ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt (TSLT-TTL) là bệnh hay gặp nhất ở nam giới trung niên, ảnh hưởng đến chất lượng sống của người bệnh. Tại Mỹ TSLT-TTL tác động đến 70% nam giới tuổi 60 - 69 và 80% nam giới trên 70 tuổi. Ở Việt Nam, theo Trần Đức Thọ và Đỗ Thị Khánh Hỷ, điều tra 1345 nam giới trên 45 tuổi, tỉ lệ mắc TSLT-TTL là 61,2% và tăng dần theo tuổi. TSLT-TTL gây rối loạn tiểu tiện, có thể gây biến chứng do làm tắc đường dẫn niệu như: bí đái cấp, viêm đường tiết niệu, sỏi bàng quang, túi thừa bàng quang, suy thận.

Điều trị TSLT-TTL, phần lớn bệnh nhân đều muốn tìm những phương pháp điều trị nội khoa để tránh không phải làm phẫu thuật cho một bệnh lành tính ở tuổi mà sức khỏe giảm sút và có nhiều bệnh khác kèm theo. Các thuốc kháng α1 adrenergic, ức chế 5-ARI... đang được ứng dụng rộng rãi nhưng cũng có những tác dụng không mong muốn như choáng váng, hạ huyết áp tư thế, thay đổi nồng độ PSA, sung đau vú, giảm hoạt động tình dục… Cốm “tiền liệt HC” được xây dựng dựa trên lý luận của YHCT về nguyên nhân và bệnh sinh TSLT-TTL, có thành phần gồm các vị thuốc nguồn gốc thảo mộc, có tác dụng bổ thận, lợi thủy, hoạt huyết tán kết, phù hợp để điều trị TSLT-TTL. Hiện nay chưa có nghiên cứu toàn diện, hệ thống và khoa học để khẳng định hiệu quả của bài thuốc này. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mong muốn kế thừa, bảo tồn và phát triển y dược học cổ truyền, tìm ra một phương thuốc mới có nguồn gốc thảo dược có hiệu quả và an toàn để điều trị TSLT-TTL. Luận án được tiến hành với 2 mục tiêu:

1. ***Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn, tác dụng chống viêm và tác dụng giảm tăng sinh tuyến tiền liệt của cốm “Tiền liệt HC” trên thực nghiệm.***
2. ***Đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn của cốm "Tiền liệt HC" trên bệnh nhân TSLT-TTL thể thận khí hư.***

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Ý nghĩa khoa học

Nghiên cứu xuất phát từ một bài thuốc cổ phương gia giảm dựa trên lý luận của YHCT và YHHĐ về bệnh sinh của TSLT-TTL, ứng dụng phương pháp bào chế hiện đại, thông qua nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng một cách khoa học, cung cấp cho thầy thuốc nội khoa thêm một chế phẩm thuốc điều trị TSLT-TTL hiệu quả và an toàn.

Ý nghĩa thực tiễn

TSLT-TTL là bệnh thường gặp ở nam giới cao tuổi. Đề tài đã cung cấp những chứng cứ khoa học về độc tính, tác dụng chống viêm, tác dụng ức chế tăng sinh TTL trên động vật thực nghiệm và trên lâm sàng, khai thác vốn quý trong kho tàng thuốc YHCT để xây dựng một phương thuốc điều trị có hiệu quả, an toàn thông qua những chứng cứ khoa học trên cả thực nghiệm và lâm sàng.

Những đóng góp mới

▪ ***Về độc tính của cốm "Tiền liệt HC"***

- Cốm "Tiền liệt HC" không gây độc tính cấp ở liều 225,02gam dược liệu/kg. Chưa xác định được LD_{50} trên chuột nhắt trắng trên đường uống bằng phương pháp Litchfield - Wilcoxon.

- Độc tính bán trường diễn: Cốm "Tiền liệt HC" không gây độc tính bán trường diễn trên thỏ ở liều uống 8,4g dược liệu/kg/ngày và liều 25,2g dược liệu/kg/ngày trong 12 tuần liên tục.

▪ ***Về tác dụng chống viêm trên thực nghiệm***

"Tiền liệt HC" có tác dụng chống viêm cấp ở chuột cống trắng thông qua làm giảm thể tích dịch rỉ viêm; làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm.

Cốm Tiền liệt HC liều 28g dược liệu/kg và 56g dược liệu/kg có tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây u hạt thực nghiệm ở chuột nhắt trắng. Tác dụng này tương đương với methylprednisolon liều 20mg/kg.

▪ ***Về tác dụng ức chế TSLT-TTL trên thực nghiệm***

- Cốm Tiền liệt HC liều 19,6g và 39,2g dược liệu/kg có tác dụng làm giảm có ý nghĩa thống kê trọng lượng tuyến tiền liệt trên mô hình gây TSLT-TTL trên chuột cống trắng đực trưởng thành.

- ***Về hiệu quả điều trị TSLT-TTL trên lâm sàng***

- Cốm "Tiền liệt HC" có tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng rối loạn tiểu tiện trên bệnh nhân TSLT-TTL thể thận khí hư, làm giảm điểm IPSS, cải thiện điểm chất lượng cuộc sống, làm tăng lưu lượng dòng tiểu, làm giảm thể tích nước tiểu tồn dư. Cốm Tiền liệt HC có tác dụng làm giảm thể tích TTL từ 39,83 ± 8,38cm^3 xuống còn 30,23 ± 7,42cm^3 sau 2 tháng điều trị, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so với nhóm ĐC ($p < 0,05$).

- Cốm "Tiền liệt HC" không gây tác dụng không mong muốn trên lâm sàng cũng như cận lâm sàng đối với bệnh nhân TSLT-TTL.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án gồm 139 trang, trong đó đặt vấn đề 2 trang; Chương 1. Tổng quan 39 trang; Chương 2. Chất liệu, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 19 trang; Chương 3. Kết quả nghiên cứu 39 trang; Chương 4. Bàn luận 37 trang; Kết luận 2 trang; Đề xuất 1 trang. Có 126 tài liệu tham khảo đã được sử dụng, trong đó 55 tài liệu tiếng Việt, 32 tài liệu tiếng Trung và 39 tài liệu tiếng Anh. Luận án được trình bày và minh họa thông qua 34 bảng, 2 hình vẽ, 2 sơ đồ, 12 biểu đồ và 14 ảnh.

Chương 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về TSLT-TTL theo YHHĐ

1.1.1. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

Nguyên nhân và bệnh sinh của TSLT- TTL còn nhiều điều chưa thật sáng tỏ. Tuy nhiên có hai yếu tố quan trọng đó là tuổi đời và vai trò của nội tiết tố nam (testosteron). Testosteron không trực tiếp gây TSLT-TTL mà được chuyển thành Dihydrotestosteron (DHT) nhờ enzym 5αreductase, DHT kích thích tăng sinh tế bào gây TSLT- TTL. Nam giới khi > 45 tuổi có sự thay đổi nội tiết: testosterone giảm làm tỷ lệ oestrogen tăng lên tương đối, tác động gián tiếp làm tăng tính nhạy cảm của thụ cảm DHT gây TSLT- TTL.

1.1.2. Điều trị TSLT-TTL

Điều trị nội khoa chỉ định khi chưa có biến chứng, rối loạn tiểu tiện từ trung bình đến nặng, không có chỉ định bắt buộc ngoại khoa.

* *Các thuốc chẹn α1 - adrenecgic*: làm giãn cơ trơn cổ bàng quang và niệu đạo TTL, do vậy giải phóng dòng nước tiểu. Các tác dụng không mong muốn là choáng váng, mệt mỏi, hạ huyết áp tư thế, nôn, đau đầu.

* *Thuốc ức chế 5α - reductase (5 - ARI):* ngăn cản sự chuyển hóa testosterone thành DHT do đó làm giảm thể tích TTL. Các tác dụng không mong muốn bao gồm giảm cảm hứng tình dục, bất lực, đau ngực lan toả, sưng đau vú, giảm số lượng tinh trùng và làm thay đổi nồng độ PSA trong máu.

* *Thuốc chiết xuất từ thảo dược:* hiện nay được dùng rộng rãi do hiệu quả tốt trên bệnh nhân TSLT-TTL vì có tác dụng chống viêm, lợi tiểu và hầu như không có tác dụng không mong muốn.

Điều trị ngoại khoa chỉ định khi có nhiễm trùng tiết niệu tái diễn; sỏi bàng quang; bí tiểu cấp tái diễn; giãn niệu quản do trào ngược; túi thừa bàng quang; suy thận nguyên nhân từ tắc nghẽn do TSLT-TTL. Các phương pháp như phẫu thuật mở, phẫu thuật nội soi, các phương pháp xâm lấn tối thiểu như điều trị bằng nhiệt vi sóng, sử dụng laser trong điều trị bóc nhân TTL hoặc bốc hơi TTL, nút động mạch TTL.

1.2. Tổng quan về TSLT-TTL theo YHCT

1.2.1. Nguyên nhân và biện chứng luận trị

TSLT-TTL trên lâm sàng thường có các chứng đi tiểu khó, tiểu rắt, tiểu đêm, tiểu nhiều lần... tương ứng với long bế, di niệu của YHCT.

Nguyên nhân là do công năng khí hóa của thận khí và bàng quang suy giảm. Thận hư, khí hoá bàng quang kém là nguyên nhân hàng đầu của chứng “long bế”, “di niệu” trong TSLT-TTL, khi điều trị cần phải bổ thận, tăng cường khí hoá bàng quang. Ngoài ra trong TSLT-TTL còn vai trò của trở lực hữu hình là khối tăng sinh của TTL chèn ép, theo YHCT, điều này có liên quan đến đàm kết, huyết ứ trệ ở hạ tiêu làm cho mạch lạc ở hạ tiêu bị chèn ép, tắc trở, làm tiểu tiện không thông. Như vậy, đàm kết, khí huyết ứ trệ ở hạ tiêu cũng là một nguyên nhân quan trọng gây ra TSLT-TTL. Vì vậy pháp điều trị, cần phải nhuyễn kiên, tán kết, tiêu trừ tích trệ.

Bệnh lâu ngày thấy đi tiểu đau buốt, tiểu nóng (nhiệt lâm); tiểu ra cặn sỏi (thạch lâm); tiểu máu (huyết lâm) thì thuộc về các biến chứng của bệnh. Giai đoạn này tương ứng với “chứng lâm” của YHCT, nguyên nhân là do thấp nhiệt uất kết ở hạ tiêu, điều trị cần thanh thấp nhiệt hạ tiêu.

1.2.2. Điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo YHCT

Căn cứ vào lý luận của YHCT kết hợp với nguồn gốc bệnh sinh của TSLT-TTL theo YHHĐ để đưa ra nguyên tác điều trị.

Thận hư, huyết ứ đàm kết là nguyên nhân căn bản của TSLT-TTL theo YHCT, chính vì vậy phép điều trị cần bổ thận, tăng cường khí hoá bàng quang, nhuyễn kiên tán kết, làm mềm và làm tiêu nhỏ khối tích tụ là điều trị vào cái gốc của bệnh.

Khi có các biến chứng của bệnh như nhiễm khuẩn tiết niệu, sỏi… là thấp nhiệt ứ kết ở hạ tiêu thì phải điều trị thanh lợi thấp nhiệt. Trên lâm sàng còn tuỳ theo các chứng trạng biểu hiện như nhiệt lâm, thạch lâm, huyết lâm, niệu bí mà có thêm các pháp điều trị phối hợp khác nhau như thanh nhiệt, bài thạch, lương huyết, chỉ huyết thông lâm.

1.3. Tổng quan về bài thuốc nghiên cứu “Tiền liệt HC”

Thận khí hư, thận dương hư, khí hoá bàng quang kém, huyết ứ, đàm kết, khí trệ ở hạ tiêu là những nguyên nhân chính dẫn tới TSLT-TTL. Trên cơ sở lý luận này, bài thuốc “Tiền liệt HC” gồm 12 vị thuốc cổ truyền, được xây dựng từ bài Tế sinh thận khí phương trong “Tế sinh phương”-là bài thuốc có tác dụng bổ thận, ôn dương, lợi thuỷ. Bài thuốc được gia giảm để phù hợp với bệnh sinh của TSLT-TTL theo cả YHCT và YHHĐ. Trong bài Hoài sơn, Sơn thù có tác dụng bổ thận; Thỏ ty tử bổ thận dương; Quế chi ôn thông lợi niệu, tăng sức khí hoá bàng quang; Xa tiền, Ý dĩ, Trạch tả để lợi niệu thông lâm; Đào nhân, Vương bất lưu hành, Ngưu tất có tác dụng hoạt huyết tán ứ; Lệ chi hạch, Tạo giác thích có tác dụng tán kết. Bài thuốc có tác dụng bổ thận, khí hóa bàng quang, tăng sức lợi niệu, làm giảm các triệu chứng đi tiểu khó, tiểu rắt, tiểu nhiều lần, tiểu về đêm. Các vị thuốc hoạt huyết tán kết giúp tiêu trừ các khối tích trệ trong cơ thể, làm mềm và nhỏ u cục, giải phóng sự chèn ép do TSLT-TTL gây nên.

