

# NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ ĐỘT QUY DO NHỒI MÁU NÃO CỦA VIÊN AN CUNG NGƯU HOÀNG HOÀN

NGUYỄN MINH HÀ, NGUYỄN CÔNG THỰC

Viện Y học cổ truyền Quân đội

NGUYỄN MINH HIỆN - Viện quân y 103

## TÓM TẮT

Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng điều trị nhồi máu não giai đoạn cấp của thuốc An cung ngư u hoàng hoàn (ACNHH), kết quả cho thấy: chưa xác định được LD 50 trên động vật thực nghiệm. Trên lâm sàng, sau 15 ngày điều trị, nhóm được kết hợp điều trị bằng thuốc ACNHH: ý thức của BN được cải thiện, theo thang điểm Glasgow: trước điều trị 4,9% BN rối loạn ý thức nặng; 19,5% BN rối loạn ý thức vừa; 75,6% BN rối loạn ý thức nhẹ; sau điều trị các tỷ lệ này lần lượt là: 0%; 0%; 100%. Mức độ liệt được cải thiện rõ rệt, theo thang điểm Henry: trước điều trị bệnh nhân liệt tay hoàn toàn hoặc rất nặng: 53,65%, liệt chân hoàn toàn hoặc rất nặng 46,33%; sau điều trị: liệt tay hoàn toàn hoặc rất nặng: 12,18%; liệt chân hoàn toàn hoặc rất nặng: 7,31%, kết quả hồi phục tốt hơn so với nhóm chứng ( $P < 0,001$ ). Kết quả hồi phục chung được cải thiện rõ rệt, theo thang điểm NIHSS: điểm trung bình trước điều trị là  $7,54 \pm 3,62$ ; sau điều trị là  $3,2 \pm 2,58$  ( $P < 0,001$ ); kết quả hồi phục tốt hơn so với nhóm chứng ( $P < 0,05$ ).

**Từ khóa:** nhồi máu não, An cung ngư u hoàng hoàn.

## SUMMARY

The study was conducted to assess the acute toxicity (LD) and cerebral infarction treatment effectiveness of An Cung Ngư U Hoang Hoan (ACNHH). It was shown in the result that no LD in 50 experimental animals. Two groups of patients participated in the study, the experimental group used ACNHH in addition with treatment medicine. After 15 days of treatment, according to Glasgow score, before the treatment 4.9% patients with severe consciousness disorder, 19.5% normal and 75.6% mild after the treatment these figures are 0%, 0%, 100% respectively. According to Henry score, before the treatment 53.65% patients had complete or severe brachial paralysis, 46.33% had crural paralysis, after the treatment these figure are 12.18% and 7.31% respectively, the recovery in this group was better than in the control group ( $p < 0.001$ ). According to NIHSS, the average score before treatment was  $7.54 \pm 3.62$  and after the treatment was  $3.2 \pm 2.58$  ( $p < 0.001$ ), the recovery in experimental group was better than in the control group ( $p < 0.001$ ).

**Keywords:** acute toxicity, treatment effectiveness.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quy não (ĐQN) hay theo y học cổ truyền (YHCT) được gọi là bệnh trúng phong đã và đang trở thành vấn đề cần đặc biệt quan tâm của y học do tuổi thọ trung bình ngày càng tăng và mức sống được cải

thiện cùng những căng thẳng do đời sống bận rộn mang tính công nghiệp khiến tỷ lệ mắc bệnh ĐQN ngày càng gia tăng.

Theo tổ chức y tế thế giới (WHO), ĐQN trong đó nhồi máu não (NMN) chiếm tới 70% là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ hai sau bệnh ung thư, và là nguyên nhân hàng đầu gây tàn phế. Tỷ lệ để lại di chứng mức độ vừa và nặng khoảng 50%. Chi phí cho cấp cứu, điều trị vừa tốn kém vừa kéo dài [1] [2]. Bệnh thường để lại di chứng tàn phế nặng nề không chỉ về thể xác mà cả về tinh thần đối với BN cũng như gia đình và xã hội.

