

## PHẦN A: GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Tai biến nhồi máu não (NMN) là bệnh lý thần kinh phổ biến trên thế giới và Việt Nam, chiếm 80 - 85% trong tai biến mạch não nói chung. Tỷ lệ tử vong cao, đứng thứ ba sau bệnh tim mạch, ung thư. Y học hiện đại (YHHĐ) điều trị hiệu quả giai đoạn cấp bằng thuốc tiêu sợi huyết và các kỹ thuật can thiệp cao như phẫu thuật, nong mạch, đặt stent. Y học cổ truyền (YHCT) đóng vai trò quan trọng trong điều trị sau giai đoạn cấp và phục hồi các di chứng thần kinh bằng các phương pháp dùng thuốc hay không dùng thuốc như châm cứu, xoa bóp bấm huyệt.

Xuất xứ Hoạt huyết an não (HHAN) từ bài "Trục ứ hoạt huyết đan" gồm hai vị Kim ngân hoa và Thổ phục linh, gia Địa long. Nghiên cứu thực nghiệm chứng minh HHAN có tác dụng chống đông máu tương đương với Sintrom và cải thiện trí nhớ. Để đánh giá tác dụng "Hoạt huyết an não" trên bệnh nhân nhồi máu não, chúng tôi thực hiện 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.*

### NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

#### Ý nghĩa khoa học

Hoạt huyết an não có nguồn gốc thảo dược, bào chế dạng viên

nang trên dây truyền hiện đại. Kiểm nghiệm chất lượng sản phẩm đạt tiêu chuẩn. Thuốc không gây độc tính có tác dụng phục hồi chức năng vận động giúp thầy thuốc và bệnh nhân có thêm lựa chọn chế phẩm điều trị, phục hồi chức năng hiệu quả và an toàn.

### **Ý nghĩa thực tiễn**

TBMN có xu hướng gia tăng và trẻ hóa, di chứng bệnh nặng, giảm chất lượng sống cho người bệnh. Việc nghiên cứu tìm ra chế phẩm YHCT an toàn, tiện ích, hiệu quả điều trị phục hồi chức năng, phòng bệnh là hướng nghiên cứu đúng, có ý nghĩa thực tiễn cao.

### **Những đóng góp mới**

Viên nang HHAN không gây độc tính cấp và không gây độc tính bán trường diễn

Hoạt huyết an não cải thiện vận động hiệu quả theo các bảng điểm Orgogozo, Barthel và Rankin. kết quả điều trị ở nhóm NC tốt hơn nhóm C ( $p < 0,001$ ) và cải thiện chức năng vận động ở thể khí hư huyết ứ tốt hơn thể khí trệ huyết ứ.

### **CẤU TRÚC LUẬN ÁN**

Luận án gồm 131 trang, đặt vấn đề: 02 trang. Chương 1: Tổng quan 34 trang. Chương 2: Chất liệu, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 14 trang. Chương 3: Kết quả 36 trang; Chương 4: Bàn luận 38 trang; Kết luận: 02 trang; Kiến nghị: 01 trang. Có 187 tài liệu tham khảo, trong đó 121 tài liệu tiếng Việt, 23 tài liệu tiếng Trung và 43 tài liệu tiếng Anh. Luận án được trình bày và minh họa thông qua 47 bảng, 5 biểu đồ và 12 ảnh.

## PHẦN B : NỘI DUNG LUẬN ÁN

### CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. Tai biến mạch não theo Y học hiện đại

##### 1.1.1. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh nhồi máu não

Nhồi máu não gồm: huyết khối, tắc mạch, nhồi máu ô khuyết và nhồi máu não chảy máu.

- Nguyên nhân: do xơ vữa động mạch; dị sản xơ cơ hoặc do cục máu đông từ tim hoặc từ các động mạch lớn di chuyển lên gây bít tắc mạch có khẩu kính nhỏ hơn. Ngoài ra các yếu tố nguy cơ gây NMN thường gặp: THA, ĐTĐ, béo phì, rối loạn lipid máu, bệnh tim mạch. Gần đây các tác giả quan tâm đến yếu tố viêm, yếu tố nội mạc động mạch, tăng fibrinogen, tăng homocystein...

- Cơ chế bệnh sinh: Tế bào não vùng tổn thương do thiếu máu sẽ chuyển hóa theo con đường kỵ khí, từ đây sinh ra acid lactic gây rối loạn sự phân bố ion  $Ca^{++}$ ,  $K^+$  dẫn đến phá hủy tế bào, làm thay đổi hóa học tế bào dẫn tới hoại tử các neuron, các tế bào thần kinh đệm và các mô xung quanh.

##### 1.1.2. Điều trị nhồi máu não theo YHHD

- Điều trị nhồi máu não giai đoạn cấp:

Thời gian là não, chẩn đoán chính xác, xử trí kịp thời, đúng phác đồ bệnh nhân sẽ được cứu sống, tỷ lệ khỏi bệnh cao. YHHD ứng dụng kỹ thuật cao như: lấy cục tắc qua đầu dò; đặt stent; điều trị tiêu huyết khối bằng tPA (Alteplase) tuy nhiên các kỹ thuật này chỉ áp dụng tại trung tâm đột quy có đủ trang thiết bị, thuốc men, đội ngũ thầy thuốc chuyên sâu và đòi hỏi bệnh nhân đáp ứng điều

điều kiện ngặt nghèo nên nhiều bệnh nhân không được tiếp cận với kỹ thuật này. Vì vậy phần lớn bệnh nhân cấp cứu vẫn tuân thủ theo nguyên tắc thường quy như: thông thoáng đường thở, bảo đảm khả năng thở, bảo đảm tuần hoàn. Chống phù não; thuốc chống đông, thuốc bảo vệ tế bào não, kiểm soát huyết áp: từ 160/90 mmHg đến 185/100 mmHg kết hợp điều trị các yếu tố nguy cơ.

- *Điều trị nhồi máu não sau giai đoạn cấp*: YHHĐ sử dụng các thuốc chống kết tập tiểu cầu (Aspirin, Ticlid); tăng cường tuần hoàn máu não (Nootropyl, Tanakan); Thuốc bảo vệ thần kinh: (Cerebrolysin, Citicholin), thuốc điều trị một số căn nguyên: THA, rối loạn lipid máu, đái tháo đường, rung nhĩ, HHoHL...

### **1.1.3. Phục hồi chức năng (PHCN) theo Y học hiện đại:**

- PHCN giúp bệnh nhân sớm hồi phục các chức năng, tránh các biến chứng và tăng nặng bệnh.

- PHCN sớm ngay sau khi tình trạng bệnh và dấu hiệu sinh tồn ổn định, áp dụng các kỹ thuật, động tác phù hợp ở từng bệnh nhân. Vận dụng các kỹ thuật đặc biệt như tạo thuận, ức chế co cứng, ức chế phản xạ.

- Các giai đoạn PHCN: giai đoạn bệnh nhân còn hôn mê, tình trạng bệnh đã ổn định; giai đoạn bệnh nhân qua hôn mê nhưng chưa ra khỏi giường và giai đoạn bệnh nhân ra khỏi giường. Tùy mỗi giai đoạn mà áp dụng bài tập, phương pháp tập, địa hình tập cũng như tập có hỗ trợ của dụng cụ nhằm nâng cao hiệu quả cho người bệnh.

## **1.2. Tai biến mạch não theo Y học cổ truyền**

### **1.2.1. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh Trúng phong**

NMN thuộc chứng trúng phong của YHCT. Nguyên nhân gây bệnh thuộc 3 nhóm: 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 rời mà thường có sự đan xen, kết hợp nhau gây bệnh. Mặc dù vậy Trúng phong theo YHCT tập trung vào ba nhóm gây bệnh chính là phong, hỏa và đàm.

- Cơ chế bệnh sinh của Trúng phong: Từ đời Kim, đời Nguyên (1280 - 1368) các tác giả nêu quan điểm "nội phong" gây trúng phong làm chính. Ngày nay các tác giả tập trung biện chứng cơ chế bệnh sinh Trúng phong theo thể của y học cổ truyền như: "Trúng phong" thể Can dương thượng cương: do mất cân bằng giữa Can dương và Can âm (Can huyết). "Trúng phong" thể Tâm hỏa thịnh: do thận thủy hư suy không chế ước được Tâm hỏa mà thành bệnh. "Trúng phong" thể khí hư: người ngoài bốn mươi tuổi là lúc khí hư suy hoặc lo nghĩ, giận dữ mà tổn thương phần khí. "Trúng phong" thể Can Thận âm hư: người tuổi cao, chức năng tạng phủ suy giảm, hoặc lao lực quá độ gây Can Thận âm hư, Can dương vượng.

### ***1.2.2. Điều trị Trúng phong.***

Điều trị trúng phong giai đoạn cấp: YHCT điều trị trúng phong theo 2 thể: trúng phong kinh lạc: biểu hiện triệu chứng nhẹ, không có hôn mê và trúng phong tạng phủ thường diễn biến triệu chứng nặng có hôn mê. Tùy thể bệnh mà có pháp và phương dược phù hợp như: thể khí hư huyết ứ => bổ khí hoạt huyết thông lạc, dùng bài "bổ dương hoàn ngũ"; thể âm hư dương xung => tư âm tiềm dương, trấn can tức phong, dùng bài "trấn can tức phong thang"

hoặc trúng phong tạng phủ loại “đương bế” => thanh nhiệt tức phong, tỉnh thần khai khiếu, dùng bài "Thiên ma câu đằng" kết hợp "Chí bảo đơn"; loại “âm bế” => táo thấp hóa đàm, khai khiếu tỉnh thần, dùng bài "Địch đàm thang"; loại “thoát chứng” => ích khí ôn dương, phủ chính cố thoát, dùng bài "Sâm phụ thang". Ngoài ra có thể điều trị hỗ trợ bằng An cung ngư hoàng hoàn. Tác dụng thanh nhiệt, khai khiếu, trừ đàm giải độc. Người lớn uống 01 viên/24h, trong 3 - 5 ngày. Trẻ em liều bằng ½ người lớn.

### ***1.2.3. Phục hồi chức năng theo y học cổ truyền***

#### *Phương pháp không dùng thuốc*

- Châm cứu thường sử dụng điều trị phục hồi chức năng NMN sau giai đoạn cấp. Tác dụng của châm cứu: thông kinh hoạt lạc, điều hòa khí huyết và công năng tạng phủ.
- Xoa bóp bấm huyệt. Tác dụng lưu thông khí huyết, phục hồi chức năng vận động, ngôn ngữ, tri giác cho bệnh nhân NMN.
- Luyện tập dưỡng sinh: Luyện ý chí, tỉnh thần nhằm khắc phục những tổn thương tinh thần, ý nghĩ ám ảnh sau khi bị bệnh.

