

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn lipid máu (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%, tai biến mạch não là 13%.

Việc điều trị có hiệu quả hội chứng rối loạn lipid máu sớm sẽ hạn chế được sự phát triển của bệnh vữa 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.

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. Để đánh giá tác dụng hạ lipid máu, đề tài được thực hiện với 3 mục tiêu sau:

- 1- Xác định độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng Vinatan*
- 2- 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.*
- 3- 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.*

### NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

**Ý nghĩa khoa học:** Với phương pháp nghiên cứu chặt chẽ, đề tài đã đưa ra kết quả đáng tin cậy về tính an toàn của viên nang cứng Vinatan đồng thời cho thấy tác dụng điều trị hội chứng RLLPM trên mô hình nội sinh, ngoại sinh và trên lâm sàng. Là cơ sở cho những nghiên cứu tiếp theo ứng dụng Vinatan trong phòng và điều trị hội chứng rối loạn lipid máu.

**Ý nghĩa thực tiễn:** Lipid máu có vai trò rất quan trọng đối với sự tồn tại và phát triển của cơ thể. Tuy nhiên một trong các thành phần lipid máu thay đổi bất thường sẽ dẫn tới bệnh lý chuyển hóa, hình thành và tiến triển VXĐM dẫn đến đột quỵ và nhồi máu cơ tim. Đề tài đã chứng minh tác dụng điều trị hội chứng RLLPM của viên nang cứng Vinatan nguồn gốc thảo dược, chứng minh tính an toàn trên thực nghiệm và lâm sàng. Như vậy việc sử dụng viên nang cứng Vinatan có thể tận dụng được nguồn dược liệu trong nước, có hiệu quả điều trị, dễ sử dụng, hạn chế tác dụng không mong muốn và giá thành phù hợp.

**Những đóng góp mới:**

***Vinatan là chế phẩm an toàn nguồn gốc thảo dược***

- Với liều tối đa có thể cho chuột uống 75ml/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.

- Viên nang 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.

***Viên Vinatan có tác dụng điều chỉnh RLLPM trên mô hình nội sinh và ngoại sinh:***

- Trên mô hình RLLPM ngoại sinh viên 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 Vinatan làm giảm nồng độ triglyceride, cholesterol toàn phần, và non-HDL-Cholesterol.

***Viên Vinatan có tác dụng điều chỉnh RLLPM trên lâm sàng:***

- Sau 60 ngày điều trị viên 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%. Chưa thấy tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng.

### **Cấu trúc của luận án:**

Luận án gồm 130 trang, trong đó đặt vấn đề 2 trang, tổng quan 35 trang, chất liệu, đối tượng nghiên cứu 16 trang, kết quả nghiên cứu 37 trang, bàn luận 33 trang, Kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang, Có 131 tài liệu tham khảo. Luận án được minh họa thông qua 54 bảng, 22 hình và sơ đồ.

## **Chương 1: TỔNG QUAN**

### **1.1. Hội chứng rối loạn lipid máu:**

#### **1.1.1. Khái niệm về lipid máu:**

- Thành phần Lipid chính có mặt trong máu là acid béo tự do triglyceride (TG) , cholesterol toàn phần (TC): cholesterol tự do (FC), cholesterol este (CE) và các phospholipid (PL). Lipid không tan trong nước, chúng được vận chuyển trong máu dưới dạng kết hợp với protein được gọi lipoprotein (LP).

**Chylomicron (CM)** : là LP lớn nhất, được tổng hợp từ ruột non chứa nhiều TG, TC. **VLDL** là LP tỷ trọng rất thấp, VLDL được tổng hợp từ acid béo trong tế bào gan, một phần nhỏ do ruột. **IDL** là LP tỷ trọng trung gian và là chất dư còn lại sau khi chuyển hóa VLDL. **LDL** có tỷ trọng thấp, được tạo thành từ sự chuyển hóa IDL. **HDL** có tỷ trọng cao, tổng hợp tại gan và thoái giáng của VLDL, CM trong máu.

#### **1.1.2. Chuyển hóa lipoprotein:**

LP được chuyển hóa theo 2 con đường nội sinh và ngoại sinh với sự tham gia của các enzym và protein vận chuyển: LPL( lipoproteinlipase), HL (hepatic lipase), LACT (lecithin cholesterol acyl transferase).

Ngoại sinh: Thức ăn sau khi chuyển hóa, TG và CE được tập hợp trong CM đi vào tuần hoàn tĩnh mạch, TG được thủy phân

thành các acid béo không bão hòa nhờ xúc tác của LPL, CM mất TG được gọi là CM tàn dư và chuyển về gan.

