

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



ĐẶNG THÁI TÙNG

**ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG
ĐIỀU TRỊ ĐÁI DÀM Ở TRẺ EM CỦA CỎM CDN**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Hà Nội – 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



ĐẶNG THÁI TÙNG

**ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG
ĐIỀU TRỊ ĐÁI DÀM Ở TRẺ EM CỦA CỐM CDN**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 8720115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

TS. Trần Thị Phương Linh

Hà Nội – 2025

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận văn này, với tất cả lòng kính trọng và biết ơn, tôi xin trân trọng gửi lời cảm ơn sâu sắc tới Đảng ủy, Ban Giám đốc, Phòng quản lý Đào tạo Sau đại học, các Bộ môn, Khoa phòng - Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam là nơi trực tiếp đào tạo và tận tình giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu.

Tôi xin được bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới **TS. Trần Thị Phương Linh** – Phó giám đốc Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương, cô giáo đã trực tiếp hướng dẫn, luôn theo sát, chỉ bảo tận tình cho tôi nhiều ý kiến quý báu và tạo mọi điều kiện tốt nhất giúp tôi hoàn thành luận văn. Sự tận tâm và kiến thức của cô là tấm gương sáng cho tôi noi theo trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn trân trọng nhất tới Đảng ủy, Ban giám đốc, Ban lãnh đạo, tập thể cán bộ nhân viên Khoa Nội Nhi, Phòng Nghiên cứu khoa học – TTĐT & CĐT và các Khoa/ Phòng của Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương đã giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới các thầy cô trong Hội đồng thông qua đề cương, Hội đồng đạo đức, Hội đồng chấm luận văn Thạc sĩ – Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam đã cho tôi nhiều ý kiến quý báu để luận văn của tôi được hoàn thiện hơn.

Cuối cùng, tôi xin được gửi lời cảm ơn sâu sắc nhất tới những người thân trong gia đình, bạn bè, đồng nghiệp đã luôn bên cạnh, giúp đỡ, động viên tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Học viên

Đặng Thái Tùng

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Đặng Thái Tùng**, học viên lớp Cao học Khóa 14 – Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam. Tôi xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của cô TS. Trần Thị Phương Linh.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận tại cơ sở tiến hành nghiên cứu. Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Người viết cam đoan

Đặng Thái Tùng

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

YHCT:	Y học cổ truyền
YHHĐ:	Y học hiện đại
CDN:	Chống Di Niệu
TB:	Trung bình
D0:	Ngày bắt đầu điều trị
D14:	Ngày điều trị thứ 14
D28:	Ngày điều trị thứ 28
MCV:	Mean Corpuscular Volume (Thể tích trung bình của hồng cầu)
AST:	Aspartate transaminase
ALT:	Alanine aminotransferase
HGB:	Hemoglobin (Huyết sắc tố)
ADH:	Antidiuretic Hormone (Hormone chống bài niệu)
LD ₅₀ :	Liều gây chết trung bình
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences (Phần mềm phân tích thống kê cho khoa học xã hội)
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Sổ tay Chẩn đoán và Thống kê các Rối loạn Tâm thần)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Tổng quan về đái dầm không thực tồn theo YHHĐ	3
1.1.1. Đại cương	3
1.1.2. Nguyên nhân.....	3
1.1.3. Sinh lý bệnh của tiểu không tự chủ ở trẻ em.....	4
1.1.4. Chẩn đoán xác định	5
1.1.5. Điều trị.....	5
1.2. Tổng quan về đái dầm theo YHCT.....	8
1.2.1. Đại cương	8
1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh.....	9
1.2.3. Điều trị.....	10
1.3. Tổng quan về cốm CDN	12
1.3.1. Nguồn gốc.....	12
1.3.2. Thành phần	12
1.3.3. Tác dụng	12
1.3.4. Phân tích	12
1.3.5. Tác dụng của từng vị thuốc trong chế phẩm	13
1.3.6. Tình hình nghiên cứu cứu về đái dầm trẻ em trên thế giới và Việt Nam....	16
CHƯƠNG 2. CHẤT LIỆU - ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP	
NGHIÊN CỨU.....	18
2.1. Chất liệu nghiên cứu	18
2.2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu	19
2.2.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm	19
2.2.2. Nghiên cứu trên lâm sàng	22

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	26
3.1. Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm.....	26
3.1.1. Độc tính cấp.....	26
3.1.2. Độc tính bán trường diễn.....	27
3.2. Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng.....	45
3.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	45
3.2.2. Hiệu quả điều trị.....	50
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	54
4.1. Bàn luận về độc tính của cốm tan CDN trên thực nghiệm.....	54
4.1.1. Độc tính cấp:.....	54
4.1.2. Độc tính bán trường diễn.....	54
4.1.3 Ảnh hưởng của cốm CDN lên mô bệnh học chuột:.....	56
4.2. Bàn về tác dụng của cốm tan CDN trên lâm sàng.....	56
4.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	56
4.2.2. Đặc điểm về tiền sử trong gia đình có người thân mắc đái dầm khi còn nhỏ.....	58
4.2.3. Đặc điểm về tần suất đái dầm trong tuần và trong tháng trước điều trị.....	59
4.2.4. Hiệu quả điều trị.....	59
4.2.5. Đánh giá tác dụng không mong muốn.....	62
KẾT LUẬN.....	65
KIẾN NGHỊ.....	66
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1.	Kết quả độc tính cấp.....	26
Bảng 3.2.	Ảnh hưởng của cốm CDN đến thể trọng chuột	27
Bảng 3.3.	Ảnh hưởng của cốm CDN đến số lượng hồng cầu trong máu chuột...	28
Bảng 3.4.	Ảnh hưởng của cốm CDN đến MCV trong máu chuột	29
Bảng 3.5.	Ảnh hưởng của Cốm CDN đến Hematocrit trong máu chuột.....	30
Bảng 3.6.	Ảnh hưởng của cốm CDN đến hàm lượng HGB trong máu chuột.	31
Bảng 3.7.	Ảnh hưởng của cốm CDN đến số lượng bạch cầu trong máu chuột..	32
Bảng 3.8.	Ảnh hưởng của cốm CDN đến công thức bạch cầu trong máu chuột.	33
Bảng 3.9.	Ảnh hưởng của cốm CDN đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột	34
Bảng 3.10.	Ảnh hưởng của cốm CDN đến hoạt độ AST trong máu chuột	35
Bảng 3.11.	Ảnh hưởng của cốm CDN đến hoạt độ ALT) trong máu chuột	36
Bảng 3.12.	Ảnh hưởng của cốm CDN đến nồng độ Bilirubin toàn phần trong máu chuột.....	37
Bảng 3.13.	Ảnh hưởng của cốm CDN đến nồng độ Albumin trong máu chuột	38
Bảng 3.14.	Ảnh hưởng của cốm CDN đến nồng độ Cholesterol toàn phần trong máu chuột.....	39
Bảng 3.15.	Ảnh hưởng của Cốm CDN đến nồng độ Creatinin trong máu chuột.	40
Bảng 3.16.	Phân bố bệnh nhi theo tuổi và giới.....	45
Bảng 3.17.	Thời gian mắc bệnh.....	46
Bảng 3.18.	Tiền sử gia đình.....	46
Bảng 3.19.	Tần suất đái dầm trước điều trị	49
Bảng 3.20.	Tần suất đái dầm trung bình/tuần sau điều trị 2 tuần và 4 tuần	50
Bảng 3.21.	So sánh số ngày đái dầm theo thời gian điều trị	50
Bảng 3.22.	Hiệu quả điều trị đái dầm sau 4 tuần điều trị	52
Bảng 3.23.	Sự thay đổi một số chỉ số huyết học sau điều trị	53
Bảng 3.24.	Sự thay đổi một số chỉ số sinh hóa sau điều trị.....	53

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Đặc điểm về tiền sử điều trị đái dầm	47
Biểu đồ 3.2.	Đặc điểm các triệu chứng YHCT trước điều trị.....	48
Biểu đồ 3.3.	Mức độ triệu chứng đái dầm trước điều trị.....	48
Biểu đồ 3.4.	Đặc điểm triệu chứng ngủ say khó đánh thức trước điều trị.....	49
Biểu đồ 3.5.	Sự thay đổi một số triệu chứng theo YHCT	51
Biểu đồ 3.6.	Sự thay đổi tổng điểm sau điều trị	51

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái dầm là một tình trạng thường gặp ở trẻ em. Theo thống kê của Trường Cao đẳng Bác sĩ Hoàng gia London tỷ lệ mắc ở trẻ dưới 4 tuổi là 30%, dưới 12 tuổi là 3%, dưới 18 tuổi là 1%¹. Nếu trẻ mắc bệnh không được điều trị sớm thường có những thay đổi về nhân cách không tốt, hay căng thẳng, lo lắng, buồn phiền, đặc biệt với trẻ sắp dậy thì có thể ảnh hưởng tới cảm xúc, tâm lý hành vi của trẻ^{1,2,3}.

Về điều trị đái dầm, Y học hiện đại có sử dụng liệu pháp tâm lý và liệu pháp hóa dược. Liệu pháp tâm lý bao gồm: liệu pháp giải thích ám thị, liệu pháp hành vi, liệu pháp tâm lý cổ điển. Liệu pháp hóa dược thường sử dụng các thuốc như thuốc chống trầm cảm, thuốc chống bài niệu, kháng Cholinergic... Bên cạnh tác dụng điều trị thì các thuốc YHHD thường gây một số tác dụng phụ ảnh hưởng đến sức khỏe và chất lượng cuộc sống của người bệnh như thay đổi khí sắc, rối loạn giấc ngủ, quá liều có thể gây tử vong như khi dùng các thuốc trầm cảm. Một số thuốc có thể gây táo bón, nhiễm trùng tiểu do nước tiểu tồn lưu... như khi dùng các thuốc kháng Cholinergic.^{1,2}

Đái dầm trẻ em thuộc phạm vi chứng Di niệu của Y học cổ truyền. Trong YHCT, có nhiều phương pháp điều trị chứng Di niệu như: châm cứu, xoa bóp, bấm huyệt, cứu ngải, cây chỉ,... và sử dụng thuốc YHCT. Tuy nhiên, cho đến nay, ở Việt Nam có rất ít công trình nghiên cứu khoa học về các vị thuốc, bài thuốc cũng như các phương pháp điều trị không dùng thuốc của YHCT để điều trị chứng di niệu, đặc biệt là những nghiên cứu về điều trị chứng di niệu ở trẻ em được công bố.^{4,5,6}

“Súc tuyền hoàn” là một phương thuốc cổ truyền có xuất xứ từ "Phụ nhân lương phương" của tác giả Trần Tự Minh (Thời Nam Tống - thế kỷ 13) có tác dụng bổ khí cố niệu thường được sử dụng điều trị chứng tiểu nhiều lần,

hoặc tiểu són, đái dầm.^{7,8} Trên lâm sàng, các vị thuốc trong bài như Ô dược, Hoài sơn, Ích chí nhân thường được phối hợp với một số vị thuốc cố tinh sáp niệu như Tang phiêu tiêu, Ngũ vị tử, Ngũ bội tử, Khiêm thực... để điều trị chứng đái dầm trẻ em, nhưng chưa được nghiên cứu. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài “**Đánh giá độc tính và tác dụng điều trị đái dầm ở trẻ em của côm CDN**” với hai mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của côm CDN trên thực nghiệm**
- 2. Đánh giá tác dụng điều trị đái dầm thể hạ nguyên hư hàn ở trẻ em của côm CDN**

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về đái dầm không thực tổn theo YHHD

1.1.1. Đại cương

Đái dầm là hiện tượng thoát nước tiểu không tự chủ khi ngủ. Đái dầm không thực tổn là đái dầm không do tổn thương hoặc dị tật của cơ thể.^{1,2}

Đái dầm không thực tổn ở trẻ em chiếm khoảng 95% tỷ lệ trẻ đái dầm với hai hình thái bệnh là đái dầm tiên phát và đái dầm thứ phát.³

- Đái dầm tiên phát: Là sự kéo dài của hiện tượng đái không tự chủ sinh lý ở trẻ em, chiếm 75-80% trẻ bệnh.

- Đái dầm thứ phát: Bệnh xuất hiện sau khi đã hết đái dầm sinh lý ở trẻ em ít nhất 6 tháng. Đái dầm có thể đơn chứng hoặc là triệu chứng của một bệnh lý tâm thần khác như chậm phát triển tâm thần vận động, rối loạn tâm căn, loạn thần, mộng du (miễn hành); hoặc xuất hiện cùng các rối loạn cảm xúc hành vi như cơn sợ hãi ban đêm...^{1,2}

Đái dầm tuy lành tính nhưng vẫn có nguy cơ gây rối loạn tâm lý như căng thẳng, hoang mang, lo sợ...không những cho bản thân trẻ mà còn ảnh hưởng đến thân nhân bệnh nhi.

1.1.2. Nguyên nhân

Hiện nay, người ta vẫn chưa xác định được nguyên nhân rõ ràng của chứng đái dầm không thực tổn. Tuy nhiên có thể do một số nguyên nhân sau:

- Do cung phản xạ thần kinh kiểm soát việc đi tiểu phát triển chưa hoàn thiện (còn gọi là bàng quang chưa trưởng thành)

- Tâm lý: Trẻ hàng ngày hoặc từng giai đoạn đái dầm có liên quan đến hoàn cảnh sống như thay đổi môi trường sống, áp lực học tập, thi cử... khiến trẻ lo lắng, gây bệnh.

- Rối loạn giấc ngủ: Khó tỉnh từ giấc ngủ sâu khi bàng quang đầy nước.
- Chậm phát triển hệ thần kinh trung ương, làm giảm khả năng kiểm soát nước tiểu của bàng quang khi ngủ.
- Không đủ hormone chống bài niệu ADH (hay còn gọi là Vasopressin) nên làm giảm khả năng tái hấp thu nước của ống thận.^{1,2}

Ngoài ra một số cha mẹ không rèn trẻ thói quen đi tiểu hoặc trẻ hơn 3 tuổi vẫn dùng bỉm cũng gây đái dầm. Ngoài ra nếu trẻ bị các sang chấn tâm lý mạnh, căng thẳng... cũng có thể đái dầm.

1.1.3. Sinh lý bệnh của tiểu không tự chủ ở trẻ em

Chức năng của bàng quang gồm pha dự trữ và pha bài xuất nước tiểu. Bất thường một trong hai pha đều có thể gây ra đái dầm tiên phát hoặc thứ phát.^{1,2}

Trong pha dự trữ, bàng quang hoạt động như một túi chứa nước tiểu. Sức chứa của bàng quang bị ảnh hưởng bởi kích thước bàng quang và sự đàn hồi. Sức chứa tăng lên khi trẻ lớn lên. Sự đàn hồi có thể bị giảm do nhiễm trùng nhiều lần hoặc do tắc nghẽn đường ra dẫn đến phì đại cơ bàng quang.

Trong pha bài xuất, bàng quang co bóp đồng bộ với sự mở của cổ bàng quang và cơ thắt niệu đạo ngoài. Nếu có rối loạn chức năng của các bước hoặc sự phối hợp các bước trong hoạt động bài xuất, tiểu không kiểm soát có thể xảy ra. Có nhiều nguyên nhân gây rối loạn chức năng này. Ví dụ bàng quang bị kích thích, có thể dẫn đến co thắt bất thường và không đồng bộ của các bước, dẫn đến tiểu không kiểm soát. Bàng quang kích thích có thể là do nhiễm trùng đường tiểu hoặc do bất cứ thứ gì ép vào bàng quang^{1,2}

Sự trưởng thành của mô hình đi tiểu từ trẻ sơ sinh sang người lớn liên quan đến việc thay đổi từ mô hình phản xạ đi tiểu của trẻ sơ sinh (trong đó các cơn co thắt bàng quang xảy ra không do sức cản tăng lên của đường ra) sang kiểu người lớn (trong đó các cơn co thắt bàng quang bị ức chế bởi trung

tâm tiểu tiện ở cầu não). Trong quá trình trưởng thành, có một giai đoạn chuyển tiếp, trong đó các cơn co thắt tổng ra bị chống lại bởi sự co thắt của cơ vòng ngoài.^{1,2}

1.1.4. Chẩn đoán xác định

Theo Hội Tâm thần học Mỹ (DSM-IV-TR), mục các rối loạn hành vi bài xuất nước tiểu:^{2,3}

- Trẻ > 5 tuổi
- Bài xuất nước tiểu ban ngày hoặc ban đêm, ra giường hay quần áo, không chủ động hay không cố ý.
- Xuất hiện ít nhất 2 lần/tháng ở các trẻ 5 – 6 tuổi và ít nhất 1 lần/tháng ở các trẻ lớn hơn, kéo dài ít nhất 3 tháng liên tiếp.
- Không có tổn thương thần kinh, nhiễm trùng đường tiết niệu, đái tháo nhạt, đái tháo đường hay trong các cơn co giật.

1.1.5. Điều trị

1.1.5.1. Các phương pháp hỗ trợ tổng quát^{2,3}

- Uống đủ nước ban ngày: buổi sáng và buổi trưa ít nhất 30ml/kg cân nặng
- Hạn chế uống nước và sữa (thức ăn lỏng) 3-4 giờ trước khi ngủ (sau bữa ăn tối) nếu trẻ không có hoạt động thể lực
- Ăn thức ăn dễ tiêu, tránh táo bón
- Khuyến khích trẻ vận động
- Dùng nhà vệ sinh với bồn cầu có tư thế ngồi mông-đùi, tránh tư thế ngồi xồm
- Khuyến khích trẻ đi tiểu trước khi ngủ
- Tạo niềm tin cho trẻ là trẻ có thể tự kiểm soát được đái dầm
- Khen thưởng khi không đái dầm
- Không phạt khi trẻ đái dầm

1.1.5.2. Các phương pháp điều trị không dùng thuốc^{2,3}

Phương pháp “Chuông báo thức” (khi điều kiện cho phép: thiết bị cảm ứng giúp phát hiện những giọt nước tiểu đầu tiên và đánh thức trẻ dậy.

- Là phương pháp điều trị được lựa chọn đầu tiên
- Thất bại điều trị: đánh giá ít nhất sau 2-3 tháng
- Điều kiện: cần có sự hỗ trợ từ người thân như cha mẹ, người nuôi... nhằm hỗ trợ trẻ đi vào nhà vệ sinh mỗi khi được đánh thức dậy

* Liệu pháp tâm lý: Cần phối hợp nhiều biện pháp. Liệu pháp này dùng cho cả cha mẹ và trẻ bệnh. Trẻ cần tin tưởng và hợp tác với bác sĩ điều trị.

Liệu pháp giải thích ám thị^{2,3}

- Giải thích cơ chế hoạt động bài tiết nước tiểu bình thường và bất thường cho trẻ.

- Trẻ phải hiểu rằng mình không phải là trường hợp duy nhất mắc bệnh, nhiều trẻ khác cũng gặp vấn đề tương tự.

- Phổ biến kiến thức vệ sinh: Cho cả trẻ và cha mẹ
- + Nên uống nhiều nước vào buổi sáng.
- + Không nhịn đại tiện tiện, nên đại tiện theo một giờ nhất định.
- + Trong ngày, sau 15 giờ không uống nhiều nước và ăn các thức ăn lỏng.
- + Giảm những thức ăn chứa nhiều chocolate, sữa, nước cam, cocacola và những thực phẩm có tính lợi tiểu (rau họ cải, cần tây, cà rốt, cà tím,...) vào bữa tối hoặc gần thời điểm trẻ đi ngủ
- + Trước khi ngủ 1 giờ tập nhẹ nhàng vài phút một số động tác cột sống lưng và cơ vùng bụng.
- + Đi tiểu trước khi lên giường ngủ.
- + Nhắm trong đầu câu “Em gọi mẹ khi em đi tiểu” mỗi khi buồn tiểu, mẹ cũng thường xuyên nhắc con câu này.
- + Đánh thức trẻ dậy đi tiểu 1-1,5 giờ sau khi vào giấc ngủ 3-4 tuần liên, chờ trẻ tỉnh dậy hẳn mới đi. Sau đó mỗi đêm đánh thức dậy chậm đi 15 phút.

Liệu pháp hành vi^{2,3}

- Luyện tập bàng quang có khen thưởng: Dành cho trẻ có dung tích bàng quang nhỏ hơn 70% so với lứa tuổi. Phương pháp: tập cho trẻ biết nhịn tiểu càng lâu càng tốt, luyện tiểu ngắt quãng. Ghi nhận lại lượng nước tiểu sau mỗi tuần tập luyện.

- Gây phản xạ có điều kiện như rung chuông khi trẻ đi tiểu lúc ngủ.

- Theo dõi số lần đái dầm bằng hình vẽ như đám mây mưa khi đái dầm, mặt trời khi không bị. Có khen thưởng động viên kịp thời sau mỗi ngày, mỗi tuần.

Liệu pháp tâm lý cổ điển (liệu pháp nâng đỡ)^{2,3}

Sử dụng khi trẻ có biểu hiện tâm căn như lo sợ, ám ảnh, mặc cảm, tự ti, xấu hổ. Nhằm giúp trẻ giảm căng thẳng, hết tâm lý tội lỗi, hợp tác và chủ động với các biện pháp điều trị.