An cung ngư u hoàng hoàn; Hoa đà tái tạo hoàn; Lạc thái... là những thuốc được bào chế từ những bài thuốc y học cổ truyền Trung Hoa đang có mặt tại Việt Nam và đang được rất nhiều người quan tâm sử dụng trong điều trị đột quy. Để đánh giá hiệu quả của thuốc An cung ngư u hoàng hoàn, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục đích:

1. Xác định độc tính cấp (LD) của thuốc An cung ngư u hoàng hoàn trên thực nghiệm.

2. Đánh giá hiệu quả điều trị nhồi máu não giai đoạn cấp của thuốc ACNHH trên lâm sàng.

## CHẤT LIỆU ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Chất liệu nghiên cứu.

- Viên thuốc hoàn mêm ACNHH, 3g/viên; do Tập đoàn Đông nhân đường – Bắc Kinh, Trung Quốc sản xuất.

- Các thuốc y học hiện đại (YHHĐ):

+ Thuốc chống phù não: Manitol 20%.

+ Thuốc tăng cường tuần hoàn não: Nootropyl 1g.

Do UCB sản xuất.

+ Thuốc dinh dưỡng bảo vệ tế bào thần kinh:

Cerebrolysin 10 ml. Do Ebewe Pharma sản xuất.

Gliatidin 1g. Do ITALFARMACO sản xuất.

+ Các thuốc phối hợp khác:

Thuốc chống ngưng kết tiểu cầu: Aspirin 81mg.

Do công ty cổ phần Traphaco sản xuất.

Thuốc hạ áp: Amlor 5 mg. Do Pfizer - Zuellig Pharma sản xuất

Vitamin nhóm B: Yeyoung.

Dịch truyền : Natriclorua 9 ‰. Do công ty cổ phần Nakophar sản xuất.

### 2. đối tượng nghiên cứu.

- Động vật nghiên cứu: 60 chuột nhắt trắng chủng Swiss đáp ứng các tiêu chuẩn nghiên cứu

- BN nghiên cứu: BN cả hai giới được chẩn đoán xác định NMN giai đoạn cấp đáp ứng các tiêu chuẩn nghiên cứu.

### 3. Phương pháp nghiên cứu.

**3.1. Nghiên cứu thực nghiệm:** Xác định độc tính cấp (LD50) theo phương pháp Litchfield-Wilcoxon, tại Viện YHCT Quân đội [3].

### 3.2. Nghiên cứu lâm sàng

- **Thiết kế nghiên cứu:** thử nghiệm lâm sàng mở có đối chứng trước và sau điều trị. Nghiên cứu tiến hành tại Trung tâm đột quỵ, Viện Quân y 103.

- **Phương pháp tiến hành:** 82 BN ĐQNMN cấp được lựa chọn theo tiêu chuẩn và ngẫu nhiên chia thành hai nhóm:

+ Nhóm nghiên cứu gồm 41 BN được điều trị kết hợp theo phác đồ của YHHĐ (theo khuyến cáo của WHO) + ACNHH viên 3g; ngày uống 1 viên x 5 ngày.

+ Nhóm đối chứng gồm 41 BN được điều trị đơn thuần theo phác đồ của YHHĐ

- **Kết quả điều trị:** được đánh giá trước và sau 15 ngày điều trị theo thang điểm Glasgow, độ liệt Henry, thang điểm NIHSS.

- **Xử lý số liệu:** theo phương pháp thống kê y sinh học.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp.

Sau khi uống thuốc ACNHH với liều cao nhất tương đương 7,5 g thuốc/kg trọng lượng, chuột hoạt động bình thường, sau 72 giờ không có chuột nào chết. Mổ chuột trong các lô thấy tim, thận, phổi tươi nhuận; dạ dày, ruột hết thuốc. Không nhận thấy biểu hiện ngộ độc trên chuột thí nghiệm trong 7 ngày theo dõi.

