NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG GIAI ĐOẠN 1 CỦA VIÊN NANG THANH ĐƯỜNG AN

*Lý Bá Tước**

TÓM TẮT

Tình hình chung và mục tiêu nghiên cứu: *Cho đến nay, trên thế giới đã có 371 triệu người mắc bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) và tiên đoán trong vòng 20 năm nữa con số này sẽ tăng lên nửa tỉ người. Việc tìm ra loại thuốc hoàn hảo hơn như: Ít tác dụng phụ, hạ đường huyết an toàn, hạn chế được các triệu chứng khó chịu làm ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân là mong muốn của thầy thuốc cũng như bệnh nhân ĐTĐ. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu viên "Thanh Đường An" với thành phần là các dược liệu dễ kiếm và có sẵn tại Việt Nam như: Giảo cổ lam, Dây Thìa canh, Hoàng kỳ… Thanh Đường An là bài thuốc được đúc kết từ kinh nghiệm lâm sàng, được sản xuất theo một qui trình hoàn chỉnh và có nguồn dược liệu ổn định, đạt được tiêu chuẩn cấp cơ sở, đã thử nghiệm tiền lâm sàng với kết quả hạ đường huyết ở liều 2 viên/kg chuột nhắt trắng bị gây bệnh ĐTĐ thực nghiệm bằng Streptozotocin, không tìm được liều LD_{50}. Tiến hành thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 của viên nang Thanh Đường An trên người bình thường.*

Mục tiêu nghiên cứu: *Nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 1 của viên nang Thanh Đường An*

Phương tiện – phương pháp nghiên cứu*: Tiến cứu lâm sàng, mở, không lô chứng. Chọn 30 người bình thường theo qui định thử thuốc của Bộ Y Tế (1), tuổi 20-40 chia làm 3 nhóm (10 người/nhóm) không phân biệt giới tính, nghề nghiệp, thành phần xã hội, nơi cư ngụ, tình nguyện tham gia nghiên cứu. Liều dùng: Nhóm 1: Uống 2 viên x 3 lần/ 1ngày, nhóm 2: Uống 4 viên x 3 lần/ 1ngày, nhóm 3: Uống 6 viên x 3 lần/ 1ngày. Dùng thuốc 03 ngày.*

Phương pháp đánh giá kết quả*: Dựa vào triệu chứng cơ năng, chỉ số sinh hiệu, triệu chứng thực thể, cận lâm sàng, tính dung nạp và xác định liều an toàn trên người. Theo dõi và đánh giá kết quả trong 03 ngày dùng thuốc.*

Kết quả: *Triệu chứng thực thể: 01 trường hợp bị đi tiêu phân sệt (2-3 lần sau khi uống thuốc ở nhóm 1) rồi tự hết và không xảy ra ở những nhóm khác, có 03 trường hợp có cảm giác mệt mỏi ở ngày đầu và 01 trường hợp chóng mặt nhẹ rồi tự hết không cần điều trị gì. Dấu hiệu sinh tồn: Cả ba nhóm tuy có thay đổi nhưng đều nằm trong giới hạn bình thường. Về cận lâm sàng: Về men gan, chức năng thận, glucose của cả 3 nhóm có thay đổi nhưng nhưng vẫn nằm trong giới hạn bình thường và không có giá trị thống kê ($p > 0,05$). Về chọn liều an toàn: Liều an toàn có tác dụng được chọn là thấp hơn liều tối đa an toàn: 9 viên/ngày hoặc 12 viên/ngày.*

Kết luận: *Thanh Đường An không có tác dụng không mong muốn về triệu chứng cơ năng, không làm thay đổi sinh hiệu sau khi dùng thuốc, không làm thay đổi men gan (AST, ALT, GGT), chức năng thận (ure, creatinine) và glucose sau khi dùng thuốc. Liều an toàn có hiệu quả được chọn cho giai đoạn 2 là: 9 viên/ngày.*

Từ khóa: *Đái tháo đường, AST (aspartate aminotransaminase), ALT (alanine aminotransaminase), GGT (gamma glutamyl granspeptidase).*

* Khoa Y học cổ truyền – ĐH Y Dược TP. HCM
Tác giả liên lạc: ThS. Lý Bá Tước *ĐT:* 0903763341 *Email*: drtuoc2013@gmail.com

ABSTRACT

1ST STAGE CLINICAL RESEARCH OF THANH ĐƯỜNG AN CAPSULE

Ly Ba Tuoc * Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Supplement of Vol. 19 - No 5 - 2015: 45 - 52