#### *Phương pháp dùng thuốc*

- Một số chế phẩm y học cổ truyền: Ligustan: 24 viên/ ngày. Tác dụng bổ huyết, hoạt huyết, trừ phong. Hoa đà tái tạo hoàn: 8g/lần, uống 2 lần/ngày. Tác dụng bổ khí huyết thông lạc, khu phong hóa đàm. Kiện não hoàn: 2 viên/ngày. Bổ khí huyết, hoạt huyết hóa ú, an thần, khu phong thông lạc. Neuro-Aid: 12 viên/ngày. Bổ khí huyết, hành khí huyết, trừ phong, thông kinh lạc, trấn kinh.

- Những bài thuốc YHCT: Bổ dương hoàn ngũ thang (trích phương tễ lâm sàng), tác dụng bổ khí hoạt huyết, hóa ứ thông lạc; Địa hoàng ẩm tử (trích Tuyên minh luận). Tác dụng tư bổ thận, an thần, khai khiếu. Chí bảo đơn (trích Hòa tễ cục phương). Tác dụng hóa trọc, khai khiếu, trấn kinh an thần, thanh nhiệt giải độc...

### **1.3. Tổng quan về bài thuốc Hoạt huyết an não**

#### **1.3.1. Nguồn gốc xuất xứ bài thuốc**

Bài "Hoạt huyết an não" có xuất xứ từ bài "Trục ứ hoạt huyết đan" bỏ hai vị Kim ngân hoa và thổ phục linh. Lý giải về bỏ hai vị thuốc không phù hợp điều trị bệnh nhân NMN, 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. "Địa long" phối ngũ với thuốc trục ứ hoạt huyết, bổ khí huyết, thông lạc trong bài "Hoạt huyết an não", tăng cường tác dụng điều trị phục hồi chức năng cho bệnh nhân NMN.

**1.3.2. Thành phần bài Hoạt huyết an não** (số lượng mỗi vị tương đương với gam dược liệu): Hồng hoa (7,0g); Đào nhân (5,6g); Xuyên khung (6,3g); Đan sâm (18,7g); Địa long (5,0g); Xích thược (11,8g); Đương quy (18,7g); Sinh địa (18,7g); Hoàng kỳ (16,6g); Ngưu tất (17,6g); Cam thảo (5,8g)

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

- Chỉ định: Nhồi máu não thể khí hư huyết ứ, khí trệ huyết ứ, các chứng bệnh khí hư huyết trệ.

## CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Chất liệu nghiên cứu:** Viên nang HHAN 500mg/viên, đóng lọ 60 viên. Sản xuất tại Bệnh viện Y học cổ truyền TW. Đạt tiêu chuẩn cơ sở.

### 2.2. Đối tượng nghiên cứu

**Nghiên cứu độc tính trên thực nghiệm :** Chuột nhắt thuần chủng Swiss, khỏe mạnh, trọng lượng  $20 \pm 2g$ . Viện Vệ sinh dịch tễ TW cung cấp. Thỏ Newzealand white, trọng lượng 1,8kg đến 2,5kg. Trung tâm cung cấp động vật thực nghiệm Đan Phượng, Hà Nội.

#### *Nghiên cứu lâm sàng*

- *Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo YHHD:* 100 bệnh nhân từ 40 đến 75 tuổi, NMN trên lều sau giai đoạn cấp. Bị lần đầu, Glasgow trên 10 điểm, nghe hiểu lời nói. Liệt vận động từ độ II trở lên theo điểm Rankin, Barthel và Orgogozo. Tôn thương trên phim cộng hưởng từ sọ não. *YHCT:* thể khí hư huyết ú và thể khí trệ huyết ú.

- *Tiêu chuẩn loại trừ:* xuất huyết não, u não, lao phổi, suy gan, suy thận, suy tim, rối loạn tâm thần, phụ nữ có thai...

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

- **nghiên cứu thực nghiệm:** *Nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn:* theo hướng dẫn của WHO, xác định  $LD_{50}$  theo Litchfield – Wilcoxon.

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



Nhóm nghiên cứu (NC): 50 bệnh nhân: uống HHAN 12 viên/ngày, chia sáng chiều, uống 45 ngày và điều trị nền. Nhóm chứng (C): 50 bệnh nhân điều trị nền (Tanakan40mg x3 viên/ngày, chia sáng chiều, uống 45 ngày. Điện châm, xoa bóp bấm huyệt 5 ngày/tuần).

- *Chỉ tiêu theo dõi, đánh giá:* lâm sàng theo dõi đánh giá: ngày đầu ( $N_0$ ), ngày 30 ( $N_{30}$ ) và ngày 45 ( $N_{45}$ ): Tần số mạch; huyết áp. Theo dõi, đánh giá cải thiện điểm Orgogozo, Rankin, Barthel. Thể khí hư huyết ú và khí trệ huyết ú của YHCT. Cận lâm sàng theo dõi đánh giá ( $N_0$ ) và ( $N_{45}$ ): huyết học; sinh hóa máu; fibrinogen (g/l). Tỷ lệ prothrombin (%).

- Đánh giá kết quả chung: Loại A: cải thiện từ 2 độ liệt trở lên; Loại B: cải thiện được 1 độ liệt; Loại C: không cải thiện.

**2.3.3. Địa điểm và thời gian:** nghiên cứu độc tính trên thực nghiệm tại bộ môn Dược lý trường Đại học Y Hà Nội. Nghiên cứu lâm sàng tại Bệnh viện YHCT Trung ương từ: 10/2014 đến 10/2016.

**2.3.4. Xử lý số liệu:** theo thuật toán thống kê y sinh học, phần mềm SPSS.16.0.

### CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Kết quả nghiên cứu thực nghiệm

**3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của HHAN:** chuột uống từ liều thấp nhất (25,86g/kg) đến liều cao nhất (64,66g/kg), gấp 44,99 lần liều lâm sàng, không có chuột chết và không có dấu hiệu bất thường trong 72 giờ tiếp theo. Như vậy HHAN không gây độc tính cấp, không xác định được  $LD_{50}$ .

### 3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn.

- *Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của thỏ*: thỏ ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Sau 4 và 8 tuần uống thuốc HHAN, trọng lượng đều tăng so với trước khi nghiên cứu ( $p < 0,05$ ).

- *Đánh giá chức năng tạo máu*:

*Bảng 3.1. Kết quả trên số lượng Hồng cầu máu thỏ*

Thời gian uống HHAN	Số lượng hồng cầu ( T/l ) ( $\bar{X} \pm SD$ )			$P_{nc-c}$
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước	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: sau 4 và 8 tuần uống HHAN, số lượng hồng cầu lô trị 1 (0,36g/kg/24h), lô trị 2 (1,08g/kg/24h) so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

*Bảng 3.2. Kết quả trên số lượng Bạch cầu máu thỏ*

Thời gian uống HHAN	Số lượng bạch cầu (G/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			$P_{nc-c}$
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước	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 lượng bạch cầu ở cả 2 lô trị 1 và 2 đều không có sự khác biệt so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

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

Thời gian uống HHAN	Số lượng tiểu cầu (G/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			P <sub>nc-c</sub>
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước	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
<b>p<sub>t-s</sub></b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần	332,20 ± 48,32	295,20 ± 51,77	293,90 ± 63,42	> 0,05
<b>p<sub>t-s</sub></b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: số lượng tiểu cầu ở cả 2 lô trị 1 và 2 đều không có sự khác biệt so với lô chứng và ở các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

- Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan:

Bảng 3.4. Kết quả trên hoạt độ AST

Thời gian uống HHAN	Hoạt độ AST (UI/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			P <sub>nc-c</sub>
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước	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
<b>p<sub>t-s</sub></b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần	50,30 ± 14,30	41,80 ± 11,02	53,10 ± 11,69	> 0,05
<b>p<sub>t-s</sub></b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: chỉ số AST trong máu thỏ sau 4 và 8 tuần ở lô trị 1 (liều 0,36g/kg/ngày) và lô trị 2 (liều 1,08g/kg/ngày) không khác biệt so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

Bảng 3.5. Kết quả trên hoạt độ ALT

Thời gian uống HHAN	Hoạt độ ALT (UI/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			$P_{nc-c}$
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước	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: ALT sau 4 và 8 tuần ở lô trị 1, lô trị 2 không khác biệt so với lô chứng và ở hai thời điểm trước sau ( $p > 0,05$ ).

- *Đánh giá chức năng gan*: Bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ ); Albumin ( $\text{g/l}$ ); Cholesterol ( $\text{mmol/l}$ ) ở lô 1 và lô 2 so với lô chứng và ở hai thời điểm trước sau không khác biệt ( $p > 0,05$ ).

- *Đánh giá chức năng thận*

Bảng 3.6. Kết quả trên nồng độ Creatinin máu thỏ

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

Kết quả: nồng độ creatinin sau 4 và 8 tuần ở lô trị 1 (liều 0,36g/kg/ngày) và lô trị 2 (1,08g/kg/ngày) không khác biệt so với lô chứng và trước sau ( $p > 0,05$ ).

- *Thay đổi về mô bệnh học: Hình ảnh đại thể:* quan sát không thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể ở các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của thỏ.

- *Hình ảnh vi thể gan, thận thỏ lô 1 và lô 2 không khác so với lô chứng.*

### **3.2. Kết quả nghiên cứu lâm sàng**

#### **3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu**

- *Tuổi TB:* nhóm NC:  $67,20 \pm 7,39$ ; nhóm C:  $64,24 \pm 8,51$ .  $p > 0,05$

- *Giới tính:* nhóm NC: nam/nữ (29/21); nhóm (C): nam/nữ (30/20).

- *Đặc điểm liệt theo Orgogozo, Barthel và Rankin trước điều trị:*

+ *Orgogozo:* nhóm (NC) - nhóm (C): liệt độ III (16,0% - 26,0%); liệt độ IV (84,0% - 74,0%). Mức độ liệt của hai nhóm ( $p > 0,05$ ).

+ *Barthel:* nhóm (NC) - nhóm (C): liệt độ III (78,0% - 74,0%); liệt độ IV (16,0% - 22,0%). Mức độ liệt của hai nhóm ( $p > 0,05$ ).

+ *Rankin:* nhóm (NC)-nhóm (C): liệt độ III (28,0% - 22,0%); liệt độ IV; V (72,0% - 78,0%). Mức độ liệt của hai nhóm ( $p > 0,05$ ).