Chương 2
CHẤT LIỆU - ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

Cốm "Tiền liệt HC": dạng cốm tan, gói 20g, do công ty cổ phần dược phẩm Khang Minh sản xuất, đạt tiêu chuẩn chất lượng theo TCCS, có thành phần 1 gói gồm: Đào nhân *(Semen Pruni)* 5g*;* Hoài sơn *(Tuber Dioscoreae persimilis)* 6g*;* Lệ chi hạch *(Semen Litchi)* 6g*;* Ngưu tất *(Radix Achyranthis bidentatae)* 6g*;* Quế chi *(Ramunlus Cinnamomi)* 3g*;* Sơn thù *(Fructus Corni officinalis)* 5g*;* Tạo giác thích *(Spina Gleditschae)* 6g*;* Thỏ ty tử *(Semen Cuscutae sinensis)* 6g*; Trạch tả* (Rhizoma Alismatis) 5g; Vương bất lưu hành *(Fructus Fici pumilae)* 6g*;* Xa tiền tử *(Semen Plantaginis)* 6g*;* Ý dĩ *(Semen Coicis)* 10g.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

- ***Trên thực nghiệm:*** Chuột nhắt trắng chủng Swiss, thỏ chủng *Newzealand White*, chuột cống trắng chủng *Wistar* khoẻ mạnh đạt tiêu chuẩn nghiên cứu do các trung tâm chăn nuôi động vật thí nghiệm có uy tín cung cấp.

- ***Trên lâm sàng:*** 76 bệnh nhân được chẩn đoán là TSLT-TTL. ***Theo YHHĐ*:** có các rối loạn tiểu tiện (RLTT) điểm IPSS ≥ 8; điểm chất lượng cuộc sống (CLCS) ≥ 3; thăm trực tràng TTL to, mềm, nhẵn, ranh giới rõ, không đau; Siêu âm thể tích TTL (V_{TTL}) tăng: $25cm^3 < V_{TTL} < 60cm^3$; thể tích nước tiểu tồn dư (Vtd) < 100ml; Xét nghiệm PSA < 4 ng/ml. ***Theo YHCT:*** bệnh nhân thuộc thể thận khí hư.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- ***Nghiên cứu độc tính cấp:*** theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon.
- ***Nghiên cứu độc tính bán trường diễn:*** theo hướng dẫn của WHO.
- ***Nghiên cứu tác dụng chống viêm:*** *Phương pháp gây viêm cấp:* Trên mô hình gây phù chân chuột cống bằng carrageenan và mô hình gây tràn dịch màng bụng. *Phương pháp gây viêm mạn:* Gây u hạt thực nghiệm theo phương pháp của Ducrot, Julou và cộng sự trên chuột nhắt trắng.
- ***Nghiên cứu mô hình gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt****:* theo mô hình của Jian-Hui Wu và cộng sự: gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng đực bằng testosteron phối hợp với bisphenol A.
- ***Nghiên cứu trên lâm sàng****:* thử nghiệm lâm sàng mở, so sánh trước sau điều trị và so sánh với nhóm chứng. Bệnh nhân nghiên cứu được chia thành 2 nhóm đảm bảo tính tương đồng về tuổi, mức độ nặng của bệnh theo thang điểm IPSS. Nhóm đối chứng (ĐC): uống Alfuzosin (Xatral) 5mg x 2 viên/ngày x 60 ngày; Nhóm nghiên cứu (NC): uống cốm Tiền liệt HC gói 20g x 2gói/ngày x 60 ngày. Các chỉ tiêu theo dõi và đánh giá kết quả gồm: mức độ RLTT theo điểm IPSS; điểm CLCS; số lần đi tiểu đêm; lưu lượng dòng tiểu trung bình (LLDT); $\mathbf{V_{TTL}}$; Vtd; Đánh giá kết quả chung có 3 mức độ: *Tốt:* điểm IPSS và CLCS giảm ≥ 50%, Vtd giảm ≥ 50%; *Khá:* IPSS và CLCS giảm ≥ 20% - < 50%, Vtd giảm ≥ 20% - < 50%; *Kém:* điểm IPSS và CLCS giảm < 20% hoặc không thay đổi hoặc tăng lên, Vtd giảm < 20% hoặc không thay đổi hoặc tăng lên; Theo dõi các triệu chứng không mong muốn: rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, đau đầu, hoa mắt, chóng mặt, choáng váng, ngất/thỉu, mất ngủ, mẩn ngứa, mày đay dị ứng... Đánh giá sự thay đổi trước và sau điều trị các thông số huyết học (số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố), các xét nghiệm chức năng gan (ALT, AST), chức năng thận (ure máu, creatinin máu, protein niệu, hồng cầu niệu, bạch cầu niệu).

2.4. Địa điểm thực hiện đề tài:

- Nghiên cứu trên thực nghiệm được tiến hành tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.
- Nghiên cứu trên lâm sàng được thực hiện tại Khoa Nội - Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương.

2.5. Xử lý số liệu: các số liệu thu thập được xử lý theo theo thuật toán thống kê Y sinh học, sử dụng phần mềm SPSS 18.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm

3.1.1. Độc tính cấp

Chuột nhắt trắng đã được uống thuốc thử từ liều thấp nhất đến liều cao nhất: 225,02g dược liệu/kg. Sau khi uống thuốc, tất cả các chuột vẫn ăn uống, bài tiết, hoạt động bình thường trong suốt 7 ngày theo dõi. Không có chuột nào chết ở tất cả các lô. Chưa xác định được LD_{50} của cốm "Tiền liệt HC" theo đường uống.

3.1.2. Độc tính bán trường diễn:

Trong thời gian thí nghiệm, thỏ ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Sau 6 tuần và 12 tuần dùng thuốc liên tục với liều 8,4g/kg và 25,2g /kg không gây độc tính trên cơ quan tạo máu và không làm thay đổi chức năng gan, thận thỏ trên xét nghiệm sinh hóa. Trên mô bệnh học: *Đại thể:* quan sát thấy không có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tuy, thận và hệ thống tiêu hoá của thỏ. *Vi thể:* không thấy tổn thương và không có sự khác biệt về cấu trúc vi thể gan, thận của thỏ giữa lô chứng và 2 lô uống thuốc nghiên cứu.

3.1.3. Tác dụng chống viêm của "Tiền liệt HC" trên thực nghiệm

* Tác dụng chống viêm cấp:

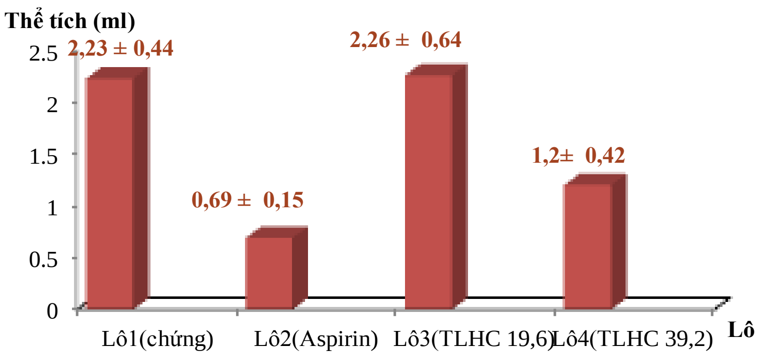
+ Trên mô hình gây phù chân chuột:

Bảng 3.13. Tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột

Lô	**Sau 2 giờ (V_1)**		**Sau 4 giờ (V_2)**		**Sau 6 giờ (V_3)**		**Sau 24 giờ (V_4)**	
	Độ phù (%)	*% giảm phù*	*Độ phù (%)*	*% giảm phù*	*Độ phù (%)*	*% giảm phù*	*Độ phù (%)*	*% giảm phù*
Lô1: Chứng (n=10)	42,00 ± 12,19		51,22 ± 11,95		39,18 ± 7,98		12,10 ± 10,37	
Lô 2:Aspirin (n=10)	11,87± 3,96	71,74%	16,96 ± 4,27	66,89%	21,15 ± 3,67	46,02%	10,15 ± 3,74	16,12%
p_{2-1}	<0,001		<0,001		<0,001		>0,05	
Lô 3: TLHC 19,6g/kg (n=10)	30,39 ± 16,23	27,64%	45,56 ± 19,83	11,05%	33,80 ± 13,19	13,73%	11,00 ± 7,62	9,09%
p_{3-1}	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	
Lô4:TLHC 39,2g/kg (n=10)	35,22 ± 8,43	16,14%	43,67 ± 12,27	14,74%	35,84 ± 6,93	8,53%	10,37 ± 6,42	14,30%
p_{4-1}	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

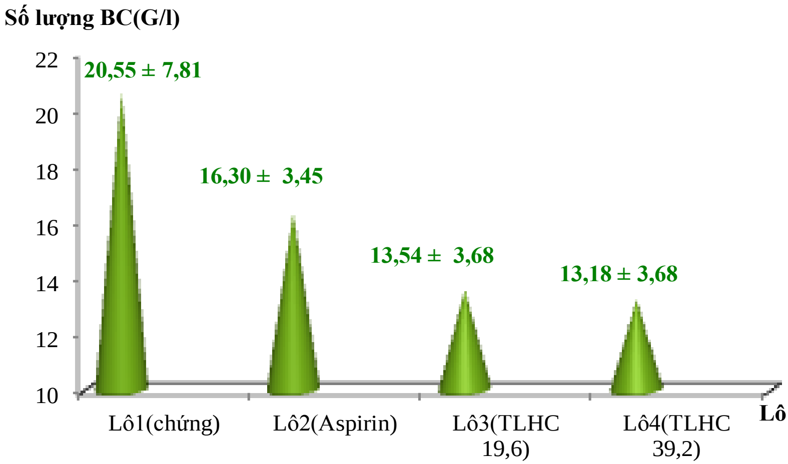
Nhận xét: "Tiền liệt HC" ở cả 2 liều có xu hướng làm giảm viêm nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở tất cả các thời điểm nghiên cứu.

+ Trên mô hình gây viêm màng bụng chuột



Biểu đồ 3.1. Ảnh hưởng của "Tiền liệt HC" đến thể tích dịch rỉ viêm

Nhận xét: "Tiền liệt HC" liều 39,2g /kg có tác dụng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm so với lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,01.



Biểu đồ 3.2. Số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm

Nhận xét: "Tiền liệt HC" liều 19,6g/kg và 39,2g/kg đều làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm so với lô chứng (p < 0,05).

* Tác dụng chống viêm mạn:

Bảng 3.14. Tác dụng của "Tiền liệt HC" lên trọng lượng u hạt

Lô	**Trọng lượng u (mg)** ($\overline{X} \pm SD$)	**% giảm so với chứng**	p_1	p_2
Lô 1: Chứng sinh học	64,75 ± 23,99			
Lô 2: Methylprednisolon 20mg/kg	27,56 ± 10,79	57,44	< 0,001	
Lô 3: Tiền liệt HC 28g/kg	28,38 ± 8,62	56,17	< 0,001	>0,05
Lô 4: Tiền liệt HC 56g/kg	31,00 ± 8,47	51,12	< 0,01	>0,05

p_1: p so với lô 1; p_2: p so với lô 2

Nhận xét: "Tiền liệt HC" ở cả 2 liều có tác dụng làm giảm trọng lượng khối u hạt rõ rệt so với lô chứng, khác biệt có ý nghĩa với ($p < 0{,}01$). Tác dụng chống viêm này tương đương methylprednisolon 20mg/kg ($p > 0{,}05$).

3.1.4. Tác dụng của cốm "Tiền liệt HC" trên mô hình tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt thực nghiệm

Bảng 3.17. Trọng lượng tuyến tiền liệt sau khi sấy khô

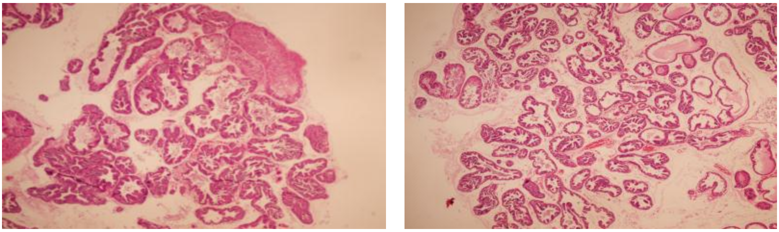
Lô	**n**	**Cân nặng tuyến tiền liệt sau khi sấy khô ($\overline{X} \pm SD$, g)**		
		Thùy bụng	**Thùy trước bên**	**Tổng toàn tuyến**
Lô 1: Chứng sinh học	10	0,023 ± 0,002	0,019 ± 0,002	0,042 ± 0,004
Lô 2: Mô hình	10	0,045 ± 0,003	0,037 ± 0,003	0,082 ± 0,006
p_{2-1}		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Lô 3: dutasterid 25 µg/kg	10	0,033 ± 0,005	0,019 ± 0,002	0,052 ± 0,006
p_{3-2}		< 0,05	< 0,001	< 0,05
Lô 4: Tiền liệt HC 19,6g/kg	10	0,037 ± 0,004	0,021 ± 0,004	0,058 ± 0,007
p_{4-2} p_{4-3}		< 0,05 > 0,05	< 0,01 > 0,05	< 0,05 > 0,05
Lô 5: Tiền liệt HC 39,2g/kg	10	0,033 ± 0,001	0,024 ± 0,003	0,057 ± 0,004
p_{5-2} p_{5-3}		< 0,05 > 0,05	< 0,05 > 0,05	< 0,05 > 0,05

Nhận xét: "Tiền liệt HC" cả 2 liều đều có tác dụng làm giảm rõ rệt trọng lượng TTL ở cả thùy bụng, thùy trước bên và tổng trọng lượng toàn tuyến, sự khác biệt so với lô mô hình có ý nghĩa thống kê ($p < 0{,}05$). Tác dụng tương đương với lô chứng dương dùng Dutasterid với $p > 0{,}05$.