Background and Aims: *Up to now, there have been 371 million people suffering diabetes disease around the world. In the next twenty years, this number can reach 500 million people. Looking for a better medicine with less side effects, safe efficacy in glycemic controlling and unexpected symptoms limiting which influences the quality of the patient's life is the desire of both doctors and patients. We promote a research of "Thanh Đường An" capsule with the composition from the herbs which is available and easy to find in Vietnam as: Giảo cổ lam, Dây thìa canh, Hòang kỳ…Thanh Đường An which is a prescription built up by clinical experiences, is produced in perfect processes with the stable herbal sources and achieved the local standard. It was on preclinical trial with the dosage: 2 capsules per kg of body weight of diabetes mice. LD_{50} dosage is not determined. We proceed clinical trial 1st stage on the healthy people.*

Aims of the study*: Proceed the study 1st stage on clinical situation of Thanh Đường An capsule.*

Materials and Methods*: Clinical Research, open, no controlled group. Choosing 30 healthy volunteers, aged from 20 to 40 divided into 3 groups (10 people/ group) randomly selecting on sexual, career, social classes resident's place to take part in this research. + Dosage: - Group 1: 2 tablets X 3 times /day. - Group 2: 4 tablets X 3 times /day. - Group 3: 6 tablets X 3 times /day All volunteers used exactly indicated dosage as above in 3 days.*

Result evaluating method: *Based on the functional symptoms, vital signal index, physical symptoms, subclinical index, tolerability and determining safe treatment dosage on people.*

Result: *Physical symptoms: - 1case had mild diarrhea (occur in group 1) and then went back to the normal status. This phenomenon didn't occur in the other groups. - 3 case were tired in the 1st day using Thanh Đường An and 1 case was mildly dizzy, then all of them went back the normal status without any treatments. Vival signal: All of the three groups had some changes but they were all in permissible limits. Subclinical symptoms: Having mild changes on liver functions, renal functions and glycemie in the permissable limits in 3 groups and not having statistical value. ($p > 0.05$). Dosage: The dosage which is safe and effective is lower than safe maximum dosage: 9 capsules/ day or 12 capsules/ day.*

Conclusion*: After using Thanh Đường An doesn't have any unexpected effects about functional symptoms,vital signal index, liver functions (AST, ALT, GGT), renal functions (ure, creatinine) and glycemic. The dosage which is safe and effective for 2nd stage is: 9 capsules/ day.*

Key words*: Diabetes, aspartate aminotransaminase, alanine aminotransaminase, gamma glutamyl granspeptidase.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cho đến nay, trên thế giới đã có 371 triệu người mắc đái tháo đường và tiên đoán trong vòng 20 năm nữa con số này sẽ tăng lên nửa tỉ người. ĐTĐ (đặc biệt là ĐTĐ týp 2) là một bệnh mạn tính, có tính di truyền, do đó việc điều trị cần có một chế độ toàn diện và lâu dài nhằm tránh những biến chứng bất lợi cho bệnh nhân cũng như tránh tình trạng tăng hoặc giảm đường huyết quá mức. Với phương châm ứng dụng những tiến bộ của YHHĐ nhằm hỗ trợ và nâng cao chất lượng đánh giá tác dụng của các cây thuốc, bài thuốc kết hợp với những kinh nghiệm lâm sàng của mình trong điều trị ĐTĐ týp 2 bằng YHCT, chúng tôi tiến hành nghiên cứu viên nang "Thanh Đường An" với thành phần là các dược liệu dễ kiếm và có sẵn tại Việt Nam như: Giảo cổ lam, Dây Thìa canh, Chè Đắng, Ngũ vị tử, Mach môn, Huỳnh kỳ, Nghệ...[8] Được sản xuất theo một qui trình hoàn chỉnh và có

nguồn dược liệu ổn định, đạt được tiêu chuẩn cấp cơ sở, đã thử nghiệm tiền lâm sàng với kết quả hạ đường huyết ở liều 2 viên/kg chuột nhắt trắng bị gây bệnh ĐTĐ thực nghiệm bằng Streptozotocin, tương tự như thuốc đối chiếu glibenclamid. Viên Thanh Đường An ở liều 1-2 viên/kg thể trọng chuột có tác dụng bảo vệ gan và thận trước tổn thương oxy hóa gây bởi bệnh cảnh ĐTĐ, không tìm được liều LD_{50}. Chúng tôi tiến hành thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 của viên nang Thanh Đường An trên người bình thường, làm cơ sở cho các giai đoạn tiếp theo[4,6,7].