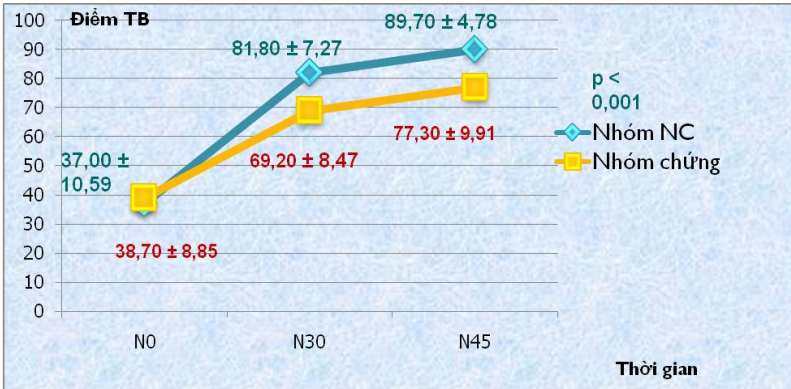
- *Triệu chứng lâm sàng theo 2 thể YHCT trước điều trị:*

+ *Thể khí hư huyết:* nhóm NC (36 bệnh nhân); nhóm C (35 bệnh nhân). Các triệu chứng mệt mỏi; thờ ngẩn; ngại vận động; lưỡi đỏ; ứ huyết; mạch hư của 2 nhóm không khác biệt ( $p > 0,05$ ).

+ *Thể khí trệ huyết ứ:* nhóm NC (14 bệnh nhân); nhóm C (15 bệnh nhân). Các triệu chứng ngực sườn đầy; ăn uống chậm tiêu; ngại vận động; tiểu vàng; đại tiện táo; lưỡi đỏ; ứ huyết; mạch sáp của 2 nhóm không khác biệt ( $p > 0,05$ ).

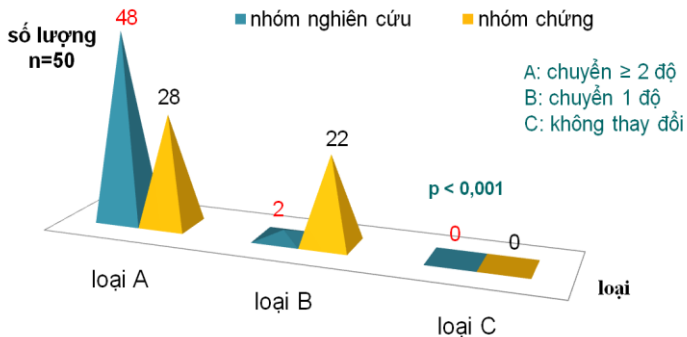
#### **3.2.2. Kết quả điều trị lâm sàng theo Y học hiện đại**

- Cải thiện các thang điểm Orgogozo; Barthel; Rankin



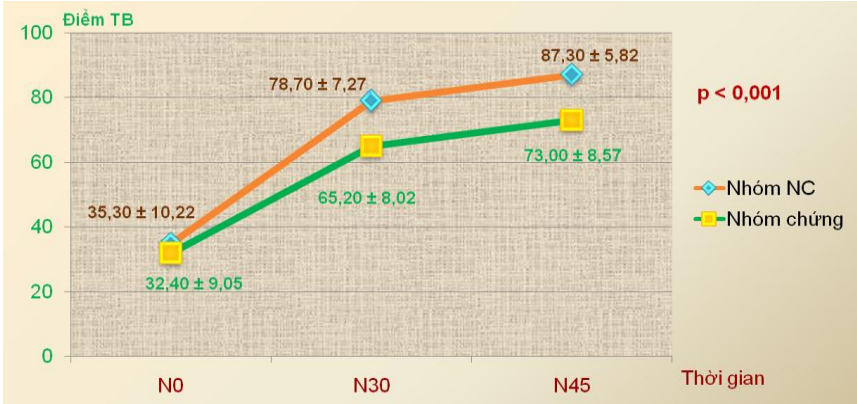
**Biểu đồ 3.1. Kết quả điểm TB Orgogozo của 2 nhóm**

Nhận xét: điểm trung bình Orgogozo của hai nhóm sau 30 và 45 ngày điều trị cải thiện rõ rệt. Nhóm NC: từ  $37,0 \pm 10,59$  tăng lên  $89,7 \pm 4,78$  điểm, cao hơn nhóm C: từ  $38,7 \pm 8,85$  tăng lên  $77,3 \pm 9,91$  điểm. Sự khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,001$ .



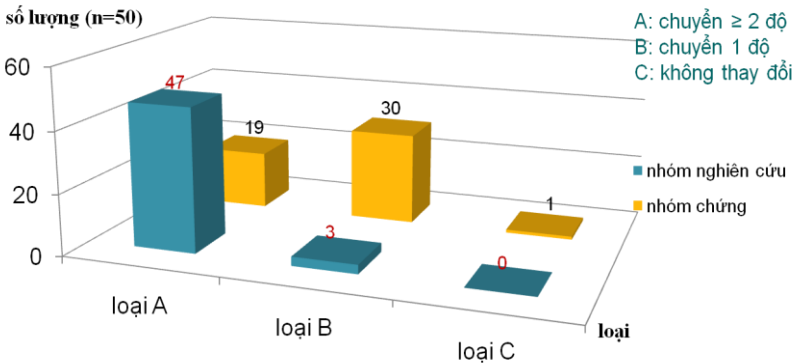
**Biểu đồ 3.2. Kết quả phân loại chuyển độ liệt theo Orgogozo**

Nhận xét: nhóm NC: loại A là 48 bệnh nhân (96,0%), loại B có 2 bệnh nhân (4,0%); nhóm C: loại A 28 bệnh nhân (56,0%), loại B 22 bệnh nhân (44,0%). Sự khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,001$ .



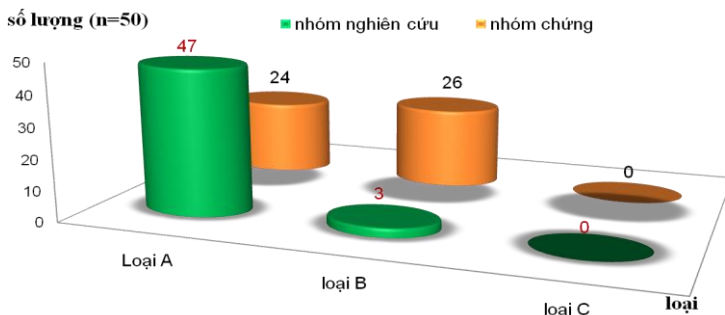
**Biểu đồ 3.3. Kết quả điểm TB Barthel của 2 nhóm**

Nhận xét: điểm trung bình Barthel của hai nhóm sau 30 và 45 ngày điều trị cải thiện rõ rệt. Nhóm NC: từ  $35,30 \pm 10,22$  tăng lên  $87,30 \pm 5,82$  điểm cao hơn nhóm C: từ  $32,40 \pm 9,05$  tăng lên  $73,00 \pm 8,57$  điểm ( $p < 0,001$ ). Sự khác biệt có ý nghĩa  $p < 0,001$ .



**Biểu đồ 3.4. Kết quả phân loại chuyển độ liệt theo Barthel**

Nhận xét: nhóm NC: loại A là 47 bệnh nhân (94,0%) và loại B là 3 bệnh nhân (6,0%) cao hơn nhóm C: loại A có 19 bệnh nhân (38,0%) và loại B là 30 bệnh nhân (60,0%). ( $p < 0,001$ )



### ***Biểu đồ 3.5. Kết quả phân loại chuyển độ liệt theo Rankin***

Nhận xét: nhóm NC: loại A là 47 bệnh nhân (94,0%), loại B 3 bệnh nhân (6,0%) cao hơn nhóm C: loại A có 11 bệnh nhân (22,0%), loại B là 39 bệnh nhân (78,0%) ( $p < 0,001$ ).

### ***3.2.3. Kết quả điều trị theo Y học cổ truyền***

*Bảng 3.7. Kết quả cải thiện độ liệt của hai thể YHCT*

Cải thiện độ liệt sau 45 ngày điều trị		Thể khí hư		Thể khí trệ		$P_{nc-c}$
		Nhóm NC (n=36)	Nhóm C (n=35)	Nhóm NC (n=14)	Nhóm C (n=15)	
Thang điểm Orgogozo	Cải thiện 1 độ	2	13	0	9	<0,001
	Cải thiện $\geq 2$ độ	34	22	14	6	
Thang điểm Barthel	Cải thiện 1 độ	2	20	1	10	
	Cải thiện $\geq 2$ độ	34	15	13	4	
Thang điểm Rankin	Cải thiện 1 độ	3	19	0	7	
	Cải thiện $\geq 2$ độ	33	16	14	8	

Nhận xét: kết quả cải thiện độ liệt thể khí hư huyết ú tốt hơn thể khí trệ huyết ú. Nhóm NC chuyển từ 2 độ liệt trở lên cao hơn nhóm C ( $p < 0,001$ ).



### 3.3. Kết quả không mong muốn

- Trên lâm sàng

Bảng 3.8. Tác dụng không mong muốn của Hoạt huyết an não

Triệu chứng	N <sub>15</sub> (n=50)		N <sub>30</sub> (n=50)		N <sub>45</sub> (n=50)	
	n	%	n	%	n	%
Đau đầu	0	0,00	0	0,00	0	0,00
chóng mặt hoa mắt	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 mày 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.

- Trên cận lâm sàng: Sau 45 ngày điều trị, cả thuốc nghiên cứu và điều trị nền không làm ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu, chức năng gan, thận: số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và hemoglobin trong giới hạn bình thường. Ure, Creatinin, AST, ALT, Cholesterol, Triglycerid trước và sau không khác biệt ( $p > 0,05$ ).

## CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

### 4.1. Độc tính của Hoạt huyết an não

#### 4.1.1. Bàn về độc tính cấp

Nghiên cứu độc tính cấp của thuốc có ý nghĩa trong việc định hướng và dự kiến liều dùng cho nghiên cứu 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.

Chuột nhắt trắng trọng lượng  $20 \pm 2g$  uống liều thuốc từ 25,86g/kg cân nặng đến liều cao nhất 64,66g/kg cân nặng (gấp 44,99 liều trên người), không có chuột nào chết, không xuất hiện triệu chứng bất thường trong 72h 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 mà không có bất kỳ biểu hiện độc tính của thuốc và không xác định được LD<sub>50</sub>. Theo tiêu chuẩn của WHO, viên nang Hoạt huyết an não là thuốc an toàn, không gây độc tính cấp.

#### ***4.1.2. Bàn về độc tính bán trường diễn***

##### *- Ảnh hưởng đến tình trạng chung và trọng lượng thỏ*

Kết quả cho thấy thỏ ở cả ba lô chứng, lô trị 1(0,36g/kg/24h) và lô trị 2 (1,08g/kg/24h) sau 4 và 8 tuần uống HHAN đều tăng trọng lượng so với thời điểm ban đầu ( $p < 0,05$ ). So sánh với lô chứng không khác biệt với  $p > 0,05$ . Các hoạt động đi lại, ăn uống, phân khô, mắt sáng hoàn toàn bình thường. Như vậy thuốc không ảnh hưởng đến thể trạng chung và tăng trưởng của thỏ sau 8 tuần.

