

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG VỀ DƯỠNG HUYẾT THANH NÃO TRONG ĐIỀU TRỊ CHỨNG XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH NÃO

Tác giả: Vương Diên Giang – Chu Hoa Đông – Lý Kính Thành - Đặng Quyên – Cao Trường Việt - Diên Ngọc Tịnh - Ôn Kiến Lương - Trần Màn Nga

Mục đích:

Quan sát hiệu quả và tìm hiểu cơ chế điều trị chứng xơ cứng động mạch não của *Dưỡng huyết thanh não*.

Biện pháp:

167 bệnh nhân bị chứng xơ vữa động mạch não được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm, nhóm điều trị (trên cơ sở điều trị thường quy bằng tân dược, dung thêm *Dưỡng huyết thanh não*), và nhóm đối chiếu (chỉ điều trị thường quy bằng tân dược). Quan sát sự thay đổi trước và sau khi điều trị của cả nhóm về: điểm triệu chứng chính, tốc độ lưu thông máu bình quân trong động mạch não (VM), hàm lượng nitric oxide huyết tương (NO), Calcitonin gene-related Peptide (CGRP) và Endothelin (ET).

Kết quả:

- (1) Tổng điểm triệu chứng chính như hoa mắt chóng mặt, đau đầu, ù tai của nhóm điều trị sau khi điều trị thấp hơn hẳn nhóm đối chiếu ($P < 0.05$ hoặc $P < 0.01$).
- (2) So sánh với trước khi điều trị, NO huyết tương và CGRP sau điều trị của nhóm điều trị tăng cao rõ rệt ($P < 0.01$), mức độ ET và VM thì lại giảm rõ rệt ($P < 0.01$), các chỉ tiêu trên ở nhóm đối chiếu không có sự thay đổi rõ rệt.

Kết luận:

Dưỡng huyết thanh não có hiệu quả điều trị khá tốt đối với chứng xơ vữa động mạch não. Cơ chế của nó là điều tiết lượng chất hoạt tính trong huyết quản.

Dưỡng huyết thanh não có tác dụng tư âm bổ huyết, bình can tiềm dương, hoạt huyết thông mạch, điều trị đau đầu, chóng mặt. Trong thời gian từ ngày 10 tháng 10 năm 2002 đến ngày 31 tháng 04 năm 2003, chúng tôi đã sử dụng DHTN điều trị cho 84 bệnh nhân bị xơ vữa động mạch não, quan sát hiệu quả điều trị và tìm hiểu cơ chế tác dụng của DHTN. Báo cáo cụ thể như sau:

TÀI LIỆU LÂM SÀNG

1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

Tất cả bệnh nhân đều phù hợp với tiêu chuẩn chẩn đoán chứng xơ cứng động mạch não, tức:

- (1). Độ tuổi ≥ 45 tuổi
- (2). Đã bị suy giảm chức năng hoạt động thần kinh cao cấp từ lâu và ổn định, như suy giảm trí nhớ, mệt mỏi, mất ngủ, dễ bị kích động hoặc dễ bị mệt mỏi, thay đổi tính cách..., hơn nữa triệu chứng sẽ nặng thêm từng hồi khi có hoạt động trí não hay chân tay.
- (3) Có biểu hiện thiếu máu não như chóng mặt, ù tai, đau đầu.
- (4) Có các triệu chứng và biểu hiện tổn thương não nhất định (như tê bì đầu chi)
- (5) Có biểu hiện của chứng xơ vữa động mạch toàn thân (như xơ cứng động mạch đáy mắt cấp II và trên cấp II; vòng động mạch chủ mở rộng, bệnh mạch vành hoặc xơ cứng thành động mạch thái dương, động mạch quay).

Loại trừ:

- (1) Điều tra viên cho rằng bệnh nhân mắc bệnh cấp tính hoặc khó không chế như chức năng tim, gan, thận bất thường.
- (2) Được chẩn đoán là rối loạn tinh thần.
- (3) Bị huyết áp thấp.
- (4) Thể chất quá mẫn cảm hoặc có tiền sử mẫn cảm với thuốc.
- (5) Không muốn tham gia nghiên cứu này.