Để trẻ có thể thực hiện được liệu pháp này cần có sự chăm sóc khoa học của cha. Khi trẻ bị đái dầm, cha mẹ không nên stress quá mà hãy xem đái dầm ở trẻ như là một tình trạng chậm phát triển hơn là một căn bệnh và không dồn sự chú ý quá nhiều vào trẻ, mà cần:

- Giúp trẻ thực hiện tốt các kiến thức vệ sinh, tự tin luyện tập hành vi theo cách đã được phổ biến.

- Không mắng khi trẻ “chót” đái dầm, khiến trẻ thêm lo lắng, càng mất tự tin, căng thẳng càng khó điều trị. Bố mẹ có thể lờ đi vùng ướt trên giường nhưng không bỏ mặc trẻ (thay quần áo cho trẻ).

- Giúp trẻ nhận thức được trách nhiệm trong việc này: cùng dọn giường với cha mẹ.

- Không cho trẻ tham gia vào các hoạt động quá khuya, cần ngủ sớm.

- Không kể chuyện này với người khác, để trẻ cảm thấy được bảo vệ.

- Kiên nhẫn để trẻ có thời gian cải thiện bệnh và không tái phát.

- Cảnh giác với việc trẻ sử dụng bệnh vào đòi hỏi chiều chuộng.

1.1.5.3. Các phương pháp dùng thuốc^{2,3}

Chỉ dùng cho trẻ >6 tuổi. Dùng 1-3 tháng/đợt, nếu tái phát dùng thêm đợt khác, với 1 trong những nhóm thuốc sau:

*** Thuốc chống lợi niệu: Desmopressin (Minirin 0,1mg)**

- Tác dụng: Chống bài niệu, giảm tiểu nhiều, tiểu đêm, đái dầm
- Chỉ định: Đái tháo nhạt trung ương, đái dầm nguyên phát ở trẻ em ≥ 5 tuổi, tiểu đêm nhiều ở người lớn

- Liều dùng: uống 0,2-0,4 mg (tối đa 0,6mg) uống từ 6-24 tháng. Hoặc xịt mũi 20-40mcg trước ngủ.

- Tác dụng phụ: ngộ độc nước, hạ natri máu do pha loãng

*** Kháng Cholinergic : Oxybutynin (Dripe 5mg)**

- Tác dụng: chống co thắt bàng quang mạnh, tăng dung tích chức năng bàng quang, để điều chỉnh rối loạn nước tiểu.

- Chỉ định: Bàng quang tăng hoạt, tiểu dầm nhiều lần trong một đêm. Sử dụng 1 thuốc không hiệu quả: Phối hợp với Desmopressin.

- Liều dùng: 0,1-0,2 mg/kg cân nặng liều trước khi ngủ.

- Tác dụng phụ: khô miệng, táo bón, nhức đầu, buồn nôn, nhịp tim nhanh, nóng đỏ mặt...

*** Thuốc chống trầm cảm (Amitriptylin)**

- Chỉ định: Khi các phương pháp điều trị khác thất bại. Cần hội chẩn chuyên khoa thần kinh trước khi dùng.

- Liều dùng: 25-50mg/liều, uống trước khi ngủ 2h.

- Tác dụng phụ: rối loạn tiêu hoá, trầm cảm, rối loạn giấc ngủ, co giật, ngừng tim khi quá liều.

1.2. Tổng quan về đái dầm theo YHCT

1.2.1.Đại cương

Đái dầm trẻ em thuộc phạm vi chứng Di niệu của YHCT, còn có tên gọi khác là Dạ niệu; Niệu sàng; Tiểu nhi di niệu. Di niệu là chứng bệnh ban đêm

trong khi ngủ đi tiểu không tự chủ, thường gặp ở trẻ nhỏ. Khi thức thì tiểu tiện lại bình thường, không có dấu hiệu bệnh lý gì. Bệnh không nặng, trẻ vẫn sinh hoạt, chơi đùa, ăn uống như thường. Bệnh chỉ gây khó chịu cho gia đình vì phải thay giường chiếu mỗi ngày, nhưng nếu kéo dài sẽ gây tâm lý tự ti, mặc cảm cho trẻ.

Ngay từ rất sớm, trong sách “Linh khu”, đã có ghi chép: “Tam tiêu nhập lạc ở bàng quang, nếu là thực chứng thì gây long bế, nếu là hư chứng thì gây di niệu; di niệu thì bổ, long bế thì tả”. Trong “Chư bệnh nguyên hậu luận”, chương Tiểu nhị tạp bệnh có bàn đến nguyên nhân gây ra di niệu: “Di niệu là do có hàn tà ở bàng quang gây nên. Thận chủ thủy, thận khí hạ thông với âm, nước tiểu là phần thừa của thủy dịch, bàng quang là phủ của tân dịch, khi lãnh khí hư không thể không chế nước thì gây ra di niệu”. Các đời y gia sau đa số đều cho rằng di niệu phần nhiều có liên quan đến hư hàn, điều trị thường dùng pháp ôn bổ. Đến thời Minh Thanh thì cho rằng nguyên nhân gây di niệu còn do thấp nhiệt ở kinh can.^{4,5}

1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

Nguyên nhân gây ra di niệu phần lớn do tiên thiên bất túc, hậu thiên phát triển không đầy đủ, chức năng của ba tạng phế tỳ thận không điều hoà, hoặc do tâm thận bất giao, thấp nhiệt ở kinh can. Trong đó đa số trường hợp là do thận khí bất cố, hạ nguyên hư hàn. Di niệu thì tạng phủ bị bệnh là ở bàng quang nhưng có liên quan tới các tạng thận, phế, tỳ. Cơ chế gây bệnh là do tam tiêu không khí hoá, chức năng của bàng quang suy giảm.

-Hạ nguyên hư hàn: Thận là gốc của tiên thiên, chủ nhị tiện. Bàng quang giữ nước tiểu, có quan hệ biểu lý với tạng thận. Khi tiên thiên bất túc, thận khí hư không ôn ấm được hạ tiêu khiến hạ nguyên hư hàn, chức năng bể tàng suy yếu không chế ước được thủy đạo gây di niệu.

- Phế tỳ khí hư: Phế thông điều thủy đạo, tỳ chủ vận hoa thủy thấp, cùng với tạng thận để duy trì chuyển hoá nước bình thường trong cơ thể. Nếu tỳ hư

không vận hoa thuỷ thấp; phế hư không thông điều thuỷ đạo cũng ảnh hưởng tới chức năng khí hoá nước của tam tiêu, gây ra bàng quang không giữ được nước tiểu. Chúng di niệu do nguyên nhân này gặp ở bệnh nhi thường xuyên bị ngoại cảm, hen suyễn hay nuôi dưỡng không đúng cách, người gầy yếu.

- Tâm thận bất giao: Ở trẻ sau khi tỉnh dậy còn mơ màng, hoặc cũng có trường hợp nằm mơ đi tiểu gây ra đái dầm. Là do tâm hỏa vượng làm hao tổn thận thuỷ, tâm thận bất giao nên bệnh nhi thường ngủ mơ nhiều, ngủ mơ đi tiểu...

- Thấp nhiệt ở kinh can: Can chủ sơ tiết, kinh can đi qua âm cơ đến bọng. Thấp nhiệt ở kinh can làm ảnh hưởng tới bàng quang, bàng quang không giữ được nước tiểu gây di niệu, đúng như sách “Chứng trị hội đồng” viết: “Trong di niệu động, thuỷ không được yên gây ra”. nếu có kết hợp với nhiệt chứng là do hoả tà.^{4,5}

1.2.3. Điều trị

1.2.3.1. Hạ nguyên hư hàn (Thận dương hư)

- Triệu chứng: Đái dầm lúc đang ngủ say, một đêm đái dầm nhiều lần, người mệt mỏi, sắc mặt kém nhuận, nước tiểu trong và nhiều. Chân tay lạnh, sợ lạnh, nhức mỏi lưng gối. Lưỡi nhợt bệu, mạch trầm trì vô lực. Thể này thường gặp ở trẻ có thể trạng yếu, bị bệnh thời gian dài, hay tái phát.

- Pháp điều trị: Ôn bổ thận dương, sáp niệu.

- Phương thuốc: Tang phiêu tiêu hoàn (Bản thảo thuật nghĩa)

Long cốt 20g; Ngũ vị tử 20g; Đẳng sâm 20g; Phụ tử 20g; Phục thần 20g; Viễn chí 20g; Dương quy 20g; Thạch xương bồ 20g; Tang phiêu tiêu 7 cái.

Tán bột, trộn với giấm làm viên to bằng hạt ngô, mỗi lần uống 5 viên với nước muối hoặc rượu ấm. Uống lúc đói.

- Điều trị bằng phương pháp không dùng thuốc: có thể dùng nhĩ châm hoặc thể châm (ôn châm, ôn điện châm, điện mẫn châm), cấy chỉ, thuỷ châm xoa bóp bấm huyệt.

1.2.3.2. Tỳ phế hư tổn

Thường gặp ở trẻ đái dầm hay mắc nhiễm khuẩn hô hấp tái diễn, kèm suy dinh dưỡng.

- Triệu chứng: Đái dầm về đêm, ban ngày đi tiểu nhiều, nước tiểu trong, bụng dưới đầy. Mệt mỏi, thích nằm, chán ăn, tự hãn, hay bị cảm mạo, sắc mặt nhợt, đại tiện nát. Chất lưỡi nhợt bệu, rêu trắng, mạch nhu tế.

- Pháp điều trị: Bổ khí kiện tỳ, ích khí thăng dương.

- Phương dược: Bổ trung ích khí thang hợp Tỏa tuyền hoàn⁴

Đẳng sâm 16g; Hoàng kỳ 16g; Bạch truật 12g; Đương quy 12; Thăng ma 10g; Sài hồ 10g; Cam thảo 06g; Trần bì 06g; Ích chí nhân 10g; Sơn dược 12g; Ô dược 08 g

Sắc uống 1 thang/ngày, chia hai lần.

- Điều trị bằng phương pháp không dùng thuốc: Nhĩ châm hoặc thể châm (ôn châm, ôn điện châm, điện mẫn châm), cây chỉ, thủy châm, xoa bóp bấm huyệt.

1.2.2.3. Tâm thận bất giao

- Triệu chứng: Đái dầm, hay ngủ mơ, ngủ không yên giấc, ban ngày thường nghịch ngợm hoặc không chịu ngồi yên, ngũ tâm phiền nhiệt, người gầy. Chất lưỡi đỏ, ít rêu, mạch trầm tế sắc.

- Pháp điều trị: Thanh tâm tư thận, an thần cố sáp

- Phương dược: Giao thái hoàn hợp Đạo xích tán

Sinh địa 12g; Trúc diệp 12g; Hoàng liên 08g; Mộc thông 08g; Cam thảo 06g; Nhục quế 04g;

- Điều trị bằng phương pháp không dùng thuốc: Nhĩ châm hoặc thể châm (ôn châm, ôn điện châm, điện mẫn châm), cây chỉ, thủy châm, xoa bóp bấm huyệt.

1.2.2.4. *Thấp nhiệt kinh can*

- Thường gặp đái dầm do viêm đường tiết niệu. Điều trị viêm đường tiết niệu bằng YHHĐ trước, sau khi khỏi viêm đường tiết niệu mà vẫn đái dầm mới dùng các phương pháp điều trị của Y học cổ truyền.

- Triệu chứng: Đái dầm, nước tiểu vàng ít, đại tiện khô táo. Trong ngày hay đái rất, có lúc đái buốt. Dễ cáu giận, đêm ngủ không yên, hoặc nghiến răng trong khi ngủ, mắt đỏ. Chất lưỡi đỏ, rêu vàng nhờn, mạch hoạt sắc.

- Pháp điều trị: Thanh nhiệt lợi thấp, tả can, sáp niệu.

- Phương dược: Long đởm tả can thang gia giảm

Long đởm thảo 16g; Hoàng cầm 10g; Chi tử 08g; Sài hồ 12g; Địa hoàng 12g; Xa tiền tử 10g; Trạch tả 12g; Thông thảo 10g; Cam thảo 06g

Sắc uống 1 thang/ngày, chia hai lần.

1.3. Tổng quan về cốm CDN

1.3.1. *Nguồn gốc*

- Cốm CDN được bào chế từ bài thuốc cổ phương Súc tuyền hoàn có xuất xứ từ “Phụ nhân lương phương” gia vị Tang phiêu tiêu, Ngũ vị tử.

- Cốm do khoa Dược Bệnh viện YHCT Trung Ương sản xuất.

1.3.2. *Thành phần*

Ô dược	10g	Tang phiêu tiêu	10g
Hoài sơn	12g	Ngũ vị tử	06g
Ích chí nhân	12g		

- Nguyên liệu đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V.

- Chế phẩm được bào chế dạng cốm đóng gói 10g/gói.

1.3.3. *Tác dụng*

Ôn thận, sáp niệu

1.3.4. *Phân tích*

Trong bài có Ích chí nhân, Tang phiêu tiêu (Quân) ôn bổ tỳ thận, cố tinh khí, sáp niệu. Ô dược (Thần) ôn khí bàng quang trị tiểu nhiều lần. Hoài

son (Tá) kiện tỳ bổ thận. Ngũ vị tử (Sứ) bổ thận, cố tinh, an thần. Các vị thuốc hợp lại thành bài thuốc có tác dụng ôn thận sáp niệu phù hợp để điều trị trẻ mắc đái dầm thể hạ nguyên hư hàn.

1.3.5. Tác dụng của từng vị thuốc trong chế phẩm

1.3.5.1. Ô dược (Rễ) (*Radix Linderae*)^{6,7}

- Bộ phận dùng: Rễ phơi hay sấy khô của cây Ô dược [*Lindera aggregata* (Sims) Kosterm.], họ Long não (Lauraceae)

- Thành phần hoá học: chủ yếu là tinh dầu và ancaloit Lindera Acid, Bomeol, Linderatrenolide, Linden One, Linder Azulene, Laurolitsine, Chamazulene, Isolinderoxide, Neolindera Lactone,...

- Tác dụng dược lý: Trên chuyên hóa làm tăng trọng lượng ở chuột, tăng nhu động ruột, giảm đầy hơi, có tác dụng với vị trường, giảm trương lực ruột ở thỏ.

Theo YHCT Ô dược có đặc tính là:

- Tính vị quy kinh: tính ấm, quy vào kinh tỳ, vị, thận, bàng quang, phế và thận

- Tác dụng: hành ứ, nhuận táo, hoạt trường,

- Ứng dụng lâm sàng: Trị bụng dưới đau do cảm nhiễm khí lạnh, bàng quang hư hàn, tiểu nhiều.

Liều dùng: 6-12g/ ngày.

1.3.5.2. Hoài sơn (*Tuber Dioscoreae persimilis*)^{6,7}

- Bộ phận dùng: Rễ củ đã chế biến, phơi hay sấy khô của cây Củ mài, còn gọi là Hoài sơn (*Dioscorea persimilis* Prain et Burkill), họ Củ nâu (*Dioscoreaceae*)

- Thành phần hoá học: tinh bột 16%, choline, dopamine, batasine, abscisin, mannan, phytic acid.

- Tác dụng dược lý: Tác dụng tăng trọng, tăng đồng hóa và nội tiết hướng sinh dục.

Theo YHCT Hoài sơn có đặc tính là:

- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, tính ôn, quy kinh tỳ, phế và thận.
- Tác dụng: bổ tỳ, dưỡng vị, ích phế, bổ thận, sinh tân, chỉ khát
- Ứng dụng lâm sàng: Trị cơ thể suy nhược; Bệnh đường ruột, ỉa chảy, lỵ lâu ngày, ĐTĐ, di tinh, mộng tinh và hoạt tinh, viêm tử cung (bạch đới), thận suy, mỗi lưng, đi tiểu luôn, chóng mặt, hoa mắt, ra mồ hôi trộm.
- Liều dùng: 10-20g/ ngày.

1.3.5.3. Ích trí nhân (*Fructus Alpiniae oxyphyllae*)^{6,7}

- Bộ phận dùng: Quả chín đã phơi hay sấy khô của cây Ich trí (*Alpinia oxyphylla* Miq), họ Gừng (*Zingiberaceae*).

-Thành phần hoá học: 0.7% tinh dầu, trong đó có Sesquitecpen C₁₀H₂₄ và Sesquitecpenancola, Tecpen C₁₀H₁₆, 1.7% saponin.

-Tác dụng dược lý : Ích trí nhân có khả năng ức chế thụ thể muscarinic, chống viêm, giảm co thắt cơ bàng quang và hạn chế cơn són tiểu. Với các trường hợp tiểu không tự chủ do cơ bàng quang suy yếu thì có tác dụng hỗ trợ phục hồi cơ bàng quang

Theo YHCT Ích chí nhân có đặc tính là:

- Tính vị quy kinh: Tân, ôn quy kinh tỳ, thận.
- Tác dụng: Ôn thận cố tinh, ôn tỳ chỉ tả.
- Ứng dụng lâm sàng: đau bụng do tỳ hàn, tiết nhiều nước bọt, đái dầm, đi tiểu vặt, di tinh do thận dương hư.
- Liều dùng: 3-9g/ ngày.

1.3.5.4. Tang phiêu tiêu (*Ootheca Mantidis*)^{6,7}

- Bộ phận dùng: Tổ bộ ngựa ký sinh trên cây dâu tằm

- Thành phần hoá học: bao gồm acid amin, calcium, lipid, protein, chất béo, sắt...

- Tác dụng dược lý: chiết xuất nước của Tang phiêu tiêu làm thư giãn cơ trơn mạch máu thông qua kích hoạt phụ thuộc nội mô của con đường truyền tín hiệu NO-cGMP-PKG qua trung gian PI3K/Akt và có thể có sự tham gia của kênh K⁺.¹⁰

Theo YHCT Tang phiêu tiêu có đặc tính là:

- Tính vị quy kinh: vị ngọt mặn, hơi tanh, tính bình và không độc. quy kinh can và thận.

- Tác dụng: Ích thận, cố tinh, lợi thủy, thông chứng ngũ lâm, đặc biệt là thạch lâm

- Ứng dụng lâm sàng: Di tinh, liệt dương, tiểu són, tiểu nhiều lần, tiểu đục, kinh nguyệt rối loạn, huyết trắng ra nhiều.

Liều dùng: 3-12g/ ngày.

1.3.5.5. Ngũ vị tử (*Fructus Schisandrae chinensis*)^{6,7}

- Bộ phận dùng: Quả chín phơi hoặc sấy khô của cây Ngũ vị bắc [*Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill], họ Ngũ vị (*Schisandraceae*).

- Thành phần hoá học: Tinh dầu gồm 30% sesquiterpene, 20% aldehyd và aceton. Quả chứa 11% acid citric, 7% acid malic và 0.8% acid tartaric.

- Tác dụng dược lý:

+ Hồi phục chức năng gan, giảm ALT trong viêm gan mạn tính, và còn kích thích cytochrom P450 làm tăng khả năng giải độc cơ thể, làm tăng tổng hợp protein trong gan và làm tăng hoạt động các tiêu thể gan, các tiêu thể này làm tăng khả năng giải độc và tăng hoạt động chức năng gan

+ Đối với thần kinh: Ngũ vị tử có tác dụng giảm đau, an thần, làm dẫn mạch ngoại biên, tăng tính kích thích, phản xạ và tăng hoạt động phản xạ có điều kiện.

+ Ngoài ra, đối với các chức năng khác của cơ thể, Ngũ vị tử tác dụng tăng chức năng của tế bào miễn dịch, kháng khuẩn (mạnh đối với trực khuẩn mủ xanh), ức chế sự hợp thành DNA của tế bào ung thư.

Theo YHCT Ngũ vị tử có đặc tính là:

- Tính vị quy kinh: Toan, hàm ôn. Quy vào kinh phế, thận.
- Tác dụng: Liễm phế chỉ ho, sinh tân chỉ hàn, bổ thận cố tinh, chỉ tả, an thần
- Ứng dụng lâm sàng: ho lâu ngày và hư suyễn, mộng tinh, di tinh, hoạt tinh, đái dầm, tiêu chảy kéo dài, tỵ hãn, đạo hãn, tân dịch hao tổn, háo khát, mạch hư, nội nhiệt, tiêu khát, đánh trống ngực và mất ngủ
- Liều dùng: 6-12g/ ngày.