##### *- Ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu*

Tiến hành ba lần lấy máu làm xét nghiệm ở tất cả ba lô thỏ: trước khi uống thuốc, sau 4 và 8 tuần. Kết quả số lượng Hồng cầu, Bạch cầu, Tiểu cầu nằm trong giới hạn bình thường ( $p > 0,05$ ). So sánh lô trị 1 và 2 với lô chứng không khác biệt ( $p > 0,05$ ). Từ kết quả thu được chứng tỏ HHAN không ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu ở liều 1,08g/kg/ngày (gấp ba lần liều lâm sàng).

- Ảnh hưởng của Hoạt huyết an não đến chức năng gan, thận.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn cho thấy HHAN không gây ảnh hưởng chức năng gan, thận thỏ, không gây huỷ hoại tế bào gan, thận trên xét nghiệm và mô bệnh học. Các chỉ số ALT; AST; Bilirubin; Albumin; Cholesterol; Creatinin đều nằm trong giới hạn bình thường ( $p > 0,05$ ). Kết quả nghiên cứu cho thấy các vị thuốc có nguồn gốc từ thảo mộc thường là an toàn và khẳng định thêm về sự an toàn của thuốc nghiên cứu.

## **4.2. Kết quả nghiên cứu lâm sàng**

### *4.2.1. Kết quả phục hồi chức năng theo thang điểm Orgogozo*

Điểm trung bình Orgogozo của hai nhóm cải thiện rõ rệt sau 30 và 45 ngày điều trị. Kết quả nhóm NC cao hơn nhóm C 12,6 và 12,40 điểm. Sự khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,001$ .

Kết quả chuyển từ 2 độ liệt trở lên (đạt loại A) của nhóm NC là 48 bệnh nhân (96,0%), cao hơn nhóm C với 28 bệnh nhân loại A (56,0%) và loại B 44,0% (biểu đồ 3.2). Từ những kết quả trên có thể nhận thấy bệnh nhân sử dụng HHAN cải thiện và chuyển độ liệt sớm hơn và tốt hơn bệnh nhân không sử dụng.

So sánh kết quả cải thiện độ liệt theo Orgogozo với nghiên cứu của Ngô Quỳnh Hoa sau 30 ngày điều trị bằng Thông mạch sơ lạc hoàn, điểm trung bình  $74,44 \pm 9,84$ , chuyển được 2 độ liệt đạt 28,0%. Nghiên cứu của Bùi Xuân Tuyết sau 20 ngày điều trị thuốc Tuần hoàn não, điểm trung bình Orgogozo từ  $31,76 \pm 15,56$  lên  $68,59 \pm 18,91$ , đạt loại tốt khá 68,29%. Kết quả các nghiên cứu trên cho thấy cải thiện độ liệt thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi, phải chăng thời gian nghiên cứu ngắn 20 đến 30 ngày, mức độ tổn

thương, thiết kế nghiên cứu khác nhau nên kết quả sẽ khác nhau.

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

Mức chênh lệch trung bình Barthel ở nhóm NC cao hơn nhóm C sau điều trị 13,5 và 14,3 điểm (biểu đồ 3.3). Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa với  $p < 0,001$ . Quan sát và đánh giá thực tế bệnh nhân nhóm NC, các hoạt động sinh hoạt độc lập sớm hơn nhóm C, đặc biệt các động tác tự chăm sóc bản thân như di chuyển, ăn uống, cầm nắm đồ vật, vệ sinh thân thể... Kết quả biểu đồ 3.4 phù hợp với thực tế khách quan trên. Nhóm NC chuyển được từ 2 độ liệt trở lên là 47 bệnh nhân ( 94,0%), nhóm C có 19 bệnh nhân (38,0%). Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Công Doanh, cải thiện được 2 độ liệt sau 30 ngày điều trị đạt 71,15%. Nghiên cứu của Ngô Quỳnh Hoa cải thiện được 2 độ liệt chiếm 51,11%. Sự khác nhau về kết quả của các nghiên cứu bước đầu nhận xét bệnh nhân sử dụng HHAN cải thiện độ liệt điểm Orgogozo và Barthel tốt hơn chế phẩm Thông mạch dưỡng não ẩm và Thông mạch sơ lọc hoàn.

#### *4.2.3. Kết quả phục hồi chức năng theo thang điểm Rankin*

Kết quả biểu đồ 3.5 cho thấy 100% bệnh nhân ở hai nhóm đều chuyển độ liệt theo Rankin: Cải thiện từ 2 độ liệt trở lên: nhóm NC có 47 bệnh nhân (94,0%) cao hơn nhóm C có 24 bệnh nhân (48,0%). Kết quả phục hồi chức năng ở bệnh nhân uống HHAN tốt hơn nhóm C. Kết quả này phù hợp với các kết quả đánh giá theo Orgogozo và Barthel ở trên. So với các nghiên cứu khác, HHAN

tốt hơn nghiên cứu của Bùi Xuân Tuyết, kết quả phục hồi theo Rankin tỷ lệ đạt 34,2% khỏi và 31,7% di chứng nhẹ.

#### 4.2.4. Kết quả điều trị theo Y học cổ truyền

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

Kết quả (bảng 3.7) cho thấy bệnh nhân thể khí hư huyết ứ nhóm NC cải thiện độ liệt theo Orgogozo, Barthel, Rankin tốt hơn nhóm C. Sở dĩ có được kết quả trên là nhờ tác dụng hiệp đồng của các vị thuốc bổ khí, bổ huyết như: Hoàng kỳ, Đương quy với thuốc trực ứ, hoạt huyết mạnh như Đào nhân, Hồng hoa, Đan sâm, Xích thược đồng thời hành khí trong huyết như Xuyên khung và khu phong trừ đàm thông kinh lạc như Ngưu tất, Địa long. Sự phối ngũ các vị thuốc có tác dụng “công bổ kiêm trị” ứng dụng hiệu quả phục hồi chức năng vận động thuộc hai thể khí hư huyết ứ và thể khí trệ huyết ứ.

##### 4.2.3.2. Bàn về tác dụng của thuốc Hoạt huyết an não.

Theo tác dụng trên thể bệnh của Hoạt huyết an não: 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. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy các phương pháp hoạt huyết, trực ứ có hiệu quả điều trị trúng phong như: ích khí hoạt huyết, hoạt huyết lợi thấp, bổ khí hoạt huyết, hành khí hoạt huyết, hoạt huyết phá ứ...Tóm lại, Trúng phong thể khí hư huyết ứ và khí trệ huyết ứ lấy tác dụng hoạt huyết trực ứ, bổ khí huyết của thuốc HHAN làm chính.

Bài thuốc Hoạt huyết an não được bào chế và phối ngũ có tác dụng phá huyết ứ, trục ứ thông kinh lạc như: Hồng hoa, Đào nhân. Đan sâm hoạt huyết, chỉ thống, thanh tâm trừ phiền, an thần. Đương qui 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. 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 phối hợp với nhau có tác dụng điều trị 2 thể khí hư huyết ứ và khí trệ huyết ứ.

#### **4.3. Tác dụng không mong muốn**

Sau 45 ngày bệnh nhân uống HHAN 12 viên/ngày 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 ỉa chảy (bảng 3.8).

Hoạt huyết an não không ảnh hưởng đến chức năng tạo máu và chức năng gan thận, số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin, hemacrit, trước sau không khác biệt ( $p > 0,05$ ), các chỉ số sinh hóa: cholesterol, triglycerid, LDL-C, HDL-C, ALT, AST, creatinin, glucose trước và sau điều trị đều nằm trong giới hạn bình thường, so với nhóm chứng không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

Như vậy Hoạt huyết an não không gây tác dụng không mong muốn trên lâm sàng, không ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu, 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

- 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 LD50.

- Độc tính bán trường diễn: Thỏ uống liều 0,36g/kg thể trọng (tương đương liều dùng trên lâm sàng) và liều 1,08g/kg thể trọng (gấp 3 lần liều dùng trên lâm sàng), trong vòng 8 tuần, HHAN không gây độc tính bán trường diễn, không ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu, chức năng gan thận thỏ. 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 NMN trên lều và không gây tác dụng không mong muốn

#### 2.1. Tác dụng phục hồi chức năng vận động

*Hoạt huyết an não* kết hợp điều trị nền có tác dụng phục hồi chức năng vận động ở bệnh nhân NMN trên lều sau giai đoạn cấp:

- Điểm Orgogozo: nhóm NC kết quả: loại A đạt 96,0% (48 bệnh nhân), loại B, 4,0% (2 bệnh nhân). Nhóm C: loại A đạt 56,0% (28 bệnh nhân), loại B, 44,0% (22 bệnh nhân). Điểm trung bình Orgogozo nhóm NC cải thiện được: 52,7 điểm cao hơn nhóm chứng 38,6 điểm. Sự khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,001$ .

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

bệnh nhân), loại B 60,0% (30 bệnh nhân). Điểm trung bình Barthel nhóm NC cải thiện được: 52,0 điểm cao hơn nhóm C: 40,6 điểm. Sự khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,001$ .

- Điểm Rankin: nhóm NC: loại A đạt 94,0% (47 bệnh nhân), loại B 6,0% (3 bệnh nhân). Nhóm C: loại A 48,0% (24 bệnh nhân), loại B 52,0% (26 bệnh nhân). Sự khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,001$ .

- HHAN cải thiện các triệu chứng: liệt nửa người, rối loạn ngôn ngữ, liệt VII TW, tê bì dị cảm tốt hơn nhóm C.

- Viên nang HHAN cải thiện chức năng vận động ở thể khí hư huyết ú tốt hơn thể khí trệ huyết ú và tốt hơn nhóm C.

### ***2.3. Viên nang Hoạt huyết an não không gây tác dụng không mong muốn***

- 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 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 trên thực nghiệm, bổ sung thêm chỉ định của HHAN.

- Đăng ký nhãn hiệu viên nang Hoạt huyết an não đảm bảo tính pháp lý ứng dụng cộng đồng.





## A. DISSERTATION INTRODUCTION

### INTRODUCTION

Cerebral infarction stroke is a common neurological condition in Vietnam and the globe, making up 80-85% of stroke in general. Death rate is extremely high, ranking after cardiovascular diseases and cancers. Modern medicines effectively treat this disorder in acute stage by using thrombolytic drugs or stent implantation. Traditional medicine plays a very significant role in treating post-acute stage and recovering nerve complications by using herbal or alternative medicine such as acupuncture, massage and acupressure.