2. Tài liệu cơ bản:

185 bệnh nhân theo số thứ tự khám bệnh được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm, nhóm điều trị 91 bệnh nhân, nhóm đối chiếu 94 bệnh nhân (có 7 trường hợp nhóm điều trị và 11 trường hợp nhóm đối chiếu không đến khám hoặc rút lui khỏi nghiên cứu). Nhóm điều trị có 84 BN hoàn thành nghiên cứu, trong 47 nam, 37 nữ; độ tuổi 50~75 tuổi, bình quân (60.8 ± 7.9) tuổi; thời gian mắc bệnh trung bình (5.5 ± 2.9) năm; Trong đó: 28 BN có tiền sử tai biến, 33 BN bệnh mạch vành, 53 BN cao huyết áp, 19 BN tiểu đường, 25 BN cao mỡ máu. Nhóm đối chiếu có 83 BN hoàn thành nghiên cứu, trong đó 45 nam, 38 nữ; độ tuổi 50~75 tuổi, bình quân (61.1 ± 8.4) tuổi; thời gian mắc bệnh trung bình (5.3 ± 3.1) năm; Trong đó: 31 BN tiền sử tai biến, 30 BN bệnh mạch vành, 56 BN cao huyết áp, 16 BN tiểu đường, 20 BN cao mỡ máu. Tư liệu về bệnh nhân của cả 2 nhóm qua xử lý thống kê học không có sự khác biệt rõ rệt, có thể dùng so sánh.

PHƯƠNG PHÁP

1. Phương pháp điều trị:

Cả 2 nhóm đều dùng Aspirin 75mg, ngày một lần. Dipyridamole 50mg, mỗi ngày 3 lần. Nhóm điều trị đồng thời dùng thêm Dưỡng huyết thanh não, mỗi gói 4g, ngày 3 lần; liên tục dùng thuốc trong 1 tháng. Cả 2 nhóm đều không dùng thuốc cải thiện tuần hoàn máu, thuốc giảm đau và thuốc an thần nào khác.

2. Chỉ tiêu quan sát:

2.1 **Triệu chứng chính:** bao gồm đau đầu, hoa mắt chóng mặt, ù tai, mất ngủ, tê bì chân tay. Đánh giá mức độ đau đầu theo các cấp số (NRS) từ 0-10: 0 là không đau, 10 là đau nặng nhất, trong đó 1-3 là mức độ nhẹ, 4-6 mức độ vừa, 7-10 mức độ nặng; Bệnh nhân tự khoanh vào con số tương ứng mức độ đau của mình. Việc đánh giá triệu chứng hoa mắt chóng mặt, ù tai, mất ngủ, tê bì chân tay được xác định qua cách tính điểm như sau: mức độ rõ rệt, thời gian kéo dài, mức độ nặng nhẹ lần lượt được tính 4 điểm, 3 điểm, 2 điểm, 1 điểm. Không có triệu chứng gì thì là 0 điểm, 4 điểm là mức độ nặng, 2-3 điểm là mức độ vừa, 1 điểm là mức độ nhẹ. Tất cả bệnh nhân đã qua điều trị đều được bác sỹ thống kê lại, giá trị K_{app} = 0.89.

2.2 **Kiểm tra hàm lượng NO huyết tương, CGRP, ET** lần lượt được tiến hành lấy mẫu máu trước khi dùng thuốc và sau khi dùng thuốc 1 tháng. Việc kiểm tra CGRP và ET được áp dụng theo phương pháp miễn dịch phóng xạ, hộp thuốc do Viện nghiên cứu kỹ thuật sinh vật Hoa Anh Bắc Kinh cung cấp. Việc kiểm tra NO được áp dụng theo phương pháp enzyme, hộp thuốc do Công ty Tinh Mỹ Thẩm Quyến cung cấp.

2.3 **Kiểm tra tốc độ lưu thông máu trung bình (VM):** Kiểm tra siêu âm Doppler xuyên sọ (TCD) trước và sau khi điều trị, lấy huyết quản có VM lớn nhất trước khi điều trị làm chỉ tiêu quan sát, VM được tính theo công thức sau: $VM = \frac{VM \text{ đo được thực tế}}{Số TB \text{ giá trị tham chiếu thông thường}} \times 100\%$.

