

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhồi máu não là bệnh lý thần kinh phổ biến trên thế giới và Việt Nam, chiếm 80 – 85% trong tai biến mạch não nói chung [1],[2]. Tai biến mạch não (TBMN) không chỉ là vấn đề quan tâm đặc biệt của chuyên ngành thần kinh mà còn trong các chuyên ngành y học trên toàn cầu về tỷ lệ mắc bệnh và hậu quả nghiêm trọng do bệnh gây ra. Tỷ lệ tử vong hàng đầu trong các bệnh thuộc hệ thần kinh và đứng thứ ba sau bệnh lý tim mạch, ung thư [3],[4]. Chi phí cho công tác điều trị, phòng bệnh, phục hồi chức năng hàng năm ở các nước trên thế giới là rất lớn. Tại Hoa Kỳ năm 2010 là 73,7 tỷ đô la Mỹ; ở Pháp chiếm 2,5 - 3% tổng kinh phí chi cho y tế [5].

Hai thập kỷ trở lại đây việc ứng dụng khoa học công nghệ tiên tiến trong công tác chẩn đoán, cấp cứu đã giảm đáng kể tỷ lệ tử vong cho bệnh nhân TBMN, đồng nghĩa với tỷ lệ bệnh nhân sống sót cần được chăm sóc y tế, phục hồi chức năng tăng lên [6]. Y học hiện đại điều trị hiệu quả bệnh nhân đột quỵ não giai đoạn cấp bằng thuốc tiêu sợi huyết và các kỹ thuật can thiệp cao như phẫu thuật, nong mạch, đặt giá đỡ. Tuy nhiên để điều trị sau giai đoạn cấp và phục hồi các di chứng thần kinh đạt kết quả cao, không chỉ dùng thuốc tân dược đơn thuần mà cần kết hợp với Y học cổ truyền, phục hồi chức năng và điều trị là các yếu tố nguy cơ: đái tháo đường, tăng huyết áp, rối loạn chuyển hóa, bệnh lý tim mạch [7],[8].

Phục hồi chức năng sớm, ngay sau khi bệnh cảnh lâm sàng và tình trạng bệnh nhân ổn định là việc làm cần thiết, giúp bệnh nhân nhanh chóng bình phục, giảm thiểu di chứng và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh [9],[10]. Cùng với Y học hiện đại, Y học cổ truyền đóng góp không nhỏ vào điều trị, phòng bệnh và phục hồi chức năng hiệu quả từ các phương pháp kết hợp giữa dùng các bài thuốc và không dùng thuốc, phương pháp điện châm

kết hợp xoa bóp bấm huyệt, phương pháp dưỡng sinh kết hợp chế độ dinh dưỡng và tập luyện [11].

Thuốc Hoạt huyết an não có nguồn gốc từ bài "Trục ứ hoạt huyết đan" giảm hai vị Kim ngân hoa và Thổ phục linh, gia Địa long. Nghiên cứu thực nghiệm thuốc Hoạt huyết an não có tác dụng chống đông máu tương đương với Sintrom và cải thiện trí nhớ. Để mở rộng phạm vi ứng dụng thuốc "Hoạt huyết an não" trên bệnh nhân nhồi máu não, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: ***“Nghiên cứu độc tính và tác dụng phục hồi chức năng vận động nhồi máu não trên lều sau giai đoạn cấp bằng viên nang Hoạt huyết an não”*** nhằm hai mục tiêu:

1. *Nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn của viên nang Hoạt huyết an não trên thực nghiệm.*
2. *Đánh giá tác dụng phục hồi chức năng vận động và tác dụng không mong muốn của viên nang Hoạt huyết an não ở bệnh nhân nhồi máu não trên lều sau giai đoạn cấp.*

CHƯƠNG I: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC TBMN

Nghiên cứu tính chất dịch tễ học Nhồi máu não nói riêng và TBMN nói chung có ý nghĩa thực tiễn quan trọng, nhằm xác định tỷ lệ mới mắc, tỷ lệ hiện mắc và tỷ lệ tử vong trong một quần thể ở một khoảng thời gian xác định. Trên cơ sở đó giúp các nhà khoa học, thầy thuốc có phương án, biện pháp can thiệp hữu hiệu để phòng ngừa, kiểm soát bệnh, hạn chế những tác động cũng như loại bỏ các yếu tố nguy cơ gây đột quỵ não [12].

1.1.1. Trên thế giới

Ở các nước phát triển và đang phát triển, bệnh nhân đột quỵ não khá phổ biến, có chiều hướng gia tăng và trẻ hóa. Theo báo cáo của Hội Tim mạch Hoa Kỳ (AHA) tại Hoa kỳ có khoảng 4,7 triệu bệnh nhân TBMN và 780 nghìn bệnh nhân mới mắc hoặc tái phát trong năm đầu. Ở châu Âu, cứ 100 nghìn dân có 141 - 219 người mắc đột quỵ não lần đầu, trong đó nhồi máu não là 105,7 [12],[13]. Ở châu Phi nghiên cứu của Connor trên bệnh nhân đột quỵ não trên 50 tuổi chiếm 81,3%. Nghiên cứu của Zhang Y và cộng sự [14] cho biết tỷ lệ hiện mắc, mới mắc và tử vong ở một số quốc gia Đức, Ý, Tây Ban Nha, Pháp và Anh như sau:

- Ý: cỡ mẫu 123.748 tỷ lệ mới mắc là 350/100.000 dân, tỷ lệ hiện mắc là 147/100.000 dân và tử vong là 41 - 68/100.000 dân.
- Tây Ban Nha: cỡ mẫu nghiên cứu là 201.205, tỷ lệ mới mắc là 141/100.000 dân, tỷ lệ tử vong là 38/100.000 dân.
- Đức: mới mắc là 350/100.000 dân, tỷ lệ tử vong 38/100.000 dân.
- Anh: cỡ mẫu 91.106, tỷ lệ mới mắc là 161/100.000 dân, tử vong là 41 - 68/100.000 dân.

- Pháp: cỡ mẫu 152.606, tỷ lệ mới mắc 113,5/100.000 dân và tử vong là 24/100.000 dân.

Nghiên cứu khác tại Anh Quốc của Lee và cộng sự tiến hành nghiên cứu trên 32.151 bệnh nhân đột quỵ não lần đầu cho thấy tỷ lệ mắc đột quỵ não giảm 30% từ 148/100.000 dân năm 1999 xuống 104/100.000 dân vào năm 2008, tỷ lệ tử vong giảm 10%, ngược lại tỷ lệ hiện mắc tăng 12,5% [15].

Tại Trung Quốc, nước có dân số lớn nhất thế giới được hai tác giả Kay và Wong thuộc trường Đại học Hồng Kông điều tra dịch tễ ở sáu thành phố lớn, kết quả: tỷ lệ mới mắc trung bình 219/100.000 dân. Các tỉnh phía Đông-Bắc tỷ lệ cao hơn (441/100.000 dân), trong khi các tỉnh phía Nam thấp hơn nhiều (136/100.000 dân), tại Bắc Kinh Trung Quốc tỷ lệ mới mắc đột quỵ não 329/100.000 dân, tại Quảng Châu là 147/100.000 dân [13].

Nghiên cứu của Venketasubramanian RN tại Bệnh viện Tan Tock Seng Xin-ga-po về tính chất dịch tễ đột quỵ não tại các quốc gia Đông Nam Á cho thấy đột quỵ não là một trong bốn nguyên nhân hàng đầu gây tử vong của các nước Đông Nam Á (ASEAN). Tại Thái Lan là 10,9/100.000 dân, Xin-ga-po 54,2/100.000 dân, Brunei là 74/100.000 dân và Philipin là 112/100.000 dân. Tỷ lệ tàn tật do TBMN ở Nga, Bulgari, Trung Quốc cao hơn so với ở Pháp, Hoa Kỳ, Thụy Sĩ và tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày đầu sau khởi phát đột quỵ não thấp nhất ở Bắc Âu, Đức, Thụy Điển [16].

Mục tiêu của Hội Đột quỵ não quốc tế phấn đấu đến năm 2025 phải đạt được các nội dung [12]:

- Giảm tỷ lệ tử vong trong tháng đầu do đột quỵ não xuống dưới 20%.
- Giảm tỷ lệ tái phát trong năm đầu xuống dưới 20%.
- Giảm tỷ lệ tử vong chung do đột quỵ não xuống dưới 40%.

- Năm 2013 Hong và cộng sự nghiên cứu tính chất dịch tễ đột quỵ não tại Hàn Quốc hàng năm có khoảng 105,000 người bị lần đầu hoặc tái phát và tử vong khoảng 26,000 người [17].

1.1.2. Ở Việt Nam

Việt Nam là một trong các quốc gia Đông Nam Á có tỷ lệ TBMN gia tăng song hành với các chứng bệnh tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh lý tim mạch và ung thư. Theo báo cáo của "Hội phòng chống tai biến mạch máu não Việt Nam", năm 2015 Việt Nam có 225.000 bệnh nhân mới mắc, số bệnh nhân đang sống là 540.720 người, hàng năm tử vong khoảng 117.900 người, ba phần tư số bệnh nhân tuổi từ 65 trở lên. Cứ tăng thêm 10 tuổi thì nguy cơ đột quỵ não tăng lên gấp hai lần [18].

Những năm gần đây các chuyên gia y tế trong nước và thế giới đều nhận xét Việt Nam là quốc gia có tỷ lệ bệnh nhân TBMN tăng nhanh cả về số lượng và trẻ hóa. Các tác giả cũng quan tâm đặc biệt đến các yếu tố nguy cơ như là những nguyên nhân gây bệnh: tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn chuyển hóa lipid, bệnh lý tim mạch, vữa xơ mạch, thói quen ăn mặn, hút thuốc lá, uống rượu bia...

Nghiên cứu của Dương Đình Chính và cộng sự trên 184 bệnh nhân nhồi máu não bị đái tháo đường cho thấy: Béo phì 80,9%, tăng huyết áp 71,9%, tăng cholesterol 66,8%, tăng triglyceride 68,0% [19]. Nghiên cứu của Nguyễn Huy Ngọc, Nguyễn Quang Ân nhận xét một số yếu tố nguy cơ TBMN tại các bệnh viện đa khoa trên địa bàn tỉnh Phú Thọ, các yếu tố được nhận xét: nghiện rượu 26,6%, hút thuốc 23,2%, tăng huyết áp 70,1%, đái tháo đường 13,3%, bệnh tim mạch 23,4% [20]. Nghiên cứu của Nguyễn Thế Anh tại Bệnh viện Thanh Nhàn cho biết nhồi máu não trên bệnh nhân đái tháo đường tỷ lệ tăng huyết áp là 97,1%, rối loạn lipid máu 88,6%, béo phì 82,0% [21].

Nghiên cứu của Đặng Quang Tâm về tỷ lệ bệnh nhân đột quy não tại Cần Thơ cho biết tỷ lệ mới mắc tại đây là 29,4/100.000 dân, hiện mắc là 129/100.000 dân và tử vong là 33,53/100.000 dân [22]. Nghiên cứu dịch tễ TBMN tại tỉnh Hà Tây của Nguyễn Văn Thắng cho thấy tỷ lệ mới mắc là 33/100.000 dân, hiện mắc là 26,9/100.000 dân, bệnh tăng theo tuổi, nhóm người từ 70 đến 79 tuổi tỷ lệ mắc TBMN 1.211/100.000 dân [23]. Nghiên cứu của Phạm Quang Phước tại Sơn La cho thấy tỷ lệ hiện mắc đột quy não là 236,2/100.000 dân, tỷ lệ mới mắc là 35,8/100.000 dân và tử vong 28,7/100.000 dân. Trịnh Viết Thắng nghiên cứu tại Khánh Hòa cho kết quả tỷ lệ hiện mắc đột quy não là 294,7/100.000 dân, mới mắc là 96,2/100.000 dân và tử vong khoảng 43,8/100.000 dân [24].

1.2. TAI BIẾN MẠCH NÃO THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI

1.2.1. Định nghĩa

- Chảy máu não: Là tình trạng máu từ hệ thống động mạch, tĩnh mạch não chảy vào nhu mô não, ít nhiều đều tạo thành ổ máu tụ trong não gây ra các triệu chứng thần kinh tương ứng [25]. Chảy máu não chiếm từ 15 đến 20% đột quy não chung. Trên lâm sàng bao gồm chảy máu trong nhu mô não, chảy máu nhu mô não - tràn não thất, chảy máu não thất nguyên phát, chảy máu dưới màng nhện, chảy máu sau nhồi máu não [25],[26],[27].

- Nhồi máu não: Là hậu quả của giảm đột ngột lưu lượng tuần hoàn não do tắc một phần hoặc toàn bộ động mạch não hoặc động mạch cảnh hoặc ít gặp hơn là do tắc một tĩnh mạch não. Về mặt lâm sàng nhồi máu não biểu hiện đột ngột các triệu chứng thần kinh khu trú, hay gặp nhất là liệt nửa người [3],[28],[29].

- Nhồi máu não trên lều bao hàm định khu tổn thương ở đại não mà không phải thân não hay tiểu não, tập trung phần lớn ở động mạch não trước, động mạch não giữa, động mạch mạch mạc trước, động mạch thông sau hoặc các

nhánh của các động mạch này và một phần của động mạch não sau hay nhánh của động mạch não sau.

1.2.2. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh nhồi máu não

Nhồi máu não bao gồm các thể: huyết khối, tắc mạch, nhồi máu não ổ khuyết và nhồi máu não chảy máu.

1.2.2.1. Huyết khối động mạch não

- Nguyên nhân: Tăng huyết áp, vữa xơ động mạch, dị sản xơ cơ, viêm động mạch và các nguyên nhân khác [28],[29].

- Cơ chế bệnh sinh: Quá trình bệnh lý xảy ra từ từ, liên tục trong thời gian dài hai mươi đến ba mươi năm với hai giai đoạn:

+ Giai đoạn đầu gây rối loạn tại mạch máu và huyết động: khởi đầu bằng các thay đổi bệnh lý của thành mạch làm hẹp dần lòng mạch, hậu quả gây giảm dòng máu đến não. Tiếp sau là quá trình rối loạn đông máu dẫn đến huyết khối, tắc mạch làm gián đoạn cấp máu cho tế bào não [28],[30].

+ Giai đoạn tiếp theo gây biến đổi hóa học tế bào não do thiếu máu làm hoại tử, chết các tế bào thần kinh, tế bào thần kinh đệm và các mô khác của não [28].

1.2.2.2. Tắc mạch não

- Nguyên nhân: Do cục tắc di chuyển từ tim hoặc từ vị trí mạch lớn khác lên não gây bít tắc toàn bộ hoặc một phần làm tổn thương vùng não nuôi dưỡng bởi động mạch bị tắc [28],[31].

- Cơ chế bệnh sinh: Lớp áo trong của thành mạch bị tổn thương vữa xơ tạo điều kiện kết dính tiểu cầu:

+ Giai đoạn đầu: Cục máu đông cấu tạo chủ yếu là tiểu cầu kết dính, không bền vững, có thể bị tan đi khi dùng thuốc chống đông [28],[29],[32].

+ Giai đoạn sau: Khi hồng cầu cùng sợi tơ huyết bám vào, cấu trúc cục tắc trở nên bền vững, khi bong ra khỏi lòng mạch bị đẩy lên não làm tắc các động mạch não có khẩu kính nhỏ hơn [28],[32].

1.2.2.3. Nhồi máu não ổ khuyết

- Nguyên nhân: Do tắc động mạch nhánh xiên nhỏ của động mạch não lớn như tắc nhánh nuôi của các hạch nền, đồi thị, bao trong hay vị trí khác. Ổ khuyết do vỡ xơ động mạch ngoài sọ hoặc do vỡ xơ các mạch máu trong sọ hoặc do các huyết khối từ tim lên gây tắc [28],[33],[34].

- Cơ chế bệnh sinh: Tương tự như tắc mạch, nhồi máu ổ khuyết bởi cục tắc có đường kính nhỏ gây tắc các mạch có đường kính từ 200 đến 400 μ m và tổn thương vùng não có đường kính dưới 15mm[28],[34].

1.2.2.4. Nhồi máu não chảy máu

- Nguyên nhân: Trên cơ sở ổ nhồi máu não có một vùng chảy máu tồn tại trong tổ chức não đã bị hoại tử. Nhồi máu não chảy máu do tắc mạch não cần được chẩn đoán sớm và phân biệt với xuất huyết não nguyên phát để có thái độ xử trí phù hợp [33].

- Cơ chế bệnh sinh: Đến nay cơ chế bệnh sinh của nhồi máu não chảy máu chưa biết rõ ràng, một số giả thiết được đề cập như:

+ Tái lập tuần hoàn: Cơ chế ly giải cục huyết khối hoặc tăng tính thấm thành mạch, tăng tuần hoàn máu hoặc sự tái lập tuần hoàn bàng hệ.

+ Vỡ mạch: Liên quan đến động mạch não trong ổ nhồi máu bị tổn thương bởi các yếu tố thành mạch, lớp cơ trơn thành mạch.

+ Giả thuyết của A. Zivin và cộng sự cho rằng có sự tăng sinh bạch cầu và hiện tượng sản sinh ra gốc tự do trong ổ nhồi máu não đóng góp vào cơ chế chảy máu não sau tắc mạch [33].

1.2.3. Đặc điểm lâm sàng nhồi máu não

1.2.3.1. Huyết khối động mạch não

- Đặc điểm lâm sàng chung

+ Dấu hiệu tiên triệu: Tùy theo vị trí mạch bị nguy cơ huyết khối mà có dấu hiệu tiên triệu khác nhau. Động mạch cảnh, động mạch não giữa: Mù một mắt, rối loạn cảm giác, rối loạn ngôn ngữ, mất trí nhớ. Động mạch sống - nền: song thị, nhìn mờ, mất thăng bằng, rối loạn nuốt [28],[35].

+ Thường xảy ra vào ban đêm hoặc sáng sớm.

+ Tiến triển nặng dần hoặc tăng nặng từng nấc.

+ Các triệu chứng chung như: đau đầu, nôn, co giật, ý thức thường tỉnh.

+ Các triệu chứng thần kinh khu trú tùy theo động mạch bị tổn thương mà biểu hiện lâm sàng tương ứng.

- Đặc điểm lâm sàng theo vị trí động mạch tổn thương:

+ Hội chứng động mạch cảnh trong (hội chứng mắt - tháp): Mất thị lực cùng bên, liệt nửa người bên đối diện, giảm áp lực võng mạc trung tâm, [28],[35],[36].

+ Hội chứng động mạch não giữa: Liệt nửa người bên đối diện ưu thế chân, mất sử dụng động tác nửa người do tổn thương thể chai, rối loạn cơ tròn [28],[35],[36]

* Tổn thương gốc: Liệt và mất cảm giác nửa người bên đối diện, bán manh cùng tên, rối loạn ngôn ngữ, rối loạn ý thức, đầu và mắt quay về bên tổn thương.

* Tổn thương nhánh nông: Liệt không đồng đều và rối loạn cảm giác nửa người bên đối diện, ưu thế mặt và tay.

* Tổn thương nhánh sâu: Liệt đồng đều và không rối loạn cảm giác nửa người bên đối diện.

* Tổn thương bên bán cầu trội: Rối loạn ngôn ngữ, mất khả năng tính toán, viết và mất nhận thức cơ thể.

+ Hội chứng động mạch màng mạch trước: Liệt đồng đều nửa người, mất cảm giác nửa người kiểu đôi thị, tăng trương lực cơ, rối loạn thần kinh thực vật nửa người bên đối diện [28],[35],[36].

+ Hội chứng động mạch đốt sống - thân nền:

* Động mạch não sau: Bán manh bên đối diện, mất ngôn ngữ giác quan, liệt nhẹ nửa người, hội chứng ngoại tháp bên đối diện.

* Động mạch hồ bên hành não: Mất cảm giác quanh mắt cùng bên, rối loạn phát âm, nuốt nghẹn, sặc, liệt dây thanh một bên, chóng mặt, nôn, rung giật nhãn cầu.

* Tắc hoàn toàn động mạch sống - nền: Biểu hiện rối loạn tri giác, hôn mê, rối loạn trương lực cơ, liệt nửa người hoặc tứ chi, liệt dây VII, IX, X, XI, rối loạn tim mạch, thân nhiệt, hô hấp thậm chí tử vong.

1.2.3.2. Nhồi máu não ổ khuyết

- Đặc điểm tổn thương: Kích thước ổ khuyết nhỏ, đường kính dưới 15mm, có nhiều ổ, hay gặp vùng chất trắng...[28],[35].

- Biểu hiện lâm sàng: Tương tự như cơn thiếu máu não thoáng qua như hoa mắt, yếu chân tay, nói chậm, có khi khó nói. Triệu chứng thần kinh khu trú có khi xuất hiện đột ngột hoặc từ từ, rất ít khi thấy nhức đầu, buồn nôn và co giật [28],[35].

- Các thể lâm sàng nhồi máu não ổ khuyết:

+ Liệt vận động đơn thuần: Do tổn thương đường tháp ở vùng vành tia, cánh tay sau bao trong, cầu não.

+ Liệt điều phối nửa người, rối loạn ngôn ngữ, bàn tay vụng về: Biểu hiện liệt điều phối nửa người, liệt nửa người, rối loạn điều phối cùng bên.

+ Rối loạn cảm giác đơn thuần: Do tổn thương nhân bụng sau của đôi thị hay 1/3 sau cánh tay sau bao trong. Biểu hiện tê bì, dị cảm, kiến bò hoặc mất cảm giác nửa người hay ở mặt hoặc ở tay.

+ Liệt vận động kèm rối loạn cảm giác: Do tổn thương vùng bao trong, đồi thị, cầu não bên đối diện. Gây liệt vận động nửa người kèm tê bì, kiến bò.

1.2.3.3. Tắc mạch não: xuất hiện triệu chứng lâm sàng đột ngột, thường xảy ra sau một gắng sức hoặc căng thẳng tâm lý [28],[37].

- Biểu hiện: Rối loạn ý thức nhẹ hoặc hôn mê, co giật, liệt vận động nửa người, rối loạn cảm giác, rối loạn cơ tròn, nói ngọng, nói khó. Tùy theo vị trí tắc ở các động mạch khác nhau mà xuất hiện triệu chứng thần kinh khu trú của vùng não tổn thương [28],[37].

1.2.4. Chẩn đoán nhồi máu não

1.2.4.1. Giai đoạn cấp

- Triệu chứng lâm sàng:

+ Các triệu chứng xảy ra đột ngột vào nửa đêm về sáng, nhức đầu kèm theo nôn, buồn nôn, liệt nửa người, rối loạn ý thức khi tổn thương não rộng [35],[36],[38].

+ Biểu hiện triệu chứng thần kinh khu trú tùy theo vị trí động mạch bị tổn thương [35],[36] [37].

+ Con động kinh ít gặp, rối loạn ý thức nhẹ hoặc thoáng qua.

+ Tiền sử tăng huyết áp, bệnh lý tim mạch [35],[38].

- Cận lâm sàng

+ Hình ảnh ổ nhồi máu trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não.

* Trong 3 giờ - 6 giờ đầu các thay đổi trên phim rất kín đáo, chủ yếu là dấu hiệu phù não ở vùng tổn thương [39],[40].

* Giai đoạn sau: Hình ảnh của ổ giảm tỷ trọng mang đặc điểm tùy - vờ theo sơ đồ cấp máu của động mạch não. Hình thang của động mạch não giữa, hình tam giác đáy ngoài của nhánh động mạch não giữa, hình chữ nhật sát đường giữa của động mạch não trước, hình dấu phẩy của nhồi vùng sâu, ổ

giảm âm nhỏ ở bao trong, các nhân xám trung ương hoặc cạnh thân não thất bên kích thước dưới 15mm của nhồi máu não ổ khuyết [39],[40].

+ Hình ảnh trên phim chụp cộng hưởng từ sọ não: Giảm nhẹ tín hiệu trên phim T₁W. Tiêm thuốc đối quang từ thấy ổ tổn thương không ngấm thuốc.

+ Hình ảnh chụp động mạch não: Xác định vị trí động mạch, nhánh động mạch bị tắc.

+ Siêu âm Doppler mạch: Phát hiện hẹp, tắc, mảng vữa xơ ở động mạch cảnh, tình trạng chức năng của động mạch não, tình trạng thông động tĩnh mạch, tăng áp lực nội sọ, tình trạng chết não[41],[42],[43].

+ Điện tâm đồ: Có bằng chứng của bệnh lý tim mạch như rung nhĩ, suy tim, tăng huyết áp.

+ Xét nghiệm máu: Phát hiện rối loạn chuyển hóa lipid máu, đái tháo đường, tăng độ nhớt máu, máu tăng đông.

1.2.4.2. Chẩn đoán nhồi máu não sau giai đoạn cấp

- Bệnh nhân đã được chẩn đoán nhồi máu não giai đoạn cấp.

- Biểu hiện lâm sàng: Tinh thần tỉnh (Glasgow trên 10 điểm), liệt nửa người, liệt mặt trung ương, nói khó, nuốt nghẹn, rối loạn cảm giác, rối loạn cơ tròn [37],[39].

- Trên phim cắt lớp vi tính sọ não: Hình ảnh ổ giảm tỷ trọng ở nhu mô não, vị trí, kích thước tương ứng với mức độ biểu hiện triệu chứng thần kinh khu trú trên lâm sàng [40],[43].

- Trên phim chụp cộng hưởng từ sọ não: Hình ảnh ổ nhồi máu giảm tín hiệu trên phim T₁W, tăng tín hiệu trên phim T₂W, hiệu ứng khối choán chỗ mất sau một tháng [40],[43].

- Điện tâm đồ, siêu âm tim phát hiện rung nhĩ, hẹp hở van tim...

- Xét nghiệm máu: Phát hiện rối loạn lipid máu, đái tháo đường...

1.2.5. Điều trị nhồi máu não

1.2.5.1. Điều trị nhồi máu não giai đoạn cấp

- Nguyên tắc điều trị cấp cứu A-B-C: Thông thoáng đường thở, bảo đảm khả năng thở, bảo đảm tuần hoàn [44],[45],[46].

- Chống phù não, tránh biến chứng nặng thậm chí tử vong.

- Chống tiêu huyết khối bằng chất sinh flamin mô tái tổ hợp: tPA (Alteplase) theo khuyến cáo của Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ - FDA (Food and Drug Administration) [47],[48],[49].

- Kiểm soát huyết áp, không hạ huyết áp nhanh, giữ chỉ số huyết áp ở mức giới hạn cao: Từ 160/90 mmHg đến dưới 185/100 mmHg (khuyến cáo của Hội Đột quy não Hoa Kỳ) [44],[45].

- Kiểm soát đường máu trên bệnh nhân đái tháo đường, đảm bảo đường máu dưới 7,8 mmol/l đối với người Châu Á và dưới 10 mmol/l đối với người Châu Âu [44],[45],[50].

- Điều trị rối loạn lipid máu, bệnh van tim, suy tim, rung nhĩ.

- Đảm bảo nhu cầu dinh dưỡng và chăm sóc hộ lý tốt.

1.2.5.2. Điều trị nhồi máu não sau giai đoạn cấp

- Thuốc chống kết tập tiểu cầu:

+ Aspirin 81 - 325mg/24giờ, có tác dụng ức chế thromboxan A2 của tiểu cầu nên có tác dụng chống ngưng kết [51],[52],[53].

+ Ticlopidin (biệt dược Ticlid) 250mg/viên x 2 viên/ngày, tác dụng ngăn cản fibrinogen gắn vào tiểu cầu, ức chế một số yếu tố tiểu cầu, kéo dài thời gian chảy máu [51],[52],[53].

+ Clopidogrel (Plavix) 75mg/24giờ, tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu.

- Thuốc tăng cường tuần hoàn máu não: Tác dụng tăng cường chuyển hóa và sử dụng oxy của tế bào não vùng "nửa tối", đồng thời tăng cường dẫn truyền thần kinh, chống co thắt mạch và cân bằng gốc tự do [53].

- + Thuốc có nguồn gốc hóa học: Duxil, Nootropyl, Cavinton.
- + Thuốc có nguồn gốc thực vật: Gingko biloba, Tanakan, Cebraton.
- Thuốc bảo vệ thần kinh, tác dụng ngăn cản quá trình sinh chuyển hóa bất thường trong tế bào thần kinh xảy ra khi bị tổn thương [53],[54].
 - + Cerebrolysin 10ml-30ml/24giờ, tác dụng tăng cường sử dụng glucose, tác dụng lên sự biệt hóa tế bào thần kinh, tăng trí nhớ và độ tập trung [55].
 - + Citicholin 1000mg/24giờ, tác dụng kích thích tái tạo tế bào thần kinh thông qua tổng hợp phosphatidyl cholin, tăng tổng hợp acetylcholin, kích thích dẫn truyền thần kinh, tăng tổng hợp phospholipid của màng tế bào thần kinh, ức chế hoạt hóa men phospholipase A2 tăng tái hấp thu dịch ngoại bào [53].
 - Thuốc điều trị một số căn nguyên:
 - + Điều trị tăng huyết áp: Theo Hiệp hội Tim mạch học Việt Nam, kiểm soát huyết áp theo các giai đoạn [56]:
 - * Giai đoạn tiền tăng huyết áp: Cải thiện lối sống, sinh hoạt, ăn uống.
 - * Giai đoạn II: Huyết áp không đạt mục tiêu (dưới 140/90 mmHg và dưới 130/80 mmHg ở bệnh nhân đái tháo đường, bệnh thận mạn tính) thì lựa chọn thuốc: lợi tiểu thiazid, chẹn canxi, ức chế men chuyển hay chẹn beta (với tăng huyết áp giai đoạn 1); và kết hợp hai nhóm thuốc, nhóm lợi tiểu với một thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn canxi, hoặc chẹn beta (với tăng huyết áp giai đoạn 2 và 3). Trường hợp chỉ số huyết áp vẫn không đạt mục tiêu thì phối hợp ba thuốc.
 - + Điều trị rối loạn chuyển hóa lipid.
 - * Nhóm Statin (Atorvastatin, Lovastatin): 10mg/24giờ hoặc 20mg/24giờ
 - * Nhóm dẫn xuất fibric: Gemfibrizil 600mg x 2 lần/ngày hoặc Fenofibrat 160mg x 2 lần/ngày. Hiệu quả hạ LDL từ 15% đến 20% và tăng HDL từ 10% đến 35%, hạ triglycerid từ 20% đến 50% [57],[58].

* Nhóm ức chế hấp thu cholesterol: Ezetimib 10mg/ngày, hiệu quả hạ LDL 18%, hạ triglycerid 8% và tăng HDL 1% [57],[58].

+ Điều trị bệnh lý tim mạch: Hẹp hai lá, rung nhĩ, huyết khối từ tim là yếu tố nguy cơ cao gây nhồi máu não. Nghiên cứu của Framingham cho thấy TBMN do tăng huyết áp là 80,8%, bệnh mạch vành là 32,7%, suy tim là 14,5% và rung nhĩ 14,5% [59]. Aspirin hoặc Warfarin là hai thuốc lựa chọn điều trị duy trì, dài ngày [60],[61]. Aspirin 325mg/24giờ chỉ định trong trường hợp sa van hai lá, vôi hóa van hai lá, van động mạch chủ, viêm nội tâm mạc... Warfarin được lựa chọn trong các trường hợp rung nhĩ (duy trì INR từ 2,0 đến 3,0), nhồi máu cơ tim (duy trì INR từ 2,0 đến 3,0 trong 3 đến 6 tháng), bệnh van tim (duy trì INR từ 2,2 đến 3,3 đối với van tim tự nhiên và từ 3,0 đến 4,5 đối với van tim nhân tạo). Liều sử dụng Warfarin: 100 UI/kg/24giờ tiêm dưới da.

+ Điều trị đái tháo đường: Đái tháo đường làm tăng nguy cơ TBMN gấp 1,5 đến 3,0 lần so với người có chỉ số đường huyết bình thường. Kết quả cần đạt đường huyết lúc đói dưới 6,5 mmol/l, sau ăn dưới 10 mmol/l và HbA1c dưới 6,4% [62].

* Insulin: Liều lượng và loại insulin tác dụng nhanh hay chậm ở từng bệnh nhân cần phù hợp thông qua theo dõi sát chỉ số đường huyết.

* Thuốc uống hạ đường máu:

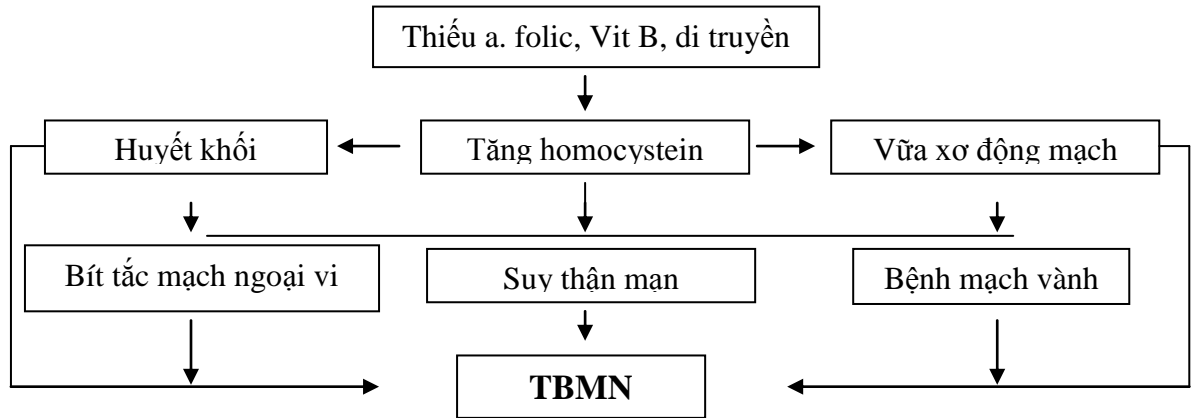
Nhóm Sulfunylure thế hệ 2: Glipizid, Diamicron MR, Amaryl... có tác dụng kích thích tụy sản xuất bài tiết insulin, uống thuốc trước ăn sáng 15 phút.

Nhóm ức chế enzym glucosidase: Glucobay, Glyset... tác dụng làm chậm hấp thu carbohydrat ở ruột, làm giảm đường máu sau ăn và giảm HbA1c.

Nhóm ức chế tái hấp thu đường ở ống thận: Invokana, Farxiga...tác dụng ức chế kênh Na - glucose, đường huyết tăng đào thải qua thận.

Nhóm Biguanid: Làm giảm chuyển hóa glucose ở gan, mô mỡ, tăng giữ glucose ở cơ vân, ức chế tổng hợp lipid, ức chế hấp thu đường ở ruột non.

+ Điều trị dự phòng TBMN: vitamin B6, B12 và acid folic liều cao [59].



Sơ đồ 2.1: nguyên nhân và hậu quả TBMN do tăng homocystein

1.3 PHỤC HỒI CHỨC NĂNG THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI

1.3.1. Định nghĩa phục hồi chức năng (PHCN)

- Theo Tổ chức Y tế Thế giới, phục hồi chức năng là tổng hợp các biện pháp y học, kinh tế xã hội, giáo dục hướng nghiệp và kỹ thuật phục hồi để làm giảm tác động của giảm khả năng và tàn tật, giúp người bệnh có cơ hội bình đẳng để hội nhập hoặc tái hội nhập xã hội [63],[64].

