

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



PHẠM THỦY PHƯƠNG

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG
ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU
CỦA VIÊN NANG “HẠ MỠ NK”**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2022

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ
HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



PHẠM THỦY PHƯƠNG

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG
ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU
CỦA VIÊN NANG “HẠ MỠ NK”**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 9720115

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Phạm Quốc Bình
2. PGS.TS. Nguyễn Trọng Thông

HÀ NỘI – 2022

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phạm Thủy Phương, nghiên cứu sinh khóa 3 - Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam. Tôi xin cam đoan:

1. Luận án này do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Phạm Quốc Bình, PGS.TS. Nguyễn Trọng Thông.

2. Nội dung của luận án không trùng lặp với bất cứ một nghiên cứu nào khác được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu trong luận án hoàn toàn trung thực và khách quan, được xác nhận của cơ sở nghiên cứu.

Hà Nội, ngày 28 tháng 10 năm 2022

Tác giả luận án

Phạm Thủy Phương

LỜI CẢM ƠN

Lời đầu tiên, tôi xin được tỏ lòng biết ơn sâu sắc, lời cảm ơn trân trọng nhất đến: Đảng uỷ, Ban Giám đốc, Phòng Đào tạo Sau đại học, Khoa Y học lâm sàng, Bộ môn Lão khoa, Bộ môn Sản Phụ khoa cùng toàn thể các thầy cô giáo - Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam; Ban giám đốc, phòng Kế hoạch tổng hợp, khoa Nội tiết, khoa Khám bệnh, khoa Xét nghiệm, khoa Lão - Bệnh viện Tuệ Tĩnh đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin được tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc thầy: PGS.TS. Nguyễn Trọng Thông; PGS.TS. Phạm Quốc Bình - Những người thầy đã trực tiếp hướng dẫn tận tình, cung cấp cho tôi kiến thức và phương pháp luận quý báu, giúp tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh và các giảng viên, kỹ thuật viên Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội đã nhiệt tình giúp đỡ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn các thầy, các cô trong hội đồng chấm đề cương, hội đồng đạo đức, hội đồng chuyên đề, hội đồng chấm luận án và các nhà khoa học, đồng nghiệp đã đóng góp những ý kiến, kinh nghiệm quý báu để luận án của tôi được hoàn thiện hơn.

Tôi cũng xin chân thành cảm ơn người thân trong gia đình, bạn bè, đồng nghiệp đã động viên khích lệ tôi, tạo điều kiện thuận lợi, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn !

Hà Nội, ngày 28 tháng 10 năm 2022

Nghiên cứu sinh

Phạm Thủy Phương

NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT

ACTAT:	Acyl coA Cholesterol Acyl Transferase
AI :	Atherogenic Index
AIP:	Atherogenic Index Plasm
ALT:	Alanine aminotransferase
AST:	Aspartate aminotransferase
BMI:	Body Mass Index - chỉ số khối cơ thể
BMV:	Bệnh mạch vành
BN:	Bệnh nhân
CE:	Cholesterol Ester
CETP:	Choles terylester transfer protein
CLS:	Cận lâm sàng
CM:	Chylomicron
CRI :	Coronary Risk Index
CVD:	Bệnh tim mạch
D ₀ (Date):	Ngày thứ 0 (thời điểm trước điều trị)
D ₃₀ (Date):	Ngày thứ 30 (thời điểm sau điều trị)
D ₆₀ (Date):	Ngày thứ 60 (thời điểm sau điều trị)
ĐMV :	Động mạch vành
EAS:	Eropean Atherosclerosis Society
HA:	Huyết áp
HATB:	Huyết áp trung bình
HATT:	Huyết áp tâm thu
HATTr:	Huyết áp tâm trương
HDL-C:	High Density Lipoprotein Cholesterol
HMG-CoA reductase:	β hydroxy - methyl - glutaryl CoA – reductase
IDL:	Intermediary – Density - Lipoprotein
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol

LPL :	Lipoprotein Lipase
LS :	Lâm sàng
NC :	Nghiên cứu
NCEP:	National cholesterol Education Program
NMCT :	Nhồi máu cơ tim
RLLM :	Rối loạn lipid máu
TC :	Total cholesterol
TG :	Triglyceride
THA :	Tăng huyết áp
VLDL :	Very Low Density Lipoprotein
WHO :	Tổ chức y tế thế giới
XVĐM:	Xơ vữa động mạch
YHCT:	Y học cổ truyền
YHHĐ:	Y học hiện đại

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Rối loạn lipid máu theo Y học hiện đại	3
1.1.1. Khái niệm	3
1.1.2. Phân loại	3
1.1.3. Nguyên nhân	6
1.1.4. Chuyển hóa Lipoprotein.	8
1.1.5. Triệu chứng rối loạn chuyển hóa lipid.....	9
1.1.6. Chẩn đoán.....	11
1.1.7. Nguy cơ của rối loạn lipid máu.....	11
1.1.8. Điều trị.....	13
1.2. Rối loạn chuyển hóa lipid máu theo Y học cổ truyền.....	19
1.2.1. Khái niệm.....	19
1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế sinh bệnh	21
1.2.3. Phân thể lâm sàng- Biện chứng luận trị.....	25
Sắc uống ngày 1 thang uống chia 3 lần.....	26
1.2.4. Mối liên hệ giữa rối loạn chuyển hóa lipid và chứng đàm ẩm.....	26
1.3. Tình hình nghiên cứu thuốc YHCT điều trị rối loạn lipid máu	28
1.3.1. Các vị thuốc được nghiên cứu có tác dụng điều chỉnh RLLM.....	28
1.3.2. Các bài thuốc được nghiên cứu có tác dụng điều chỉnh RLLM:.....	30
1.4. Tổng quan về bài thuốc nam “Hạ mỡ NK”	31
1.4.1. Xuất xứ bài thuốc	31
1.4.2. Thành phần.....	32
1.4.3. Phân tích bài thuốc	32
1.4.4. Một số nghiên cứu về bài thuốc “Hạ mỡ NK”	33
1.4.5. Viên nang ‘Hạ mỡ NK’	34
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	36

2.1. Chất liệu nghiên cứu	36
2.1.1. Thuốc nghiên cứu	36
2.1.2. Thuốc đối chứng:.....	37
2.1.3. Nguyên vật liệu và hóa chất, thiết bị nghiên cứu	37
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	38
2.2.1. Động vật nghiên cứu:	38
2.2.2. Đối tượng nghiên cứu	39
2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	41
2.3.1. Phương pháp nghiên cứu trên thực nghiệm:	41
2.3.2. Phương pháp nghiên cứu trên lâm sàng:	48
2.4. Phương pháp đánh giá.....	52
2.4.1. Phương pháp đánh giá kết quả trên thực nghiệm.....	52
2.4.2. Phương pháp đánh giá kết quả trên lâm sàng:	53
2.5. Phương pháp xử lý số liệu.....	55
2.6. Đạo đức nghiên cứu	55
2.7. Kiểm soát sai số và kế hoạch giám sát tuân thủ điều trị	56
2.8. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	56
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	58
3.1. Đánh giá độc tính cấp, độc tính bán trường diễn, tác dụng hạ lipid máu của viên nang “Hạ mỡ NK”.....	58
3.1.1. Kết quả độc tính cấp.....	58
3.1.2. Kết quả độc tính bán trường diễn.....	58
3.1.3. Tác dụng điều chỉnh lipid trên mô hình RLLM theo cơ chế nội sinh	64
3.1.4. Tác dụng của “Hạ mỡ NK” trên mô hình gây tăng lipid máu ngoại sinh.....	66
3.1.5. Tác dụng của “Hạ mỡ NK” trên mô hình gây xơ vữa động mạch	69
3.2. Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng.....	73
3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.....	73
3.2.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị	76
3.2.3. Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng sau điều trị.	79
3.2.4. Đánh giá tác dụng không mong muốn	97

Chương 4: BÀN LUẬN.....	99
4.1. Sự lựa chọn viên nang “Hạ mỡ NK” và thuốc đối chứng điều trị hội chứng RLLM.....	99
4.1.1. Sự lựa chọn viên nang “Hạ mỡ HK”	99
4.1.2. Sự lựa chọn atorvastatin là thuốc đối chứng.....	101
4.2. Bàn luận về kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm.....	102
4.2.1. Đánh giá độc tính cấp, độc tính bán trường diễn.....	102
4.2.2. Tác dụng của viên nang “Hạ mỡ NK” trên mô hình gây rối loạn lipid máu thực nghiệm.	107
4.2.3. Tác dụng chống xơ vữa động mạch của”Hạ mỡ NK” trên thực nghiệm.....	112
4.3. Bàn luận về kết quả nghiên cứu trên lâm sàng.....	114
4.3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu:	115
4.3.2. Kết quả thay đổi triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của 2 nhóm sau điều trị	122
4.3.3. Đánh giá hiệu quả điều trị.....	131
4.3.4. Đánh giá tác dụng không mong muốn.	134
KẾT LUẬN.....	136
KIẾN NGHỊ.....	138
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân loại rối loạn lipid, lipoprotein máu theo Fredrickson và WHO	4
Bảng 1.2.	Phân loại của EAS	4
Bảng 1.3.	Phân loại RLLM theo NCEP- ATP III (2002) và hiệp hội tim mạch VN	5
Bảng 1.4.	Phân loại nồng độ cholesterol (mg/dl) theo Hội Nội tiết – Đái tháo đường Việt Nam	6
Bảng 1.5.	Nguyên nhân tăng lipid máu tiên phát theo phân loại Fredrickson.....	7
Bảng 1.6.	Các nguyên nhân gây RLLM thứ phát	7
Bảng 1.7.	Một số thuốc thường dùng trong điều trị RLLM	18
Bảng 1.8.	Sự tương đồng giữa RLLM và đàm ảm	27
Bảng 1.9.	Thành phần bài thuốc “Hạ mỡ NK”	32
Bảng 1.10.	Công thức bài thuốc “Hạ mỡ NK” sang công thức của cao giàu hoạt chất	35
Bảng 2.1.	Thành phần viên nang “Hạ mỡ NK”	36
Bảng 2.2.	Bảng điểm đánh giá tổn thương vi thể ĐMC thỏ theo Jianglin Fan	47
Bảng 2.3.	Tiêu chuẩn béo phì của WHO cho người Châu Á.....	50
Bảng 2.4.	Tiêu chí đánh giá mức độ bệnh YHCT	54
Bảng 3.1.	Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang “Hạ mỡ NK”	58
Bảng 3.2.	Ảnh hưởng của “Hạ mỡ NK” đến chức năng tạo máu của chuột cống trắng	59
Bảng 3.3.	Ảnh hưởng của “Hạ mỡ NK” đến công thức bạch cầu trong máu chuột. ...	61
Bảng 3.4.	Ảnh hưởng của “Hạ mỡ NK” đến hoạt độ AST, ALT trong máu chuột	62
Bảng 3.5.	Ảnh hưởng của “Hạ mỡ NK” đến chức năng gan của chuột	63
Bảng 3.6.	Mô hình rối loạn lipid máu bằng Poloxamer 407.....	64
Bảng 3.7.	Tác dụng của “Hạ mỡ NK” lên nồng độ lipid máu ở mô hình nội sinh.....	65
Bảng 3.8.	Mô hình gây RLLM bằng hỗn hợp dầu cholesterol.	66
Bảng 3.9.	Sự thay đổi nồng độ lipid máu chuột cống sau 4 tuần uống “Hạ mỡ NK”...	68
Bảng 3.10.	Ảnh hưởng của “Hạ mỡ NK” lên thể trọng của thỏ	69
Bảng 3.11.	Sự thay đổi hoạt độ AST và ALT sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc	72
Bảng 3.12.	Phân bố bệnh nhân theo tuổi	73

Bảng 3.13. Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp.....	74
Bảng 3.14. Tiền sử và bệnh lý kèm theo của nhóm nghiên cứu.....	74
Bảng 3.15. Thời gian phát hiện bệnh.....	75
Bảng 3.16. Triệu chứng lâm sàng trước điều trị theo YHCT.....	76
Bảng 3.17. Chỉ số lipid máu trung bình trước điều trị.....	77
Bảng 3.18. Sự liên quan giữa các chỉ số lipid và huyết áp.....	78
Bảng 3.19. Sự thay đổi huyết áp động mạch và BMI của bệnh nhân sau điều trị...	79
Bảng 3.20. Sự thay đổi BMI của bệnh nhân sau điều trị.....	79
Bảng 3.21. Sự thay đổi triệu chứng chính theo vấn chẩn sau điều trị.....	80
Bảng 3.22. Sự thay đổi triệu chứng phụ theo vấn chẩn sau điều trị giữa hai nhóm.....	81
Bảng 3.23. Sự thay đổi triệu chứng chính theo mức độ bệnh.....	81
Bảng 3.24. Sự thay đổi triệu chứng phụ theo mức độ bệnh.....	83
Bảng 3.25. Sự thay đổi triệu chứng theo vọng chẩn.....	84
Bảng 3.26. Sự thay đổi mạch chứng theo YHCT.....	85
Bảng 3.27. Sự thay đổi điểm trung bình sau điều trị theo Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng Trung - Tân dược - Trung Quốc 2002.....	86
Bảng 3.28. Đánh giá hiệu quả điều trị theo y học cổ truyền.....	87
Bảng 3.29. Sự thay đổi nồng độ các chỉ số Lipid sau điều trị.....	88
Bảng 3.30. Sự thay đổi mức độ TG sau điều trị.....	90
Bảng 3.31. Sự thay đổi mức độ LDL-C sau điều trị.....	91
Bảng 3.32. Sự thay đổi mức độ HDL-C sau điều trị.....	91
Bảng 3.33. Sự thay đổi mức độ Non - HDL-C sau điều trị.....	92
Bảng 3.34. Hiệu quả điều trị chung RLLM trên các chỉ số lipid máu theo YHHĐ	93
Bảng 3.35. Tác dụng của viên nang “Hạ mỡ NK” trên chỉ số xơ vữa mạch.....	94
Bảng 3.36. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.....	97
Bảng 3.37. Sự thay đổi các chỉ số huyết học sau điều trị.....	97
Bảng 3.38. Sự thay đổi các chỉ số đánh giá chức năng gan, thận sau điều trị.....	98
Bảng 4.1. So sánh tác dụng điều chỉnh RLLPM của một số bài thuốc YHCT.....	130

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Ảnh hưởng của “Hạ mỡ NK” đến thể trọng chuột59
Biểu đồ 3.2.	Ảnh hưởng của viên nang “Hạ mỡ NK” đến nồng độ creatinin trong máu chuột.....64
Biểu đồ 3.3.	Sự thay đổi cân nặng chuột trong thời gian nghiên cứu66
Biểu đồ 3.4.	Tác dụng của “Hạ mỡ NK” lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 2 tuần.....67
Biểu đồ 3.5.	Tác dụng của “Hạ mỡ NK” lên nồng độ lipid máu trên mô hình gây XVĐM sau 4 tuần70
Biểu đồ 3.6.	Tác dụng của “Hạ mỡ NK” lên nồng độ lipid máu ở mô hình gây XVĐM sau 8 tuần71
Biểu đồ 3.7.	Tỷ lệ phân bố bệnh nhân theo giới.....73
Biểu đồ 3.8.	Phân loại BMI của bệnh nhân trước điều trị.....75
Biểu đồ 3.9.	Phân độ HA trước điều trị.....77
Biểu đồ 3.10.	Sự thay đổi mức độ TC sau điều trị89
Biểu đồ 3.11.	Mối liên quan giữa tăng HA và hiệu quả điều trị RLLM95
Biểu đồ 3.12.	Hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu theo De Gennes96

DANH MỤC HÌNH

Hình 2.1. Động vật nghiên cứu	39
-------------------------------------	----

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1.	Sơ đồ chuyển hóa Lipid máu	9
Sơ đồ 1.2:	Cơ chế bệnh sinh chứng đàm thấp trở trệ.....	24
Sơ đồ 2.1.	Sơ đồ nghiên cứu mô hình P-407	44
Sơ đồ 2.2:	Mô hình nghiên cứu tăng lipid máu ngoại sinh trên thực nghiệm	45
Sơ đồ 2.3.	Sơ đồ nghiên cứu mô hình gây xơ vữa động mạch	47
Sơ đồ 2.4.	Mô hình nghiên cứu	57

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thế kỷ 21 là thế kỷ của các bệnh nội tiết và rối loạn chuyển hóa. Dự báo này đã được các nhà y học đưa ra từ những năm cuối thập niên 90 và thực tế hiện nay đang dần chứng minh đó là sự thật. Theo thống kê của tổ chức y tế thế giới, từ những năm cuối của thế kỷ 20 tới nay, số người mắc các bệnh về rối loạn chuyển hóa như: đái tháo đường tít 2, tăng huyết áp, rối loạn chuyển hóa lipid, béo phì...tăng lên với tốc độ rất nhanh. Xã hội hiện đại ngày càng phát triển, tỉ lệ mắc các bệnh chuyển hóa ngày càng gia tăng [1],[2],[3],[4].

Rối loạn lipid máu gắn liền với bệnh lý mạch máu, là một trong các yếu tố nguy cơ hàng đầu dẫn đến sự hình thành và phát triển bệnh xơ vữa động mạch.

Xơ vữa động mạch là nguyên nhân hàng đầu của bệnh tật và tử vong ở Hoa Kỳ và ở hầu hết các nước phát triển. Năm 2016, xơ vữa mạch vành và mạch máu não gây ra khoảng 18 triệu ca tử vong trên toàn thế giới > 30% tổng số ca tử vong [5]. Tại Mỹ, có hơn 800.000 người chết vì bệnh tim mạch vào năm 2016, tương ứng với gần 1/3 tổng số ca tử vong [6].

Tại Việt Nam, xơ vữa động mạch với biểu hiện lâm sàng như suy vành, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não... hiện nay có xu hướng tăng nhanh theo nhịp độ phát triển của xã hội. Do vậy, rối loạn lipid máu là một trong các mối quan tâm về sức khỏe cộng đồng trong thế kỷ 21 [2]. Ngày nay y học hiện đại đã có những tiến bộ vượt bậc, đưa ra khá nhiều phương pháp để phòng cũng như can thiệp vào bệnh lý này.

Bên cạnh sự phát triển của y học hiện đại, y học cổ truyền đã và đang khẳng định được mình, có những đóng góp không nhỏ vào công tác chăm sóc sức khỏe cho cộng đồng. Với các biểu hiện rối loạn lipid máu, xơ vữa động mạch, thừa cân..., rối loạn lipid máu được miêu tả trong một số chứng bệnh do đàm thấp gây nên. Các y văn của y học cổ truyền cũng nêu ra một số phương pháp điều trị các chứng bệnh này. Tuy nhiên, các phương pháp điều trị đó thường được xây dựng dựa trên một cơ sở nền tảng lý luận từ cổ xưa, các kinh nghiệm điều trị quý báu của cha ông để lại. Vì vậy, nhiều vị thuốc, bài thuốc có tác dụng tốt trên thực tế lâm sàng

nhưng lại chưa được nghiên cứu sâu về tác dụng và độc tính. Việc chứng minh, tìm hiểu cơ sở khoa học, tìm các tác dụng mới của thuốc y học cổ truyền, tạo điều kiện cho việc hiện đại hóa y học cổ truyền là việc cần làm. Đó đang là hướng nghiên cứu thu hút được sự quan tâm rộng rãi hiện nay ở trong nước và trên thế giới.

“**Hạ mỡ NK**” là một trong những bài thuốc Nam quý do cố *lương y Nguyễn Kiều* đúc kết và truyền lại, được dùng để chữa chứng đàm thấp, một hội chứng có nhiều điểm tương đồng với rối loạn lipid máu về cả lý luận và thực tiễn, là một trong những bài thuốc được dùng rộng rãi trên thực tế lâm sàng tại bệnh viện Tuệ Tĩnh và được nghiên cứu sơ bộ ở dạng thuốc sắc cho kết quả đáp ứng tốt với bệnh nhân rối loạn Lipid máu. Bài thuốc được nghiên cứu bào chế thành viên nang theo hướng hiện đại hóa thuốc YHCT, đạt tiêu chuẩn cơ sở, là sản phẩm của đề tài cấp Bộ Y tế năm 2016-2020 do Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam chủ trì, đã được nghiệm thu. Viên nang “Hạ mỡ NK” được chiết xuất các hoạt chất có tác dụng hạ lipid máu có trong dược liệu của bài thuốc. Với mong muốn đánh giá đầy đủ tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu một cách khách quan và khoa học của viên nang “Hạ mỡ NK”, đề tài được thực hiện với mục tiêu:

1. *Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn, tác dụng điều chỉnh lipid máu và chống xơ vữa mạch của viên nang “Hạ mỡ NK” trên thực nghiệm.*
2. *Đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn của viên nang “Hạ mỡ NK” trên người có rối loạn lipid máu.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Rối loạn lipid máu theo Y học hiện đại

1.1.1. Khái niệm

Rối loạn lipid máu (RLLM) là tình trạng bệnh lý khi có một hoặc nhiều thông số lipid bị rối loạn (tăng cholesterol toàn phần (TC) hoặc tăng triglycerid huyết tương (TG) hoặc tăng lipoprotein phân tử lượng thấp (LDL-c) hoặc giảm lipoprotein phân tử lượng cao (HDL-c). RLLM thường được phát hiện cùng lúc với một số bệnh lý về tim mạch – nội tiết – chuyển hóa. Đồng thời RLLM cũng là yếu tố nguy cơ của các bệnh lý này [7],[8],[9]. Ngày nay người ta coi như có RLLM ngay từ khi tỉ lệ các thành phần của Lipid trong máu có sự thay đổi, mặc dù giá trị tuyệt đối nồng độ các thành phần lipid trong máu chưa tăng [10].

1.1.2. Phân loại

Có nhiều cách phân loại các RLLM:

1.1.2.1. Phân loại theo De Gennes (1971):

Thực tế trên lâm sàng, để dễ dàng cho điều trị, De Gennes đề nghị một phân loại đơn giản, dựa trên 2 thông số chính là TC và TG. Mặc dù cách phân loại này đã cổ điển nhưng đến nay vẫn được áp dụng rộng rãi trên lâm sàng bởi tính thực tế và đơn giản [11]. Phân loại này chỉ dựa vào cholesterol và triglycerid:

- *Hội chứng tăng cholesterol máu đơn thuần:*

- + Huyết thanh bệnh nhân lúc đói trong
- + TC máu tăng cao
- + Triglycerid bình thường
- + Tỷ lệ Cholesterol/ Triglycerid > 2,5.
- + LDL-C tăng

- *Hội chứng tăng TG máu đơn thuần:*

+ Huyết thanh bệnh nhân lúc đói có màu đục như sữa ở phía trên, phía dưới tương đối trong.

- + TC máu bình thường hoặc tăng nhẹ
- + TG máu tăng rất cao
- + Tỷ lệ Triglycerid/Cholesterol $\geq 2,5$.
- + LDL-C bình thường hoặc giảm.

+ Chylomicron tăng cao đơn thuần hoặc VLDL tăng cao đơn thuần, hoặc tăng cả Chylomicron và VLDL.

- *Hội chứng tăng lipid máu hỗn hợp:*

+ Huyết thanh lúc đói thường đục nhẹ, có thể đục đều hoặc chỉ đục phần trên.

+ TC tăng ở mức độ vừa phải

+ TG tăng nhiều hơn

+ Tỷ lệ Cholesterol/ Triglycerid < 2,5.

+ LDL tăng hoặc tăng VLDL và IDL

Cách phân loại này tiện dụng trên lâm sàng [11]

1.1.2.2. Phân loại theo Fredrickson:

Năm 1965, Fredrickson dựa vào kỹ thuật điện di và siêu ly tâm đã phân loại rối loạn lipid máu thành 5 tít, chủ yếu dựa vào thành phần lipoprotein. Năm 1970, một nhóm tác giả tách tít II thành II_a và II_b, từ đó bảng phân loại này trở thành bảng phân loại quốc tế từ năm 1970 [12], [13].

Bảng 1.1. Phân loại rối loạn lipid, lipoprotein máu theo Fredrickson và WHO (2002)

<i>Typ</i>	<i>Tăng Lipoprotein (s)</i>	<i>Tăng Lipid</i>
I	Chylomicrons	TG
IIa	LDL-C	Cholesterol
IIb	LDL và VLDL	TG và Cholesterol
III	VLDL và tàn dư Chylomicrons	TG và Cholesterol
IV	VLDL	TG
V	Chylomicrons và VLDL	TG và Cholesterol

LDL= lipoprotein tỉ trọng thấp; TG= triglyceride; VLDL= lipoprotein tỉ trọng rất thấp.

1.1.2.3. Phân loại theo hiệp hội xơ vữa động mạch châu Âu EAS (European Atherosclerosis Society): Phân loại này căn cứ vào nồng độ TC và TG có trong huyết tương [7],[14].

Bảng 1.2. Phân loại của EAS (2011)

<i>Tít</i>	<i>Chỉ số</i>	<i>Cholesterol (mmol/l)</i>	<i>Triglyceride (mmol/l)</i>
Bình thường		≤ 5,2	≤ 2,2
A		5,2 - 6,5	≤ 2,2
B		6,5 - 7,8	≤ 2,2
C		≤ 5,2	2,2 - 5,5
D		5,2 - 7,8	2,2 - 5,5
E		> 7,8	> 5,5

1.1.2.4. Phân loại của chương trình giáo dục về cholesterol quốc gia của Hoa Kỳ - 2002 (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III - NCEP) và hiệp hội tim mạch Việt Nam (2008):

Theo khuyến cáo của NCEP (2002) và Hội Tim mạch học Việt Nam năm 2008, đánh giá các mức độ RLLM cho tất cả những người ≥ 20 tuổi dựa trên kết quả xét nghiệm lipid máu [15],[16]:

Bảng 1.3. Phân loại RLLM theo NCEP- ATP III (2002) và hiệp hội tim mạch VN (2008)
(Định lượng lipid máu lúc đói (mmol/L))

Thành phần lipid máu	Đơn vị (mg%)	Đơn vị (mmol/l)	Đánh giá mức độ
Cholesterol	< 200	< 5,20	Bình thường
	200 - 239	5,20 - < 6,20	Cao giới hạn
	≥ 240	$\geq 6,20$	Cao
Triglycerid	< 150	< 1,73	Bình thường
	150 - 199	1,73 - < 2,30	Cao giới hạn
	200 - 499	2,30 - < 5,75	Cao
	≥ 500	$\geq 5,75$	Rất cao
HDL-C	< 40	< 1,03	Thấp
	≥ 60	$\geq 1,54$	Cao
LDL-C	< 100	< 2,57	Tối ưu
	100 - 129	2,57 - < 3,34	Gần tối ưu
	130 - 159	3,34 - < 4,11	Cao giới hạn
	160 - 189	4,11 - < 4,80	Cao
	≥ 190	$\geq 4,80$	Rất cao

Cách phân loại này cho biết sự thay đổi các thành phần lipid máu dễ gây VXĐM và cả các thành phần có tác dụng bảo vệ chống VXĐM, ngoài ra còn phân biệt mức độ rối loạn của các thành phần lipid này và đặc biệt chú trọng vào mức LDL-C huyết thanh.

1.1.2.5. Phân loại theo Hội Nội tiết - Đái tháo đường Việt Nam (2018)

Theo các khuyến cáo trước đây rối loạn lipid máu (RLLM) được xác định là sự tăng bất thường trong máu nồng độ các thành phần như cholesterol toàn phần (TC), LDL- cholesterol (LDL-C) và/hoặc tăng triglycerid (TG) và/hoặc giảm HDL- cholesterol (HDL-C). Tuy nhiên, các khuyến cáo gần đây đã bổ sung thêm hai thành phần: tăng non – HDL-C và Apo B. Rối loạn các thành phần lipid kéo dài sẽ gây tổn thương cho nhiều cơ quan trong đó tổn thương xơ vữa động mạch, làm hẹp lòng mạch máu, là nguyên nhân chủ yếu của bệnh tim mạch xơ vữa. Hội nội tiết đái tháo đường Việt Nam đã đưa ra phân loại nồng độ các thành phần lipid và mức độ đánh giá [17]:

Bảng 1.4. Phân loại nồng độ cholesterol (mg/dl) theo Hội Nội tiết – Đái tháo đường Việt Nam (2018)

Thành phần lipid máu	Đơn vị (mg/dl)	Đơn vị (mmol/l)	Đánh giá mức độ
Non-HDL- C	<130	< 3,38	Bình thường
	130-159	3,38- <4,16	Trên bình thường
	160-189	4,16- < 4,94	Giới hạn cao
	190-219	4,94- <5,72	Cao
	≥ 220	≥ 5,72	Rất cao
LDL- C	< 100	< 2,57	Bình thường
	100 – 129	2,57 - < 3,34	Trên bình thường
	130 – 159	3,34 - < 4,11	Giới hạn cao
	160 – 189	4,11 - < 4,80	Cao
	≥ 190	≥ 4,80	Rất cao
Triglycerid	< 150	< 1,73	Bình thường
	150 – 199	1,73 - < 2,30	Cao giới hạn
	200 – 499	2,30 - < 5,75	Cao
	≥ 500	≥ 5,75	Rất cao
HDL-C	< 40 (nam)	< 1,03	Thấp
	< 50 (nữ)	< 1,29	Cao

1.1.3. Nguyên nhân

Khi đề cập tới nguyên nhân gây ra tình trạng rối loạn lipid máu, người ta thường nói tới sự kết hợp của rất nhiều yếu tố như: Sự lão hóa của cơ thể theo độ tuổi, chế độ ăn giàu lipid, khiếm khuyết của hệ thống gen...

1.1.3.1. Nguyên nhân tiên phát:

RLLM tiên phát là do đột biến gen làm tăng tổng hợp quá mức hoặc giảm thanh thải TC, TG, LDL-C hoặc giảm tổng hợp, tăng thanh thải HDL-C. RLLM tiên phát thường xảy ra sớm ở trẻ em và người trẻ tuổi, ít khi kèm thể trạng béo phì, gồm các trường hợp sau [7],[12],[18]:

- Tăng triglycerid tiên phát: Là bệnh cảnh di truyền theo gen lặn như tăng lipoprotein máu loại III, thiếu hụt lipoproteinlipase có tính gia đình và thiếu hụt apoC-II có tính gia đình. Biểu hiện lâm sàng thường người bệnh không bị béo phì, có gan lách lớn, cường lách, thiếu máu giảm tiểu cầu, nhồi máu lách, viêm tụy cấp gây đau bụng.

- Tăng lipid máu hỗn hợp: Là bệnh cảnh di truyền, trong gia đình có nhiều người cùng mắc bệnh. Tăng lipid máu hỗn hợp có thể do tăng tổng hợp hoặc giảm thoái biến các lipoprotein. Lâm sàng thường béo phì, ban vàng, kháng insulin, đái đường típ 2, tăng acid uric máu.

- Tăng Cholesterol máu tiên phát: Tăng TC có tính chất gia đình, là loại RLLM phổ biến nhất với LDL-C tăng rất cao gồm FH (Familial Hypercholesterol) đồng hợp tử hoặc dị hợp tử [7].

Bảng 1.5. Nguyên nhân tăng lipid máu tiên phát theo phân loại Fredrickson[13]

Typ	Rối loạn	Nguyên nhân	Tỷ lệ gặp	Tăng LP
I	Tăng TC máu gia đình hoặc tăng LP máu tiên phát	Thiếu hụt LPL hoặc ApoC2 bị biến đổi	Rất hiếm	CM
IIa	Tăng TC gia đình hoặc tăng TC máu đa gen	Thiếu hụt LDL receptor	Ít gặp	LDL
IIb	Tăng lipid máu hỗn hợp gia đình	Giảm LDL receptor và tăng ApoB	Thường gặp nhất	LDL và VLDL
III	Rối loạn β -lipoprotein máu gia đình	Không tổng hợp ApoE2	Hiếm gặp	IDL
IV	Tăng TG máu gia đình	Tăng sản xuất và giảm thải trừ VLDL	Thường gặp	LDL
V	Tăng TG máu nội sinh	Tăng sản xuất VLDL và giảm LPL	Ít gặp	VLDL và CM

1.1.3.2. Nguyên nhân thứ phát:

Các nguyên nhân thứ phát là nguyên nhân chính gây ra tình trạng bệnh lý rối loạn lipid máu ở người trưởng thành. Nguyên nhân quan trọng bậc nhất là lối sống tĩnh tại kết hợp với chế độ ăn quá nhiều thức ăn chứa các acid béo no và cholesterol. Tiếp đó phải kể đến sự lão hóa của cơ thể theo độ tuổi dẫn đến suy giảm chức năng chuyển hóa của các cơ quan, trong đó có hệ thống enzyme chuyển hóa lipid. Các nguyên nhân thứ phát bao gồm: đái tháo đường tít 2, bệnh Gout, suy tuyến giáp, suy tuyến yên và bệnh to đầu chi, hội chứng tắc mật, bệnh thận mạn tính, hội chứng thận hư, do thuốc, uống quá nhiều rượu, xơ gan mật tiên phát, dùng nhiều thuốc lợi tiểu thiazid, lạm dụng corticoid, estrogen... Các nguyên nhân này gây tăng TC, TG, LDL-C và làm giảm HDL-C [7],[18],[19].

Bảng 1.6. Các nguyên nhân gây RLLM thứ phát [19]

Tình trạng, thuốc	Biểu hiện
Béo phì	Tăng TG, LDL-C, giảm HDL-C
Rượu	Tăng TG
Đái tháo đường	Tăng TC, TG, giảm HDL-C
Suy giáp	Tăng TG, LDL-C, giảm HDL-C do giảm hoạt tính của lipoproteinlipase
Bệnh thận- Hội chứng thận hư	Tăng TG bệnh thận giai đoạn cuối, tăng LDL-C ở hội chứng thận hư có thể do tăng sản xuất apoB-100 và VLDL-c và do thuốc điều trị hội chứng thận hư (glucocorticoid)
Bệnh gan ứ mật	TC tăng rất cao
Thuốc lợi tiểu	Tăng LDL-C và VLDL
Thuốc chẹn beta	Tăng TG, giảm HDL-C có thể do giảm LPL
Corticoid	Tăng TG,, giảm HDL-C

1.1.4. Chuyển hóa Lipoprotein.

1.1.4.1. Chuyển hóa lipid máu ngoại sinh:

Chuyển hóa Lipid máu ngoại sinh liên quan đến lipid thức ăn. Chylomicron (CM) được tổng hợp ở tế bào biểu mô ruột non vận chuyển TG, TC do thức ăn cung cấp đến các mô khác nhau của cơ thể, trong đó mô mỡ và cơ là nơi tiếp nhận chính.

Trong máu, CM mới sinh nhận ApoC-II và ApoE từ HDL và được coi là CM trưởng thành. Tại mô, ApoC-II kích hoạt enzym lipoprotein lipase (LPL) khu trú trên bề mặt tế bào nội mạc mao mạch để thủy phân TG trong CM thành các acid béo tự do và glycerol. Các acid béo tự do được sử dụng làm nguồn cung cấp năng lượng hoặc tổng hợp TG để dự trữ. CM mất dần TG và trả lại ApoC cho HDL, trở thành CM tàn dư giàu cholesterol. CM được bắt giữ ở tế bào gan nhờ các receptor đặc hiệu với ApoE và bị thủy phân trong các lysosom. Đời sống của CM rất ngắn, chỉ vài phút trong huyết tương (gây màu đục trắng sữa).

Tại gan, cholesterol được chuyển thành acid mật, muối mật và đào thải theo đường mật xuống ruột non, một phần cholesterol và TG tham gia tạo VLDL. VLDL rời gan vào hệ tuần hoàn để bắt đầu con đường chuyển hóa lipid nội sinh [12],[18],[19].

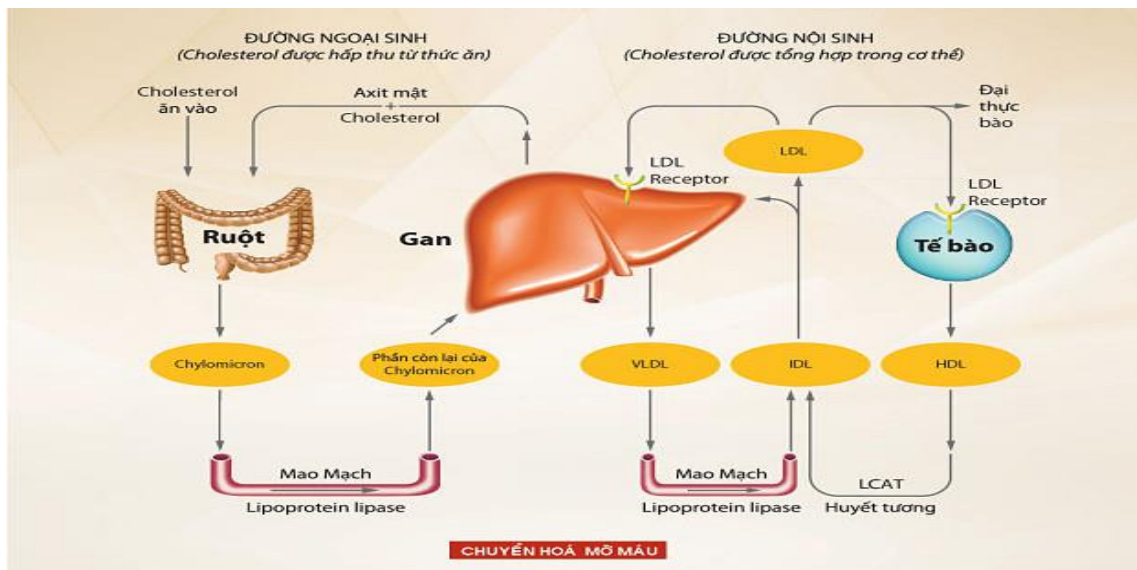
1.1.4.2. Chuyển hóa lipid máu nội sinh:

Chuyển hóa lipid máu nội sinh liên quan đến lipid có nguồn gốc từ gan. VLDL giàu TG, được tổng hợp chủ yếu tại gan (90%) và một phần ở ruột non (10%). Tại gan, các TG và cholesterol được lắp ráp với ApoB-100 để tạo thành các hạt VLDL và được giải phóng vào hệ tuần hoàn. Tương tự CM, các VLDL mới sinh nhận ApoC-II và ApoE từ HDL và trở thành các VLDL trưởng thành. Tại các mô, LPL được hoạt hóa bởi ApoC-II sẽ thủy phân TG của VLDL để giải phóng acid béo. Enzym LCAT từ gan vào huyết tương có tác dụng ester hóa phân tử cholesterol của VLDL thành CE. Sau khi giải phóng TG, nhận thêm CE và mất đi ApoC, VLDL chuyển thành IDL. LCAT tạo ra 75-90% CE trong huyết tương, phần còn lại do gan hoặc ruột sản xuất nhờ acyl-coA cholesterol acyl transferase (ACAT). Do vậy, thiếu hụt LCAT sẽ gây rối loạn chuyển hóa của lipoprotein.

Một phần IDL trở lại gan, gắn vào các receptor đặc hiệu ở màng tế bào và chịu tác dụng của lipase gan, phần còn lại tiếp tục mất dần TG cùng với sự biến mất của ApoE để

chuyển thành LDL. LDL được coi như một dạng thoái hóa của VLDL sau khi bị mất đi TG. LDL rất giàu cholesterol, CE và thành phần ApoB-100 được coi như Apo chính của LDL. LDL vận chuyển cholesterol tới mô và gắn với các receptor LDL nhận biết ApoB-100 trên màng tế bào gan hoặc các tế bào khác của cơ thể. Các LDL được chuyển vào trong tế bào và chịu sự thoái hóa trong lysosom, giải phóng cholesterol tự do.

HDL được tổng hợp ban đầu tại gan và với số lượng ít hơn ở tế bào ruột non (HDL mới sinh) bao gồm Phospholipid, TC, apoE, apoA. Trong máu toàn phần, HDL được làm giàu thêm bởi các ApoA-I và ApoC từ các Lipoprotein khác và từ các tổ chức ngoài gan. Cholesterol được ester hóa bởi LCAT có trong HDL mới sinh, làm tăng tỷ trọng của HDL, HDL thành cấu trúc hình cầu, hình thành HDL3, rồi HDL2. Vận chuyển cholesterol từ các tế bào lão hóa và các lipoprotein khác từ các tế bào ngoại vi về gan để thải trừ ra ngoài bằng đường mật [9], [18],[19].



Sơ đồ 1.1. Sơ đồ chuyển hóa Lipid máu (<http://trihuyetapcao.com>- 2018)

1.1.5. Triệu chứng rối loạn chuyển hóa lipid

1.1.5.1. Triệu chứng lâm sàng:

RLLM là bệnh lý sinh học, xảy ra sau một thời gian dài mà không thể nhận biết được vì RLLM không có triệu chứng lâm sàng đặc trưng. RLLM thường được phát hiện muộn trong nhiều bệnh lý khác nhau của nhóm bệnh Tim mạch – Nội tiết – Chuyển hóa [2],[7],[8],[10].

➤ *Một số dấu chứng đặc hiệu ở ngoại biên của RLLM:*

- ✓ Cung giác mạc (arc cornea): Xuất hiện quanh mống mắt. Thường chỉ điểm tăng TC (typ IIa hoặc IIb), thường có giá trị với người trên 50 tuổi.
- ✓ Ban vàng (xanthelasma): Xuất hiện ở mí mắt, khu trú hoặc lan tỏa, gặp ở typ IIa hoặc IIb.
- ✓ U vàng gân (tendon xanthomas): Xuất hiện ở gân duỗi các ngón, gân Achille và vị trí các khớp đốt bàn ngón tay, đặc hiệu cho typ IIa.
- ✓ U vàng dưới màng xương (Periosteal xanthomas): rất ít gặp, xuất hiện ở củ chày trước, trên đầu xương của mỏm khuỷu
- ✓ U vàng da hoặc củ (cutaneous or tuberous xanthomas): Xuất hiện ở khuỷu và đầu gối
- ✓ Ban vàng lòng bàn tay (palmar xanthomas): xuất hiện ở nếp gấp ngón tay và lòng bàn tay.

➤ *Dấu hiệu nội tạng của RLLM:*

- ✓ Nhiễm Lipid võng mạc (lipemia retinalis): Phát hiện khi soi đáy mắt, gặp trong trường hợp triglyceride tăng cao .
- ✓ Gan nhiễm mỡ (hepatic steatosis): Từng vùng hoặc toàn bộ gan, phát hiện qua siêu âm hoặc chụp cắt lớp, thường kèm tăng Triglyceride
- ✓ Viêm tụy cấp: Thường gặp khi TG > 10 gam/l, dạng viêm cấp, bán cấp phù nề, Amylase máu không tăng hoặc tăng vừa phải.
- ✓ Xơ vữa động mạch: Là biến chứng lâu dài của tăng Lipoprotein, thường phối hợp với tăng lipoprotein không biết trước đó, có thể phối hợp với một số yếu tố nguy cơ khác như hút thuốc lá, đái tháo đường [7],[17].

1.1.5.2. Triệu chứng cận lâm sàng:

Cận lâm sàng là triệu chứng được quan tâm hàng đầu và là tiêu chuẩn để chẩn đoán xác định rối loạn chuyển hóa lipid máu [7],[12],[17]:

- Tăng TG, LDL-C, TC huyết thanh.
- Giảm HDL-C.
- Rối loạn các thành phần lipoprotein máu.
- Hình ảnh xơ vữa động mạch.

1.1.6. Chẩn đoán

Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Nội tiết - Chuyển hóa của Bộ Y tế năm 2017 [7].

- Các triệu chứng lâm sàng gợi ý: thể trạng béo phì, ban vàng, các biến chứng ở một số cơ quan như đột quỵ não, bệnh mạch vành...

- Chẩn đoán xác định: dựa vào xét nghiệm các thông số lipid trong máu, máu được lấy lúc đói (vào buổi sáng chưa ăn) để đảm bảo độ chính xác.

Chẩn đoán xác định khi có 1 hoặc nhiều thông số bị rối loạn [7]:

- Tăng cholesterol: Cholesterol toàn phần trong máu $> 5,2$ mmol/l (200 mg/dl).
- Tăng Triglycerid (TG): TG $> 1,7$ mmol/l (150 mg/dl).
- Tăng LDL-C: LDL-C $> 2,58$ mmol/l (100 mg/dl).
- Giảm HDL-C: HDL-C máu $< 1,03$ mmol/l (40mg/dl).
- Rối loạn lipid máu hỗn hợp: khi có rối loạn cả TG và TC.

Trong thực tế lâm sàng, các thầy thuốc không chỉ dựa vào các giá trị tuyệt đối của các chỉ số lipid máu. Ngay cả khi các chỉ số tuyệt đối chưa tăng nhưng có sự thay đổi về thành phần, tỉ lệ các loại lipid máu cũng có thể chẩn đoán rối loạn chuyển hóa lipid. Các tỉ lệ thường dùng là:

- TC/HDL- C: Bình thường $< 4,5$.
- TG/HDL- C: Bình thường $< 1,74$
- LDL/HDL: Bình thường $< 3,0$.
- Non- HDL-C/HDL-C: Bình thường $< 3,6$
- Cholesterol không HDL (Non- HDL- C): Thông số này phản ánh tình trạng số lượng cholesterol có hại với cơ thể. Giá trị tối ưu là $< 3,4$ mmol/l. [17],[20],[21].

1.1.7. Nguy cơ của rối loạn lipid máu.

1.1.7.1. Rối loạn Lipid máu và xơ vữa động mạch

Có nhiều yếu tố nguy cơ gây nên xơ vữa động mạch (XVĐM) như RLLM, tăng huyết áp, béo phì, đái tháo đường, hút thuốc lá, tiền sử gia đình, lối sống ít vận động.... trong đó RLLM đóng vai trò chủ yếu [22].

Xơ vữa động mạch được đặc trưng bởi các mảng nội mạc (mảng xơ vữa) lấn vào lòng của các động mạch cỡ vừa và lớn; các mảng chứa lipid, tế bào viêm, tế bào cơ trơn và mô liên kết. Xơ vữa động mạch có thể ảnh hưởng đến tất cả các động mạch lớn và vừa, bao gồm động mạch vành, động mạch cảnh và động mạch não; động mạch chủ và các chi nhánh của nó; các động mạch chính của tứ chi. XVĐM là nguyên nhân hàng đầu của bệnh tật và tử vong ở Hoa Kỳ và ở hầu hết các nước phát triển.

Lipoprotein đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của xơ vữa động mạch. Các lipoprotein chứa apo B chuyển hóa cholesterol cho thành động mạch và là tác nhân gây xơ vữa động mạch. Nồng độ HDL giảm dẫn tới gián quá trình vận chuyển cholesterol ra khỏi thành động mạch. Các lipoprotein chứa apo B như VLDL và tàn dư của chúng. Lp(a) và LDL gắn và bị giữ bởi proteoglycan bài tiết bởi tế bào mạch máu. Lipoprotein bị giữ lại có thể bị oxy hóa bởi tế bào nội mạc, tế bào cơ trơn và đại thực bào bởi một số cơ chế.