Nội sinh: TG và CE của gan được tập hợp trong các phân tử VLDL đi vào vòng tuần hoàn, TG được thủy phân nhờ LPL xúc tác tạo thành IDL, IDL mất ApoE thành LDL phần lớn chuyển vào gan, phần nhỏ được đại thực bào ở thành động mạch. Khi đại thực bào quá tải cholesterol este chúng chuyển thành các tế bào bọt là thành phần của các mảng xơ. HDL vận chuyển cholesterol tự do từ mô ngoại vi về gan bài tiết qua mật.

**1.1.3. Rối loạn chuyển hóa lipoprotein:** Tình trạng tăng lipoprotein tỷ trọng thấp, giảm lipoprotein tỷ trọng cao, tăng triglycerid huyết tương hậu quả là sự tạo thành các mảng xơ vữa gây tắc mạch. Nguyên nhân có thể do nguyên phát hoặc thứ phát sau các bệnh đái tháo đường, suy giáp, béo phì.. hoặc sau sử dụng một số thuốc. Dựa trên cơ sở phân loại lipid máu của Fredrickson, năm 1970 WHO đã đưa ra bảng phân loại RLLPM gồm 6 typ theo sự thay đổi thành phần lipid máu.

#### **1.1.4. Điều trị hội chứng rối loạn lipid máu:**

Nguyên tắc: 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.

Thuốc điều trị hội chứng RLLPM được chia làm 2 nhóm: 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 (ức chế protein vận chuyển triglycerid ở microsom, ức chế protein vận chuyển cholesterolester..).

### **1.2. Quan niệm của YHCT về Rối loạn lipid máu:**

#### **1.2.1. Khái niệm, cơ chế bệnh sinh:**

Trong YHCT không có bệnh danh rối loạn lipid máu, căn cứ vào các biểu hiện lâm sàng thì nó thuộc chứng đàm ẩm. Đàm ẩm là 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 ảm. Đàm là biến chất của tân dịch, 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 túc 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. Một trong 3 tạng này có bệnh đều có thể sinh đàm ảm. Đàm ảm thuộc tỳ là chứng quan trọng nhất trong cơ chế sinh đàm ảm.

### **1.2.2. Mối tương quan giữa RLLPM và chứng đàm ảm:**

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, hoạt động thể lực, chuyển hóa và 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 (di truyền, bệnh bẩm sinh), chế độ ăn uống, sinh hoạt, ít vận động thể lực và sự lão hóa.

### **1.2.3. Điều trị chứng đàm ảm**

Từ cơ chế bệnh sinh mà đề ra những nguyên tắc điều trị sau: Chứng đàm ảm 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’.

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.

### **1.3. Thuốc YHCT được nghiên cứu điều trị RLLPM:**

Có nhiều nghiên cứu về các vị thuốc và bài thuốc điều trị hội chứng rối loạn lipid máu trên thực nghiệm và lâm sàng. Nghiên cứu độc vị: chè xanh, tỏi, chè dây, nann nghệ, ngưi tất... Nghiên cứu bài thuốc như Nhị trần thang, Bán hạ bạch truật thiên ma thang, Giáng chỉ tiêu khát linh... Các vị thuốc và bài thuốc đều cho kết quả có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu tuy ở mức độ khác nhau.

#### **1.4. 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.

##### **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.

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy Giảo cổ lam dùng an toàn vì không gây độc tính cấp và độc tính bán trường diễn. Giảo cổ lam có tác dụng hạ cholesterol máu trên mô hình nội sinh và ngoại sinh.

**Chè xanh:** Theo YHCT chè có vị đắng chất, tính mát, có tác dụng thanh nhiệt, tiêu thực, lợi tiểu, làm cho đầu não được thư thái, khỏi chóng mặt xây xẩm, bớt mụn nhọt, cầm tả lỵ.

Phạm Thiện Ngọc, Nguyễn Thanh Dương và một số tác giả khác đã chứng minh Chè xanh có tác dụng chống phóng xạ và làm giảm cholesterol máu, giảm mức độ vữa xơ động mạch trên động vật thực nghiệm.

## **Chương 2**

### **CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG, 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, được sản xuất tại công ty cổ phần sản phẩm thiên nhiên Vinacom.
- Thuốc đối chứng: Viên nén Atorvastatin 20mg (STADA- Việt Nam)

**2.1.2. Đối tượng nghiên cứu:** Chuột nhắt trắng chủng Swiss, chuột cống trắng chủng Wistar, đạt tiêu chuẩn nghiên cứu do các trung tâm nuôi động vật thí nghiệm có uy tín cung cấp.

##### **2.1.3. Phương pháp nghiên cứu**

*Xác định độc tính cấp:* Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD<sub>50</sub> của viên nang cứng Vinatan trên chuột nhắt trắng bằng

đường uống. Theo Đỗ Trung Đàm và Đoàn Thị Nhu

*Xác định độc tính bán trường diễn:* Theo phương pháp xác định độc tính bán trường diễn của Đỗ Trung Đàm

*Mô hình gây tăng cholesterol máu ngoại sinh:* Áp dụng mô hình của Nassiri và cộng sự, Bổ sung acid cholic và PTU.