- PHCN cho bệnh nhân TBMN không nằm ngoài các nội dung của định nghĩa trên bởi lẽ là một trong bốn nội dung quan trọng không thể thiếu trong chăm sóc sức khỏe toàn diện của ngành y tế là "phòng bệnh, chữa bệnh, phục hồi chức năng, nâng cao sức khỏe".

1.3.2. Nguyên tắc phục hồi chức năng cho bệnh nhân TBMN

- PHCN sớm ngay sau khi tình trạng bệnh nhân ổn định, các dấu hiệu thần kinh không nặng thêm, mạch và huyết áp ổn định [63],[65].

- Mỗi giai đoạn áp dụng các kỹ thuật, động tác, tư thế tập, địa hình tập phù hợp ở từng bệnh nhân. Để bệnh nhân chủ động tối đa tập luyện, chỉ trợ giúp khi thật cần thiết [63].

- Vận dụng các kỹ thuật đặc biệt như tạo thuận, ức chế co cứng, ức chế phản xạ, ức chế tư thế... nhằm phục hồi, khôi phục các mẫu vận động bình thường vốn đã có của người bệnh [63].

- Sau khi ra viện bệnh nhân tiếp tục và kiên trì tập luyện, tự giác, chủ động độc lập trong các bài tập, trong sinh hoạt [63],[65].

1.3.3. Phương pháp và kỹ thuật PHCN bệnh nhân TBMN

1.3.3.1. Giai đoạn bệnh nhân còn hôn mê, tình trạng bệnh đã ổn định

Kỹ thuật PHCN giai đoạn này chủ yếu dự phòng các biến chứng thứ phát như: bội nhiễm, loét do tỳ đè, cứng khớp [63],[65].

- Vệ sinh thân thể, ống thông, nội khí quản, giữ cho da khô thoáng, lăn trở người bệnh 30 phút đến 60 phút/lần [63],[65].

- Chiếu tia hồng ngoại tại chỗ để tăng tuần hoàn, dinh dưỡng cho cơ, khớp.

- Xoa bóp nhẹ nhàng, vận động các khớp theo tầm vận động từng khớp.

- Đảm bảo bù đủ nước, điện giải và dinh dưỡng cho người bệnh [65].

1.3.3.2. Giai đoạn không còn hôn mê nhưng chưa ra khỏi giường

Nhân viên y tế và gia đình đóng vai trò quan trọng PHCN cho bệnh nhân phòng tránh bệnh thứ phát, thực hiện một số động tác cầm nắm đồ vật và tiến tới ngồi dậy trên giường [66],[67].

- Kỹ thuật vị thế giúp ích rất nhiều cho bệnh nhân trong giai đoạn này. Người bệnh tự thực hiện động tác và phục hồi chức năng, loại bỏ các biến chứng co cứng, loét do tỳ đè [68].

- Các kỹ thuật bước đầu tập thụ động

+ Tập tuần tự lần lượt tay chân bên liệt (các khớp ngón tay, cổ tay, khuỷu tay, khớp vai và các khớp háng, khớp gối, khớp cổ chân, ngón chân), bệnh nhân tự tập tay chân bên lành [69],[70].

+ Hướng dẫn và hỗ trợ bệnh nhân lăn trở mình sang bên lành, bên liệt và ngược lại, tập các động tác ở tư thế nằm, tập thở, tập ngồi [69],[70].

1.3.3.3. Giai đoạn bệnh nhân ra khỏi giường

- Bệnh nhân chủ động tập luyện, thực hiện các thao tác trong sinh hoạt, thích nghi với các di chứng không có khả năng hồi phục [70],[71],[72].

- Cán bộ y tế hướng dẫn bệnh nhân các bài tập từ đơn giản đến phức tạp, tập luyện cả bên liệt và bên không liệt, cân xứng cả hai bên. Sử dụng dụng cụ hỗ trợ thích hợp nhằm nâng cao hiệu quả như: dây treo tay, dây kéo, nẹp căng tay, gối kê, khung tập đi [70],[73].

1.3.3.4. Đánh giá kết quả phục hồi chức năng

Kết quả đánh giá cho biết mức độ giảm khả năng và tiến triển phục hồi của bệnh nhân. Kết quả sau mỗi giai đoạn PHCN là cơ sở áp dụng các kỹ thuật, các bài tập cho giai đoạn tiếp theo [74],[75].

1.4. TAI BIẾN MẠCH NÃO THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

1.4.1. Đặc điểm lâm sàng Trúng phong

1.4.1.1. Bệnh danh "Trúng phong"

Trong YHCT thuật ngữ "Trúng phong" được Trương Trọng Cảnh ghi trong sách "Kim quỹ yếu lược" và được dùng liên tục cho đến ngày nay. Trước đó sách Nội kinh (Tổ vấn và Linh khu) viết từ năm 770 - 221 trước Công nguyên với bệnh danh Thấp (Đột) trúng mô tả các triệu chứng của trúng phong ngày nay. "Khởi bệnh nhanh, có thể làm cho người bệnh hôn mê bất tỉnh, bán thân bất toại, có khi mất tiếng, thường xảy ra ở người uống nhiều rượu, có bệnh nặng ở tạng phủ...Ngoài ra sách còn ghi chép nhiều thuật ngữ khác như: Bộc kích, Thiên khô, Thiên phong, Thiên thân bất dạng [76],[77],[78]. Vương Thanh Nhiệm đời nhà Thanh có ghi "Bán thân bất toại".

Ngày nay sách y học cổ truyền cũng như các thầy thuốc thực hành lâm sàng lấy tên "trúng phong hoặc bán thân bất toại" và mô tả, biện chứng trong hai thể "trúng phong kinh lạc và trúng phong tạng phủ" [77],[78].

1.4.1.2. Phân loại "Trúng phong"

- Việc phân loại trúng phong có từ rất lâu nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và phòng bệnh, tùy thuộc vào mức độ bệnh, chứng trạng, độ nông hay sâu mà đề ra pháp luận trị phù hợp. "Y kinh tố hồi tập" của Vương Lữ chia làm hai loại: chân trúng phong và loại trúng phong. Sách Kim quỹ yếu lược của Trương Trọng Cảnh có ghi "trúng phong" và "phi phong". Dương Trang Tử chia hai loại của trúng phong "chứng bế" và "chứng thoát" [79],[80].

Thiên sư Tuệ Tĩnh thế kỷ XIV từ thực tế người Việt dùng thuốc Việt, ông biện chứng trúng phong với hai mươi loại chứng nguy nan cần được kịp thời chữa trị bằng hai mươi phương dược, phù hợp với từng loại chứng [81].

Ngày nay trong các sách y học cổ truyền và y văn hiện đại, chứng trúng phong được chia làm hai loại: trúng phong kinh lạc và trúng phong tạng phủ.

+ Trúng phong kinh lạc: Mức độ biểu hiện triệu chứng nhẹ, không có hôn mê, tà khí trúng vào phần kinh mạch, lạc mạch gây miệng méo, tê bại nửa người, rêu lưỡi trắng [82],[83].

+ Trúng phong tạng phủ: Biểu hiện triệu chứng nặng do tà khí trực trúng vào tạng, phủ biểu hiện hai mức độ:

* Chứng bế: Hôn mê nông, liệt nửa người, ú ớ, thở khò khè, miệng méo, mắt lệch, chân tay còn ấm, mạch hoạt [82],[83].

* Chứng thoát: Hôn mê sâu, thở khò khè, ra nhiều mồ hôi, chân tay lạnh, đại tiện không tự chủ, lưỡi rụt, mạch huyền tế vô lực [82],[83].

1.4.1.3. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh Trúng phong

- Nguyên nhân:

Theo y học cổ truyền, nguyên nhân gây bệnh được chia làm ba loại: Ngoại nhân (lục dâm), Nội nhân (thất tình) và bất nội ngoại nhân. Việc phân định nguyên nhân chính yếu hay thứ yếu không thể rạch ròi mà thường có sự đan xen, kết hợp nhau gây bệnh. Mặc dù vậy nguyên nhân tập trung vào ba nhóm gây bệnh chính là phong, hỏa và đàm.

+ Nguyên nhân do Phong: Phong chủ khí về mùa xuân, thuộc dương khí, di chuyển đi lên và ra ngoài. Bên ngoài gây bệnh ở biểu, cơ khớp, cảm mạo, viêm dây thần kinh ngoại vi; bên trong thường gây tăng huyết áp, bán thân bất toại, bại liệt, mê man bất tỉnh, miệng lưỡi méo, cứng [82],[83],[84].

* Ngoại phong: Gây bệnh trên cơ sở nội tại hư yếu, lạc mạch hư rỗng, khởi đầu từ biểu dẫn vào lý. Sách Nội kinh đã ghi "Thiên khô" thuộc về chứng "chính khí hư, tà khí lưu lại". Sách Kim quỹ yếu lược cũng đề cập đến ngoại phong "mạch thốn khẩu phù khản, khản là hàn, phù là hư", nội hư không bảo vệ được cơ thể, ngoại tà thừa cơ xâm nhập, lưu lại gây méo miệng, tê bại nửa người [79],[85],[86].

* Nội phong: Diệp Thiên Sĩ cho rằng trúng phong là do nội phong liên quan trực tiếp đến Can mộc. Can huyết hư không chế ước được phần dương, Can dương thượng nhiều gây nên bệnh [85]. Trúng phong do nội phong liên quan đến Can Thận âm hư, lý giải dựa trên mối quan hệ ngũ tạng: Thận tàng tinh, tinh sinh huyết, huyết sinh tinh. Trên cơ sở đó Can âm được thủy hóa nuôi dưỡng mà chế được Can dương. Trường hợp thận thủy suy mà không dưỡng được Can mộc gây chứng Can âm suy, Can dương vượng (Can hỏa vượng) gây ảnh hưởng đến phần âm của Thận mà gây ra Thận âm hư [85].

+ Nguyên nhân do Hỏa: Quan điểm của Lưu Hà Gian về nguyên nhân trúng phong là do Tâm hỏa thịnh, Thận thủy hư suy không chế được Tâm hỏa gây âm hư dương thực, hỏa uất thượng nghịch làm cho thần minh mờ tối, choáng ngất, bất tỉnh [86]. Hỏa và nhiệt thuộc dương tà, hướng đi lên, bên

ngoài kết hợp với phong, thấp, thử mà biểu hiện các chứng phong nhiệt, thấp nhiệt, thử nhiệt, bên trong gây chứng Tâm hỏa, Can hỏa, nhẹ thì gây hao tổn tân dịch, nặng thì gây động huyết, bức huyết vong hành, sốt cao mê sảng [87],[88]. Trường hợp Can khí uất kết lâu ngày hóa hỏa, Can hỏa thịnh gây chứng huyền vựng, không được điều trị dẫn đến Can phong nội động mà bị trúng phong [85],[87],[88].

+ Nguyên nhân do Đàm: Nguồn gốc sinh ra đàm là do chức năng của Tỳ, Phế, Thận suy giảm, không vận hóa, túc giáng, khí hóa được thủy dịch làm đình trệ mà sinh ra đàm [84],[85],[87]. Đàm kết hợp với Phong, Nhiệt, Hàn, và Thấp mà gây chứng Phong đàm, Nhiệt đàm, Hàn đàm, Thấp đàm. Đàm ở Phế ảnh hưởng đến chức năng tuyên phát, túc giáng gây hen suyễn, lâu ngày gây tổn thương Phế âm. Đàm ở Tâm gây bứt rứt, phiền muộn, mất ngủ, lâu ngày gây tắc trở thần minh, che lấp tâm khiếu mà sinh ra điên cuồng, lưỡi rụt, thất ngôn. Đàm uất ở Can, ngưng ở Thận, lưu ở kinh lạc mà gây bệnh chứng của Can, Thận và Kinh lạc [84],[88].

- Cơ chế bệnh sinh của trúng phong

Trúng phong không nằm ngoài hai cơ chế: Trúng ngoại tà và nội thương. Tuy nhiên mỗi thời kỳ có những quan điểm và thiên hướng khác nhau. Từ đời Đường, đời Tống (618 - 1279) về trước, các tác giả coi trọng chứng trúng phong do ngoại tà. Từ đời Kim, đời Nguyên về sau (1280 - 1368) các tác giả lấy "nội phong" làm chính. Nội phong gây trúng phong còn phụ thuộc nhiều yếu tố như thể chất, chức năng tạng phủ suy giảm, mất cân bằng công năng chế hóa thu nạp, đào thải... Để nâng cao năng lực chẩn đoán và trị bệnh, ngày nay các tác giả tập trung biện chứng cơ chế bệnh sinh trúng phong theo từng thể của y học cổ truyền [85],[87],[89].

+ Nội phong gây "trúng phong" thể Can dương thượng cang: Do mất cân bằng giữa Can dương và Can âm (Can huyết), Can huyết hư không dưỡng

được Can dương, làm cho phần dương của Can vượng mạnh gây phong động, kết hợp với nhiệt thúc phong đi lên mà thành bệnh [85],[90],[91].

+ Nội phong gây "trúng phong" thể Tâm hỏa thịnh: Lưu Hà Gian lý giải: Thận thủy hư suy, Thận âm không chế ước được Hỏa, Tâm hỏa thượng nghịch mà thành bệnh [85],[90],[91].

+ Nội phong gây "trúng phong" thể khí hư: Lý Đông Viên cho rằng bệnh liên quan đến tuổi và thể chất, "người ngoài bốn mươi tuổi là lúc khí hư suy hoặc lo nghĩ, giận dữ mà tổn thương phân khí" [85],[90],[91].

+ Nội phong gây "trúng phong" thể Can Thận âm hư: Người tuổi cao, chức năng tạng phủ hư suy, hoặc do lao lực quá độ mà Can Thận âm hư, Can dương vượng, âm dương mất điều hòa, âm hư ở dưới, dương phù ở trên, còn gọi thượng thực hạ hư [90],[91].

+ Nội phong gây "trúng phong" thể đàm nhiệt tắc trở: Do ăn uống quá độ, lo nghĩ căng thẳng mà ảnh hưởng đến chức năng kiện vận của Tỳ thổ sinh ra đàm, lâu ngày đàm trọc hóa nhiệt, nhiệt cực sinh phong [89],[91],[92].

1.4.2. Điều trị trúng phong

1.4.2.1. Nguyên tắc điều trị

- Nguyên tắc chung: Cấp trị tiêu, hoãn trị bản.
- Nguyên tắc trị bệnh theo học thuyết vệ - khí - dinh - huyết [93],[94].
- Thông dinh vệ, điều hòa hàn nhiệt, ích khí bổ huyết, áp dụng khí vệ khí hư, phong tà xâm nhập gây bệnh.
- Khu phong thanh nhiệt, bổ hư hạ đàm, áp dụng khí dương khí kém, phong tà tấn công vào "kinh" hóa nhiệt.
- Dưỡng huyết khu phong: Áp dụng trường hợp phong gây tổn thương vào phần huyết làm huyết hư, phong động.
- Ích khí hoạt huyết: Áp dụng điều trị huyết hư và huyết ứ.
- Thông phủ tiết trọc: Áp dụng điều trị khí huyết nghịch, rối loạn nhị tiện.

- Tĩnh thần khai khiếu: Áp dụng điều trị âm dương không điều hòa, nội phong thượng nghịch kết hợp đàm hỏa.

- Bình can tiềm dương: Điều trị âm hư dương xung, điều hòa âm dương, khí huyết.

- Thanh nhiệt hóa đàm: Áp dụng điều trị nhiệt đàm che lấp thanh khiếu gây mê man, bất tỉnh.

1.4.2.2. Điều trị trúng phong giai đoạn cấp

- *Trúng phong kinh lạc*: Biểu hiện triệu chứng liệt nửa người không có hôn mê, bao gồm các thể sau [85],[95],[96].

=> Thể Can phong nội động

+ Triệu chứng: Liệt nửa người, hoa mắt, váng đầu, chân tay co quắp, mặt, mắt đỏ, hay cáu giận, mạch huyền sắc...

+ Pháp điều trị: Bình can tức phong.

+ Thuốc: Sử dụng bài Thiên ma câu đằng ẩm: Thiên ma, Câu đằng, Thạch quyết minh, Chi tử, Hoàng cầm, Ngưu tất, Đỗ trọng, Ích mẫu, Tang ký sinh, Dạ giao đằng, Phục thần [97],[98].

=> Thể phong đàm tắc trở

+ Triệu chứng: Liệt nửa người, miệng lưỡi méo, nói khó, chân tay tê bì, lưỡi tím, mạch huyền hoạt [85],[97].

+ Pháp điều trị: Khu phong thông lạc hóa đàm.

+ Thuốc: Bài Hóa đàm thông lạc: Đờm nam tinh, Bán hạ chế, Thiên ma, Phục linh, Bạch truật, Đan sâm, Thiên trúc hoàng, Đại hoàng, Hương phụ.

=> Thể đàm nhiệt phủ thực

+ Triệu chứng: Liệt nửa người, bút rút, miệng méo, nói khó, bụng đầy chướng, tăng tiết đờm rãi, mặt đỏ, bí đại tiểu tiện, mạch huyền đại [85],[97].

+ Pháp điều trị: Thông tiện, tiết nhiệt hóa đàm.

+ Thuốc: Sử dụng bài Tinh lâu thừa khí thang: Qua lâu nhân, Đởm nam tinh, Đại hoàng, Mang tiêu. Sau thông tiện, tiết nhiệt cần sử dụng pháp: thanh nhiệt hóa đàm thông lạc để tránh tổn thương khí.

=> Thể khí hư huyết ứ

+ Triệu chứng: Liệt nửa người, chân tay mềm yếu, nói khó, miệng lưỡi méo lệch, mệt mỏi, ngại vận động, hồi hộp trống ngực, tự hãn, lưỡi đỏ, có điểm ứ huyết, mạch hư tế [85],[97].

+ Pháp điều trị: Ích khí hoạt huyết thông lạc

+ Thuốc: Sử dụng bài Bô dương hoàn ngũ thang: Hoàng kỳ, Quy vĩ, Xích thực, Đan sâm, Xuyên khung, Hồng hoa, Đào nhân, Địa long.

=> Thể âm hư dương xung

+ Triệu chứng: Liệt nửa người, miệng méo, nói ngọng, mất ngủ, chóng mặt, lòng bàn tay chân nóng, lưỡi hồng, mạch huyền sắc [85],[97].

+ Pháp điều trị: Tư âm tiềm dương, trấn can tức phong.

+ Thuốc: Bài Trấn can tức phong thang: Long cốt, Mẫu lệ, Huyền sâm, Thiên môn, Quy bản, Ngưu tất, Bạch thực, Nhân trần, Mạch nha, Xuyên luyện tử, Cam thảo.

- *Trúng phong tạng phủ*: Biểu hiện triệu chứng nặng, liệt nửa người có hôn mê, gồm các chứng:

=> Dương bế:

+ Triệu chứng: Đột nhiên ngã, bất tỉnh, hôn mê, miệng méo, liệt nửa người, mặt mắt đỏ, cứng gáy, chân tay co quắp, mạch huyền sắc [85],[97].

+ Pháp điều trị: Thanh nhiệt tức phong, tỉnh thần khai khiếu. Trường hợp đàm hỏa thịnh: Thanh nhiệt tiêu đàm, khai khiếu tỉnh thần.

+ Thuốc sử dụng bài "Thiên ma câu đằng" kết hợp "Chí bảo đơn" đối với phong hỏa thịnh và bài "Linh dương giác" kết hợp với "Tô hợp hương" đối với đàm hỏa thịnh.

=> Âm bế

+ Triệu chứng: Hôn mê, liệt nửa người, chân tay lạnh, mềm nhũn, thờ khò khè, nhiều đờm rãi, nói khó, nói ngọng, sắc mặt trắng, môi tím, lưỡi tím, mạch trầm hoạt [85],[97].

+ Pháp điều trị: Táo thấp hóa đàm, khai khiếu tỉnh thần.

+ Thuốc: Bài "Địch đàm thang": Đờm nam tinh, Bán hạ, Chỉ thực, Thạch xương bồ, Trần bì, Trúc nhự, Phục linh, Sinh khương, Nhân sâm, Cam thảo.

=> Thoát chứng:

+ Triệu chứng: Hôn mê, ra nhiều mồ hôi, mắt mở, miệng há, chân tay liệt mềm, thờ yếu, sắc mặt trắng, đại tiểu tiện không tự chủ, chất lưỡi tím, mạch vi muộn tuyệt [85],[97].

+ Pháp điều trị: Ích khí ôn dương, phù chính cố thoát.

+ Thuốc: Bài "Sâm phụ thang" gồm nhân sâm, Phụ tử chế, Sinh khương, có thể kết hợp cứu, day ấn huyết nhân trung, thần khuyệt, khí hải, thiên khu.

- Điều trị hỗ trợ trúng phong bằng An cung ngư hoàng hoàn

+ Thành phần: Ngư hoàng 30g, Hùng hoàng 30g, Băng phiến 7,5g, Uất kim 30g, Chu sa 30g, Xạ hương 7,5g, Sừng tê giác 3g (hiện nay thay bằng sừng trâu nước - Thủy ngư giác 30g), Chi tử 30g, Trân châu 15g, Hoàng liên 30g, Hoàng cầm 30g [99].

+ Bào chế viên hoàn: 3g/viên, bảo quản bọc nhũ, quả sáp, sản xuất tại Đồng Nhân đường, Bắc Kinh, Trung Quốc.

+ Tác dụng: thanh nhiệt, khai khiếu, trừ đàm giải độc [100],[101].

+ Liều dùng: người lớn 01 viên/24giờ, uống 3 đến 5 ngày. Trẻ em liều bằng một nửa người lớn.

1.4.3. Phục hồi chức năng theo y học cổ truyền

1.4.3.1. Phương pháp không dùng thuốc

- PHCN bằng phương pháp châm cứu: Châm cứu rất thường xuyên sử dụng điều trị PHCN ở bệnh nhân TBMN sau giai đoạn cấp. Tác dụng của châm cứu: thông kinh hoạt lạc, điều hòa khí huyết và công năng tạng phủ [102],[103],[104].

Trên cơ sở biện chứng luận trị và học thuyết kinh lạc, nguyên nhân gây bệnh, thể bệnh, tình trạng bệnh nhân mà chú trọng tới kỹ thuật châm cứu, phác đồ chọn huyết phù hợp.

+ Chọn huyết theo thể bệnh:

* Thể khí trệ huyết ứ: Thái uyên, Huyết hải, Túc tam lý, Thái xung, Hợp cốc, Khúc trì, Phong trì, Kiên ngung, Tam âm giao [104],[105].

* Thể Can Thận âm hư: Thái dương, Phong trì, Kiên ngung, Khúc trì, Ngoại quan, Dương lăng tuyền, Túc tam lý, Tam âm giao, Thái Khê, Thái xung, Can du, Thận du [104],[105].

* Thể khí hư huyết ứ: Khí hải, Đại chùy, Khúc trì, Túc tam lý, Ngoại quan, Yêu dương quan, Dương lăng tuyền, Tam âm giao [104],[105].

* Thể Can huyết hư, Can dương thượng cang: Can du, Kiên ngung, Khúc trì, Phong trì, Hợp cốc, Dương lăng tuyền, Túc tam lý [104],[105].

+ Chọn huyết theo vị trí bị bệnh:

* Liệt mặt trung ương: Địa thương, Giáp xa, Nghinh hương, Thính cung, Hạ quan, Hợp cốc [104],[105].

* Liệt chi trên: Kiên ngung, Khúc trì, Hợp cốc, Bát tà, Ngoại quan, Chi câu, Tý nhu [104],[105].

* Liệt chi dưới: Hoàn khiêu, Túc tam lý, Ủy trung, Dương lăng tuyền, Giải Khê, Hành gian, Thái Khê [104], [105].

* Huyết toàn thân: Bách hội, Phong trì, Thần môn, Tam âm giao, Túc tam lý, Mệnh môn, Dũng tuyền, Quan nguyên, Thiên khu [104], [106].

+ Chọn huyết theo kinh mạch: Trong trúng phong thường chọn huyết trên các kinh dương: Kinh Thái dương: Tiểu hải, Thính cung, Tinh minh, Toàn trúc, Ủy trung, Thừa sơn, Côn lân. Kinh thiếu dương: Ngoại quan, Chi câu, Ế phong, Phong trì, Kiên tỉnh, Hoàn khiêu, Dương lăng tuyền, Huyền chung. Kinh Dương minh: Hợp cốc, Khúc trì, Kiên ngung, Túc tam lý, Lương khâu, Phong long...[104],[107],[108]

+ Chọn vùng huyết trên loa tai: Vùng Thận-Tử cung, Can Tỳ, Tâm - Tâm bào, não - Thần kinh, tác dụng điều hòa chức năng và phục hồi ngôn ngữ, tăng tác dụng lưu thông khí huyết và an thần [107],[108],[109].

- Phục hồi chức năng bằng phương pháp xoa bóp bấm huyết

+ Tác dụng của xoa bóp bấm huyết: Lưu thông khí huyết, phục hồi chức năng vận động, ngôn ngữ, tri giác cho bệnh nhân TBMN [110],[111],[112].

+ Xoa bóp bấm huyết [110] tác dụng lên các vị trí sau:

* Tác dụng trên hệ vận động, tránh được cứng khớp, giảm teo cơ.

* Tác dụng trên da, tăng dinh dưỡng cho da, tăng vệ khí.

* Tác dụng lên cơ, tăng sức bền cho cơ, tăng tuần hoàn và dinh dưỡng cho cơ, cơ lực tăng, trương lực cơ điều hòa, bệnh nhanh chóng phục hồi.

* Tác dụng lên cân, chống xơ cứng, tăng dinh dưỡng và tính đàn hồi cho cân cơ, hạn chế co cứng cân cơ trong giai đoạn di chứng TBMN.

* Tác động tích cực đến hệ thần kinh trung ương, hệ hô hấp, hệ tim mạch, tiêu hóa và bạch huyết, tăng sức đề kháng, khả năng phòng bệnh.

+ Động tác xoa bóp bấm huyết cần nhẹ nhàng, cường độ tăng dần từ nhẹ đến nặng, đảm bảo nguyên tắc bổ tả để đạt được hiệu quả [112],[113].

+ Bệnh nhân di chứng TBMN phần lớn yếu vận động, rối loạn tâm trí và ngôn ngữ. Việc điều trị và tập luyện kiên trì, đúng cách giúp ích rất nhiều cho bệnh nhân phục hồi những khiếm khuyết thần kinh [113],[114].

- Phục hồi chức năng bằng luyện tập dưỡng sinh:

+ Luyện ý chí, tinh thần nhằm khắc phục những tổn thương về mặt tinh thần, ý nghĩ ám ảnh sau khi bị bệnh. Phương pháp dưỡng sinh theo Nguyễn Văn Hưởng gồm ba bước cơ bản và bốn bước trọng tâm [115].

+ Cơ chế tác động của dưỡng sinh:

* Tác động lên hệ thần kinh trung ương: Luyện thư giãn, luyện thở là phương pháp luyện tập chủ động, tác động lên hệ thần kinh thông qua hai quá trình hưng phấn và ức chế [115],[116].

* Tác động lên hệ tuần hoàn: Điều hòa nhịp tim, huyết áp ổn định, máu nhiều oxy, mô, cơ, cân được nuôi dưỡng đầy đủ sẽ nhanh chóng được hồi phục khi bị tổn thương [115],[116].

* Tác động lên hệ bài tiết: Khí huyết lưu thông, kinh mạch thông suốt, chức năng tạng phủ được điều hòa, thăng thanh giáng浊 cân bằng, chất cặn bã đào thải ra ngoài, chất dinh dưỡng được hấp thu đầy đủ [115],[116].

1.4.3.2. Phương pháp dùng thuốc

- Một số chế phẩm y học cổ truyền:

+ Ligustan: Đương quy, Xuyên khung, Hy thiêm, tá dược

Nguồn: Viện Dược liệu Trung ương sản xuất đạt tiêu chuẩn cơ sở và tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV-2009 [117]; dạng bao đường, dập vỉ 10 viên, đóng 2 vỉ/hộp.

Liều dùng: 8 viên/lần, ngày uống 3 lần. Tác dụng bổ huyết, hoạt huyết, trừ phong.

+ Hoa đà tái tạo hoàn: Xuyên khung, Tần giao, Bạch chỉ, Đương quy, Bãng phiến, Mạch môn, Hồng sâm, Ngô thù du, Ngũ vị tử, tá dược.

Nguồn: Công ty dược phẩm Kỳ Tinh, Quảng Châu, Trung Quốc sản xuất đạt tiêu chuẩn Dược điển Trung Quốc năm 2010; dạng viên hoàn cứng, đóng lọ nhôm 500 viên/lọ.

Liều dùng: 8g/lần (50 viên), ngày uống 2 lần. Tác dụng bổ khí huyết thông lạc, khu phong hóa đàm.

+ Kiện não hoàn: Hoài sơn, Đảng sâm, Xạ hương, Long não, Bồ hoàng, tá dược

Nguồn: Công ty cổ phần dược phẩm Kwang Dong, Hàn Quốc sản xuất. Dạng viên hoàn bọc vỏ vàng, quả sáp bảo quản, đóng hộp 10 viên.

Liều dùng: 2 viên/ngày chia 2 lần. Tác dụng bổ khí huyết, hoạt huyết hóa ứ, an thần, khu phong trừ thấp thông lạc.

+ Neuro-Aid: Xích thực, Hoàng kỳ, Đan sâm, Hồng hoa, Đào nhân, Ngưu hoàng, Thủy điệt, Viễn chí, Thạch xương bồ... tá dược.

Nguồn: Công ty Tianjin Shitan Pharmaceutical, Trung Quốc sản xuất đạt tiêu chuẩn dược điển Trung Quốc 2010. Dạng viên nang cứng, dập vỉ 4 viên, đóng 9 vỉ/hộp.

Liều dùng: 12 viên/ngày chia 3 lần. Tác dụng bổ khí huyết, hành khí hoạt huyết, trừ phong tiêu đàm, thông kinh lạc, trấn kinh.

+ Thuốc tuần hoàn não: Ngưu tất, Đương quy, Hồng hoa, Hoài sơn, Cam thảo, tá dược

Nguồn: Đại học Dược Hà Nội sản xuất, đạt tiêu chuẩn dược điển Việt Nam IV - 2009 và tiêu chuẩn cơ sở. Dạng viên nang cứng 0,35g/viên.

Liều dùng: 6 viên/ngày chia 2 lần. Tác dụng bổ huyết, hoạt huyết hóa ứ, khu phong thông lạc, cường cân cốt.

- Những bài thuốc Y học cổ truyền:

+ Bài Bổ dương hoàn ngũ thang (trích phương tễ lâm sàng): Sinh hoàng kỳ, Đương quy, Xích thực, Địa long, Xuyên khung, Hồng hoa, Đào nhân. Tác dụng bổ khí hoạt huyết, hóa ứ thông lạc [118].

+ Bài Tiểu hoạt lạc đan (trích Hòa tễ cục phương): Xuyên ô chế, Thảo ô chế, Địa long, Nam tinh chế, Nhũ hương, Một dược. Tác dụng ôn kinh, trừ

thấp, khu phong hoạt lạc, trực ứ trừ đàm [118]. Bài Linh dương giác câu đẳng âm (trích Thông tục thương hàn luận): Linh dương giác, Câu đẳng, Tang diệp, Xuyên bối mẫu, Trúc nhự, Sinh địa, Cúc hoa, Bạch thược, Phục thần, Cam thảo. Tác dụng bình can tức phong, thông lạc chỉ kinh [118].

+ Bài Địa hoàng âm tử (trích Tuyên minh luận): Địa hoàng, Ba kích, Sơn thù, Thạch hộc, Nhục dung, Phụ tử chế, Ngũ vị, Nhục quế, Bạch linh, Mạch môn, Xương bồ, Viễn chí. Tác dụng tử bổ thận, an thần, khai khiếu [118].

+ Bài Chí bảo đơn (trích Hòa tể cục phương): Nhân sâm, Xạ hương, Thiên trúc hoàng, Băng phiến, Hồ phách, Đồi mồi, Chu sa, Nam tinh chế, Tê giác, Ngưu hoàng, Hùng hoàng, An tức hương. Tác dụng hóa trọc, khai khiếu, trấn kinh an thần, thanh nhiệt giải độc [118].

+ Một số bài thuốc theo các thể Trúng phong của y học cổ truyền [118].

* Bình can tức phong: Các bài Thiên ma câu đẳng âm, Trấn can tức phong thang, Thiên long trừ phong thang...

* Hoạt huyết hóa ứ: Đào hạnh thừa khí thang, Tứ vật đào hồng, Huyết phủ trực ứ thang, Thất tiêu tán, Kỷ cúc địa hoàng, Trúng phong hồi xuân phiến.

* Hóa đàm giáng trọc: Ôn đởm thang, Điều đàm thang, Bảo hòa thang.

* Chỉ kinh trừ phong: Khiên chính tán, Điều khí tức phong thang.

* Sơ thanh can: Đại sài hồ, Tiểu sài hồ, Câu đẳng tán.

1.4.4. Những công trình nghiên cứu y học cổ truyền điều trị Trúng phong

1.4.4.1. Nghiên cứu của Trung Quốc

- Nghiên cứu của Dương Lập Vân, điều trị 75 bệnh nhân nhồi máu não bằng thuốc y học cổ truyền kết hợp với y học hiện đại. Kết quả nhóm bệnh nhân sử dụng thuốc y học cổ truyền kết hợp đạt loại tốt (89%) so với nhóm bệnh nhân chỉ sử dụng đơn thuần y học hiện đại (67%) [119].

- Nghiên cứu của Hồng Đông Mai, sử dụng dịch truyền "Đan sâm" trên bệnh nhân nhồi máu não, kết quả đạt loại tốt (90%) [120].

- Nghiên cứu của Vương Tiến Học trên 160 bệnh nhân TBMN sau giai đoạn cấp bằng bài thuốc Hóa ú thạng kết hợp thuốc nền y học hiện đại (nhóm I) và châm cứu kết hợp thuốc nền (nhóm II), kết quả nhóm I loại tốt (95%) so với nhóm II (76,2%) [121].

- Mao Ngọc Mỹ nghiên cứu 60 bệnh nhân Trúng phong chia hai nhóm, nhóm nghiên cứu sử dụng bài "Qua lâu giới bạch bán hạ thạng" kết hợp thuốc nền y học hiện đại trong 30 ngày, nhóm chứng chỉ sử dụng thuốc nền. Kết quả đạt 93,3% ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng đạt 63,3% [122].

- Nghiên cứu của Lý Ngọc Hân trên 80 bệnh nhân nhồi máu não chia làm hai nhóm sử dụng "Thông tâm lạc" và dịch tiêm "Huyết tắc thông" kết hợp thuốc nền y học hiện đại (nhóm I) và dùng thuốc nền đơn độc (nhóm II). Kết quả nhóm I đạt (90%) so với nhóm II (77,5%) [123].

- Nghiên cứu của Lâm Anh Kiệt, Hồ Kim Minh trên 200 bệnh nhân di chứng thất ngôn, trong đó 100 bệnh nhân (nhóm I) điều trị bằng châm cứu và bài BỔ dương hoàn ngũ kết hợp thuốc nền y học hiện đại, 100 bệnh nhân (nhóm II) chỉ sử dụng y học hiện đại đơn thuần. Kết quả nhóm I đạt hiệu quả (92%) cao hơn nhóm II (77,0%) [124].