LDL bị oxy hóa kích thích sự kết dính monocyte với tế bào nội mạc và hóa ứng động của chúng đi vào khoang dưới nội mạc, LDL bị oxy hóa còn kích thích hoạt hóa và biệt hóa monocyte, do đó làm thuận lợi cho sự kết tập, hoạt hóa và trưởng thành của đại thực bào. LDL bị oxy hóa còn làm tăng tổng hợp proteoglycan mạch máu và thay đổi thành phần các chuỗi glycosaminoglycan của chúng, do đó cho phép chúng gắn LDL dễ dàng hơn. Các đại thực bào bắt giữ LDL quá các thụ thể trở thành tế bào bọt. Các tế bào cơ trơn di chuyển từ lớp giữa vào lớp trong, tại đó tạo ra mảng xơ mỡ. Lipoprotein còn điều hòa sự tổng hợp các yếu tố tăng trưởng và các cytokin của các tế bào cơ trơn di chuyển vào lớp trong. LDL bị oxy hóa còn ảnh hưởng tới quá trình tổng hợp metalloproteinase, yếu tố mô, yếu tố ức chế hoạt hóa plasminogen 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), dẫn đến vỡ mảng xơ vữa và tắc mạch [12].

Trên thế giới, các nhà khoa học đã đưa ra chỉ số xơ vữa mạch Atherogenic Index (AI): $(AI = TC - HDL - C / HDL - C)$ để đánh giá nguy cơ XVĐM, chỉ số nguy cơ bệnh mạch vành Coronary Risk Index (CRI) $(CRI = TC / HDL - C)$ và chỉ số xơ vữa huyết tương (AIP) $(AIP = \log(TG / HDL - C))$ để đánh giá mức độ nguy cơ mạch vành và mức độ rủi ro tim mạch. Các công thức này thể hiện nếu nồng độ HDL-C tăng cao và/hoặc nồng độ TC, TG giảm thì chỉ số AI, CRI và AIP sẽ giảm tương ứng [23].

1.1.7.2. Rối loạn Lipid máu và tăng huyết áp:

Tăng huyết áp (THA) là sự gia tăng liên tục của huyết áp tâm thu khi nghỉ (≥ 140 mm Hg), huyết áp tâm trương (≥ 90 mm Hg), hoặc cả hai [24].

- RLLM là một trong các yếu tố gây tăng HA đặc biệt là tăng các thành phần cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL- C và giảm HDL- C sẽ dẫn đến sự hình

thành và phát triển các mảng xơ vữa trong lòng mạch gây chít hẹp lòng động mạch làm tăng tổng sức cản mạch ngoại vi, dẫn đến tăng huyết áp. Thêm vào đó, một khi các động mạch đã bị thu hẹp, chỉ một sự co thắt nhẹ của các cơ trơn thành mạch đã bị phì đại trước đó đều làm giảm đường kính lòng mạch đi hơn nhiều so với những động mạch bình thường và tiếp tục gây THA cuối cùng dẫn tới các biến cố tim mạch [23],[24].

Rối loạn lipid máu được xem là nguy cơ hàng đầu của các bệnh tim mạch chủ yếu là xơ vữa động mạch và bệnh mạch vành. Rối loạn nhiều chỉ số lipid máu cùng với tăng huyết áp sẽ là nguyên nhân thúc đẩy nhanh những biến cố tim mạch tăng nguy cơ đột quỵ não, nhồi máu cơ tim. Xơ vữa động mạch có thể làm hẹp động mạch thận, đây có thể là nguyên nhân gây tăng huyết áp hoặc làm nặng thêm các trường hợp đã có tăng huyết áp từ trước đó. RLLM và tăng huyết áp đều là các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch, điều chỉnh RLLM là yếu tố làm hạ huyết áp góp phần giảm thiểu các biến cố tim mạch [25],[26].

1.1.8. Điều trị

1.1.8.1. Nguyên tắc điều trị:

- Phải luôn loại trừ những nguyên nhân tăng lipid máu thứ phát: hội chứng thận hư, suy giáp, uống quá nhiều rượu, thai nghén, lạm dụng corticosteroid, dùng thuốc ức chế miễn dịch...

- Không chế tốt các yếu tố nguy cơ tim mạch khác (nếu có): tăng huyết áp, đái tháo đường, hút thuốc lá,

- Việc thay đổi lối sống là vấn đề cơ bản và cốt lõi trong điều trị: chế độ ăn uống đúng, chế độ tập luyện thể dục. Thời gian đánh giá hiệu quả các biện pháp thay đổi lối sống thường từ 2–3 tháng.

- Chỉ định thuốc khi cần thiết. Tùy theo cơ chế tác dụng, các thuốc có thể được dùng riêng rẽ hoặc phối hợp hai hoặc ba thuốc có cơ chế khác nhau để đạt được tác dụng hiệp đồng trong điều trị.

- Statin là lựa chọn đầu tiên. Có thể phối hợp thuốc khi đã dùng liều statin tối ưu mà chưa đạt được đích điều trị [7],[27],[28].

1.1.8.2. Mục tiêu điều trị

Dựa vào kết quả xét nghiệm và phân tầng nguy cơ để điều trị [27],[28],[29],[30]:

- LDL-C là đích điều trị thứ nhất- không có cận dưới cho chỉ số LDL-C. TC là đích điều trị nếu không có các xét nghiệm khác.

- Non - HDL - C hoặc Apo B là đích điều trị thứ hai ở bệnh nhân RLLM thể hỗn hợp, đái tháo đường, hội chứng chuyển hóa.

- Đánh giá TG để điều trị khi bệnh nhân RLLM có tăng TG.

- HDL-C không được khuyến cáo là đích điều trị. Xác định mục tiêu điều trị nhằm vào LDL-C, sau đó có thể tính toán nhằm vào non-HDL-C.

- Mục tiêu cụ thể:

Nhóm nguy cơ rất cao: LDL-C nên đạt dưới 1,4 mmol/L (<55mg/dL) hoặc giảm đi ít nhất một nửa trị số ban đầu.

Nhóm nguy cơ cao: LDL-C đạt mức dưới 1,8 mmol/L (<70mg/dL) hoặc giảm đi ít nhất một nửa trị số ban đầu.

Nhóm nguy cơ vừa và thấp: LDL-C đạt mức dưới 3,0 mmol/L [30].

1.1.8.3. Điều trị cụ thể:

Điều trị RLLM là yếu tố quan trọng trong việc phòng và điều trị bệnh tim mạch [7], [32],[33].

✓ Điều chỉnh lối sống:

Là một phần rất quan trọng trong quản lý bệnh nhân RLLM. Thực hiện ít nhất trong 3 tháng đầu, việc thực hiện cần phải có sự hướng dẫn của các bác sĩ và chuyên gia dinh dưỡng [7], [28], [32].

❖ Chế độ ăn uống:

- Thay đổi lối sống và chọn lựa thức ăn lành mạnh [7],[14],[29],[30]:

+ Ăn đa dạng thực phẩm. Điều chỉnh năng lượng vào cơ thể để phòng ngừa thừa cân và béo phì. Hạn chế năng lượng đối với người béo phì.

+ Khuyến khích sử dụng trái cây, rau, cây họ đậu, hạt, ngũ cốc nguyên hạt và cá (đặc biệt cá có dầu).

+ Thay thế thực phẩm giàu chất béo trans hoặc bão hòa bằng các thực phẩm từ trái cây, rau với chất béo đơn không bão hòa và chất béo đa không bão hòa[7].

+ Giảm muối còn < 5 g/ngày.

+ Hạn chế sử dụng thức uống và thực phẩm thêm đường.

Đảm bảo tổng lượng calo cần cung cấp hàng ngày và lượng cholesterol trong khẩu phần ăn nên dưới 200 mg/ngày.

Duy trì chế độ ăn theo hướng dẫn thường xuyên kể cả khi dùng thuốc hay không dùng thuốc [7], [28], [30].

❖ Chế độ tập luyện:

Chế độ tập thể dục vừa sức, đều đặn hàng ngày đóng vai trò quan trọng trong việc khống chế tốt lipid máu. Tập luyện giúp “đốt” bớt mỡ dư thừa trong cơ thể, giảm cân hiệu quả, tăng khả năng đề kháng của cơ thể và còn gián tiếp thông qua việc điều chỉnh được các nguy cơ khác đi kèm như ổn định huyết áp, giảm nguy cơ đái tháo đường và tăng hoạt tính insulin.

Thời gian tập luyện - vận động thể lực khoảng 30 đến 45 phút mỗi ngày, 5 ngày mỗi tuần, cường độ và thời gian tập tùy thuộc vào tình trạng sức khỏe nhất là những người có bệnh lý huyết áp, mạch vành, suy tim... [7], [17], [34].

❖ Bỏ những thói quen có hại:

Không hút thuốc lá vì thuốc lá không chỉ ảnh hưởng đến quá trình hình thành xơ vữa động mạch mà còn ảnh hưởng đến rối loạn lipid máu hoặc thông qua các nguy cơ khác như tăng huyết áp, đái tháo đường...

Không nên uống rượu quá nhiều, giảm cân nặng, duy trì chỉ số khối cơ thể (BMI).

Tránh lối sống tĩnh tại, tránh căng thẳng thần kinh, lo âu quá mức [29].

✓ Thuốc điều chỉnh rối loạn lipoprotein máu

Phải điều trị bằng thuốc sau khi đã điều chỉnh chế độ ăn uống, sinh hoạt nhưng các thành phần lipid trong máu không giảm và bắt đầu ngay khi:

- Nhiều yếu tố nguy cơ BMV và lượng LDL- C trong máu cao ($> 4,1$ mmol/l);
- Lượng LDL- C trong máu quá cao (> 5 mmol/l) .

Mục đích điều trị là phải làm giảm được LDL- C $< 2,6$ mmol/l [29], [30].

Dựa vào cơ chế tác dụng trên lipoprotein, thuốc điều trị rối loạn lipid máu được chia thành 2 nhóm chính [27],[34]:

- Nhóm ức chế sinh tổng hợp lipid:

- + Acid nicotinic (niacin)

- + Dẫn xuất acid fibric (fibrat)

- + Chất ức chế 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase (statin).

- Nhóm làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid:

- + Chất tạo phức với acid mật: resin

- + Chất ức chế hấp thu cholesterol: ezetimib.

❖ Thuốc ức chế sinh tổng hợp lipid

* *Nhóm statin:*

- Các statin là thuốc hiệu quả nhất và có khả năng dung nạp tốt nhất trong điều trị rối loạn lipoprotein máu và đã được chứng minh có thể làm giảm nguy cơ tim mạch xơ vữa, tác dụng này không phụ thuộc vào nồng độ lipid nền của bệnh nhân. Các khuyến cáo hiện nay đều cho rằng statin là lựa chọn ưu tiên cho phòng ngừa cả nguyên phát và thứ phát bệnh tim mạch xơ vữa [19],[27].

Hiện nay đã có 7 statin được phép lưu hành, bao gồm lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin và pitavastatin.

- Cơ chế tác dụng: ức chế enzym Hydroxymethylglutaryl CoA Reductase là một enzym tổng hợp TC, làm giảm TC nội sinh, kích thích tăng tổng hợp thụ thể LDL-C nên tăng thu giữ LDL-C tại gan. Kết quả sẽ giảm LDL-C, VLDL, TC, TG và tăng HDL-C. Ngoài ra nhóm statin còn giảm quá trình viêm của nội mạc mạch máu, giúp thoái triển mảng xơ vữa, tăng tổng hợp nitric oxide (ON) của tế bào nội mạc. Tác dụng hạ LDL-C của các statin là tác dụng phụ thuộc liều. Tác dụng hạ triglycerid tỷ lệ thuận với tác dụng trên nồng độ LDL-C của các statin. Các statin cũng làm tăng nhẹ nồng độ HDL-C (5–10%), tác dụng này thường không phụ thuộc liều [27].

- Tác dụng không mong muốn: Statin được dung nạp tốt. Tác dụng không mong muốn bao gồm rối loạn tiêu hóa, đau đầu, mệt mỏi, đau cơ hoặc đau khớp. Tăng men gan, tăng men cơ khi dùng liều cao, hoặc cơ địa người già, hoặc đang dùng nhiều loại thuốc như kháng sinh nhóm macrolide.

- Áp dụng điều trị: Statin có hiệu quả trong giảm nồng độ cholesterol máu ở tất cả các typ tăng lipid máu. Với các tác dụng có lợi đối với tim mạch, statin còn được chỉ định để dự phòng biến cố tim mạch cho một số đối tượng bệnh nhân nguy cơ cao.

- Chống chỉ định: Bệnh nhân có bệnh gan hoạt động hoặc tăng dai dẳng hoạt độ enzym gan trong huyết thanh trên 3 lần giới hạn trên của mức bình thường. Phụ nữ mang thai và cho con bú [27],[34].

* *Dẫn xuất acid fibric (fibrat):*

Hiện tại có 04 fibrat được cấp phép lưu hành hiện nay bao gồm fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat, và gemfibrozil.

- Cơ chế tác dụng: Làm giảm TG do kích thích PPAR alpha làm tăng oxy hóa acid béo, tăng tổng hợp enzym LPL, làm tăng thanh thải các lipoprotein giàu TG, ức chế tổng hợp apoC-III ở gan, tăng thanh thải VLDL. Các fibrat cũng làm tăng HDL do thúc đẩy trình diện apoA-I và apoA-II [7],[27].

- Tác dụng không mong muốn: Fibrat thường dung nạp tốt. Hay gặp nhất là rối loạn tiêu hóa. Bệnh cơ và viêm gan hiếm xảy ra. tác dụng phụ thường xảy ra khi dùng liều cao, hoặc cơ địa người già, hoặc có bệnh lý thận, gan trước.

- Áp dụng điều trị: Tăng triglycerid, đặc biệt là tăng triglycerid máu nặng (> 500 mg/dL) để dự phòng viêm tụy cấp[27].

- Chống chỉ định: Suy gan; bệnh túi mật; Suy thận nặng; Viêm tụy cấp hoặc mạn, ngoại trừ viêm tụy cấp do tăng triglycerid máu nặng; Có tiền sử dị ứng hoặc tăng nhạy cảm với ánh sáng khi sử dụng các fibrat hoặc ketoprofen; Phụ nữ mang thai và cho con bú [27].

* *Acid nicotinic (niacin)*

- Cơ chế tác dụng: Ức chế phóng thích acid béo từ mô mỡ và ức chế sản xuất acid béo và TG bởi tế bào gan từ đó làm giảm số lượng VLDL và LDL- C. Niacin không có tác dụng lên sự tổng hợp cholesterol hay acid mật. Niacin cũng có tác dụng làm tăng HDL- C [33],[34].

- Tác dụng không mong muốn:

+ Đỏ bừng mặt xảy ra trên 90% số bệnh nhân và là nguyên nhân ngưng điều trị ở 25-40% số bệnh nhân.

+ Rối loạn tiêu hóa, tăng đường huyết, tăng acid uric huyết

- Áp dụng điều trị: Tăng LDL-C, giảm HDL-C, tăng TG.

- Chống chỉ định: loét dạ dày, bệnh gan mạn tính, phụ nữ có thai [27],[28],[33],[34].

❖ *Thuốc làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid*

* *Các chất tạo phức với acid mật (resin):*

Các chất tạo phức với acid mật hay các resin (cholestyramin, colestipol, colesevelam) là các thuốc điều chỉnh rối loạn lipoprotein máu có thể xem là an toàn nhất vì chúng không được hấp thu vào cơ thể.

- Cơ chế tác dụng: Resin trao đổi ion Cl⁻ với acid mật, tăng tổng hợp acid mật từ cholesterol, làm tăng bài tiết mật và giảm cholesterol ở gan, kích thích tổng hợp thụ thể LDL-C, tăng thải LDL-C. Tác dụng hạ LDL-C của các resin là tác dụng phụ thuộc liều. Mức hạ LDL-C tối đa thường đạt được sau dùng thuốc 1–2 tuần.

- Tác dụng không mong muốn: Rối loạn tiêu hóa: táo bón, buồn nôn và đầy hơi.

- Áp dụng điều trị: Tăng LDL-C. [27],[28],[32],[34].

❖ Thuốc ức chế hấp thu cholesterol: Ezetimib

- Cơ chế tác dụng: Ezetimib là thuốc ức chế hấp thu cholesterol bởi các tế bào thành ruột non đầu tiên được sử dụng để làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C. Thuốc làm giảm nồng độ LDL-C và tăng HDL-C [27],[28],[32],[34].

- Tác dụng không mong muốn: Sử dụng ezetimib tương đối an toàn, ít tác dụng không mong muốn. Gây suy giảm chức năng gan xuất hiện với tỷ lệ thấp.

- Áp dụng điều trị: Tăng LDL-C

❖ Omega 3 (Fish Oils):

- Cơ chế tác dụng: tăng dị hóa TG ở gan.

- Tác dụng không mong muốn: các triệu chứng rối loạn tiêu hóa như đầy hơi, trướng bụng, tiêu chảy.

- Áp dụng điều trị: Tăng TG.

❖ Thuốc ức chế PCSK9

- Là nhóm thuốc mới, ức chế protein PCSK9 đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa LDL cholesterol.

- Cơ chế tác dụng: Nhắm vào protein PCSK9 liên quan với kiểm soát thụ thể LDL. Hiệu quả giảm LDL-C khoảng 50 - 70% độc lập với điều trị nền (statin, ezetimib ...); làm giảm các biến cố tim mạch cùng với giảm LDL-C. Thuốc không có tác dụng lên HDL-C và triglycerid huyết tương. Nhóm thuốc này có hiệu quả giảm LDL-C ở tất cả bệnh nhân có khả năng biểu lộ thụ thể LDL ở gan. Do đó, thuốc ức chế PCSK9 hiệu quả ở phần lớn bệnh nhân, bao gồm bệnh nhân tăng cholesterol dị hợp tử [19],[34], [35].

Bảng 1.7. Một số thuốc thường dùng trong điều trị RLLM [19],[34],[35]

Nhóm	Chỉ định	Tác dụng không mong muốn	Chống chỉ định	Hiệu quả giảm lipid/lipoprotein
Statin	- Tăng TC - Tăng Lipid máu hỗn hợp - Dự phòng bệnh XVDM ở người trưởng thành.	Bệnh cơ, tăng men gan, nhức đầu, rối loạn tiêu hóa...	- Tuyệt đối: bệnh gan cấp và mạn - Tương đối: sử dụng cùng lúc với một số thuốc nhất định	LDL giảm 18-55% HDL tăng 5-15% TG giảm 7-30%

Fibrat	- Tăng TG nặng - Tăng lipid máu hỗn hợp khi statin bị chống chỉ định. - Nguy cơ tim mạch cao, dùng statin chưa kiểm soát được.	Rối loạn tiêu hóa, sỏi mật, bệnh cơ	Tuyệt đối: bệnh gan, thận nặng	LDL giảm 5-20% HDL tăng 10-20% TG giảm 20-50%
Niacin	- Tăng Lipid nguyên phát và hỗn hợp	Đỏ bừng mặt, tăng đường huyết, tăng acid uric máu (hoặc gút) khó chịu đường tiêu hóa, độc gan	- Tuyệt đối: bệnh gan nặng hoặc gút nặng - Tương đối: đái tháo đường, tăng acid uric máu, loét dạ dày	LDL giảm 5-35% HDL tăng 15-35% TG giảm 20-50%
Ezetimib	- Tăng Lipid máu nguyên phát - Phòng ngừa XVDM (phối hợp với Statin)	Tần xuất $\geq 1\%$ tăng enzym gan khi dùng chung statin so với dùng statin đơn độc	Tuyệt đối: bệnh gan cấp khi dùng cùng statin.	LDL giảm 18-20% HDL tăng 1% TG giảm 5-11%

1.2. Rối loạn chuyển hóa lipid máu theo Y học cổ truyền

1.2.1. Khái niệm.

Y văn của y học cổ truyền (YHCT) không có danh từ “rối loạn lipid máu”. Tuy nhiên, cho đến nay theo quan điểm của các nhà chuyên môn thì các triệu chứng của RLLM được mô tả trong các chứng “đàm thấp”, “đàm ẩm” “đàm trọc”, “huyễn vựng”, “đầu thống”..., [36], [37] và được xếp vào nhóm các bệnh gây ra do yếu tố “đàm ẩm”. Đàm thấp hình thành do sự vận hoá bất thường của tân dịch. Việc phân bố và bài tiết tân dịch bị trở ngại là cho tân dịch đình trệ gây nên sản phẩm bệnh lý như: đàm, ẩm, thủy, thấp... từ đó hình thành chứng đàm, chứng ẩm, chứng thủy, chứng thấp. Đàm, ẩm, thủy, thấp cùng có một nguồn gốc là sản phẩm bệnh lý của rối loạn trao đổi thủy dịch nhưng khác nhau về hình thái, sau khi hình thành đều là tác nhân gây bệnh, chúng có thể tương hỗ chuyển hóa, có thể kết hợp gây bệnh đồng thời nên khó phân biệt rạch ròi. Chất đặc dính là đàm, chất trong loãng là ẩm, chất rất trong là thủy và trạng thái mù mịt là thấp. Lâm sàng thường gọi là chứng đàm ẩm, thủy thấp, đàm thấp, thủy ẩm [38],[39],[40].

➤ *Đàm*: Đàm vừa là sản phẩm bệnh lý cũng vừa là nhân tố gây bệnh và có tính chất dính trệ. Đàm vốn không sinh ra bệnh mà vì bệnh mới sinh ra đàm. Đàm hình

thành các nguyên nhân làm ảnh hưởng đến chức năng khí hóa của cơ thể làm rối loạn trao đổi thủy dịch, tân dịch trong cơ thể đình tụ lại mà thành. Tính lưu động của đàm ít mà khó tiêu tán, có thể đình tụ ở bất kỳ vị trí nào của cơ thể. Tỳ, thận là gốc sinh ra đàm, phế là đồ để đựng đàm. Đàm gồm có đàm hữu hình và đàm vô hình, đàm vô hình là đàm nội sinh không thể nhìn thấy được mà thường kết hợp với nguyên nhân gây bệnh khác trong cơ thể gây nên tính đa dạng và tính đặc thù. Vì vậy cần thông qua các biểu hiện bệnh lý để xác định chứng đàm [37],[38],[40]. Đàm thuận theo khí mà thăng hay giáng, không nơi nào trong cơ thể là không đến được, đến đâu tụ lại gây bệnh ở đó. Vì vậy triệu chứng lâm sàng rất phong phú. Căn cứ vào tính chất gây bệnh của đàm mà YHCT phân thành ngũ đàm bao gồm: phong đàm, hàn đàm, nhiệt đàm, táo đàm, thấp đàm [39],[40],[41].

➤ *Thấp*: Thấp sinh ra bệnh lý thấp đàm chủ yếu là nội thấp. Nội thấp là sản phẩm bệnh lý do tỳ mất kiện vận không vận hóa được thủy thấp, tân dịch đình tụ gây nên, gọi là tỳ hư sinh thấp. Nội thấp với đặc tính dần dần, ngấm thấm, dính trệ gây bệnh chủ yếu ở tạng phủ, khó trừ nên bệnh tình thường kéo dài ,[37],[39].

➤ Đàm thấp nội sinh liên quan đến tỳ mất kiện vận, không thể vận hóa được chất tinh vi, trao đổi tân dịch bị cản trở, thủy thấp không được vận hóa đình tụ lại . Thủy tụ lại sẽ thành ẩm, ẩm ngưng sẽ thành đàm hình thành nên chứng đàm ẩm. Đàm ẩm hình thành liên quan đến các tạng phế, tỳ thận, bàng quang, tam tiêu, can và tâm... Đàm ẩm tích tụ lại lại quay trở lại tác động đến phủ tạng làm rối loạn sự kiện vận của tỳ, tác động lên sự khí hóa của thận, tác động lên sự tuyên giáng của phế, làm khí cơ trở trệ dẫn đến can mất đi sự sơ tiết làm cho tâm bất chấn lại rối loạn vận hành huyết dịch và cuối cùng lại hình thành nên đàm. Đây chính là một quá trình bệnh lý phức tạp biến hóa và chuyển hóa lẫn nhau và gây ra nhiều chứng bệnh khác [40],[41].

➤ RLLM theo YHCT là do đàm vô hình gây nên, có tính chất dính trệ, theo khí đi đến khắp mọi nơi trong cơ thể, đi đến đâu tụ lại ở đó và gây bệnh nên biểu hiện trên lâm sàng rất đa dạng. Khi mắc chứng đàm thấp thì người thường thừa cân, béo phì, đi lại nặng nề, chân tay tê bì, mệt mỏi, buồn nôn và không muốn ăn, nặng hơn đau nặng đầu, hoa mắt chóng mặt, đau tức ngực....Bệnh biểu hiện mức độ nặng nhẹ khác nhau tùy theo mức độ đàm tích tụ [37],[38],[40].

1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế sinh bệnh

1.2.2.1. Nguyên nhân

Đàm ảm là sản phẩm bệnh lý do rối loạn chuyển hóa thủy dịch. Vì vậy các nguyên nhân làm ảnh hưởng đến chức năng khí hóa của cơ thể làm rối loạn trao đổi thủy dịch đều làm cho thủy dịch đình tụ lại thành đàm. Đàm ảm hình thành liên quan đến các tạng phế, tỳ, thận, bàng quang, tam tiêu, can, tâm...[40], [41]. Các nguyên nhân gây ra gồm:

- *Do ảm thực bất điều*: ăn nhiều thức ăn ngọt béo, uống nhiều rượu, làm việc trí óc quá sức, làm tổn thương tỳ vị, tỳ mất kiện vận, vị mất hòa giáng làm cho vận hoá thủy thấp rối loạn, thấp tụ lại sinh đàm, đình trệ lại tại kinh mạch, tạng phủ, bì phu gây nên cản trở sự lưu thông khí huyết, tân dịch, thủy cốc dẫn đến đàm thấp nội sinh gây bệnh [37],[40].

- *Do chế độ sinh hoạt*: Lười sống tĩnh tại, lười vận động, ít sinh hoạt thể lực, khí huyết bất lưu thông, dẫn đến khí trệ, huyết ú, đàm trọc được sinh ra ú trệ lâu ngày mà sinh bệnh. Sách Tố vấn thiên “Tuyên minh ngũ khí luận” viết: “Cửu ngoại thương khí, cửu tọa thương nhục”. Thương khí dẫn đến khí hư, thương nhục dẫn đến tỳ hư, tỳ khí hư mà sinh đàm trệ [37],[38] .

- *Do thất tình (yếu tố tinh thần)*: Buồn rầu hại phế, lo sợ hại thận, lo nghĩ hại tỳ, giận dữ hại can....Tình chí vô độ đều làm cho khí cơ nghịch loạn, kinh lạc trở trệ, thủy thấp đình lưu mà thành đàm trọc. Thường gặp tình chí uất ức, can khí khố tỳ làm tỳ mất kiện vận, tỳ thổ hư yếu sẽ giảm hoặc mất khả năng vận hoá thủy cốc, tân dịch tụ lại thành đàm thấp, đàm thấp ú trệ kinh mạch mà gây bệnh [38],[40]

- *Do tiên thiên bất túc*: Bẩm thụ tiên thiên không đầy đủ, nguyên khí hư suy thận khí bất túc, thận dương hư không ôn ấm được tỳ dương, tỳ khí hư nhược, công năng vận hóa suy giảm, tỳ không vận hóa được thủy thấp, thận dương không khai thông làm thấp trệ mà sinh đàm ảm [37],[38],[40] .

- *Ngũ tạng hư suy*: Tuổi cao, thiên quý suy hoặc mắc bệnh lâu ngày làm chính khí hư suy. Bệnh ngũ tạng đều có thể sinh đàm nhưng cơ bản vẫn là 2 tạng tỳ thận. Tỳ chủ vận hóa thủy thấp, tỳ hư thấp trệ mà thành đàm. Thận chủ thủy, thận dương bất túc, thủy thấp tràn làm mà thành đàm. Tam tiêu hành thủy, bàng quang khí hóa, rối loạn hành thủy hay khí hóa bất lợi sẽ tích thủy mà thành ảm, ảm ngưng mà thành đàm. Phế mất tuyên giáng và thông điều thủy đạo, tân dịch sẽ tụ lại mà thành đàm.

Vậy mới có câu “ Tỳ là nguồn sinh đàm, phế là nơi chứa đàm” [40]. Can mất sơ tiết, thăng giáng trở ngại, thủy dịch đình lưu đọng lại mà thành đàm. Tâm dương bất chấn, trệ tắc hưng dương, tâm khí bất túc vận hành huyết dịch rối loạn, huyết ứ hóa thủy mà hình thành nên đàm [40].

Như vậy, đàm thấp là một chứng bệnh có đặc điểm “bản hư, tiêu thực”: “tiêu” là đàm trọc nội sinh, huyết ứ; “bản” là công năng tạng phủ thất điều hoặc hư tổn trong đó liên quan đặc biệt đến tỳ, phế, can, thận [38],[40],[42].

1.2.2.2. Cơ chế bệnh sinh

- Đàm vốn không tự sinh ra mà do bệnh sinh ra đàm. Đàm được hình thành quay trở lại là nhân tố gây bệnh.

- Tỳ là nguồn sinh đàm, Thận là gốc của đàm, Phế là nơi để chứa đàm [37]. "Đàm do tỳ hư không vận hóa được thủy thấp, thận dương hư không ôn dưỡng tỳ dương nên không vận hoá được thủy cốc và không khí hoá được nước, phế khí hư không túc giáng thông điều thủy đạo làm thủy dịch đình lưu mà gây ra đàm.

- *Tạng tỳ*: Tỳ là nguồn sinh đàm. Tỳ khí hư không vận hóa được thủy thấp làm cho chất thanh khó thăng lên, chất trọc khó giáng xuống, chất tinh vi của thủy cốc không thể vận hóa, lưu chuyển được bình thường, tụ lại mà hóa thành đàm trọc. Mặt khác, do tỳ thổ suy yếu không chế được thủy thấp khiến thủy thấp ngưng đọng lại trong kinh mạch, tạng phủ, bì phu tạo thành đàm, cản trở lưu thông khí huyết, tân dịch, thủy cốc => việc dinh dưỡng cho các tạng phủ kém đi, dẫn đến mệt mỏi. Mệt mỏi nhiều làm cho khí hoá tại phế, bàng quang giảm sút mà sinh ra đoản khí, hao khí, [37]. Theo Hải Thượng Lãn Ông: "Tỳ là gốc sinh ra đàm, tỳ hư không vận hóa được thủy thấp mà sinh đàm". Vì chính khí bị hư, không có sự cai quản, tà thừa cơ nhập vào, kích động sinh ra đàm mà không phải vì đàm mà sinh bệnh" [37]. Theo YHCT, "Đàm do tỳ hư không vận hóa được thủy thấp, thận dương hư không ôn dưỡng tỳ dương nên không vận hoá được thủy cốc và không khí hoá được nước, phế khí hư không túc giáng thông điều thủy đạo, trên lâm sàng thấy: đờm nhiều, ngực sườn đầy tức..." .

- *Tạng thận*: Thận là gốc của đàm. Thận dương hư suy, hỏa không ôn ấm được tỳ thổ, thủy thấp tân dịch không hóa khí được tràn lên thành đàm. Thận âm hư, hư hỏa ở hạ tiêu bốc lên hun nấu tân dịch cũng tạo đàm. 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 cơ xâm vào, kích động sinh ra đàm, chứ không phải vì đàm mà sinh bệnh, thực ra vì bệnh mà sinh ra đàm [39], [40].

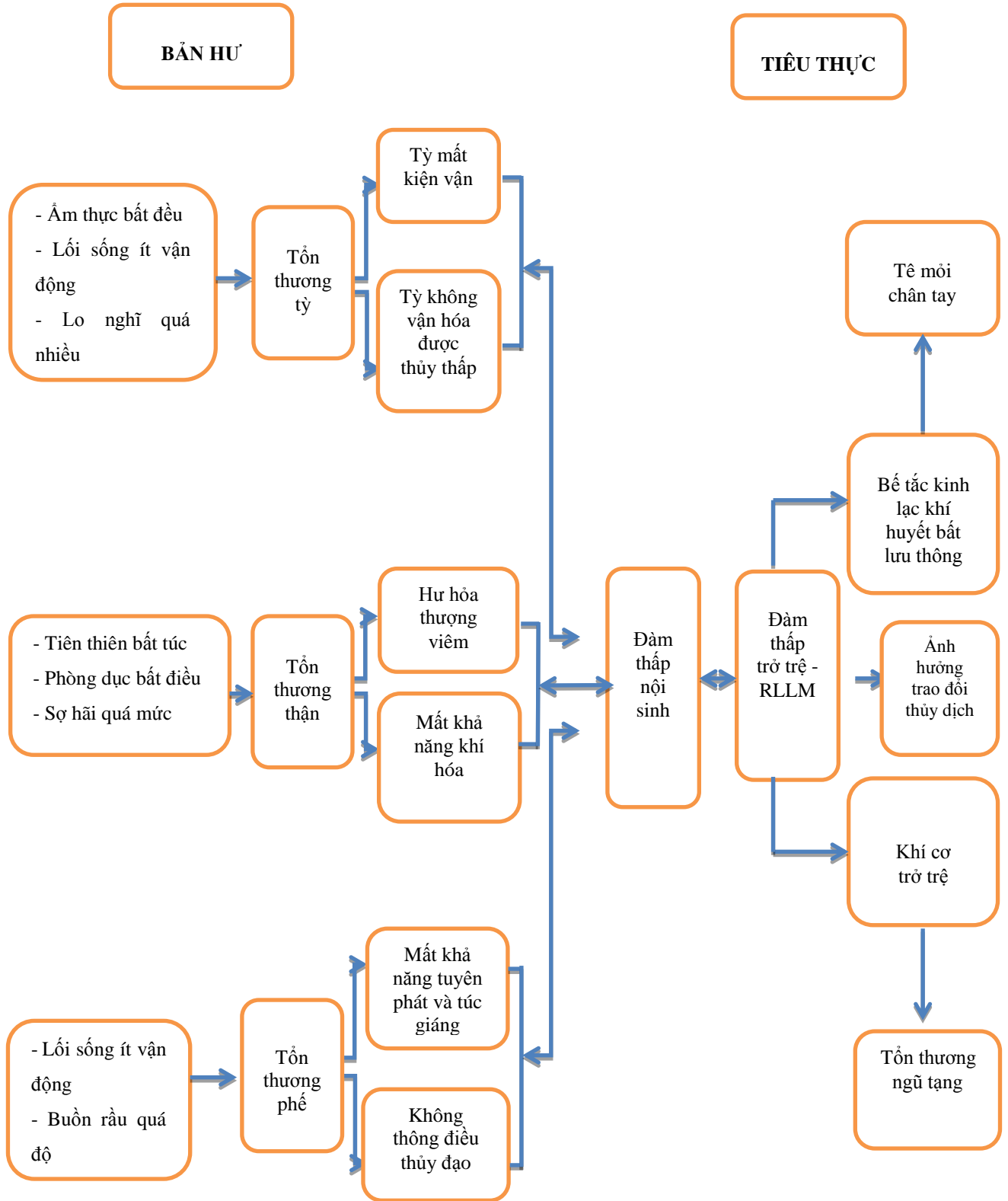
- *Tạng phế*: Phế hư mất khả năng túc giáng thông điều thủy đạo, thủy dịch ngưng lại thành đàm. Lưu thông khí huyết, tân dịch, thủy cốc giảm dẫn tới dinh dưỡng tạng phủ kém, gây nên suy nhược, làm cho khí hóa tại phế, bàng quang kém, đàm trọc vì thế mà sinh ra [38],[39].

- *Đàm thấp gây tắc trở kinh lạc, khí huyết*: Đàm thuận theo khí mà thăng hay giáng, không nơi nào trong cơ thể là không đến được nên triệu chứng lâm sàng rất phong phú. Đàm đi đến kinh lạc gây tắc trở kinh lạc, khí huyết bất lưu thông gây tê mỏi, đau nhức chân tay....[37],[40].

- *Đàm thấp gây trở trở khí cơ*: Đàm thấp đình tụ lại gây tắc trở khí cơ, rối loạn khí cơ của tạng phủ. Đình tụ ở phế làm phế mất tuyên giáng gây đau tức ngực.. đình lưu ở trường vị gây buồn nôn, nôn, đầy bụng, ăn uống kém, tích tụ ở mạng sườn gây đau tức mạng sườn. Trở trở thanh dương sẽ gây đau đầu, chóng mặt; nếu đàm trệ ở ngực sẽ gây tức ngực, ngột ngạt, đau nhói vùng trước tim; nếu đàm trọc trệ ở phế sẽ thấy ho, khạc đờm; đàm trệ ở tâm làm tâm huyết không thông sẽ gây hồi hộp tức ngực; nếu đàm mê tâm khiêu sẽ gây hôn mê; đàm hỏa nhiễu tâm sẽ gây điên cuồng... Đàm trọc tích tụ ở cơ phu tẩu lý làm cho cơ thể bệu trệ. Đàm trọc trở trệ gây rêu lưỡi nhớt nháp, mạch hoạt [37],[40].

- *Đàm thấp ảnh hưởng trao đổi thủy dịch*: Đàm trệ ở phế làm phế mất tuyên giáng thông điều thủy đạo, trệ ở tỳ làm tỳ mất kiện vận, tụ ở thận làm thận không khí hóa được dẫn tới rối loạn trao đổi thủy dịch ngày càng nặng hơn. Đàm phạm vào thanh dương không thăng lên được gây đau nặng đầu, chóng mặt. Đàm vô hình ứ trệ ở tâm, não gây bùng bít và nhiễu loạn thần minh gây hồi hộp trống ngực, mất ngủ, tích trệ ở cơ phu làm cho cơ thể bệu trệ. Tính chất của đàm là dính trệ nên lưỡi bệu rêu dính nhớt, mạch hoạt [40].

Tóm lại: Đàm thấp được sinh ra tụ lại ở các vị trí khác nhau và gây ra các biểu hiện lâm sàng khác nhau. RLLM theo YHCT là do đàm vô hình gây nên, biểu hiện trên lâm sàng rất đa dạng. Khi mắc chứng đàm thấp thì người thường thừa cân, béo phì, đi lại nặng nề, chân tay tê bì, mệt mỏi, buồn nôn và không muốn ăn, nặng hơn đau nặng đầu, hoa mắt chóng mặt, đau tức ngực.... [37],[38],[40].



Sơ đồ 1.2: Cơ chế bệnh sinh chứng đàm thấp trở trệ

1.2.3. Phân thể lâm sàng- Biện chứng luận trị

Theo Hải Thượng Lãn Ông: “Trị đàm tiên trị khí, khí thuận đàm tự tiêu” và “nhất thiết không nên vét sạch đàm đi vì đàm vốn có sẵn từ lúc sơ sinh và cũng là vật để nuôi sống, chỉ loại bỏ phần đàm dư thừa mà thôi”, “bệnh đàm có hư có thực...thực thời công, hư thời bổ nhưng công phải có thứ tự, bổ phải lần tìm cội nguồn...chữa đàm không nên dùng phép công” [37].

Cần tìm nguyên nhân để trị vì “đàm vốn không sinh ra bệnh mà vì bệnh mới sinh ra đàm”. Nếu chữa đàm mà không biết nguyên nhân thì đàm ngày nhiều [39].

Điều trị đàm thấp bao gồm các phép: hóa đàm, tiêu đàm và điều đàm. Đàm ở hội chứng RLLM là đàm vô hình, lưu hành và ứ đọng ở huyết mạch nên khi điều trị, dùng phép hoá đàm để điều trị. Điều trị nguyên nhân sinh ra đàm, làm cho đàm tự hết, hóa đàm thường kết hợp với các pháp điều trị như kiện tỳ hòa vị, vì tỳ vận hóa thấp; tiêu đàm, điều đàm dùng cho các trường hợp bệnh ở mức độ nặng hơn [40].

Theo YHCT, RLLM tương đương với chứng đàm thấp, có đặc điểm là “bản hư tiêu thực”. Tùy theo thể bệnh cấp hay hoãn mà lấy phù chính hay khu tà làm chủ, hoặc vừa phù chính vừa khu tà theo nguyên tắc tiêu bản đồng trị. Bản hư chủ yếu là tỳ thận hư tổn, tiêu thực chủ yếu là đàm trọc, huyết ứ. Trị bản phải chú ý bổ tỳ, ích thận. Trị tiêu phải chú ý phép hóa đàm trừ thấp, thanh lý thông hạ, hoạt huyết hóa ứ [39],[42],[43].

Theo tài liệu của tác giả Trinh Tiêu Du trong nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng Trung – Tân dược, chứng đàm thấp bao gồm các thể lâm sàng sau [44]:

1.2.3.1. Đàm trọc trở trệ:

+ Triệu chứng: hình thể béo bệu, đầu căng nặng, tức nặng ngực, tay chân tê bì nặng nề. Có thể kèm theo tâm quý, mất ngủ, nhạt miệng, ăn kém, đại tiện nát dính. Chất lưỡi bệu, rêu trơn dính, mạch hoạt.

+ Pháp điều trị: Thanh hóa đàm trọc, ích khí kiện tỳ.

+ Bài thuốc điển hình: Bán hạ bạch truật thiên ma thang gia giảm [45],[46], [47].

Bán hạ 08g	Thiên ma 10g	Phục linh 12g	Đại táo 4g
Trần bì 12g	Bạch truật 12g	Cam thảo 04g	Sinh khương 4g

Sắc uống ngày 1 thang uống chia 3 lần.

1.2.3.2. Tỳ thận dương hư

+ Triệu chứng: sợ lạnh, chân tay lạnh, mệt mỏi vô lực, chóng mặt, đi ngoài phân nát, ăn kém, bụng đầy chướng, có thể kèm theo phù mắt hoặc tay chân. Chất lưỡi nhợt, rêu trắng, mạch trầm tế [44].

+ Pháp điều trị: Kiện tỳ ích thận, trợ dương thông lạc

+ Bài thuốc điển hình: Lý trung hoàn hợp với Hữu quy hoàn gia giảm [45],[46], [47].

Nhân sâm 4 lượng	Thục địa 8 lượng	Thỏ ti tử 4 lượng	Đương quy 3 lượng
Bạch truật 4 lượng	Sonđước 4 lượng	Chế phụ tử 2 lượng	Đỗ trọng 4 lượng
Can khương 4 lượng	Chích thảo 4 lượng	Câu kỷ tử 4 lượng	Nhục quế 2 lượng

Các vị tán mịn, mật hoàn viên.

Ngày uống 3 lần, mỗi lần 12-16 g

1.2.3.3. *Can thận âm hư*

+ Triệu chứng: chóng mặt, ù tai, lưng gối mỏi, ngũ tâm phiền nhiệt, đạo hãn, miệng khô, mất ngủ, hay quên, đại tiện táo. Chất lưỡi đỏ, ít rêu, mạch tế sác [44].

+ Pháp điều trị: Tư bổ can thận, dưỡng âm thanh nhiệt.

+ Bài thuốc điển hình: Lục vị địa hoàng hoàn gia giảm [45],[46], [47].

Thục địa	32 g	Sơn dược	6 g	Phục linh	12 g
Sơn thù nhục	16 g	Trạch tả	12 g	Đan bì	12 g

Sắc uống ngày 1 thang uống chia 3 lần.

1.2.3.4. *Âm hư dương khanh*

+ Triệu chứng: đau đầu, chóng mặt, phiền táo, dễ cáu gắt, mặt đỏ, miệng đắng, mất ngủ, đại tiện táo, tiểu tiện sền đỏ. Chất lưỡi đỏ hoặc tím, rêu vàng, mạch huyền tế.

+ Pháp điều trị: Tư dưỡng thận âm, bình can tiềm dương.

+ Bài thuốc điển hình: Nhất quán tiễn gia giảm [45],[46], [47].

Sa sâm	12g	Câu kỷ tử	24g	Sinh địa	16g
Đương qui	12g	Mạch đông	12g	Xuyên luyện tử	6g

Sắc uống ngày 1 thang uống chia 3 lần.

1.2.3.5. *Thế khí trệ huyết ứ:*

+ Triệu chứng: Ngực sườn trướng, đau có tính chất chày, đau nhói vùng trước tim, tâm phiền bất an, rìa đầu lưỡi có ban ứ hoặc điểm ứ, mạch trầm sấp.

+ Pháp điều trị: Kiện tỳ hóa đàm - hoạt huyết khứ ứ.

+ Phương thuốc: “Qua lâu giới bạch bán hạ thang” hợp phương “Đào hồng tứ vật thang” gia vị [45],[46], [47].

Qua lâu nhân	12g	Quế chi	12g	Sinh khương	12g	Xích thực	12 g
Bán hạ	12g	Bạch linh	14g	Đào nhân	8 g	Xuyên khung	12 g
Chỉ thực	12g	Hạnh nhân	12g	Đương quy	12 g	Sinh địa	20 gam.
Hồng hoa	8gam.						

Sắc uống ngày 1 thang uống chia 3 lần.

1.2.4. *Mối liên hệ giữa rối loạn chuyển hóa lipid và chứng đàm ảm*

Theo YHHĐ, RLLM là bệnh rối loạn chuyển hoá liên quan đến độ tuổi, chế độ ăn uống, vận động, stress và chuyển hoá, di truyền.

Theo YHCT, chứng đàm thấp có liên quan đến sự lưu thông của thủy dịch, sự mạnh yếu của các tạng tỳ, phế, thận. Khi tuổi cao công năng của các tạng tỳ, phế, thận suy giảm, dẫn đến công năng vận hoá thủy thấp bị đình trệ mà sinh chứng đàm thấp. Hải Thượng Lãn Ông: “Tuổi khoảng 40, âm khí giảm còn một nửa, sự hoạt động đã sút kém”. Tuổi cao thận khí suy giảm, tóc bạc, răng rụng, lục phủ ngũ tạng ngày càng suy tổn [39],[48].

Dựa trên nhiều nghiên cứu lâm sàng và cận lâm sàng, các nghiên cứu trong và ngoài nước đã đi sâu phân tích, tìm hiểu về mối liên hệ giữa RLLM của YHHĐ với chứng đờm thấp của YHCT. Người ta nhận thấy giữa rối loạn lipid máu của YHHĐ và chứng đờm thấp của YHCT có nhiều điểm tương đồng. Từ đó, việc kết hợp phương pháp điều trị RLLM giữa YHHĐ và YHCT đã mang lại hiệu quả tốt [48],[49].