**** Hình ảnh mô bệnh học tuyến tiền liệt của chuột nghiên cứu***

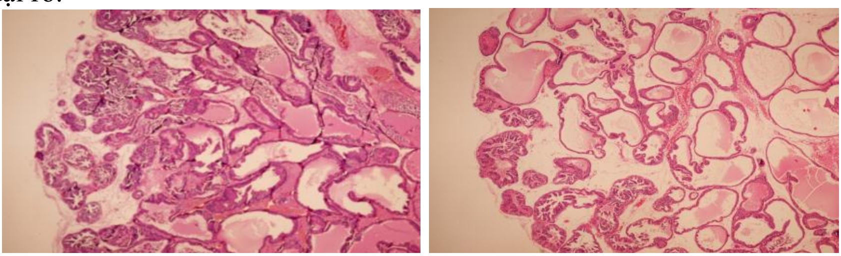
Kiểm tra hình thái vi thể tuyến tiền liệt trên kính hiển vi quang học với độ phóng đại 100 lần cho thấy:

+ Ở lô 1: Lô chứng sinh học: hình ảnh TTL chuột bình thường:



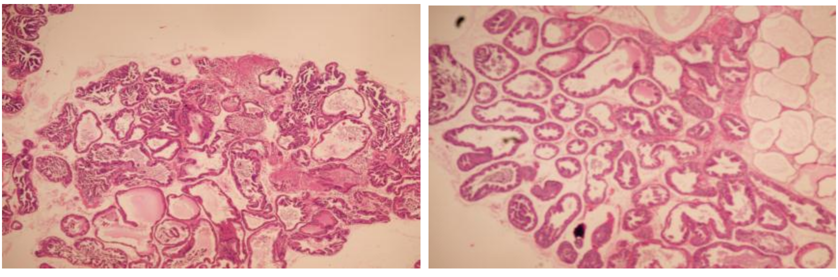
Ảnh 3.11. Lô 1: Ảnh vi thể TTL bình thường (chuột số 2) (HE x 100)
Hình ảnh tuyến tiền liệt chuột lô chứng (tiêm dầu oliu và uống nước lọc) có cấu trúc tuyến và mô kẽ bình thườn

+ Ở lô 2: gây mô hình (tiêm testosterol và uống bisphenol A) có sự phì đại rõ.



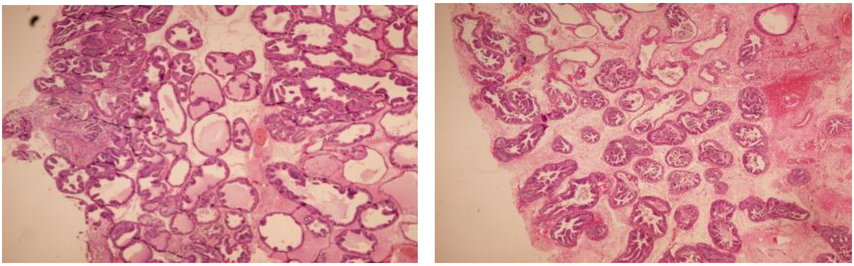
Ảnh 3.12. Lô 2: Ảnh vi thể tuyến tiền liệt phì đại rõ (chuột số 9) (HE x 100)
Ống tuyến tăng sản với các túi tuyến giãn rộng, tế bào biểu mô thấp dẹt

+ Ở lô 3: chứng dương (gây mô hình và uống dutasterid): Hình ảnh TTL giảm tăng sinh nhiều so với lô 2:



Ảnh 3.13. Lô 3: Ảnh vi thể tuyến tiền liệt (chuột số 3) (HE x 100)
Hình ảnh tuyến tiền liệt tăng sinh giảm hơn so với chuột lô 2

+ Ở lô 4 và 5 (gây mô hình và uống "Tiền liệt HC"): hình ảnh tuyến bình thường (Ảnh 3.14):

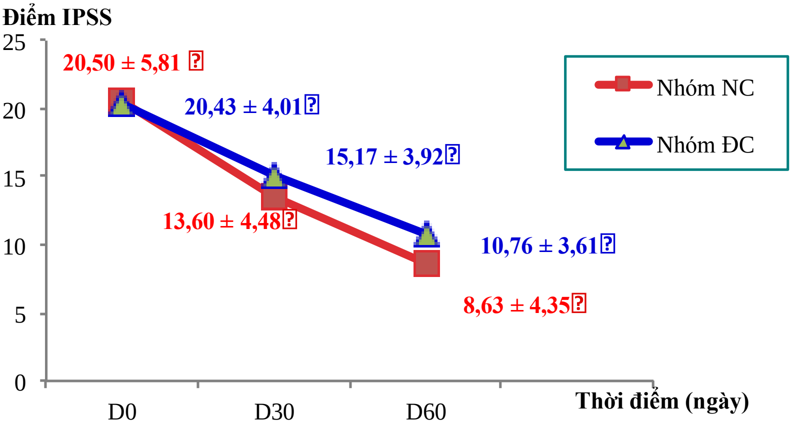


Ảnh 3.14. Lô 4: Ảnh vi thể tuyến tiền liệt bình thường (chuột số 5) (HE x 100)
Số lượng tuyến bình thường, lòng tuyến hầu hết không có dịch tiết, tế bào không tăng sinh, không thoái hoá, mô đệm không tăng sinh, không xung huyết

3.2. Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng

3.2.1. Hiệu quả điều trị TSLT-TTL của cốm "Tiền liệt HC"

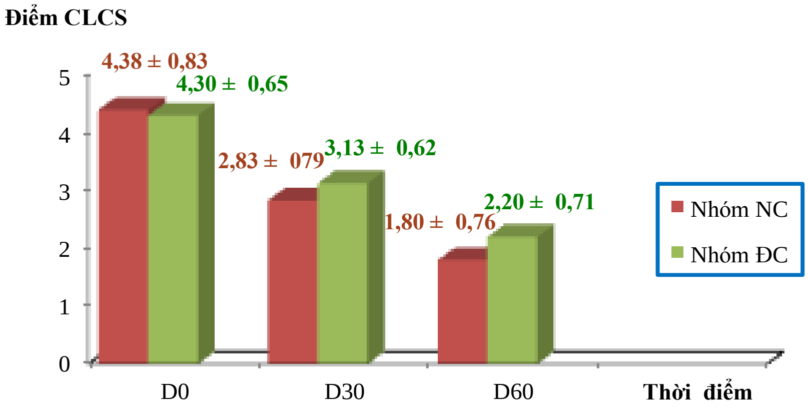
**** Biến đổi điểm IPSS sau điều trị***



Biểu đồ 3.7. Thay đổi Điểm IPSS trung bình trước và sau điều trị

Nhận xét: Điểm IPSS cả 2 nhóm giảm dần sau điều trị. Sau 1 tháng điểm IPSS giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên, sau 2 tháng điều trị nhóm NC giảm điểm IPSS nhiều hơn nhóm ĐC, sự khác biệt giữa 2 nhóm lúc này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

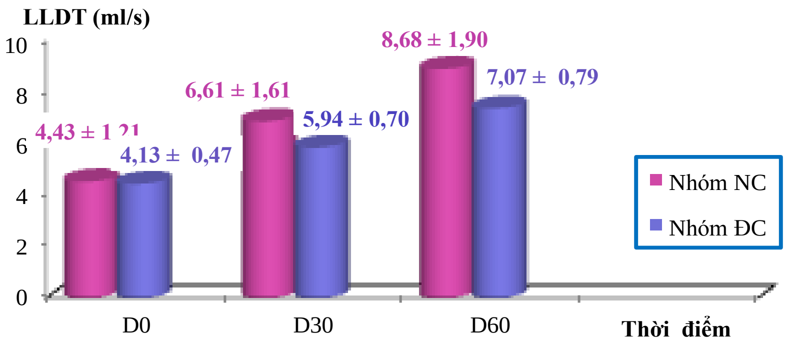
**** Biến đổi về điểm chất lượng cuộc sống (CLCS) sau điều trị***



Biểu đồ 3.8. Sự thay đổi điểm CLCS trung bình trước và sau điều trị

Nhận xét: Sau 1 và 2 tháng điều trị, điểm CLCS ở cả 2 nhóm đều cải thiện so với trước điều trị (p<0,01). Ở D30, điểm CLCS giữa 2 nhóm không khác biệt (p>0,05), ở D60 nhóm NC cải thiện tốt hơn (p < 0,05).

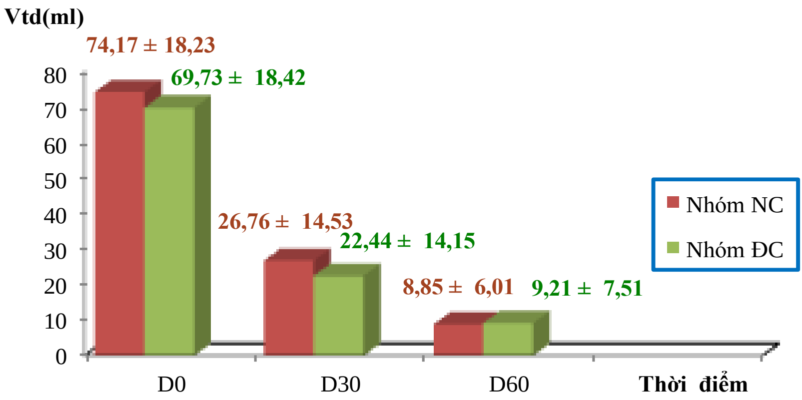
**** Thay đổi về lưu lượng dòng tiểu***



Biểu đồ 3.9. Lưu lượng dòng tiểu trung bình trước và sau điều trị

Nhận xét: LLDT của 2 nhóm đều tăng sau điều trị (p < 0,01) và của nhóm NC cao hơn nhóm ĐC ở cả D30 và D60 đều (p < 0,05).

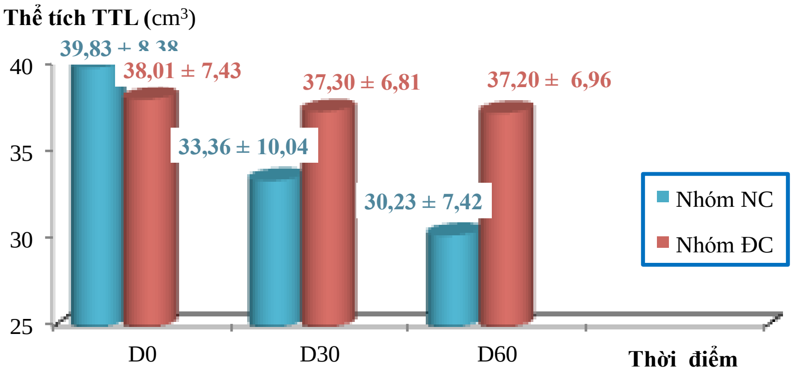
*** Biến đổi thể tích nước tiểu tồn dư trước và sau điều trị**



Biểu đồ 3.10. Sự thay đổi thể tích nước tiểu tồn dư trước và sau điều trị

Nhận xét: Sau 1 tháng và 2 tháng điều trị, thể tích nước tiểu tồn dư trung bình ở từng nhóm giảm có ý nghĩa thống kê với p < 0,01 và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với p > 0,05.

*** Thể tích tuyến tiền liệt trước và sau điều trị**



Biểu đồ 3.11. Thể tích tuyến tiền liệt trung bình trước và sau điều trị

Nhận xét: Sau điều trị, thể tích tuyền tiền liệt của nhóm NC đã giảm có ý nghĩa thống kê với p < 0,01.

**** Kết quả điều trị các triệu chứng theo YHCT***

Bảng 3.26: Diễn biến các triệu chứng theo YHCT trước và sau điều trị

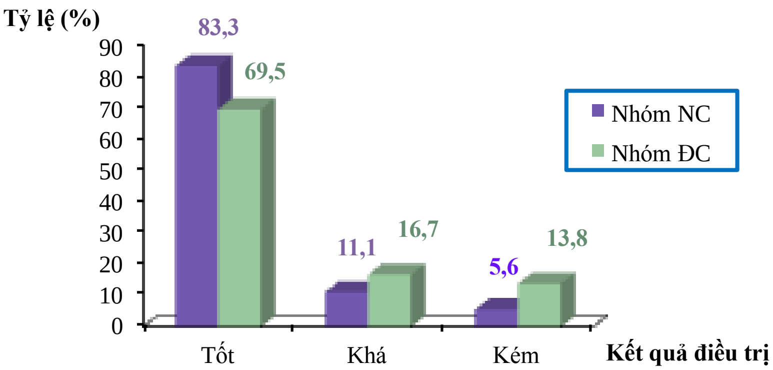
Nhóm / Triệu chứng	Nhóm NC (n = 36)		Nhóm ĐC (n = 36)		p 2 nhóm
	D_0 n (%)	D_{60} n (%)	D_0 n (%)	D_{60} n (%)	
Tiểu đêm (≥3lần/đêm)	30(83,3%)	1(2,8%)	29(80,6%)	5(13,9%)	0,089
Cảm giác tiểu không hết	31(86,1%)	7(19,4%)	28(77,8%)	6(16,7%)	0,250
Đi tiểu gấp	19(52,8%)	6(16,7%)	18(50,0%)	4(11,1%)	1,00
Tay chân lạnh	16(44,4%)	2(5,6%)	12(33,3%)	9(25,0%)	0,01
Đau lưng	21(58,3%)	5(13,9%)	18(50,0%)	14(38,9%)	0,01
Ngủ kém	24(66,7,0%)	5(13,9%)	25(69,4%)	14(38,9%)	0,01
Mạch trầm nhược	26(72,2%)	9(25,0%)	24(66,7%)	20(55,6%)	0,001

Nhận xét: Sau điều trị, triệu chứng đi tiểu đêm nhiều lần ở nhóm NC chỉ còn 1 bệnh nhân; nhóm ĐC còn 5 bệnh nhân.