Mục tiêu nghiên cứu

So sánh mạch, huyết áp, nhịp thở, nhịp tim, nhiệt độ, SGOT, SGPT, ure, creatinine, glucose trước và sau khi dùng thuốc, khảo sát tác dụng không mong muốn sau khi uống thuốc, đưa ra chỉ định về liều lượng cho thử nghiệm giai đoạn 2.

ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu

Tiến cứu lâm sàng, mở, không lô chứng.

Đối tượng nghiên cứu

Chọn 30 người bình thường theo qui định thử thuốc của Bộ Y Tế[1], tuổi 20 - 40 chia làm 3 nhóm (10 người/nhóm) không phân biệt giới tính, nghề nghiệp, thành phần xã hội, nơi cư ngụ, tình nguyện tham gia nghiên cứu. Liều dùng: Nhóm 1: Uống 2 viên x 3 lần/ 1ngày, nhóm 2: Uống 4 viên x 3 lần/ 1ngày, nhóm 3: Uống 6 viên x 3 lần/ 1ngày. Dùng thuốc 03 ngày.

Tiêu chuẩn nhận nghiên cứu

Các chỉ số sinh hiệu, các xét nghiệm trong giới hạn bình thường, đồng ý và ký vào bảng tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn không nhận vào nghiên cứu

Đối tượng có bất kỳ bệnh lý nội ngoại khoa nào phải điều trị thuốc: Tăng huyết áp, chấn thương, Phụ nữ có thai, cho con bú, đang hành kinh, người < 20 tuổi.

Tiêu chuẩn ngưng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu không làm xét nghiệm đúng theo quy định của đề tài, dùng thuốc không đúng theo yêu cầu của đề tài, từ chối tiếp tục nghiên cứu.

Phương pháp đánh giá kết quả (Theo dõi và đánh giá trong 03 ngày dùng thuốc).

Các triệu chứng cơ năng

Khó thở, đau đầu, chóng mặt, đau nặng ngực, tê nặng chi, đau mỏi cơ, đau bụng, buồn nôn, ngứa, toát mồ hôi. Đánh giá theo 4 mức độ:

- Mức độ 0 (-): Không có triệu chứng.

- Mức độ 1 (+): Có triệu chứng nhẹ/ thoáng qua.

- Mức độ 2 (++) : Có triệu chứng vừa, kéo dài 15-30 phút, cần phải nghỉ ngơi, có thể tự hết.

- Mức độ 3 (+++): Có triệu chứng nặng, cần sự can thiệp y tế.

Các chỉ số sinh hiệu

Mạch, nhiệt độ, huyết áp, nhịp thở, nhịp tim. Thời điểm theo dõi: Trước khi dùng thuốc và sau khi dùng thuốc 1 giờ, 2 giờ của mỗi ngày. Thu thập bằng cách đo, đếm và ghi vào phiếu theo dõi.

***Bảng 1**. Các chỉ số sinh hiệu*

Chỉ số (đơn vị)	Bình thường	Thay đổi chưa nghiêm trọng	Thay đổi nghiêm trọng
Mạch (lần/phút)	60 – 90	51 – 59 hoặc 91 – 119	≤ 50 hoặc ≥ 120
Nhiệt độ (^{o}C)	36,5 – 37,5	36,1 – 36,5 hoặc 37,6 – 37,9	≤ 36 hoặc ≥ 38
Huyết áp (mmHg)	TT: 90 – 130	86 – 89 hoặc 131 - 139	≤ 85 hoặc ≥ 140
	TTr: < 85	85 – 89	≥ 90
Nhịp thở (lần/phút)	16 – 22	14 – 15 hoặc 23 – 28	≤ 13 hoặc ≥ 28
Nhịp tim (lần/phút)	60 – 90	50 – 60 hoặc 90 - < 120	≤ 50 hoặc ≥ 120

Các triệu chứng thực thể

- Số lần đi tiêu trong ngày, - tính chất phân, - dị ứng da, - táo bón.

Bảng 2. *Các triệu chứng thực thể*

b	Bình thường	Thay đổi chưa nghiêm trọng	Thay đổi nghiêm trọng
Số lần đi tiêu (lần/ng)	1 – 2	1 – 4	> 4
Tínhchất phân	Vàng, khuôn	Nát, lỏng	Toàn nước, có máu
Dị ứng da	Không có	Có vài nốt rải rác hoặc tập trung	Dị ứng toàn thân, phù quincke
Táo bón	1-2lần/ngày, mềm	Phân khô, phải rặn, 2ngày/1lần	> 2 ngày/lần, khô, phải rặn nhiều

Các thông số cận lâm sàng

Trước dùng thuốc: Số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, đường huyết đói, AST, ALT, GGT, ure, creatinin, tổng phân tích nước tiểu (TPTNT), ECG, X quang tim phổi thẳng, siêu âm bụng tổng quát.

