

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM

PHẠM THANH TÙNG

**NGHIÊN CỨU TÍNH AN TOÀN VÀ TÁC DỤNG
CỦA VIÊN NANG CỨNG VINATAN TRONG ĐIỀU TRỊ
HỘI CHỨNG RỐI LOẠN LIPID MÁU TRÊN
THỰC NGHIỆM VÀ LÂM SÀNG**

Chuyên ngành: YHCT

Mã số: 62720201

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. Trương Việt Bình**
- 2. PGS.TS. Nguyễn Trọng Thông**

Hà Nội 2019

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn lipid máu là tình trạng tăng lipoprotein tỷ trọng thấp, giảm lipoprotein tỷ trọng cao, tăng triglycerid huyết tương. Nguyên nhân có thể do tiên phát hoặc thứ phát, rất khó tìm được triệu chứng lâm sàng đặc thù của rối loạn lipid máu, chỉ phát hiện được khi kiểm tra máu định kỳ hoặc có biến chứng như đột quỵ, bệnh mạch vành hoặc bệnh lý mạch máu ngoại biên. Chẩn đoán dựa vào xét nghiệm cholesterol, triglycerid và các thành phần lipoprotein trong máu [1],[2],[3].

RLLPM là một trong những nguyên nhân để lại di chứng nặng và gây tử vong lớn nhất hiện nay. Tổ chức YTTG cho rằng nguyên nhân tử vong ở các nước có nền kinh tế phát triển là bệnh tim mạch có liên quan đến VXĐM chiếm 45%, tai biến mạch vành là 32,0%, tai biến mạch não là 13,0%. Cholesterol máu cao có liên quan đến tỷ lệ tử vong của bệnh mạch vành và nhồi máu cơ tim [4]. Theo ước tính của WHO năm 2008, tỷ lệ mắc chứng rối loạn lipid máu (được xác định là nồng độ TC trong máu > 5 mmol /l (190 mg / dl) ở Đông Nam Á (30,3%) và Tây Thái bình dương (36,7%) thấp hơn nhiều so với châu Âu (53,7%) và châu Mỹ (47,7%) [3],[5].

Ở Việt Nam bệnh VXĐM với biểu hiện lâm sàng: Suy vành, nhồi máu cơ tim, nhồi máu não có xu hướng gia tăng. Sau năm 2000 bệnh lý VXĐM đã trở thành bệnh lý đáng kể cho sức khỏe con người nói chung và người cao tuổi nói riêng [4],[6],[7].

Theo Nguyễn Bích Hà nghiên cứu 118 bệnh nhân tim mạch trong đó có 44,0% nhồi máu cơ tim. 51,9% tăng huyết áp có cholesterol tăng và 24,0% nhồi máu cơ tim, 40,4% bệnh nhân tăng huyết áp có tăng TG [8].

Việc điều trị có hiệu quả hội chứng rối loạn lipid máu sớm sẽ hạn chế được sự phát triển của bệnh vừa xơ động mạch và ngăn chặn được biến chứng của nó.

Để giảm lipid máu thì việc thay đổi chế độ ăn, tăng cường hoạt động thể lực là những biện pháp rất quan trọng cùng với việc sử dụng các thuốc có tác dụng hạ lipid máu [9],[10].

Hiện nay, bên cạnh việc sử dụng các thuốc tân dược, việc nghiên cứu một dược liệu riêng biệt hoặc phối hợp 2-3 dược liệu hoặc một bài thuốc để điều trị rối loạn lipid máu đang được nhiều nhà khoa học quan tâm. Trên thị trường Việt Nam đã có các thuốc điều trị rối loạn lipid máu từ thảo dược như viên Colestan, viên Bidentin, viên Curpenin, Gylopsin,... có những tác dụng nhất định trên lâm sàng. Gần đây nhóm nghiên cứu của Phạm Thanh Kỳ đã xây dựng quy trình bào chế viên nang cứng Vinatan từ cao khô Giảo cổ lam và polyphenol của lá chè xanh, hai thảo dược đã được đánh giá là có tác dụng hạ lipid máu trên thực nghiệm nhưng cho tới nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá tính an toàn và tác dụng giảm lipid máu trên động vật thực nghiệm và lâm sàng khi phối hợp hai loại dược thảo này. Đề tài luận án “Nghiên cứu tính an toàn và tác dụng của viên nang cứng Vinatan trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu trên thực nghiệm và lâm sàng” được thực hiện với 3 mục tiêu sau:

- *Xác định độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng Vinatan*
- *Đánh giá hiệu quả của viên nang cứng Vinatan trên một số chỉ số lipid máu ở động vật thí nghiệm gây tăng cholesterol máu nội sinh và ngoại sinh.*
- *Đánh giá hiệu quả điều trị và theo dõi tác dụng không mong muốn của viên nang cứng Vinatan trên bệnh nhân rối loạn lipid máu .*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. KHÁI NIỆM VỀ LIPID MÁU

1.1.1. Đại cương về lipid máu

Lipid là một trong những thành phần cơ bản của cơ thể, nguồn cung cấp năng lượng cho tế bào. Về cấu trúc hóa học, lipid là sản phẩm của sự kết hợp giữa acid béo và alcol nhờ liên kết este. Sự kết hợp này tạo ra các lipid đơn giản hoặc mỡ trung tính, nếu kết hợp thêm acid phosphoric, các base amin và các loại đường thì cho các lipid phức tạp,...[4]

Trong cơ thể lipid tồn tại ở ba dạng chính [4],[11]:

- Lipid của tế bào: là lipid cấu trúc trong thành phần của màng tế bào và một số bộ phận trong tế bào.
- Mỡ trung tính được dự trữ trong các tế bào mỡ.
- Lipid lưu hành trong máu dưới dạng lipoprotein (thành phần chính của lipid máu)

1.1.2. Phân bố và chuyển hóa các thành phần lipid của cơ thể.

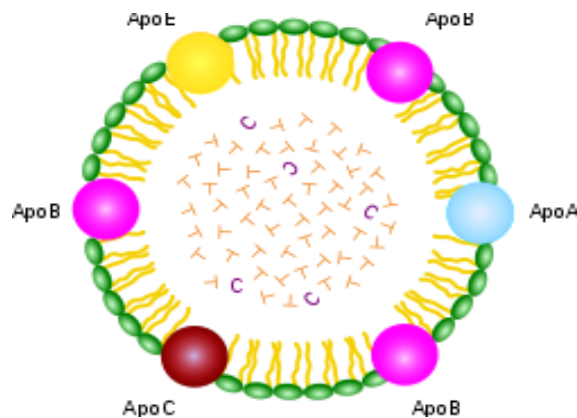
- Cholesterol: Là tiền chất của hormon steroid và acid mật, là thành phần cơ bản của màng tế bào, nó chỉ có ở động vật. Nó được hấp thu ở ruột non và gắn vào với chylomicron của niêm mạc ruột. Sau khi chylomicron chuyển TG cho mô mỡ, phần còn lại của chylomicron sẽ mang TC đến gan. TC có tác dụng ngược điều hòa sự tổng hợp chính nó bằng cách ức chế men HMG. CoA reductase [4],[11],[12].

- Triglycerid: TG là ester của glycerol và 3 acid béo. Nó được tổng hợp ở gan và các mô mỡ qua con đường glycerolphosphat. Khoảng 90% TG có nguồn gốc ngoại sinh.

- Các acid béo: Acid béo là thành phần không thể thiếu được của tất cả các loại lipid, phần lớn gắn vào albumin ở dạng liên kết ester, có rất ít ở dạng tự do. Chuỗi acid béo có thể ở dạng no hoặc không no. Năng lượng của acid béo được sử dụng nhiều ở tim, nhưng ở tất cả các mô kể cả não đều có thể oxy hóa acid béo tự do thành CO_2 và H_2O [11].

- Các alcol: Có nhiều loại alcol trong thành phần của lipid, nhưng chủ yếu là sterol và glycerol. Ngoài ra còn một số các loại khác như: alcol cerylic, alcol cetylic và những alcol mạch thẳng kết hợp với acid béo cho các cerid [11],[13].

1.1.3. Các lipoprotein (LP)



Hình 1.1. Cấu trúc lipoprotein (From Wikipedia, the free encyclopedia)

Lipid không tan trong nước do đó để vận chuyển trong máu chúng cần phải được chuyên chở bằng các lipoprotein. LP là những tiểu phân hình tròn, gồm lõi kỵ nước có chứa TG, cholesteryl este không phân cực bao quanh bởi lớp vỏ mỏng kỵ nước có chứa phospholipid và cholesterol tự do và apolipoprotein đặc hiệu. lớp vỏ ngoài giúp cho lipoprotein tan được trong huyết tương, tạo điều kiện vận chuyển những lipid không tan ở phần lõi.

Bằng phương pháp điện di và siêu li tâm người ta phân ra các thành phần LP (theo tỷ trọng tăng dần): Chylomycron, lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL), lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), Lipoprotein tỷ trọng cao (HDL). Ngoài ra còn

một số dạng trung gian như chất dư chylomicron, lipoprotein tỷ trọng trung bình (IDL) [11].

- **Chylomicron:** là LP lớn nhất, được tổng hợp từ ruột non, ở đây chylomicron mới có apolipoprotein B-48, A-I, A-II. Chylomicron chứa nhiều TG ngoại lai [4],[14],[15].

- **VLDL** là LP tỷ trọng rất thấp, nó là LP tương tự chylomicron. VLDL được tổng hợp từ acid béo trong tế bào gan, một phần nhỏ do ruột. Quá trình này còn chưa được hiểu rõ. Tiểu phân VLDL cũng có phần lõi chứa nhiều TG, còn lại là cholesteryl ester. Gan chuyển TG đến các mô ngoại vi nhờ tiểu phân VLDL [11],[13],[16].

- **IDL** là LP có tỷ trọng trung gian và là chất dư còn lại sau khi chuyển hóa VLDL [13],[16].

Bảng 1.1: Tỷ trọng và thành phần các lipoprotein trong máu.

Thông số	Tỷ trọng	Cholesterol tự do (%)	Cholesterol ester (%)	Triglycerid (%)	Phospholipid (%)	Apo (%)	Apo chính
CM	0,95	0,5-1	1-3	86-94	3-8	1-2	A,B,C,E
VLDL	0,96-1,006	6-8	12-14	55-65	12-18	5-10	B,C,E
IDL	1,016-1,019	7-9	27-33	15-27	19-23	15-19	B,C,E
LDL	1,019-1,063	5-10	35-40	8-12	20-25	20-24	B
Lp(a)	1,050-1,210		50	5		36	B-100
HDL	1,063-1,210	3-5	14-18	3-6	20-30	45-50	A,E

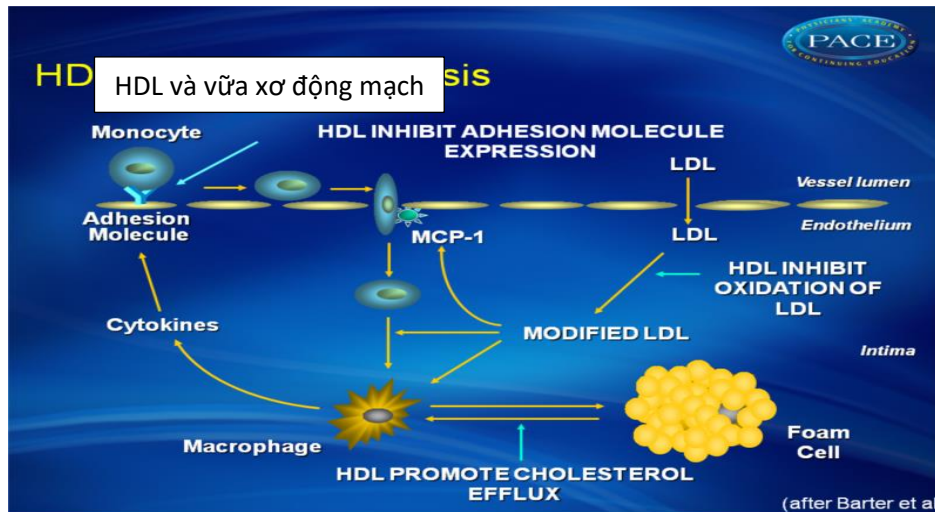
(AI, B48, B100, C, E viết tắt của Apo AI, Apo B48, Apo B100, Apo C, Apo E)

- **LDL (Low Density Lipoprotein)** có tỷ trọng thấp, được tạo thành từ sự chuyển hóa IDL. Trong quá trình này enzym Lipase ở bề mặt gan thủy phân hầu như toàn bộ TG còn lại thành IDL. Phân tử LDL gồm có lõi chứa cholesteryl ester và lớp vỏ chứa apo-B100 còn các apolipoprotein khác chỉ có vết, ở người phần lớn VLDL chuyển thành LDL và apo-B100. LDL không đồng nhất được

tách theo tỷ trọng thành 3 nhóm nhỏ: 1,2 và 3; LDL3 là loại nhỏ đậm đặc (small, dense) dễ gây VXĐM [11],[13],[16].

- **Lpa [Lipoprotein(a)]** là một LP được phát hiện đã lâu. Nó được tổng hợp ở gan với số lượng ít, có cấu trúc tương tự như LDL nhưng có thêm 1 protein gắn vào apo-B100 gọi là Apo (a). Nhiều nghiên cứu hiện nay cho thấy Lp (a) có thể là yếu tố nguy cơ độc lập của động mạch vành. Nếu nồng độ $\geq 30\text{mg/dl}$ nguy cơ bệnh mạch vành cao gấp 2,5 lần [11],[13],[16].

- **HDL** là LP có tỷ trọng cao, có 3 nguồn gốc: gan sản xuất HDL dạng đĩa, ruột tổng hợp trực tiếp 1 số nhỏ HDL và HDL dẫn xuất từ các chất bề mặt của chylomicron và VLDL (chủ yếu mang apoA-I và phospholipid). HDL có vai trò chính trong việc chuyên chở CT dư thừa từ mô ngoại vi đến những tế bào cần TC là LP bảo vệ chống VXĐM [11],[13],[16].



Hình 1.2. HDL và vữa xơ động mạch

(Nguồn: <http://www.pace-cme.org/d/148/residual-risk-and-hdl>)

1.1.4. Các Apolipoprotein

Các Apo là thành phần protein trong cấu trúc của lipoprotein. Các apoprotein (hoặc apolipoprotein) giúp các lipoprotein hòa tan để chuyên chở TG và TC trong huyết tương. Trong quá trình chuyển hóa lipid, các apo có chức năng nhận biết các thụ thể đặc hiệu trên màng tế bào, hoạt hóa hoặc ức chế hoạt động

của một số enzym. Những apo tham gia chủ yếu vào quá trình chuyển hóa lipid gồm: Apo A-I: đây là một apoprotein chính của HDL, apo A-I cũng hiện diện ở chylomicron và là apoprotein nhiều nhất trong cơ thể (nồng độ khoảng 125mg/dl). ApoA-I là đồng yếu tố hoạt hóa enzym Lecithin - Cholesterol - Acyltransferase hoạt hóa (LCAT) để ester hóa cholesterol. ApoA-I liên kết với thụ thể HDL trên màng tế bào, tạo điều kiện hấp thu Cholesterol từ tế bào. ApoA-I được coi là yếu tố bảo vệ.

- ApoB có nguồn gốc từ gan tham gia vào cấu trúc của VLDL, IDL, LDL, có trọng lượng phân tử 512.000. Trong quá trình chuyển hóa lipid, apoB có nhiệm vụ gắn với thụ thể LDL trên màng tế bào. Nó là chất chỉ điểm trung thành nhất của bệnh VXĐM [11],[14].

- Ngoài ra còn có một số apoprotein khác như: apoC, apoD, apoE,... người ta còn chưa rõ chức năng [11],[14].

1.1.5. Chuyển hóa lipoprotein

**Theo con đường ngoại sinh:*

TG, Cholesterol, phospholipid được đưa vào cơ thể từ thức ăn, được hấp thu qua niêm mạc ruột non chuyển thành chylomicron. Chylomicron được vận chuyển tới các mao mạch của mô mỡ và cơ, tại đây Triglycerid bị thủy phân dưới tác dụng của enzym lipoprotein lipase thành glycerol và acid béo. Các acid béo này được dự trữ hoặc được tế bào sử dụng làm nguồn cung cấp năng lượng. Quá trình thủy phân này xảy ra liên tục làm cho chylomicron bị rút dần triglycerid đồng thời bị mất ApoC để cung cấp cho HDL và tạo thành chylomicron tàn dư giàu cholesterol. Chylomicron tàn dư được vận chuyển đến gan, tế bào gan hấp thụ chúng nhờ các thụ thể đặc hiệu đối với ApoE và ApoB48 có trong thành phần chylomicron tàn dư. Ở gan cholesterol được chuyển hoá thành acid mật, muối mật theo đường mật xuống ruột non, một phần cholesterol cùng triglycerid tham

gia tạo VLDL. VLDL vào hệ thống tuần hoàn để bắt đầu con đường chuyển hoá lipid nội sinh

** Theo con đường nội sinh:*

VLDL được tổng hợp tại gan vận chuyển TG cho các mô, tại đây triglycerid tiếp tục được thủy phân dưới tác dụng của enzym lipoprotein lipase, đồng thời ApoC cũng được chuyển thành HDL, còn lại ApoE và Apo B100, làm cho kích thước của VLDL giảm dần. VLDL sau khi giải phóng triglycerid, nhận thêm cholesterol este và mất đi ApoC chuyển thành LP có tỷ trọng trung gian. Ở điều kiện bình thường LACT tạo ra 75 – 90% cholesterol este trong huyết tương, Phần cholesterol este còn lại của huyết tương do gan hoặc ruột sản xuất bởi enzym ACAT (acyl – CoA cholesterol acyl transferase) của nội bào. Do vậy thiếu hụt LACT gây ra rối loạn chuyển hóa LP. Chuyển hoá của IDL xảy ra rất nhanh, một phần IDL bị gan giữ lại, phần IDL còn lại trong tuần hoàn được tách ApoE để tạo thành lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL). Các LDL hình thành (chủ yếu là cholesterol este và một phần nhỏ cholesterol tự do) giữ vai trò chính trong vận chuyển cholesterol đến các tế bào gan và các tổ chức ngoại vi, qua sự nhận diện của các thụ thể màng đối với ApoB100 của LDL. Các thụ thể LDL có ở nhiều loại tế bào nhất là tế bào gan. Sau khi gắn vào thụ thể LDL được đưa vào tế bào nhờ hiện tượng thực bào và sau đó nó bị thủy phân trong lisosom, các receptor trở lại vị trí của chúng trên bề mặt màng tế bào. Tại tế bào, cholesterol tham gia vào quá trình tạo hợp màng cũng như tổng hợp các hormon dẫn xuất steroid. Khi ApoB (kết hợp LDL –C) tăng phản ánh sự bài xuất kém của cholesterol và sự ứ đọng cholesterol ở mô. Các HDL không đồng nhất về kích thước và tỷ trọng được bài tiết chính ở gan và ruột. HDL đảm nhiệm vận chuyển cholesterol tự do. Cholesterol vận chuyển đến gan nhờ các HDL giàu ApoE, chính nó cho phép gắn vào các recepto đặc hiệu, Sự gắn kết này có thể trực tiếp hoặc gián tiếp sau khi chuyển đổi từ HDL đến LDL và VLDL nhờ cholesterol este transfe protein (CETP), đó là quá trình vận chuyển

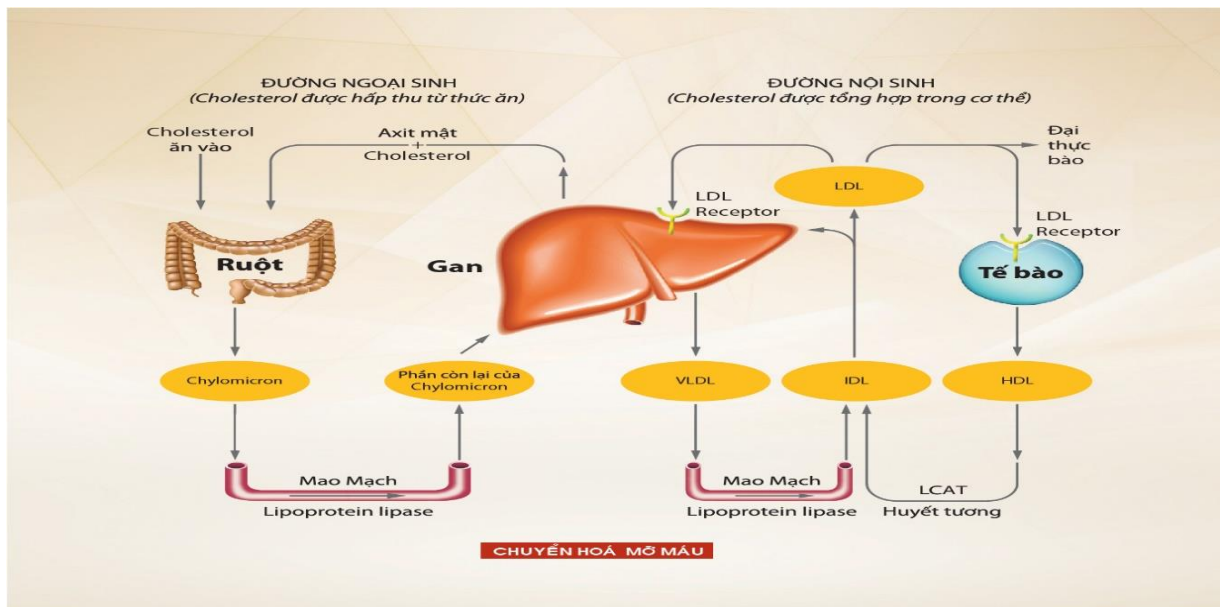
ngược của cholesterol. Khi ApoA (cùng với HDL – C) tăng chứng tỏ chuyển hoá và đào thải tốt cholesterol, trị số này giảm chứng tỏ bài xuất cholesterol kém và sự ứ đọng cholesterol ở các mô.

Ở người bình thường, hai quá trình tổng hợp và thoái hóa lipid diễn ra cân bằng nhau và phụ thuộc vào nhu cầu cơ thể, vì thế duy trì được sự ổn định về hàm lượng của lipid và lipoprotein trong máu. Khi có sự bất thường sẽ gây ra các kiểu rối loạn chuyển hóa lipid [11],[13],[16].

Ở thành động mạch LDL được đại thực bào. Quá trình này xảy ra ở nồng độ LDL bình thường và tăng cao khi nồng độ LDL tăng và bị biến đổi (LDL bị oxy hóa, glycosyl hóa). Khi đại thực bào quá nhiều cholesterol este, chúng chuyển thành các tế bào bọt (foam cell) là thành phần của các mảng xơ vữa.[17].

HDL được tổng hợp tại gan hoặc từ sự thoái hóa của VLDL và CM trong máu.

HDL có vai trò: Thanh lọc các phospholipid giàu triglycerid (CM, VLDL) bằng cách cung cấp cho chúng các apo CII cần thiết cho sự hoạt hóa LPL. HDL có tác dụng vận chuyển trung gian cholesterol tự do từ các mô ngoại vi trở về gan giúp thoái hóa và bài tiết cholesterol qua mật. Vì vậy HDL là yếu tố bảo vệ chống vữa xơ động mạch [17].



Hình 1.3. Sơ đồ chuyển hóa mỡ máu (Nguồn: <http://trihuyetapcao.com>)

1.2. RỐI LOẠN LIPID MÁU

1.2.1. Khái niệm

- RLLPM: Là tình trạng rối loạn và hoặc tăng nồng độ các thành phần lipid trong máu, hậu quả là sự tạo thành các mảng xơ gây tắc mạch, làm gia tăng nguy cơ biến chứng tim mạch và đột quỵ, tăng các biến chứng mạch máu khác, dẫn đến nguy cơ tử vong hoặc tàn phế [13],[14].

Được gọi RLLPM khi có một hoặc nhiều biểu hiện sau [18]:

- Tăng cholesterol huyết tương (TC):

+ Tăng giới hạn: TC máu từ 5,2 - 6,2mmol/l (200-239 mg/dl)

+ Tăng TC máu khi > 6,2mmol/l (>240mg/l)

- Tăng triglycerid (TG) trong máu:

+ Tăng giới hạn: TG từ 2,26 – 4,5mmol/l (200 - 400mg/l)

+ Tăng TG: TG từ 4,5 – 11,3mmol/l (400 - 1000mg/dl)

+ Rất tăng: TG > 11,3mmol/l (> 1000mg/dl)

- Tăng LDL-C:

+ Tăng giới hạn: 3,4 – 4,1mmol/l (130 -159 mg/l)

+ Tăng cao: LDL-C > 4,1mmol/l (>160mg/l)

- RLLPM hỗn hợp: TC > 6,2mmol/l, TG: 2,26 – 4.5 mmol/l

- Theo các khuyến cáo gần đây đã bổ sung thêm 2 thành phần: Tăng Non HDL-C và Apo B. Non HDL-C là tổng cholesterol của các hạt lipoprotein chứa apoB gồm LDL, IDL, Lp(a), VLDL, VLDL thừa, các hạt chylomycrol và chylomycrol thừa. NCEP ATP III (2002) đã ghi nhận tầm quan trọng của Non HDL-C trong bệnh sinh xơ vữa.

Non HDL-C được tính theo công thức: Non HDL-C = TC – HDL-C [10].

1.2.2. Phân loại rối loạn lipid máu

Có một số cách phân loại rối loạn lipid máu. Phân loại của De Gennes theo

các thành phần lipid và phân loại của Hội tim mạch châu Âu (EAS) thường được áp dụng trên lâm sàng hơn cách phân loại của Fredrickson:

Bảng 1.2. Phân loại RLLPM của De Gennes tương ứng typ phân loại RLLPM của Fredrickson [6],[12]

Phân loại	Typ	Lipoprotein	Lipid
Tăng CT đơn thuần	IIa	LDL	CT > 5,2 mmol/l CT/TG > 2,5
Tăng TG huyết thanh đơn thuần	I IV V	Chylomycrol và VLDL	TG tăng cao TG/CT > 2,5
Tăng lipid máu hỗn hợp	IIb III	VLDL, LDL IDL	TC/TG < 2,5 TG/TC < 2,5

Fredrickson đề nghị xếp hội chứng tăng lipid máu thành 5 typ theo thành phần lipoprotein. Sau đó người ta đề nghị tách typ II ra thành typ IIa và typ IIb, bảng phân loại này đã trở thành bảng phân loại quốc tế từ năm 1970. Để tiện sử dụng có thể tóm tắt cách phân loại LP theo bảng dưới đây:

Bảng 1.3. Phân loại của Fredrickson và của WHO [2],[17]

Nhóm	Thành phần lipoprotein tăng (↑)	Thành phần lipid tăng (↑)
I	Chylomycrol↑	TG↑↑
IIa	LDL ↑↑	TC↑↑
IIb	VLDL ↑, LDL ↑	TC ↑, TG ↑
III	IDL	TC↑, TG↑
IV	VLDL↑	TG↑
V	Chylomycrol ↑, VLDL↑	TC↑ hoặc bình thường, TG↑↑

Theo Turpin G (1989), tăng lipoprotein máu trên lâm sàng gặp chủ yếu ở 3 typ IIa, IIb, III, IV, không gặp typ I [18].

Bảng 1.4. Phân loại theo hiệp hội vữa xơ động mạch châu Âu (EAS) [19]

Typ	A	B	C	D	E
Cholesterol (mmol/l)	$5,2 \leq CT \leq 6,5$	$6,5 \leq CT \leq 7,8$	$CT < 5,2$	$5,2 \leq CT \leq 7,8$	$CT > 7,8$
Triglycerid (mmol/l)	$TG < 2,2$	$TG < 2,2$	$2,2 \leq TG \leq 5,5$	$2,2 \leq TG \leq 5,5$	$TG > 5,5$

Phân loại của chương trình giáo dục quốc gia về cholesterol của Mỹ (National Cholesterol Education Program - NCEP): Cách phân loại này cho biết sự thay đổi các thành phần lipid dễ gây VXĐM, để phòng chống vữa xơ động mạch và nó cũng cho biết mức độ rối loạn các thành phần trên.

Bảng 1.5. Phân loại theo NCEP [20]

Cholesterol toàn phần	< 200mg/dl (5,2 mmol/l)	Lý tưởng
	200 - 239 mg/dl (5,2 – 6,2mmol/l)	Giới hạn cao
	≥ 240 mg/dl (6,2 mmol/l)	Cao
Triglycerid	<150 mg/dl (1,7mmol/l)	Lý tưởng
	150 – 199 mg/dl (2,3 – 4,5 mmol/l)	Giới hạn cao
	200 – 499 mg/dl (4,5 – 5,7mmo/l)	Cao
	> 500 mg/dl (5,7 mmol/l)	Rất cao
HDL - C	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l)	Thấp
	≥ 60 mg/dl (1,6 mmol/l)	Cao
LDL - C	<100 mg/dl (2,6 mmol/l)	Tối ưu
	100 – 129 mg/dl(2,6 – 3,3 mmol/l)	Gần tối ưu
	130 – 159 mg/dl (3,4 – 4,1 mmol/l)	Giới hạn cao
	160 - 189 mg/dl (4,2 – 4,9 mmol/l)	Cao
	≥ 190 mg/dl (4,9 mmol/l)	Rất cao

Nếu nồng độ TG < 400mg/dl (4,5mmol/l) thì nồng độ LDL-C được tính dựa vào công thức Friedewald: $LDL.C (mmol/l) = TC - HDL.C - (TG/2,2)$ hoặc

LDL.C (mg/dl) = TC – HDL.C – (TG/5). Non-HDL.C = TC-HDL.C

Bảng 1.6. Phân loại nồng độ cholesterol và triglyceride (mg/dl) theo Hội nội tiết - đái tháo đường Việt Nam (2018) [10]

Non – HDL-C		LDL-C	
Bình thường	< 130	Bình thường	< 100
Trên bình thường	130-159	Trên bình thường	100-129
Giới hạn cao	160-189	Giới hạn cao	130-159
Cao	190-291	Cao	160-189
Rất cao	≥ 220	Rất cao	≥190
Triglycerid		HDL-C	
Bình thường	< 150	Thấp	< 40 (nam)
Giới hạn cao	150-199	Cao	<50 (nữ)
Cao	200-499		
Rất cao	≥ 500		

1.2.3. Nguyên nhân của RLLPM:

Rối loạn lipid máu nguyên phát: [21]

Do bệnh lý di truyền theo phương thức trội hoặc lặn nhiễm sắc thể thường biểu hiện: Tăng cholesterol máu nhiều gen, khiếm khuyết apoB -100 có tính chất gia đình. Tăng triglycerid máu do thiếu hụt lipoprotein lipase, apo CII, tăng TG có tính chất gia đình. Tăng lipid máu hỗn hợp có tính chất gia đình, tăng lipoprotein máu typ III hoặc HDL thấp do thiếu hụt alpha lipoprotein máu, thiếu hụt lecithin. Rối loạn lipid máu nguyên phát thường gặp ở trẻ em, không phải là nguyên nhân thường gặp ở người trưởng thành.

Rối loạn lipid máu thứ phát

- Nguyên nhân thứ phát thường gặp có liên quan đến chế độ ăn nhiều thức ăn giàu chất béo bão hòa, hoạt động thể lực, hút thuốc, uống rượu và bệnh nội khoa kèm theo như béo phì, đái tháo đường, bệnh Gout, suy tuyến giáp, suy tuyến yên và bệnh to đầu chi, hội chứng tắc mật, hội chứng thận hư, do thuốc..[13],[15], [21] [22].

1.2.4. Điều trị hội chứng rối loạn lipid máu theo Y học hiện đại

Mục tiêu của điều trị là làm giảm lipid trong mảng xơ vữa, giảm số phần tử LDL oxy hóa để hạ thấp tỷ lệ bệnh mạch vành, tai biến mạch máu não và tỷ lệ tử vong [14],[18],[21].

1.2.4.1. Nguyên tắc chung:

- Chế độ ăn và rèn luyện thể lực thích hợp
- Điều trị nguyên nhân gây tăng lipoprotein máu
- Giảm các nguy cơ
- Dùng riêng rẽ hoặc phối hợp thuốc
- Thường xuyên theo dõi kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn do thuốc
- Lựa chọn điều trị phụ thuộc vào những rối loạn đặc trưng của các thành phần lipid máu.

+ Đối với bệnh nhân nhóm nguy cơ cao và mắc bệnh mạch vành (BMV) cần điều trị LDL-C < 1,8mmol/l. Nồng độ LDL-C \geq 2,59 mmol/l được coi như ngưỡng để áp dụng đồng thời thay đổi lối sống và dùng thuốc hạ lipid máu.

+ Đích điều trị LDL-C cho các bệnh nhân nguy cơ cao là < 2,59 mmol/l.

+ Nhóm nguy cơ vừa và thấp: LDL-C đạt mức < 3,0mmol/l [2],[17],[21], [22]

1.2.4.2. Chế độ ăn và luyện tập:

* Chế độ dinh dưỡng và rèn luyện thể lực [15]:

Theo NCEP (1995) và ADA (1999) thành phần cơ bản cho bữa ăn là:

- Chất béo bão hòa tỷ lệ thấp chiếm dưới 10% tổng số năng lượng.
- Chất béo không bão hòa đa liên kết dưới 10% tổng số năng lượng.
- Lượng CT dưới 300 mg/ngày.

Một số tiêu chuẩn khác:

- Tổng năng lượng từ chất béo chiếm khoảng 30%.
- Năng lượng lấy từ protein chiếm từ 10-15%.
- Năng lượng lấy từ glucid chiếm 60%.

Một số chất dinh dưỡng đặc biệt:

- Chất xơ: Tăng tỷ lệ chất xơ sẽ làm giảm nồng độ LDL-C máu.

- Protein trong nước xì dầu: Người ta thấy nước chấm có protein từ nguồn gốc đậu tương có thể làm giảm nồng độ CT máu. Các chất béo không bão hòa đã liên kết omega-3, các acid eicosapenaenoic và docosahexaenoic có trong dầu cá có tác dụng giảm lượng TG ở gan.

- Tăng cường hoạt động thể lực: Chế độ tập thể dục đều đặn hàng ngày vừa sức. Duy trì chỉ số khối cơ thể BMI ở mức 19-23, vòng bụng không quá 90cm ở nam và 85cm ở nữ. Hoạt động thể lực làm giảm bớt mỡ dư thừa, giảm cân nặng, tăng sức đề kháng của cơ thể, tăng HDL-C nhờ đó có thể cải thiện được huyết áp, đái tháo đường.

- Bỏ những thói quen có hại; uống rượu bia quá nhiều, hút thuốc lá vì nó có ảnh hưởng đến rối loạn lipid máu, tăng quá trình hình thành xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, đái tháo đường. Tránh lối sống tĩnh tại, tinh thần căng thẳng, lo âu.v.v. [10].

1.2.4.3. Các thuốc điều trị

Thuốc điều trị hội chứng RLLPM được chia làm 2 nhóm: [23],[24].

- *Thuốc ức chế hấp thu và tăng thải trừ lipid:*

+ Chất tạo phức với acid mật

+ Chất ức chế hấp thu cholesterol

- *Thuốc làm giảm tổng hợp lipid*

+ Các statin

+ Acid nicotinic

+ Dẫn xuất của acid fibric

+ Các thuốc mới

Chất tạo phức với acid mật

- Thế hệ cũ: Cholestyramin (thuốc bột), Colestipol (thuốc bột, viên nén)

- Thế hệ mới: Colesevelam (viên nén)

- Cơ chế tác dụng:

+ Tác dụng trực tiếp: tạo phức với acid mật làm giảm nhũ tương hóa lipid do đó làm giảm hấp thu lipid

+ Tác dụng gián tiếp: Làm tăng chuyển hóa cholesterol thành acid mật, làm tăng số lượng và hoạt tính LDLr ở màng tế bào

- Tác dụng trên các thông số lipid máu: Thuốc có tác dụng hạ LDL-C, bắt đầu có tác dụng sau 4–7 ngày, tác dụng tối đa sau 2 tuần. Thuốc làm tăng HDL-C. Bệnh nhân có nồng độ TG bình thường có thể tăng TG thoáng qua sau trở lại bình thường.