Các triệu chứng đi tiểu gấp, cảm giác tiểu chưa hết đều được cải thiện sau điều trị với p < 0,01 và tương đương nhau ở 2 nhóm (p > 0,05).

Các triệu chứng của YHCT như đau lưng, tay chân lạnh, mạch trầm nhược được cải thiện ở nhóm NC tốt hơn nhóm ĐC (p< 0,05).

**** Đánh giá kết quả chung***



Biểu đồ 3.12. Kết quả điều trị chung

Nhận xét: Kết quả tốt của nhóm NC là 83,3% và nhóm ĐC là 69,5%; kết quả kém ở nhóm NC là 5,6% và nhóm ĐC là 13,8%; kết quả điều trị của nhóm NC cao hơn nhóm ĐC, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.2. Các tác dụng không mong muốn của thuốc

**** Trên lâm sàng***

Bảng 3.32. Các TDKMM trên lâm sàng ở bệnh nhân nghiên cứu

Nhóm / TDKMM	Nhóm NC (n=36)		Nhóm ĐC (n= 36)	
	n	Tỷ lệ%	n	Tỷ lệ%
Mẩn ngứa, dị ứng	0	0	0	0
Chóng mặt	0	0	2	5,5
Rối loạn tiêu hoá	0	0	1	2,8
Đầy bụng	1	2,8	0	0
Mất ngủ	0	0	0	0

Nhận xét: Nhóm NC không có bệnh nhân nào có biểu hiện mẩn ngứa dị ứng hay chóng mặt, rối loạn tiêu hoá, chỉ có 1 bệnh nhân có cảm giác đầy bụng sau khi uống thuốc trong 3 ngày đầu. Nhóm ĐC có 1 bệnh nhân bị rối loạn tiêu hoá và 2 bệnh nhân bị chóng mặt.

**** Một số chỉ số huyết học và sinh hoá trước và sau điều trị:***

Sau 2 tháng điều trị, cả thuốc NC và cả thuốc ĐC không làm ảnh hưởng đến số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và hemoglobin, không làm ảnh hưởng đến chức năng gan, thận, sự khác biệt về hàm lượng Ure, Creatinin, AST, ALT trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê. Các thông số xét nghiệm nước tiểu cũng không thay đổi với $p > 0,05$.

Chương 4
BÀN LUẬN

4.1. Về độc tính và tác dụng của cốm Tiền liệt HC trên thực nghiệm

4.1.1. Độc tính cấp và độc tính bán trường diễn

Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của thuốc cho thấy chưa xác định được LD_{50} của cốm “Tiền liệt HC” theo đường uống trên chuột nhắt trắng và không thấy xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần đầu và trong suốt 7 ngày sau uống thuốc.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn cho thấy cốm "Tiền liệt HC" không gây ảnh hưởng tới tình trạng chung và thể trọng của thỏ, không ảnh hưởng tới các chỉ số huyết học, chức năng gan, thận thỏ, không gây huỷ hoại tế bào gan, thận trên xét nghiệm và mô bệnh học. Kết quả nghiên cứu cũng phù hợp vì các vị thuốc trong bài đều có nguồn gốc từ thảo mộc, đã được nhân dân ta cũng như một số nước Đông Nam Á sử dụng từ lâu đời để làm thuốc uống và khi dùng trên thực tế cũng cho thấy không gây ra những tác dụng không mong muốn trên lâm sàng. Kết quả nghiên cứu này đã khẳng định thêm về sự an toàn của thuốc nghiên cứu.

4.1.2. Tác dụng chống viêm trên thực nghiệm

Trên mô hình gây viêm cấp phù chân chuột, cốm "Tiền liệt HC" 19,6g và 39,2g dược liệu/kg có xu hướng làm giảm phù so với chứng, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$) (Bảng 3.13). Trên mô hình gây viêm màng bụng, Tiền liệt HC liều 19,6g và 39,2g/kg có tác dụng làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm. Ở liều 39,2g/kg, TLHC làm giảm thể tích dịch rỉ viêm ($p< 0,01$) nhưng liều 19,6g/kg thì không có tác dụng này ($p>0,05$), (Biểu đồ 3.1).

Tác dụng chống viêm của cốm "Tiền liệt HC" là do một số vị thuốc trong bài thuốc có tác dụng chống viêm đã được nghiên cứu và chứng minh như Ngưu tất, Quế chi, Đào nhân. Tuy nhiên chúng tôi thấy cốm có tác dụng chống viêm yếu. Điều này có thể lý giải được vì trong bài thuốc nghiên cứu của chúng tôi, không có những vị thuốc chống viêm chủ đạo - các vị thuốc thanh nhiệt trừ thấp giải độc, khác với nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân về bài thuốc Tiền liệt thanh giải, với thành phần chủ đạo là thanh nhiệt trừ thấp giải độc như Hoàng bá, Thương truật, Bạch hoa xà nên có tác dụng chống viêm cấp tốt hơn. Chính vì vậy, ứng dụng điều trị có khác nhau, Tiền liệt thanh giải có tác dụng tốt với bệnh nhân TSLT-TTL thể thấp nhiệt, còn bài thuốc của chúng tôi không lựa chọn thể bệnh này. Ở liều cao, TLHC thể hiện tác dụng chống viêm tốt hơn

(Biểu đồ 3.1), kết quả này cũng gợi ý nếu trong quá trình điều trị, bệnh nhân xuất hiện những viêm nhiễm cấp tính ở đường tiết niệu thì có thể xem xét tăng liều thuốc mà không cần đổi thuốc khác.

Trên mô hình gây viêm mạn tính cho thấy cốm "Tiền liệt HC" ở cả 2 liều 28g/kg và 56g/kg/ngày đều có tác dụng chống viêm mạn thể hiện qua tác dụng làm giảm trọng lượng khối u so với lô chứng ($p < 0,01$), tương đương với methylprednisolon liều 20mg/ ($p > 0,05$) (Bảng 3.14). Đây là tác dụng dược lý rất có ý nghĩa vì có thể dùng thuốc trong điều trị các bệnh lý mà có kèm quá trình viêm mạn tính.

4.1.3. Về tác dụng của cốm Tiền liệt HC trên mô hình tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt trên thực nghiệm

Cốm Tiền liệt HC liều 19,6g/kg và 39,2g/kg/ngày đều làm giảm trọng lượng TTL so với lô mô hình ($p < 0,05$) (bảng 3.17), tương đương với lô dùng Dutasterid ($p > 0,05$). Trong thành phần cốm "Tiền liệt HC" có các vị thuốc hoạt huyết tán kết như Đào nhân, Vương bất lưu hành, Ngưu tất, Quế chi. Nghiên cứu về tác dụng dược lý cho thấy các vị thuốc này có khả năng ức chế sự phát triển của các tế bào khối u. Tinh dầu quế chứa cinnamaldehyd có tác dụng diệt khuẩn. Tinh dầu quế và cao quế còn có tác dụng chống chứng huyết khối, chống viêm. Cinnamaldehyd trong tinh dầu quế ức chế sự phát triển của khối u ở chuột nhắt trắng. Polysaccarid của Vương bất lưu hành có tác dụng ức chế nhiều loại tế bào khối u đã được cấy ghép trên chuột, làm tăng cường phản ứng miễn dịch của chuột đã cấy ghép khối u. Trong YHCT, Đào nhân, Vương bất lưu hành, Ngưu tất có tác dụng hoạt huyết hoá ứ; Lệ chi hạch, Tạo giác thích tán kết, nhuyễn kiên giúp hoạt huyết tiêu trừ khối tích trệ, làm mềm và nhỏ u cục, chính vì vậy mà bài thuốc đã có hiệu quả rất rõ rệt trong việc ức chế sự phát triển của khối TSLT-TTL trên thực nghiệm. Kết quả này rất có ý nghĩa, giúp cho nghiên cứu tiếp theo trên lâm sàng ở bệnh nhân TSLT-TTL. Hơn nữa, hiệu quả ức chế tăng sinh TTL ở lô dùng liều trung bình và lô dùng liều cao là tương đương nhau ($p > 0,05$), điều này góp phần quan trọng trong việc lựa chọn liều dùng thuốc trên lâm sàng.

4.2. Về hiệu quả điều trị của Tiền liệt HC trên bệnh nhân TSLT-TTL

4.2.1. Sự thay đổi mức độ rối loạn tiểu tiện theo thang điểm IPSS

Sau 2 tháng điều trị, điểm IPSS trung bình của nhóm NC giảm còn 8,63 ± 4,35 điểm, nhóm ĐC còn 10,76 ± 3,61 điểm, khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$. Kết quả nghiên cứu chứng tỏ cốm Tiền liệt HC và Xatral đều có tác dụng cải thiện triệu chứng RLTT và Tiền liệt HC cải thiện tốt hơn. Theo biện chứng của YHCT trong TSLT-TTL, thận hư, huyết ứ đàm kết là nguyên nhân căn bản của bệnh, điều trị cần bổ thận, tăng khí hoá bàng quang, bên cạnh đó phải nhuyễn kiên tán kết, làm tiêu nhỏ khối tích tụ. Cốm "Tiền liệt HC" được xây dựng trên cơ sở lý luận của YHCT kết hợp với những hiểu biết về nguyên nhân, bệnh sinh theo YHHĐ, thành phần bài thuốc ngoài các vị bổ thận còn có các vị thuốc hoạt huyết hoá ứ, nhuyễn kiên, làm mềm và thu nhỏ khối tích tụ, chính vì vậy mà hiệu quả cải thiện các rối loạn tiểu tiện được tối đa nhất. Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của Trần Lập Công dùng "Trà tan Thuỷ Long" điều trị TSLT-TTL, điểm trung bình IPSS giảm từ 20,63 ± 5,12 điểm xuống còn 9,52 ± 3,88 điểm và nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân dùng cốm Tiền liệt thanh giải điều trị TSLT-TTL, điểm IPSS giảm từ 24,32 ± 5,23 điểm xuống còn 8,84 ± 3,58 điểm. Kết quả của chúng tôi cao hơn của Nguyễn Thị Tú Anh dùng bài Thận khí hoàn gia vị thanh nhiệt giải độc (Kim ngân hoa) điều trị TSLT-TTL, điểm IPSS từ 21,0 ± 5,97 xuống 11,7 ± 4,46 điểm. Có thể là do bài Thận khí hoàn có tác dụng ôn bổ thận dương, thông tiện, gia Kim ngân hoa để thanh nhiệt mà không tác dụng trực tiếp vào khối TSLT-TTL để làm nhỏ khối, do đó các triệu chứng cải thiện kém hơn.

4.2.2. Sự cải thiện điểm chất lượng cuộc sống sau điều trị

Biểu đồ 3.8 cho thấy điểm CLCS trung bình của cả hai nhóm đều được cải thiện sau 1 tháng và 2 tháng điều trị ($p<0,01$). Điểm CLCS giữa hai nhóm sau điều trị 1 tháng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) nhưng khi kết thúc điều trị điểm CLCS của nhóm NC cải thiện tốt hơn nhóm ĐC ($p<0,05$). Kết quả nghiên cứu cũng phù hợp vì bài thuốc có tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng về RLTT cho bệnh nhân do đó sẽ làm thay đổi điểm CLCS bởi thang điểm CLCS thực chất biểu hiện sức chịu đựng của bệnh nhân đối với các RLTT hiện tại do TSLT-TTL gây ra. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự của Trần Quang Minh dùng Tadimax điều trị TSLT-TTL, sau 2 tháng điều trị, điểm CLCS trung bình cải thiện từ 3,7 ± 0,8 điểm xuống còn 2,2 ± 0,8 điểm.

4.2.3. Thay đổi về lưu lượng dòng tiểu trước và sau điều trị

LLDT trung bình của nhóm NC tăng từ 4,43 ± 1,21 ml/s lên 8,68 ± 1,90 ml/s; nhóm ĐC tăng từ 4,13 ± 0,47 ml/s lên 7,07 ± 0,79 ml/s sau 2 tháng điều trị (Biểu đồ 3.9). Sự cải thiện LLDT của 2 nhóm đều có ý nghĩa với $p < 0,01$ và của nhóm NC cao hơn nhóm chứng ở thời điểm sau 2 tháng điều trị ($p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân, LLDT của bệnh nhân tăng từ 2,75 ± 1,66 ml/giây lên 9,25 ± 7,46ml/giây sau 2 tháng điều trị. Điều này có thể là do nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân tập trung vào những bệnh nhân thuộc thể thấp nhiệt (đang có viêm cấp) nên hiệu quả cải thiện LLDT rõ rệt hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Trần Lập Công và Nguyễn Bá Quế, có thể là do thành phần bài thuốc của các tác giả trên chỉ tập trung vào các vị thuốc hoạt huyết hoá ứ, tập trung làm nhỏ khối u mà ít để ý đến các vị bổ thận khí hoá bàng quang để làm tăng lưu lượng dòng tiểu.

4.2.4. Biến đổi thể tích nước tiểu tồn dư trước và sau điều trị

Hiệu quả giảm thể tích nước tiểu tồn dư của nhóm NC so với nhóm ĐC khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (Biểu đồ 3.10). Về cơ chế tác động của thuốc, Xatral có tác dụng cải thiện RLTT trong TSLT-TTL do thuốc làm giảm co thắt cơ trơn cổ bàng quang. Còn cốm “Tiền liệt HC” có tác dụng ôn bổ thận dương, có Quế chi tăng cường khí hoá bàng quang cùng với Trạch tả, Xa tiền tử, Ngưu tất lợi niệu thông lâm, làm tiểu tiện được thông lợi nên làm giảm thể tích nước tiểu tồn dư.