- Thái Dịch, Lý Trí nghiên cứu 135 bệnh nhân nhồi máu não thể phong đàm tắc trở chia hai nhóm, nhóm I (73 bệnh nhân) sử dụng bài "Bán hạ bạch truyệt thiên ma thạng" kết hợp điều trị nền y học hiện đại, nhóm II (62 bệnh nhân) sử dụng phác đồ nền đơn thuần. Kết quả nhóm I đạt hiệu quả (91,78%) cao hơn nhóm II (82,16%) [125].

- Trần Ngọc Minh so sánh 47 bệnh nhân di chứng nhồi máu não uống bài thuốc "Trần can tức phong thạng gia vị" kết hợp với thuốc nền (Aspirin, Atorvastatin) với nhóm 47 bệnh nhân di chứng nhồi máu não chỉ uống thuốc nền. Kết quả nhóm uống kết hợp y học cổ truyền với y học hiện đại đạt hiệu quả (93,6%) cao hơn nhóm điều trị nền đơn thuần (83%) [126].

1.4.4.2. Nghiên cứu trong nước

- Nghiên cứu của Trương Mậu Sơn trên 60 bệnh nhân liệt vận động do nhồi máu não bằng thuốc Ligustan kết hợp điện châm. Kết quả cải thiện theo Rankin tốt khá đạt 86,7% [127].

- Nghiên cứu của Bùi Xuân Tuyết trên 182 bệnh nhân nhồi máu não sau giai đoạn cấp, 82 bệnh nhân (nhóm I) uống thuốc y học cổ truyền "Tuần hoàn não" trong 20 ngày, 50 bệnh nhân (nhóm II) uống thuốc Cavinton. Kết quả nhóm I cải thiện điểm Orgogozo, điểm Barthel và các triệu chứng đau đầu, mất ngủ, chóng mặt tốt hơn nhóm II [53].

- Vương Thị Kim Chi nghiên cứu trên 94 bệnh nhân nhồi máu não bằng phương pháp xoa bóp vận động kết hợp điện châm PHCN vận động. 46 bệnh nhân nhóm nghiên cứu sử dụng xoa bóp vận động kết hợp châm cứu, 48 bệnh nhân nhóm chứng xoa bóp vận động. Kết quả cải thiện nâng từ 2 đến 3 độ theo Rankin đạt 97,28%, điểm Orgogozo tăng 61,68 điểm sau điều trị [104].

- Nguyễn Công Doanh nghiên cứu PHCN trên 97 bệnh nhân nhồi máu não động mạch não giữa bằng "Thông mạch dưỡng não ẩm" kết hợp điện châm. Kết quả 86,5% nâng độ liệt từ 1 độ trở lên [128].

- Ngô Quỳnh Hoa đánh giá tác dụng của "Thông mạch sơ lạc hoàn" trên 90 bệnh nhân nhồi máu não sau giai đoạn cấp. Kết quả chuyển độ liệt Rankin đạt 93,33%, cải thiện Barthel từ 45,00 điểm lên 79,22 điểm, cải thiện Orgogozo từ 40,89 điểm lên 74,44 điểm [129].

1.5. TỔNG QUAN BÀI THUỐC HOẠT HUYẾT AN NÃO

1.5.1. Nguồn gốc xuất xứ bài thuốc

Bài "Hoạt huyết an não" có xuất xứ từ bài "Trục ú hoạt huyết đan" bỏ hai vị Kim ngân hoa và thổ phục linh. "Trục ú hoạt huyết đan" là bài thuốc nghiệm phương của Trần Quốc Bình đã ứng dụng điều trị hiệu quả cao cho hàng trăm bệnh nhân mắc các bệnh về mạch máu, đặc biệt là bệnh động mạch

chi dưới mạn tính tại Bệnh viện y học cổ truyền Quân đội năm 2003, 2004 [130]. Lý giải về bỏ hai vị thuốc không phù hợp điều trị bệnh nhân nhồi máu não: Kim ngân hoa, Thổ phục linh vì Kim ngân hoa có tính kháng sinh chống viêm; Thổ phục linh có tác dụng thẩm thấp lợi tiểu. Gia Địa long có tác dụng trấn kinh, trừ đàm, dung giải fibrin, chống hình thành huyết khối và ức chế ngưng tập tiểu cầu. Tác dụng của “Địa long” hoàn toàn phù hợp phối ngũ với thuốc trực ứ hoạt huyết, bổ khí huyết, thông kinh lạc trong bài “Hoạt huyết an não”, tăng cường tác dụng điều trị phục hồi chức năng cho bệnh nhân nhồi máu não.

-Thành phần bài thuốc Hoạt huyết an não:

Hồng hoa	7,0g	Địa long	5,0g
Đào nhân	5,6g	Xích thược	11,8g
Xuyên khung	6,3g	Đương quy	18,7g
Đan sâm	18,7g	Sinh địa	18,7g
Ngưu tất	17,6g	Hoàng kỳ	16,6g
Cam thảo	5,8g		

- Tác dụng: Trực ứ, hoạt huyết, bổ khí huyết, khu phong, thông kinh lạc.

- Ứng dụng điều trị: Nhồi máu não thể khí hư huyết ứ, khí trệ huyết ứ, các chứng bệnh khí hư huyết trệ.

Năm 2013 trong nội dung đề tài cấp Thành phố, Hoạt huyết an não từ dạng thuốc sắc, Bệnh viện nghiên cứu cải dạng thành viên nang cứng trên dây truyền công nghệ bào chế hiện đại, tiện ích trong bảo quản và sử dụng. Nghiên cứu tác dụng chống đông và cải thiện trí nhớ của viên nang Hoạt huyết an não trên thực nghiệm, kết quả thuốc có tác dụng chống đông tương đương với Sintrom, kéo dài thời gian Prothrombin và có tác dụng cải thiện trí nhớ trên chuột [131],[132].

Trên cơ sở biện chứng luận trị bệnh trúng phong và tác dụng của các vị thuốc bổ huyết, hoạt huyết trực ứ mạnh như Hồng hoa, Đào nhân, Xuyên

khung, Xích thước; bổ huyết khu phong trừ đàm như Đương quy, Địa long; bổ khí trừ phong, mạnh gân cốt như Hoàng kỳ, Ngưu tất; Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương đã ứng dụng điều trị trên 20 bệnh nhân nhồi máu não sau giai đoạn cấp. Kết quả bước đầu được đánh giá khả quan trong PHCN vận động theo các tiêu chí cải thiện thang điểm Barthel, Orgogozo và Rankin.

Năm 2014 đến 2016, viên nang Hoạt huyết an não được tiến hành nghiên cứu điều trị PHCN trên bệnh nhân nhồi máu não sau giai đoạn cấp.

1.5.2. Tác dụng theo y học cổ truyền và tác dụng dược lý của các vị thuốc Hoạt huyết an não

* Hồng hoa (*Flos Carthami tinctori*).

- Tác dụng: hoạt huyết tán ứ, hành khí chỉ thống
- Thành phần hóa học: 0,3% - 0,6% Carthamin ($C_{21}H_{22}O_{11}$).
- Tác dụng dược lý: Kích thích cơ tử cung, cơ trơn đường tiêu hóa của chuột và thỏ; tăng co bóp cơ tim, hạ thấp huyết áp trên chó; co nhỏ mạch máu thận và cơ cơ trơn phế quản của chuột [133],[134].

* Đào nhân (*Semen Persicae*)

- Tác dụng: Phá huyết, hóa ứ trệ, nhuận táo hoạt trường, lợi tiểu.
- Thành phần hóa học: Hạt đào chứa 50% dầu hạt; 0,7% emusin; 3,5% amyglalin, cholin và acetylcholin [133].

* Hoàng kỳ (*Radix Astragali membranaceus*)

- Tác dụng: Bổ khí, thăng dương khí của tỳ, cầm mồ hôi, lợi tiểu.
- Thành phần hóa học: Hoàng kỳ có chứa: cholin, betain, nhiều acid amin và sacaroza, glucoza, selenium, saponin và polysaccharid [134].
- Tác dụng dược lý: Tăng cường miễn dịch không đặc hiệu, tăng chức năng tế bào T thúc đẩy miễn dịch dịch thể, cải thiện vi tuần hoàn, giãn mạch vành, mạch não, mạch thận, tăng lợi tiểu, chống lão hóa [134],[135],[136].

* Xuyên khung (*Rhizoma Ligusticum wallichii*)

- Tác dụng: Hoạt huyết, hành khí, khu phong, chỉ thống.

- Thành phần hóa học: Xuyên khung có chứa alcaloid dễ bay hơi ($C_{27}H_{37}N_3$), acid ferulic, chất có tính chất phenol ($C_{24}H_{46}O_4$), tinh dầu chứa lacton.

- Tác dụng dược lý: Trấn tĩnh thần kinh trung ương, giãn mạch ngoại vi, tăng lưu lượng máu mạch vành, tăng lưu lượng máu lên não, chống phù não, giảm diện tích vùng tổn thương do nhồi máu, chống đông máu, giãn mạch, hạ huyết áp, hạ lipid máu, chống vữa xơ mạch, an thần [137],[138],[139].

* Đan sâm (*Radix Salvia miltiorrhizae*)

- Tác dụng: Hóa ứ, hoạt huyết thông kinh, thanh tâm, trừ phiền, an thần.

- Thành phần hóa học: Đan sâm chứa ba chất ceton dạng tinh thể màu đỏ: tanshinon I ($C_{18}H_{12}O_3$); tanshinon II ($C_{19}H_{18}O_3$) tanshinon III ($C_{19}H_{20}O_3$), ngoài ra còn chứa salvianolic, vitamin E...

- Tác dụng dược lý: Giãn mạch vành, giãn tiểu động mạch, tăng tốc độ vi tuần hoàn, chống ngưng tập tiểu cầu, giảm lipid máu, chống xơ vữa mạch, bảo vệ tế bào gan, an thần, ức chế tế bào ung thư phổi [140],[141],[142].

* Ngưu tất (*Radix Achyranthes bidentatae*)

- Tác dụng: Hoạt huyết, khu phong, mạnh gân cốt, bổ can thận.

- Thành phần hóa học: Ngưu tất chứa saponin, ecdysterone, inokosterone.

- Tác dụng dược lý: Chống viêm giảm đau, hạ huyết áp, hạ lipid máu, hạ đường máu, thúc đẩy quá trình phục hồi mô thần kinh, cải thiện trí nhớ, tăng đáp ứng miễn dịch [134],[143].

* Đương quy (*Radix Angelica sinensis*)

- Tác dụng: Bổ huyết, nhuận táo hoạt trường, thông kinh.

- Thành phần hóa học: Đương quy chứa tinh dầu n-butylidenphtalid ($C_{12}H_{12}O_3$) và n-valerophenol O-carboxy acid ($C_{12}H_{14}O_3$), ngoài ra còn chứa baccapten, secquitepen, safrola, vitamin B12.

- Tác dụng dược lý: Tăng kháng thể, giảm đông máu, kích thích miễn dịch, hoạt hóa lympho B và T [135],[142].

* Địa long (*Pheretina asiatica Michaelsen*)

- Tác dụng: Thanh nhiệt, trấn kinh, bình suyễn, tiêu đàm.

- Thành phần hóa học: Giun đất có chứa chất béo, cholesterin, cholin, acid amin và hypoxantin [133],[134].

- Tác dụng dược lý: Hạ huyết áp, chống co giật, tăng dung giải fibrin, ức chế ngưng tập tiểu cầu, kéo dài thời gian đông máu và an thần [133],[134].

* Xích thược (*Radix Paeoniae*)

- Tác dụng: Hoạt huyết, hành khí, tiêu viêm.

- Thành phần hóa học: Xích thược có chứa tinh bột, tanin, chất nhựa, chất đường, acid benzoic [133],[134].

* Sinh địa (*Radix Rehmaniae glutinosae*)

- Tác dụng: Thanh nhiệt, lương huyết, dưỡng âm, sinh tân.

- Thành phần hóa học: Sinh địa chứa glucozid, glucoza, carotene, alkaloid, catapol, các carbonhydrat [133],[134].

- Tác dụng dược lý: Cầm máu, cường tim, hạ đường máu, lợi tiểu [134].

* Cam thảo (*Radix Glycyrrhizae uralensis*)

- Tác dụng: Bổ trung khí, giảm đau, giải độc.

- Thành phần hóa học: Cam thảo chứa glucoza, saccaroza, tinh dầu, asparagin, vitamin C, các anbuyminoit, glycyretic, liquiritin (C₁₂H₂₂O₉).

- Tác dụng dược lý: Giải độc với nhiều loại chlohydrate, physostigmin, pilocarpin...kích thích xuất tiết làm loãng đờm, giữ muối, tăng thải kali, chống co thắt đường tiêu hóa, hạ lipid máu [133],[134].

1.5.3. Tóm lược theo nhóm tác dụng liên quan tính dược các vị thuốc của Hoạt huyết an não

Nhóm dược	Các vị thuốc	Tác dụng theo YHCT	Tác dụng dược lý hiện đại
1	Đào nhân Hồng hoa Xích thực Đan sâm Địa long	Trục ú, hoạt huyết, trấn kinh, tiêu đàm [133],[134].	- Cải thiện độ nhớt máu [133],[135],[136]. - Cải thiện vi tuần hoàn [134]. - Tác dụng giãn mạch [142]. - Chống ứ tắc, chống huyết khối, giảm xơ hóa thành mạch - Giảm lipid máu [133],[142].
2	Sinh địa Đương qui Hoàng kỳ Xuyên khung	- Bổ huyết, dưỡng huyết. - Bổ khí, hành khí. - Thanh nhiệt lương huyết, giải độc [133],[134].	- Tăng cường lưu lượng tuần hoàn máu [138]. - Tăng cường chuyển hóa năng lượng [139],[140]. - Tăng cường sản xuất kháng thể, đáp ứng miễn dịch
3	Ngưu tất	Khu phong, trừ thấp, hoạt huyết, thông kinh lạc [133],[134].	- Giãn mạch máu [134],[143] - Giãn cơ trơn thành mạch. - Giảm Lipid máu, chống vữa xơ động mạch [134],[143].
4	Cam thảo	Giải độc, điều hòa các vị thuốc [133].	Giải độc, tăng cường miễn dịch cơ thể [134].

CHƯƠNG II:

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

2.1.1. Thuốc nghiên cứu: viên nang Hoạt huyết an não (số lượng mỗi vị tương đương với gam dược liệu).

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Liều lượng
1	Hồng hoa	<i>Flos Carthami tinctori</i>	7,0g
2	Đào nhân	<i>Semen Persicae</i>	5,6g
3	Hoàng kỳ	<i>Radix Astragali membranaceus</i>	16,6g
4	Xuyên khung	<i>Rhizoma Ligusticum wallichii</i>	6,3g
5	Đan sâm	<i>Radix Salvia miltiorrhizae</i>	18,7g
6	Ngưu tất	<i>Radix Achyranthes bidentatae</i>	17,6g
7	Đương quy	<i>Radix Angelica sinensis</i>	18,7g
8	Cam thảo	<i>Radix Glycyrrhizae uralensis</i>	5,8g
9	Sinh địa	<i>Radix Rehmaniae glutinosae</i>	18,7g
10	Xích thược	<i>Radix Paeoniae</i>	11,8g
11	Địa long	<i>Pheretina asiatica Michaelsen</i>	5,0g

- Các vị thuốc được kiểm định đạt tiêu chuẩn dược điển Việt nam IV năm 2009.

- Tác dụng: Trục ứ, hoạt huyết, bổ huyết, bổ khí, khu phong, thông kinh lạc.

- Viên nang Hoạt huyết an não được bào chế tại Trung tâm Dược, Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương. Quy trình bào chế (phụ lục 1).

- Kiểm nghiệm chế phẩm (phụ lục 2).

- Viên nang 500mg/viên, đóng lọ 60 viên/lọ, bảo quản khô ráo, thoáng mát

2.1.2. Thuốc điều trị nền

- Tanakan: viên nén dạng bao phim.
- Hàm lượng: 40mg/viên, dập vỉ 15 viên/vỉ, đóng hộp 2 vỉ.
- Nhà sản xuất: Beaufour IPSEN Industrie - rue Ethe Virton- 28100 dreau – France.



- Nhà phân phối: Beaufour Ipsen International.
- Tác dụng: Tăng tuần hoàn máu não, cải thiện trí nhớ, điều trị chứng chóng mặt, ù tai, giảm thị lực, thiếu máu não.

2.1.3. Phương tiện nghiên cứu :

- Các phương tiện, trang thiết bị xét nghiệm thường quy:
 - + Máy xét nghiệm đông máu: STA compact – CT (2010) hãng Diagnostic–Stago của Đức.
 - + Máy xét nghiệm công thức máu: Cell–DYN Ruby (2013), hãng Abbott của Hoa Kỳ.
 - + Máy sinh hóa máu: Dimension RL max (2011), hãng Simenens, Đức.
 - + Máy phân tích nước tiểu: Clinitek Avan Tus (2009), hãng Siemens, của Đức.

- + Máy chụp cộng hưởng từ sọ não, Airis mate (2009) Hitachi, Nhật Bản
- Máy điện châm:
- + Sản xuất tại Viện trang thiết bị và công trình Y tế, Bộ Y tế.
- + Đặc tính kỹ thuật: Nguồn điện 6v (04 pin 1,5v),

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu độc tính trên thực nghiệm

- Chuột nhắt thuần chủng Thụy Sĩ, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng $20 \pm 2g$. Chuột được nuôi 3 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn riêng. Đơn vị cung cấp: Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

- Thỏ Newzealand trắng cả hai giống, lông trắng, trọng lượng 1,8kg đến 2,5kg. Đơn vị cung cấp: Trung tâm cung cấp động vật thực nghiệm Đan Phượng, Hà nội.

2.2.2. Đối tượng nghiên cứu lâm sàng

- Gồm 100 bệnh nhân từ 40 đến 75 tuổi không phân biệt nam, nữ, nghề nghiệp, được chẩn đoán nhồi máu não trên lều sau giai đoạn cấp, tự nguyện và hợp tác điều trị nội trú tại Bệnh viện YHCT Trung ương.

- *Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo y học hiện đại*

- + Bệnh nhân nhồi máu não trên lều sau giai đoạn cấp.
- + Mắc bệnh lần đầu, sau nhồi máu não cấp 15 ngày hoặc sớm hơn 15 ngày nhưng tình trạng bệnh ổn định, không có dấu hiệu tiến triển nặng của bệnh.
- + Tinh thần: Điểm hôn mê Glasgow trên 10 điểm, nghe hiểu lời nói.
- + Mạch, huyết áp, nhịp tim ổn định.
- + Liệt vận động từ độ II trở lên theo các thang điểm Rankin, Barthel và Orgogozo.
- + Hình ảnh nhồi máu não trên phim chụp cộng hưởng từ sọ não.

- *Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo hai thể YHCT*

+ Thể khí hư huyết ú: Liệt nửa người, sắc xanh, chậm chạp, ngại vận động, mệt mỏi, đoãn hơi, hoa mắt, chóng mặt, đại tiện táo, tiểu vàng, chất lưỡi đỏ, hoặc không, lưỡi có điểm ứ huyết, mạch huyền vô lực [93],[144].

+ Thể khí trệ huyết ú: Liệt nửa người, bụng ngực đầy tức, hoa mắt, chóng mặt, ăn kém, lưỡi có điểm ứ huyết, mạch sáp [93],[144].

- *Tiêu chuẩn loại trừ:*

+ Không chọn vào nghiên cứu :

- Bệnh nhân chảy máu não, chấn thương sọ não, dị dạng mạch não, u não
- Bệnh nhân mắc bệnh cấp tính phối hợp như viêm phổi, lao phổi, suy gan, suy thận, suy tim, rối loạn tâm thần, phụ nữ có thai.
- Bệnh nhân nhồi máu não tổn thương diện rộng, điểm hôn mê Glasgow dưới 10 điểm.

+ Loại bệnh nhân trong quá trình nghiên cứu khi:

- Bỏ thuốc điều trị 3 ngày liên tục trở lên.
- Bệnh nhân tự ý dùng thêm thuốc khác khi chưa có ý kiến của bác sĩ.
- Bệnh nhân dị ứng, mề đay, sẩn ngứa nghi ngờ do sử dụng thuốc trong quá trình nghiên cứu.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Phương pháp nghiên cứu thực nghiệm:

2.3.1.1. Nghiên cứu độc tính cấp trên chuột.

- Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới và phương pháp xác định LD₅₀ của Litchfield – Wilcoxon [144],[145].

- Tiến hành nghiên cứu:

+ Chuột nhắt trắng được chia thành các lô, mỗi lô 10 chuột. Chuột nhịn ăn 12 giờ trước khi uống thuốc, vẫn uống nước đầy đủ.

+ Cho từng lô chuột uống thuốc thử (Hoạt huyết an não) từ liều cao nhất không gây chết chuột đến liều thấp nhất gây chết 100% chuột.

+ Theo dõi số chuột chết trong 72 giờ đầu và tình trạng chung của chuột trong 7 ngày sau khi uống thuốc.

+ Có chuột chết, mô đánh giá đại thể các tổn thương gan thận. Xác định liều chết 50% (LD50) theo tỷ lệ chuột chết trong 72 giờ đầu.

2.3.1.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên thỏ [144], [145]

- Thỏ được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con, mỗi con nhốt riêng 1 chuồng.

+ Lô chứng: Uống nước cất 3ml/kg/24giờ.

+ Lô trị 1: Uống Hoạt huyết an não 0,36g/kg/24giờ (liều tương đương sử dụng trên lâm sàng, tính theo hệ số quy đổi là 3).

+ Lô trị 2: Uống Hoạt huyết an não liều 1,08g/kg/24giờ (gấp 3 lần lô trị 1).

+ Thỏ được uống nước và thuốc thử trong 8 tuần liên tục, ngày 1 lần vào 8 giờ sáng.

- Các chỉ tiêu đánh giá ở thời điểm: Trước nghiên cứu, sau 4 tuần và 8 tuần:

+ Tình trạng chung và trọng lượng của thỏ.

+ Đánh giá chức năng tạo máu: Số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, thể tích trung bình hồng cầu hàm lượng hemoglobin, hematocrit, công thức bạch cầu.

+ Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số chất chuyển hóa trong máu: Bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần.

+ Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym ALT, AST.

+ Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin.

+ Kết quả mô bệnh học: Sau 8 tuần uống Hoạt huyết an não, mổ được mô để quan sát đại thể tim, gan, phổi, thận, não bộ và lấy mẫu ngẫu nhiên (30% số mổ ở mỗi lô) soi cấu trúc vi thể gan, thận.

2.3.2. Phương pháp nghiên cứu lâm sàng.

Nghiên cứu tiền cứu, can thiệp lâm sàng mở, chọn mẫu chủ đích, phân chia nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng theo phương pháp ghép cặp, bảo đảm tương đồng về tuổi, giới, mức độ liệt.

2.3.2.1. Cỡ mẫu: Tính theo công thức [146]

$$n_1 = n_2 = \frac{\{z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}\}^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Trong đó:

- n_1 : cỡ mẫu cần cho nhóm nghiên cứu.
- n_2 : cỡ mẫu cần cho nhóm chứng
- $p_1 = 0,9$ (hiệu quả 90% bệnh nhân phục hồi vận động khi tiến hành đánh giá bước đầu sử dụng Hoạt huyết an não cho 20 bệnh nhân nhồi máu não)
- $p_2 = 0,65$ (hiệu quả điều trị của Dương Xuân Đạm) [147]
- $z_{1-\alpha/2}$: Giá trị giới hạn tin cậy. (Chọn =1,96, ứng với $\alpha = 0,05$)
- $z_{1-\beta}$: Giá trị tới hạn (lực mẫu = 1,645)
- $p_1 - p_2$: Mức cải thiện mong đợi với liệu pháp điều trị mới đạt ý nghĩa tối thiểu là 25%.

- Giá trị p được tính:

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2} = \frac{0,9 + 0,65}{2} = 0,775$$

- Thay các giá trị ta có được cỡ mẫu như sau:

$$n_1 = n_2 = \frac{\{1,96\sqrt{2 \times 0,775 \times 0,225} + 1,645\sqrt{(0,9 \times 0,1) + (0,65 \times 0,35)}\}^2}{(0,9 - 0,65)^2} = 49,7$$

Làm tròn mẫu nghiên cứu mỗi nhóm $n_1 = n_2 = 50$.

2.3.2.2. Tiến hành nghiên cứu

- Khám tuyển chọn bệnh nhân đảm bảo đủ điều kiện đưa vào nghiên cứu.
- Thực hiện đầy đủ các nội dung theo bệnh án nghiên cứu thống nhất:
 - + Khám lâm sàng nội khoa và thần kinh.
 - + Xét nghiệm: Công thức máu, sinh hóa máu, định lượng fibrinogen, tỷ lệ prothrombin, tổng phân tích nước tiểu tại Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương.
 - + Chụp X quang tim phổi, chụp cộng hưởng từ sọ não tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương.
 - + Siêu âm Doppler động mạch cảnh trong đoạn trong sọ, động mạch sống nền tại Khoa thăm dò chức năng, Bệnh viện Quân y Trung ương 108.
- Trên cơ sở ghép cặp, 100 bệnh nhân được chia làm hai nhóm, mỗi nhóm 50 bệnh nhân.
 - Nhóm bệnh nhân nghiên cứu:
 - + Uống Hoạt huyết an não: Ngày 12 viên (500mg/viên) chia 2 lần sáng, chiều. Uống liên tục 45 ngày.
 - + Kết hợp điều trị nền.
 - Nhóm chứng điều trị nền:
 - + Tanakan: Ngày uống 3 viên (40mg/viên), chia 2 lần sáng chiều, uống liên tục 45 ngày.
 - + Điện châm, xoa bóp bấm huyệt.
- Nhóm nghiên cứu và nhóm chứng: Điện châm, xoa bóp cùng phác đồ:
 - + Phác đồ điện châm[102],[104],[148]
- Huyệt vùng đầu mặt: Bách hội, Địa thương, Giáp xa, Thừa tương, Nghinh hương, Thượng liên tuyền, Bàng liên tuyền, Phong trì.
- Huyệt vùng chi trên: Kiên tĩnh, Kiên ngưng, Khúc trì, Ngoại quan, Hợp cốc, Lao cung, Bát tà, Thủ tam lý, Thần môn, Thái uyên.

➤ **Huyệt vùng chi dưới:** Giáp tích D12 đến S3, Hoàn khiêu, Ân môn, Khâu khư, Côn lôn, Giải khô, Thái khô, Huyệt hải.

➤ **Huyệt toàn thân:** Tam âm giao.

+ **Kỹ thuật châm:** Châm kim vào huyệt nhẹ nhàng, dứt khoát, đạt yêu cầu về đặc khí (kim bị nút chặt, da vùng huyệt thay đổi màu sắc, bệnh nhân có cảm giác tức nặng vùng huyệt). Đảm bảo vô khuẩn kim châm và vùng huyệt được châm.

➤ **Thì 1:** Dùng hai ngón tay bên không thuận ấn và căng da vùng huyệt, tay thuận châm kim qua da vùng huyệt nhanh và dứt khoát.

➤ **Thì 2:** Dùng một lực đều, nhẹ nhàng đẩy kim từ từ theo hướng vào huyệt cùng đồng thời với động tác vê kim đến khi đạt được cảm giác "đặc khí".

➤ **Liệu trình điện châm:** Mỗi ngày điện châm một lần, mỗi lần châm từ 12 đến 15 huyệt. Một tuần châm 5 ngày, nghỉ thứ bảy và Chủ nhật.

+ **Xoa bóp:** Xoa bóp, vận động cho bệnh nhân, đặc biệt chú ý những bệnh nhân nặng cần thực hiện sớm nhằm tránh các biến chứng thứ phát. Động tác từ nhẹ đến tăng dần cường độ [83], mỗi ngày một lần 30 phút, mỗi tuần làm 5 ngày.

- Các bệnh nhân được hướng dẫn chế độ ăn, sinh hoạt:

+ Ăn nhiều chất xơ, giảm muối, giảm chất béo, giảm cholesterol như trứng, thịt đỏ, thịt mỡ..., tăng cường ăn rau xanh.

+ Trong thời gian điều trị, bệnh nhân không tự ý uống thêm thuốc khác.

+ Tránh sử dụng rượu bia, hút thuốc hoặc các chất kích thích khác.

+ Hướng dẫn người nhà và bệnh nhân thực hiện nghiêm túc nội quy bệnh viện và phác đồ nghiên cứu.

2.3.2.3. Chỉ tiêu theo dõi

- Các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng theo YHHD

+ Các chỉ tiêu lâm sàng theo dõi ngày đầu (N_0), ngày 30 (N_{30}) và ngày 45 (N_{45}):

- Tần số mạch: Xác định ở mạch quay trên lằn chỉ cổ tay trái, đếm số mạch đập trong một phút, đơn vị tính: nhịp/phút.
- Huyết áp động mạch: Đo ở tay trái hoặc phải bằng máy đo huyết áp ALPK2, đơn vị tính mmHg.
- Theo dõi tình trạng liệt theo thang điểm Orgogozo, Rankin, Barthel.

+ Các chỉ tiêu cận lâm sàng theo dõi ngày đầu (N_0) và ngày 45(N_{45}):

- Chỉ số huyết học: Số lượng hồng cầu (T/L), hàm lượng hemoglobin (g/dL), hematocrit (%), số lượng bạch cầu (G/L), số lượng tiểu cầu (G/L).
- Chỉ số sinh hóa máu: Hoạt độ AST, ALT được xác định theo phương pháp Reiman - Frankel, đơn vị tính U/L - 37⁰C.
- Chỉ số ure, creatinin được xác định theo phương pháp của Jaffe, đơn vị tính mmol/l và micromol/l.
- Chỉ số cholesterol, triglycerid máu được xác định theo phương pháp động học enzym. Rối loạn Lipid máu được xác định khi có rối loạn một hoặc nhiều thành phần: cholesterol toàn phần trên 5,2 mmol/l, triglycerid trên 2,3 mmol/l, cholesterol LDL trên 3,3 mmol/l, cholesterol HDL dưới 0,9 mmol/l

Trong nhồi máu não, các tác giả quan tâm hàng đầu đến cholesterol LDL gây vữa xơ mạch, yếu tố nguy cơ cao gây biến cố tim mạch và đột quỵ não. Mục tiêu cần đạt nồng độ cholesterol LDL là dưới hoặc bằng 2,59 mmol/l [58].

- Chỉ số fibrinogen, đơn vị: g/l. Tỷ lệ prothrombin (%).
- Các chỉ số siêu âm Doppler mạch cảnh trong, động mạch sống nền.
- Hình ảnh chụp cộng hưởng từ sọ não.

- Các chỉ tiêu Y học cổ truyền: Theo dõi hai thể khí hư huyết ú và khí trệ huyết ú.

2.3.2.4. Chỉ tiêu đánh giá kết quả

- Lâm sàng theo Y học hiện đại (đánh giá tại ba thời điểm N₀, N₃₀ và N₄₅)
 - + Chỉ số mạch, nhiệt độ cơ thể: theo dõi, đánh giá hàng ngày để phát hiện bất thường, kịp thời xử trí.
 - + Chỉ số huyết áp: đánh giá theo tiêu chuẩn JNC-VI [149]

Bảng 2.1: Phân độ huyết áp theo JNC - VI (1997)

Phân loại huyết áp		Huyết áp tâm thu (mmHg)	Huyết áp tâm trương (mmHg)
Tối ưu		< 120	< 80
Bình thường		120 - 129	80 - 84
Bình thường cao		130 - 139	85 - 89
Tăng huyết áp	Độ 1	140 - 159	90 - 99
	Độ 2	160 - 179	100 - 109
	Độ 3	≥ 180	≥ 110

- Chỉ tiêu đánh giá mức độ phục hồi vận động theo các thang điểm Orgogozo, Rankin, Barthel tại ba thời điểm: N₀; N₃₀ và N₄₅.

+ Đánh giá kết quả theo thang điểm Orgogozo [74],[150] (Phụ lục 3a).

Thang điểm gồm mười mục kiểm tra dựa trên quan sát và thăm khám chức năng cơ bản về ý thức, giao tiếp và vận động tứ chi. Việc đánh giá cho điểm chính xác theo mười tiêu chí cần tiến hành khám xét kỹ càng, cẩn trọng, ghi chép đầy đủ, chi tiết để tránh cảm nhận chủ quan về kết quả.

Cách đánh giá: theo bốn mức độ trong tổng số 100 điểm

- Độ I (loại tốt, khá): Từ 70 đến 100 điểm.
- Độ II (loại khá): Từ 70 đến 89 điểm.
- Độ III (loại trung bình): Từ 50 đến 69 điểm.
- Độ IV (loại kém): Dưới 50 điểm.

+ Đánh giá kết quả theo thang điểm Barthel [74],[151] (Phụ lục 3b).

Thang điểm bao gồm mười tiêu chí với tổng số điểm 100, chủ yếu đánh giá các hoạt động, vận động trong đời sống sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân như: ăn uống, di chuyển, tắm rửa, vệ sinh cá nhân, tự phục vụ...

Cách đánh giá:

- Độ I (độc lập hoàn toàn, không trợ giúp): Từ 76 đến 100 điểm.
- Độ II (phụ thuộc một phần): Từ 51 đến 75 điểm.
- Độ III (phụ thuộc nhiều): Từ 26 đến 50 điểm.
- Độ IV (phụ thuộc hoàn toàn): Từ 0 đến 25 điểm.

+ Đánh giá kết quả theo chỉ số Rankin [74],[152] (Phụ lục 3c).

Chỉ số Rankin với năm mức độ tổn thương vận động từ nhẹ đến nặng, nhằm lượng giá các hoạt động sống thường ngày của bệnh nhân.

Cách đánh giá:

- Độ I: Phục hồi hoàn toàn.
- Độ II: Di chứng nhẹ, tự phục vụ được.
- Độ III: Di chứng vừa, sinh hoạt cần trợ giúp một phần.
- Độ IV: Di chứng nặng, không tự phục vụ.
- Độ V: Di chứng rất nặng, nhiều biến chứng, thường xuyên cần tới sự chăm sóc.

+ Đánh giá kết quả chung theo mức phân độ liệt [73],[74],[129].

- Loại A: Cải thiện từ 2 độ liệt trở lên.
- Loại B: Cải thiện được 1 độ liệt.
- Loại C: Không cải thiện.

- Các chỉ tiêu cận lâm sàng: đánh giá ở thời điểm N_0 và N_{45}

+ Các chỉ số huyết học: Số lượng hồng cầu (T/L), hàm lượng hemoglobin (g/dL), hematocrit (%), số lượng bạch cầu (G/L), số lượng tiểu cầu (G/L).

+ Các chỉ số sinh hóa máu: cholesterol toàn phần, triglycerid, cholesterol LDL, cholesterol HDL, ALT, AST, ure, creatinin.

+ Các chỉ số đông máu: Hàm lượng fibrinogen, tỷ lệ prothrombin.

+ Chỉ số siêu âm Doppler động mạch cảnh trong đoạn trong sọ, động mạch sừng-nền: MVF (tốc độ dòng chảy trung bình) đơn vị tính bằng cm/giây và RI (sức cản thành mạch).