- Tác dụng không mong muốn: Thuốc không được hấp thu qua đường uống nên tương đối an toàn. Có thể gặp một số tác dụng: Rối loạn tiêu hóa: đầy hơi, khó tiêu, táo bón. Làm giảm hấp thu các vitamin tan trong dầu(A,D,E,K) Giảm hấp thu vitamin K làm giảm tổng hợp một số yếu tố đông máu gây xuất huyết nếu dùng kéo dài.

- Có thể tạo phức với một số thuốc (các thiazid, digoxin, warfarin, tetracyclin) uống các thuốc khác trước 1h hoặc sau uống resin 3-4h.

Thuốc làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid Ezetimib.

Cơ chế tác dụng:

- Tác dụng trực tiếp: Ức chế hoạt động của protein vận chuyển sterol trên thành ruột non (NPC1L1) do đó làm giảm hấp thu cholesterol.

- Tác dụng gián tiếp: Làm tăng số lượng và hoạt tính LDLr ở màng tế bào.

- Tác dụng trên các thông số lipid máu: Tác dụng hạ LDL-C, đơn trị liệu hoặc phối hợp với statin. Ít ảnh hưởng đến nồng độ TG và HDL-C.

- Dược động học: Thuốc được dùng bằng đường uống. Không tan trong nước, liên hợp với glucuronid tại ruột non và được vận chuyển về gan thông qua chu trình gan-ruột. Thải trừ chủ yếu qua phân.

Thời gian bán thải: 22giờ. Resin tạo phức với acid mật ức chế hấp thu ezetimib vì vậy không uống đồng thời 2 thuốc này.

- Tác dụng không mong muốn: Có thể gặp rối loạn tiêu hóa, đau đầu, mệt mỏi đau cơ. Hiếm gặp: Quá mẫn (ngứa, phù mạch, sốc phản vệ), viêm gan... Rất hiếm gặp: Viêm tụy, viêm túi mật, giảm tiểu cầu, tăng creatin kinase, tiêu cơ...

Chỉ định trong tăng cholesterol máu, thường phối hợp với statin. Ezetimib đơn trị liệu trong tăng cholesterol máu khi không dung nạp statin. Chống chỉ định các trường hợp quá mẫn, suy chức năng gan trung bình và nặng.

Dẫn xuất của acid fibric

- Cơ chế tác dụng: Thuốc có tác dụng tăng oxy hóa acid béo tại mô. Tăng số lượng của lipoprotein lipase (LPL). Giảm nồng độ apo CIII là yếu tố ức chế hoạt động của LPL. Làm tăng số lượng apo AI và AII (thành phần cấu trúc của HDL) do đó làm tăng nồng độ HDL-C.

- Tác dụng: Giảm TG máu. Tăng nồng độ HDL-C (fenofibrat > gemfibrozil). Đối với LDL-C có thể giảm, không ảnh hưởng hoặc tăng.

- Dược động học: Được dùng bằng đường uống. Hấp thu nhanh, thức ăn làm tăng hấp thu. Thải trừ chủ yếu qua thận. Thời gian bán thải có sự khác biệt giữa các fibrat, thay đổi từ 1h (gemfibrozil) tới 20h (fenofibrat) Gemfibrozil qua được hàng rào nhau thai.

- Tác dụng không mong muốn: Có thể gặp rối loạn tiêu hóa. Mệt mỏi, nhức đầu, thiếu máu. Đau cơ, tiêu cơ vân (gemfibrozil): Tăng nguy cơ khi chức năng thận giảm và khi phối hợp với statin. Ngoài ra tăng nhẹ transaminase, giảm phosphatase kiềm. Tăng nguy cơ hình thành sỏi mật (clofibrat).

- Chỉ định cho các RLLPM, ưu tiên lựa chọn sử dụng trong tăng TG. Không dùng cho các trường hợp quá mẫn, giảm chức năng gan (xơ gan ứ mật tiên phát), thận, sỏi mật, phụ nữ có thai, cho con bú, trẻ em < 10 tuổi.

Các statin

Là thuốc điều chỉnh RLLPM hiệu quả nhất, có khả năng dung nạp tốt và được sử dụng rộng rãi nhất.

- Cơ chế tác dụng: Thuốc có tác dụng ức chế cạnh tranh với HMG-CoA reductase là enzym quan trọng trong sinh tổng hợp cholesterol. Giảm tổng hợp cholesterol tại gan. Tăng tổng hợp LDL-C receptor do đó làm tăng thanh thải LDL kết quả làm giảm nồng độ LDL-C.

Ngoài ra nhiều nghiên cứu còn cho biết statin có tác dụng cải thiện chức năng nội mạc mạch, ổn định mảng XVĐM, chống viêm, chống huyết khối, chống oxy hóa, tăng mật độ xương. Do đó có khả năng chống XVĐM, giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim, giảm huyết áp, chống loãng xương.

- Tác dụng đối với các thành phần Lipid máu: ↓↓ LDL-C, ↓ TG, ↑ HDL-C. Thuốc có tác dụng sau 2 tuần, tác dụng tối đa sau 4–6 tuần. Tác dụng trên LDL-C, TG phụ thuộc statin và liều dùng.

- Dược động học: Sử dụng bằng đường uống, các statin có thời gian bán thải dưới 4 giờ được uống vào buổi tối do cholesterol được tổng hợp mạnh nhất khoảng nửa đêm đến 2h sáng. Các statin được chuyển hóa qua gan, thải trừ chủ yếu qua mật, phân. Thời gian bán thải: 1 – 4h, ngoại trừ atorvastatin và rosuvastatin là 20h và simvastatin là 12h.

- Tác dụng không mong muốn: Nhẹ: Phát ban, rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, tiêu chảy, đầy hơi...), mệt mỏi, mất ngủ. Nặng: Nhiễm độc gan, đau cơ, tiêu cơ vân

- Chỉ định: Tăng cholesterol máu, RLLPM hỗn hợp, tăng TG máu. Dự phòng tiên phát và thứ phát tai biến tim mạch ở BN tăng cholesterol máu, đái tháo đường. Làm giảm tiến triển xơ vữa mạch vành trên BN tăng cholesterol máu có tiền sử bệnh mạch vành.

- Không dùng trong trường hợp: Quá mẫn, phụ nữ có thai, cho con bú. Bệnh gan hoạt động hoặc tăng transaminase dai dẳng mà không giải thích được.

- Trẻ em: Một số statin được chỉ định cho trẻ em bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử: Atorvastatin, lovastatin và simvastatin có thể cho TE ≥ 11 tuổi. Pravastatin có thể chỉ định cho TE ≥ 8 tuổi.

Acid nicotinic

- Cơ chế tác dụng: Niacin ức chế sự thủy phân TG bởi các lipase nhạy cảm với hormone, làm giảm lượng acid béo tự do về gan và giảm tổng hợp TG và giải phóng VLDL tại gan. Niacin còn ức chế hoạt động của diacylglycerol acyltransferase - 2 (enzym tham gia quá trình tổng hợp TG [25]).

- Tác dụng phụ thường gặp của Niacin là bốc hỏa, ngứa, đau đầu, buồn nôn, chướng bụng, tăng men gan, tăng acid uric máu và tăng đường huyết. Có thể làm giảm cơn bốc hỏa bằng cách dùng aspirin 30 phút trước một vài liều thuốc đầu. Độc tính với gan một phần phụ thuộc vào liều dùng.

Tránh dùng Niacin cho bệnh nhân bị gout, bệnh gan, bệnh loét dạ dày tá tràng, đái tháo đường không được kiểm soát nồng độ đường huyết. Dùng thận trọng cho bệnh nhân đái tháo đường được kiểm soát tốt ($HbA1c \leq 7\%$). Cần theo dõi enzym transaminase, glucose, acid uric 6-8 tuần /1 lần trong quá trình tăng liều, sau đó 4 tháng kiểm tra một lần.

Để giảm bớt tác dụng phụ của thuốc nên uống thuốc vào bữa ăn với liều tăng dần. Các Niacin dạng tinh thể được dùng liều 1-3g/ngày đường uống và chia thành 2-3 liều nhỏ cùng bữa ăn. Niacin loại phóng thích kéo dài (Niaspan) uống vào buổi tối, liều khởi đầu là 500mg đến tối đa là 2000mg [23],[24],[25].

Các thuốc mới [24],[26]:

Thuốc ức chế protein vận chuyển triglycerid ở microsom(MTP):

- *Lomitapid*: protein vận chuyển triglycerid ở trong lưới nội bào có chức năng vận chuyển triglycerid đến các VLDL ở gan và đến các chylomicron ở niêm mạc ruột. Ngoài ra, protein này còn có nhiệm vụ gắn và đóng các phân tử lipid giữa màng tế bào và sự tập trung apo B chứa trong các lipoprotein ở gan và ruột.

Do vậy, khi MTP bị ức chế sẽ làm giảm VLDL, LDL- cholesterol. Thuốc dùng đường uống sau ăn tối 2 giờ với liều tăng dần từ 5-60 mg/ngày để điều trị tăng cholesterol có tính gia đình thể đồng hợp tử.

Chất ức chế protein vận chuyển cholesterolester(cholesterylester tranfer protein, CETP):

- Cholesterylester tranfer protein(CETP) có chức năng vận chuyển cholesterol ester, triglycerid và các phospholipid giữa HDL-cholesterol và các phân đoạn lipoprotein(fraction) trong máu. Protein này giúp cho sự trao đổi cholesterol ester của HDL với triglycerid của VLDL và LDL dẫn đến là tăng triglycerid trong HDL giúp HDL nhanh chóng bị dị hóa. Khi protein này bị ức chế sẽ làm tăng HDL và giảm LDL-cholesterol.

Hiện có anacetrapib và evacetrapib đang được thử nghiệm lâm sàng các pha III hy vọng các chất này sẽ sớm được lưu hành trên thị trường.

Chất ức chế PCSK9 (protein convertase subtilisin/kexin type 9):

- PCSK9 là một enzym thuộc họ serin protease được mã hóa bởi gen PCSK9 được sản xuất chủ yếu ở gan. PCSK9 gắn vào LDL-receptor (LDL-R) trên bề mặt tế bào gan gây giáng hóa LDL-R làm giảm sự nhập LDL-cholesterol vào trong tế bào gây tăng LDL-cholesterol trong máu. Khi PCSK9 bị ức chế sẽ tăng LDL-receptor giúp tăng nhập LDL vào trong tế bào làm hạ LDL-cholesterol máu. Hiện có 2 kháng thể đơn dòng alirocumab và evolocumab đã được FDA cấp phép lưu hành 2015.

- *Alirocumab* (Praluent): Được dùng đơn thuần hoặc kết hợp với các thuốc khác để kiểm soát LDL- cholesterol mục tiêu ở những bệnh nhân tăng cholesterol đơn thuần hoặc kết hợp nguyên phát không có tính gia đình hoặc có tính gia đình kiểu dị hợp tử.

- Cách dùng: Tiêm dưới da 75 mg, cách 2 tuần một lần. Trường hợp tăng LDL quá cao cần giảm nhanh có thể tăng liều 150 mg, 2 tuần tiêm một lần hoặc 300 mg, mỗi tháng 1 lần.

Khi sử dụng có thể gặp một số tác dụng không mong muốn: phản ứng tại chỗ tiêm, viêm nhiễm đường hô hấp dưới, ngứa.

- *Evolocumab* (Repatha): được dùng đơn thuần hoặc kết hợp với các thuốc khác để kiểm soát LDL-cholesterol mục tiêu ở những bệnh nhân tăng cholesterol đơn thuần hoặc kết hợp nguyên phát không có tính gia đình hoặc có tính gia đình kiểu dị hợp tử hoặc đồng hợp tử.

- Cách dùng: Tiêm dưới da 140 mg, cách 2 tuần một lần hoặc 420 mg/lần/tháng đối với rối loạn lipoprotein nguyên phát có tính gia đình kiểu dị hợp tử hoặc không có tính gia đình.

- Trẻ em trên 12 tuổi và người lớn tăng cholesterol có tính gia đình kiểu đồng hợp tử, khởi đầu tiêm dưới da 420 mg, mỗi tháng một lần, sau 3 tháng điều trị tùy theo đáp ứng có thể tiêm 420 mg, cách 2 tuần một lần.

Khi sử dụng có thể gặp một số tác dụng không mong muốn: Viêm mũi họng, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, đau lưng, đau khớp, giả cúm, buồn nôn.

1.3. Y HỌC CỔ TRUYỀN VÀ HỘI CHỨNG RỐI LOẠN LIPID MÁU

Trong YHCT không có bệnh danh rối loạn lipid máu, căn cứ vào các biểu hiện lâm sàng thì nó thuộc chứng đàm ẩm với biểu hiện chính: Người béo, vầng đầu, tay chân nặng nề, mệt mỏi, đại tiện nát...v.v.

1.3.1. Mối tương quan giữa RLLPM và chứng đàm ẩm

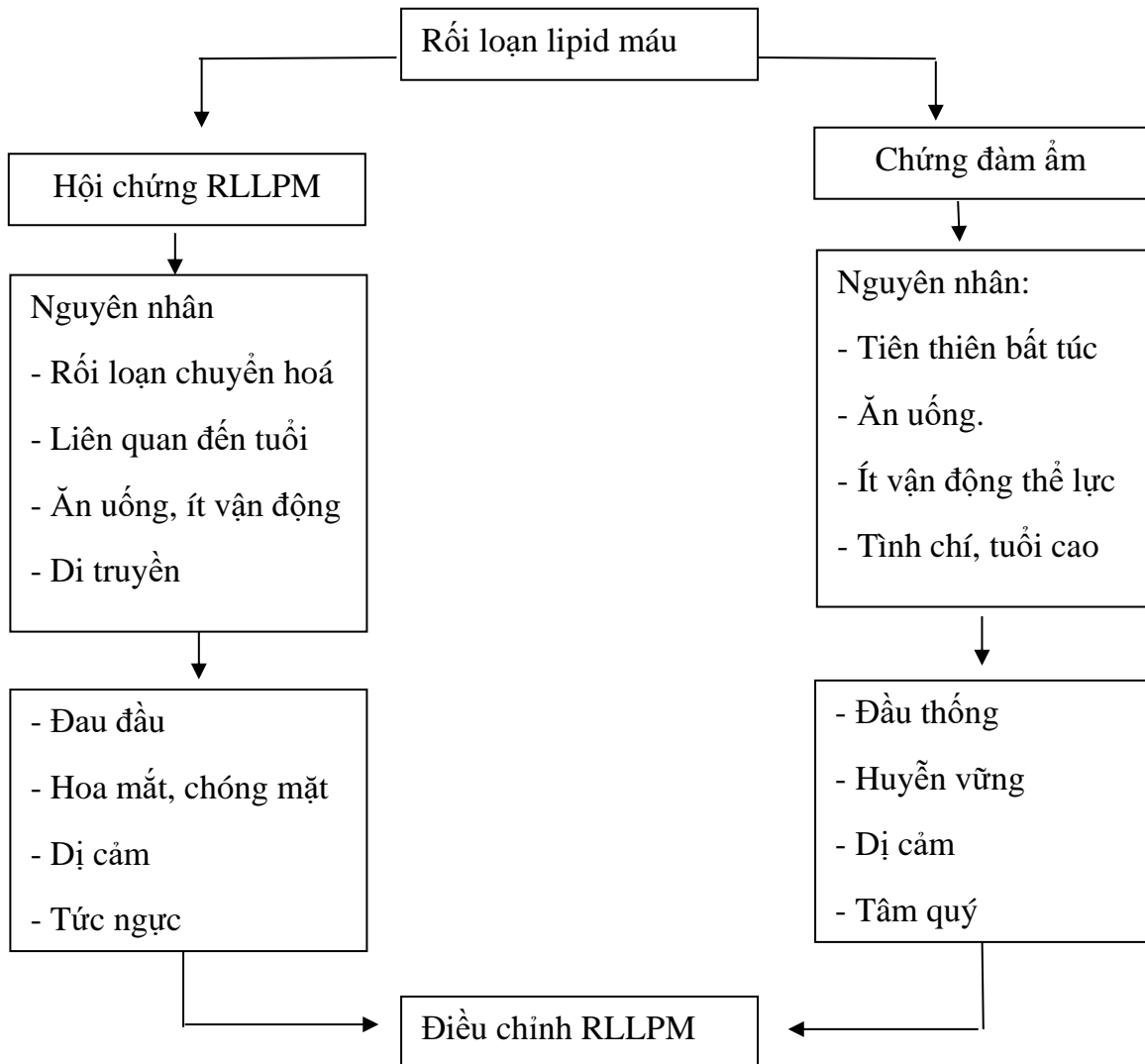
Nhiều tác giả trong và ngoài nước trong nhiều năm qua đã đưa ra những triệu chứng hoặc những phân tích, tìm mối quan hệ giữa hội chứng RLLPM và chứng đàm ẩm [27], [28].

Bảng 1.7. Nguyên nhân và cơ chế sinh bệnh theo YHHD và YHCT

	Y học hiện đại	Y học cổ truyền
Di truyền	- Tăng Triglycerid do thiếu enzym lipoprotein lipase - Tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử. Bệnh nhân bị VXĐM từ trẻ tuổi	Tiên thiên bất túc
Ăn uống	Ăn nhiều thức ăn có acid béo no như phủ tạng động vật, mỡ động vật	Ăn nhiều thức ăn béo ngọt làm tổn hại tỳ vị, làm cho tỳ vị thất điều, đàm thấp nội sinh
Vận động thể lực	Vận động làm gia tăng tuần hoàn, nhờ đó mà điều chỉnh rối loạn chuyển hóa lipid và giảm sự lắng đọng ở thành động mạch	Sách Tố Vấn viết “Cửu ngoại thương khí, cửu tọa thương nhục” Thương khí dẫn đến khí hư, thương nhục dẫn đến tỳ hư suy mà gây bệnh đàm thấp.
Tuổi tác	Sự lão hóa tương ứng với sự gia tăng sản xuất gốc tự do. Với thời gian, hậu quả của các gốc tự do có chứa oxy đã vượt quá sự điều tiết và tích tụ gây ra sự lão hóa.	Hải Thượng Lãn Ông nói: “Tuổi khoảng 40, âm khí giảm còn một nửa, sự hoạt động đã sút kém”

Y học hiện đại coi hội chứng rối loạn lipid máu là một rối loạn chuyển hóa lipid có liên quan đến tuổi tác, sự ăn uống hấp thu và chuyển hóa, di truyền. Y học cổ truyền coi chứng đàm thấp có liên quan đến sự lưu thông của thủy dịch, sự mạnh yếu của tạng tỳ, phế, thận. Nguyên nhân có thể do tiên thiên bất túc, chế độ ăn uống, sinh hoạt và sự lão hóa.

Hải Thượng Lãn Ông nói: “ Tuổi khoảng 40, âm khí giảm còn một nửa, sự hoạt động đã sút kém”. Tuổi càng cao thì thận khí suy dần, tóc bạc, răng rụng, lục phủ ngũ tạng ngày càng suy tởn. Ở nam giới $8 \times 8 = 64$ tuổi thì thiên quý kiệt, lục phủ ngũ tạng suy tởn. Ở nữ giới $7 \times 7 = 49$ tuổi thiên quý cạn, kinh nguyệt hết, thân thể hao mòn [28]. Khi tuổi càng cao các tạng tỳ, phế, thận suy giảm dần làm công năng vận hóa thủy thấp bị đình trệ và sinh chứng đàm thấp.



Hình 1.4. Mối tương quan giữa rối loạn lipid máu và chứng đàm ẩm

1.3.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh chứng đàm ẩm

1.3.2.1. Khái niệm.

- Tân dịch là nước trong cơ thể, chất trong là tân, chất đục là dịch. Tân dịch được tạo thành từ thức ăn, nước uống, nhờ sự vận hóa của tỳ vị, khí hóa của tam tiêu đi vào lục phủ ngũ tạng. Tân đi toàn thân nuôi dưỡng tạng phủ, kinh mạch, dịch bổ sung cho tinh tủy làm khớp xương cử động dễ dàng, nhuận da lông. Sự chuyển hóa tân dịch trong cơ thể do 3 tạng tỳ, phế, thận phụ trách: Tỳ vận hóa hấp thu đưa lên phế. Phế tức giáng xuống thận, thận khí hóa các chất trong đưa lên phế phân bố toàn thân, chất đục được đưa xuống bàng quang và thải ra ngoài. [29],[30].

- Đàm ẩm: Các chất chuyển hóa không hoàn toàn của nước do chức năng vận hóa của tỳ bị rối loạn, thứ đặc đục gọi là đàm, thứ trong loãng gọi là ẩm. Theo Hải Thượng Lãn Ông thì “Đàm là biến chất của tân dịch” [27], [28],[29].

Theo Hoàng Bảo Châu thì “Đàm là một loại bệnh mà nguyên nhân gây bệnh chính là thủy động, lưu lại ở một vị trí trong cơ thể không vận hóa theo quy luật bình thường. “Nội kinh” gọi là tích ẩm. “Kim quỹ” gọi là đàm ẩm. [29],[30],[31].

Theo Trần Thúy “Đàm ẩm là sản phẩm bệnh lý. Đàm là chất đặc, ẩm là chất trong loãng. Đàm ẩm sau khi sinh ra sẽ gây những bệnh mới, đặc biệt phạm vi gây bệnh của Đàm rất rộng rãi không phải chỉ có ho khạc ra đờm” [32],[33],[34].

Nội thấp sinh ra liên quan đến tỳ mất kiện vận, không vận hóa được thủy thấp làm thủy thấm đình tụ. Thấp ở thượng tiêu thấy chứng tức ngực khó thở, thấp ở trung tiêu thấy đầy chướng không muốn ăn, thấp ở hạ tiêu thường đại tiện lỏng, nát, tiểu tiện khó, thấp lưu ở kinh mạch sẽ thấy đầu căng nặng, cơ thể nặng nề, các khớp co duỗi khó. [35].

1.3.2.2 Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

- Nguyên nhân dẫn đến tình trạng này thường do ăn uống không điều độ, ăn nhiều chất béo ngọt, uống nhiều bia rượu làm tổn thương công năng của tạng tỳ.

Tỳ hư không vận hóa được thủy thấp, làm cho thủy thấp ứ đọng tại kinh mạch, tạng phủ, bì phủ gây nên cản trở sự lưu thông khí huyết, tân dịch, thủy cốc dẫn đến đàm thấp nội sinh.

- Do tình chí: Lo nghĩ hại tỳ, buồn rầu hại phế, lo sợ hại thận. 3 tạng này chịu trách nhiệm về sự đại tỵ nước trong cơ thể, khi tổn thương đều có thể gây chứng thủy thũng, thủy thấp. Ngoài ra giận dữ hại can, can vượng khắc tỳ thổ làm công năng vận hóa của tỳ bị suy yếu thủy thấp đình trệ sinh đàm ẩm [34].

- Do chế độ làm việc tĩnh tại, ít hoạt động thể lực "cửu ngoại thương khí, cửu tọa thương nhục" hay "thị đa hại huyết, tọa đa hại tỳ" (nằm nhiều hại khí, nhìn nhiều hại huyết, ngồi nhiều hại cơ nhục). Thương nhục dẫn đến tỳ hư, tỳ hư sinh đàm ẩm [28].

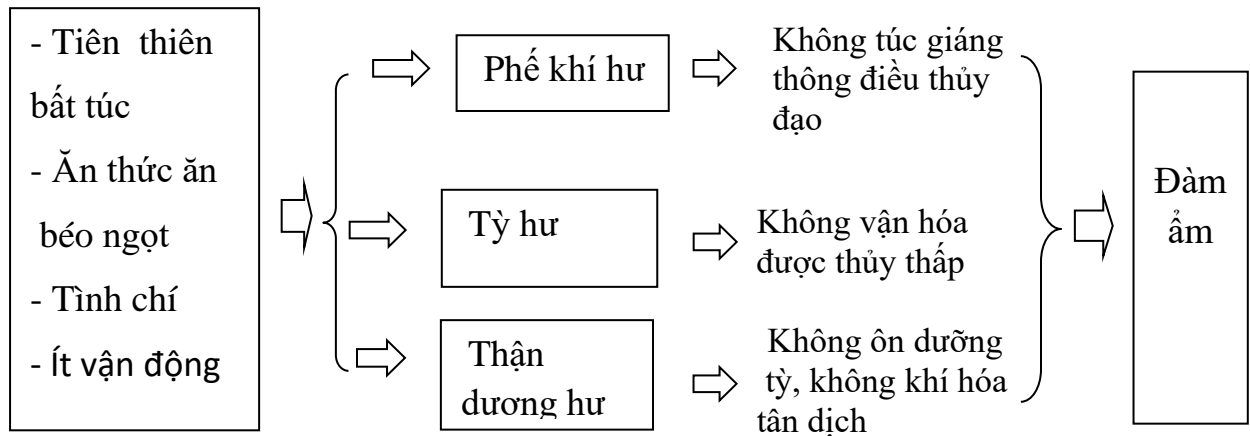
- Do tiên thiên bất túc (bệnh lý bẩm sinh), do lão hóa: Thận bất túc không ôn ấm được tỳ dương, tỳ không vận hóa được thủy thấp sinh đàm ẩm [28].

Chính sự lưu thông khí huyết, tân dịch, thủy cốc giảm càng làm cho dinh dưỡng của tạng phủ kém đi, gây nên sự mệt mỏi. Càng mệt mỏi càng làm cho khí hóa tại phế, bàng quang kém, dẫn đến đoản khí, hao khí. Quá trình này kéo dài là cơ hội cho sự phát sinh can phong nội động, gây chứng trúng phong, đoản khí, tâm thống, tiêu khát... [28], [30],[31].

Theo Hải Thượng Lãn Ông thì "đàm sinh hóa là do tỳ, căn bản của đàm là do ở thận. Hễ có chứng đàm, không ở tạng nọ thì ở tạng kia. Đàm vốn là tân dịch trong cơ thể, nó tùy theo vị trí tà cảm vào mà thành tên bệnh. Vì chính khí hư, không có sự cai quản, tà thừa hư vào, kích động sinh ra đờm, chứ không phải vì đờm mà sinh bệnh, thực ra vì bệnh mà sinh ra đờm [28].

Theo Trần Thúy "Đàm do tỳ hư không vận hóa được thủy thấp, thận dương hư không ôn dưỡng tỳ dương nên không vận hóa được thủy cốc và không khí hóa được nước, phế khí hư không túc giáng thông điều thủy đạo, trên lâm sàng thấy hiện tượng: Đờm nhiều, ngực sườn đầy tức..."[33]. "Sách Thánh tế tổng lục" nói:

“Tam tiêu là đường giao thông của các chất thủy cốc và là nơi để cho khí tới. Tam tiêu điều hòa, khí huyết quân bình thì có thể lưu thông được các chất thủy dịch, vào trong đường kinh, hóa sinh huyết mạch để nuôi dưỡng khắp cơ thể. Khí tam tiêu không lưu thông, đường mạch bế tắc, nước đọng lại không lưu hành được rồi tụ thành đàm ẩm [28].



Hình 1.5. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh chứng đàm ẩm

1.3.3. Điều trị chứng đàm ẩm:

1.3.3.1. Nguyên tắc:

Từ cơ chế bệnh sinh mà đề ra những nguyên tắc điều trị sau:

- Chứng đàm ẩm có đặc điểm bản hư, tiêu thực vì vậy điều trị cần theo nguyên tắc cấp trị tiêu, hoãn trị bản hoặc tiêu bản đồng trị. Trị bản thì đàm tiêu hoặc ‘trị đàm tiên trị khí, khí thuận thì đàm tự tiêu’.

Khi thấy đàm ẩm không chỉ chữa đàm ẩm mà phải chữa bệnh tận gốc. Nội kinh viết: “Chữa bệnh tất phải tìm gốc bệnh, thầy thuốc mà thấu được lẽ huyền diệu ấy mới thực là người xuất sắc trong y giới” [28]. Ví như thấp thắng, tỳ vị sinh đàm thì lý tỳ thấp sẽ hóa, đàm sẽ tự tiêu. Thận hư thủy trôi nổi sinh ra đàm, ôn thận thì thủy không trôi nổi lên trên nữa đàm sẽ tự tiêu. Hải Thượng Lãn Ông đã nói “Bệnh đàm có hư có thực, thấp trệ thái quá là tỳ thực, thổ suy không ức chế được thủy là tỳ hư.

Phép chữa đờm: Thực thời công, hư thời bổ. Nhưng công phải có thứ tự, bổ phải lần từ từ cội nguồn từ chỗ hóa nguyên mới là đúng phép [28].

1.3.3.2. Phép điều trị:

Điều trị đàm gồm có 3 phương pháp: Hóa đàm, tiêu đàm và điều đàm. Bệnh nhẹ dùng hóa, bệnh nặng dùng tiêu, đàm ở một chỗ không ra dùng phép điều đàm.

+ Phép hóa đàm chủ yếu chữa nguyên nhân sinh ra đàm, vì vậy điều trị hóa đàm phải kết hợp với kiện tỳ hòa vị.

+ Phép tiêu đàm và điều đàm là bài trừ đàm ra, hai phép này có tác dụng khắc phạt, dùng nhiều sẽ tổn thương nguyên khí [29],[30],[32].

1.3.3.3. Điều trị theo nguyên nhân:

Dựa vào triệu chứng lâm sàng và nguyên nhân gây bệnh người ta chia đàm thấp làm 5 loại: Phong đàm, táo đàm, hàn đàm, nhiệt đàm, và thấp đàm.

- Phong đàm: có 2 nguyên nhân gây bệnh: Nội phong và ngoại phong. Ngoại phong do phong tà làm tổn thương phế khí gây phát sốt, sợ lạnh, ho nhiều đàm. Nội phong thường do can vượng khắc tỳ thổ, tỳ hư không vận hóa thủy thấp sinh đàm, đàm nhiều lên trên dẫn đến can phong nội động sinh chứng đầu thống, huyễn vựng, tâm thống, khạc đàm,...

Phép điều trị: Ngoại phong: Trừ phong hóa đàm

Bài thuốc: Chỉ khái tán: Cát cánh, tử uyển, bạch tiền, trần bì, kinh giới, bách bộ, cam thảo.

Nội phong: Kiện tỳ, trừ thấp, hóa đàm, bình can tức phong.

Bài thuốc: Bán hạ bạch truật thiên ma thang: Bán hạ chế, bạch linh, trần bì, cam thảo, bạch truật, thiên ma, sinh khương, đại táo.

- Thấp đàm: Do tỳ dương hư không vận hóa được thủy thấp, thủy thấp đình lưu tích tụ thành đàm biểu hiện: Đờm trắng, dễ khạc, lợm giọng, người mệt mỏi, chóng mặt, rêu lưỡi trắng trơn dính.

Phép điều trị: Táo thấp hóa đàm.

Bài thuốc Nhị trần thang: Trần bì, bán hạ chế, bạch linh, cam thảo.

- Hàn đàm: Do phế hàn lưu ảm hoặc tỳ thận dương hư, sinh chứng ho, đờm lỏng, lưỡi nhạt, rêu trơn, mạch trầm trì.

Pháp điều trị: Ôn dương hóa đàm.

Bài thuốc Lý trung hoàn: Đẳng sâm, can khương, bạch truật, trích thảo

- Táo đàm: Thường kết hợp với phong làm tổn thương phế, phế âm hư tổn, tân dịch cạn kiệt thành đàm, dùng các bài thuốc thanh nhuận phế táo. Bài cổ phương thường dùng: Bách hợp cố kim thang: Sinh địa, bách hợp, huyền sâm, bạch thược, cát cánh, thực địa, mạch môn, đương quy, cam thảo.

- Nhiệt đàm: Do nhiệt tà đốt tân dịch ngưng lại thành đàm, thường biểu hiện các triệu chứng: Ho, đờm vàng dính, mặt đỏ, phiền nhiệt, rêu lưỡi vàng, mạch sắc. Các bài thuốc thường dùng Bối mẫu qua lâu thang: Bối mẫu, thiên hoa phấn, trần bì, qua lâu, phục linh, cát cánh.

1.3.3.4. Điều trị theo thể bệnh:

Theo "Bệnh chứng kết hợp Trung y", đàm thấp gồm 5 thể: [34],[35],[36].

- Tỳ thận dương hư: Thường gặp ở người cao tuổi, người mệt mỏi, nặng nề, chán ăn, bụng đầy, đại tiện nát, rêu lưỡi trắng mỏng, chất lưỡi nhợt, mạch trầm tế vô lực. Pháp điều trị: Trợ dương thông lạc, kiện tỳ ích thận. Bài thuốc thường dùng: Lý trung hoàn hợp với tả quy hoàn.

- Ú trệ đàm trọc: Người béo, đầu nặng, chân tay nặng nề tê mỏi, tức ngực, tâm quý, ăn ngủ kém, nhạt miệng, chất lưỡi bệu rêu nhợt, mạch huyền hoạt. Pháp điều trị: Thanh hóa đờm trọc, kiện tỳ ích khí. Bài thuốc thường dùng: Bán hạ bạch truật thiên ma thang.

- Can thận âm hư: Chóng mặt, ù tai, đau lưng mỏi gối, phiền nhiệt, đạo hãn, mất ngủ hay quên, chất lưỡi đỏ, mạch tế sắc. Pháp điều trị: Tư bổ can thận, dưỡng âm thanh nhiệt. Bài thuốc thường dùng: Lục vị địa hoàng thang.

- Âm hư dương vượng: Đau đầu chóng mặt, dễ cáu giận, bốc hỏa, miệng đắng, đại tiện táo, nước tiểu ít và đỏ, chất lưỡi hồng, rêu vàng, mạch huyền khẩn. Pháp điều trị: Tư âm, bình can tiềm dương. Bài thuốc thường dùng: Nhất quán tiễn.

- Khí trệ: Ngực sườn đầy tức, tâm phiền, đau vùng trước tim, rìa lưỡi có điểm ứ huyết, mạch huyền khẩn. Pháp điều trị: hành khí thông lạc, hoạt huyết hóa ứ. Bài thuốc: Huyết phủ trục ứ thang.

1.4. MỘT SỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU DƯỢC LIỆU ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU Ở VIỆT NAM VÀ TRÊN THẾ GIỚI

1.4.1. Thuốc YHCT được nghiên cứu điều trị RLLPM ở Việt Nam:

1.4.1.1. Nghiên cứu độc vị:

- Chè xanh: Phạm Thiện Ngọc đã đánh giá tác dụng của bột polyphenol chiết xuất từ lá chè xanh Việt Nam trên sự RLLPM ở thỏ uống cholesterol và trạng thái chống oxy hóa ở thỏ bị chiếu xạ [37].

Kết quả: Đã chứng minh bột polyphenol của chè xanh có tác dụng hạn chế rối loạn chuyển hóa lipid và peroxy hóa lipid thông qua các chỉ số TG, TC, LDL-C và MDA huyết tương. Trên hình ảnh mô bệnh học cho thấy bột polyphenol chè xanh có tác dụng làm giảm mức độ xơ động mạch ở thỏ thí nghiệm.

- Chè dây: Nguyễn Băng Sương đã nghiên cứu tác dụng của polyphenol chè dây trên một số chỉ số lipid máu và mô bệnh học của xơ vữa động mạch ở thỏ uống cholesterol. Kết quả: polyphenol chè dây có tác dụng giảm chỉ số TG, cholesterol toàn phần, LDL-C và làm tăng HDL-C huyết tương. Ngoài ra polyphenol chè dây có tác dụng ngăn cản thoái hóa tế bào gan, ngăn ngừa tổn thương thận, làm giảm mức độ VXĐM ở thỏ uống cholesterol [38].

- Giảo cổ lam: Nhiều nghiên cứu đã chứng minh nước sắc và saponin giảo cổ lam (Gypenosid) có tác dụng giảm cholesterol toàn phần, LDL và VLDL, làm tăng HDL và tỷ lệ HDL/LDL ở động vật thí nghiệm [39].

- Nân nghệ: Nguyễn Trung Chính và cộng sự. đã đánh giá tác dụng hạ lipoprotein máu của viên Diosgin chiết từ nân nghệ thấy giảm 16% triglycerid, 22% LDL-C và tăng 28,57% HDL-C [40]. Trương Thị Mai Vân đánh giá tác dụng của viên Hamomax (nân nghệ) trên bệnh nhân RLLPM cho thấy: chế phẩm đã giảm 8,7% cholesterol toàn phần, 28,2% triglyceride, 11,1% LDL-C, tăng 1,8% HDL-C [41].