4.2.5. Biến đổi thể tích tuyến tiền liệt trước và sau điều trị

Sau điều trị, thể tích TTL ở nhóm NC giảm rõ rệt so với nhóm ĐC, sự khác biệt này có ý nghĩa với $p< 0,05$. Ở nhóm dùng Xatral, không có sự thay đổi về thể tích TTL trước và sau điều trị. Điều này hoàn toàn phù hợp với cơ chế tác dụng của Xatral là một thuốc làm giãn cơ trơn ở cổ bàng quang theo cơ chế ức chế thụ thể α1-adrenergic. Các khối u theo YHCT thường là do đàm kết huyết ứ. Trong thành phần cốm "Tiền liệt HC" có Đào nhân, Vương bất lưu hành, Ngưu tất có tác dụng hoạt huyết; Lệ chi hạch, Tạo giác thích có tác dụng tán kết, nhuyễn kiên - là các vị thuốc hoạt huyết tán kết mạnh giúp cho việc hành khí hoạt huyết tiêu trừ các khối tích trệ trong cơ thể, làm mềm và nhỏ u cục, do đó có tác dụng làm nhỏ khối tăng sinh của TTL. Kết quả của chúng tôi tương tự một số nghiên cứu khác như của Nguyễn Thị Tân có thể tích TTL giảm từ 43,54 ± 18,74g xuống 31,15 ± 16,59cm^3 sau 2 tháng điều trị; nghiên cứu của Trần Quang Minh sau 2 tháng điều trị, thể tích tuyến tiền liệt giảm được từ 38,1 ± 13,1 cm^3 xuống còn 30,3 ± 13,1 cm^3.

4.2.6. Kết quả điều trị các triệu chứng theo YHCT

Sau điều trị, các triệu chứng như tiểu không hết, tiểu gấp đều được cải thiện tốt ở cả 2 nhóm. Triệu chứng tiểu đêm nhiều lần được cải thiện tốt hơn ở nhóm NC tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$). Nhóm điều trị bằng cốm "Tiền liệt HC" đã cải thiện đáng kể một số triệu chứng bệnh theo y học cổ truyền như đau lưng, tay chân lạnh, ngủ kém mạch trầm nhược tốt hơn nhóm dùng Xatral. Như vậy, ngoài tác dụng cải thiện triệu chứng rối loạn tiểu tiện, Tiền liệt HC còn có tác dụng nâng cao thể trạng cho người bệnh, làm bệnh nhân khoẻ lên, đỡ đau lưng, ngủ ngon hơn, góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

4.2.7. Về kết quả điều trị chung

Biểu đồ 3.12 cho thấy sau 2 tháng điều trị nhóm NC có tỷ lệ kết quả tốt là 83,3%; khá 11,1%; kém 5,6%. Ở nhóm ĐC, tỷ lệ đạt kết quả tốt là 69,5%, khá 16,7%, 13,8%. Kết quả của nhóm NC tốt hơn so với nhóm ĐC ($p< 0,05$). Kết quả nghiên cứu của tôi tương đương nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân điều trị bằng Tiền liệt thanh giải, sau 2 tháng có kết quả khá và tốt đạt 97,26% và nghiên cứu của Trần Lập Công khi điều trị bằng trà tan Thuỷ long có kết quả khá và tốt đạt 87,2%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cốm Tiền liệt HC được xây dựng trên bài Tế sinh thận khí thang, lấy bổ thận tăng cường khí hoá bàng quang làm gốc với các vị thuốc Thỏ ty tử, Sơn thù, Ngưu tất, Quế chi, dùng với Hoài sơn để bổ khí kiện tỳ giúp cho chức năng của thận được củng cố, cùng các vị thuốc lợi niệu thông lâm như Xa tiền tử, Ý dĩ để chữa chứng trạng điển hình là tiểu tiện không thông, gia thêm các vị hoạt huyết hoá ứ, nhuyễn kiên tán kết như Đào nhân, Lệ chi hạch, Tạo giác thích, Vương bất lưu hành để làm nhỏ khối tích trệ. Đây là bài thuốc công bổ kiêm trị theo YHCT, vừa có tác dụng bổ thận khí hoá bàng quang, vừa lợi niệu thông lâm, vừa có tác dụng hoạt huyết tán kết, nhờ đó mà bài thuốc đã phát huy tác dụng tốt.

4.3. Về tác dụng không mong muốn của thuốc

Qua theo dõi các bệnh nhân dùng cốm “Tiền liệt HC”, không có bệnh nhân nào có biểu hiện chóng mặt, hoa mắt, mệt mỏi… Số đo huyết áp của các bệnh nhân ổn định. Không có bệnh nhân nào có biểu hiện mẩn ngứa hay dị ứng thuốc. Không có bệnh nhân nào phải dừng thuốc trong quá trình điều trị. Không thấy ảnh hưởng đến các chỉ số về huyết học, chức năng gan thận. Điều này cũng phù hợp vì các vị thuốc có trong bài đã được nhân dân ta sử dụng từ rất lâu đời để làm thuốc chữa bệnh, chứng minh kết quả nghiên cứu về độc tính cấp và bán trường diễn trên thực nghiệm và trên thực tế sử dụng thuốc YHCT trên lâm sàng, bệnh nhân uống thuốc YHCT trong khi điều trị tại bệnh viện thường không gặp các tác dụng ngoại ý. Điều này chứng tỏ thuốc và quá trình bào chế thuốc đảm bảo an toàn.

KẾT LUẬN

1. Độc tính và tác dụng dược lý của cốm “Tiền liệt HC”

- Cốm Tiền liệt HC không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 225,02gam dược liệu/kg. Chưa xác định được LD_{50} trên chuột nhắt trắng. Cốm “Tiền liệt HC” không gây độc tính bán trường diễn trên thỏ ở liều 8,4g và 25,2g dược liệu/kg/ngày trong 12 tuần liên tục.

- Cốm Tiền liệt HC có tác dụng chống viêm cấp thông qua làm giảm thể tích dịch rỉ viêm ở liều 39,2g dược liệu/kg; Ở liều 19,6g và 39,2g dược liệu/kg/ngày làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm; có tác dụng chống viêm mạn tính trên mô hình gây u hạt thực nghiệm ở liều 28g và 56g dược liệu/kg/ngày, tương đương với methylprednisolon 20mg/kg.
- Cốm Tiền liệt HC liều 19,6g và 39,2g dược liệu/kg/ngày làm giảm có ý nghĩa thống kê trọng lượng tuyến tiền liệt trên mô hình gây TSLT-TTL.

2. Hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn của cốm "Tiền liệt HC" trên bệnh nhân TSLT-TTL thể thận khí hư

- Cốm Tiền liệt HC cải thiện tốt các triệu chứng RLTT trên bệnh nhân TSLT-TTL thể thận khí hư, làm giảm điểm IPSS trung bình từ 20,50 ± 5,81 còn 8,63 ± 4,35 điểm và cải thiện điểm CLCS trung bình từ 4,38 ± 0,83 điểm về 1,80 ± 0,76 điểm, khác biệt có ý nghĩa so với nhóm ĐC ($p < 0,05$).
- Cốm Tiền liệt HC làm tăng lưu lượng dòng tiểu từ 4,43 ± 1,21 ml/s lên 8,68 ± 1,90 ml/s; làm giảm thể tích nước tiểu tồn dư trung bình từ 74,17 ± 18,23ml xuống 8,85 ± 6,01ml sau 2 tháng điều trị và tương đương với nhóm ĐC.
- Cốm Tiền liệt HC làm giảm thể tích TTL từ 39,83 ± 8,38cm^3 xuống còn 30,23 ± 7,42cm^3 sau 2 tháng điều trị, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và khác biệt so với nhóm ĐC.
- Hiệu quả điều trị chung trên bệnh nhân TSLT-TTL thể thận khí hư là Tốt: 83,3%; Khá 11,1%; Kém 5,6%.
- Cốm Tiền liệt HC không gây tác dụng không mong muốn trên lâm sàng cũng như cận lâm sàng đối với bệnh nhân TSLT-TTL.

KIẾN NGHỊ VÀ ĐỀ XUẤT

- Tiếp tục nghiên cứu bài thuốc với số lượng bệnh nhân lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn.
- Nghiên cứu mở rộng trên thể bệnh khác theo y học cổ truyền (thể khí trệ huyết ứ) của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.

INTRODUCTION

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is common disease in middle-aged men, which affected to their life quality. In USA, 70% of men with ages from 60 to 69 years old and 80% of men with ages over 70 years old have been got BPH. In Vietnam, the research of Tran Duc Tho and Do Thi Khanh Hy in 1345 men with ages over 45 years old showed that 61.2% of them had BPH and this rate will be increased by age. BPH causes urination disorder and blocking urine track, which causes retension, urine track infection, concretion in urinary bladder, renal failure.

Almost of BPH patients want to get medical therapy, advoiding surgery. Anti-α1 adrenergic, inhibiting 5-ARI medication were used broadly, but they also cause some side effects, such as dizziness, low blood pressure, changing PSA concentration, breast inflammation. “Tien liet HC” was produced by traditionl medicine theory about the pathogenesis of BPH. Component of “Tien liet HC” is herbal plants, which has the effect of tonifying kidney, dominating water metabolism, regularizing blood and breaking stagnation. So it is good for treating BPH. Up to now, there has not been any research about this remedy. We did this research aim to inherit, preserve, and develop traditional medicine, and finding out new herbal remedies, which have good and safe effect for treating BPH. The research has 2 purposes:

1. ***Study the acute and chronic toxicity of “Tien liet HC” remedy; anti-inflammation and reducing BHP volume effects of this remedy in experimental animals.***
2. ***Assess therapeutical and side effects of “Tien liet HC” in the patients with Qi-renal failure.***

NEW CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

Scientific value

The research is based on a modified ancient traditional remedy with traditional and modern medicine theory about the physiopathology of BPH. We use a morden technology to produce this medicine and it was undergone sub-clinical and clinical trials. So, clinicians have another effective and safe medicine for treating BPH.

Practical value

BPH is common disease in old men. The thesis provided scientific evidence about toxicity, anti-inflammation and inhibiting prostatic hyperplasia effect of “Tien liet HC” in experimental model and clinic.

New contributions

- ***The toxicity of “Tien liet HC”***

- “Tien liet HC” has no toxicity with dosage of 225.02g per kg body weight of house mice. However, LD_{50} in white house mice by Litchfield - Wilcoxon method has not been identified.

- Semi-chronic toxicity: “Tien liet HC” has no semi-chronic toxicity in rabbits with dosage of 8.4g and 25.2g per kg body weight per day after 12 consecutive weeks dringking.

- ***Anti-inflammation effect in experimental model***

“Tien liet HC” has anti-inflammation effect in white rats by reducing amount of inflammation succus and leucocytes.

“Tien liet HC” with dosage of 28g and 56g per kg body weight have anti-chronical inflammation effect in experimental granular tumour of white house mice. It is the same with the effect of methylprednisolon with dosage of 20mg per kg body weight.

- ***Inhibiting prostactic hyperplasia effect in experimental model***

“Tien liet HC” with dosage of 19.6g and 39.2g per kg body weight reduce the weight of prostage in experimental BPH mice significantly.

- ***In clinic***

- “Tien liet HC” improves the symptom of urinary disorders in BPH patients with Qi-renal failure. It reduces average IPSS point and improving average point of life quality. It increases urine flow. “Tien liet HC” reduces the volume of prostage from $39.83 \pm 8.38 cm^3$ to $30.23 \pm 7.42 cm^3$ after 2 months treatment. The difference is statistic significant ($p<0.05$).

- “Tien liet HC” has no side effect for the patients with BPH.

THESIS LAYOUT

The thesis consists of 139 pages. Introduction (2 pages); Chapter 1: Overview (39 pages); Chapter 2: Objects and methods (19 pages); Chapter 3: Results (39 pages); Chapter 4: Discussion (37 pages); Conclusion (2 pages). The thesis consists of 34 tables, 12 charts, 14 pictures, 2 drawings, 2 diagrams and 126 references (Vietnamese: 55, Chinese: 32 and English: 39).

Chapter 1
LITERATURE REVIEW

1.1. Literature review of BPH in modern medicine

1.1.1. Etiology and physiopathology

Etiology and physiopathology of BPH are controversial. However, there are 2 important factors, which are age and testosterone. Testosterone is not direct cause of BPH, but it is transformed to dihydrotestosteron (DHT) by 5α-reductase enzym, DHT stimulates the cell proliferation, which causes BPH. Men with age over 45 years have endocrine change: the level of testosterone in blood is decreased, it causes the level of oestrogen increased significantly. Which increase sensitivity of the receptor to DHT and cause BPH.

1.1.2. Treatment

Medical therapy is indicated in non-compliacation cases, the urinary disorder is from average to servere.

* *α1-adrenecgic blocker*: to dilate the smooth muscle of urinary bladder and urinary tract. Which increase urine flow. The side effects: dizzy, fatigue, dropping blood pressure, vomiting, headache.

* *5α-reductase inhibitants (5-ARI):* to prevent transforming testosterone to DHT. It reduces prostatic size. The side effects of this medication are impotent, pain in the chest, breast inflammation, decreasing amount of sperms and changing serum PSA level.

* *Herbal extracted medication:* herbal extracted medication is used broadly nowday, because of good effects in patients with BPH and no side effect.

Surgery is indicated when patients have recurrent urinary tract infection, acute urine retention, concretion in urinary bladder, dilated ureter by urine reflow, renal failure. There are some procedures, such as endoscopic surgery, microwave thermotherapy, laser and vascular intervention.