1.3.6. Tình hình nghiên cứu cứu về đái dầm trẻ em trên thế giới và Việt Nam

1.3.6.1. Trên thế giới:

- Li Hui Jun (2012), nghiên cứu 96 trẻ mắc đái dầm không thực tồn bằng Tang phiêu tiêu tán kết hợp Súc tuyền hoàn cho hiệu quả điều trị >90% ⁸

- Liu Xia, Zhai Wensheng, Huang Lu, Huang Yanjie và cộng sự nghiên cứu 45 bệnh nhi mắc đái dầm không thực tồn bằng viên nang Súc tuyền kết hợp liệu pháp gõ kinh lạc thấy có tác dụng giảm số lần đi tiểu đêm với hiệu quả tốt và khá đạt > 80%. m

- Hong J và cộng sự nghiên cứu điều trị 33 trẻ đái dầm bằng phương pháp cứu trong 1 tháng cho hiệu quả điều trị 60,6% có sự cải thiện về số lần tiểu đêm. ⁹

- Hui J và cộng sự nghiên cứu 35 trẻ đái dầm được điều trị bằng ôn châm cho thấy: Tỷ lệ trẻ đáp ứng với điều trị sau 1 tháng bằng ôn châm là 57,2%, cao hơn nhóm chứng dùng Imipramine hydrochloride là 43,8% (p<0,05). ¹⁰

- Dong J và cộng sự điều trị 60 trẻ mắc đái dầm không thực tồn bằng thủy châm trong 5 tuần cho hiệu quả điều trị đạt 76,67% cao hơn nhóm dùng Meclofenoxate là 60%. (p<0,05) ¹¹

- Qinghe Wu và cộng sự nghiên cứu cơ chế làm giảm số lần đi tiểu của Súc tuyến hoàn trên thỏ thấy có liên quan đến tăng nồng độ của adenylate cyclase (AC), cyclic adenosine monophosphate (cAMP) và protein kinase A (PKA) và sự biểu hiện của protein PKA trong cơ ức chế bàng quang ở thỏ.¹²

- Nghiên cứu của Yao Zhang, và cộng sự năm 2021 cho thấy trong thành phần của Súc tuyến hoàn chứa 32 thành phần hoạt tính, bao gồm boldenine, norboldine, ooboldine, sitosterol,... Các hoạt chất này đã tương tác với 131 protein đích tiềm năng liên quan đến chứng đái dầm. Vì vậy, các thành phần hóa học chính trong Súc tuyến hoàn có thể cải thiện chứng đái dầm ở trẻ em bằng cách điều chỉnh các gen quan trọng như AVPR2 và DRD2, tham gia vào con đường truyền tín hiệu thụ thể kết hợp với protein G, điều hòa tín hiệu transsynaptic, vận chuyển chất dẫn truyền thần kinh và các quá trình sinh học khác.¹³

1.3.6.2 Ở Việt Nam

- Nguyễn Văn Siêm (2010) điều trị 28 trẻ đái dầm không thực tồn bằng Amitriptilin thấy hiệu quả điều trị đạt > 90% sau 3 tuần sử dụng thuốc.¹⁴

- Khoa Thận- Bệnh viện Nhi Trung ương (2013) điều trị 35 bệnh nhân tiểu dầm nguyên phát bằng Minirin cho thấy: Tỷ lệ trẻ đáp ứng với điều trị bằng Minirin cao nhất sau 3 tháng (70.8%). Tỷ lệ trẻ cải thiện triệu chứng sau điều trị ở nhóm trẻ sử dụng Minirin (68,6%) cao hơn hẳn nhóm dùng đồng hồ báo thức (32,1%). Tác dụng phụ chủ yếu của Minirin là đau đầu chiếm 17%.¹⁵

CHƯƠNG 2

CHẤT LIỆU – ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

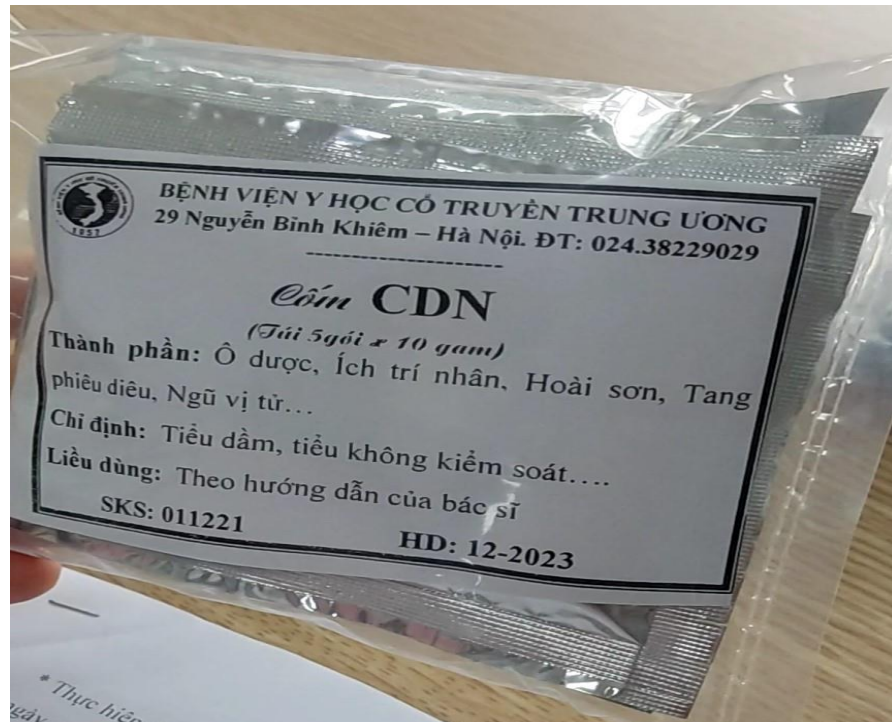
- Cốm CDN được sản xuất theo qui trình công nghệ của khoa Dược Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương từ bài thuốc cổ phương “Súc tuyền hoàn” gia vị Tang phiêu tiêu, Ngũ vị tử

- Thành phần cốm CDN:

STT	Tên vị thuốc	Bộ phận dùng	Tên khoa học	Liều lượng	Tiêu chuẩn
1	Ô dược	<i>Rễ</i>	<i>Radix Linderae</i>	10 gam	DD VN V
2	Ích trí nhân	<i>Quả</i>	<i>Fructus Alpiniae oxyphyllae</i>	12 gam	DD VN V
3	Hoài sơn	<i>Củ</i>	<i>Tuber Dioscoreae persimilis</i>	12 gam	DD VN V
4	Tang phiêu tiêu		<i>Octheca Manthidis</i>	10 gam	Tiêu chuẩn cơ sở
5	Ngũ vị tử	<i>Quả</i>	<i>Fructus Schisandrae chinensis</i>	06 gam	DD VN V

- Chế phẩm được bào chế dưới dạng cốm, đóng gói 10g/ gói.

- Các nguyên liệu trong chế phẩm đều đạt tiêu chuẩn trong Dược điển Việt Nam



2.2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm:

2.2.1.1. Độc tính cấp:

a) Đối tượng nghiên cứu:

Chuột nhắt trắng chủng Swiss: Cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 – 22g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.

Chuột được nuôi tại phòng thí nghiệm Khoa Đông y thực nghiệm 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột (do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp), uống nước tự do.

b) Máy móc phục vụ nghiên cứu

- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.
- Kim đầu tù cho chuột uống.
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.

c) Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của Cốm CDN trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp của Litchfield – Wilcoxon và hướng dẫn của WHO.^{16,17}

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm.

Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống cốm CDN 0,25ml/10g, 3 lần trong 24 giờ. Xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột). Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống cốm. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD₅₀ của cốm thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7- 14 sau khi uống cốm CDN.

2.2.1.2. Độc tính bán trường diễn

a) Đối tượng nghiên cứu:

Chuột công chủng *Wistar*, lông trắng, cân nặng 180 ± 20 g, do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng – Hà Tây cung cấp.

Súc vật được nuôi trong phòng thí nghiệm 3 - 5 ngày trước khi nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng, uống nước tự do.

b) Hóa chất nghiên cứu

- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu : ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, Creatinin và của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy Screen master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy).

- Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX - Diagnostics, định lượng trên máy Vet abcTM Animal Blood Counter.

Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

c) Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Cốm CDN trên chuột cống trắng theo đường uống áp dụng hướng dẫn của Tổ chức y tế thế giới²¹. Chuột được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô chứng (n=10): uống nước cất 1ml/100g TT chuột/ngày.
- Lô trị 1 (n=10): uống Cốm CDN liều 5,25g/kg TT chuột/ngày (liều có tác dụng tương đương trên người, tính theo hệ số 7).
- Lô trị 2 (n=10): uống Cốm CDN liều 15,75g/kg TT chuột/ngày (liều gấp 3 lần liều dự kiến trên người).

Chuột được uống nước hoặc cốm thử trong 4 tuần liền, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:

- Tình trạng chung, thể trọng của chuột
- Đánh giá chức phận tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.
- Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số chất chuyển hoá trong máu: bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.
- Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym trong máu: ALT, AST.
- Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ Creatinin huyết thanh.

Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống cốm, sau 2 tuần uống cốm, sau 4 tuần uống cốm.

- Mô bệnh học:

Sau 4 tuần uống cốm, chuột được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột ở mỗi lô.

Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu và phát hiện sớm Ung thư trường Đại học Y Hà Nội

2.2.2. Nghiên cứu trên lâm sàng

2.2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhi không phân biệt giới tính, được chẩn đoán mắc chứng đái dầm không thực tồn đến khám và điều trị tại khoa Nội-Nhi Bệnh viện YHCT Trung ương.

- Tất cả các bệnh nhi chọn vào nghiên cứu đều được làm bệnh án theo một mẫu nghiên cứu thống nhất với các tiêu chuẩn chẩn đoán sau:

* Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo YHHĐ (Dựa theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số rối loạn tâm thần thường gặp năm 2020” của Bộ Y Tế)¹⁸

- Trẻ >5 tuổi, đái dầm khi ngủ, xuất hiện đái dầm ít nhất ≥ 2 lần/ tuần kéo dài ít nhất 3 tháng liên tiếp.

- Không có các tổn thương thần kinh, nhiễm trùng đường tiết niệu, đái tháo nhạt, đái tháo đường hay các cơn co giật.

* Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo YHCT:^{19,20}

- Đái dầm lúc đang ngủ say, một đêm có thể đái nhiều lần, người mệt mỏi, sắc mặt nhợt, nước tiểu trong và nhiều. Chân tay lạnh, sợ lạnh, nhức mỏi lưng gối, tụt hãn. Lưỡi nhợt, bệu, mạch trầm vô lực

- Không dùng các thuốc điều trị đái dầm ít nhất một tháng trước khi vào nghiên cứu.

- Tuân thủ phác đồ điều trị, đến khám định kỳ đúng theo hẹn của bác sĩ

- Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Bệnh nhi mắc các bệnh tâm thần đã xác định (ví dụ: tâm thần phân liệt, rối loạn tâm thần, rối loạn tăng động giảm chú ý), chậm phát triển trí tuệ, bệnh thần kinh (ví dụ: động kinh, rối loạn thần kinh cơ, bại não), các triệu chứng của viêm đường tiết niệu.

- Có bệnh lý ở miệng, họng, thực quản không uống được cốm.

- Không tuân thủ điều trị:

+ Bỏ cốm quá 3 ngày.

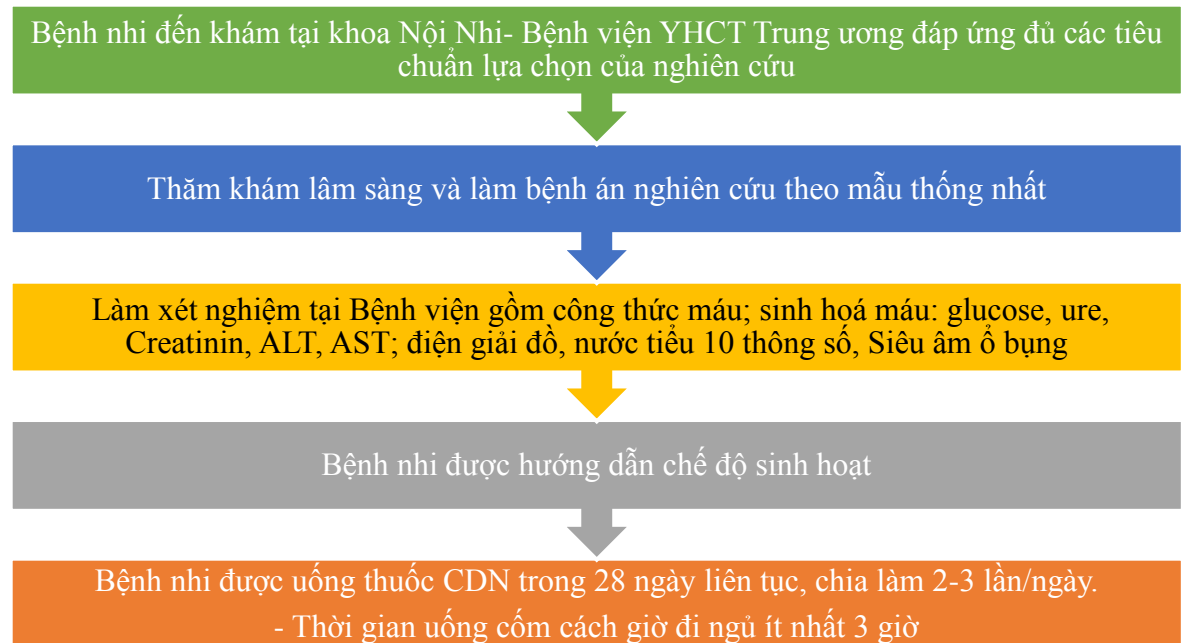
2.2.2.2. Phương pháp nghiên cứu

a) Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng mở có so sánh trước và sau điều trị.

Cỡ mẫu thuận tiện: n = 40

b) Phương pháp tiến hành



+ Liều lượng dùng cốm CDN của trẻ em như sau:

- Trẻ có cân nặng từ 20-30 kg, liều dùng 2 gói/ngày, chia 2 lần sáng chiều, uống cách xa bữa ăn.
- Trẻ có cân nặng lớn hơn 30 kg, liều dùng 3 gói/ngày, chia 3 lần: sáng – trưa – chiều, uống cách xa bữa ăn
- 1 gói hoà với 50 -100ml nước ấm, dùng đường uống.
- Các chỉ tiêu lâm sàng được đánh giá lần lượt ở các thời điểm trước điều trị, sau 2 tuần (14 ngày) và sau 4 tuần (28 ngày).
- Các chỉ tiêu cận lâm sàng được đánh giá ở thời điểm trước điều trị và sau 04 tuần điều trị (28 ngày)
- Ngoài ra, bệnh nhân hoặc người giám hộ bệnh nhân được thăm hỏi và hướng dẫn ghi nhật ký đi tiểu hàng ngày, hàng tuần để theo dõi

- Tổng kết kết quả sau 04 tuần điều trị (28 ngày)

*** Các chỉ tiêu theo dõi**

- Một số đặc điểm của nhóm nghiên cứu: tuổi, giới của bệnh nhi, thời gian mắc bệnh, mức độ bệnh đái dầm, các phương pháp điều trị trước khi tham gia nghiên cứu, tiền sử gia đình có người mắc đái dầm...

- Tần suất đái dầm trung bình trong tuần, trong tháng

- Các chỉ tiêu cận lâm sàng; chỉ tiêu về huyết học, điện giải đồ, chức năng gan, thận

- Các triệu chứng YHCT như đái dầm, ngủ say khó đánh thức, sắc mặt kém nhuận, mệt mỏi, lạnh, tự hãn, đau mỏi lưng gối, lưỡi bệu, mạch trầm, nước tiểu trong định lượng theo thang điểm (Phụ lục 2)

- Tác dụng không mong muốn của côm :

+ Dựa vào sự xuất hiện các triệu chứng như mày đay, dị ứng, mẩn ngứa, đau đầu, chóng mặt, buồn nôn, đau bụng, đại tiện lỏng... Các triệu chứng mà trước điều trị bệnh nhân không có, chỉ xuất hiện sau khi dùng côm.

+ Một số chỉ tiêu cận lâm sàng như số lượng hồng cầu, bạch cầu, Hemoglobin, Hematocrit, glucose, Creatinin, ure, AST, ALT trước và sau điều trị.

*** Kết quả điều trị bệnh đái dầm:**

- Sự thay đổi tần suất đái dầm trung bình/tuần sau 02 tuần (14 ngày) và 04 tuần (28 ngày) điều trị

- Sự cải thiện mức độ một số triệu chứng YHCT được đánh giá dựa theo tiêu chuẩn chẩn đoán và điều trị các chứng bệnh của YHCT Trung Quốc ²⁷

*** Tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả điều trị:**

Hiệu quả điều trị = $\frac{\text{Số ngày đái dầm trong tuần trước điều trị} - \text{Số ngày đái dầm trong tuần sau 28 ngày điều trị}}{\text{Số ngày đái dầm trong tuần trước điều trị}} \times 100 \%$

Sau 04 tuần (28 ngày) điều trị: 0

- Khỏi: Giảm 100% số ngày đái dầm trong tuần (Hết đái dầm)
- Đỡ nhiều: Giảm 50% - 99% số ngày đái dầm trong tuần.
- Đỡ ít: Giảm 20 – 49% số ngày đái dầm trong tuần.
- Không thay đổi: Giảm dưới 20% số ngày đái dầm trong tuần.

c) Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương.

Thời gian nghiên cứu: Từ 4/2023 đến 10/2023 và từ tháng 1/2025 đến tháng 6/2025

2.2.2.3 Phương pháp xử lý số liệu

Kết quả thu được tính theo phương pháp thống kê y học. Kết quả được tính ra tỷ lệ phần trăm, trung bình cộng, độ lệch trung bình. Khi so sánh hai tỷ lệ sử dụng test χ^2 , so sánh hai trung bình thực nghiệm dùng test t- student. Kết quả tính được có độ tin cậy > 95% hay $p < 0,05$ thì so sánh có ý nghĩa thống kê.

Các số liệu thu được xử lý theo chương trình SPSS 20.0

2.2.2.4 Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được Hội đồng đạo đức, Hội đồng khoa học Bệnh viện YHCT Trung ương và Học viện Y dược học cổ truyền Việt nam thông qua
- Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích phục vụ bệnh nhân.
- Những bệnh nhi không đáp ứng với cốm nghiên cứu sẽ được tư vấn chuyển sang phương pháp điều trị khác.
- Cha mẹ hoặc người giám hộ hợp pháp của bệnh nhi tham gia nghiên cứu một cách tình nguyện. Những đối tượng không đồng ý sẽ không đưa vào nghiên cứu và không có bất kỳ sự đối xử khác biệt nào với họ.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm

3.1.1. Độc tính cấp

Chuột nhắt trắng được uống cốm CDN từ liều thấp nhất đến liều cao nhất là dung dịch đậm đặc. Lô chuột đã uống đến liều 75 ml/kg thể trong chuột tương đương 0,25 ml/10g, 3 lần trong 24 giờ. Theo dõi chuột chết, và các triệu chứng bất thường trong 72 giờ sau uống thuốc lần duy nhất và trong suốt 7- 14 ngày. Liều 75 ml/kg là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của cốm CDN (nồng độ đặc nhất, thể tích uống tối đa, số lần uống tối đa trong 24 giờ).

Bảng 3.1: Kết quả độc tính cấp

Lô	N	Liều (ml/kgTT)	Liều (g/kg TT)	Tỷ lệ chết (%)
1	10	75	108	0
2	10	70	100,8	0
3	10	65	93,6	0
4	10	60	86,4	0
5	10	55	79,2	0
6	10	50	72	0
7	10	45	64,8	0
8	10	40	57,6	0
9	10	35	50,4	0
10	10	30	43,2	0

Nhận xét:

- Sau khi uống thuốc tất cả chuột đều giảm hoạt động ở liều cao nhất 108g/kg thể trọng chuột. Sau khoảng 30 phút thì tất cả chuột hoạt động bình thường.

Các lô còn lại sau khi uống thuốc chuột vẫn hoạt động bình thường.

- Sau 24 giờ chuột hoạt động bình thường, đào bới, dũi trấu, liếm lông, phân và nước tiểu bình thường.

- Sau 48 và 72 giờ không có chuột chết ở tất cả các lô, chuột sống khỏe mạnh, hoạt động ăn uống, bài tiết bình thường.

- Tiếp tục theo dõi trong 7 – 14 ngày sau khi uống thuốc, tất cả các chuột sống không có biểu hiện gì khác thường.

3.1.2. Độc tính bán trường diễn

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

* Tình trạng chung:

Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.

* Sự thay đổi thể trọng chuột:

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của cốm CDN đến thể trọng chuột

Thời gian	Trọng lượng (g) ($\bar{x} \pm SD$)			p (t-test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	201 ± 12,87	197 ± 6,75	197 ± 12,52	>0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	233 ± 13,37	277 ± 14,94	231 ± 16,63	>0,05
p trước – sau	<0,05	<0,05	<0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	246 ± 10,75	242 ± 14,76	251 ± 21,83	>0,05
p trước – sau	<0,05	<0,05	<0,05	

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.2. cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, trọng lượng chuột ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước khi nghiên cứu. Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng chuột giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử ($p > 0,05$).

3.1.2.2. Đánh giá chức năng tạo máu:

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của côm CDN đến số lượng hồng cầu trong máu chuột

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/l) $\bar{x} \pm SD$			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	11,35 ± 0,65	10,97 ± 0,77	10,93 ± 0,96	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	11,24 ± 0,95	10,95 ± 0,41	10,53 ± 0,70	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	11,14 ± 0,54	10,82 ± 0,57	10,76 ± 0,69	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống côm CDN, không làm thay đổi số lượng hồng cầu ở cả 3 lô (với $p > 0,05$) giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử. Đồng thời, sự thay đổi về số lượng hồng cầu giữa các lô ở từng thời điểm là tương đương nhau ($p > 0,05$).