- Tỏi: Võ Hiền Hạnh và cs. đã thực hiện đánh giá tác dụng hạ cholesterol máu của tỏi cho kết quả: Giảm 30-50% CT toàn phần của 75 bệnh nhân điều trị [42].

- Nguru tât: Một số nghiên cứu các chế phẩm từ cao và saponin nguru tât dùng điều trị tăng cholesterol máu và tăng huyết áp cho kết quả: Giảm TC máu trên 65% số bệnh nhân. Mức độ hạ từ 25-50% so với trước điều trị, giảm tỷ lệ β , α lipoprotein máu ở 82% số bệnh nhân có tỷ lệ này cao, có tác dụng giảm huyết áp ở 83% bệnh nhân cao huyết áp, huyết áp trung bình từ 180/100mmHg giảm xuống 140/90mmHg.

Chế phẩm từ cao nguru tât đã được điều trị cho 31 bệnh nhân VXĐM. Thuốc có tác dụng giảm TC, β lipoprotein và TG [43],[44],[45].

- Nghệ vàng: Nguyễn Khang đã tiến hành nghiên cứu trên thực nghiệm cao lỏng nghệ vàng điều trị RLLPM thấy giảm 11% TC. Phạm Tử Dương và cs. đã dùng cao lỏng nghệ và viên nén nghệ, dùng trong 1 tháng đã làm giảm 7,7% lipid toàn phần trên bệnh nhân lipid máu cao [46].

- Táo mèo: Vũ Minh Tiến: Năm 2011 đã đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của sơn tra trên động vật thực nghiệm cho thấy: Sơn tra có tác dụng phòng và điều trị rối loạn lipid máu trên mô hình ngoại sinh với liều 10g/kg làm giảm 17,6% TG, 9,97%TC và 17,63% LDL-C ở huyết thanh thỏ so với lô chứng đã được gây rối loạn lipid máu [47].

- Lá dâu: Nguyễn Quang Trung [48] chứng minh bột chiết lá dâu có tác dụng điều trị rối loạn lipid máu trên chuột cống thực nghiệm: Sau 60 ngày điều trị cả

hai liều 300mg/kg/ngày và 600mg/kg/ngày làm giảm TG huyết tương có ý nghĩa với $p < 0,05$. Sau 30 ngày và 60 ngày điều trị với liều 300mg/kg/ngày và 600mg/kg/ngày làm giảm TC huyết tương có ý nghĩa với $p < 0,05$. Chỉ số LDL-C huyết tương sau 30 ngày ở cả 2 liều 300 và 600mg/kg/ngày có xu hướng giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê.

1.4.1.2. Nghiên cứu bài thuốc:

Trần Thị Hiền nghiên cứu bài thuốc “ Nhị trần thang” gia Uất kim và Thảo quyết minh có tác dụng giảm 13% CT, 37 %TG, 19% LDL-C, tăng 20% HDL-C [49].

Bùi Thị Mẫn nghiên cứu tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của viên BCK là bài thuốc Sơn tra Nhị trần có tác dụng giảm CT 18,34%, TG 27,7% và LDL-C là 18,6%, tăng 18,6% HDL-C [50].

- Hoàng Khánh Toàn, Chu Quốc Trường, Phạm Tử Dương nghiên cứu tác dụng của bài “ Bán hạ bạch truật thiên ma thang” trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu cho thấy bài thuốc có tác dụng giảm 16% CT, 31,5 %TG, 20,2% LDL-C, tăng 19,8% HDL-C.[51]

Trương Việt Bình, Vũ Thị Thuận nghiên cứu tác dụng điều chỉnh RLLPM và giảm xơ vữa động mạch của bài thuốc BBT (Bán hạ bạch truật thiên ma thang) trên thực nghiệm cho kết quả: Cho thỏ uống liều 3g/kg/ngày và 6g/kg/ngày 8 tuần liên tục làm giảm 10,06% và 10,35% TC, giảm 36,47% và 27,86% LDL-C [52].

Nguyễn Khắc Thúy đã đánh giá tác dụng của bài thuốc “Địch đàm thang” trên bệnh nhân có rối loạn lipid máu cho thấy: Bài thuốc có tác dụng giảm 11,4% cholesterol, giảm 40,2% TG; 27,2% LDL-C và tăng 21,3% HDL-C. Bài thuốc còn có tác dụng giảm chỉ số BMI so với trước điều trị [53].

Năm 2005 Vũ Việt Hằng đã đánh giá tác dụng điều trị RLLPM của cốm GLC (Giáng chỉ thang gia vị). Kết quả sau 60 ngày điều trị có tác dụng giảm lipid máu 91,05% bệnh nhân, giảm 26,65% TG; 16,19% CT; 10,49% LDL-C, làm tăng 7,14% HDL-C [54].

Năm 2012 Vũ Việt Hằng đã nghiên cứu tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của bài “Giáng chỉ tiêu khát linh” bào chế dưới dạng cốm đóng viên nang cứng trên mô hình thực nghiệm chuột cống gây rối loạn lipid máu và đái tháo đường typ2. Kết quả: Giáng chỉ tiêu khát linh có tác dụng dự phòng và điều trị rối loạn lipid máu ở chuột cống trắng sau 60 ngày giảm 40,1% TG; 50,1% TC; 16,3% LDL-C; tăng 182,9% HDL-C. Giáng chỉ tiêu khát linh còn có tác dụng giảm glucose máu sau 30 ngày và hiệu quả rõ rệt sau 60 ngày điều trị ở chuột cống trắng gây ĐTĐ typ2: Giảm 79,8% và 67,8% glucose [55].

Năm 2015 Vũ Thị Mận đã đánh giá tác dụng bài “Giáng chỉ tiêu khát linh” trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu cho biết: Sau 30 ngày điều trị trên 60 bệnh nhân có tác dụng giảm lipid máu 90% bệnh nhân trong đó giảm 29,7% TG; 14,3 % TC; 16,8% LDL-C và tăng 6,3% HDL-C [56].

- Năm 2014 Nguyễn Xuân Luận đã đánh giá tác dụng của bài “Chỉ truyệt thang” gia sơn tra, hà diệp điều trị hội chứng rối loạn lipid máu cho kết quả: Tác dụng hạ lipid máu 22/30 bệnh nhân làm giảm 22,79% CT; 15,38% LDL-C; 9,40% TG; tăng 15,38% HDL-C [57].

- Lipidan: Thành phần gồm: Trần bì, Bạch linh, Ngũ gia bì, Sơn tra, Xa tiền tử, Sinh khương, Bán hạ nam, Mộc hương nam, Hậu phác nam. Đỗ Quốc Hương và cs. đã nghiên cứu tác dụng điều trị RLLPM của viên nang Lipidan cho kết quả: Thuốc có tác dụng giảm TC 22,1%, TG 25,7%, LDL-C 24,0% [58].

- Nguyễn Trung Xin đã đánh giá tác dụng hỗ trợ của bài thuốc “Trạch tả thang” kết hợp Hemfibrat trên bệnh nhân có rối loạn lipid máu cho thấy: Bài thuốc có tác dụng hỗ trợ giảm 1,54mmol cholesterol, giảm 1,43mmol TG. Được so sánh với nhóm dùng hemfibrat đơn thuần [59].

- Đỗ Linh Quyên đã đánh giá tác dụng của bài thuốc “Ôn đờm thang” trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu cho kết quả: Bài thuốc có tác dụng giảm TG, LDL-C, tăng HDL nhưng không có tác dụng trên chỉ số cholesterol [60].

Năm 2014 Trương Quốc Chính đã đánh giá tác dụng của bài “ Hạ mỡ NK” trên bệnh nhân rối loạn lipid máu nguyên phát thể đàm thấp cho kết quả: giảm 16,55% CT; giảm 32,17% TG, giảm 15,26% LDL-C và tăng 9,09% HDL-C [61].

- Cao lỏng Đại An: Thành phần gồm: Sơn tra, Bạch truật, Phục linh, Bán hạ chế, Thần khúc, Liên kiều, Lai phục tử. Tạ Thu Thủy đánh giá hiệu quả điều trị của bài thuốc này trên bệnh nhân rối loạn lipid máu cho kết quả: Bài thuốc có tác dụng giảm 17,7% CT; giảm 20,0% TG, giảm 14,1% LDL-C và tăng 8,4% HDL-C [62].

1.4.2. Nghiên cứu thuốc YHCT điều trị RLLPM trên thế giới

Một số vị thuốc và bài thuốc được nghiên cứu và ứng dụng điều trị rối loạn lipid máu trên lâm sàng của YHCT Trung Quốc [63],[64],[65]:

- Vị thuốc tác dụng lên các thành phần lipid máu:

+ Giảm TC: Bạch quả, đỗ trọng, hà thủ ô, cam thảo, một dược, cát căn.

+ Giảm TG: Đại hoàng, kim ngân hoa, linh chi, rễ đại mạch, thổ miết trùng.

+ Giảm TG và TC: Thảo quyết minh, bồ hoàng, ngũ linh chi, đông trùng hạ thảo, nữ trinh tử, nhân sâm, nhân trần, cốt khí, đan sâm, côn bố, hải táo, sơn tra, trạch tả, nghệ, tam thất.

- Tác dụng theo cơ chế:

+Ức chế hấp thu lipid: Đại hoàng, hà thủ ô, thảo quyết minh có tác dụng tăng nhu động ruột, tăng đào thải lipid. Các vị đậu xanh, rong biển, bồ hoàng:Ức chế hấp thu lipid trong ruột.

+ Giảm sự hình thành TC và TG: Trạch tả, nghệ, bồ hoàng, hà thủ ô ức chế sự hình thành TC.Ức chế sự hình thành TG: Trạch tả, linh chi.

- Bài thuốc có tác dụng giảm lipid máu:

+ Linh quế truật cam thang: Phục linh, quế chi, bạch truật, cam thảo. Có tác dụng giảm TG và TC trên mô hình gan nhiễm mỡ ở chuột [66].

+ Viên thông huyết: Hà thủ ô, nhân trần, hồng hoa, xuyên khung, xích thược chế thành viên uống có tác dụng hạ lipid máu.

+ Thảo hà sơn hợp tễ: Thảo quyết minh, hà diệp, sơn tra, tang ký sinh, hà thủ ô, uất kim nấu thành cao lỏng. Thuốc có tác dụng giảm CT, β - lipoprotein, không hạ TG.

+ Nhân trần hợp tễ: Nhân trần, trạch tả, cát căn sắc uống. Có tác dụng giảm TC và triglyceride.

+ Hà thủ ô hợp tễ: Hà thủ ô, thực địa, mạch đông, sa sâm, huyền sâm, cúc hoa, bạch thược sắc uống hàng ngày.

+ Giáng chỉ phương: Thảo quyết minh, sơn tra, đan sâm chế thành viên. Bài thuốc có tác dụng hạ cholesterol và triglyceride [67],[68].

+ Huyết phủ trục ú thang: Sài hồ, đương quy, sinh địa, bạch thược, đào nhân, hồng hoa, chỉ thực, cam thảo, cát cánh, xuyên khung, ngưu tất. Bài này có tác dụng giảm TC, LDL-C huyết thanh, Tăng HDL-C, không thay đổi nồng độ TG huyết thanh trên mô hình gây RLLPM chuột [69].

1.5. TỔNG QUAN VỀ THUỐC NGHIÊN CỨU

Viên nang cứng Vinatan 500mg được sản xuất từ dược liệu Giảo cổ lam và Chè xanh: Bột cao khô Giảo cổ lam 350 mg, bột polyphenol chè xanh 150mg và tá dược vừa đủ 1 viên.

1.5.1. Giảo cổ lam

Theo YHCT: Giảo cổ lam vị đắng tính hàn vào kinh can, phế, có tác dụng thanh nhiệt, giải độc, chỉ ho, trừ đờm[70].

Nhóm nghiên cứu của Phạm Thanh Kỳ tiến hành nghiên cứu Giảo cổ lam thu hái ở Việt Nam từ năm 1997, đã thu được những kết quả sau:

- **Về mặt thực vật học:** Đã mô tả đặc điểm thực vật cây Giảo cổ lam, nghiên cứu định tên khoa học là: *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb) Makino, họ Bí –

Cucurbitaceae, đã xác định đặc điểm vi phẫu lá, thân, đặc điểm bột dược liệu góp phần tiêu chuẩn hóa dược liệu

- Về thành phần hóa học:

+ Bằng phản ứng hóa học đã xác định trong Giảo cổ lam có saponin, flavonoid, acid hữu cơ, acid amin, hợp chất sterol.

+ Đã chiết xuất phân lập được các flavonoid: Rutin, quercetin, ombuin, ombuosid, 3,6- dimethoxy 7, 3', 7', trihydroxy flavon[71],[72].

+ Đã phân lập và xác định cấu trúc hóa học 7 saponin mới có khung Dammarane đặt tên là Gypenoside VN-1, Gypenoside VN-2, Gypenoside VN-3, Gypenoside VN-4, Gypenoside VN-5, Gypenoside VN-6, Gypenoside VN-7, và 1 saponin đã biết là 30 β , 20S, 21-trihydroxy dammar -24- ene- 30- $\{[\alpha$ -L-rhamnopyranosyl(1 \rightarrow 2)[β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)] α -L- rabinopyranosyl}-21-0 - β -D - glucopyranosid [73].

+ Đã định lượng bằng phương pháp cân xác định hàm lượng flavonoid trong lá: $5.17 \pm 0.53\%$ trong thân cây đạt $1.77 \pm 0.10\%$. Saponin trong lá đạt $7.39 \pm 0.32\%$, trong thân cây đạt $3.79 \pm 0.23\%$ [74].

- Về độc tính

+ Thử độc tính cấp: Bằng đường uống với liều 50g/kg thể trọng chuột không thấy có biểu hiện ngộ độc trên chuột thí nghiệm trong thời gian theo dõi 72 giờ [75].

+ Thử độc tính bán trường diễn trên thỏ với liều uống 3g/kg/ngày, dùng liên tục trong 1 tháng, thuốc không ảnh hưởng đến chức năng tạo máu, các chỉ số sinh hóa của gan, thận và các tổ chức gan, thận [75].

- Về tác dụng sinh học

+ Đã nghiên cứu tác dụng hạ cholesterol máu theo phương pháp nội sinh và ngoại sinh. Kết quả cho thấy với liều 10g/kg thể trọng chuột bằng đường uống có tác dụng ức chế sự tăng cholesterol máu ở chuột ăn cholesterol hàng ngày là 71% so với nhóm chứng. Với liều 5g/ kg thỏ/ ngày dùng trong 4 ngày liên tục có tác

dụng hạ cholesterol máu 82% (theo phương pháp nội sinh) kết quả có ý nghĩa thống kê với $p < 0,02$ so với lô chứng không điều trị [39].

+ Đã nghiên cứu tác dụng đáp ứng miễn dịch của cao đặc Giảo cổ lam cho kết quả [76]:

Ở mô hình gây ức chế miễn dịch bằng cyclophosphamid: Giảo cổ lam có tác dụng tăng đáp ứng miễn dịch tế bào thể hiện qua thông số test bì ovalbumin so với không dùng Giảo cổ lam có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Ở mô hình ức chế miễn dịch bằng tia xạ.

Nhóm chuột sử dụng Giảo cổ lam 2 ngày trước + 6 ngày tia xạ + uống Giảo cổ lam tiếp 5 ngày cho thấy:

* Tăng đáp ứng miễn dịch dịch thể thể hiện bằng sự tăng % số lượng tế bào tạo kháng dung huyết với $p < 0,01$.

* Tăng bạch cầu ái toan so với nhóm không dùng Giảo cổ lam với $p < 0,05$

- Đã chứng minh saponin chiết từ Giảo cổ lam có tác dụng tăng lực trong nghiệm pháp chuột bơi.

- Đã chứng minh saponin của Giảo cổ lam có tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa trên mô hình gây độc tế bào gan bằng paracetamol. Thử nghiệm cho thấy với liều 200mg saponin/kg và 600mg/kg ttc có tác dụng hạn chế tổn thương gan thông qua làm hạn chế tăng trọng lượng gan tương đối và hoạt độ AST, ALT, làm giảm nồng độ MDA trong dịch đồng thể gan, hạn chế được tổn thương gan trên giải phẫu vi thể gan. Tác dụng của saponin liều 200mg/kg ttc tương đương với Syllimarin liều 70mg/kg thể trọng chuột [77].

- Đã chứng minh saponin của Giảo cổ lam có tác dụng hạn chế sự hình thành và phát triển khối u rõ rệt ở mô hình gây khối u biểu mô trên chuột bằng benzo α – pyren và croton oil (dầu ba đậu) [78].

- Đã chứng minh cao Giảo cổ lam và saponin của Giảo cổ lam có tác dụng hạ đường huyết trên mô hình gây tăng đường huyết của chuột bằng streptozocin liều 150mg/kg [79].

- Bảy saponin mới (Gypenoside VN 1-7) có tác dụng độc với 4 dòng tế bào ung thư A-549 (ung thư phổi) HT-29 ung thư ruột, MCF (ung thư vú) và SK-OV-3 (ung thư buồng trứng) với IC 50 từ $19,6 \pm 1,1$ tới $43,1 \pm 1,0 \mu\text{m}$ [73].

1.5.2. Chè xanh

Theo YHCT chè có vị đắng chát, tính mát, có tác dụng thanh nhiệt giải khát, tiêu thực, lợi tiểu, định thần, làm cho đầu não được thư thái, da thịt mát mẻ, khỏi chóng mặt xây xẩm, bốt mụn nhọt, cầm tả ly [80].

Chè có tên khoa học là *Camellia sinensis* (L) Kuntze (= *Thea sinensis* L) thuộc họ chè Theaceae [81], Cây chè có nguồn gốc từ Trung Quốc, Ấn Độ, Myanma, thích hợp với khí hậu nóng ẩm vùng cận nhiệt đới, được trồng rộng rãi từ vùng khí hậu nhiệt đới tới vùng khí hậu ôn đới châu Á. Hiện nay cây chè được trồng ở hơn 20 nước châu Á, châu Phi và Nam Mỹ. Ở Việt Nam cây chè được trồng ở khắp mọi miền từ Bắc đến Nam, được dùng là một loại đồ uống thông dụng hàng ngày ở nhiều gia đình và đã được xuất khẩu đi nhiều nước trên Thế giới.

Cây chè được quan tâm nghiên cứu từ lâu về đặc điểm hình thái, phương thức canh tác, cách chế biến cũng như về thành phần hóa học và tác dụng dược lý.

- Về thành phần hóa học:

Lá chè có nhiều thành phần như polyphenol, cafein, protein, acid amin, carbohydrat, vitamin C, B₁, B₂, B₃ và các nguyên tố vi lượng,... trong đó thành phần chiếm tỷ lệ nhiều nhất là carbohydrat (bao gồm cả cellulose) và protein hầu như không tan trong nước nóng. Các thành phần có trọng lượng tương đối nhỏ hòa tan trong nước nóng tạo nên hương vị thơm ngon của nước chè là polyphenol, cafein, và một số acid amin. Tỷ lệ các thành phần này có ảnh hưởng lớn tới hương vị của nước chè.

Polyphenol là thành phần quan trọng nhất của lá chè, chiếm khoảng 6-16% trọng lượng khô của lá chè, chất này được chiết xuất khi ngâm lá chè trong nước nóng hoặc chiết xuất bằng ethyl acetat [37]. Polyphenol của chè gồm có: catechin và các dẫn chất của nó, hàm lượng của nó khác nhau tùy thuộc vào các loại chè và mùa thu hoạch. Thành phần của polyphenol trong lá chè gồm có: (+)- catechin, (-) epicatechin, (+) – Gallocatechin, (-) Epigallocatechin, (-) Epicatechin gallate, (-) Gallocatechin gallate, (-).Epigallocatechin gallate, trong đó hàm lượng (-) Epicatechin gallate và (-) Epigallocatechin gallate là cao nhất

- Tác dụng của chè và polyphenol trong chè

Cho đến nay đã có nhiều công bố ở nước ngoài về tác dụng của chè và polyphenol trong chè. Sano và cộng sự nghiên cứu tác dụng chống oxy hóa trên chuột cho thấy ở nhóm chuột được uống polyphenol của chè có mức độ peroxy hóa lipid trong huyết thanh và ở tổ chức đều có ý nghĩa so với nhóm chứng. [81], [82].

Ở Việt Nam, Nguyễn Liêm và cộng sự nghiên cứu tác dụng chống oxy hóa invitro một số cây thuốc Việt Nam cho thấy lá chè xanh có tác dụng mạnh hơn lá chè khô, lá chay, hà thủ ô [83].

Nguyễn Thanh Dương và cộng sự đã chứng minh chè xanh có tác dụng chống phóng xạ và làm giảm cholesterol máu trên động vật thực nghiệm [84].

Chương 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. NGHIÊN CỨU THỰC NGHIỆM:

2.1.1. Chất liệu nghiên cứu:

- Thuốc nghiên cứu: Viên nang cứng Vinatan 500mg

Bột cao khô Giảo cổ lam: 350mg

Bột polyphenol chè xanh 150mg

Tá dược (tinh bột, talc, magnesi steanat) vừa đủ 1 viên.

Thuốc được sản xuất tại công ty cổ phần sản phẩm thiên nhiên Vinacom. Ngày sản xuất 07/08/2015 hạn dùng: 07/8/2018. Kết quả kiểm nghiệm Vinatan đạt tiêu chuẩn cơ sở (Phụ lục 1), Quy trình bào chế (Phụ lục 2)

- Thuốc đối chứng: Sử dụng thuốc thuộc nhóm Statin: Viên nén Atorvastatin 20mg (STADA – Việt Nam), SĐK 23341- 15. Sản xuất: Công ty liên doanh TNHH Stada Việt Nam.

Trên mô hình nội sinh dùng liều Atovastatin 100mg/kg/ngày và ngoại sinh dùng liều Atovastatin 10mg/kg/ngày.

- *Hoá chất phục vụ nghiên cứu*

+ Cholesterol tinh khiết (Merck – Đức)

+ Dầu lạc (Công ty Trường An – Việt Nam)

+ Propylthiouracil viên nén 50 mg (Biệt dược Rieserstat[®] – Rudolf

Lomapharm Lohmann GmbH KG – Đức)

+ Acid cholic (Sigma – Singapore)

+ Poloxamer 407 (Sigma – Singapore)

+ Atorvastatin viên nén 20 mg (STADA – Việt Nam)

+ Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: TC, TG, LDL-C, HDL-C, ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase) của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo).

- Máy móc phục vụ nghiên cứu

+ Máy xét nghiệm sinh hóa bán tự động XC-55 chemistry analyzer (Trung Quốc)

+ Cân phân tích Nhật

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu:

- Chuột nhắt trắng chủng Swiss khỏe mạnh, cả 2 giống, trọng lượng $20 \pm 2g$ do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung Ương cung cấp.

- Chuột cống trắng chủng Wistar khỏe mạnh, lông trắng, cân nặng $200 \pm 20g$, do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng cung cấp. Động vật được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn riêng cho từng loại (do Công ty liên doanh Guyomarc'h-VCN và Viện Vệ sinh dịch tễ Trung Ương cung cấp) tại phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội.

2.1.3. Phương pháp nghiên cứu

2.1.3.1. Nghiên cứu độc tính cấp [85],[86],[87],[88].

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của thuốc thử viên nang cứng Vinatan trên chuột nhắt trắng theo đường uống.

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 thuốc thử viên nang cứng Vinatan với liều tăng dần trong cùng một thể tích để 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 thuốc. Kết quả thu được ghi vào bảng 2.1.

Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng

đồ thị tuyến tính để xác định LD₅₀ của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống viên nang cứng Vinatan.

Bảng 2.1. Kết quả số liệu xác định độc tính cấp của viên nang cứng Vinatan

Lô chuột	Liều dùng (ml/kg)	Số chuột thử	Số chuột chết	Dấu hiệu bất thường khác
1	30	10		
2	45	10		
3	60	10		
4	75	10		

Từ số liệu thu được, tính LD₅₀ theo phương pháp Behrens.[89].

2.1.3.2. Xác định độc tính bán trường diễn [88],[89],[90]:

Chuột cống trắng 30 con được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô1 (chứng sinh học) (n=10): uống nước cất 1ml/100g/ngày
- Lô trị 1 (n=10): Uống Vinatan liều 0,36g /kg/ngày (*liều có tác dụng tương đương trên người, tính theo hệ số 6*).
- Lô trị 2 (n=10): Uống Vinatan liều 1,080g/kg/ngày (gấp 3 lần lô trị 1)

Chuột được uống nước hoặc thuốc 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, hàm 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 thuốc, sau 2 tuần uống thuốc, sau 4 tuần uống thuốc.

- Mô bệnh học: Sau 4 tuần uống thuốc, 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.

2.1.3.3. Mô hình gây tăng cholesterol máu ngoại sinh:[90],[91],[92],[93].

Mô hình ngoại sinh được thực hiện bằng cách cho chuột công trắng uống hỗn hợp dầu chứa cholesterol với liều 10ml/kg cân nặng (1ml/100g) mỗi ngày vào buổi sáng, trong suốt 4 tuần liên tục (28 ngày) để gây RLLPM.

Bổ sung acid cholic và PTU là một biện pháp để làm tăng hấp thu cholesterol và làm giảm chuyển hoá cholesterol thành acid mật, vì vậy gây được mô hình có độ ổn định, độ đồng nhất cao hơn và rút ngắn thời gian nghiên cứu (bảng 2.2).

Bảng 2.2. Thành phần hỗn hợp dầu cholesterol

Thành phần	Mô hình Nassiri (2009)	Mô hình đã điều chỉnh
Cholesterol (g/ml)	0,1	0,1
Acid cholic (g/ml)	0,1	0,01
PTU (g/ml)	0,03	0,005
Dầu lạc vừa đủ	1 ml	1 ml

Thuốc chúng dương được lựa chọn nhóm thuốc statin (ức chế tổng hợp lipid, cơ chế tác dụng là ức chế cạnh tranh HMG-CoA-Reductase nên làm giảm tổng hợp TC, tăng sinh LDL-receptor màng tế bào nên được ưu tiên chọn lựa trong RLLPM. Liều trên người là 80mg/ngày, liều dùng trong nghiên cứu là

10mg/kg/ngày (liều tương đương liều trên người với hệ số 6), đây cũng là liều mà rất nhiều nghiên cứu trên thế giới đã sử dụng để so sánh trong các nghiên cứu của mình [88].

Chuột công 50 con được chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con, các lô được uống thuốc trong 4 tuần như sau:

- Lô 1 (Chứng sinh học): Hàng ngày chuột chỉ uống nước cất với cùng thể tích nhóm uống thuốc.

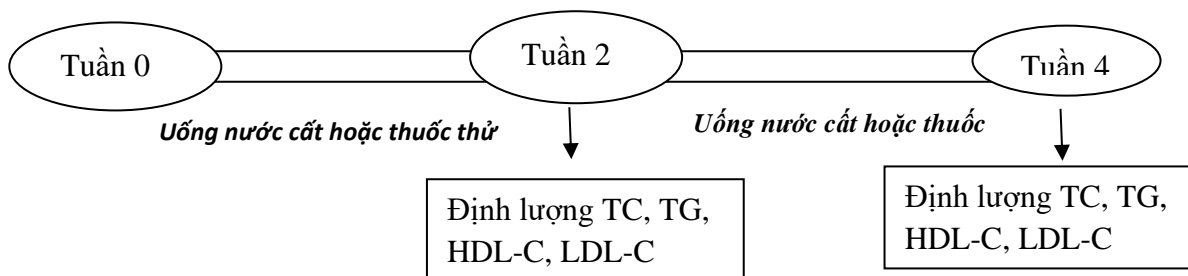
- Lô 2 (Mô hình): Hàng ngày chuột được uống hỗn hợp dầu cholesterol 1ml/100g chuột, sau đó 2 giờ cho uống nước cất 1ml/100g chuột.

- Lô 3 (Uống atorvastatin): Hàng ngày chuột được uống hỗn hợp dầu cholesterol 1ml/100g chuột, sau đó 2 giờ cho uống atorvastatin 10mg/kg chuột.

- Lô 4 (lô uống Vinatan liều 1/3 liều tương đương lâm sàng): Hàng ngày chuột được uống hỗn hợp dầu cholesterol 1ml/100g chuột, sau đó 2 giờ uống thuốc thử liều 0,12g /kg/ngày.

- Lô 5 (lô uống Vinatan liều tương đương lâm sàng): Hàng ngày chuột được uống hỗn hợp dầu cholesterol 1mL/100g chuột, sau đó 2 giờ uống thuốc thử liều 0,36 g/kg/ngày (*liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 6*).

Tiến hành cân kiểm tra trọng lượng chuột ở tất cả các lô tại thời điểm trước và hàng tuần của thí nghiệm. Vào ngày đầu tiên, ngày thứ 15 (sau 2 tuần) và ngày thứ 29 (sau 4 tuần) của thí nghiệm, chuột trong các lô cho nhịn ăn qua đêm. Lấy máu đuôi của chuột và tiến hành định lượng TC, TG, HDL- C, LDL-C được tính theo công thức Friedewald [94]: $LDL-C = TC - HDL-C - TG/2,2$ (mmol/l)



2.1.3.4. Mô hình gây tăng cholesterol máu nội sinh

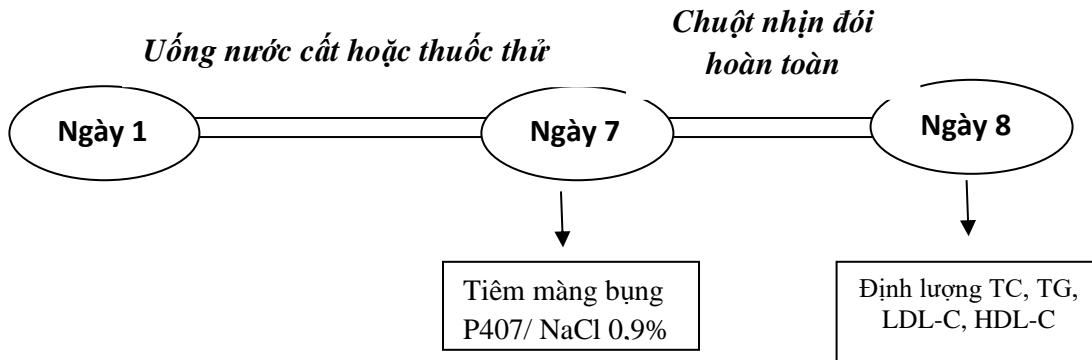
Sử dụng và điều chỉnh mô hình gây tăng lipid máu nội sinh bằng P407 theo Millar và cộng sự [95],[96],[97],[98].

Chuẩn bị dung dịch P407 2% bằng cách pha 0,4g P407 vừa đủ 20ml NaCl 0,9%, để tủ lạnh qua đêm để làm tăng độ tan của P407. Kim và xylanh dùng để tiêm chuột được ngâm trong nước đá trước khi sử dụng.

Atorvastatin liều 100mg/kg được sử dụng làm thuốc đối chứng. Chúng tôi chọn liều này vì thời gian tiến hành nghiên cứu nội sinh chỉ diễn ra trong 1 tuần, nên để đánh giá được chính xác tác dụng điều chỉnh RLLPM của thuốc, chúng tôi sử dụng atorvastatin với liều cao. Atorvastatin và các thuốc trong nhóm statin có cơ chế tác dụng là ức chế cạnh tranh HMG-CoA-Reductase nên làm giảm tổng hợp TC, tăng sinh LDL-receptor màng tế bào nên được ưu tiên chọn lựa trong điều trị RLLPM. Chúng tôi chọn đây là thuốc chuẩn để so sánh với tác dụng của thuốc thử.

Chuột nhắt trắng 50 con được chia làm 5 lô, mỗi lô 10 con. Các lô được tiêm và uống thuốc như sau:

- Lô 1 (Chứng sinh học): Tiêm màng bụng nước muối sinh lý 0,9% với thể tích 0,1ml/10g thể trọng chuột, sau đó uống nước cất với cùng thể tích nhóm uống thuốc.
- Lô 2 (Mô hình): Tiêm màng bụng dung dịch P407 2% liều 200mg/kg (0,1ml/10g), ngay sau đó uống nước cất với cùng thể tích nhóm uống thuốc.
- Lô 3 (Uống atorvastatin): Tiêm màng bụng dung dịch P407 2% liều 200mg/kg (0,1ml/10g), ngay sau đó uống atorvastatin liều 100mg/kg với thể tích 0,2ml/10g.
- Lô 4 (lô trị 1): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 5% liều 200 mg/kg (0,1 ml/10g), uống Vinatan liều 0,72g/kg/ngày (tương đương liều lâm sàng).
- Lô 5 (lô trị 2): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 5% liều 200 mg/kg (0,1 ml/10g), uống Vinatan liều 2,16g/kg/ngày (gấp 3 lần liều lâm sàng).



Chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử suốt 7 ngày liên tục trước khi tiêm màng bụng dung dịch P407. Sau khi được tiêm P407, chuột nhịn đói hoàn toàn nhưng vẫn được uống nước tự do.

Sau 24 giờ kể từ khi được tiêm P407, tất cả các chuột được lấy máu động mạch cảnh làm xét nghiệm định lượng TG, TC, LDL-C, HDL-C. Non-HDL-C được tính theo công thức: $\text{Non-HDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C}$ (mmol/l).

2.2. NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

2.2.1. Chất liệu nghiên cứu:

- Thuốc nghiên cứu: Viên nang cứng Vinatan 500mg,

Công thức bào chế 1 viên thuốc:

Bột cao khô Giảo cổ lam: 350mg

Bột polyphenol chè xanh 150mg

Tá dược (tinh bột, tale, magnesi steanat) vừa đủ 1 viên.

Thuốc được sản xuất tại công ty cổ phần sản phẩm thiên nhiên Vinacom. Ngày sản xuất 07/08/2015 hạn dùng: 07/8/2018. Kết quả kiểm nghiệm Vinatan đạt tiêu chuẩn cơ sở (Phụ lục 1), Quy trình bào chế (Phụ lục 2).

- Thuốc đối chứng: Viên nén Simvastatin 20mg thuộc nhóm statin sản xuất tại Pharmascience Inj Canada, Lô 499715, Hạn sử dụng: 5/2018.

2.2.2. Đối tượng nghiên cứu:

Đối tượng nghiên cứu gồm 100 bệnh nhân được chẩn đoán xác định có hội chứng RLLPM và chứng đàm ảm thể tỳ hư đàm thấp (theo YHCT), đến khám và điều trị

tại bệnh viện Tuệ Tĩnh. Bệnh nhân được khám lâm sàng, làm xét nghiệm, ghi vào phiếu nghiên cứu (Phụ lục 5).

2.2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

- Tuổi > 40, không phân biệt giới tính, nghề nghiệp.
- Chưa dùng thuốc hạ lipid máu lần nào hoặc đã ngừng thuốc uống điều trị RLLPM > 3 tháng.
- Thời gian mắc bệnh được phát hiện ít nhất 3 tháng, đã được tư vấn chế độ ăn kiêng khi phát hiện bệnh.
- Tự nguyện tham gia nghiên cứu, đồng ý làm xét nghiệm đầy đủ, đúng thời điểm trước và sau điều trị.
- **Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo YHHĐ:** Bệnh nhân được chẩn đoán RLLPM (dựa theo tiêu chuẩn (NCEP ATP III 2002 – Chương trình giáo dục sức khỏe quốc gia về cholesterol của Mỹ).

Xét nghiệm lúc đói (sau ăn 9 – 12 giờ) có một hoặc nhiều biểu hiện sau đây:

- + Cholesterol $\geq 5,2$ mmol/l
- + Triglycerid $\geq 2,26$ mmol/l
- + LDL- C $\geq 3,4$ mmol/l
- + HDL – C $\leq 0,91$ mmol/l

- Không loại trừ bệnh nhân tăng huyết áp độ I và tiền tăng huyết áp.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo YHCT:

Bệnh nhân sau khi đã đủ tiêu chuẩn theo YHHĐ được chọn vào nghiên cứu, Những bệnh nhân được chẩn đoán Đàm thấp thể tý hư [29], [33], [35]. dựa vào tứ chẩn bệnh nhân có 2 hay nhiều biểu hiện triệu chứng sau:

- + Vọng: Người thể trạng béo bệu hoặc bình thường, chất lưỡi bệu, rêu lưỡi trắng nhớt.
- + Văn: Tiếng nói nhỏ, yếu.
- + Vấn: Cơ thể nặng nề, mệt mỏi, ngực sườn đầy chướng, ăn có cảm giác

đầy, chóng mặt, đại tiện nát.

