

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA KIẾN NÃO AN THẦN ĐAN TRÊN TRÊN BỆNH NHÂN THIẾU MÁU NÃO MẠN TÍNH

Trần Danh Tiến Thịnh⁽¹⁾, Nguyễn Văn Dũng⁽²⁾, Trần Quang Minh⁽³⁾
Nguyễn Nguyên Xuân⁽²⁾, Thái Thị Hải Yến⁽²⁾

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị của Kiến não an thần đan trên bệnh nhân thiếu máu não mạn tính. **Phương pháp:** Thử nghiệm lâm sàng so sánh trước sau không đối chứng. **Cỡ mẫu:** 58 bệnh nhân thiếu máu não mạn tính. **Kết quả:** Kiến não an thần đan giảm tốt các triệu chứng đau đầu, chóng mặt và đặc biệt là cải thiện tốt tình trạng mất ngủ. Sau 30 ngày sử dụng, điểm Khadjev giảm trung bình 17.2 điểm với 95%CI từ 16.3 đến 18.1 điểm. Không ghi nhận tác dụng không mong muốn trong quá trình theo dõi. **Kết luận:** Kiến não an thần đan làm giảm các triệu chứng trên bệnh nhân thiếu máu não mạn tính.

Từ khóa: Thiếu máu não mạn tính, Kiến não an thần đan, Bệnh viện Y học cổ truyền Đà Nẵng.

SUMMARY

TO EVALUATE THE EFFECTS OF “KIEN NAO AN THAN DAN” PILL ON THE PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC CEREBRAL CIRCULATION INSUFFICIENCY

Objective: To evaluate the effects of “Kien nao an than dan” pill on the patients suffering from chronic cerebral circulation insufficiency.

⁽¹⁾Trường Đại học Y dược Hải Phòng.

⁽²⁾Bệnh viện Y học cổ truyền TP Đà Nẵng.

⁽³⁾Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trần Danh Tiến Thịnh
Email: Tdtthinh@hpmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 23.3.2021

Ngày phản biện khoa học: 18.4.2021

Ngày duyệt bài: 24.5.2021

Method: non-controlled clinical trials. **Sample size:** 58 patients diagnosed with chronic cerebral circulation insufficiency. **Result:** Results of clinical trial on 58 patients showed that “Kien nao an than dan” has good effect on improving symptoms such as headache, dizziness, especially insomnia. After 30 days of treatment, the Khadjev score decrease average is 17.2 with 95% CI from 16.3 to 18.1. There were no adverse effects reported after 30-day treatment. **Conclusion:** This study review revealed that “Kien nao an than dan” could improve symptoms in patients with CCCI.

Keyword: Chronic cerebral circulation insufficiency, Kien nao an than dan, Danang traditional medicine hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tình trạng thiếu máu não mạn tính (Chronic cerebral circulation insufficiency (CCCI)) được mô tả với tình trạng giảm lượng máu lên não dưới mức cần thiết về mặt sinh lý ($\leq 40-60\text{ml/phút}$ cho 100g mô não), dẫn đến các rối loạn chức năng của não bộ. Tình trạng suy giảm lượng máu lên não kéo dài không được điều trị thích hợp có thể gây nên đột quỵ não, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, suy giảm hoặc mất trí nhớ và ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Theo báo cáo dịch tễ học tại Trung Quốc năm 2016, tỷ lệ thiếu máu não mạn tính tương đối cao ở người cao tuổi, khoảng 2/3 đối với người trên 65 tuổi, 50% đối tượng trong độ tuổi từ 50 đến 65, với sự lão hóa của dân số thì tỷ lệ mắc bệnh có xu

hướng tăng lên. Thiếu máu não mạn tính xảy ra do nhiều nguyên nhân khác nhau, trong đó nguyên nhân hàng đầu do xơ vữa động mạch, huyết áp không được kiểm soát. Triệu chứng thường gặp trong lâm sàng là đau đầu, chóng mặt, rối loạn giấc ngủ. Điều trị hiện nay sử dụng các thuốc cải thiện tuần hoàn não theo những cơ chế tác dụng khác nhau: như làm giãn mạch, làm trao đổi chất qua hàng rào máu não được dễ dàng hơn, làm tổ chức não sử dụng glucose và oxy tốt hơn, làm tế bào não chịu đựng tình trạng thiếu máu nuôi được tốt hơn và các thuốc điều trị triệu chứng. Vì vậy theo sau việc phát hiện sớm cần có điều trị thích hợp tình trạng này là một điều hết sức quan trọng.