1.2. Literature review of BPH in traditional medicine

1.2.1. Etiology and Therapeutic theory

The symptoms of BPH are difficulty in urination, nocturnal polyuria,…In traditional medicine, it is named as “long be” (urine retention), “di nieu” (involuntary urination during sleep with dreams)…

The causative factor is insufficiency of the Qi in kidney and urinary bladder. The Qi-kidney failure and insufficient Qi in uninary bladder are leading causes of “long be”, “di nieu” in traditional medicine. The treatment aims to tonify kidney and the Qi of uninary bladder. Beside, the prostate is enlarged, it presses on ureter. Which are related to blood and fluid stagnation in low point. The low point is blocked, which causes urine retention. So, blood and fluid stagnation in the low point are important reasons to cause BPH. The therapeutic theory is draining blood and fluid stagnation.

When BPH patients feel painfull and hot in urination, there are concretions and blood in urine. They are in complicated stage. The reason is damp and heat stagnation in the low point. The therapeutic theory is to cool damp - heat in the low point.

1.2.2. Benign prostatic hyperplasia treatment by Traditional medicine

According to the traditional medicine theory of BPH and physiopathology of BPH by modern medicine, therapy of BPH has been given.

Renal failure, blood and fluid stagnation are etiology of BPH by traditional medicine. So, principle of BPH treatment is tonifying kidney, increasing bladder pulsate, breaking block, soften masses, destroying tumors.

The patients have complication, such as urinary infection, concretions in urinary bladder... The reason is damp and heat stagnation in the low point. Depending on the symptoms and signs (painfull and hot in urinating, concretions and blood in urine, urine retention), the added treatment is applied, such as cooling heat, pushing concreations, stop bleeding.

1.3. Overview of Remedy “Tien liet HC”

BPH is caused by insufficience of Qi in kidney and urinary bladder; the retagnation of blood and liquid in the low point. This theory was based on to make the remedy “Tien liet HC”. This remedy is composed of 12 herbal plants. It is modified from the remedy “Te sinh than khi phuong”, which has effect of tonifying and warming kidney; draining water. The remedy was modified, according to phisopathology of BPH in traditional and modern medicine. In this remedy, *Dioscorea persimilis Prain et Burk* and *Cornus Officinalis* have the effect of tonifying kidney; *Semen Cuscutae sinensis* strengthens Qi-kidney; *Ramulus Cinamoni* has the effect of diuretic and warming kidney; increasing bladder pulsate. *Semen Plantaginis* and *Semen Coisis*i, *Rhizoma Alismatis* have the effect of diuretic. *Semen Pruni* and *Fructus Ficipumilae* have the effect of draining blood and fluid stagnation. *Spina Gleditschae* has the effect of breaking the stagnation. The remedy has the effect of tonifying kidney, pulsating bladder, diuretic, improving the symptoms of urine retention, polyuria and nocturnal polyuria. The herbal plants have the effect of draining blood stagnation and breaking the stagnation, which soften and reduce the size of tumour. It releases the block caused by BPH.

Chapter 2
MATERIALS - SUBJECTS - METHODOLOGY

2.1. Materials

"Tien liet HC" – granunated medicine, package 20 g, which was made by Khang Minh joint stock pharmaceutical company with standardized quality of TCCS. One "Tien liet HC" package is composed of Dao nhan *(Semen Pruni)* 5g*;* Hoai son *(Tuber Dioscoreae persimilis)* 6g*;* Le chi hach *(Semen Litchi)* 6g*;* Nguu tat *(Radix Achyranthis bidentatae)* 6g*;* Que chi *(Ramunlus Cinnamomi)* 3g*;* Son thu *(Fructus Corni officinalis)* 5g*;* Tao giac thich *(Spina Gleditschae)* 6g*;* Tho ty tu *(Semen Cuscutae sinensis)* 6g*; Trach ta* (Rhizoma Alismatis) 5g; Vuong bat luu hanh *(Fructus Fici pumilae)* 6g*;* Xa tien tu *(Semen Plantaginis)* 6g*;* Y di *(Semen Coicis)* 10g.

2.2. Subjects

- In the experimental study: *Swiss* white house mice, *Newzealand White* rabit, *Wistar* rats are supplied by standardized experimental animal centers.

- In the clinical study: 76 patients, who were diagnosed with BPH. ***In morden medicine***: They had urinary disorders, IPSS point ≥ 8; life quality point ≥ 3; elarged prostate with characteristics of tender, smooth, well demarcation and painless. The volume of prostate was detected by ultrasound: $25cm^3 < V_{prostate} < 60cm^3$; volume < 100ml; PSA < 4 ng/ml. ***In traditional medicine:*** Qi-renal failure.

2.3. Methodology

- Acute toxicity research: by Litchfield – Wilcoxon method.

- Semi-chronic toxicity research: by the guidelines of WHO.

- ***Anti-inflammation research***: *Caused acute inflammation method:* Rat feet were caused edema by carrageenan and hydroperitoneum model. *Caused chronic inflammation method:* to cause granulome in white house mice by method of Ducrot, Julou et al.

- ***Benign prostatic hyperplasia model research:*** the model of Jian-Hui Wu et al: to cause benign prostatic hyperplasia in male white rats by testosteron combined with bisphenol A.

- *In clinical research:* open, clinical trial. To compare between before and after treatment, treatment group and control group. Selected patients are divided into 2 groups, according to the method of homogenous pairing of age and the degree of disease by IPSS. *Control group*: drinking Alfuzosin (Xatral) 5mg, 2 tablets per day for 60 days; *Treatment group*: drinking "Tien liet HC" package 20g, 2 packages per day for 60 days. The criterias of following and result access were the degree of urinary disorder by IPSS; CLCS index, number of nocturnal urination, medium urinary flow (LLDT), volume of prostate, volume of remain unine. Three drgees of result assess: good: IPSS point and CLCS decreased $\geq$ 50%, volume of remain urine decreased $\geq$ 50%; Average: IPSS and CLCS decreased $\geq$ 20% to < 50%, volume of remain urine decreased; bad: IPSS point and CLCS decreased < 20% or no change or increased; Following the side effects: digestive disorder, nausea, headache, dizzy, shock, insomnia, allergy,...To access the change of blood indexes (Erythocytes, leucocytes, plelets,...), liver function assay (ALT, AST), renal function assay (uremia, cretinemia, proteinemia, erythrocytes and leucocytes in urine).

2.4. Research places

- Experiment research: Pharmacology deparment, Hanoi medical university.
- Clinical research: The Internal department, National Institute of Traditional Medicine.

2.5. Data processing: The collected data is processed in accordance with biomedical statistical algorithms, using SPSS 18.0 software. The difference is statistic significant at $p < 0.05$.

Chapter 3
RESULTS

3.1. The results in experiment

3.1.1. Acute toxicity

White house mice were drunk “Tien liet HC” with increasing dosage to 225.02 g per kg body weight. After drinking the medication, all mice had been alive with good health and normal activity for 7 days following. However, LD_{50} of “Tien liet HC” had not been identified.

3.1.2. Semi-chronic toxicity

Rabits in 3 experimental groups had normal activity, bright eyes, smooth fur, dry feces. There were not toxicity in blood, liver and kidney after 6 weeks and 12 weeks consecutive using the medication with dosage of 8.4g and 25.2g per kg body weight. Hystopathology: *Macro-morphology:* No abnormal structure of heart, lung, liver, spleen, kidney, pancreas and digestive system of rabbits were found. There were not different micro-structure of liver and kidney between control and treatment group of rabbits.

3.1.3. Anti-inflammation effect of “Tien liet HC” in experiment

***** Anti-accute inflammation effect:

+ *In caused model of rat feet edema:*

Table 3.13. Anti-acute inflammation effect of "Tien liet HC" in caused model of rat feet edema

Group	**After 2 hours (V_1)**		**After 4 hours (V_2)**		**After 6 hours (V_3)**		**After 24 hours (V_4)**	
	Edema (%)	*Decreased (%)*	*Edema (%)*	*Decreased (%)*	*Edema (%)*	*Decreased (%)*	*Edema (%)*	*Decreased (%)*
Gr1: Control (n=10)	42.00 ± 12.19		51.22 ± 11.95		39.18 ± 7.98		12.10 ± 10.37	
Gr2: Aspirin (n=10)	11,87± 3.96	71.74%	16.96 ± 4.27	66.89%	21.15 ± 3.67	46.02%	10.15 ± 3.74	16.12%
p_{2-1}	<0.001		<0.001		<0.001		>0.05	
Gr3: TLHC 19.6g/kg (n=10)	30.39 ± 16.23	27.64%	45.56 ± 19.83	11.05%	33.80 ± 13.19	13.73%	11.00 ± 7.62	9.09%
p_{3-1}	>0.05		>0.5		>0.05		>0.05	
Gr4: TLHC 39.2g/kg (n=10)	35.22 ± 8.43	16.14%	43.67 ± 12.27	14.74%	35.84 ± 6.93	8.53%	10.37 ± 6.42	14.30%
p_{4-1}	>0.05		>0.05		>0.05		>0.05	

Remarks: The anti-inflammation effect was gained in both "Tien liet HC" dosages. But the difference is not statistic significant.

+ *In caused peritonitis rat model*

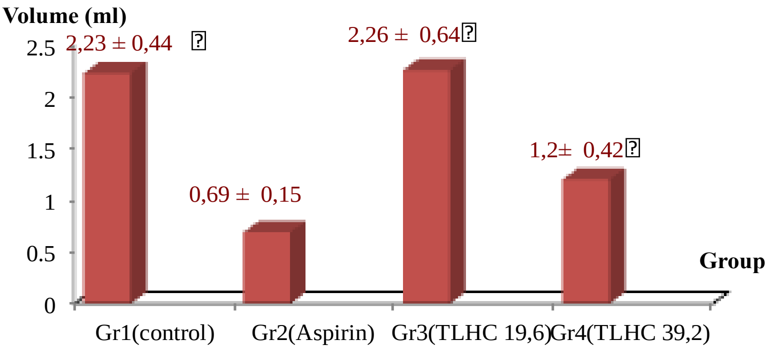


Chart 3.1. The effect of "Tien liet HC" on Volume of inflammation succus

Remarks: Tien liet HC with dosage of 39.2g per kg body weight has effect of reducing the volume of inflammation succus, with statistic significant difference ($p < 0.01$).

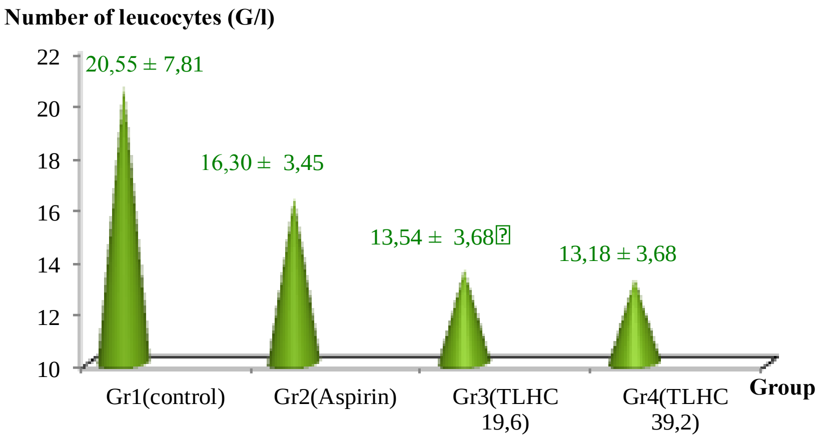


Chart 3.2. Number of leucocytes in inflammation succus.

Remarks: "Tien liet HC" with dosages of 19.6g and 39.2g per kg body weight reduce leucocytes in inflammation succus, compared with control group. The difference was statistic significant ($p < 0.05$).

* The effect of anti-chronic inflammation:

Table 3.14. The effect of Tien liet HC on granulome weight

Group	**Granulome Weight(mg)** ($\bar{x} \pm SD$)	**Reduced weight (%)**	**p_1**	**p_2**
Group 1: Control	64.75 ± 23.99			
Group 2: Methylprednisolon 20mg/kg	27.56 ± 10.79	57.44	< 0.001	
Group 3: Tien liet HC 28g/kg	28.38 ± 8.62	56.17	< 0.001	>0.05
Group 4: Tien liet HC 56g/kg	31.00 ± 8,47	51.12	< 0.01	>0.05

p_1: p compared with group 1; p_2: p compared with group 2

Remarks: "Tien liet HC" with both dosages reduced granulome weight, compared with control group. The difference was statistic significance ($p < 0.01$). The anti-inflammation effetc of Tien liet HC was the same with methylprednisolon 20 mg per kg body weight ($p > 0.05$).

3.1.4. The effect of Tien liet HC on experimental BPH model

Table 3.17. The weight of dried prostate

Group	**n**	**Weight of Dried Prostate ($\bar{X} \pm$ SD, g)**		
		Abbdominal lobe	**Anterior-lateral lobe**	**Total**
Group 1: Control	10	0.023 ± 0.002	0.019 ± 0.002	0.042 ± 0.004
Group 2: Model	10	0.045 ± 0.003	0.037 ± 0.003	0.082 ± 0.006
p_{2-1}		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Group 3: Dutasterid 25µg/kg	10	0.033 ± 0.005	0.019 ± 0.002	0.052 ± 0.006
p_{3-2}		< 0.05	< 0.001	< 0.05
Group 4: Tien liet HC 19,6g/kg	10	0.037 ± 0.004	0.021 ± 0.004	0.058 ± 0.007
p_{4-2} p_{4-3}		< 0.05 > 0.05	< 0.01 > 0.05	< 0.05 > 0.05
Group 5: Tien liet HC 39,2g/kg	10	0.033 ± 0.001	0.024 ± 0.003	0.057 ± 0.004
p_{5-2} p_{5-3}		< 0.05 > 0.05	< 0.05 > 0.05	< 0.05 > 0.05

Remarks : Tien liet HC with the both dosages reduced prostate volume in the abbdominal lobes, anterior-lateral lobes and total prostate volume, compared with the experimental model. The difference is statistic significant ($p < 0.05$). This effect was the same with the effect of using Dutasterid in control group ($p > 0.05$).