+ Thiết: Mạch hoạt hoặc huyền hoạt, chân tay lạnh

2.2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- RLLPM thứ phát: Thiếu năng tuyến giáp, hội chứng thận hư, sỏi túi mật, đái tháo đường, gout, dùng corticoid, estrogen, lợi tiểu thiazid, chẹn $\alpha 1$ giao cảm, chẹn β giao cảm...
- Bệnh nhân đang điều trị tai biến mạch não cấp, nhiễm trùng cấp tính suy gan, suy thận, tăng huyết áp độ II, III.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.
- Bệnh nhân trong quá trình điều trị dùng các thuốc khác có tác dụng giảm lipid máu, hoặc dùng thuốc điều trị khác ảnh hưởng đến chuyển hóa lipid.
- Dùng thuốc nghiên cứu khi có biểu hiện bất thường trên lâm sàng và cận lâm sàng: Sẩn ngứa, đau đầu, nôn, rối loạn tiêu hóa, men gan tăng ... được cho là có liên quan đến thuốc nghiên cứu.
- Những bệnh nhân không thể trở lại khám định kỳ theo quy định và bỏ 2 ngày uống thuốc. Không tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

2.2.3. Phương pháp nghiên cứu:

- Phương pháp tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng có so sánh trước sau điều trị và so sánh nhóm nghiên cứu (A) với nhóm chứng (B).

- Cỡ mẫu: Chọn cỡ mẫu theo chủ đích. Tổng số bệnh nhân nghiên cứu: 100 bệnh nhân chia 2 nhóm: Nhóm A có 50 bệnh nhân và nhóm B có 50 bệnh nhân. Phân bố bệnh nhân vào 2 nhóm theo phương pháp ghép cặp đảm bảo sự tương đồng về tuổi giới, triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng. Trên thực tế chúng tôi phải lấy số lượng bệnh nhân lớn hơn để phòng và loại trừ những bệnh nhân không tuân thủ quy trình nghiên cứu.

- Nhóm A (Nhóm nghiên cứu): 50 bệnh nhân uống viên nang cứng Vinatan 500mg ngày 2 lần mỗi lần 3 viên sau bữa ăn.

- Nhóm B (Nhóm chứng): 50 bệnh nhân uống viên nén Simvastatin 20mg uống 1 viên/ lần/ngày vào buổi tối sau bữa ăn.

2.2.3.1. Chỉ tiêu nghiên cứu:

- Triệu chứng lâm sàng đánh giá vào ngày đầu tiên tham gia nghiên cứu và ngày thứ 60 sau khi dùng thuốc.

- Chỉ số lipid máu đánh giá vào ngày đầu tiên (D₀) và ngày thứ 30 (D₃₀) và 60 (D₆₀) sau khi dùng thuốc.

- Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng: Theo dõi trong thời gian uống thuốc và đánh giá vào ngày thứ 60 (D₆₀).

- Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng được đánh giá vào ngày đầu tiên (D₀) và ngày thứ 60 (D₆₀) sau dùng thuốc.

2.2.3.2. Các bước tiến hành:

- Khám lâm sàng

- . Họ tên tuổi, nghề nghiệp, thời gian phát hiện bệnh.
- . Các yếu tố nguy cơ. Mức độ rèn luyện thể lực, chế độ ăn, uống, hút thuốc.
- . Tiền sử gia đình: Tăng huyết áp, RLLPM.

Triệu chứng cơ năng:

Theo dõi sự thay đổi của các triệu chứng: Đau đầu, hoa mắt chóng mặt, đau tức ngực, rối loạn giấc ngủ, tê mỏi chân tay, vai gáy, mệt mỏi.

Khám thực thể:

- + Đo chiều cao 1 lần trước điều trị bằng thước gắn trên cân.
- + Cân nặng: Cân vào lúc đói, vào buổi sáng
- + Tính chỉ số BMI = cân nặng (kg) / (Chiều cao)² (m)

Trong nghiên cứu này BMI được phân loại theo khuyến nghị của cơ quan khu vực Tây Thái Bình Dương thuộc Tổ chức Y tế thế giới (WPRO) và Hội nghiên cứu béo phì quốc tế với Viện nghiên cứu đái tháo đường quốc tế (IDI) dành cho người trưởng thành ở châu Á.

Bảng 2.3. Bảng phân loại BMI theo tiêu chuẩn áp dụng cho người châu Á

Phân loại	BMI
Nhẹ cân	< 18,5
Bình thường	18,5 – 22,9
Thừa cân	23 – 24,9
Béo phì độ I	25 – 29,9
Béo phì độ II	≥ 30

+ Huyết áp đo ở tư thế nằm bằng huyết áp kế đồng hồ Nhật Bản.

Để đảm bảo chính xác trước khi đo bệnh nhân không được hoạt động mạnh, không được tắm, không uống cà phê, không hút thuốc lá, không dùng thuốc khác. Bệnh nhân được nằm nghỉ 15 phút trước khi tiến hành đo. Mỗi bệnh nhân được đo huyết áp vào một giờ nhất định trong ngày (8-11 giờ).

Lấy số liệu huyết áp trung bình cộng của 3 lần đo trước khi vào viện: HA của ngày D₀, trung bình cộng của 3 lần đo của ngày thứ 60 làm HA của ngày D₆₀.

- Vòng bụng và hông (cm): Được đo vào buổi sáng lúc đói bằng thước dây, trước và sau điều trị.

- Theo dõi các biểu hiện bất thường: Mẩn ngứa, đau đầu, buồn nôn...

- **Các xét nghiệm sinh hoá và huyết học:**

Được tiến hành tại khoa xét nghiệm Bệnh viện Tuệ Tĩnh.

+ Xét nghiệm huyết học: Làm trên máy Boule Quintus của hãng Swelap Thụy Điển sản xuất năm 2014.

+ Xét nghiệm sinh hoá: Làm trên máy xét nghiệm sinh hoá tự động A15 – Byolizer 600 sản xuất năm 2014 tại Đức. Nguyên lý kỹ thuật định lượng các thành phần lipid máu (Phụ lục 7).

- **Định lượng cholesterol toàn phần trong máu**

Đơn vị biểu thị: mmol/l giá trị bình thường là 3,9 – 5,2 mmol/l.

- *Định lượng Triglycerid máu:*

Đơn vị biểu thị: mmol/l giá trị bình thường là 0,46 – 1,88 mmol/l.

- *Định lượng HDL- C máu:* HDL-C máu. Đơn vị biểu thị: mmol/l, giá trị bình thường là: 1,0 – 1,5 mmol/l.

- *Định lượng LDL-C máu:*

Tính nồng độ LDL-C máu dựa theo công thức Friede Wald:

$$\text{LDL.C (mmol/l)} = \text{CT- HDL.C- (TG/2,2)} \text{ (với điều kiện TG < 4,57mmol/l)}$$

$$\text{hoặc LDL- C (mg/dl)} = \text{CT- HDL.C – (TG/5)}.$$

Đơn vị biểu thị: mmol/l giá trị bình thường là 2,0 – 3,4 mmol/l. $\leq 4,0\text{mmol/l}$.

- Nồng độ non-HDL-C (mmol/l) = TC – HDL.C.

- *Các xét nghiệm sinh hoá khác:* ALT, AST, creatinin, glucose, ure, billirubin.

- *Các xét nghiệm huyết học:* Hemoglobin, số lượng hồng cầu, tiểu cầu, bạch cầu.

+ *Thời gian xét nghiệm:* Bệnh nhân được lấy máu xét nghiệm vào buổi sáng, khi chưa uống và ăn sáng, cách bữa tối hôm trước ít nhất 8 -10 giờ.

- ***Theo dõi tác dụng phụ của thuốc:***

Theo quy trình giám sát an toàn và báo cáo các trường hợp tai biến (Phụ lục 6).

Tất cả các tai biến xuất hiện trong nghiên cứu lâm sàng sẽ được ghi vào bệnh án, phiếu nghiên cứu. Mức độ nghiêm trọng sẽ được đánh giá theo 3 mức độ: nhẹ, trung bình, nặng.

+ Mức độ nhẹ: Cảm giác khó chịu nhưng không ảnh hưởng đến hoạt động bình thường hàng ngày.

+ Mức độ trung bình: Cảm giác khó chịu rõ rệt, làm ảnh hưởng đến hoạt động bình thường hàng ngày.

+ Mức độ nặng: Ảnh hưởng đến sức khỏe, giảm hoặc không thực hiện được các hoạt động hàng ngày.

- Bất cứ kết quả xét nghiệm bất thường nào trong quá trình điều trị, gây ra ít nhất một trong những tình trạng dưới đây đều được ghi trong mẫu về các tai biến

- + Liên quan đến triệu chứng lâm sàng.
- + Dẫn đến việc thay đổi thuốc điều trị.
- + Yêu cầu phải thay đổi liệu pháp đồng thời (thêm, ngắt quãng...)

2.2.3.3. Phương pháp điều trị.

- Nhóm nghiên cứu (nhóm A) uống viên nang cứng Vinatan 500mg

Liều dùng viên nang cứng Vinatan đường uống 3 viên/lần x 2 lần/ ngày, sau bữa ăn, uống trong 60 ngày.

- Nhóm chứng (nhóm B) uống viên Simvastatin 20mg

Ngày uống 1 viên/ lần vào buổi tối sau ăn, uống trong 60 ngày.

- Tất cả các đối tượng nghiên cứu được hướng dẫn chế độ ăn (phụ lục 4) và cách dùng thuốc.
- Theo dõi các chỉ tiêu nghiên cứu sau 60 ngày điều trị.
- Được theo dõi trên một mẫu phiếu thống nhất.
- Tổng kết kết quả, so sánh đối chiếu giữa 2 nhóm.

2.2.3.4. Phương pháp đánh giá kết quả điều trị

- Tiêu chuẩn đánh giá theo YHHD:

- + Đánh giá sự thay đổi từng chỉ số lipid máu trước và sau điều trị.
- + Đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến một số chỉ tiêu sinh hoá và huyết học.
- + Hiệu lực của thuốc được đánh giá qua sự thay đổi của các thành phần lipid máu trước và sau điều trị.
- + So sánh từng phân nhóm và giữa hai nhóm với nhau.
- + Đánh giá hiệu quả điều trị: Dựa theo tiêu chuẩn nghiên cứu lâm sàng của bộ y tế Trung Quốc [99].

***Hiệu quả rõ rệt (Tốt):** Khi đạt được một trong các chỉ tiêu sau:

- + CT giảm $\geq 20\%$
- + TG giảm $\geq 40\%$
- + HDL- C tăng $\geq 0,26\text{mmol/l}$ so với trước điều trị

+ LDL- C giảm đạt < 3,9mmol/l

* **Có hiệu quả (khá):** khi đạt được một trong các chỉ tiêu sau

+ CT giảm 10 – < 20%

+ TG giảm 20 – < 40 %

+ HDL-C tăng 0,104mmol/l – 0,26mmol/l so với trước điều trị

+ LDL-C giảm đạt 3,9 – 4,9 mmol/l

***Không hiệu quả:** Các chỉ số lipid máu không đạt được các chỉ tiêu trên.

-Tiêu chuẩn đánh giá theo YHCT:

- Dựa theo tiêu chuẩn đánh giá lâm sàng của Bộ Y tế Trung Quốc [99].

- Thang điểm đánh giá thay đổi triệu chứng YHCT:

Triệu chứng Thay đổi	Cơ thể nặng nề	Đầy chướng	Chóng mặt	Mệt mỏi	Đại tiện nát	Chân tay lạnh	Rêu lưỡi trắng, lưỡi bệu nhợt	Mạch hoạt
Hết	0	0	0	0	0	0	0	0
Giảm	1	1	1	1	1	1	1	1
Không thay đổi hoặc tăng	2	2	2	2	2	2	2	2

- Hiệu quả điều trị của thuốc trên lâm sàng:

+ Hiệu quả tốt: Các triệu chứng lâm sàng được cải thiện rõ.

Tổng số điểm giảm $\geq 70\%$

+ Có hiệu quả: Các triệu chứng lâm sàng có biến chuyển.

Tổng số điểm giảm $\geq 30\%$

+ Không hiệu quả: Các triệu chứng lâm sàng không cải thiện hoặc tăng lên.

Tổng số điểm giảm < 30 %

2.2.3.5. Theo dõi tác dụng không mong muốn: (Phụ lục 6)

Triệu chứng lâm sàng:

- Không có bất kỳ tác dụng phụ nào của thuốc.

- Có một số biểu hiện thoáng qua không cần dùng thuốc.
- Có tác dụng không mong muốn phải dùng thuốc.

Triệu chứng cận lâm sàng:

Đánh giá thông qua các chỉ số huyết học, sinh hoá máu.

2.3. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

2.3.1. Nghiên cứu thực nghiệm:

Các nghiên cứu thực nghiệm về độc tính cấp và bán trường diễn, tác dụng điều chỉnh RLLPM của viên nang cứng Vinatan được tiến hành tại bộ môn Dược lý – Đại học Y Hà Nội. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu và phát hiện sớm Ung thư (do PGS.TS. Lê Đình Roanh đọc kết quả vi thể).

Thời gian nghiên cứu Độc tính cấp và bán trường diễn từ tháng 11-12/2015, tác dụng điều chỉnh RLLPM tháng 5- 6/2016.

Giáo cô lam đã xác định độc tính bán trường diễn trong thời gian 1 tháng, khi kết hợp với chè xanh (viên nang cứng Vinatan) chúng tôi làm trong 28 ngày.

2.3.2. Nghiên cứu trên lâm sàng:

Nghiên cứu được tiến hành tại phòng khám Nội tiết - Bệnh viện Tuệ Tĩnh thuộc Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam. Các xét nghiệm sinh hóa, huyết học thực hiện tại Khoa xét nghiệm – Bệnh viện Tuệ Tĩnh.

Thời gian nghiên cứu từ tháng 4/2017- 11/2017.

2.4. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU:

- Theo phương pháp thống kê y sinh học, sử dụng phần mềm Excel, SPSS 16.0
- Các test thống kê được dùng: So sánh sự khác nhau giữa các tỷ lệ %: test χ^2
- So sánh sự khác nhau giữa hai giá trị trung bình: bằng test t- student
- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$

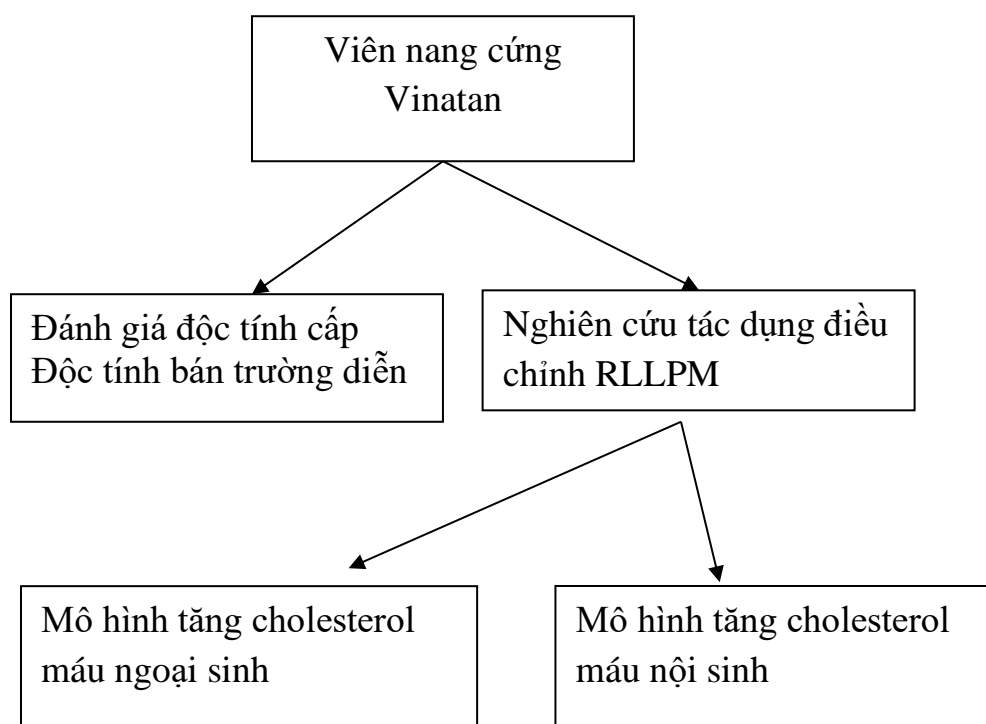
2.5. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU:

- Đề tài tiến hành với mục đích phòng và điều trị cho người bệnh

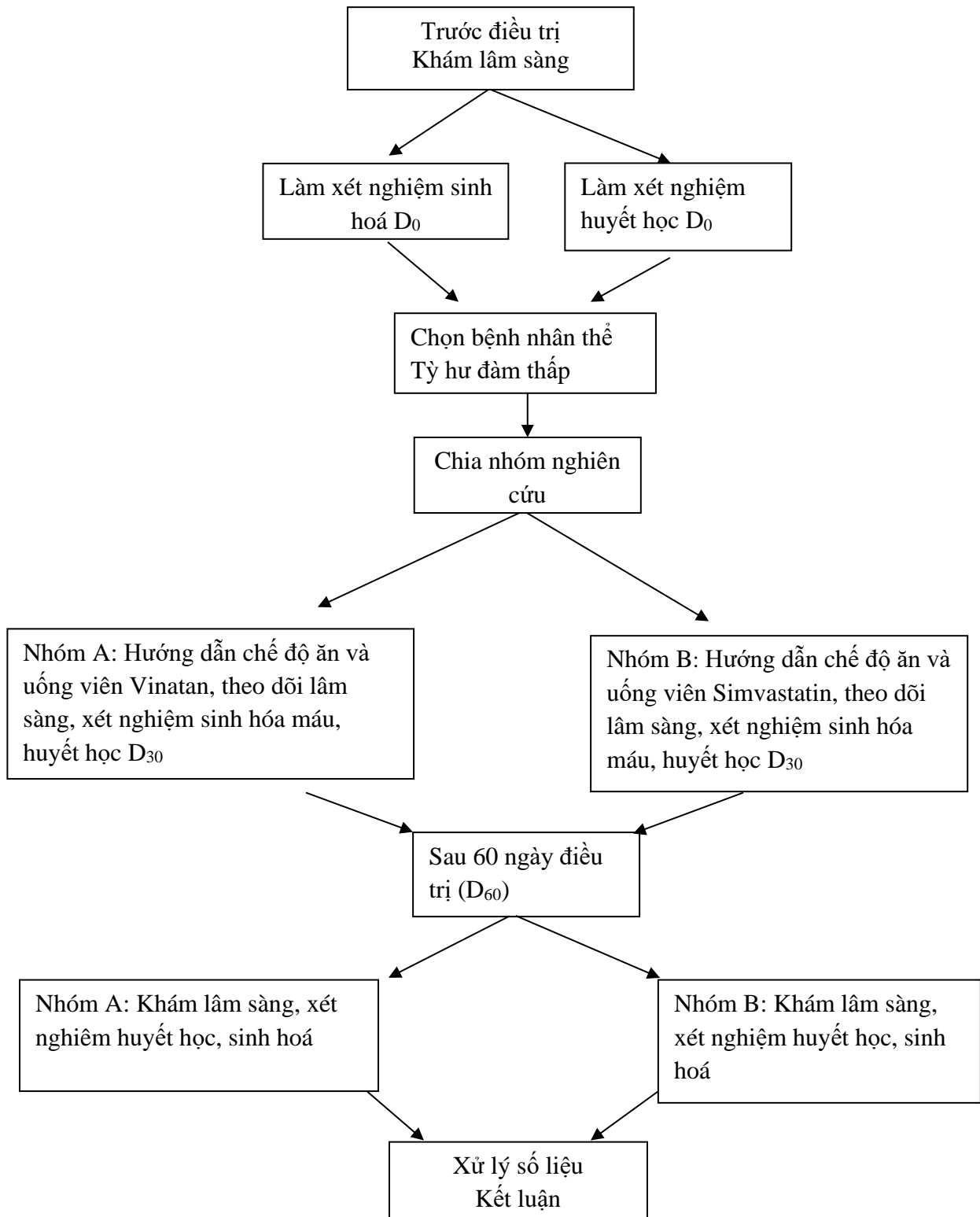
- Nghiên cứu này được sự cho phép của Hội đồng y đức Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam (Phụ lục số 3).
- Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu với tinh thần tự nguyện được miễn phí xét nghiệm và tiền thuốc.
- Trong quá trình điều trị những bệnh nhân tham gia nghiên cứu nếu có diễn biến bất thường được dừng thuốc và điều trị tích cực miễn phí.

2.6. KHÔNG CHẾ SAI SỐ:

- Phát nhật ký sử dụng thuốc tại nhà cho bệnh nhân (Phụ lục 5)
- Đánh giá tuân thủ điều trị: Ghi tổng số liều thuốc đã phát, tổng số liều bệnh nhân đã dùng, những biến cố bất lợi (nếu có) (Phụ lục 5).
- Phát tờ hướng dẫn chế độ ăn cho bệnh nhân (Phụ lục 4)
- Tuyên truyền, hướng dẫn bệnh nhân tăng cường vận động rèn luyện thể lực.
- Thuốc cấp cho bệnh nhân miễn phí và được điều trị miễn phí nếu có biến cố bất lợi được cho là có liên quan đến thuốc nghiên cứu.



Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu trên thực nghiệm của viên nang cứng Vinatan



Hình 2.2.. Sơ đồ nghiên cứu trên lâm sàng của viên nang cứng Vinatan

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU THỰC NGHIỆM

3.1.1 Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng Vinatan

Chuột nhắt trắng được uống thuốc thử viên nang cứng Vinatan từ liều thấp nhất đến liều cao nhất.

Bảng 3.1: Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng Vinatan

Lô chuột	n	Liều (ml/kg)	Liều (g/kg)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	30	10,00	Không
Lô 2	10	45	15,00	Không
Lô 3	10	60	20,00	Không
Lô 4	10	75	25,00	Không

Nhận xét:

Viên nang cứng Vinatan không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 75 ml/kg dung dịch đậm đặc, tương đương 25gam/kg ở chuột sau 7 ngày theo dõi. Không có chuột chết trong 72 giờ sau uống thuốc vì vậy chưa xác định được LD₅₀ của viên nang cứng Vinatan trên chuột nhắt trắng bằng đường uống.

Viên nang cứng Vinatan với liều gấp trên 34,72 lần liều tối đa dự định dùng trên người vẫn không có độc tính cấp (tính hệ số ngoại suy trên chuột nhắt là 12, tính người lớn trưởng thành nặng 50 kg, tính liều tối đa dự kiến dùng trên người là 6 viên/ngày). Vậy theo Tổ chức Y tế Thế giới, viên nang cứng Vinatan là thuốc thử nguồn gốc dược liệu có tính an toàn cao.

3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang cứng Vinatan

Tình trạng chung: Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở cả 3 lô hoạt động bình thường, ăn uống tốt, nhanh nhẹn, lông mượt, mắt sáng, phân khô. Lô trị 1 (uống Vinatan 0,36g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Vinatan 1,080g/kg/ngày).

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan đến thể trọng chuột (n=10)

Thời gian	Lô chứng		Lô trị 1		Lô trị 2	
	Trọng lượng (g)	% thay đổi trọng lượng	Trọng lượng (g)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (g)	% thay đổi trọng lượng
Trước uống thuốc	184,00 ± 51,52		189,00 ± 41,82		188,00 ± 35,84	
Sau 2 tuần uống thuốc	219,00 ± 65,74	↑ 19,17	208,50 ± 41,77	↑ 11,25	197,00 ± 42,44	↑ 5,06
p trước - sau	< 0,05		> 0,05		> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	208,00 ± 48,49	↑ 14,38	207,50 ± 38,75	↑ 11,34	201,50 ± 49,44	↑ 7,15
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 các lô đều tăng so với trước khi nghiên cứu. Trọng lượng chuột ở các lô chứng và lô uống viên nang cứng Vinatan tăng hơn so với trước uống thuốc sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Bảng 3.3 Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan đến số lượng hồng cầu trong máu chuột

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/l)		
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1(n=10)	Lô trị 2(n=10)
Trước uống thuốc	7,46 ± 0,82	7,79 ± 0,79	7,30 ± 0,88
Sau 2 tuần uống thuốc	7,17 ± 0,72	7,76 ± 0,56	7,13 ± 0,95
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	7,49 ± 0,63	7,81 ± 0,75	7,31 ± 0,83
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: sau 2 tuần và 4 tuần uống Vinatan, số lượng hồng cầu ở cả lô trị 1 (uống Vinatan liều 0,36g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Vinatan liều 1,080g/kg/ngày) không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột (n=10)

Thời gian	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Trước uống thuốc	12,99 ± 0,85	12,97 ± 0,85	13,41 ± 0,33
Sau 2 tuần uống thuốc	12,60 ± 0,74	12,07 ± 1,14	13,16 ± 0,64
p (trước - sau)	> 0,05	< 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	12,56 ± 0,77	12,01 ± 0,86	12,53 ± 0,96
p (trước - sau)	> 0,05	< 0,05	< 0,05

Nhận xét: Bảng 3.4 cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống Vinatan, hàm lượng huyết sắc tố ở cả lô trị 1 (uống Vinatan liều 0,36g /kg/ngày) và lô trị 2 (uống Vinatan liều 1,080g/kg/ngày) có xu hướng giảm so với thời điểm trước khi uống thuốc thử, đặc biệt sau 4 tuần, mức giảm hàm lượng huyết sắc tố là có ý

nghĩa thống kê khi so sánh với thời điểm trước uống thuốc. Tuy nhiên không có sự khác biệt khi so sánh hàm lượng huyết sắc tố ở các lô uống Vinatan với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan đến hematocrit trong máu chuột ($n = 10$)

Thời gian	Hematocrit (%)		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Trước uống thuốc	39,60 ± 4,22	40,37 ± 2,36	37,99 ± 2,69
Sau 2 tuần uống thuốc	37,46 ± 3,66	38,55 ± 2,11	35,68 ± 3,42
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	40,07 ± 2,70	40,66 ± 3,21	38,60 ± 3,13
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: Sau 2 tuần và 4 tuần uống Vinatan, xét nghiệm đánh giá hematocrit ở cả lô trị 1 (uống Vinatan 0,36g /kg/ngày) và lô trị 2 (uống Vinatan 1,080g/kg/ngày) không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử $p > 0,05$.

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan đến CMV trong máu chuột ($n = 10$)

Thời gian	CMV (Thể tích trung bình hồng cầu (fl))		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Trước uống thuốc	53,11 ± 1,68	52,13 ± 4,49	52,39 ± 4,47
Sau 2 tuần uống thuốc	51,72 ± 2,01	49,83 ± 3,83	50,64 ± 3,17
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	53,55 ± 2,01	52,24 ± 3,74	53,05 ± 3,48
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: Bảng 3.6 cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống Vinatan, xét nghiệm đánh giá thể tích trung bình hồng cầu ở lô trị 1 (uống Vinatan 0,36g /kg/ngày) và lô trị 2 (uống Vinatan 1,080g/kg/ngày) sự khác biệt không có ý nghĩa so với lô chứng và các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.8 cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống Vinatan, xét nghiệm đánh giá công thức bạch cầu ở cả lô trị 1 (uống Vinatan 0,36g /kg/ngày) và lô trị 2 (uống Vinatan 1,080g/kg/ngày), sự khác biệt không có ý nghĩa so với lô chứng và các thời điểm trước - sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột ($n = 10$)

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/l)		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Trước uống thuốc	364,90 ± 67,06	403,60 ± 126,36	348,40 ± 64,02
Sau 2 tuần uống thuốc	361,10 ± 78,86	410,30 ± 75,99	377,10 ± 121,62
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	463,50 ± 117,29	427,30 ± 75,60	416,20 ± 83,43
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: Bảng 3.9 cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống Vinatan xét nghiệm đánh giá số lượng tiểu cầu ở cả lô trị 1 (uống Vinatan 0,36g /kg/ngày) và lô trị 2 (uống Vinatan 1,080g/kg/ngày) không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan đến hoạt độ AST, ALT trong máu chuột ($n = 10$)

Chỉ số	Lô chuột	Trước uống	Sau 2 tuần	Sau 4 tuần
AST(U/l)	Lô chứng	103,70 ± 22,50	115,40 ± 20,24	90,50 ± 15,68
	Lô trị 1	100,70 ± 17,14	109,60 ± 24,42	96,70 ± 21,35
	Lô trị 2	102,60 ± 21,28	111,90 ± 11,88	97,30 ± 13,46
ALT(U/l)	Lô chứng	45,40 ± 5,48	51,20 ± 9,84	50,30 ± 6,65
	Lô trị 1	50,20 ± 8,42	50,40 ± 9,14	49,60 ± 9,45
	Lô trị 2	46,70 ± 10,91	48,60 ± 7,06	54,90 ± 11,22
p		p > 0,05		

Nhận xét: Bảng 3.10 cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống Vinatan, các xét nghiệm đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan (hoạt độ ALT, AST trong máu chuột) cả lô trị 1 (uống Vinatan liều 0,36g /kg/ngày) và lô trị 2 (Vinatan liều 1,080g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan đến Bilirubin toàn phần và albumin trong máu chuột (n =10)

Chỉ số	Lô chuột	Trước uống	Sau 2 tuần	Sau 4 tuần
Bilirubin toàn phần (mmol/l)	Lô chứng	13,39 ± 0,59	13,23 ± 0,28	13,30 ± 0,50
	Lô trị 1	13,34 ± 0,38	13,00 ± 0,51	13,39 ± 0,34
	Lô trị 2	13,35 ± 0,47	13,46 ± 0,40	13,30 ± 0,50
Albumin(g/dl)	Lô chứng	3,89 ± 0,26	3,88 ± 0,33	3,80 ± 0,33
	Lô trị 1	4,00 ± 0,28	4,09 ± 0,26	3,80 ± 0,40
	Lô trị 2	3,94 ± 0,28	3,67 ± 0,23	3,80 ± 0,33
		$p > 0,05$		

Nhận xét: Kết quả bảng 3.11 cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống Vinatan, các xét nghiệm đánh giá chức năng gan (nồng độ bilirubin toàn phần, albumin) trong máu chuột ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan đến nồng độ creatinin trong máu chuột (n=10)

Thời gian	Creatinin (mg/dl)		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Trước uống thuốc	1,07 ± 0,07	1,05 ± 0,08	1,05 ± 0,08
Sau 2 tuần uống thuốc	1,05 ± 0,10	1,04 ± 0,08	1,04 ± 0,07
Sau 4 tuần uống thuốc	1,05 ± 0,07	1,05 ± 0,08	1,05 ± 0,07
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.12 cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống Vinatan, ở cả lô trị 1 và lô trị 2, nồng độ creatinin trong máu chuột không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

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.

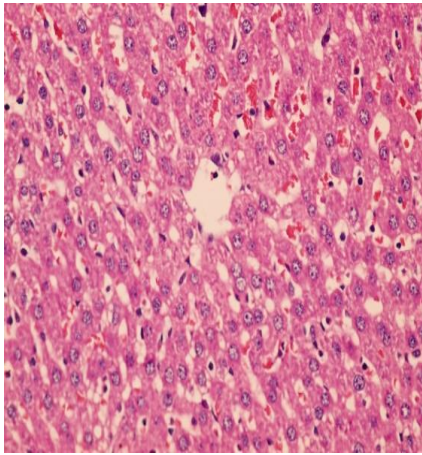
***Vi thể:**

- Hình thái vi thể gan

+Lô chứng: Hình ảnh tế bào gan bình thường.

+Lô trị 1: Hình ảnh tế bào gan bình thường

+Lô trị 2: Hình ảnh tế bào gan bình thường



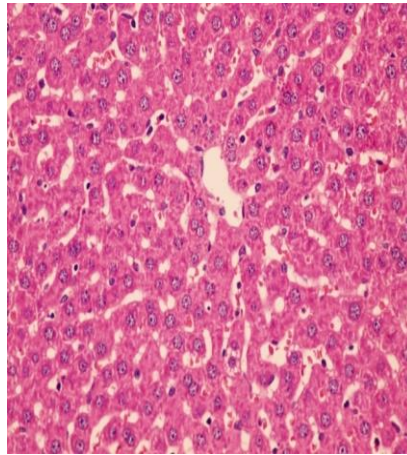
Hình 3.1:

Hình thái vi thể gan.

Chuột lô chứng

(chuột số 157) (HE x 400)

Tế bào gan bình thường



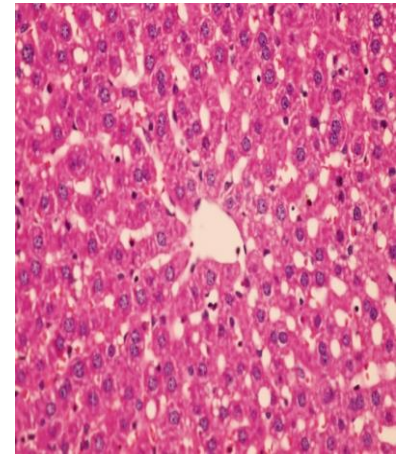
Hình 3.2:

Hình thái vi thể gan.

Chuột lô trị 1

(chuột số 174) (HE x 400)

Tế bào gan bình thường



Hình 3.3:

Hình thái vi thể gan

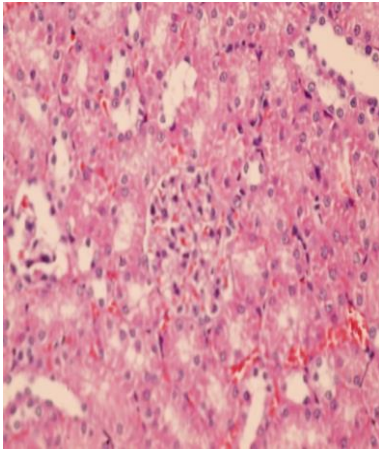
Chuột lô trị 2

(chuột số 162) (HE x 400)

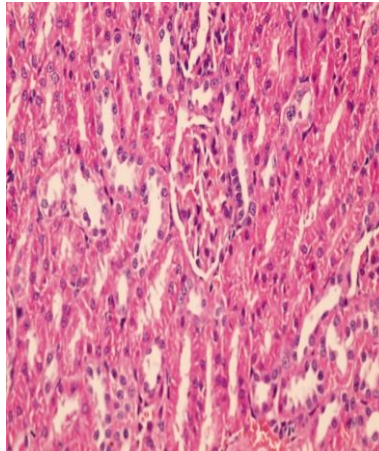
Tế bào gan bình thường

- Hình thái vi thể thận:

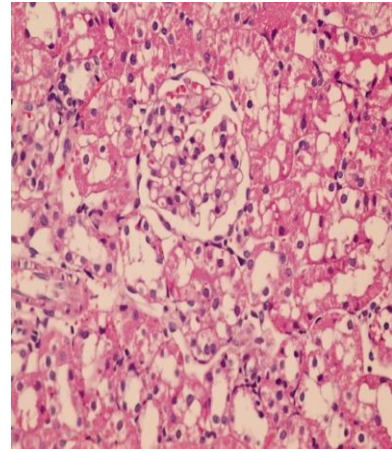
- + Lô chứng: hình ảnh thận bình thường
- + Lô trị 1 (uống Vinatan 0,36g/kg/ngày): thận bình thường
- + Lô trị 2 (uống Vinatan 1,080g /kg/ngày): thận bình thường.



