disease progression on individual IPSS trajectories and consequences of immediate versus delayed start of treatment in patients with moderate or severe LUTS associated with BPH*. World Journal of Urology <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02783> original article Received: 5 December 2018 / Accepted: 23 April 2019.