*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.

#### **2.1.4. Địa điểm thực hiện:**

Bộ môn Dược lý, trường Đại học Y Hà Nội.

**2.1.5. Xử lý số liệu:** Theo phương pháp thống kê y sinh học. Kiểm định các giá trị bằng test t-student hoặc test trước - sau.

Quy ước (so với lô chứng)

\*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$

## **2.2. NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG**

### **2.2.1. Chất liệu nghiên cứu:**

- Viên nang cứng Vinatan 500mg. được sản xuất tại công ty cổ phần sản phẩm thiên nhiên Vinacom
- Thuốc đối chứng: Viên nén Simvastatin 20mg thuộc nhóm statin sản xuất tại Pharmascience Inj Canada.

**2.2.2. Đối tượng nghiên cứu:** Gồm 100 bệnh nhân được chẩn đoán xác định RLLPM và chứng đờm ả thể tỳ hư đờm thấp đến khám và điều trị tại bệnh viện Tuệ Tĩnh. Bệnh nhân được khám lâm sàng, làm xét nghiệm, ghi vào phiếu 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 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. Nhóm A uống viên Vinatan 500mg ngày 2 lần mỗi lần 3 viên sau bữa ăn, uống trong 60 ngày. Nhóm B uống viên nén Simvastatin 20mg uống 1viên/ lần/ngày vào buổi tối sau bữa ăn, uống trong 60 ngày. Tất cả

các bệnh nhân đều được hướng dẫn chế độ ăn cho người có RLLPM.

Các chỉ số đánh giá tại các thời điểm D<sub>0</sub>, D<sub>30</sub>, D<sub>60</sub>: Chiều cao, cân nặng, BMI, mạch, huyết áp, các triệu chứng bất thường khác (nếu có). Cận lâm sàng: Công thức máu ( số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố). Sinh hóa máu: Cholesterol, triglyceride, LDL-C, HDL-C, Ure, Creatinin, Glucose, bilirubin ALT, AST.

#### **2.2.4. Địa điểm nghiên cứu:**

Phòng khám Nội tiết, Bệnh viện Tuệ Tĩnh

**2.2.5. Xử lý số liệu:** Sử dụng chương trình SPSS16.0. Kiểm định các giá trị: test  $\chi^2$  và test t-student.

## **Chương 3**

### **KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

#### **3.1. Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm:**

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

Chuột nhắt trắng uống thuốc thử: viên nang cứng Vinatan từ liều thấp nhất đến liều cao nhất 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 LD<sub>50</sub> của viên nang cứng Vinatan trên chuột nhắt trắng bằng đường uống.

**3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang cứng Vinatan:** Với mức liều 0,36g/kg/ngày (lô trị 1) và 1,080g/kg/ngày ( Lô trị 2) không làm thay đổi có ý nghĩa các chỉ số huyết học và sinh hóa máu.

**Bảng 3.1 Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan đến công thức máu chuột**

<b>Chỉ số</b>	<b>Lô chuột</b>	<b>Trước uống</b>	<b>Sau 2 tuần</b>	<b>Sau 4 tuần</b>
Hồng cầu (T/l)	Lô chứng	7,46 ± 0,82	7,17 ± 0,72	7,49 ± 0,63
	Lô trị 1	7,79 ± 0,79	7,76 ± 0,56	7,81 ± 0,75
	Lô trị 2	7,30 ± 0,88	7,13 ± 0,95	7,31 ± 0,83
Hb (g/L)	Lô chứng	12,99 ± 0,85	12,60 ± 0,74	12,56 ± 0,77
	Lô trị 1	12,97 ± 0,85	12,07 ± 1,14	12,01 ± 0,86
	Lô trị 2	13,41 ± 0,33	13,16 ± 0,64	12,53 ± 0,96
Hematocrit (%)	Lô chứng	39,60 ± 4,22	37,46 ± 3,66	40,07 ± 2,70
	Lô trị 1	40,37 ± 2,36	38,55 ± 2,11	40,66 ± 3,21
	Lô trị 2	37,99 ± 2,69	35,68 ± 3,42	38,60 ± 3,13
MCV (fl)	Lô chứng	53,11 ± 1,68	51,72 ± 2,01	53,55 ± 2,01
	Lô trị 1	52,13 ± 4,49	49,83 ± 3,83	52,24 ± 3,74
	Lô trị 2	52,39 ± 4,47	50,64 ± 3,17	53,05 ± 3,48
Bạch cầu(g/l)	Lô chứng	8,75 ± 1,50	10,72 ± 2,28	10,57 ± 2,63
	Lô trị 1	8,60 ± 1,65	9,60 ± 1,41	9,03 ± 1,28
	Lô trị 2	8,56 ± 1,73	8,84 ± 1,93	9,46 ± 1,30
Tiểu cầu(g/l)	Lô chứng	364,90 ± 67,06	361,10 ± 78,86	463,50 ± 117,29
	Lô trị 1	403,60 ± 126,36	410,30 ± 75,99	427,30 ± 75,60
	Lô trị 2	348,40 ± 64,02	377,10 ± 121,62	416,20 ± 83,43
		p > 0,05		