Hoat huyet an nao (HHAN - Blood regulation and Brain Calm) is originated from *Flos Lonicerae* and *Rhizoma Smilacis Glabrae* and adding *Dia long (Pheretima)*. Experimental study has shown that HHAN has anticoagulation effect similar to Sintrom and improves memory. In order to evaluate the outcomes of HHAN, two aims: 1. Analyze acute toxicity and semi-acute toxicity of HHAN capsule prepared with a Modern procedure. Drug quality is qualified. That this medicine causes no side effect and recovers motor function brings about a new safe and efficient choice for treatment.

### FKUUGTVCVKQP Ø U " PGY " EQPVTKDWVKQP U

#### Scientific significance

HHAN capsule prepared with a Modern procedure. Drug quality is qualified. That this medicine causes no side effect and recovers motor function brings about a new safe and efficient choice for treatment.

#### Practical significance

Stroke has become increasing in younger people, causing severe complications and decreasing quality of life of patients. To study a Traditional medicine preparation which is benign and convenient as well as effective in rehabilitation and prevention is an appropriate trend with high realistic meaning.

### **New contributions**

HHAN capsule does not result acute and semi-chronic toxicities.

õ J qhuyet an p c q ö " gylinhlovesknoipw according to Orgogozo, Barthel and Rankin score indexes. After treatment, result in trial group is significantly higher than that of control group ( $p < 0,001$ ) and the motor function restoration in category of qi deficiency and blood stasis is better than that of qi stagnation and blood stasis.

### **STRUCTURE OF DISSERTATION**

The dissertation consists of 127 pages: Introduction (02 pages); Chapter 1: Introduction (34 pages); Chapter 2: Material, Object and Research Methodology (14 pages); Chapter 3: Outcome (36 pages); Chapter 4: Dicussion (38 pages); Conclusion: 02 pages; Petition: 01 page; References (179 pages with 122 Vietnamese documents, 22 Chinese and 35 English one. This dissertation is illustrated with 47 tables, 5 graphs and 12 images.

# DISSERTATION CONTENT

## CHAPTER 1. INTRODUCTION

### 1.1. Stroke in Modern medicine

#### 1.1.1. Etiology and pathogenesis of cerebral infarction stroke

Cerebral infarction includes: thrombosis, vessel blockage, lacunar infarct and bleeding cerebral infarction.

Causes: atheroma, fibrodysplasia, or a clot formed in heart or big arteries travels to brain vessels that have smaller diameter. In addition, common risk factors causing cerebral infarction are: hypertension, diabetes, dislipidemia, and cardiovascular diseases. In recent time, inflammation elements, endoartery, increased plasma fibrinogen level,

Pathogenesis: Cerebral cells in injury part caused by ischemia will have anaerobic metabolism producing excessive acid lactic which confuses  $Ca^{++}$  and  $K^+$  distribution, destroy cells, damages cell chemistry resulting necrosis in neurons, glial cells and surrounding tissues.

#### 1.1.2. Cerebral infarction treatment in Modern medicine

- Treatment in acute stage:

**Time is brain**, accurate diagnosis, timely act, and appropriate treatment save patients, rate of cured patients is high. Modern medicine applies high-technology such as: catheter-directed procedures, stent implantation, clot-busting medicine TPA (Alteplase). However, these applications need to perform at medical centers with adequate materials, medicine, specialized experts and critical requirements for patients; as a result, there are not many patients can approach these technologies. Therefore, treatment for a majority of ischemic stroke patients still follows the routine principles (ABC): Airway, Breathing and Circulation. Some medications: Anti-brainswelling drug, anticoagulation drug, brain-

protecting drug, blood pressure controlling drug from 160/90 mmHg to 185/100 mmHg; combines with treating risk factors.

- Treatment for post-acute stage of cerebral ischemia:

Modern medicine uses antiplatelet drug (aspirin, ticlid); cognitive boost drug (Nootropyl, Tanakan); neuronal cell-protecting drug (cerebrolysin, citicholin), cause-treating drugs: hypertension, dyslipidemia, diabetes, atrial fibrillation, mitral valve regurgitation í

### **1.1.3. Rehabilitation in Modern medicine**

- Rehabilitation helps patients to recover inherent function, avoid complication and worse condition.

- Rehabilitation should be used right after morbid manifestation and vital signs are controllably stable. Apply appropriate techniques and postures to individual. Utilize special techniques as facilitation technique, anti-contracture technique, and anti-reflex technique.

- Rehabilitation techniques: Patient in period of coma and stable conditions, wakefulness and is still in bed or able to be out of the bed. Rehabilitation techniques should be depending on periods of patients in order to reach the most effective results.

## **1.2. Stroke in Traditional medicine**

### **1.2.1. Etiology and pathogenesis of wind stroke**

Ischemic stroke is categorized in Wind stroke syndrome of Traditional Medicine. The major etiological factors of this condition include 3 groups: the six external pathogenic factors, the seven emotional injuries and the others which do not belong to the interior and exterior. Differentiations of main factors and secondary ones could not be distinct, these always have an interaction. However, there are three main reasons for wind stroke in Traditional medicine including: wind evil, fire evil and dampness evil.

Pathogenesis of wind stroke: From Jin Yuan Dynasty (1280 ó 1368) ancient physicians reported that internal wind mainly causes wind stroke. Nowadays, medical experts focus on explaining wind stroke pathogenesis with Traditional medicine

cannot control liver yin and kidneys yin: elder people with zang-fu organ functions failure or overexertion leading to deficient kidneys yin and liver yin, hyperactivity of liver yang.

### 1.2.2. Wind stroke treatment

Treatment for acute wind stroke: In traditional medicine, wind stroke is classified into 2 syndromes: channel-collateral stroke presents mild symptoms without coma and zang-fu/organs stroke presents severe symptoms with coma. Treatment principles and fomulars are based on syndrome differentia

relax liver and extinguish wind, extinguishment decoction) or zang- and ramulus et uncusuncarinae elixir); zang- toxic substances. Adults orally take 01 tablet within 24 hours, in 3-5 days, while children

### 1.2.3. Rehabilitation in Traditional medicine

## Non medication therapy

- Acupuncture is highly recommended in rehabilitating post-acute ischemic stroke. Effect: Dredges channels and collaterals; regulates qi blood and zang-fu/organ functions.
- Massage and acupressure: Effect: circulates qi blood, recovers motor, verbal and perception functions.
- Health preservation practice: strengthens spirit in order to improve spiritual disorders and haunted thinking after stroke.

## Medication therapy

- Some preparations of Traditional medicine: Ligustan: 24 pills/day, effects: supplements blood, circulates blood, and expels wind. Hoa da tai tao hoan: 8g/time x 2 times/day, effect: tonifies qi, dredges collaterals, stores wind and resolves dampness. Kien nao hoan: 2 pills/day, effect: fortifies qi blood, circulates blood releases stasis, calms mind, stores wind and dredges collaterals. Neuro-aid: 12 pills/day, effect: strengthens qi blood, circulates qi blood, expels wind, dredges channels and collaterals, calms channels.

- Remedies: Bo duong hoan ngu thang (Yang supplementing and Five returning effect: strengthens qi blood, resolves stasis and dredges collaterals; Diahoang am tu (from Tuy minh luan), effect: tonifies kidneys Yin, calms mind, opens orifices, clears heat and resolves toxic substances.

### 1.3. Overview of Hoathuyetannao

#### 1.3.1. Origin of remedy

Hoat huyet an nao (HHAN) and Hoat huyet dan (HD) are traditional medicines derived from *Flos Lonicerae* and *Tho phu clinh (Rhizoma Smilacis Glabrae)*, because Kim ngan hoa

has antibiotics and anti-inflammatory effects and Tho phuc linh has water regulation and Diuretic effects. Adding Dia long (*Pheretima*) which has dampness release, anti-thrombotic and antiplatelet effects. Dia long combining with medicines which can expel

u v c u k u . " e k t e w n c v g " d n q q f . " u w r r n h u y e t g a p n a o ' s k " d n  
v j c p i ö . " k p e t g c u g u " t g u v q t k p i " g h h g e v " k p " r c v k

**1.3.2. Hoat huyet an nao ingredients:** Hong hoa (*Flos Carthami*) 7,0g; Dao nhan (*Semen Pruni*) 5,6g; Xuyen khung (*Rhizoma Ligustici wallichii*) 6,3g; Dan sam (*Radix Salviae miltiorrhizae*) 18,7g; Dia long (*Pheretima*) 5,0g; Xich thuoc (*Radix Paeoniae veichii*) 11,8g; Duong quy (*Radix Angelicae sinensis*) 18,7g; Sinh dia (*Radix Rehmanniae glutinosae*) 18,7g; Hoang ky (*Radix Astragali membranacei*) 16,6g; Nguu tat (*Radix Achyranthis bidentatae*) 17,6g; Cam thao (*Radix Glycyrrhizae*) 5,8g.

- Effects: Relieves stasis, promotes blood flow, tonifies qi-blood, and dredges channels and collaterals.

- Indications: Cerebral infarction related to qi deficiency blood stasis, qi stagnation blood stasis, deficient qi and blocked blood syndromes.

## CHAPTER 2. MATERIALS, OBJECTS AND RESEARCH METHODOLOGY

**2.1. Research materials:** HHAN capsules 500mg, 60 capsules/phial. Produced at National Hospital of Traditional Medicine with root qualification.

### 2.2. Research Objects

**Experimental study on toxicity:** Pure Swiss mice, health, weight  $20 \pm 2$ g, supplied by National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE). New Zealand white rabbits, weight 1,8kg to 2,5kg, provided by Dan Phuong Center for experimental animal supply, Hanoi.

### Clinical research



- Inclusion criteria: in Modern medicine: 100 patients aged from 40 to 75 years old, post-acute stage of cerebral infarcts stroke in tentorium cerebelli, first time injured, Glasgow above 10 marks, understand conversation. Motor paralysis degree II and more according to Rankin, Barthel and Orgogozo, injuries in cerebral MRI. In Traditional medicine: qi deficiency blood stasis and qi stagnation blood stasis.

- Exclusion criteria: cerebral hemorrhage, brain tumor, tuberculosis, hepatic failure, renal failure, cardiac failure, mental f k u q t f g t . " r t g i p c p e { í

### 2.3. Research method

- **Experimental research:** Acute and semi-chronic toxicities research following the guidance of WHO, LD<sub>50</sub> identification following Litchfield & Wilcoxon.

- **Clinical research:** Prospective research with clinical intervention, purposive sampling, grouping into trial and control groups, ensure the similarity about age, gender, paralysis level. Trial group (NC): 50 patients treated with 1 capsule/time x 2 times/day after breakfast and dinner in 40 consecutive days and reference treatment. Control group (C): 50 patients treated with reference treatment (Tanakan 40mg 3 pill/days after breakfast and dinner in 45 consecutive days, electrical acupuncture, massage and acupressure 5 days/week.