Theo y học cổ truyền (YHCT), thiếu máu não mạn tính được mô tả trong các chứng “huyễn vựng”, “đầu thống”, “thất miên” và được điều trị bằng các biện pháp sử dụng các bài thuốc cổ phương, nghiệm phương cùng với các phương pháp không dùng thuốc như: Châm cứu, xoa bóp, bấm huyệt... đã đạt được những kết quả khả quan. Kien nao an thần đan có nguồn gốc từ bài “thông thuyên hóa ú thang” đã được nghiên cứu đánh giá độc tính và bước đầu sử dụng điều trị thiếu máu não mạn tính tại bệnh viện Y học cổ truyền Đà Nẵng nhiều năm và thu được kết quả khả quan. Tuy nhiên hiện tại chưa có nghiên cứu nào đánh giá tác dụng của Kien nao an thần đan, do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả điều trị của kien nao an thần đan trên bệnh nhân thiếu máu não mạn tính.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu.

– Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Bệnh nhân được chẩn đoán thiếu máu não mạn tính theo hướng dẫn của Phạm Khuê (1993)

và phương pháp lập bảng của Khadjev (1979). Bệnh nhân được chẩn đoán CCCI thuộc thể khí trệ huyết ú với các triệu chứng (Vọng chẩn: Lưỡi có điểm ú huyết, sắc lưỡi tím. Vấn chẩn: Hồi hộp, mất ngủ, hay quên, tinh thần không minh mẫn, đau đầu lâu không hết, đau điểm cố định. Thiết chẩn: Mạch trầm trì hoặc sáp). Bệnh nhân đồng ý và tự nguyện tham gia nghiên cứu sau khi được giải thích rõ ràng về mục đích nghiên cứu của đề tài.

– Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có mắc kèm 1 trong các tình trạng sau: Lao phổi, tiền sử đột quỵ não, xơ gan, suy thận, suy tim, phụ nữ có thai, cho con bú, bệnh nhân mắc các bệnh lý cấp tính khác, bệnh nhân không tuân thủ điều trị, bệnh nhân sử dụng các thuốc tăng tuần hoàn não khác.

2.2. Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Y học cổ truyền TP Đà Nẵng.

2.3. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 3/2019-6/2020.

2.4. Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng không đối chứng.

2.5. Cỡ mẫu – phương pháp chọn mẫu:

– **Thử nghiệm lâm sàng:** Áp dụng công thức tính cỡ mẫu tối thiểu cho so sánh trước sau can thiệp với: $\alpha=0.05$ và $\beta=0.2$. E

$$=80\%, r_{within}=0,75, SD_{Khadjev}=3.09, A =$$

$$1 * n = \frac{A(Z\alpha+Z\beta)^2}{(E/S(\Delta))^2} = 58 \text{ bệnh nhân. Cách lấy mẫu: Thuận tiện.}$$

2.6. Nội dung dung và quy trình nghiên cứu: Bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn sẽ được đưa vào quy trình nghiên cứu. Nội dung nghiên cứu: Đánh giá các đặc điểm chung (tuổi, giới tính, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng); Đánh giá tác dụng của Kien nao an thần đan (Mức độ

cải thiện đau theo VAS, rối loạn trí nhớ, tình trạng mất ngủ theo test Pittsburgh, điểm Khadjev. Theo dõi một số triệu chứng không mong muốn thường gặp.

Thời điểm đánh giá: trước can thiệp (D0), sau can thiệp 15 ngày (D15), sau can thiệp 30 ngày (D30).

2.7. Quản lý và xử lý số liệu:

Số liệu được ghi chép trong một mẫu bệnh án thống nhất. Nhập liệu bằng phần mềm excel 2007. Xử lý và làm sạch số liệu bằng R-language version 3.6.0 for window. Sai lầm loại I với $\alpha = 0.05$, sai lầm loại II với $\beta = 0.20$, khoảng tin cậy 95% (95% CI).