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của cốm CDN đến MCV trong máu chuột

Thời gian	Thể tích trung-bình hồng cầu (fl) $(\bar{x} \pm SD)$			P (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	59,00 ± 1,76	58,90 ± 1,20	59,50 ± 0,85	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	57,20 ± 1,48	56,40 ± 1,78	57,10 ± 0,99	> 0,05
p (trước - sau)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	55,70 ± 1,42	54,50 ± 1,51	55,50 ± 1,35	> 0,05
p (trước - sau)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	

Nhận xét

Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống cốm CDN, chỉ số MVC của mỗi lô ở từng thời điểm có sự thay đổi nhẹ so với thời điểm ban đầu với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về sự thay đổi MCV giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của Cóm CDN đến Hematocrit trong máu chuột

Thời gian	Hematocrit (%)			P (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	66,52 ± 4,13	63,66 ± 5,29	63,14 ± 4,26	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	64,59 ± 3,65	61,79 ± 2,66	61,02 ± 4,67	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	63,67 ± 3,06	61,00 ± 3,53	60,08 ± 4,04	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống cám CDN hàm lượng hematocrit ở cả lô trị 1 uống liều tương đương với liều trên người (liều 5,25g/kg TT chuột) và lô trị 2 uống liều cao gấp 3 lần liều trên người (liều 15,75g/kg TT chuột) trong 4 tuần liên tục đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của cốm CDN đến hàm lượng HGB trong máu chuột

Thời gian	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl) ($X \pm SD$)			P (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	16,79 ± 1,31	16,10 ± 1,23	15,91 ± 1,32	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	15,88 ± 1,07	15,31 ± 0,52	15,01 ± 0,91	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	15,84 ± 1,28	15,81 ± 2,30	15,06 ± 0,77	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống cốm CDN, hàm lượng huyết sắc tố ở cả lô trị 1 uống liều tương đương với liều trên người (liều 5,25g/kg TT chuột) và lô trị 2 uống liều cao gấp 3 lần liều trên người (liều 15,75g/kg TT chuột) trong 4 tuần liên tục đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của cốm CDN đến số lượng bạch cầu trong máu chuột

Thời gian	Số lượng bạch cầu (G/l) ($X \pm SD$)			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	15,68 ± 3,06	14,39 ± 2,64	15,51 ± 2,51	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	13,32 ± 2,72	12,63 ± 1,60	12,86 ± 2,56	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	13,30 ± 2,43	13,53 ± 2,48	14,14 ± 3,08	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống cốm CDN, số lượng bạch cầu ở cả lô trị 1 uống liều tương đương với liều trên người (liều 5,25g/kg TT chuột) và lô trị 2 uống liều cao gấp 3 lần liều trên người (liều 15,75g/kg TT chuột) trong 4 tuần liên tục đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của cốm CDN đến công thức bạch cầu trong máu chuột

Thời gian	Công thức bạch cầu ($\bar{x} \pm SD$)					
	Lô chứng(n=10)		Lô trị 1(n=10)		Lô trị 2(n=10)	
	Lympho (%)	Trung tính (%)	Lympho (%)	Trung tính (%)	Lympho (%)	Trung tính (%)
Trước uống thuốc	78,29 ± 5,68	13,90 ± 3,61	74,64 ± 5,13	16,57 ± 3,33	76,77 ± 4,02	15,73 ± 2,31
Sau 2 tuần uống thuốc	77,46 ± 6,40	14,89 ± 3,89	75,56 ± 6,80	16,43 ± 4,42	74,92 ± 5,96	16,49 ± 2,89
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	75,08 ± 6,18	15,93 ± 3,40	72,84 ± 6,43	18,31 ± 3,51	75,06 ± 5,01	16,48 ± 2,98
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

Kết quả cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống cốm CDN, số lượng hồng cầu ở cả lô trị 1 uống liều tương đương với liều trên người (liều 5,25g/kg TT chuột) và lô trị 2 uống liều cao gấp 3 lần liều trên người (liều 15,75g/kg TT chuột) trong 4 tuần liên tục đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của côm CDN đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/l) $\bar{x} \pm SD$			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	683,9 ± 124,26	646,1 ± 102,64	696,6 ± 120,50	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	723,4 ± 72,24	707,7 ± 100,88	759,9 ± 100,29	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	666,7 ± 76,74	699,1 ± 109,89	715,5 ± 88,25	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống côm CDN số lượng tiểu cầu ở cả lô trị 1 uống liều tương đương với liều trên người (liều 5,25g/kg TT chuột) và lô trị 2 uống liều cao gấp 3 lần liều trên người (liều 15,75g/kg TT chuột) trong 4 tuần liên tục đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

3.1.2.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan:

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của cốm CDN đến hoạt độ AST trong máu chuột

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/l)			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	182,5 ± 35,93	163,0 ± 32,27	159,5 ± 40,81	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	187,7 ± 30,78	166,7 ± 27,90	188,2 ± 27,98	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	150,6 ± 49,39	148,0 ± 36,71	130,0 ± 18,11	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả cho thấy sau 2 tuần và 4 tuần uống cốm CDN, các xét nghiệm đánh giá hoạt độ AST cả lô trị 1 và 2 uống cốm CDN (liều 5,25g/kg TT chuột) và liều cao gấp 3 lần lâm sàng (liều 15,75g/kg TT chuột) trong 4 tuần liên tục với sự khác biệt không có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của cốm CDN đến hoạt độ ALT) trong máu chuột

Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/l)			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	65,70 ± 17,69	61,00 ± 18,10	67,60 ± 14,37	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	52,30 ± 10,19	50,50 ± 6,13	58,40 ± 10,97	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	49,70 ± 16,53	48,90 ± 7,46	51,80 ± 21,04	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống cốm CDN hoạt độ ALT trong máu chuột cả lô trị 1 và 2 uống cốm CDN (liều 5,25g/kg TT chuột) và liều cao gấp 3 lần lâm sàng (liều 15,75g/kg TT chuột) trong 4 tuần liên tục với sự khác biệt không có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

3.1.2.4. Đánh giá chức năng gan

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của cốm CDN đến nồng độ Bilirubin toàn phần trong máu chuột

Thời gian	Bilirubin toàn phần(mmol/l)			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	10,21 ± 0,63	9,98 ± 0,75	10,26 ± 0,98	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	10,09 ± 0,65	10,25 ± 1,36	9,62 ± 0,53	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	9,85 ± 0,45	9,77 ± 0,70	9,49 ± 0,63	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống cốm CDN, nồng độ Bilirubin toàn phần trong máu chuột ở cả lô trị 1 (uống cốm CDN liều 5,25g/kg TT chuột) và lô trị 2 (uống Cốm CDN 15,75/kg TT chuột) đều không có sự khác biệt so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.13. Ảnh hưởng của cốm CDN đến nồng độ Albumin trong máu chuột

Thời gian	Albumin (g/dl)			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	4,13 ± 0,37	4,06 ± 0,44	4,00 ± 0,42	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	4,01 ± 0,21	3,85 ± 0,30	3,85 ± 0,20	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	3,81 ± 0,33	3,79 ± 0,38	3,81 ± 0,34	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống cốm CDN, nồng độ Albumin trong máu chuột ở cả lô trị 1 (uống cốm CDN liều 5,25g/kg TT chuột) và lô trị 2 (uống Cốm CDN 15,75/kg TT chuột) đều không có sự khác biệt so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.14. Ảnh hưởng của cốm CDN đến nồng độ Cholesterol toàn phần trong máu chuột

Thời gian	Cholesterol toàn phần (mmol/l)			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	2,06 ± 0,39	2,12 ± 0,48	2,02 ± 0,19	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	2,03 ± 0,28	1,99 ± 0,29	2,02 ± 0,29	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	1,97 ± 0,15	1,94 ± 0,21	2,06 ± 0,21	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống cốm CDN, nồng độ Cholesterol toàn phần trong máu chuột ở cả lô trị 1 (uống cốm CDN liều 5,25g/kg TT chuột) và lô trị 2 (uống Cốm CDN 15,75/kg TT chuột) đều không có sự khác biệt so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

3.1.2.5. Đánh giá chức năng thận

Bảng 3.15. Ảnh hưởng của Cốm CDN đến nồng độ Creatinin trong máu chuột

Thời gian	Creatinin (mg/dl)			P (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	0,79 ± 0,13	0,82 ± 0,19	0,82 ± 0,13	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	0,79 ± 0,12	0,78 ± 0,15	0,75 ± 0,08	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	0,82 ± 0,13	0,77 ± 0,16	0,75 ± 0,14	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Ở cả lô trị 1 (uống cốm CDN liều 5,25g/kg TT chuột) và lô trị 2 (uống cốm CDN liều 15,75g/kg TT chuột), nồng độ Creatinin trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

3.1.2.6. Thay đổi về mô bệnh học

Sau 4 tuần uống thuốc

Đại thể:

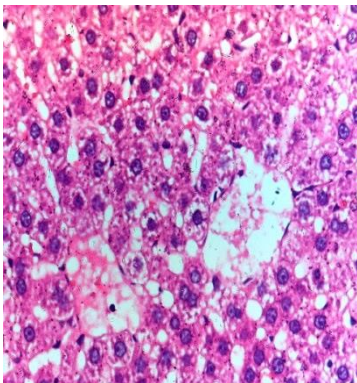
Trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của chuột. Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần

Vi thể:

- Hình thái vi thể gan:

Lô chứng

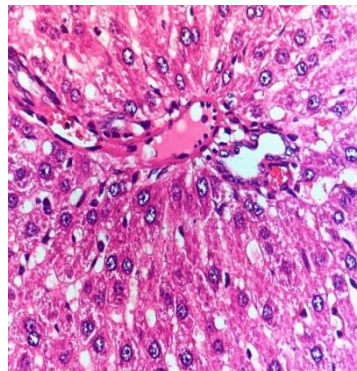
(uống nước cất 1ml/100g
TT chuột)



Ảnh 1: Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột số 5) (HE x 400). Tế bào gan có thoái hóa mỡ nhẹ

Lô trị 1

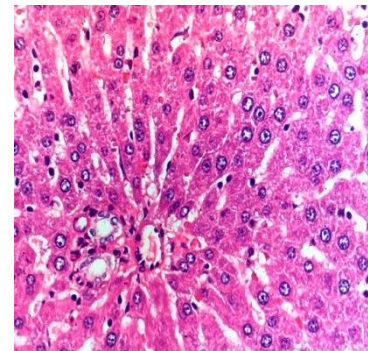
(uống cỏm CDN liều 5,25g/kg TTchuột)



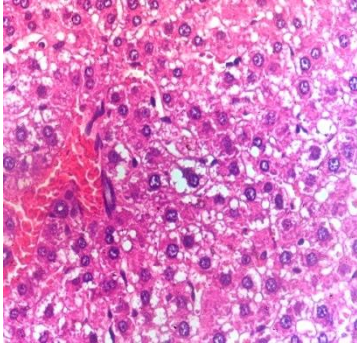
Ảnh 4: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 (chuột số 13) sau 4 tuần uống thuốc thử (HE x 400). Tế bào gan bình thường

Lô trị 2

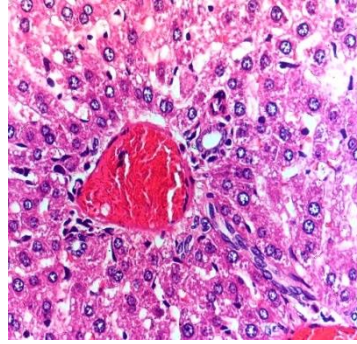
(uống cỏm CDN liều 15,75g/kg TTchuột)



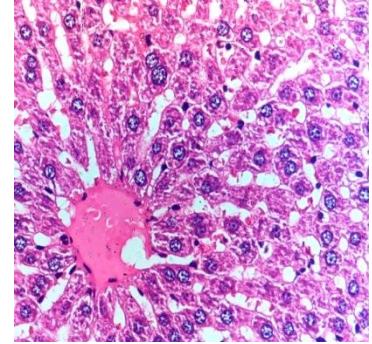
Ảnh 7: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 (chuột số 21) sau 4 tuần uống thuốc thử (HE x 400). Tế bào gan bình thường



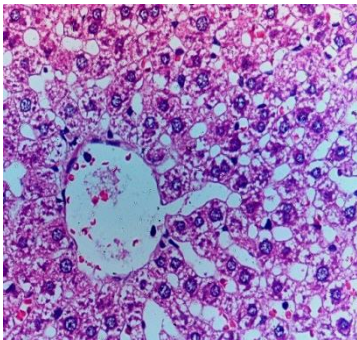
Ảnh 2: Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột số 8) (HE x 400). Tế bào gan có thoái hóa hốc và thoái hóa mỡ vừa.



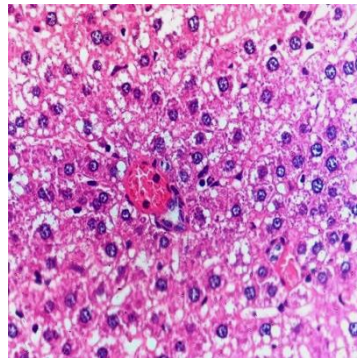
Ảnh 5: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 (chuột số 16) sau 4 tuần uống thuốc thử (HE x 400). Tế bào gan bình thường



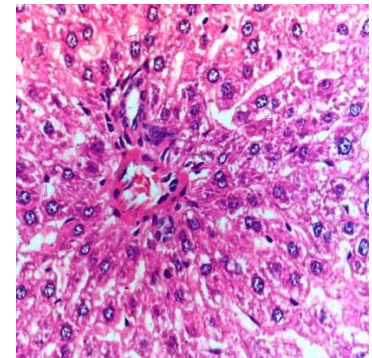
Ảnh 8: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 (chuột số 29) sau 4 tuần uống thuốc thử (HE x 400). Tế bào gan thoái hóa nhẹ



Ảnh 3: Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột số 9) (HE x 400). Tế bào gan thoái hóa nhẹ.



Ảnh 6: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 (chuột số 20) sau 4 tuần uống thuốc thử (HE x 400). Tế bào gan bình thường

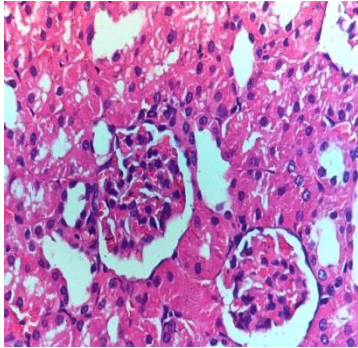


Ảnh 9: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 (chuột số 30) sau 4 tuần uống thuốc thử (HE x 400). Tế bào gan thoái hóa hạt, hốc nhẹ

- Hình thái vi thể thận:

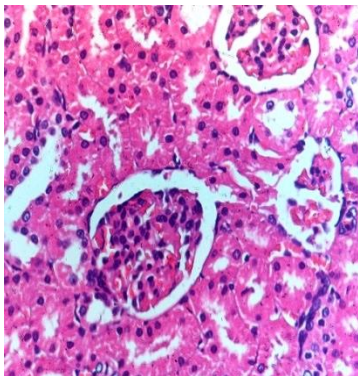
Lô chứng

(uống nước cất 1ml/100g
TT chuột)



Ảnh 10: Hình thái vi thể
thận chuột lô chứng
(chuột số 5) (HE x 400) .

*Cầu thận và ống thận
bình thường*

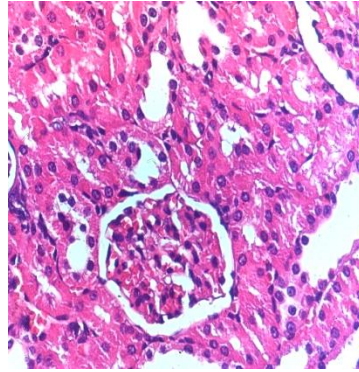


Ảnh 11: Hình thái vi thể
thận chuột lô chứng
(chuột số 8) (HE x 400).

*Cầu thận và ống thận
bình thường*

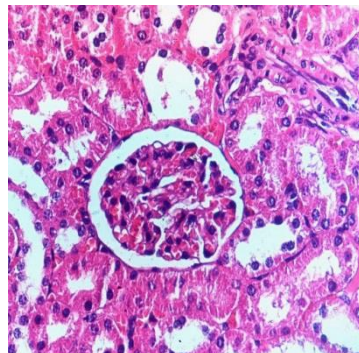
Lô trị 1

(uống Cóm CDN liều
5,25g/kg TTchuột)



Ảnh 13: Hình thái vi thể
thận chuột lô trị 1 (chuột
số 13) sau 4 tuần uống
thuốc thử (HE x 400).

*Cầu thận và ống thận
bình thường*

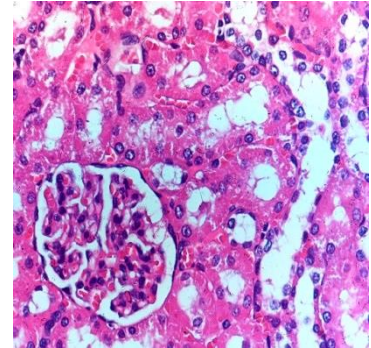


Ảnh 14: Hình thái vi thể
thận chuột lô trị 1 (chuột
số 16) sau 4 tuần uống
thuốc thử (HE x 400) .

*Cầu thận và ống thận
bình thường*

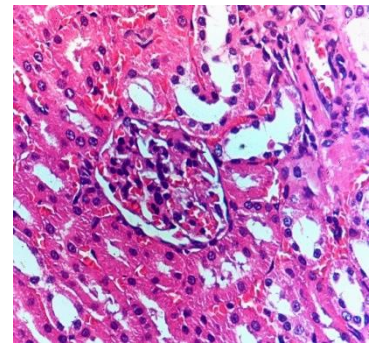
Lô trị 2

(uống Cóm CDN liều
15,75g/kgTT chuột)



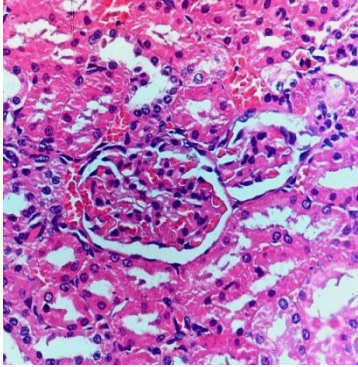
Ảnh 16: Hình thái vi thể
thận chuột lô trị 2 (chuột
số 21) sau 4 tuần uống
thuốc thử (HE x 400) .

*Cầu thận và ống thận
bình thường*



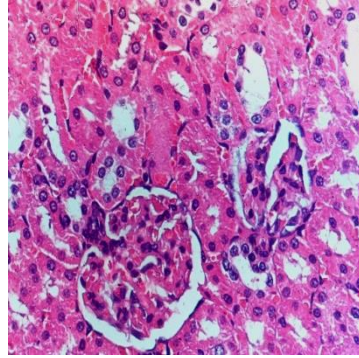
Ảnh 17: Hình thái vi thể
thận chuột lô trị 2 (chuột
số 29) sau 4 tuần uống
thuốc thử (HE x 400).

*Cầu thận và ống thận
bình thường*



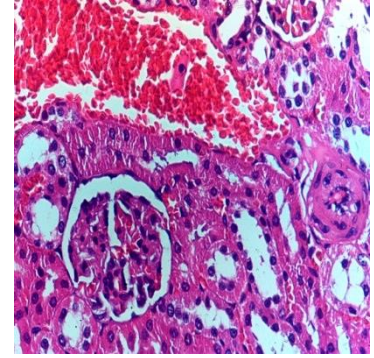
Ảnh 12: Hình thái vi thể
thận chuột lô chứng
(chuột số 9) (HE x 400)

***Cầu thận và ống thận
bình thường***



Ảnh 15: Hình thái vi thể
thận chuột lô trị 1 (chuột
số 20) sau 4 tuần uống
thuốc thử (HE x 400)

***Cầu thận và ống thận
bình thường***



Ảnh 18: Hình thái vi thể
thận chuột lô trị 2 (chuột
số 30) sau 4 tuần uống
thuốc thử (HE x 400)

***Cầu thận và ống thận
bình thường***

Nhận xét:

Quan sát cấu trúc đại thể gan và thận chuột ở cả 3 lô cho thấy không có sự thay đổi bệnh lý về mặt đại thể sau 4 tuần uống cốm CDN. Tiếp đó lại được tiến hành nghiên cứu cấu trúc vi thể gan, thận chuột (30% trên tổng số súc vật thực nghiệm sau 4 tuần uống thuốc liên tục. Kết quả trên tất cả các mẫu bệnh phẩm gan và thận đều bình thường cho thấy cốm CDN không làm ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng gan, thận chuột trong suốt quá trình nghiên cứu.