- Các chỉ tiêu theo dõi tác dụng không mong muốn: Dị ứng mề đay, đau đầu, hoa mắt, đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

- Chỉ tiêu Y học cổ truyền: Đánh giá mức cải thiện độ liệt theo hai thể

Bảng 2.2: Kết quả cải thiện độ liệt trên các thể y học cổ truyền theo thang điểm Orgogozo, Barthel, Rankin

Thế bệnh Cải thiện theo thang điểm	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		p _{nc-c}
	Khí hư huyết ứ	Khí trệ huyết ứ	Khí hư huyết ứ	Khí trệ huyết ứ	
Độ liệt N ₀					
Độ liệt N ₃₀					
Độ liệt N ₄₅					
p _{t-s}					

2.3.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Nghiên cứu độc tính thực nghiệm: Tại Bộ môn Dược lý Trường Đại học Y Hà Nội, thời gian từ tháng 10 năm 2013 đến tháng 4 năm 2014.

- Nghiên cứu lâm sàng: Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương, thời gian từ tháng 10 năm 2014 đến tháng 10 năm 2016.

2.3.4. Xử lý số liệu

- Các số liệu thu được trong nghiên cứu được xử lý theo thuật toán thống kê y sinh học, phần mềm SPSS.16.0.

- Các chỉ số thống kê: Tỷ lệ phần trăm (%), giá trị trung bình (\bar{X}), độ lệch chuẩn (SD).

- Các thuật toán:

+ Student - t test: So sánh giữa hai giá trị trung bình

+ Kiểm định χ^2 : So sánh tỷ lệ %.

+ Kết quả có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, không có ý nghĩa với $p > 0,05$

2.4. KHÍA CẠNH ĐẠO ĐỨC CỦA ĐỀ TÀI

- Trước khi áp dụng nghiên cứu lâm sàng, Hoạt huyết an não được nghiên cứu tính an toàn trên thực nghiệm theo quy định. Thuốc không gây độc tính cấp, không gây độc tính bán trường diễn, không ảnh hưởng đến chức năng gan, thận của động vật thí nghiệm mới tiếp tục nghiên cứu lâm sàng.

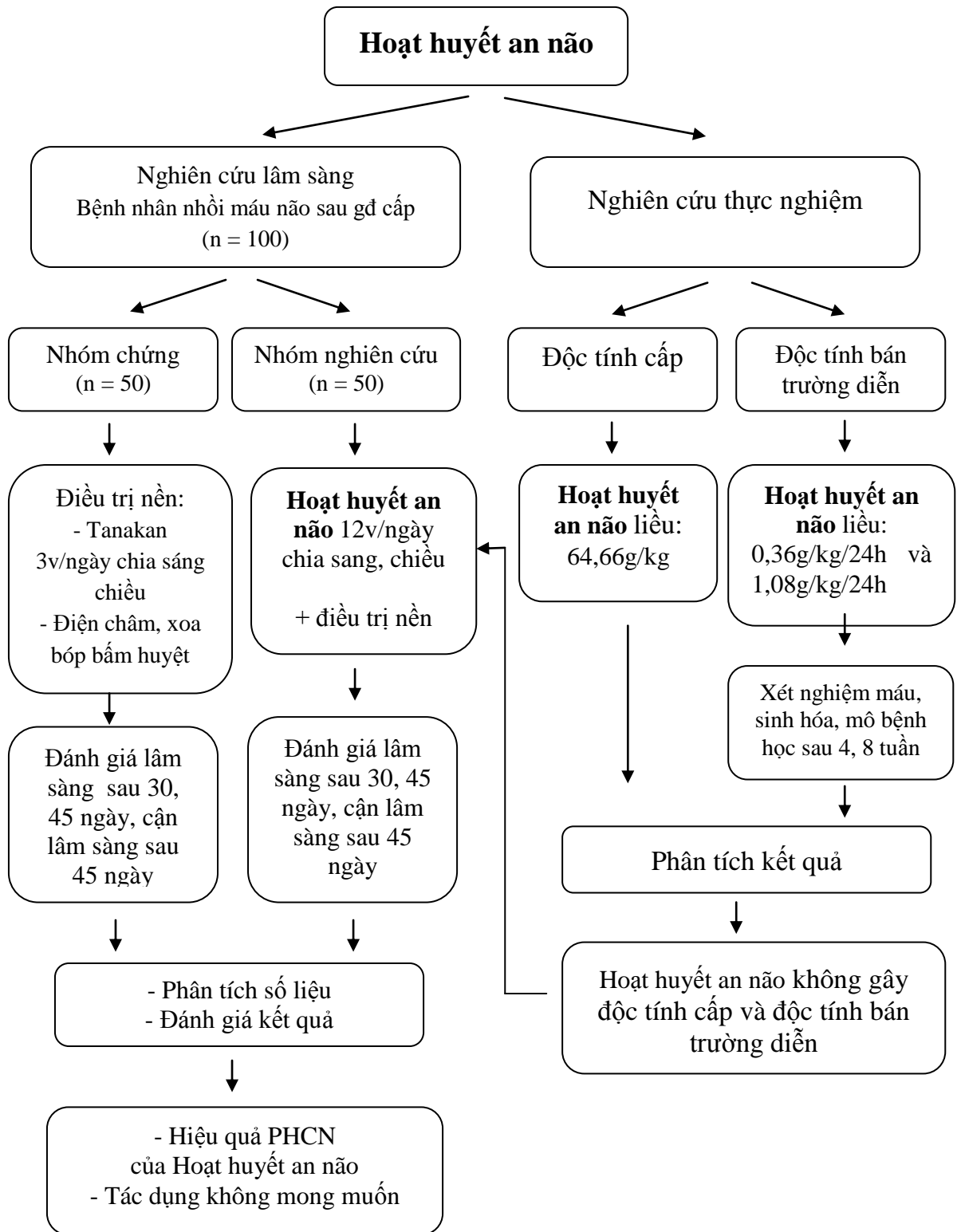
- Đề cương nghiên cứu được Hội đồng khoa học và Hội đồng y đức thông qua trước khi triển khai nghiên cứu. (Biên bản họp Hội đồng y đức - Phụ lục 4).

- Bệnh nhân tham gia nghiên cứu được cung cấp đầy đủ thông tin về quy trình nghiên cứu, quyền lợi, nghĩa vụ trước khi tham gia. Bệnh nhân viết đơn tình nguyện và có quyền rút khỏi nghiên cứu.

- Trong quá trình nghiên cứu nếu có diễn biến bất thường bệnh nhân dừng nghiên cứu và chuyển chuyên khoa điều trị thích hợp.

- Nghiên cứu nhằm nâng cao năng lực chuyên môn, nghiệp vụ y tế, phục vụ và chăm sóc sức khỏe bệnh nhân, không vì mục đích khác.

SƠ ĐỒ THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG III: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH

3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của Hoạt huyết an não

Bảng 3.1. Kết quả độc tính cấp

Lô chuột	Số chuột	Liều (ml/kg)	Liều (viên/kg)	Liều (g/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	30	51,72	25,86	0	Không
Lô 2	10	45	77,59	38,79	0	Không
Lô 3	10	60	103,45	51,72	0	Không
Lô 4	10	75	129,31	64,66	0	Không

Nhận xét: Dẫn liệu bảng 3.1 cho thấy Chuột nhắt trắng uống Hoạt huyết an não liều từ 25,86 g/kg đến liều cao nhất 64,66g/kg thể trọng (tương đương 129,31 viên/kg gấp 44,99 lần liều sử dụng trên lâm sàng) không gây độc tính cấp, không xác định được LD₅₀.

3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Hoạt huyết an não

3.1.2.1. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của thỏ

- *Tình trạng chung*: Trong thời gian thí nghiệm, thỏ ở cả ba lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.

- Sự thay đổi thể trọng thỏ

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của Hoạt huyết an não đến trọng lượng thỏ

Thời gian uống Hoạt huyết an não	Lô chứng		Lô trị 1		Lô trị 2	
	Trọng lượng (kg) ($\bar{X} \pm SD$)	% tăng trọng lượng ($\bar{X} \pm SD$)	Trọng lượng (kg) ($\bar{X} \pm SD$)	% tăng trọng lượng ($\bar{X} \pm SD$)	Trọng lượng (kg) ($\bar{X} \pm SD$)	% tăng trọng lượng ($\bar{X} \pm SD$)
Trước uống thuốc	1,97 ± 0,16		2,07 ± 0,09		2,07 ± 0,11	
Sau 4 tuần	2,10 ± 0,12	9,14 ± 4,60	2,25 ± 0,11	8,98 ± 3,44	2,27 ± 0,16	9,93 ± 5,12
p_{t-s}	< 0,05		< 0,05		< 0,05	
Sau 8 tuần	2,26 ± 0,11	15,43 ± 7,10	2,32 ± 0,13	12,45 ± 6,35	2,35 ± 0,14	13,89 ± 5,98
p_{t-s}	< 0,05		< 0,05		< 0,05	

Nhận xét: Số liệu bảng 3.2 cho thấy, sau 4 và 8 tuần uống thuốc Hoạt huyết an não, trọng lượng Thỏ ở lô chứng và 2 lô trị đều tăng so với trước khi nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$). So sánh mức độ tăng trọng lượng Thỏ giữa lô chứng và lô trị 1, lô trị 2 chưa có sự khác biệt ($p > 0,05$).

3.1.2.2. Đánh giá chức năng tạo máu

Bảng 3.3. Kết quả trên số lượng Hồng cầu máu thỏ

Thời gian uống Hoạt huyết an não	Số lượng hồng cầu (T/l) ($\bar{X} \pm SD$)			P_{nc-c}
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	4,90 ± 0,46	5,08 ± 0,50	4,94 ± 0,52	> 0,05
Sau 4 tuần	4,84 ± 0,53	5,04 ± 0,67	4,77 ± 0,51	> 0,05
p_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần	5,20 ± 0,55	5,54 ± 0,56	5,06 ± 0,40	> 0,05
p_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Số liệu bảng 3.3 cho thấy, sau 4 và 8 tuần uống Hoạt huyết an não, số lượng hồng cầu ở cả lô trị 1 (uống Hoạt huyết An não liều 0,36g/kg/24) và lô trị 2 (uống Hoạt huyết An não liều 1,08g/kg/ngày) đều

chưa có sự khác biệt so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử chưa có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Bảng 3.4. Kết quả trên hàm lượng Huyết sắc tố trong máu thử

Thời gian uống Hoạt huyết an não	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl) ($\bar{X} \pm SD$)			P_{nc-c}
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	9,71 ± 0,28	9,96 ± 0,41	9,95 ± 0,80	> 0,05
Sau 4 tuần uống	9,70 ± 0,73	10,27 ± 1,31	10,09 ± 0,96	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống	10,15 ± 0,61	10,41 ± 0,47	10,64 ± 0,57	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Số liệu bảng 3.4 cho thấy, sau 4 tuần và 8 tuần uống Hoạt huyết an não, hàm lượng hemoglobin ở cả hai lô trị 1 và 2 đều chưa có sự khác biệt so với lô chứng và giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc Hoạt huyết an não chưa có sự khác biệt ($p > 0,05$).

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của Hoạt huyết an não đến Hematocrit trong máu thử

Thời gian uống Hoạt huyết an não	Hematocrit (%) ($\bar{X} \pm SD$)			P_{nc-c}
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	29,61 ± 1,67	31,05 ± 2,66	30,93 ± 2,13	> 0,05
Sau 4 tuần	29,76 ± 3,33	30,58 ± 3,46	30,29 ± 3,02	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần	31,39 ± 2,23	33,84 ± 4,17	31,97 ± 2,77	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần và 8 tuần uống Hoạt huyết an não, nồng độ hematocrit ở cả hai lô trị 1 và lô trị 2 đều chưa có sự khác biệt so với lô chứng ($p > 0,05$). So sánh trước và sau khi uống thuốc thử của các lô cũng chưa khác biệt ($p > 0,05$).

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của Hoạt huyết an não đến thể tích trung bình hồng cầu

Thời gian uống Hoạt huyết an não	Thể tích trung bình hồng cầu (fl) ($\bar{X} \pm SD$)			P_{nc-c}
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	63,50 ± 2,55	62,10 ± 2,13	63,60 ± 2,27	> 0,05
Sau 4 tuần	62,60 ± 1,84	61,70 ± 2,58	63,60 ± 2,27	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần	61,80 ± 2,49	60,90 ± 1,85	63,30 ± 2,58	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Số liệu bảng 3.6 cho thấy thể tích trung bình hồng cầu ở cả hai lô trị 1 và lô trị 2 đều chưa có sự khác biệt so sánh lô chứng ($p > 0,05$). So sánh trước và sau khi uống thuốc thử của các lô cũng chưa khác biệt ($> 0,05$).

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của Hoạt huyết an não đến số lượng Bạch cầu

Thời gian uống Hoạt huyết an não	Số lượng bạch cầu (G/l) ($\bar{X} \pm SD$)			P_{nc-c}
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	6,96 ± 1,26	6,15 ± 1,29	7,42 ± 2,47	> 0,05
Sau 4 tuần	6,61 ± 1,84	7,03 ± 1,76	6,76 ± 2,09	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần	7,05 ± 1,47	6,62 ± 1,43	6,90 ± 2,24	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Số liệu bảng 3.7 cho thấy số lượng bạch cầu ở cả hai lô trị 1 và lô trị 2 đều chưa có sự khác biệt so với lô chứng ($p > 0,05$). So sánh trước và sau khi uống thuốc thử của các lô cũng chưa khác biệt ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của Hoạt huyết an não đến công thức Bạch cầu

Thời gian uống Hoạt huyết an não	Công thức bạch cầu ($\bar{X} \pm SD$)					
	Lô chứng		Lô trị 1		Lô trị 2	
	Lympho (%)	Trung tính(%)	Lympho (%)	Trung tính(%)	Lympho (%)	Trung tính(%)
Trước uống thuốc	73,00 ± 8,77	27,00 ± 8,77	78,10 ± 11,35	21,90 ± 11,35	73,70 ± 7,93	26,30 ± 7,93
Sau 4 tuần	79,60 ± 4,99	20,40 ± 4,99	75,60 ± 4,40	24,40 ± 4,40	77,50 ± 5,68	22,50 ± 5,68
p_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 8 tuần	75,40 ± 4,79	24,60 ± 4,79	79,50 ± 4,97	20,50 ± 4,97	72,00 ± 2,49	28,00 ± 2,49
p_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: Kết quả bảng 3.8 cho thấy công thức bạch cầu ở cả hai lô trị 1 và 2 đều chưa có sự khác biệt so với lô chứng và ở các thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của Hoạt huyết an não đến số lượng Tiểu cầu

Thời gian uống Hoạt huyết an não	Số lượng tiểu cầu (G/l) ($\bar{X} \pm SD$)			p_{nc-c}
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	311,80 ± 64,94	297,50 ± 31,93	304,80 ± 23,86	> 0,05
Sau 4 tuần	250,90 ± 97,94	246,70 ± 85,43	271,70 ± 41,78	> 0,05
p_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần	332,20 ± 48,32	295,20 ± 51,77	293,90 ± 63,42	> 0,05
p_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.9 cho thấy số lượng tiểu cầu ở cả hai lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt so với lô chứng ($p > 0,05$). So sánh trước và sau khi uống thuốc thử của các lô cũng chưa khác biệt ($p > 0,05$).

3.1.2.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của Hoạt huyết an não đến hoạt độ AST (GOT)

Thời gian uống Hoạt huyết an não	Hoạt độ AST (UI/l) ($\bar{X} \pm SD$)			P_{nc-c}
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	43,20 ± 13,48	41,60 ± 10,89	42,50 ± 7,79	> 0,05
Sau 4 tuần	42,90 ± 13,34	34,10 ± 11,92	51,60 ± 22,74	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần	50,30 ± 14,30	41,80 ± 11,02	53,10 ± 11,69	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Số liệu bảng 3.10 cho thấy sau 4 tuần và 8 tuần uống Hoạt huyết an não, chỉ số AST trong máu thử ở lô trị 1 (uống Hoạt huyết an não liều 0,36g/kg/24giờ) và lô trị 2 (uống Hoạt huyết an não liều 1,08g/kg/24giờ) đều chưa có sự khác biệt so với lô chứng ($p > 0,05$). So sánh trước và sau khi uống thuốc thử của các lô cũng chưa khác biệt ($p > 0,05$).

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của Hoạt huyết an não đến hoạt độ ALT (GPT)

Thời gian uống Hoạt huyết an não	Hoạt độ ALT (UI/l) ($\bar{X} \pm SD$)			P_{nc-c}
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	58,30 ± 9,24	55,50 ± 8,85	55,30 ± 7,79	> 0,05
Sau 4 tuần	59,90 ± 15,79	59,10 ± 15,69	63,10 ± 18,26	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần	63,30 ± 9,78	58,60 ± 12,12	62,30 ± 12,65	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả số liệu trong bảng 3.11 cho thấy sau 4 tuần và 8 tuần uống Hoạt huyết an não, chỉ số ALT lô trị 1 và lô trị 2 đều chưa có sự khác biệt so với lô chứng ($p > 0,05$). So sánh trước và sau khi uống thuốc thử của các lô cũng chưa khác biệt ($p > 0,05$).

3.1.2.4. Đánh giá chức năng gan

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của Hoạt huyết an não đến nồng độ Bilirubin toàn phần

Thời gian uống Hoạt huyết an não	Bilirubin toàn phần(mmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)			P _{nc-c}
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	12,08 ± 0,28	12,20 ± 0,41	12,14 ± 0,32	> 0,05
Sau 4 tuần	12,20 ± 0,33	12,24 ± 0,28	12,17 ± 0,27	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần	12,15 ± 0,23	12,20 ± 0,26	12,32 ± 0,29	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: bảng 3.12 sau 4 tuần và 8 tuần uống Hoạt huyết an não, nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thỏ ở lô trị 1 (uống Hoạt huyết an não liều 0,36g/kg/24giờ) và lô trị 2 (uống Hoạt huyết an não liều 1,08g/kg/24giờ) đều chưa có sự khác biệt so với lô chứng ($p > 0,05$). So sánh trước và sau khi uống thuốc thử của các lô cũng chưa khác biệt ($p > 0,05$).

Bảng 3.13. Ảnh hưởng của Hoạt huyết an não đến nồng độ Albumin

Thời gian uống Hoạt huyết an não	Albumin (g/dl) ($\bar{X} \pm SD$)			P _{nc-c}
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	4,67 ± 0,18	4,83 ± 0,30	4,72 ± 0,15	> 0,05
Sau 4 tuần	4,60 ± 0,24	4,46 ± 0,33	4,62 ± 0,18	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần	4,65 ± 0,48	4,64 ± 0,31	4,68 ± 0,23	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.13 cho thấy sau 4 tuần và 8 tuần uống Hoạt huyết An não, nồng độ albumin trong máu thỏ ở cả hai lô trị 1 và lô trị 2 đều chưa có sự khác biệt so với lô chứng ($p > 0,05$). So sánh trước và sau khi uống thuốc thử của các lô cũng chưa khác biệt ($p > 0,05$).

Bảng 3.14. Ảnh hưởng của Thuốc đến nồng độ cholesterol toàn phần

Thời gian uống Hoạt huyết an não	Cholesterol (mmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)			P_{nc-c}
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	2,23 \pm 0,18	2,14 \pm 0,18	2,28 \pm 0,26	> 0,05
Sau 4 tuần	2,10 \pm 0,23	1,95 \pm 0,20	2,04 \pm 0,22	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần	2,05 \pm 0,18	2,03 \pm 0,17	2,13 \pm 0,45	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả 3.14 cho thấy sau 4 tuần và 8 tuần uống Hoạt huyết an não, nồng độ cholesterol toàn phần trong máu thử ở lô trị 1 và lô trị 2 so với lô chứng chưa có sự khác biệt ($p > 0,05$). So sánh trước và sau 4 tuần, 8 tuần uống thuốc thử của các lô cũng chưa khác biệt ($p > 0,05$).

3.1.2.5. Đánh giá chức năng thận

Bảng 3.15. Ảnh hưởng của Hoạt huyết an não đến nồng độ Creatinin

Thời gian uống Hoạt huyết an não	Creatinin (mmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)			P_{nc-c}
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	1,05 \pm 0,05	1,05 \pm 0,05	1,04 \pm 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần	1,05 \pm 0,05	1,05 \pm 0,05	1,06 \pm 0,05	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần	1,06 \pm 0,05	1,04 \pm 0,05	1,06 \pm 0,05	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần và 8 tuần uống Hoạt huyết an não, ở lô trị 1 (uống Hoạt huyết an não liều 0,36g/kg/24giờ) và lô trị 2 (uống Hoạt huyết an não liều 1,08g/kg/24giờ), nồng độ creatinin trong máu thử thay đổi không khác biệt so với lô chứng ($p > 0,05$). So sánh trước và sau khi uống thuốc thử của các lô cũng chưa khác biệt ($p > 0,05$).

3.1.2.6. Thay đổi về mô bệnh học

- Hình ảnh đại thể:

Trên tất cả các thử nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, thận và hệ thống tiêu hoá của thỏ

- Hình ảnh vi thể: hình thái vi thể trên gan và thận của thỏ: nhuộm Hematoxylin-Eosin, soi kính hiển vi phóng đại 400 lần (ảnh chú thích tại Phụ lục 5)

3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

3.2.1.1. Tuổi bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.16 Phân bố về độ tuổi bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi \ Nhóm	Nhóm nghiên cứu (n = 50)		Nhóm chứng (n = 50)		P _{nc-c}
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
40 - 55	4	8,00	7	14,00	> 0,05
56 - 65	12	24,00	17	34,00	
66 - 75	34	68,00	26	52,00	
Tuổi TB	67,20 ± 7,39		64,24 ± 8,51		

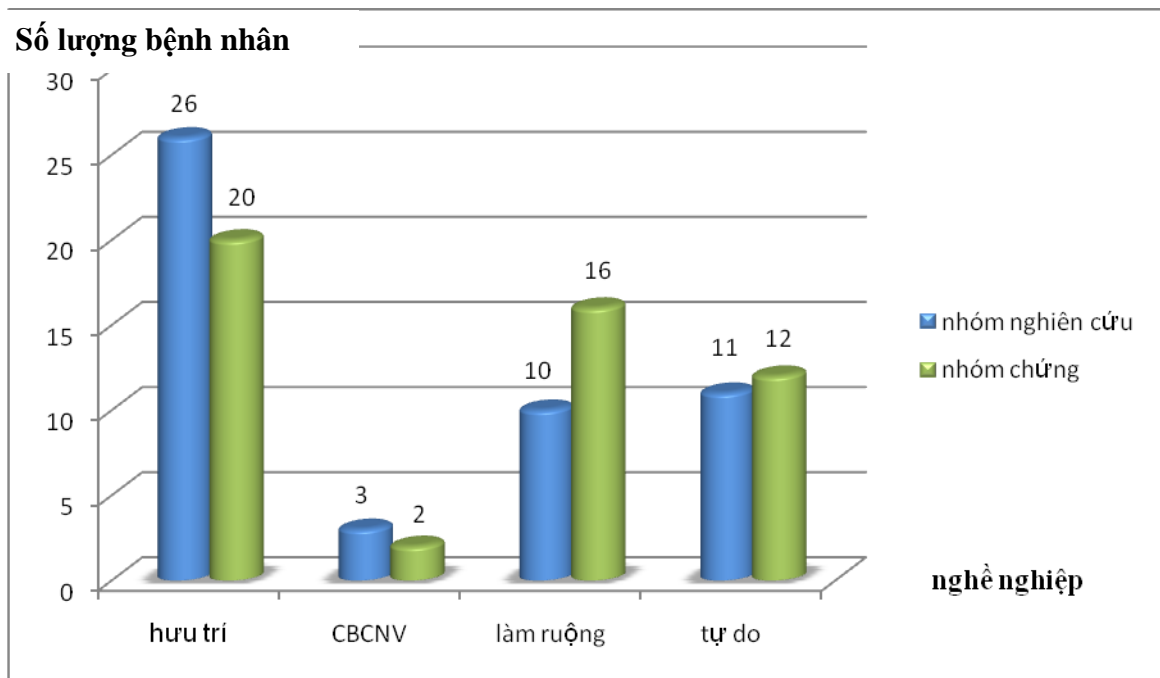
Nhận xét: Kết quả bảng 3.16 cho thấy bệnh nhân trên 66 tuổi chiếm tỷ lệ cao (68,0% ở nhóm nghiên cứu và 52,0% ở nhóm chứng), tuổi dưới 55 chiếm tỷ lệ thấp (8,0% nhóm nghiên cứu và 14,0% nhóm chứng). Tuổi trung bình ở nhóm nghiên cứu $67,20 \pm 7,39$ và ở nhóm chứng là $64,24 \pm 8,51$. Sự khác biệt về tuổi giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.1.2. Đặc điểm về giới

Bảng 3.17. Phân bố giới bệnh nhân nghiên cứu

Giới	Nhóm nghiên cứu (n=50)		Nhóm chứng (n=50)		Tổng số (n=100)		P _{nc-c}
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ(%)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Nam	29	58,00	30	60,00	59	59,00	>0,05
Nữ	21	42,00	20	40,00	41	41,00	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.17 cho thấy bệnh nhân nam ở hai nhóm cao hơn bệnh nhân nữ, nhóm nghiên cứu 29 bệnh nhân (58,0%), nhóm chứng 30 bệnh nhân (60,0%). Sự khác biệt giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.1: Đặc điểm về nghề nghiệp

Nhận xét: Kết quả biểu đồ 3.1 cho thấy bệnh nhân ở hai nhóm phần lớn là hưu trí, với 26 bệnh nhân (52,0%) ở nhóm nghiên cứu và 20 bệnh nhân (40,0%) ở nhóm chứng. Bệnh nhân là cán bộ viên chức ở hai nhóm chiếm tỷ lệ thấp 4,0% đến 6,0%. Sự khác biệt về nghề nghiệp giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

3.2.1.3. Đặc điểm về bệnh phối hợp

Bảng 3.18. Bệnh phối hợp của hai nhóm

Bệnh phối hợp \ Nhóm	Nhóm nghiên cứu (n = 50)		Nhóm chứng (n = 50)		P _{nc-c}
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Đái tháo đường	8	16,00	10	20,00	> 0,05
Tăng huyết áp	38	76,00	36	72,00	
Bệnh tim mạch (hẹp van hai lá)	1	4,00	0	0,00	
Rối loạn Lipid máu	1	4,00	6	12,00	

Nhận xét: Số liệu bảng 3.18 cho thấy bệnh nhân tăng huyết áp chiếm tỷ cao ở cả hai nhóm, nhóm nghiên cứu 38 bệnh nhân (76,0%) và nhóm chứng 36 bệnh nhân (72,0%). Các bệnh khác như: tim mạch, đái tháo đường, rối loạn lipid máu chiếm tỷ lệ thấp. Giữa hai nhóm chưa khác biệt ($p > 0,05$).

3.2.1.4. Các dấu hiệu tiền triệu

Bảng 3.19. Đặc điểm về dấu hiệu tiền triệu ở hai nhóm

Tiền triệu \ Nhóm	Nhóm nghiên cứu (n=50)		Nhóm chứng (n=50)		P _{nc-c}
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Hoa mắt chóng mặt	45	90,00	43	86,00	> 0,05
Nhức đầu	47	94,00	44	88,00	
Chân tay tê bì	47	94,00	46	92,00	
Bồn chồn không yên	28	56,00	24	48,00	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.19 cho thấy phần lớn các bệnh nhân đều có dấu hiệu báo trước như: hoa mắt chóng mặt, nhức đầu và tê bì chân tay chiếm

tỷ lệ cao từ 88,0% đến 94,0% ở cả hai nhóm. Sự khác biệt giữa hai nhóm về xuất hiện các dấu hiệu tiền triệu chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

3.2.1.5. Thời điểm bị bệnh của hai nhóm nghiên cứu

Bảng 3.20. Đặc điểm về thời điểm bị bệnh ở hai nhóm

Thời điểm	Nhóm nghiên cứu (n=50)		Nhóm chứng (n=50)		P_{nc-c}
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Nửa đêm về sáng	9	18,00	8	16,00	> 0,05
Sau ngủ dậy	16	32,00	12	24,00	
Sau ăn nhậu	3	6,00	6	12,00	
Căng thẳng, sang chấn tâm lý	0	0,00	2	4,00	
Lúc thể thao	0	0,00	0	0,00	
Thời điểm khác	22	44,00	22	44,00	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.20 cho biết các bệnh nhân ở hai nhóm bị bệnh tập trung vào ba thời điểm: nửa đêm về sáng, sau ngủ dậy và thời điểm khác, cụ thể ở nhóm nghiên cứu 47 bệnh nhân (94,0%) và ở nhóm chứng 42 bệnh nhân (84,0%). Sự khác biệt về thời điểm bị bệnh giữa hai nhóm chưa khác biệt ($p > 0,05$).

3.2.1.6. Triệu chứng lâm sàng lúc nghiên cứu

Bảng 3.21. Các triệu chứng ở thời điểm nghiên cứu của hai nhóm

Triệu chứng		Nhóm nghiên cứu (n=50)		Nhóm chứng (n=50)		P _{nc-c}
		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Tỉnh		50	100,00	50	100,00	>0,05
Hiểu lời nói		50	100,00	50	100,00	
Nói khó, nói ngọng		21	42,00	23	46,00	
Bồn chồn mất ngủ		38	76,00	34	68,00	
Liệt VII trung ương	Trái	13	26,00	11	22,00	
	Phải	15	30,00	13	26,00	
Liệt vận động	Trái	27	54,00	26	52,00	
	Phải	23	46,00	24	48,00	
Liệt nửa người	đồng đều	29	58,00	27	54,00	
	ưu thế tay	21	42,00	20	40,00	
	ưu thế chân	0	0,00	3	6,00	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.21 cho thấy bệnh nhân tỉnh, hiểu lời nói ở hai nhóm chiếm tỷ lệ cao, nhóm nghiên cứu có 49 bệnh nhân (98,0%) và nhóm chứng có 50 bệnh nhân (100%). Liệt VII trung ương, liệt vận động và tính chất liệt đồng đều, ưu thế liệt tay và ưu thế liệt chân ở cả hai nhóm tương đồng nhau. Sự khác biệt về các triệu chứng lâm sàng lúc vào nghiên cứu giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

3.2.1.7. Đặc điểm ổ nhồi máu trước điều trị trên phim cộng hưởng từ sọ não

Bảng 3.22: Kích thước và số lượng ổ nhồi máu ở hai nhóm

Đặc điểm		Nhóm	Nhóm nghiên cứu (n=50)		Nhóm chứng (n=50)		P _{nc-c}
			Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Kích thước	≤ 15mm		11	22,00	12	24,00	>0,05
	16- 25mm		26	52,00	25	50,00	
	>25mm		13	26,00	13	26,00	
Số lượng ổ	Một ổ		24	48,00	28	56,00	
	Hai ổ		9	18,00	7	14,00	
	> Hai ổ		17	34,00	15	30,00	

Nhận xét: Số liệu bảng 3.22 cho thấy kích thước ổ nhồi máu trên 16mm ở hai nhóm chiếm tỷ lệ cao, 37 bệnh nhân (74,0%) mỗi nhóm. Sự khác biệt giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Số lượng ổ nhồi máu ở hai nhóm chủ yếu là một ổ tổn thương hoặc hai ổ tổn thương, nhóm nghiên cứu 33 bệnh nhân (66,0%) và nhóm chứng 35 bệnh nhân (70,0%). Bệnh nhân trên hai ổ nhồi máu tỷ lệ thấp, ở nhóm nghiên cứu 17 bệnh nhân (34,0%) và ở nhóm chứng 15 bệnh nhân (30,0%). Sự khác biệt về số lượng ổ nhồi máu chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

3.2.1.8. Đặc điểm liệt theo các chỉ số Orgogozo, Barthel, Rankin trước điều trị

Bảng 3.23. Điểm trung bình theo các chỉ số Orgogozo và Barthel ở hai nhóm

Nhóm Điểm trung bình	Nhóm nghiên cứu (n=50) $\bar{X} \pm SD$	Nhóm chứng (n=50) $\bar{X} \pm SD$	P_{nc-c}
	Chỉ số Orgogozo	37,00 ± 10,59	
Chỉ số Barthel	35,30 ± 10,22	34,80 ± 8,75	> 0,05

Nhận xét: Số liệu bảng 3.23 cho thấy trước điều trị, điểm trung bình theo chỉ số Orgogozo và chỉ số Barthel của nhóm nghiên cứu là 37,00 ± 10,59 điểm và 35,30 ± 10,22 điểm, so sánh nhóm chứng là 39,90 ± 9,45 điểm và 34,80 ± 8,75 điểm. Sự khác biệt giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Bảng 3.24. Đặc điểm phân độ liệt theo chỉ số Orgogozo ở hai nhóm

Nhóm Độ liệt	Nhóm nghiên cứu (n=50)		Nhóm chứng (n=50)		P_{nc-c}
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Độ II	0	0,00	0	0,00	>0,05
Độ III	8	16,00	13	26,00	
Độ IV	42	84,00	37	74,00	

Nhận xét: Số liệu bảng 3.24 cho thấy mức độ liệt theo chỉ số Orgogozo của các bệnh nhân ở hai nhóm liệt độ III, IV, không có liệt độ II. Sự khác biệt về mức độ nặng của bệnh ở hai nhóm chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Bảng 3.25. Đặc điểm phân độ liệt theo chỉ số Barthel ở hai nhóm

Độ liệt \ Nhóm	Nhóm nghiên cứu (n=50)		Nhóm chứng (n=50)		P _{nc-c}
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ(%)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Độ II	3	6,00	2	4,00	> 0,05
Độ III	39	78,00	37	74,00	
Độ IV	8	16,00	11	22,00	

Nhận xét: Số liệu bảng 3.25 cho thấy mức độ liệt theo chỉ số Barthel của các bệnh nhân ở hai nhóm phần lớn liệt độ III, IV, có 3 bệnh nhân (6,0%) liệt độ II. Sự khác biệt về mức độ nặng của bệnh theo chỉ số Barthel ở hai nhóm chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Bảng 3.26. Đặc điểm phân độ liệt theo Rankin ở hai nhóm

Độ liệt \ Nhóm	Nhóm nghiên cứu (n=50)		Nhóm chứng (n=50)		P _{nc-c}
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Độ II	0	0,00	0	0,00	>0,05
Độ III	14	28,00	11	22,00	
Độ IV	32	64,00	34	68,00	
Độ V	4	8,00	5	10,00	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.26 cho thấy mức độ liệt của các bệnh nhân ở hai nhóm phần lớn liệt độ III, IV: Ở nhóm nghiên cứu (92,0%) và nhóm chứng (90,0%), có 8,0% đến 10,0% bệnh nhân liệt độ V, không có độ II. Sự khác biệt về mức độ liệt theo Rankin trước điều trị của hai nhóm chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

3.2.1.9. Triệu chứng lâm sàng theo hai thể YHCT trước điều trị

Bảng 3.27. Đặc điểm triệu chứng thể Khí hư huyết ứ ở hai nhóm

Thể bệnh		Nhóm nghiên cứu (n=36)		Nhóm chứng (n=35)		P _{nc-c}
		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
khí hư huyết ứ	Mệt mỏi, thở ngắn	32	88,89	27	77,14	>0,05
	Ngại vận động	35	97,22	34	97,14	
	Tiểu vàng, đại tiện táo	27	75,00	28	80,00	
	Lưỡi đỏ, ứ huyết	25	69,44	28	80,00	
	Mạch hư nhược	36	100,00	35	100,00	

Nhận xét: Số liệu bảng 3.27 cho thấy triệu chứng thể khí hư huyết ứ ở hai nhóm:

- Mạch hư nhược: 100% cả hai nhóm.
- Lưỡi đỏ, ứ huyết: Ở nhóm nghiên cứu (69,44%), nhóm chứng (80,0%).
- Ngại vận động: Ở nhóm nghiên cứu (97,20%), nhóm chứng (97,10%).
- Tiểu vàng, đại tiện táo: Ở nhóm nghiên cứu (75,0%), nhóm chứng (80,0%)
- Mệt mỏi, thở ngắn: Ở nhóm nghiên cứu (88,89%), nhóm chứng (77,14)

Sự khác biệt các triệu chứng thể khí hư huyết ứ giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

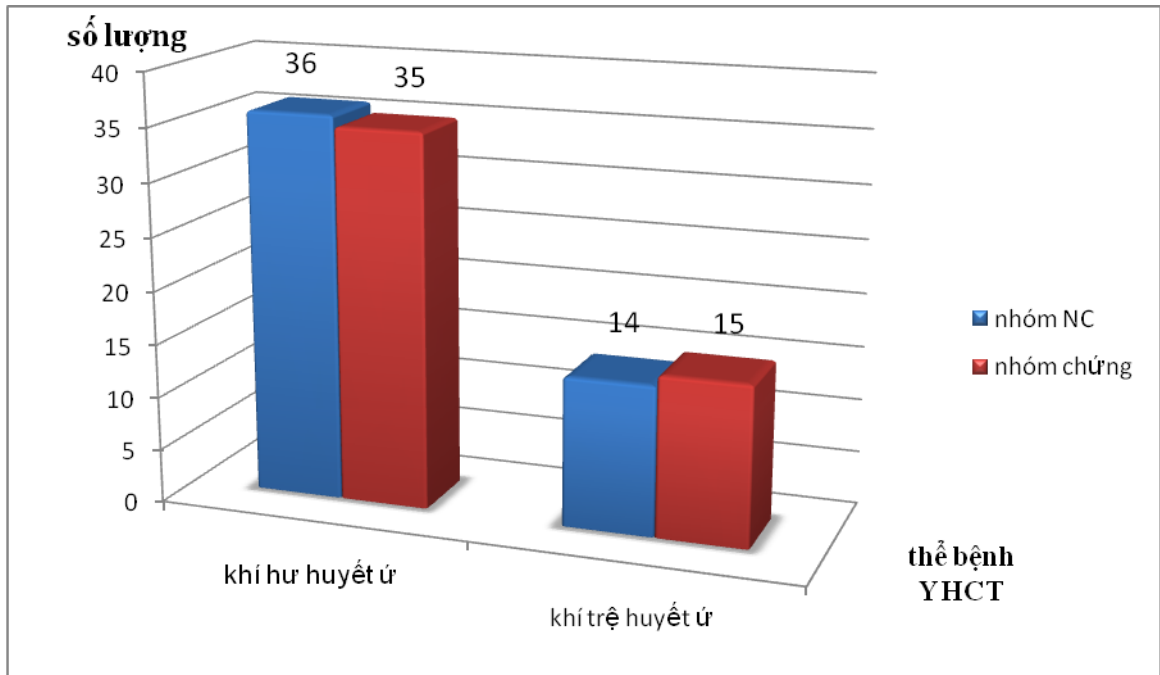
Bảng 3.28. Đặc điểm triệu chứng thể Khí trệ huyết ứ ở hai nhóm

Thể bệnh		Nhóm nghiên cứu (n=14)		Nhóm chứng (n=15)		P _{nc-c}
		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
khí trệ huyết ứ	Ngực sườn đầy tức	11	78,57	13	86,67	>0,05
	Ăn uống chậm tiêu	2	14,29	1	6,67	
	Ngại vận động	0	0,00	0	0,00	
	Tiểu vàng, đại tiện táo	10	71,40	12	80,00	
	Luỡi đỏ, ứ huyết	12	85,71	12	80,00	
	Mạch sáp	14	100,00	15	100,00	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.28 cho thấy triệu chứng thể khí trệ huyết ứ ở hai nhóm:

- Mạch sáp: Bệnh nhân hai nhóm (100%).
- Luỡi đỏ, ứ huyết: Ở nhóm nghiên cứu (85,71%), nhóm chứng 980,0%).
- Tiểu vàng, đại tiện táo: Ở nhóm nghiên cứu (71,40%), nhóm chứng (80,0%).
- Ăn uống chậm tiêu: Ở nhóm nghiên cứu (14,29%), nhóm chứng (6,70%).
- Ngực sườn đầy tức: Ở nhóm nghiên cứu (78,57%), nhóm chứng (86,67%).