Các biến định tính được sử dụng thuật toán tính %, tần số xuất hiện, so sánh tỷ lệ sử dụng test phi tham số. Các biến định lượng: sử dụng thuật toán kiểm định phân phối

chuẩn, tính giá trị trung bình ($\bar{X}$), độ lệch chuẩn (SD), so sánh giá trị trung bình sử dụng T-test ghép cặp. Các biến định lượng không tuân theo quy luật phân phối chuẩn sử dụng trung vị (median), bách phân vị 25% đến 75%, so sánh ghép cặp với bootstrapping 5000 lần.

2.8. Đạo đức trong nghiên cứu:

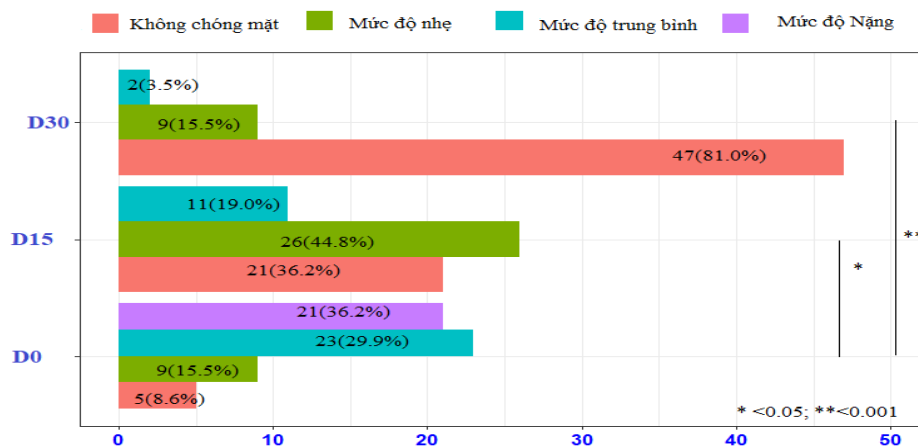
Đối tượng nghiên cứu được giải thích về

mục đích và nội dung của nghiên cứu trước khi tiến hành tham gia nghiên cứu. Mọi thông tin cá nhân đối tượng nghiên cứu chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu và được bảo mật. Trong quá trình nghiên cứu nếu bệnh diễn biến nặng sẽ được chuyển phác đồ điều trị phù hợp.

Kiện não an thần đơn được bào chế theo tiêu chuẩn cơ sở và kết quả đánh giá độc tính trên động vật cho thấy không gây độc tính cấp với liều gấp 43 lần dùng trên người, không gây độc tính bán trường diễn với liều gấp 3 lần. Kien nao an than dan đã được nghiên cứu tác dụng trên mô hình động vật thực nghiệm, kết quả cho thấy có tác dụng cải thiện khả năng học tập, trí nhớ và làm giảm độ nhót máu (Nguyễn Văn Ánh 2019).

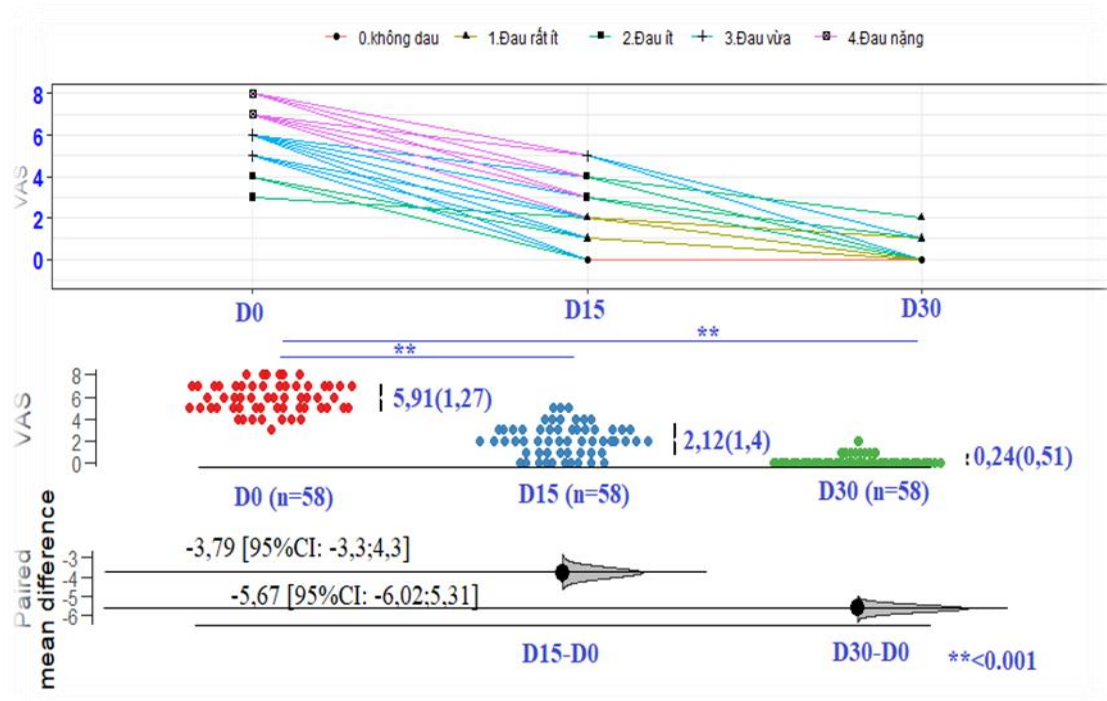
III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu này có 58 đối tượng tham gia, với độ tuổi trung bình là 59.5 tuổi. Giới tính chủ yếu (67.2%) là nữ giới. Trước điều trị có 53(91.4%) bệnh nhân chóng mặt, trong đó mức độ trung bình (39.9%), nặng (36.2%), 100% đau đầu, 55(94.8%) mất ngủ, rối loạn cảm xúc 13(22.4%) và rối loạn trí nhớ 20 (34.5%) bệnh nhân.