Hình 3.4:
Hình thái vi thể thận
Chuột lô chứng
 (chuột số 157) (HE x 400)
Thận bình thường



Hình 3.5:
Hình thái vi thể thận
Chuột lô trị 1
 (chuột số 174) (HE x 400)
Thận bình thường



Hình 3.6:
Hình thái vi thể thận
Chuột lô trị 2
 (chuột số 160) (HE x 400)
Thận bình thường

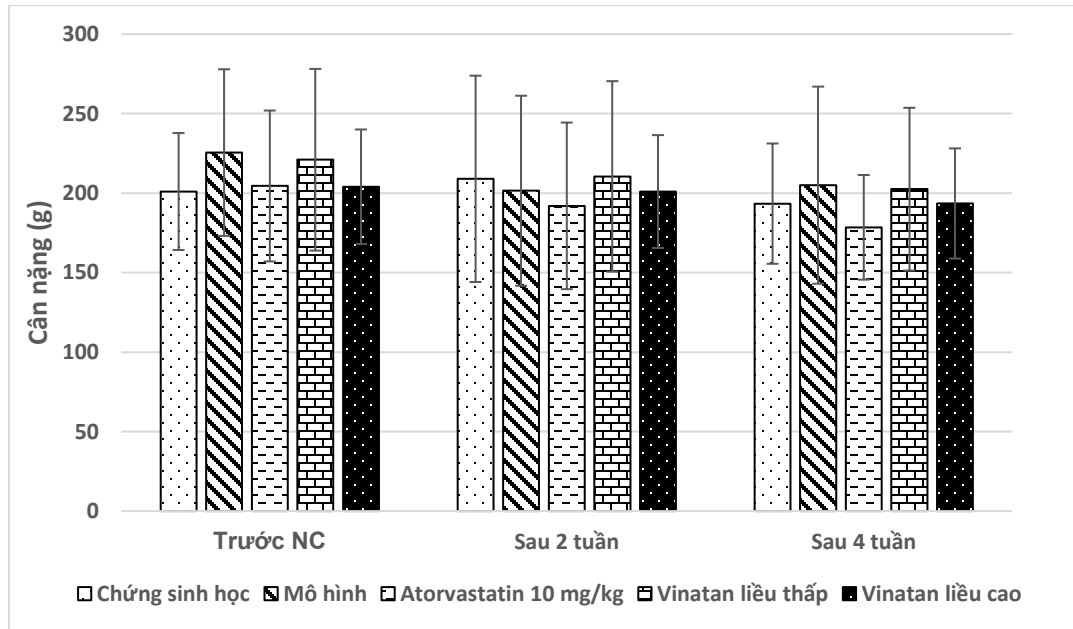
Nhận xét:

- Mẫu thuốc thử Vinatan dạng viên nang cứng không gây độc tính bán trường diễn trên chuột khi cho chuột uống liều 0,36g/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người) và liều cao gấp 3 lần (1,080g /kg/ngày) trong 4 tuần liên tục.

- Tất cả các chỉ số theo dõi về tình trạng chung, cân nặng, chức năng tạo máu, chức năng gan, mức độ hủy hoại tế bào gan, chức năng thận và mô bệnh học gan, thận đều nằm trong giới hạn bình thường, không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng.

3.1.3. Kết quả điều chỉnh RLLPM ở chuột cống trên mô hình ngoại sinh của viên nang cứng Vinatan:

Kết quả theo dõi trọng lượng chuột cống trắng ở lô chứng sinh học, lô mô hình, lô uống Atovastatin 10mg/kg/ngày, lô uống Vinatan liều 0,12g/kg/ngày và liều tương đương trên người 0,36g/kg/ngày được trình bày ở hình 3.7



Hình 3.7. Biểu đồ sự thay đổi trọng lượng chuột cống trắng sau 4 tuần ($\bar{X} \pm SD$, gam)

Hình 3.7 cho thấy: Trọng lượng của lô chứng sinh học không có sự thay đổi nhiều qua các thời điểm nghiên cứu ($p > 0,05$)

- Trọng lượng của lô mô hình, lô uống atorvastatin, lô uống Vinatan cả 2 liều đều giảm so với trước nghiên cứu. Tuy nhiên sự khác biệt trọng lượng giữa các lô mô hình và lô uống thuốc so với lô chứng sinh học chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kết quả đánh giá sự thay đổi các chỉ số lipid máu giữa lô mô hình và lô chứng sinh học được trình bày ở bảng 3.13.

Bảng 3.13. Mô hình gây RLLPM bằng hỗn hợp dầu cholesterol

Lô chuột	Thời điểm	TC (mmol/l) $\bar{X} \pm SD$	TG (mmol/l) $\bar{X} \pm SD,$	HDL-C (mmol/l) $\bar{X} \pm SD$	LDL-C (mmol/l) $\bar{X} \pm SD$
Chứng sinh học n = 10	Trước	2,9 ± 0,40	1,19 ± 0,57	1,19 ± 0,29	1,17 ± 0,49
	Sau 2 tuần	2,62 ± 0,3	0,93 ± 0,36	1,07 ± 0,06	1,13 ± 0,27
	Sau 4 tuần	2,69 ± 0,39	1,20 ± 0,32	1,23 ± 0,26	0,92 ± 0,28
Mô hình n = 10	Trước	2,7 ± 0,21	0,87 ± 0,25	1,18 ± 0,15	1,13 ± 0,25
	Sau 2 tuần	4,69 ± 1,08***	1,31 ± 0,23*	1,45 ± 0,11***	2,65 ± 0,97***
	Sau 4 tuần	6,16 ± 1,49***	1,79 ± 0,63*	1,72 ± 0,40**	3,63 ± 1,35***
*: p < 0,05: p so với lô chứng. **: p < 0,01: p so với lô chứng. ***: p < 0,001: p so với lô chứng					

Nhận xét: Sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol, đã gây được tình trạng rối loạn lipid máu trên chuột cống trắng, thể hiện ở mức tăng rõ rệt nồng độ Cholesterol, Triglycerid, HDL-C, LDL-C bắt đầu xuất hiện sau 2 tuần nghiên cứu sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng.

Kết quả theo dõi tác dụng của viên nang cứng Vinatan và Atorvastatin lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 2 tuần uống thuốc được trình bày ở bảng 3.14.

Bảng 3.14. Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 2 tuần uống thuốc

Lô chuột	Nồng độ lipid máu (mmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)			
	TC	TG	HDL-C	LDL-C
Lô 1: Chứng sinh học (n=10)	2,62 ± 0,3	0,93 ± 0,36	1,07 ± 0,06	1,13 ± 0,27
Lô 2: Mô hình (n=10)	4,69 ± 1,08***	1,31 ± 0,23*	1,45 ± 0,11***	2,65 ± 0,97***
Lô 3: Atorvastatin 10mg/kg (n=10)	2,95 ± 0,76 (↓ 37,1%)	0,88 ± 0,11 (↓ 32,8%)	1,18 ± 0,09	1,37 ± 0,72 (↓ 48,3%)
p so lô mô hình	p < 0,001	p < 0,001	p > 0,05	p < 0,01
Lô 4: Vinatan liều 0,12g/kg/ngày (n=10)	4,70 ± 0,90	1,13 ± 0,60	1,61 ± 0,2 (↑ 11,0%)	2,26 ± 0,76 (↓ 14,7%)
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05
Lô 5: Vinatan liều 0,36g/kg/ngày (n=10)	4,77 ± 0,40	1,64 ± 0,31	1,74 ± 0,28 (↑ 16,7%)	2,28 ± 0,48 (↓ 14,0%)
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05
p so liều thấp	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

*: p < 0,05: p so với lô chứng. **: p < 0,01: p so với lô chứng. ***: p < 0,001: p so với lô chứng

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.14 cho thấy

- Atorvastatin 10 mg/kg làm giảm rõ rệt nồng độ TG (↓ 32,8%), TC (↓ 37,1%), LDL-C (↓ 48,3%) so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,01). Không làm tăng HDL-C so với lô mô hình.

- Lô chuột uống Vinatan liều 0,12g/kg/ngày và liều 0,36g/kg/ngày: Không làm giảm nồng độ TG, TC so với lô mô hình, nhưng làm hạ nồng độ LDL-C theo thứ tự (\downarrow 14,7%), (\downarrow 14,0%) và tăng nồng độ HDL-C theo thứ tự (\uparrow 11,0%) và (\uparrow 16,7%) so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Kết quả theo dõi tác dụng của viên nang cứng Vinatan và Atorvastatin lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 4 tuần uống thuốc được trình bày ở bảng 3.15.

Bảng 3.15. Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 4 tuần uống thuốc ($n = 10$)

Lô chuột	Nồng độ lipid máu (mmol/l)			
	TC ($\bar{X} \pm SD$)	TG ($\bar{X} \pm SD$)	HDL-C ($\bar{X} \pm SD$)	LDL-C ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 1: Chứng sinh học	2,69 \pm 0,39	1,20 \pm 0,32	1,23 \pm 0,26	0,92 \pm 0,28
Lô 2: Mô hình	6,16 \pm 1,49***	1,79 \pm 0,63*	1,42 \pm 0,40*	3,63 \pm 1,35***
Lô 3: Atorvastatin 10mg/kg	4,65 \pm 1,33 (\downarrow 24,5 %)	1,75 \pm 0,43 (\downarrow 2,2 %)	1,71 \pm 0,82	2,14 \pm 0,68 (\downarrow 41%)
p so lô mô hình	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$
Lô 4: Vinatan liều 0,12g/kg/ngày	5,97 \pm 1,35 (\downarrow 3,1%)	1,66 \pm 0,20 (\downarrow 7,26%)	1,71 \pm 0,37	2,53 \pm 1,25 (\downarrow 30,3%)
p so lô mô hình	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$
Lô 5: Vinatan liều 0,36g/kg/ngày	5,9 \pm 2,00 (\downarrow 4,2%)	1,67 \pm 0,24 (\downarrow 6,7%)	1,69 \pm 0,71	2,45 \pm 1,47 (\downarrow 32,51%)
p so lô mô hình	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$
p so liều thấp	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

*: $p < 0,05$; p so với lô chứng. **: $p < 0,01$; p so với lô chứng. ***: $p < 0,001$; p so với lô chứng

Nhận xét:

Kết quả bảng 3.15 cho thấy: Sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol để gây RLLPM trên chuột cống trắng:

- Atorvastatin 10 mg/kg làm giảm rõ rệt nồng độ TC ($\downarrow 24,5\%$) và LDL-C ($\downarrow 41\%$) so với lô mô hình ($p < 0,05$ và $p < 0,01$). Thuốc có xu hướng làm giảm TG ($\downarrow 2,2\%$) tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

- Lô chuột uống Vinatan liều 0,12g/kg/ngày và 0,36g/kg/ngày đã làm giảm nồng độ LDL-C so với lô mô hình theo thứ tự ($\downarrow 30,3\%$) và ($\downarrow 32,51\%$), ($p < 0,01$), làm tăng nồng độ HDL-C so với lô mô hình ($p < 0,05$). Có xu hướng làm giảm nồng độ TC, TG so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.16. Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan lên chỉ số AST, ALT ở mô hình ngoại sinh sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc (n =10)

Lô chuột	Nồng độ lipid máu (UI/L) ($\bar{X} \pm SD$)					
	AST (UI/L)			ALT (UI/L)		
	Trước NC	Sau 2 tuần	Sau 4 tuần	Trước NC	Sau 2 tuần	Sau 4 tuần
Lô 1: Chứng sinh học	132,50 \pm 30,18	129,60 \pm 18,89	145,60 \pm 28,55	59,80 \pm 12,93	60,30 \pm 12,51	66,40 \pm 21,75
Lô 2: Mô hình	136,50 \pm 21,68	146,30 \pm 18,70	139,90 \pm 33,2	58,40 \pm 11,13	69,00 \pm 14,17	67,20 \pm 6,75
Lô 3: Atorvastatin 10mg/kg	142,60 \pm 18,69	166,70 \pm 54,81	213,50 \pm 42,60***	68,90 \pm 11,19	66,90 \pm 10,09	188,00 \pm 48,03***
Lô 4: Vinatan liều 0,12g/kg/ngày	148,10 \pm 29,97	151,40 \pm 30,65	155,30 \pm 55,40	63,10 \pm 15,44	69,70 \pm 14,39	70,30 \pm 18,67
Lô 5: Vinatan liều 0,36g/kg/ngày	130,00 \pm 36,50	143,50 \pm 30,01	148,10 \pm 52,08	67,60 \pm 12,21	68,50 \pm 15,45	71,60 \pm 29,34
*: $p < 0,05$; p so với lô chứng. **: $p < 0,01$; p so với lô chứng. ***: $p < 0,001$; p so với lô chứng						

Nhận xét: Kết quả bảng 3.16 cho thấy: Sau 2 tuần, lô uống atorvastatin 10mg/kg làm tăng chỉ số AST so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

- Sau 4 tuần, atorvastatin 10mg/kg làm tăng chỉ số AST so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$)

- Vinatan liều 0,12g/kg/ngày và 0,36g/kg/ngày sau 2 tuần và 4 tuần có làm tăng chỉ số AST so với trước nghiên cứu. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Sau 2 tuần atorvastatin 10mg/kg có xu hướng làm tăng chỉ số ALT so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Sau 4 tuần ALT tăng cao có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$. Vinatan liều 0,12g/kg/ngày và 0,36g/kg/ngày, sau 2 tuần và 4 tuần chỉ số ALT có tăng so với trước nghiên cứu nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Tóm lại: Viên nang cứng Vinatan uống liều 0,12g/kg/ngày và 0,36g/kg/ngày đều có tác dụng hạn chế rối loạn lipid máu trên chuột cống trắng (gây ra bởi hỗn hợp cholesterol + acid cholic + propylthiouracil). Biểu hiện qua sự giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ LDL- C ($\downarrow 30,3\%$ và $\downarrow 32,51\%$), làm tăng nồng độ HDL - C với $p < 0,05$ so với lô mô hình.

3.1.4. Kết quả điều chỉnh RLLP máu trên mô hình nội sinh của viên nang cứng Vinatan

Bảng 3.17. Mô hình rối loạn lipid máu bằng Poloxamer 407

Chỉ số lipid	Chứng sinh học (n = 10) ($\bar{X} \pm SD$, mmol/l)	Mô hình (n = 10) ($\bar{X} \pm SD$, mmol/l)
TC	2,34 \pm 0,26	6,43 \pm 0,80***
TG	0,85 \pm 0,17	9,87 \pm 1,33 ***
HDL-C	1,44 \pm 0,14	2,28 \pm 0,25***
non-HDL-C	0,90 \pm 0,28	4,15 \pm 0,82***
*: $p < 0,05$; p so với lô chứng. **: $p < 0,01$; p so với lô chứng. ***: $p < 0,001$; p so với lô chứng		

Nhận xét: Kết quả bảng 3.17 cho thấy: Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1ml/10g) có tác dụng gây rối loạn lipid máu rõ rệt: Ở lô mô hình, TG tăng gấp 11,61 lần; TC tăng 2,75 lần; HDL-C tăng 1,58 lần và Non-HDL-C tăng 4,61 lần.

Bảng 3.18. Tác dụng củaviên nang cứng Vinatan lên nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột nhắt trắng ($\bar{X} \pm SD$)

Lô nghiên cứu	Nồng độ TC (mmol/l)	Mức giảm so với lô mô hình	p so với lô 2	p so với lô 3
Lô 2: Mô hình (n=10)	6,43 ± 0,80			
Lô 3: Atorvastatin 100mg/kg (n=10)	5,42 ± 1,03	15,70 %	p < 0,05	
Lô 4: Vinatan 0,72g/kg (n=10)	6,05 ± 1,21	5,90 %	p > 0,05	p > 0,05
Lô 5: Vinatan 2,16g/kg (n=10)	5,45 ± 0,78	15,24 %	p < 0,05	p > 0,05

Nhận xét: Bảng 3.18. thể hiện nồng độ chỉ số cholesterol toàn phần của chuột nhắt trắng ở lô mô hình và các lô dùng thuốc tại thời điểm 24 giờ sau khi tiêm màng bụng dung dịch P-407 để gây rối loạn lipid máu nội sinh.

- Lô uống atorvastatin liều 100mg/kg làm giảm rõ nồng độ TC so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

-Lô uống Vinatan liều 0,72g/kg/ngày có xu hướng làm giảm nồng độ TC so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p>0,05)

-Lô uống Vinatan liều 2,16g/kg/ngày làm giảm nồng độ TC rõ rệt so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). Tác dụng này tương đương tác dụng của atorvastatin 100mg/kg/ngày.

Kết quả theo dõi tác dụng của viên Vinatan và Atorvastatin lên nồng độ TG trong máu chuột nhắt trắng được trình bày ở bảng 3.19.

Bảng 3.19. Tác dụng của viên nang cứng Vinatan lên nồng độ triglycerid trong máu chuột nhắt trắng ($\bar{X} \pm SD$)

Lô nghiên cứu	Nồng độ Triglycerid (mmol/l)	Mức giảm so với lô mô hình	p so với lô 2	p so với lô 3
Lô 2: Mô hình (n=10)	9,87 ± 1,33			
Lô 3: Atorvastatin 100mg/kg (n=10)	9,09 ± 2,00	7,90 %	p > 0,05	
Lô 4: Vinatan 0,72g/kg/ngày (n=10)	7,73 ± 1,85	21,68 %	p < 0,01	p > 0,05
Lô 5: Vinatan 2,16g/kg/ngày (n=10)	7,20 ± 1,28	27,05 %	p < 0,001	p < 0,05

Nhận xét:

Bảng 3.19 thể hiện nồng độ triglycerid máu của chuột nhắt trắng ở các lô mô hình và các lô dùng thuốc tại thời điểm 24 giờ sau khi tiêm màng bụng dung dịch P-407 để gây rối loạn lipid máu nội sinh.

- Lô uống atorvastatin liều 100mg/kg có giảm nồng độ triglycerid so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

- Lô uống Vinatan liều 0,72g và 2,16g/kg/ngày đều làm giảm nồng độ triglycerid máu rõ rệt so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$ và $p < 0,001$). Lô uống Vinatan liều 2,16g/kg/ngày có tác dụng rõ hơn liều 0,72g/kg/ngày.

Kết quả theo dõi tác dụng của viên nang cứng Vinatan và Atorvastatin lên nồng độ HDL-C trong máu chuột nhắt trắng được trình bày ở bảng 3.20.

Bảng 3.20. Tác dụng của viên nang cứng Vinatan lên nồng độ HDL- C trong máu chuột nhắt trắng ($\bar{X} \pm SD$)

Lô nghiên cứu	Nồng độ HDL-C (mmol/l)	p so với lô 2	p so với lô 3
Lô 2: Mô hình (n=10)	2,28 ± 0,25		
Lô 3: Atorvastatin 100mg/kg (n=10)	2,31 ± 0,22 (↑ 1,32%)	p > 0,05	
Lô 4: Vinatan liều 0,72g/kg/ngày (n=10)	2,37 ± 0,36 (↑ 3,95%)	p > 0,05	p > 0,05
Lô 5: Vinatan liều 2,16g/kg/ngày (n=10)	2,41 ± 0,40 (↑ 5,70%)	p > 0,05	p > 0,05

Nhận xét:

Bảng 3.20 thể hiện nồng độ HDL-cholesterol máu của chuột nhắt trắng ở các lô mô hình và các lô dùng thuốc tại thời điểm 24 giờ sau khi tiêm màng bụng dung dịch P-407 để gây rối loạn lipid máu nội sinh.

- Các lô uống atorvastatin 100mg/kg/ngày có xu hướng làm tăng nồng độ HDL-cholesterol máu so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Các lô uống Vinatan liều 0,72g/kg/ngày và liều 2,16g/kg/ngày có xu hướng làm tăng nồng độ HDL-cholesterol máu so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.21. Tác dụng của viên nang cứng Vinatan lên nồng độ non-HDL-C trong máu chuột nhắt trắng ($\bar{X} \pm SD$)

Lô nghiên cứu	Nồng độ Non-HDL-C (mmol/l)	Mức độ giảm so với mô hình	p so với lô 2	p so với lô 3
Lô 2: Mô hình (n=10)	4,15 ± 0,82			
Lô 3: Atorvastatin 100mg/kg (n=10)	3,11 ± 1,01	25,06 %	p < 0,05	
Lô 4: Vinatan liều 0,72g/kg/ngày (n=10)	3,68 ± 1,17	11,32 %	p > 0,05	p > 0,05
Lô 5: Vinatan liều 2,16g/kg/ngày (n=10)	3,04 ± 0,82	26,75 %	p < 0,01	p > 0,05

Nhận xét:

Bảng 3.21 thể hiện nồng độ Non- HDL- Cholesterol máu của chuột nhắt trắng ở lô mô hình và các lô dùng thuốc tại thời điểm 24 giờ sau khi tiêm màng bụng dung dịch P-407 để gây rối loạn lipid máu nội sinh.

- Lô uống atorvastatin liều 100mg/kg làm giảm rõ nồng độ non-HDL Cholesterol so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p< 0,05),

- Lô uống Vinatan liều 0,72g/kg/ngày có xu hướng làm giảm nồng độ non-HDL- Cholesterol so với lô mô hình, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05)

- Lô uống Vinatan liều 2,16g/kg/ngày làm giảm rõ rệt nồng độ non-HDL- Cholesterol so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,01). Tác dụng này tương đương tác dụng của atorvastatin 100mg/kg/ngày.

Kết luận: Vinatan liều 0,72g/kg/ngày (liều tương đương liều lâm sàng dùng trên người) có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu gây ra do p-407 trên chuột nhắt trắng thông qua làm giảm nồng độ triglycerid.

Vinatan liều 2,16g/kg/ngày (liều tương đương gấp 3 liều lâm sàng dùng trên người) có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu gây ra do p-407 trên chuột nhắt trắng thông qua làm giảm nồng độ triglyceride, cholesterol toàn phần và non-HDL-Cholesterol

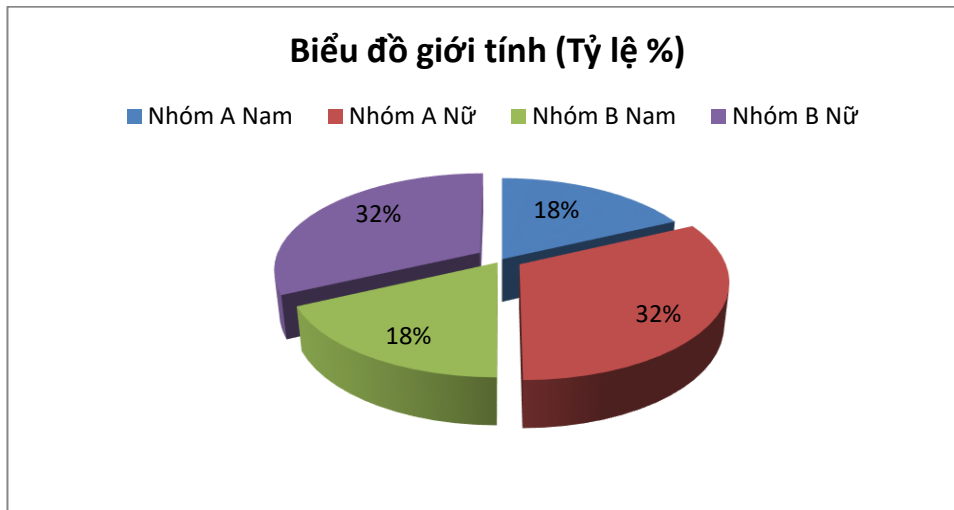
3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG

3.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.22. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Tuổi	Nhóm A n = 50		Nhóm B n = 50		Tổng n = 100	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
40 – 49	8	16,0	9	18,0	17	17
50 – 59	14	28,0	15	30,0	29	29
60 -69	21	42,0	20	40,0	41	41
> 70	7	14,0	6	12,0	13	13
Tổng	50	100	50	100	100	100
$\bar{X} \pm SD$	59,76 ± 9,97		59,14 ± 9,75		59,45 ± 9,81	
p	p > 0,05					

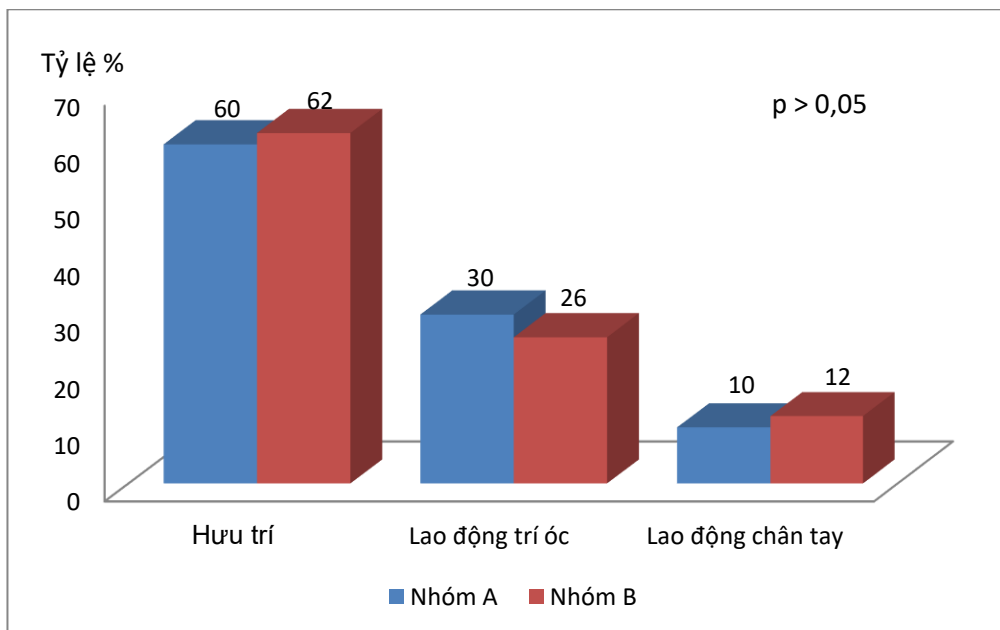
Nhận xét: Bảng 3.22: Tuổi mắc bệnh gặp nhiều nhất từ 60-69: nhóm A là 42% và 40% ở nhóm B. Tuổi trung bình của bệnh nhân nhóm A là 59,76 ± 9,97, tuổi trung bình của bệnh nhân nhóm B là 59,14 ± 9,75, tuổi trung bình của bệnh nhân 2 nhóm là 59,45 ± 9,81. Phân bố độ tuổi các bệnh nhân nghiên cứu của 2 nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê p > 0,05.



Hình 3.8. Đặc điểm giới tính của các đối tượng nghiên cứu (tỷ lệ %)

Nhận xét: Hình 3.8. cho thấy tỷ lệ rối loạn lipid máu của 2 nhóm ở nam giới 36,0% thấp hơn nữ giới 64,0%. Phân bố giới tính bệnh nhân của 2 nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0.05$.

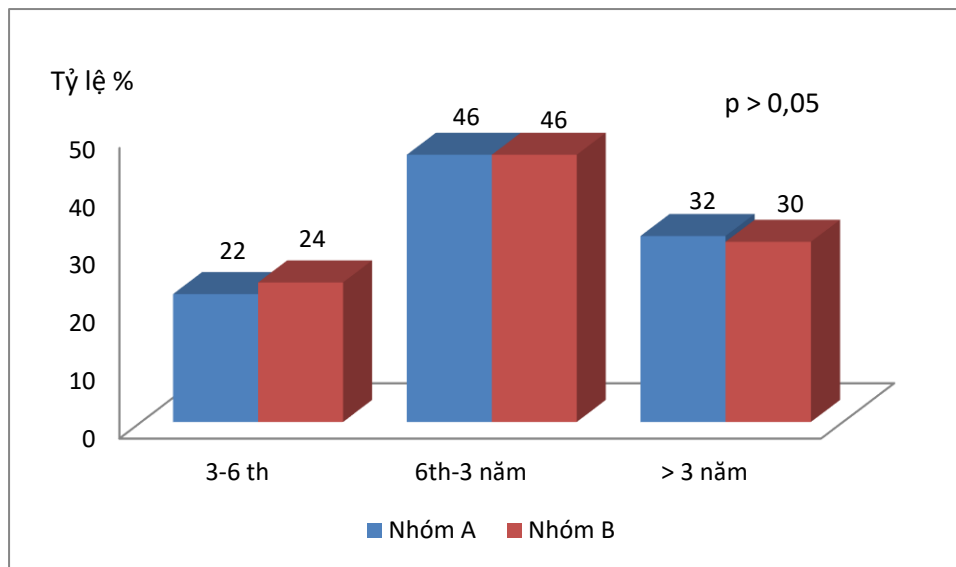
Kết quả thống kê về nghề nghiệp, thời gian mắc bệnh và một số yếu tố nguy cơ của các đối tượng trong 2 nhóm nghiên cứu được trình bày ở hình 3.9, 3.10 và 3.11.



Hình 3.9. Đặc điểm nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét:

Bệnh nhân hưu trí có tỷ lệ cao nhất 60,0% ở nhóm A và 62,0% ở nhóm B. Lao động chân tay chiếm tỷ lệ thấp nhất 10,0% ở nhóm A và 12,0% ở nhóm B. Lao động trí óc chiếm 30,0% ở nhóm A và 26,0% ở nhóm B. Phân bố nghề nghiệp của bệnh nhân ở 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.



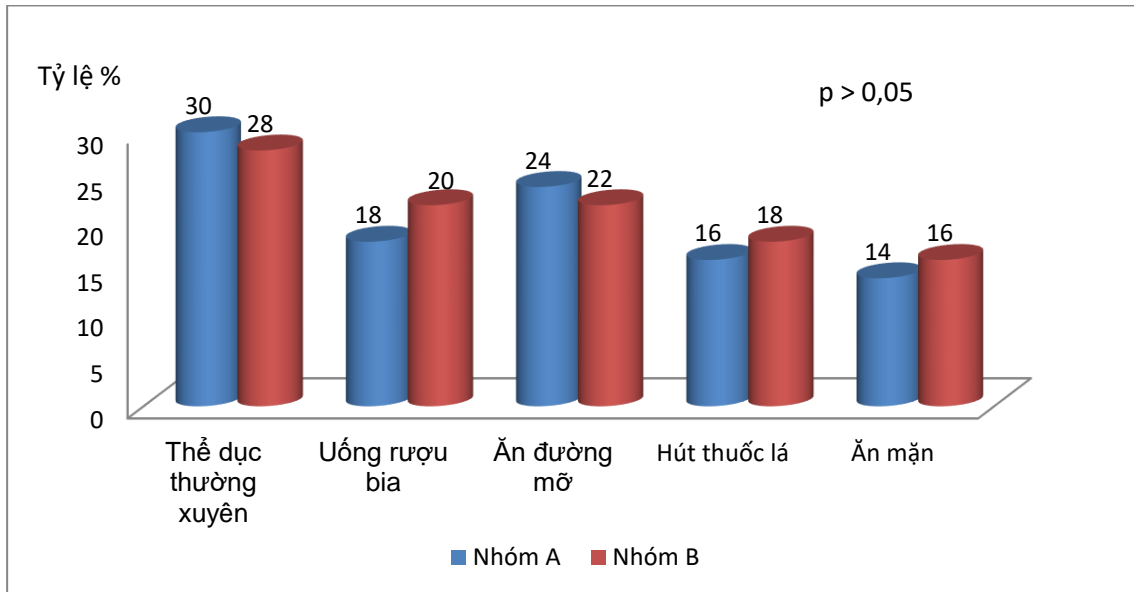
Hình 3.10. Biểu đồ thời gian mắc bệnh của bệnh nhân RLLPM

Nhận xét: Qua kết quả hình 3.10 cho thấy:

- Thời gian mắc bệnh từ 3 - 6 tháng:
 - Nhóm A: 11/50 bệnh nhân (22,0 %)
 - Nhóm B: 12/50 bệnh nhân (24,0%).
- Thời gian mắc bệnh 6 tháng - 3 năm:
 - Nhóm A: 23/50 bệnh nhân (46,0%)
 - Nhóm B: 23/50 bệnh nhân (46,0 %).
- Thời gian mắc bệnh trên 3 năm:
 - Nhóm A: 16/50 bệnh nhân (32,0%)
 - Nhóm B 15/50 bệnh nhân (30,0%).

Thời gian mắc bệnh của bệnh nhân ở 2 nhóm tương đương nhau sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.1.1. Một số yếu tố nguy cơ của 2 nhóm



Hình 3.11. Một số thói quen sinh hoạt của bệnh nhân RLLPM

Nhận xét:

Các yếu tố nguy cơ liên quan đến chuyển hoá lipid của bệnh nhân trước điều trị ở biểu đồ 3.11 cho thấy:

- Thói quen tập thể dục thường xuyên;
 - Nhóm A 15/50 (30 %)
 - Nhóm B là 14/50 (28%)
- Thói quen uống rượu bia:
 - Nhóm A 9/50 (18%)
 - Nhóm B 10/50 là 20%
- Ăn đường, mỡ nhóm A 12/50 (24%), nhóm B 11/50 (22%)
- Hút thuốc lá nhóm A là 8/50 (16 %). Nhóm B 9/50 (18%).
- Ăn mặn, mỳ chính nhóm A 7/50 (14%), nhóm B 8/50 (16%).

Sự khác biệt giữa 2 nhóm về một số thói quen sinh hoạt không có ý nghĩa thống kê: $p > 0,05$.

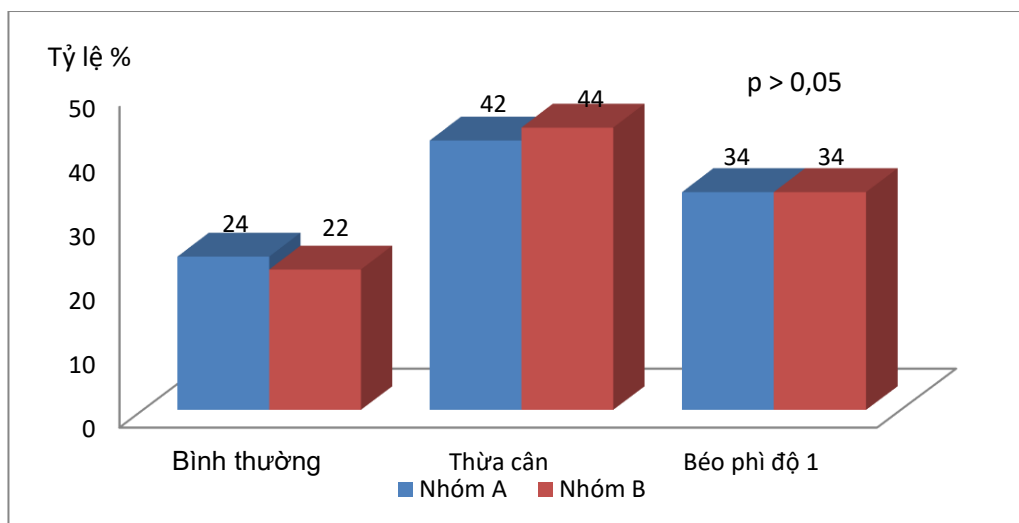
Kết quả thống kê về chiều cao, cân nặng, chỉ số BMI và huyết áp của các đối tượng trong 2 nhóm nghiên cứu trước khi điều trị được trình bày ở bảng 3.23 và phân loại theo chỉ số BMI được biểu hiện ở hình 3.12

Bảng 3.23. Các chỉ số chiều cao, cân nặng, BMI, huyết áp trước điều trị của 2 nhóm

Chỉ số	Nhóm A (n=50) $\bar{X} \pm SD$	Nhóm B (n=50) $\bar{X} \pm SD$	p
Chiều cao (cm)	1,58 \pm 0,07	1,59 \pm 0,07	$p > 0,05$
Cân nặng (kg)	61,48 \pm 8,91	61,60 \pm 9,08	$p > 0,05$
Chỉ số BMI	24,49 \pm 2,16	24,14 \pm 2,02	$p > 0,05$
Huyết áp TT(mmHg)	127,80 \pm 12,65	126,90 \pm 10,87	$p > 0,05$
Huyết áp TTr.(mmHg)	77,80 \pm 8,09	77,40 \pm 9,43	$p > 0,05$

Nhận xét:

Bảng 3.23 cho thấy chỉ số trung bình về chiều cao, cân nặng, BMI, huyết áp của 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.