Sự khác biệt các triệu chứng thể khí trệ huyết ứ giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm theo thể bệnh YHCT của hai nhóm

Nhận xét: Kết quả biểu đồ 3.2 cho thấy thể khí hư huyết ứ ở hai nhóm chiếm tỷ lệ cao. Nhóm nghiên cứu có 36 bệnh nhân (72,0%) và nhóm chứng có 35 bệnh nhân (70,0%) nhóm. Sự khác biệt về thể bệnh theo Y học cổ truyền giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

3.2.2. Kết quả điều trị lâm sàng theo Y học hiện đại.

Bảng 3.29. Kết quả trên chỉ số Huyết áp

Thời gian	Huyết áp tâm thu (mmHg)		P_{nc-c}	Huyết áp tâm trương (mmHg)		P_{nc-c}
	Nhóm nghiên cứu (n=32)	Nhóm chứng (n=36)		Nhóm nghiên cứu (n=32)	Nhóm chứng (n=36)	
N_0	149,22 ± 7,53	155,42 ± 16,32	>0,05	85,78 ± 7,63	89,72 ± 9,63	>0,05
N_{30}	132,81 ± 7,61	135,0 ± 8,02	>0,05	80,31 ± 4,39	83,75 ± 5,12	<0,01
$P_{N_0-N_{30}}$	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001	
N_{45}	131,88 ± 8,87	133,75 ± 7,21	>0,05	80,63 ± 4,71	83,33 ± 5,07	<0,05
$P_{N_0-N_{45}}$	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001	

Nhận xét: Số liệu bảng 3.29 cho kết quả sau 30, 45 ngày điều trị chỉ số huyết áp tâm thu và tâm trương ở hai nhóm đều giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). So sánh thay đổi chỉ số huyết áp tâm thu giữa hai nhóm sau điều trị không có ý nghĩa ($p > 0,05$). Huyết áp tâm trương ở nhóm nghiên cứu giảm hơn nhóm chứng ở thời điểm ngày thứ 30 và ngày thứ 45. Sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$).

Bảng 3.30. Kết quả cải thiện độ liệt theo thang điểm Orgogozo của nhóm nghiên cứu ở các thời điểm ngày 30 và ngày 45

Thời gian \ Độ liệt	N ₀		N ₃₀		N ₄₅		P _{t-s}
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Độ I (90 - 100 điểm)	0	0,00	11	22,00	37	74,00	< 0,001
Độ II (70 - 89 điểm)	0	0,00	37	74,00	13	26,00	
Độ III (50 - 69 điểm)	8	16,00	2	4,00	0	0,00	
Độ IV (< 50 điểm)	42	84,00	0	0,00	0	0,00	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.30 cho thấy ngày đầu bệnh nhân nhóm nghiên cứu liệt độ III, độ IV, trong đó 42 bệnh nhân (84,0%) là độ IV và 8 bệnh nhân (16,00%) là độ III. Sau 30 ngày điều trị có 37 bệnh nhân (74,0%) trở về độ II, 11 bệnh nhân (22,0%) độ I, còn 2 bệnh nhân (4,0%) ở độ III. Kết quả sau 45 ngày điều trị có 37 bệnh nhân (74,0%) trở về độ I và 13 bệnh nhân (26,0%) độ II. Sự khác biệt về mức cải thiện thang điểm Orgogozo của bệnh nhân nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị có ý nghĩa ($p < 0,001$).

Bảng 3.31. Kết quả cải thiện độ liệt theo thang điểm Orgogozo của nhóm chứng ở các thời điểm ngày 30 và ngày 45

Thời gian Độ liệt	N ₀		N ₃₀		N ₄₅		P _{t-s}
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Độ I (90 - 100 điểm)	0	0,00	0	0,00	11	22,00	< 0,001
Độ II (70 - 89 điểm)	0	0,00	30	60,00	32	64,00	
Độ III (50 - 69 điểm)	13	26,00	20	40,00	7	14,00	
Độ IV (< 50 điểm)	37	74,00	0	0,00	0	0,00	

Nhận xét: Số liệu bảng 3.31 cho thấy ngày đầu 37 bệnh nhân (74,0%) liệt độ IV và 13 bệnh nhân (26,0%) liệt độ III, không có bệnh nhân liệt độ II. Sau 30 ngày điều trị kết quả 20 bệnh nhân (40,0%) liệt độ III và 30 bệnh nhân (60,0%) liệt độ II. Kết quả sau 45 ngày điều trị có 32 bệnh nhân (64,0%) trở về độ II và 11 bệnh nhân (22,0%) độ I, còn 7 bệnh nhân (14,0%) liệt độ III. Sự khác biệt về mức cải thiện điểm Orgogozo của bệnh nhân nhóm chứng trước và sau điều trị có ý nghĩa ($p < 0,001$).

Bảng 3.32. Kết quả điểm trung bình Orgogozo của hai nhóm sau điều trị

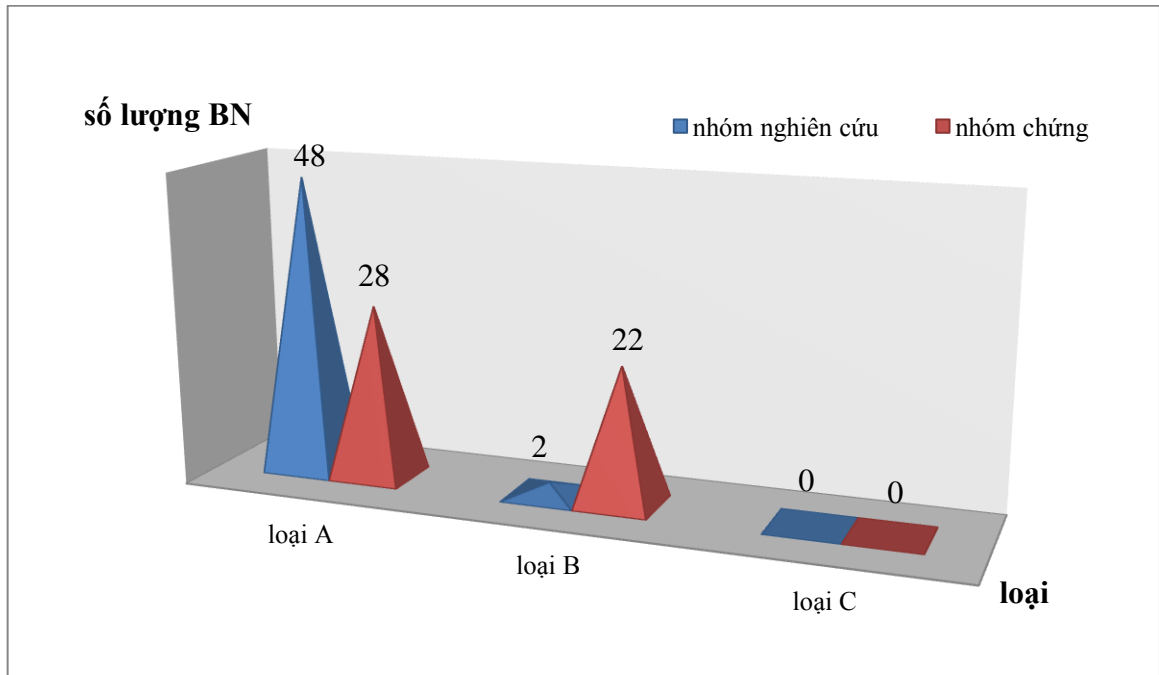
Thời gian	Nhóm Nghiên cứu (n=50) $\bar{X} \pm SD$	Nhóm chứng (n=50) $\bar{X} \pm SD$	Chênh lệch điểm trung bình	P_{nc-c}
N ₀	37,00 ± 10,59	38,70 ± 8,85	1,07	> 0,05
N ₃₀	81,80 ± 7,27	69,20 ± 8,47	12,60	< 0,001
N ₄₅	89,70 ± 4,78	77,30 ± 9,91	12,40	< 0,001
Điểm TB được cải thiện	52,7	38,6		< 0,001
P _{t-s}	< 0,001	< 0,001		

Nhận xét: Số liệu bảng 3.32 cho thấy điểm trung bình Orgogozo của hai nhóm sau 30 ngày và 45 ngày điều trị cải thiện rõ rệt.

- Nhóm nghiên cứu: Ngày đầu điểm trung bình là: 37,00 ± 10,59 điểm, sau điều trị 30 ngày, 45 ngày là: 81,80 ± 7,27 điểm và 89,70 ± 4,78 điểm. Số điểm trung bình được cải thiện sau điều trị đạt: 52,7. Sự khác biệt trước sau điều trị có ý nghĩa ($p < 0,001$).

- Nhóm chứng: Ngày đầu điểm trung bình là: 38,70 ± 8,85 điểm, sau điều trị 30 ngày, 45 ngày điều trị là: 69,20 ± 8,47 điểm và 77,30 ± 9,9 điểm. Số điểm trung bình được cải thiện sau điều trị đạt: 38,6 điểm. Sự khác biệt trước sau điều trị có ý nghĩa ($p < 0,001$).

- Mức độ cải thiện điểm trung bình Orgogozo sau 30 ngày, 45 ngày điều trị của nhóm nghiên cứu nhiều hơn nhóm chứng (12,40 và 12,60 điểm). Sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.3. Kết quả phân loại cải thiện độ liệt của 2 nhóm theo Orgogozo

Nhận xét: Kết quả biểu đồ 3.3 cho thấy nhóm nghiên cứu đạt loại A là 48 bệnh nhân (96,0%), loại B có 2 bệnh nhân (4,0%), cao hơn nhóm chứng loại A có 28 bệnh nhân (56,0%) và loại B có 22 bệnh nhân (44,0%). Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa ($p < 0,001$).

Bảng 3.33. kết quả cải thiện độ liệt theo thang điểm Barthel của nhóm nghiên cứu ở các thời điểm ngày 30 và ngày 45

Thời gian Độ liệt	N ₀		N ₃₀		N ₄₅		P _{t-s}
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Độ I (76 - 100 điểm)	0	0,00	31	62,00	48	96,00	< 0,001
Độ II (51 - 75 điểm)	3	6,00	19	38,00	2	4,00	
Độ III (26 - 50 điểm)	39	78,00	0	0,00	0	0,00	
Độ IV (0 - 25 điểm)	8	16,00	0	0,00	0	0,00	

Nhận xét: Kết quả số liệu bảng 3.33 cho thấy ngày đầu nghiên cứu có 8 bệnh nhân (16,0%) là độ IV và 39 bệnh nhân (78,0%) là độ III, 3 bệnh nhân (6,0%) ở độ II. Sau 30 ngày điều trị cho kết quả 19 bệnh nhân (38,0%) trở về độ II, 31 bệnh nhân (62,0%) độ I. Kết quả sau 45 ngày điều trị có 48 bệnh nhân (96,0%) trở về độ I và 2 bệnh nhân (4,0%) độ II. Sự khác biệt về mức cải thiện thang điểm *Barthel* của bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị có ý nghĩa ($p < 0,001$).

Bảng 3.34. Kết quả cải thiện độ liệt theo thang điểm Barthel của nhóm chứng ở các thời điểm ngày 30 và ngày 45

Thời gian \ Độ liệt	N ₀		N ₃₀		N ₄₅		P _{t-s}
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Độ I (76 - 100 điểm)	0	0,00	4	8,00	17	34,00	< 0,001
Độ II (51 - 75 điểm)	2	4,00	44	88,00	33	66,00	
Độ III (26 - 50 điểm)	29	58,00	2	4,00	0	0,00	
Độ IV (0 - 25 điểm)	19	38,00	0	0,00	0	0,00	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.34 cho thấy ngày đầu nhóm chứng có 19 bệnh nhân (38,0%) là độ IV và 29 bệnh nhân (58,0%) là độ III, 2 bệnh nhân (4,0%) ở độ II. Sau 30 ngày điều trị cho kết quả 44 bệnh nhân (88,0%) ở độ II, 4 bệnh nhân (8,0%) độ I. Kết quả sau 45 ngày điều trị có 17 bệnh nhân (34,0%) trở về độ I và 33 bệnh nhân (66,0%) độ II. Sự khác biệt về mức cải thiện thang điểm *Barthel* của bệnh nhân ở nhóm chứng trước và sau điều trị có ý nghĩa ($p < 0,001$).

Bảng 3.35. Kết quả điểm trung bình Barthel giữa hai nhóm sau điều trị

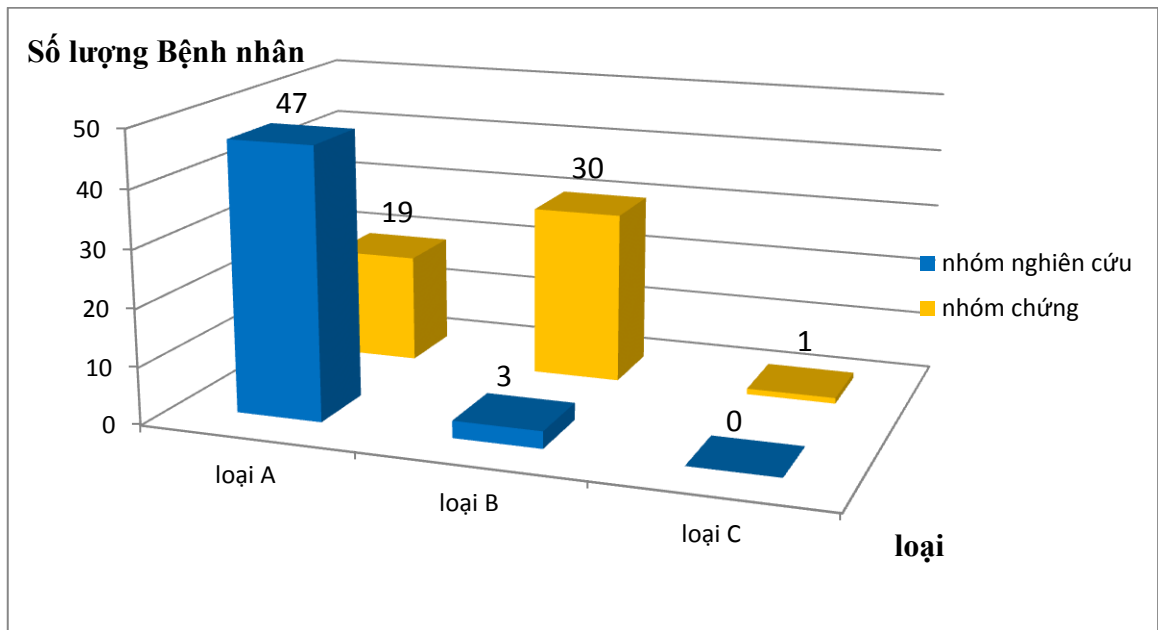
nhóm thời gian	Nhóm nghiên cứu (n=50) ($\bar{x} \pm SD$)	Nhóm chứng (n=50) ($\bar{x} \pm SD$)	Chênh điểm trung bình	P_{nc-c}
N_0	$35,30 \pm 10,22$	$32,40 \pm 9,05$	2,9	$>0,05$
N_{30}	$78,70 \pm 7,27$	$65,20 \pm 8,02$	13,5	$< 0,001$
N_{45}	$87,30 \pm 5,82$	$73,00 \pm 8,57$	14,3	$< 0,001$
Điểm TB được cải thiện	52,0	40,6		$< 0,001$
P_{t-s}	$< 0,001$	$< 0,001$		

Nhận xét: Kết quả số liệu bảng 3.25 cho thấy điểm trung bình Barthel của hai nhóm sau 30 ngày và 45 ngày điều trị cải thiện rõ rệt.

- Nhóm nghiên cứu: Ngày đầu điểm trung bình là: $35,30 \pm 10,22$ điểm, sau điều trị 30 ngày, 45 ngày là: $78,70 \pm 7,27$ điểm và $87,30 \pm 5,82$ điểm. Số điểm trung bình được cải thiện sau điều trị đạt: 52,0 điểm. Sự khác biệt trước sau điều trị có ý nghĩa ($p < 0,001$).

- Nhóm chứng: Ngày đầu điểm trung bình là: $32,40 \pm 9,05$ điểm, sau điều trị 30 ngày, 45 ngày điều trị là: $65,20 \pm 8,02$ điểm và $73,00 \pm 8,57$ điểm. Số điểm trung bình được cải thiện sau điều trị đạt: 40,6 điểm. Sự khác biệt trước sau điều trị có ý nghĩa ($p < 0,001$).

- Mức độ cải thiện điểm trung bình Barthel sau 30 ngày, 45 ngày điều trị của nhóm nghiên cứu nhiều hơn nhóm chứng (13,50 và 14,30 điểm). Sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.4. Kết quả phân loại cải thiện độ liệt của hai nhóm theo Barthel

Nhận xét: Kết quả biểu đồ 3.4 cho thấy nhóm nghiên cứu đạt loại A là 47 bệnh nhân (94,0%) và loại B có 3 bệnh nhân (6,0%), cao hơn nhóm chứng loại A có 19 bệnh nhân (38,0%) và loại B có 30 bệnh nhân (60,0%). Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa ($p < 0,001$).

Bảng 3.36. Kết quả cải thiện độ liệt theo điểm Rankin của nhóm nghiên cứu ở các thời điểm ngày 30 và ngày 45

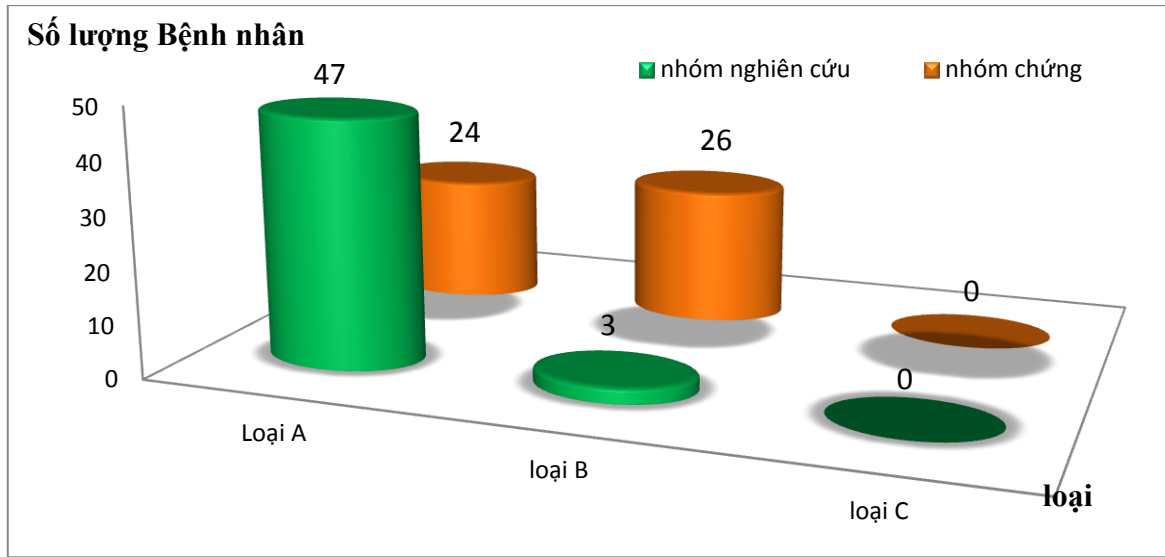
Thời gian \ Độ liệt	N ₀		N ₃₀		N ₄₅		P _{t-s}
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Độ 0	0	0,00	4	8,00	7	14,00	< 0,001
Độ I	0	0,00	13	26,00	23	46,00	
Độ II	0	0,00	25	50,00	19	38,00	
Độ III	14	28,00	8	16,00	1	2,00	
Độ IV	32	64,00	0	0,00	0	0,00	
Độ V	4	8,00	0	0,00	0	0,00	

Nhận xét: Kết quả số liệu bảng 3.36 cho thấy trước điều trị bệnh nhân giảm khả năng tập trung nhiều ở độ III và độ IV là 46 bệnh nhân (92,0%). Sau 30 ngày và 45 ngày mức độ cải thiện rõ rệt, 42 bệnh nhân (84,0%) trở về độ I và độ II, 7 bệnh nhân (14,0%) về độ 0. Sự khác biệt trước và sau về mức độ liệt theo Rankin của nhóm nghiên cứu có ý nghĩa ($p < 0,001$).

Bảng 3.37. Kết quả cải thiện độ liệt theo thang điểm Rankin của nhóm chứng ở các thời điểm ngày 30 và ngày 45

Thời gian Độ liệt	N ₀		N ₃₀		N ₄₅		P _{t-s}
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Độ 0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	$< 0,001$
Độ I	0	0,00	0	0,00	10	20,00	
Độ II	0	0,00	23	46,00	21	42,00	
Độ III	11	22,00	27	54,00	19	38,00	
Độ IV	34	68,00	0	0,00	0	0,00	
Độ V	5	10,00	0	0,00	0	0,00	

Nhận xét: Kết quả số liệu bảng 3.37 cho thấy trước điều trị bệnh nhân tập trung chủ yếu liệt độ III và liệt độ IV, 45 bệnh nhân (90,0%). Sau 30 ngày và 45 ngày mức độ cải thiện tốt có 31 bệnh nhân (62,0%) trở về độ I và độ II, 19 bệnh nhân (38,0%) còn ở độ III. Sự khác biệt trước và sau về mức độ liệt theo Rankin của nhóm chứng có ý nghĩa ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.5. Kết quả phân loại cải thiện độ liệt theo Rankin của hai nhóm

Nhận xét: Kết quả số liệu biểu đồ 3.5 cho thấy bệnh nhân nhóm nghiên cứu đạt loại A là 47 bệnh nhân (94,0%) và loại B có 3 bệnh nhân (6,0%), cao hơn nhóm chứng loại A có 11 bệnh nhân (22,0%), loại B có 39 bệnh nhân (78,0%). Sự khác biệt trước và sau về mức độ liệt theo Rankin của hai nhóm có ý nghĩa ($p < 0,001$).

Bảng 3.38. Kết quả cải thiện liệt dây thần kinh VII Trung ương sau điều trị

Thời gian	Nhóm	Nhóm nghiên cứu (n= 28)		Nhóm chứng (n= 24)		P_{nc-c}
		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
N_0		0	0,00	0	0,00	> 0,05
N_{30}		25	89,29	18	75,00	
N_{45}		27	96,43	22	91,67	

Nhận xét: Kết quả số liệu bảng 3.38 cho thấy sau 30 ngày và 45 ngày điều trị bệnh nhân nhóm nghiên cứu cải thiện liệt dây thần kinh VII trung ương đạt tỷ lệ cao 89,29% đến 96,43%. Nhóm chứng đạt từ 75,0% đến 91,67%. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.3. Kết quả điều trị lâm sàng theo Y học cổ truyền

Bảng 3.39. Kết quả cải thiện độ liệt hai thể YHCT theo thang điểm Orgogozo

Cải thiện độ liệt theo Orgogozo		Nhóm nghiên cứu (n =50)				Nhóm chứng (n= 50)				P _{nc-c}
		Khí hư (n=36)		Khí trệ (n=14)		Khí hư (n=35)		Khí trệ (n=15)		
		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Mức độ liệt ngày đầu	Độ III	6	16,70	2	14,30	6	17,10	4	26,70	>0,05
	Độ IV	30	83,30	12	85,70	29	82,90	11	73,30	
	Cộng	36	100,0	14	100,0	35	100,0	15	100,0	
Cải thiện độ liệt ngày 30	1 độ	3	8,30	1	7,10	22	62,90	8	53,30	<0,001
	2 độ	30	83,40	11	78,60	13	37,10	7	46,7	
	3 độ	3	8,30	2	14,30	0	0,00	0	0,000	
	Cộng	36	100,0	14	100,0	35	100,0	15	100,0	
Cải thiện độ liệt ngày 45	1 độ	2	5,60	0	0,00	13	37,10	9	60,00	<0,001
	2 độ	11	30,60	6	42,90	22	62,90	6	40,00	
	3 độ	23	63,80	8	57,10	0	0,00	0	0,00	
	Cộng	36	100,0	14	100,0	35	100,0	15	100,0	

Nhận xét: Số liệu bảng 3.39 cho thấy:

- Nhóm nghiên cứu: Ngày 30 sau điều trị, 33 bệnh nhân (91,70%) thể khí hư và 13 bệnh nhân (92,90%) thể khí trệ chuyển từ hai độ liệt trở lên. Sau 45 ngày điều trị, 34 bệnh nhân (94,40%) thể khí hư và 14 bệnh nhân (100%) thể khí trệ chuyển từ hai độ liệt trở lên,

- Nhóm chứng: Ngày 30 sau điều trị, 13 bệnh nhân (37,10%) thể khí hư và 7 bệnh nhân (46,70%) thể khí trệ chuyển từ độ liệt trở lên. Sau 45 ngày điều trị, 22 bệnh nhân (62,90%) thể khí hư và 6 bệnh nhân (40,00%) thể khí trệ chuyển từ hai độ liệt trở lên.

- Sự khác biệt về cải thiện độ liệt của hai thể YHCT theo thang điểm Orgogozo sau điều trị 30 ngày và 45 ngày giữa hai nhóm ($p < 0,001$).

Bảng 3.40. Kết quả cải thiện độ liệt hai thể YHCT theo chỉ số Barthel

Cải thiện độ liệt theo Barthel		Nhóm nghiên cứu (n =50)				Nhóm chứng (n= 50)				P _{nc-c}
		Khí hư (n=36)		Khí trệ (n=14)		Khí hư (n=35)		Khí trệ (n=15)		
		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Mức độ liệt ngày đầu	Độ II	2	5,60	1	7,10	1	2,80	1	6,60	> 0,05
	Độ III	31	86,10	8	57,10	22	62,90	7	46,70	
	Độ IV	3	8,30	5	35,80	12	34,30	7	46,70	
	Cộng	36	100,0	14	100,0	35	100,0	15	100,0	
Cải thiện độ liệt ngày 30	1 độ	12	33,30	3	21,40	23	65,70	6	40,00	< 0,001
	2 độ	23	63,90	11	78,60	12	34,30	8	53,30	
	3 độ	1	2,80	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
	0 độ	0	0,00	0	0,0	0	0,0	1	6,7	
	Cộng	36	100,0	14	100,0	35	100,0	15	100,0	
Cải thiện độ liệt ngày 45	1 độ	2	5,60	1	7,10	20	57,10	10	66,70	< 0,001
	2 độ	32	88,80	9	64,30	15	42,90	4	26,70	
	3 độ	2	5,60	4	28,60	0	0,00	0	0,00	
	0 độ	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	6,60	
	Cộng	36	100,0	14	100,0	35	100,0	15	100,0	

Nhận xét: Số liệu bảng 3.40 cho thấy:

- Nhóm nghiên cứu: Ngày 30 sau điều trị, 24 bệnh nhân (66,70%) thể khí hư và 11 bệnh nhân (78,60%) thể khí trệ chuyển từ hai độ liệt trở lên. Thời điểm sau 45 ngày điều trị, 34 bệnh nhân (94,40%) thể khí hư và 13 bệnh nhân (92,90%) thể khí trệ chuyển từ hai độ liệt trở lên.

- Nhóm chứng: Thời điểm ngày 30 sau điều trị, 12 bệnh nhân (34,30%) thể khí hư và 8 bệnh nhân (53,30%) thể khí trệ chuyển từ hai độ liệt trở lên.

Sau 45 ngày điều trị, 15 bệnh nhân (42,90%) thể khí hư và 4 bệnh nhân (26,70%) thể khí trệ chuyển từ hai độ liệt trở lên, trong đó không có bệnh nhân ở cả hai thể chuyển được ba độ và có 1 bệnh nhân không thay đổi.

- Sự khác biệt về cải thiện độ liệt trên hai thể YHCT theo chỉ số Barthel sau điều trị 30 ngày và 45 ngày giữa hai nhóm có ý nghĩa ($p < 0,001$).

Bảng 3.41. Kết quả cải thiện độ liệt trên hai thể YHCT theo chỉ số Rankin

Cải thiện độ liệt theo Rankin		Nhóm nghiên cứu (n =50)				Nhóm chứng (n= 50)				P _{nc-c}
		Khí hư (n=36)		Khí trệ (n=14)		Khí hư (n=35)		Khí trệ (n=15)		
		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Mức độ liệt ngày đầu	Độ III	10	27,80	4	28,60	5	14,30	6	40,00	> 0,05
	Độ IV	25	69,40	7	50,00	26	74,30	8	53,30	
	Độ V	1	2,80	3	21,40	4	11,40	1	6,70	
	Cộng	36	100,0	14	100,0	35	100,0	15	100,0	
Cải thiện độ liệt ngày 30	1 độ	9	25,00	3	21,40	30	85,70	13	86,70	<0,001
	2 độ	17	47,20	6	42,90	5	14,30	2	13,30	
	3 độ	10	27,80	5	35,70	0	0,00	0	0,00	
	4 độ	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
	Cộng	36	100,0	14	100,0	35	100,0	15	100,0	
Cải thiện độ liệt ngày 45	1 độ	3	8,30	0	0,00	19	54,30	7	46,70	<0,001
	2 độ	13	36,10	8	57,10	11	31,40	2	13,30	
	3 độ	19	52,80	4	28,60	5	14,70	6	40,00	
	4 độ	1	2,80	2	14,30	0	0,00	0	0,0	
	Cộng	36	100,0	14	100,0	35	100,0	15	100,0	

Nhận xét: Kết quả số liệu bảng 3.41 cho thấy:

Nhóm nghiên cứu: Thời điểm sau 30 ngày điều trị có 27 bệnh nhân (75,00%) thể khí hư và 11 bệnh nhân (78,60%) thể khí trệ chuyển từ hai độ

liệt trở lên. Thời điểm sau 45 ngày điều trị có 33 bệnh nhân (91,70%) thể khí hư và 14 bệnh nhân (100%) thể khí trệ chuyển từ hai độ liệt trở lên, trong đó: 23 bệnh nhân (46,00%) ở cả hai thể chuyển ba độ, 3 bệnh nhân (6,00%) chuyển bốn độ.

- Nhóm chứng: Thời điểm sau 30 ngày điều trị có 5 bệnh nhân (14,30%) thể khí hư và 2 bệnh nhân (13,30%) thể khí trệ chuyển từ hai độ liệt trở lên. Thời điểm sau 45 ngày điều trị, 16 bệnh nhân (46,10%) thể khí hư và 8 bệnh nhân (53,3%) thể khí trệ chuyển từ hai độ liệt trở lên, trong đó 11 bệnh nhân (22,00%) ở hai thể chuyển ba độ.