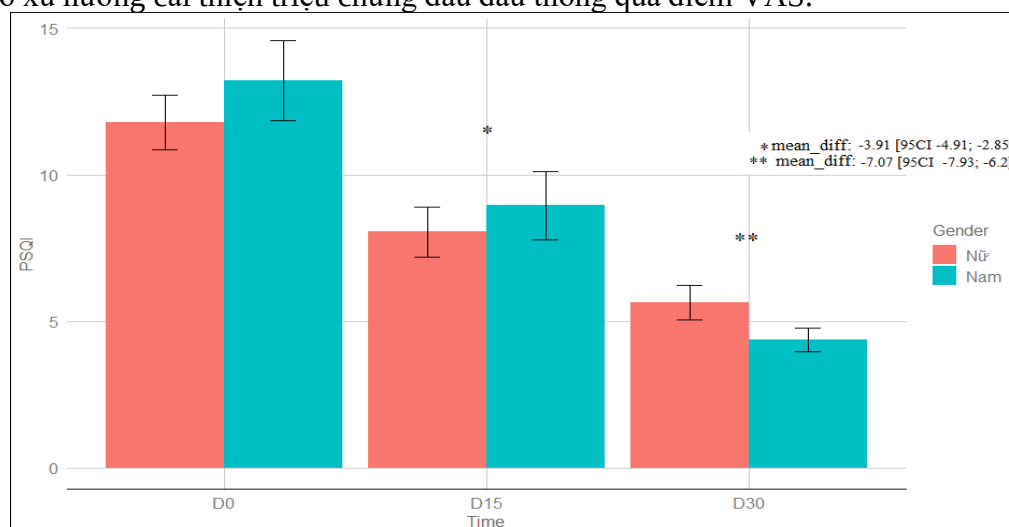
Biểu đồ 1. Kết quả thay đổi triệu chứng đau đầu sau điều trị

Sau điều trị 15 ngày, còn 19% chóng mặt mức độ trung bình, đa số chóng mặt mức độ nhẹ (44,8%) và không chóng mặt (36,2%). Sau 30 ngày, còn 15,5% bệnh nhân chóng mặt mức độ nhẹ, 81% bệnh nhân không chóng mặt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