Bảng 1.8. Sự tương đồng giữa RLLM và đờm ảm

Đặc điểm	RLLM	Chứng đờm ảm
Nguyên nhân	Yếu tố gen: do đột biến gen, rối loạn hỗn hợp gen, tăng lipid máu gia đình (thiếu hụt thụ thể LDL)...	Tiên thiên bất túc: Thận dương bất túc, bẩm tổ hư suy...
	Ăn nhiều đồ béo ngọt, chứa nhiều Cholesterol, ăn dư thừa năng lượng và các có các thói quen có hại như: Uống rượu bia, hút thuốc lá làm tăng cân, béo phì, rối loạn lipid máu.	Ẩm thực bất điều: ăn uống quá nhiều, ăn nhiều đồ béo mỡ chiên xào, nhiều đồ cay nóng => chức năng vận khiến tỳ vị tổn thương, tỳ mất kiện vận, vị mất hòa giáng => thấp trệ hóa đờm. Nghiện rượu => thấp nhiệt uẩn tích ở trong kết thành đờm.
	Lối sống tĩnh ít vận động thể lực dẫn đến tuần hoàn lưu thông chậm gây nên lắng đọng thành mạch, các thành phần Lipid xấu đọng lại gây XVĐM, năng lượng dư thừa không được tiêu đốt gây tăng cân, béo phì.	“Cửu ngộa thương khí, cửu tọa thương nhục”, Nằm ngồi nhiều thương khí, hại cơ nhục dẫn đến tỳ hư suy, đờm thấp vì thế mà được sinh ra.
	Tuổi cao, sự gia tăng sản xuất các gốc tự do làm suy giảm chức năng chuyển hóa.	Thiên quý suy: Theo độ tuổi và giới tính thiên quý đến, thịnh, suy và cạn kiệt khi tuổi tăng cao dần công năng tạng phủ cũng theo đó mà suy giảm. Chức năng tạng Thận sẽ suy giảm đầu tiên rồi dần đến các tạng khác.
	Tinh thần căng thẳng, sang chấn tâm lý, stress kéo dài	Tình chí tổn hại ngũ tạng : lo nghĩ nhiều hại tỳ, sợ hãi quá hại thận, buồn rầu quá hại phế, uất giận thương can => thấp tụ lại thành đờm.
Biểu hiện lâm sàng	Tăng lipid máu, thừa cân, tăng huyết áp, bệnh lý tim mạch, XVĐM...: đau nặng đầu, đau tức ngực, hồi hộp trống ngực, hoa mắt chóng mặt, tê bì tay chân...	Thể trạng đờm thấp, nặng nề, đầu thống, huyễn vựng, tâm quý, ma mộc...
Hướng điều trị	- Điều chỉnh chế độ ăn uống - Chế độ vận động, luyện tập. - Sử dụng thuốc điều trị hỗ trợ chuyển hóa.	- Điều chỉnh chế độ ăn uống, sinh hoạt - Luyện tập khí công dưỡng sinh - Sử dụng thuốc trừ đờm, kiện vận tạng phủ.

Các yếu tố gây bệnh trực tiếp hoặc gián tiếp làm cho công năng của tạng phủ tổn thương sinh đàm thấp, đặc biệt là 3 tạng tỳ, phế, thận. Đàm sinh ra đi theo khí và phân bố rất rộng rãi gây ra các chứng đầu thống, huyễn vựng, tâm quý... tương ứng với các biểu hiện lâm sàng của bệnh cảnh RLLM theo Y học hiện đại [49].

1.3. Tình hình nghiên cứu thuốc YHCT điều trị rối loạn lipid máu

1.3.1. Các vị thuốc được nghiên cứu có tác dụng điều chỉnh RLLM

- **Ngưu tất** (*Radix Achyranthis bidentatae*): là vị thuốc được nghiên cứu nhiều nhất và cũng có hiệu quả nhất về tác dụng hạ lipid máu. Đoàn Thị Nhu và cộng sự: Tác dụng làm giảm cholesterol máu trên 65% bệnh nhân, giảm tỷ lệ TC trên 73% bệnh nhân [50].

Viên **Bidentin** chiết xuất từ Ngưu tất: Làm giảm Cholesterol máu ở thỏ đã được gây tăng Cholesterol máu thực nghiệm do ức chế sự hấp thu Cholesterol ngoại sinh và đồng thời ức chế sự tổng hợp Cholesterol nội sinh. Gây hạ huyết áp rõ rệt trên mèo, mức độ hạ áp từ từ, thời gian tác dụng kéo dài. Độc tính cấp tính thấp ($LD_{50} = 10.3g/kg$), không gây ảnh hưởng xấu đến cơ năng gan và thận trong thí nghiệm cho uống thuốc dài ngày. Làm giảm tỉ lệ β/α Lipoprotein máu ở bệnh nhân có tỷ lệ này cao. Làm giảm huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp. Kết quả giảm cholesterol ở 65% bệnh nhân, giảm tỷ lệ lipid ở 73% bệnh nhân [51].

- **Lá sen** (*Folium Nelumbinis nuciferae*): Triterpenoid và alkaloid từ lá sen có tác dụng ức chế hoạt động của alpha-amylase và lipase, hạn chế hấp thu lipid và carbohydrat, tăng tốc độ chuyển hóa lipid. Zhou T đã chứng minh các flavonoid như quercetin, isoquercitrin, catechin, hyperoside và astragalin từ lá sen được dùng đường uống mỗi ngày một lần trong 28 ngày, kết quả cho thấy nồng độ TC và TG trong huyết thanh giảm đáng kể, đồng thời làm tăng mức HDL-C [52]. Nước chiết xuất từ lá Sen được dùng với liều uống 400mg/kg/ngày trong 6 tuần đã được chứng minh là làm giảm nồng độ TC, TG và LDL-C trong huyết thanh ở chuột được cho ăn một chế độ ăn nhiều chất béo [53]. Flavonoid chiết xuất từ lá sen khô 50 mg có tác dụng giảm TC, TG và tăng HDL-C trên chuột bị đái tháo đường được giải thích là do tăng hoạt động của các enzym sinh tổng hợp cholesterol [52].

- **Thảo quyết minh** (*Semen Sennae torae*): Các chất chiết xuất từ Thảo quyết minh được sử dụng ở liều lượng 8mg, 15mg và 25mg/kg/ngày trong 35 ngày làm giảm đáng kể TC, TG và LDL-C và tăng HDL-C ở chuột bị tăng lipid máu [54]. Với liều lượng 180 mg/kg/ngày, làm giảm đáng kể mức TC, TG và LDL-C ở những con chuột được tiêm trong màng bụng với 75% fresh yolkfluid [55]. Ở liều lượng 0,1g; 0,2g và 0,4 g/kg trong 2 tháng, làm giảm đáng kể nồng độ trong huyết thanh của TC, TG ở chuột Sprague Dawley (SD) [56]. Chiết xuất ethanol của Thảo quyết minh có tác dụng bảo vệ gan thông qua việc làm giảm hoạt độ AST, ALT và các chỉ số oxy hóa (malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH), yếu tố hoại tử khối u (TNF)- α , interleukin (IL)-6, IL-8) ở các chuột có chế độ ăn giàu chất béo kéo dài 12 tuần [57].

- **Giảo cổ lam** (*Gynostemma pentaphyllum*): Nghiên cứu của Phạm Thanh kỳ và nhiều nghiên cứu khác đã chứng minh nước sắc và saponin giảo cổ lam (Gypenosid) có tác dụng giảm cholesterol toàn phần, LDL-C và VLDL, làm tăng HDL-C và tỷ lệ HDL-C/LDL-C ở động vật thí nghiệm [58].

Trương Việt Bình và Phạm Thanh Tùng (2014) với nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả điều trị RLLM của viên Giảo cổ lam, sau 60 ngày điều trị, cho kết quả: TC giảm 21,2%; TG giảm 23%; LDL-C giảm 19,8%, HDL-C tăng 12,6% [59].

- **Trần bì** (*Pericarpium Citri reticulatae perenne*): Bao gồm các flavonoid (narirutin, hesperidin, didymin, nobiletin, tangeretin, 3,5,6,7,8,3', 4'-heptemthoxyflavone) làm giảm đáng kể hàm lượng TC, LDL-C của chuột có tăng lipid máu chế độ ăn giàu chất béo. Protein liên kết axit béo ở tim (H-FABP) và protein liên kết axit béo ở da (C-FABP) được cho là đóng những vai trò quan trọng trong chuyển hóa axit béo. Hesperidin trong Trần bì có thể cải thiện tình trạng tăng cholesterol trong máu và gan nhiễm mỡ bằng cách ức chế tổng hợp và hấp thu cholesterol, điều chỉnh sự biểu hiện mRNA của RBP, C-FABP và H-FABP, đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa acid béo nhờ ức chế tổng hợp và hấp thu cholesterol trong máu, hạ huyết áp [60]. Một nghiên cứu ở Trung Quốc năm 2009 cho thấy, sản phẩm chiết ethanol của Trần bì đã làm giảm lượng chất béo trung tính, giảm TC và LDL-C ở động vật thực nghiệm được ăn chế độ giàu năng lượng, nhưng không làm thay đổi hoạt độ enzym AST và ALT trong máu, chứng tỏ không gây tổn thương tế bào gan chuột [61]. Ở Trung Quốc đã sử dụng sản phẩm Trần bì làm trà uống cho người béo phì [62].

- **Rễ cỏ tranh** (*Rhizoma Imperatae cylindrica*): Rễ cỏ tranh không trực tiếp làm giảm hấp thu cholesterol, tuy nhiên những con chuột được điều trị có sự giảm cholesterol một cách gián tiếp có thể do giảm tốc độ hấp thu cholesterol [63],[64]. Các chất chiết được của rễ cỏ tranh có vai trò điều hòa chuyển hóa lipid và khả năng chịu đựng tình trạng thiếu oxy. Polysaccharide của Rễ cỏ tranh có thể làm giảm mức độ glycated hemoglobin, chất béo trung tính, cholesterol toàn phần và lipoprotein tỷ trọng thấp cholesterol trong huyết thanh của chuột mắc bệnh tiểu đường, làm tăng mức độ glycogen gan và cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao, và điều chỉnh rối loạn glucose và chuyển hóa lipid [64].

- **Bán hạ nam chế** (*Rhizoma Typhonii trilobati*): Dịch chiết cồn bán hạ nam chứa β -sitosterol, 2 sterol khác và một hợp chất ở dạng tinh thể. β - sitosterol có tác dụng làm giảm cholesterol trong máu, ức chế hấp thu cholesterol từ ruột. Sản phẩm chiết nước từ rễ cây Bán hạ có tác dụng làm giảm cân nặng, lượng TG và acid béo tự do trong máu chuột Zucker thực nghiệm [65],[66].

- **Hòe hoa** (*Flos Styphnolobii japonici imaturi*): Rutin trong Hòe hoa tham gia vào quá trình oxy hóa khử làm giảm oxy hóa Adrenalin bằng cách ức chế cạnh tranh với men Catecholamin-O-Methyl-transferase, do đó lượng Adrenalin bị phá hủy trong tuần hoàn giảm từ đó tăng tác dụng tăng sức đề kháng mao mạch. Rutin còn làm tăng trương lực tĩnh mạch, củng cố sức bền thành mạch, chống viêm tắc tĩnh mạch do ức chế men Catecholamin-O-Methyl-transferase, oxydase và Hyaluronidase, hạ áp, giảm cholesterol, ức chế sự kết tập tiểu cầu do ADP gây nên, do đó phòng chống được XVĐM. Quercetin làm thay đổi quá trình chuyển hóa cAMP ở tiểu cầu thông qua ức chế hoạt động của men Phosphodiesterase làm tăng hàm lượng cAMP và cGMP Phosphodiesterase, làm cường cơ tim, giãn mạch vành, cải thiện tuần hoàn tim, bảo vệ men SOD và giảm tiêu thụ oxy của cơ tim, chống xơ vữa mạch. Rutin khi dùng đường uống cho chuột tiểu đường làm giảm đáng kể mức LDL-C và VLDL-C đồng thời làm tăng HDL-C do việc ức chế tạo ra Hydroperoxit và α -tocopherol được bảo vệ mang trong các lipoprotein khỏi bị tiêu thụ bởi quá trình oxy hóa trong LDL và ngăn ngừa hình thành xơ vữa động mạch [67],[68].

- **Hạ khô thảo** (*Spica prunellae*): Các chất chiết xuất Hạ khô thảo 200 mg/kg/ngày, đường uống trong 14 ngày có khả năng bảo vệ gan ở chuột bị gây độc gan. Các flavonoid và phenol trong Hạ khô thảo làm giảm đáng kể hoạt động của enzym của AST, ALT, ALP, nồng độ bilirubin trực tiếp trong huyết thanh [65],[69].

1.3.2. Các bài thuốc được nghiên cứu có tác dụng điều chỉnh RLLM:

- **Cao lỏng Đại An:** Năm 2016, Tạ Thu Thủy đã nghiên cứu bài thuốc ở dạng cao lỏng, bao gồm: Sơn tra, Bạch truật, Phục linh, Bán hạ chế, Thần khúc, Liên kiều, Lai phụ tử trên bệnh nhân rối loạn lipid máu cho kết quả: Có tác dụng giảm 17,7% CT; giảm 20,0% TG, giảm 14,1% LDL-C và tăng 8,4% HDL-C [70].

- **Viên nang Lipidan:** Năm 2016, Đỗ Quốc Hương đã nghiên cứu bài thuốc ở dạng viên nang, bao gồm: Trần bì, Bạch linh, Ngũ gia bì, Sơn tra, Xa tiền tử, Sinh khương, Bán hạ nam, Mộc hương nam, Hậu phác nam trên bệnh nhân rối loạn lipid máu cho kết quả: Giảm TC: 22,1%, TG: 25,7%, LDL-C giảm 24%, tăng HDL-C: 17,3% [71].

- **Tiêu thực hành khí trừ thấp thang:** Năm 2017, Nguyễn Vĩnh Thanh đã nghiên cứu bài thuốc ở dạng thuốc sắc, bao gồm: Thương truật, Hậu phác, Trần bì, Sa nhân, Mộc hương, Cam thảo chích trên bệnh nhân rối loạn lipid máu thể đàm thấp, cho kết quả: Giảm TC: 18,42%, TG: 55,87%, LDL-C giảm 18,68%, tăng HDL-C: 5,26% [72].

- **Cốm Hạ mỡ máu:** Năm 2018, Nguyễn Thị Ngọc Châu đã nghiên cứu bài thuốc ở dạng cốm, bao gồm: Trần bì, Bán hạ, Bạch linh, Cam thảo, Nguưu tất, Củ ráy trên bệnh nhân rối loạn lipid máu, cho kết quả: Giảm TC: 16,5%, TG: 21,6%, LDL-C giảm 20,4%, tăng HDL-C: 17,1% [73].

- **Bài thuốc HSN:** Năm 2019, Trần Thị Hồng Ngải đã nghiên cứu bài thuốc ở dạng cao lỏng, bao gồm: Củ móp. Lá sen, Táo mèo, Vỏ Quýt, ngũ vị tử, cam thảo đất trên bệnh nhân rối loạn lipid máu, cho kết quả: TC giảm: 16,6%, TG giảm: 24,6%, LDL-C giảm 16,5%, HDL-C tăng: 7,3% [74]

- **Cao lỏng HVT:** Năm 2019, Đỗ Linh Quyên đã nghiên cứu bài thuốc ở dạng cao lỏng, bao gồm: Hà diệp, nụ vối, trần bì trên bệnh nhân rối loạn lipid máu, cho kết quả: TC giảm: 15,8%, TG giảm: 20,8%, LDL-C giảm 23,4%, HDL-C tăng: 17,1% [75].

- **Vinatan:** Năm 2019, Phạm Thanh Tùng đã nghiên cứu bài thuốc ở dạng viên nang cứng, gồm các vị thuốc: Giảo cổ lam, Chè xanh trên bệnh nhân rối loạn lipid máu, cho kết quả: TC giảm: 23,53%, TG giảm: 23,85%, LDL-C giảm 32,83%, HDL-C tăng: 11,82% [76].

1.4. Tổng quan về bài thuốc nam “Hạ mỡ NK”.

1.4.1. Xuất xứ bài thuốc

“Hạ mỡ NK” là một trong những bài thuốc Nam quý do lương y Nguyễn Kiều sáng chế và truyền lại thường được dùng để chữa chứng Đàm thấp, một hội chứng có nhiều điểm tương đồng với hội chứng rối loạn lipid máu về cả lý luận và thực

tiền, là một trong những bài thuốc được áp dụng trên thực tế lâm sàng tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh – Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam để điều trị hội chứng rối loạn lipid máu. Bài thuốc đã được nghiên cứu sơ bộ trên thực nghiệm và trên lâm sàng tại cơ sở cho kết quả hạ lipid máu tốt trên mô hình thực nghiệm cũng như trên lâm sàng ở dạng thuốc sắc .

1.4.2. Thành phần

Bảng 1.9. Thành phần bài thuốc “Hạ mỡ NK”

Bán hạ nam chế	08g	Tỳ giải nam	12g
Trần bì	06g	Rễ cỏ tranh	12g
Thảo quyết minh	12g	Ngưu tất	12g
Hòe hoa	12g	Hà diệp	12g
Hạ khô thảo	12g		

- Công dụng: Hành khí, táo thấp, hóa đàm
- Chủ trị: Chứng đàm thấp: Người nặng nề, béo, thích nằm, toàn thân mệt mỏi, mắt vàng, buồn nôn, bụng trướng, chậm tiêu, tứ chi rã rời, lưỡi bệu, có vết răng hằn, rêu lưỡi trắng dày, mạch trầm hoạt. Tương ứng với YHHĐ là hội chứng rối loạn lipid máu.

1.4.3. Phân tích bài thuốc

Bài thuốc “Hạ mỡ HK” tác động tổng hợp vào nhiều cơ chế để trị đàm.

✓ Tác động trực tiếp điều trị đàm (trị tiêu) như: Lợi thủy thâm thấp, nhuận tràng thông tiện, hoạt huyết hóa ứ:

- Bán hạ nam chế táo thấp hóa đàm, trần bì lý khí hóa đàm theo nguyên lý “trị đàm tiên trị khí, khí thuận đàm tự tiêu”.

- Hạ khô thảo nam có tác dụng thanh hóa nhiệt đàm.

- Ngưu tất nam tác dụng hoạt huyết hóa ứ, thông kinh, trừ đàm.

- Tỳ giải nam (Kim cang) thâm thấp lợi thủy, thảo quyết minh (hạt muồng) nhuận tràng thông tiện trừ đàm đại trường, rễ cỏ tranh lợi tiểu để đưa đàm thấp ra ngoài qua đường nhị tiện.

✓ Tác động gián tiếp qua tác dụng vào tạng tỳ và tạng can theo cơ chế bệnh sinh tỳ

hư sinh đàm thấp và can thận âm hư, hư hỏa thượng viêm thiêu đốt tân dịch thành đàm...

- Hà diệp có tác dụng thanh nhiệt giải thử, lương huyết chỉ huyết nhưng đồng thời lại có tác dụng làm thăng phát thanh dương, tác động tích cực đến quá trình thăng thanh của tỳ, giúp vận hóa đàm trọc trở trở.

- Hòe hoa tác dụng thanh nhiệt lương huyết, hư hỏa được thanh không thiêu đốt tân dịch thành đàm...

Toàn bài có tác dụng hành khí, táo thấp, hóa đàm. Bài thuốc lấy công làm chính nhưng không quá mãnh liệt nên không hại đến chính khí [77].

1.4.4. Một số nghiên cứu về bài thuốc “Hạ mỡ NK”

- Năm 2016, Phạm Ngọc Hà Trang, Phạm Quốc Bình tiến hành nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của bài thuốc “Hạ mỡ NK” trên thực nghiệm dưới dạng cao lỏng tại Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam [78]. Kết quả cho thấy:

❖ Trên mô hình nội sinh:

+ Cao lỏng “Hạ mỡ NK” liều 25,44g dược liệu/kg/ngày tương đương với 1 thang thuốc sắc “Hạ mỡ NK” trên lâm sàng và liều 76,32 g dược liệu/kg/ngày gấp 3 lần liều lâm sàng có tác dụng hạ lipid máu rõ rệt ở chuột nhắt trắng trên mô hình gây rối loạn lipid máu nội sinh bằng P-407, thể hiện ở mức giảm mạnh nồng độ cholesterol toàn phần (TC) và non-HDL-C so với mô hình ở cả 2 liều 76,32g/kg và 25,44g/kg ($p < 0,01$).

+ Ở liều 76,32g/kg “Hạ mỡ NK” có tác dụng hạ lipid máu ở chuột nhắt trắng tương đương với atorvastatin liều 100mg/kg. Tác dụng này tăng khi tăng liều thuốc tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ [78].

❖ Trên mô hình ngoại sinh

+ Cao lỏng “Hạ mỡ NK” có tác dụng tốt trong điều chỉnh rối loạn lipid máu ở ở chuột cống trắng trên mô hình ngoại sinh, thể hiện ở việc giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ triglycerid, LDL-C và tăng mạnh HDL-C ở liều 12,72g/kg/ngày (tương đương với 1 thang thuốc sắc trên lâm sàng) với mức giảm 35,22%; ở liều 38,16g/kg làm giảm 39,2% sau 4 tuần nghiên cứu. Tác dụng này tương đương với atorvastatin 10mg/kg ($p > 0,05$)” [78].

- Năm 2016, Trương Quốc Chính tiến hành nghiên cứu đánh giá tác dụng của bài

thuốc “Hạ mỡ NK” trên bệnh nhân RLLM nguyên phát thể đàm thấp” [79]. Kết quả cho thấy: Bài thuốc “Hạ mỡ NK” ở dạng thuốc sắc, liều dùng là 1 thang/ngày chia ra uống 2 lần, sau 60 ngày điều trị có kết quả hạ lipid máu là 36/36 bệnh nhân, trung bình làm giảm nồng độ lipid so sánh trước và sau điều trị: chỉ số Cholesterol giảm 16,55% ($p < 0,001$), Triglycerid giảm 32,17% ($P < 0,001$), và chỉ số HDL-C tăng 9,09% ($p < 0,001$), chỉ số LDL-C giảm 15,26% ($P < 0,001$). Thuốc có tác dụng cải thiện rõ rệt các triệu chứng lâm sàng chủ yếu như: thể trạng béo bệu, hoa mắt chóng mặt, chân tay nặng nề, miệng dính, bụng đầy, rêu lưỡi trắng nhớt, chất lưỡi nhợt, mạch hoạt.

1.4.5. Viên nang ‘Hạ mỡ NK’

- Viên nang “Hạ mỡ NK” là sản phẩm của đề tài cấp BHYT [80], được nghiên cứu khảo sát, xây công thức và qui trình bào chế thành viên nang cứng, giảm thiểu tối đa khối lượng thuốc uống trong ngày mà vẫn đảm bảo được đầy đủ hoạt tính của thuốc. Công thức phối hợp của cao giàu hoạt chất trong bài thuốc được xác định. Cao trần bì, ngư tử, và hòe hoa được tính dựa trên hàm lượng hesperdine, tổng saponin, và rutin trong cao chiết nước của cả bài thuốc tương ứng. Các cao giàu hoạt chất của dược liệu cỏ tranh, thảo quyết minh, và lá sen được phối trộn trong cao công thức dựa trên ngoại suy giữa cao chiết nước từng dược liệu và cao chiết nước cả bài thuốc bằng khối lượng dược liệu khô thông qua polysaccharide, tổng anthranoid và tổng flavonoid tương ứng với khối lượng vị thuốc trong bài thuốc. Cao tỳ giải, bán hạ nam và hạ khô thảo phối trộn trong công thức cao giàu hoạt chất dựa trên tỷ lệ giữa khối lượng của cao khô thu được và dược liệu ban đầu.

Bảng 1.10. Công thức bài thuốc “Hạ mỡ NK” sang công thức của cao giàu hoạt chất [80]

STT	Dược liệu	Khối lượng	Biomarke	Trong cao		Cao công thức
				Cao bài thuốc	Định chuẩn	
		g/ngày			%	g/ngày
1	Trần bì	6	Hesperidine	0.15%	30	0.101
2	Ngưu tất	12	Saponin	0.56%	17	0.208
3	Rễ cỏ tranh	12	Polysaccharide	7.10%	56.9	0.448
4	Thảo quyết minh	12	Anthranoide	0.00174%	0.7	0.750
5	Hoè hoa	12	Rutin	0.41%	92	0.257
6	Lá sen	12	Flavonoid	0.0002%	4.21	0.090
7	Tỳ giải	12		0.005 g		0.005
8	Bán hạ nam	8		0.090 g		0.090
9	Hạ khô thảo	12		0.150 g		0.150
Tổng		98				2.1

Công thức viên nang “Hạ mỡ NK” được xây dựng với khối lượng dược liệu ban đầu trong bài thuốc 98 g/ngày, sau khi tinh chế và tính toán khối lượng từng cao khô dược liệu, liều cao một thang/ngày còn 2,1 gram. Với liều này, dự kiến khoảng 4 viên - 525mg trong ngày. Mặc dù vậy, kết quả cần được xác định lại thông qua đánh giá tiền lâm sàng [80].

- Quy trình bào chế viên nang cứng đạt độ ổn định trong quá trình đóng nang và cả trong toàn bộ quá trình sản xuất.

- Viên nang “Hạ mỡ NK” đã được đánh giá ổn định ở điều kiện lão hóa cấp tốc và điều kiện thường.

- Viên nang cứng “Hạ mỡ NK” được xây dựng tiêu chuẩn cơ sở theo tiêu chuẩn dược điển Việt nam V.

- Viên nang được kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn cơ sở tại trung tâm kiểm nghiệm thuốc, mỹ phẩm và thực phẩm Hà Nội.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

2.1.1. Thuốc nghiên cứu

Viên nang cứng “Hạ mỡ NK” 525mg cao khô dược liệu.

Dạng bào chế: viên nang cứng Đóng lọ 60 viên Số lô: 042020

Ngày sản xuất: 23/4/2020 Hạn sử dụng: 23/4/2023

Nơi sản xuất: Khoa bào chế, chế biến – Viện dược liệu phối hợp với Viện nghiên cứu Tuệ Tĩnh – Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.

Quy trình bào chế viên nang (Phụ lục 1)

Đạt tiêu chuẩn cơ sở (Phụ lục 2)

Được kiểm nghiệm tại trung tâm kiểm nghiệm thuốc, mỹ phẩm và thực phẩm Hà Nội. (Phụ lục 3).

Bảng 2.1. Thành phần viên nang “Hạ mỡ NK”[65],[80],[81]

Thành phần	Tên khoa học	Khối lượng (mg)/viên	Tiêu chuẩn
Cao khô rễ Cô tranh	<i>Extractum Rhizomae Imperatae cylindricae siccus</i>	188	Đạt TCCS
Cao khô Nguu tất	<i>Extractum Radicis Achyranthis bidentatae siccus</i>	112	Đạt TCCS
Cao khô Thảo quyết minh	<i>Extractum Semensis Sennae torae siccus</i>	64	Đạt TCCS
Cao khô Tỳ giải nam	<i>Extractum Rhizomae Smilaxis fericis siccus</i>	52	Đạt TCCS
Cao khô Hạ khô thảo	<i>Extractum Herbae Prunellae siccus</i>	38	Đạt TCCS
Cao khô Trần bì	<i>Extractum Pericarpium Citri reticulatae perenne siccus</i>	25	Đạt TCCS
Cao khô Bán hạ nam	<i>Extractum Rhizomae Typhonii trilobati siccus</i>	23	Đạt TCCS
Cao khô Hòe hoa	<i>Extractum Flosi Styphnolobii japonici immaturi siccus</i>	22	Đạt TCCS
Cao khô Hà diệp	<i>Extractum Folii Nelumbinis nuciferae siccus</i>	1	Đạt TCCS
PVP K30 7% trong ethanol 96 %	<i>Povidon K30(ml)</i>	0,039	Đạt TC USP 41
Aerosil	<i>Colloidal silicon dioxyde</i>	14	Đạt TC USP 41
Talc	<i>Talcum</i>	7	Đạt TC ĐVN V
Ethanol 96 %	<i>Ethanol 96 %</i>		Đạt TC ĐVN V

Liều dùng: - Ngày uống 02 lần. Mỗi lần uống 03 viên sau ăn, uống lúc 8h- 14h.
Thời gian dùng 60 ngày liên tục.

2.1.2. Thuốc đối chứng: Nhóm statin (Atorvastatin 10 mg)

- Thành phần: Atorvastatin viên nén 10mg
- Biệt dược: Caditor 10
- Dạng bào chế: Thuốc được bào chế dạng viên nén bao phim
- Đóng trong vỉ. Mỗi vỉ 10 viên. Hộp 3 vỉ, 10 vỉ
- Số lô: B35OE0001
- Ngày sản xuất: 15/2/2020
- Hạn sử dụng: 14/2/2023
- Nơi sản xuất: Cadila Pharmaceuticals - Ấn Độ
- Đơn vị nhập khẩu: Công ty cổ phần XNK Dược Phẩm Bình Minh.
- Thuốc được phép sử dụng điều trị RLLM tại bệnh viện.
- Liều dùng: Ngày uống 1 viên - 20h.
- Thời gian dùng 60 ngày liên tục.

2.1.3. Nguyên vật liệu và hóa chất, thiết bị nghiên cứu

2.1.3.1. Nguyên vật liệu và hóa chất, thiết bị phục vụ nghiên cứu thực nghiệm

❖ Hoá chất và dụng cụ xét nghiệm phục vụ cho nghiên cứu thực nghiệm

- Kít định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu: ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), bilirubin toàn phần, albumin, TC, TG, HDL-C, creatinin của hãng Erba (Đức).

- Poloxamer 407 (Sigma – Singapore)
- Cholesterol tinh khiết (Acros Organics – Hà Lan)
- Acid cholic (Sigma – Singapore)
- Propylthiouracil viên nén 50mg (Công ty CP Sinh học dược phẩm Ba Đình)
- Các hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

❖ Thiết bị cho nghiên cứu thực nghiệm:

- Kim đầu tù cho cho chuột nhắt, chuột cống uống thuốc, cốc chia vạch, bơm tiêm 1ml, 3ml.
- Máy xét nghiệm sinh hóa bán tự động Erba Chem 5 V3 của Đức.
- Máy xét nghiệm huyết học ABX Micros ES 60 - Horiba của Pháp

- Máy quay li tâm Hettich Eba 20 của Đức.
- Cân phân tích LX 220A; cân kỹ thuật LX 2200C Precisa của Thụy sỹ độ chính xác 0,01gram, và 0,0001 gram.
- Bộ dụng cụ phẫu thuật động vật cỡ nhỏ và các dụng cụ thí nghiệm khác

2.1.3.2. Nguyên vật liệu và hóa chất, thiết bị phục vụ nghiên cứu lâm sàng:

❖ Hóa chất phục vụ nghiên cứu lâm sàng:

Kít định lượng các chất trong máu: Huyết học, sinh hóa máu: TC, TG, HDL-C, LDL-C, AST, ALT, Creatinin, Ure, hóa chất ly giải hồng cầu....hãng Biosystems - Tây ban nha và SFRI- Pháp.

❖ Thiết bị phục vụ nghiên cứu lâm sàng:

- Cân, thước dây
- Ống nghe, huyết áp của Nhật
- Máy xét nghiệm: Máy xét nghiệm huyết học: Model: Boule Quintus của hãng Sweplap. Nước sản xuất: Thụy Điển, năm sản xuất: 2014. Năm sử dụng: 2016. Điện áp sử dụng: 220V. Công suất 150W.

Máy xét nghiệm sinh hóa: Model: Biolyzer 600 của hãng Analyticon. Nước sản xuất: Đức. Năm sản xuất: 2014. Năm sử dụng: 2016. Điện áp sử dụng: 220V. Công suất 100W.

- Ống nghiệm, bơm tiêm, garo, kim lấy máu, gang tay...

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Động vật nghiên cứu:

- Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18 – 22g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội 5-10 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp, uống nước tự do.

- Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, khỏe mạnh, cân nặng 180 ± 20 g do Học viện Quân y cung cấp. Chuột được nuôi 5-7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

- Thỏ chủng *Newzealand White*, khỏe mạnh, trọng lượng 1,8 - 2,5kg do Trung tâm chăn nuôi và cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng, Hà Nội. Thỏ

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 cung cấp) tại phòng thí nghiệm của bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội.



Chuột nhắt trắng
chủng Swiss



Chuột cống trắng
chủng Wistar



Thỏ chủng *Newzealand White*

Hình 2.1. Động vật nghiên cứu

2.2.2. Đối tượng nghiên cứu

Người có rối loạn lipid máu được chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn Lipid của hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết chuyển hóa – BHYT 2017 đến khám và điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh [7],[34] .

2.2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

❖ Tiêu chuẩn lựa chọn theo YHHD:

- Tuổi lớn hơn 30 tuổi và nhỏ hơn 70 tuổi, không phân biệt giới tính, nghề nghiệp.
- Người có RLLM được chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn Lipid của hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết chuyển hóa – BHYT 2017 khi xét nghiệm lúc đói (sau ăn 9 - 12h), có một hoặc nhiều chỉ số ở mức độ sau [7]:

✓ TC toàn phần > 6,5mmol/l

✓ TG > 2,3 mmol/l

✓ LDL - C > 3,9 mmol/l

✓ TC toàn phần từ 5,2 - 6,5mmol/l, nhưng HDL-C < 0,91 mmol/l

- Chưa dùng thuốc điều trị RLLM lần nào hoặc đã ngừng thuốc điều trị rối loạn lipid máu khác ít nhất 1 tháng. (Trong trường hợp mới phát hiện lần đầu BN được hướng dẫn điều chỉnh chế độ ăn trong vòng 3 tháng. Sau 3 tháng nếu xét nghiệm các chỉ số lipid máu vẫn trong tiêu chuẩn chẩn đoán RLLM).

- Không loại trừ người RLLM được chẩn đoán tăng huyết áp độ I và tiền tăng huyết áp theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội tim mạch, Hội THA Việt Nam (VSH/VNHA) (2018) và được kiểm soát bằng các thuốc hạ áp chưa có bằng chứng ảnh hưởng đến lipid máu như chẹn kênh calci hoặc ức chế men chuyển [26].

❖ Tiêu chuẩn lựa chọn theo YHCT:

Dựa theo tiêu chuẩn chẩn đoán chứng hậu trong nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng Trung dược - Tân dược” – BHYT Trung Quốc[44]:

Người có các biểu hiện của thể *Đàm trọc trở trệ*:

- Triệu chứng chính: Hình thể béo bệu, huyễn vựng, đau nặng đầu, tức ngực, buồn nôn- nôn ra đờm rãi, chân tay tê bì nặng nề.

- Triệu chứng phụ: Hồi hộp trống ngực, thất miên, miệng nhạt, kém ăn, rêu lưỡi trắng nhờn, mạch hoạt.

- Mạch, lưỡi xét theo triệu chứng xuất hiện có/không.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định thể bệnh khi có 3 triệu chứng chính và ≥ 2 triệu chứng phụ.

* Người tự nguyện tham gia nghiên cứu, đồng ý làm các xét nghiệm đầy đủ đúng thời điểm sau khi đã được y bác sỹ giải thích rõ ràng, có thể dừng điều trị bất cứ thời điểm nào mà không cần nói rõ lý do.

2.2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

❖ Tiêu chuẩn loại trừ theo YHHD:

- Bệnh nhân đang có bệnh cấp tính, bệnh tâm thần;

- Hội chứng rối loạn lipid thứ phát như: thận hư nhiễm mỡ, suy tuyến giáp, đái tháo đường, goutte...

- Bệnh nhân đang điều trị tai biến mạch máu não cấp, tăng huyết áp độ II, III

- Nhiễm trùng cấp tính, suy gan, suy thận (ảnh hưởng tới chuyển hóa và thải trừ thuốc).

- Các bệnh nhân rối loạn tiêu hoá kéo dài;

- Bệnh nhân có rối loạn lipid máu quá nặng tương đương với typ E theo phân loại của EAS (2011): TC > 7,8 mmol/l, TG > 5.5 mmol/l

- Viêm tụy, RLLM gây viêm tụy.

- Các bệnh nhân mẫn cảm với các thành phần của thuốc;

- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú;

- Những bệnh nhân dùng thuốc có ảnh hưởng đến các chỉ số lipid máu trong thời gian điều trị: corticoid, lợi tiểu quai, chẹn β ...
 - Không tự nguyện tham gia nghiên cứu;
 - Bỏ dùng “Hạ mỡ NK” hoặc Atorvastatin quá 03 ngày liên tiếp làm gián đoạn quá trình điều trị;
 - Xuất hiện các triệu chứng bất lợi từ mức độ nặng trở lên với mức độ liên quan từ mức 4 trở lên làm ảnh hưởng đến sức khỏe của đối tượng tham gia nghiên cứu trong quá trình dùng “Hạ mỡ NK”. (phụ lục 6)
 - Tự ý dùng các phương pháp điều trị khác trong thời gian nghiên cứu;
 - Ngừng tham gia nghiên cứu giữa chừng, không làm các xét nghiệm trong, sau điều trị.
- ❖ Tiêu chuẩn loại trừ theo YHCT: Các thể lâm sàng khác của YHCT

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Phương pháp nghiên cứu trên thực nghiệm:

❖ Xác định liều dùng trên thực nghiệm:

Viên nang “Hạ mỡ NK” được xây dựng công thức dựa trên bài thuốc dùng trên lâm sàng với 98g dược liệu, sau khi xây dựng công thức còn 2,1g cao khô dược liệu tương ứng với 98g dược liệu dùng theo đường thuốc sắc uống. Do đó liều dùng dự kiến trên người là 2,1g cao khô dược liệu tương ứng với 4 viên nang hàm lượng 525mg/viên [80],[82].

Như vậy, liều dùng trung bình trên người là 42mg cao khô dược liệu/kg thể trọng/ngày (tính trung bình người nặng 50kg). Ngoại suy từ liều dùng trên người sang động vật thực nghiệm,

- Liều dùng trên chuột nhắt gấp 12 lần liều dùng trên người, tức là 0,5g cao khô dược liệu/kg thể trọng chuột/ngày.
- Liều dùng trên chuột cống gấp 6 lần, tức là 0,25g cao khô dược liệu/kg thể trọng/ngày.
- Liều dùng trên thỏ gấp 3 lần, tức là 0,126g cao khô dược liệu/kg thể trọng/ngày.

Viên nang “Hạ mỡ NK” được pha ở các nồng độ khác nhau cho chuột uống bằng kim đầu tù chuyên dụng để đánh giá tính an toàn và tác dụng dược lý trên động vật thực nghiệm [83].

2.3.1.1. Nghiên cứu độc tính cấp của viên nang “Hạ mỡ NK” theo đường uống trên chuột nhắt trắng.

Xác định độc tính cấp và LD₅₀ của viên nang “Hạ mỡ NK” theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon, quy chế đánh giá an toàn thuốc YHCT của Bộ Y tế và theo hướng dẫn của OECD [84], [85],[86].

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của viên nang “Hạ mỡ NK” trên chuột nhắt trắng theo đường uống. Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhin ăn qua đêm.

Lấy 34 viên, bỏ nang, thêm nước cất đến thể tích cuối cùng 75 ml vừa đủ. Đây là dung dịch cho chuột nhắt trắng uống bằng kim chuyên dụng để nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của viên nang cứng “Hạ mỡ NK”.

Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống viên “Hạ mỡ NK” 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. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD₅₀ của thuốc thử theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống viên nang “Hạ mỡ NK”. Từ số liệu thu được, tính LD₅₀ theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon [85].

2.3.1.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn đường uống trên chuột cống trắng

- Nghiên cứu được tiến hành theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới về thuốc có nguồn gốc dược liệu và theo hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu của BHYT và hướng dẫn OECD, WHO [85], [86].

30 chuột thực nghiệm được chia ngẫu nhiên thành 3 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (chứng sinh học) (n = 10): uống dung môi pha thuốc 10ml/kg/ngày

- Lô trị 1 (n = 10): uống “Hạ mỡ NK” liều 0,25g/kg/ngày (*liều tương đương với liều dự kiến có tác dụng trên người, tính theo hệ số 6*).

- Lô trị 2 (n= 10): uống “Hạ mỡ NK” liều 0,75g/kg/ngày (*liều gấp 3 lần lô trị 1*).

Chuột được uống nước hoặc “Hạ mỡ NK” trong 12 tuần liên tục, 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 cống trắng.
- 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 tổn thương tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym trong máu: AST, ALT.
- 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 4 tuần, 8 tuần và sau 12 tuần uống thuốc.

Mô bệnh học: Sau 12 tuần uống thuốc, chuột cống trắng 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 cống trắng ở mỗi lô.

Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư- Liên hiệp các Hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam.

2.3.1.3. Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu trên mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh.

Áp dụng mô hình gây rối loạn chuyển hóa lipid máu nội sinh: Sử dụng Poloxamer-407 của Millar và cộng sự [87].

Chuẩn bị dung dịch P-407 2% bằng cách pha 0,4g P-407 trong nước muối sinh lý 0,9% vừa đủ 20 mL, để tủ lạnh qua đêm để làm tăng độ tan của P-407.

Kim và xylanh dùng để tiêm chuột được ngâm trong nước đá trước khi sử dụng.

Chuột nhắt trắng 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 và uống nước cất.
- Lô 2 (mô hình): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1mL/10g) và uống nước cất.

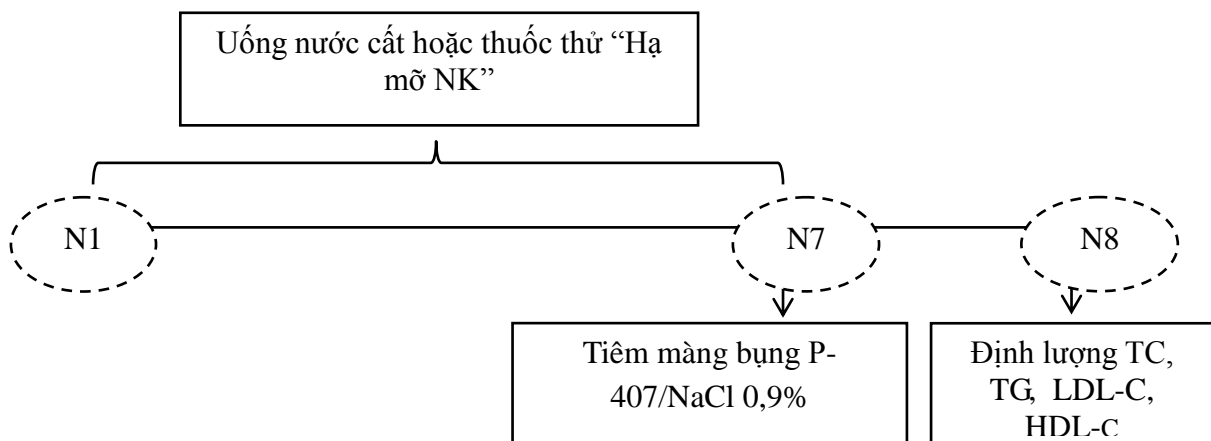
- Lô 3 (uống atorvastatin): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1mL/10g) và uống atorvastatin liều 100 mg/kg.

- Lô 4 (lô trị 1): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1 mL/10g), uống “Hạ mỡ NK” liều 0,5g “Hạ mỡ NK”/kg/ngày (*trương đương liều dự kiến lâm sàng, tính theo hệ số 12*)

- Lô 5 (lô trị 2): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1 mL/10g), uống “Hạ mỡ NK” liều 1,5g “Hạ mỡ NK”/kg/ngày (*gấp 3 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng*).

Chuột nhất trắng được uống nước cất và “Hạ mỡ NK” 7 ngày liên tục trước khi tiêm màng bụng dung dịch P-407. Sau khi được tiêm P-407, chuột được cho nhịn đói hoàn toàn nhưng vẫn được uống nước tự do. Sau 24 giờ kể từ khi được 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 được tính theo công thức:

$$\text{Non-HDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} \text{ (mmol/L)}$$



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu mô hình P-407

2.3.1.4. Phương pháp nghiên cứu theo mô hình ngoại sinh:

Mô hình gây rối loạn chuyển hóa lipid máu ngoại sinh: Áp dụng mô hình của Nassiri và cộng sự có điều chỉnh hàm lượng acid cholic và PTU theo nghiên cứu của Nguyễn Trọng Thông và cs [88].[89]:

Chuẩn bị hỗn hợp dầu cholesterol: mỗi lần cân 50g cholesterol. Đun nóng cách thuỷ 200ml dầu lạc, cho cholesterol vào, khuấy đều cho tan hết, để nguội, cho thêm 5g acid cholic và 2,5g propylthiouracil, cuối cùng cho thêm dầu lạc vừa đủ 500ml. Trong 1ml hỗn hợp dầu cholesterol chứa: 0,1g cholesterol; 0,01g acid cholic và 0,005g propylthiouracil.

2.3.1.5. Phương pháp nghiên cứu trên mô hình gây xơ vữa động mạch:

Mô hình gây rối loạn lipid máu và XVDM trên thỏ được áp dụng theo mô hình của Jianglin Fan và cộng sự (2015) [90].

Chuẩn bị dầu cholesterol: mỗi lần cân 100g cholesterol. Đun nóng cách thủy 100mL dầu lạc, cho cholesterol vào, khuấy đều cho tan hết, để nguội, cuối cùng cho thêm dầu lạc vừa đủ 320mL.

Thỏ được chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con với tỉ lệ đực/cái như nhau ở mỗi lô, các lô được uống thuốc trong 8 tuần như sau:

Lô 1 (lô chứng sinh học, n = 10): hàng ngày thỏ chỉ uống nước cất với thể tích 5mL/kg.

Lô 2 (lô mô hình, n = 10): hàng ngày thỏ được uống hỗn hợp dầu cholesterol liều 0,5g/kg với thể tích 1,6 mL/kg, sau đó 2 giờ cho uống nước cất với thể tích 5mL/kg.

Lô 3 (lô uống atorvastatin, n = 10): hàng ngày thỏ được uống hỗn hợp dầu cholesterol liều 0,5g/kg với thể tích 1,6 mL/kg, sau đó 2 giờ cho uống atorvastatin 2,4 mg/kg.

Lô 4 (lô uống “Hạ mỡ NK” liều thấp, n = 10): hàng ngày thỏ được uống hỗn hợp dầu cholesterol liều 0,5g/kg với thể tích 1,6 mL/kg, sau đó 2 giờ cho uống “Hạ mỡ NK” liều 0,126g/kg/ngày (*liều tương đương với liều lâm sàng trên người, tính theo hệ số 3*).

Lô 5 (lô uống “Hạ mỡ NK” liều cao, n = 10): hàng ngày thỏ được uống hỗn hợp dầu cholesterol liều 0,5g/kg với thể tích 1,6 mL/kg, sau đó 2 giờ cho uống “Hạ mỡ NK” liều 0,378g/kg/ngày (*liều gấp 3 liều lâm sàng*)

Tiến hành cân kiểm tra trọng lượng thỏ ở tất cả các lô tại thời điểm trước, sau thí nghiệm 4 tuần, 8 tuần.