- **Observational criteria:** Clinical evaluation: 1<sup>st</sup> day (N<sub>0</sub>), 30<sup>th</sup> day (N<sub>30</sub>) and 45<sup>th</sup> day (N<sub>45</sub>), pulse rate, blood pressure. Observe and analyze Orgogozo, Barthel and Rankin score improvements; qi deficiency blood stasis, qi stagnation blood stasis of Traditional medicine. Sub-clinical criterions in N<sub>0</sub> and N<sub>45</sub>: hematology, serum biochemistry, serum fibrinogen (g/l), prothrombin ratio (%).

- **Overall evaluation:** sort A: improve 2 degrees of paralysis; sort B: improve 1 degree of paralysis; sort C: no improvement.

**2.3.3. Avenue and time:** Toxicity in experiment was carried out in Pharmacology Department of Hanoi Medical University. Clinical trial study was implemented in

National Hospital of Traditional Medicine. The research has conducted from October 2013 till October 2016.

**2.3.4. Data analysis:** SPSS 16.0 of IBM is used for bio statistical analysis.

## CHAPTER 3. RESEARCH RESULTS

### 3.1. Research outcomes in experimental study

#### 3.1.1. Acute toxicity in experiment of HHAN

Mice orally took from minimum dose (25,86g/kg) to maximum dose (64,66g/kg), 44,99 times higher than the clinical dose. After 72 consecutive hours, no mouse found death. In conclusions: HHAN has no acute toxicity, hence LD<sub>50</sub> was not identified.

#### 3.1.2. Semi-chronic toxicity in experiment

- General state and weight change in rabbit; rabbits in 3 lots with normal activities, flexibility, bright eyes, glossy fur, good diet, normal stools. After 4 and 8 weeks, the weight is rabbit is higher than that in pr-treatment ( $p < 0,05$ ).

- Blood production evaluation

Table 3.1. Result in the quantity of red blood cell in rabbits

Duration for HHAN treated	Red blood cell quantity (T/l) ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ )			$P_{nc-c}$
	Control lot	Lot 1	Lot 2	
Pre-treatment	4,90 ± 0,46	5,08 ± 0,50	4,94 ± 0,52	> 0,05
After 4 weeks	4,84 ± 0,53	5,04 ± 0,67	4,77 ± 0,51	> 0,05
$P_{p-a}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
After 8 weeks	5,20 ± 0,55	5,54 ± 0,56	5,06 ± 0,40	> 0,05
$P_{p-a}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Comment: After 4 and 8 weeks drinking HHAN, the quantities of red blood cell in lot 1 (0,36g/kg/24h), lot 2 (1,08g/kg/24h) are not different from those of control lot ( $p > 0,05$ ).

Table 3.2. Result in the quantity of white blood cell in rabbits

Duration for HHAN treated	White blood cell quantity (G/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			$P_{nc-c}$
	Control lot	Lot 1	Lot 2	
Pre-treatment	6,96 $\pm$ 1,26	6,15 $\pm$ 1,29	7,42 $\pm$ 2,47	> 0,05
After 4 weeks	6,61 $\pm$ 1,84	7,03 $\pm$ 1,76	6,76 $\pm$ 2,09	> 0,05
$P_{p-a}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
After 8 weeks	7,05 $\pm$ 1,47	6,62 $\pm$ 1,43	6,90 $\pm$ 2,24	> 0,05
$P_{p-a}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Comment: The quantities of white blood cell in lot 1 and lot 2 are not different from those of control lot ( $p > 0,05$ ).

Table 3.3. Result in the quantity of thrombocytes in rabbits

Duration for HHAN treated	Thrombocytes quantity (G/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			$P_{nc-c}$
	Control lot	Lot 1	Lot 2	
Pre-treatment	311,80 $\pm$ 64,94	297,50 $\pm$ 31,93	304,80 $\pm$ 23,86	> 0,05
After 4 weeks	250,90 $\pm$ 97,94	246,70 $\pm$ 85,43	271,70 $\pm$ 41,78	> 0,05
$P_{p-a}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
After 8 weeks	332,20 $\pm$ 48,32	295,20 $\pm$ 51,77	293,90 $\pm$ 63,42	> 0,05
$P_{p-a}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Comment: The quantities of thrombocytes in lot 1 and lot 2 are not different from those of control lot ( $p > 0,05$ ).

- Liver cell necrosis level evaluation

Table 3.4. Result in serum AST concentration

Duration for HHAN treated	AST concentration (UI/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			$P_{nc-c}$
	Control lot	Lot 1	Lot 2	
Pre-treatment	43,20 ± 13,48	41,60 ± 10,89	42,50 ± 7,79	> 0,05
After 4 weeks	42,90 ± 13,34	34,10 ± 11,92	51,60 ± 22,74	> 0,05
$P_{p-a}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
After 8 weeks	50,30 ± 14,30	41,80 ± 11,02	53,10 ± 11,69	> 0,05
$P_{p-a}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Comment: Serum AST concentration in rabbits after 4 and 8 weeks in lot 1 (dose of 0,36g/kg/day) and lot 2 (dose of 1,08g/kg/day) are not different from those of control lot ( $p > 0,05$ ).

Table 3.5. Result in serum ALT concentration

Duration for HHAN treated	ALT concentration (UI/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			$P_{nc-c}$
	Control lot	Lot 1	Lot 2	
Pre-treatment	58,30 ± 9,24	55,50 ± 8,85	55,30 ± 7,79	> 0,05
After 4 weeks	59,90 ± 15,79	59,10 ± 15,69	63,10 ± 18,26	> 0,05
$P_{p-a}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
After 8 weeks	63,30 ± 9,78	58,60 ± 12,12	62,30 ± 12,65	> 0,05
$P_{p-a}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Comment: Serum ALT concentration after 4 and 8 weeks in lot 1 and lot 2 are not different from that of control lot ( $p > 0,05$ ).

- *Hepatic function evaluation:* Bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ ); Albumin ( $\text{g/l}$ ); Cholesterol ( $\text{mmol/l}$ ) in lot 1 and lot 2 are not different between pre and post treatment as well as from those of control lot ( $p > 0,05$ ).

- *Renal function evaluation*

Table 3.6. Result in serum creatinin concentration in rabbits

Duration for HHAN treated	Creatinin concentration (UI/l) ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ )			$P_{\text{nc-c}}$
	Control lot	Lot 1	Lot 2	
Pre-treatment	$1,05 \pm 0,05$	$1,05 \pm 0,05$	$1,04 \pm 0,05$	$> 0,05$
After 4 weeks	$1,05 \pm 0,05$	$1,05 \pm 0,05$	$1,06 \pm 0,05$	$> 0,05$
$P_{\text{p-a}}$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
After 8 weeks	$1,06 \pm 0,05$	$1,04 \pm 0,05$	$1,06 \pm 0,05$	$> 0,05$
$P_{\text{p-a}}$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	

Comment: Creatinin concentrations after 4 and 8 weeks in lot 1 (dose of  $0,36\text{g/kg/day}$ ) and lot 2 ( $1,08\text{g/kg/day}$ ) are not different from those of control lot and between pre and post treatment ( $p > 0,05$ ).

- *Pathohistology change:* Macro-image: there are no morbid change in heart, lung, liver, spleen, pancreas, kidneys and digestive system in rabbits.

- No difference in liver and kidneys micro-images among lot 1, 2 and control.

### 3.2. Clinical research results

- Age: Trial group:  $67,20 \pm 7,39$ ; control group:  $64,24 \pm 8,51$  ( $p > 0,05$ ).

- Gender: Trial group: male/female (29/21); control group: male/female (30/20).

- Pre-treatment characteristics according to Orgogozo, Barthel and Ranking:

+ *Orgogozo*: Trial group-Control group: paralysis degree III (16,0% - 26,0%); degree IV (84,0% - 74,0%). Paralysis in 2 groups ( $p > 0,05$ ).

+ *Barthel*: Trial group-Control group: paralysis degree III (78,0% - 74,0%); degree IV (16,0% - 22,0%). Paralysis in 2 groups ( $p > 0,05$ ).

+ *Rankin*: Trial group-Control group: paralysis degree III (28,0% - 22,0%); degree IV; V (72,0% - 78,0%). Paralysis in 2 groups ( $p > 0,05$ ).

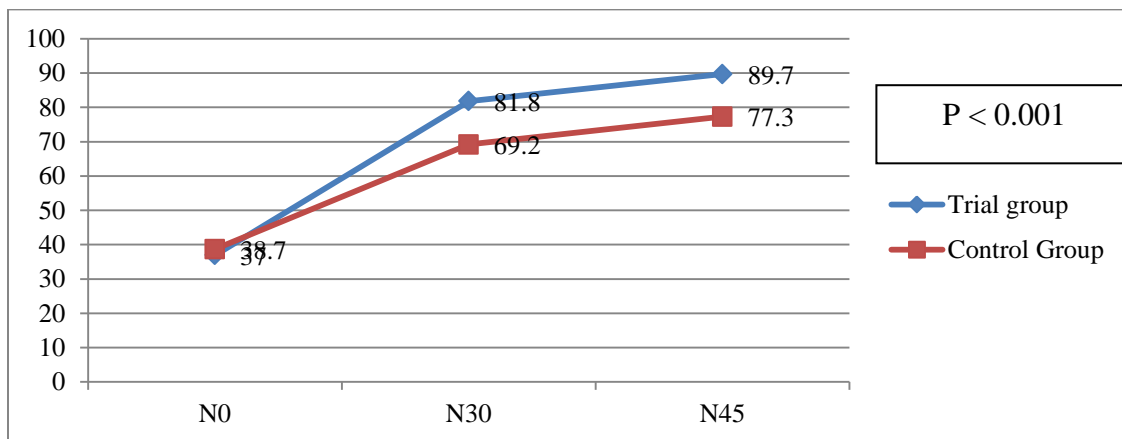
Clinical manifestations in two classifications pre-treatment:

- Qi deficiency blood stasis: trial group (36 patients), control group (35 patients). Symptoms: fatigue, short breathing, lazy to move, red tongue with ecchymosis, weak pulse in both two group are not different ( $p > 0,05$ ).