Sau dùng thuốc: Đường huyết đói, AST, ALT, GGT, ure, creatinin.

Bảng 3*. Các kết qủa cận lâm sàng*

CLS (đơn vị)	Bình thường	Thay đổi chưa nghiêm trọng	Thay đổi nghiêm trọng
AST (U/L)	10 - 40	41 – 60	> 60
ALT (U/L)	10 – 40	41 – 60	> 60
GGT (U/L)	10 – 50	51 – 75	> 75
ure (mmol/L)	2,5 – 7,5		> 7,5
creatinin (mmol/L)	Nam: 62 –120; Nữ: 53 – 100		Nam: > 120 Nữ: > 100
glucose đói (mmol/L)	3,9 – 6,4	3,5 – 3,9	< 3,5 hoặc > 6,4
Hồng cầu (x 10^{12} /L)	Nam: 4,7 – 6,1; Nữ: 4,2 – 5,4		
Bạch cầu (x 10^{9} /L)	4,5 – 10,5		
Tiểu cầu (x 10^{9} /L)	150 – 400		

Tuy nhiên, đây là thuốc có tác dụng hạ đường huyết nên chúng tôi tiến hành thử đường huyết tại giường vào ngày thứ 2 sau khi uống thuốc của mỗi nhóm, đồng thời theo dõi sát triệu chứng hạ đường huyết như: Run tay, toát mồ hôi, hoa mắt chóng mặt…

Tiêu chuẩn đánh giá tính dung nạp và xác định liều an toàn

Tính dung nạp

Khi có sự xuất hiện các triệu chứng gây khó chịu, có sự thay về sinh hiệu hoặc cận lâm sàng nhưng chưa phải là thay đổi nghiêm trọng. Nếu không tìm thấy được nguyên nhân chính xác nào ngoài thuốc gây nên những thay đổi đó thì kết luận là tác dụng phụ của thuốc. Khi có sự xuất hiện các triệu chứng, sinh hiệu hoặc cận lâm sàng thay đổi ở mức độ nghiêm trọng thì ngưng nghiên cứu cho cả nhóm đồng thời tích cực điều trị cho đối tượng nghiên cứu với chế độ nội trú và phân tích nguyên nhân nếu:

+ Không phải do thuốc: Tiếp tục nghiên cứu với những đối tượng nghiên cứu khác với chế độ theo dõi nội trú.

+ Do thuốc: Ngưng toàn bộ nghiên cứu tại mức liều xảy ra tác dụng phụ nghiêm trọng này.

Xác định liều an toàn

Liều an toàn được xác định là liều tối đa mà toàn bộ nhóm đối tượng nghiên cứu sử dụng liều đó không xảy ra bất cứ tác dung phụ nghiêm trọng nào. Có 3 khả năng:

+ Cả 03 nhóm đều không có đối tượng nghiên cứu nào bị tác dụng phụ nghiêm trọng nào thì liều an toàn là liều 18 viên /ngày.

+ Nếu tác dụng phụ nghiêm trọng xảy ra ở nhóm 3: Liều an toàn là 12 viên /ngày.

+ Nếu tác dụng phụ nghiêm trọng xảy ra ở nhóm 2: Liều an toàn là 6 viên /ngày (lúc này liều an toàn bằng liều có hiệu quả thì cần cân nhắc khi sử dụng nghiên cứu cho giai đoạn 2).

+ Nếu tác dụng phụ nghiêm trọng xảy ra ở nhóm 1: Liều an toàn thấp hơn liều có hiệu quả thì khó có thể sử dụng cho nghiên cứu ở giai đoạn 2[1,2,3].

Phân tích và xử lý số liệu

Sử dụng phép kiểm t - student áp dụng cho 2 dãy số liệu từng cặp để so sánh kết quả trước và sau thử nghiệm, (với $p < 0,05$). Ghi chép các tác dụng ngoại ý và chỉ số khách quan, không sai, không thiếu sót.

Vấn đề y đức của đề tài

- Thanh Đường An có công thức từ các dược liệu có sẵn ở nước ta, các loại dược liệu này đã được người dân sử dụng rộng rãi và được nghiên cứu về dược lý cổ truyền cũng như dược lý tây y. Chế phẩm Thanh Đường An không tìm được liều LD_{50} và cũng chưa thấy độc tính bán trường diễn trên trên chuột nhắc trắng trong thời gian theo dõi, xây dựng được tiêu chuẩn cơ sở.