3. **Phương pháp thống kê học:** Tiến hành kiểm nghiệm t và kiểm nghiệm χ^2 các số liệu theo phần mềm SPSS 10.0.

KẾT QUẢ

1. **Tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả điều trị:** được áp dụng theo “Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng đông dược, tân dược” của Bộ Y tế TQ². Hiệu quả rõ rệt: triệu chứng cơ bản biến mất (điểm giảm >70%). Có hiệu quả: triệu

chứng đa phần biến mất (điểm giảm 36~69%). Không hiệu quả: triệu chứng không cải thiện rõ rệt (điểm giảm < 36%).

2. So sánh hiệu quả điều trị 2 nhóm: nhóm điều trị 84 BN, 25 BN hiệu quả rõ rệt (29.8%), 37 BN có hiệu quả (44.0%), 22 BN không hiệu quả (26.2%), tổng tỉ lệ có hiệu quả là 73.8%. Nhóm đối chiếu 83 BN, 7 BN hiệu quả rõ rệt (8.4%), 22 BN có hiệu quả (26.5%), 54 BN không hiệu quả (65.1%), tổng tỉ lệ có hiệu quả là 34.9%. Tỉ lệ hiệu quả rõ rệt và tổng tỉ lệ có hiệu quả của nhóm điều trị đều cao hơn rõ rệt so với nhóm đối chiếu. ($P < 0.01$).

3. So sánh điểm triệu chứng của bệnh nhân 2 nhóm trước và sau khi điều trị: Xem bảng 1. So với trước khi điều trị, điểm triệu chứng hoa mắt chóng mặt, đau đầu, mất ngủ, ù tai của nhóm điều trị đều giảm xuống rõ rệt ($P < 0.05$ hoặc $P < 0.01$); ở nhóm đối chiếu thì chỉ có điểm đau đầu và điểm hoa mắt chóng mặt là giảm rõ rệt ($P < 0.05$ hoặc $P < 0.01$). So với nhóm đối chiếu sau khi điều trị, điểm triệu chứng hoa mắt chóng mặt, đau đầu và ù tai của nhóm điều trị giảm xuống rõ rệt ($P < 0.05$ hoặc $P < 0.01$).

Bảng 1: So sánh điểm triệu chứng chính trước và sau khi điều trị của 2 nhóm bệnh nhân (điểm, $x \pm s$)

Nhóm		Hoa mắt chóng mặt	Đau đầu	Ù tai	Mất ngủ	Tê bì chân tay
Điều trị	Trước điều trị	2.59±1.16(64)	4.37±1.97(61)	2.45±1.16(58)	2.36±1.17(36)	2.44±1.16(25)
	Sau điều trị	1.13±0.72(64)** $\Delta\Delta$	1.77±1.21(61)** $\Delta\Delta\Delta$	1.95±1.03(58)* Δ	1.96±0.87(36)**	2.27±1.12(25)
Đối chiếu	Trước điều trị	2.61±1.17(59)	4.41±1.92(66)	2.34±1.16(56)	2.30±1.10(33)	2.34±1.14(23)
	Sau điều trị	1.86±0.83(59)**	3.90±1.60(66)*	2.12±1.05(56)	2.07±0.92(33)	2.22±1.09(23)

Ghi chú: So sánh với trước khi điều trị, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; So với nhóm đối chiếu sau khi điều trị, Δ $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$; () số trong ngoặc thể hiện số bệnh nhân.

4. So sánh kết quả kiểm tra NO, CGRP, ET và VM của 2 nhóm trước và sau khi điều trị. Xem bảng 2. Các chỉ tiêu của 2 nhóm trước điều trị không có sự khác biệt rõ rệt. Mức độ NO huyết tương và CGRP của nhóm điều trị sau khi điều trị tăng cao rõ rệt ($P < 0.01$), trong khi mức độ ET và VM lại giảm xuống rõ rệt ($P < 0.01$), hơn nữa đều tốt hơn so với nhóm đối chiếu ($P < 0.01$). So sánh

mức độ NO, CGRP, ET và VM của nhóm đối chiếu trước và sau khi điều trị đều không có sự khác biệt gì rõ rệt.

Bảng 2: So sánh kết quả kiểm tra NO, CGRP, ET và VM trước và sau khi điều trị của 2 nhóm bệnh nhân (x±s).