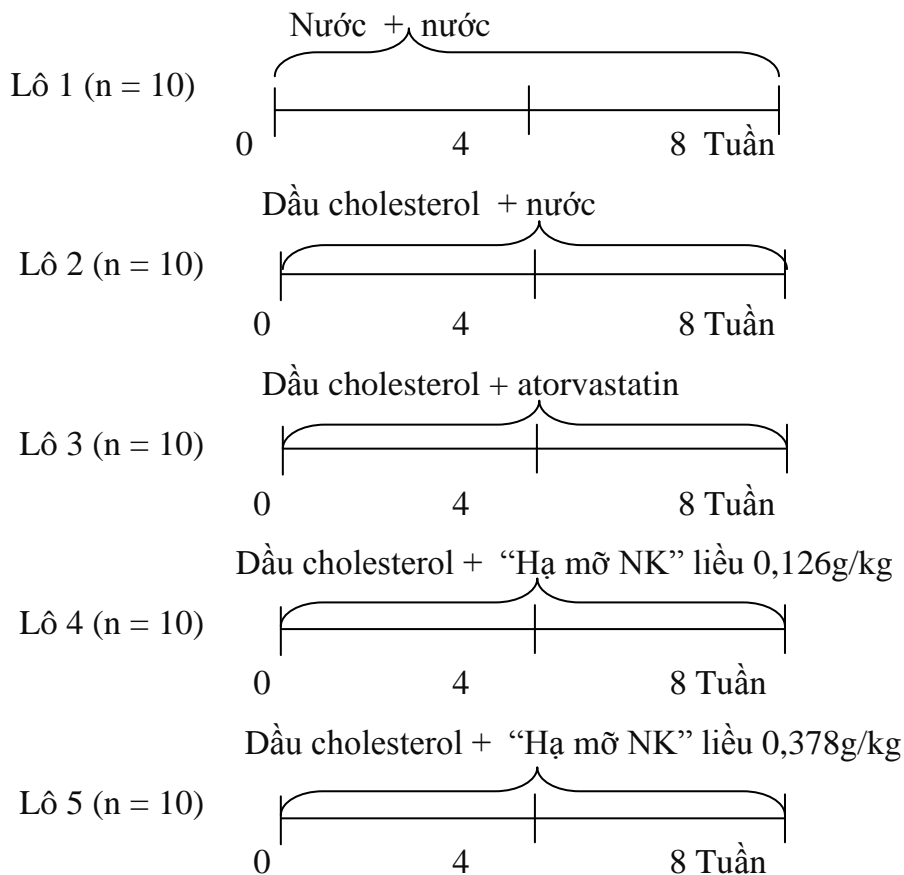
Vào ngày đầu tiên, sau 4 tuần và 8 tuần của nghiên cứu, thỏ trong các lô cho nhịn ăn qua đêm. Lấy máu ngoại vi và tiến hành định lượng:

- Các chỉ số lipid máu: cholesterol toàn phần (TC), TG, HDL-C, LDL-C được tính theo công thức Friedewald: $LDL-C = TC - (HDL-C) - (TG/2,2)$ (mmol/L) [13].
- Hoạt độ các enzym gan: AST và ALT.

Tại thời điểm sau 8 tuần uống thuốc, giết ngẫu nhiên 30% số động vật ở tất cả các lô để xét nghiệm đại thể, vi thể của động mạch chủ đoạn ngay trước khi đổ vào động mạch vành và tình trạng nhiễm mỡ của gan thỏ. Đánh giá tổn thương vi thể của động mạch chủ của thỏ theo Jianglin Fan và cộng sự (2015) [90] có thể xác định như sau:

Bảng 2.2. Bảng điểm đánh giá tổn thương vi thể ĐMC thỏ theo Jianglin Fan

Mức độ	Hình ảnh vi thể	Điểm
Bình thường	Bình thường	0
Độ 1	Tổn thương giàu tế bào bọt bao gồm đại thực bào được phủ bởi một vài tế bào cơ trên bề mặt.	1
Độ 2	Một mảng xơ vữa chứa một lõi lipid ở giữa	2
Độ 3	Một mảng xơ có chứa một lõi hoại tử lớn ở trung tâm, được bao phủ bởi một lớp xơ mỏng	3
Độ 4	Tổn thương sâu cho thấy vôi hóa được xác định bởi các đường đứt nét	4



Sơ đồ 2.3. Sơ đồ nghiên cứu mô hình gây xơ vữa động mạch

2.3.2. Phương pháp nghiên cứu trên lâm sàng:

❖ Xác định liều dùng trên lâm sàng:

Viên nang “Hạ mỡ NK” sau khi nghiên cứu thực nghiệm, nhóm nghiên cứu nhận thấy mức liều có tác dụng tốt trên động vật thực nghiệm ở mô hình gây tăng lipid máu nội sinh và ngoại sinh ở liều cao và viên nang “Hạ mỡ NK” an toàn ở cả độc tính cấp và bán trường diễn. Qua quá trình cân nhắc và tính toán, nhóm nghiên cứu quyết định lựa chọn mức liều dùng cho người là: “Hạ mỡ NK” 525mg x 6 viên/ngày – Uống chia 02 lần sau ăn lúc 8h và 14h.

2.3.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu tiến cứu, thử nghiệm can thiệp lâm sàng mở, ngẫu nhiên có đối chứng, so sánh trước và sau điều trị và so sánh với nhóm chứng. Tỷ lệ bệnh nhân nghiên cứu/chứng (1/1).

➤ Cỡ mẫu nghiên cứu

Dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán YHHĐ, YHCT và áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp điều trị, so sánh hai tỷ lệ [91]:

$$n_1 = n_2 \geq \frac{[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

Áp dụng với $\alpha=0,05$; $\beta=0,8$

Tra bảng $Z_{1-\alpha/2}=1,96$; Tra bảng $Z_{1-\beta} = 0,84$

P1: tỉ lệ thành công ước đoán kỳ vọng tương đương với hiệu quả đạt đích trung bình của Atorvastatin 10 mg là 40% (hiệu quả tác dụng của Atorvastatin 10mg theo khuyến cáo của ESC/EAS – 2019 từ 30-50% [29]) trên tổng số bệnh nhân uống “Hạ mỡ NK”. $P_1=0,4$.

P2: tỉ lệ bệnh nhân uống atorvastatin 10mg/ngày đạt đích điều trị tối thiểu giảm 30% (hiệu quả tác dụng của Atorvastatin 10mg theo khuyến cáo của ESC/EAS – 2019 từ 30-50% [29]). $P_2= 0,3$.

Tỷ số giữa hai nhóm là 1

Tính được $n_1 = n_2 \geq 58$

Như vậy tối thiểu mỗi nhóm phải có 58 bệnh nhân.

Trên thực tế chúng tôi lấy số lượng bệnh nhân cao hơn để phòng loại trừ những bệnh nhân không tuân thủ quy trình nghiên cứu hoặc bỏ cuộc.

Số bệnh nhân thực tế được lựa chọn đưa vào nghiên cứu là 121 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn theo YHHD và YHCT, chia 2 nhóm

➤ *Cách thức tiến hành:*

121 bệnh nhân rối loạn lipid máu được lựa chọn theo tiêu chuẩn và chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm theo công thức đánh số ngẫu nhiên không trùng lặp trong phần mềm Xcel 2017. Số chẵn thuộc nhóm 1: Nhóm dùng Hạ mỡ NK. Số lẻ thuộc nhóm 2: Nhóm dùng Atorvastatin 10mg.

Công thức =SORTBY(SEQUENCE(120),RANDARRAY(120)) [92].

+ Nhóm 1: Nhóm “Hạ mỡ NK” gồm 61 BN được dùng Hạ mỡ NK 525mg x 06 viên/ngày uống chia 2 lần. Mỗi lần uống 03 viên 8h – 14 h sau ăn.

+ Nhóm 2: Nhóm Atorvastatin gồm 60 BN, được dùng Atorvastatin 10mg uống 1 viên/1 lần. Uống 20h sau ăn tối.

Tất cả các bệnh nhân đều được hướng dẫn chế độ ăn cho người có RLLM (phụ lục 4).

2.3.2.2. *Chỉ tiêu nghiên cứu*

Các chỉ tiêu nghiên cứu được ghi chép đầy đủ vào bệnh án nghiên cứu theo một mẫu thống nhất (phụ lục 5) và được đánh giá tại các thời điểm:

- **D₀**: Trước điều trị
- **D₃₀**: Sau điều trị 30 ngày.
- **D₆₀**: Sau điều trị 60 ngày.

❖ *Các đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu:*

- + Thông tin hành chính: tên, tuổi, giới, nghề nghiệp...
- + Tiền sử bệnh lý: RLLM, tăng huyết áp, bệnh mạch vành...
- + Thói quen ăn uống sinh hoạt: Ăn uống, luyện tập thể dục, hút thuốc lá, rượu bia...

❖ *Các chỉ tiêu lâm sàng:*

+ Chiều cao: Đo bằng thước cứng, không co giãn, chia độ mm. Đo một lần trước điều trị (D₀).

+ Cân nặng: cân vào buổi sáng, lúc đói bằng cân đồng hồ trọng lượng tối đa 120kg

+ Chỉ số khối cơ thể (BMI - Body Mass Index): được tính theo công thức.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Cân nặng (kg)}}{[\text{Chiều cao (m)}]^2}$$

Bảng 2.3. Tiêu chuẩn béo phì của WHO cho người Châu Á [93]

Phân loại		BMI
Gầy (thiếu cân)		< 18,5
Bình thường		18,5 - 22,9
Thừa cân		≥ 23
Có nguy cơ		23 - 24,9
Béo phì	Độ 1	25 - 29,9
	Độ 2	≥ 30

+ **Huyết áp (HA):** Đo bằng huyết áp kế đồng hồ Nhật Bản, được hiệu chỉnh bằng huyết áp kế thủy ngân. Đo tư thế nằm. Nghi ngơi 15 phút trước khi đo để tránh những tác động của vận động và căng thẳng thần kinh, không uống các chất kích thích như rượu, cà phê, không hút thuốc lá, không dùng các thuốc kích thích giao cảm. Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng huyết áp theo Phân hội THA Việt Nam (VSH/VNHA - 2018) [26].

+ **Mạch:** Đếm nhịp mạch bằng đồng hồ tính giây trong 1 phút.

+ **Triệu chứng lâm sàng theo YHCT:** Thể đàm trọc trở trệ theo phân thể của nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng Trung dược – Tân dược - BHYT Trung Quốc (2002) [44]:

Vọng chẩn: Hình thể béo trệ

Chất lưỡi bệu, rêu lưỡi trơn dính nhớt

Vấn chẩn: Nói bình thường hoặc to rõ.

Vấn chẩn: Mệt mỏi, tâm quý; Đau nặng đầu; Huyền vựng; Chân tay nặng nề tê bì; Hồi hộp đánh trống ngực; Buồn nôn, nôn ra đờm rãi; Thất miên; Kém ăn, miệng nhạt.

Thiết chẩn: Mạch huyền hoạt hoặc hoạt.

(Chẩn đoán thể bệnh khi đủ 3 triệu chứng chính và 02 triệu chứng phụ trở lên)

❖ **Các chỉ tiêu cận lâm sàng:**

+ Các xét nghiệm máu được thực hiện tại khoa Xét nghiệm - Bệnh viện Tuệ Tĩnh.

+ Xét nghiệm huyết học, sinh hóa máu 03 lần trước, giữa và sau điều trị (D₀, D₃₀, D₆₀). Các xét nghiệm được làm trước hoặc cùng ngày với D₀ và trước, cùng ngày hoặc sau D₃₀, D₆₀ 01 ngày.

+ Bệnh nhân được lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng (từ 6h đến 8h) khi chưa ăn và cách bữa ăn hôm trước ít nhất là 8-10 giờ.

+ Xét nghiệm huyết học 18 thông số được tiến hành trên máy tự động. Model: Boule Quintus của hãng Sweplap. Nước sản xuất: Thụy Điển, năm sản xuất: 2014. Năm sử dụng: 2016. Điện áp sử dụng: 220V. Công suất 150W.

+ Xét nghiệm sinh hóa máu (TC, TG, LDL-C, HDL-C, Ure, Creatinin, Glucose, AST, ALT) làm bằng máy tự động: Model: Biolyzer 600 của hãng Analyticon. Nước sản xuất: Đức. Năm sản xuất: 2014. Năm sử dụng: 2016. Điện áp: 220V. Công suất 100W.

Định lượng TC máu: Đơn vị biểu thị: mmol/l; giá trị bình thường: 2,9-5,2 mmol/l.

Định lượng TG máu: Đơn vị biểu thị: mmol/l; giá trị bình thường: 0,8-1,7 mmol/l.

Định lượng HDL- C máu: HDL- C máu được định lượng bằng phương pháp so màu cùng enzym. Đơn vị biểu thị: mmol/l; giá trị bình thường: 1,0- 1,5 mmol/l.

Định lượng LDL- C máu: Đơn vị biểu thị: mmol/l; giá trị bình thường: 2,0- 3,4 mmol/l. Tính nồng độ LDL- C máu dựa theo công thức **Friedewald**:

$LDL-C = TC - (HDL-C) - TG/2,2$ (điều kiện: $TG < 4,75\text{mmol/l}$; giá trị bình thường: 2,0- 3,4 mmol/l) [13].

Dựa vào kết quả thành phần lipid máu tính ra chỉ số Cholesterol xấu (non-HDL-C); chỉ số xơ vữa mạch (AI), chỉ số nguy cơ mạch vành (CRI), chỉ số xơ vữa huyết tương (AIP) [23],[94], [95],[96].

+ Atherogenic Index (AI): $AI = TC-HDL-C \text{ (non- HDL-C)}/HDL-C$.

+ Coronary Risk Index (CRI) : $CRI=TC/HDL-C$

+ Atherogenic Index Plasm (AIP) : $AIP=log(TG/HDL-C)$

- Các xét nghiệm sinh hoá khác: ALT, AST; Ure, creatinin, glucose

- Các xét nghiệm huyết học: Hồng cầu, Bạch cầu, Tiểu cầu, Huyết sắc tố, Hematocrit .

- Theo dõi các biến cố bất lợi có thể xảy ra:

+ Lâm sàng: Phù, mẫn ngứa, đau cơ, rối loạn tiêu hóa... (phụ lục 6)

Theo dõi thời gian xuất hiện, thời gian kết thúc các yếu tố bất lợi, mức độ nghiêm trọng và mức độ liên quan đến nghiên cứu (phụ lục 6)

+ Cận lâm sàng: Theo dõi các bất thường trên các chỉ số huyết học, sinh hóa máu.

2.3.2.3. Phương pháp tiến hành:

Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân, phân nhóm điều trị

- Hỏi bệnh và thăm khám lâm sàng toàn diện cho bệnh nhân.

- Làm các xét nghiệm cơ bản cho bệnh nhân: Công thức máu; Sinh hóa máu.

- Lựa chọn người có đủ tiêu chuẩn đồng ý tham gia nghiên cứu, sắp xếp vào hai nhóm theo phương pháp đánh số ngẫu nhiên, đảm bảo tính tương đồng về tuổi, giới, thời gian mắc bệnh và mức độ bệnh.

- Được lập bệnh án và theo dõi điều trị ngoại trú và cấp thuốc định kỳ.

Bước 2: Áp dụng phương pháp điều trị:

+ Nhóm “Hạ mỡ NK”: 61 người đủ tiêu chuẩn, được uống “Hạ mỡ NK” 525mg: Thực hiện chế độ ăn và chế độ luyện tập hàng ngày “Hạ mỡ NK” 525mg x 06 viên – Uống chia 02 lần, uống 8h-14h sau ăn

+ Nhóm Atorvastatin: 60 người đủ tiêu chuẩn, được uống Atorvastatin 10mg: Thực hiện chế độ ăn và chế độ luyện tập hàng ngày

Atorvastatin 10 mg x 1 viên – Uống 20h sau ăn tối

- Liệu trình điều trị cho cả hai nhóm là 60 ngày.

- Theo dõi các triệu chứng lâm sàng, chỉ số mạch, HA và cân nặng tại thời điểm D₀, D₃₀, D₆₀.

- Theo dõi, xử trí và báo cáo các yếu tố bất lợi nếu có ngay khi xảy ra theo mẫu (phụ lục 6)

- Theo dõi các chỉ số CLS: CTM, SHM: TC, TG, LDL- C, HDL- C, AST, ALT, Ure, Creatinin tại thời điểm D₀, D₃₀, D₆₀.

Bước 3: Ngày trước khi ra viện:

- Người bệnh đến khám bệnh theo lịch hẹn, ghi vào bệnh án nghiên cứu.

- Tổng kết hồ sơ bệnh án ngoại trú.

- Ghi dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng vào bệnh án nghiên cứu.

Bước 4: Đánh giá kết quả trước và sau điều trị, so sánh giữa hai nhóm.

2.4. Phương pháp đánh giá

2.4.1. Phương pháp đánh giá kết quả trên thực nghiệm

2.4.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp:

Theo dõi biểu hiện ngộ độc ở chuột, đếm số lượng chuột chết (nếu có) trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Tiếp tục theo dõi tình trạng chuột sau 7 ngày uống thuốc. Xác định độc tính cấp và LD₅₀ của “Hạ mỡ NK” trên chuột nhắt trắng theo đường uống.

2.4.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn:

- Đánh giá tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của thỏ.

- Đánh giá chức năng tạo máu thông qua các chỉ số 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 sự ảnh hưởng “Hạ mỡ NK” đối với ALT, AST, Protein toàn phần, Cholesterol toàn phần, Creatinin.

- Quan sát và mô tả đại thể gan, thận thỏ sau khi kết thúc thí nghiệm.

- Mô bệnh học gan, thận thỏ sau khi kết thúc thí nghiệm.

2.4.1.3. *Đánh giá kết quả tác dụng của “Hạ mỡ NK” trên mô hình nội sinh:*

- Tác dụng điều chỉnh lipid máu của “Hạ mỡ NK” với hàm lượng 0,5g/kg và 1,5g/kg.

- So sánh tác dụng hai hàm lượng trên của “Hạ mỡ NK” với kết quả của lô chứng, lô mô hình P-407 và lô chứng dương.

2.4.1.4. *Đánh giá kết quả tác dụng của “Hạ mỡ NK” trên mô hình ngoại sinh:*

- Thay đổi cân nặng của chuột cống trắng

- Đánh giá kết quả mô hình gây rối loạn lipid máu trên chuột cống trắng bằng hỗn hợp dầu cholesterol.

- Đánh giá tác dụng của “Hạ mỡ NK” 0,25g/kg và 0,75g/kg trên mô hình rối loạn lipid máu ở chuột cống trắng sau 4 tuần uống thuốc.

2.4.1.5. *Đánh giá kết quả tác dụng chống xơ vữa động mạch của “Hạ mỡ NK”*

- Tác dụng điều chỉnh lipid máu của “Hạ mỡ NK” trên thỏ sau uống thuốc.

- Đánh giá hoạt độ các enzym gan: AST, ALT trên thỏ sau uống thuốc.

- Đánh giá tổn thương vi thể động mạch chủ thỏ sau uống thuốc.

2.4.2. **Phương pháp đánh giá kết quả trên lâm sàng:**

2.4.2.1. *Tiêu chí đánh giá trên lâm sàng*

- Đánh giá đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu, các yếu tố nguy cơ gây XVĐM

- Đánh giá sự thay đổi các chỉ số lâm sàng theo YHHĐ:

+ Chỉ số huyết áp, mạch cân nặng, BMI: so sánh các chỉ số ở 3 thời điểm D₀, D₃₀; D₆₀. So sánh giữa 2 nhóm.

- Đánh giá các triệu chứng lâm sàng theo YHCT: Đau nặng đầu, huyễn vựng, tâm quý, thất miên,... tại 3 thời điểm D₀; D₃₀; D₆₀. Đánh giá mức độ bệnh trên lâm sàng; So sánh giữa 2 nhóm.

Dựa theo tiêu chí đánh giá hiệu quả lâm sàng trước và sau điều trị thông qua phân tích bảng đánh giá triệu chứng lâm sàng rối loạn chuyển hóa Lipid trong “Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng thuốc Trung dược – Tân dược” của Bộ Y tế Trung Quốc năm 2002, (Phụ lục 9) [44].

Áp dụng công thức Nimodipin [44]:

$$\text{Mức độ giảm \%} = \frac{\text{Điểm trước điều trị} - \text{Điểm sau điều trị}}{\text{Điểm trước điều trị}} \times 100\%$$

+ Hiệu quả tốt: Các triệu chứng lâm sàng hết hẳn hoặc mức độ giảm $\geq 95\%$.

+ Hiệu quả khá: Các triệu chứng lâm sàng cải thiện rõ rệt, mức độ giảm $\geq 70\%$.

+ Hiệu quả trung bình: Các triệu chứng lâm sàng có chuyển biến, mức độ giảm $\geq 30\%$.

+ Không hiệu quả: Các triệu chứng lâm sàng không chuyển biến hoặc nặng thêm, mức độ giảm $\leq 30\%$.

Tiêu chí đánh giá mức độ bệnh YHCT [44]: Phân mức độ nặng, trung bình, nhẹ và quy ra điểm để đánh giá (Phụ lục 9):

Bảng 2.4. Tiêu chí đánh giá mức độ bệnh YHCT

Triệu chứng chính:	Điểm	Triệu chứng phụ:	Điểm
Không triệu chứng	0	Không triệu chứng	0
Mức độ nhẹ	2	Mức độ nhẹ	1
Mức độ trung bình (vừa)	4	Mức độ trung bình (vừa)	2
Mức độ nặng	6	Mức độ nặng	3

2.3.2.2. Tiêu chí đánh giá trên cận lâm sàng

Tiêu chí đánh giá sự thay đổi các chỉ số cận lâm sàng:

+ Đánh giá sự thay đổi từng chỉ số lipid thời điểm D_0 ; D_{30} ; D_{60}

+ Đánh giá sự thay đổi các chỉ số nguy cơ XVĐM (AI, CRI, AIP) thời điểm D_0 ; D_{30} ; D_{60}

+ Tác dụng của thuốc được đánh giá qua sự thay đổi của các thành phần lipid máu trước và sau điều trị. So sánh kết quả ở từng nhóm và giữa hai nhóm với nhau dựa theo tiêu chí đánh giá hiệu quả điều trị RLLM trong “Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng thuốc Trung dược – Tân dược” của Bộ Y tế Trung Quốc năm 2002, (Phụ lục 9) [44], hiệu quả điều trị chia thành 4 mức [44]:

+ Hiệu quả tốt: Các thành phần lipid máu đều trở lại giới hạn bình thường

+ Hiệu quả khá: Các thành phần lipid máu đạt được sự thay đổi sau:

TC giảm $\geq 20\%$,

TG giảm $\geq 40\%$,

HDL- C tăng $0,26\text{mmol/l}$ (10mg/dl),

CT- HDL-C/HDL- C giảm $\geq 20\%$.

+ Hiệu quả trung bình:

TC giảm 10%- 20%

TG giảm 20%- 40%

HDL- C tăng 0,104mmol/l (4mg/dl)- 0,26 mmol/l

TG-HDL-C/HDL-C: 10%- 20%

+ Không hiệu quả: Các thành phần lipid máu không đạt được sự thay đổi như trên.

+ Xấu: TC tăng lên $\geq 10\%$, TG $\geq 10\%$.

HDL-C hạ xuống $\geq 4\text{mg/dl}$.

TC - HDL-C/HDL-C tăng $\geq 10\%$

2.3.2.3. Đánh giá các bất lợi (nếu có):

- Theo dõi các biến cố bất lợi: Phù, mẩn ngứa, đau cơ, rối loạn tiêu hóa...

- Trên cận lâm sàng: Đánh giá các chỉ số huyết học, sinh hóa máu trước và sau điều trị: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin, ure, creatinin, ALT, AST, glucose.

- Khi có bất kỳ yếu tố bất lợi nào xảy ra đều được ghi vào phiếu theo dõi các biến cố bất lợi và hướng giải quyết (phụ lục 6).

2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phương pháp và thuật toán thống kê y sinh học trên phần mềm SPSS 20.0. Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$.

Kiểm định các giá trị bằng t-test Student; test trước sau (Avant-après), Chi-square Test, Fisser- Exact Test. t-test dùng để so sánh trung bình, áp dụng trong các biến định lượng phân bố chuẩn; t-test ghép cặp trước sau để so sánh sự thay đổi trước và sau. Chi-square áp dụng so sánh từ 2 tỷ lệ trở lên khi các số kỳ vọng trong các ô trong bảng >5 . Fisser là test phi tham số áp dụng cho so sánh 2 tỷ lệ trở lên áp dụng khi số kỳ vọng trong các ô <5 . Các test được áp dụng để kiểm tra mối liên hệ và sự khác biệt giữa hai nhóm, trước và sau nghiên cứu. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu được sự cho phép của Hội đồng chấm đề cương luận án, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.

- Được sự đồng ý của Hội đồng khoa học và đạo đức Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam (phụ lục 9).

- Trước khi điều trị, đối tượng tham gia nghiên cứu được cung cấp đầy đủ các thông tin về nghiên cứu, giải thích mục đích, ý nghĩa của nghiên cứu (phụ lục 7). Nếu bệnh nhân tình nguyện tham gia thì được thoả thuận bằng phiếu cam kết (phụ lục 8).

- Nghiên cứu này được tiến hành hoàn toàn nhằm mục đích bảo vệ, nâng cao sức khỏe cho người bệnh.

- Trong quá trình nghiên cứu nếu có các phản ứng bất lợi cho sức khỏe của bệnh nhân thì phải ngừng dùng thuốc nghiên cứu và điều trị kịp thời.

- Mọi thông tin về người bệnh được giữ kín và chỉ công bố kết quả tổng hợp.

2.7. Kiểm soát sai số và kế hoạch giám sát tuân thủ điều trị

Nghiên cứu thực hiện trên người có RLLM điều trị ngoại trú, vì vậy nhóm nghiên cứu áp dụng những phương pháp để kiểm soát sai số và kế hoạch giám sát tuân thủ điều trị:

- Phát tờ hướng dẫn chế độ ăn, chế độ tập luyện thể lực cho bệnh nhân (phụ lục 4).

- Các thành viên trong nhóm nghiên cứu phối hợp cùng nghiên cứu viên chính làm nhiệm vụ gọi điện thoại kiểm tra hàng ngày nhắc nhở bệnh nhân tuân thủ đúng theo chế độ luyện tập, sinh hoạt, ăn uống đã được hướng dẫn và đặc biệt đảm bảo uống thuốc đúng giờ. Chủ động hẹn giờ nhắc nhở uống thuốc trên điện thoại đối với các bệnh nhân tuổi cao.

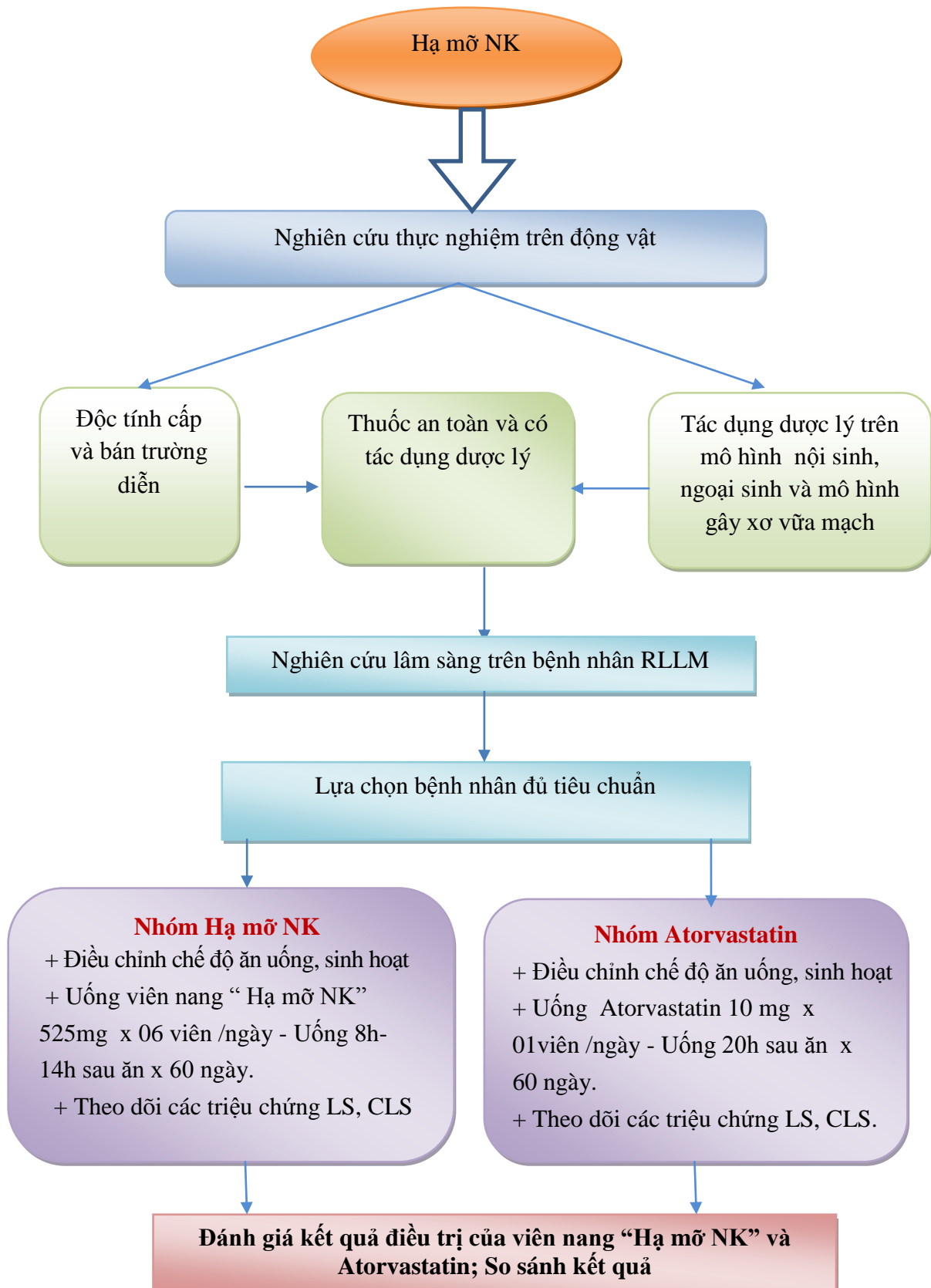
- Hướng dẫn ghi nhật ký uống thuốc, thực hiện chế độ ăn và luyện tập [phụ lục 11]

- Thuốc cấp cho bệnh nhân hoàn toàn miễn phí. Khi bệnh nhân uống hết thuốc tái khám và phát tiếp thuốc cho đợt sau.

2.8. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Nghiên cứu thực nghiệm được tiến hành tại Bộ môn dược lý –Trường đại học Y Hà Nội. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư - Liên hiệp các Hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam. Thời gian từ tháng 8/2018 - 10/2019.

- Nghiên cứu lâm sàng được tiến hành tại Khoa khám bệnh - Bệnh viện Tuệ Tĩnh từ tháng 4/2020 đến tháng 12 năm 2020.



Sơ đồ 2.4. Mô hình nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đánh giá độc tính cấp, độc tính bán trường diễn, tác dụng hạ lipid máu của viên nang “Hạ mỡ NK”.

3.1.1. Kết quả độc tính cấp

Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang “Hạ mỡ NK”.

<i>Lô chuột</i>	<i>n</i>	<i>Liều (ml/kg chuột)</i>	<i>Liều (g/kg chuột)</i>	<i>Số chuột chết</i>	<i>Tỷ lệ chết (%)</i>	<i>Dấu hiệu bất thường khác</i>
Lô 1	10	30	7,14	0	0	Không
Lô 2	10	45	10,71	0	0	Không
Lô 3	10	60	14,28	0	0	Không
Lô 4	10	75	17,85	0	0	Không

Kết quả bảng 3.1 cho thấy: các lô chuột nhắt trắng uống “Hạ mỡ NK” với liều tăng dần từ 30ml/kg tương ứng 7,14 gam “Hạ mỡ NK”/kg đến liều tối đa 75ml/kg tương ứng với 17,85 gam “Hạ mỡ NK”/kg với lượng uống mỗi lần 0,25ml/10g cân nặng, uống 3 lần/24 giờ, các lần uống cách nhau 2 giờ.

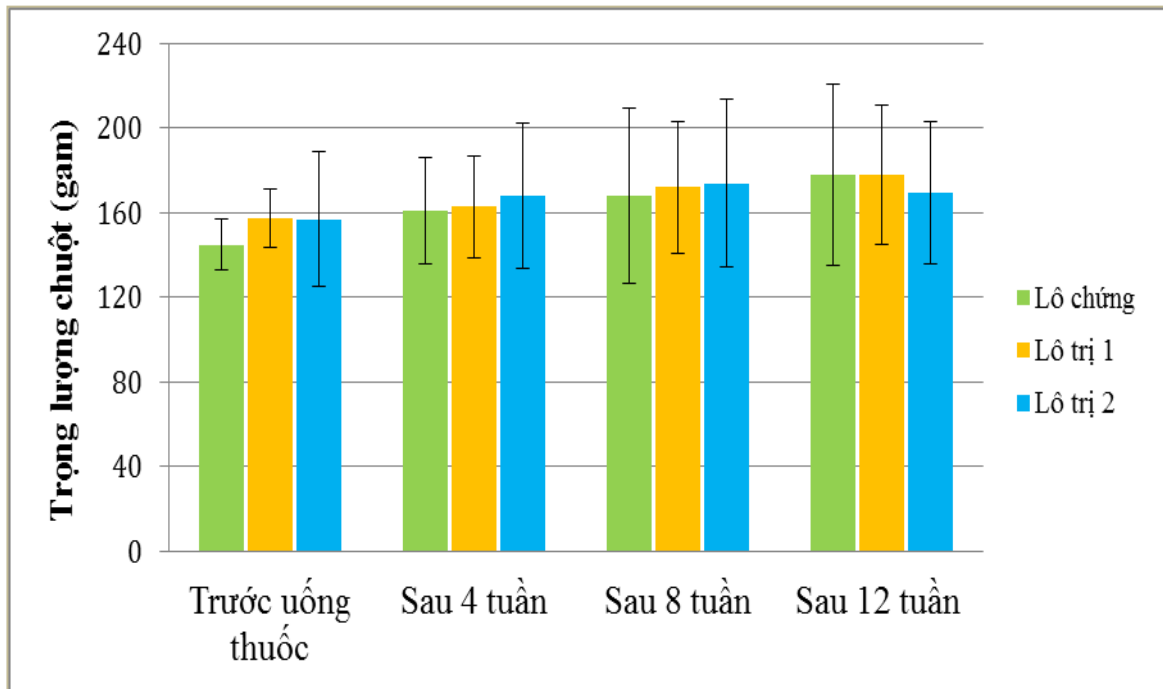
Sau khi uống “Hạ mỡ NK”, chuột ở tất cả các lô vẫn ăn uống, hoạt động và bài tiết bình thường. Không thấy có biểu hiện ngộ độc ở chuột và không có chuột nào chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Tiếp tục theo dõi trong 7 ngày sau uống thuốc, thấy chuột vẫn hoàn toàn bình thường, không có biểu hiện gì đặc biệt. Do không thể tăng độ đậm đặc của thuốc cũng như không thể tăng thể tích cho chuột uống nên chưa xác định được độc tính cấp và chưa tính được LD₅₀ của “Hạ mỡ NK” trên chuột nhắt trắng theo đường uống.

3.1.2. Kết quả độc tính bán trường diễn

3.1.2.1. Tình trạng chung

Trong thời gian thí nghiệm, chuột cống trắng ở cả 3 lô hoạt động bình thường, ăn uống tốt, nhanh nhẹn, lông mượt, mắt sáng, phân khô. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở tất cả các lô chuột trong suốt thời gian nghiên cứu.

3.1.2.2. Sự thay đổi thể trọng chuột



Biểu đồ 3.1. Ảnh hưởng của “Hạ mỡ NK” đến thể trọng chuột

Kết quả ở biểu đồ 3.1 cho thấy: sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống “Hạ mỡ NK”, trọng lượng chuột ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng có ý nghĩa thống kê so với trước khi nghiên cứu ($p < 0,05$). Trọng lượng chuột công trắng các lô dùng “Hạ mỡ NK” có mức độ gia tăng ít hơn so với lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.2.3. Đánh giá chức năng tạo máu

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của “Hạ mỡ NK” đến chức năng tạo máu của chuột công trắng

Chỉ số	Thời gian	Kết quả ($X \pm SD$)			p (t- test Student)
		Lô chứng (1) (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Số lượng hồng cầu (T/L)	Trước uống thuốc	8,24 ± 0,76	8,55 ± 1,24	8,03 ± 0,79	> 0,05
	Sau 4 tuần uống “Hạ mỡ NK”	8,55 ± 0,97	8,63 ± 1,04	8,72 ± 1,14	
	Sau 8 tuần uống	9,04 ± 0,96	8,99 ± 1,45	9,15 ± 1,96	

Chỉ số	Thời gian	Kết quả (X ± SD)			p (t- test Student)
		Lô chứng (1) (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
	“Hạ mỡ NK”				
	Sau 12 tuần uống “Hạ mỡ NK”	8,87 ± 0,93	9,12 ± 0,93	8,49 ± 1,44	
Hb (g/dL)	Trước uống thuốc	11,79 ± 0,84	11,29 ± 1,25	11,05 ± 1,36	> 0,05
	Sau 4 tuần uống “Hạ mỡ NK”	11,37 ± 1,10	11,03 ± 0,94	11,68 ± 1,25	
	Sau 8 tuần uống “Hạ mỡ NK”	11,76 ± 1,16	12,92 ± 1,95	12,56 ± 2,06	
	Sau 12 tuần uống “Hạ mỡ NK”	12,48 ± 1,08	13,07 ± 0,92	12,00 ± 1,56	
Hct (%)	Trước uống thuốc	42,13 ± 3,12	41,90 ± 4,32	41,38 ± 4,36	> 0,05
	Sau 4 tuần uống “Hạ mỡ NK”	43,33 ± 4,99	44,19 ± 4,21	44,24 ± 6,75	
	Sau 8 tuần uống “Hạ mỡ NK”	45,36 ± 5,12	44,78 ± 6,61	44,91 ± 5,75	
	Sau 12 tuần uống “Hạ mỡ NK”	44,42 ± 4,61	44,96 ± 4,86	42,83 ± 5,31	
Thể tích trung bình hồng cầu (fl)	Trước uống thuốc	50,80 ± 2,35	51,10 ± 3,35	51,40 ± 2,76	> 0,05
	Sau 4 tuần uống “Hạ mỡ NK”	50,79 ± 1,55	50,10 ± 2,56	50,70 ± 2,75	
	Sau 8 tuần uống “Hạ mỡ NK”	50,20 ± 1,40	50,00 ± 2,05	52,30 ± 4,14	
	Sau 12 tuần uống “Hạ mỡ NK”	49,30 ± 2,26	49,30 ± 2,06	51,00 ± 4,50	
Số lượng bạch cầu (G/L)	Trước uống thuốc	9,80 ± 2,38	9,48 ± 2,77	9,09 ± 1,80	> 0,05
	Sau 4 tuần uống “Hạ mỡ NK”	9,59 ± 2,57	11,57 ± 1,85	11,18 ± 2,50	
	Sau 8 tuần uống “Hạ mỡ NK”	10,12 ± 2,00	10,03 ± 2,49	11,78 ± 2,82	
	Sau 12 tuần uống “Hạ mỡ NK”	10,47 ± 2,97	10,67 ± 2,87	11,04 ± 1,86	

Chỉ số	Thời gian	Kết quả ($\bar{X} \pm SD$)			p (t- test Student)
		Lô chứng (1) (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Số lượng tiểu cầu (G/L)	Trước uống thuốc	570,20 ± 99,76	527,20 ± 85,94	618,50 ± 81,00	> 0,05
	Sau 4 tuần uống “Hạ mỡ NK”	523,40 ± 85,92	558,90 ± 84,37	600,00 ± 82,69	
	Sau 8 tuần uống “Hạ mỡ NK”	510,10 ± 114,78	540 ± 131,37	595,30 ± 90,88	
	Sau 12 tuần uống “Hạ mỡ NK”	597,20 ± 113,38	560 ± 116,30	656,5 ± 100,42	
p (trước – sau) > 0,05					

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của “Hạ mỡ NK” đến công thức bạch cầu trong máu chuột.

Thời gian	Công thức bạch cầu $\bar{X} \pm SD$						P (T-test Student)
	Lô chứng (n=10)		Lô trị 1 (n=10)		Lô trị 2 (n=10)		
	Lympho (%)	ĐNTT (%)	Lympho (%)	ĐNTT (%)	Lympho (%)	ĐNTT (%)	
Trước uống thuốc	71,77 ± 9,64	9,99 ± 2,76	71,75 ± 10,96	10,23 ± 3,71	74,77 ± 7,29	9,00 ± 3,11	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	71,53 ± 7,37	9,91 ± 2,53	70,74 ± 13,64	10,61 ± 6,60	74,40 ± 7,18	8,35 ± 2,96	> 0,05
Sau 8 tuần uống thuốc	71,03 ± 9,45	10,18 ± 3,63	67,89 ± 7,97	11,66 ± 4,34	69,39 ± 6,88	11,25 ± 4,59	> 0,05
Sau 12 tuần uống thuốc	70,15 ± 5,93	10,44 ± 1,20	71,50 ± 8,40	10,26 ± 3,97	70,00 ± 5,55	11,21 ± 2,39	> 0,05
p trước-sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.2. và bảng 3.3. cho thấy:

Sự thay đổi về số lượng hồng cầu, nồng độ hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu ở 2 lô trị sau 4, 8, 12 tuần uống thuốc “Hạ mỡ NK” khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu và so với lô chứng ở cùng một thời điểm nghiên cứu ($p > 0,05$).

3.1.2.4. Đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của “Hạ mỡ NK” đến hoạt độ AST, ALT trong máu chuột

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/l)			Hoạt độ ALT (UI/l)		
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)
Trước uống thuốc	72,50 ± 18,96	36,40 ± 7,59	36,40 ± 7,59	36,40 ± 7,59	35,50 ± 5,40	36,60 ± 9,80
Sau 4 tuần uống “Hạ mỡ NK”	85,30 ± 22,67	43,40 ± 11,70	43,40 ± 11,70	43,40 ± 11,70	41,80 ± 8,90	47,50 ± 14,70
$P_1(\text{trước} - \text{sau})$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
$P_2(t\text{-test Student})$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 8 tuần uống “Hạ mỡ NK”	89,80 ± 25,29	42,10 ± 8,69	42,10 ± 8,69	42,10 ± 8,69	43,20 ± 10,17	72,40 ± 8,72
$P_1(\text{trước} - \text{sau})$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,001
$P_2(t\text{-test Student})$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,001
Sau 12 tuần uống “Hạ mỡ NK”	90,60 ± 25,28	44,50 ± 11,50	44,50 ± 11,50	44,50 ± 11,50	42,70 ± 11,64	42,70 ± 7,80
$P_1(\text{trước} - \text{sau})$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
$P_2(t\text{-test Student})$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy: Sau 4, 8 và 12 tuần uống “Hạ mỡ NK”:

- Hoạt độ AST trong máu chuột ở 2 lô trị (uống “Hạ mỡ NK” liều 0,25g/kg/ngày) sự khác biệt không có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống Hạ mỡ NK ($p > 0,05$).

- Hoạt độ ALT trong máu chuột ở lô trị 1 (uống “Hạ mỡ NK” liều 0,25g/kg/ngày) sự khác biệt không có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$). Ở lô trị 2 (uống “Hạ mỡ NK” liều 0,75 g/kg/ngày), tại thời điểm sau 8 tuần nghiên cứu, hoạt độ ALT tăng có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu và so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$). Tuy nhiên, sau 12 tuần, hoạt độ ALT trong máu chuột cống trắng sự khác biệt không có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống Hạ mỡ NK ($p > 0,05$).

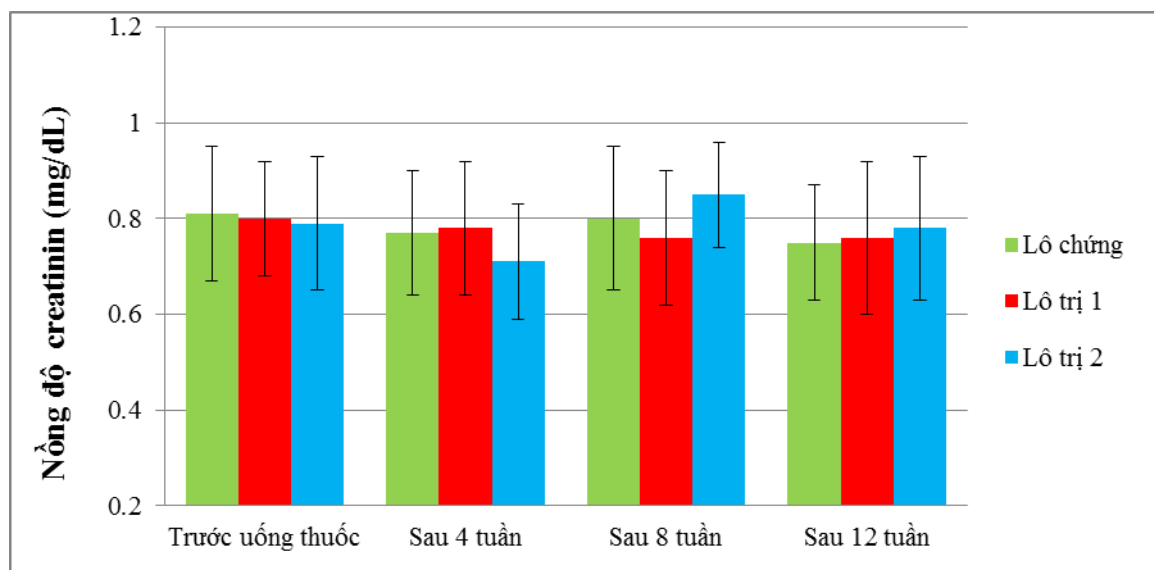
3.1.2.5. Đánh giá chức năng gan

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của “Hạ mỡ NK” đến chức năng gan của chuột

Chỉ số	Thời gian	Kết quả ($\bar{X} \pm SD$)			p (T-test StudentT)
		Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Nồng độ bilirubin toàn phần (mmol/l)	Trước uống thuốc	13,47 ± 0,43	13,34 ± 0,24	13,38 ± 0,32	> 0,05
	Sau 4 tuần uống “Hạ mỡ NK”	13,40 ± 0,37	13,51 ± 0,48	13,54 ± 0,35	> 0,05
	Sau 8 tuần uống “Hạ mỡ NK”	13,43 ± 0,35	13,41 ± 0,55	13,49 ± 0,36	> 0,05
Nồng độ albumin (g/dL)	Trước uống thuốc	3,35 ± 0,27	3,31 ± 0,27	3,31 ± 0,17	> 0,05
	Sau 4 tuần uống “Hạ mỡ NK”	3,47 ± 0,28	3,33 ± 0,24	3,36 ± 0,30	> 0,05
	Sau 8 tuần uống “Hạ mỡ NK”	3,14 ± 0,32	3,38 ± 0,29	3,09 ± 0,21	> 0,05
	Sau 12 tuần uống “Hạ mỡ NK”	3,34 ± 0,20	3,11 ± 0,41	3,16 ± 0,26	> 0,05
Nồng độ cholesterol toàn phần (mmol/l)	Trước uống thuốc	1,66 ± 0,26	1,93 ± 0,46	1,71 ± 0,43	> 0,05
	Sau 4 tuần uống “Hạ mỡ NK”	1,78 ± 0,33	1,90 ± 0,35	1,57 ± 0,33	> 0,05
	Sau 8 tuần uống “Hạ mỡ NK”	1,52 ± 0,42	1,62 ± 0,35	1,69 ± 0,35	> 0,05
	Sau 12 tuần uống “Hạ mỡ NK”	1,60 ± 0,28	1,84 ± 0,26	1,62 ± 0,41	> 0,05
p (trước - sau) > 0,05					

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.5 cho thấy cho thấy: Sau 4, 8 và 12 tuần uống “Hạ mỡ NK”, nồng độ bilirubin toàn phần, nồng độ albumin, nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột cả lô trị 1 (uống “Hạ mỡ NK” liều 0,25g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống “Hạ mỡ NK” liều 0,75g/kg/ngày) sự khác biệt không có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử 12 tuần (p > 0,05).