3.2. Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng

3.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

3.2.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Bảng 3.16. Phân bố bệnh nhi theo tuổi và giới

Tuổi	Giới		Số lượng	Tỷ lệ (%)
	Nam	Nữ		
5 – ≤ 7	11	10	21	52,5
>7 – ≤12	11	6	17	42,5
>12 – ≤15	1	1	2	5,0
Tổng	23 (57,5%)	17 (42,5%)	40	100
Tuổi trung bình ($\bar{x} \pm SD$)	$7,98 \pm 2,34$			

Nhận xét:

Tuổi trung bình của bệnh nhi trong nghiên cứu là $7,98 \pm 2,34$ tuổi, trong đó nhóm tuổi từ 5 – ≤ 7 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (52,5%), nhóm từ >7 – ≤12 tuổi chiếm 42,5% và nhóm từ >12 – ≤15 tuổi chiếm 5%.

- Số trẻ nữ là 17 chiếm tỷ lệ nữ là 42,5%, số trẻ nam là 23 (57,5%), tỷ lệ nam/nữ là 1,35/1.

3.2.1.3. Đặc điểm về thời gian mắc bệnh

Bảng 3.17. Thời gian mắc bệnh

Thời gian mắc bệnh	Số lượng	Tỷ lệ
< 1 năm	10	25%
1-2 năm	10	25%
> 2 năm	20	50%
Tổng	40	100%
Thời gian mắc bệnh trung bình ($\bar{x} \pm SD$) (năm)	3,2 \pm 2,13	

Nhận xét:

Thời gian mắc bệnh trên 02 năm gặp nhiều nhất, chiếm tỷ lệ 50% ; 1- 2 năm chiếm tỉ lệ 25%; > 1 năm chiếm tỉ lệ 25%. Thời gian mắc bệnh lâu nhất là 8 năm, ngắn nhất là 1 năm. Thời gian mắc bệnh trung bình là 3,2 \pm 2,13 năm

3.2.1.4. Đặc điểm tiền sử gia đình có cha/mẹ mắc đái dầm khi nhỏ

Bảng 3.18. Tiền sử gia đình

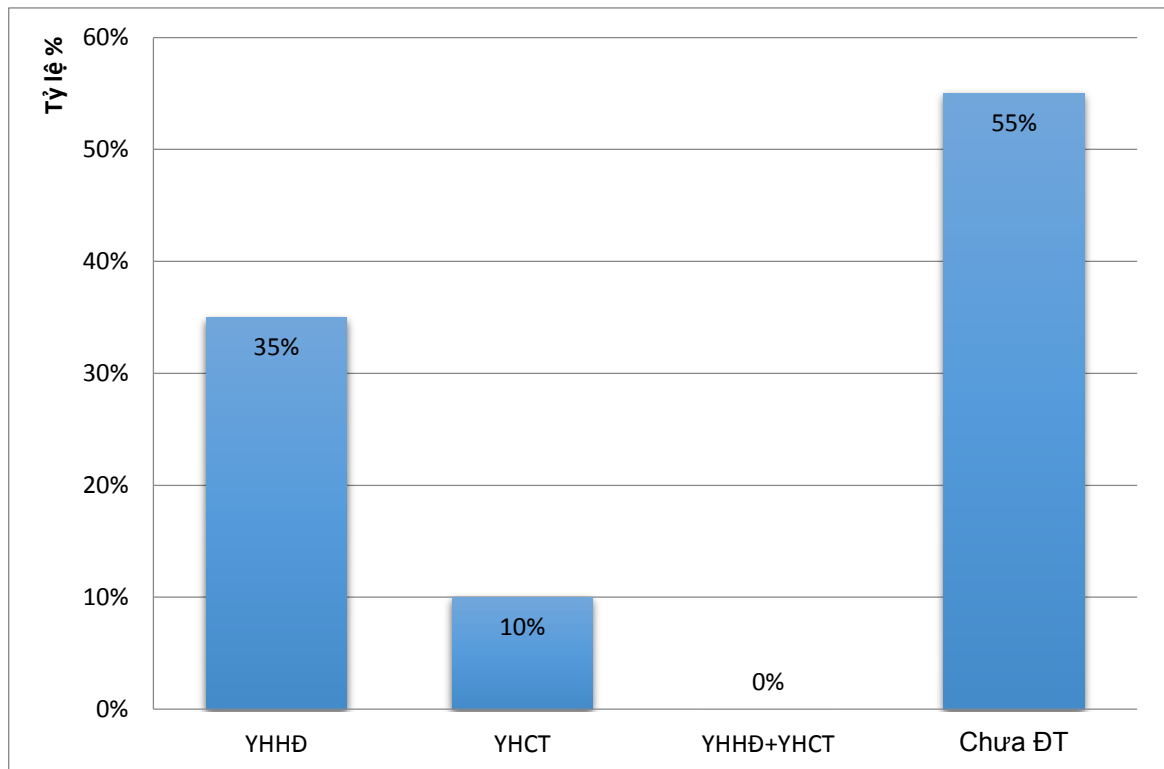
Bố/mẹ mắc đái dầm	Số lượng	%
Chỉ Bố	11	27,5
Chỉ Mẹ	10	25
Cả Bố và Mẹ	6	15
Không	13	32,5
Tổng	40	100

Nhận xét:

Số trẻ có bố mẹ có tiền sử mắc đái dầm là 27 chiếm tỷ lệ là 67,5%. Số trẻ có bố mẹ không có tiền sử mắc đái dầm là 13 chiếm tỷ lệ 32,5%. Trong số trẻ có bố mẹ có tiền sử mắc đái dầm, tỉ lệ trẻ chỉ có bố có tiền sử đái dầm chiếm

40,8% (11/27 trẻ), chỉ có mẹ có tiền sử đái dầm chiếm 37% (10/27 trẻ) và cả bố lẫn mẹ đều có tiền sử đái dầm chiếm 22,2% (6/27 trẻ). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ giữa tiền sử của trẻ có bố mẹ mắc đái dầm và không mắc đái dầm

3.2.1.5. Đặc điểm về tiền sử điều trị đái dầm trước điều trị

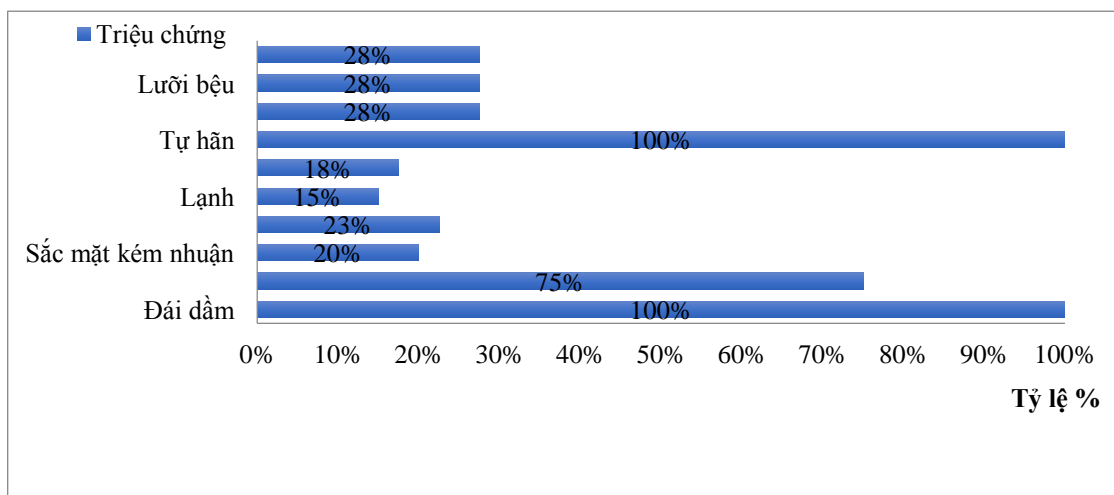


Biểu đồ 3.1. Đặc điểm về tiền sử điều trị đái dầm

Nhận xét:

Có 22 trẻ chưa điều trị đái dầm trước nghiên cứu, chiếm tỷ lệ 55%. Có 18 trẻ đã điều trị đái dầm trước nghiên cứu, chiếm tỷ lệ 45%. Trong đó, số bệnh nhi có tiền sử điều trị bằng YHCT là 14 trẻ chiếm tỷ lệ 35%. Có 4 trẻ đã từng được điều trị YHHD chiếm 10%. Không có trẻ nào đã điều trị kết hợp YHHD và YHCT

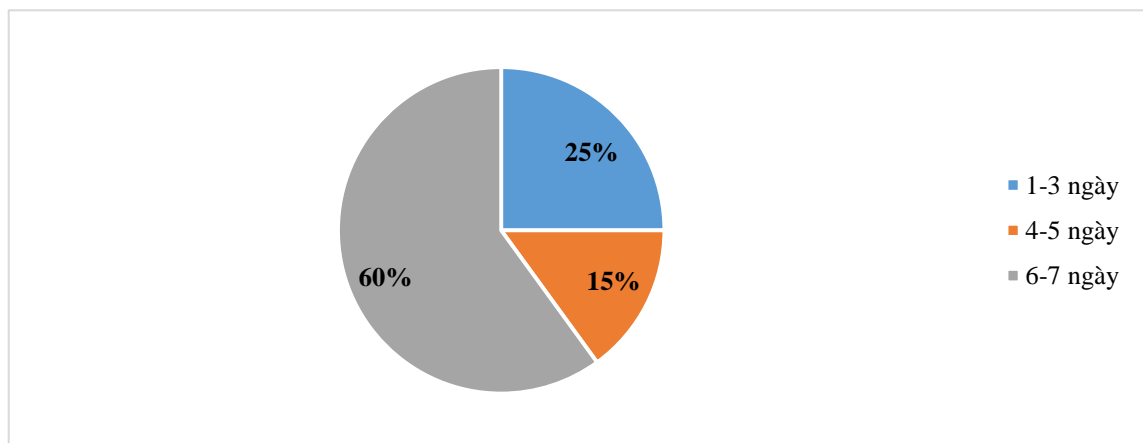
3.2.1.6. Phân bố bệnh nhân theo đặc điểm YHCT trước điều trị



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo đặc điểm YHCT trước điều trị

Nhận xét:

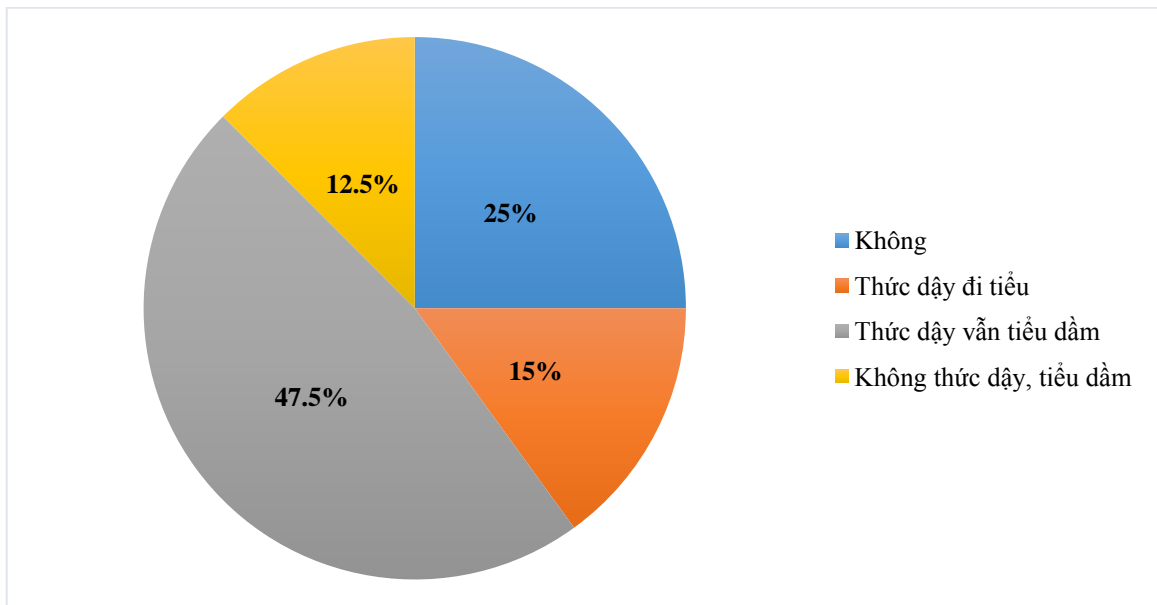
Trước điều trị các bệnh nhi trong nghiên cứu đều có các triệu chứng: đái dầm (100%), tụt hãn (100%). Có 9 trẻ (23%) có biểu hiện mệt mỏi. Có 6 trẻ có triệu chứng lạnh (15%) và 7 trẻ đau lưng mỗi gối (23%). Số trẻ có bất thường về mạch (mạch trầm trung ấn và mạch trầm trọng ấn), lưỡi (lưỡi bệu hồng và lưỡi bệu nhợt), màu sắc số lượng nước tiểu (nước tiểu trong) là 11 (28%).



Biểu đồ 3.3. Mức độ triệu chứng đái dầm trước điều trị

Nhận xét:

Đa số trẻ đái dầm mức độ nặng (từ 6-7 ngày/tuần) chiếm 60%; có 15% trẻ đái dầm mức độ trung bình (4-5 ngày/tuần) và 25% trẻ đái dầm mức độ nhẹ (1-3 ngày/tuần)



Biểu đồ 3.4. Đặc điểm triệu chứng ngủ say khó đánh thức trước điều trị

Nhận xét:

Đa số trẻ thức dậy được nhưng vẫn đái dầm (chiếm 47,5%); có 12,5% trẻ không thức dậy được và đã đái dầm, 15% số trẻ thức dậy được để đi tiêu.

3.2.1.7. Đặc điểm tần suất đái dầm trước điều trị

Bảng 3.19. Tần suất đái dầm trước điều trị

Tần suất đái dầm	Ít nhất	Nhiều nhất	Trung Bình
Số ngày đái dầm trong tuần	1	7	$5,45 \pm 2,11$
Số ngày đái dầm trong tháng	4	30	$22,37 \pm 8,28$

Nhận xét:

- Số ngày đái dầm trung bình trong tuần là $5,45 \pm 2,11$ ngày
- Số ngày đái dầm trung bình trong tháng là $22,37 \pm 8,28$ ngày

3.2.2. Hiệu quả điều trị

3.2.2.1. Tần suất đái dầm trung bình

Bảng 3.20. Tần suất đái dầm trung bình/tuần sau điều trị 2 tuần và 4 tuần

Tần suất đái dầm trung bình/tuần	Trước ĐT	Sau ĐT 2 tuần	Sau ĐT 4 tuần	p *
Số ngày	5,45 ± 2,11	3,37 ± 1,78	2,10 ± 1,88	<0,05

Nhận xét:

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số ngày tiểu dầm trung bình/tuần trước và sau điều trị. Sau 2 tuần điều trị, số ngày tiểu dầm trung bình/ tuần giảm từ 5,45 ± 2,11 xuống còn 3,37 ± 1,78 ngày, ít nhất là 1 ngày và nhiều nhất là 7 ngày. Sau 4 tuần (28 ngày) điều trị, số ngày tiểu dầm trung bình/ tuần đã giảm rõ rệt xuống còn 2,10 ± 1,88 ngày, dao động từ 1- 6 ngày. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p<0,05 giữa trước điều trị và sau điều trị 2 tuần, trước điều trị và sau điều trị 4 tuần

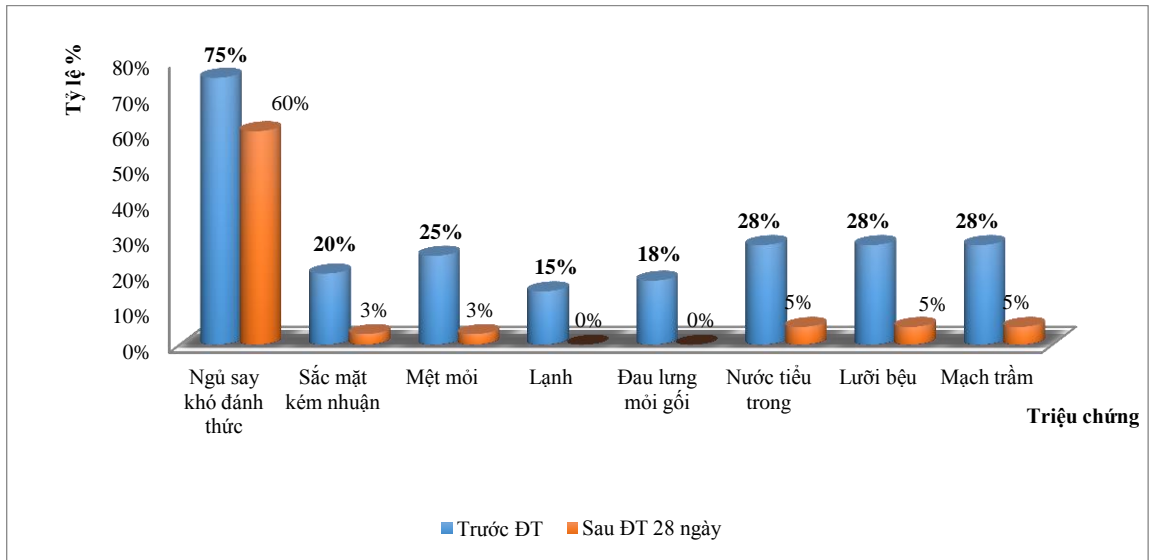
Bảng 3.21. So sánh số ngày đái dầm theo thời gian điều trị

Số ngày đái dầm/tuần	Trước điều trị (%)	Sau 4 tuần ĐT (%)
Không có	0	13 (32,5)
1-3 ngày	10 (25)	17 (42,5)
4-6 ngày	6 (15)	10 (25)
>6 ngày	24 (60)	0 (0)
Trung bình ($\bar{x} \pm SD$)	5,45 ± 2,11	2,10 ± 1,88
Tổng	40 (100)	

Nhận xét:

Số ngày đái dầm trong tuần cải thiện theo thời gian điều trị, cụ thể trước điều trị trung bình trẻ đái dầm 5,45 ± 2,11 ngày; sau 1 tháng điều trị giảm xuống còn 2,10 ± 1,88 ngày.

3.2.2.2. Sự thay đổi các triệu chứng theo YHCT sau điều trị

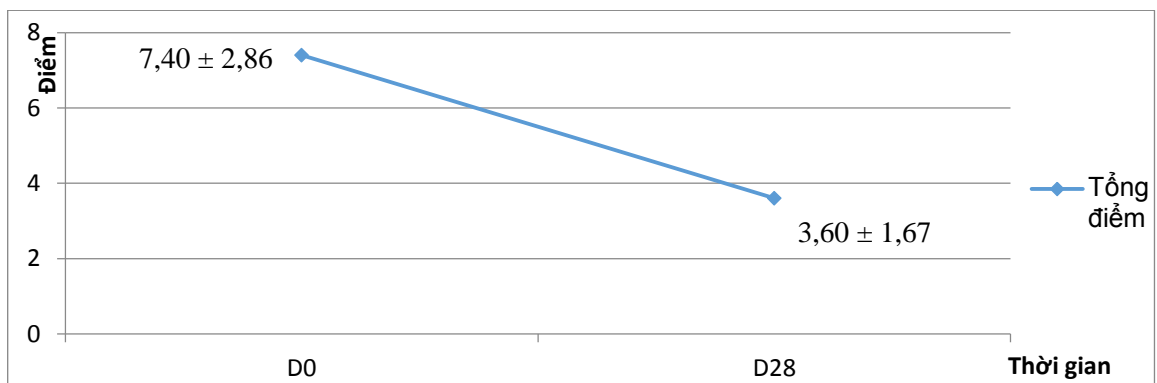


Biểu đồ 3.5. Sự thay đổi một số triệu chứng theo YHCT

Nhận xét:

Sau điều trị 04 tuần (28 ngày), hầu hết các triệu chứng trên đều thuyên giảm với các mức độ khác nhau (Biểu đồ 3.5). Sau điều trị, các bệnh nhi thuyên giảm các triệu chứng: ngủ say khó đánh thức (chiếm 60%); sắc mặt kém nhuận, mệt mỏi (3%); nước tiểu trong, lưỡi bệu, mạch trầm (5%); không có trẻ nào còn tình trạng lạnh và đau lưng mỏi gối.

3.2.2.3. Sự thay đổi trung bình tổng điểm các triệu chứng YHCT sau điều trị



Biểu đồ 3.6. Sự thay đổi tổng điểm sau điều trị

Nhận xét:

Trước điều trị tất cả bệnh nhi có điểm trung bình là $7,40 \pm 2,86$. Sau 28 ngày điều trị, các triệu chứng cải thiện, điểm trung bình giảm còn $3,60 \pm 1,67$. Tổng điểm sau điều trị 28 ngày giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.2.4. Hiệu quả điều trị sau 4 tuần điều trị

Bảng 3.22. Hiệu quả điều trị đái dầm sau 4 tuần điều trị

Phân loại	Số lượng	Tỉ lệ
Khỏi	13	32,5%
Đỡ nhiều	17	42,5%
Đỡ ít	10	25%
Không thay đổi	0	0%
Tổng	40	100%

Nhận xét:

Sau 4 tuần điều trị, số bệnh nhân hết triệu chứng đái dầm là 13 bệnh nhân chiếm 32,5%, số bệnh nhân đỡ nhiều (giảm >50% số ngày đái dầm trong tuần) là 17 bệnh nhân chiếm 42,5%. Số bệnh nhân đỡ ít (giảm >20% số ngày đái dầm trong tuần) là 10 bệnh nhân, chiếm 25%. Không có bệnh nhân nào không cải thiện.