Nhóm		NO ($\mu\text{mol/L}$)	CGRP (pg/ml)	ET (pg/ml)	VM (%)
Điều trị (n=84)	Trước điều trị	64.3 ± 18.7	55.5 ± 15.1	83.5 ± 14.6	157.0 ± 33.4
	Sau điều trị	86.5 ± 19.2*#	78.3 ± 12.0*#	55.3 ± 11.7*#	123.5±26.7*#
Đối chứng (n=83)	Trước điều trị	65.9 ± 16.4	55.4 ± 14.6	79.4 ± 12.7	158.4 ±32.3
	Sau điều trị	68.7 ± 17.3	59.2 ± 13.7	77.8 ± 10.3	153.1 ± 30.7

Ghi chú: So sánh với trước khi điều trị, * P<0.01; So với nhóm đối chiếu sau khi điều trị, # P<0.01

5. Tình hình tác dụng không mong muốn: Ở cả 2 nhóm bệnh nhân đều không quan sát thấy tác dụng không mong muốn nào. Nhiệt độ cơ thể, mạch đập, hô hấp, huyết áp, cân nặng, thường quy máu nước tiểu và chức năng gan thận của cả 2 nhóm trước và sau khi điều trị đều không có sự thay đổi gì rõ rệt.

THẢO LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy DHTN kết hợp với tân dược có thể cải thiện lưu lượng máu động mạch não, giảm nhẹ các triệu chứng hoa mắt chóng mặt, đau đầu, ù tai và mất ngủ. Cơ chế sinh lý bệnh lý của chứng xơ cứng động mạch não là do sự biến đổi thành động mạch não như xơ cứng động mạch não, xơ cứng tiểu động mạch gây ra thiếu máu lên não và thiếu máu lên tế bào não³. Đông y học cho rằng các biểu hiện của chứng xơ cứng động mạch não là do thận hư tinh khuy, can dương thiên cang (thận yếu thiếu tinh, gan dương quá mức) và huyết ứ đàm trở (huyết đờm tắc ứ) gây ra⁴. Cải thiện tuần hoàn máu não là mấu chốt để điều trị xơ cứng động mạch não, và DHTN có tác dụng rất tốt trong việc này. Xét về phương diện bài thuốc đông y, Quân dược Đương quy, Xuyên khung có tác dụng bổ huyết hoạt huyết, dưỡng can hành khí và khu phong chỉ thống. Thần dược Thục địa, Bạch thược và Trân châu mẫu thì có tác dụng bổ huyết dưỡng thận, dưỡng huyết tưâm và bình can tiềm dương. Tá dược Quyết minh tử, Hạ khô thảo dược tính hàn lương, có thể thanh giảm nhiệt ở gan từ đó ức chế tính mạnh

của dương. Sứ dược Tế tân thì lại có tác dụng thông khiếu. Xét về phương diện thành phần thuốc, các thành phần chiết xuất có chứa trong DHTN như Ligustrazine (Xuyên khung), Ferulic acid, paeoniflorin (Thuộc dược) và Catalpol có tác dụng giãn mạch, ức chế kết tập tiểu cầu và an thần, giảm đau⁵⁻⁸. NO và CGRP là những chất quan trọng để giãn mạch⁹⁻¹⁰. ET trước mắt được biết đến là chất có tác dụng co mạch mạnh nhất¹¹. Sự mất cân bằng NO và ET có vị trí quan trọng trong cơ chế sinh lý bệnh lý của chứng xơ cứng động mạch não¹², còn CGRP có tác dụng chống xơ cứng động mạch¹⁰. Nghiên cứu này quan sát được rằng DHTN có thể tăng mức độ NO huyết tương và CGRP, giảm mức độ ET của bệnh nhân xơ cứng động mạch não, chứng tỏ việc điều tiết mức độ chất hoạt tính trong huyết quản là cơ chế quan trọng của DHTN để cải thiện tuần hoàn máu não của bệnh nhân xơ cứng động mạch não. Nhưng trước mắt vẫn chưa xác định rõ được thành phần nào trong DHTN tham gia vào việc điều tiết không chế chất hoạt tính trong huyết quản, đây là vấn đề đáng để nghiên cứu sâu hơn.