3.1.2.6. Đánh giá thay đổi nồng độ creatinin.



Biểu đồ 3.2. Ảnh hưởng của viên nang “Hạ mỡ NK” đến nồng độ creatinin trong máu chuột

Nhận xét: Sau 4, 8 và 12 tuần uống “Hạ mỡ NK”, ở cả lô trị 1 (uống “Hạ mỡ NK” liều 0,25 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống “Hạ mỡ NK” liều 0,75 g/kg/ngày), nồng độ creatinin trong máu chuột không có sự 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 ($p > 0,05$).

3.1.2.7. Đánh giá mô bệnh học:

- **Hình ảnh đại thể:** Trên tất cả các chuột nghiên cứu (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, thận và hệ thống tiêu hóa của chuột.
- **Hình ảnh vi thể:** Không thấy tổn thương và không có sự khác biệt về cấu trúc vi thể gan, thận của chuột cống trắng giữa lô chứng và 2 lô uống “Hạ mỡ NK” (phụ lục 12).

3.1.3. Tác dụng điều chỉnh lipid trên mô hình RLLM theo cơ chế nội sinh

Bảng 3.6. 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	4,18 ± 1,12	9,93 ± 1,10 ***
TG	0,97 ± 0,16	8,19 ± 2,65 ***
HDL-C	0,80 ± 0,23	1,52 ± 0,40 ***
non-HDL-C	3,38 ± 1,03	8,41 ± 1,29 ***

So với lô chứng sinh học: *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$

Nhận xét: Kết quả bảng 3.6 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 8,4 lần; TC tăng 2,4 lần; HDL-C tăng 1,9 lần và non-HDL-C tăng 2,5 lần, so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.7. Tác dụng của “Hạ mỡ NK” lên nồng độ lipid máu ở mô hình nội sinh

Lô nghiên cứu	n	Chỉ số lipid máu ($\bar{X} \pm SD$, mmol/L)			
		TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	Non-HDL-C (mmol/L)
		(Tỷ lệ % thay đổi so với lô mô hình)			
Lô 1: Chứng sinh học	10	0,97±0,16	4,18 ± 1,12	0,80 ± 0,23	3,38 ± 1,03
Lô 2: Mô hình	10	8,19 ± 2,65***	9,93 ± 1,10***	1,52 ± 0,40***	8,41 ± 1,29***
Lô 3: Atorvastatin 100mg/kg	10	9,8 ± 3,29 (↑ 19,7%)	7,68 ± 2,13 ⁺⁺ (↓ 22,7%)	2,02 ± 0,69 ⁺ (↑ 32,9%)	5,66 ± 1,87 ⁺⁺ (↓ 32,7%)
Lô 4: “Hạ mỡ NK” 0,5 g/kg	10	8,35 ± 2,55 (↑ 1,95%)	10,46 ± 2,57 (↑ 5,34%)	1,72 ± 0,44 (↑ 13,2%)	8,74 ± 2,27 (↑ 3,92%)
Lô 5: “Hạ mỡ NK” 1,5 g/kg	10	8,67 ± 2,41 (↑ 5,86%)	7,66 ± 0,74 ⁺⁺⁺ (↓ 22,9%)	1,60 ± 0,26 (↑ 5,3%)	6,06 ± 0,80 ⁺⁺⁺ (↓ 27,9%)

So với lô chứng sinh học: *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$

So với lô mô hình: $p < 0,05$: +; $p < 0,01$: ++ $p < 0,001$: +++

Nhận xét: Số liệu từ bảng 3.7 cho thấy:

- Atorvastatin 100mg/kg làm giảm 22,7% TC; giảm 32,7% non-HDL-C và làm tăng 32,9% HDL-C so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p \leq 0,01$, $p < 0,05$).

- “Hạ mỡ NK” liều 1,5 g/kg làm giảm 22,9% nồng độ TC; giảm 27,9% non-HDL-C sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p \leq 0,01$, $p < 0,05$) tương đương với lô dùng Atorvastatin 100mg/kg ($p > 0,05$);

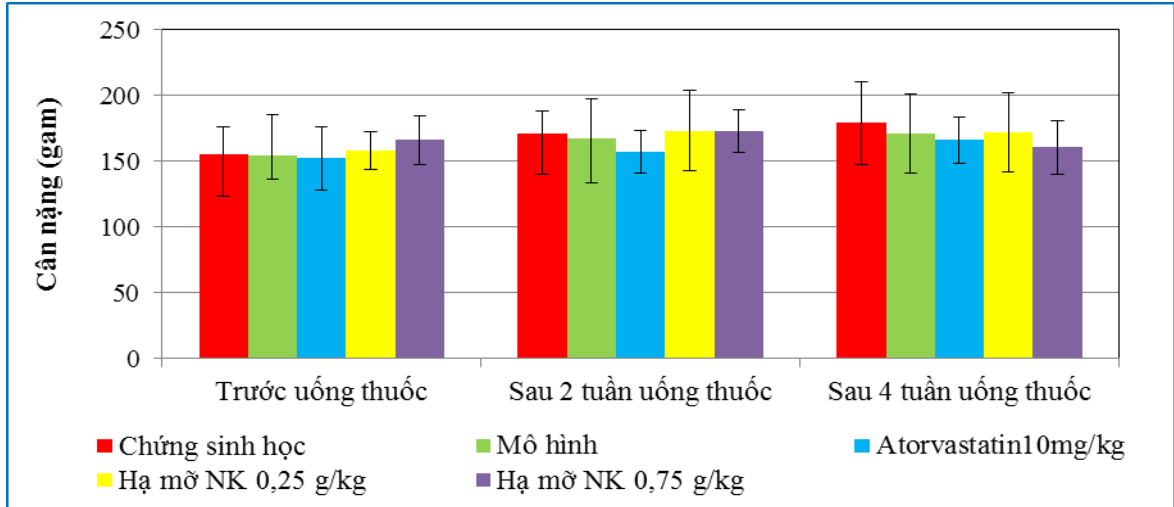
- “Hạ mỡ NK” cả 2 liều 0,5g/kg và liều 1,5 g/kg có xu hướng làm tăng nồng độ HDL-C so với lô mô hình, mức tăng lần lượt 13,2%- 5,3% ($p > 0,05$).

- “Hạ mỡ NK” liều 0,5 g/kg chưa làm thay đổi có ý nghĩa thống kê các chỉ số lipid máu so với lô mô hình ($p > 0,05$).

- Ở các lô uống atorvastatin 100mg/kg, “Hạ mỡ NK” liều 0,5 g/kg và 1,5 g/kg không làm thay đổi nồng độ TG so với lô mô hình ($p > 0,05$).

3.1.4. Tác dụng của “Hạ mỡ NK” trên mô hình gây tăng lipid máu ngoại sinh

3.1.4.1. Sự thay đổi trọng lượng chuột trong quá trình nghiên cứu



Biểu đồ 3.3. Sự thay đổi cân nặng chuột trong thời gian nghiên cứu ($\bar{X} \pm SD$, gam)

Kết quả biểu đồ 3.3 cho thấy:

- Trọng lượng của lô chứng sinh học tăng theo thời gian nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Trọng lượng của lô mô hình, lô uống atorvastatin và lô uống “Hạ mỡ NK” cả 2 liều đều tăng so với trước nghiên cứu nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng cùng thời điểm ($p > 0,05$).

3.1.4.2. Mô hình gây RLLM bằng hỗn hợp giàu Cholesterol

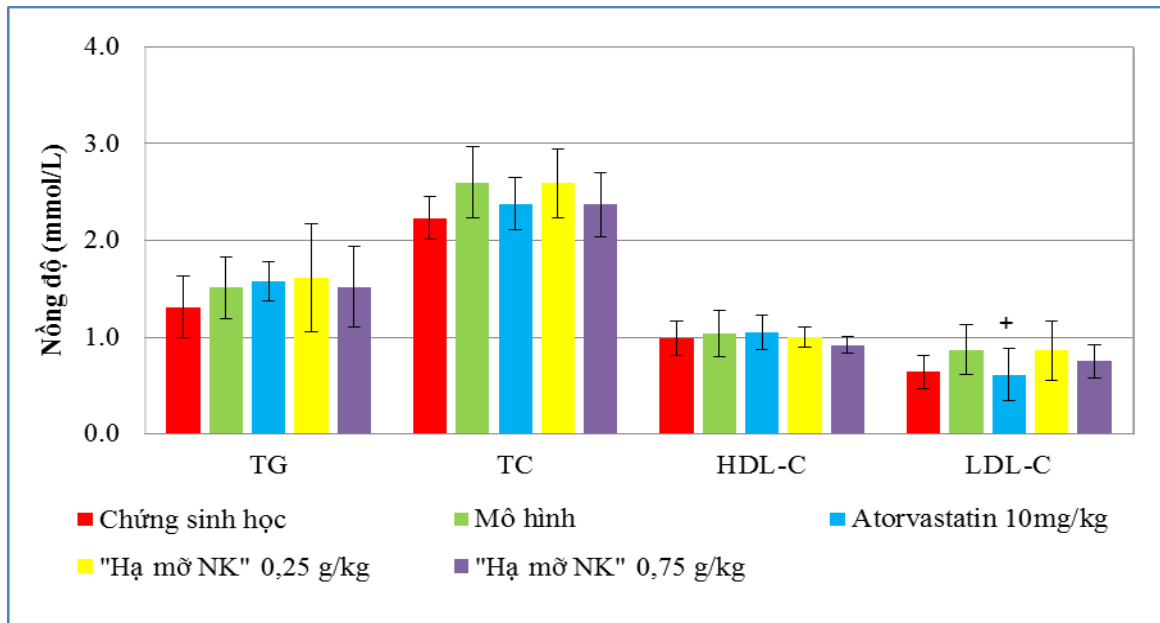
Bảng 3.8. Mô hình gây RLLM bằng hỗn hợp dầu cholesterol.

Chỉ số lipid	Chứng sinh học (n = 10) ($X \pm SD$, mmol/L)			Mô hình (n = 10) ($X \pm SD$, mmol/L)		
	Trước	Sau 2 tuần	Sau 4 tuần	Trước	Sau 2 tuần	Sau 4 tuần
TG	1,39 ± 0,22	1,31 ± 0,32	1,27 ± 0,16	1,46 ± 0,31	1,51 ± 0,32	1,61 ± 0,17
TC	2,49 ± 0,31	2,23 ± 0,22	2,25 ± 0,25	2,62 ± 0,36	2,60 ± 0,37*	2,90 ± 0,21***
HDL-C	1,06 ± 0,13	0,99 ± 0,18	1,05 ± 0,21	0,97 ± 0,08	1,04 ± 0,24	1,17 ± 0,10
LDL-C	0,80 ± 0,27	0,64 ± 0,17	0,63 ± 0,22	0,99 ± 0,33	0,87 ± 0,26*	1,00 ± 0,20**

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

Kết quả bảng 3.8. cho thấy: Sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol đã gây được tình trạng RLLM trên chuột cống trắng, thể hiện ở mức tăng rõ rệt nồng độ TC, LDL-C bắt đầu xuất hiện sau 2 tuần nghiên cứu ($p < 0,01$). Nồng độ TG, HDL-C ở lô mô hình sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol có xu hướng tăng so với lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.4.3. Tác dụng của “Hạ mỡ NK” lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 02 tuần



Biểu đồ 3.4. Tác dụng của “Hạ mỡ NK” lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 2 tuần

Nhận xét: Kết quả biểu đồ 3.4 cho thấy sau 2 tuần nghiên cứu:

- Lô uống atorvastatin 10 mg/kg làm giảm 29,9% nồng độ LDL-C so với lô mô hình ($p < 0,05$). Atorvastatin 10 mg/kg có xu hướng làm giảm nồng độ TC, tăng nồng độ HDL-C so với lô mô hình, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Lô uống “Hạ mỡ NK” liều 0,75g/kg giảm 13,8% nồng độ LDL-C; giảm 8,8% nồng độ TC so với lô mô hình, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Lô uống “Hạ mỡ NK” liều 0,25g/kg có xu hướng làm giảm nồng độ TC, LDL-C so với lô mô hình, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Cả 2 lô uống “Hạ mỡ NK” đều không thể hiện tác dụng tăng HDL-C so với lô mô hình.

Atorvastatin 10mg/kg và “Hạ mỡ NK” cả 2 liều đều không thể hiện tác dụng làm giảm triglycerid trên chuột.

3.1.4.4. Tác dụng của “Hạ mỡ NK” lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 04 tuần

Bảng 3.9. Sự thay đổi nồng độ lipid máu chuột cống sau 4 tuần uống “Hạ mỡ NK”

Lô nghiên cứu	n	TG	TC	HDL-C	LDL-C
		(n = 10) ($\bar{x} \pm SD$, mmol/L)			
Lô 1: Chứng sinh học	10	1,27 ± 0,16	2,25 ± 0,25	1,05 ± 0,21	0,63 ± 0,22
Lô 2: Mô hình	10	1,61 ± 0,17	2,90 ± 0,21***	1,17 ± 0,10	1,00 ± 0,20**
Lô 3: Atorvastatin 10mg/kg	10	1,56 ± 0,18 (↓3,1%)	2,54 ± 0,26 ⁺⁺ (↓12,4%)	1,11 ± 0,12 (↓5,1%)	0,72 ± 0,26 ⁺ (↓28%)
Lô 4: “Hạ mỡ NK” 0,25 g/kg	10	1,79 ± 0,24 (↑11,2%)	2,77 ± 0,18 (↓4,5%)	1,19 ± 0,12 (↑1,7%)	0,76 ± 0,20 ⁺ (↓24%)
P ₄₋₃		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05
Lô 5: “Hạ mỡ NK” 0,75 g/kg	10	1,71 ± 0,23 (↑6,2%)	2,78 ± 0,09 (↓4,1%)	1,17 ± 0,08 (↑0%)	0,83 ± 0,12 ⁺ (↓17%)
P ₅₋₃		p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
P ₅₋₄		p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

so với lô mô hình: p < 0,05: ⁺; p < 0,01: ⁺⁺ p < 0,001: ⁺⁺⁺

so với lô chứng sinh học *: p < 0,05; **: p < 0,01; ***: p < 0,001

Nhận xét: Từ số liệu ở bảng 3.9 cho thấy sau 4 tuần nghiên cứu:

- Lô uống Atorvastatin 10 mg/kg làm giảm rõ rệt nồng độ TC (12,4%) và LDL-C (28%) so với lô mô hình, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p < 0,01 và p < 0,05). Nồng độ TG có xu hướng giảm so với lô mô hình (3,1%), tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

- Lô uống “Hạ mỡ NK” cả 2 mức liều làm giảm nồng độ LDL-C so với lô mô hình với mức giảm lần lượt là 24% và 17%, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). “Hạ mỡ NK” cả 2 mức liều có xu hướng làm giảm nồng độ TC so với lô mô hình với lần lượt 4,5% và 4,1%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

- “Hạ mỡ NK” liều 0,25g/kg có xu hướng tăng nồng độ HDL-C (1,7%) so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05)

- Atorvastatin 10mg/kg và “Hạ mỡ NK” 0,75g/kg đều không thể hiện tác dụng làm tăng nồng độ HDL-C so với lô mô hình.

3.1.5. Tác dụng của “Hạ mỡ NK” trên mô hình gây xơ vữa động mạch

3.1.5.1. Ảnh hưởng của viên nang “Hạ mỡ NK” lên tình trạng chung của thỏ

Trong thời gian nghiên cứu: Thỏ ở lô chứng hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Thỏ ở lô mô hình và các lô uống thuốc ăn uống giảm hơn nhưng hoạt động vẫn bình thường, lông mượt, phân khô.

3.1.5.2. Ảnh hưởng của viên nang “Hạ mỡ NK” lên sự thay đổi thể trọng thỏ

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của “Hạ mỡ NK” lên thể trọng của thỏ

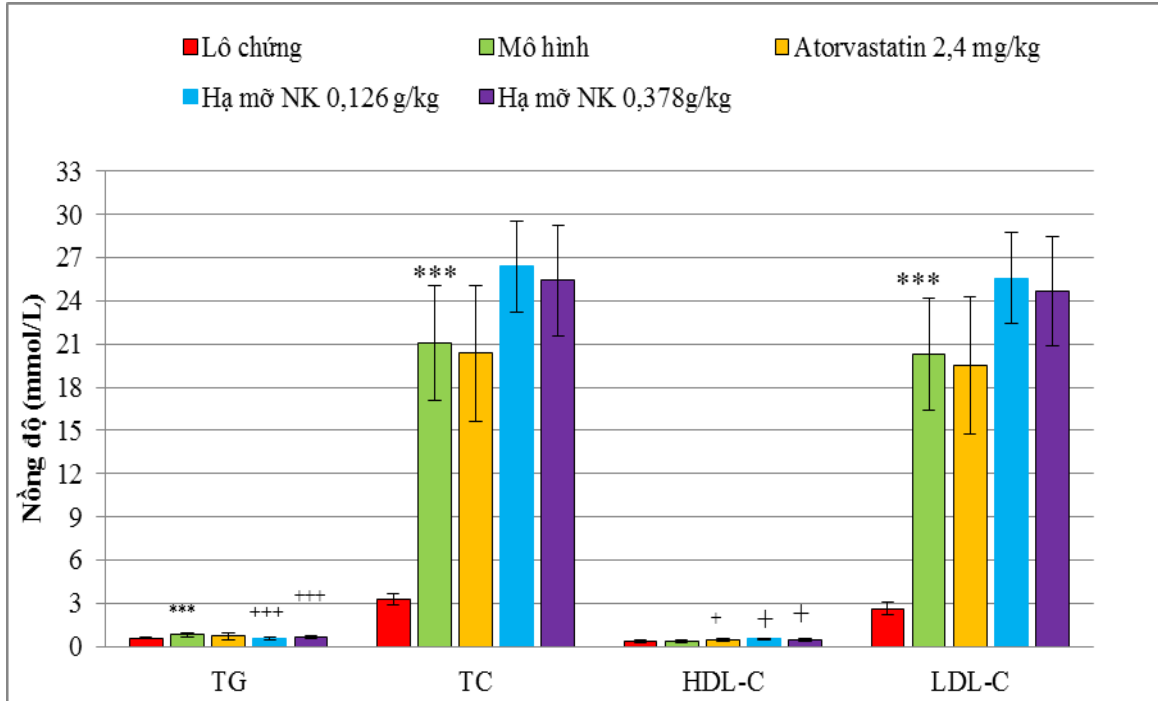
Lô	n	Trước uống thuốc ($\bar{X} \pm SD$, gam)	Sau 4 tuần ($\bar{X} \pm SD$, gam)	Sau 8 tuần ($\bar{X} \pm SD$, gram)
Lô 1: Chứng sinh học	10	1,82 ± 0,13	1,96 ± 0,15 ^a (7,7%)	1,94 ± 0,15 ^a (6,6%)
Lô 2: Mô hình	10	1,84 ± 0,18	2,00 ± 0,14 ^a (8,7%)	2,00 ± 0,17 ^a (8,7%)
Lô 3: Atorvastatin 2,4 mg/kg	10	1,84 ± 0,14	1,95 ± 0,15 ^a (6,0%)	2,09 ± 0,10 ^a (13,6%)
Lô 4: “Hạ mỡ NK” 0,126 g/kg	10	1,75 ± 0,15	1,95 ± 0,13 ^a (11,4%)	2,05 ± 0,13 ^a (17,1%)
Lô 5: “Hạ mỡ NK” 0,378 g/kg	10	1,77 ± 0,07	1,91 ± 0,15 (7,9%)	2,01 ± 0,12 ^a (13,6%)

^a $p < 0,05$ khác biệt so với trước nghiên cứu

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.10 cho thấy: thỏ ở các lô đều có sự gia tăng trọng lượng theo thời gian. Lô mô hình có xu hướng tăng trọng lượng cơ thể nhiều hơn lô chứng sinh học. Lô uống atorvastatin và “Hạ mỡ NK” cả 2 liều có tăng trọng lượng cơ thể so với lô chứng sinh học, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.5.3. Ảnh hưởng của viên nang “Hạ mỡ NK” trên các chỉ số lipid máu

3.1.5.3.1. Ảnh hưởng “Hạ mỡ NK” trên các chỉ số lipid máu ở mô hình gây XVĐM sau 4 tuần



so với lô mô hình: $p < 0,05$: +; $p < 0,01$: ++ $p < 0,001$: +++

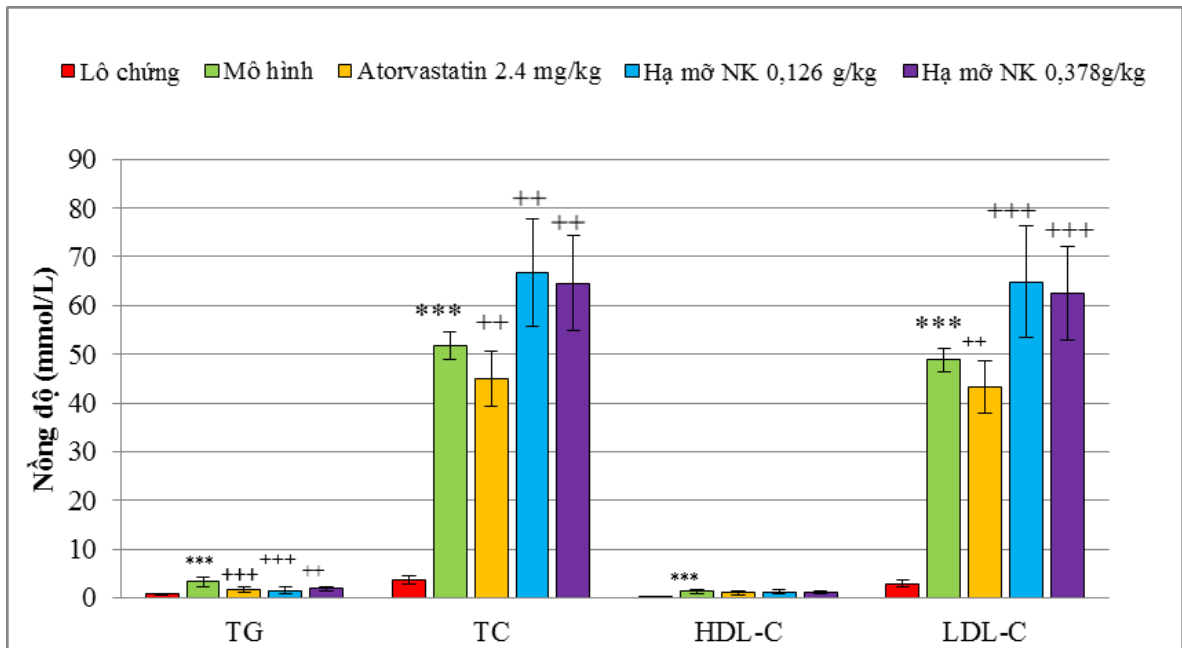
so với lô chứng sinh học *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$

Biểu đồ 3.5. Tác dụng của “Hạ mỡ NK” lên nồng độ lipid máu trên mô hình gây XVĐM sau 4 tuần

Nhận xét: Từ biểu đồ 3.5. cho thấy: Nồng độ TC, TG, LDL-C có xu hướng giảm ở lô uống atorvastatin, song mức giảm không có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$). Lô uống atorvastatin liều 2,4 mg/kg/ngày làm tăng nồng độ HDL-C so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Lô uống thuốc “Hạ mỡ NK” ở cả 2 liều làm giảm nồng độ TG và làm tăng nồng độ HDL-C so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$ và $p < 0,05$) tốt hơn so với lô dùng Atorvastatin. Tuy nhiên, “Hạ mỡ NK” ở cả 2 liều không làm giảm nồng độ LDL-C và TC so với lô mô hình ($p > 0,05$).

3.1.5.3.2. Ảnh hưởng “Hạ mỡ NK” trên các chỉ số lipid máu ở mô hình gây XVĐM sau 8 tuần



so với lô mô hình: $p < 0,05$: +; $p < 0,01$: ++ $p < 0,001$: +++

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

Biểu đồ 3.6. Tác dụng của “Hạ mỡ NK” lên nồng độ lipid máu ở mô hình gây XVĐM sau 8 tuần

Nhận xét: Từ biểu đồ 3.6. cho thấy: sau 8 tuần uống thuốc: Lô dùng atorvastatin liều 2,4 mg/kg và và lô dùng “Hạ mỡ NK” ở cả 2 liều thể hiện tác dụng hạ nồng độ TG rõ rệt so với lô mô hình ($p \leq 0,01$; $p < 0,001$). Không có sự khác biệt giữa lô Atorvastatin và lô Hạ mỡ NK ($p > 0,05$).

“Hạ mỡ NK” cả 2 liều không làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần so với lô mô hình ($p > 0,05$) khác biệt so với lô dùng Atorvastatin ($p < 0,001$).

Lô uống atorvastatin liều 2,4 mg/kg/ngày và “Hạ mỡ NK” cả 2 liều có xu hướng tăng nồng độ HDL-C, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

3.1.5.4. Sự thay đổi hoạt độ AST và ALT sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc

Bảng 3.11. Sự thay đổi hoạt độ AST và ALT sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc

Chỉ số	Lô nghiên cứu	n	Trước uống thuốc ($\bar{X} \pm SD, \text{gam}$)	Sau uống thuốc	
				Sau 4 tuần ($\bar{X} \pm SD, \text{gam}$)	Sau 8 tuần ($\bar{X} \pm SD, \text{gam}$)
AST (IU/L)	Chứng sinh học	10	25,05 ± 4,52	30,20 ± 7,87	24,10 ± 6,15
	Mô hình	10	21,50 ± 5,23	43,40 ± 7,17 ^{**}	58,50 ± 10,44 ^{***}
	Atorvastatin 2,4 mg/kg	10	23,20 ± 4,32	58,00 ± 11,98 ⁺⁺	84,50 ± 20,35 ⁺⁺
	“Hạ mỡ K” 0,126g/kg	10	22,60 ± 5,85	50,60 ± 11,56	91,20 ± 32,18 ⁺⁺
	“Hạ mỡ K” 0,378g/kg	10	23,80 ± 8,83	39,10 ± 9,04	77,10 ± 22,03 ⁺
ALT (IU/L)	Chứng sinh học	10	43,01 ± 12,62	56,00 ± 13,39	57,20 ± 14,89
	Mô hình	10	39,20 ± 3,58	51,50 ± 9,34	83,00 ± 24,88 [*]
	Atorvastatin 2,4 mg/kg	10	39,90 ± 5,04	73,90 ± 15,56 ⁺⁺	148,60 ± 30,91 ⁺⁺⁺
	“Hạ mỡ NK” 0,126 g/kg	10	40,20 ± 9,73	48,60 ± 7,01	97,80 ± 26,54
	“Hạ mỡ NK” 0,378 g/kg	10	39,60 ± 8,96	51,20 ± 8,34	97,00 ± 27,46

Nhận xét: Từ bảng 3.11. cho thấy: Hoạt độ AST và ALT tăng cao rõ rệt ở lô uống atorvastatin 2,4 mg/kg so với lô mô hình và lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,001$. Cả 2 mức liều “Hạ mỡ NK” làm tăng nồng độ AST và ALT so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$), tuy nhiên không có sự khác biệt so với lô mô hình ($p > 0,05$).

3.1.5.5. Ảnh hưởng của viên nang “Hạ mỡ NK” trên mô bệnh học

- **Đại thể:** Trên tất cả các chuột nghiên cứu, không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan: tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hóa của thỏ.

- **Vi thể:** “Hạ mỡ NK” liều 0,126g/kg/ngày có xu hướng giảm hình thành xơ vữa trên thỏ sau 8 tuần nghiên cứu. “Hạ mỡ NK” liều 0,378g/kg/ngày không có tác dụng giảm hình thành xơ vữa trên thỏ sau 8 tuần nghiên cứu (Phụ lục 13).

3.2. Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng

* Tổng số người tình nguyện tham gia nghiên cứu là 124 tại thời điểm D₀. Tuy nhiên có 03 người thuộc diện cách ly do liên quan đến F1 tại thời điểm lấy xét nghiệm D₆₀. Số người tham gia nghiên cứu còn lại là 121 người và được đưa vào thống kê và xử lý số liệu là 121.

3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

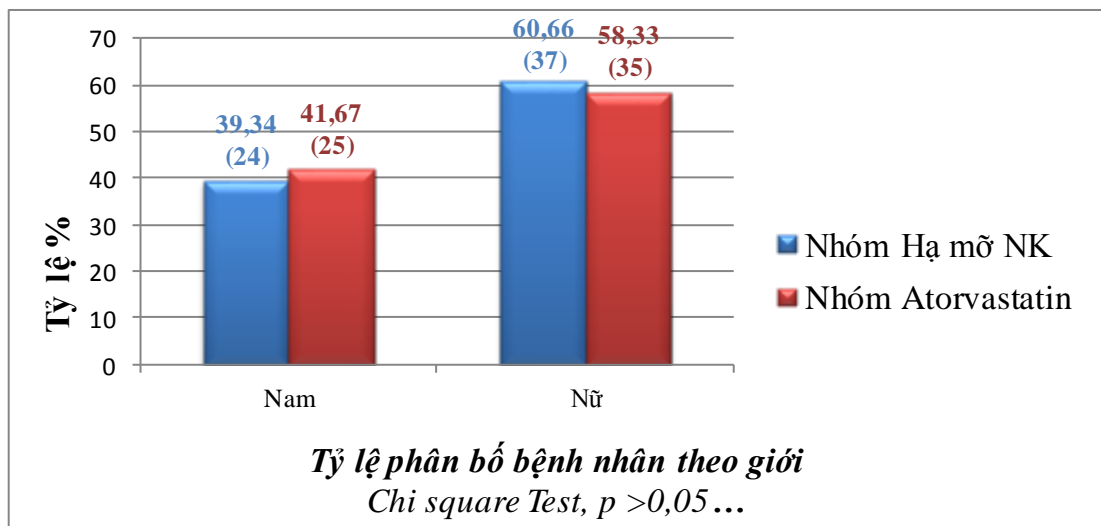
3.2.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Bảng 3.12. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Nhóm Tuổi	nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)		Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)		Tổng (n=121)		p ₁₋₂
	n	%	n	%	n	%	
30 - 39	7	11,48	9	15,00	16	13,22	>0,05
40 - 49	13	21,31	11	18,33	24	19,83	
50-59	17	27,87	15	25,03	32	26,45	
≥ 60- 70	24	39,34	25	41,67	49	40,50	
Trung bình	54,09±11,63		54,17±10,33		54,13±10,96		
Min - max	30-70		36-69		30-70		

*Chi square Test

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.12. cho thấy: Tuổi thấp nhất 30, tuổi cao nhất 70. Tuổi trung bình nhóm “Hạ mỡ NK” là 54,09 ± 11,63; nhóm Atorvastatin là 54,17 ± 10,33. Tuổi trung bình của cả 2 nhóm tham gia nghiên cứu là 54,13 ± 10,96. Không có sự khác biệt về độ tuổi giữa hai nhóm (p>0,05).



Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ phân bố bệnh nhân theo giới

Nhận xét: Từ kết quả biểu đồ 3.7. cho thấy: Nhóm “Hạ mỡ NK” có tỷ lệ bệnh nhân nam là 39,34%, nữ là 60,66%; Nhóm Atorvastatin tỷ lệ bệnh nhân nam là 41,67%,

nữ là 58,33%. Không có sự khác biệt về giới giữa 2 nhóm ($p>0,05$).

3.2.1.2. Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp và các yếu tố nguy cơ

Bảng 3.13. Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp

Nghề nghiệp \ Nhóm	nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)		Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)		Tổng (n=121)		p_{1-2}
	n	%	n	%	n	%	
Cán bộ hưu	20	32,79	19	31,67	39	32,23	>0,05*
Lao động trí óc	29	47,54	32	53,33	61	50,41	
Lao động chân tay	12	19,67	9	15,00	21	17,36	

*Chi square Test

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.13. cho thấy: Người lao động chân tay trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ thấp nhất với nhóm “Hạ mỡ NK” 19,67%; nhóm Atorvastatin 15%. Cán bộ hưu nhóm ‘Hạ mỡ NK” 32,79%; nhóm Atorvastatin 31,67%. Lao động trí óc có tỷ lệ cao nhất nhóm ‘Hạ mỡ NK” 47,54%; nhóm Atorvastatin 53,33%. Không có sự khác biệt về phân bố nghề nghiệp giữa hai nhóm ($p>0,05$).

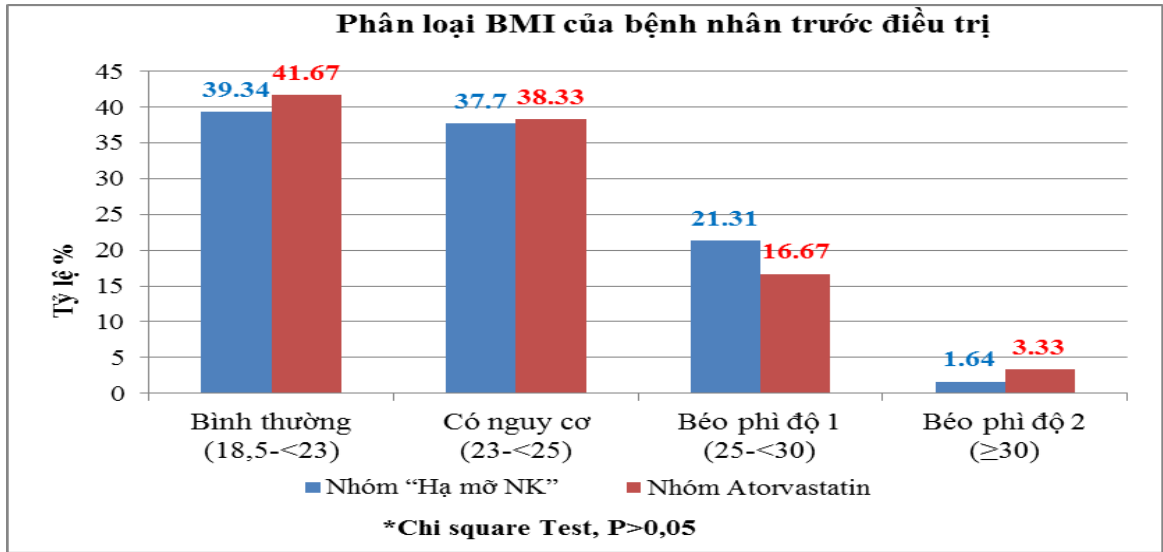
Bảng 3.14. Tiền sử và bệnh lý kèm theo của nhóm nghiên cứu

Bệnh kèm theo \ Nhóm	Nhóm Hạ mỡ NK (n=61) (1)		Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)		Tổng (n=121)		p_{1-2}
	n	%	n	%	n	%	
RLLM đơn thuần	14	22,95	13	21,67	27	22,31	>0,05*
Tăng HA đơn thuần	2	3,28	0	0,00	2	1,65	>0,05**
Không có bệnh kèm theo	16	26,23	17	28,33	33	27,27	>0,05*
Phối hợp RLLM và tăng HA	26	42,62	26	43,33	52	42,98	>0,05*
Phối hợp RLLM và BMV	3	4,92	4	6,67	7	5,79	>0,05**

*Chi square Test, ** Fisher- Exact Test

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.14. cho thấy: Người tham gia nghiên cứu có tiền sử RLLM phối hợp THA chiếm tỷ lệ cao ở nhóm “Hạ mỡ NK” 42,62% và nhóm Atorvastatin 43,33%. Không có bệnh lý kèm theo ở nhóm “Hạ mỡ NK” 26,23% và nhóm Atorvastatin 28,33%. Đã có tiền sử RLLM ở nhóm “Hạ mỡ NK” 22,95% và nhóm Atorvastatin 21,67%. RLLM phối hợp BMV ở nhóm “Hạ mỡ NK” chiếm 4,92% và nhóm Atorvastatin 6,67%. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa

thống kê với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.8. Phân loại BMI của bệnh nhân trước điều trị

Nhận xét: Từ kết quả biểu đồ 3.8. cho thấy: Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có chỉ số BMI bình thường ở nhóm uống "Hạ mỡ NK" 39,34%; Nhóm Atorvastatin 41,67%. Tiếp đến là bệnh nhân có BMI nguy cơ béo phì với nhóm "Hạ mỡ NK" 37,7% và nhóm Atorvastatin 38,33%. Bệnh nhân béo phì độ I ở nhóm "Hạ mỡ NK" 21,31%, nhóm Atorvastatin 16,67%. Bệnh nhân béo phì độ 2 ở nhóm "Hạ mỡ NK" 1,64%, nhóm Atorvastatin 3,33%. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.15. Thời gian phát hiện bệnh

Thời gian mắc bệnh	Nhóm "Hạ mỡ NK" (n=61) (1)		Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)		Tổng (n=121)		p_{1-2}
	n	%	n	%	n	%	
≤ 6 tháng	17	27,87	16	26,67	33	27,27	>0,05*
> 6 tháng-1 năm	16	26,23	16	26,67	32	26,45	
>1 – 5 năm	16	26,23	17	28,33	33	27,27	
>5 – 10 năm	9	14,75	9	15,00	18	14,88	

>10 năm	3	4,92	2	3,33	5	4,13	
---------	---	------	---	------	---	------	--

**Chi square Test*

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.15. cho thấy: Thời gian phát hiện bệnh dưới 6 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm “Hạ mỡ NK” 27,87%, nhóm Atorvastatin 26,67%. Thời gian phát hiện từ 1-5 năm cũng chiếm tỷ lệ cao tương tự ở nhóm “Hạ mỡ NK” 26,23%, nhóm Atorvastatin 28,33%. Thời gian phát hiện từ 6 tháng đến 1 năm ở nhóm “Hạ mỡ NK” 26,23%, nhóm Atorvastatin 26,67%. Thời gian phát hiện từ 5-10 năm lần lượt là 14,75% và 15%. Trên 10 năm chiếm tỷ lệ thấp nhất với nhóm “Hạ mỡ NK” 4,92%, nhóm Atorvastatin 4,13%. Giữa 2 nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị

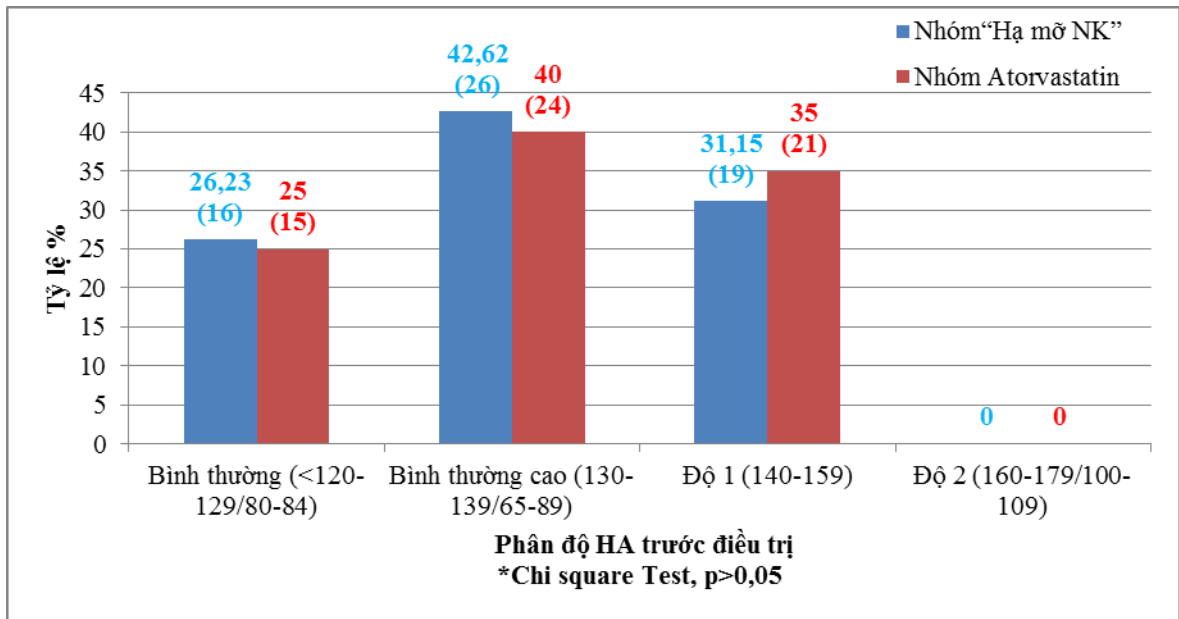
Bảng 3.16. Triệu chứng lâm sàng trước điều trị theo YHCT

TW lâm sàng	Nhóm		Nhóm		Tổng		P_{1-2}
	“Hạ mỡ NK” (n=61)(1)		Atorvastatin (n=60)(2)		(n=121)		
	n	%	n	%	n	%	
<i>Triệu chứng chính</i>							
Mệt mỏi	40	65,57	41	68,33	81	66,94	>0,05*
Thê trạng béo bệu	14	22,95	11	18,33	25	20,66	>0,05*
Đau nặng đầu (Đầu thống)	44	72,13	41	68,33	85	70,25	>0,05*
Tức ngực (Tâm quý)	31	50,82	28	46,67	59	48,76	>0,05*
Buồn nôn, nôn ra đờm rãi	36	59,02	37	61,67	73	60,33	>0,05*
Chân tay tê bì, nặng nề (Ma mục)	48	78,69	48	80,00	96	79,34	>0,05*
Chóng mặt (Huyền vựng)	48	78,69	46	76,67	94	77,69	>0,05*
<i>Triệu chứng phụ</i>							
Tâm quý	32	52,46	31	51,67	63	52,07	>0,05*
Thất miên	36	59,02	37	61,67	73	60,33	>0,05*
Miệng nhạt	39	63,93	41	68,33	80	66,12	>0,05*
Ăn uống kém	52	85,25	53	88,33	105	86,78	>0,05*

**Chi square Test*

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.16. cho thấy: Có 96 bệnh nhân có biểu hiện chân tay tê bì (79,34%), chóng mặt 94 (77,69%), 85 bệnh nhân nặng đầu (70,25%), Miệng nhạt có 80 bệnh nhân (66,12%); Bệnh nhân cảm giác lợm giọng buồn nôn, mất ngủ 73 bệnh nhân (60,33%), hồi hộp trống ngực 63 bệnh nhân (52,07%); tức

ngược là 59 bệnh nhân (48,76%). Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).



Biểu đồ 3.9. Phân độ HA trước điều trị

Nhận xét: Từ kết quả biểu đồ 3.9. cho thấy: Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có chỉ số HA bình thường cao chiếm tỷ lệ cao nhất với 42,62% ở nhóm "Hạ mỡ NK" và 40% ở nhóm Atorvastatin, rồi đến tăng HA độ I với 31,15% ở nhóm "Hạ mỡ NK" và 35% ở nhóm Atorvastatin và HA bình thường với 26,23% ở nhóm "Hạ mỡ NK" và 25% ở nhóm Atorvastatin. Không có bệnh nhân tăng HA từ độ 2 trở lên. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Bảng 3.17. Chỉ số lipid máu trung bình trước điều trị

Chỉ số	Nhóm "Hạ mỡ NK" (n=61) (1)	Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)	p_{1-2}
TC (mmol/L)	5,94±1,01	5,82±1,04	>0,05*
TG (mmol/L)	2,60±1,31	2,87±1,33	
HDL - C (mmol/L)	1,22±0,11	1,19±0,13	
LDL - C (mmol/L)	3,55±1,28	3,30±1,27	
Non- HDL-C (mmol/L)	4,73±1,01	4,64±1,04	
(TC- HDL-C)/HDL - C (AI)	3,90±0,94	3,94±1,06	
TC/HDL - C (CRI)	4,90±0,95	4,94±1,06	

TG/HDL-C (AIP)	2,14±1,07	2,44±1,17	
----------------	-----------	-----------	--

*T-Test độc lập

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.17. cho thấy: Nồng độ TC trung bình trước điều trị nhóm “Hạ mỡ NK” là $5,94 \pm 1,01$ mmol/l, nhóm Atorvastatin là $5,82 \pm 1,04$ mmol/l; Nồng độ TG nhóm trung bình trước điều trị nhóm “Hạ mỡ NK” là $2,60 \pm 1,31$ mmol/l, nhóm Atorvastatin là $2,87 \pm 1,33$ mmol/l; Nồng độ HDL-C trung bình trước điều trị nhóm “Hạ mỡ NK” là $1,22 \pm 0,11$ mmol/l, nhóm Atorvastatin là $1,19 \pm 0,13$ mmol/l. Nồng độ LDL-C trung bình trước điều trị nhóm “Hạ mỡ NK” là $3,55 \pm 1,28$ mmol/l, nhóm Atorvastatin là $3,30 \pm 1,27$ mmol/l. Nồng độ non- HDL-C trung bình trước điều trị nhóm “Hạ mỡ NK” là $4,73 \pm 1,01$ mmol/l, nhóm Atorvastatin là $4,64 \pm 1,04$ mmol/l. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p > 0,05$). Các chỉ số AI, CRI và AIP không có sự khác biệt giữa hai nhóm trước điều trị.

Bảng 3.18. Sự liên quan giữa các chỉ số lipid và huyết áp

Các chỉ số lipid máu (mmol/l)	THA và tiền THA ($\bar{X} \pm SD$)			HA bình thường ($\bar{X} \pm SD$)			P ₁₋₂
	Nhóm “Hạ mỡ NK” 45 (1)	Nhóm Atorvastatin 45 (2)	Tổng 90	Nhóm “Hạ mỡ NK” 16 (1)	Nhóm Atorvastatin 15 (2)	Tổng 31	
TC	5,97± 1,01	5,96± 1,02	5,97± 1,01	5,86± 1,03	5,42± 1,05	5,64±1,05	>0,05*
TG	2,64± 1,33	2,95± 1,41	2,79± 1,37	2,47± 1,30	2,62± 1,06	2,54±1,17	
HDL-C	1,23± 0,12	1,17± 0,13	1,20±0,13	1,19± 0,95	1,24± 0,14	1,21±0,12	
LDL-C	3,64± 1,26	3,41± 1,23	3,53±1,24	3,29± 1,38	2,95±1,40	3,12±1,38	
Non-HDL-C	4,74±1,01	4,78±1,02	4,76±1,01	4,67±1,02	4,18±0,98	4,44±1,02	

*T-Test độc lập

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.18. cho thấy: Số bệnh nhân RLLM liên quan đến tăng huyết áp và tiền tăng huyết áp cao với 90 BN, chiếm 74,38% tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Bệnh nhân có chỉ số HA bình thường là 31 BN, chiếm 25,62% tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Các chỉ số lipid trung bình của bệnh nhân tăng HA và tiền tăng HA cao hơn so với bệnh nhân HA bình thường. Sự khác biệt giữa 2

nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.3. Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng sau điều trị.