3.2.2.5. Đánh giá tác dụng không mong muốn

***. Trên lâm sàng:**

Trong 28 ngày điều trị không có bệnh nhân nào trong nghiên cứu xuất hiện các tác dụng không mong muốn khi uống thuốc như buồn nôn, nôn, đau bụng, mất ngủ, tiêu chảy...

* Trên cận lâm sàng

Bảng 3.23. Sự thay đổi một số chỉ số huyết học sau điều trị

Thời điểm Chỉ số	D0 ($\bar{x} \pm SD$)	D28 ($\bar{x} \pm SD$)	p
Hồng cầu (T/l)	4,58 ± 0,35	4,51 ± 0,30	> 0,05
Hemoglobin (g/dl)	14,47 ± 0,55	14,40 ± 0,41	> 0,05
Bạch cầu (G/l)	6,87 ± 2,07	5,55 ± 1,19	> 0,05
Tiểu cầu (G/l)	281,85 ± 70,92	251,10 ± 39,04	> 0,05

Nhận xét:

Số lượng hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu trước và sau điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ và trong giới hạn bình thường.

Bảng 3.24. Sự thay đổi một số chỉ số sinh hóa sau điều trị

Thời điểm Chỉ số	D0 ($\bar{x} \pm SD$)	D28 ($\bar{x} \pm SD$)	p
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)	65,83 ± 12,96	71,65 ± 7,20	> 0,05
AST (U/L)	23,57 ± 5,61	22,52 ± 6,83	> 0,05
ALT (U/L)	28,05 ± 7,44	26,00 ± 4,56	> 0,05

Nhận xét:

Các chỉ số sinh hóa Creatinin, GOT, GPT trước và sau điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ và đều trong giới hạn bình thường.

* Các thông số nước tiểu đều trong giới hạn bình thường trước và sau điều trị

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về độc tính của cốm tan CDN trên thực nghiệm

4.1.1. Độc tính cấp:

Chuột đã uống Cốm CDN với liều cao nhất là 108g/kg thể trọng chuột tương đương gấp 12 lần liều dùng trên lâm sàng (tính hệ số ngoại suy trên chuột nhất trắng là 12) không thấy biểu hiện độc tính cấp, không thấy bất thường gì sau 1 tuần kể từ khi uống thuốc thử lần đầu, không xác định được LD50 của Cốm CDN trên chuột nhất trắng theo đường uống bằng phương pháp Litchfield – Wilcoxon.^{16,21}

4.1.2. Độc tính bán trường diễn

4.1.2.1. Ảnh hưởng của Cốm CDN tới tình trạng chung, thể trọng và cơ quan tạo máu của chuột:

* Đối với tình trạng chung: Nghiên cứu độc tính bán trường diễn là nghiên cứu rất cần thiết, đối với tất cả các loại thuốc. Đặc biệt, đối với thuốc y học cổ truyền với thời gian điều trị thường kéo dài. Để đánh giá được độc tính bán trường diễn trên lâm sàng, trên thực nghiệm cũng cần có thời gian đánh giá ít nhất là tương đương. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đánh giá trong 4 tuần trên thực nghiệm, đủ thời gian tương đương với điều trị trên lâm sàng, đảm bảo tính chặt chẽ của nghiên cứu. Đánh giá tình trạng chung, trọng lượng và các chỉ số huyết học là những xét nghiệm nhất thiết phải có khi đánh giá độc tính của thuốc thử. Sau khi thử thuốc, chuột có các biểu hiện về trạng thái hành vi cũng như ảnh hưởng đến các cơ quan tạo máu trong cơ thể và chức năng gan, thận, đồng nghĩa với việc thuốc có độc tính¹⁶.

Qua kết quả cho thấy tình trạng chung của chuột ở tất cả các lô sau 2 và 4 tuần uống thuốc đều bình thường. Trọng lượng chuột ở 3 lô sau 4 tuần đều tăng so với trước khi nghiên cứu, sự gia tăng trọng lượng không có sự khác biệt giữa các lô. Điều này cho thấy, chuột tăng cân đều do đang ở độ tuổi trưởng thành. Cốm CDN không làm ảnh hưởng tới tình trạng chung và thể trọng chuột.

**Đối với cơ quan tạo máu:* Máu bao gồm nhiều thành phần quan trọng. Vì vậy, nếu thuốc có độc tính sẽ ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu ²²

Kết quả cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống cốm CDN, các xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu (số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu) ở cả lô trị 1 và 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống cốm CDN ($p > 0.05$).

Như vậy, cốm CDN không ảnh hưởng đến chức năng tạo máu của chuột công trắng.

4.1.2.2. Ảnh hưởng của cốm CDN tới chức năng gan, thận chuột:

Sự tăng nồng độ các emzym AST, ALT thường gắn liền với độc tính của thuốc do sự hủy hoại tế bào gan. Khi đưa thuốc vào cơ thể có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng tới chức năng gan. Vì vậy khi đánh giá độc tính của thuốc thì nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan là rất cần thiết ^{26,27}. Kết quả nghiên cứu cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống cốm CDN liên tục, các xét nghiệm đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan (hoạt độ AST, ALT trong máu chuột) cả lô trị 1 và 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0.05$). Đồng thời, sau 4 tuần uống thuốc, không thấy có sự thay đổi đáng kể

nào trên các chỉ số Albumin, Billirubin toàn phần và Cholesterol toàn phần trong máu chuột. Kết quả này cho thấy, cốm CDN không gây tổn thương lên chức năng gan chuột.

- Creatinin là sản phẩm của quá trình thoái biến Creatin trong các cơ của cơ thể. Creatinin trong cơ thể có nguồn gốc hỗn hợp: Creatinin nội sinh chủ yếu được tổng hợp từ gan (từ arginine và methionine), Creatinin ngoại sinh do thức ăn cung cấp. Thận duy trì Creatinin trong máu ở một nồng độ hằng định. Creatinin được đào thải qua thận nên nồng độ của Creatinin phản ánh chính xác chức năng lọc của thận.^{27,28} Creatinin là thành phần đậm trong máu tương đối ổn định và không bị thay đổi nhiều bởi chế độ ăn mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Kết quả cho thấy, sau 2 và 4 tuần uống cốm CDN. Ở cả lô trị 1 và lô trị 2, nồng độ Creatinin trong máu chuột không có sự thay đổi khác biệt so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử (với $p > 0.05$). Như vậy, cốm CDN không ảnh hưởng tới chức năng lọc của cầu thận.

4.1.3 Ảnh hưởng của cốm CDN lên mô bệnh học chuột:

Đánh giá cấu trúc vi thể trên mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng để đánh giá tổn thương gan và thận. Trên tất cả các chuột nghiên cứu, không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan. Hình ảnh vi thể gan, thận không có tổn thương, không có sự khác biệt giữa lô chứng và hai lô dùng thuốc thử.

4.2. Bàn về tác dụng của cốm tan CDN trên lâm sàng

4.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

4.2.1.1 Đặc điểm về tuổi

Bệnh nhi nghiên cứu chủ yếu gặp ở độ tuổi 5-7 tuổi, 21 trẻ (52,5%), $>7 - \leq 12$ tuổi là 17 trẻ (42,5 %), > 12 tuổi có 2 trẻ (5%). Tuổi trung bình của bệnh nhi nghiên cứu là $7,98 \pm 2,34$ tuổi.

Theo nghiên cứu của một số tác giả, tần suất mắc bệnh tiêu dầm tiên phát 15 – 22% ở trẻ 5 tuổi, 13 – 19% ở trẻ 7 tuổi, 9 – 13% trẻ 9 tuổi.^{1,2} Ở trẻ sơ sinh và trẻ mới biết đi, sự liên kết giữa não bộ và bàng quang chưa được hình thành đầy đủ. Do đó, bàng quang sẽ thải nước tiểu bất cứ khi nào bị đầy. Khi trẻ lớn hơn, sự liên kết này phát triển, giúp não bộ kiểm soát bàng quang tốt hơn. Chính vì vậy mà đái dầm sẽ giảm dần theo lứa tuổi.²⁴

Việc kiểm soát bàng quang một cách bình thường bị ảnh hưởng bởi sự phát triển thần kinh cơ và nhận thức, yếu tố cảm xúc xã hội, sự giáo dục cách đi vệ sinh, các yếu tố di truyền. Nếu có rối loạn trong các yếu tố này có thể dẫn đến chậm trễ trong việc hoàn thiện chức năng bài tiết nước tiểu. Các nghiên cứu trong và ngoài nước đều chỉ ra giai đoạn từ 5 đến 15 tuổi là thời điểm các bé phát triển rất mạnh về thể chất, trí não và cảm xúc.²⁵

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với y văn và các nghiên cứu khác.

4.2.1.2. Đặc điểm về giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ trẻ nữ mắc bệnh có xu hướng thấp hơn nam. Số bệnh nhân nam là 23 trẻ (57,5%), nữ là 17 trẻ (42,5%), tỷ lệ nam/nữ là 1,35/1.

Theo nghiên cứu của khoa Thận – Bệnh viện Nhi Trung ương (2013) trên 35 trẻ tiêu dầm tiên phát đến khám tại phòng khám thận, Bệnh viện Nhi Trung ương, ước tính, 7% trẻ trai và 3% trẻ gái bị đái dầm ở tuổi lên 5. Tỷ lệ này giảm xuống khi trẻ được 10 tuổi¹⁵.

Nghiên cứu của Yang Xue Yun và cộng sự (2000) có tỷ lệ trẻ nam mắc bệnh là 65%, tỷ lệ nữ là 35%.²⁶ Kết quả nghiên cứu của Luo Xue Cai có tỉ lệ mắc bệnh nam/nữ là 1,6/1.²⁷

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của nghiên cứu khác.

4.2.1.3. Đặc điểm về thời gian mắc bệnh

Bệnh nhi nghiên cứu đa số có thời gian mắc bệnh trên > 2 năm chiếm 50%, từ 1-2 năm chiếm 25%, > 1 năm chiếm 25% Thời gian mắc bệnh trung bình là $3,2 \pm 2,13$ năm, thấp nhất là 1 năm, cao nhất là 8 năm

Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Deng Hui Yin (2008) trẻ mắc bệnh trên 3 năm chiếm tỷ lệ cao nhất (49%), tỷ lệ mắc bệnh 1-2 năm là 38,3%, dưới 1 năm là 12,7%.²⁸

Như vậy qua số liệu phân tích, các bệnh nhi đến khám khi đã mắc bệnh một thời gian, chủ yếu trên > 2 năm. Hầu hết bệnh nhi thuộc nhóm đái dầm không thực tồn có triệu chứng đái dầm ban đêm nhưng không có các tổn thương nhiễm trùng đường tiết niệu hay các bệnh lý khác kèm theo nên bệnh không gây nguy hiểm đến tính mạng ngay lập tức vì vậy cha mẹ hoặc người chăm trẻ thường ít quan tâm điều trị sớm hoặc chỉ điều trị tại nhà bằng phương pháp dân gian chưa được kiểm chứng. Một số trẻ đã được điều trị trước bằng các phương pháp YHHĐ, khi không đáp ứng điều trị mới được chuyển sang YHCT nên bệnh thường kéo dài.

4.2.2. Đặc điểm về tiền sử trong gia đình có người thân mắc đái dầm khi còn nhỏ

Với đái dầm nguyên phát, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra bệnh này có xu hướng di truyền. Nếu cha mẹ cùng mắc trước đây con sẽ có khả năng mắc tới 70%, nếu chỉ cha hoặc mẹ mắc thì ở con tỷ lệ này là 44%, cả cha và mẹ đều không mắc tỷ lệ mắc ở con chỉ còn 15%.²⁸

Trong 40 trẻ tham gia nghiên cứu có tới 27 trẻ (67,5%) có bố hoặc mẹ, hoặc cả bố và mẹ từng bị đái dầm khi còn nhỏ. Kết quả này cũng phù hợp với y văn cũng như kết quả nghiên cứu của một số tác giả.^{29,30}

4.2.2.1. Đặc điểm các triệu chứng YHCT trước điều trị

Trước điều trị đa số bệnh nhân trong nghiên cứu đều có triệu chứng đái dầm ban đêm chiếm tỷ lệ 100%, có 75% trẻ có ngủ sâu khó đánh thức. Ngoài ra, một số bệnh nhân cũng có các biểu hiện như: nước tiểu trong, dài (28%), chân tay lạnh (15%), mệt mỏi (23%), mạch trâm 28(%), lưỡi bệu (28%)

Theo nghiên cứu của Zhang Xuerong và cộng sự (2009) cũng cho thấy tỷ lệ các triệu chứng trước điều trị tương tự: mệt mỏi (25%), chân tay lạnh (23,2%), nước tiểu trong dài (40,5%).³¹

4.2.3. Đặc điểm về tần suất đái dầm trong tuần và trong tháng trước điều trị

Các bệnh nhi trong nghiên cứu có tần suất đái dầm trung bình/ tuần là $5,45 \pm 2,11$ ngày và tần suất đái dầm trung bình/ tháng là $22,37 \pm 8,28$ ngày. Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác khi đánh giá tác dụng của thuốc YHCT ở trẻ đái dầm như nghiên cứu của Zhang Xue Yong và cộng sự nghiên cứu trên 96 bệnh nhi đái dầm tiên phát có tần suất đái dầm trung bình/tuần $5,63 \pm 1,96$ ³² hay nghiên cứu của Tang Liu Ping và cộng sự trên 45 trẻ đái dầm do thận khí hư có tần suất đái dầm trung bình/tuần là $5,13 \pm 1,67$.³³

4.2.4. Hiệu quả điều trị

4.2.4.1. Sự thay đổi số ngày đái dầm trong tuần

Theo dõi số ngày đái dầm trong tuần và trong tháng của trẻ sau khi uống thuốc thấy hầu hết trẻ đều có giảm số ngày đái dầm trong thời gian uống thuốc. Tần suất đái dầm trong tuần thứ 2 (sau 14 ngày uống thuốc) giảm từ $5,45 \pm 2,11$ xuống $3,37 \pm 1,78$ ngày. Tần suất đái dầm trung bình/tuần sau 4 tuần uống thuốc giảm còn $2,10 \pm 1,88$ ngày. Sự khác biệt về số ngày tiểu dầm trung bình/tuần sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc CDN giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Li Hui Jun trên 96 bệnh nhi đái dầm không thực tổn, sau 4 tuần uống thuốc Tang phiêu tiêu tán

kết hợp Súc tuyền hoàn thì tần suất đái dầm trung bình/tuần giảm từ $5,64 \pm 1,23$ xuống còn $3,16 \pm 1,21$ ngày.³³

Nguyên nhân chủ yếu của chứng bệnh đái dầm lúc ngủ vẫn chưa được rõ ràng hoàn toàn. Tuy nhiên bệnh đái dầm có thể do tình trạng bàng quang chưa trưởng thành vì trẻ còn nhỏ, hoặc do giảm bài tiết hormon chống bài niệu ở một số trẻ vào ban đêm. Đái dầm không thực tồn ở trẻ em thường được cho là có liên quan đến khả năng phát triển bàng quang không tốt không kiểm soát được cơ của ống dẫn tiểu, không kiểm soát được cơ bàng quang hoặc do chậm phát triển hệ thần kinh, yếu tố tâm lý...^{34,35}

Trong nghiên cứu chúng tôi sử dụng cốm tan CDN bào chế từ bài thuốc cổ phương “Súc tuyền hoàn” gia vị Tang phiêu tiêu và Ngũ vị tử. Các nghiên cứu được lý hiện đại cho thấy các vị thuốc trong bài như Ích trí nhân, Tang phiêu có khả năng ức chế thụ thể muscarinic, chống viêm, giảm co thắt cơ bàng quang và hạn chế cơn són tiểu. Với các trường hợp tiểu không tự chủ được, cơ bàng quang đã bị suy yếu, dược liệu còn hỗ trợ phục hồi cơ bàng quang.

Yao Zhang và cộng sự (2015) nghiên cứu cơ chế làm giảm số lần đi tiểu của Súc tuyền hoàn trên thỏ thấy có liên quan đến tăng nồng độ của adenylate cyclase (AC), cyclic adenosine monophosphate (cAMP) và protein kinase A (PKA) và sự biểu hiện của protein PKA trong cơ ức chế bàng quang ở thỏ.¹³

Nghiên cứu của Qinghe Wu và cộng sự năm 2021 cho thấy trong thành phần của Súc tuyền hoàn chứa 32 thành phần hoạt tính, bao gồm boldenine, norboldine, ooboldine, sitosterol,... Các hoạt chất này đã tương tác với 131 protein đích tiềm năng liên quan đến chứng đái dầm. Các thành phần hóa học chính trong Súc tuyền hoàn có thể cải thiện chứng đái dầm ở trẻ em bằng cách điều chỉnh các gen quan trọng như AVPR2 và DRD2, tham gia vào con đường truyền tín hiệu thụ thể kết hợp với protein G, điều hòa tín hiệu transsynaptic, vận chuyển chất dẫn truyền thần kinh và các quá trình sinh học khác.¹³

Vì vậy mà thuốc CDN có tác dụng giảm tần suất đái dầm của trẻ.

4.2.4.2. Sự thay đổi một số triệu chứng YHCT sau điều trị

Bệnh nhi đái dầm trong nghiên cứu thuộc thể hạ nguyên hư hàn với các triệu chứng thường gặp: tiểu đêm nhiều lần, nước tiểu trong, dài, sợ lạnh, chân tay lạnh, sắc mặt kém nhuận, mệt mỏi, đau mỗi lưng, chất lưỡi bệu, mạch trầm trì.

Vì không phải bệnh nhân nào cũng đầy đủ các triệu chứng trên, nên chúng tôi chỉ tiến hành theo dõi các triệu chứng phổ biến, đặc hiệu và có sự thay đổi rõ rệt: tiểu đêm nhiều lần, tay chân lạnh, sợ lạnh. Trước điều trị, có 100% trẻ có triệu chứng tiểu dầm trong đêm, 20% trẻ có sắc mặt nhợt, 15% trẻ có tay chân lạnh, 28% trẻ có chất lưỡi bệu, 28% trẻ có mạch trầm. Sau điều trị hầu hết các triệu chứng đều giảm.

Nguyên nhân chủ yếu gây chứng di niệu ở trẻ em do tiên thiên bất túc, hậu thiên phát triển không đầy đủ, chức năng các tạng tỳ, phế, thận không điều hoà hoặc do tâm thận bất giao, thấp nhiệt ở kinh can. Trong đa số trường hợp là do thận khí bất cố, hạ nguyên hư hàn. Di niệu thì tạng phủ bị bệnh ở bàng quang nhưng có liên quan tới các tạng thận, phế, tỳ. Thận là gốc của tiên thiên, chủ nhị tiện. Bàng quang giữ nước tiểu, có quan hệ biểu lý với tạng thận. Khi tiên thiên bất túc, thận khí hư không ôn ấm được hạ tiêu khiến hạ nguyên hư hàn, chức năng bể tàng suy yếu không chế ước được thuỷ đạo.

Côm tan CDN với thành phần là bài thuốc cổ phương “Súc tuyền hoàn” gia vị Tang phiêu tiêu, Ngũ vị tử. Các vị thuốc trong bài đều có tính ôn ấm, bổ thận như Tang phiêu tiêu bổ thận, ích tinh, sáp niệu. Ích chí nhân ôn thận, cố tinh, Ô dược hành ú hay được ứng dụng trên lâm sàng điều trị các chứng bụng dưới đau do cảm nhiễm khí lạnh, bàng quang hư hàn, tiểu nhiều. Hoài sơn vị ngọt, tính ôn, quy kinh tỳ, phế và thận có tác dụng bổ tỳ, ích phế dùng trong các trường hợp cơ thể suy nhược, di tinh, hoạt tinh, thận suy, mỗi lưng, tiểu nhiều lần. Ngũ vị tử có tác dụng bổ thận cố tinh, chỉ tả, an thần dùng trong các trường hợp di tinh, hoạt tinh, đái dầm, tiêu chảy kéo dài, tự hãn.

Bài thuốc có tác dụng ôn bổ thận dương, cố sáp bàng quang nên có thể điều trị chứng di niệu ở bệnh nhi trong nghiên cứu.

4.2.4.3. *Đánh giá kết quả chung của bệnh nhi nghiên cứu*

Tất cả các bệnh nhi trong nghiên cứu được theo dõi các tiêu chuẩn: số ngày có đái dầm trong đêm, ngủ say khó đánh thức, sắc mặt, mệt mỏi, sợ lạnh, ra mồ hôi, nước tiểu trong dài, mạch, lưỡi. Mỗi tiêu chuẩn được chấm điểm từ 0 đến 3 (Bảng phụ lục) với hiệu quả điều trị được chia làm 4 mức độ khỏi, đỡ nhiều, đỡ ít và không thay đổi

Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 4 tuần (28 ngày) uống thuốc cốm tan CDN , số bệnh nhi đạt hiệu quả Khỏi là 32,5 (%). Số trẻ đạt hiệu quả Đỡ là 67,5 (%). Không hiệu quả là 0 (%). Tổng hiệu quả là 100 (%).