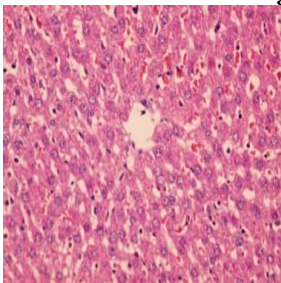
**Bảng 3.2. Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan đến nồng độ creatinin, bilirubin toàn phần, Albumin trong máu chuột.**

<i>Chỉ số</i>	<i>Lô chuột</i>	<i>Trước uống</i>	<i>Sau 2 tuần</i>	<i>Sau 4 tuần</i>
Creatinin (mg/dl)	Lô chứng	1,07 ± 0,07	1,05 ± 0,10	1,05 ± 0,07
	Lô trị 1	1,05 ± 0,08	1,04 ± 0,08	1,05 ± 0,08
	Lô trị 2	1,05 ± 0,08	1,04 ± 0,07	1,05 ± 0,07
Bilirubin t.p (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				

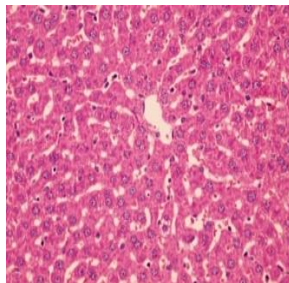
**Thay đổi về mô bệnh học sau 4 tuần uống thuốc**

**\*Đại thể:** Trên chuột lô chứng và 2 lô trị, không thấy có thay đổi bệnh lý về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của chuột.

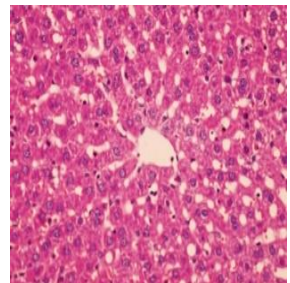
**- Hình thái vi thể gan**



**Hình 3.1:** Hình thái vi thể gan chuột lô chứng  
*Tế bào gan bình thường*

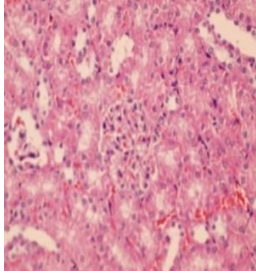


**Hình 3.2:** Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1  
*TB gan bình thường*



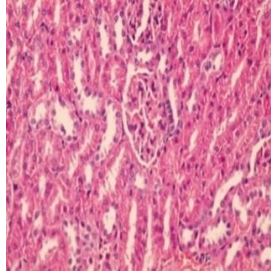
**Hình 3.3:** Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2.  
*TB gan bình thường*

**- Hình thái vi thể thận:**



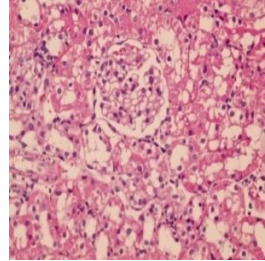
**Hình 3.4** Hình thái vi thể thận chuột lô chứng

**Thận bình thường**



**Hình 3.5:** Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1

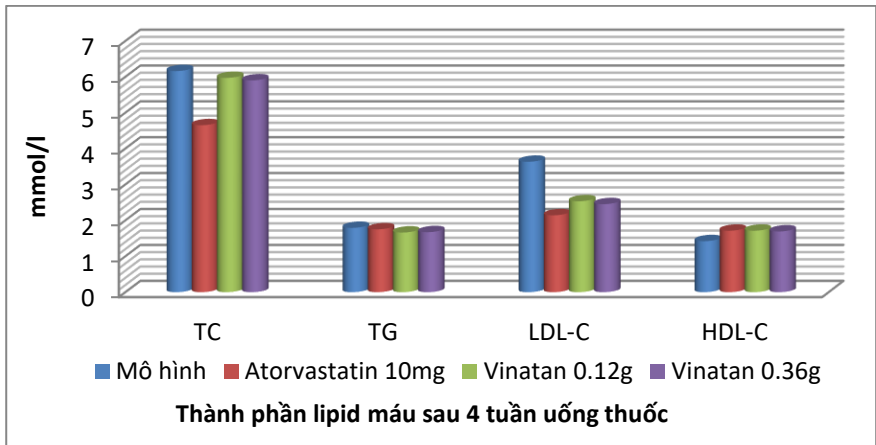
**Thận bình thường**



**Hình 3.6:** Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2

**Thận bình thường**

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



**Hình 3.7. 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 uống viên nang cứng Vinatan liều 0,12g/kg/ngày và liều 0,36g/kg/ngày làm giảm nồng độ LDL-C ( $p < 0,01$ ) và tăng nồng độ HDL-C so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ). Có xu hướng làm giảm nồng độ TG, TC so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ),