- Sự khác biệt về cải thiện độ liệt hai thể YHCT theo chỉ số Rankin sau điều trị 30 ngày và 45 ngày giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.2.4. Kết quả trên chỉ số đông máu và siêu âm Doppler mạch

Bảng 3.42. Kết quả chỉ số đông máu trước và sau điều trị của hai nhóm

Chỉ số		nhóm	Nhóm nghiên cứu (n= 50) $\bar{X} \pm SD$	Nhóm chứng (n= 50) $\bar{X} \pm SD$	P_{nc-c}
Prothrombin (%)	N ₀		118,62 ± 18,49	111,10 ± 17,71	> 0,05
	N ₄₅		102,94 ± 15,90	110,20 ± 18,25	< 0,05
	P _{t-s}		< 0,001	> 0,05	
Fibrinogen (g/l)	N ₀		3,22 ± 1,01	3,23 ± 0,78	> 0,05
	N ₄₅		3,05 ± 0,99	3,13 ± 0,78	> 0,05
	P _{t-s}		> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả số liệu bảng 3.42 cho thấy sau 45 ngày điều trị các chỉ số Prothrombin ở nhóm nghiên cứu giảm có ý nghĩa so với trước điều trị ($p < 0,001$). So sánh với nhóm chứng có sự khác biệt ($p < 0,05$). Hàm lượng Fibrinogen sau 45 ngày nằm trong giới hạn bình thường. So sánh trước sau và so sánh với nhóm chứng, sự khác biệt chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Bảng 3.43. Kết quả siêu âm doppler động mạch cảnh trong đoạn trong sọ và động mạch sống - nền

Động mạch	Thời gian	Nhóm nghiên cứu (n=45)		Nhóm chứng (n=43)		P _{nc-c}
		Tốc độ trung bình dòng máu chảy (MFV) cm/giây $\bar{X} \pm SD$	Chỉ số cản (RI) $\bar{X} \pm SD$	Tốc độ trung bình dòng máu chảy (MFV) cm/giây $\bar{X} \pm SD$	Chỉ số cản (RI) $\bar{X} \pm SD$	
Động mạch cảnh trong sọ Phải	N ₀	40,63 ± 8,21	0,71 ± 0,04	40,09 ± 8,24	0,71 ± 0,04	>0,05
	N ₄₅	44,79 ± 8,77*	0,69 ± 0,04	41,23 ± 7,36*	0,71 ± 0,06	>0,05
	P_{t-s}	< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	
Động mạch cảnh trong sọ Trái	N ₀	40,15 ± 8,32	0,70 ± 0,05	41,95 ± 7,03	0,70 ± 0,05	>0,05
	N ₄₅	46,55 ± 10,01	0,70 ± 0,05	43,12 ± 6,63	0,70 ± 0,04	>0,05
	P_{t-s}	< 0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Động mạch sống nền	N ₀	33,21 ± 5,86	0,70 ± 0,06	33,58 ± 8,34	0,71 ± 0,06	>0,05
	N ₄₅	35,75 ± 6,40*	0,69 ± 0,07	32,79 ± 6,70*	0,71 ± 0,06	>0,05
	P_{t-s}	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Chú thích: (*): $p < 0,05$

Nhận xét: Tốc độ trung bình (MFV) máu qua động mạch cảnh trong hai bên và động mạch sống nền cũng như chỉ số cản (RI) trước điều trị ở hai nhóm không khác biệt ($p > 0,05$). Sau điều trị, MFV của động mạch cảnh trong bên phải và động mạch sống nền ở nhóm bệnh nhân uống Hoạt huyết an não tăng hơn so với trước điều trị và so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Chỉ số RI ở các vị trí động mạch cảnh trong, động mạch sống nền giảm ít. So sánh trước sau và so sánh với nhóm chứng không khác biệt ($p > 0,05$).

3.3. KẾT QUẢ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

3.3.1. Trên lâm sàng

Bảng 3.44. Tác dụng không mong muốn của Hoạt huyết an não

Triệu chứng	N ₁₅ (n=50)		N ₃₀ (n=50)		N ₄₅ (n=50)	
	n	%	n	%	n	%
Đau đầu	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Hoa mắt chóng mặt	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Buồn nôn, nôn	1	2,00	0	0,00	0	0,00
Đau bụng ỉa chảy	2	4,00	0	0,00	0	0,00
Dị ứng mề đay	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Nhận xét: Trong quá trình điều trị có 1 bệnh nhân (2,0%) buồn nôn và 2 bệnh nhân (4,0%) đau bụng, sau hai ngày tự hết, ngoài ra các bệnh nhân cả hai nhóm trong suốt thời gian nghiên cứu không có biểu hiện gì khác.

3.3.2. Trên cận lâm sàng

Bảng 3.45: Kết quả chỉ số lipid máu trước và sau điều trị

Nhóm		Nhóm nghiên cứu (n= 50) $\bar{X} \pm SD$	Nhóm chứng (n= 50) $\bar{X} \pm SD$	P_{nc-c}
Chỉ số lipid máu				
Cholesterol (mmol/l)	N ₀	4,82 ± 0,98	5,02 ± 0,90	> 0,05
	N ₄₅	4,58 ± 0,86	4,69 ± 0,72	
	P _{t-s}	> 0,05	> 0,05	
Triglycerid (mmol/l)	N ₀	1,77 ± 1,18	1,87 ± 0,97	> 0,05
	N ₄₅	1,51 ± 0,78	1,56 ± 0,68	
	P _{t-s}	> 0,05	> 0,05	
HDL (mmol/l)	N ₀	1,04 ± 0,29	1,09 ± 0,28	> 0,05
	N ₄₅	1,15 ± 0,32	1,14 ± 0,28	
	P _{t-s}	> 0,05	> 0,05	
LDL (mmol/l)	N ₀	2,89 ± 0,98	3,09 ± 0,61	> 0,05
	N ₄₅	2,60 ± 0,77	2,68 ± 0,54	
	P _{t-s}	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả số liệu bảng 3.45 cho thấy sau 45 ngày điều trị các chỉ số xét nghiệm sinh hóa máu: cholesterol, triglycerid, HDL-C, LDL-C nằm trong giới hạn bình thường. So sánh trước và sau, so sánh giữa nhóm nghiên cứu với nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Bảng 3.46: Kết quả một số chỉ số sinh hóa trước và sau điều trị

Nhóm		Nhóm nghiên cứu (n= 50) $\bar{X} \pm SD$	Nhóm chứng (n= 50) $\bar{X} \pm SD$	P_{nc-c}
Chỉ số sinh hóa máu				
Glucose (mmol/l)	N ₀	5,73 ± 1,50	5,57 ± 1,09	> 0,05
	N ₄₅	5,51 ± 0,99	5,18 ± 0,66	
	P _{t-s}	> 0,05	> 0,05	
Ure (mmol/l)	N ₀	5,55 ± 1,83	5,12 ± 1,26	> 0,05
	N ₄₅	4,91 ± 1,31	4,84 ± 1,11	
	P _{t-s}	> 0,05	> 0,05	
Creatinin (μmol/l)	N ₀	79,96 ± 20,10	79,80 ± 16,80	> 0,05
	N ₄₅	75,66 ± 15,32	78,08 ± 14,56	
	P _{t-s}	> 0,05	> 0,05	
AST (UI-37 ⁰ C)	N ₀	29,36 ± 8,75	28,72 ± 10,50	> 0,05
	N ₄₅	28,88 ± 8,05	28,54 ± 10,02	
	P _{t-s}	> 0,05	> 0,05	
ALT (UI-37 ⁰ C)	N ₀	36,02 ± 10,66	39,00 ± 17,59	> 0,05
	N ₄₅	35,28 ± 10,34	37,02 ± 14,28	
	P _{t-s}	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Số liệu bảng 3.46 cho thấy sau 45 ngày điều trị các chỉ số xét nghiệm như: glucose máu, ure, creatinin, AST, ALT đều nằm trong giới hạn bình thường. So sánh trước và sau, so sánh giữa nhóm nghiên cứu với nhóm chứng khác biệt chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Bảng 3.47. Kết quả chỉ số tế bào máu của hai nhóm sau điều trị.

Nhóm		Nhóm nghiên cứu (n= 50) $\bar{X} \pm SD$	Nhóm chứng (n= 50) $\bar{X} \pm SD$	P_{nc-c}
Chỉ số huyết học				
Số lượng Hồng cầu (T/l)	N_0	$4,51 \pm 0,59$	$4,54 \pm 0,50$	$> 0,05$
	N_{45}	$4,51 \pm 0,59$	$4,54 \pm 0,50$	
	P_{t-s}	$> 0,05$	$> 0,05$	
Số lượng Bạch cầu (G/l)	N_0	$7,79 \pm 1,70$	$7,45 \pm 1,95$	$> 0,05$
	N_{45}	$7,43 \pm 1,43$	$7,34 \pm 1,41$	
	P_{t-s}	$> 0,05$	$> 0,05$	
Số lượng Tiểu cầu (G/l)	N_0	$261,94 \pm 61,88$	$256,58 \pm 66,27$	$> 0,05$
	N_{45}	$261,94 \pm 61,88$	$256,58 \pm 66,27$	
	P_{t-s}	$> 0,05$	$> 0,05$	
Huyết sắc tố Hb (g/l)	N_0	$133,60 \pm 16,46$	$135,62 \pm 13,78$	$> 0,05$
	N_{45}	$136,54 \pm 13,92$	$137,80 \pm 12,33$	
	P_{t-s}	$> 0,05$	$> 0,05$	
Hematocrit (%)	N_0	$41,43 \pm 4,78$	$41,34 \pm 4,30$	$> 0,05$
	N_{45}	$41,83 \pm 3,98$	$41,67 \pm 3,49$	
	P_{t-s}	$> 0,05$	$> 0,05$	

Nhận xét: Số liệu bảng 3.47 cho thấy sau 45 ngày điều trị các chỉ số tế bào máu: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hàm lượng huyết sắc tố và hematocrit nằm trong giới hạn bình thường. So sánh trước và sau, so sánh giữa nhóm nghiên cứu với nhóm chứng khác biệt chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

CHƯƠNG IV: BÀN LUẬN

4.1. ĐỘC TÍNH CỦA HOẠT HUYẾT AN NÃO

Thuốc Hoạt huyết an não được bào chế, sản xuất tại Trung tâm Dược bệnh viện Y học cổ truyền TW, đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV - 2009 và đạt tiêu chuẩn cơ sở. Để đảm bảo độ an toàn khi sử dụng trên người, chúng tôi tiến hành thử độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của Hoạt huyết an não trên động vật thí nghiệm.

4.1.1. Bàn về độc tính cấp

Độc tính cấp là những biểu hiện gây ra do dùng thuốc một hay nhiều lần trong vòng 24 giờ. Nghiên cứu độc tính cấp của thuốc có ý nghĩa trong việc định hướng và dự kiến liều dùng cho nghiên cứu tác dụng trên thực nghiệm và trên người cũng như cung cấp những thông tin về ảnh hưởng có thể xảy ra khi dùng quá liều trên người.

Mục đích của nghiên cứu độc tính cấp là xác định liều LD_{50} và ghi nhận ảnh hưởng của thuốc trên động vật thí nghiệm. Các thông số này giúp đánh giá độc tính của thuốc. Từ liều LD_{50} và liều có tác dụng dược lý ở 50% động vật thí nghiệm - ED_{50} để tính ra chỉ số điều trị $IT = LD_{50} / ED_{50}$. Hiện nay có nhiều phương pháp tính liều LD_{50} , tuy nhiên phương pháp Litchfield - Wilcoxon thường được sử dụng trên thế giới và Việt Nam vì nó cho phép tính toán nhanh bằng đồ thị và một số toán đồ và có độ chính xác cao [146].

Nghiên cứu độc tính cấp của Hoạt huyết an não trên chuột được tiến hành tại Bộ môn Dược lý Trường Đại học Y Hà Nội, theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon. Kết quả bảng 3.1 (tr 52) cho thấy chuột nhắt uống liều thuốc từ 25,86g/kg cân nặng đến liều cao nhất 64,66g/kg cân nặng (tương đương với 129,31 viên/kg) nhưng không có chuột nào chết, không xuất hiện

triệu chứng bất thường trong 72 giờ sau uống thuốc lần đầu và trong suốt 7 ngày tiếp theo.

Liều 64,66g/kg thể trọng (tương đương 129,31 viên/kg) là liều tối đa sử dụng bằng đường uống cho chuột, đối chiếu với liều dự kiến sử dụng trên người là 12 viên/24 giờ tương đương với 0,24 viên/kg/24 giờ ở chuột, như vậy liều sử dụng trên chuột nhất trắng gấp trên 44,99 lần liều sử dụng trên lâm sàng mà không có bất kỳ biểu hiện độc tính của thuốc và không xác định được LD₅₀. Theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới, viên nang Hoạt huyết an não là thuốc an toàn, không gây độc tính cấp. Kết quả này cũng là nội dung quan trọng và cần thiết khẳng định thành phần, phối ngũ các vị trong viên nang Hoạt huyết an não là phù hợp và an toàn, đồng thời cũng nêu vai trò của công tác bào chế, ứng dụng công nghệ hiện đại trong qui trình sản xuất, chế biến như: chiết cô, ngưng kết ngược dòng, phun sấy, sấy tầng sôi... nhằm loại tạp, thu nhỏ khối lượng và đảm bảo tác dụng của hoạt chất cũng như các điều kiện về tiêu chuẩn chất lượng.

Hoạt huyết an não cũng như các chế phẩm có nguồn gốc dược liệu đã nghiên cứu ở nước ta những năm gần đây đều được nghiên cứu độc tính trước khi ứng dụng vào chữa bệnh, phòng bệnh nâng cao sức khỏe cho nhân dân. Các chế phẩm được xác định là an toàn, không gây độc tính cấp. Các bài thuốc cổ truyền được nghiên cứu, đánh giá bài bản, không gây độc tính như "Tuần hoàn não", "Kỷ cúc địa hoàng hoàn và Tứ vật đào hồng" điều trị nhồi máu não sau giai đoạn cấp [53],[97], hay chế phẩm "Ligustan", "Thông mạch dưỡng não ẩm" điều trị phục hồi chức năng cho bệnh nhân nhồi máu não sau giai đoạn cấp [127],[128].

4.1.2. Bàn về độc tính bán trường diễn

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn cung cấp thông tin chính xác những ảnh hưởng đến tình trạng chung, mức độ ăn uống, bài tiết, hoạt động cũng

như tác động lên các cơ quan chính của động vật thí nghiệm như: cơ quan tạo máu, não, tim, gan và thận. Các thông tin này giúp nhà nghiên cứu đưa ra quyết định có tiếp tục thử nghiệm lâm sàng thuốc nữa hay dừng.

Nghiên cứu tiền hành cho thỏ uống Hoạt huyết an não và ưu tiên lấy máu từ tĩnh mạch tai thỏ bởi lẽ có ưu điểm ít gây tổn thương, dễ thực hiện, giảm nguy cơ nhiễm khuẩn và không ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu.

4.1.2.1. Ảnh hưởng đến tình trạng chung và trọng lượng thỏ

Tình trạng chung của thỏ và sự thay đổi trọng lượng thỏ là những chỉ số được theo dõi đánh giá trong suốt quá trình nghiên cứu. Kết quả bảng 3.2 cho thấy thỏ ở cả ba lô chứng, lô trị 1 và lô trị 2 sau 4 tuần và 8 tuần uống Hoạt huyết an não đều tăng trọng lượng so với thời điểm ban đầu, sự tăng trọng giữa lô trị 1 và lô trị 2 so với lô chứng không khác biệt ($p > 0,05$). Các hoạt động đi lại, ăn uống, phân khô, mắt sáng ở thỏ hoàn toàn bình thường. Như vậy thuốc không ảnh hưởng đến thể trạng chung và mức tăng trưởng của động vật thí nghiệm sau 8 tuần uống thuốc, ngay cả khi cho thỏ uống liều cao gấp 3 lần liều dự kiến trên lâm sàng (1,08g/kg thể trọng trong 24giờ).

4.1.2.2. Ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu

Số lượng và chất lượng tế bào máu ngoại vi thông thường nhạy cảm và thay đổi khi cơ thể ăn thức ăn hoặc uống bất kỳ loại chất gì, kể cả thuốc trị bệnh, cũng có khi sự thay đổi đó phản ánh tình trạng bệnh lý trong cơ thể như nhiễm trùng, suy tủy, suy thận... Như vậy tế bào máu ngoại vi đặc biệt quan trọng trong mối quan hệ mật thiết với các cơ quan, tổ chức khác trong cơ thể. Theo Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo "theo dõi, đánh giá càng nhiều thông số trong máu thì khả năng xác định chính xác độc tính của thuốc càng cao" [145],[153].

Đánh giá ảnh hưởng của Hoạt huyết an não đến tế bào máu ngoại vi cần tiến hành ba lần lấy máu làm xét nghiệm ở tất cả ba lô thỏ: trước khi uống

thuốc, sau 4 tuần và sau 8 tuần. Kết quả bảng 3.3 (tr 53), bảng 3.7 (tr 55) và bảng 3.9 (tr 56), cho thấy số lượng tế bào Hồng cầu, Bạch cầu, Tiểu cầu thay đổi không đáng kể, đều nằm trong giới hạn bình thường. Sự khác biệt chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$). So sánh lô trị 1 và lô trị 2 với lô chứng, sự khác biệt chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$). Từ kết quả thu được chứng tỏ Hoạt huyết an não không ảnh hưởng đến số lượng các tế bào máu ngoại vi ngay cả khi thở sử dụng liều 1,08g/kg/24giờ gấp ba lần liều lâm sàng. Hàm lượng huyết sắc tố, thể tích trung bình hồng cầu, tỷ lệ hematocrit và công thức bạch cầu đảm bảo vai trò chức năng cho tế bào máu. Từ kết quả số liệu ở các bảng 3.4, bảng 3.5, bảng 3.6 và bảng 3.8 cho thấy: Hoạt huyết an não không gây ảnh hưởng đến chất lượng hay chức năng vận chuyển ô-xy của hồng cầu và tế bào bạch cầu. Các chỉ số hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu và công thức bạch cầu thở so sánh trước và sau nghiên cứu, so sánh với lô chứng, sự khác biệt chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

4.1.2.3. Ảnh hưởng của Hoạt huyết an não đến chức năng gan

Gan là cơ quan thải độc chủ yếu trong cơ thể và đảm nhận nhiều chức năng quan trọng khác. Thuốc có tính độc khi vào cơ thể sẽ ảnh hưởng trực tiếp đến chức năng gan, chính vì lẽ đó khi đánh giá độc tính của thuốc cần nghiên cứu đánh giá tác động đến gan thông qua các chỉ số AST, ALT, Billirubin, Albumin.

Mức độ tổn thương tế bào gan tỷ lệ thuận với nồng độ ALT có trong máu do sự phá hủy tế bào bởi độc tính của thuốc. Enzym ALT tập trung chủ yếu ở tế bào gan, khu trú trong bào tương của tế bào nhu mô gan. Nồng độ ALT trong máu càng cao tỷ lệ với tế bào gan bị hủy hoại càng nhiều. Nồng độ AST tăng trong máu không đặc hiệu trong đánh giá bệnh lý của gan hay gan bị nhiễm độc, bởi enzym AST có nhiều ở trong tế bào tim, cơ vân, não, phổi, tế bào hồng cầu, bạch cầu hơn là ở trong tế bào gan. Hơn nữa AST khu trú phần

lớn trong ty lạp thể, chỉ có 1/3 ở bào tương của tế bào gan, vì thế trong tổn thương tế bào gan nồng độ ALT luôn cao hơn AST [153],[154]. Kết quả số liệu các bảng 3.10 và bảng 3.11(tr 57) cho thấy hai enzym AST, ALT chưa khác biệt ($p > 0,05$) sau thời điểm 4 tuần và 8 tuần uống Hoạt huyết an não với liều 0,36g/kg/24giờ và 1,08g/kg/24giờ. So sánh lô chứng và lô trị 1, lô trị 2 nồng độ ALT, AST trong máu thử chưa khác biệt ($p > 0,05$), chứng tỏ thuốc không gây ảnh hưởng đến tế bào gan trong thời gian 8 tuần sử dụng liên tục.

Tổn thương tế bào gan cũng là một trong các nguyên nhân chính làm thay đổi hàm lượng albumin trong máu. Để xác định thuốc có gây độc tế bào gan, định lượng albumin cũng là một tiêu chí đánh giá [154]. Kết quả số liệu bảng 3.13 (tr 58) cho thấy hàm lượng albumin ở lô trị 1 và lô trị 2 được kiểm tra sau 4 tuần và 8 tuần đều không thay đổi so với lô chứng và so với trước khi làm nghiên cứu ($p > 0,05$).

Billirubin là sản phẩm giáng hóa của hemoglobin được gan chuyên hóa, bài tiết vào mật dưới dạng muối mật. Trường hợp tế bào gan bị tổn thương, chức năng gan suy giảm sẽ làm tăng billirubin trong máu. Hàm lượng billirubin trong huyết thanh được xem là một xét nghiệm chức năng gan, nó phản ánh khả năng chuyên hóa và bài tiết billirubin vào mật [154]. Kết quả số liệu bảng 3.12 (tr 58) cho thấy nồng độ billirubin toàn phần ở cả hai lô trị 1 và lô trị 2 sau 4 và 8 tuần uống thuốc thay đổi ($p > 0,05$). So sánh lô chứng chưa khác biệt ($p > 0,05$). Như vậy Hoạt huyết an não với hai liều 0,36g/kg/24giờ và 1,08g/kg/24giờ uống liên tục 8 tuần không gây ảnh hưởng đến chức năng bài tiết và chuyên hóa billirubin của gan. Chức năng tổng hợp và chuyển hóa lipid cũng được đánh giá trong nghiên cứu này thông qua chỉ số cholesterol toàn phần. Kết quả bảng 3.14 (tr 59) sau các thời điểm nghiên cứu, nồng độ cholesterol toàn phần trong máu thử giảm nhẹ so với trước nghiên cứu nhưng không có sự khác biệt ($p > 0,05$), tương tự so sánh hai lô trị

1 và 2 với lô chứng cũng chưa khác biệt ($p > 0,05$), điều đó càng chắc chắn thuốc không ảnh hưởng đến chức năng gan.

4.1.2.4. Ảnh hưởng của Hoạt huyết an não đến chức năng thận

Thận là một trong các tạng lớn của cơ thể thực hiện chức năng bài tiết độc chất qua nước tiểu và tái hấp thu các chất cần thiết trở lại máu. Bình thường lượng huyết tương qua thận rất lớn, khoảng 120 - 130ml/phút, chính vì lẽ đó các chất chuyển hóa nội sinh từ trong cơ thể hay ngoại sinh từ ngoài đưa vào rất dễ gây tổn thương nhu mô thận, cụ thể là cầu thận, ống thận biểu hiện bằng thay đổi nồng độ các chất trong máu, trong nước tiểu.

Đánh giá độc tính của thuốc đối với thận thường tiến hành xét nghiệm định lượng creatinin máu [153],[154]. Đây là chỉ số ổn định trong huyết tương, không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào chức năng thanh lọc của thận. Kết quả bảng 3.15 (tr 59) cho thấy nồng độ creatinin máu tho ổn định sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc. So sánh lô trị 1 và lô trị 2 với lô chứng cũng chưa khác biệt ($p > 0,05$). Như vậy sau 8 tuần uống liều 0,36g/kg/24giờ và 1,08g/kg/24giờ Hoạt huyết an não không ảnh hưởng đến chức năng lọc của thận.

4.1.2.5. Ảnh hưởng của Hoạt huyết an não lên cấu trúc đại thể, vi thể gan và thận thỏ

- Cấu trúc đại thể:

Sau 8 tuần uống thuốc, thỏ được giết mổ và quan sát đại thể các cơ quan chính của thỏ. Hình ảnh đại thể các tạng tim, gan, phổi, thận, lách, tụy của thỏ ở lô trị 2 (liều dùng 1,08g/kg/24giờ) và lô chứng hoàn toàn bình thường, chưa có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan nói trên. Như vậy Hoạt huyết an não không gây ảnh hưởng đến cấu trúc đại thể gan, lách, thận, tim, phổi và tụy thỏ sau 8 tuần uống thuốc.

- Cấu trúc vi thể gan:

Tiến hành lấy ngẫu nhiên ba mươi phần trăm thỏ ở mỗi lô giết mổ soi đánh giá cấu trúc vi thể gan sau 8 tuần uống thuốc. Các mẫu bệnh phẩm gan ở lô chứng cho kết quả soi trên kính hiển cho thấy: ảnh 3.1 tế bào gan bình thường; ảnh 3.2 tế bào gan thoái hóa nhẹ. Các mẫu bệnh phẩm gan ở hai lô trị 1 và lô trị 2 cho thấy: ảnh 3.3 và ảnh 3.5 tế bào gan bình thường, không thoái hóa, không hoại tử, không có hình ảnh viêm hoặc xung huyết khoảng cửa hay các xoang mạch; ảnh 3.4 và ảnh 3.6 tế bào gan thoái hóa hạt, hộc mức độ nhẹ tương đương trên mẫu bệnh phẩm của lô chứng. Mặt khác đối chiếu với các kết quả xét nghiệm chức năng gan sau 4 tuần và 8 tuần uống Hoạt huyết an não các chỉ số ALT, AST, billirubin, albumin và cholesterol đều trong giới hạn bình thường, chứng tỏ thuốc không gây độc đến tế bào gan.

- Cấu trúc vi thể thận:

Hình ảnh vi thể thận ở các lô chứng và hai lô trị cho thấy hầu hết nhu mô thận bình thường sau tám tuần uống Hoạt huyết an não ở cả hai liều 0,36g/kg/24giờ và 1,08g/kg/24giờ. Chỉ một số ít tế bào cầu thận, ống thận thoái hóa mức độ nhẹ xuất hiện cả mẫu bệnh phẩm của lô chứng (ảnh 3.8) và hai lô trị 1, lô trị 2 (ảnh 3.10 và ảnh 3.12). Tương tự như gan, kết quả xét nghiệm độ thanh thải creatinin bình thường cho thấy các tế bào nhu mô thận thoái hóa nhẹ là rất nhỏ, chứng tỏ thuốc Hoạt huyết an não không gây độc đến thận.

Đánh giá độc tính của thuốc trên thực nghiệm là việc làm cần thiết, đảm bảo các yêu cầu khắt khe của khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu trước khi sử dụng trên người. Đây cũng là điều kiện bắt buộc của các chế phẩm là thuốc hay chế phẩm có nguồn gốc từ dược liệu đã được Bộ Y tế qui định trong thông tư 371 năm 1996, Thông tư 03 năm 2012 và Quyết định 141 năm 2015. Hoạt huyết an não không nằm ngoài qui định trên, thuốc không gây độc tính

cấp, không xác định được liều LD₅₀, không gây độc tính bán trường diễn, không ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu và chức năng của gan, thận thỏ. Hoạt huyết an não sử dụng an toàn và tiếp tục nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên người.

4.2. TÁC DỤNG PHỤC HỒI CHỨC NĂNG VẬN ĐỘNG CỦA HOẠT HUYẾT AN NÃO.

4.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.

4.2.1.1. Tuổi bệnh nhân.

Kết quả bảng 3.16 (tr.60) cho thấy nhồi máu não gặp ở nhiều lứa tuổi, tuổi càng cao tỷ lệ bệnh càng tăng. Tuổi dưới 55 có 4 bệnh nhân (nhóm nghiên cứu) và 7 bệnh nhân (nhóm chứng). Trong nghiên cứu tuổi bệnh nhân từ 66 đến 75 tuổi chiếm tỷ lệ khá cao, 34 (68,0%) bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu và 26 (52,0%) bệnh nhân ở nhóm chứng. Bệnh nhân trẻ nhất là 40 tuổi và già nhất là 75 tuổi. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $67,20 \pm 7,39$ tuổi và nhóm chứng là $64,24 \pm 8,51$ tuổi. Sự khác biệt về tuổi giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$). Kết quả này phù hợp và tương đương với các nghiên cứu trong và ngoài nước.

Nghiên cứu của Nguyễn Công Doanh tỷ lệ tuổi từ 60 trở lên chiếm 58,70% [128]; của Ngô Quỳnh Hoa tuổi trung bình mắc bệnh: $65,89 \pm 7,85$ tuổi và $65,07 \pm 7,66$ tuổi [129]; của Bạch Thanh Thủy nghiên cứu 88 bệnh nhân nhồi máu não trên lều tuổi trung bình: $63,60 \pm 12,90$ tuổi [155]; của Hoàng Khánh, Võ Thị Hà, Hoàng Thị Kim Huyền đánh giá 94 bệnh nhân nhồi máu não có tuổi trung bình: $68,60 \pm 15,50$ tuổi [156]. Wu. L và cộng sự nghiên cứu 1353 bệnh nhân người Trung Quốc và 2929 bệnh nhân người Nhật Bản cho kết quả tuổi trung bình: $67,30 \pm 6,27$ tuổi và $71,30 \pm 10,60$ tuổi [157].

Sở dĩ tuổi càng cao, tỷ lệ bệnh càng tăng do liên quan bệnh lý phối hợp như bệnh lý tim mạch, tăng huyết áp, đặc biệt là xơ vữa động mạch. Việt Nam cũng như trên thế giới có nhiều công trình nghiên cứu chứng minh mối tương quan của tai biến mạch não với các bệnh nói trên. Bùi Lan Vi đánh giá 186 bệnh nhân tai biến mạch não tại Bệnh viện Chợ Rẫy cho kết quả bệnh nhân nhồi máu não có tăng huyết áp 72,3%, đái tháo đường 17,8%, rung nhĩ 12,2%, thiếu máu cơ tim 15,6% và rối loạn lipid máu là 74,8% [158]. Nghiên cứu của Pires SL và cộng sự trên 262 bệnh nhân nhồi máu não trên 60 tuổi tăng huyết áp 87,8%, bệnh lý tim mạch 27,0%, đái tháo đường 19,9% và rối loạn lipid máu 15,6% [159]. Theo Phạm Tử Dương, xơ vữa động mạch gặp phổ biến ở người cao tuổi, vị trí xơ vữa xảy ra ở nhiều động mạch khác nhau như động mạch chủ, động mạch cảnh... Tác giả đã tổng kết đánh giá 48 bệnh nhân từ 25 đến 29 tuổi với tỷ lệ xơ vữa động mạch vành tim 17,0%; ở động mạch não trước 6,2%; động mạch não giữa 12,5%; động mạch não sau 6,2% và vùng Willis 8,3% [160].

4.2.1.2. Giới bệnh nhân

Bảng 3.17 (tr 61) cho kết quả về giới của hai nhóm trong nghiên cứu là tương đồng nhau. Bệnh nhân nữ ở cả hai nhóm đều thấp hơn và chiếm tỷ lệ tương đương nhau, 21 (42,0%) bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu và 20 (40,0%) bệnh nhân ở nhóm chứng. Sự khác biệt về giới giữa hai nhóm không có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Tỷ lệ bệnh nhân nam và nữ các công trình nghiên cứu trong nước cũng cho kết quả tương đương với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Chương và cộng sự, tỷ lệ bệnh nam và nữ là 1,62 nam/1 nữ [161], của Bùi Xuân Tuyết là 1,2 nam/1 nữ [53], của Nguyễn Công Doanh là 2,4 nam/1 nữ [128].

Tỷ lệ bệnh nhân nam cao hơn nữ liên quan nhiều đến chế độ sinh hoạt, môi trường lao động căng thẳng, uống nhiều rượu bia, hút thuốc lá, cũng đồng hành với các bệnh nam giới mắc cao hơn nữ như: Tăng huyết áp, xơ động mạch, rối loạn chuyển hóa lipid máu. Những bệnh này không chỉ là yếu tố nguy cơ mà còn là nguyên nhân gây tai biến nhồi máu não. Phân tích thêm về khía cạnh này, chúng tôi thống kê trong số bệnh nhân nam, bệnh nhân nữ ở hai nhóm đang trong độ tuổi làm việc, kết quả: 18 (30,5%) bệnh nhân nam dưới 60 tuổi, trong khi tỷ lệ bệnh nhân nữ của hai nhóm là 3 (7,3%) bệnh nhân. Mặc dù số liệu chưa đủ lớn nhưng cũng có thể nhận xét bước đầu về bệnh tai biến mạch não xuất hiện ở bệnh nhân nam trong độ tuổi làm việc nhiều hơn nữ. Điều đó giúp cho các nhà chuyên môn đưa ra những khuyến cáo về chế độ sinh hoạt, làm việc tránh căng thẳng, áp lực cũng như đưa ra phác đồ phù hợp, hiệu quả trong dự phòng tai biến mạch não.

4.2.1.3. Đặc điểm về nghề nghiệp

Biểu đồ 3.1 (tr 61) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân ở tuổi nghỉ hưu chiếm tỷ lệ cao, 26 (52,0%) bệnh nhân nhóm nghiên cứu và 20 (40,0%) bệnh nhân nhóm chứng; cán bộ viên chức hay lao động tự do chiếm tỷ lệ thấp. Sự khác biệt về nghề nghiệp giữa hai nhóm không có ý nghĩa ($p > 0,05$). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Vương Thị Kim Chi, tỷ lệ bệnh nhân tuổi hưu trí là 73,91% và 75,0% [103]; của Trương Mậu Sơn tỷ lệ bệnh nhân hưu trí là 60,0% và 50,0% [127].

Theo lý luận YHCT, người tuổi càng cao, chính khí càng suy giảm, chức năng tạng phủ càng suy yếu, âm dương mất thăng bằng, bên trong nội phong dễ phát tác, bên ngoài ngoại phong thừa cơ xâm nhập. Theo Lý Đông Viên, bệnh liên quan đến tuổi và thể chất "người ngoài bốn mươi tuổi là lúc khí hư suy hoặc lo nghĩ, giận dữ mà tổn thương phần khí sinh bệnh" [162]. Diệp Thiên Sĩ cho rằng: Người cao tuổi mất cân bằng âm dương, chức năng tạng

phủ suy yếu, trong đó tạng Can đóng vai trò quan trọng gây nội phong. Ông phân tích do Can huyết hư không chế ước được phân dương, Can dương thượng nhiều mà gây bệnh [82].

4.2.1.4. Đặc điểm về dấu hiệu tiên triệu và thời điểm bị bệnh

Kết quả bảng 3.19 (tr 62) cho thấy hầu hết các bệnh nhân đều xuất hiện dấu hiệu tiên triệu, trong đó nhức đầu và tê bì chân tay chiếm tỷ lệ cao; nhóm nghiên cứu có 47 (94,0%) bệnh nhân, nhóm chứng 44 (88,0%) bệnh nhân là nhức đầu và 46 (92,0%) bệnh nhân tê bì chân tay. Hoa mắt chóng mặt xuất hiện ở 45 (90,0%) bệnh nhân nhóm nghiên cứu và 43 (86,0%) bệnh nhân nhóm chứng. Triệu chứng bồn chồn không yên chiếm tỷ lệ thấp hơn với 28 (56,0%) bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu và 24 (48,0%) bệnh nhân nhóm chứng. Sự khác biệt về các dấu hiệu tiên triệu chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Tỷ lệ bệnh nhân biểu hiện các dấu hiệu tiên triệu trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp tương đương của Bùi Xuân Tuyết, chóng mặt, nhức đầu chiếm 62,20%, rối loạn cảm giác 30,49% [53]. Các dấu hiệu báo trước thường xuất hiện từ một vài giờ đến một vài ngày trước khi tai biến mạch não thực sự, cũng có khi bệnh nhân biểu hiện triệu chứng của cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua. Theo Nguyễn Minh Hiện và Đặng Phúc Đức, các triệu chứng phản ánh những thiếu hụt thần kinh mang tính cục bộ, đa số kéo dài từ 2 đến 20 phút, không kéo dài quá 24 giờ [163]. Từ những tính chất nguy hiểm của các dấu hiệu báo trước một tai biến thực sự đến với người bệnh sẽ giúp ích cho các nhà chuyên môn có thái độ xử trí và biện pháp thích hợp nhằm ngăn ngừa những biến chứng nặng, thậm chí dẫn đến tử vong cho bệnh nhân.