Kết quả này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Li Hui Jun và cộng sự khi sử dụng Tang phiêu tiêu tán gia vị kết hợp Súc tuyền hoàn điều trị 30 bệnh nhi đái dầm trẻ em đạt hiệu quả gần 90% hay kết quả nghiên cứu của Zhang XueYong điều trị 96 trẻ mắc di niệu thể thận khí hư bằng Súc tuyền hoàn kết hợp phương pháp tác động kinh lạc đạt hiệu quả điều trị >80%.¹⁰

4.2.5. *Đánh giá tác dụng không mong muốn*

4.2.5.1. *Trên lâm sàng*

Trong quá trình điều trị sau 4 tuần uống thuốc (28 ngày) không có bệnh nhi nào trong nghiên cứu xuất hiện các tác dụng không mong muốn khi uống thuốc như buồn nôn, nôn, đau bụng, mẩn ngứa, ỉa chảy...

4.2.5.2. *Trên cận lâm sàng*

* *Chỉ số huyết học cơ bản trước và sau điều trị:*

– Chỉ số hồng cầu: Trước điều trị, số lượng hồng cầu trung bình là $4,87 \pm 0,54$ (T/l). Sau điều trị, số lượng hồng cầu trung bình là $4,83 \pm 0,43$ (T/l). Sự khác biệt giữa trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

– Chỉ số Hemoglobin: Trước điều trị, chỉ số Hemoglobin trung bình là $12,17 \pm 1,11$ (g/dl). Sau điều trị, chỉ số Hemoglobin trung bình là $12,22 \pm 0,88$ (g/dl). Sự khác biệt giữa trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

– Chỉ số bạch cầu: Trước điều trị, số lượng bạch cầu trung bình là $8,59 \pm 2,11$ (G/l). Sau điều trị, số lượng bạch cầu trung bình là $8,33 \pm 1,29$ (G/l). Sự khác biệt giữa trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

– Chỉ số tiểu cầu: Trước điều trị, chỉ số tiểu cầu trung bình là $303,20 \pm 12,26$ (G/l). Sau điều trị, chỉ số tiểu cầu trung bình là $302,14 \pm 11,82$ (G/l). Sự khác biệt giữa trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Sự thay đổi các chỉ số hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu giữa trước và sau điều trị đều không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Các chỉ số đều trong giới hạn bình thường. Điều này cho thấy cốm tan CDN không làm thay đổi các chỉ số huyết học cơ bản.

** Chỉ số sinh hóa cơ bản trước và sau điều trị:*

– Chỉ số Creatinin: Trước điều trị, chỉ số Creatinin trung bình là $39,64 \pm 10,47$ ($\mu\text{mol/l}$). Sau điều trị, chỉ số Creatinin trung bình là $40,48 \pm 4,52$ ($\mu\text{mol/l}$). Sự khác biệt giữa trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

– Chỉ số AST: Trước điều trị, chỉ số AST trung bình là $29,86 \pm 9,79$ (U/L). Sau điều trị, chỉ số AST trung bình là $29,86 \pm 9,79$ (U/L). Sự khác biệt giữa trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

– Chỉ số ALT: Trước điều trị, chỉ số ALT trung bình là $35,75 \pm 9,50$ (U/L). Sau điều trị, chỉ số GPT trung bình là $35,16 \pm 9,60$ (U/L). Sự khác biệt giữa trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Sự thay đổi các chỉ số Creatinin, AST, ALT giữa trước và sau điều trị đều không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Các chỉ số đều trong giới hạn

bình thường. Điều này cho thấy cốm tan CDN không làm thay đổi các chỉ số sinh hóa cơ bản trên lâm sàng.

Như vậy, có thể thấy cốm tan CDN không ảnh hưởng đến các chỉ số huyết học, cũng như chức năng gan, thận của bệnh nhân trong nghiên cứu. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu tính an toàn của cốm tan CDN trên thực nghiệm.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu độc tính của cốm CDN trên thực nghiệm và tác dụng điều trị đái dầm trên lâm sàng chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Cốm CDN không có độc tính cấp và bán trường diễn

- Cốm CDN với liều cao nhất là 108g/kg thể trọng chuột không có độc tính cấp, không xác định được LD50.

- Cốm CDN không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng khi cho uống trong 4 tuần liên tục với liều 1 là 5,25g/kg thể trọng (tương đương liều dùng bình thường trên người) và liều 2 là 15,75g/kg thể trọng. (tương đương liều gấp 3 lần liều dùng trên người)

2. Cốm CDN có tác dụng điều trị trên trẻ đái dầm không thực tổn thể hạ nguyên hư hàn sau 04 tuần (28 ngày) uống thuốc

- Cốm CDN có tác dụng làm giảm số ngày tiểu dầm trung bình/tuần từ 5.43 ± 2.03 ngày xuống còn 3.17 ± 1.60 ngày. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

- Số trẻ có cải thiện số lần đái dầm sau 28 ngày điều trị là 40 trẻ (100%). Trong đó có 13 trẻ hết hẳn đái dầm chiếm 32,5%. Không có trẻ nào không giảm số lần đái dầm.

- Cốm CDN có tác dụng cải thiện một số triệu chứng YHCT với tổng điểm triệu chứng từ $7,40 \pm 2,86$ điểm giảm còn $3,60 \pm 1,67$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Cốm CDN không gây các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

KIẾN NGHỊ

- Cần tiếp tục theo dõi hiệu quả điều trị đái dầm của cốm tan CDN trên các BN nghiên cứu trong thời gian dài hơn để đánh giá tác dụng điều trị lâu dài của thuốc.
- Tăng cỡ mẫu nghiên cứu
- Nghiên cứu tác dụng dược lý của cốm CDN

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Guideline Centre (UK). *Nocturnal enuresis: the management of bedwetting in children and young people*. London: Royal College of Physicians (UK); 2010. PMID: 22031959.
2. Horowitz M. Diurnal and nocturnal enuresis. In: Docimo SG, Canning DA, Khoury AE, Salle JLP, editors. *The Kelalis-King-Belman textbook of clinical pediatric urology*. 6th ed. Boca Raton: CRC Press; 2019. p. 853–872.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed., text revision (DSM-5-TR). Washington DC; 2022. p. 389–392.
4. Khoa Y học cổ truyền, Trường Đại học Y Hà Nội. *Nhi khoa Y học cổ truyền*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2017.
5. Liu Z, Liu Y, Xu H, et al. Efficacy of traditional Chinese medicine in the treatment of pediatric nocturnal enuresis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(21):e10810.
6. Nguyễn Nhược Kim (chủ biên). *Phương tế học*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2009. p. 111.
7. Đỗ Tất Lợi. *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2008. p. 489, 549, 978, 1034, 1156.
8. 黎辉军. 桑螵蛸散合缩泉丸治疗小儿遗尿的临床观察. *黑龙江中医药大学学报*. 2009;11(1):28–34.

(Li Huijun. Quan sát lâm sàng về điều trị chứng đái dầm ở trẻ em bằng bột Sangpiaoxiao kết hợp với viên Suoquan. Tạp chí Đại học Y học Cổ truyền Hắc Long Giang. 2009;11(1):28–34)

9. Hong J, Liu L, et al. Clinical research of moxa-moxibustion therapy for infantile enuresis. In: *Proceedings of the 19th National Seminar of the Clinical Branch of China Acupuncture and Moxibustion Association*; 2011; Zhangjiajie, China. p. 141–143.
10. Hui J, Zhao Y, Gao H, He T. Heat-producing needling for pediatric enuresis: an observation of 35 cases. *Journal of Pediatrics of Traditional Chinese Medicine*. 2006;2(1):48–50.
11. Dong J, Shi Y, Chai Z. Acupoint injection plus scrapping for nocturnal enuresis: an observation of 60 cases. *Journal of New Chinese Medicine*. 2012;(6):135–136.
12. Wu Q, Huang P, et al. Effect of Suo Quan Wan on TRPV1 expression in the bladder of rats with bladder outlet obstruction. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15:424.
13. Zhang Y, Zhang J, et al. Suo Quan Wan ameliorates bladder overactivity and regulates neurotransmission via Myosin Va protein expression. *Phytomedicine*. 2021;104.
14. Nguyễn Văn Siêm. Điều trị 28 trường hợp đái dầm không thực tồn bằng Amitriptylin. *Tạp chí Y học thực hành*. 2010;(709):83–85.
15. Khoa Thận, Bệnh viện Nhi Trung ương. Đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị Minirin ở trẻ tiểu đái nguyên phát. Hà Nội; 2013.
16. Litchfield JT, Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther*. 1949;96(2):99–113.
17. World Health Organization. *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*. Regional Office for the Western Pacific; 2013.
18. Bộ Y tế. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số rối loạn tâm thần thường gặp*. Hà Nội; 2020.
19. Bệnh viện Nhi đồng 2. *Phác đồ điều trị nhi khoa*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2016. p. 1098–1100.

20. 邓健 (主编). *中西医结合儿科*. 北京: 人民卫生出版社; 2002. p. 340–341.
(Đặng Kiên (Tổng biên tập). *Nhi khoa Y học Cổ truyền và Tây y kết hợp*. Bắc Kinh: Nhà xuất bản Y học Nhân dân; 2002. tr. 340–341.)
21. Đỗ Trung Đàm. Phương pháp ngoại suy liều tương đương giữa người và động vật thí nghiệm. In: *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*. Hà Nội: Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật; 2006. p. 377–392.
22. Đỗ Trung Phần. *Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu ứng dụng trong lâm sàng*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2013.
23. Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương. *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2001.
24. Vũ Đình Vinh. *Hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm sinh hoá*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2001. p. 115–287.
25. Robson WL. Evaluation and management of enuresis. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1429–1436.
26. 杨霁云. 小儿遗尿症临床诊治及研究的现状. *中华儿科杂志*. 2000;38(5):335–336.
(Yang, JY. Tình trạng hiện tại của chẩn đoán lâm sàng, điều trị và nghiên cứu về chứng đái dầm ở trẻ em. *Tạp chí Nhi khoa Trung Quốc*. 2000;38(5):335–336.)
27. 罗学荣, 万国斌, 苏琳雁. 湖南省 4–16 岁儿童功能性遗尿的流行病学调查. *湖南医科大学学报*. 1995;20(3):223–226.
(Luo Xuerong, Wan Guobin, Su Linyan. Khảo sát dịch tễ học về chứng đái dầm chức năng ở trẻ em từ 4–16 tuổi tại tỉnh Hồ Nam. *Tạp chí Đại học Y khoa Hồ Nam*. 1995;20(3):223–226.)

28. 邓会英, 高岩, 叶红, 等. 干床训练和弥凝治疗儿童原发性遗尿症的临床观察. *实用医学杂志*. 2008;24(11):1928–1930.
- (Deng Huiying, Gao Yan, Ye Hong, et al. Quan sát lâm sàng về huấn luyện giường khô và điều trị bằng diazepam cho chứng đái dầm nguyên phát ở trẻ em. *Tạp chí Y học Thực tiễn*. 2008;24(11):1928–1930.)
29. Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. Management of nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol*. 2020;16(1):10–18.
30. Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JDY, et al. Pathophysiology of nocturnal enuresis. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(1):215–222.
31. 李全香, 张红. 缩泉丸合桑螵蛸散治疗肾虚型小儿遗尿. *实用医学杂志*. 2009.
- (Li Quanxiang, Zhang Hong. Viên thuốc Suoquan kết hợp với bột Sangpiaoxiao để điều trị chứng đái dầm ở trẻ em bị suy thận. *Tạp chí Y học Thực tiễn*. 2009.)
32. 张雪荣, 肖飞, 向希雄, 等. 小儿遗尿宁颗粒治疗小儿遗尿症 96 例. *中国中西医结合儿科学*. 2009;1(5):478–479.
- (Zhang Xuerong, Xiao Fei, Xiang Xixiong, et al. Điều trị 96 trường hợp đái dầm ở trẻ em bằng thuốc hạt Xiaoyning. *Tạp chí Y học Cổ truyền và Tây y Tích hợp Nhi khoa Trung Quốc*. 2009;1(5):478–479.)
33. 唐柳平, 马梁红, 杨杰, 陈少卿. 缩泉胶囊加经络导平仪治疗儿童遗尿症的临床观察. *实用医学杂志*. 2012;25(12):38–45.
- (Zhang Xuerong, Xiao Fei, Xiang Xixiong, et al. Điều trị 96 trường hợp đái dầm ở trẻ em bằng thuốc hạt Xiaoyning. *Tạp chí Y học Cổ truyền và Tây y Tích hợp Nhi khoa Trung Quốc*. 2009;1(5):478–479.)
34. Maternik M, Krzeminska K, Zurowska A. Management of childhood urinary incontinence. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(1):41–50.

PHỤ LỤC 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Số bệnh án NC:.....

A. Hành chính:

1, Họ và tên bệnh nhi: Tuổi: Giới:

2, Địa chỉ:

3, Họ tên bố/mẹ: Số điện thoại:

4, Ngày vào viện:/...../20.....

5, Ngày ra viện:/...../20.....

B, PHẦN BỆNH ÁN

1. Lý do vào viện:.....

2. Bệnh sử

- Thời gian đái dầm : >3 tháng >6 tháng >1 năm

- Thời gian tiểu dầm : ban ngày ban đêm cả ngày lẫn đêm

- Số lần tiểu dầm trong đêm :

- Số lần tiểu dầm trong tuần : ngày

- Số lần tiểu dầm trong tháng : ngày

- Tính chất tiểu dầm: tiểu dầm khi mới ngủ tiểu dầm khi ngủ sâu khó đánh thức

+ Ngủ say khó đánh thức : Không có Thức dậy được đi tiểu

Thức dậy được nhưng vẫn tiểu dầm Không thức dậy được và tiểu dầm

- Các triệu chứng kèm theo khác :

- Thói quen uống nước : + Lượng nước uống mỗi ngày : lít

+ Lượng nước uống về đêm : lít

- Tính chất đại tiện : táo bón són phân bình thường

- Yếu tố tâm lý ảnh hưởng đến bệnh :

.....

- Tình trạng : Ngáy khi ngủ ngừng thở khi ngủ khó thở khi ngủ

- Tình trạng phát triển tâm thần, vận động :

.....

- Ảnh hưởng của việc tiểu dầm của trẻ đến gia đình :

.....
.....
- Các phương pháp điều trị tiểu đằm trước khi vào viện:

Tây Y Đông Y Đông Y + Tây Y Chưa điều trị

3. Tiền sử:

- Có lúc nào không tiểu đằm liên tục trong thời gian 6 tháng : có không

- Gia đình có người thân bị tiểu đằm (Bố, mẹ, anh chị em,..) :

- Tiền sử bệnh lý thận, Đái tháo đường, Đái tháo nhạt, bệnh lý cột sống thần kinh:

có không

- Tiền sử nhiễm trùng đường tiểu : có không

* Câu hỏi cho cháu bé :

- Cháu có cảm thấy xấu hổ khi bị đái đằm không ? có không

- Cháu có giấu việc mình bị đái đằm không ? có không

- Cháu có bị mọi người trêu chọc khi cháu đái đằm không ? có không

- Cháu có bị bố mẹ hay người thân phạt cháu vì cháu đái đằm không? có không

* Câu hỏi cho cha mẹ :

- Anh (Chị) có bị ảnh hưởng đến chất lượng công việc vì con không ? có không

- Vợ chồng có khi nào cãi nhau vì con đái đằm không ? có không

- Anh (Chị) có thấy mất ngủ vì con đái đằm không ? có không

- Gia đình có tốn kém thời gian và kinh tế cho việc cháu bé đái đằm không ?

có không

4. Khám bệnh:

4.1. Toàn thân:

Chiều cao:cm

Cân nặng:kg

Da, niêm mạc:.....

Mạch:..... lần/phút

Nhiệt độ:.....

4.2. Khám bộ phận:

- Khám tiết niệu :.....
- Khám tiêu hoá:.....
- Khám tim mạch:.....
- Khám hô hấp:.....
- Khám thần kinh:.....

5, Chẩn đoán : Đái dầm không thực tổn

II, Y học cổ truyền :

1, Vọng

- Hình thái : Gầy Béo Trung bình
- Sắc mặt: Bình thường Không nhuận Xanh Xanh nhợt
- Trạch : Tươi nhuận Khô Thiếu sinh lực
- Lưỡi :
 - + Chất lưỡi : Bệu Gầy mỏng Cứng Rụt Bình thường Khác
 - + Rêu lưỡi : Vàng khô Vàng dính Khác Vàng nhợt Trắng mỏng Trắng nhợt
 - + Sắc lưỡi : Nhợt Đỏ sẫm Đám ứ huyết Nhuận Khác

2, Văn

- + Tiếng nói : Bình thường Yếu nhỏ Khàn Ngọng
- + Hơi thở : Bình thường Khò khè Ngán Yếu Thở mạnh Khác
- + Ho : Có Không
- + Nấc : Có Không
- + Nôn : Có Không

3, Vấn chẩn:

- Hàn nhiệt : Thích nóng Thích mát Bình thường Sợ nóng Sợ lạnh
- + Lạnh : Không sợ lạnh Hơi sợ lạnh Có lúc sợ lạnh, tay chân lạnh
Luôn sợ lạnh, tay chân lạnh
- Mồ hôi : Có Không Ra nhiều mồ hôi sau hoạt động nhiều
Ra nhiều mồ hôi sau hoạt động nhẹ Ra mồ hôi khi không hoạt động
- Đầu mặt cổ : Hoa mắt Û tai
- Bụng ngực : Bình thường Khác
- Lung gối : Mỏi Khác
- Chân tay : Bình thường Yếu liệt

- Ăn uống: Biểu hiện bệnh lý : Có Không

- Đại tiểu tiện:

+ Tiểu tiện : Vàng Đỏ Tiểu trong dài Không tự chủ
Khác

+ Đại tiện: Táo Nhão Bí Khác

- Ngủ : Ít ngủ Ngủ lơ mơ Ngủ sâu Ngủ nhiều

Ngủ sâu có đánh thức Bình thường

4, Thiết chẩn :

- Xúc chẩn : Da: Khô Nóng Lạnh Tay chân lạnh Nhớt mồ hôi
Bình thường

- Mạch chẩn: Mạch trầm nhược Khác

5, Chẩn đoán YHCT :

- Bát cương :

- Thể bệnh :

- Nguyên nhân : Tiên thiên bất túc

C/ ĐIỀU TRỊ:

Pháp điều trị : Ôn bổ thận dương, cố sáp

D/ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

I, Y học hiện đại

	D0	D14	D28
Số lần đi tiểu trong tuần			
Số lần đi tiểu trong tháng			

Các chỉ số	Trước điều trị	Sau 28 ngày
Creatinin		
Glucose		
AST/ALT		
Điện giải đồ		
Nước tiểu : Tỷ trọng		

II, Y học cổ truyền

Triệu chứng	D0				D14				D28			
	Không có	Nhẹ	TB	Nặng	Không có	Nhẹ	TB	Nặng	Không có	Nhẹ	TB	Nặng
Đái dầm												
Ngủ say khó đánh thức												
Sắc mặt												
Mệt mỏi												
Lạnh												
Đau lưng mỏi gối												
Mồ hôi												
Màu sắc, số lượng nước tiểu												

E, Tác dụng không mong muốn

Triệu chứng	D0	D14	D28	Ghi chú
Nhức đầu hoa mắt				
Dị ứng nổi mề đay				
Đau bụng, tiêu chảy				
Buồn nôn				
Khác				

F, kết quả điều trị chung

Sau 28 ngày điều trị	Kết quả
Số ngày tiểu đêm trung bình/ tuần	
Số ngày tiểu đêm trung bình/ tháng	

Ngày..... tháng..... năm 20....