### 3.1.4. Kết quả điều chỉnh RLLPM ở chuột cống trên mô hình nội sinh của viên nang cứng Vinatan:

**Bảng 3.3 Ảnh hưởng của viên nang cứng Vinatan lên nồng độ lipid máu ở mô hình nội sinh**

Lô nghiên cứu (n=10/ lô)	TG (mmol/l)	TC (mmol/l)	HDL-C (mmol/l)	Non-HDL-C (mmol/l)
Lô 2: Mô hình	9,87 ± 1,33	6,43 ± 0,80	2,28 ± 0,25	4,15 ± 0,82
Lô 3: Atorvastatin 100mg/kg	9,09 ± 2,00	5,42 ± 1,03	2,31 ± 0,22	3,11 ± 1,01
Lô 4: Vinatan 0,72g/kg/ngày	7,73 ± 1,85	6,05 ± 1,21	2,37 ± 0,36	3,68 ± 1,17
Lô 5: Vinatan 2,16g/kg/ngày	7,20 ± 1,28	5,45 ± 0,78	2,41 ± 0,40	3,04 ± 0,82

Vinatan liều 0,72g/kg/ngày làm giảm nồng độ TG ( $p < 0,01$ ). Vinatan liều 2,16g/kg/ngày có tác dụng giảm nồng độ TG ( $p < 0,001$ ), TC ( $p < 0,05$ ) và non-HDL-Cholesterol ( $p < 0,01$ ).

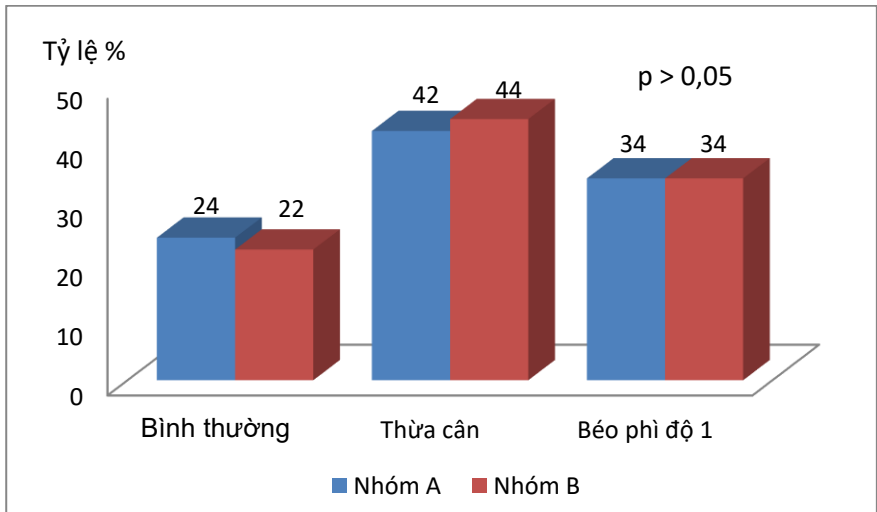
### 3.2. Kết quả nghiên cứu lâm sàng:

#### 3.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

Phân bố độ tuổi, giới và chỉ số BMI các bệnh nhân nghiên cứu của 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.4. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới**

Tuổi	Nhóm A				Nhóm B			
	Nam		Nữ		Nam		Nữ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
40 – 49	4	8,0	4	8,0	5	10,0	4	8,0
50 – 59	6	12,0	8	16,0	6	12,0	9	18,0
60 –69	6	12,0	15	30,0	6	12,0	14	28,0
> 70	2	4,0	5	10,0	1	2,0	5	10,0
Cộng	18	36,0	32	64,0	18	36,0	32	64,0
$P > 0,05$								