- Đối tượng nghiên cứu là người khỏe mạnh, được cung cấp đầy đủ các thông tin về sản phẩm cũng như nhưng quyền lợi khi tham gia nghiên cứu và đồng ý ký tên tham gia nghiên cứu, được giữ bí mật về thông tin cá nhân, có quyền ngừng nghiên cứu bất cứ khi nào mà không cần nêu lý do.

- Nghiên cứu được thực hiện với đầy đủ phương tiện cấp cứu, đối tượng tham gia nghiên cứu được theo dõi chặt chẽ bởi bác sĩ.

Qui trình xử trí khi xảy ra tác dụng không mong muốn, cách đánh giá tác dụng phụ và tiêu chuẩn kết thúc nghiên cứu

Khi có các triệu chứng khó chịu cho đối tượng nghiên cứu hoặc có thay đổi các chỉ số sinh hiệu, cận lâm sàng:

+ Nhưng chưa phải là thay đổi nghiêm trọng: Báo cho chủ đề tài, tiến hành phân tích nguyên nhân, tiếp tục cho dùng thuốc theo phác đồ và theo dõi.

+ Nếu là thay đổi nghiêm trọng: Ngưng nghiên cứu cho cả nhóm đồng thời báo hội đồng đạo đức, hội đồng khoa học, đồng thời tích cực điều trị cho đối tượng nghiên cứu với chế độ nội trú và phân tích nguyên nhân. Nếu xác định nguyên nhân không phải do thuốc thì tiếp tục cho nghiên cứu với những người tình nguyện khác, nếu là do thuốc thì ngưng toàn bộ nghiên cứu này tại mức liều xảy ra tác dụng phụ nghiêm trọng.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm dân số nghiên cứu

- Tổng số đối tượng tham gia nghiên cứu: Lúc đầu 35 người được chọn, sau khi tiến hành xét nghiệm có 5 người (2 người của nhóm 1, 2 người của nhóm 2 & 1 người của nhóm 3) có chỉ số men gan (AST,ALT) tăng hơn mức bình thường nên loại. Còn lại đúng 30 người đạt tiêu chuẩn nghiên cứu, được chia làm 3 nhóm theo bốc thăm.

- Giới tính: Nữ 11, nam 19; Tuổi: Từ 20 đến 29 tuổi: 20 người; từ 30 đến 40 tuổi: 10 người; Nghề nghiệp: 22 sinh viên, 8 công nhân viên; xét nghiệm đường huyết mao mạch tại giường lúc đói không có trường hợp nào bị tăng hoặc giảm đường huyết của cả 3 nhóm.

Triệu chứng cơ năng và thực thể của cả 3 nhóm

Bảng 3: *Triệu chứng cơ năng và thực thể:*

Triệu chứng	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4
Số lần đi tiêu/ ngày	0	0	0	0
Tính chất phân	0	0	0	0
Dị ứng da	0	0	0	0
Mệt mỏi	3 (+)	0	0	0
Khó thở	0	0	0	0
Đau đầu	0	0	0	0
Chóng mặt	1 (+)	0	0	0
Đau nặng ngực	0	0	0	0
Tê năng chi	0	0	0	0
Đau mỏi cơ	0	0	0	0
Đau bụng buồn nôn	0	0	0	0
Ngứa	0	0	0	0
Toát mồ hôi	0	0	0	0
Khác	12 (+)	0	0	0

Nhận xét: Có 03 trường hợp (mỗi nhóm 1 trường hợp) mệt mỏi mức độ 1, ở ngày đầu tiên sau uống thuốc, những ngày sau tự hết hoàn toàn. Có 01 trường hợp (nhóm 1) chóng mặt nhẹ

mức độ 1, sau uống thuốc liều đầu, sau đó 30 phút tự hết không phải dùng thuốc để điều trị. Có 12 trường hợp (4 của nhóm 1; 6 của nhóm 2; 2 của nhóm 3) có cảm giác mau đói bụng ở ngày uống thuốc đầu tiên.

Tổng kết: Không có trường hợp nào xuất hiện triệu chứng bất thường phải làm thêm xét nghiệm kiểm tra hoặc ngưng nghiên cứu.