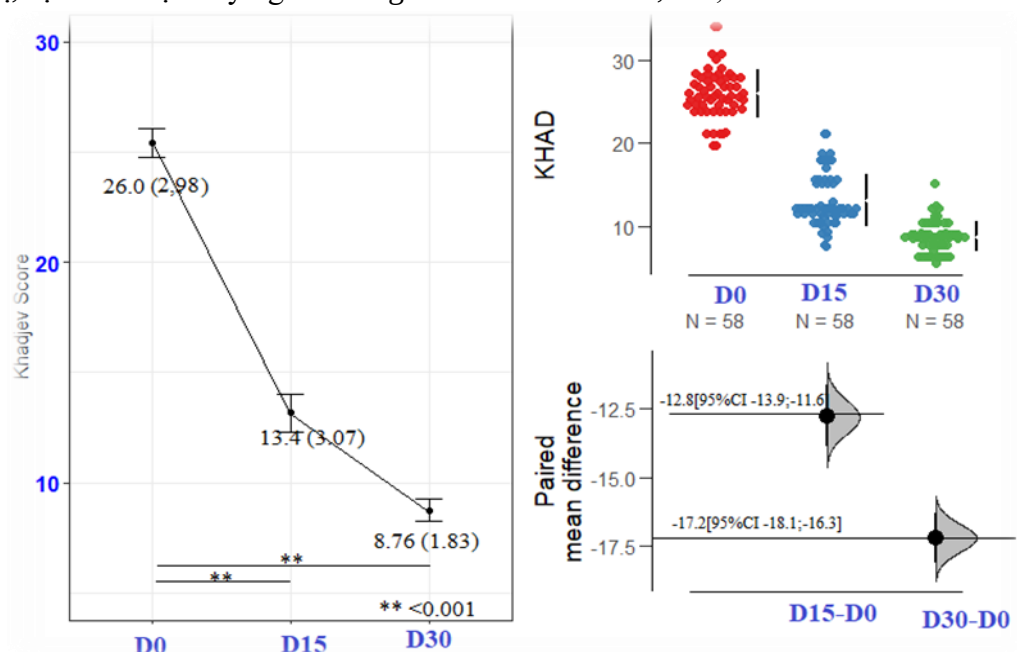
Biểu đồ 2. Kết quả cải thiện triệu chứng đau đầu sau điều trị

Sau 15 ngày điểm VAS trung bình là $2,12 \pm 1,4$, giảm trung bình là 3,79 điểm, sự khác biệt so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với 95% CI từ 3,3 đến 4,3 và $p < 0,05$. Sau 30 ngày sử dụng, điểm VAS trung bình là $0,24 \pm 0,51$, giảm trung bình 5,67 điểm, sự khác biệt với trước khi sử dụng có ý nghĩa thống kê với 95% CI từ 5,31 đến 6,02 điểm, $p < 0,05$. 100% bệnh nhân có xu hướng cải thiện triệu chứng đau đầu thông qua điểm VAS.



Biểu đồ 3. Thay đổi điểm PSQI trước và sau điều trị.

Sau điều trị đa số bệnh nhân có xu hướng cải thiện tình trạng mất ngủ. Sau 15 ngày, điểm PSQI giảm trung bình 3,91 điểm so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với 95% CI từ 2,85-4,91. Sau 30 ngày điều trị điểm PSQI giảm trung bình 7,07 điểm so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với 95% CI từ 6,2- 7,93 điểm.



Biểu đồ 4. Thay đổi điểm Khadjev trước và sau điều trị.

Sau 15 ngày sử dụng chế phẩm, điểm Khadjev giảm trung bình 12,8 điểm so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với 95% CI từ 11,6-13,9 điểm. Sau 30 ngày điều trị điểm Khadjev giảm trung bình 17,2 điểm so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với 95% CI từ 16,3-18,1 điểm.

Trong 30 ngày sử dụng Kien nao an than đan trên 58 bệnh nhân thiếu máu não mạn tính không ghi nhận các biểu hiện tác dụng không mong muốn trên lâm sàng như nôn, buồn nôn, dị ứng, đau bụng, rối loạn đại tiện và trên cận lâm sàng (thay đổi chức năng thận và GOT, GPT).