**Hình 3.8. Chỉ số BMI trước điều trị của 2 nhóm**

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

**Bảng 3.5. Thay đổi triệu chứng lâm sàng của 2 nhóm**

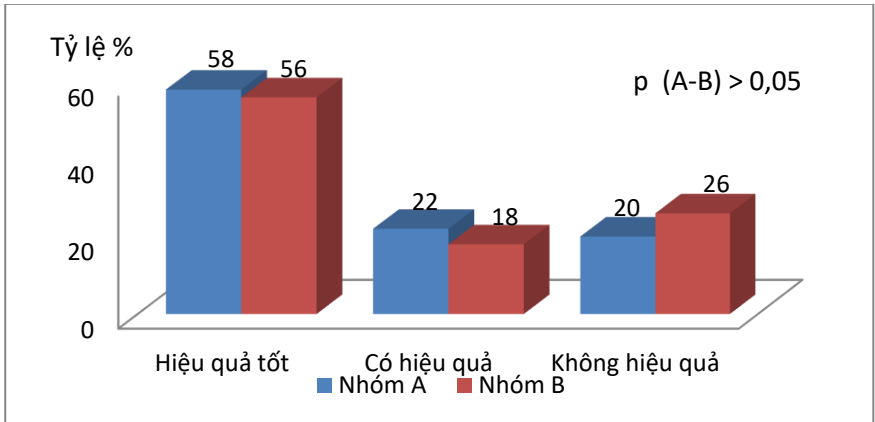
Triệu chứng	Nhóm A n=50				Nhóm B n=50			
	D <sub>0</sub>	D <sub>60</sub>			D <sub>0</sub>	D <sub>60</sub>		
		Hết	Giảm	Không đổi		Hết	Giảm	Không đổi
Nặng nề	30 60,0 %	19/30 63,3 %	7/30 23,3 %	4/30 13,3 %	32 64%	19/32 59,3 %	10/32 31,3%	3/32 9,3%
Đầy chướng	27 54%	15/27 55,6 %	8/27 29,6 %	4/27 14,8 %	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 nhợt	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			

### 3.2.3. Kết quả thay đổi các chỉ số lipid máu sau điều trị:

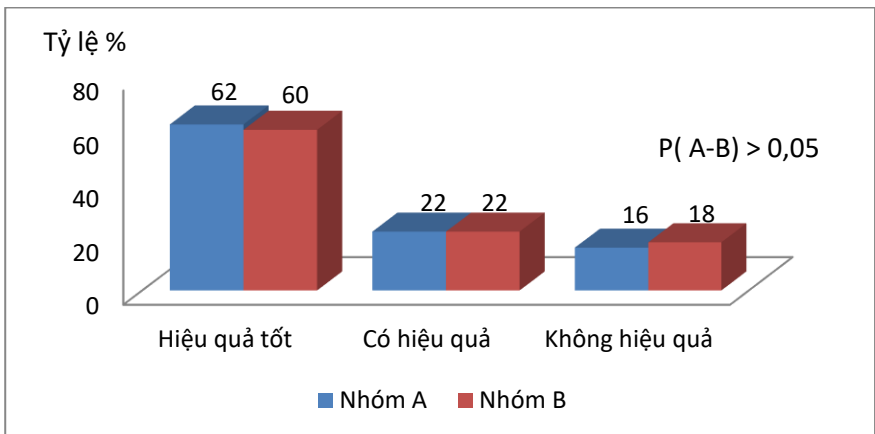
**Bảng 3.6. Thay đổi các chỉ số lipid của 2 nhóm**

Chỉ số	Ngày	Nhóm A		Nhóm B		p <sub>A-B</sub>
		$\bar{X} \pm SD$ (mmol/l)	(%)	$\bar{X} \pm SD$ (mmol/l)	(%)	
TC	D <sub>0</sub>	5,99 ± 1,03		5,91 ± 1,08		> 0,05
	D <sub>30</sub>	5,30 ± 1,03	↓11,51	5,12 ± 0,91	↓13,36	> 0,05
	D <sub>60</sub>	4,58 ± 0,84	↓23,53	4,72 ± 0,80	↓20,13	> 0,05
	p	p <sub>0-60</sub> < 0,001		p <sub>0-60</sub> < 0,001		
TG	D <sub>0</sub>	3,48 ± 1,64		3,47 ± 1,88		> 0,05
	D <sub>30</sub>	2,96 ± 1,82	↓14,94	3,10 ± 1,72	↓13,25	> 0,05
	D <sub>60</sub>	2,65 ± 1,79	↓23,85	2,77 ± 1,63	↓20,17	> 0,05
	p	p <sub>0-60</sub> < 0,001		p <sub>0-60</sub> < 0,001		
LDL-C	D <sub>0</sub>	4,05 ± 1,09		4,02 ± 0,85		> 0,05
	D <sub>30</sub>	3,45 ± 0,91	↓14,81	2,95 ± 0,96	↓26,61	> 0,05
	D <sub>60</sub>	2,72 ± 0,79	↓32,83	2,81 ± 0,86	↓30,09	> 0,05
	p	p <sub>0-60</sub> < 0,001		p <sub>0-60</sub> < 0,001		
HDL-C	D <sub>0</sub>	1,10 ± 0,16		1,11 ± 0,14		
	D <sub>30</sub>	1,22 ± 0,18	↑10,91	1,14 ± 0,12	↑2,7	< 0,05
	D <sub>60</sub>	1,23 ± 0,21	↑11,82	1,15 ± 0,15	↑3,6	< 0,05
	p	P <sub>0-60</sub> < 0,05		P <sub>0-60</sub> > 0,05		
Non-HDL-C	D <sub>0</sub>	4,89 ± 1,00		4,80 ± 1,04		
	D <sub>30</sub>	4,15 ± 1,01	↓15,13	3,98 ± 0,93	↓17,08	> 0,05
	D <sub>60</sub>	3,35 ± 0,82	↓31,49	3,55 ± 0,83	↓26,04	> 0,05
	p	p <sub>0-60</sub> < 0,001		p <sub>0-60</sub> < 0,001		