3.2.3.1. Sự thay đổi triệu chứng toàn thân sau điều trị theo YHHĐ:

Bảng 3.19. Sự thay đổi huyết áp động mạch và BMI của bệnh nhân sau điều trị

Huyết áp		Nhóm	nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)	Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)	p_{1-2}
HA tâm thu (mmHg)	D_0		133,20 ± 9,17	133,75 ± 8,67	>0,05*
	D_{30}		124,75 ± 7,93	125,42 ± 5,55	
	D_{60}		120,82 ± 5,18	123,67 ± 4,10	
HA tâm trương (mmHg)	D_0		78,20 ± 9,40	78,00 ± 8,50	>0,05*
	D_{30}		70,98 ± 5,07	72,17 ± 4,82	
	D_{60}		71,31 ± 3,86	71,50 ± 3,60	
p_{0-30}			<0,001**	<0,001**	
p_{0-60}			<0,001**	<0,001**	

* Mann- Withney Test, **Willcoxon Test

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.19. cho thấy:

- Huyết áp tâm thu tại thời điểm D_0 của nhóm “Hạ mỡ NK” là 133,20 ± 9,17mmHg; D_{30} là 124,75 ± 7,93mmHg; D_{60} là 120,82 ± 5,18mmHg. Nhóm Atorvastatin là 133,75 ± 8,67mmHg; D_{30} là 125,42 ± 5,55mmHg; D_{60} là 123,67 ± 4,10mmHg. Sự thay đổi trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Huyết áp tâm trương tại thời điểm D_0 của nhóm “Hạ mỡ NK” là 78,20 ± 9,40mmHg; D_{30} là 70,98 ± 5,07mmHg; D_{60} là: 71,31 ± 3,86mmHg. Tại thời điểm D_0 của nhóm Atorvastatin là 78,00 ± 8,50 mmHg; D_{30} là 72,17 ± 4,82 mmHg; D_{60} là 71,50 ± 3,60mmHg. Sự thay đổi trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Giữa 2 nhóm không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

Bảng 3.20. Sự thay đổi BMI của bệnh nhân sau điều trị.

Thời điểm	Nhóm	nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)	Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)	p_{1-2}
		$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
D_0		23,62±2,32	23,54 ±2,20	>0,05*
D_{30}		23,37±2,19	23,43±2,07	>0,05*
D_{60}		23,22±1,99	23,28±2,02	>0,05*
p_{0-30}		>0,05**	>0,05**	
p_{0-60}		>0,05**	>0,05**	

* Mann- Withney Test, **Willcoxon Test

- Sau 60 ngày điều trị chỉ số BMI của 2 nhóm đều giảm nhẹ so với trước điều trị. Sự thay đổi trước sau điều trị và sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.3.2. Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng sau điều trị theo YHCT:

Bảng 3.21. Sự thay đổi triệu chứng chính theo vấn chẩn sau điều trị

<i>TWLS</i>	<i>nhóm “Hạ mỡ NK”</i> (<i>n=61</i>) (<i>1</i>)			<i>Nhóm Atorvastatin</i> (<i>n=60</i>) (<i>2</i>)			<i>P</i> ₁₋₂ <i>P</i> ₀₋₃₀ <i>P</i> ₀₋₆₀
	<i>D</i> ₀	<i>D</i> ₃₀	<i>D</i> ₆₀	<i>D</i> ₀	<i>D</i> ₃₀	<i>D</i> ₆₀	
Mệt mỏi	40 (65,57)	12 (19,67)	1 (1,64)	41 (68,33)	26 (43,33)	17 (28,33)	>0,05* <0,001** <0,01**
Đau nặng đầu (Đầu thống)	44 (72,13)	6 (9,84)	4 (6,56)	41 (68,33)	23 (38,33)	16 (26,67)	>0,05* <0,001** <0,01**
Đau tức ngực (Tâm quý)	31 (50,82)	12 (19,67)	1 (1,64)	28 (46,67)	26 (43,33)	17 (28,33)	>0,05* <0,001** <0,001**
Buồn nôn, nôn ra đờm rãi	36 (59,02)	13 (21,31)	6 (9,84)	37 (61,67)	21 (35,00)	16 (26,67)	>0,05* <0,001** <0,001**
Chân tay tê bì, nặng nề (Ma mục)	48 (78,69)	11 (18,03)	4 (6,56)	48 (80,00)	23 (38,33)	11 (18,33)	>0,05* <0,001** <0,05**
Huyền vạng (Chóng mặt)	48 (78,69)	11 (18,03)	6 (9,84)	46 (76,67)	26 (43,33)	17 (28,33)	>0,05* <0,001** <0,01**

* *Chi-square Test*, ** *Fisher- Exact Test*

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.21. cho thấy: Sau 30 ngày, 60 ngày điều trị ở cả hai nhóm các triệu chứng chính gồm đau nặng đầu, mệt mỏi, đau tức ngực, chóng mặt, buồn nôn, chân tay tê bì giảm rõ rệt, mức giảm có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$ và 0,01. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

Bảng 3.22. Sự thay đổi triệu chứng phụ theo vấn chẩn sau điều trị giữa hai nhóm

Nhóm <i>TWLS</i>	Nhóm “Hạ mỡ NK” (1) (n- tỷ lệ %)			Nhóm Atorvastatin (2) (n-tỷ lệ %)			P_{1-2} P_{0-30} P_{0-60}
	D_0	D_{30}	D_{60}	D_0	D_{30}	D_{60}	
Thất miên	46 (76,67)	26 (43,33)	17 (28,33)	37 (61,67)	30 (50,00)	11 (18,33)	>0,05* <0,001** <0,001**
Tâm quấy	32 (56,46)	10 (16,39)	7 (11,48)	31 (51,67)	15 (25,0)	2 (3,33)	>0,05* <0,001** <0,05**
Miệng nhạt	39 (63,93)	11 (18,03)	6 (9,84)	41 (68,33)	23 (38,33)	13 (21,67)	>0,05* <0,001** <0,001**
Ăn uống kém	52 (85,25)	13 (21,13)	5 (8,20)	53 (88,33)	27 (45,0)	17 (28,33)	>0,05* <0,001** <0,05**

* Chi-square Test, ** Fisher- Exact Test

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.22. cho thấy: Sau 30 ngày, 60 ngày điều trị ở cả hai nhóm các triệu chứng phụ gồm mất ngủ, hồi hộp đánh trống ngực, miệng nhạt, ăn uống kém giảm rõ rệt, mức giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và $0,01$. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.23. Sự thay đổi triệu chứng chính theo mức độ bệnh

Triệu chứng <i>Nhóm</i>	<i>Nhóm</i>	Nhóm “Hạ mỡ NK” (1) (n- tỷ lệ %)			Nhóm Atorvastatin (2) (n-tỷ lệ %)		
		D_0	D_{30}	D_{60}	D_0	D_{30}	D_{60}
Mệt mỏi	Không (0 điểm)	21 (34,43)	49 (80,33)	60 (98,36)	19 (31,67)	34 (56,67)	49 (81,67)
	Nhẹ (2 điểm)	34 (55,74)	12 (19,67)	1 (1,64)	31 (51,67)	26 (43,33)	11 (18,33)
	Vừa (4 điểm)	6 (9,84)	0 (0)	0 (0)	10 (16,67)	0 (0)	0 (0)

Đau nặng đầu (Đầu thống)	Không (0 điểm)	17 (27,87)	55 (90,16)	57 (93,4)	19 (31,67)	37 (61,67)	44 (73,33)
	Nhẹ (2 điểm)	37 (60,66)	6 (9,84)	4 (6,6)	33 (55,00)	18 (30,00)	13 (21,67)
	Vừa (4 điểm)	7 (11,48)	0 (0)	0 (0)	8 (13,33)	5 (8,33)	3 (5,00)
Tâm quý (Tức ngực)	Không (0 điểm)	30 (49,18)	54 (88,52)	57 (93,44)	32 (53,33)	42 (70,00)	49 (81,67)
	Nhẹ (2 điểm)	29 (47,54)	7 (11,48)	4 (6,56)	27 (45,00)	16 (26,67)	11 (18,33)
	Vừa (4 điểm)	2 (3,28)	0 (0)	0 (0)	1 (1,67)	2 (3,33)	0 (0)
Buồn nôn, nôn ra đờm rãi	Không (0 điểm)	25 (40,98)	48 (78,69)	55 (90,16)	23 (38,33)	39 (65,00)	44 (73,33)
	Nhẹ (2 điểm)	31 (50,82)	13 (21,31)	6 (9,84)	33 (55,00)	19 (31,67)	16 (26,67)
	Vừa (4 điểm)	5 (8,20)	0 (0)	0 (0)	4 (6,67)	2 (3,33)	0 (0)
Chân tay tê bì (Ma mục)	Không (0 điểm)	13 (21,31)	50 (81,97)	57 (93,44)	12 (20,00)	37 (61,67)	49 (81,67)
	Nhẹ (2 điểm)	36 (59,02)	11 (18,03)	4 (6,56)	36 (59,02)	23 (38,33)	11 (18,33)
	Vừa (4 điểm)	12 (19,67)	0 (0)	0 (0)	11 (18,33)	0 (0)	0 (0)
Chóng mặt (Huyền vọng)	Không (0 điểm)	13(21,31)	50 (81,97)	55 (90,16)	14 (23,33)	34 (56,67)	43 (71,67)
	Nhẹ (2 điểm)	42 (68,85)	11 (18,03)	6 (9,84)	41 (68,33)	26 (43,33)	17 (28,33)
	Vừa (4 điểm)	6 (9,84)	0 (0)	0 (0)	5 (8,33)	0 (0)	0 (0)
	P ₀₋₃₀ P ₀₋₆₀	0,001 0,001			0,001 0,001		
	P ₁₋₂	>0,05**					

** Fisher- Exact Test

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.23. cho thấy: Không có bệnh nhân tổn thương mức độ nặng ở cả hai nhóm. Sau 30, 60 ngày điều trị, các triệu chứng chính chuyển độ bệnh từ vừa sang nhẹ và hết triệu chứng ở cả hai nhóm với $p < 0,001$. Mức độ bệnh ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm nhiều hơn so với nhóm Atorvastatin, sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.24. Sự thay đổi triệu chứng phụ theo mức độ bệnh

Triệu chứng		Nhóm	Nhóm “Hạ mỡ NK” (1) (n- tỷ lệ %)			Nhóm Atorvastatin (2) (n-tỷ lệ %)		
			D₀	D₃₀	D₆₀	D₀	D₃₀	D₆₀
Thất miên	Không (0 điểm)		25 (40,98)	46 (75,41)	53 (86,89)	23 (38,33)	30 (50,00)	49 (81,67)
	Nhẹ (1 điểm)		28 (45,90)	15 (24,59)	8 (13,11)	29 (48,33)	29 (48,33)	11 (18,33)
	Vừa (2 điểm)		8 (13,11)	0	0	8 (13,33)	1 (1,67)	0 0,00
Hồi hộp trống ngực	Không (0 điểm)		29 (47,54)	51 (83,61)	54 (88,52)	29 (48,33)	45 (75,00)	58 (96,67)
	Nhẹ (1 điểm)		24 (39,34)	8 (13,11)	7 (11,48)	24 (40,00)	15 (25,00)	2 (3,33)
	Vừa (2 điểm)		6 (9,84)	2 (3,28)	0	3 (5,00)	0	0
Miệng nhạt	Không (0 điểm)		22 (36,07)	50 (81,97)	55 (90,16)	19 (31,67)	37 (61,67)	47 (78,33)
	Nhẹ (1 điểm)		36 (59,02)	11 (18,03)	6 (9,84)	37 (61,67)	22 (36,67)	12 (20,00)
	Vừa (2 điểm)		3 (4,92)	0	0	4 (6,67)	1 (1,67)	1 (1,67)
Ăn kém	Không (0 điểm)		9 (14,75)	48 (78,69)	56 (91,80)	7 (11,67)	33 (55,00)	43 (71,67)
	Nhẹ (1 điểm)		44 (72,13)	13 (21,31)	5 (8,20)	45 (75,00)	27 (45,00)	17 (28,33)
	Vừa (2 điểm)		8 (13,11)	0	0	8 (13,33)	0	0
P ₀₋₃₀			<0,001**			<0,001**		
P ₀₋₆₀			<0,001**			<0,001**		
P ₁₋₂			>0,05**					

** Fisher- Exact Test

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.24. cho thấy: Không có bệnh nhân tổn thương mức độ nặng ở cả hai nhóm. Sau 30, 60 ngày điều trị, các triệu chứng phụ chuyển mức độ bệnh từ vừa sang nhẹ và hết triệu chứng rõ rệt ở cả hai nhóm, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Mức độ bệnh ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm nhiều hơn so với nhóm Atorvastatin, tuy nhiên sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.25. Sự thay đổi triệu chứng theo vọng chẩn

<i>Triệu chứng</i>		<i>Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)</i>			<i>Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)</i>		
		<i>D₀</i>	<i>D₃₀</i>	<i>D₆₀</i>	<i>D₀</i>	<i>D₃₀</i>	<i>D₆₀</i>
Thể trạng	BMI < 25	47 (77,05)	52 (85,25)	52 (85,25)	49 (81,67)	52 (86,67)	54 (90,00)
	25 ≤ BMI < 30	13 (21,31)	8 (13,11)	8 (13,11)	9 (15,00)	6 (10,00)	5 (8,33)
	30 ≤ BMI ≤ 35	1 (1,64)	2 (3,33)	1 (1,64)	2 (3,33)	2 (3,33)	1 (1,67)
Chất lưỡi to bè bệu	Có	55 (90,16)	17 (27,87)	2 (3,28)	35 (58,33)	11 (18,33)	4 (6,67)
	Không	6 (9,84)	44 (72,13)	59 (96,72)	25 (41,67)	49 (81,67)	56 (93,33)
Rêu lưỡi trơn dính nhớt	Có	57 (93,44)	8 (13,11)	1 (1,64)	52 (86,67)	34 (56,67)	9 (15,00)
	Không	4 (6,56)	53 (86,89)	60 (98,36)	8 (13,33)	26 (43,33)	79 (65,29)
<i>P₀₋₃₀</i>		<0,05**			<0,05**		
<i>P₀₋₆₀</i>		<0,05**			<0,05**		
<i>P₁₋₂</i>		>0,05**					

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.25. cho thấy:

- Thể trạng béo trước điều trị (BMI > 25) ở nhóm “Hạ mỡ NK” từ 22,95% giảm xuống còn 13,11%. Nhóm Atorvastatin giảm từ 18,33% xuống còn 10%.

- Chất lưỡi bệu, to bè trước điều trị ở nhóm “Hạ mỡ NK” từ 90,16% giảm xuống còn 27,87% sau 30 ngày điều trị và 3,82% sau 60 ngày điều trị. Nhóm Atorvastatin giảm từ 58,33% xuống còn 18,33% sau 30 ngày điều trị và 6,67% sau 60 ngày điều trị.

- Rêu lưỡi trơn dính nhớt trước điều trị ở nhóm “Hạ mỡ NK” từ 93,44% giảm xuống còn 3,11% sau 30 ngày điều trị và 1,64% sau 60 ngày điều trị. Nhóm Atorvastatin giảm từ 86,67% xuống còn 56,67% sau 30 ngày điều trị và 15% sau 60 ngày điều trị.

Sự thay đổi trước sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ở cả hai nhóm. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.26. Sự thay đổi mạch chứng theo YHCT

<i>Mạch</i> \ <i>Nhóm</i>		<i>Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)</i>			<i>Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)</i>		
		<i>D₀</i>	<i>D₃₀</i>	<i>D₆₀</i>	<i>D₀</i>	<i>D₃₀</i>	<i>D₆₀</i>
<i>Mạch</i>	Huyền hoạt	11 (18,03)	1 (1,64)	0	7 (11,67)	1 (1,67)	0
	Hoạt	50 (81,97)	12 (19,67)	6 (9,84)	46 (76,67)	19 (31,67)	7 (11,67)
	Huyền	0	18 (29,51)	16 (26,23)	7 (11,67)	17 (28,33)	16 (26,67)
	Nhu hoãn	0	30 (49,18)	39 (63,93)	0	23 (38,33)	37 (31,67)
	P ₀₋₃₀	<0,05**			<0,01**		
	P ₀₋₆₀	<0,001**			<0,001**		
	P ₁₋₂	<0,01**					

* *Chi-square Test*, ** *Fisher- Exact Test*

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.26. cho thấy:

- nhóm “Hạ mỡ NK”: Trước điều trị, mạch hoạt là 81,97%, mạch huyền hoạt 18,03%. Sau điều trị 30 ngày, mạch hoạt còn 19,67%, mạch huyền hoạt còn 1,64%. Sau điều trị 60 ngày mạch hoạt còn 9,84%, không còn bệnh nhân có mạch huyền hoạt.

- Nhóm Atorvastatin: Trước điều trị mạch hoạt 76,67%, mạch huyền hoạt là 11,67%. Sau điều trị 30 ngày mạch hoạt còn 31,67%, mạch huyền hoạt còn 1,67%. Sau điều trị 60 ngày mạch hoạt còn 11,67%, không còn bệnh nhân có mạch huyền hoạt.

Sự thay đổi trước, sau điều trị và sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.27. Sự thay đổi điểm trung bình sau điều trị theo Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng Trung - Tân dược - Trung Quốc 2002

<i>Nhóm</i>	<i>Chỉ số</i>	<i>D₀</i>	<i>D₃₀</i>	<i>Tỷ lệ (%) thay đổi</i>	<i>D₆₀</i>	<i>Tỷ lệ (%) thay đổi</i>	<i>P₀₋₃₀</i> <i>P₀₋₆₀</i>
<i>Điểm trung bình các triệu chứng chính</i>							
<i>Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)</i>		9,84±4,09	2,3±2,3	79,40	1,15±1,61	89,34	<0,001** <0,001**
<i>Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)</i>		9,80±4,14	5,2±3,59	49,90	3,07±2,77	71,26	<0,001** <0,001**
<i>Điểm trung bình các triệu chứng phụ</i>							
<i>Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)</i>		3,08±1,79	0,84±1,08	70,25	0,43±0,69	78,52	<0,001** <0,001**
<i>Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)</i>		3,22±1,83	1,62±1,21	43,20	0,73±0,92	76,14	<0,001** <0,001**
<i>Tổng điểm trung bình</i>							
<i>Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)</i>		12,92±5,39	3,13±2,96	79,73	1,57±1,95	89,86	<0,001** <0,001**
<i>Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)</i>		13,02±5,48	6,82±4,22	50,44	3,8±3,11	74,10	<0,001** <0,001**
P₁₋₂		>0,05*	<0,001*		<0,001*		

* TTest độc lập, **TTest ghép cặp

Nhận xét: Bảng 3.27.cho thấy: Điểm trung bình các triệu chứng chính ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm 79,40% sau 30 ngày, tiếp tục giảm 89,34% sau 60 ngày; Nhóm Atorvastatin giảm 40,90% sau 30 ngày, tiếp tục giảm 71,26% sau 60 ngày.

Điểm trung bình các triệu chứng phụ ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm 70,25% sau 30 ngày, tiếp tục giảm 78,52% sau 60 ngày; Nhóm Atorvastatin giảm 43,20% sau 30 ngày, tiếp tục giảm 76,14% sau 60 ngày.

Tổng điểm trung bình ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm 79,73% sau 30 ngày, tiếp tục giảm 89,86% sau 60 ngày; Nhóm Atorvastatin giảm 50,44% sau 30 ngày, tiếp tục giảm 74,10% sau 60 ngày. Mức giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$.

Bảng 3.28. Đánh giá hiệu quả điều trị theo y học cổ truyền

Mức độ	Nhóm	Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)				Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)				P_{1-2(d30)}
		D₃₀		D₆₀		D₃₀		D₆₀		P_{1-2(d60)}
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Tốt ($\geq 95\%$)		16	26,23	27	44,26	1	1,67	10	16,67	0,00*
Khá (70-<95%)		27	44,26	30	49,18	9	15,00	24	40,00	
Hiệu quả TB (30- <70%)		18	29,51	4	6,56	40	66,67	26	43,33	
Không hiệu quả (<30%)		0	0	0	0	10	16,67	0	0	

*Fisher- Exact Test

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.28. cho thấy:

- Sau điều trị 30 ngày tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả tốt ở nhóm “Hạ mỡ NK” là 26,23%, hiệu quả khá 44,26%, hiệu quả trung bình 29,51%; ở nhóm Atorvastatin hiệu quả tốt 1,67%, hiệu quả khá 15%, hiệu quả trung bình 66,67%, không đạt hiệu quả là 16,67%.

- Sau điều trị 60 ngày tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả tốt ở nhóm “Hạ mỡ NK” là 44,26%, hiệu quả khá 49,18%, hiệu quả trung bình 6,46%; ở nhóm Atorvastatin hiệu quả tốt là 16,67%, hiệu quả khá 40%, hiệu quả trung bình 43,33%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.2.3.3. Sự thay đổi các chỉ số cận lâm sàng sau điều trị:

❖ Sự thay đổi các chỉ số Lipid sau điều trị:

Bảng 3.29. Sự thay đổi nồng độ các chỉ số Lipid sau điều trị

Nhóm	Chỉ số	D₀	D₃₀	Tỷ lệ (%) thay đổi	D₆₀	Tỷ lệ (%) thay đổi	P₀₋₃₀ P₀₋₆₀
Nồng độ Cholesterol toàn phần							
Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)		5,95±1,01	4,94±0,87	↓15,38	4,46±0,70	↓23,13	<0,001** <0,001**
Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)		5,83±1,05	4,94±1,00	↓13,80	4,49±0,71	↓20,55	<0,001** <0,001**
Nồng độ Triglyceride							
Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)		2,6±1,32	1,97±0,92	↓16,08	1,82±0,79	↓17,61	<0,001** <0,001**
Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)		2,87±1,33	2,30±1,06	↓12,25	1,82±0,69	↓19,23	<0,001** <0,001**
Nồng độ LDL- C							
Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)		3,55±1,3	2,88±0,93	↓10,23	2,4±0,75	↓21,34	<0,001** <0,001**
Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)		3,3±1,28	2,76±0,83	↓5,97	2,47±0,71	↓11,82	<0,001** <0,001**
Nồng độ HDL-C							
Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)		1,22±0,12	1,17±0,16	↓3,27	1,24±0,17	↑1,91	>0,05** >0,05**
Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)		1,19±0,14	1,18±0,16	↑0,29	1,25±0,19	↑6,21	>0,05** >0,05**
Nồng độ Non- HDL-C							
Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)		4,73±1,01	3,76±0,87	↓18,07	3,22±0,76	↓29,03	<0,001** <0,001**
Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)		4,64±1,04	3,76±1,02	↓16,85	3,24±0,77	↓26,93	<0,001** <0,001**
	p₁₋₂	>0,05*	>0,05*		>0,05*		

* TTest độc lập, **TTest ghép cặp

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.29. cho thấy: Sau 30, 60 ngày điều trị:

TC trung bình ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm lần lượt 15,38%, 23,13% ; nhóm Atorvastatin giảm lần lượt 13,8 %, 20,55%.

Triglycerid trung bình ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm lần lượt 16,08%, 17,61%; nhóm Atorvastatin giảm lần lượt 12,25 %, 19,23%.

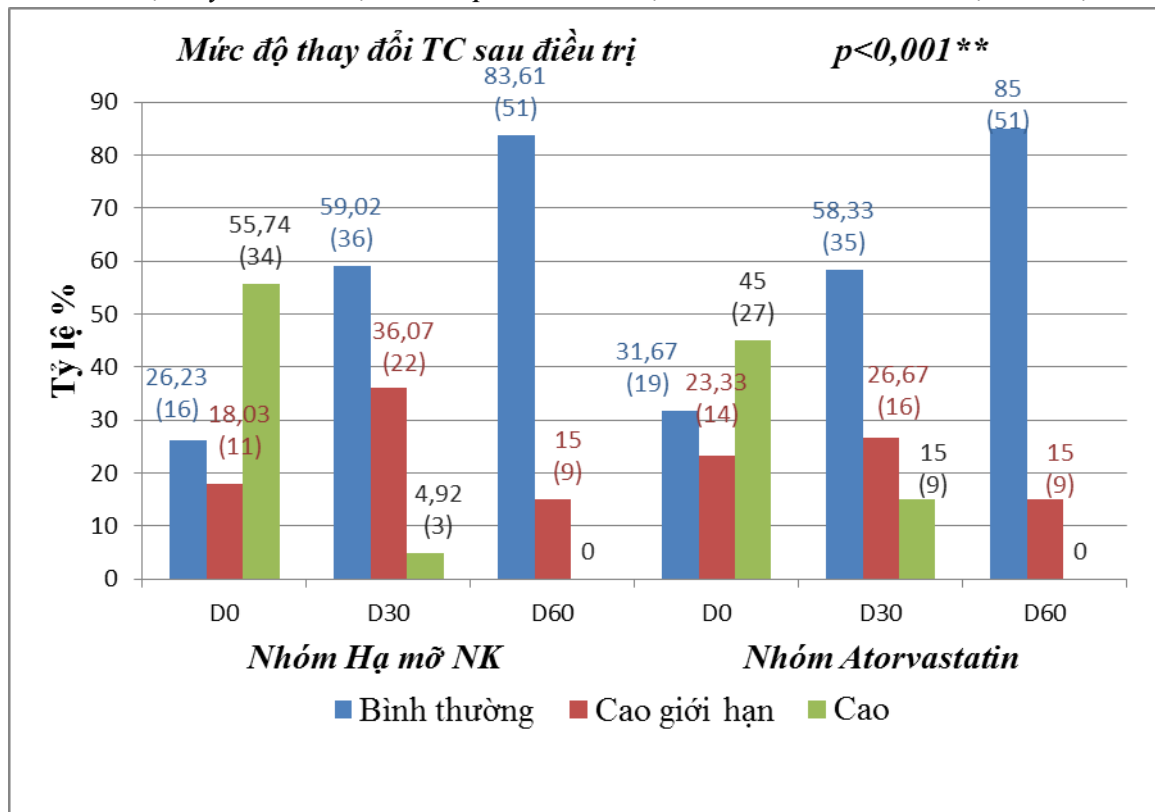
LDL-C trung bình ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm lần lượt 10,23%, 21,34% ; nhóm Atorvastatin giảm lần lượt 5,97 %, 11,82%.

HDL-C trung bình ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm 3,27%, sau 60 ngày tăng 1,91%; nhóm Atorvastatin giảm 0,29%, sau 60 ngày tăng 6,21%.

Non- HDL-C trung bình ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm lần lượt 18,07%, 29,03%, nhóm Atorvastatin giảm lần lượt 16,85%, 26,93%.

Sự thay đổi có ý nghĩa thống kê sau điều trị với $p < 0,001$. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

❖ Sự thay đổi mức độ chỉ số lipid sau điều trị theo NCEP ATP III và Bộ Y tế Việt Nam.



*Chi square Test, ** Fisher- Exact Test

Biểu đồ 3.10. Sự thay đổi mức độ TC sau điều trị

Nhận xét: Từ kết quả biểu đồ 3.10. cho thấy:

Số bệnh nhân có chỉ số Cholesterol tăng cao trước điều trị ở nhóm “Hạ mỡ NK” là 55,74%, sau điều trị 30 ngày giảm còn 4,92%, sau 60 ngày không còn bệnh nhân nào; Ở nhóm Atorvastatin là 45%, sau điều trị 30 ngày còn 15%, sau 60 ngày điều trị không còn bệnh nhân nào. Sự thay đổi trước và sau điều trị ở cả 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.30. Sự thay đổi mức độ TG sau điều trị

Triệu chứng		Nhóm “Hạ mỡ NK”(n=61) (1)			Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)		
		D_0	D_{30}	D_{60}	D_0	D_{30}	D_{60}
TG (mmol/l)	Bình thường $< 1,73$	18 (29,51)	28 (45,90)	35 (57,38)	14 (23,33)	18 (30,00)	29 (48,33)
	Cao giới hạn $1,73 - < 2,30$	9 (14,75)	14 (22,95)	17 (27,87)	6 (10,00)	15 (25,00)	19 (31,67)
	Cao $2,30 - < 5,75$	34 (55,74)	19 (31,15)	9 (14,75)	40 (66,67)	27 (45,00)	12 (20,00)
	Rất cao $\geq 5,75$	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	P_{0-30}	$< 0,001^{**}$			$< 0,001^{**}$		
	P_{0-60}	$< 0,001^{**}$			$< 0,001^{**}$		
	P_{1-2}	$> 0,05^*$					

*Chi square Test, ** Fisher- Exact Test

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.30. cho thấy: Số bệnh nhân có chỉ số Triglyceride tăng cao trước điều trị ở nhóm “Hạ mỡ NK” là 55,74%, sau điều trị 30 ngày giảm còn 31,15%, sau 60 ngày điều trị giảm còn 14,75%. Ở nhóm Atorvastatin trước điều trị là 66,67%, sau điều trị 30 ngày còn 45,%, sau 60 ngày điều trị giảm còn 20%. Sự thay đổi trước và sau điều trị ở cả 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.31. Sự thay đổi mức độ LDL-C sau điều trị

Mức độ		Nhóm	Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61)(1)			Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)		
			D₀	D₃₀	D₆₀	D₀	D₃₀	D₆₀
LDL- C (mmol/l)	Tối ưu < 2,57		18 (29,51)	22 (36,07)	34 (55,74)	21 (35,00)	21 (35,00)	30 (50,00)
	Gần tối ưu 2,57- < 3,34		9 (14,75)	19 (31,05)	22 (36,07)	10 (16,67)	28 (46,67)	23 (38,33)
	Cao giới hạn 3,34- < 4,11		5 (8,20)	14 (22,95)	5 (8,20)	12 (20,00)	7 (11,67)	7 (11,67)
	Cao 4,11- < 4,80		18 (29,51)	6 (9,84)	0 (0)	6 (10,00)	4 (6,67)	0 (0)
	Rất cao ≥ 4,80		11 (18,03)	0 (0)	0 (0)	11 (18,33)	0 (0)	0 (0)
	P₀₋₃₀		<0,001**			<0,001**		
	P₀₋₆₀		<0,001**			<0,001**		
P₁₋₂		>0,05						

*Chi square Test, ** Fisher- Exact Test

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.31. cho thấy: Số bệnh nhân có chỉ số LDL-C tăng rất cao ở nhóm “Hạ mỡ NK” là 18,03%, tăng cao là 29,51%, sau điều trị 30 ngày còn 9,84%, sau 60 ngày điều trị không còn bệnh nhân nào; ở nhóm dùng Atorvastatin là 28,33%, sau điều trị 30 ngày còn 6,67%, sau 60 ngày điều trị không còn bệnh nhân nào. Sự thay đổi trước và sau điều trị ở cả 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.32. Sự thay đổi mức độ HDL-C sau điều trị

Mức độ		Nhóm	Nhóm “Hạ mỡ NK”(n=61)(1)			Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)		
			D₀	D₃₀	D₆₀	D₀	D₃₀	D₆₀
HDL-C (mmol/l)	Thấp < 1,03		3 (4,92)	20 (32,79)	13 (21,31)	11 (18,33)	15 (25,00)	10 (16,67)
	Trung bình 1,03- < 1,54		58 (95,08)	41 (67,21)	48 (78,69)	49 (81,67)	44 (73,33)	50 (83,33)
	Cao ≥ 1,54		0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,67)	0 (0,00)
P₀₋₃₀			<0,001**			<0,001**		
P₀₋₆₀			<0,001**			<0,001**		
P₁₋₂			>0,05					

*Chi square Test, ** Fisher- Exact Test

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.32. cho thấy: Chỉ số HDL-C ở cả hai nhóm đều chủ yếu ở ngưỡng trung bình, sự thay đổi trước và sau điều trị ở cả và sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.33. Sự thay đổi mức độ Non - HDL-C sau điều trị

Mức độ		Nhóm		Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)			Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)		
		D₀	D₃₀	D₆₀	D₀	D₃₀	D₆₀		
Non-HDL-C (mmol/l)	Tối ưu < 3,37	8 (13,11)	24 (39,34)	26 (42,62)	11 (18,33)	17 (28,33)	24 (40,00)		
	Gần tối ưu 3,37- <4,12	10 (16,39)	13 (21,31)	11 (18,03)	9 (15,00)	23 (38,33)	16 (26,67)		
	Cao giới hạn 4,12- <4,9	9 (14,75)	18 (29,51)	24 (39,24)	13 (21,67)	10 (16,67)	20 (33,33)		
	Cao 4,9- <5,7	26 (42,62)	6 (9,84)	0 (0)	19 (31,67)	10 (16,67)	0 (0)		
	Rất cao ≥ 5,7	8 (13,11)	0 (0)	0 (0)	8 (13,33)	0 (0)	0 (0)		
P ₀₋₃₀		<0,001**			<0,001**				
P ₀₋₆₀		<0,001**			<0,001**				
P ₁₋₂		>0,05							

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.33. cho thấy: Số bệnh nhân có chỉ số Non- HDL-C tăng rất cao ở nhóm “Hạ mỡ NK” là 13,11%, tăng cao 55,74%, sau điều trị 30 ngày giảm còn 9,84%, sau 60 ngày điều trị không còn bệnh nhân nào; ở nhóm dùng Atorvastatin tăng rất cao là 13,33%, tăng cao là 31,67%, sau điều trị 30 ngày còn 16,67%, sau 60 ngày điều trị không còn bệnh nhân nào. Sự thay đổi trước và sau điều trị ở cả 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.34. Hiệu quả điều trị chung RLLM trên các chỉ số lipid máu theo YHHĐ

<i>Hiệu quả điều trị</i>	<i>Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)</i>		<i>Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)</i>		<i>P_{1-2(D30)} P_{1-2(D60)}</i>
	<i>D₃₀</i>	<i>D₆₀</i>	<i>D₃₀</i>	<i>D₆₀</i>	
Tốt	3 (4,92)	13 (21,31)	9 (15,00)	13 (21,67)	>0,05*
Khá	32 (52,46)	39 (63,93)	27 (45,00)	36 (60,00)	
Hiệu quả trung bình	15 (24,59)	8 (13,11)	14 (23,33)	10 (16,67)	
Không hiệu quả	10 (16,39)	1 (1,64)	10 (16,67)	1 (1,67)	
Xấu	1 (1,64)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<i>P₃₀₋₆₀</i>	<0,001*		>0,05*		

*Fisher -Exact Test

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.34. cho thấy:

Sau 30 ngày điều trị: Hiệu quả điều trị ở nhóm “Hạ mỡ NK” đạt kết quả tốt 4,92%, khá là 52,46%, trung bình là 24,59%. Không hiệu quả là 16,39%, hiệu quả xấu 1,64%; ở nhóm Atorvastatin đạt kết quả tốt là 15%, khá là 45%, trung bình 23,33%, không hiệu quả 16,67%, không có bệnh nhân nào có hiệu quả xấu. Giữa 2 nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Sau 60 ngày điều trị: Hiệu quả điều trị ở nhóm “Hạ mỡ NK” đạt kết quả tốt 21,31%, khá 63,93%, trung bình 13,11%. Không hiệu quả 1,64%, không có bệnh nhân nào có hiệu quả xấu; Ở nhóm Atorvastatin đạt kết quả tốt 21,67%, khá 60%, trung bình 16,67%. Không hiệu quả 1,67%, không có bệnh nhân nào có hiệu quả xấu. Giữa 2 nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.3.4. Sự thay đổi các chỉ số đánh giá nguy cơ XVĐM.

Bảng 3.35. Tác dụng của viên nang “Hạ mỡ NK” trên chỉ số xơ vữa mạch

Nhóm	Chỉ số	D ₀		D ₃₀		D ₆₀		P ₀₋₃₀ P ₀₋₆₀
		$\bar{X} \pm SD$ (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$ (mmol/L)	Tỷ lệ (%) giảm	$\bar{X} \pm SD$ (mmol/L)	Tỷ lệ (%) giảm		
(CT- HDL - C) / HDL - C (AI)								
Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61)(1)		3,91±0,95	3,27±0,86	13,43	2,69±0,84	27,57		<0,001**
Nhóm Atorvastatin (n=60)(2)		3,94±1,06	3,27±1,04	13,31	2,69±0,88	28,18		<0,001**
Tỷ số TC/HDL-C (CRI)								
Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61)(1)		4,91±0,95	4,27±0,86	11,06	3,69±0,84	22,39		<0,001**
Nhóm Atorvastatin (n=60)(2)		4,94±1,06	4,7±1,04	11,04	3,69±0,88	22,81		<0,001**
Log(TG/HDL-C) (AIP)								
Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61)(1)		0,27±0,23	0,19±0,19	40,52	0,14±0,19	52,95		<0,001**
Nhóm Atorvastatin (n=60)(2)		0,33±0,27	0,25±0,24	32,97	0,14±0,20	74,99		<0,001**
p ₁₋₂		>0,05*	>0,05*		>0,05*			

* TTest độc lập, **TTest ghép cặp

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.35. cho thấy:

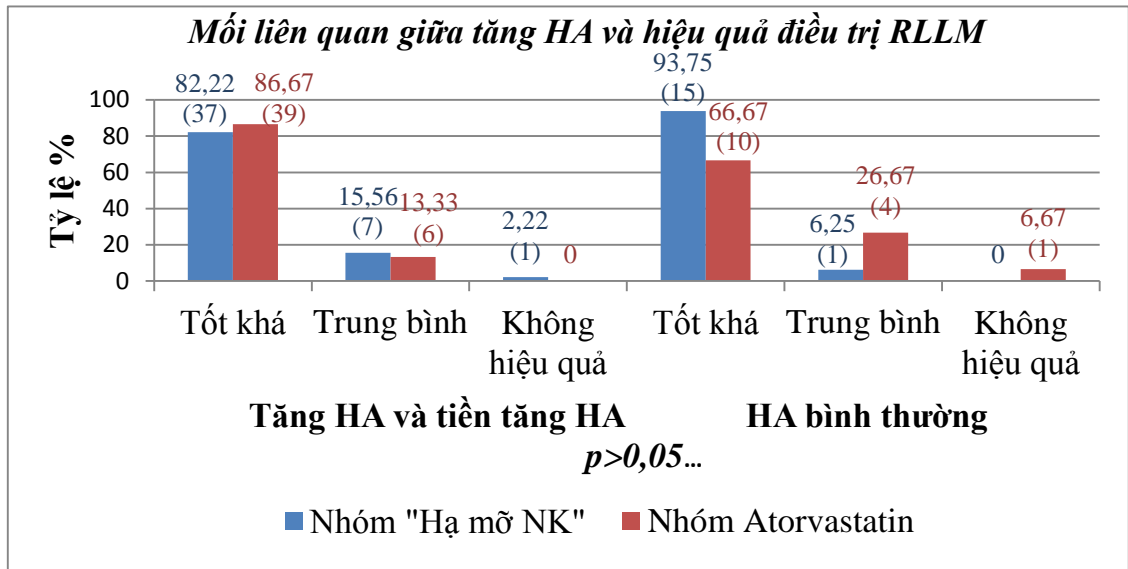
- Chỉ số xơ vữa mạch Atherogenic Index (AI): ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm 13,43% sau 30 ngày, tiếp tục giảm 27,57% sau 60 ngày; nhóm Atorvastatin giảm 13,31% sau 30 ngày, tiếp tục giảm 28,18% sau 60 ngày.

- Chỉ số nguy cơ mạch vành Coronary Risk Index (CRI): ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm 11,06% sau 30 ngày, tiếp tục giảm 22,39% sau 60 ngày; ở nhóm Atorvastatin giảm 11,04% sau 30 ngày, tiếp tục giảm 22,81% sau 60 ngày.

- Chỉ số xơ vữa huyết tương Atherogenic Index Plasm (AIP): ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm 40,52% sau 30 ngày, tiếp tục giảm 52,95% sau 60 ngày; ở nhóm Atorvastatin giảm 32,97% sau 30 ngày, tiếp tục giảm 74,99% sau 60 ngày.

Sự thay đổi sau điều trị có ý nghĩa thống kê ở cả hai nhóm với p<0,001. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

3.2.3.4. Mối liên quan giữa tăng huyết áp và hiệu quả điều trị RLLM



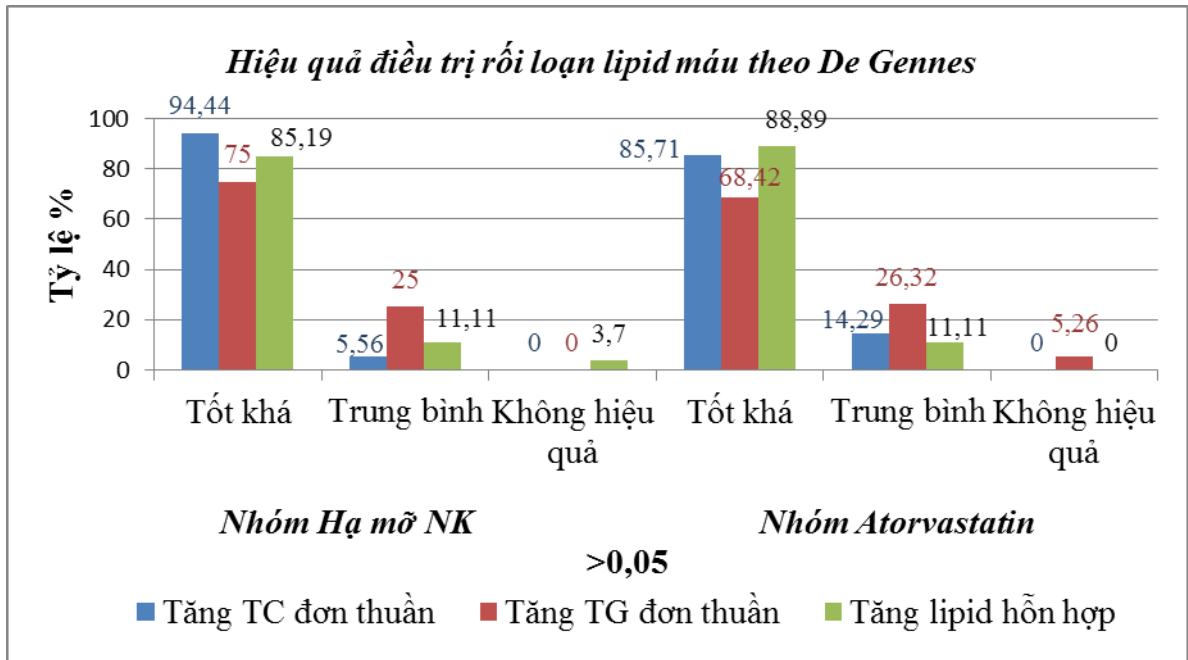
Biểu đồ 3.11. Mối liên quan giữa tăng HA và hiệu quả điều trị RLLM

Nhận xét: Từ kết quả biểu đồ 3.11. cho thấy: Sau 60 ngày điều trị:

Bệnh nhân tăng huyết áp và tiền THA ở nhóm “Hạ mỡ NK” đạt hiệu quả tốt và khá là 82,22%; hiệu quả TB là 15,56%; không hiệu quả là 2,22%; Ở nhóm Atorvastatin đạt hiệu quả tốt và khá là 86,67%; hiệu quả TB là 13,33%; không có bệnh nhân không đạt hiệu quả.

Đối tượng không tăng huyết áp ở nhóm “Hạ mỡ NK” đạt hiệu quả tốt và khá là 93,75%; hiệu quả TB là 6,25%; ở nhóm Atorvastatin đạt hiệu quả tốt và khá là 66,67%; hiệu quả TB là 26,67% không hiệu quả là 6,67%.

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



Biểu đồ 3.12. Hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu theo De Gennes

Nhận xét: Từ kết quả biểu đồ 3.12. về đánh giá hiệu quả theo De Gennes cho thấy: Bệnh nhân tăng TC máu đơn thuần ở nhóm “Hạ mỡ NK” đạt hiệu quả tốt và khá là 94,44%; hiệu quả TB là 5,56%; không có bệnh nhân nào không hiệu quả; ở nhóm Atorvastatin đạt hiệu quả tốt và khá là 85,71%; hiệu quả TB là 14,29%.

Bệnh nhân tăng Triglyceride đơn thuần ở nhóm “Hạ mỡ NK” đạt hiệu quả tốt và khá là 75%; hiệu quả TB là 25%; không có bệnh nhân nào không hiệu quả; ở nhóm Atorvastatin đạt hiệu quả tốt và khá là 68,42%; hiệu quả TB là 26,32%; không hiệu quả là 5,26%.

Bệnh nhân tăng lipid máu hỗn hợp ở nhóm “Hạ mỡ NK” đạt hiệu quả tốt và khá là 85,19%; hiệu quả TB là 11,11%; không hiệu quả là 3,7%; Ở nhóm Atorvastatin đạt hiệu quả tốt và khá là 88,89%; hiệu quả TB là 11,11%.

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

3.2.4. Đánh giá tác dụng không mong muốn

3.2.4.1. Đánh giá tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Bảng 3.36. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Triệu chứng	Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)		Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)		Tổng (n = 121)	
	n	%	n	%	n	%
Đầy bụng	0	0	1	1,67	1	0,83
Rối loạn tiêu hóa	1	1,64	1	1,67	2	1,65
Mẩn ngứa	0	0	0	0	0	0
Đau cơ	0	0	0	0	0	0
Triệu chứng khác	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.36. cho thấy: Sau 60 ngày điều trị, có 02 bệnh nhân bị rối loạn tiêu hóa ở mỗi nhóm. 01 bệnh nhân đầy bụng ở nhóm dùng Atorvastatin. Ngoài ra, chưa quan sát thấy tác dụng không mong muốn nào khác.