## 2. Kết quả nghiên cứu lâm sàng.

### 2.1. Kết quả điều trị theo thang điểm Glasgow;

Bảng 1. Mức độ phục hồi ý thức theo điểm Glasgow

Điểm Glasgow	Nhóm nghiên cứu (A)				P <sub>S-T</sub>	Nhóm chứng (B)				P <sub>S-T</sub>
	Trước điều trị		Sau điều trị			Trước điều trị		Sau điều trị		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
< 6	0	0	0	0	<0,001	0	0	0	0	<0,001
6-9	2	4,9	0	0		2	4,9	0	0	
10-14	8	19,5	0	0		8	19,5	3	7,3	
15	31	75,6	41	100		31	75,6	38	92,7	
Cộng	41	100	41	100		41	100	41	100	
P <sub>AB</sub>	P trước điều trị > 0,05; P sau điều trị > 0,05									

Bảng 2. Đánh giá kết quả điều trị liệt tay theo thang điểm Henry

Độ liệt	Nhóm nghiên cứu (A)				P <sub>S-T</sub>	Nhóm chứng (B)				P <sub>S-T</sub>
	Trước điều trị		Sau điều trị			Trước điều trị		Sau điều trị		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
0	1	2,43	6	14,64	<0,001	2	4,87	2	4,87	<0,001
I	5	12,19	7	17,07		4	9,75	7	17,07	
II	8	19,51	12	29,26		10	24,39	6	14,64	
III	5	12,19	11	26,82		8	19,51	10	24,39	
IV	12	29,26	4	9,75		11	26,82	13	31,7	
V	10	24,39	1	2,43		6	14,64	3	7,32	
Cộng	41	100	41	100		41	100	41	100	
P <sub>AB</sub>	P trước điều trị > 0,05; P sau điều trị < 0,001									

Bảng 3. Đánh giá kết quả điều trị liệt chân theo thang điểm Henry

Độ liệt	Nhóm nghiên cứu (A)				P <sub>S-T</sub>	Nhóm chứng (B)				P <sub>S-T</sub>
	Trước điều trị		Sau điều trị			Trước điều trị		Sau điều trị		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
0	1	2,43	15	36,58	<0,001	2	4,87	2	4,87	<0,001
I	8	19,51	11	26,82		4	9,75	7	17,07	
II	7	17,07	9	21,95		9	21,95	10	24,39	
III	6	14,64	9	21,95		14	34,14	12	29,26	
IV	14	34,14	3	7,31		6	14,64	7	17,07	
V	5	12,19	0	0		6	14,64	3	7,32	
Cộng	41	100	41	100		41	100	41	100	
P <sub>AB</sub>	P trước điều trị > 0,05; P sau điều trị < 0,001									

Bảng 4. Kết quả điều trị theo thang điểm NIHSS

Điểm NIHSS	Nhóm nghiên cứu (A)				P <sub>S-T</sub>	Nhóm chứng (B)				P <sub>S-T</sub>
	Trước điều trị		Sau điều trị			Trước điều trị		Sau điều trị		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
< 6	13	31,7	24	58,5	<0,001	14	34,1	18	43,9	<0,05
≥6	2	4,9	5	12,2		2	4,9	5	12,2	
7-15	26	63,4	12	29,3		25	61,0	18	43,9	
$\bar{X} \pm SD$	7,54 ± 3,62		3,2 ± 2,58			6,78 ± 2,94		5,37 ± 2,905		
P <sub>AB</sub>	P trước điều trị > 0,05; P sau điều trị < 0,05									

## BÀN LUẬN

### 1. Độc tính cấp của thuốc An cung ngư hoàng hoàn.

Cho chuột uống đến liều cao nhất có thể (nồng độ và thể tích tối đa cho phép) là 7,5 g/kg trọng lượng nhưng chưa thấy biểu hiện ngộ độc và chuột chết trong vòng 72 giờ, vì vậy chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhất trắng theo đường uống.