Kết quả của từng nhóm nghiên cứu

Nhóm 1: Cỡ mẫu: 10 đối tượng, nữ: 5 và nam: 5. Tuổi trung bình là: 23 ± 2,9, với tuổi nhỏ nhất là 20 và tuổi lớn nhất là 29.

***Bảng 4**: Mạch, nhiệt độ, huyết áp tâm thu (hatt), huyết áp tâm trương (hattr), nhịp tim, nhịp thở trước và sau uống thuốc.*

Chỉ số	Mạch	Nhiệt độ	Hatt	Hattr	Nhịp tim	Nhịp thở
Trước UT	73,1 ± 5,7	36,9 ± 0,08	114 ± 11	71 ± 7	73 ± 5	19 ± 1,3
Sau 1h	73,1 ± 5,8	36,9 ± 0,08	113 ± 7	68 ± 6	72 ± 4	19 ±1,2
Sau 2h	73,4 ± 5,2	36,9 ± 0,09	113 ± 4	67 ± 6	72 ± 4	18 ± 0,7
Sau 5h	73,1 ± 5,1	36,9 ± 0,09	110 ± 8	69 ± 5	73 ± 4	19 ± 1,1
Sau 1 ngày	72,4 ± 5,1	36,9 ± 0,09	112 ± 6	67 ± 6	71 ± 6	18 ± 1,1
Sau 3 ngày	72,2 ± 7,4	37 ± 0,04	108 ± 5	65 ± 5	71 ± 8	18 ± 0,9
Friedman test	P = 0,99	P = 0,134	P = 0,138	P = 0,89	P = 0,988	P = 0,555

***Bảng 5**: Chỉ số trung bình men gan*

Chỉ số	AST	ALT	GGT
Trước UT	27,9 ± 4,3	19,4 ± 7,4	12,7 ± 4,2
Sau 3 ngày	30,7 ± 7,8	21,3 ± 8,9	12,6 ± 4,5
T test	t = -1,19; p = 0,26	t = 1,423; p = 0,18	t = 0,151; p = 0,883

***Bảng 6:** Trung bình ure, creatinine, glucose.*

Chỉ số	URE	CRE	GLUCO
Trước UT	3,7 ± 0,77	102,7 ± 9,0	5,2 ± 0,3
Sau 3 ngày	3,9 ± 0,92	100,1 ± 6,7	4,8 ± 0,38
T test	t = -0,90 p = 0,389	t = 1,37 p = 2,07	t = 2,37 p = 0,04

Nhận xét nhóm 1: Về sinh hiệu ở liều 2 viên x 3 lần/ngày không thấy có thay đổi gây ra những bất thường theo qui định và không có giá trị thống kê. Men gan, chức năng thận thay đổi không có giá trị thống kê (p > 0,05). Riêng glucose có khuynh hướng giảm (có giá trị thống kê p = 0,04) nhưng trên lâm sàng không có triệu chứng hạ đường huyết.

Nhóm 2: Cỡ mẫu: 10 đối tượng, nữ: 4 và nam: 6. Tuổi trung bình là: 27,5 ± 5,5, với tuổi nhỏ nhất là 20 và tuổi lớn nhất là 38.

***Bảng 7.** Mạch, nhiệt độ, hatt, hattr, nhịp tim, nhịp thở trước và sau uống thuốc.*

Chỉ số	Mạch	Nhiệt độ	Hatt	Hattr	Nhịp tim	Nhịp thở
Trước UT	72,6 ± 8,2	36,9 ± 0,06	107 ± 10	66 ± 5	72 ± 7,6	18,5 ± 0,8
Sau 1h	70,8 ± 6,7	36,9 ± 0,05	107 ± 8,8	65 ± 4,7	70 ± 6,0	18,3 ± 0,4
Sau 2h	72,7 ± 7,8	36,9 ± 0,08	109 ± 6,8	68 ± 3,3	71,8 ± 6,9	18,5 ± 0,7
Sau 5h	72,3 ± 7,6	36,9 ± 0,06	104 ± 9,8	64 ± 4,5	72,5 ± 6,0	18,3 ± 0,8
Sau 1 ngày	70,8 ± 7,0	36,9 ± 0,06	107 ± 10,5	66 ± 5,1	71,2 ± 7,2	19 ± 1,0
Sau 3 ngày	73,2 ± 8,3	36,9 ± 0,09	107 ± 11,5	67 ± 6,7	7 2,4 ± 7,8	18,6 ± 0,9
Friedman test	p = 0,77	p = 0,756	p = 0, 325	p = 0,163	p = 0,789	p = 0,522