### 3.2.4. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn lâm sàng:



**Hình 3.9. Hiệu quả điều trị theo YHHD**



**Hình 3.10. Hiệu quả điều trị theo YHCT**

**3.2.5. Tác dụng không mong muốn của viên nang cứng Vinatan:** Các chỉ số sinh hóa và huyết học so sánh trước và sau điều trị của 2 nhóm thay đổi không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.7. Thay đổi chỉ số sinh hoá 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 <sub>0</sub>	D <sub>60</sub>	p	D <sub>0</sub>	D <sub>60</sub>	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 ± 1,47	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					

**Bảng 3.8. Thay đổi chỉ số huyết học 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 <sub>0</sub>	D <sub>60</sub>	p	D <sub>0</sub>	D <sub>60</sub>	p
Bạch cầu (g/l)	6,68 ± 1,64	6,35 ± 1, 30	> 0,05	7,02 ±1,87	6,42 ± 1.37	> 0,05
Hồng cầu (T/l)	4,61 ± 0,35	4,60 ± 0,41	> 0,05	4,62 ± 0,49	4,57 ± 0,40	> 0,05
Hb (g/dl)	13,84 ± 1,35	13,8 ± 1,12	> 0,05	13,41 ± 1,43	13,50 ± 1,51	> 0,05
Tiểu cầu (g/l)	242,4 ± 52,8	250,8 ± 45,0	> 0,05	254,04 ± 56,47	248,4 ± 46,59	> 0,05
p	p > 0,05					

**Bảng 3.9. Một số triệu chứng 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	0,4	2	0,2
Sần ngứa	0	0	0	0	0	0
Ăn kém	0	0	1	0,2	1	1,0
Đầy bụng	0	0	0	0	0	0
Tiêu chảy	0	0	0	0	0	0
Táo bón	0	0	0	0	0	0

## 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 giao cổ lam là thành phần chính của viên nang cứng Vinatan vì :

Polyphenol chè xanh có ảnh hưởng đến nồng độ cholesterol huyết tương ở chuột đã được nhiều tác giả nghiên cứu. Cơ chế giảm cholesterol, triglycerid máu của polyphenol chè xanh có thể do sự ức chế hấp thu lipid từ thức ăn ở ruột và tăng cường quá trình thủy phân TG thành acid béo tự do để oxy hóa

Polyphenol chè xanh thuộc nhóm các flavonoid tự nhiên có hoạt tính chống oxy hóa. 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.

Giảo cổ lam (*Gynostemma pentaphyllum* (Thunb) Makino).

Nhiều nghiên cứu dịch chiết của cây *G.pentaphyllum* cho thấy cây này có tác dụng giảm lipid máu, chống lão hóa, điều trị đái tháo đường và tăng huyết áp. Nghiên cứu trên lâm sàng điều trị rối loạn chuyển hóa lipid tại một số bệnh viện ở Trung Quốc G.

*pentaphyllum* giảm lượng cholesterol toàn phần giảm 6,7% triglycerid giảm 12,8 %, LDL-C giảm 8,3%, tăng HDL-C 8,4%

Với những đặc tính như vậy chúng tôi đã chọn kết hợp polyphenol chè xanh và cao khô giảo cổ 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 Vinatan gồm 2 dược liệu Giảo cổ 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.

Giảo cổ lam là dược liệu đã được nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn trên thực nghiệm cho kết quả: Không xác định được LD<sub>50</sub>, không ảnh hưởng đến công thức máu và chỉ số sinh hóa của gan, thận và các tổ chức gan, thận. Tuy nhiên khi kết hợp 2 hay nhiều loại dược liệu 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 viên nang cứng Vinatan trên lâm sàng. Kết quả cho thấy:

- Viên nang cứng Vinatan không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 75 ml/kg dung dịch đậm đặc, tương đương 25gam/kg. Chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng của viên nang Vinatan bằng đường uống.

- Viên nang cứng Vinatan 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 trong 4 tuần liên tục.

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

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

Chúng tôi dùng Vinatan 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 chuẩn là Atorvastatin liều 10mg/kg/ngày trên chuột cống trắng.

Vinatan mức liều thấp và 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.