Kết quả bảng 3.20 (tr 63) cho thấy thời điểm mắc bệnh, trong đó tỷ lệ mắc vào lúc nửa đêm về sáng và sau ngủ dậy: Ở nhóm nghiên cứu là 25 (50,0%) bệnh nhân, nhóm chứng là 20 (40,0%) bệnh nhân. Mắc vào thời điểm khác của hai nhóm đều có 22 bệnh nhân (44,0%). Còn các thời điểm sau ăn

nhậu, lao động căng thẳng hay thể thao, tỷ lệ xảy ra bệnh chiếm thấp, ở cả hai nhóm chỉ là 4,0% đến 12,0%. Sự khác biệt về thời điểm mắc bệnh giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Các công trình nghiên cứu khác trong và ngoài nước cũng cho kết quả về thời điểm mắc bệnh tương đương kết quả của chúng tôi. Nguyễn Công Doanh tỷ lệ 42,31% và 51,11% mắc bệnh lúc 4 giờ sáng đến 12 giờ trưa [128], A.Gupta và H. Shetty tại bệnh viện miền Tây xứ Walles cho rằng tai biến mạch não có liên quan đến nhịp sinh học ngày đêm: 49,0% bệnh nhân tăng nguy cơ đột quỵ não và 47,0% bị đột quỵ não từ 6 giờ đến 12 giờ. Báo cáo khác của tác giả cũng cho thấy tỷ lệ tai biến mạch não do tăng huyết áp cao vào 6 giờ đến 12 giờ và 22 giờ đến 2 giờ sáng có liên quan đến giảm chỉ số huyết áp ban đêm và tăng vọt huyết áp sáng sớm [164].

4.2.1.5. Đặc điểm các triệu chứng lâm sàng trước điều trị

- Liệt nửa người: Là triệu chứng khiếm khuyết vận động thường gặp nhất trong TBMN nói chung và nhồi máu não nói riêng. Số liệu bảng 3.21 (tr 64) cho thấy liệt vận động ở nhóm nghiên cứu: Bên trái 27 (54,0%) bệnh nhân, bên phải 23 (46,0%) bệnh nhân; ở nhóm chứng: Bên trái 26 (52,0%) bệnh nhân và bên phải 24 (48,0%) bệnh nhân. Tính chất liệt đồng đều, ưu thế tay, ưu thế chân ở hai nhóm cũng cho kết quả tương đương nhau, trong đó: Liệt đồng đều ở nhóm nghiên cứu 29 (58,0%) bệnh nhân, liệt ưu thế tay 21 (42,0%) bệnh nhân; nhóm chứng 27 (54,0%) bệnh nhân liệt ưu thế tay là 20 (40,0%) bệnh nhân, có 3 (6,0%) bệnh nhân liệt ưu thế chân. Sự khác biệt về liệt vận động ở hai nhóm chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$). Kết quả nghiên cứu của Lê Văn Thính và cộng sự trên bệnh nhân nhồi máu não, liệt vận động chiếm 98,30% trong đó liệt nửa người phải 56,45%, nửa người trái 41,94%; của Nguyễn Công Doanh tỷ lệ bệnh nhân liệt vận động bên phải 65,38%, liệt bên

trái chiếm 34,62% [128]; của Bùi Xuân Tuyết tỷ lệ bệnh nhân liệt bên phải 58,90% và bên trái 41,10% [53].

- Tổn thương dây thần kinh VII trung ương: Trong nghiên cứu có 28 bệnh nhân liệt dây VII trung ương, trong đó tổn thương bên trái 26,0% và bên phải 30,0%; nhóm chứng có 24 bệnh nhân liệt dây VII trung ương, tỷ lệ tổn thương bên trái 22,0% và bên phải 26,0%. Nghiên cứu của Ngô Quỳnh Hoa tỷ lệ liệt dây VII trung ương khá cao 88,9% và 84,44% [129]; của Đặng Đức Phúc và cộng sự, tỷ lệ liệt dây VII trung ương chiếm 55,4% [165]; của Bùi Xuân Tuyết tỷ lệ liệt dây VII trung ương là 95,1% [53].

Bệnh nhân liệt dây VII trung ương trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ thấp hơn các nghiên cứu trước đó, sở dĩ đối tượng lựa chọn là các bệnh nhân tổn thương trên lều. Vị trí ổ nhồi máu khu vực bao trong hay đồi thị, nhân bèo gây liệt VII trung ương cùng bên với nửa thân liệt hoặc tổn thương vị trí tế bào thần kinh trung ương (neuron 1) của dây thần kinh số VII.

- Rối loạn ngôn ngữ: Kết quả bảng 3.21 (tr 64) có 21 (42,0%) bệnh nhân nhóm nghiên cứu và 23 (46,0%) bệnh nhân nhóm chứng có các biểu hiện rối loạn ngôn ngữ. Sự khác biệt giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$). Kết quả nghiên cứu của Cao Thành Vân và cộng sự cho thấy tỷ lệ rối loạn ngôn ngữ trong nhồi máu não là 49,5%, trong chảy máu não là 40,0%. Tác giả cũng đưa ra một số nhận xét về vị trí tổn thương thùy não gây rối loạn ngôn ngữ 47,5%, tổn thương bán cầu trội gây rối loạn ngôn ngữ 70,0% và tất cả các loại rối loạn ngôn ngữ có liên quan đến tổn thương động mạch não giữa [166].

Theo Kanhanen ML, tỷ lệ rối loạn ngôn ngữ kiểu Wernicke chiếm 29,03%, rối loạn ngôn ngữ toàn bộ 25,81% và ít nhất kiểu rối loạn xuyên vỏ cảm giác chỉ 3,23% [167]. Hiện nay rối loạn ngôn ngữ của Kanhanen ML vẫn được vận dụng vào phân loại rối loạn ngôn ngữ dựa trên đặc điểm lời nói

tự nhiên, sự thông hiểu, khả năng lặp lại và khả năng định danh, bao gồm tám loại, trong đó phải kể đến bốn loại chính như:

+ Rối loạn ngôn ngữ Broca: Nói lưu loát, hiểu tốt, lặp lại và định danh kém.

+ Rối loạn ngôn ngữ Wernicke: Nói lưu loát, các nội dung khác kém.

+ Rối loạn ngôn ngữ dẫn truyền: nói lưu loát, thông hiểu tốt, lặp lại và định danh kém.

+ Rối loạn ngôn ngữ toàn bộ: Nói không lưu loát, các nội dung khác kém.

- Trạng thái ý thức và hiểu lời nói:

Bệnh nhân tỉnh và hiểu lời nói ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều 50 (100%). Sự khác biệt về trạng thái ý thức cũng như hiểu lời nói giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tình trạng ý thức bệnh nhân liên quan đến mức độ tổn thương, diện tổn thương ở não, theo đó các triệu chứng thần kinh khu trú, vận động hay cảm giác xuất hiện tương ứng. Trong nghiên cứu, phần lớn bệnh nhân ở hai nhóm có điểm hôn mê Glasgow trên 12 điểm, một bệnh nhân 11 điểm, mặt khác 100% bệnh nhân đã qua giai đoạn cấp, chỉ số huyết áp, nhịp tim, nhiệt độ cơ thể ổn định. Chính vì vậy cả hai nhóm bệnh nhân đều tỉnh và hiểu lời nói (100%) là hoàn toàn phù hợp.

Nghiên cứu của Nguyễn Tiến Đoàn và cộng sự trên 108 bệnh nhân nhồi máu não tại Bệnh viện Đa khoa Phú thọ cho thấy tỷ lệ rối loạn ý thức 22,2% [168]. Theo Đặng Hoàng Anh và Nguyễn Văn Chương đánh giá trên 122 bệnh nhân đột quỵ não, tỷ lệ rối loạn ý thức tại thời điểm xảy ra đột quỵ chiếm 29,6% [169], tỷ lệ này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi là do bệnh nhân của hai tác giả nói trên còn đang trong giai đoạn cấp.

- Đặc điểm ổ nhồi máu trên phim cộng hưởng từ sọ não. Kích thước ổ nhồi máu tỷ lệ thuận với diện tổn thương ở não, kích thước lớn diện tổn thương sẽ rộng ảnh hưởng nhiều tới trung khu thần kinh cao cấp, biểu hiện

triệu chứng lâm sàng nặng, trầm trọng và đa dạng. Số liệu bảng 3.22 (tr 65) cho thấy kích thước ổ nhồi máu trên 16mm chiếm tỷ lệ cao ở cả hai nhóm (74,0%). Số lượng ổ nhồi máu phần lớn là một hoặc hai ổ, ở nhóm nghiên cứu (66,0%) và ở nhóm chứng (70,0%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương của Ngô Quỳnh Hoa: Tỷ lệ nhồi máu một ổ (66,67%) [129], của Đặng Hoàng Anh và Nguyễn Văn Chương: Tỷ lệ bệnh nhân nhồi máu một ổ (78,69%), kích thước ổ tổn thương dưới 3cm (52,0%), vị trí nhồi máu vùng nhân bèo, bao trong (67,21%) [169].

4.2.1.6. Đặc điểm tổn thương vận động theo các thang điểm Orgogozo, Barthel, Rankin trước điều trị.

- Thang điểm Orgogozo với mười tiêu chí đánh giá trạng thái chức năng thần kinh của bệnh nhân tai biến mạch máu não trên cơ sở lượng giá điểm của từng triệu chứng. Tuy nhiên để đánh giá sát mức độ trầm trọng cũng như kết quả điều trị. Sự tiến triển của bệnh cần kết hợp với một số phương thức đánh giá khác như chỉ số Barthel và thang điểm Rankin đồng thời tiến hành kiểm tra, thăm khám hệ thần kinh cẩn thận kỹ càng.

Kết quả thống kê mức độ tổn thương liệt vận động theo Orgogozo ở hai nhóm trước khi nghiên cứu là tương đương nhau (bảng 3.24). Nhóm nghiên cứu có 8 (16,0%) bệnh nhân liệt độ III, 42 (84,0%) bệnh nhân liệt độ IV. Nhóm chứng có 13 (26,0%) bệnh nhân liệt độ III và 37 (74,0%) bệnh nhân liệt độ IV. Không có bệnh nhân liệt độ I, II ở cả hai nhóm. Sự khác biệt về mức độ liệt theo thang điểm Orgogozo trước điều trị chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

- Thang điểm Barthel nhằm đánh giá mức độ độc lập về mặt chức năng trong sinh hoạt hằng ngày của bệnh nhân tai biến mạch máu não với việc lượng hóa điểm của mười tiêu chí chuyên về hoạt động phục vụ bản thân như: tắm rửa, vệ sinh, mặc quần áo, di chuyển... Kết quả bảng 3.25 (tr 67) cho thấy bệnh nhân ở hai nhóm hoạt động khó khăn, không tự phục vụ mà cần đến sự

trợ giúp của người nhà hoặc cán bộ y tế. Nhóm nghiên cứu có 47 (94,0%) bệnh nhân mắc độ nặng (từ liệt độ III đến liệt độ IV), chỉ 3 (6,0%) bệnh nhân mắc liệt độ II nhẹ hơn. Nhóm chứng cũng có kết quả tương tự 48 (96,0%) bệnh nhân mắc độ nặng (từ liệt độ III đến liệt độ IV), chỉ 2 (4,0%) bệnh nhân mắc liệt độ II. Sự khác biệt về mức độ liệt theo chỉ số Barthel trước điều trị chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Lượng hóa điểm trung bình theo Orgogozo và Barthel trước điều trị được ghi trong bảng 3.23 (tr 66) cho thấy sự tương đồng về mức độ bệnh cũng như khả năng tự phục vụ trong sinh hoạt của bệnh nhân giữa hai nhóm. Nhóm nghiên cứu điểm trung bình Orgogozo là $37,01 \pm 10,60$ điểm; của nhóm chứng là $39,90 \pm 9,45$ điểm. Chỉ số trung bình Barthel tương tự là $35,30 \pm 10,22$ điểm và $34,80 \pm 8,75$ điểm. Sự khác nhau giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Một số công trình nghiên cứu khác cũng có kết quả tương đương như nghiên cứu của chúng tôi: Theo Bùi Xuân Tuyết, điểm trung bình trước nghiên cứu Orgogozo: $31,76 \pm 15,65$ điểm; chỉ số Barthel: $39,70 \pm 15,44$ điểm [53].

- Thang điểm Rankin lượng giá mức độ giảm khả năng sau khi mắc TBMN với sáu mức độ từ không giảm đến nằm liệt giường, thường xuyên cần tới sự trợ giúp. Kết quả bảng 3.26 (tr 67) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân tập trung ở mức độ nặng. Hai nhóm đều có 46 (92,0%) bệnh nhân mắc độ III và độ IV, 4(8,0%) bệnh nhân mắc độ V, không có bệnh nhân nào mắc độ 0 đến độ II. Sự khác biệt về mức độ liệt theo thang điểm Rankin giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$). Nghiên cứu của Nguyễn Công Doanh, bệnh nhân trước điều trị chủ yếu mắc liệt độ III (93,33%), mắc liệt độ IV - V (4,44%) và liệt độ II (2,22%) [128].

4.2.1.7. Đặc điểm theo y học cổ truyền trước điều trị

Kết quả số liệu bảng 3.27 (tr 68) và bảng 3.28 (tr 69) phân bố bệnh nhân theo YHCT ở hai thể tương đương nhau, thể khí hư huyết ú: Ở nhóm nghiên cứu 36 (72,0%) bệnh nhân, nhóm chứng 35 (70,0%) bệnh nhân. Số bệnh nhân còn lại thuộc thể khí trệ huyết ú: Ở nhóm nghiên cứu 14 (28,0%) bệnh nhân và ở nhóm chứng 15 (30,0%) bệnh nhân.

Theo quan điểm của YHCT, khí huyết và tân dịch là cơ sở vật chất của hoạt động chức năng tạng phủ, kinh lạc. Khí bao gồm khí thiên thiên và khí hậu thiên, thúc đẩy sự hình thành và vận hành huyết dịch đi nuôi cơ thể, đồng thời thúc đẩy sự phát triển trưởng thành của cơ thể. Huyết dịch là chất quan trọng duy trì sự sống, nuôi dưỡng cơ thể thông qua chức năng kiện vận của Tỳ và túc giáng của Phế [94].

Khí hư do công năng hoạt động của tạng phủ suy giảm hay gặp ở người già yếu, người mắc bệnh mạn tính, biểu hiện mệt mỏi, ngại vận động, thở ngắn, tân dịch đình tích, huyết dịch ú trệ [82]. Điều này hoàn toàn phù hợp với triệu chứng của các bệnh nhân thể khí hư huyết ú. Trong nghiên cứu có 97,22% bệnh nhân ngại vận động, 100% bệnh nhân có mạch hư nhược và mệt mỏi, thở ngắn cùng đồng thời với tuổi của bệnh nhân hai nhóm ở mức trung bình cao. $67,20 \pm 7,39$ tuổi và $64,24 \pm 8,51$ tuổi (bảng 3.16) nên chức năng kiện vận, túc giáng, thu nạp, đào thải mất cân bằng mà sinh ra bệnh.

Khí trệ liên quan đến công năng hoạt động của một hoặc nhiều tạng phủ trong cơ thể bị trở trệ, nguyên nhân thường do sang chấn tinh thần, ăn uống sinh hoạt không điều độ gây ngực sườn đầy tức, trướng nặng, chậm tiêu... Trong nghiên cứu các triệu chứng lâm sàng hai nhóm chiếm tỷ lệ cao: Ngực sườn đầy tức 78,6% và 86,7%, mạch sấp đều 100%, lưỡi đỏ ứ huyết: 85,71% và 80,00%.

Tông khí, dinh khí và vệ khí có nguồn gốc từ khí hậu thiên, là sự kết hợp khí của trời đất với khí của thủy cốc hành thông linh lợi, bên trong thì dinh dưỡng phát dục, phát triển, bên ngoài thì bảo vệ cơ thể chống ngoại tà xâm nhập. Khi bị trở trệ sẽ gây khí huyết đình tích sinh bệnh [94].

4.2.2. Kết quả điều trị lâm sàng theo Y học hiện đại

4.2.2.1. Kết quả phục hồi chức năng theo thang điểm Orgogozo

Ngày đầu (N_0) hai nhóm không có bệnh nhân mắc độ I và độ II. Sau 30 ngày mức cải thiện độ liệt của nhóm nghiên cứu tốt hơn nhóm chứng, cụ thể: 11(22,0%) bệnh nhân chuyển về độ I, 37 (74,0%) bệnh nhân độ II. Trong khi nhóm chứng chỉ có 30 (60,0%) bệnh nhân cải thiện về độ II mà không có bệnh nhân nào chuyển độ I. Kết quả ở ngày 45 rõ hơn với 100% bệnh nhân nhóm nghiên cứu cải thiện mức liệt độ I và độ II, trong đó độ I chiếm tỷ lệ cao (74,0%). Nhóm chứng đạt tỷ lệ thấp hơn (22,0%) về mức liệt độ I (bảng 3.30; 3.31; tr 71-72).

Điểm trung bình Orgogozo của hai nhóm cải thiện khá rõ rệt sau 30 ngày và 45 ngày điều trị. Mức nâng điểm trung bình của nhóm nghiên cứu tốt hơn nhóm chứng, cụ thể: nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng 12,60 điểm ở ngày thứ 30 và 12,40 điểm ở ngày thứ 45 (bảng 3.32, tr 73). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Kết quả dịch chuyển độ liệt từ 2 độ trở lên (đạt loại A) của nhóm nghiên cứu: 48 (96,0%) bệnh nhân cao hơn nhóm chứng, loại A: 28 (56,0%) bệnh nhân (biểu đồ 3.3, tr 74). Từ những kết quả trên có thể nhận thấy bệnh nhân sử dụng Hoạt huyết an não cải thiện và dịch chuyển độ liệt sớm hơn và tốt hơn bệnh nhân không sử dụng.

So sánh kết quả dịch chuyển độ liệt theo Orgogozo với một số nghiên cứu khác: Của Ngô Quỳnh Hoa sau 30 ngày điều trị bằng Thông mạch sơ lạc hoàn, điểm trung bình $74,44 \pm 9,84$ điểm, dịch chuyển được 2 độ liệt đạt

28,0%, phần lớn dịch chuyển 1 độ liệt (64,44%) [129], của Trương Mậu Sơn kết hợp thuốc Ligustan sau 45 ngày điều trị, điểm trung bình Orgogozo đạt $69,80 \pm 20,4$ điểm, loại tốt khá 57,0% [127], của Bùi Xuân Tuyết sau 20 ngày điều trị, điểm trung bình Orgogozo nâng từ $31,76 \pm 15,56$ lên $68,59 \pm 18,91$ điểm, đạt loại tốt khá 68,29% [53]. Kết quả các nghiên cứu trên cho giá trị điểm trung bình Orgogozo và mức cải thiện độ liệt thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi, phải chăng thời gian nghiên cứu ngắn chỉ đánh giá sau 20 ngày đến 30 ngày. Mặt khác tuổi bệnh nhân nghiên cứu, mức độ tổn thương cũng như thiết kế ở mỗi nghiên cứu là khác nhau nên kết quả thu được sẽ khác nhau.

4.2.2.2. *Kết quả phục hồi chức năng theo thang điểm Barthel*

Kết quả số liệu bảng 3.33, bảng 3.34 (tr 74-74) mức cải thiện độ liệt theo thang điểm Barthel ở hai nhóm bệnh nhân tiến triển tốt theo thời gian. Tại thời điểm ngày 30 nhóm nghiên cứu không còn bệnh nhân bị liệt mức độ III và độ IV, nhóm chứng còn 4 (8,0%) bệnh nhân liệt độ III. Sự khác biệt trước và sau của hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Tuy nhiên mức cải thiện độ liệt ở nhóm nghiên cứu tốt hơn và nhanh hơn nhóm chứng. Từ 47 (94,0%) bệnh nhân liệt độ III và độ IV ngày đầu, sau 30 ngày điều trị: 100% bệnh nhân cải thiện về độ I và độ II, trong đó độ I có 31 bệnh nhân (62,0%). Trong khi nhóm chứng từ 48 (96,0%) bệnh nhân liệt độ III và độ IV ngày đầu, sau 30 ngày điều trị: 92,0% bệnh nhân cải thiện về độ I và độ II, trong đó độ I có 4 (8,0%) bệnh nhân. Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Mức chênh lệch điểm trung bình Barthel ở nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng, cụ thể, ngày 30: 13,5 điểm và ngày 45: 14,3 điểm (bảng 3.35 tr 76). Sự khác biệt giữa hai nhóm về mức độ cải thiện điểm trung bình Barthel có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Quan sát và đánh giá thực tế lâm sàng, bệnh nhân nhóm nghiên cứu độc lập sinh hoạt sớm hơn nhóm chứng, đặc biệt các động tác tự chăm sóc bản thân như di chuyển, ăn uống, cầm nắm đồ vật, vệ sinh

thân thể... Tuy nhiên một số động tác khó như đi cầu thang, tự mặc quần áo, cài khuy phục hồi chậm và cần sự trợ giúp.

Kết quả biểu đồ 3.4 (tr 77) phù hợp với thực tế khách quan trên. Nhóm nghiên cứu dịch chuyển được từ 2 độ liệt trở lên là 47 (94,0%) bệnh nhân, có 3 (6,0%) bệnh nhân dịch chuyển được 1 độ liệt. Nhóm chứng số bệnh nhân chuyển được từ trên 2 độ ít hơn 19 (38,0%) bệnh nhân, phần nhiều tập trung chủ yếu dịch chuyển được 1 độ liệt 30 (60,0%) bệnh nhân.

Kết quả dịch chuyển độ liệt Barthel của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Công Doanh sử dụng Thông mạch dưỡng não âm kết hợp điện châm, bệnh nhân dịch chuyển được 2 độ liệt sau 30 ngày điều trị đạt 71,15% [128]. Tương tự của Ngô Quỳnh Hoa về mức cải thiện độ liệt, sau 30 ngày điều trị, 100% bệnh nhân sử dụng Thông mạch sơ lạc hoàn kết hợp xoa bóp trở về độ I và độ II. Tuy nhiên mức dịch chuyển độ liệt trong nghiên cứu này thấp hơn của chúng tôi, cụ thể số bệnh nhân dịch chuyển được 2 độ liệt chiếm 51,11% và 1 độ là 40,0% [129]. Sự khác nhau về kết quả của các nghiên cứu bước đầu nhận xét bệnh nhân sử dụng Hoạt huyết an não kết hợp điều trị nền (Tanakan, điện châm, xoa bóp) hiệu quả cải thiện độ liệt theo Orgogozo và Barthel tốt hơn là sử dụng chế phẩm Thông mạch dưỡng não âm và Thông mạch sơ lạc hoàn kết hợp điện châm hoặc xoa bóp.

4.2.2.3. Kết quả phục hồi chức năng theo thang điểm Rankin

Kết quả bảng 3.36 (tr 77) và bảng 3.37 (tr 78), ngày đầu mức giảm chức năng của bệnh nhân ở hai nhóm đều từ độ III đến độ V, trong đó tỷ lệ bệnh độ III và độ IV 92,0% và 90,0%. Sau 30 ngày điều trị, nhóm nghiên cứu có 13 (26,0%) bệnh nhân cải thiện về độ I, 8 (16,0%) bệnh nhân còn ở mức độ III. Nhóm chứng không có bệnh nhân cải thiện về độ I và 27 (54,0%) bệnh nhân ở mức độ III. Sau 45 ngày kết quả giữa hai nhóm khác nhau rõ ràng hơn. Nhóm nghiên cứu: 7 (14,0%) bệnh nhân không còn di chứng, 23 (46,0%) bệnh nhân

giảm khả năng ít và 1 (2,0%) bệnh nhân giảm khả năng nhiều. Nhóm chứng: 10 (20,0%) bệnh nhân giảm khả năng ít, 19 (38,0%) bệnh nhân giảm khả năng nhiều. Sự khác biệt giữa hai nhóm về cải thiện độ liệt theo Rankin ở các thời điểm sau 30 ngày và 45 ngày điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Kết quả biểu đồ 3.5 (tr 79) cho thấy 100% bệnh nhân ở hai nhóm đều chuyển độ liệt theo Rankin:

- Dịch chuyển từ 2 độ liệt trở lên: Nhóm nghiên cứu: 47 (94,0%) bệnh nhân cao hơn nhóm chứng 24 (48,0%) bệnh nhân.

- Dịch chuyển được 1 độ liệt: Nhóm nghiên cứu có 3 (6,0%) bệnh nhân trong khi nhóm chứng có 26 (52,0%) bệnh nhân.

Tình trạng giảm khả năng ở bệnh nhân nhồi máu não sau sử dụng Hoạt huyết an não hiệu quả phục hồi cao hơn nhóm bệnh nhân không sử dụng. Kết quả này phù hợp với các chỉ số thống kê, đánh giá theo hai bảng điểm Orgogozo và Barthel ở trên. So với các nghiên cứu khác, kết quả đánh giá theo Rankin của Hoạt huyết an não tốt hơn nghiên cứu của Hoàng Thị Bình Minh sử dụng An cung ngư hoàng hoàn kết hợp với bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ trên bệnh nhân nhồi máu não cấp: Sau 30 ngày điều trị 75,0% bệnh nhân cải thiện về độ I và độ II. Kết quả chung đạt loại tốt khá 40,0%, loại trung bình 57,5% [99]. Tương tự của Bùi Xuân Tuyết sau điều trị 20 ngày, kết quả phục hồi di chứng theo Rankin tỷ lệ đạt 34,2% bệnh nhân không còn di chứng và 31,7% di chứng nhẹ. Tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân để lại di chứng vừa và nặng 32,9% [53], cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Từ kết quả thu được qua thang điểm Orgogozo, Barthel và Rankin, chúng tôi nhận thấy Hoạt huyết an não có tác dụng tốt phục hồi các khiếm khuyết thần kinh trên bệnh nhân nhồi máu não. Kết quả trên tương đương với một số công trình nghiên cứu trong và ngoài nước như:

Nguyễn Hoàn Sâm và cộng sự, đánh giá hiệu quả điều trị nhồi máu não cấp trong 4,5 giờ đầu bằng thuốc tiêu sợi huyết khối đường tĩnh mạch (Alteplase) liều thấp, kết quả sau 28 ngày phục hồi hoàn toàn 46,9%, hồi phục khá 34,4% và 12,5% hồi phục kém [47].

Nguyễn Quang Minh, sử dụng Alteplase đường tĩnh mạch liều thấp trong 4,5 giờ đầu cũng cho kết quả khả quan: 70,0% phục hồi trong 24 giờ và 80,0% phục hồi sau hai tuần [48].

Nguyễn Bá Anh điều trị nhồi máu não sau giai đoạn cấp bằng dùng thuốc nền kết hợp với Nattospes sau 30 ngày, kết quả khá tốt đạt 94,5% [170].

Mai Thị Dương kết hợp thuốc y học hiện đại với thuốc y học cổ truyền và điện châm điều trị bệnh nhân nhồi máu não sau giai đoạn cấp, kết quả đạt khá tốt 100% [171].

Vương Tuấn Chú, sử dụng kết hợp thuốc y học cổ truyền kết hợp y học hiện đại điều trị 80 bệnh nhân TBMN tỷ lệ đạt hiệu quả 97,5% [172]. Nghiên cứu của Đinh Anh Ba, sử dụng kết hợp YHCT với thuốc nền YHHD điều trị 48 bệnh nhân nhồi máu não, kết quả đạt 91,7% trong đó tỷ lệ tốt, khá chiếm 79,1% [173].

4.2.2.4. Kết quả phục hồi liệt dây thần kinh VII trung ương

Bệnh nhân liệt dây thần kinh VII trung ương ở hai nhóm cải thiện tốt ở thời điểm sau 30 ngày điều trị và rõ rệt ở ngày thứ 45, nhóm nghiên cứu: 27/28 (96,43%) bệnh nhân và nhóm chứng: 22/24 (91,67%) bệnh nhân (bảng 3.38 tr 79). Sự khác biệt về mức độ cải thiện tổn thương dây VII trung ương giữa hai nhóm không có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Kết quả của chúng tôi tương đương với của Nguyễn Công Doanh, trước điều trị tỷ lệ liệt dây VII trung ương là 100%, sau 30 ngày điều trị 23,3%. Tỷ lệ bệnh nhân liệt dây VII trung ương trong nghiên cứu của chúng tôi trên tổng số bệnh nhân nghiên cứu không cao như các nghiên cứu khác, (56%) nhóm

ngiên cứu và (48%) nhóm chứng, điều này phụ thuộc vào tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu. trong thiết kế nghiên cứu của chúng tôi vị trí tổn thương trên lều theo yêu cầu của đề tài. Chính vì vậy các bệnh nhân nhồi máu não trên lều gây liệt vận động nửa người kèm liệt mặt trung ương thường cùng bên (tổn thương tế bào thần kinh 1 dây VII) vị trí khu vực đồi thị, bao trong theo giải phẫu [174].

4.2.3. Kết quả điều trị theo Y học cổ truyền

4.2.3.1. Kết quả chuyển độ liệt của hai thể Y học cổ truyền theo các thang điểm Orgogozo, Barthel và Rankin.

Trong YHCT trúng phong đã được đề cập từ xa xưa, qua mỗi thời kỳ cũng như quan điểm của mỗi tác giả mà có tên gọi khác nhau như: sách nội kinh có ghi "thấp trúng", "bộc kích" hay "thiên khô". Trương Trọng Cảnh lấy tên "trúng phong", còn Vương Thanh Nhiệm lại gọi "bán thân bất toại". Ngày nay trong nghiên cứu cũng như lâm sàng đều lấy bệnh danh là "trúng phong kinh lạc" và "trúng phong tạng phủ". Nguyên nhân chủ yếu là do phong, hỏa, đàm gây tắc trở kinh mạch, cửu khiếu, thần minh mờ tối, chân tay yếu liệt, đại tiện không tự chủ, nặng thì hôn mê bất tỉnh. Thoát qua giai đoạn cấp tính bệnh nhân biểu hiện triệu chứng lâm sàng giai đoạn "bán thân bất toại", yếu liệt vận động nửa người, kèm hoặc không kèm liệt dây thần kinh VII trung ương, nói khó, mệt mỏi, tinh thần chậm chạp, ăn uống kém, rối loạn nhị tiện... Y học cổ truyền đóng vai trò quan trọng giai đoạn phục hồi di chứng bằng các phương pháp dùng thuốc y học cổ truyền, điện châm, xoa bóp trên cơ sở biện chứng luận trị đưa ra phép phù hợp với từng thể bệnh, giai đoạn bệnh [83],[84]. Trong nghiên cứu bệnh nhân ở hai thể y học cổ truyền:

- Thể khí hư huyết ú (36 bệnh nhân nhóm nghiên cứu và 35 bệnh nhân nhóm chứng): biểu hiện lâm sàng liệt vận động nửa người, liệt dây thần kinh

số VII trung ương hoặc không, mệt mỏi, đoản hơi, không thích vận động, lưỡi đỏ hoặc bệu, có điểm ứ huyết, mạch hư nhược, vô lực.

- Thể khí trệ huyết ứ (14 bệnh nhân nhóm nghiên cứu và 15 bệnh nhân nhóm chứng): biểu hiện lâm sàng liệt vận động nửa người, đầy tức, trướng ngực bụng, ăn uống chậm tiêu, mạch sáp.

Kết quả bảng 3.39 (tr 80) cho thấy: Hai thể khí hư huyết ứ và khí trệ huyết ứ theo Orgogozo với các mức độ liệt tương đương nhau (100% liệt độ III, độ IV) của hai nhóm ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu ($p > 0,05$).

Sau điều trị ngày 30, mức độ cải thiện độ liệt ở hai nhóm đã cho kết quả khác nhau: Nhóm nghiên cứu chuyển được 2 độ liệt: 30 (83,4%) bệnh nhân thể khí hư huyết ứ và 11 (78,6%) bệnh nhân thể khí trệ huyết ứ; nhóm chứng chuyển được 2 độ liệt: 13 (37,1%) bệnh nhân thể khí hư huyết ứ và 7 (46,7%) bệnh nhân thể khí trệ huyết ứ.

Ngày 45 kết quả dịch chuyển độ liệt ở nhóm nghiên cứu nhiều hơn nhóm chứng: 23 (63,8%) bệnh nhân chuyển được 3 độ ở thể khí hư huyết ứ, 8 (57,1%) bệnh nhân thể khí trệ huyết ứ. Nhóm chứng không có bệnh nhân chuyển được 3 độ và 22 (62,9%) bệnh nhân chuyển được 2 độ ở thể khí hư huyết ứ, 6 (40,0%) bệnh nhân thể khí trệ huyết ứ. Sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$).

Đối chiếu với nghiên cứu của Ngô Quỳnh Hoa đánh giá dịch chuyển độ liệt theo Orgogozo thể trúng phong kinh lạc, trúng phong tạng phủ, tỷ lệ cải thiện được 2 độ liệt trở lên chiếm 52,8% [129]. Mặt khác tác dụng của Hoạt huyết an não trên hai thể khí hư huyết ứ và khí trệ huyết ứ theo Orgogozo cho kết quả tương đương sau 45 ngày điều trị, cụ thể: mức độ dịch chuyển 2 độ liệt trở lên ở thể khí hư huyết ứ là 34 (91,4%) bệnh nhân và thể khí trệ huyết ứ là 14 (100%) bệnh nhân. Đây cũng chỉ là nhận xét hiệu quả bước đầu của Hoạt huyết an não trên hai thể y học cổ truyền, chưa có giá trị thống kê bởi cỡ mẫu chưa đủ lớn.

Kết quả tương tự trên hai thể y học cổ truyền thuộc hai nhóm theo thang điểm Barthel. Kết quả bảng 3.40 (tr) mức độ độc lập sinh hoạt của bệnh nhân trước khi bắt đầu nghiên cứu tập trung ở độ III và độ IV. Nhóm nghiên cứu có 34 (94,4%) bệnh nhân thể khí hư huyết ú và 13 (92,9%) bệnh nhân thể khí trệ huyết ú. Nhóm chứng 34 (97,2%) bệnh nhân thể khí hư huyết ú và 14 (93,4%) bệnh nhân thể khí trệ huyết ú. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa ($p > 0,05$) Sau 45 ngày điều trị kết quả chênh lệch nhiều hơn. Mức chuyển dịch từ 2 độ liệt trở lên của nhóm nghiên cứu với 34 bệnh nhân (94,4%) thể khí hư huyết ú và 13 bệnh nhân (92,9%) thể khí trệ huyết ú, cao hơn hẳn nhóm chứng với 15 bệnh nhân (42,9%) thể khí hư huyết ú và 4 bệnh nhân (26,7%) thể khí trệ huyết ú. Trong nhóm chứng 1 bệnh nhân (6,6%) không thay đổi. Sự khác biệt trên hai thể YHCT của hai nhóm theo Barthel có ý nghĩa với $p < 0,001$.