Bác sĩ điều trị

**PHỤ LỤC 2 : ĐỊNH LƯỢNG HỘI CHỨNG HẠ NGUYÊN HƯ HÀN
(THẬN DƯƠNG HƯ)**

STT	Triệu chứng	Không có	Nhẹ	Trung bình	Nặng
		0 điểm	1 điểm	2 điểm	3 điểm
1	Đái dầm	Không có	1-3 ngày/tuần	4-5 ngày/tuần	6-7 ngày/tuần
2	Ngủ say khó đánh thức	Không có	Thức dậy được đi tiểu	Thức dậy được nhưng vẫn tiểu dầm	Không thức dậy được, tiểu dầm
3	Sắc mặt	Bình thường	Không nhuận	Xanh	Xanh nhợt
4	Mệt mỏi	Không mệt	Mệt ít	Mệt khi gắng sức	Thường xuyên mệt
5	Lạnh	Không sợ lạnh	Hơi sợ lạnh	Có lúc sợ lạnh. Tay chân lạnh	Luôn sợ lạnh, tay chân lạnh
6	Đau lưng mỗi gối	Không đau mỗi	Mỗi nhẹ	Thỉnh thoảng	Luôn đau mỗi
7	Mồ hôi	Không có	Ra nhiều mồ hôi sau hoạt động nặng	Ra nhiều mồ hôi sau hoạt động nhẹ	Ra mồ hôi khi không có hoạt động
8	Màu sắc, số lượng nước tiểu	Bình thường	Trong, bình thường	Trong, nhiều lần trong ngày	Trong dài, nhiều lần
9	Lưỡi	Bình thường	Bệu, hồng	Bệu, nhợt	Bệu, có vết hằn răng
10	Mạch	Trầm, hữu lực	Trầm, Trung án	Trọng, trọng án	Trầm, vô lực

PHỤ LỤC 3: NHẬT KÝ ĐI TIỂU

* Thực hiện nhật ký đi tiểu, ghi lại thời gian đi tiểu, thể tích nước tiểu, số lần tiểu dầm trong ngày, tuần, tháng, lượng nước uống trong ngày :

Tuần thứ 1	Thứ 2	Thứ 3	Thứ 4	Thứ 5	Thứ 6	Thứ 7	Chủ nhật
Thời gian đi ngủ							
Thời gian thức giấc							
Đêm không tiểu dầm							
Đêm tiểu dầm							
Thức giấc đi tiểu							
Lượng nước uống trong đêm							

Tuần thứ 2	Thứ 2	Thứ 3	Thứ 4	Thứ 5	Thứ 6	Thứ 7	Chủ nhật
Thời gian đi ngủ							
Thời gian thức giấc							
Đêm không tiểu dầm							
Đêm tiểu dầm							
Thức giấc đi tiểu							
Lượng nước uống trong đêm							

Tuần thứ 3	Thứ 2	Thứ 3	Thứ 4	Thứ 5	Thứ 6	Thứ 7	Chủ nhật
Thời gian đi ngủ							
Thời gian thức giấc							
Đêm không tiểu dầm							
Đêm tiểu dầm							
Thức giấc đi tiểu							
Lượng nước uống trong đêm							

Tuần thứ 4	Thứ 2	Thứ 3	Thứ 4	Thứ 5	Thứ 6	Thứ 7	Chủ nhật
Thời gian đi ngủ							
Thời gian thức giấc							
Đêm không tiểu đêm							
Đêm tiểu đêm							
Thức giấc đi tiểu							
Lượng nước uống trong đêm							

TỔNG KẾT THÁNG 1

Tuần	Tuần 1				Tuần 2				Tuần 3				Tuần 4				TB			
	Tốt	Khá	TB	Kém	Tốt	Khá	TB	Kém	Tốt	Khá	TB	Kém	Tốt	Khá	TB	Kém	Tốt	Khá	TB	Kém
Đêm không tiểu đêm																				
Đêm tiểu đêm																				
Số lần tiểu đêm trong đêm																				
Thức giấc đi tiểu																				

PHỤ LỤC 4:

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

BẢN CAM KẾT TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Họ và tên bệnh nhân :

Giới:

Tuổi:

Họ và tên người giám hộ :

Giới:

Tuổi:

Địa chỉ:

Số điện thoại liên hệ:

* Tôi là phụ huynh của bệnh nhân, tôi đã đọc bản cung cấp thông tin về nghiên cứu “ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ ĐÁI DÀM Ở TRẺ EM CỦA CỐM CDN” tại Bệnh viện Y học cổ truyền TW và tôi đã được các cán bộ nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này và các thủ tục đăng ký tình nguyện tham gia vào nghiên cứu, cũng như sự tham gia này là hoàn toàn tự nguyện.

» Tôi đã có cơ hội được hỏi các câu hỏi về nghiên cứu này và tôi hài lòng với các câu trả lời và giải thích đưa ra.

« Tôi đã có thời gian và cơ hội để cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.

« Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.

« Tôi tình nguyện tham gia và chịu trách nhiệm khi không tuân thủ theo quy định của Bệnh viện.

Tôi đồng ý để tham gia trong nghiên cứu này !

Ngày Tháng Năm 20....

Kí tên của người giám hộ

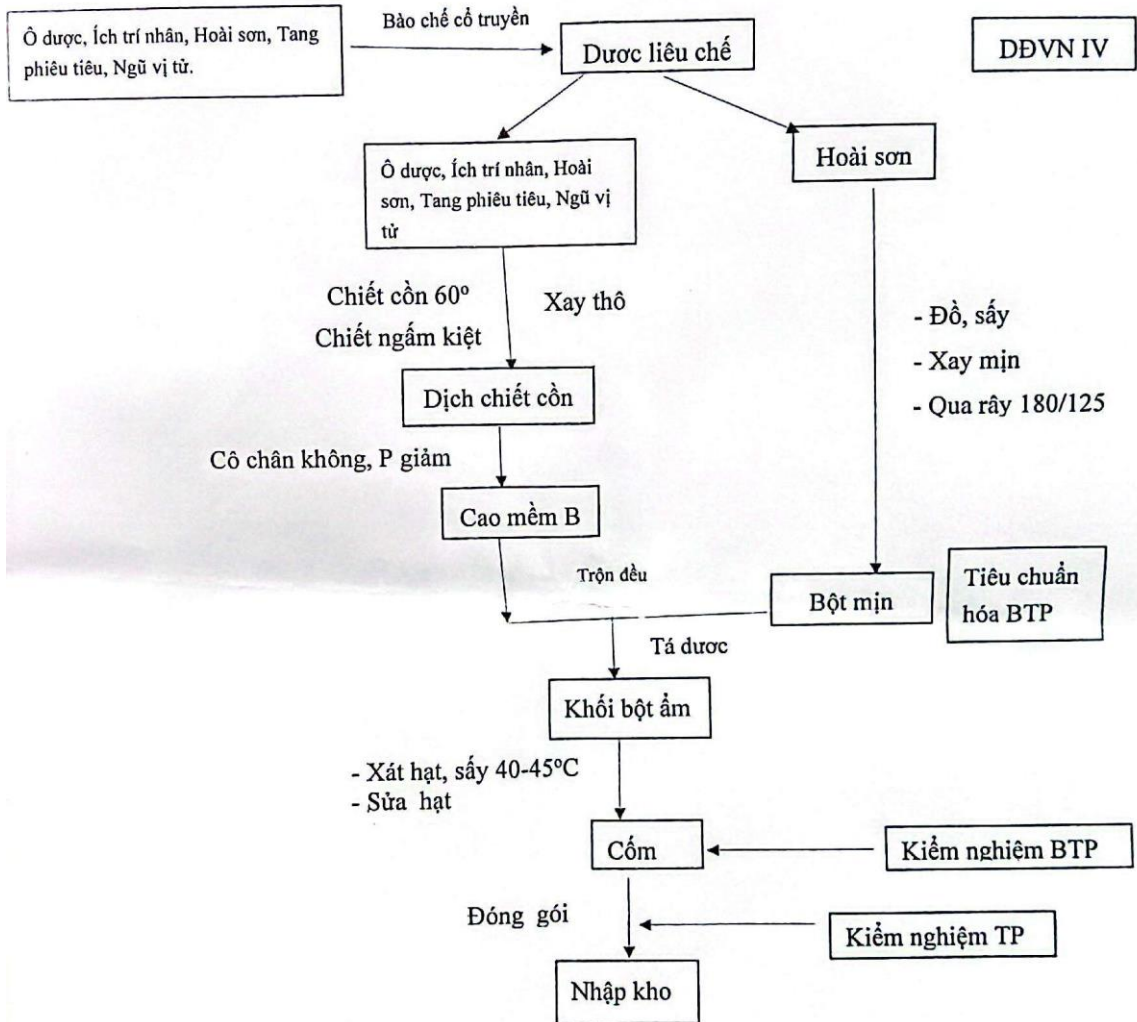
PHỤ LỤC 5

BẢNG HƯỚNG DẪN SINH HOẠT CHO BỆNH NHÂN

Thời gian	Nội dung thực hiện
Buổi sáng	<ul style="list-style-type: none">- Cho trẻ đi tiểu ngay sau khi thức dậy- Uống nước đầy đủ (200–300ml)
Trong ngày (6h–18h)	<ul style="list-style-type: none">- Uống đủ nước (1–1.5 lít tùy tuổi)- Nhắc trẻ đi tiểu mỗi 2–3 giờ- Tránh nhịn tiểu
<input type="checkbox"/> Buổi chiều (sau 17h)	<ul style="list-style-type: none">- Giảm lượng nước uống- Hạn chế đồ ngọt, nước có gas, trà sữa
Buổi tối (trước ngủ 1–2h)	<ul style="list-style-type: none">- Không uống nhiều nước- Đi tiểu 1–2 lần trước khi ngủ
<input type="checkbox"/> Trong đêm	<ul style="list-style-type: none">- Có thể đánh thức trẻ đi tiểu (1 lần vào 22–23h) nếu cần
Hàng ngày	<ul style="list-style-type: none">- Ghi nhật ký đái dầm (có/không)- Khen thưởng khi trẻ không đái dầm
Luyện tập	<ul style="list-style-type: none">- Tập nhịn tiểu có kiểm soát ban ngày- Tập cơ sàn chậu (nếu trẻ lớn)
Tâm lý	<ul style="list-style-type: none">- Không mắng, không gây áp lực- Động viên, tạo môi trường thoải mái

PHỤ LỤC 6

SƠ ĐỒ CÁC GIAI ĐOẠN SẢN XUẤT



Hà Nội, ngày tháng năm 2020

TRƯỞNG KHOA DƯỢC

TS. Trần Phi Hùng

PHỤ LỤC 7

TIÊU CHUẨN CƠ SỞ

BỘ Y TẾ	CÓM CDN	Số TC:
BỆNH VIỆN Y HỌC CỔ TRUYỀN TW		Có hiệu lực từ :

I. YÊU CẦU KỸ THUẬT

1.1. Công thức điều chế : Cho một gói cốm CDN

Tương đương với

Nguyên liệu	Số lượng	Nguyên liệu	Số lượng
Ô dược	10 g	Tang phiêu tiêu	10 g
Ích trí nhân	12 g	Ngũ vị tử	6 g
Hoài sơn	12 g	Tá dược	Vừa đủ

1.2. Tiêu chuẩn nguyên liệu, phụ liệu

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Đạt tiêu chuẩn
1	Ô dược	<i>Radix Linderae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐ VN V
2	Ích trí nhân	<i>Fructus Alpiniae oxyphyllae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐ VN V
3	Hoài sơn	<i>Tuber Dioscoreae persimilis</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐ VN V
4	Tang phiêu tiêu	<i>Octheca Manthidis</i>	Tiêu chuẩn cơ sở
5	Ngũ vị tử	<i>Fructus Schisandrae chinensis</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐ VN V

1.3. Chất lượng thành phẩm:

1.3.1. **Tính chất:** Thuốc cốm phải khô, đồng đều về kích thước hạt, không có hiện tượng hút ẩm, không bị mềm và biến màu.

1.3.2. **Độ ẩm:** Không quá 5,0 %

1.3.3. **Độ đồng đều về khối lượng:** $\pm 7.5 \%$ so với khối lượng trung bình gói.

1.3.4. **Định tính:** Phải thể hiện phép thử định tính của: Ô dược, Ích trí nhân, Hoài sơn, Ngũ vị tử

1.3.5. **Độ nhiễm khuẩn:** Phải đạt yêu cầu theo ĐĐVN V, phụ lục 13.6.

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

2.1 Tính chất: Kiểm tra bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu.

2.2 Độ ẩm: Xác định nước trong các thuốc cốm theo phương pháp Xác định mất khối lượng do làm khô (Phụ lục 9.6, Dược điển Việt Nam V)

2.3 Độ đồng đều khối lượng: Thử theo ĐĐVN V, phụ lục 11.3.

Cân khối lượng của một liều hay một gói, cắt mở gói, lấy hết thuốc ra, dùng bông lau sạch bột thuốc bám ở mặt trong, cân khối lượng vỏ gói. Khối lượng thuốc trong gói là hiệu số giữa khối lượng gói và khối lượng vỏ gói. Tiến hành tương tự với 19 đơn vị khác lấy ngẫu nhiên.

Tính khối lượng trung bình của thuốc trong gói.

2.4. Định tính

2.4.1. Định tính Ô dược

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel H.

Dung môi khai triển: Toluene – ethyl acetat (15 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 1 g cốm, ngâm 30 min trong 30 ml ether dầu hỏa (30 °C đến 60 °C) (TT), siêu âm 10 min (duy trì ở nhiệt độ dưới 30 °C trong bình cách thủy). Lọc. Bay hơi dịch lọc đến cạn. Hòa tan cặn trong 1 ml ethyl acetat (TT) được dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan linderalacton chuẩn trong ethyl acetat (TT) để được dung dịch có chứa 0,75 mg/ml. Nếu không có linderalacton thì dùng 0,5 g Ô dược (mẫu chuẩn), tiến hành chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 4 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng, phun dung dịch vanilin 1 % trong acid sulfuric (TT). Sấy bản mỏng ở 105°C đến khi hiện rõ vết. Quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho vết có cùng màu sắc và cùng giá trị R_f với các vết (hoặc với vết của linderalacton) trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

2.5.2. Định tính Ích trí nhân

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel GF254.

Dung môi khai triển: n-Hexan – ethyl acetat (9 : 1).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng cốm trong ethanol (TT) để thu được dung

dịch có chứa 10 μ l tinh dầu trong 1 ml.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng tinh dầu Ích trí (mẫu chuẩn) trong ethanol (TT) để thu được dung dịch có chứa 10 μ l tinh dầu trong 1 ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l đến 10 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có cùng màu sắc và cùng giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Phun lên bản mỏng dung dịch dinitrophenylhydrazin (TT), các vết trên sắc ký đồ chuyển dần sang màu đỏ da cam

2.5.3. Định tính Hoài sơn

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel 60GF254

Dung môi khai triển: Cloroform – methanol (9: 1).

Dung dịch thử: Lấy 0,5 g thuốc cốm, thêm 5 ml hỗn hợp *cloroform – methanol* (4 : 1), đun sôi dưới ống sinh hàn hồi lưu khoảng 10 phút. Để nguội, lọc, cô dịch lọc đến cạn, hòa cồn trong 1 ml ethanol (TT) làm dung dịch chấm sắc ký.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 0,5 g bột Củ mài (mẫu chuẩn), tiến hành chiết như mô tả ở phần dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 15 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, phun dung dịch vanilin 1% (TT) trong hỗn hợp *acid phosphoric – methanol* (1 : 1). Sấy bản mỏng ở 120 °C đến khi hiện rõ các vết. Quan sát dưới ánh sáng thường hoặc dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 366 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có cùng màu và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

2.5.4. Định tính Ngũ vị tử

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: Silica gel GF254.

Dung môi khai triển: Lấy lớp trên của hỗn hợp ether dầu hỏa (30 °C đến 60 °C) – ethyl format – acid formic (15:5: 1).

Dung dịch thử: Lấy 1 g bột dược liệu thêm 20 ml cloroform (TT). Đun hồi lưu cách thủy khoảng 30 min, lọc, bốc hơi dịch lọc tới cạn. Hòa tan cồn trong 1 ml cloroform (TT) được dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan deoxyschisandrin chuẩn trong cloroform (TT) để được dung dịch có nồng độ 1 %. Nếu không có chất đối chiếu thì dùng 1 g Ngũ vị tử (mẫu chuẩn), chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai xong, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng rồi quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và giá trị Rf với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

2.6. Độ nhiễm khuẩn: Cân chính xác khoảng 5g bột thuốc đã nghiền mịn cho vào bình nút mài 200ml đã tiệt trùng và biết khối lượng. Thêm dung dịch natri clorid 0,9% vô trùng vừa đủ để được dung dịch có nồng độ 10^{-1} , lắc kỹ. Từ dung dịch trên, pha loãng tiếp để được các nồng độ 10^{-2} , 10^{-3} ... Sau đó tiến hành thử theo phụ lục 13.6, ĐVN V.

III. ĐÓNG GÓI, BẢO QUẢN, HẠN DÙNG

- *Đóng gói:* Chế phẩm đóng gói 10 gram.
- *Ghi nhãn:* Nhãn rõ ràng, đúng quy chế.
- *Bảo quản:* Bảo quản nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh nắng trực tiếp.
- *Hạn dùng:* 12 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hà Nội, ngày tháng năm 2020
TRƯỜNG KHOA DƯỢC



TS. Trần Phi Hùng

BỘ Y TẾ
BỆNH VIỆN YHCT TRUNG ƯƠNG

DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Đề tài: “ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ ĐÁI ĐÀM Ở TRẺ EM
CỦA CÔM CDN”

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ	Mã NC
1	Trần Thị Khánh L	12	Nữ	Thành phố Hải Dương - Hải Dương	DD01
2	Hoàng Anh K	7	Nam	Lò Đức - HBT - Hà Nội	DD02
3	Nguyễn Như Quốc K	9	Nam	Xóm 3 Ninh Hiệp Gia Lâm HN	DD03
4	Hồ Xuân B	13	Nam	Nguyễn Khánh Toàn - Cầu Giấy - HN	DD04
5	Trần Thực Q	12	Nữ	Giảng Võ HN	DD05
6	Nguyễn Thủy T	6	Nữ	Nguyễn Xi - Hà Tĩnh	DD06
7	Luyện Song T	7	Nữ	Linh Đàm - Hoàng Mai - Hà Nội	DD07
8	Đỗ Hà A	11	Nữ	Hoàng Mai - Hà Nội	DD08
9	Nguyễn Trọng Bảo N	7	Nam	Cầu Giấy - Hà Nội	DD09
10	Lê Minh Đ	5	Nam	Văn Chương Đống Đa HN	DD10
11	Trần Xuân A	8	Nam	Tây Hồ - Hà Nội	DD11
12	Vũ Gia H	8	Nam	Thanh Trì - Hà Nội	DD12
13	Đặng Nguyễn Bảo H	6	Nam	Hoành Bồ - Hạ Long - Quảng Ninh	DD13
14	Bùi Phúc L	5	Nam	Vinh - Nghệ An	DD14
15	Vũ Quốc Nam K	7	Nam	Ninh Giang - Hải Dương	DD15
16	Nguyễn Hồ Thảo N	7	Nữ	Sơn Hàm - Hương Sơn - Hà Tĩnh	DD16
17	Lê Quang A	7	Nam	Định Thành - Yên Định - Thanh Hoá	DD17
18	Đỗ Nhật H	7	Nam	Hà Hồi - Thường Tín - Hà Nội	DD18
19	Nguyễn Hải L	9	Nam	Thịnh Liệt - Hoàng Mai - HN	DD19
20	Bùi Quang M	10	Nam	Vĩnh Tuy Hai Bà Trưng HN	DD20
21	Vũ Trí Gia H	12	Nam	Quảng Yên Quảng Ninh	DD21
22	Nguyễn Gia K	7	Nam	Dịch Vọng Cầu Giấy HN	DD22
23	Nguyễn Thạch V	10	Nam	Giang Viên Long Biên HN	DD23
24	Phạm Thế V	8	Nam	Văn Điển Thanh Trì HN	DD24



25	Đoàn Phương H	7	Nữ	Bồ Đề - Long Biên - HN	DD25
26	Nguyễn Hà P	5	Nữ	Thuần Mỹ Ba Vì HN	DD26
27	Nguyễn Ngọc Thủy T	10	Nữ	Phú Đô Nam Từ Liêm HN	DD27
28	Lại Ngọc Thị K	6	Nữ	Thanh Trì - Hà Nội	DD28
29	Phạm Phương A	7	Nữ	Thanh Xuân - Hà Nội	DD29
30	Nguyễn Thu M	13	Nữ	Thành phố Hải Dương - Hải Dương	DD30
31	Mạc Thùy L	7	Nữ	Long Biên - Hà Nội	DD31
32	Mạc Đăng N	5	Nam	Long Biên - Hà Nội	DD32
33	Lâm Yến N	5	Nữ	Hai Bà Trưng - Hà Nội	DD33
34	Ngô Cao Thanh M	9	Nữ	Quảng Ninh	DD34
35	Ngô Quang Việt T	5	Nam	Quảng Ninh	DD35
36	Nguyễn Tâm A	9	Nữ	Thanh Xuân - Hà Nội	DD36
37	Tôn Hải L	8	Nam	Thanh Trì - Hà Nội	DD37
38	Phạm Minh T	8	Nam	Cầu Giấy - Hà Nội	DD38
39	Vũ Quang S	10	Nam	Hoàng Mai - Hà Nội	DD39
40	Lê Nguyễn Nhật A	5	Nữ	Đống Đa - Hà Nội	DD40

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Giảng viên hướng dẫn



TS.BS. Trần Thị Phương Linh

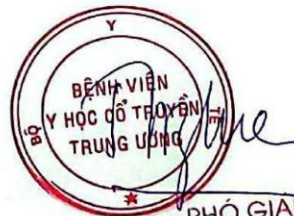
Xác nhận của Phòng Kế hoạch tổng hợp
Bệnh viện Y học cổ truyền trung ương



PHÓ TRƯỞNG PHÒNG KHTH
ThS.BS. Hoàng Đình Minh



Xác nhận của Lãnh đạo Bệnh viện Y học cổ truyền Trung Ương



PHÓ GIÁM ĐỐC
Dương Trọng Nghĩa