IV. BÀN LUẬN

Các nghiên cứu dược lý khác đã chứng

minh tác dụng dược lý liên quan đến khả năng cải thiện tuần hoàn não bộ, ngăn chặn quá trình ngưng tập tiểu cầu, cải thiện vi tuần hoàn như hồng hoa, xuyên khung, đan sâm, đương quy từ đó làm tăng lưu lượng tuần hoàn não, cải thiện triệu chứng đau đầu, chóng mặt. Đồng thời các dược liệu chứa các thành phần có khả năng ức chế thần kinh trung ương thông qua con đường hệ thống GABAergic, chống stress của các vị thuốc hòe hoa, sài hồ, xích thược được ứng dụng giải thích khả năng cải thiện giấc ngủ trên bệnh nhân thiếu máu não mạn tính. Đối với các dược liệu chứa hợp chất có khả năng làm bền thành mạch như rutin và quercetin giúp tăng khả năng phục hồi tính đàn hồi của mao mạch đã bị tổn thương do vậy có khả năng làm chậm quá trình tổn thương thành mạch

do các căn nguyên gây xơ vữa thành mạch. Kết quả trên mô hình thực nghiệm cho thấy Kiện não an thần đan tác dụng cải thiện trí nhớ và thay đổi độ nhớt của máu và huyết tương, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Theo Y học cổ truyền “Kiện não an thần đan” có thành phần là các vị thuốc hành khí hoạt huyết, an thần do vậy toàn bài có công năng lý khí chỉ thống, hoạt huyết hóa ứ, dưỡng tâm an thần. Các vị thuốc hành khí hoạt huyết như đan sâm, ngưu tất, xích thược, xuyên khung, hồng hoa kết hợp với các vị thuốc hành khí và sài hồ, cát cánh dẫn thuốc lên trên giúp khí huyết lưu thông thuận lợi. Khí huyết vận hành thông lợi, giúp cải thiện các triệu chứng đau đầu trên bệnh nhân thiếu máu não mạn tính thể khí trệ huyết ứ. Não tủy được nuôi dưỡng đầy đủ, thần kinh tảo mà hoạt động tư duy trí nhớ được cải thiện, không chóng mặt hoa mắt. Bên cạnh đó khí huyết đầy đủ, đem về thần có nơi trú ngụ, các vị thuốc toan tảo nhân, viễn chí giúp định tâm an thần từ đó bệnh nhân cải thiện chất lượng giấc ngủ thông qua điểm PSQI. Một số tác giả khác như Nguyễn Văn Toại (2011), Cheng Han Wu (2013) sử dụng các vị thuốc có tác dụng hành khí hoạt huyết trên bệnh nhân thiếu máu não kết quả cải thiện tốt các triệu chứng đau đầu chóng mặt sau 4 đến 8 tuần. Kiện não an thần đan có tác dụng dưỡng tâm an thần, hành khí hoạt huyết và được chỉ định trên các bệnh nhân thể khí trệ huyết ứ do vậy kết quả điểm Khadjev của bệnh nhân được cải thiện rõ ràng sau 15 và 30 ngày sử dụng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

V. KẾT LUẬN

Sau 30 ngày sử dụng Kiện não an thần đan trên bệnh nhân thiếu máu não mạn tính cho thấy cải thiện tốt các triệu chứng đau đầu, chóng mặt, mất ngủ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Văn Ánh**, Nghiên cứu tác dụng dược lý của chế phẩm kiện não an thần đan trên động vật thực nghiệm, Luận văn BS CKII, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, 2019.
2. **C. Wu (2013)**, "Effects of Yangxue Qingnao Granules on chronic cerebral circulation insufficiency: a randomized, double-blind, double-dummy, controlled multicentre trial", *Psychogeriatrics*. 13(1), 29-34.
3. **Ye Gou Wei (2017)**, "Application of 320-row CT-perfusion Imaging combined with cervical CTA in patients with chronic cerebral ischemia", *Chinese journal of medical imaging*. Vol.28(no.10 2018), 1756-1759.
4. **D. Zhou (2018)**, "Advances in chronic cerebral circulation insufficiency", *CNS Neurosci Ther*. 24(1), 5-17.
5. **Shavkat Karimov et al (2011)**, "Diagnostics and treatment of the patients with chronic cerebral vasculat insufficiency", *Medical and Health Sciencee journal*. 5, 23-29.
6. **L. Zhang (2015)**, "Montreal cognitive assessment and analysis of related factors for cognitive impairment in patients with chronic cerebral circulation insufficiency", *Int J Psychiatry Med*. 50(3), 257-70.
7. **J. Tang (2018)**, "Analyzing the neuropsychological characteristics and changes in serum markers of patients with chronic cerebral circulation insufficiency", *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 64(1), 41-46.
8. **V. V. Zakharov (2016)**, "[Chronic cerebral circulatory insufficiency: A clinical case report]", *Ter Arkh*. 88(4), 93-99.