3.2.4.2. Đánh giá tác dụng không mong muốn trên một số chỉ số cận lâm sàng

Bảng 3.37. Sự thay đổi các chỉ số huyết học sau điều trị

Nhóm Chỉ số	Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)			Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)			P ₁₋₂
	D ₀	D ₃₀	D ₆₀	D ₀	D ₃₀	D ₆₀	
HC	4,65±0,42	4,64±0,37	4,67±0,46	4,66±0,46	4,64±0,39	4,60±0,52	>0,05*
Hb	13,90±1,61	13,8±1,30	16,17±15,9	13,90±1,35	14,09±1,32	14,3±1,42	
Hct	0,4±0,04	0,41±0,03	0,42±0,03	0,4±0,04	0,42±0,03	0,42±0,05	
BC	6,68±1,41	6,75±1,59	7,29±1,65	6,86±1,43	6,79±1,36	7,32±1,84	
Neu	54,8±8,81	54,43±8,23	56,46±8,15	53,09±11,52	54,44±8,5	58,26±7,84	
Lym	36,12±8,77	36,89±7,67	35,2±7,88	37,35±11,54	36,38±8,56	34,94±8,54	
TC	239,48±36,04	236,11±39,53	232,25±44,8	230,59±54,69	231,86±52,32	237,03±49,37	
p ₀₋₃₀	>0,05**			>0,05**			
p ₀₋₆₀	>0,05**			>0,05**			

* TTest độc lập, **TTest ghép cặp

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.37. cho thấy: Chỉ số huyết học trước và sau điều trị, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Bảng 3.38. Sự thay đổi các chỉ số đánh giá chức năng gan, thận sau điều trị

Nhóm Chỉ số	Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)			Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)			P₁₋₂
	D₀	D₃₀	D₆₀	D₀	D₃₀	D₆₀	
Ure (mmol/l)	5,53±1,30	5,79±1,18	5,16±0,93	5,16±1,22	5,45±1,14	5,27±0,99	>0,05*
Creatinin (mmol/l)	80,12±13,69	84,68±11,91	79,01±13,07	81,62±14,4	84,46±11,77	82,3±12,84	>0,05*
Glucose (mmol/l)	5,19±0,84	5,03±0,58	5,21±0,5	5,71±1,57	5,43±1,07	5,56±1,0	>0,05*
P ₀₋₃₀	>0,05**			>0,05**			
P ₀₋₆₀	>0,05**			>0,05**			
AST (U/l)	30,06±12,5	32,35±13,28	23,27±10,07	27,18±8,54	29,9±12,82	24,35±15,33	>0,05*
ALT (U/l)	28,66±16,54	23,87±10,51	23,73±20,58	25,51±12,44	24,19±10,49	23,5±20,03	>0,05*
P ₀₋₃₀	>0,05**			>0,05**			
P ₀₋₆₀	<0,001**			<0,001**			

* *Mann- Withney Test*, ***Willcoxon Test*

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.38. cho thấy: Các chỉ số Ure, Creatinin, Glucose trước và sau điều trị sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) ở cả hai nhóm. Chỉ số AST, ALT sau điều trị 60 ngày giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ ở cả hai nhóm.

Chương 4

BÀN LUẬN

Rối loạn lipid máu là một trong những nguy cơ hàng đầu gây các bệnh lý về tim mạch. Theo thống kê của WHO, hàng năm có khoảng 17,9 triệu người tử vong do bệnh lý tim mạch. Tại Việt Nam trong năm 2016, tử vong mỗi năm do các bệnh tim mạch chiếm 31% trong số tử vong do các bệnh không lây nhiễm. Bệnh tim mạch, đột quỵ đang có xu hướng gia tăng và trở thành nguyên nhân gây tử vong trong số các bệnh không lây nhiễm trên toàn thế giới [91],[97]. RLLM nếu được kiểm soát, tư vấn và điều trị kịp thời bằng chế độ ăn uống, luyện tập hợp lý và chế độ dùng thuốc, sẽ giảm nguy cơ mắc bệnh và giảm được các nguy cơ cũng như biến cố tim mạch. YHHĐ đã có nhiều khuyến cáo về chế độ ăn uống, luyện tập và có nhiều loại thuốc điều trị RLLM có hiệu quả điều trị ở các mức độ khác nhau nhưng lại có các tác dụng phụ như tăng men gan, đau cơ, rối loạn tiêu hóa...YHCT cũng đã có các nghiên cứu về các loại thảo dược có tác dụng điều trị RLLM nhưng chưa nhiều, do vậy việc nghiên cứu tìm ra một sản phẩm thuốc YHCT có tác dụng điều trị và an toàn cho người bệnh là một hướng đi mang tính khả quan.

4.1. Sự lựa chọn viên nang “Hạ mỡ NK” và thuốc đối chứng điều trị hội chứng RLLM.

4.1.1. Sự lựa chọn viên nang “Hạ mỡ HK”

Viên nang “Hạ mỡ NK” được sản xuất từ bài thuốc Nam điều trị chứng đàm thấp của cổ lương y Nguyễn Kiều có tác dụng: Hành khí, thanh nhiệt, hóa thấp, trừ đàm. Viên nang “Hạ mỡ NK” đã góp phần hiện đại hóa thuốc YHCT, mang lại sự thuận tiện cho người bệnh trong quá trình sử dụng. Viên nang “Hạ mỡ NK” đã được nghiên cứu bào chế tại Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam, phối hợp với Viện Dược liệu trung ương trên cơ sở xây dựng công thức dưới tác dụng của các hoạt chất có sẵn trong dược liệu có tác dụng hạ Lipid máu, giảm khối lượng thuốc uống trong ngày.

Công thức viên nang “Hạ mỡ NK” dựa trên bài thuốc gốc và nghiên cứu phân tích các thành phần hoạt chất chính của các vị thuốc có trong bài thuốc. Các thành phần hoạt chất chính bao gồm: Hesperidine; Saponin; Polysaccharide; Anthranoide; Rutin và Flavonoid (Quercetin) (bảng 2.9). Hesperidin có ở lớp vỏ cùi dưới dạng kết

ting của Trần bì có tác dụng cải thiện các dấu hiệu về bệnh tim, tăng cường lưu thông trung gian dòng chảy của mạch máu. Saponin có trong ngưi tất, đã được chứng minh làm giảm nồng độ cholesterol có trong huyết tương ở chuột, thỏ và khỉ. Cơ chế của saponin trong việc giảm mỡ máu là do các loại axit mật được hấp thụ bởi saponin. Nhờ đó, làm giảm bài tiết axit mật qua phân, sau đó được thay thế bằng sự tăng chuyển cholesterol thành axit mật của gan. Bên cạnh đó, saponin còn tương tác trực tiếp với cholesterol để tạo thành phức hợp cholesterol – saponin, từ đó ức chế sự hấp thụ cholesterol từ ruột non. Saponin có tác dụng bảo vệ gan chống lại các tác nhân gây tổn thương gan. Cơ chế bảo vệ gan của saponin có thể là do ức chế sự hoạt hóa chất gây độc cho gan và tăng cường chức năng bảo vệ cơ thể [50],[51].

Rutin là một loại flavonoid thuộc nhóm flavon được tìm thấy ở nhiều nhất ở hoa hòe có nhiều tác dụng nổi bật, mang lại nhiều lợi ích đối với sức khỏe của con người. Có tác dụng giảm hoại tử tim và ức chế hoạt động của các enzyme aldolase, reductase; đóng vai trò như một chất chống oxy hóa, ức chế sự tích lũy lipid và tăng hoạt tính protein kinase, ức chế sự phá hủy của adrenalin, làm tăng sức chịu đựng của mao mạch, do đó làm bền vững mạch máu. Trong y dược học, rutin được dùng để phòng chống những biến cố của xơ vữa động mạch [67],[68].

Anthranonid có nhiều trong Thảo quyết minh, có tác dụng hạ cholesterol máu theo cơ chế ức chế tổng hợp cholesterol; tác dụng hạ huyết áp bằng cách ức chế các kênh canxi do thụ thể kiểm soát trên các mạch và điều hòa bài tiết acid nitric và oxid synthase cảm ứng; cải thiện hiệu quả chức năng cơ tim, giảm nhồi máu cơ tim và tổn thương do tái máu ở động vật mắc bệnh tiểu đường [65],[81].

Polysaccharid được tìm thấy trong Rễ cỏ tranh, có tác dụng ngăn chặn quá trình oxy hóa của lipid giúp bảo vệ các tế bào và làm chậm quá trình lão hóa đồng thời các Polysaccharid còn giúp tăng cường tổng hợp DNA trong tế bào hạt nhân, tăng số lượng các tế bào phân chia làm chặn lão hóa [65],[81].

Quercetin được tìm thấy trong Trần bì, Hòe hoa có khả năng chống oxy hóa mạnh, tăng cường sự lưu thông máu, có khả năng loại trừ các cholesterol xấu nên Quercetin tốt cho hệ tuần hoàn giúp tăng cường sức khỏe tim mạch. Tình trạng tăng huyết áp có thể được kiểm soát ở mức ổn định, giúp chống lão hóa, làm vững bền thành mạch, giảm nguy cơ các biến cố tim mạch [65],[81].

Viên nang “Hạ mỡ NK” được kiểm nghiệm tại Trung tâm kiểm thuốc, mỹ phẩm và thực phẩm Hà Nội kiểm nghiệm đạt yêu cầu chất lượng theo tiêu chuẩn cơ sở.

Liều dự kiến dùng trên người của viên nang “Hạ mỡ NK” là 4 viên/ngày, mỗi viên có trọng lượng trung bình 550mg, tương đương 525mg cao khô dược liệu. Sau khi tiến hành nghiên cứu thực nghiệm trên chuột và thỏ và tác dụng hạ lipid máu trên thực nghiệm, nhóm nghiên cứu nhận thấy liều sử dụng có hiệu quả hạ lipid máu trên thực nghiệm ở liều cao và viên nang “Hạ mỡ NK” không gây độc tính cấp, bán trường diễn trên động vật thí nghiệm. Nhóm nghiên cứu đã tính toán và điều chỉnh liều lâm sàng dự kiến từ 4 viên lên 6 viên/ ngày chia 2 lần, uống sáng chiều sau ăn cho nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng.

4.1.2. Sự lựa chọn atorvastatin là thuốc đối chứng

Atorvastatin là thuốc thuộc nhóm statin, có tác dụng điều trị RLLM trên lâm sàng trên tất cả các chỉ số lipid máu. Ngoài ra, Statin đã được chứng minh có tác dụng ngăn ngừa sự hình thành và ổn định mảng xơ vữa với một số cơ chế rõ ràng: cơ chế chống viêm với cải thiện chức năng nội mạc mạch làm tăng giải phóng NO, giảm sự kết dính bạch cầu, ức chế giải phóng CRP (C-reactive protein, protein phản ứng C); cơ chế chống oxy hóa với ức chế hoạt động của NAD(P)H oxidase, giảm sự hình thành của các superoxid, đồng thời giảm sự hình thành các LDL bị oxy hóa; một số cơ chế khác như tăng tổng hợp collagen, ức chế sự giải phóng các metalloproteinase – enzym tiêu protein – bởi các đại thực bào được hoạt hóa giúp phòng ngừa các biến cố tim mạch[7],[29],[34].

Atorvastatin liều 10mg/ ngày là liều trung bình để hạ Lipid máu được sử dụng an toàn trên lâm sàng, tác dụng hạ lipid máu của nhóm statin theo các khuyến cáo của hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của hiệp hội Tim mạch Việt Nam có hiệu quả giảm LDL 18-55%; tăng HDL 5-15% và giảm TG 7-30%, là thuốc đang được khuyến cáo sử dụng và có tác dụng dự phòng các biến cố tim mạch [28],[34]. Các thành phần hoạt chất chính trong viên nang “Hạ mỡ NK” bao gồm: Hesperidine; Saponin; Polysaccharide; Anthranoide; Rutin và Flavonoid (Quercetin) (bảng 2.9). Các thành phần hóa học này có tác dụng điều trị gần giống với nhóm Statin. Và Atorvastatin được áp dụng nghiên cứu trên nhiều mô hình nghiên cứu trước đó tại Việt Nam và trên thế giới như: Các nghiên cứu của Đỗ Quốc Hương (2016) [71], Tạ Thu Thủy (2016)[70], Nassiri (2009) [88], Millar (2005) [87], Nguyễn Thị Ngọc Châu (2017) [73], Đỗ Linh Quyên (2019) [75], Phạm Thanh Tùng[76]...Đó là cơ sở để nhóm nghiên cứu đã lựa chọn Statin (Atorvastatin) làm thuốc đối chứng.

4.2. Bàn luận về kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm

4.2.1. Đánh giá độc tính cấp, độc tính bán trường diễn

Các thuốc có nguồn gốc từ thực vật và động vật đã và đang được sử dụng rộng rãi trên thế giới để hỗ trợ điều trị bệnh và duy trì sức khỏe. Tại các nước đang phát triển việc sử dụng các thuốc YHCT được coi là một phương pháp trị liệu được áp dụng phổ biến. Các thuốc hóa dược tổng hợp khi sử dụng có thể gặp nhiều tác dụng không mong muốn nên xu hướng tìm đến các thuốc YHCT ngày càng nhiều. Nếu như trước đây việc sử dụng các dược liệu theo kinh nghiệm dân gian được xem là an toàn, không có phản ứng bất lợi, thì hiện nay người ta bắt đầu chỉ ra được các tác dụng bất lợi của nhiều dược liệu khi sử dụng đơn độc hay phối hợp. Vì vậy việc nghiên cứu độc tính là một bước rất quan trọng trước khi sử dụng trên lâm sàng. Độc tính của thuốc được biểu hiện bằng tác dụng không mong muốn, có hại cho cơ thể. Độc tính của thuốc có thể nhẹ như mẫn ngứa, rối loạn tiêu hóa, vận động... nhưng cũng có thể rất nặng, thậm chí gây tử vong. Để một thuốc có thể được sử dụng, trước hết cần phải nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn trên động vật [84], [85]. Trong nghiên cứu này, nhóm nghiên cứu đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nang cứng “Hạ mỡ NK” trên động vật thực nghiệm.

4.2.1.1. Độc tính cấp:

Độc tính cấp là độc tính xảy ra sau khi dùng thuốc một lần hoặc vài lần trong ngày [84]. Đánh giá độc tính cấp nhằm cung cấp thông tin cho việc xếp loại mức độ độc của thuốc, dự đoán triệu chứng và dự phòng biện pháp điều trị, bên cạnh đó là cơ sở thiết lập mức liều cho các nghiên cứu độc tính, nghiên cứu tác dụng tiếp theo. Đánh giá độc tính cấp cần quan tâm đến các chỉ số: liều an toàn, liều dung nạp tối đa, liều gây ra độc tính có thể quan sát được, liều thấp nhất gây chết động vật nếu có, liều LD₅₀ (liều gây chết 50% số động vật thực nghiệm), những triệu chứng ngộ độc điển hình có thể quan sát trên động vật thực nghiệm [85],[86]. Loài động vật thường được sử dụng trong nghiên cứu độc tính cấp là loài gặm nhấm, có thể lựa chọn chuột cống trắng hoặc chuột nhắt [85], [86].

Bảng 3.1. cho thấy: Lô chuột đã uống đến liều 0,25 ml/10g/lần, 3 lần/24 giờ tương ứng với 17,85 gam Hạ mỡ NK/kg. Theo dõi chuột trong 72 giờ đầu sau uống và tình trạng chung của chuột trong 7 ngày sau khi uống thuốc. Kết quả quan sát

cho thấy, tất cả chuột trong các lô không có hiện tượng gì đặc biệt, ăn uống, vận động bình thường, phân khô, không có chuột nào chết trong 72 giờ sau uống thuốc. 07 ngày sau khi uống “Hạ mỡ NK”, tất cả chuột đều sống và không thấy gì bất thường ở tất cả các lô. Vì không có chuột chết ở lô nào nên chưa xác định được LD_{50} của “Hạ mỡ NK” theo đường uống bằng phương pháp Litchfield – Wilcoxon [86]. Như vậy, chuột nhắt trắng đã uống “Hạ mỡ NK” ở liều tối đa 75ml/kg tương ứng với 17,85 gam/kg không có biểu hiện độc tính cấp, không thấy biểu hiện gì bất thường sau 1 tuần kể từ ngày uống “Hạ mỡ NK” lần đầu. Giá trị LD_{50} của “Hạ mỡ NK” được ước tính lớn hơn 17,85 g/kg thể trọng- liều gấp 35,41 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng không có độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống (Tính người lớn trưởng thành 50 kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12, liều tối đa 2,1 gam “Hạ mỡ NK”/ngày/người). Với giá trị LD_{50} này, “Hạ mỡ NK” có thể được phân loại vào nhóm thuốc không có độc tính [84],[85],[98],[99].

4.2.1.2. Độc tính bán trường diễn:

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn là nghiên cứu được thực hiện bằng cách cho động vật thí nghiệm uống thuốc thử hàng ngày liên tục trong một thời gian nhất định. Mục đích của thử độc tính dài ngày là xác định khả năng dung nạp của động vật thí nghiệm khi dùng mẫu thử nhiều lần. Đối tượng nghiên cứu của độc tính bán trường diễn thường là thỏ, chuột cống trắng hoặc cả hai loài [83]. Theo hướng dẫn của Bộ Y tế, trường hợp mẫu thử không thể hiện độc tính cấp hoặc rất ít độc có thể thử độc tính dài ngày trên một loài động vật (gặm nhấm) [86]. Căn cứ vào kết quả của nghiên cứu độc tính cấp, “Hạ mỡ NK” được phân loại vào nhóm thuốc không có độc tính. Nhóm nghiên cứu lựa chọn đối tượng nghiên cứu là chuột cống trắng, một loài này dễ nuôi và các chỉ số nghiên cứu tương đối ổn định. Theo hướng dẫn của WHO và BHYT về đánh giá tính an toàn của thuốc có nguồn gốc thảo dược, thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn phụ thuộc vào thời gian dự kiến dùng thuốc trên người [86],[98]. “Hạ mỡ NK” được dự kiến dùng trên người là 4- 8 tuần. Nhóm nghiên cứu tiến hành đánh giá độc tính bán trường diễn của “Hạ mỡ NK” trên chuột cống trắng trong thời gian 12 tuần, với 2 mức liều: 0,25g cao khô dược liệu/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dự kiến trên người, tính theo hệ số ngoại suy 6) và liều cao

gấp 3 lần liều trên (0,75g cao khô dược liệu/kg/ngày). Đánh giá độc tính bán trường diễn của một thuốc y học cổ truyền nên kiểm tra càng nhiều chỉ số càng tốt. Các chỉ tiêu để đánh giá độc tính bán trường diễn bao gồm: tình trạng chung và thay đổi trọng lượng, các chỉ số huyết học, các chỉ số sinh hoá đánh giá chức năng gan, thận và đặc điểm giải phẫu bệnh [86]. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của “Hạ mỡ NK” sau 12 tuần trên chuột cống trắng cho thấy:

❖ Ảnh hưởng của “Hạ mỡ NK” đến tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột.

Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của động vật thực nghiệm là chỉ số bắt buộc phải theo dõi định kỳ khi tiến hành nghiên cứu độc tính bán trường diễn. Thông số này phản ánh tình trạng sức khỏe của động vật trong suốt thời gian uống “Hạ mỡ NK”. Theo dõi trong suốt thời gian nghiên cứu, chuột ở cả 3 lô (lô chứng sinh học và 2 lô trị) đều ăn uống, hoạt động bình thường, mắt sáng, lông mượt, phân khô. Bên cạnh khả năng tiêu thụ thức ăn, nước uống, phân, nước tiểu thì sự thay đổi cân nặng đóng vai trò như một dấu hiệu nhận biết tình trạng sức khỏe của động vật thí nghiệm. Kết quả từ biểu đồ 3.1 cho thấy: Sau 12 tuần uống “Hạ mỡ NK”, trọng lượng chuột ở cả 3 lô đều tăng so với trước khi nghiên cứu. Trọng lượng chuột cống trắng các lô dùng “Hạ mỡ NK” có mức độ gia tăng ít hơn so với lô chứng sinh học, đây cũng là một khía cạnh mong muốn được đánh giá trên lâm sàng về tác dụng giảm cân nặng trên bệnh nhân rối loạn lipid máu có thừa cân hoặc béo phì. Tuy nhiên mức độ gia tăng trọng lượng chuột giữa các lô nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy, “Hạ mỡ NK” ở 2 mức liều 0,25g/kg/ngày và 0,75g/kg/ngày đều không làm ảnh hưởng xấu tới tình trạng chung và mức độ thay đổi thể trọng của chuột khi uống “Hạ mỡ NK” liên tục trong 12 tuần.

❖ Ảnh hưởng của “Hạ mỡ NK” đến hệ thống tạo máu.

Hệ thống tạo máu là một trong số cơ quan đích nhạy cảm nhất với các hợp chất có độc tính và đồng thời cũng là chỉ số quan trọng phản ánh tình trạng sinh lý và bệnh lý ở người và động vật [86]. Máu là một trong các tổ chức quan trọng vì máu liên quan mật thiết với mọi cơ quan, bộ phận trong cơ thể. Về mặt bệnh lý, máu chịu ảnh hưởng của tất cả các tổ chức, đồng thời cũng bị ảnh hưởng và phản ánh tình trạng của chính cơ quan tạo máu. Để đánh giá ảnh hưởng của “Hạ mỡ NK” đến chức năng tạo

máu, nhóm nghiên cứu tiến hành xác định số lượng hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu trong máu chuột cống trắng.

Kết quả nghiên cứu bảng 3.2. và 3.3 cho thấy: sự thay đổi số lượng hồng cầu, nồng độ hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu tại các thời điểm sau uống “Hạ mỡ NK” 4, 8, 12 tuần không có sự khác biệt giữa 2 lô dùng “Hạ mỡ NK” liều 0,25g/kg/ngày và 0,75g/kg/ngày so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ($p > 0,05$).

Như vậy, “Hạ mỡ NK” ở 2 mức liều là 0,25 g/kg/ngày và 0,75g/kg/ngày không gây ảnh hưởng xấu đến cơ quan tạo máu của chuột cống trắng.

❖ Ảnh hưởng của “Hạ mỡ NK” đến mức độ tổn thương tế bào gan và chức năng gan.

Trong cơ thể gan là cơ quan đảm nhận nhiều chức năng rất quan trọng, phức tạp. Gan còn là nơi thuốc được chuyển hóa và thải trừ. Khi đưa thuốc vào cơ thể, thuốc có thể gây độc cho gan, làm tổn thương gan, ảnh hưởng đến chức năng gan. Vì vậy, nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đến chức năng gan là rất cần thiết khi đánh giá độc tính của thuốc.

Kết quả bảng 3.4. cho thấy hoạt độ AST và ALT trong máu chuột ở lô uống “Hạ mỡ NK” liều 0,25 g/kg/ngày không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử 4, 8, 12 tuần ($p > 0,05$); ở lô uống “Hạ mỡ NK” liều 0,75 g/kg/ngày tại thời điểm sau 8 tuần, hoạt độ ALT trong máu chuột tăng có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p < 0,001$), song sau 12 tuần nghiên cứu, hoạt độ ALT không có sự khác biệt so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$). Do vậy, “Hạ mỡ NK” ở 2 mức liều đã dùng không gây tổn thương tế bào gan của chuột. Kết quả này cũng tương ứng với những qua sát đại thể và vi thể gan chuột ở tất cả các lô. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, quan sát đại thể gan chuột cống ở các lô đều có kích thước màu sắc và mật độ trong giới hạn bình thường. Hình ảnh vi thể lô chứng và 2 lô trị đều không có sự khác biệt, cụ thể là không có sự đảo lộn cấu trúc gan, không có xơ hóa, không có xâm nhập viêm (phụ lục 12).

Gan là cơ quan có nhiều chức năng quan trọng trong tổng hợp, chuyển hóa các chất trong cơ thể như: protid, lipid, tạo mật,....

Với quá trình chuyển hóa protein, gan tổng hợp phần lớn protein trong huyết thanh (albumin, globulin, yếu tố đông máu...) Albumin là thành phần protein quan trọng của cơ thể. Albumin chỉ được tổng hợp ở gan. Một trong những nguyên nhân gây giảm albumin trong máu là suy giảm chức năng gan. Định lượng nồng độ albumin huyết thanh giúp đánh giá chức năng tổng hợp protein của gan [100],[101].

Bilirubin (sắc tố mật) là sản phẩm giáng hóa của hemoglobin. Bilirubin có 2 loại: bilirubin trực tiếp và gián tiếp. Gan tham gia vào quá trình liên hợp bilirubin gián tiếp thành bilirubin trực tiếp để đổ vào đường dẫn mật. Vì vậy, định lượng bilirubin toàn phần trong máu có thể đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến chức năng chuyển hóa và bài xuất mật của gan [100],[101].

Gan còn có chức năng tổng hợp và chuyển hóa lipid. Cholesterol là một trong những thành phần lipid chính trong hệ thống tuần hoàn được gan tổng hợp. Vì vậy, định lượng cholesterol trong máu có thể phản ánh ảnh hưởng của thuốc đến chức năng tổng hợp lipid của gan [100],[101].

Kết quả nghiên cứu bảng 3.5. cho thấy sau 12 tuần uống “Hạ mỡ NK” ở cả hai mức liều 0,25g/kg/ngày và 0,75g/kg/ngày, nồng độ bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol trong máu chuột ở cả 2 lô trị đều không có sự khác biệt so với trước nghiên cứu và so với lô chứng tại cùng một thời điểm nghiên cứu ($p > 0,05$). Điều này cho thấy “Hạ mỡ NK” không làm ảnh hưởng đến chức năng gan ở cả 2 mức liều đã dùng.

Như chúng ta đã biết, trong các thuốc hóa dược dùng để điều trị RLLM hiện nay, hai nhóm thuốc được dùng phổ biến là statin và dẫn xuất acid fibrin, cả 2 nhóm này đều có tác dụng không mong muốn đáng lưu ý là độc tính trên gan, làm tăng transaminase trong máu. “Hạ mỡ NK” không gây tổn thương tế bào gan, không làm thay đổi hoạt độ ALT và AST trong máu chuột cống trắng, điều này bước đầu cho thấy đây là một ưu điểm của “Hạ mỡ NK” - một chế phẩm Y học cổ truyền điều trị hội chứng RLLM.

❖ Ảnh hưởng của “Hạ mỡ NK” đến chức năng thận.

Đánh giá cấu trúc và chức năng thận là một yêu cầu bắt buộc khi nghiên cứu độc tính của các sản phẩm hoặc thuốc mới [98]. Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể và là một trong hai con đường chính để thải trừ thuốc khỏi cơ thể. Nhu mô thận rất

đễ bị tổn thương. Thận có đặc điểm là dễ bị ngộ độc hơn các mô khác vì là mô có nhiều máu qua nhất. Có thể đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ ure và creatinin trong huyết thanh. Ure trong máu được tạo ra từ quá trình phân hủy protein có trong thực phẩm. Ure lọc được qua cầu thận và khoảng 40% được tái hấp thu ở ống thận, bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn hàng ngày. Nồng độ creatinin trong máu là chỉ số thường được dùng để đánh giá và theo dõi chức năng lọc cầu thận. Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin tăng sớm hơn ure, do vậy để đánh giá và theo dõi chức năng thận, creatinin máu là chỉ tiêu quan trọng và tin cậy hơn ure [101], [102].

Nồng độ creatinin tại biểu đồ 3.2. cho thấy trong máu chuột không có sự khác biệt giữa lô trị 1 và lô trị 2 so với lô chứng tại các thời điểm nghiên cứu và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống “Hạ mỡ NK” ($p > 0,05$). Hình ảnh đại thể và vi thể thận chuột cống tại thời điểm kết thúc nghiên cứu là bằng chứng khẳng định nhận định này. Trên đại thể, ở cả 3 lô có thận kích thước, màu sắc, mật độ bình thường. Trên ảnh vi thể, cầu thận của chuột cống trắng ở 2 lô trị và lô chứng có hình thái, cấu trúc trong giới hạn bình thường, không có hiện tượng xơ hóa, không có tăng sinh tế bào (phụ lục 12). Như vậy, “Hạ mỡ NK” với 2 mức liều đã dùng không làm ảnh hưởng đến chức năng thận của chuột cống trắng sau 12 tuần uống “Hạ mỡ NK”.

Kết luận: Kết quả nghiên cứu đã chứng minh “Hạ mỡ NK” uống trong 12 tuần liên tục đã không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng, cụ thể là không ảnh hưởng đến các chỉ số đánh giá chức năng của cơ quan tạo máu, không gây tổn thương cấu trúc gan, chức năng gan (chuyển hóa protein, chuyển hóa lipid, bài tiết mật), không có tác động xấu đến chức năng lọc của cầu thận. Với các kết quả nghiên cứu về độc tính ở trên, có thể phân loại “Hạ mỡ NK” vào nhóm thuốc không có độc tính cấp và không có độc tính ở liều lặp lại trong 12 tuần trên chuột cống trắng.

4.2.2. Tác dụng của viên nang “Hạ mỡ NK” trên mô hình gây rối loạn lipid máu thực nghiệm.

Tỷ lệ mắc béo phì, RLLM và đái tháo đường ngày càng gia tăng đáng kể. Sự gia tăng lượng đường và chất béo bão hòa, cũng như thay đổi lối sống, sinh hoạt, ít

vận động có một vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh của các bệnh lý này . Để nghiên cứu đánh giá một thuốc có tác dụng điều chỉnh RLLM thì trước hết phải gây được mô hình RLLM trên thực nghiệm. Trong đó, có thể là mô hình gây RLLM mãn tính theo cơ chế ngoại sinh bằng cách đưa cholesterol, sucarose trong một thời gian dài theo đường thức ăn hoặc có thể gây tăng cholesterol máu cấp tính theo cơ chế nội sinh bằng các chất diện hoạt bề mặt không ion hóa làm tăng tổng hợp cholesterol hoặc có thể phối hợp cả hai cơ chế này. Nhóm nghiên cứu đã lựa chọn hai mô hình tăng lipid máu khi đánh giá tác dụng của “Hạ mỡ NK” theo 2 cơ chế nội sinh và ngoại sinh.

4.2.2.1. Tác dụng của “Hạ mỡ NK” trên mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh.

Mô hình RLLM theo cơ chế nội sinh được thực hiện bằng cách dùng các chất hoạt động bề mặt không ion hoá như Tween 80, Triton WR-1339 hoặc Poloxamer 407 (P-407) đường toàn thân mà không cần dùng tới nguồn lipid ngoại sinh bổ sung bằng đường thức ăn. Các chất này đã được chứng minh cơ chế làm rối loạn quá trình chuyển hóa của cholesterol tại gan. Mô hình gây tăng lipid máu theo cơ chế nội sinh bằng các chất hoạt động bề mặt như Poloxamer 407 (P- 407) là mô hình được nhiều nhà nghiên cứu áp dụng để đánh giá sàng lọc các thuốc điều trị RLLM [104], [105]. Theo nghiên cứu trên thế giới, đồng thời tham khảo các nghiên cứu trong nước của tác giả Nguyễn Trọng Thông, Nguyễn Phương Thanh, liều dùng P-407 trên chuột nhắt trắng là 200 mg/kg chuột [89], [106], [107]. Sau khi tiêm màng bụng P-407, nồng độ lipid máu bắt đầu tăng và đạt cực đại sau 24 giờ, sau đó giảm dần về bình thường. Do vậy, nhóm nghiên cứu chọn thời điểm 24 giờ sau khi tiêm P-407 để định lượng đánh giá nồng độ lipid máu của chuột thí nghiệm. Tất cả chuột ở các lô sau khi được tiêm P-407 đều không có dấu hiệu bất thường nào về tình trạng chung như: chuột vẫn hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, phân khô, không có chuột nào chết. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu trước đó tiến hành trên chuột nhắt trắng[107]. Điều đó cho thấy P-407 là một chất có hiệu quả và an toàn trong việc gây mô hình RLLM nội sinh trên động vật thí nghiệm. Nhóm nghiên cứu sử dụng P-407 để gây mô hình đánh giá tác dụng của “Hạ mỡ NK”, thuốc

đối chứng được dùng là Atorvastatin - một dẫn xuất nhóm statin. Atorvastatin có cấu trúc gần giống HMG- CoA nên ức chế cạnh tranh với HMG- CoA reductase, làm giảm tổng hợp cholesterol, đồng thời làm tăng receptor LDL ở màng tế bào, nên được ưu tiên lựa chọn trong trường hợp tăng cholesterol máu. Vì vậy, atorvastatin được lựa chọn làm thuốc đối chứng trong nghiên cứu [108],[109]. Trên lâm sàng, dẫn xuất statin thường chỉ đạt tác dụng sau 4 tuần dùng thuốc, nhưng vì thời gian thực hiện mô hình nội sinh ngắn thời gian uống thuốc thử hoặc thuốc đối chứng trong 7 ngày nên phải chọn liều thuốc đối chứng chuẩn rất cao mới có thể đánh giá được tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu. Ayman Saber Mohamed (2018) đã dùng atorvastatin 80 mg/kg trên chuột cống trắng làm thuốc tham chiếu để so sánh, do đó nhóm nghiên cứu chọn liều atorvastatin 100 mg/kg/ngày trên chuột nhắt trắng (gấp khoảng 5 lần liều điều trị trên chuột nhắt có tác dụng tương đương liều điều trị trên người) [109].

Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy, atorvastatin 100 mg/kg làm hạn chế rõ rệt các RLLM, làm giảm nồng độ TC và non - HDL- C so với lô mô hình (giảm 22,7% và 32,7%). Tuy nhiên, nồng độ TG lại tăng trong mô hình này, atorvastatin chưa có tác dụng giảm TG. “Hạ mỡ NK” liều 0,5 g/kg/ngày chưa làm giảm chỉ số TC và non - HDL- C so với lô mô hình. Ở liều 1,5g/kg/ngày làm giảm đáng kể nồng độ TC và Non-HDL-C (22,9% và 27,9%) tương đương với lô dùng Atorvastatin 100mg/kg/ngày có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,001$). Hạ mỡ NK cũng chưa có tác dụng giảm TG. Nghiên cứu của Nguyễn Phương Thanh gây mô hình tăng lipid nội sinh bằng P-407 cũng thu được kết quả tương đương [108]. P-407 ức chế trực tiếp lipoprotein lipase mao mạch (LPL), một enzym thủy phân TG huyết tương nên làm tăng rất cao nồng độ TG. Do nồng độ TG tăng quá cao nên ở các lô uống atorvastatin và “Hạ mỡ NK” đều chưa nhận thấy có sự thay đổi nồng độ TG so với lô mô hình mặc dù các thuốc thử đã được uống kéo dài 7 ngày trước khi gây mô hình.

Một số vị dược liệu trong thành phần của “Hạ mỡ NK” cũng đã được chứng minh tác dụng hạ lipid thông qua cơ chế thay đổi hoạt động của các enzym trên. Nghiên cứu tại Trung Quốc cho thấy, Thảo quyết minh được sử dụng để phòng ngừa và điều trị chứng tăng lipid máu thông qua cơ chế ức chế tổng hợp cholesterol, chiết xuất ethanol và chiết xuất bằng dung môi nước của Thảo quyết minh làm giảm đáng kể nồng độ TC,

TG và LDL-C trong huyết thanh, đồng thời làm tăng nồng độ HDL-C [110]. Ngoài ra, sự hiện diện của hesperidin có trong cao Trần bì đã được nghiên cứu của Raushan Kumar và cộng sự (2021) chứng minh có tác dụng làm giảm TC, TG trên chuột cống trắng bị rối loạn lipid máu bằng P-407 [111]. Rauushan chỉ ra rằng, hesperidin có tác dụng bảo vệ chống lại các stress oxy hóa và sự mất cân bằng oxy hóa khử do P-407 gây ra ở chuột. Bên cạnh đó, hợp chất flavonoid như quercetin trong Hạ khô thảo, Thảo quyết minh và Lá sen giúp ức chế sinh tổng hợp cholesterol bằng cách ức chế HMG Co-A reductase, enzym đóng một vai trò quan trọng trong việc kiểm soát nồng độ lipid trong huyết tương và các mô khác, đồng thời làm tăng sự biểu hiện của enzym C7 α H tăng chuyển hóa cholesterol thành acid mật, từ đó làm giảm nồng độ TC trong máu, góp phần điều chỉnh tình trạng RLLM do P-407 gây ra [111].

4.2.2.2 Tác dụng điều chỉnh lipid máu của “Hạ mỡ NK” trên mô hình gây rối loạn lipid máu ngoại sinh

Mô hình gây RLLM theo cơ chế ngoại sinh được thực hiện trên chuột cống trắng vì đây là động vật ăn tạp, có chế độ ăn tương tự như ở người, khi gây mô hình sẽ đem lại hiệu quả cao hơn và phản ánh được bệnh lý tương tự như ở trên người.

Dựa vào các nghiên cứu trên thế giới, mô hình tại Việt Nam có bổ sung thêm 2 chất là acid cholic và PTU, đồng thời điều chỉnh hàm lượng acid cholic và PTU theo nghiên cứu của Nguyễn Trọng Thông và Nguyễn Phương Thanh để gây mô hình RLLM ngoại sinh trên chuột cống trắng với mục đích vẫn gây được mô hình để đánh giá tác dụng của thuốc, nhưng hạn chế được số lượng acid cholic phải sử dụng, tiết kiệm được chi phí [89]. Sau 2 tuần, ở lô mô hình (uống hỗn hợp dầu cholesterol, không uống thuốc), nồng độ TC và LDL- C đã tăng so với lô chứng sinh học: TC tăng 16,6%, LDL- C tăng 35,9% với mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol, nồng độ TC và LDL- C tiếp tục tăng cao hơn (TC tăng 28,9%, LDL- C tăng 58,7%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$; $0 < 0,01$) (bảng 3.8). Nồng độ TG tăng so với lô chứng sinh học tại các thời điểm, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê. Như vậy, sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol, tất cả các chỉ số lipid trong máu chuột đều tăng rõ rệt so với lô chứng trắng, trong đó cholesterol tăng sớm và tăng cao hơn TG.

Trên mô hình này, atorvastatin dùng liều 10 mg/kg/ngày trên chuột cống trắng (tương đương với liều có tác dụng trên người), đã được nhiều nhà nghiên cứu trên thế giới và trong nước sử dụng [31]. Từ số liệu ở biểu đồ 3.4 và bảng 3.9 cho thấy, sau 4 tuần tiến hành nghiên cứu “Hạ mỡ NK” cả 2 liều 0,25g/kg/ngày và 0,75g/kg/ngày đều có xu hướng giảm nồng độ TC lần lượt là (4,5%- 4,1%) và LDL-C (24%- 17%) so với lô mô hình. Xu hướng làm tăng nồng độ HDL-C ở lô uống “Hạ mỡ NK” liều 0,25 g/kg/ngày. Kết quả nghiên cứu này cho thấy “Hạ mỡ NK” đã đáp ứng được những mục tiêu chính trong quản lý và điều trị RLLM: giảm nồng độ LDL-C/non-HDL-C và tăng nồng độ HDL-C [112].

Như vậy, viên nang “Hạ mỡ NK” đã thể hiện được tác dụng hạn chế rối loạn lipid máu trên cả hai mô hình gây RLLM theo cơ chế nội sinh và ngoại sinh.

Thành phần của “Hạ mỡ NK” gồm 9 vị dược liệu, một số vị trong thành phần của “Hạ mỡ NK” đã được sử dụng trong các bài thuốc điều trị rối loạn lipid máu.

Trên thế giới cũng như tại Việt Nam đã có nhiều công trình nghiên cứu về tác dụng điều trị RLLM của các vị thuốc có trong bài thuốc “Hạ mỡ NK”. Tác dụng hạ lipid máu là nhờ sự phối hợp của các thành phần này. Triterpenoid và alkaloid từ Lá sen có tác dụng ức chế hoạt động của alpha-amylase và lipase, hạn chế hấp thu lipid và carbohydrat, tăng tốc chuyển hóa lipid, tác dụng này phụ thuộc vào nồng độ [52]. Hơn nữa, Zhou T đã chứng minh các flavonoid như quercetin, isoquercitrin, catechin, hyperoside và astragalin từ Lá sen được dùng đường uống mỗi ngày một lần trong 28 ngày, kết quả cho thấy nồng độ TC và TG trong huyết thanh giảm đáng kể, đồng thời làm tăng mức HDL-C [52]. Hesperidin trong Trần bì làm giảm đáng kể hàm lượng TC, LDL-C của chuột có tăng lipid máu chế độ ăn giàu chất béo. Hesperidin có thể cải thiện tình trạng tăng cholesterol trong máu và gan nhiễm mỡ bằng cách ức chế tổng hợp và hấp thu cholesterol, điều chỉnh sự biểu hiện mRNA của RBP, C-FABP và H-FABP [60]. Một nghiên cứu ở Trung Quốc năm 2009 cho thấy, sản phẩm chiết ethanol của Trần bì đã làm giảm lượng chất béo trung tính, giảm TC và LDL-C ở động vật thực nghiệm được ăn chế độ giàu năng lượng, nhưng không làm thay đổi hoạt độ enzym AST và ALT trong máu, chứng tỏ không gây tổn thương tế bào gan chuột [61]. Rễ cỏ tranh không trực tiếp làm giảm hấp thu cholesterol, tuy nhiên những con chuột được điều trị có sự giảm cholesterol một cách

gián tiếp có thể do giảm tốc độ hấp thu cholesterol [63], [64]. Bán hạ nam chế với thành phần chính là β - sitosterol có tác dụng làm giảm cholesterol trong máu, ức chế hấp thu cholesterol từ ruột [66].

4.2.3. Tác dụng chống xơ vữa động mạch của "Hạ mỡ NK" trên thực nghiệm

Cơ chế bệnh sinh chủ yếu của XVĐM là sự lắng đọng và duy trì của cholesterol trong thành động mạch. Việc làm giảm nồng độ cholesterol đã được chứng minh một cách rõ ràng giúp làm giảm các biến cố tim mạch và ngăn ngừa sự phát triển của XVĐM [15]. XVĐM được đặc trưng bởi hội chứng RLLM kèm theo tình trạng viêm thành mạch. Phản ứng viêm xảy ra do sự suy giảm chức năng của các tế bào nội mô mạch máu, sự phát triển của các phân tử kết dính và sự xâm nhập của bạch cầu trung tính, thâm nhập vào nội mạc động mạch và nhanh chóng biến đổi thành đại thực bào. XVĐM là một bệnh đa yếu tố; một số yếu tố di truyền và môi trường góp phần vào sự phát triển của bệnh. Mối liên hệ chặt chẽ giữa một số loại RLLM (như tăng cholesterol máu, tăng triglycerid máu, tăng lipid máu kết hợp, phytosterolemia, v.v.) và sự phát triển của các tổn thương XVĐM đã được ghi nhận bởi một số thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu dịch tễ học thực nghiệm. Thỏ là loài động vật khá thích hợp để gây mô hình nghiên cứu XVĐM bởi một số đặc điểm về chuyển hóa Lipid tương tự ở người: thành phần các Lipid chứa apoB, khả năng sản xuất VLDL chứa apoB-100 của gan, hoạt động của CETP huyết tương và khả năng hấp thu tốt cholesterol trong thức ăn, do vậy, khả năng hình thành mảng xơ vữa ở thỏ nhanh hơn ở chuột. Tổn thương xơ vữa của thỏ chủ yếu hình thành ở quai ĐMC và ĐMC ngực, không giống với vị trí hay gặp XVĐM nhất ở người là ĐMC bụng. Đây là lý do vì sao trong nghiên cứu đánh giá tác dụng của thuốc trên mô hình XVĐM thì các tác giả thường đánh giá tình trạng XVĐM dựa vào hình thái mô bệnh học ĐMC đoạn ngay trước khi đổ vào động mạch vành của thỏ.

Từ số liệu ở các biểu đồ 3.5 và 3.6 cho thấy: atorvastatin liều 2,4 mg/kg và "Hạ mỡ NK" ở cả 2 liều thể hiện tác dụng hạ lipid máu rõ rệt: nồng độ TG, TC, LDL-C giảm rõ rệt ở cả 3 lô uống thuốc so với lô mô hình ($p < 0,01$; $p < 0,001$). Tác dụng cải thiện tình trạng XVĐM của "Hạ mỡ NK" còn được thể hiện qua hình ảnh vi thể của ĐMC và gan thỏ (phụ lục 13). Gan nhiễm mỡ là tình trạng tích lũy mỡ

trong các tế bào gan [113], RLLM là một trong những nguyên nhân hay gặp gây nên tình trạng thoái hóa mỡ của gan. Vì vậy, đánh giá tình trạng gan nhiễm mỡ thông qua hình ảnh mô bệnh học của gan cũng góp phần đánh giá hiệu quả điều trị RLLM. Từ kết quả nghiên cứu ở bảng 3.11 có thể thấy hoạt độ AST và ALT tăng cao rõ rệt ở lô uống atorvastatin 2,4 mg/kg so với các lô còn lại trong nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,001$. Kết quả nghiên cứu này đã cho thấy rõ tác dụng không mong muốn khi sử dụng statin kéo dài để điều trị RLLM. Đây chính là một trong các lý do khiến các thuốc có nguồn gốc tự nhiên, vừa mang lại hiệu quả điều trị vừa hạn chế được các tác dụng không mong muốn cho người bệnh ngày càng được quan tâm nghiên cứu và phát triển. Cả 2 mức liều “Hạ mỡ NK” làm tăng nồng độ AST so với lô mô hình ($p < 0,05$), tuy nhiên hoạt độ ALT không có sự khác biệt khi so với lô mô hình. Kết hợp với hình ảnh đại thể và vi thể gan cho thấy, gan ở các lô uống atorvastatin và “Hạ mỡ NK” giảm hơn so với lô mô hình, đặc biệt mức độ tổn thương gan nhẹ nhất ở lô uống ‘Hạ mỡ NK’ liều thấp 0,126g/kg/ngày. Như vậy, “Hạ mỡ NK” có tác dụng điều chỉnh RLLM, đồng thời cải thiện được tình trạng tổn thương của gan.

Để khẳng định tác dụng làm giảm XVĐM, đánh giá hình thái mô bệnh học ĐMC của 5 nhóm thỏ nghiên cứu. Hình ảnh đại thể và vi thể ĐMC của thỏ (phụ lục 10) đã cho thấy hiệu quả giúp hạn chế XVĐM của atorvastatin và ‘Hạ mỡ NK’ thể hiện tác dụng tốt hơn ở liều thấp. Đánh giá mức độ tổn thương theo thang điểm cho thấy: atorvastatin và ‘Hạ mỡ NK’ liều thấp giúp cải thiện tổn thương thành mạch tốt hơn liều cao so với lô mô hình. Hình ảnh xung quanh tim, phổi, mạch máu có nhiều mỡ, động mạch chủ dày lên, lòng mạch không nhẵn, mảng xơ vữa được quan sát rõ ở lô mô hình. Statin đã được chứng minh có tác dụng ngăn ngừa sự hình thành và ổn định mảng xơ vữa với một số cơ chế rõ ràng: cơ chế chống viêm với cải thiện chức năng nội mạc mạch làm tăng giải phóng NO, giảm sự kết dính bạch cầu, ức chế giải phóng CRP (C-reactive protein, protein phản ứng C); cơ chế chống oxy hóa với ức chế hoạt động của NAD(P)H oxidase, giảm sự hình thành của các superoxid, đồng thời giảm sự hình thành các LDL bị oxy hóa; một số cơ chế khác như tăng tổng hợp collagen, ức chế sự giải phóng các metalloproteinase – enzym tiêu protein – bởi các đại thực bào được hoạt hóa [114].