***Bảng 8.** chỉ số trung bình men gan trước và sau khi uống thuốc.*

Chỉ số	AST	ALT	GGT
Trước UT	26,8 ± 3,0	23,2 ± 7,7	19,7 ± 4,2
Sau 3 ngày	26,9 ± 6,0	24,3 ± 9,4	20,8 ± 4,5
T test	t = -0,46 p = 0,965	t = -0,523 p = 0,62	t = -0,99 p = 0,34

***Bảng 9.** Trung bình ure, creatinine, glucose.*

Chỉ số	URE	CRE	GLUCO
Trước UT	3,7 ± 1,0	95,5 ± 10,2	4,9 ± 0,58
Sau 3 ngày	4,2 ± 1,3	98,7 ± 10,0	5,0 ± 0.46

Nhận xét nhóm 2: Về sinh hiệu ở liều 4 viên x 3 lần/ngày không thấy có thay đổi gây ra những bất thường theo qui định và không có giá

trị thống kê. Men gan (AST, ALT, GGT), chức năng thận (ure, creatinine) và glucose thay đổi không có giá trị thống kê (p > 0,05).

Nhóm 3: Cỡ mẫu: 10 đối tượng, nữ: 2 và nam: 8. Tuổi trung bình là: 22,1 ± 2,6, với tuổi nhỏ nhất là 20 và tuổi lớn nhất là 29.

Bảng 10. *Mạch, nhiệt độ, hatt, hattr, nhịp tim, nhịp thở trước và sau uống thuốc.*

Chỉ số	Mạch	Nhiệt độ	Hatt	Hattr	Nhịp tim	Nhịp thở
Trước UT	75,5 ± 9,1	36,9 ± 0,15	113 ± 4,8	71 ± 5,6	74,5 ± 8,2	18,6 ± 0,9
Sau 1h	74,6 ± 8,4	36,9 ±0,03	111 ± 4,7	69 ± 3,1	74,8 ± 9,4	18,1± 0,7
Sau 2h	75,4 ± 9,0	36,8 ± 0,3	111 ± 5,2	69 ± 2,3	74,9± 7,6	18,5± 0,9
Sau 5h	74,6 ± 8,5	36,9 ± 0,08	110 ± 3,6	69 ± 3,1	75,1 ± 9,8	18,1 ± 0,7
Sau 1 ngày	75,8 ± 10,5	36,9 ± 0,09	111 ± 5,6	70 ± 0,1	74,6± 8,7	18,1 ± 0,9
Sau 3 ngày	74,6 ± 10,4	37 ± 0,06	102 ± 4,2	71 ± 3,1	74,6 ± 9,6	18 ± 0,2
Friedman test	p = 0,222	p = 0,252	p = 0,547	p = 0,705	p = 0,905	p = 0,316

Bảng 11. *Chỉ số trung bình men gan.*

Chỉ số	AST	ALT	GGT
Trước UT	26,5 ± 4,8	19,0 ± 7,6	13,2 ± 4,8
Sau 3 ngày	29,1 ± 7,6	21,1 ± 11,7	14,2 ± 10
T test	t = -1,66 p = 0,13	t = -0,76 p = 0,46	t = -0,62 p = 0,55

Bảng 12. *Trung bình ure, creatinine, glucose.*

Chỉ số	URE	CRE	GLUCO
Trước UT	3,7 ± 0,89	104 ± 5,3	5,2 ± 0,33
Sau 3 ngày	3,7 ± 0,78	107 ± 7,1	5,2 ± 0.49
T test	t = -0,557 p = 0,591	t = -1,3 p = 0,20	t = -0,21 p = 0,834

Nhận xét nhóm 3: Về sinh hiệu ở liều 6 viên x 3 lần/ngày không thấy có thay đổi gây ra những bất thường theo qui định và không có giá trị thống kê. Men gan (AST, ALT, GGT), chức năng thận (ure, creatinine) và glucose thay đổi không có giá trị thống kê (p > 0,05).

BÀN LUẬN

Về đặc điểm dân số nghiên cứu

Nghiên cứu giai đoạn 1 trên người tình nguyện, với cỡ mẫu 30 người phù hợp với tiêu chuẩn nghiên cứu, được chia làm 3 nhóm, mỗi nhóm 10 người. Quá trình nghiên cứu các đối tượng đều thực hiện đúng theo qui định của nghiên cứu đề ra, không có đối tượng nào bỏ dở vì bất cứ lý do nào.