Hình 3.12. Chỉ số BMI trước điều trị của 2 nhóm

Hình 3.12 cho thấy chỉ số BMI ở mức bình thường nhóm A là 24% (12/50). Nhóm B là 22% (11/50)

- Tỷ lệ dư cân nhóm A là 42% (21/50). Nhóm B là 44% (22/50)

- Tỷ lệ béo phì ở nhóm A là 34% (17/50). Nhóm B là 34% (17/50)

Sự phân bố bệnh nhân theo chỉ số BMI giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.2.1.2. Triệu chứng cận lâm sàng trước điều trị của 2 nhóm

Bảng 3.24. Chỉ số trung bình lipid máu trước điều trị của 2 nhóm

Chỉ số	Nhóm A (n= 50) $\bar{X} \pm SD$	Nhóm B (n=50) $\bar{X} \pm SD$	p
TC (mmol/l)	5,99 \pm 1,03	5,91 \pm 1,08	> 0,05
TG (mmol/l)	3,48 \pm 1,64	3,47 \pm 1,88	> 0,05
LDL- C(mmol/l)	4,05 \pm 1,09	4,03 \pm 0,85	> 0,05
HDL- C (mmol/l)	1,10 \pm 0,15	1,11 \pm 0,14	> 0,05
TC/HDL-C	5,52 \pm 1,10	5,39 \pm 1,01	> 0,05
LDL-C/HDL-C	3,72 \pm 1,11	3,67 \pm 0,80	> 0,05
Non - HDL-C	4,89 \pm 1,00	4,80 \pm 1,01	> 0,05

Nhận xét:

Bảng 3.24 cho thấy trị số trung bình các thành phần cholesterol, triglycerid, LDL-C, HDL-C, TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C, Non HDL-C trước điều trị của nhóm A và B, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.25. Phân loại rối loạn lipid máu của 2 nhóm

Đặc điểm	Nhóm A		Nhóm B	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Tăng CT máu đơn thuần	4	8,0	3	6,0
Tăng TG máu đơn thuần	13	26,0	12	24,0
Tăng lipid máu hỗn hợp	33	66,0	35	70,0
p	p > 0,05			

Nhận xét: Bảng 3.25 cho thấy: Tỷ lệ tăng thành phần lipid máu 2 nhóm A và B. Trong đó tỷ lệ tăng lipid máu hỗn hợp chiếm tỷ lệ cao nhất 66,0% ở nhóm A và nhóm B là 70,0%. Tăng TG máu đơn thuần nhóm A: 26,0% và nhóm B: 24,0%. Tăng CT đơn thuần nhóm A: 8,0% và nhóm B: 6,0%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê p > 0,05.

Bảng 3.26. Liên quan giữa huyết áp và chỉ số lipid

Chỉ số lipid máu	Nhóm tăng huyết áp (n = 43)	Nhóm huyết áp bình thường (n = 57)	p
TC (mmol/l)	6,08 ± 1,21	5,85 ± 0,90	> 0,05
TG (mmol/l)	3,46 ± 1,89	3,49 ± 1,84	> 0,05
LDL- C (mmol/l)	4,15 ± 1,13	3,95 ± 0,83	> 0,05
HDL- C (mmol/l)	1,10 ± 0,16	1,10 ± 0,43	> 0,05
TC/HDL-C	5,56 ± 1,15	5,37 ± 0,96	> 0,05
LDL-C/HDL-C	3,78 ± 1,06	3,64 ± 0,88	> 0,05

Nhận xét: Bảng 3.26 cho thấy bệnh nhân tăng huyết áp và tiền tăng huyết áp có trị số trung bình TC, TG, LDL- C có xu hướng cao hơn nhóm không tăng huyết áp, nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê p > 0,05. Trị số trung

bình HDL- C. TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.27. Chỉ số huyết học trước điều trị của 2 nhóm

Chỉ số	Nhóm A (n = 50) $\bar{X} \pm SD$	Nhóm B (n =50) $\bar{X} \pm SD$	p
Bạch cầu (g/l)	6,68 \pm 1,64	7,02 \pm 1,87	p > 0,05
Hồng cầu (T/l)	4,61 \pm 0,35	4,62 \pm 0,49	p > 0,05
Hb (g/dl)	13,84 \pm 1,35	13,41 \pm 1,43	P > 0,05
Tiểu cầu (g/l)	242,40 \pm 52,8	254,04 \pm 56,47	P > 0,05

Nhận xét: Bảng 3.27 cho thấy: Trị số trung bình các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, huyết sắc tố, tiểu cầu giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.28. Chỉ số sinh hóa trước điều trị của 2 nhóm

Chỉ số	Nhóm A (n = 50) $\bar{X} \pm SD$	Nhóm B (n =50) $\bar{X} \pm SD$	p
Ure (mmo/l)	4,87 \pm 1,12	4,89 \pm 1,02	p > 0,05
Creatinin (μ mol/l)	84,39 \pm 14,68	84,86 \pm 11,05	p > 0,05
Glucose (mmol/l)	6,12 \pm 1,13	5,92 \pm 1,26	P > 0,05
ALT (UI/l)	25,82 \pm 11,47	28,14 \pm 14,53	p > 0,05
AST(UI/l)	28,57 \pm 7,87	28,10 \pm 7,73	p > 0,05
Bilirubin (μ mol/l)	11,08 \pm 4,02	11,54 \pm 3,67	p > 0,05

Nhận xét: Bảng 3.28 cho thấy chỉ số sinh hóa trước điều trị của 2 nhóm, các chỉ số Ure, Creatinin, Glucose, ALT, AST, Bilirubin giữa 2 nhóm tương đương nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.2.2. Tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu:

3.2.2.1. Kết quả thay đổi triệu chứng lâm sàng sau điều trị của 2 nhóm:

Kết quả theo dõi sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng theo YHCT của 2 nhóm sau 60 ngày điều trị được trình bày ở bảng 3.29.

Bảng 3.29. Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng theo YHCT sau điều trị của 2 nhóm

Triệu chứng	Nhóm A				Nhóm B			
	D ₀ n=50	D ₆₀			D ₀ n =50	D ₆₀		
		Hết	Giảm	Không đổi		Hết	Giảm	Không đổi
Nặng nề	30 60,0%	19/30 63,3%	7/30 23,3%	4/30 13,3%	32 64%	19/32 59,3%	10/32 31,3%	3/32 9,3%
Đầy chướng	27 54%	15/27 55,6%	8/27 29,6%	4/27 14,8%	27 54%	14/27 51,9%	9/27 33,3%	4/27 14,8
Chóng mặt	28 56%	15/28 53,6%	10/28 35,7%	3/28 10,7%	27 54%	16/27 59,3%	9/27 33,3%	2/27 7,4%
Mệt mỏi	35 70 %	25/35 71,4%	5/35 14,3%	5/35 14,3%	36 72%	21/36 58,3%	10/36 27,7%	5/36 13,9%
Đại tiện nát	19 38%	11/19 57,9%	5/19 26,3%	3/19 15,8%	18 36%	12/18 66,7%	4/18 22,2%	2/18 11,1%
Chân tay lạnh	36 72 %	30/36 83,3%	4/36 11,1%	2/36 5,6%	36 72%	30/36 83,3%	3/36 8,3%	3/36 8,3%
Lưỡi bệu nhót	41 82 %	29/41 70,7%	9/41 21,9%	3/41 7,3%	40 80%	30/40 75,0	5/40 12,5%	5/40 12,5%
Mạch hoạt	30 60 %	22/30 73,3%	5/30 6,7%	3/30 10,0%	32 64%	23/32 71,8%	6/32 18,8%	3/32 9,3%
Tổng	246	166	53	27	248	165	56	27
p	< 0,05				< 0,05			

Bảng 3.29 cho thấy một số triệu chứng của chứng tỳ hư đàm thấp như mệt mỏi, cơ thể nặng nề, đầy chướng, đại tiện nát... của bệnh nhân sau điều trị được cải thiện rõ rệt ở cả 2 nhóm, sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Sự cải thiện triệu chứng sau điều trị của 2 nhóm tương đương nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.30. Sự thay đổi chỉ số BMI sau điều trị của 2 nhóm

Thời điểm	Nhóm A (n= 50) $\bar{X} \pm SD$	Nhóm B (n=50) $\bar{X} \pm SD$	p
D ₀	24,49 ± 2,16	24,14 ± 2,02	> 0,05
D ₃₀	24,46 ± 2,10	24,13 ± 2,03	> 0,05
D ₆₀	24,43 ± 2,06	24,09 ± 2,02	> 0,05
p	> 0,05		

Nhận xét: Bảng 3.30 cho thấy sau 30 ngày và 60 ngày điều trị chỉ số trung bình BMI của 2 nhóm có xu hướng giảm nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$

Bảng 3.31. Thay đổi huyết áp của bệnh nhân sau điều trị

Chỉ số	Thời điểm	Nhóm A (n= 50) $\bar{X} \pm SD$	Nhóm B (n=50) $\bar{X} \pm SD$	p
HA tt (mmHg)	D ₀	127,8 ± 12,66	126,9 ± 10,87	> 0,05
	D ₃₀	126,2 ± 11,71	126,7 ± 10,13	
	D ₆₀	125,3 ± 13,86	126,7 ± 9,98	
HAttr (mmHg)	D ₀	77,8 ± 8,09	77,4 ± 9,43	> 0,05
	D ₃₀	77,2 ± 8,02	76,9 ± 8,91	
	D ₆₀	76,7 ± 7,53	76,6 ± 8,71	
p		> 0,05		

Nhận xét: Huyết áp của 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu sau điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.2.2.2. Kết quả thay đổi các chỉ số lipid máu sau điều trị của 2 nhóm

Sự thay đổi các chỉ số Cholesterol toàn phần, Triglycerid, LDL-C của 2 nhóm sau điều trị được trình bày ở bảng 3.32, 3.33, 3.34.

Bảng 3.32. Thay đổi cholesterol toàn phần (mmol/l) sau điều trị của 2 nhóm

Nhóm	Ngày	$\bar{X} \pm SD$	Mức giảm (%)	p ₀₋₃₀	p ₀₋₆₀	p _{A-B}
Nhóm A	D ₀	5,99 ± 1,03		< 0,01	< 0,001	> 0,05
	D ₃₀	5,30 ± 1,03	11,51			
	D ₆₀	4,58 ± 0,84	23,53			
Nhóm B	D ₀	5,91 ± 1,08		< 0,01	< 0,001	
	D ₃₀	5,12 ± 0,91	13,36			
	D ₆₀	4,72 ± 0,80	20,13			

Nhận xét: Sau 30 ngày và 60 ngày điều trị nồng độ cholesterol giảm rõ rệt ở cả 2 nhóm so với trước điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Mức độ giảm nồng độ cholesterol ở nhóm A tương đương nhóm B, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.33. Sự thay đổi của TG (mmol/l) sau điều trị của 2 nhóm

Nhóm	Ngày	$\bar{X} \pm SD$	Mức giảm (%)	p ₀₋₃₀	p ₀₋₆₀	p _{A-B}
Nhóm A	D ₀	3,48 ± 1,64		< 0,01	< 0,001	> 0,05
	D ₃₀	2,96 ± 1,82	14,94			
	D ₆₀	2,65 ± 1,79	23,85			
Nhóm B	D ₀	3,47 ± 1,88		< 0,01	< 0,001	
	D ₃₀	3,10 ± 1,72	13,25			
	D ₆₀	2,77 ± 1,63	20,17			

Nhận xét: Sau 30 ngày và 60 ngày điều trị nồng độ Triglycerid giảm rõ rệt ở cả 2 nhóm so với trước điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Mức độ giảm nồng độ triglycerid ở nhóm A có xu hướng cao hơn nhóm B, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.34. Sự thay đổi của LDL-C (mmol/l) của 2 nhóm sau điều trị

Nhóm	Ngày	$\bar{X} \pm SD$	Mức giảm(%)	P ₀₋₃₀	P ₀₋₆₀	P _{A-B}
Nhóm A n = 50	D ₀	4,05 ± 1,09				> 0,05
	D ₃₀	3,45 ± 0,91	14,81	< 0,05	< 0,001	
	D ₆₀	2,72 ± 0,79	32,83			
Nhóm B n = 50	D ₀	4,02 ± 0,85			< 0,001	
	D ₃₀	2,95 ± 0,96	26,61	< 0,01		
	D ₆₀	2,81 ± 0,86	30,09			

Nhận xét: Sau 30 ngày và 60 ngày điều trị nồng độ LDL-C của nhóm A giảm rõ rệt so với trước điều trị sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ và $p < 0,001$. Sau 30 ngày: Mức độ giảm nồng độ LDL-C ở nhóm B có xu hướng giảm nhiều hơn nhóm A, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$. Sau 60 ngày điều trị nồng độ LDL-C giảm ở cả 2 nhóm so với trước điều trị $p < 0,001$. Sự khác biệt sau điều trị giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.35. Sự thay đổi của HDL - C (mmol/l) sau điều trị của 2 nhóm

Nhóm	Ngày	$\bar{X} \pm SD$	Mức tăng (%)	p ₀₋₃₀	p ₀₋₆₀	p _{A-B}
Nhóm A n = 50	D ₀	1,10 ± 0,16				< 0,05
	D ₃₀	1,22 ± 0,18	10,91	< 0,05	< 0,05	
	D ₆₀	1,23 ± 0,21	11,82			
Nhóm B n = 50	D ₀	1,11 ± 0,14			> 0,05	
	D ₃₀	1,14 ± 0,12	2,7	> 0,05		
	D ₆₀	1,15 ± 0,15	3,6			

Nhận xét: Sau 30 ngày và 60 ngày điều trị nồng độ HDL-C tăng ở nhóm A so với trước điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Nồng độ HDL-C ở nhóm B có xu hướng tăng cao hơn so với trước điều trị, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.36. Thay đổi chỉ số TC/HDL-C của 2 nhóm

Nhóm	Ngày	$\bar{X} \pm SD$	Mức giảm (%)	p ₀₋₃₀	p ₀₋₆₀	p _{A-B}
Nhóm A n = 50	D ₀	5,52 ± 1,10		< 0,05	< 0,001	> 0,05
	D ₃₀	4,65 ± 1,03	17,0			
	D ₆₀	3,79 ± 0,82	31,3			
Nhóm B n = 50	D ₀	5,39 ± 1,01		< 0,05	< 0,001	
	D ₃₀	4,55 ± 0,99	15,58			
	D ₆₀	4,17 ± 0,93	22,07			

Nhận xét: Sau 30 ngày và 60 ngày điều trị chỉ số TC/HDL-C giảm rõ rệt ở cả 2 nhóm so với trước điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Nồng độ TC/HDL-C ở nhóm A có xu hướng giảm hơn nhóm B nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.37. Thay đổi chỉ số LDL-C/HDL-C của 2 nhóm

Nhóm	Ngày	$\bar{X} \pm SD$	Mức giảm (%)	p ₀₋₃₀	p ₀₋₆₀	p _{A-B}
Nhóm A n = 50	D ₀	3,72 ± 1,11		< 0,01	< 0,001	> 0,05
	D ₃₀	3,03 ± 0,88	19,62			
	D ₆₀	2,26 ± 0,73	34,67			
Nhóm B n = 50	D ₀	3,67 ± 0,80		< 0,01	< 0,001	
	D ₃₀	2,63 ± 1,06	28,14			
	D ₆₀	2,46 ± 0,72	32,97			

Nhận xét: Sau 30 ngày và 60 ngày điều trị chỉ số LDL-C/HDL-C giảm rõ rệt ở nhóm A và nhóm B so với trước điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Sau 60 ngày điều trị sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

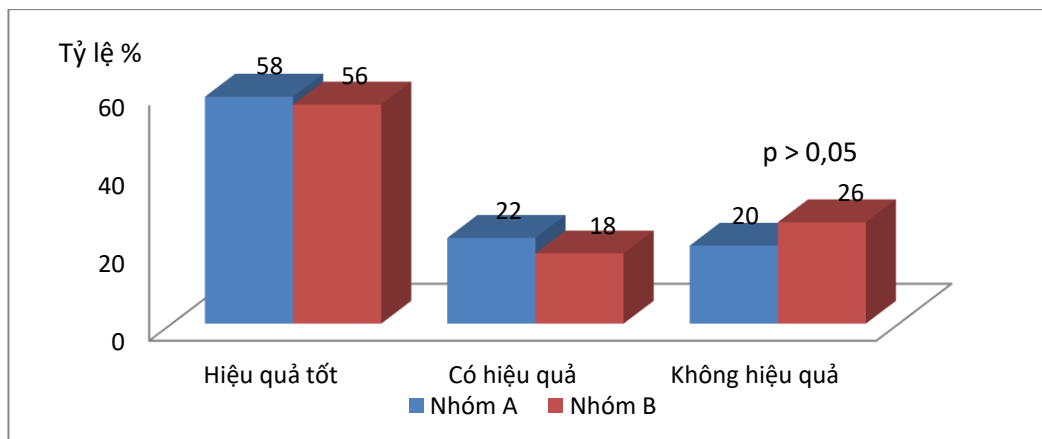
Bảng 3.38. Thay đổi chỉ số non- HDL-C (mmo/l) của 2 nhóm

Nhóm	Ngày	$\bar{X} \pm SD$	Mức giảm (%)	p_{0-30}	p_{0-60}	p_{A-B}
Nhóm A n = 50	D ₀	4,89 ± 1,00		< 0,05	< 0,001	> 0,05
	D ₃₀	4,15 ± 1,01	15,13			
	D ₆₀	3,35 ± 0,82	31,49			
Nhóm B n = 50	D ₀	4,80 ± 1,04		< 0,05	< 0,001	
	D ₃₀	3,98 ± 0,93	17,08			
	D ₆₀	3,55 ± 0,83	26,04			

Nhận xét: Sau 30 ngày và 60 ngày điều trị chỉ số non- HDL-C giảm rõ rệt ở 2 nhóm so với trước điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ và $p < 0,001$. Nồng độ non - HDL-C sau điều trị giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.2.2.3. Hiệu quả điều trị RLLPM theo tiêu chuẩn nghiên cứu lâm sàng:

Đánh giá hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu theo chỉ tiêu của YHHĐ được trình bày ở hình 3.13.

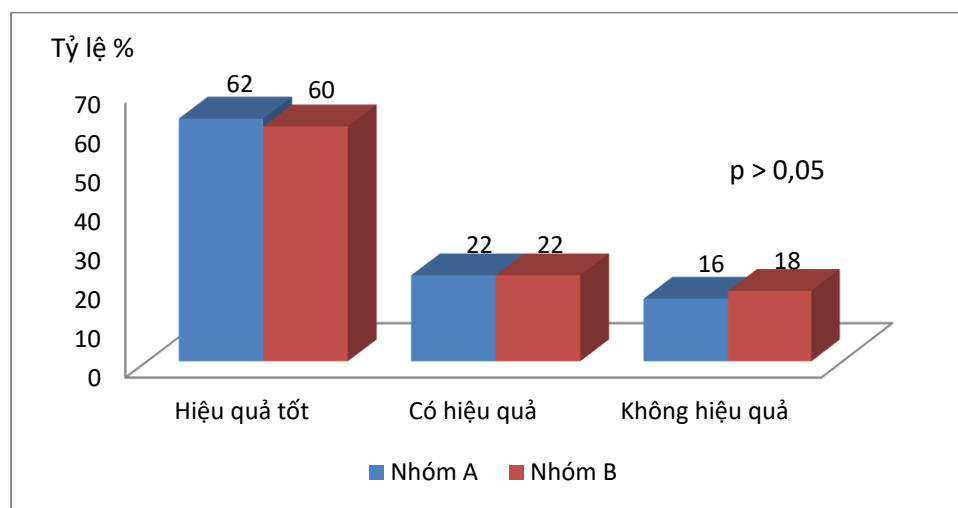


Hình 3.13. Hiệu quả điều trị theo YHHĐ

Nhận xét: Hình 3.13 cho thấy:

Hiệu quả điều trị theo YHHD ở nhóm A tốt 58,0% và có hiệu quả chiếm 22,0 %, không hiệu quả 20,0%. Nhóm B hiệu quả tốt 56,0%, có hiệu quả 18,0%, không hiệu quả 26,0%. Sự khác biệt kết quả sau điều trị giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Kết quả đánh giá hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu theo chỉ tiêu của YHCT được trình bày ở hình 3.14



Hình 3.14. Hiệu quả điều trị theo YHCT

Nhận xét:

Hiệu quả điều trị theo YHCT ở nhóm A tốt 62,0% và có hiệu quả chiếm 22,0 %. Không hiệu quả 16,0%. Nhóm B hiệu quả tốt 60,0 %, Có hiệu quả 22,0%, không hiệu quả 18,0%. Sự khác biệt kết quả sau điều trị giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.2.4. Một số yếu tố liên quan đến hội chứng RLLPM của 2 nhóm

Kết quả đánh giá hiệu quả điều trị ở bệnh nhân có tăng huyết áp và không tăng huyết áp được trình bày ở bảng 3.39.

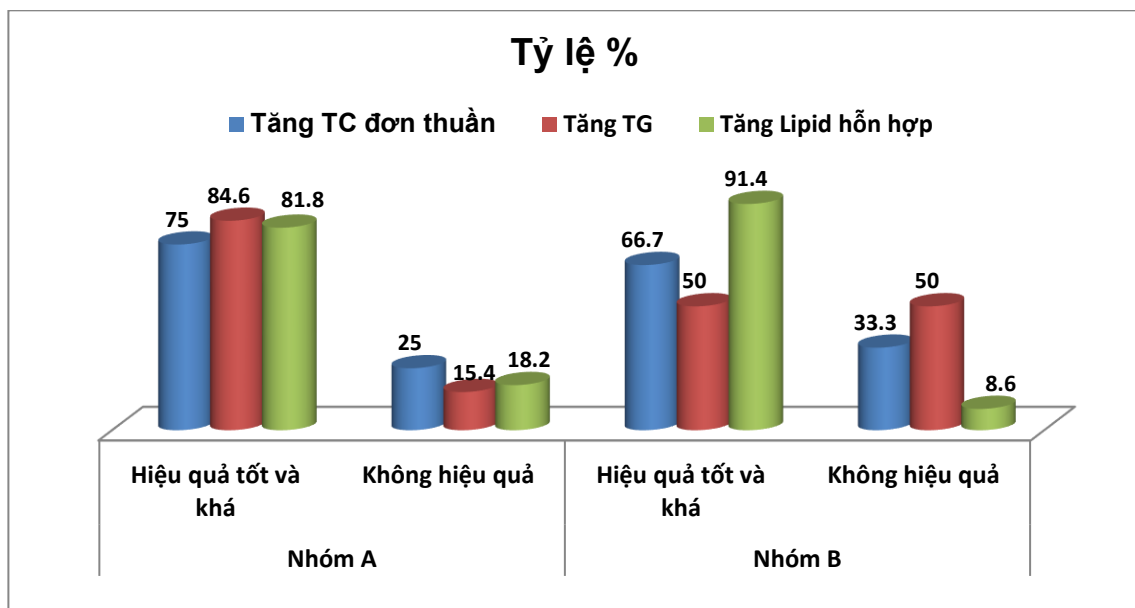
Bảng 3.39. Mối liên quan đến tăng huyết áp và hiệu quả điều trị

Huyết áp	Mức độ	Nhóm A n = 50		Nhóm B n = 50		p
		n	%	n	%	
Không tăng	Hiệu quả tốt và khá	23	85,18	24	80,0	> 0,05
	Không hiệu quả	4	14,82	6	20,0	> 0,05
	Tổng	27	100	30	100	
Có tăng	Hiệu quả tốt và khá	17	73,91	14	70,0	> 0,05
	Không hiệu quả	6	26,09	6	30,0	> 0,05
	Tổng	23	100	20	100	
		p > 0,05				

Nhận xét: Nhóm A không tăng huyết áp đạt hiệu quả tốt và khá là 85,18%, không hiệu quả là 14,82%, nhóm B hiệu quả tốt và khá là 80,0% và không hiệu quả là 20,0% sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

- Nhóm A có tăng huyết áp đạt hiệu quả tốt và khá là 73,91%, không hiệu quả là 26,09%, nhóm B hiệu quả tốt và khá là 70,0%, không hiệu quả là 30,0%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm về hiệu quả điều trị không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Đánh giá tác dụng của thuốc đối với các thành phần lipid máu của 2 nhóm được trình bày ở hình 3.15

**Hình 3.15. Biểu đồ tác dụng của thuốc trên các thành phần lipid máu**

Nhận xét:

- Nhóm A có hiệu quả tốt và khá với nhóm tăng TC đơn thuần là 75,0% và TG đơn thuần là 84,6%. Tăng Lipid máu hỗn hợp là 84,8%.

- Nhóm B có tác dụng tốt và khá với tăng lipid máu hỗn hợp là 91,4% và tăng TC đơn thuần là 66,7%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê

- Đối với tăng TG nhóm B tác dụng tốt và khá là 50,0%, nhóm A là 84,6%. Sự khác biệt này giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3.2.3. Tác dụng không mong muốn:

3.2.3.1. Sự thay đổi các chỉ số huyết học và sinh hóa sau điều trị

Kết quả theo dõi sự thay đổi các chỉ số huyết học và sinh hóa của 2 nhóm sau điều trị được trình bày ở bảng 3.40 và 3.41.

Bảng 3.40. Thay đổi chỉ số huyết học trước và sau điều trị của 2 nhóm

Chỉ số	Nhóm A (n = 50) $\bar{X} \pm SD$			Nhóm B (n = 50) $\bar{X} \pm SD$		
	D ₀	D ₆₀	p	D ₀	D ₆₀	p
Bạch cầu (g/l)	6,68 ±1,64	6,35 ± 1,30	p > 0,05	7,02±1,87	6,42±1,37	p > 0,05
Hồng cầu (T/l)	4,61 ± 0,35	4,60 ± 0,41	p > 0,05	4,62±0,49	4,57±0,40	p > 0,05
Hb (g/dl)	13,84 ± 1,35	13,80 ± 1,12	p > 0,05	13,41±1,43	13,50±1,51	P > 0,05
Tiểu cầu (g/l)	242,40 ± 52,8	250,80 ± 45,0	p > 0,05	254,04 ± 56,47	248,40 ± 46,59	P > 0,05
p	P > 0,05					

Nhận xét:

Các chỉ số bạch cầu, hồng cầu, huyết sắc tố và tiểu cầu của nhóm A và nhóm B được so sánh trước và sau điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p >$

0,05. Các chỉ số này được so sánh giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.41. Thay đổi chỉ số sinh hoá trước và sau điều trị của 2 nhóm

Chỉ số	Nhóm A (n = 50)			Nhóm B (n =50)		
	$\bar{X} \pm SD$			$\bar{X} \pm SD$		
	D ₀	D ₆₀	p	D ₀	D ₆₀	p
Ure (mmo/l)	4,87 ± 1,12	5,01 ±1,32	> 0,05	4,89 ±1,02	4,92 ±1,11	> 0,05
Creatinin (µmol/l)	84,39 ±14,68	85,70 ±12,08	> 0,05	84,86 ± 11,05	84,29 ±10,18	> 0,05
Glucose (mmol/l)	6,12 ± 1,13	5,63 ± 0,98	> 0,05	5,92 ± 1,26	5,89 ± 1,04	> 0,05
ALT (UI/l)	25,82 ± 11,47	26,38 ± 7,60	> 0,05	28,14 ± 14,53	28,85 ±10,65	> 0,05
AST(UI/l)	28,57 ± 7,87	29,06 ± 5,81	> 0,05	28,10 ± 7,73	31,02 ± 7,19	> 0,05
Bilirubin (µmol/l)	11,08 ± 4,02	10,99 ± 3,36	> 0,05	11,54 ± 3,67	10,84 ± 3,46	> 0,05
	$p > 0,05$					

Nhận xét:

Sau 60 ngày uống thuốc Glucose máu nhóm A giảm 8,0% so với trước điều trị, nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Nồng độ Glucose nhóm B ít biến động sự khác biệt so với trước điều trị không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Hoạt độ enzym AST ở nhóm B sau điều trị có xu hướng tăng hơn so với trước điều trị, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Ở nhóm A enzym này thay đổi trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Các chỉ số khác: Ure, creatinin, ALT, bilirubin thay đổi sau điều trị của 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa so với trước điều trị.

3.2.3.2. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng:

Bảng 3.42. Một số tác dụng không mong muốn

Triệu chứng	Nhóm A n=50		Nhóm B n= 50		Tổng n = 100	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
Đau cơ	0	0	0	0	0	0
Mệt mỏi	0	0	2	4	2	2
Sản ngứa	0	0	0	0	0	0
Ăn kém	0	0	1	2	1	1
Đầy bụng	0	0	0	0	0	0
Tiêu chảy	0	0	0	0	0	0
Táo bón	0	0	0	0	0	0

Sau 60 ngày uống thuốc nhóm A không có bệnh nhân nào bị sản ngứa, mệt mỏi, đau đầu, đầy bụng, khó tiêu, táo bón, rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn hoặc suy giảm tình dục. Không có bệnh nhân nào than phiền về biểu hiện bất thường khác khi uống thuốc. Nhóm B có 2 bệnh nhân xuất hiện mệt mỏi, 1 bệnh nhân cảm giác ăn không ngon miệng. Ngoài ra chúng tôi chưa nhận thấy tác dụng không mong muốn nào khác.

Như vậy chưa phát hiện được tác dụng không mong muốn của viên nang cứng Vinatan trên lâm sàng và cận lâm sàng.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. THÀNH PHẦN VIÊN NANG CỨNG VINATAN TRONG ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG RỐI LOẠN LIPID MÁU :

Sở dĩ chúng tôi chọn Polyphenol chè xanh và cao khô giảo cổ lam là thành phần chính của viên nang cứng Vinatan vì :

Polyphenol chè xanh có tác dụng trên sự oxy hóa lipoprotein và ảnh hưởng đến nồng độ cholesterol huyết tương ở chuột đã được nhiều tác giả nghiên cứu. Cơ chế giảm cholesterol máu của polyphenol chè xanh có thể do sự ức chế hấp thu cholesterol và acid mật ở ruột không phải do tác dụng ức chế tổng hợp cholesterol. Cơ chế giảm triglycerid của polyphenol chè xanh được cho rằng do ức chế hấp thu lipid từ thức ăn và tăng cường quá trình thủy phân TG thành acid béo tự do để oxy hóa [100]. Bột polyphenol chè xanh có tác dụng hạn chế rối loạn chuyển hóa lipid và peroxy hóa lipid thông qua các chỉ số TG,TC, LDL-C và MDA huyết tương [37]. Tăng mức tiêu thụ chè xanh sẽ làm giảm nồng độ cholesterol, TG, LDL-C và tăng nồng độ HDL-C huyết thanh, giảm hàm lượng lipid peroxid ở người [101].

Polyphenol chè xanh thuộc nhóm các flavonoid tự nhiên có hoạt tính chống oxy hóa. Cơ chế hoạt động của các catechin chè xanh là cơ chế chống oxy hóa chung của các polyphenol. Tác dụng triệt tiêu gốc tự do của chúng thể hiện ở một số tính chất như : dạng khử phản ứng với gốc tự do, dạng oxy hóa có thể chuyển thành dạng lưỡng gốc, đặc biệt dạng oxy hóa và dạng khử có thể phản ứng với nhau tạo gốc semiquinon, các gốc này rất bền, tồn tại lâu và không độc nên chúng là chất trung hòa gốc tự do rất tốt. Các polyphenol có khả năng biến các gốc tự do hoạt động thành các gốc trơ, vì vậy được gọi là các tác nhân thu dọn gốc tự do độc hại để bảo vệ cơ thể [81]. Các polyphenol còn có khả năng tạo phức với ion

sắt hoặc đồng làm mất khả năng xúc tác của ion này trong phản ứng Fenton, là phản ứng tạo nên 2 dạng oxy hoạt động rất độc cho cơ thể là gốc hydroxyl và oxy đơn bội [102].

Lá chè xanh có thành phần hóa học gồm : Polyphenol, cafein, acid amin, vitamin, carbohydrat và yếu tố vi lượng. Thành phần chiếm tỷ lệ nhiều nhất là carbohydrat và protein hầu như không tan trong nước nóng. Polyphenol, cafein hòa tan được trong nước nóng tạo nên hương vị của nước chè [103]. Để phòng một số bệnh cho người lớn tuổi người ta đã sử dụng polyphenol chè xanh đã loại bỏ cafein và một số chất khác.

Trong chè xanh polyphenol chiếm khoảng 6-16% trọng lượng khô của của lá chè, chất này có nhiều phương pháp chiết xuất khác nhau như ngâm vào nước nóng hoặc chiết xuất với ethyl acetate [81]. Polyphenol chè xanh gồm có catechin và các dẫn xuất, hàm lượng các catechin này khác nhau tùy theo mùa thu hoạch và loại chè. Theo Phạm Thiện Ngọc [37] bột polyphenol chè xanh được chiết xuất theo quy trình của Taiyo Kagaku (Nhật Bản) cho kết quả : 500mg bột chè xanh :

- Cafein chiếm 7,91%.

- Polyphenol toàn phần chiếm 57,13% trong đó :

Gallic acid (GA) : 0,73%

Galocatechin (GC) : 11,4%

Epigallocatechin (EGC) : 7,19%

Epigallocatechin Gallate (EGCg) : 19,92%

Catechin(C) : 4,68%

Galocatechin Gallate (GCg) : 5,53%

Epicatechin Gallate (ECg) : 4,2%.

Catechin chè xanh khi kết hợp với gốc tự do, các catechin chuyển từ dạng khử sang dạng oxy hóa và làm mất hoạt tính của các gốc tự do này.

- Giảo cổ lam thuộc chi *Gynostemma Blume* [80] có 5 loài nhưng đa số các nghiên cứu tập trung trên loài *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb) Makino.

Gynostemma pentaphyllum (Thunb) Makino gọi là Giảo cổ lam, Thất diệp đờm, Cổ yêm, Thư tràng 5 lá, Ngũ diệp sâm, cây Trường sinh.

Nhiều tài liệu nghiên cứu dịch chiết của cây *Gynostemma pentaphyllum* cho thấy cây này có tác dụng giảm lipid máu, ức chế và phòng tế bào phát triển thành ung thư. Dịch chiết còn có tác dụng chống lão hóa, điều hòa hệ thần kinh trung ương, chống viêm giảm đau, chống loét dạ dày, đái tháo đường, tăng huyết áp,.

Giảo cổ lam có thành phần hóa học gồm saponin, flavonoid, quercetin, acid amin, rutin, sterol,.. Một số tác giả cho rằng khả năng hạn chế rối loạn lipid máu của giảo cổ lam có thể nhờ saponin trong dược liệu vì saponin có khả năng tạo phức với cholesterol ở ruột cản trở tái hấp thu [104].

Nghiên cứu trên thực nghiệm ở chuột nhắt trắng và chuột cống dùng gypenosid liều 200mg/kg đã gây giảm cholesterol toàn phần, lipoprotein tỷ trọng thấp và lipoprotein tỷ trọng rất thấp. Còn lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và tỷ lệ HDL/LDL đều tăng.[105]

Khi nuôi chuột cống Wista bằng thức ăn có lượng đường và chất béo cao, sau 7 tuần điều trị bằng gypenosid toàn phần liều 100mg/kg tt. Kết quả giảm cholesterol 32,0% và triglycerid 34,0%. Nhóm được điều trị gypenosid liều 500mg/kgtt cho thấy lượng cholesterol toàn phần và triglycerid đã giảm tương đương như chuột bình thường, lượng lipid peroxid trong huyết tương và gan cũng giảm rõ rệt [106].

Trong tăng lipid máu ở chuột nhắt, gypenosid với liều 300mg/kg tt làm giảm 12,0% cholesterol và 39,1% triglyceride. Dùng cho chim cút Gypenosid liều 400mg/kg tt làm giảm 33,2% cholesterol, 44,2% TG và 48,3% LDL. Lượng HDL tăng 6,3% [107].

Trong điều trị tăng lipid máu ở chuột nhất liều gypenosid 700mg/kgtt làm giảm 60,7,2% cholesterol, 41,3% TG và 37,8% β – lipoprotein huyết tương. Lượng HDL tăng 50,6% [108].

G. pentaphyllum (thunb) Makino đã được nghiên cứu trên lâm sàng điều trị rối loạn chuyển hóa lipid tại một số bệnh viện ở Trung Quốc, thử nghiệm với 94 bệnh nhân rối loạn lipid máu, sau 8 tuần điều trị bằng gypenosid lượng cholesterol toàn phần giảm 6,7%, triglycerid giảm 12,8 %, LDL-C giảm 8,3%, tăng HDL-C 8,4% [109].