Kết quả chuyển độ liệt điểm Barthel của Nguyễn Công Doanh, dịch chuyển 2 độ liệt của thể trúng phong tạng phủ sau điều trị là 13 (65,0%) bệnh nhân và trúng phong kinh lạc là 24 (75,0%) bệnh nhân [128]. Mức độ dịch chuyển trên hai thể YHCT của Hoạt huyết an não cao hơn so với hai thể trúng phong trên phải chăng tác dụng hoạt huyết, trục ú mạnh, bổ khí, bổ huyết của bài thuốc đồng thời thời gian đánh giá trong nghiên cứu của chúng tôi 45 ngày.

Kết quả dịch chuyển độ liệt trên hai thể y học cổ truyền theo thang điểm Rankin (bảng 3.41 tr 82): Tỷ lệ bệnh nhân giảm khả năng ở hai nhóm chủ yếu gặp ở độ III và độ IV. Nhóm nghiên cứu: 35 (97,2%) bệnh nhân thể khí hư huyết ú và 11 (78,6%) bệnh nhân thể khí trệ huyết ú. Nhóm chứng: 31 (88,6%) bệnh nhân thể khí hư huyết ú và 14 (93,3%) bệnh nhân thể khí trệ huyết ú. Cả hai nhóm đều có 5 bệnh nhân giảm khả năng mức độ V ở cả hai

thể. Sự khác biệt về hai thể bệnh, mức độ giảm khả năng giữa hai nhóm theo Rankin trước khi điều trị chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Sau 45 ngày, thể khí hư huyết ứ của nhóm nghiên cứu cải thiện từ 2 độ liệt trở lên rõ hơn: 33 (91,7%) bệnh nhân trong đó có 19 bệnh nhân cải thiện 3 độ và 1 bệnh nhân 4 độ. Thể khí hư huyết ứ của nhóm chứng 16 (46,1%) bệnh nhân cải thiện từ 2 độ đến 3 độ, không có bệnh nhân cải thiện được 4 độ. Kết quả chuyển độ liệt ở thể khí trệ huyết ứ thuộc nhóm nghiên cứu cũng cao hơn nhóm chứng. Như vậy, mức độ phục hồi giảm khả năng của nhóm bệnh nhân sử dụng thuốc Hoạt huyết an não tốt hơn nhóm không dùng thuốc. Sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$).

Về kết quả cải thiện độ liệt theo Rankin: Trong nghiên cứu của chúng tôi khả quan hơn nghiên cứu của Trương Mậu Sơn: Kết quả chuyển 2 độ liệt theo Rankin thể trúng phong kinh lạc (26,6%) và kết quả tốt, khá đạt 79,9% [127]. Tương tự nghiên cứu của Nguyễn Công Doanh: Cải thiện được 2 độ (34,37%) [128], hai tác giả trên đều sử dụng chế phẩm thuốc YHCT (Ligustan và Thông mạch dưỡng não ẩm) kết hợp với điện châm. Mức độ cải thiện thuộc thể trúng phong kinh lạc thấp hơn có thể do trong thiết kế nghiên cứu của chúng tôi sử dụng thuốc Hoạt huyết an não kết hợp điện châm, xoa bóp, đồng thời đánh giá thời gian 45 ngày, dài hơn các nghiên cứu trên. Chúng tôi cho rằng để tăng hiệu quả phục hồi chức năng nói chung và chức năng vận động nói riêng trên bệnh nhân nhồi máu não sau giai đoạn cấp cần kết hợp sớm ngay từ đầu các phương pháp dùng thuốc y học cổ truyền, không dùng thuốc như điện châm, xoa bóp và vận động phục hồi chức năng của Y học hiện đại.

4.2.3.2. Bàn về tác dụng của thuốc Hoạt huyết an não và điện châm, xoa bóp.

- Quan điểm biện chứng và cơ chế bệnh sinh trúng phong. Trên cơ sở y lý Y học cổ truyền, quan điểm biện chứng "trúng phong" qua mỗi thời kỳ đều được kế thừa và hoàn thiện.

Sách Nội kinh ghi: "Do tà khí mạnh xâm nhập vào kinh lạc làm phần dinh vệ suy yếu dẫn đến dương khí mất đi, tà khí tiếp tục lưu lại gây chứng thiên khô" [77]. Lưu Hà Gian đời nhà Nguyên cho rằng nội thương bên trong bất hòa làm thủy hỏa không chế ước nhau, cụ thể là thận thủy và tâm hỏa không ký tế, nhiệt thịnh mà tổn thương âm dịch, gây rối loạn thần trí, chân tay tê cứng. Trường hợp nhiệt thịnh kết hợp với uất trệ do lo nghĩ quá độ làm cho tâm không yên, khí huyết không lưu thông gây âm khí và dương khí đều tuyệt dẫn đến bệnh nhân tử vong [78].

Trước đó, Trương Trọng Cảnh thời kỳ hậu Hán cho rằng mạch lạc hư rỗng, tấu lý sơ hở làm cho tà khí thừa cơ tấn công gây bệnh. Chu Đan Khê trong sách "Đan Khê tâm pháp" biện chứng: Đàm thấp trở trệ, huyết hư, bệnh do nội phong gây nên [83]. Lý Đông Viên cho rằng: Trúng phong do nguyên khí nội thương, công năng tức giáng, kiện vận của Tỳ Vị không điều hòa làm cho vệ khí kém mà cảm phải ngoại tà. Trương Tử Hòa lý giải: Phàm bị bệnh do nội thương kết hợp với tà khí bên ngoài cũng như nội thương gây mất cân bằng chức năng tạng phủ. Trương Cảnh Nhạc quan tâm đến ăn uống quá độ gây thương âm, dương tổn kết hợp với thất tình làm cho âm dương không điều hòa mà sinh bệnh [79]. Đại danh y Hải Thượng Lãn Ông cho rằng: Phần lớn do nội tạng hư suy mà sinh phong, chỉ phần nhỏ gặp người liệt ngoại cảm bởi phong tà. Cũng trên cơ sở y lý mà ông biện chứng trúng phong do âm hư làm chính mà dương hư không nhiều [86]. Cơ chế bệnh sinh Trúng phong không nằm ngoài hai nội dung: trúng ngoại tà và nội thương.

Ngoại tà (phong, hàn, thấp, nhiệt) xâm nhập vào cơ thể, kinh lạc khi tấu lý sơ hở, mạch lạc trống rỗng mà gây bệnh. "Kim quỹ yếu lược" viết: Tà ở lạc mạch thì gây tê dại, tà vào đường kinh thì khó chịu, bứt rứt, tà vào phủ thì mê man không biết gì, tà vào tạng làm cứng lưỡi nói khó, miệng sùi bọt, hoặc

kinh mạch hư rỗng, phong tà nhân cơ xâm nhập gây chứng trúng phong, nhẹ thì bị ở kinh lạc, nặng thì chứng ở tạng phủ [86].

Nội thương, do chức năng tạng phủ hư suy như Thận hư không khí hóa được thủy dịch, Tỳ hư không kiện vận được thức ăn đồ uống, Phế hư không điều đạt tức giáng được chất tinh vi và thanh thải chất cặn bã, Can hư không thông nhiếp huyết, từ đó làm mất cân bằng âm dương, thủy hỏa không ký tế điều hòa, lâu ngày sinh đàm, đàm hóa nhiệt, nhiệt cực hóa hỏa mà gây trúng phong [82].

- Cơ sở lý luận và biện chứng tác dụng của thuốc Hoạt huyết an não:

Trên cơ sở biện chứng nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh, mức độ nặng nhẹ, nông sâu của Trúng phong mà thầy thuốc đưa ra pháp chữa bệnh phù hợp, đảm bảo nguyên tắc "cấp trị tiêu, hoãn trị bản" và "trị phong tiên trị huyết".

+ Theo thuyết vệ, khí, dinh, huyết tập trung nguyên tắc trị bệnh như:

Thông dinh vệ, điều hòa hàn nhiệt, ích khí bổ huyết trong trường hợp do dinh vệ hư mà phong tà xâm nhập.

Dưỡng huyết khu phong, do phong tà vào huyết mà gây trạng thái như huyết hư, phong động gây co giật, mê sảng.

Ích khí hoạt huyết do khí hư huyết ứ gây trúng phong. Sách "Y học cương mục" khái quát nguyên nhân, cơ chế phát bệnh trúng phong là do mạch đạo không thông lợi, khí huyết bế tắc. Vương Thanh Nhiệm cũng cho rằng "nguyên khí hư tất không điều đạt về huyết quản, huyết không có khí sẽ trệ lại" [86],[128].

+ Theo tác dụng trên thể bệnh của Hoạt huyết an não:

Lý luận YHCT có nhiều pháp điều trị Trúng phong bao gồm ích khí bổ huyết, bình can tức phong, dưỡng huyết khu phong, thông phủ tiết trọc, tỉnh thần khai khiếu, thanh nhiệt hóa đàm, khu phong thanh nhiệt thông kinh lạc.

Trong đó trọng tâm là bổ khí huyết, hành khí hoạt huyết, trực ứ trừ đàm thông kinh lạc. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy có nhiều phương pháp hoạt huyết, trực ứ có hiệu quả như: ích khí hoạt huyết, hoạt huyết lợi thấp, bổ khí hoạt huyết, hành khí hoạt huyết, hoạt huyết phá ứ, dưỡng huyết hoạt huyết, tư âm hoạt huyết, bổ thận hoạt huyết hay thông hạ hoạt huyết.

Tóm lại, Trúng phong thể khí hư huyết ứ và khí trệ huyết ứ lấy tác dụng hoạt huyết trực ứ, bổ khí bổ huyết của thuốc Hoạt huyết an não làm chính.

Bài thuốc Hoạt huyết an não được bào chế từ các vị: Đào nhân, Hồng hoa, Đan sâm, Đương qui, Xuyên khung, Sinh địa, Hoàng kỳ, Ngưu tất, Xích thược, Địa long, Cam thảo. Trong đó Hồng hoa có tác dụng phá huyết ứ, thông kinh lạc. Đào nhân có tác dụng phá huyết trực ứ, hành huyết nhuận tràng. Đan sâm có tác dụng hoạt huyết thông kinh, chỉ thống, thanh tâm trừ phiền, an thần. Đương qui tác dụng bổ huyết, hoạt huyết nhuận tràng. Xuyên khung hành huyết, hành khí, thông kinh lạc. Xích thược hoạt huyết, hành khí, tiêu viêm. Hoàng kỳ bổ khí, tác dụng điều trị khí hư vô lực, khí hư hạ hãm. Ngưu tất khu phong trừ thấp, hoạt huyết thông kinh. Địa long tác dụng thanh nhiệt, trấn kinh, tiêu đàm. Cam thảo bổ khí, hòa hoãn giải độc, điều hòa các vị thuốc. Các vị thuốc trong Hoạt huyết an não phối hợp với nhau có tác dụng bổ khí huyết, hành khí huyết, trực ứ hoạt huyết, thông kinh lạc.

Các nghiên cứu dược lý đã chứng minh các vị thuốc Đan sâm, Hồng hoa, Đào nhân, Xuyên khung, Đương qui, Địa long có tác dụng làm giảm độ nhớt của máu, tăng tốc độ di chuyển hồng cầu trên điện di, tăng tốc độ dòng chảy và cải thiện vi tuần hoàn. Ngoài ra Đan sâm có tác dụng ổn định màng hồng cầu, tăng sức đề kháng của hồng cầu, ức chế ngưng tập tiểu cầu trong ống nghiệm và ức chế hình thành cục máu đông. Xuyên khung có tác dụng ức chế giai đoạn đông máu nội sinh, ngoại sinh, tạo Fibrin. Địa long làm tăng tác dụng dung giải Fibrin [134].

Như vậy Hoạt huyết an não không chỉ có tác dụng trực ú, hoạt huyết, tăng cường cung cấp máu lên não mà còn có tác dụng hạn chế hình thành cục máu đông, tác động lên các yếu tố đông máu theo con đường nội sinh và ngoại sinh. Trên cơ sở đó mà vùng não tổn thương được hồi phục, chức năng vận động và các chức năng khác sớm cải thiện.

- Cơ chế tác dụng của điện châm, xoa bóp

Y học cổ truyền có nhiều phương pháp điều trị và phòng bệnh không dùng thuốc như điện châm, xoa bóp, bấm huyệt, dưỡng sinh, tác động kéo giãn... Trong đó điện châm và xoa bóp thường xuyên được ứng dụng trên lâm sàng, đặc biệt hiệu quả điều trị bệnh lý mạn tính nói chung và phục hồi chức năng trên bệnh nhân nhồi máu não nói riêng.

+ Điện châm có tác dụng thông kinh hoạt lạc, điều hòa khí huyết và công năng tạng phủ, tăng cường lưu thông khí và huyết dịch, cân bằng âm dương. Cơ chế tác dụng của điện châm thông qua kích thích xung điện trên các huyệt tạo cung phản xạ mới có tác dụng ức chế và phá vỡ cung phản xạ bệnh lý.

Vai trò của cơ chế thần kinh, xung động kích thích tạo phản ứng tác ngược (feedback dương). Trong điện châm, xung kích thích có thể tạo ra ba loại phản ứng, thứ nhất phản ứng tại chỗ (đắc khí): Bệnh nhân có cảm giác căng tức, nặng, kim bị giữ chặt tại vị trí huyệt châm, thay đổi vận mạch vùng da quanh huyệt châm; Thứ hai phản xạ tùy theo tiết đoạn: Xung động thần kinh truyền về tiết đoạn thần kinh ở tủy xương tương ứng với kim châm tạo cung phản xạ đáp ứng vận động vùng cơ, tạng phủ, mạch máu liên quan. Thứ ba phản ứng toàn thân: Xung động thần kinh qua tủy lên não tạo phản ứng và kích thích toàn thân nhằm điều chỉnh rối loạn ở nhu mô bị bệnh [104],[175].

Vai trò của cơ chế thần kinh - thể dịch: song song với kích thích tạo feedback là mối quan hệ chặt chẽ, tương quan giữa vỏ não - dưới đồi - tuyến

yên - tuyến thượng thận tạo phản ứng hệ thống chi phối khả năng thích ứng phòng ngự của cơ thể với bất kỳ kích thích bệnh lý nào [175].

Điện châm trong điều trị phục hồi chức năng vận động bệnh nhân nhồi máu não trên cơ sở điều hòa khí huyết, khí hòa thì huyết hòa, kinh mạch thông sướng, tuần hoàn không bị trở ngại, âm dương điều hòa, cân cơ được phục hồi.

+ Xoa bóp là phương pháp trị liệu cơ học hiệu quả của Y học cổ truyền, dễ thực hiện, động tác không phức tạp, ứng dụng rộng trong điều trị, phòng bệnh và phục hồi sức khỏe.

Xoa bóp tác động lên da làm giãn mạch máu, tăng cường tuần hoàn động mạch, tĩnh mạch, da được nuôi dưỡng tốt, đảm bảo sự đàn hồi và tăng cường vệ khí bảo vệ cơ thể. Ở bệnh nhân nhồi máu não, đặc biệt những bệnh nhân nặng, khó khăn vận động, việc xoa bóp, chăm sóc, vệ sinh da là cần thiết nhằm tránh các biến chứng như loét do tỳ đè, ảnh hưởng không tốt đến kết quả phục hồi chức năng cho bệnh nhân [110],[111].

Xoa bóp có tác dụng lên hệ thần kinh thông qua tiếp nhận các kích thích của động tác xoa bóp đến hệ giao cảm, tạo phản xạ tiết đoạn hay phản ứng toàn thân mà tăng cường hoạt động của hệ hô hấp, hệ tuần hoàn, hệ bài tiết. Trạng thái cơ thể người bệnh hưng phấn sẽ tốt cho quá trình dinh dưỡng, chuyển hóa, vị trí tổn thương nhanh được phục hồi [110].

Xoa bóp có tác dụng lên hệ cơ xương khớp, làm tăng sự đàn hồi, sức bền và tăng trương lực cơ. Khi xoa bóp cân, cơ, khớp được tăng cường dinh dưỡng, tăng chuyển hóa, kinh mạch, lạc mạch tại chỗ được thông lợi, khắc phục tình trạng teo nhẽo cơ, khớp cứng trên những bệnh nhân liệt vận động do tai biến nhồi máu não [110]. Xoa bóp kết hợp các bài tập vận động sớm của phục hồi chức năng góp phần tích cực giúp bệnh nhân giảm được các di chứng nặng do bệnh gây ra.

Tóm lại kết hợp điều trị từ bên trong của thuốc Hoạt huyết an não có tác dụng bổ khí huyết, trục ú, hành khí huyết, thông kinh lạc, với điện châm, xoa bóp trị bệnh từ bên ngoài tăng cường dinh dưỡng và sức bền cho cân cơ, chống co quắp cân cơ, cứng khớp, nâng cao hiệu quả điều trị phục hồi chức năng vận động cho bệnh nhân nhồi máu não.

4.2.4. Tác dụng trên chỉ số đông máu

Quá trình đông máu là phản ứng chuỗi phức tạp tham gia bởi nhiều yếu tố như thành mạch, tiểu cầu và các yếu tố đông máu. Fibrinogen và Prothrombin là hai trong số các yếu tố đông máu theo con đường ngoại sinh và nội sinh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hàm lượng Fibrinogen ở nhóm bệnh nhân uống Hoạt huyết an não trước điều trị: $3,22 \pm 1,01$ (g/l), giảm sau điều trị: $3,05 \pm 0,99$ (g/l); bệnh nhân nhóm chứng trước điều trị: $3,23 \pm 0,78$ (g/l), sau điều trị: $3,13 \pm 0,78$ (g/l). Sự thay đổi trước sau ở hai nhóm không có ý nghĩa ($p > 0,05$) (bảng 3.42 tr 83). Mặc dù chỉ số Fibrinogen sau điều trị thay đổi không nhiều nhưng ở nhóm nghiên cứu, chỉ số này giảm nhiều hơn nhóm chứng, điều đó có thể nhận xét Hoạt huyết an não có ảnh hưởng đến nồng độ Fibrinogen trong máu.

Ảnh hưởng của Hoạt huyết an não đến tỷ lệ Prothrombin trong nhóm nghiên cứu lại rõ ràng hơn, trước điều trị: $118,62 \pm 18,499$ (%) và sau điều trị $102,94 \pm 15,90$ (%). Sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,01$). Nhóm chứng, trước điều trị: $111,10 \pm 17,71$ (%), sau điều trị: $110,20 \pm 18,25$ (%). So sánh giảm tỷ lệ Prothrombin nhóm nghiên cứu giảm nhiều hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) (bảng 3.42 tr 83). Như vậy thuốc Hoạt huyết an não có tác dụng làm giảm tỷ lệ Prothrombin, đồng nghĩa với kéo dài thời gian đông máu. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của Phạm Thị Vân Anh và cộng sự tiến hành đánh giá tác dụng chống đông của Hoạt huyết an não trên thực nghiệm[131].

Bảng 4.1. Ảnh hưởng của Hoạt huyết an não đến thời gian prothrombin và tỷ lệ prothrombin trong máu thỏ

Lô thỏ	Prothrombin (giây)		Prothrombin %		Prothrombin–Chỉ số INR	
	24 giờ	48 giờ	24 giờ	48 giờ	24 giờ	48 giờ
Lô 1	7,65 ± 0,44	7,26 ± 0,22	243,43 ± 35,01	275,80 ± 20,72	0,71 ± 0,06	0,67 ± 0,05
Lô 2	11,03 ± 3,86*	8,03 ± 0,43***	127,04 ± 64,61***	229,19 ± 37,76**	1,03 ± 0,35*	0,75 ± 0,04**
Lô 3	15,15 ± 3,74*** ⁺	8,91 ± 1,25**	59,25 ± 23,70*** ⁺	179,93 ± 52,32*** ⁺	1,41 ± 0,34*** ⁺	0,83 ± 0,11**
Lô 4	12,49 ± 4,31**	8,74 ± 1,25**	104,75 ± 76,19***	207,61 ± 77,70*	1,16 ± 0,39**	0,82 ± 0,11**

Chú thích: *: p < 0,05 **: p < 0,01 ***: p < 0,001

Kết quả trên động vật thực nghiệm cho thấy Hoạt huyết an não sử dụng liều lâm sàng (0,36g/kg/24giờ), thời gian Prothrombin kéo dài hơn và tỷ lệ Prothrombin thấp hơn so với lô uống liều cao gấp ba lần lâm sàng (1,08g/kg/24giờ) và lô uống Sintrom. Sở dĩ Hoạt huyết an não có tác dụng chống đông là nhờ tác động hiệp đồng của các vị thuốc hoạt huyết hóa ứ như Hồng hoa, Đào nhân, Xuyên khung, Đan sâm, Xích thực. Tác dụng dược lý của Đan sâm, Đương qui đã được chứng minh chống ngưng tập tiểu cầu do làm giảm số lượng p-selectin [133],[134]. Nghiên cứu của các tác giả Trung Quốc đã chứng minh thuốc hoạt huyết hóa ứ như bài Bổ dương hoàn ngũ, Huyết phủ trục ứ có tác dụng cải thiện sự kết dính của tiểu cầu, giảm độ nhớt của máu, ức chế ngưng tập tiểu cầu, giảm hàm lượng Fibrinogen, kéo dài thời gian đông máu, nên có tác dụng dự phòng huyết khối và điều trị làm tan huyết khối [176].

4.2.5. Tác dụng cải thiện chỉ số huyết áp

33 bệnh nhân nhóm nghiên cứu có chỉ số huyết áp tâm thu từ 140 - 160 mmHg và huyết áp tâm trương từ 90 đến 100mmHg, 05 bệnh nhân có chỉ số huyết áp cao hơn (trên 160/100 mmHg)

40 bệnh nhân nhóm chứng có tăng huyết áp (từ 140/90 mmHg trở lên)

Kết quả bảng 3.29 (tr 70) cho thấy trước điều trị, nhóm nghiên cứu có chỉ số huyết áp tâm thu: $149,22 \pm 7,53$ mmHg; chỉ số huyết áp tâm trương: $85,78 \pm 7,63$ mmHg; sau điều trị, chỉ số huyết áp tâm thu giảm xuống: $131,88 \pm 8,87$ mmHg; chỉ số huyết áp tâm trương: $80,63 \pm 4,39$ mmHg. Tương tự trước điều trị ở nhóm chứng, chỉ số huyết áp tâm thu: $155,42 \pm 16,32$ mmHg và huyết áp tâm trương: $89,72 \pm 9,63$ mmHg; sau điều trị huyết áp tâm thu giảm xuống: $133,75 \pm 7,21$ mmHg và huyết áp tâm trương: $83,33 \pm 5,07$ mmHg. Sự khác biệt chỉ số huyết áp trước và sau của hai nhóm có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

So sánh giảm chỉ số huyết áp tâm thu giữa hai nhóm sau điều trị không khác biệt ($p > 0,05$). Tuy nhiên chỉ số huyết áp tâm trương ở nhóm nghiên cứu giảm hơn nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$).

Theo Y học cổ truyền, tăng huyết áp thuộc chứng Huyền vựng, do nhiều nguyên nhân gây ra như đàm thấp, can thận âm hư hay âm dương lưỡng hư. Sự mất cân bằng âm dương trong cơ thể, đặc biệt phần âm (Can âm, Thận âm, Tâm âm...) hư tổn không chế ước được phần dương mà sinh bệnh. Hoạt huyết an não cải thiện chỉ số huyết áp, phải chăng chính tính năng tác dụng bổ khí huyết, điều hòa khí huyết, điều hòa âm dương của thuốc mà có được kết quả khả quan.

Tác dụng dược lý hiện đại các vị trong bài thuốc Hoạt huyết an não đã được nghiên cứu chứng minh tác dụng giãn mạch, hạ huyết áp như: Hồng hoa có tác dụng tăng co bóp cơ tim, hạ huyết áp trên chó. Xuyên khung có tác dụng giãn mạch ngoại vi, tăng cường lưu thông máu, n-buthanol của Xuyên

khung gây giãn mạch, hạ huyết áp. Đan sâm có tác dụng giãn mạch vành, giãn các tiểu động mạch và cải thiện tốc độ vi tuần hoàn, chống ngưng tập tiểu cầu. Ngưu tất có tác dụng hạ lipid máu, hạ huyết áp, lợi tiểu và giãn mạch. Địa long giãn khí quản, giãn mạch hạ huyết áp[133],[134]...

Các công trình nghiên cứu các chế phẩm y học cổ truyền và các bài thuốc y học cổ truyền có tác dụng cải thiện chỉ số huyết áp. Nghiên cứu chế phẩm "Thông mạch sơ lạc hoàn" trước điều trị: Huyết áp tâm thu: $133,44 \pm 11,91$ mmHg; huyết áp tâm trương: $84,89 \pm 6,44$ mmHg. Sau điều trị huyết áp tâm thu hạ xuống: $130,02 \pm 7,49$ mmHg; huyết áp tâm trương: $82,44 \pm 6,60$ mmHg [129]. Nghiên cứu chế phẩm "Thông mạch dưỡng não ẩm": Trước điều trị huyết áp tâm thu: $134,60 \pm 20,53$ mmHg; huyết áp tâm trương: $82,21 \pm 9,92$ mmHg. Sau điều trị huyết áp tâm thu giảm xuống: $127,88 \pm 13,73$ mmHg; huyết áp tâm trương: $79,33 \pm 6,50$ mmHg. Nghiên cứu "Trà nhúng Bạch Hạc" có tác dụng hạ huyết áp tâm thu (19,0%), giảm huyết áp tâm trương (14,6%) và giảm huyết áp trung bình (16,75%) [177]. Như vậy Hoạt huyết an não và các chế phẩm y học cổ truyền có tính năng hoạt huyết hóa ứ, thông kinh lạc đều có tác dụng cải thiện chỉ số huyết áp trên bệnh nhân nhồi máu não.

4.2.6. Kết quả chỉ số siêu âm Doppler động mạch cảnh trong và hệ động mạch sống nền

Siêu âm Doppler mạch cảnh cũng như siêu âm Doppler xuyên sọ là một phương pháp thăm dò, đánh giá tình trạng chức năng của các mạch máu an toàn, phương tiện kỹ thuật đơn giản, không tốn kém, có thể làm lại nhiều lần [42]. Trên bệnh nhân TBMN, siêu âm Doppler động mạch cảnh, động mạch sống - nền nhằm xác định nguyên nhân hẹp, tắc, mảng vữa xơ trên cơ sở các thông số huyết động của các động mạch ở vùng này [41],[42].

Tốc độ trung bình dòng máu (MFV) qua động mạch cảnh nhánh trong sọ, động mạch sừng - nền và chỉ số cản (RI) là các thông số huyết động được quan tâm đánh giá. Kết quả bảng 3.43 (tr 84) cho thấy trước điều trị: Nhóm nghiên cứu: Tốc độ trung bình dòng máu qua động mạch cảnh trong và Chỉ số cản bên trái: $40,15 \pm 8,32$ (cm/giây) và $0,70 \pm 0,05$; bên phải: $40,63 \pm 8,21$ (cm/giây) và $0,71 \pm 0,04$; động mạch sừng - nền: $33,21 \pm 5,86$ (cm/giây) và $0,70 \pm 0,06$. Nhóm chứng: Tốc độ trung bình dòng máu qua động mạch cảnh trong và Chỉ số cản bên trái: $41,95 \pm 7,03$ (cm/giây) và $0,70 \pm 0,05$; bên phải: $40,09 \pm 8,24$ (cm/s) và $0,71 \pm 0,04$; động mạch sừng - nền: $33,58 \pm 8,34$ (cm/giây) và $0,71 \pm 0,06$. Sự khác biệt giữa hai nhóm trước điều trị không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Sau điều trị, tốc độ dòng máu qua động mạch cảnh trong bên phải và động mạch sừng - nền ở nhóm uống Hoạt huyết an não tăng có ý nghĩa so với trước điều trị và so với nhóm chứng ($p < 0,05$), tốc độ dòng máu động mạch cảnh trong bên trái tăng hơn trước điều trị ($p < 0,001$). Điều đó chứng tỏ Hoạt huyết an não có tác dụng thúc đẩy, tăng cường lưu thông máu trong cơ thể, trong đó có tăng lưu lượng máu lên não. Chỉ số cản các vị trí thuộc động mạch nói trên thay đổi chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$), ngoại trừ vị trí động mạch cảnh trong bên phải. Điều này có thể lý giải sức cản (RI) của mạch máu phụ thuộc nhiều yếu tố như tình trạng xơ, mức độ xơ cứng động mạch, sức co bóp tổng máu của cơ tim. Kết quả này là hoàn toàn phù hợp bởi lẽ tuổi càng cao, mức độ đàn hồi của động mạch càng giảm, tỷ lệ xơ tăng lên, làm tăng gánh thất trái, đặc biệt trên các bệnh nhân mắc các bệnh đi kèm như tăng huyết áp, đái tháo đường, béo phì...[160]. Một số các nghiên cứu đã chứng minh tình trạng xơ, hẹp động mạch cảnh có liên quan đến nhồi máu não. Nghiên cứu của Lê Thị Hoài Thu và cộng sự trên 35 bệnh nhân nhồi máu não có tỷ lệ bệnh nhân xơ động mạch cảnh (65,6%), động mạch cảnh trong

(51,1%), gây hẹp động mạch cảnh trong 24, 5% [178]. Nghiên cứu của Phùng Đức Lâm và cộng sự trên 200 bệnh nhân nhồi máu não cho thấy mối liên quan giữa mức độ hẹp động mạch cảnh trong và kích thước ổ nhồi máu: Hẹp dưới 50% tỷ lệ nhồi máu ổ khuyết 62,5%; nhồi ổ lớn 16,4%; hẹp trên 50% hoặc tắc hoàn toàn, tỷ lệ nhồi ổ khuyết giảm xuống 12,5%, nhưng nhồi ổ lớn tăng 60,6% [179]. Tình trạng vữa xơ mạch tăng, sự đàn hồi giảm và chỉ số cản càng lớn. Hậu quả tăng gánh cho tim, suy tim giảm lưu lượng máu đến cơ quan tổ chức trong cơ thể đặc biệt là não. Tóm lại vữa xơ mạch vừa là nguyên nhân vừa là hậu quả gây nhồi máu não.

4.3.TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Sau 45 ngày bệnh nhân uống Hoạt huyết an não liều 12 viên/ngày (500g/viên) chia hai lần, chỉ một bệnh nhân buồn nôn, hai bệnh nhân đau bụng nhẹ, các triệu chứng này tự hết sau ngày thứ hai. Ngoài ra không có bệnh nhân nào có biểu hiện dị ứng, mẩn ngứa hay tiêu chảy (bảng 3.44).

Hoạt huyết an não không ảnh hưởng đến chức năng tạo máu và chức năng gan thận, các chỉ số máu như hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin, hematocrit, công thức bạch cầu (bảng 3.45, 3.46, 3.47) hoàn toàn nằm trong giới hạn bình thường, các chỉ số sinh hóa máu như: cholesterol, triglycerid, LDL, HDL, ALT, AST, creatinin, glucose trước sau điều trị nằm trong giới hạn bình thường, so với nhóm chứng chưa có sự khác biệt ($p > 0,05$).

Như vậy Hoạt huyết an não không gây tác dụng không mong muốn trên lâm sàng, không ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu, không ảnh hưởng đến chức năng gan và thận. Kết quả lâm sàng phù hợp với nghiên cứu thực nghiệm.

KẾT LUẬN

1. Viên nang Hoạt huyết an não không gây độc tính trên thực nghiệm

- Độc tính cấp: Chuột uống liều 64,66g/kg thể trọng, gấp 44,99 lần liều sử dụng trên lâm sàng, Hoạt huyết an não không gây độc tính cấp và không xác định được liều LD50.

- Độc tính bán trường diễn: Thỏ được uống Hoạt huyết an não liều 0,36g/kg thể trọng/24giờ (tương đương liều dùng trên lâm sàng) và liều 1,08g/kg thể trọng/24giờ (gấp ba lần liều dùng trên lâm sàng), Thỏ uống liên tục trong vòng 8 tuần, Hoạt huyết an não không gây độc tính bán trường diễn, không ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu, chức năng gan thận thỏ. Hình ảnh mô bệnh học gan, thận thỏ ở lô trị 1 và lô trị 2 không biểu hiện tổn thương, so với lô chứng tương đương nhau. Các chỉ số cân nặng, tình trạng chung của thỏ hoàn toàn bình thường.

2. Viên nang Hoạt huyết an não có tác dụng tốt phục hồi chức năng vận động ở bệnh nhân nhồi máu não trên lều và không gây tác dụng không mong muốn

2.1. Tác dụng phục hồi chức năng vận động

Hoạt huyết an não có tác dụng phục hồi chức năng vận động ở bệnh nhân nhồi máu não trên lều sau giai đoạn cấp:

- Điểm Orgogozo: Nhóm nghiên cứu kết quả Loại A đạt 48 (96,0%) bệnh nhân, loại B, 2 (4,0%) bệnh nhân. Nhóm chứng loại A đạt 28 (56,0%) bệnh nhân, loại B, 22 (44,0%) bệnh nhân. Điểm trung bình Orgogozo nhóm nghiên cứu cải thiện được: 52,7 điểm cao hơn nhóm chứng 38,6 điểm. ($p < 0,001$).

- Điểm Barthel: Nhóm nghiên cứu kết quả: loại A đạt 47 (94,0%) bệnh nhân, loại B, 3 (6,0%) bệnh nhân. Nhóm chứng loại A đạt 19 (38,0%) bệnh

nhân, loại B, 30 (60,0%) bệnh nhân. Điểm trung bình Barthel nhóm nghiên cứu cải thiện được: 52,0 điểm cao hơn nhóm chứng 40,6 điểm ($p < 0,001$).

- Điểm Rankin: Nhóm nghiên cứu kết quả: loại A đạt 47 (94,0%) bệnh nhân, loại B, 3 (6,0%) bệnh nhân. Nhóm chứng loại A đạt 24 (48,0%) bệnh nhân, loại B, 26 (52,0%) bệnh nhân ($p < 0,001$).

- *Hoạt huyết an não* có tác dụng cải thiện các triệu chứng lâm sàng như liệt nửa người, rối loạn ngôn ngữ, liệt VII TW, tê bì dị cảm tốt hơn so với nhóm chứng.

- Viên nang *Hoạt huyết an não* cải thiện chức năng vận động ở thể khí hư huyết ứ tốt hơn thể khí trệ huyết ứ.

2.2. Viên nang Hoạt huyết an não không gây tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng.

+ Trên lâm sàng: Không có bệnh nhân nào biểu hiện các triệu chứng dị ứng, đau đầu, buồn nôn.

+ Trên cận lâm sàng: Thuốc không ảnh hưởng đến chức năng của cơ quan tạo máu và chức năng gan thận.

KIẾN NGHỊ

- ❖ Nghiên cứu cỡ mẫu lớn hơn để khẳng định tác dụng điều trị phục hồi chức năng vận động cho bệnh nhân nhồi máu não và phòng bệnh hiệu quả của Hoạt huyết an não.
- ❖ Tiếp tục nghiên cứu tác dụng giãn mạch hạ huyết áp, bảo vệ tế bào não nhằm góp phần bổ sung thêm các chỉ định của Hoạt huyết an não.
- ❖ Đăng ký nhãn hiệu viên nang Hoạt huyết an não đảm bảo tính pháp lý ứng dụng cộng đồng.