- Qi stagnation blood stasis: trial group (14 patients), control (15 patients). Symptoms: Fullness in chest and hypochondriac, reduced food intake, lazy to move, yellow urine, constipation, red tongue with ecchymosis and hesitant pulse are equal in two groups ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.2. Outcomes in Modern medicine

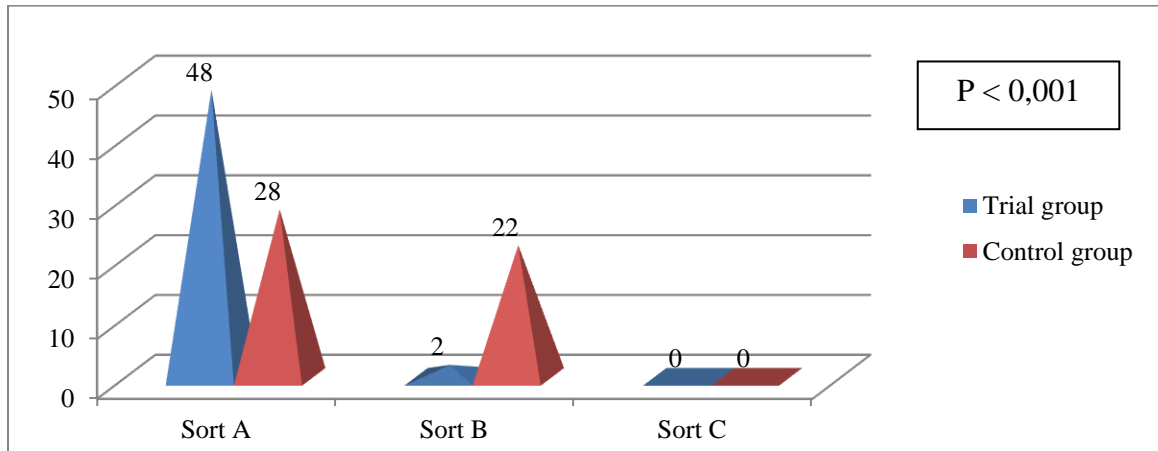
- Improvement in *Orgogozo*, *Barthel* and *Rankin* scales



Graph 3.1. Average score in *Orgogozo* scale in two group

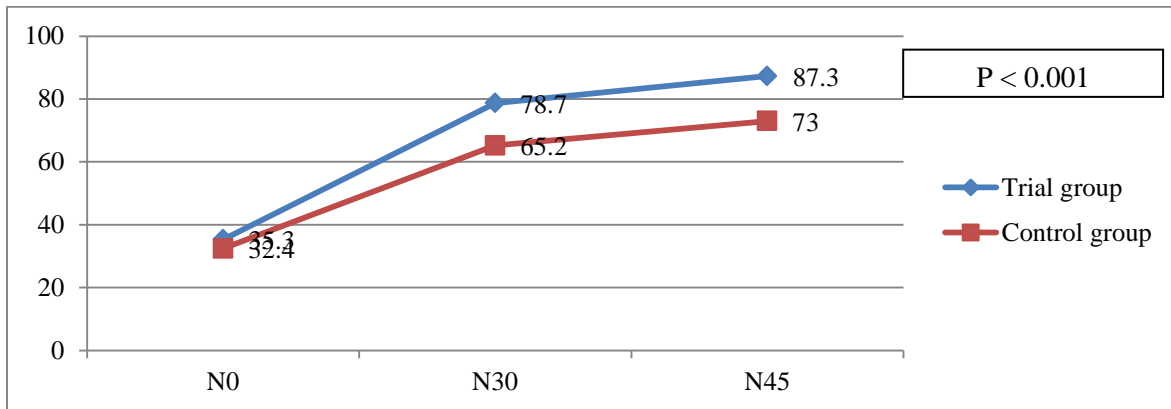
Comment: *Orgogozo* average score in two group after 30 and 45 days of treatment are significantly improved. Trial group: Increased from  $37,0 \pm 10,59$  to  $89,7 \pm 4,78$ , higher

than that of trial group: from  $38,7 \pm 8,85$  to  $77,3 \pm 9,9$ . The difference is statistically significant with  $p < 0,001$ .



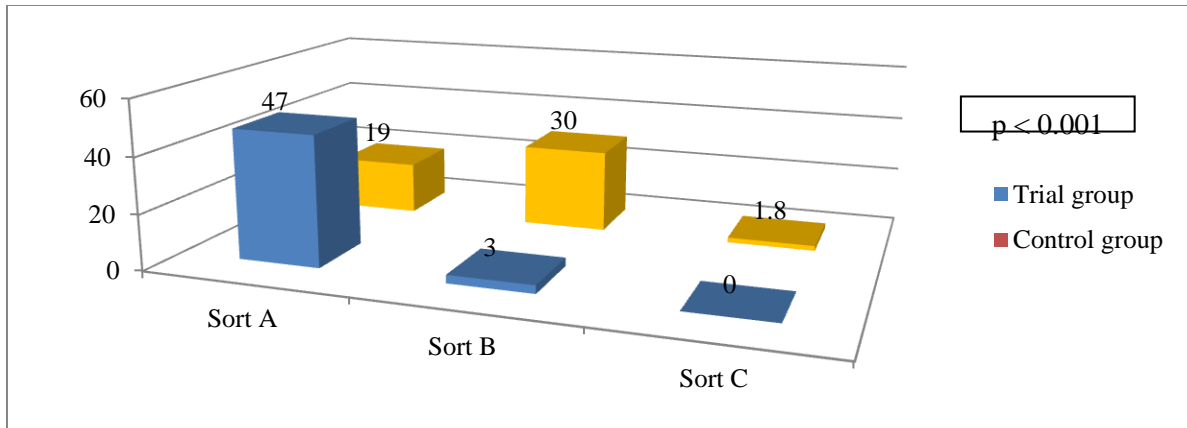
Graph 3.2. Paralysis change classification according to Orgogozo

Comment: Trial group: 48 patients with sort A (96,0%); 2 patients with sort B (4,0%); Control group: 28 patients with sort A (56,0%), 22 patients with sort B (44,0%). The difference is statistically significant with  $p < 0,001$ .



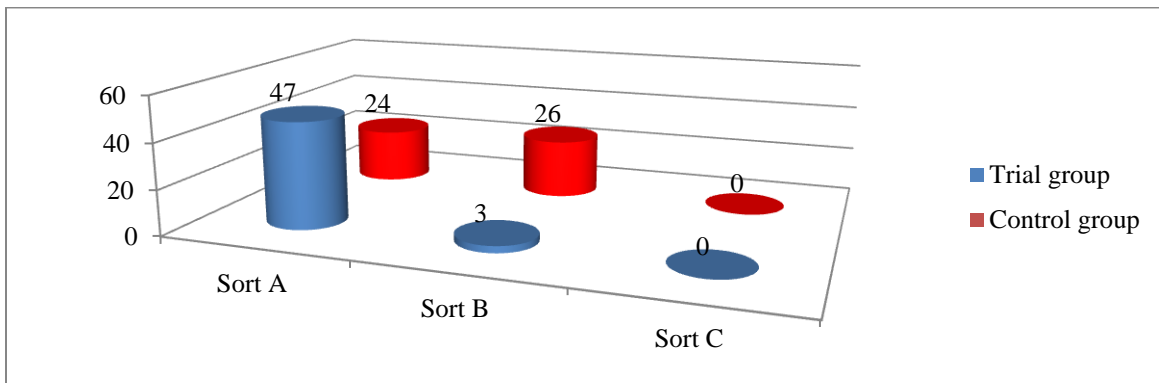
Graph 3.3. Average score according to Barthel in 2 groups

Comment: Barthel average score in two groups after 30 and 45 days of treatment significantly improved. Trial group: Increased from  $35,30 \pm 10,22$  to  $87,30 \pm 5,82$ , higher than that of trial group: from  $32,40 \pm 9,05$  to  $73,00 \pm 8,57$ . The difference is statistically significant with  $p < 0,001$ .



Graph 3.4. Paralysis change classification according to Barthel

Comment: Trial group: 47 patients with sort A (94,0%); 3 patients with sort B (6,0%); Control group: 19 patients with sort A (38,0%), 30 patients with sort B (60,0%). The difference is statistically significant with  $p < 0,001$ .



Graph 3.5. Paralysis change classification according to Rankin

Comment: Trial group: 47 patients with sort A (94,0%); 3 patients with sort B (6,0%); Control group: 11 patients with sort A (22,0%), 39 patients with sort B (78,0%). The difference is statistically significant with  $p < 0,001$ .



### 3.2.3. Treatment outcomes in Traditional medicine

Table 3.7. Paralysis improvement in two Traditional medicine classifications

Paralysis improvement after 45- day treatment		Qi deficiency		Qi stagnation		$P_{\text{Tri-Con}}$
		Trial group (n=36)	Control group (n=35)	Trial group (n=14)	Control group (n=15)	
Orgogozo	1 stage	2	13	0	9	<0,001
	× " stage	34	22	14	6	
Barthel	1 stage	2	20	1	10	
	× " stage	34	15	13	4	
Rankin	1 stage	3	19	0	7	
	× " stage	33	16	14	8	

Comment: Paralysis improvement in qi deficiency blood stasis syndrome was better than that of qi stagnation blood stasis. Trial group changed 2 degrees of paralysis higher than that of control group ( $p < 0,001$ ).

### 3.3. Side effect results

- In clinic

Table 3.8. Side effects of Hoathuyetannao

Symptom	N <sub>15</sub> (n=50)		N <sub>30</sub> (n=50)		N <sub>45</sub> (n=50)	
	n	%	n	%	n	%
Headache	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Dizziness	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Nause, vomitting	1	2,00	0	0,00	0	0,00
Stomachache and diarrhea	2	4,00	0	0,00	0	0,00
Allergy, urticaria	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Comment: During treatment, 01 patient (2.0%) with nausea and 02 patients (4.0%) with stomachache finishing after two days.

- In sub-clinical aspect: After 45 days of treatment, both trial and reference drugs do not damage hematologic organs, liver function and kidneys function. The quantities of red blood cell, white blood cell, thrombocytes, hemoglobin are all in normal ranges. Ure, e t g c v k p k p . " C U V . " C N V . " E j q n g u v . g t q n . " V t { i n k e g

## CHAPTER 4.DISCUSSION

### 4.1. Toxicity of Hoathuyetannao

#### 4.1.1. Discussion on acute toxicity

Acute toxicity study of preparation plays a very important role in guiding and anticipating the dose for experimental and clinical researches as well as warning possible

White mice from  $20 \pm 2$ g orally took from the dose of 25,86g/kg to the maximum dose of 64,66g/kg (44,99 times higher than human dose). No mouse is dead and there are no abnormal symptoms found in 72 hours after drinking and 7 continuous days.

The dose of 64,66g/kg (equal to 129,31 capsules/kg), which is the maximum dose, does not cause any poisoning presence and LD<sub>50</sub> is not identified. According to WHO criteria, Hoat huyet an nao capsule is evidently safe with no acute toxicity.