Một nghiên cứu lâm sàng thực hiện trên bệnh nhân tăng lipid máu, dùng gypenosid dạng viên nén với liều 120mg/ngày trong 120 ngày. Kết quả lượng TC máu giảm 17,2%, TG giảm 37,8% ở bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid [110].

Với những đặc tính ưu việt như vậy chúng tôi đã chọn kết hợp polyphenol chè xanh và cao khô giáo cỏ lam là thành phần của viên nang cứng Vinatan, với hy vọng chế phẩm này có thể tăng tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu.

4.2. TÍNH AN TOÀN CỦA VIÊN NANG CỨNG VINATAN

Viên nang cứng Vinatan gồm 2 dược liệu Giáo cỏ lam và Chè xanh. Chè xanh là loại thức uống đã được dùng nhiều đời nay ở Việt nam cũng như trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu về chè xanh là thức uống có lợi cho sức khỏe, y học cổ truyền Trung Quốc đã cho rằng chè xanh có tác dụng tiêu hóa thức ăn có nhiều chất béo, nước chè làm sạch miệng, tinh thần minh mẫn, giữ cho vóc dáng thon thả, giảm béo, giảm viêm, giải độc, lợi tiểu. Một số bài thuốc Trung y dùng chè để chữa kiết lỵ, nung mủ [37].

Giáo cỏ lam là dược liệu đã được nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn trên thực nghiệm cho kết quả: Khi thử độc tính cấp bằng đường uống với liều 50g/kg thể trọng chuột không thấy có biểu hiện ngộ độc trên chuột thí nghiệm trong thời gian theo dõi [75]. Thử độc tính bán trường diễn trên thỏ với liều uống 3g/kg/ngày, Giáo cỏ lam không ảnh hưởng đến chức năng tạo máu, các

chỉ số sinh hóa của gan, thận và các tổ chức gan, thận [75]. Tuy nhiên khi sử dụng 2 hay nhiều loại dược liệu kết hợp với nhau chúng có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng chữa bệnh hoặc gây ra những tác dụng không mong muốn cho người dùng. Để làm rõ vấn đề này chúng tôi tiến hành thử độc tính cấp và bán trường diễn trước khi đánh giá tác dụng điều chỉnh RLLP máu của Vinatan trên lâm sàng.

Độc tính cấp của viên nang cứng Vinatan trên chuột nhắt trắng:

Mục đích nghiên cứu độc tính cấp của thuốc trên động vật thí nghiệm là xác định liều chết trung bình LD₅₀, từ đó sẽ có phương hướng dùng liều thí nghiệm dược lý một cách đúng đắn. Liều LD₅₀ và liều có tác dụng dược lý trên động vật thí nghiệm là một trong những cơ sở để suy ra liều dùng điều trị ở người [89].

Để xác định độc tính cấp chúng tôi cho chuột uống thuốc thử viên nang cứng Vinatan với liều tăng dần trong cùng một thể tích để 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 thuốc. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Kết quả:

- Viên nang cứng Vinatan không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 75 ml/kg dung dịch đậm đặc, tương đương 25gam/kg ở chuột sau 7 ngày theo dõi. Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng của viên nang cứng Vinatan bằng đường uống. Vinatan với liều gấp 34,72 lần liều tối đa dự định dùng trên người không có độc tính cấp. Như vậy khi kết hợp polyphenol chè xanh và cao khô giảo cổ lam không có bất kỳ một biểu hiện ngộ độc khác thường và cũng không xác định được liều chết trung bình trên chuột nhắt trắng.

Độc tính bán trường diễn của viên nang cứng Vinatan trên chuột cống trắng:

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn chúng tôi đánh giá trên 3 lô chuột, mỗi lô 10 con.

Lô chứng sinh học uống nước cất 1ml/100g/ngày, lô trị luông Vinatan liều 0,36g/kg/ngày, lô trị 2 uống Vinatan liều 1,080g/kg/ngày. Chuột được uống trong 4 tuần liền, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

- Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan đến tình trạng chung và cân nặng của chuột:

Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột là những dấu hiệu lâm sàng phản ánh tình trạng ngộ độc thuốc. Độc tính của thuốc có thể nhẹ như thay đổi hành vi (tăng đi lại, chậm chạp, nằm im, run, co giật..), mẫn ngứa, nôn hoặc có thể rất nặng gây chết.

Trong thời gian thí nghiệm cho chuột uống viên nang cứng Vinatan: Chuột ở cả 3 lô hoạt động bình thường, ăn uống tốt, nhanh nhẹn, mắt sáng, phân khô. Bảng 3.2 cho thấy trọng lượng 3 lô chuột đều tăng so với trước thí nghiệm. Như vậy viên nang cứng Vinatan có làm tăng trọng lượng của chuột thí nghiệm nhưng không thấy biểu hiện các dấu hiệu bất thường quan sát được trong thời gian uống thuốc.

- Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan đến chức năng tạo máu của chuột:

Các chỉ số xét nghiệm tế bào máu ngoại vi có giá trị trong đánh giá chức năng tạo máu. Các chỉ số này thay đổi nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu. Viên nang cứng Vinatan không làm thay đổi các chỉ số xét nghiệm: Số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hàm lượng huyết sắc tố ở cả 2 lô thử được so sánh trước và sau uống thuốc thay đổi không có ý nghĩa thống kê. Như vậy viên nang cứng Vinatan không ảnh hưởng đến chức năng tạo máu chuột trong thời gian uống thuốc thử.

- Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan đến chức năng gan:

Albumin là một protein có ý nghĩa xác định khả năng tổng hợp chất của tế bào gan. Bilirubin là thông số có giá trị trong chẩn đoán bệnh lý gan mật và tan máu. Khi tế bào gan bị tổn thương do thuốc, hóa chất..., sẽ gây tình trạng ứ mật và tăng bilirubin máu [111]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.11) cho thấy:

Viên nang cứng Vinatan không làm thay đổi nồng độ bilirubin toàn phần và albumin trong máu chuột ở cả lô trị 1 và lô trị 2, sự khác biệt so với lô chứng và so sánh trước và sau khi uống thuốc thử không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Chúng tôi đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan thông qua enzym ALT và AST, ALT (còn gọi là SGPT) và AST (còn gọi là SGOT) là những enzym được giải phóng khi có tổn thương tế bào gan. ALT có chủ yếu trong gan, còn AST không chỉ trong gan mà còn có ở cơ tim, cơ vân, tụy, thận, não, .. Vì vậy, nồng độ ALT đặc hiệu cho các tổn thương ở gan hơn so với AST. Bảng 3.10 cho thấy sau 4 tuần uống thuốc hoạt độ ALT và AST trong máu lô trị 1 và 2 so với trước điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê. Qua đó cho thấy viên nang cứng Vinatan không làm tổn thương tế bào gan

- Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan đến chức năng thận:

Các thuốc đưa vào cơ thể phần lớn được đào thải qua thận, Creatinin là sản phẩm phân hủy của creatin phosphat, nó được lọc qua thận và cũng được tái hấp thu ở ống thận, nồng độ creatinin không phụ thuộc vào chế độ ăn và những thay đổi sinh lý khác, nó chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi thuốc làm tổn thương thận, creatinin tăng sớm và có độ tin cậy cao hơn ure, vì vậy nó được dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận [111].

Kết quả nghiên cứu cho thấy viên nang cứng Vinatan không làm thay đổi nồng độ creatinin trong máu chuột ở cả lô trị 1 và 2 (bảng 3.12), so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Các kết quả trên được khẳng định thêm khi làm mô bệnh học sau 4 tuần uống thuốc. Về 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. Về vi thể: hình ảnh tế bào gan và thận cũng hoàn toàn bình thường.

- Tóm lại: Khi nghiên cứu mẫu thuốc thử Vinatan dạng viên nang cứng không gây độc tính bán trường diễn trên chuột khi cho chuột uống liều 0,36g/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người) và liều cao gấp 3 lần (1,080g /kg/ngày) trong 4 tuần liên tục. Theo dõi về tình trạng chung của chuột thí nghiệm về cân nặng, chức năng tạo máu, chức năng gan, mức độ hủy hoại tế bào gan, chức năng thận và mô bệnh học gan, thận đều nằm trong giới hạn bình thường, không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng. Điều này được thể hiện ở các bảng 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8 và 3.9. Như vậy dược liệu giao cổ lam kết hợp với polyphenol chè xanh không gây độc tính cấp cũng như bán trường diễn trên thực nghiệm.

Về thời gian nghiên cứu: Theo hướng dẫn của OECD phiên bản 407 ngày 16.10.2008 và phiên bản 408 1995 thì thời gian thử độc tính bán trường diễn có 2 loại: 28 ngày và 90 ngày.

Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành thử độc tính bán trường diễn 28 ngày dựa vào mấy căn cứ sau:

- Các thuốc điều trị rối loạn lipid máu thường bắt đầu có tác dụng sau 10-15 ngày và tối đa sau 1 tháng. Chính vì lý do đó cho nên người ta khuyến cáo khi điều trị cần theo dõi các chỉ số xét nghiệm cũng như lâm sàng sau 15 và 30 ngày qua đó giúp chỉnh liều hoặc thay đổi thuốc nếu cần. Do vậy chúng tôi cũng làm nghiên cứu bán trường diễn 28 ngày, nếu có độc tính thì phải cân nhắc.

- Viên nang cứng Vinatan bao gồm 2 thành phần là cao Giao cổ lam và polyphenol Chè xanh, theo nghiên cứu của Nguyễn Tiến Dẫn 1999 thì Giao cổ lam liều 3g/kg liên tục 30 ngày không gây độc tính bán trường diễn, hơn nữa trong khoảng 10 năm nay Giao cổ lam đã trở thành trà uống hàng ngày của nhiều người dân Việt nam chưa thấy ghi nhận nào về độc tính cấp hoặc bán trường diễn. Còn chè xanh là thức uống hàng ngày của người dân khắp thế giới chưa thấy công

bổ nào nói về độc tính của chè xanh, thậm chí polyphenol là một trong những hoạt chất trong lá chè xanh có nhiều tác dụng sinh học cũng không thấy có độc tính. Khi kết hợp 2 thảo dược này chúng tôi nghiên cứu độc tính bán trường diễn trong thời gian 28 ngày chưa phát hiện được độc tính cấp và bán trường diễn.

4.3. TÁC DỤNG ĐIỀU CHỈNH RLLPM CỦA VIÊN NANG CỨNG VINATAN TRÊN THỰC NGHIỆM

- Thuốc đối chứng:

Trên thực nghiệm Atorvastatin liều 100mg/kg được sử dụng làm thuốc đối chứng trên mô hình nội sinh. chúng tôi chọn liều cao vì trên lâm sàng thuốc điều trị rối loạn lipid máu thường bắt đầu có tác dụng sau 10-15 ngày và tối đa sau 1 tháng, thời gian thực hiện trên mô hình nội sinh 7 ngày nên phải chọn liều cao mới có thể đánh giá được tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu. Một số tác giả cũng đã dùng Atorvastatin 75mg/kg trên chuột cống trắng làm thuốc để so sánh [112]. Vì vậy liều thuốc thử viên nang cứng Vinatan được chọn dùng ở mức liều tương đương và liều gấp 3 lần liều dùng trên lâm sàng. Trên mô hình ngoại sinh thời gian thực hiện kéo dài 4 tuần vì vậy thuốc thử được dùng mức liều thấp bằng 1/3 liều lâm sàng và liều tương đương lâm sàng để đánh tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu.

Về tác dụng của các thuốc trong nhóm statin thì mức độ điều chỉnh RLLPM giảm dần theo thứ tự: Rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, lovastatin,... Như vậy sử dụng rosuvastatin làm thuốc chứng dương sẽ có kết quả tốt nhất, tuy nhiên giá thành rosuvastatin đắt, mà atorvastatin có tác dụng khá tốt, nên chúng tôi chọn atorvastatin làm thuốc chứng dương để so sánh.

Vì giá thành và sự thông dụng của thuốc trên thị trường, chúng tôi chọn Simvastatin là thuốc cùng nhóm với Atorvastatin làm thuốc đối chứng trên lâm sàng. Bảng 4.1 cho thấy Atorvastatin và Simvastatin trên thị trường hiện nay có liều

lượng, đường dùng và hiệu quả điều trị đối với TG, LDL-C và HDL-C tương đương nhau.

Bảng 4.1. Hiệu quả các statin hiện có trên thị trường[22]

Tên thuốc	Khoảng liều (mg/ngày) đường uống	Hiệu quả với TG (%) (↓: Giảm)	Hiệu quả với LDL (%) (↓: Giảm)	Hiệu quả với HDL (%) (↑: Tăng)
Atovastatin	10-80	13-32↓	38-54↓	4,8-5,5↑
Simvastatin	10-80	12-36 ↓	28-46 ↓	5,2 -10 ↑
Fluvastatin	20-80	5-35↓	17-36↓	0,9-12↑
Lovastatin	10-80	2-13 ↓	29-48 ↓	4,6-8↑
Paravastatin	10-80	3-15 ↓	19-34↓	3-9,9↑

Ngoài ra Statin được coi là nhóm thuốc có tác dụng điều chỉnh RLLPM hiệu quả nhất, có khả năng dung nạp tốt và được sử dụng rộng rãi nhất. Nhiều nghiên cứu còn cho biết statin có tác dụng cải thiện chức năng nội mạc mạch, ổn định mảng XVĐM, chống viêm, chống huyết khối, chống oxy hóa, tăng mật độ xương. Do đó có khả năng chống XVĐM, giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim, giảm huyết áp, chống loãng xương. Có tác dụng tốt với các thành phần Lipid máu: ↓↓ LDL-C, ↓ TG, ↑ HDL-C. Vì vậy Statin được dùng để điều trị các trường hợp tăng cholesterol máu, RLLPM hỗn hợp, tăng TG máu.

4.3.1. Tác dụng điều chỉnh lipid máu của viên nang cứng Vinatan trên mô hình gâu rối loạn lipid máu ngoại sinh:

Lô mô hình sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol, đã gây được tình trạng RLLPM trên chuột cống trắng, thể hiện ở mức tăng rõ rệt nồng độ TC, TG, HDL-C, LDL-C bắt đầu xuất hiện sau 2 tuần nghiên cứu.

Chúng tôi dùng Vinatan 2 liều: 0,12g/kg/ngày (1/3 lần liều tương đương lâm sàng) và 0,36g/kg/ngày (liều tương đương lâm sàng) trong 4 tuần liên tục để đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu ngoại sinh, được so sánh với thuốc Atorvastatin liều 10mg/kg/ngày trên chuột cống trắng, đây là liều đã được nhiều nghiên cứu trên thế giới sử dụng làm thuốc chuẩn để so sánh [113].

Bảng 3.14 và 3.15 cho thấy Vinatan 0,12g/kg/ngày và 0,36g/kg/ngày: Sau 2 tuần uống thuốc làm giảm nồng độ LDL-C (\downarrow 14,7%), và tăng nồng độ HDL-C so với lô mô hình. Sau 4 tuần uống thuốc nồng độ LDL-C giảm theo thứ tự 30,3% và 32,51%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$. Có xu hướng giảm nồng độ TG, TC so với lô mô hình nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0.05$).

Theo Phạm Thiện Ngọc: Bột polyphenol chè xanh có tác dụng hạn chế rối loạn chuyển hóa lipid thông qua các chỉ số TG, TC, LDL-C, MDA huyết tương[37]. Kết quả giảm LDL-C của viên nang cứng Vinatan (32,51%) có thấp hơn bột polyphenol chè xanh (35,7%) theo nghiên cứu của Phạm Thiện Ngọc. Sở dĩ có sự khác nhau đó có thể do thời gian nghiên cứu bột polyphenol chè xanh dài hơn (45 ngày), mặt khác thu hái chè xanh và dược liệu nói chung ở thời gian và địa điểm khác nhau, điều kiện khí hậu, thổ nhưỡng ở từng vùng khác nhau cũng có thể ảnh hưởng đến chất lượng của dược liệu.

Tóm lại viên nang cứng Vinatan mức liều thấp và liều cao đều có tác dụng làm giảm nồng độ LDL-C, và tăng nồng độ HDL-C. Không làm giảm nồng độ TG, TC so với lô mô hình.

4.3.2. Tác dụng điều chỉnh lipid máu của viên nang cứng Vinatan trên mô hình gây rối loạn lipid máu nội sinh:

Ở các lô chuột được tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg để gây RLLPM nội sinh trên chuột nhắt trắng. Atorvastatin liều 100 mg/kg làm thuốc đối chứng. Chúng tôi chọn Vinatan liều 0,72g/kg/ngày (tương đương liều

lâm sàng) và liều 2,16g/kg/ngày (gấp 3 lần liều lâm sàng), chuột được uống thuốc thử 7 ngày liên tục trước khi tiêm màng bụng dung dịch P-407. P-407 là một chất hoạt động bề mặt có khả năng gây RLLPM thông qua cơ chế liên quan đến enzym tham gia vào quá trình chuyển hóa lipid. 24 giờ sau tiêm P-407, tất cả các chuột được lấy máu động mạch cảnh làm xét nghiệm định lượng TG, TC, HDL-C. Non - HDL-C. Kết quả TG tăng gấp 11,61 lần; TC tăng 2,75 lần; HDL-C tăng 1,58 lần và non-HDL-C tăng 4,61 lần.

Khi chuột được tiêm màng bụng P-407 nồng độ TG sẽ tăng rất cao, lớn hơn nhiều giới hạn đáng tin cậy của nồng độ TG để tính nồng độ LDL-C theo công thức Friedewald. Vì vậy để đánh giá tình trạng RLLPM cũng như hiệu quả của thuốc thử đối với tình trạng RLLPM trên chuột nhắt trắng chúng tôi sử dụng chỉ số non-HDL-C.

Các khuyến cáo gần đây đã đưa ra chỉ số non-HDL-C như một đích điều trị ở những bệnh nhân có nồng độ TG > 2,26mmol/l. Chỉ số này được tính theo công thức: non-HDL-C = TC – HDL-C (mmol/l)[10].

- Lô uống atorvastatin liều 100mg/kg làm giảm rõ nồng độ cholesterol toàn phần và non-HDL- Cholesterol so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Kết quả nghiên cứu lô uống Vinatan liều 0,72g/kg/ngày có xu hướng làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Vinatan liều 2,16g/kg/ngày làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần rõ rệt so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tác dụng này tương đương tác dụng của atorvastatin 100mg/kg/ngày.

- Lô uống atorvastatin liều 100mg/kg có xu hướng làm giảm nồng độ triglycerid so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này hoàn toàn phù hợp tác dụng chính của nhóm statin.

-Lô uống Vinatan liều 0,72g và 2,16g/kg/ngày đều làm giảm nồng độ triglycerid máu rõ rệt so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$ và $p < 0,001$). Lô uống Vinatan liều 2,16g/kg/ngày có tác dụng rõ hơn liều 0,72g/kg/ngày.

- Các lô uống atorvastatin 100mg/kg/ngày và Vinatan liều 0,72g/kg/ngày và liều 2,16g/kg/ngày có xu hướng làm tăng nồng độ HDL-cholesterol máu so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê

- Lô uống Vinatan liều 0,72g/kg/ngày có xu hướng làm giảm nồng độ non-HDL- Cholesterol, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, nhưng Vinatan liều 2,16g/kg/ngày đã làm giảm rõ rệt nồng độ non-HDL- Cholesterol so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Tác dụng này tương đương tác dụng của atorvastatin 100mg/kg/ngày.

Như vậy trên mô hình nội sinh Vinatan có tác dụng giảm TG và liều cao có tác dụng giảm TC và non-HDL nhưng không làm tăng có ý nghĩa thống kê đối với HDL. Kết quả này ngược lại với tác dụng trên mô hình ngoại sinh. Đây có lẽ là định hướng cho những nghiên cứu tiếp theo về cơ chế tác dụng giảm lipid máu của Vinatan.

Về cách tính liều thuốc thử trong nghiên cứu này:

Liều dự kiến trên lâm sàng 500 mg x 3 viên x 2lần/ngày tương ứng 60 mg/kg thể trọng /ngày, từ đó quy đổi ra cho súc vật:

- Chuột nhắt nhân hệ số 12= 0,72g/kg
- Chuột cống nhân hệ số 6 = 0,360 g/kg

Dựa vào kết quả quy đổi trên thì

+ Nghiên cứu độc tính bán trường diễn với liều 0,360g và 1,080 g/kg cân nặng là phù hợp

+ Liều Vinatan sử dụng trong nghiên cứu tác dụng trên mô hình ngoại sinh ở chuột cống trắng nếu dùng liều bằng 1/3 liều lâm sàng để chọn liều thấp có tác dụng sẽ là 0,12 g/kg và tương đương liều lâm sàng là 0,36 g/kg.

+ Liều nghiên cứu tác dụng trên mô hình nội sinh ở chuột nhắt trắng nếu tương ứng với liều lâm sàng sẽ là 0,72 g/kg và gấp 3 liều lâm sàng sẽ là 2,16 g/kg.

4.4. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN RLLPM

4.4.1 Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi và giới:

Trong 100 bệnh nhân nghiên cứu cho thấy tỷ lệ rối loạn lipid máu ở nam giới 36% thấp hơn nữ giới 64%. Tỷ lệ nam và nữ của 2 nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Bùi Thị Mẫn, Tạ Thu Thủy [50], [62]. Tuy nhiên giới tính không được coi là yếu tố nguy cơ.

Bảng 3.1 cho thấy tuổi mắc bệnh cao nhất từ 60-69 là 42% ở nhóm A và 40% ở nhóm B. Phân bố về tuổi bệnh nhân của 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Tuổi của bệnh nhân “già hóa” trong nghiên cứu này so với một số nghiên cứu trước đây của Nguyễn Văn Ánh (2006): Tuổi gặp nhiều nhất từ 45-60, Trần Thị Tới gặp nhiều từ 51-59 và nghiên cứu của Bùi Thị Mẫn [50], Trần Thị Hiền [49]. Tương đương với nghiên cứu gần đây của Tạ Thu Thủy gặp nhiều nhất ở tuổi > 60 [62]. Tuổi cao cũng là nguyên nhân và là yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch và chuyển hóa như RLLPM và tăng đường máu.

- Qua các tài liệu cổ của YHCT cho rằng 6 x 7 = 42 tuổi ở nữ, 6 x 8 = 48 ở nam thì tam dương mạch suy, da nhẵn tóc bạc, thận khí suy, thiên quý bắt đầu cạn kiệt, đến 8 x 8 = 64 thì can khí suy, thiên quý hết, tinh ít, thận suy. Tuổi càng cao thì công năng của các tạng càng suy yếu, đặc biệt công năng của các tạng Tỳ, Phế, Thận suy sẽ không vận hoá được thủy thấp dẫn đến đình trệ thủy thấp trong cơ thể sinh chứng đàm ẩm [114]. Hiện nay tuổi thọ ngày một tăng cao do đó bệnh nhân gặp nhiều ở tuổi từ 60-69 là phù hợp.

- Theo YHHĐ tuổi càng cao thì sự lão hoá tương ứng với sự gia tăng sản xuất gốc tự do, cùng với sự suy giảm các yếu tố bảo vệ cơ thể. Gốc tự do là một trong những nguyên nhân của tăng cholesterol máu và xơ vữa động mạch [15].

Thể bệnh theo YHCT

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn bệnh nhân đàm thấp thể tỳ hư vì Vinatan được bào chế từ Chè xanh và Giảo cổ lam, theo YHCT Giảo cổ lam có tác dụng dưỡng vị lý trường, ích phế, lợi thấp, Chè xanh có tác dụng tiêu hóa thức ăn có nhiều chất béo, giải độc, lợi tiểu. 2 vị thuốc này có tác dụng kiện tỳ dưỡng vị nhiều hơn là công năng tư dưỡng can thận.... Hơn nữa đàm thấp thể tỳ hư là nguyên nhân chính và thường gặp của chứng đàm thấp, theo Di Sinh: “Tỳ là gốc sinh đàm”. Do đó chúng tôi tập trung nghiên cứu bệnh nhân đàm thấp thể tỳ hư. Tuy nhiên tỳ là nguồn gốc của sự sinh hóa. công năng của tạng tỳ hư tổn sẽ không vận hóa được thủy cốc, giảm sinh huyết dịch nuôi dưỡng các tạng phủ. Các tạng phủ như can huyết hư, thận thủy suy không sinh huyết cũng tràn lên thành đàm. Theo các y văn cổ thì chuyển hoá thủy thấp trong cơ thể do sự vận hoá của tỳ phối hợp với sự túc giáng của phế và sự khí hoá của thận bàng quang. Sự vận hoá thủy thấp của tỳ kém sẽ gây chứng đàm ẩm. nếu phế nghịch sẽ gây chứng hen suyễn...[28],[33]. Vì vậy đánh giá tác dụng của Vinatan trên các thể bệnh lâm sàng khác của y học cổ truyền cũng là việc làm cần thiết cho các nghiên cứu sau này.

Nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu:

Trong nhóm nghiên cứu có 30,0% là lao động trí óc ở nhóm A và 26,0% ở nhóm B. Lao động chân tay là 10,0 % ở nhóm A và 12,0% ở nhóm B. Hưu trí chiếm tỷ lệ cao nhất: Nhóm A 60,0% và nhóm B 62,0% Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này có điểm tương đương với nghiên cứu của Tạ Thu Thủy: Số người lao động chân tay chiếm tỷ lệ thấp 6,7%. Đỗ Quốc

Hương 43,3% là cán bộ công chức, lao động chân tay là 7,8 %, hưu trí chiếm tỷ lệ 48,9% [58].

Kết quả nghiên cứu cho thấy rối loạn lipid máu gặp nhiều ở cán bộ đã nghỉ hưu từ trên 60 tuổi mắc tỷ lệ cao nhất 60,0% (nhóm A), 62,0% (nhóm B) Theo Nguyễn Huy Dụng “ Về hưu là sự nghỉ dài sau thời gian lao động căng thẳng có thể già đi nhanh chóng, phát sinh nhiều bệnh tật nhất là VXĐM” [6]. Vì vậy tuổi hưu trí cần tổ chức thời gian sinh hoạt hàng ngày, tập luyện thường xuyên phù hợp với sức khỏe phòng các bệnh cơ xương khớp và các bệnh chuyển hóa.

Nhóm người lao động trí óc chiếm tỷ lệ cao hơn và gặp nhiều hơn nhóm lao động chân tay. Cán bộ đương chức và hưu trí thường hay ngồi nhiều, đọc nhiều. Theo YHCT tỳ chủ cơ nhục, ngồi lâu ít vận động hại tỳ (thị đa hại huyết, toạ đa hại tỳ), tỳ không vận hoá được thủy thấp sẽ ứ đọng trong cơ thể sinh bệnh [28].

Theo YHHĐ chuyển hoá cholesterol đặc biệt nhạy cảm đối với căng thẳng thần kinh, mệt nhọc và các xúc cảm [6]. Vì vậy thư giãn, vận động làm tăng tuần hoàn, giảm lắng đọng ở thành động mạch giảm hình thành mảng xơ vữa, vận động còn duy trì các phản ứng hoá học khác nhau trong cơ thể giúp tăng chuyển hoá cholesterol, tiêu hao nhiều năng lượng, giảm tích lũy, phòng bệnh VXĐM.

- Thời gian mắc bệnh của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu này thời gian mắc bệnh 6 tháng đến 3 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 46,0% ở nhóm A và 46,0% ở nhóm B. Thời gian mắc bệnh trên 3 năm: Nhóm A: 16/50 bệnh nhân (32,0%), Nhóm B 15/50 bệnh nhân (30,0%). Thời gian mắc bệnh từ 3 - < 6 tháng chiếm tỷ lệ ít nhất: Nhóm A: 11/50 bệnh nhân (22,0 %), Nhóm B: 12/50 bệnh nhân (24,0%). Thời gian mắc bệnh của bệnh nhân 2 nhóm không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Do thời gian mắc bệnh kéo dài nên tất cả bệnh nhân đã được hướng dẫn thực hiện chế độ ăn kiêng và tập luyện. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Tăng Thị Bích Thủy [115], Đỗ Tiến Giang [116].

- Chỉ số nhân trắc của 2 nhóm:

Bảng 3. 23 cho thấy chỉ số trung bình về chiều cao, cân nặng, BMI, huyết áp của 2 nhóm A và B sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

4.4.2. Yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân RLLPM

Dư cân béo phì:

Trong nghiên cứu này tỷ lệ dư cân nhóm A là 42,0%, nhóm B là 44,0%. Tỷ lệ béo phì ở nhóm A là 34,0%, nhóm B là 34,0%. sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Những nghiên cứu khác cũng cho thấy tỷ lệ dư cân và béo phì tăng khá cao như Tăng Thị Bích Thủy là 22/60 bệnh nhân (36,67%) [115], Lý Thị Lan Hương là 33/60 (58,33 %) [117]. Vũ Việt Hằng là 66/67 (98,5%) [54], Nguyễn Thuỳ Hương là 20/65 bệnh nhân (30,77%) [118], Nguyễn Văn Ánh là 41,7% [119], Tạ Thu Thủy là 45,0% [62]. Ngày nay do kinh tế phát triển, chế độ ăn uống giàu protein và acid béo, giảm vận động thể lực, ít lao động chân tay, lối sống tĩnh tại làm dư thừa năng lượng do đó tăng tỷ lệ dư cân béo phì.

Dư cân và béo phì thường dẫn đến tăng cholesterol máu, tăng huyết áp, VXĐM. Theo Framingham người béo phì có nguy cơ VXĐM vành gấp 3 lần người không dư cân và nguy cơ tử vong do vỡ xơ mạch vành giữa 2 nhóm trên cũng chênh nhau 3 lần. [18].

Nhiều nghiên cứu trong nước và trên thế giới cho thấy dư cân béo phì từ nhỏ đến thanh niên đều góp phần vào nguy cơ gây VXĐM. YHCT cho rằng phát sinh ra chứng phì có liên quan đến đàm, thấp, khí hư... “phì nhân đa đàm thấp”. Như vậy người béo phì thường mắc các chứng bệnh có liên quan đến đàm thấp bị ứ trệ trong kinh mạch, tạng phủ.

Liên quan giữa huyết áp và chỉ số lipid máu:

Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận bệnh nhân tiền tăng huyết áp và tăng huyết áp độ I, không nhận bệnh nhân tăng huyết áp độ II, III. Trị số trung bình

huyết áp tâm thu $127,80 \pm 12,66$ mmHg, tâm trương $77,80 \pm 8,09$ mmHg ở nhóm A. Nhóm B huyết áp tâm thu $126,9 \pm 10,87$ mmHg, huyết áp tâm trương $77,40 \pm 9,43$ mmHg.

Bảng 3.26 cho thấy bệnh nhân tăng huyết áp và tiền tăng huyết áp có trị số trung bình TC, TG, LDL- C có xu hướng cao hơn nhóm không tăng huyết áp, nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Tỷ lệ bệnh nhân RLLPM có tăng huyết áp là 45,0%, kết quả này tương đương với nghiên cứu của Lê Thị En 46,7% [120], cao hơn Tạ Thu Thủy 32,5% [62].

Tăng huyết áp là nguyên nhân nhưng cũng là triệu chứng của bệnh lý tim mạch, VXDM, hội chứng RLLPM vì vậy điều trị hội chứng RLLPM cũng cần thiết phải kiểm soát được huyết áp [121]. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ nhận bệnh nhân tăng huyết áp độ I và tiền tăng huyết áp nhưng các trị số trung bình TC, LDL-C, TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C đều có xu hướng tăng hơn nhóm bệnh nhân không tăng huyết áp. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Tạ Thu Thủy [62].

Một số thói quen sinh hoạt của đối tượng nghiên cứu:

Một số thói quen sinh hoạt có nguy cơ liên quan đến rối loạn chuyển hoá lipid của bệnh nhân trước điều trị được trình bày ở hình 3.11 cho thấy:

- Thói quen tập thể dục thường xuyên: Nhóm A 15/50 (30%), Nhóm B là 14/50 (28,0%)
- Thói quen uống rượu bia ở nhóm A 9/50 (18,0%) và nhóm B 10/50 là 20,0%
- Ăn đường, mỡ : Nhóm A 12/50 (24,0%), nhóm B 11/50 (22,0%)
- Hút thuốc lá: Nhóm A là 8/50 (16,0 %). Nhóm B 9/50 (18,0%).
- Ăn mặn: Nhóm A 7/50 (14,0%), nhóm B 8/50 (16,0%). Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê: $p > 0,05$

Chế độ ăn cũng có ảnh hưởng rất lớn đến tăng cholesterol máu. Trong một số nghiên cứu ở quần thể nhất định chế độ ăn có nhiều mỡ động vật chứa nhiều acid

béo bão hoà và các loại thực phẩm chứa nhiều cholesterol như trứng, phủ tạng động vật làm tăng nguy cơ vữa xơ mạch vành. Ăn thừa chất béo bão hòa sẽ làm tăng cholesterol máu, đặc biệt là LDL-C, ngoài ra còn phải hạn chế thức ăn chứa chất béo chuyển dạng trans (trans –fats), chất béo này được tạo ra khi dầu dạng lỏng cho vào chất béo dạng rắn, có thể làm tăng LDL-C và giảm HDL-C, thực phẩm chứa nhiều chất béo này thường có nhiều trong bánh snack (bánh quy giòn, khoai tây chiên), bánh nướng, làm tăng cholesterol máu đồng nghĩa với số người mắc VXDM và tai biến mạch vành, mạch não ngày càng nhiều [10]. Trong nghiên cứu này cho thấy: Trong chế độ ăn vẫn còn một số bệnh nhân ăn đường mỡ chiếm tỷ lệ 24,0% ở nhóm A và 22,0% ở nhóm B, như vậy đã có phần lớn bệnh nhân áp dụng chế độ ăn kiêng, nhưng chưa triệt để, đây cũng là những người có nồng độ cholesterol máu cao. Các bệnh nhân đã được tư vấn và hướng dẫn chế độ ăn theo mẫu thực đơn dành cho người có cholesterol máu cao của Viện dinh dưỡng Việt Nam. Việc tuân thủ chế độ ăn nghiêm ngặt cũng góp một phần hỗ trợ cho điều trị. Theo Hải Thượng Lãn Ông “ Con người phú quý nhàn cư, ngày đêm yến tiệc ăn no lại nằm, thì khỏi sao tích trệ, dễ bề chết non” [28].

Rèn luyện thể lực: Do thời gian mắc bệnh lâu nên phần lớn các bệnh nhân đều được tư vấn về lợi ích của rèn luyện thể lực, tuy nhiên trong nghiên cứu này số bệnh nhân có thói quen tập thể dục thường xuyên: Nhóm A 15/50 (30,0%), Nhóm B là 14/50 (28,0%). Số bệnh nhân còn lại có ý thức rèn luyện nhưng không thường xuyên. Bệnh nhân ít rèn luyện thể lực theo nghiên cứu của Vũ Việt Hằng 24/67 bệnh nhân 35,82% [54], Nghiên cứu của Đỗ Tiến Giang 34/66 bệnh nhân 51,52% [116], Bùi Thị Mẫn 19/60 bệnh nhân 31,67 % [50], Tăng Thị Bích Thủy 24/60 bệnh nhân [115], Lý Thị Lan Hương 58,33% [117]. Tạ Thu Thủy tỷ lệ ít vận động lên đến 60,8% [62].

Rèn luyện thể lực hàng ngày có thể cải thiện nồng độ LDL-C, HDL-C và triglycerid, mỗi ngày ít nhất 30 phút sẽ giảm được nguy cơ mắc bệnh tim mạch,

bệnh VXĐM, cơ xương khớp, tinh thần thoải mái và giấc ngủ sâu hơn. Nhiều nghiên cứu đã khẳng định việc rèn luyện thể lực làm tăng trao đổi oxy trong máu, làm tăng HDL, làm giảm LDL, hạn chế tiểu cầu bị kết dính như vậy làm giảm quá trình gây vữa xơ động mạch, tăng thải độc cho tế bào, rèn luyện cơ tim dẻo dai hơn khi gắng sức [10], [122].