**** Histopathological images of prostate in experimental rats***

By 100 times magnified microscope:

+ In group 1: Control group : histological images of prostate in normal rat:

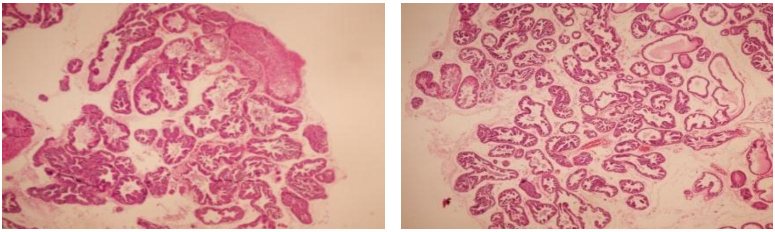


Figure 3.11. Group 1: Micromorphology of normal prostate (rat no.2) (HE x 100)

+ In group 2: BPH model (testosterol injection and drinking bisphenol A)

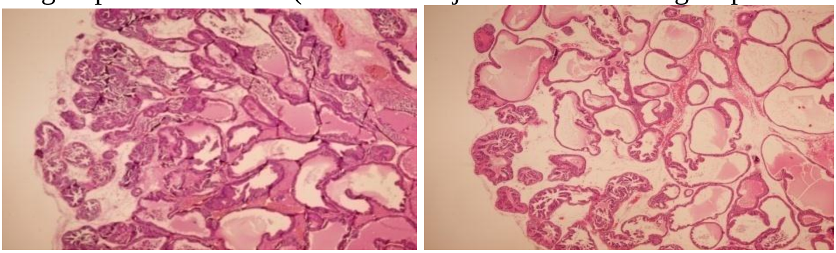


Figure 3.12. Group 2: Micromorphology of prostatic hyperplasia (rat no. 9) (HE x 100)

+ In group 3: Positive control group (caused model and drinking dutasterid): high prostatic hyperplasia (compared with group 2):

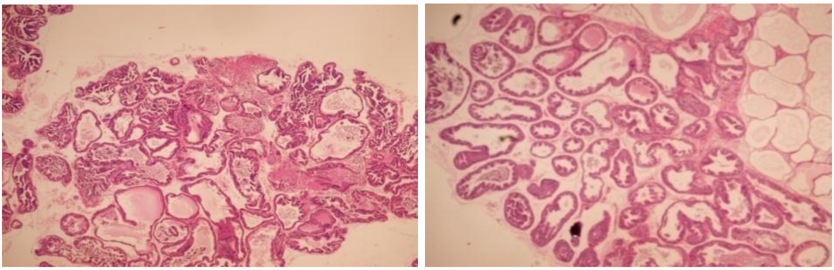


Figure 3.13. group 3: Micromorphology of prostate (rat no.3) (HE x 100)

+ In group 4 and 5 (caused model and drinking "Tien liet HC"): normal micromorphology of prostate (figure 3.14):

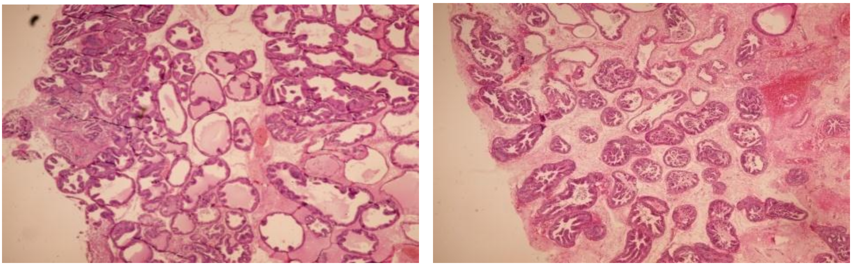


Figure 3.14. group 4: Normal morphology of prostate (rat no. 5) (HE x 100)

3.2. Results in Clinic

3.2.1. Treatment effect of Tien liet HC on BPH

**** Change of IPSS after treatment***

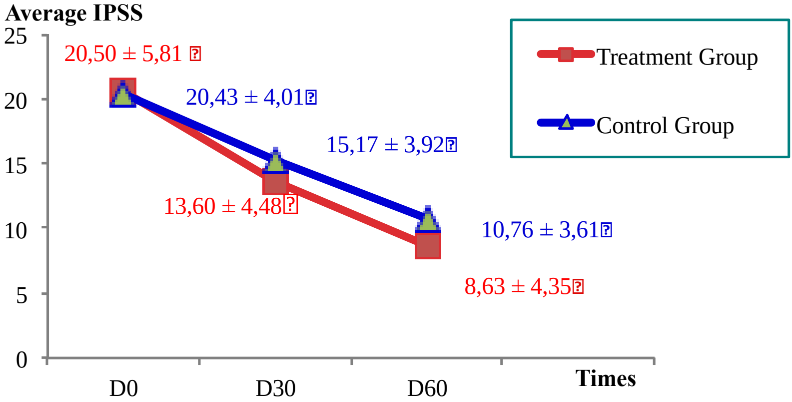


Chart 3.7. Change average IPSS after treatment

Remarks: IPSS in the both groups decreased after treatment. The difference of IPSS in 2 groups was not statistic significant after one month treatment ($p > 0.05$). However, the difference became statistic significant after two months, with $p < 0.05$.

**** Change of life quality index after treatment***

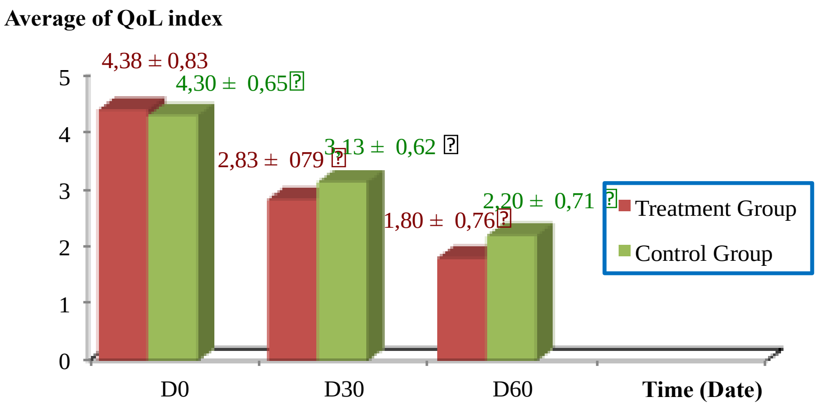


Chart 3.8. Change of average life quality index after treatment.

Remarks: The life quality index in both groups were improved one and 2 months postotherapeutically (p<0.01). The difference of life quality index between 2 groups was not statistic significant in D30 (p>0.05). In D60, the life quality index of treatment group was better than one in control group (p < 0.05).

**** Change in urine flow***

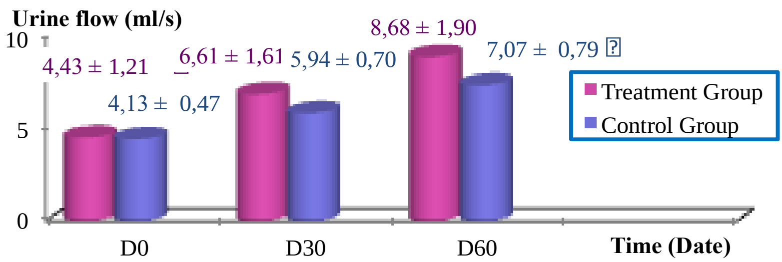


Chart 3.9. Average urine flow before and after treatment

Remarks: Urine flow in both groups was increased postotherapeutically (p < 0.01). Urine flow in treatment group was higher than one in control group in D30 and D60 (p < 0.05).

** Change of remain urine volume after treatment*

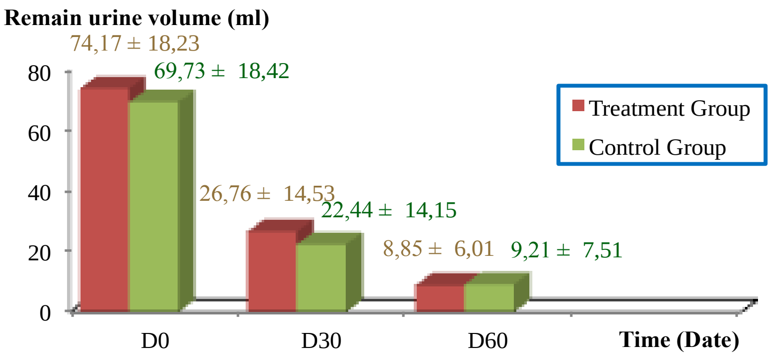


Chart 3.10. Change remain urine volume after treatment

Remarks: After one and two months treatment, average remain urine in each group was decreased statistic significantly ($p<0.01$). However, the difference between two groups was not statistic significant ($p>0.05$).

**** The volume of prostate before and after treatment***

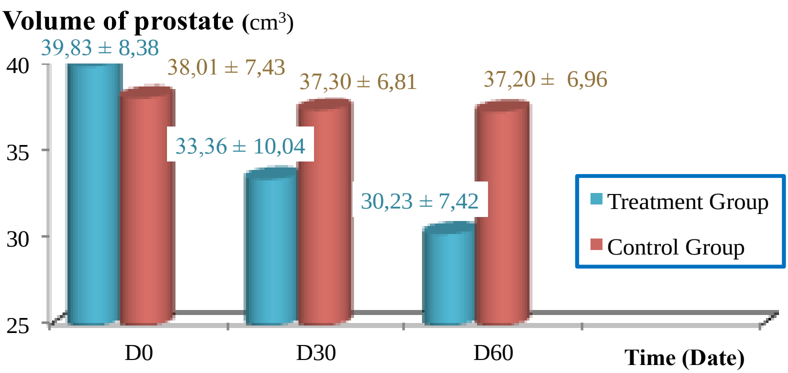


Chart 3.11. The average volume of prostate before and after treatment

Remarks: The volume of prostate in treatment group was decreased statistic significantly (< 0.01).

**** The results in traditional medicine***

Table 3.26: The symptoms of BPH by traditional medicine before and after treatment

Group / Symptoms	Treatment Group (n = 36)		Control group (n = 36)		p
	D_0 n (%)	D_{60} n (%)	D_0 n (%)	D_{60} n (%)	
≥ 3 times per night	30(83.3%)	1(2.8%)	29(80.6%)	5(13.9%)	0.089
Remain urine feeling	31(86.1%)	7(19.4%)	28(77.8%)	6(16.7%)	0.250
Uncontrollable urination	19(52.8%)	6(16.7%)	18(50.0%)	4(11.1%)	1.00
Cold limbs	16(44.4%)	2(5.6%)	12(33.3%)	9(25.0%)	0.01
Backache	21(58.3%)	5(13.9%)	18(50.0%)	14(38.9%)	0.01
Bad sleep	24(66.7%)	5(13.9%)	25(69.4%)	14(38.9%)	0.01
Weak and slow pulse	26(72.2%)	9(25.0%)	24(66.7%)	20(55.6%)	0.001

Remarks: There was one patient in treatment group and 5 patients in control group, who still had noctual polyuria. The symptoms of remain urine feeling and uncontrollable urination were the same in the both groups ($p>0.05$). The symptoms by traditional medicine, such as backache, cold limbs feeling… were improved in treatment group and better than in control group ($p< 0.05$).

**** Assessment the general resuls***

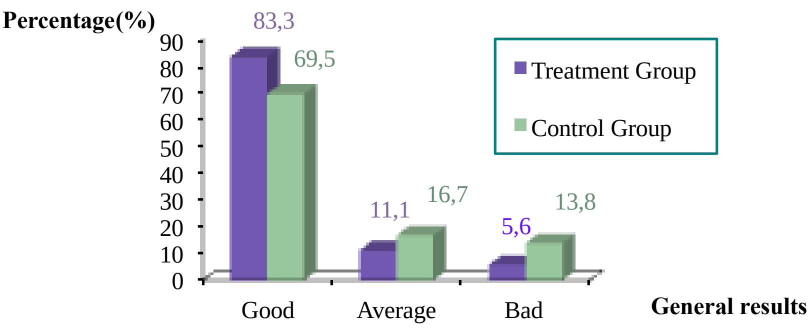


Chart 3.12. General results

Remarks: Good result: in treatment group: 83.3% and control group: 69.5%; Bad result: in treatment group: 5.6% and control group: 13.8%. The result in treatment group is better than control group. The difference was statistic significant ($p<0.05$).

3.2.2. The side effects of the remedy

**** In clinic***

Table 3.32. The side effects of the remedy in treatment group

Group / Side effects	Treatment group (n=36)		Control group (n= 36)	
	n	%	n	%
Allergy	0	0	0	0
Dizzy	0	0	2	5.5
Digestive disorder	0	0	1	2.8
Dyspepsia	1	2.8	0	0
Insomnia	0	0	0	0

Remarks: There was only one patient, who had dyspepsia after 3 days treatment in treatment group. There were one patient, who had digestive disorder and 2 patients were dizzy in control group.

**** Some biochemical and hematological indexes:***

There were no change of erythrocytes, leucocytes, platelets and hemoglobin in treatment and control groups. The remedy did not affect to hepatic and renal function. The change of uremia, creatinine, AST, ALT was not statistic significant postotherapeutically. There was no change in urinary indexes ($p>0.05$).