Về triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng cơ năng

Có 12 trường hợp của cả 3 nhóm, có cảm giác mau đói khi uống thuốc, tất cả đều xảy ra ở liều đầu tiên của mỗi nhóm, nhưng không có trường hợp nào có cảm giác hạ đường huyết như: Run tay, vã mồ hôi, hồi hộp… Đồng thời khi thử đường huyết mao mạch tại giường sau 02 ngày uống thuốc không có trường hợp nào bị hạ đường huyết, chúng tôi nhận thấy việc uống thuốc sau ăn là phù hợp, chú ý thêm triệu chứng hạ đường huyết ở giai đoạn sau khi phải dùng nhiều ngày hơn.

Triệu chứng thực thể

Có 01 trường hợp bị đi tiêu phân sệt (2 - 3 lần sau khi uống thuốc ở nhóm 1) rồi tự hết và không xảy ra ở những nhóm khác, có 03 trường hợp có cảm giác mệt mỏi ở ngày đầu và 01 trường hợp chóng mặt nhẹ rồi tự hết không cần điều trị gì. Đây có khả năng không phải do thuốc, nhưng nó cũng là một triệu chứng cần ghi nhận để tiếp tục theo dõi ở những giai đoạn sau.

Dấu hiệu sinh tồn

Cả ba nhóm tuy có thay đổi nhưng đều nằm trong giới hạn bình thường, không có trường hợp nào xuất hiện tình trạng ít nghiêm trọng hoặc nghiêm trọng cần phải ngưng nghiên cứu hoặc làm thêm xét nghiệm để theo dõi, qua đây chúng tôi nhận thấy viên thuốc rất dễ sử dụng và không xảy ra bất cứ dấu hiệu khó chịu nào khi dùng thuốc.

Về cận lâm sàng

Men gan (AST, ALT, GGT), chức năng thận (ure, creatinine) có thay đổi nhưng nhưng vẫn nằm trong giới hạn bình thường và không có giá trị thống kê (p > 0,05) ở cả 3 nhóm, chúng tôi nhận thấy sự an toàn của viên thuốc trên men

gan, chức năng thận. Đường huyết (glucose) các nhóm có thay đổi theo khuynh hướng giảm (nhóm 1 giảm có ý nghĩa thống kê với p=0,04), không có giá trị thống kê (p > 0,05) ở nhóm 2 và 3, tất cả đều nằm trong giới hạn bình thường.

Về chọn liều an toàn cho giai đoạn 2

Qua thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 của Thanh Đường An chúng tôi nhận thấy liều dung nạp tối đa an toàn là 18 viên/ngày. Vậy liều an toàn có tác dụng được chọn là thấp hơn liều tối đa an toàn: 9 viên/ngày hoặc 12 viên/ngày. Chúng tôi đề xuất liều cho giai đoạn 2 là 9 viên/ngày[3]

KẾT LUẬN

- Thanh Đường An không có tác dụng không mong muốn về triệu chứng cơ năng, không làm thay đổi sinh hiệu sau khi dùng thuốc, không làm thay đổi men gan (AST, ALT, GGT), chức năng thận (ure, creatinine) và glucose sau khi dùng thuốc.

- Liều an toàn có hiệu quả được chọn cho giai đoạn 2 là: 9 viên/ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2011). *Dược lâm sàng sau Đại Học*. Nhà Xuất Bản Y Học, tr.5658
2. Đỗ Trung Đàm(1996). *Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc*. Nhà Xuất Bản Y Học, tr.38-40
3. Đỗ Trung Đàm (2001). "Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm". Tạp chí Dược học số 2:2526 và số 3: 3132.
4. Mai Thế Trạch (1997). *Đái tháo đường trong Nội tiết học*. Nhà xuất bản y học Tp.HCM, tr.95.
5. Nguyễn Đạt Anh (2013). *Các xét nghiệm thường qui áp dụng trong thực hành lâm sàng*. Nhà Xuất Bản Y Học, tr. 1, 71, 97, 166, 425, 441, 435, 469.
6. The Diabetes control and complication Trial Reasearch group (1996). The absence of a glycemie threehold for the development of long-term complications: "*The Prespective of the diabetes control and complications trial*". Diabetes 1996, p1289-1298.
7. Viện dược liệu (2006). *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*. Nhà Xuất Bản Khoa Học và Kỹ Thuật, tr.355-368
8. Võ Văn Chi, (1997). *Từ điển cây thuốc Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học, tr.559, 565, 733, 901, 905, 1048, 1067, 1244.

Ngày nhận bài báo: *27/02/2015*

Ngày phản biện nhận xét bài báo: *15/05/2015*

Ngày bài báo được đăng: *08/09/2015*