Hút thuốc lá: Trong nghiên cứu này tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá nhóm A là 8/50 (16,0 %). Nhóm B 9/50 (18,0 %). Tỷ lệ này khá cao so với nghiên cứu của: Bùi Thị Mẫn 5,0% [50], Vũ Việt Hằng 11,94 % [54], nhưng thấp hơn Tăng Thị Bích Thủy 33,3 % [115]. Hút thuốc lá là một trong những nguy cơ gây VXĐM. Theo một số tác giả đã ghi nhận có mối liên quan rõ rệt giữa nghiện thuốc lá và bệnh mạch vành. Hạn chế hút thuốc lá, tốt nhất nên bỏ thuốc để có thể cải thiện nồng độ LDL-C [10].

Uống rượu bia: Trong nghiên cứu của luận án tỷ lệ uống rượu bia ở nhóm A 9/50 (18,0%) và nhóm B 10/50 là 20,0%. Tỷ lệ này ít hơn so với Lý Thị Lan Hương 66,7% [117], và nhiều hơn so với Vũ Việt Hằng 10,0% [54] và Bùi Thị Mẫn 10,0% [50].

Khi uống rượu vào cơ thể sẽ kích thích tổng hợp acid béo, tăng TG, tăng cholesterol máu, Nếu uống rượu vừa phải sẽ làm tăng VLDL. Như vậy sẽ có nguy cơ tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim và đột quy [17].

Theo YHCT uống nhiều rượu bia sẽ ảnh hưởng đến công năng của các tạng nhất là tạng tỳ mà sinh ra đàm thấp. Vì vậy không uống rượu bia sẽ giảm được nguy cơ sinh đàm thấp ứ đọng trong kinh mạch.

4.4.3. Đặc điểm rối loạn lipid máu theo YHHĐ:

Trong nghiên cứu này: Bảng 3.24 cho thấy trị số trung bình các thành phần cholesterol, triglycerid, LDL-C, HDL-C, TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C, Non HDL-C trước điều trị của nhóm A và B. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.25 cho thấy: Tỷ lệ tăng thành phần lipid máu 2 nhóm A và B. Trong đó tỷ lệ tăng lipid máu hỗn hợp chiếm tỷ lệ cao nhất 66,0% nhóm A và nhóm B 70,0%. Tăng TG máu đơn thuần nhóm A 26,0% và nhóm B 24,0%. Tăng CT đơn thuần nhóm A 8,0% và nhóm B 6,0%.

Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Tỷ lệ tăng TG đơn thuần cao hơn so với nghiên cứu của Lý Thị Lan Hương (3,3%) [117], ít hơn so với nghiên cứu của Tăng Thị Bích Thủy (35,0%) [115], tương đương với nghiên cứu của Đỗ Quốc Hương 27,8% [58].

Tỷ lệ tăng cholesterol đơn thuần thấp hơn nghiên cứu của Đỗ Quốc Hương 32,2%, Tạ Thu Thủy 29.2% [58],[62].

Tỷ lệ tăng Lipid máu hỗn hợp nhóm A là 66,0 %, nhóm B là 70,0 %. Tỷ lệ tăng lipid máu hỗn hợp cao hơn nghiên cứu của Lý Thị Lan Hương (56,7%) [117], Tăng Thị Bích Thủy (53,3%) [115], Lê Thị En (55,0%) [113], Nguyễn Thùy Hương 56,25% [118], Đỗ Quốc Hương 40,0% [58] và Phan Việt Hà 56,52% [123].

4.4.4. Đặc điểm RLLPM theo YHCT

Trong nghiên cứu, chúng tôi chọn bệnh nhân đàm thấp thể hư của YHCT.

Triệu chứng cơ năng và thực thể bệnh nhân nghiên cứu của 2 nhóm có hội chứng RLLPM phù hợp với triệu chứng lâm sàng đã được nhiều tác giả nêu lên [27],[33] [34]. Sự khác biệt các triệu chứng trước nghiên cứu giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$

Nhóm A: Triệu chứng cơ thể nặng nề 30/50 ca chiếm tỷ lệ 60,0%. Bụng thường có cảm giác chướng đầy 27/50 ca chiếm 54,0%, thường xuyên xây xẩm chóng mặt 28/50 ca chiếm tỷ lệ 56,0%, người mệt mỏi ngại làm, ngại nói 35/50 chiếm tỷ lệ 70,0%, đại tiện nát 19/50 chiếm 38,0%, chân tay lạnh 36/50 chiếm 72,0%, rêu lưỡi bệu nhớt có dấu hàn răng 41/50 ca chiếm tỷ lệ 82,0%, mạch hoạt 30/50 chiếm 60,0%.

Nhóm B: Triệu chứng cơ thể nặng nề 32/50 ca chiếm tỷ lệ 64,0%. Bụng thường có cảm giác chướng đầy 27/50 ca chiếm 54,0%, thường xuyên xây xẩm chóng mặt 27/50 ca chiếm tỷ lệ 54,0%, người mệt mỏi ngại làm, ngại nói 36/50 chiếm tỷ lệ 72,0%, đại tiện nát 18/50 chiếm 36,0%, chân tay lạnh 36/50 chiếm 72,0%, rêu lưỡi bệu nhớt có dấu hàn răng 40/50 ca chiếm tỷ lệ 80,0%, mạch hoạt 32/50 chiếm 64,0%.

4.5. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ RLLPM CỦA VIÊN NANG CỨNG VINATAN

4.5.1. Tác dụng của viên nang cứng Vinatan cải thiện các triệu chứng lâm sàng

* Cân nặng và BMI:

Bảng 3.30 cho thấy sau 30 ngày và 60 ngày điều trị chỉ số trung bình BMI của nhóm A có xu hướng giảm nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

- Dư cân và béo phì là yếu tố rất quan trọng của hội chứng RLLPM, nhiều nghiên cứu cho thấy dư cân và béo phì có liên quan với hội chứng RLLPM. Theo Nguyễn Lâm Việt [18] và Trương Thanh Hương [121] cho rằng “ Các trạng thái bệnh lý: RLLPM, THA, đái tháo đường có vai trò quan trọng trong bệnh sinh VXDM và chúng giảm đi khi bệnh nhân giảm trọng lượng cơ thể”. Vì vậy việc hạn chế tăng cân có thể ngăn ngừa được hội chứng RLLPM.

Theo YHCT Giảo cổ lam có tác dụng chỉ ho, trừ đàm thấp [80]. Ở người béo phì thường sinh nhiều chứng đàm thấp “ Phì nhân đa đàm thấp”. Trong nghiên cứu của chúng tôi giảo cổ lam có tác dụng giảm phần nào cân nặng có thể là nhờ tác dụng này.

* Chứng đàm ẩm thể tỳ hư:

Các triệu chứng cơ năng và thực thể của 2 nhóm nghiên cứu sau điều trị được cải thiện rõ rệt $p < 0,05$. Kết quả sau điều trị giữa 2 nhóm tương đương nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

- Các triệu chứng bụng đầy chướng, đại tiện nát, lưỡi bệu nhớt, chân tay lạnh được cải thiện rõ rệt ở cả hai nhóm so với trước điều trị. Điều này phù hợp với nhận xét của nhiều nhà y học Trung Quốc [37]: Chè xanh giúp tiêu hóa thức ăn, giảm béo, chữa kiết lỵ. Theo YHCT chân tay lạnh do tỳ hư không vận hóa được thức ăn không sinh được huyết dịch nuôi dưỡng tạng phủ kinh mạch, điều đạt ra chân tay. Chè xanh kết hợp với giáo cỏ lam có tác dụng tiêu hóa thức ăn giúp tỳ kiện vận (kiện tỳ) sinh huyết dịch, lợi tiểu trừ được thấp đàm sẽ làm giảm được các triệu chứng chân tay lạnh, đầy bụng, đại tiện nát...

- Triệu chứng cơ thể nặng nề được cải thiện rõ rệt: ở nhóm A hết triệu chứng là 63,3% và giảm triệu chứng là 23,3%, nhóm B hết triệu chứng là 59,3% giảm triệu chứng là 31,3%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$

- Triệu chứng mệt mỏi được cải thiện rõ: Nhóm A hết và giảm triệu chứng là 71,4%, nhóm B là 59,3%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Lê Thị Lan về tác dụng làm tăng cơ lực trên lâm sàng [124], tác dụng làm tăng lực của giáo cỏ lam trên thực nghiệm [74], và tác dụng minh mẫn tinh thần, giải độc của chè xanh trong nghiên cứu của Phạm Thiện Ngọc [37].

- Theo YHCT; Tỳ có chức năng vận hoá thủy thấp và chủ về cơ nhục, chủ khí của hậu thiên. Tỳ hư không vận hoá được thủy thấp cho nên đàm thấp ngấm vào bì phu cơ nhục, kinh mạch, nên thấy người mệt mỏi, bụng đầy chướng, lưỡi bệu nhớt. [33],[28]. Kết quả trên cho thấy giáo cỏ lam và chè xanh có tác dụng mạnh tỳ khí nâng cao chính khí, giúp tỳ vận hóa thủy thấp.

- Theo YHHĐ gốc tự do và sự gia tăng của cặn lắng Lipofucsin là thủ phạm của sự lão hoá và nhẽo cơ ở người cao tuổi. Trong dịch chiết toàn phần của cây giáo cỏ lam giàu flavonoid và polyphenol chè xanh đều có tác dụng chống gốc tự do. Ngoài ra saponin của cây giáo cỏ lam gần giống với saponin của nhân sâm

Triều Tiên, như vậy tác dụng chữa chứng mệt mỏi đầy chướng có lẽ nhờ những cơ chế này [71],[72],[73].

4.5.2. Tác dụng của viên nang cứng Vinatan trên các chỉ số lipid máu

Sau 60 ngày điều trị bệnh nhân nhóm A uống viên Vinatan, bệnh nhân nhóm B uống viên Simvastatin cho thấy:

- Chỉ số CT:

Nhóm A sau điều trị 30 ngày và 60 ngày viên Vinatan làm giảm chỉ số CT rõ rệt so với trước điều trị với $p < 0,01$ (11,51 % và 23,53%).

Nhóm B sau điều trị giảm 13,36 %, 20,13% tại thời điểm ngày thứ 30 và 60, giảm hơn so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Kết quả này cho thấy viên Vinatan có tỷ lệ giảm CT tương đương viên Simvastatin. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Khi nồng độ cholesterol tăng là một trong những nguyên nhân cơ bản của bệnh lý xơ vữa động mạch, góp phần vào hầu hết các biến cố bệnh tim mạch xơ vữa trên lâm sàng [10]. Nghiên cứu của LRC (lipid Research clinic coronary primary prevention trial, (1984) cho thấy nếu giảm được 1,0% TC sẽ giảm được 2,0% nguy cơ bệnh mạch vành, giảm được 20,0% CT sẽ giảm được 40,0% nguy cơ BMV. Theo Kannel và cộng sự: Khi TC tăng $> 2,5\text{mmol/l}$ thì nguy cơ BMV tăng 2,25-3,25 lần. Khi TC từ 5,2- 6,5 thì tử vong do BMV tăng gấp 4 lần. Gould và cộng sự cho thấy cứ giảm 10,0% cholesterol thì giảm được 10,0% tử vong chung và giảm 13,0% do bệnh mạch vành [125],[126].

So sánh hiệu quả giảm TC của viên Vinatan (23,53%) tương đương với viên Lipidan của Đỗ Quốc Hương 22,13% [58], cao hơn một số chế phẩm khác như: “Hạ mỡ NK” của Trương Quốc Chính 16,55% [61], Viên Giảo cổ lam (20,2%)[127], Trừ đàm tiêu thấp thang của Lý Thị lan Hương 15,7% [117], Nhị trần thang 13,0% [49], Viên hạ mỡ của Nguyễn Thùy Hương 14,7% [118].

- Chỉ số TG:

Nhóm A sau điều trị TG giảm 27,80%, 23,85% tại thời điểm ngày thứ 30 và 60, giảm so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Nhóm B sau điều trị giảm 25,21%, 20,17% tại thời điểm ngày thứ 30 và 60, giảm hơn so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Kết quả này cho thấy viên nang cứng Vinatan có tác dụng giảm TG tương đương viên Simvastatin và giảm nhiều vào ngày thứ 30, không tiếp tục giảm sâu vào ngày thứ 60. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Các phân tích gần đây gợi ý rằng tăng triglycerid máu là một yếu tố nguy cơ tim mạch độc lập. Tăng triglycerid máu thường thấy trong hội chứng chuyển hóa như béo phì, đái tháo đường .v..v[21]. TG tăng cao có thể gây viêm tụy cấp, TG tăng quá cao trong máu có thể gây những mảng trắng như kem ở động, tĩnh mạch võng mạc hoặc có thể làm huyết tương trắng như sữa. Bệnh nhân thường biểu hiện khó thở, dị cảm...

So sánh với một số nghiên cứu khác: Viên Vinatan có tác dụng giảm TG cao hơn cao lỏng Đại An của Tạ Thu Thủy 20,0% [62], tương đương viên Lipidan của Đỗ Quốc Hương 25,7% [58]. Cao hơn viên Giáo cổ lam 22,8% [127]. Thấp hơn Giáng chỉ ẩm của Phan Việt Hà 32,6% [123], viên BCK của Bùi Thị Mẫn 27,7% [50], nắm hồng chi của Phạm Thị Bạch Yến 40,48% [128].

- Chỉ số LDL- C

Nhóm A sau điều trị giảm 14,81%, 32,83% tại thời điểm ngày thứ 30 và 60, giảm so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$ và $< 0,001$.

Nhóm B sau điều trị giảm 26,61%, 30,09% tại thời điểm ngày thứ 30 và 60, Kết quả này cho thấy ngày thứ 30 nhóm B (Simvastatin) có tác dụng giảm LDL-C nhiều hơn nhóm A sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Nhưng đến ngày thứ 60 mức giảm LDL-C ở 2 nhóm tương đương nhau sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$

Kết quả giảm LDL-C của 2 nhóm so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

LDL-C còn được gọi là cholesterol gây xơ vữa, nó có chức năng vận chuyển cholesterol tới tế bào ngoại biên, Khi có tăng LDL-C, nhất là LDL có kích thước nhỏ và đậm đặc thì LDL-C xâm nhập qua lớp tế bào nội mạc mạch máu. Tại đây LDL-C bị oxy hoá dễ bị bạch cầu đơn nhân thực bào, việc thực bào không giới hạn tạo ra các tế bào bọt hình thành xơ vữa thành động mạch là nguyên nhân chính gây bệnh tim mạch xơ vữa [4],[11]. Nồng độ LDL tăng cao thì nguy cơ VXĐM càng cao. Kết quả giảm LDL-C của viên Vinatan tương đương với viên nén Dogarlic trà xanh của Nguyễn Thị Bay 25,23% [129], Trừ đàm tiêu thấp thang của Lý Thị Lan Hương 24,50% [117]. Cao hơn Viên Giáo cổ lam 19,3% [127].

- Chỉ số HDL – C

Nhóm A sau 30 và 60 ngày điều trị tăng 10,91%, 11,82%, so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Nhóm B sau 30 và 60 ngày điều trị tăng 2,7% và 3,6%. sự khác biệt so với trước điều trị không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Viên Vinatan có tác dụng tăng HDL-C là yếu tố giảm VXĐM do nó có tác dụng vận chuyển cholesterol thừa từ ngoại biên về gan tại đây cholesterol được thoái hóa và đào thải ra đường mật và được gọi là cholesterol tốt. HDL-C còn có vai trò quan trọng là thanh lọc các phospholipid giàu triglycerid (CM và VLDL) bằng cách cung cấp cho chúng các Apo II cần thiết cho sự hoạt hóa LPL[17]. Giảm HDL-C tăng nguy cơ bệnh lý mạch máu. Tác dụng tăng HDL-C của viên Vinatan tương đương HCT1 của Tăng Thị Bích Thủy 10,0% [115], viên Giáo cổ lam 12,6% [127], cao hơn Trừ đàm tiêu thấp thang 7,8% [117]. Thấp hơn Nhị trần thang 20,0% [49], Viên BCK của Bùi Thị Mẫn 18,6% [50]. Viên nang cholestin của Nguyễn Văn Ánh 16,0% [119].

- Chỉ số TC/HDL của 2 nhóm:

Nhóm A sau điều trị giảm 17,0%, 31,3% tại thời điểm ngày thứ 30 và 60, so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Nhóm B sau điều trị giảm 15,85%, 22,07% tại thời điểm ngày thứ 30 và 60, so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

- Chỉ số LDL-C/HDL-C: Chỉ số này có giá trị đánh giá nguy cơ xơ vữa động mạch khi $LDL-C/HDL-C > 5$

Nhóm A sau điều trị giảm 19,62%, 24,4% tại thời điểm ngày thứ 30 và 60, so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Nhóm B sau điều trị giảm 28,14 %, 32,79% tại thời điểm ngày thứ 30 và 60, so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$

Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

- Chỉ số non- HDL-C của 2 nhóm:

Nhóm A sau điều trị giảm 15,13%, 31,49% tại thời điểm ngày thứ 30 và 60, so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Nhóm B sau điều trị giảm 17,08 %, 26,04% tại thời điểm ngày thứ 30 và 60, so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Non-HDL-C là tổng cholesterol của các hạt lipoprotein chứa apoB, có tiềm năng gây xơ vữa. NCEP ATP III ghi nhận tầm quan trọng của non-HDL-C trong bệnh sinh xơ vữa, có nhiều bằng chứng ủng hộ quan điểm non-HDL-C liên quan đến bệnh tim mạch xơ vữa nhiều hơn LDL-C, mối quan hệ này được thể hiện rõ ở những người có tăng và không tăng TG [10].

4.5.3. Kết quả điều trị trên lâm sàng theo tiêu chuẩn YHHĐ và YHCT:

Kết quả theo tiêu chuẩn YHHĐ:

Hiệu quả điều trị theo YHHĐ ở nhóm A tốt 58,0% và có hiệu quả chiếm 22,0 %,

không hiệu quả 20,0%.

Nhóm B hiệu quả tốt 56,0%, có hiệu quả 18,0%, không hiệu quả 26,0%. Sự khác biệt kết quả sau điều trị giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. So sánh tiêu chuẩn về kết quả điều trị theo YHHĐ tỷ lệ có tác dụng của nhóm A 80,0% tương đương nhóm B 74,0%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$

Điều này cho thấy tác dụng giảm rõ rệt các thành phần lipid máu của viên Vinatan. Việc giảm các thành phần lipid máu là giảm VXĐM, giảm thiếu máu cơ tim và giảm tai biến mạch não. Theo Nguyễn Lâm Việt “ Việc giảm cholesterol huyết tương cũng là làm giảm huyết áp động mạch” [18].

Kết quả đánh giá theo tiêu chuẩn YHCT:

Hiệu quả điều trị theo YHCT ở nhóm A tốt 62,0% và có hiệu quả chiếm 22,0 %. Không hiệu quả 16,0%. Nhóm B hiệu quả tốt 60,0 %. Khá 22,0%, không hiệu quả 18,0%. Sự khác biệt kết quả sau điều trị giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Tiêu chuẩn đánh giá theo YHCT chủ yếu là triệu chứng cơ năng và thực thể khám được trên lâm sàng như đại tiện nát, ăn kém, chướng bụng.. sau điều trị các triệu chứng này giảm rõ rệt trên bệnh nhân. Giảo cổ lam trong ích thọ trà của Trung Quốc có nêu công dụng dưỡng vị lý trường kết hợp với chè xanh có công dụng giảm béo, giảm viêm, chữa kiết lỵ, lợi tiểu, giải độc [37] vì vậy mà bệnh nhân sau điều trị tiêu hoá tốt hơn, tỳ được kiện vận tiêu trừ được đàm thấp, sinh được khí huyết dưỡng được cơ nhục nên bệnh nhân đỡ mệt mỏi, chướng bụng, cơ thể bớt nặng nề. Rêu lưỡi trắng bản, chất lưỡi bệu nhớt cũng được cải thiện rõ rệt.

So sánh hiệu quả điều trị theo tiêu chuẩn YHHĐ và YHCT cho thấy kết quả điều trị triệu chứng của 2 nhóm được cải thiện rõ rệt, điều này thêm một minh chứng cho mối liên quan giữa RLLPM với chứng đàm ẩm của YHCT.

Bảng 4.2. So sánh kết quả điều trị chứng đờm ả của viên nang cứng Vinatan với một số thuốc YHCT

Tên thuốc	Tác giả	Hiệu quả (%)	
		Tốt và khá	Không hiệu quả
Giáng chỉ ả	Phan Việt Hà [123]	71,55	28,45
HTC1	Tăng Bích Thủy [115]	93,3	6,7
Viên nang Cholestin	Nguyễn Văn ả [119]	86,7	13,3
Cao lỏng Đại An	Tạ Thu Thủy [62]	71,7	28,3
Lipidan	Đỗ Quốc Hương [58]	97,8	2,2
Vinatan	Phạm Thanh Tùng	84,0	16,0

- So sánh hiệu quả điều trị giữa các thể bệnh theo YHCT: Kết quả nghiên cứu của Cao lỏng Đại An của Tạ Thu Thủy [62], Lục quân tử thang của Đỗ Quốc Hương [130], viên Hạ mỡ của Nguyễn Thùy Hương [118], Lipidan của Đỗ Quốc Hương [58] đều cho kết quả tác dụng giảm Lipid máu ở thể tỳ hư đờm thấp cao hơn các thể khác. Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ tập trung vào một thể Tỳ hư đờm thấp vì vậy kết quả tốt và khá là 84,0%.

4.5.4. Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan đến một số yếu tố liên quan đến hội chứng RLLPM:

Đánh giá một số yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của viên nang cứng Vinatan chúng tôi có một số nhận xét:

Vinatan không làm thay đổi huyết áp của đối tượng nghiên cứu sau điều trị. Bảng 3.39. cho thấy huyết áp của bệnh nhân 2 nhóm nghiên cứu sau điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Hiệu quả điều trị ở nhóm bệnh nhân có tăng huyết áp và không tăng huyết áp khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê.

Đánh giá tác dụng của thuốc đối với các thành phần lipid máu của 2 nhóm được trình bày ở hình 3.15 cho thấy: Nhóm A có hiệu quả tốt và khá với nhóm tăng TC đơn thuần là 75,0% và TG đơn thuần là 84,6%. Tăng Lipid máu hỗn hợp

là 84,8%. Như vậy viên nang cứng Vinatan có thể sử dụng cho các bệnh nhân tăng lipid máu hỗn hợp, tăng cholesterol đơn thuần và tăng triglyceride đơn thuần. Theo thể bệnh của YHCT viên nang cứng Vinatan dùng tốt đối với bệnh nhân thể tỳ hư đàm thấp.

Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy hiệu quả của bài thuốc có liên quan đến thể bệnh của Y học cổ truyền. Tạ Thu Thủy so sánh hiệu quả điều trị của cao lỏng Đại an trên 3 thể bệnh y học cổ truyền, thuốc có tác dụng tốt nhất với thể đàm trọc ứ trệ 48,3%, tỳ thận dương hư là 29,2% và can thận âm hư là 22,5% [62].

Theo lý luận của YHCT: Tỳ là nguồn gốc sinh đàm, tỳ hư không vận hóa được thủy thấp ứ đọng lại trong kinh mạch tạng phủ lâu ngày chính là đàm trọc sinh bệnh, vì vậy các bài thuốc YHCT có tác dụng chính là tiêu thực kiện tỳ lợi thấp đều cho kết quả tốt ở thể tỳ hư đàm thấp. Tỳ được kiện vận sẽ tiêu trừ được đàm thấp ứ đọng trong kinh mạch tạng phủ, sẽ trừ được các chứng bệnh do đàm thấp gây nên.

Nghiên cứu của Đỗ Quốc Hương và cộng sự điều trị cho 55 bệnh nhân rối loạn lipid máu bằng bài thuốc “Lục quân tử thang” cho kết quả tốt với thể tỳ hư đàm thấp [130].

Đánh giá kết quả theo phân loại Y học cổ truyền, Nguyễn Thủy Hương và cộng sự đã “Nghiên cứu tác dụng của viên nén “Hạ mỡ” trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu”, cho biết thể tỳ hư đàm thấp có mức độ giảm TC là 14,7% và LDL-C giảm 21,9%, tốt hơn so với thể can thận hư có mức giảm TC 12% và LDL-C 17,3% [118].

Tóm lại: Viên nang cứng Vinatan có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu trên lâm sàng và trên thực nghiệm. Nhiều nghiên cứu khác cũng đã chứng minh polyphenol chè xanh hạn chế sự peroxi hóa lipid ở màng hồng cầu và huyết thanh động vật thí nghiệm. Một số nghiên cứu trên chất chiết thô của chè xanh cũng có

tác dụng làm giảm một cách có ý nghĩa nồng độ cholesterol, giảm tỷ lệ VLDL-C và LDL-C /HDL-C trong huyết thanh chuột thí nghiệm.[81],[82].

Phạm Thiện Ngọc và cộng sự [37] đã đánh giá tác dụng của bột polyphenol chiết từ chè xanh trên sự rối loạn lipid ở thỏ uống cholesterol và trạng thái chống oxy hóa ở thỏ bị chiếu xạ cho thấy:

+ Bột polyphenol chiết từ chè xanh có tác dụng hạn chế rối loạn chuyển hóa lipid và peroxy hóa lipid thông qua việc làm giảm mức tăng glycerid, cholesterol toàn phần, cholesterol và lipoprotein tỷ trọng thấp và MDA trong huyết tương thỏ thí nghiệm. Tác dụng rõ nhất trên rối loạn chuyển hóa lipid thể hiện ở liều 150mg/kg/ngày. Hình ảnh mô bệnh học cho thấy bột polyphenol chè xanh có tác dụng làm giảm xơ vữa động mạch.

+ Bột polyphenol chiết xuất từ chè xanh có tác dụng tăng nhanh sự phục hồi bạch cầu ở máu ngoại vi, giảm sự biến đổi nồng độ glucose máu, hạn chế sự peroxi hóa lipid qua việc giảm lượng MDA huyết tương của thỏ bị chiếu xạ liều 3Gy. Hình ảnh mô bệnh học cũng cho thấy bột polyphenol chè xanh có tác dụng hạn chế tổn thương gan, thận tủy xương ở thỏ bị chiếu xạ. Liều có tác dụng rõ nhất là 200mg/kg/ngày trên mô hình thí nghiệm.

Đồng thời kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Phạm Thanh Kỳ về giảo cổ lam có tác dụng hạ cholesterol máu theo phương pháp nội sinh và ngoại sinh [39]. Nghiên cứu của Nguyễn Tiến Dẫn về khả năng hạ cholesterol máu của dịch chiết giảo cổ lam (1:1) với liều hàng ngày 10mg/kg thể trọng chuột có tác dụng ức chế sự tăng cholesterol máu ở chuột ăn cholesterol máu, giảm 71,0% so với nhóm chứng [75].

Kết quả nghiên cứu thực nghiệm cho thấy viên nang cứng Vinatan có tác dụng tốt trên mô hình nội sinh giảm TC, TG, LDL-C. Trên mô hình ngoại sinh giảm LDL-C nhưng không làm giảm TC và TG. Đây cũng là một dấu hiệu định hướng cho đi sâu nghiên cứu cơ chế tác dụng của viên nang cứng Vinatan sau

này. Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng cho thấy hiệu quả điều chỉnh rối loạn lipid máu của viên nang cứng Vinatan tương đương Simvastatin 20mg/lần/ngày.

4.5.5. Tác dụng không mong muốn của viên nang cứng Vinatan

Để đánh giá tác dụng không mong muốn của viên nang cứng Vinatan trên cận lâm sàng bệnh nhân đã được làm các xét nghiệm trước và sau điều trị, đánh giá chức năng tạo máu (số lượng hồng cầu, huyết sắc tố, bạch cầu, tiểu cầu). Một số xét nghiệm sinh hóa: Glucose, ure, creatinin, bilirubin và enzym gan.

Tác dụng của viên Vinatan trên các xét nghiệm sinh hoá:

- Sau 60 ngày uống viên nang cứng Vinatan: So sánh trước và sau điều trị: Nồng độ Glucose máu nhóm A giảm 8,0% so với trước điều trị, nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Nồng độ Glucose nhóm B ít biến động, sự khác biệt so với trước điều trị không có ý nghĩa thống kê. Một số nghiên cứu khác trên thực nghiệm của Phạm Tuấn Anh [79], trên lâm sàng của Vũ Thị Thanh Huyền. [131] và nghiên cứu lâm sàng của Phạm Thanh Tùng [127] cho biết viên Giao cổ lam 500mg có tác dụng giảm chỉ số Glucose máu (15,5%), nhưng trong nghiên cứu này chỉ giảm 8,0% có lẽ do liều lượng của giao cổ lam 350mg/viên Vinatan đã ảnh hưởng đến kết quả giảm Glucose trong máu. Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ tập trung về vấn đề giảm lipid máu.

Sau 60 ngày điều trị, chỉ số enzym gan ở nhóm A so với trước điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Điều này cho thấy Vinatan có tính an toàn chưa thấy gây độc với tế bào gan. Đối với bệnh nhân RLLPM có nguy cơ biến chứng tim mạch ngoài chế độ ăn, tập luyện thì việc dùng thuốc kiểm soát lipid máu là một chỉ định bắt buộc và thường phải dùng thuốc kéo dài. Do đó đối với những bệnh nhân không dung nạp statin hoặc xuất hiện các tác dụng không mong muốn thì việc sử dụng thuốc thảo dược có tác dụng điều trị hội chứng RLLPM là giải pháp an toàn và hiệu quả nhất.

Ở nhóm B hoạt độ enzym AST sau điều trị tăng hơn so với nhóm A nhưng sự khác biệt trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Các chỉ số khác: Ure, creatinin, ALT, bilirubin thay đổi sau điều trị của 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa so với trước điều trị.

Tác dụng của Vinatan trên các xét nghiệm huyết học:

Sau 60 ngày điều trị số lượng hồng cầu, huyết sắc tố, tiểu cầu, bạch cầu so sánh với trước điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Trong nghiên cứu của Lê Thị Lan có tăng các chỉ số hồng cầu, tiểu cầu và huyết sắc tố nhưng trong giới hạn bình thường của người Việt Nam [124]. Có lẽ giao cổ lam chỉ có tác dụng tăng ở một số trường hợp giảm các thành phần này, không làm thay đổi các chỉ số này ở người bình thường.

Tác dụng không mong muốn của viên nang cứng Vinatan trên lâm sàng

- Để đánh giá tác dụng không mong muốn của viên nang cứng Vinatan trên lâm sàng, chúng tôi lập phiếu theo dõi các triệu chứng ngộ độc thường gặp trên lâm sàng trong quá trình uống thuốc như mệt mỏi, chán ăn, mẩn ngứa, rối loạn tiêu hóa, buồn nôn hoặc nôn, suy giảm ham muốn tình dục và triệu chứng bất thường khác.

Trong 2 tháng uống thuốc không thấy bệnh nhân nào trong nhóm A than phiền về mùi vị của thuốc, không có bệnh nhân nào bị mẩn ngứa, rối loạn tiêu hóa, mệt mỏi, đau đầu, buồn nôn, nôn hoặc suy giảm ham muốn tình dục. Có 2 bệnh nhân có cảm giác khô miệng nhưng không cần dừng thuốc, có lẽ do tác dụng táo thấp trừ đàm của Giao cổ lam. Đối với bệnh nhân chúng đàm thấp còn nhẹ mới mắc khi uống thuốc đã có cảm giác này. Nhóm B có 3 bệnh nhân xuất hiện mệt mỏi, chán ăn. Ngoài ra chúng tôi chưa nhận thấy tác dụng không mong muốn nào khác.

Tóm lại:

- Khi vào cơ thể thuốc được chuyển hoá và đào thải chủ yếu qua gan và thận.

Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 60 ngày dùng thuốc bệnh nhân không có những biểu hiện bất thường trên lâm sàng và trên các xét nghiệm cũng hoàn toàn bình thường. Các chỉ số xét nghiệm như men gan, chức năng thận, các chỉ số về huyết học trước và sau điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

KẾT LUẬN

1- Viên nang cứng Vinatan là chế phẩm an toàn có nguồn gốc từ dược liệu.

- Với liều tối đa có thể cho chuột uống 25,0g/kg ttc, gấp 34,72 lần liều tối đa dự định dùng viên Vinatan trên người, không có biểu hiện độc tính cấp sau 7 ngày theo dõi, không có chuột chết trong 72 giờ sau uống thuốc do đó chưa xác định được LD₅₀ của viên nang Vinatan.

- Viên nang cứng Vinatan không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống khi cho chuột uống liều 0,36g/kg/ngày và liều cao gấp 3 lần (1,080g/kg/ngày) trong 4 tuần liên tục. Theo dõi về tình trạng chung, cân nặng, chức năng tạo máu, chức năng gan, mức độ hủy hoại tế bào gan, chức năng thận và mô bệnh học gan, thận đều nằm trong giới hạn bình thường, không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng.

2 – Viên nang cứng Vinatan có tác dụng điều chỉnh RLLPM trên mô hình nội sinh và ngoại sinh:

- Trên mô hình RLLPM ngoại sinh viên nang cứng Vinatan làm giảm các chỉ số LDL-C và làm tăng chỉ số HDL-C ở thời điểm sau 2 và 4 tuần uống thuốc, không làm giảm TG và TC, không làm tăng enzym gan AST, ALT.

- Trên mô hình nội sinh viên nang cứng Vinatan làm giảm nồng độ triglyceride, cholesterol toàn phần, và non-HDL-Cholesterol.

3- Viên nang cứng Vinatan có tác dụng điều chỉnh RLLPM trên lâm sàng:

- Sau 60 ngày điều trị viên nang cứng Vinatan có tác dụng giảm 23,53% nồng độ CT, nồng độ TG giảm 23,85 %, LDL-C giảm 32,83%, và HDL-C tăng 11,82%.

- Hiệu quả điều trị theo YHHD ở nhóm dùng viên nang cứng Vinatan (nhóm A) đạt hiệu quả tốt 58,0% và có hiệu quả chiếm 22,0 %, không hiệu quả 20,0%.

Nhóm chứng lâm sàng dùng Simvastatin (nhóm B) đạt hiệu quả tốt 56,0%, có hiệu quả 18,0%, không hiệu quả 26,0%.

- Viên nang cứng Vinatan cải thiện tốt triệu chứng cơ năng thể tỷ hư đàm thấp, hiệu quả điều trị tốt 62,0% có hiệu quả 22,0%, không hiệu quả 16,0%.

- Chưa thấy tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng thể hiện qua các xét nghiệm huyết học, sinh hóa trước và sau điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

KIẾN NGHỊ

- Kết quả nghiên cứu trong luận án cho thấy viên nang Vinatan là thuốc thử nguồn gốc dược liệu có tính an toàn cao trên thực nghiệm và trên lâm sàng, có tác dụng tốt trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu, dạng viên nang dễ sử dụng, có thể tiếp tục nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3.

- Nghiên cứu lâm sàng với số lượng bệnh nhân lớn hơn về tác dụng điều trị hội chứng RLLPM đối với các thể khác của YHCT, tác dụng giảm đường huyết và phòng VXĐM.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN
QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Phạm Thanh Tùng, Nguyễn Trọng Thông, Trương Việt Bình, Phạm Thị Vân Anh (2016). Nghiên cứu tác dụng của viên nang Vinatan trên mô hình tăng lipid máu nội sinh. Tạp chí YDCTVN, số 8/2016, tr.24-28.
2. Phạm Thanh Tùng, Nguyễn Trọng Thông, Trương Việt Bình (2016). Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang Vinatan trên thực nghiệm Tạp chí Dược học, số 12/2016, tr.46-49.
3. Phạm Thanh Tùng, Nguyễn Trọng Thông, Trương Việt Bình, Phạm Thị Vân Anh (2017). Nghiên cứu tác dụng của viên nang Vinatan trên mô hình tăng lipid máu ngoại sinh. Tạp chí Dược học, số 1/2017, tr.42-44.
4. Phạm Thanh Tùng, Trương Việt Bình, Nguyễn Trọng Thông (2019). Nghiên cứu tác dụng của viên nang cứng Vinatan trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu trên lâm sàng. Tạp chí YDCTVN, số đặc biệt /2019, tr.134-142.