Liều 7,5 g/kg chuột tương đương trên người là 0,625g/kg (tính theo hệ số 12). Như vậy nếu tính trọng lượng trung bình người Việt Nam là 50 kg thì mỗi ngày uống 1 viên ACNHH 3g (tương đương 0,06g/kg thể trọng) thì với mức liều gấp 10,42 lần vẫn chưa gây độc. Điều này cho thấy mẫu thử thuốc ACNHH có độc tính rất thấp.

### 2. Mức độ hồi phục ý thức theo thang điểm Glasgow.

Bảng 1 cho thấy: trước điều trị nhóm nghiên cứu và nhóm chứng có số BN rối loạn ý thức vừa và nặng như nhau (vừa: 19,5%; nặng: 4,9%) và cùng không có BN hôn mê sâu. Sau 15 ngày điều trị, BN có rối loạn ý thức ở cả 2 nhóm đã được cải thiện rõ rệt (P<0,001). Mặc dù sau điều trị sự khác biệt giữa 2 nhóm chưa có ý nghĩa thống kê (P>0,05), nhưng kết quả cũng cho thấy nhóm nghiên cứu không còn BN rối loạn ý thức mức độ vừa và nặng, trong khi nhóm chứng vẫn còn 3 BN còn rối loạn ý thức mức độ vừa. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả Trung Quốc như: Phó Chí Tuệ dùng ACNHH điều trị 36 BN đột quy, 16 BN có thần trí mơ màng đều có hiệu quả tốt, 20 BN hôn mê, hiệu quả đạt 86% [4]; Lô Dịch Kỳ dùng ACNHH điều trị bệnh nhân hôn mê do đột quy, sau 14 ngày có 92,31 % bệnh nhân thoát hôn mê [5].

### 3. Đánh giá tác dụng cải thiện độ liệt theo thang điểm Henry

Bảng 2; 3 cho thấy: Tác dụng cải thiện độ liệt của nhóm nghiên cứu rõ ràng hơn nhóm đối chứng với P<0,001. Nhóm nghiên cứu trước điều trị chỉ có 1 BN (2,43%) không liệt tay, 1 BN (2,43%) không liệt chân. Sau điều trị đã có 6 BN không liệt tay (14,64%), 15 BN không liệt chân (36,58%). Trong khi đó nhóm đối chứng tỷ lệ BN hết liệt tay, hết liệt chân sau điều trị chưa có sự cải thiện sau 15 ngày điều trị. Về BN liệt độ rất nặng hoặc liệt hoàn toàn: nhóm nghiên cứu trước điều trị có 22 BN (53,65%) liệt tay độ IV; V, 19

BN (46,33%) liệt chân độ IV; V. Sau điều trị nhóm nghiên cứu chỉ còn 5 BN liệt tay độ IV; V (12,18%) và 3 BN liệt chân độ IV; V (7,31). Trong khi đó nhóm đối chứng trước điều trị có 17 BN (41,46%) liệt tay độ IV; V và 12 BN (29,28%) liệt chân độ IV; V. Sau điều trị nhóm chứng vẫn còn 16 BN liệt tay độ IV; V (39,02%) và 10 BN liệt chân độ IV; V (24,39%). Kết quả này cho thấy nhóm nghiên cứu được phối hợp sử dụng thuốc ACNHH độ liệt được cải thiện rất rõ. Lô Dịch Kỳ dùng ACNHH điều trị 40 BN đột quy, kết quả sau 14 ngày điều trị có 40,74% bệnh nhân liệt hoàn toàn trở về liệt độ 2, cao hơn nhóm đối chứng chỉ đạt 20% [5].

### 4. Đánh giá tác dụng hồi phục chung theo thang điểm NIHSS

Bảng 4 chúng tôi thấy:

- Điểm NIHSS trung bình trước điều trị của nhóm nghiên cứu là 7,54 ± 3,62 .