Kết quả giảm LDL-C của Vinatan (32,51%) có thấp hơn của Bột polyphenol chè xanh (35,7%) 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.

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

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).

Do nồng độ TG tăng cao ở lô chuột tiêm màng bụng P-407g, không tính được nồng độ LDL-C theo công thức Friededewald. Vì vậy chỉ số non- HDL-C được dùng thay thế LDL-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.

Viên nang cứng Vinatan cả 2 liều 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. Tác dụng giảm non-HDL-C tương đương tác dụng của atorvastatin 100mg/kg/ngày.

### **4.4. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU CỦA VIÊN NANG CỨNG VINATAN**

***4.4.1. Tác dụng của viên nang cứng Vinatan cải thiện các triệu chứng lâm sàng:*** Các triệu chứng cơ năng và thực thể của 2 nhóm nghiên cứu sau điều trị được cải thiện rõ rệt  $p < 0,05$ .

- 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 : Chè xanh giúp tiêu hóa thức ăn, giảm béo. 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. Chè xanh kết hợp với giao cổ lam có tác dụng tiêu hóa thức ăn giúp tỳ kiện vận, lợi tiểu trừ được thấp đàm sẽ làm giảm được các triệu chứng mệt mỏi, chân tay lạnh, đầy bụng, đại tiện nát, cơ thể nặng nề.

#### ***4.4.2. Tác dụng của viên nang cứng Vinatan trên các chỉ số lipid máu***

- Nồng độ CT:

Sau điều trị 30 ngày và 60 ngày 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 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  $p > 0,05$ . So sánh hiệu quả giảm TC của viên Vinatan (23,53%) tương đương với viên Lipidan của Đỗ Quốc Hương 22,13.

- Nồng độ TG:

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

Nhóm B sau 30 ngày, 60 ngày điều trị giảm lần lượt 25,21%, 20,17% ,giảm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Như vậy viên nang cứng Vinatan có tác dụng giảm TG tương đương viên Simvastatin và giảm vào ngày thứ 30, Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ . Các phân tích gần đây gợi ý rằng tăng TG máu là một yếu tố nguy cơ tim mạch độc lập. Viên nang cứng Vinatan có tác dụng giảm TG tương đương viên Lipidan của Đỗ Quốc Hương 25,7% .

- Nồng độ LDL- C

Nhóm A sau điều trị 30 ngày và 60 ngày giảm lần lượt 14,81%, 32,83%, giảm có ý nghĩa thống kê  $p < 0,01$  và  $< 0,001$ .

Nhóm B sau 30 ngày, 60 ngày điều trị giảm lần lượt 26,61%, 30,09%. Như vậy ngày thứ 60 mức giảm LDL-C ở 2 nhóm tương đương nhau sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ . LDL-C còn được gọi là cholesterol gây xơ vữa. 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%.

- Nồng độ HDL – C

+ Nhóm A sau 30 và 60 ngày điều trị tăng 10,91%, 11,82%, tăng 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  $p > 0,05$ .

HDL-C là yếu tố giảm VXĐM. Giảm HDL-C tăng nguy cơ bệnh lý mạch máu. Tác dụng tăng HDL-C của viên nang cứng Vinatan tương đương HCT1 của Tăng Thị Bích Thủy 10% , cao hơn Trừ đàm tiêu thấp thang 7,8% .

**4.4.3. 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  $p > 0,05$ . Điều này cho thấy tác dụng giảm rõ rệt các thành phần lipid máu của viên Vinatan.

***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

$p > 0,05$ . 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 hội chứng rối loạn lipid máu với chứng đờ đẫn của YHCT

#### ***4.4.4. Tác dụng không mong muốn của viên nang cứng Vinatan:***

- Sau 60 ngày uống thuốc bệnh nhân không có những biểu hiện bất thường trên lâm sàng và trên các xét nghiệm. 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 nguồn gốc dược liệu có tính an toàn.***

- Với liều tối đa có thể cho chuột uống 75ml/kg ttc, gấp 34,72 lần liều tối đa dự định dùng viên nang cứng Vinatan trên người, không có biểu hiện độc tính cấp

- 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.

### ***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 ( $p < 0,01$ ). và làm tăng chỉ số HDL-C có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ , 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 ( $p < 0,001$ ), cholesterol toàn phần ( $p < 0,05$ ), và non-HDL-Cholesterol có ý nghĩa thống kê  $p < 0,01$ .

### ***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%. ( $p < 0,01$ )
- Chưa thấy tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng.

### **KIẾN NGHỊ**

- Viên nang cứng Vinatan có tính an toàn trên thực nghiệm và lâm sàng, có tác dụng tốt trong điều trị hội chứng RLLPM, dạng viên nang dễ sử dụng, tiếp tục nghiên cứu trên lâm sàng giai đoạn 3.
- Nghiên cứu lâm sàng 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.