#### 4.1.2. Discussion on semi-chronic toxicity

- Effect on general condition and weight of rabbits

The result has shown that in the weight of 3 lots including control lot, lot 1 (0,36g/kg/24h) and lot 2 (1,08g/kg/24h) after 4 and 8 weeks drinking HHAN all increase in a comparison with those rates in pre-experiment ( $p < 0,05$ ). There is no difference between lot 1, 2 and control lot. Motion, digestion, stools, eyes are normal. Thence, Hoat huyet an nao does not have impacts on general status and growth of rabbits after 8 weeks.

- Effect on hematologic organs

Vessel blood is taken three times in 3 lots pre-treatment, 4 weeks and 8 weeks. Quantities of red blood cell, white blood cell and thrombocytes are in normal ranges ( $p > 0,05$ ). There is no difference between lot 1, 2 and control lot ( $p > 0,05$ ). From the mentioned results, HHAN does not have impacts on hematologic organs with the dose of 1,08g/kg/day (3 times higher than the clinical dose).

## - Effect of HHNA on hepatic and renal functions

The research on semi-chronic toxicity has shown that HHAN does not have impacts on hepatic and renal functions of rabbits, does not damage hepatic cell and renal cell in sub-clinical test and pathohistology. The rates of ALT, AST, Bilirubin, Albumin, Cholesterol, Creatinin are all in normal ranges ( $p > 0,05$ ). The study also has shown that those herbal medicines are evidently safe and ensured that the trial preparation is nontoxic.

## **4.2. Discusson on trial study results**

### **4.2.1. Rehabilitation outcomes according to Orgogozo**

The Orgogozo average scores in 2 groups significantly improve after  $N_{30}$  and  $N_{45}$ . The scores in trial group are higher than those of control group at 12,6 marks ( $N_{30}$ ) and 12,4 marks ( $N_{45}$ ). This difference is statistically significant with  $p < 0,001$ .

Paralysis improvement from 2 degrees and more (reaching sort A) of trial group are 48 patients (96,0%), higher than control group with 28 patients sort A (56,0%) and sort B (44,0%) (Graph 3.2). From the above mentioned results, the paralysis degree improve of patients treated with HHAN is better than that of control group.

The Orgogozo average score and paralysis degree increased in the study of Ngo Quynh Hoa in 30 days using Thong mach so lac hoan are  $74,44 \pm 9,84$  and 2 paralysis degrees (28,0%) respectively, in the study of Bui Xuan Tuyet in 20 days using Tuan hoan nao are from  $31,76 \pm 15,56$  to  $68,59 \pm 18,91$ , and 68,29% good and excellent sorts, respectively. Those results are lower than the result found in this study, and the reasons could be shorter study durations, different injury level and research designs leading to distinct outcomes.

### **4.2.2. Rehabilitation outcomes according to Barthel**

The disparity in the Barthel average score of trial group is higher than that of control group after treatment, 13,5 and 14,3 marks (respectively) (Graph 3.3). This

difference is statistically significant with  $p < 0,001$ . According to the objective observation and evaluation in trial group, personal activities in patients is earlier independent than that of control group, especially self-motion, eating and drinking, prehensibility, self-

The result in table 3.4 is relevant to these objective manifestations. The number of patients with 2-degree-paralysis increase is 47 subjects (94,0%) in trial group and 19 patients in control group (38,0%). This result is higher than that of Nguyen Cong F q c p j ø u "paralysis-degree increase after 30-day treatment making up 71,15%; and 51,11% in the research of Ngo Quynh Hoa. The differences among these above mentioned results could be initially explained by the fact that the effects in improving paralysis degree according to Orgogozo and Barthel of HHAN are better than those of Thong mach duong nao am and Thong mach so lac hoan.

#### **4.2.3. Rehabilitation outcomes according to Rankin scale**

The result in graph 3.5 has shown that the paralysis in 100% patients in two groups improves. Improved 2 paralysis degrees and more: 47 patients (94,0%) in trial group which is higher than 24 patients (48,0%) in control group. Rehabilitation outcomes in trial group are better than those of control group. These outcomes are similar to those according to Orgogozo and Barthel. Compared to other studies, HHAN is better than Tuan hoan nao in the study of Bui XuanTuyet with 34,2% recovery and 31,7% mild complication.

#### **4.2.4. Treatment outcomes in Traditional medicine**

##### **4.2.4.1. Discussion on paralysis degree improvement of two classifications in Traditional medicine according to Orgogozo, Barthel and Rankin**

The result in table 3.7 shows that the paralysis degree improvement in qi deficiency blood stasis of trial group is better than that of control group. The effect of HHAN could explain this result, to illustrate, Hoang ky and Duong quy tonify qi blood; Dao nhan, Hong hoa, Dan sam, Xich thuoc resolve stasis, strongly circulate blood; Xuyen

khung circulates qi located in blood and Nguu tat, Dia long store wind, release dampness and dredge collaterals. The combination of these ingredients that has an effect on both increasing essence qi and decreasing etiological factors effectively applies in rehabilitating motor function in qi deficiency blood stasis and qi stagnancy blood stasis.

#### **4.2.4.2. Discussion on the effects of Hoathuyetannao**

According to the impact of HHAN on classifications of Traditional medicine: There are several treatment principles for wind stroke encompassing to tonify qi blood, to calm liver and to expel wind, to supplement blood store wind, to dredge intestines and to resolve stasis, to wake mind and open orifices, to clear heat and to release dampness. Clinical studies have shown that the treatment principle of circulating blood and resolving stasis brings about effective outcomes on wind stroke such as: qi supplement and blood circulation, blood circulation and phlegm release, qi tonification and blood circulation, qi and blood circulation, d n q q f " e k t e w n c v k q p " c p f " u v c u l stroke with qi deficiency blood stasis and qi stagnation blood stasis are mainly treated by the treatment principle of circulating blood and releasing stasis that is the effect of HHAN.

Hoat huyet an nao is prepared and formed with effects including: Hong hoa, Dao nhan and Dan sam break stasis; circulate blood, halt pain, coos heart and release anxiety, calms mind; Duong quy tonifies blood, circulates blood and moisten intestines; Xuyen khung circulates blood and qi, dredges collaterals; Xich thuoc circulates blood and qi, release inflammatory; Hoang ky supplements qi, treats qi deficiency, Nguu tat stores wind, circulates blood and dredges channels, Dia long clears heat, calms mind, releases dampness, Cam thao suppliments qi, calms qi and releases toxic substances, harmonizes other herbs. The combination of these herbs treats qi deficiency blood stasis and qi stagnation blood stasis.

#### **4.3. Side effects**

After 45 days, there are no patients with nausea, two patients with mild stomachache which finished in 2 days after. Besides, there are no patients with allergy, urticaria and diarrhea (Table 3.8).

Hoat huyet an nao does not damage hematologic producing function, hepatic and renal functions. The quantities of white blood cell, red blood cell, thrombocytes, hemoglobin, hematocrit in pre and post treatment are the same ( $p > 0,05$ ). The rates of cholesterol, triglyceride, LDL-C, HDL-C, ALT, AST, creatinin, glucose in pre and post treatment are in normal ranges and there are no difference in these rates between trial and control groups ( $p > 0,05$ ).

It is evidently to make sure that Hoat huyet an nao does not cause any side effect in clinical trial, does not damage hematologic producing function, hepatic and renal functions. The outcomes of trial study are relevant to those of experimental study.

## **CONCLUSION**

### **1. Hoathuyetannaocapsule is nontoxic**

- Acute toxicity: mice drank the dose of 64,66g/kg (44,99 times human dose). Hoat huyet an nao does not cause acute toxicity, and  $LC_{50}$  is not identified.
- Semi-chronic toxicity: rabbits drank the dose of 0,36 g/kg (equal to clinical dose) and the dose of 1,08 g/kg (3 times clinical dose), within 8 weeks. HHAN does not cause semi-chronic toxicity and damage hematologic producing function and hepatic and renal functions as well. Weight and general condition of rabbits are normal.

### **2. Hoat huyet an nao capsule effectively rehabilitates motor function in post-acute infarction in tentorium cerebelli stroke patients and does not cause side effects.**

#### **2.1. Effect in motor rehabilitation**

Hoat huyet an nao combined with reference drug rehabilitate motor function of post-acute ischemia in tentorium cerebelli stroke patients.

- Orgogozo score: Trial group: 96,0% sort A (48 patients), 4,0% sort B (2 patients); control group: 56,0% sort A (28 patients), 44,0% sort B (22 patients). The Orgogozo average score in trial group increases by 52,7 marks, higher than that of control group (38,6 marks). The difference is statistically significant with  $p < 0,001$ .

- Barthel score: Trial group: 94,0% sort A (47 patients), 6,0% sort B (3 patients); control group: 38,0% sort A (19 patients), 60,0% sort B (30 patients). The Barthel average score in trial group increases by 52,0 marks, higher than that of control group (40,6 marks). The difference is statistically significant with  $p < 0,001$ .

- Rankin score: Trial group: sort A: 94,0% sort A (47 patients), 6,0% sort B (3 patients); control group: 48,0% sort A (24 patients), 52,0% sort B (26 patients). The difference is statistically significant with  $p < 0,001$ .

- HHAN improves symptoms including hemiplegia, verbal disorder, central facial palsy, numbness and tingling better than those of control group.

- Barthel score: Trial group: 94,0% sort A (47 patients), 6,0% sort B (3 patients); control group: 38,0% sort A (19 patients), 60,0% sort B (30 patients). The Barthel average score in trial group increases by 52,0 marks, higher than that of control group (40,6 marks). The difference is statistically significant with  $p < 0,001$ .

- Rankin score: Trial group: sort A: 94,0% sort A (47 patients), 6,0% sort B (3 patients); control group: 48,0% sort A (24 patients), 52,0% sort B (26 patients). The difference is statistically significant with  $p < 0,001$ .

- HHAN improves symptoms including hemiplegia, verbal disorder, central facial palsy, numbness and tingling better than those of control group.

HHAN capsule improves motor function in qi deficiency blood stasis syndrome better than those of qi stagnation blood stasis syndrome and control group.

**4 0 5 0 'hũyđt qncpvc q ö " e c r u w n g " f q g u " p q v " j c x g " u k f g " g**



- In clinical sector: no patients found with allergy, headache, and nausea.
- In sub-clinical sector: renal and hepatic functions are not impacted.

### **PETITION**

- Research on a larger sample size to assert the effect in either motor rehabilitation of post-acute infarction in tentorium cerebelli stroke patients or effective prevention of Hoat huyet an nao.
- Continue studying in the antihypertensive and vessel stretch effects, brain cell protection effect to supplement the indications of HHAN.
- Register the trade-mark of Hoat huyet an nao capsule to ensure the political issue in community application.