- Điểm NIHSS trung bình sau điều trị của nhóm nghiên cứu là 3,2 ± 2,58

Sự khác biệt giữa điểm trung bình trước và sau điều trị của nhóm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê với P < 0,001

- Điểm NIHSS trung bình trước điều trị của nhóm đối chứng là 6,78 ± 2,94

- Điểm NIHSS trung bình sau điều trị của nhóm đối chứng là 5,37 ± 2,9

Sự khác biệt giữa điểm trung bình trước và sau điều trị của nhóm đối chứng có ý nghĩa thống kê với P < 0,05.

So sánh kết quả điều trị giữa 2 nhóm thì sự khác biệt cũng có ý nghĩa thống kê với P<0,05. Như vậy nhóm nghiên cứu có mức độ hồi phục chung tốt hơn nhóm chứng. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu của các tác giả Trung Quốc đã chứng minh ACNHH có tác dụng làm hồi phục và bảo vệ não, làm tăng nồng độ ion Ca trong nội bào của tế bào thần kinh vỏ đại não chuột, kéo dài thời gian chịu đựng cho đến lúc chuột chết khi dùng nghiệm pháp làm thiếu [4] .

## KẾT LUẬN

### 1. Độc tính cấp LD<sub>50</sub>

Trên động vật thực nghiệm, với liều 7,5g thuốc/kg trọng lượng chuột (liều tối đa chuột có thể uống được), chưa xác định được liều gây chết 50% động vật thí nghiệm của thuốc ACNHH.

## 2. Hiệu quả điều trị bệnh ĐQN do NMN giai đoạn cấp trên lâm sàng

Sau 15 ngày điều trị bệnh nhân ĐQN do NMN giai đoạn cấp, kết quả cho thấy:

- Ý thức BN theo thang điểm Glasgow: nhóm được kết hợp thuốc ACNHH trước điều trị 4,9% BN rối loạn ý thức nặng, 19,5% BN rối loạn ý thức vừa, 75,6% BN rối loạn ý thức nhẹ; sau điều trị các tỷ lệ này lần lượt là: 0%; 0%; 100%. Nhưng so sánh kết quả giữa 2 nhóm sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

- Mức độ liệt theo thang điểm Henry: nhóm được kết hợp điều trị thuốc ACNHH liệt tay hoàn toàn và rất nặng trước điều trị: 53,65%; sau điều trị: 12,18%, liệt chân hoàn toàn và rất nặng trước điều trị: 46,33%; sau điều trị: 7,31%. So sánh kết quả điều trị với nhóm chứng sự hồi phục rõ rệt hơn với ( $P < 0,001$ ).

- Mức độ hồi phục chung theo thang điểm NIHSS: điểm trung bình trước điều trị của nhóm được kết hợp thuốc ACNHH là  $7,54 \pm 3,62$ ; sau điều trị là  $3,2 \pm$

$2,58$  ( $P < 0,001$ ). So sánh kết quả điều trị với nhóm chứng sự hồi phục rõ rệt hơn với  $P < 0,05$ .

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Chương (2008), *Một số ý kiến về nghiên cứu tai biến mạch máu não. Tai biến mạch máu não hướng dẫn, chẩn đoán và xử trí*. Nhà xuất bản Y học, tr 655- 660.

2. Nguyễn Văn Đăng( 1997), *Tai biến mạch máu não*- Nhà xuất bản y học, tr 113- 128.

3. Bộ y tế (1996), Hướng dẫn kèm theo quyết định số 371/BYT-QĐ ngày 12/3/1996 về xác định độ an toàn cho thuốc cổ truyền.

4. Vương Kim Hoa, Diệp Tố Quang, *Hiện trạng nghiên cứu An cung ngưu hoàng hoàn*, Tạp chí Trung Quốc , cuốn 29, kỳ 2; tháng 2 năm 2004.

5. Lôi Dịch Kỳ và CS, Nghiên cứu đối chiếu lâm sàng điều trị nhồi máu não giai đoạn cấp bằng An cung ngưu hoàng hoàn với thuốc tiêm Tĩnh não tĩnh. Trung y cấp tính Trung Quốc. cuốn 11, kỳ 5 . tháng 10 năm 2002, trang 359.