Chapter 4
COMMENTS

4.1. The effects and toxicity of “Tien liet HC” on experimental model

4.1.1. Acute and semi-chronic toxicity

LD_{50} of “Tien liet HC” was not identified in white house mice. There were not any abnormal symptoms in mice after 72 hours and 7 days drinking “Tien liet HC”.

Semi-chronic toxicity study showed that "Tien liet HC" did not affect to rabbit weight, hematological indexes, hepatic and renal function of rabbit. It did not destroy hepatic and renal cells of rabbit in histopathology, because the component of remedy is originated from herbal plants. They have been used to treat the diseases of Vietnamese and South East Asian patients for a long time, and they have not caused any side effects in clinic.

4.1.2. Anti-inflammation effect in experimental model

"Tien liet HC" with dosages of 19.6g and 39.2g per kg body weight reduced edema in the caused model of rats, compared with control group. However, the difference was not statistic significant ($p<0.05$) (Table 3.13). In caused peritonitis rat, "Tien liet HC" with dosages of 19.6g and 39.2g per kg body weight reduced leucocytes in inflammation succus. And it reduced the volume of inflammation succus with dosage of 39.2g per kg body weight, but not with dosage of 19.6g ($p>0.05$) (Figure 3.1).

The anti-inflammation effect of "Tien liet HC" was due to herbal plants in its component: *Radix Achyranthis Bidentatae*, *Ramunlus Cinamoni*, *Semen Pruni*. However, the anti-inflammation effect of the remedy was weak. Because, there were not main anti-inflammation herbal plants in this remedy, which have effect of cooling the heat, eliminating the dampness and anti-toxicity. It is different from "Tien liet thanh giai" remedy was studied by Nguyen Thi Tan, which is composed of cooling heat, drying damp and anti-toxicity herbal plants (*Cortex Phellodendri amurensis*, *Atrarctylodis Lanceae Rhizoma*, *Bach Hoa Xa*). So, it has better anti-acute inflammation than "Tien liet HC" remedy. "Tien liet thanh giai" was good for patients with damp-heat type of BPH, who was not included in our patients. "Tien liet HC" has better anti-inflammation effect with high dosage (Figure 3.1). This data suggested that if patients get acute inflammation in urinary tract, the higher dosage should be used. Using other medication is not necessary.

"Tien liet HC" with dosage of 28g and 56 g per kg body weight had the effect of anti-chronic inflammation in caused chronic inflammation model. It reduced the volume of prostate, compared with control group ($p<0.01$). This result was the same with using methylprednisolon with dosage of 20 mg per kg body weight ($p<0.05$) (Table 3.14). This pharmaceutical effect of the remedy is very important, because it can be applied to treat the diseases with chronic inflammation.

4.1.3. The effect of "Tien liet HC" on experimental BPH model

"Tien liet HC" with dosage of 19.6g per kg body weight and 39.2g per kg body weight reduced the volume of prostate, compared with the control group. ($p<0.05$) (table 3.17), and the same with group used Dutasterid ($p>0.05$). The component of "Tien liet HC" have herbal plants of regularizing blood and eleminating stagnation: *Semen Pruni, Fructus Ficipumilae, Radix Achyranthis Bidentatae, Ramunlus Ciamoni.* Pharmaceutical research showed that these herbal plants have ability of inhibiting tumour. *Ramunlus Ciamoni oil* has antibiotic effect. Il also has effect of anti-inflammation and anti-clotting blood. *Cinnamadehyd* in *Ramunlus Ciamoni oil* can inhibit tumour in white house mice. *Polysaccarid* in *Fructus Ficipunilae* has ability of inhibiting many types of tumour cells, which were transplanted in rats. By traditional medicine, *Semen Pruni, Fructus Ficipumilae and Radix Achyranthis Bidentatae* have effect of regularizing blood and elimilating stagnation; *Semen lichi, Spina gleditschae* soften and reduce tumour volume. So, the remedy have clear effect of inhibiting BPH in experimental model. This result was very significant for continuing research on patients with BPH. Morever, the inhibited tumour effect of average and high dosages were the same ($p>0.05$). It contributed to chosing treatment dosage in clinic.

4.2. The effect of "Tien liet HC" in patients with BPH

4.2.1. The change of urinary disorder by IPSS

The average IPSS of treatment group and control group were 8.63 ± 4.35 points and 10.76 ± 3.61 points, respectively. The difference was statistic significant ($p<0.05$). The results showed that “Tien liet HC” and Xatral improve the symptoms of urinary disorder, and “Tien liet HC” has better effect than Xatral. By the theory of traditional medicine, BPH is caused by renal failure, blood and fluid stagnation. It is treated by strengthen kidney, increasing urinary bladder pulsate, eliminating stagnation and reducing the volume of tumour. The remedy “Tien liet HC” was based on traditional medicine theory, combined with modern medicine knowledge of BPH. The component of remedy were herbal plants of strengthen kidney, regularizing blood, eliminating stagnation, softing and reducing the volume of tumour. So, it could improve urinary disorders. The result of Tran Cong Lap research, which treated BPH by “Tra tan Thuy Long” and ours were the same. The average IPSS was reduced from 20.63 ± 5.12 points to 9.52 ± 3.88 points. In research of Nguyen Thi Tan, she treated BPH by “Tien liet thanh giai”, the average IPSS was reduced from 24.32 ± 5.23 points to 8.84 ± 3.58 points. The result of our research was better than one of Nguyen Thi Tu Anh. She treated BPH by remedy “Than khi hoan” combined with *Lonicera japonica Thunb* (herbal plants of cooling heat and anti-toxicity). IPSS was reduced from 21.0 ± 5.97 points to 11.7 ± 4.46 points, because the remedy “Than khi hoan” combined with *Lonicera japonica Thunb* has effect of strengthen Qui-kidney, facilating urine and cooling heat. But, it did not reduce the volume of prostate. So, it did not improve the symtoms of urinary disorders.

4.2.2. The improvement of life quality after treatment

Chart 3.8 showed that the average life quality index in both groups were improved after one month and 2 months treatment ($p<0.01$). The difference of life quality indexes between two groups was not statistic significant after one month treatment ($p>0.05$). However, it was better in treatment group than in control group at the end of research ($p<0.05$). The urinary disorders were improved. It made life quality index became better, because the life quality index reveals the symtoms of BPH, which the patients suffered from. The result of our research was the same with result of treating BPH by Tadimax in the research of Tran Quang Minh. The average life quality index reduced from 3.7 ± 0.8 points to 2.2 ± 0.8 points after 2 months treatment.

4.2.3. The change of urine flow after treatment

The urine flow in treatment and control groups increased from 4.43 ± 1.21 ml/s to 8.68 ± 1.90 ml/s and from 4.13 ± 0.47 ml/s to 7.07 ± 0.79 ml/s, respectively after 2 months (Chart 3.9). The improvement of urine flow in both groups was statistic significant ($p<0.01$) and better in treatment group than in control group after 2 months treatment (<0.05). This improvement was not as good as the research of Nguyen Thi Tan, in which the urine flow increased from 2.75 ± 1.66 ml/s to 9.25 ± 7.46ml/s after 2 months treatment. The patients in research of Nguyen Thi Tan were damp-heat type (acute inflammation). So, the improvement of urine flow was better. The result of our research was better than one in the research of Tran Lap Cong and Nguyen Ba Que. Because the herbal plants of their remedy was regularizing blood and eliminating stagnation, but it was not strengthen Qi-kidney and pulsating urinary bladder. So, it did not improve urine flow.

4.2.4. Change the volume of remain urine after treatment

The volume of remain urine in both groups were decreased. But, the defference between 2 groups was not statistic significant ($p>0.05$) (Chart 3.10). Xatral releases smooth muscle of bladder neck. So, it improves urinary disorder in the patients with BPH. “Tien liet HC” has effect of strengthen Qi-kidney. *Ramunlus Cinamoni* in the remedy increases pulsating bladder. *Rhizoma Alismatis, Semen Plantaginis, Radix Achyrantis Bidentatae* increase urine flow and reduce remain urine.

4.2.5. Change the volume of prostate after treatment.

The volume of prostate was more reduced in the treatment group than in control group postotherapeutically. The difference was statistic significant ($p<0.05$). There was no change of prostate volume in Xatral treatment group, because Xatral makes dilating smooth muscle of bladder by inhibiting α1-adrenergic recepter. Tumours are caused by blood and liquid stagnation by traditional medicine. The component of "Tien liet HC" has *Semen Pruni, Fructus Ficipumilae and Radix Achyranthis Bidentatae,* which have effect of regularizing blood and elimilating stagnation; *Semen lichi, Spina gleditschae* have effect of softening and elimilating stagnation. So, it reduces the volume of BPH. The result of our research was the same with some other researchs. The prostate volume was reduced from 43.54 ± 18.74 cm^3 to 31.15 ± 16.59cm^3 and from 38.1 ± 13.1 cm^3 to 30.3 ± 13.1 cm^3 after 2 months treatment in the researchs of Nguyen Thi Tan and Tran Quang Minh, respectively.

4.2.6. Symptoms of BPH by traditional medicine

The symptoms of remain urine in bladder, uncontrollable urination were improved in both groups postotherapeutically. Noctual polyuria was improved in control group. However, the change was not statistic significant ($p>0.05$). The symtoms of backache, cold limbs, bad sleep, weak and slow pulse were improved in "Tien liet HC" treatment group. "Tien liet HC" not only has effect of inproving miction disorders, but also improves physical strength of patients and their life quality.

4.2.7. General results

Chart 3.12 showed the good, average and bad results in treatment group were 83.3%; 11.1%; 5.6%, respectively after 2 months treatment. In control group, the good, average and bad results were 69.5%, 16.7% and 13.8%, respectively. The result of treatment group was better than one of control group ($p<0.05$). The result of my research was the same with result of Nguyen Thi Tan research and Tran Lap Cong. Tan treated BPH by remedy "Tien liet thanh giai" in 2 months, the good and average results were 97.26%. Cong treated BPH by "Thuy Long instant tea" for 2 months, the good and average result was 87.2%. Our remedy "Tien liet

HC" was based on remedy "Te sinh than khi thang". It strengthens kidney and increases pulsating urinary bladder with *Semen Cuscutae Sinensis, Fructus Corni Officinatis, Radis Achyranthis Bidentatae, Ramulus Cinamoni* and strengthens spleen with *Tuber Discoreae Persimilis.* It was combined with diuretic herbal plants: *Semen Plantaginis, Semen Coicis,* the herbal plants of regularizing blood and eliminating stagnation: *Semen Pruni, Semen Lichi, Spina Gleditschae, Fructus Ficipumiae,* which reduce tumour. Our remedy is combined therapy (treatment and tonic) by traditional medicine. It has effect of strengthening kidney, increasing bladder pulsate, diuretic and regularizing blood. So it has good effect on BPH.

4.3. The side effects of "Tien liet HC" remedy

There were no BPH patients in our study, who got side effects (dizzy, tired,..) of "Tien liet HC". Their blood pressure was normal. No patients had allergic reaction. There was not change in hematologic indexes, renal and hepatic function, because the component of remedy originated from herbal plants, which have been used to treat the diseases of Vietnamese and South East Asian patients for a long time, and they have not caused any side effects in clinic. The study of acute and semi-chronic toxicity on the experimental models and treating BPH patients showed that "Tien liet HC" was safe and effective.

CONCLUSION

1. Toxicity and pharmacological effects of "Tien liet HC"

- "Tien liet HC" has not acute toxicity with dosages of 225.02 g per kg body weight. LD_{50} has not been identified on white house mice. "Tien liet HC" did not cause semi-chronic toxicity with dosages of 8.4 g and 25.2 g per kg body weight on rabbits during 12 consecutive weeks drinking.
- "Tien liet HC" has effect of anti acute inflammation with dosage of 39.2 g per kg body weight. It reduces leucocytes in inflammation succus with dosages of 19.6g and 39.2g per kg body weight. It has

effect of anti chronic inflammation on caused ganulome in house mice with dosages of 28g and 56g per kg body weight per day, which is the same with methylprednisolon 20mg per kg body weight.

- “Tien liet HC” with dosages of 19.6g and 39.2g per kg body weight reduces the volume of prostate in experimental BPH model of rats significantly.

2. The effects and side effects of “Tien liet HC” in patients with BPH-Qi-kidney failure type

- “Tien liet HC” improved the urinary disorders of patients with BPH Qui-kidney failure type. It reduced average IPSS 20.50 ± 5.81 points to 8.63 ± 4.35 points and improved average life quality index from 4.38 ± 0.83 points to 1.80 ± 0.76 points. The difference was statistic significant, compared with control group ($p< 0.05$).
- “Tien liet HC” increased urine flow from 4.43 ± 1.21 ml/s to 8.68 ± 1.90 ml/s; reduced average volume of remain urine from 74.17 ± 18.23ml to 8.85 ± 6.01ml after 2 months treatment. It was the same with one in control group.
- “Tien liet HC” reduced prostatic volume from 39.83 ± 8.38cm^3 to 30.23 ± 7,42cm^3 after 2 months treatment. The difference was statistic significant, compared with one before treatment and in control group.
- General result of treatment the patients with BPH Qui-kidney failure by “Tien liet HC”: good: 83.3%; average: 11.1% and bad: 5.6%.
- “Tien liet HC” did not cause side effects to the patients with BPH in clinic and sub-clinic.

RECOMMENDATIONS

- This remedy should be studied more, with larger amount of patients and longer following time.
- The effect of “Tien liet HC” on other types of BPH (blood retagnation,...) should be studied in the future.