Dựa trên các khảo sát hiệu lực đơn lẻ của một số dược liệu thành phần của “Hạ mỡ NK” cho thấy: Hesperidin, thành phần hóa học chính của Trần bì, có thể làm giảm phản ứng viêm do ức chế hoạt động của inducible nitric oxide synthase (iNOS) và cyclooxygenase-2 (COX-2) [60], [114]. Các nghiên cứu dược lý hiện đại đã phát hiện ra rằng Trần bì đã được báo cáo là làm giảm tổn thương do thiếu máu cục bộ cơ tim và xơ vữa động mạch, có khả năng cải thiện tình trạng nhiễm độc gan do lipopolysaccharid gây ra có thể bằng cách ngăn chặn tác động gây độc tế bào của NO và các gốc tự do [114]. Saponin - một hoạt chất sinh học trong Ngưu tất có thể làm giảm các dấu ấn sinh học gây viêm, điều chỉnh chuyển hóa lipid, chống xơ vữa động mạch [115],[116]. Hong-Yu lin và cộng sự (2009) đã chứng minh tác dụng chống oxy hóa của flavonoid - các thành phần hoạt tính từ Lá sen được phân lập dưới dạng quercetin và glycosid có tác dụng ức chế mạnh mẽ quá trình oxy hóa LDL và khả năng quét gốc tự do DPPH, ức chế quá trình oxy hóa LDL [117]. Ngoài ra, sự hiện diện của các flavonoid như quercetin trong lá Lá sen cho thấy sự ức chế sinh tổng hợp cholesterol bằng cách ức chế HMG Co-A. Enzym này đóng một vai trò quan trọng trong việc kiểm soát nồng độ lipid trong huyết tương và các mô khác[117]. Rutin trong Hòe hoa tham gia vào quá trình oxy hóa khử làm giảm oxy hóa Adrenalin bằng cách ức chế cạnh tranh với men Catecholamin-O-Methyl-transferase, do đó lượng Adrenalin bị phá hủy trong tuần hoàn giảm, từ đó tăng tác dụng tăng sức đề kháng mao mạch. Rutin còn làm tăng trương lực tĩnh mạch, củng cố sức bền thành mạch, chống viêm tắc tĩnh mạch do ức chế men Catecholamin-O-Methyl-transferase, oxydase và Hyaluronidase, hạ áp, giảm cholesterol, ức chế sự kết tập tiểu cầu, do đó phòng chống được XVĐM [67],[68].

4.3. Bàn luận về kết quả nghiên cứu trên lâm sàng

* Liều dùng trên lâm sàng:

Viên nang “Hạ mỡ NK” được nghiên cứu, xây dựng công thức dựa theo thành phần và hàm lượng hoạt chất có trong bài thuốc ở dạng cao chiết tổng. Công thức phối hợp của các cao khô từng dược liệu được xác định với liều dự kiến 2.1 gram/ngày tương đương 4 viên nang “Hạ mỡ NK” 525mg. Tuy nhiên, sau khi đánh giá nghiên cứu hiệu quả trên động vật thực nghiệm. Kết quả bảng 3.7 cho thấy viên nang “Hạ mỡ NK” liều cao 1,5g/kg (gấp 3 lần liều dự kiến lâm sàng/người/ngày) có

tác dụng làm giảm 22,9% TC và 27,9% non- HDL-C trên chuột nhắt trắng gây mô hình RLLM nội sinh. Bảng 3.9 “Hạ mỡ NK” cả 2 liều 0,25g/kg và 0,75g/kg làm giảm có chọn lọc 24% và 17% LDL-C trên chuột cống trắng gây mô hình RLLM ngoại sinh. “Hạ mỡ NK” cả hai liều 0,126g/kg và 0,378g/kg làm giảm có chọn lọc TG trên thỏ gây mô hình xơ vữa mạch có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Chưa thấy có biểu hiện độc tính cấp, bán trường diễn trên động vật thực nghiệm. Qua tính toán sơ bộ, nhóm nghiên cứu xác định cần tăng liều nghiên cứu lâm sàng lên 6 viên/ngày tương đương với 3,15g cao khô dược liệu, tương đương với ½ liều có hiệu quả cao trên chuột nhắt trắng gây mô hình RLLM nội sinh để đánh giá hiệu quả lâm sàng.

4.3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu:

4.3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới, nghề nghiệp

** Đặc điểm về tuổi:*

Theo kết quả bảng 3.12. cho thấy đặc điểm về tuổi: Nhóm tuổi tham gia nghiên cứu nhiều nhất là từ 60-70 tuổi 40,50%, tiếp đến nhóm tuổi 50-59 là 26,45% và nhóm tuổi 40- 49 là 19,83%. Cuối cùng là nhóm tuổi 30-39 với 13,22%. Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu $54,13 \pm 10,97$. Không có sự khác biệt về độ tuổi giữa hai nhóm với $p > 0,05$. Kết quả này tương đương với kết quả nghiên cứu của Phạm Thanh Tùng là 41% ở độ tuổi 60-69; 29% ở độ tuổi 50-59; 17% ở độ tuổi 40-49 [76] và kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Châu với tuổi trên 60 là 43,8% và độ tuổi 50-59 là 40,2% [73].

Nhóm tuổi càng cao, tỷ lệ RLLM càng lớn, thể hiện sự lão hóa liên quan đến tình trạng rối loạn chuyển hóa trong đó có RLLM. Theo YHHĐ tỷ lệ mắc RLLM tăng ở người lớn tuổi do hiện tượng sinh lý tự nhiên, quá trình lão hóa của cơ thể, thay đổi các chu kỳ sinh học, thay đổi hệ thống miễn dịch, hệ nội tiết, hệ tim mạch, hệ tiêu hóa... dẫn đến rối loạn chức năng chuyển hóa, phù hợp với quy luật thiên quý của YHCT.

Theo quan niệm của YHCT chức năng sinh lý cả con người phụ thuộc vào thiên quý, đối với nam chu kỳ $5 \times 8 = 40$ tuổi và nữ chu kỳ $5 \times 7 = 35$ tuổi thiên quý bắt đầu suy; nam, chu kỳ $6 \times 8 = 48$ tuổi và nữ, chu kỳ $6 \times 7 = 42$ tuổi thiên quý bắt đầu cạn, công năng các tạng phủ bắt đầu suy giảm, đặc biệt là công năng tạng can, tỳ, phế, thận suy giảm dẫn tới không vận hóa được thủy thấp, vận hóa thủy thấp bị ngưng trệ gây ra chứng đàm thấp.

* *Đặc điểm về giới:* Biểu đồ 3.7. cho thấy: Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tỷ lệ nam giới 39,34% ở nhóm “Hạ mỡ NK”; 41,67% ở nhóm Atorvastatin thấp hơn so với nữ giới 60,66% ở nhóm “Hạ mỡ NK”; 58,33% ở nhóm Atorvastatin. Không có sự khác biệt về giới tính giữa hai nhóm với $p > 0,05$. Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên [75] với tỷ lệ nữ là 60% và nam là 40%, nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Châu [73] với tỷ lệ nam là 39,3% và nữ là 60,7%, nghiên cứu của Trần Thị Hồng Ngải [74] với tỷ lệ từ 58-64% ở mỗi nhóm và nam từ 36- đến 42% ở mỗi nhóm. Nghiên cứu này khác so với nghiên cứu của Đỗ Quốc Hương [71], do đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu là các chiến sỹ công an nên tỷ lệ nam nhiều hơn nữ. Nhóm nghiên cứu nhận thấy có một mối liên hệ giữa RLLM và giới, tuy nhiên chưa tìm được tài liệu nào nói về mối liên quan giữa RLLM và giới. Đề lý giải điều này có lẽ do tâm lý của nam giới thường hay chủ quan về sức khỏe nên ít đi khám bệnh hơn nữ giới và nữ giới thường ít vận động thể lực hơn nam, điều này có thể có liên quan đến vấn đề tập thể dục hàng ngày. Đây cũng là một trong những khuyến cáo của hiệp hội tim mạch cũng như hội nội tiết và chuyển hóa; là một trong các yếu tố nguy cơ gây nên tình trạng RLLM cũng như nguy cơ gây ra các biến cố tim mạch.

* *Đặc điểm về nghề nghiệp :*

Bảng 3.13 cho thấy: Người lao động chân tay trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ thấp nhất với 19,67% ở nhóm dùng ‘Hạ mỡ NK’; nhóm dùng Atorvastatin 15%. Bệnh nhân là cán bộ hưu ở nhóm dùng ‘Hạ mỡ NK’ chiếm 32,79%; nhóm dùng Atorvastatin chiếm 31,67%. Người lao động trí óc chiếm tỷ lệ nhiều nhất với 47,54% ở nhóm dùng ‘Hạ mỡ NK’; nhóm dùng Atorvastatin 53,33%. Giữa 2 nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (Bảng 3.13). Kết quả này tương đồng so với nghiên cứu của Phạm Thị Bạch Yến với lao động chân tay 13,54%, công chức viên chức 47,92% và cán bộ hưu là 38,54% [118].

Bệnh nhân là lao động trí óc có tỷ lệ RLLM cao hơn có thể do ít vận động gây nên. Theo YHCT, tỳ chủ cơ nhục, ngồi lâu, ít vận động hại tỳ, nằm lâu hại khí: “tọa đa hại tỳ, ngoa đa hại khí”, tỳ khí hư không vận hóa được thủy thấp sẽ gây ú trệ trong cơ thể, phát sinh chứng đàm thấp [38]. Người lao động tay chân hoạt động, vận động nhiều hơn, ít suy nghĩ căng thẳng nên tỷ lệ mắc chứng đàm thấp ít hơn. Theo YHHĐ,

RLLM có mối liên quan đặc biệt với các căng thẳng thần kinh, mệt mỏi và cảm xúc. Do đó, việc thư giãn, tăng cường vận động, hoạt động thể lực đều làm giảm lắng đọng cholesterol ở thành động mạch và làm giảm hình thành mảng xơ động mạch, góp phần phòng bệnh RLLM, VXĐM [10],[15]. Có thể nói yếu tố nghề nghiệp cũng có ảnh hưởng tới sự hình thành và phát triển của RLLM.

4.3.1.2. Thời gian phát hiện bệnh:

Bảng 3.15 cho thấy: Đối tượng tham gia nghiên cứu chủ yếu được phát hiện dưới 5 năm. Trong đó phát hiện dưới 6 tháng 27,87% ở nhóm “Hạ mỡ NK”, 26,67% ở nhóm Atorvastatin; từ 6 tháng đến 1 năm 26,23% ở nhóm “Hạ mỡ NK”, 26,67% ở nhóm Atorvastatin; từ 1-5 năm 26,23% ở nhóm “Hạ mỡ NK”, 28,33% ở nhóm Atorvastatin. Trên 5 năm số bệnh nhân ít hơn với 14,75% ở nhóm “Hạ mỡ NK”, 15% ở nhóm Atorvastatin. Trên 10 năm số bệnh nhân rất ít với 4,92% ở nhóm “Hạ mỡ NK”, 4,13% ở nhóm Atorvastatin. Sự phân bố về thời gian phát hiện bệnh không có sự khác biệt giữa 2 nhóm với $p > 0,05$. Tỷ lệ này thấp hơn nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Châu với 96,6% [119] nhưng cao hơn so với nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên với 58,35% [75]. Người có RLLM thường thầm lặng và chỉ được phát hiện khi làm xét nghiệm. Thời gian phát hiện bệnh sớm thể hiện người bệnh quan tâm đến sức khỏe của mình hơn và theo dõi sức khỏe một cách định kỳ, thường xuyên. Đối với cán bộ viên chức hoặc làm các cơ quan tổ chức, việc khám sức khỏe định kỳ được diễn ra hàng năm hoặc 6 tháng/lần thì việc phát hiện ra bệnh sớm sẽ là cơ hội cho tất cả mọi người được phát hiện bệnh và điều trị kịp thời. Thời gian phát hiện bệnh đối với RLLM sẽ góp phần đánh giá nguy cơ hình thành mảng xơ vữa trong lòng mạch. Thời gian dưới 5 năm, theo nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước là khoảng thời gian mà RLLM ít gây biến chứng: thiếu năng vành, tai biến mạch máu não và cũng là khoảng thời gian người bệnh có thể điều trị, thay đổi lối sống kịp thời để phòng tránh các nguy cơ tim mạch có thể xảy ra với bản thân...[10].

4.3.1.3. Một số yếu tố nguy cơ của 2 nhóm nghiên cứu:

* *Chỉ số khối cơ thể*: Kết quả bảng 3.20 và biểu đồ 3.8. cho thấy, chỉ số BMI trung bình của nhóm “Hạ mỡ NK” là $23,62 \pm 2,32$, tương đương với nghiên cứu

của Đỗ Linh Quyên với $23,5 \pm 1,64$ [74]; Số bệnh nhân thừa cân và béo phì độ 1, 2 của nhóm “Hạ mỡ NK” trước nghiên cứu chiếm tỷ lệ 60,65 % thấp hơn so với nghiên cứu của Phạm Thị Bạch Yến với 69,79% [121] và cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Vĩnh Thanh với 53% [120].

Kinh tế ngày càng phát triển, thu nhập bình quân ngày một tăng cao tác động trực tiếp đến các nhu cầu sinh hoạt, trong đó có nhu cầu ăn uống. Khẩu phần ăn trong gia đình được cải thiện rõ ràng so với trước đây. Đồng nghĩa lượng calo đưa vào cơ thể nhiều hơn lượng tiêu thụ năng lượng hàng ngày dẫn đến tình trạng béo phì. Ngoài ra, thành phần bữa ăn không cân đối với nhiều thực phẩm có lượng acid béo bão hòa cao, nhiều chất đường, ít chất xơ càng làm gia tăng tình trạng béo phì. Thành phần bữa ăn không cân đối kết hợp với thói quen ngại vận động... càng làm tình trạng béo phì, tăng cân trở nên phổ biến trong xã hội hiện đại. Tăng cân, béo phì được xem như là vấn đề chung về sức khỏe vì nó là nguy cơ dẫn đến nhiều tình trạng bệnh lý nguy hiểm như tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, đái tháo đường và hậu quả gây vữa xơ động mạch. Nhiều nghiên cứu trong nước và trên thế giới đã chứng minh, béo phì thường đi đôi với RLLM và là yếu tố nguy cơ của vữa xơ động mạch [121], [122]. Vì vậy, việc giảm cân giúp cải thiện TG, TC, làm giảm LDL-C, tăng HDL-C.

RLLM theo YHCT là do đàm vô hình gây bệnh với biểu hiện trên lâm sàng rất đa dạng: thừa cân, béo phì, đi lại nặng nề, huyễn vựng... Mức độ nhẹ: triệu chứng giống như rối loạn tuần hoàn não. Mức độ nặng có thể dẫn đến tai biến mạch máu não. Theo Hải Thượng Lãn Ông “phì nhân đa hàn thấp” (những người béo phì thì sinh hàn sinh thấp nhiều, dẫn đến đàm thấp trở trệ). Như vậy, chứng đàm thấp và tình trạng thừa cân béo phì có mối liên quan chặt chẽ với nhau [41]. Nguyên nhân đàm thấp chủ yếu là do tỳ hư không vận hóa được thấp, thấp tụ lại thành đàm. Đàm và thấp kết hợp với nhau sinh ra các bệnh liên quan đến chứng đàm thấp như béo phì, RLLM theo YHHĐ. Viên nang “Hạ mỡ NK” vừa có tác dụng kiện tỳ, vừa hóa đàm vì vậy đàm thấp không được sinh ra mà còn bị hóa đi từ đó làm cho bệnh nhân giảm cân. Kết quả nghiên cứu thực nghiệm tại biểu đồ 3.1 trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn cũng thể hiện trọng lượng của chuột tăng ít hơn so với lô chứng. Tuy nhiên sự thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê cả trên lâm sàng và thực nghiệm, cần được theo dõi và khảo sát sâu hơn.

❖ *Chế độ vận động*: Luyện tập thể dục thường xuyên là phương pháp phòng điều trị bệnh hiệu quả. Có nhiều phương pháp tập thể dục như tập Gym, đi bộ, chạy, đạp xe, Yoga, khí công dưỡng sinh... Luyện tập thể dục thường xuyên làm tăng tốc độ tuần hoàn, tăng trao đổi ô xy trong máu, cải thiện nồng độ TG, TC, LDL-C và tăng HDL-C, làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch, XVDM. Một nghiên cứu tiền cứu có 27.055 phụ nữ tham gia sau 11 năm theo dõi cho thấy tập luyện thể dục giảm 27- 41% nguy cơ bị mắc bệnh tim mạch [10], [26]. Vì vậy việc luyện tập thể dục thường xuyên là cần thiết. Tuy nhiên, quá trình luyện tập phải tuân thủ thời gian tập luyện hàng ngày, mỗi ngày tối thiểu 30 phút, tập đều hàng tháng hoặc ít nhất 3 lần/tuần sẽ cho hiệu quả phòng bệnh cao hơn [7],[27],[28].

❖ *Chế độ ăn nhiều mỡ động vật, thịt, trứng, ăn ngọt và uống nhiều bia rượu* là chế độ ăn không lành mạnh, ảnh hưởng đến sự hấp thu cũng như sự chuyển hóa của cơ thể. Trong nghiên cứu, bệnh nhân có thói quen ăn nhiều mỡ động vật, thịt, trứng, đồ ngọt và uống rượu bia chiếm tỷ lệ cao. Đây là một thói quen ăn uống không lành mạnh làm ảnh hưởng đến nhiều cơ quan. Hệ tiêu hóa, gan, tụy mật đều phải làm việc nhiều, cũng là một yếu tố gây tăng lipid máu theo con đường ngoại sinh do phải hấp thu và chuyển hóa một lượng thức ăn lớn từ ngoài vào. Một số nghiên cứu đã tổng kết khi chế độ ăn thay đổi 200 mg TC/100 Calo sẽ làm giảm 30% tỷ lệ mắc bệnh mạch vành [10]. Theo nghiên cứu của Kruss. RM, có mối quan hệ giữa tỷ lệ mỡ trong thức ăn, hàm lượng TC máu và tỷ lệ mắc các bệnh động mạch vành và động mạch não [122]. Vì vậy, khi hạn chế mỡ động vật trong khẩu phần ăn hàng ngày sẽ làm giảm tỷ lệ XVDM và việc thay đổi chế độ ăn uống là thật sự cần thiết đối với bệnh nhân có RLLM.

Trong nghiên cứu, tất cả các bệnh nhân đều được tư vấn và hướng dẫn chế độ ăn theo thực đơn dành cho người có cholesterol máu cao của Viện dinh dưỡng Việt Nam [123]. Một số bệnh nhân mới phát hiện có RLLM đã được tư vấn, hướng dẫn và nỗ lực thực hiện đúng theo hướng dẫn, điều chỉnh lối sống sau 3 tháng, các chỉ số lipid máu trở về bình thường mà không cần điều trị bằng thuốc.

❖ *Uống rượu bia*: Trong nghiên cứu này có 40,98% bệnh nhân uống rượu bia ở nhóm “Hạ mỡ NK”. Tỷ lệ này liên quan đến giới tính. Đa phần người uống rượu

bia thường xuyên là nam giới, để thay đổi được lối sống của nhóm đối tượng này sẽ rất khó khăn, tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Đỗ Quốc Hương (24,4%) [71] và thấp hơn nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên (45%) [75]. Việc thường xuyên uống rượu sẽ dẫn đến tăng tổng hợp axit béo, tăng TC, TG, tăng VLDL-C dẫn đến hậu quả tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim và tai biến mạch máu não [10]. Rượu sau khi vào cơ thể kích thích sự tổng hợp các acid béo và kết hợp để tạo thành triglycerid. Hậu quả là uống rượu sẽ làm gia tăng nguy cơ đột quỵ.

❖ *Hút thuốc lá:* Thuốc lá là một trong những yếu tố nguy cơ gây VXĐM và là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng nhất gây đột quỵ và bệnh mạch vành, là một trong 5 tiêu chí của thang điểm Framingham ước tính nguy cơ tim mạch 10 năm [124], [125]. Thuốc lá gây XVĐM vì tăng LDL-C, giảm HDL-C và tăng các yếu tố gây viêm, gia tăng nguy cơ bị bệnh lý tim mạch. Các chỉ số Lipid sẽ quay trở về mức nền ngay sau khi bệnh nhân bỏ thuốc, sau khi bỏ thuốc 12-18 tháng, hầu hết các nguy cơ gia tăng đều mất đi, và sau khoảng 3-5 năm nguy cơ bị các biến cố mạch máu sẽ không còn khác biệt so với người không hút thuốc lá [13], [126]. Bệnh nhân nam, hút thuốc thường xuyên kết hợp với chỉ số huyết áp tăng và RLLM sẽ là yếu tố nguy cơ cao gây ra các biến cố tim mạch.

❖ Theo lý luận của YHCT, các yếu tố trên cũng là nguyên nhân gây chứng đàm ẩm. Việc ăn uống không điều độ, ăn nhiều đồ béo ngọt sẽ làm tổn thương tỳ vị làm giảm sút công năng vận hóa của tỳ, vị mà đàm thấp sinh ra dẫn tới bệnh tật. Yếu tố này đồng nghĩa với việc ăn nhiều thức ăn dầu mỡ, động vật của YHHD. Ngoài ra, nằm ngòai nhiều sẽ tổn thương khí, làm công năng vận hóa của tỳ, thận, phế bị rối loạn sinh đàm trọc [37]. Sách Tố Vấn Thiên “Tuyên minh ngũ khí luận” viết “Cửu ngoại thương khí, cửu tọa thương nhục”. Thương khí dẫn đến khí hư, thương nhục dẫn đến tỳ hư, tỳ khí hư suy mà gây bệnh .

4.3.1.4. Đặc điểm rối loạn lipid máu theo YHHD:

➤ *Tăng huyết áp:*

Tăng huyết áp là một yếu tố nguy cơ gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới. Tăng huyết áp nặng làm tăng nguy cơ đột quỵ lên gấp 7 lần và tăng huyết áp giới hạn làm tăng nguy cơ này lên 1,5 lần. Với mỗi mức tăng huyết áp tâm thu là 20 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương là 10 mmHg sẽ làm tăng gấp đôi nguy cơ tử

vong cho cả bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim và đột quy [16],[25]. Tăng huyết áp và RLLM có mối quan hệ tác động với nhau, tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ đứng thứ hai sau rối loạn lipid máu gây xơ vữa động mạch. Vậy khi tăng huyết áp và RLLM cùng xảy trên một bệnh nhân sẽ làm tăng đáng kể các biến cố tim mạch gây ảnh hưởng rất lớn tới sức khỏe bệnh nhân [125],[126].

Biểu đồ 3.9 cho thấy: Tỷ lệ tăng huyết áp độ I chiếm 31,15% ở nhóm “Hạ mỡ NK” tương đương với kết quả nghiên cứu của Tạ Thu Thủy [70] với 32,5%; và Trần Thị Hồng Ngãi với 32,7% [74]; Nhưng thấp hơn nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên với tỷ lệ 50% [75], nghiên cứu của Phạm Thanh Tùng với tỷ lệ 45% [76]. Các chỉ số lipid máu trung bình (CT; TG; LDL-C) trên bệnh nhân tăng huyết áp và tiền tăng huyết áp cao hơn so với bệnh nhân huyết áp bình thường và đồng thời HDL-C lại có xu hướng thấp hơn ở bệnh nhân RLLM có huyết áp bình thường. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của các tác giả Tạ Thu Thủy [70]; Đỗ Linh Quyên [75]; Trần Thị Hồng Ngãi [74]; Phạm Thanh Tùng [76] về sự tăng chỉ số TC, TG, TC/HDL-C ở các bệnh nhân tăng huyết áp có RLLM.

Ngưỡng HA trung bình trong nhóm nghiên cứu là ngưỡng HA cần được hạ thấp xuống theo khuyến cáo chẩn đoán điều trị tăng huyết áp VNHA/VSH2021 cũng là mục tiêu đề ra cho nhóm nghiên cứu. Kết quả nhiều công trình nghiên cứu khoa học cho thấy: tăng huyết áp và VXĐM thường phối hợp, thúc đẩy nhau cùng phát triển làm cho các diễn biến lâm sàng ngày càng phức tạp: tăng huyết áp làm tổn thương tế bào nội mạc thành mạch, làm tăng tính thấm của thành mạch đối với các lipoprotein máu, làm tăng sự phát triển VXĐM dẫn đến các biến chứng nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não, thiếu năng vành [25].

4.3.1.5. Đặc điểm lâm sàng theo YHCT

Trong nghiên cứu, nhóm nghiên cứu lựa chọn bệnh nhân thể đàm trọc trở trệ của YHCT. Đàm trọc là sản phẩm bệnh lý được tạo ra chủ yếu do tỳ khí hư yếu mất chức năng vận hoá và phân thanh giáng trọc, biểu hiện bằng giảm tiết chất cặn bã, giảm chức năng vận hoá để sinh ra các chất tinh vi của ngũ cốc đưa vào vận hành trong huyết mạch. Do sự rối loạn vận hành của chất tinh vi thủy cốc này mà gây ra sự mất cân bằng trong tỷ lệ bình thường của dinh huyết, dẫn đến đàm trọc trở trệ.

Theo nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng Trung – Tân dược của Trịnh Tiêu Du 2002 [44], chứng đàm trọc trở trệ là 1 trong 5 thể lâm sàng thường gặp. Các triệu chứng chính thể đàm trọc trở trệ gồm: hình thể béo, đau nặng đầu như bó, tức ngực, buồn nôn, nôn ra đờm rãi, chân tay tê bì nặng nề, hoa mắt chóng mặt, mệt mỏi, lưỡi bệu, rêu lưỡi trắng dính nhớt, mạch hoạt hoặc huyền hoạt. Kèm theo các triệu chứng phụ: Tâm quý, thất miên, miệng nhạt, ăn kém. Tỷ lệ biểu hiện các triệu chứng được thể hiện tại bảng 3.16: Ở nhóm “Hạ mỡ NK” có 78,69% bệnh nhân chân tay tê bì và hoa mắt chóng mặt, 72,13% đau nặng đầu, 65,57% mệt mỏi, 63,93% miệng nhạt, 76,67% mất ngủ, 56,46% hồi hộp đánh trống ngực. Theo lý luận YHCT, đây chính là đặc điểm triệu chứng bệnh của đàm thấp. Đàm theo khí mà đi, không nơi nào không đến gây ra chứng trạng phức tạp ở các vị trí khác nhau với các biểu hiện khác nhau. Đàm đi đến kinh lạc gây tắc trở kinh lạc làm cho tay chân tê bì; Tụ lại ở phế làm phế mất tuyên giáng gây tức ngực; Đình lại ở vị gây đầy bụng, buồn nôn, nôn; bung bí thanh dương gây đau đầu, chóng mặt, mất ngủ.... Đàm trọc trở trệ, ảnh hưởng đến chức năng tỳ thận dẫn đến rối loạn trao đổi thủy dịch ngày càng nặng tạo nên một vòng xoắn bệnh lý [40].

4.3.2. Kết quả thay đổi triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của 2 nhóm sau điều trị

4.3.2.1. Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng sau điều trị

➤ Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng thể Đàm trọc trở trệ sau điều trị

Kết quả bảng 3.21, 3.22, 3.23 và 3.24 cho thấy: Một số triệu chứng của thể đàm trọc trở trệ được cải thiện sau 30 ngày, 60 ngày điều trị. Cụ thể: đau nặng đầu (đầu thống), tức ngực (tâm quý), chóng mặt (huyễn vựng), chân tay tê bì (ma mục), buồn nôn và nôn ra đờm rãi, mệt mỏi, hồi hộp trống ngực, mất ngủ (thất miên) của bệnh nhân sau điều trị đều được cải thiện rõ rệt ở cả hai nhóm so với trước khi điều trị ($p < 0,001$). Sự khác biệt sau điều trị giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

+ Dấu hiệu đau nặng đầu ở mức độ vừa và nhẹ ở nhóm “Hạ mỡ NK” vào thời điểm D_0 là 72,14%, sau 30 ngày điều trị còn đau đầu mức độ nhẹ với 9,84%, sau 60 ngày điều trị còn đau đầu mức độ nhẹ với 6,56%. Ở nhóm Atorvastatin vào thời điểm D_0 có 68,33% đau đầu mức độ vừa và nhẹ, sau 30 ngày điều trị còn đau đầu mức độ vừa và nhẹ với 38,33%, sau 60 ngày điều trị còn đau đầu mức độ vừa và

nhẹ với 26,67%. Tỷ lệ giảm và hết triệu chứng đau đầu tương đương với kết quả nghiên cứu của Tạ Thu Thủy [70], Đỗ Linh Quyên [75], Nguyễn Thùy Hương [127], Nguyễn Vĩnh Thanh [120]. Một trong những triệu chứng không mong muốn khi dùng Atorvastatin là có biểu hiện đau đầu. Trong nghiên cứu này mức độ cải thiện đau nặng đầu ở nhóm Atorvastatin không cao so với nhóm “Hạ mỡ NK”. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Dấu hiệu chóng mặt ở mức độ vừa và nhẹ ở nhóm “Hạ mỡ NK” vào thời điểm D_0 là 78,69%, sau 30 ngày điều trị giảm còn 18,03%, sau 60 ngày điều trị giảm còn 9,84%. Ở nhóm Atorvastatin vào thời điểm D_0 có 76,67% chóng mặt mức độ vừa và nhẹ, sau 30 ngày điều trị giảm còn 43,33%, sau 60 ngày điều trị giảm còn 28,33%. Tỷ lệ giảm và hết triệu chứng chóng mặt tương đương với kết quả nghiên cứu của Tạ Thu Thủy [70], Đỗ Linh Quyên [75], Nguyễn Thùy Hương [127].

Đau nặng đầu, chóng mặt là biểu hiện của tình trạng thiếu ô xy não, là triệu chứng biểu hiện sớm nhất, giai đoạn đầu bệnh nhân thấy đau nặng đầu, chóng mặt, choáng váng, ù tai, sang giai đoạn sau có biểu hiện rối loạn trí nhớ và hay quên [42]. Trong nghiên cứu, triệu chứng đau đầu, chóng mặt được cải thiện rõ rệt sau 60 ngày dùng thuốc.

Theo YHCT: Chóng mặt thuộc phạm vi chứng huyền vựng. Cuốn Đan Khê tâm pháp ghi “vô đàm bất tác huyền” nghĩa là không có đàm thì không có chứng huyền vựng. Đồng thời cũng ghi “vô hư bất năng tác huyền” nghĩa là không có hư thì không sinh ra hoa mắt. Nguyên nhân thường gặp ở người ăn nhiều đồ béo ngọt làm cho chức năng vận hóa bị rối loạn gây tổn thương tỳ vị, chất dinh dưỡng (thủy cốc) không thành tinh chất mà sinh đàm trọc ứ trệ trong cơ thể làm cho hoa mắt chóng mặt [128], [36].

Đau tức ngực, hồi hộp đánh trống ngực là triệu chứng liên quan đến yếu tố nguy cơ tim mạch. YHCT thuộc chứng tâm quý, nguyên nhân cũng do đàm trọc ứ trệ, làm khí huyết không lưu thông mà gây nên. Đau tức ngực mức độ vừa và nhẹ ở nhóm “Hạ mỡ NK” vào thời điểm D_0 là 50,82%, sau 30 ngày điều trị giảm còn 11,48%, sau 60 ngày điều trị giảm còn 6,56%. Ở nhóm Atorvastatin vào thời điểm D_0 là 46,67%, sau 30 ngày điều trị giảm còn 30%, sau 60 ngày điều trị giảm còn 18,33%. Sự thay đổi trước, sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Tỷ lệ giảm và hết triệu chứng đau tức ngực thấp hơn kết quả nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên [75] và Nguyễn Thị Ngọc Châu [73].

Chân tay tê bì là một biểu hiện của dị cảm, đó là những cảm giác không thật, bất thường do BN tự cảm nhận. Dị cảm là một dấu hiệu rất sớm của VXDM não [134]. Chân tay tê bì thuộc chứng ma mộc theo YHCT, có nhiều nguyên nhân gây nên nhưng hay gặp là do đàm thấp trở trệ làm bế tắc kinh lạc ở da cơ [128]. Chân tay tê bì ở nhóm “Hạ mỡ NK” 78,69%, sau 30 ngày điều trị giảm còn 18,03%, sau 60 ngày giảm còn 6,56%; Nhóm Atorvastatin có 77,35% bệnh nhân tê bì tay chân, sau 30 ngày điều trị giảm còn 38,33%, sau 60 ngày giảm còn 18,33%. Sự thay đổi trước, sau điều trị và sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$ và $p < 0,05$).

Mệt mỏi do đàm trọc trở trệ lâu ngày làm tổn thương phần khí, tỳ khí hư suy không nuôi dưỡng được cơ nhục, tứ chi không được nuôi dưỡng đầy đủ gây chứng mệt mỏi. Bệnh nhân có cảm giác mệt mỏi trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ cao. Nhóm “Hạ mỡ NK” 65,57% và nhóm Atorvastatin 68,33%. Sau 30 ngày điều trị, nhóm “Hạ mỡ NK” giảm còn 19,67%, nhóm Atorvastatin còn 43,33%. Sau 60 ngày điều trị, nhóm “Hạ mỡ NK” giảm còn 1,64%, nhóm Atorvastatin còn 18,33%. Sự thay đổi trước, sau điều trị và sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$ và $p < 0,05$).

Các triệu chứng khác như: buồn nôn và nôn ra đờm rãi, miệng nhạt, ăn kém là do tỳ vị bị tổn thương, ảnh hưởng đến chức năng vận chuyển hấp thu của tỳ vị sinh đàm thấp, đàm thấp nội trở tất yếu sẽ ảnh hưởng đến sự vận hành của khí huyết, khí trệ nghịch lên gây chứng buồn nôn và đôi khi nôn ra đờm rãi do đàm trọc ứ trệ lại. Mất ngủ thuộc chứng thất miên, nguyên nhân đàm trọc trở trệ gây bung bít thanh dương không thăng được, tinh thần không hưng phấn, huyết dịch hao tổn dẫn tới tâm tỳ hư yếu không chủ được thần minh mà không ngủ được. Sách loại chứng trị tài ghi “Tư lự thương tỳ, tỳ huyết hao tổn, nhiều năm không ngủ” [37],[38]. Hoặc do ăn uống không điều độ, ăn nhiều chất cay, nóng, béo ngọt, uống nhiều rượu làm tổn thương tỳ vị, thức ăn ngưng trệ tại trung tiêu, sinh đàm hỏa xông lên làm cho thần chí không an, ngủ không được. Như sách y văn cổ có câu “Tỳ vị bất hòa, tắc ngộ bất an”[37],[38].

Các triệu chứng chính và phụ của chứng đàm trọc trở trệ đều được cải thiện rõ rệt và có ý nghĩa thống kê sau 60 ngày điều trị ($p < 0,05$). Đây sẽ là yếu tố chứng minh sự phù hợp của việc dùng viên nang cứng “Hạ mỡ NK” trong điều trị bệnh nhân RLLM thể đàm trọc trở trệ.

❖ *Sự cải thiện triệu chứng mạch và lười sau điều trị*

Triệu chứng chất lười to bè, bệu, rêu lười trơn dính nhớt, mạch hoạt là các triệu chứng của mạch và lười đặc trưng của thể đàm thấp trở trệ theo YHCT [39], [43],[47]. Bảng 3.25 và 3.26 cho thấy: Ở nhóm “Hạ mỡ NK” sau 30 ngày điều trị các triệu chứng như chất lười bệu giảm xuống còn 27,87%, rêu lười trơn dính nhớt giảm xuống còn 13,11%, mạch hoạt và huyền hoạt giảm còn 21,31%. Sau 60 ngày điều trị các triệu chứng như chất lười bệu giảm xuống còn 3,28%, rêu lười trơn dính nhớt giảm xuống còn 1,64%, mạch hoạt giảm còn 9,84%. Cải thiện tốt hơn so với nhóm Atorvastatin. Mạch, lười là 2 triệu chứng chính để chẩn đoán thể bệnh, tuy nhiên mạch lười phụ thuộc nhiều vào chế độ vệ sinh, ăn uống và sinh hoạt nên không được cho điểm theo tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, đây là 2 triệu chứng để người thầy thuốc xác định thể bệnh của nhiều bệnh lý khác nhau. Mạch hoạt hoặc huyền hoạt, lười bệu rêu nhớt là đặc trưng của đàm thấp cần được theo dõi và đánh giá dù không có trong thang điểm đánh giá [44].

➤ *Kết quả thay đổi chỉ số BMI*

Kết quả bảng 3.20. cho thấy sau 60 ngày điều trị, chỉ số trung bình của BMI các bệnh nhân ở cả 2 nhóm đều có xu hướng giảm, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nhóm dùng “Hạ mỡ NK” có xu hướng giảm từ giảm nhiều hơn so với nhóm dùng Atorvastatin, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Phạm Thanh Tùng [76], Đỗ Linh Quyên [75] và Phạm Thị Bạch Yến [118].

Thừa cân và béo phì là yếu tố rất quan trọng của hội chứng RLLM, nhiều nghiên cứu cho thấy thừa cân và béo phì có liên quan với hội chứng RLLM. Theo Nguyễn Lâm Việt [10] và Hoàng Quốc Hòa [129] và Huỳnh Văn Minh [25] cho rằng “RLLM, 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 RLLM, phù hợp với lý luận YHCT: “Phì nhân đa đàm thấp”. Viên nang “Hạ mỡ NK” có tác dụng trừ đàm thấp nên có tác dụng giảm cân nặng.

❖ *Kết quả thay đổi chỉ số huyết áp động mạch.*

Kết quả bảng 3.19. cho thấy sau 60 ngày điều trị, chỉ số huyết áp tâm thu, huyết

áp tâm trương của cả 2 nhóm đều giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm dùng “Hạ mỡ NK”: huyết áp tâm thu giảm 13 mmHg; huyết áp tâm trương giảm 7 mmHg. Mức giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nhóm dùng Atorvastatin: huyết áp tâm thu 10 mmHg; huyết áp tâm trương giảm 7 mmHg. Mức giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả nghiên cứu này tương đương với nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên [75], Nguyễn Thị Ngọc Châu [119], nhưng thấp hơn nghiên cứu của Đỗ Quốc Hương [71].

THA và RLLM là hai nguy cơ dẫn đến các bệnh tim mạch và có sự liên quan đến nhau. Ở độ tuổi từ 40 đến 70, khi gia tăng 20 mmHg HA tâm thu hoặc 10mmHg HA tâm trương thì sẽ làm tăng gấp 2 lần nguy cơ các biến cố tim mạch. THA là yếu tố nguy cơ độc lập và hằng định của các biến cố tim mạch ở lứa tuổi này [10].

Theo YHCT, THA thuộc phạm vi các chứng “huyễn vựng”, “đầu thống”, “tâm quí”, “chính xung”... Trong đó, tăng HA thể đàm trọc trở trệ hay gặp ở những người béo bệu có RLLM [39],[42],[44],[47].

Viên nang ‘Hạ mỡ NK’ có tác dụng giảm HA vì có tác dụng trong điều chỉnh RLLM đã được chứng minh trong tác dụng dược lý trên thực nghiệm. Mặt khác, các vị thuốc trong viên nang có tác dụng hạ huyết áp như: Hà diệp, Hòe hoa, Hạ khô thảo, Thảo quyết minh, Ngưu tất, Tỳ giải có tác dụng hạ HA. Tác dụng hạ huyết áp của “Hạ mỡ NK” cũng được chứng minh qua biểu hiện của bệnh nhân trên lâm sàng: các dấu hiệu đau đầu, hoa mắt chóng mặt, hồi hộp đánh trống ngực, mất ngủ đều giảm rõ rệt sau điều trị. Tuy nhiên, để có kết luận đầy đủ và chính xác hơn thì cần phải có nghiên cứu rộng và sâu hơn với thời gian nghiên cứu dài hơn.

4.3.2.2. *Kết quả thay đổi cận lâm sàng sau điều trị*

❖ Kết quả thay đổi các chỉ số lipid

➤ **Sự thay đổi TC:**

Kết quả bảng 3.29. và biểu đồ 3.10 cho thấy: Sau 60 ngày điều trị, nồng độ TC ở cả 2 nhóm so với trước điều trị với tỷ lệ giảm ở nhóm “Hạ mỡ NK” 23,13% và nhóm Atorvastatin 20,55%. Sự khác biệt trước và sau điều trị của 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Mức độ giảm TC ở nhóm “Hạ mỡ NK” lớn hơn mức độ giảm ở nhóm Atorvastatin. Kết quả này tương đương với kết quả của Đỗ Linh Quyên [75], cao hơn kết quả của Nguyễn Thị Ngọc Châu [121], Đỗ Quốc Hương [71], Trần Thị Hồng Ngải [74] và Phạm Thanh Tùng [76].

Theo Goode G.K và cộng sự, phân tích 35 nghiên cứu lớn trên 77.257 bệnh nhân theo dõi trong 2 đến 12 năm, kết luận: cứ giảm 20% TC thì giảm được 18,1% tử vong chung và 24,1% tử vong do bệnh mạch vành [130]. Theo Kannel và cộng sự: khi TC tăng thêm 2,5 mmol/l thì nguy cơ bệnh mạch vành tăng 2,25 đến 3,25 lần. Khi TC tăng thêm từ 5,2 đến 6,5 mmol/l thì tử vong do bệnh mạch vành tăng gấp 4 lần [131]. Như vậy, việc làm giảm TC là một trong những mục tiêu hàng đầu trong việc điều trị RLLM đồng thời cũng là mục tiêu của nhóm nghiên cứu.

➤ ***Sự thay đổi TG:***

TG được tổng hợp ở gan từ acid béo, protein và glucose. Chất này được dự trữ trong mô mỡ, cơ và được mang ra tái sử dụng như một nguồn cung cấp năng lượng khi cần. Nồng độ TG máu là một thông số chủ yếu để thăm dò về sự cân bằng lipid của cơ thể và góp phần phản ánh nguy cơ XVĐM. Nồng độ TG máu cao sẽ kết hợp với nguy cơ bị bệnh lý tim mạch và đột quỵ cao hơn [97].

Kết quả của bảng 3.29 và 3.30. cho thấy: sau 60 ngày điều trị, nồng độ TG giảm ở cả 2 nhóm so với trước điều trị. Mức độ giảm TG ở nhóm “Hạ mỡ NK” 17,61% nhỏ hơn so nhóm atorvastatin 19,23%. Sự khác biệt trước và sau điều trị của 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Kết quả nghiên cứu thấp hơn so với nghiên cứu của Phạm Thanh Tùng 23,85% [76], Nguyễn Thị Ngọc Châu 21,6% [121], Trần Thị Hồng Ngải (24,6%) [74]. Nhưng cao hơn so với nghiên cứu của Lý Thị Lan Hương (6,3%) [132].

➤ ***Sự thay đổi LDL-C:***

Theo khuyến cáo của Hội tim mạch học Việt Nam 2015 và hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của BYT và ESC/EAS [7],[26],[28],[29]: LDL-C được khuyến cáo là mục tiêu thứ nhất để điều trị, Cholesterol được xem là mục tiêu điều trị nếu các chỉ số xét nghiệm lipid khác không có sẵn và Non HDL-C nên được xem là một mục tiêu thứ hai trong điều trị rối loạn lipid máu.

Kết quả của bảng 3.29 và 3.31. cho thấy: sau 60 ngày điều trị, nồng độ LDL-C giảm ở cả 2 nhóm so với trước điều trị. Mức độ giảm LDL-C ở nhóm “Hạ mỡ NK” 21,34% lớn hơn mức độ giảm LDL-C ở nhóm atorvastatin 11,82%. Sự khác biệt trước và sau điều trị giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Kết quả này thấp hơn so với kết quả của Phạm Thanh Tùng với 32,83% [76], tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Châu với 20,4% [121] nhưng cao hơn nghiên cứu của Trần Thị Hồng Ngải với mức giảm 16,5% [74].

Trái với HDL-C, LDL-C còn gọi là cholesterol xấu, cholesterol gây vữa xơ động mạch vì nó có khả năng vận chuyển cholesterol trong máu tới tế bào ngoại biên. Khi nồng độ LDL-C tăng càng cao thì nguy cơ VXĐM càng cao. Vì vậy, mục tiêu giảm LDL-C là đích điều trị đầu tiên của việc điều trị RLLM trong tất cả các khuyến cáo [7], [16], [29].

➤ **Sự thay đổi HDL-C:**

HDL-C có tác dụng vận chuyển TC thừa từ ngoại biên về gan, tại đây TC được thoái hóa và đào thải theo đường mật. HDL-C còn được coi là yếu tố bảo vệ chống vữa xơ động mạch. Nồng độ HDL-C trong máu tỷ lệ nghịch với nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Nồng độ HDL thấp là một yếu tố tiên đoán của bệnh động mạch vành ở những quần thể có mức cholesterol máu trung bình [97]. Nghiên cứu HHS (Helsinki Heart Study, 1987 update 2004) trên 4081 người cho thấy cứ làm tăng 0,01g/l HDL-C thì giảm được 2- 4% nguy cơ bệnh mạch vành [138]. Do đó, nhiều tác giả coi việc làm tăng nồng độ HDL-C là một trong những đích điều trị quan trọng [7],[26].

Kết quả bảng 3.29 và 3.32. cho thấy: sau 60 ngày điều trị, nồng độ HDL-C có xu hướng tăng ở cả 2 nhóm so với trước điều trị. Sự khác biệt trước và sau điều trị của 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Mức độ tăng HDL-C ở nhóm dùng “Hạ mỡ NK” 1,91%. Áp dụng nghiên cứu của HHS thì có thể giảm 4-8% nguy cơ tim mạch ở nhóm nghiên cứu. Tuy nhiên, mức tăng HDL-C trong nghiên cứu thấp hơn so với các nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên (17,1%) [75], Trần Thị Hồng Ngải (7,3%) [74]. Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy viên nang “Hạ mỡ NK” đã có tác dụng làm tăng chỉ số HDL-C tuy không nhiều nhưng cũng đã thể hiện mức tăng HDL-C trong nghiên cứu.

➤ **Sự thay đổi non-HDL-C:**

Kết quả của bảng 3.29 và 3.33. cho thấy: sau 30 ngày điều trị, nồng độ non-HDL-C giảm rõ rệt ở cả 2 nhóm so với trước điều trị. Sự khác biệt trước và sau điều trị của 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p< 0,001$). Mức độ giảm non-HDL-C ở nhóm “Hạ mỡ NK” là 29,03% cao hơn mức độ giảm non-HDL-C ở nhóm atorvastatin 26,90%. Tuy nhiên sự khác biệt mức độ giảm non-HDL-C ở 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p> 0,05$). Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên (23,4%) [75], thấp hơn so với nghiên cứu của Phạm Thanh Tùng (31,49%) [76].

Non-HDL-C là tổng cholesterol của các hạt lipoprotein chứa apoB, (Cholesterol xấu) có khả năng gây XVĐM, có nhiều bằng chứng phù hợp với quan điểm non-HDL-C liên quan đến bệnh tim mạch nhiều hơn LDL-C. Mọi quan hệ này được thể hiện rõ ở những người có tăng và không tăng TG. Theo hướng dẫn của chương trình giáo dục cholesterol quốc gia của Panel III (ATP III), Hiệp hội tim mạch Châu Âu (ESC), hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết chuyển hóa-BYT: giảm LDL-C là đích điều trị quan trọng nhất, giảm TG và non-HDL-C là đích điều trị tiếp theo [7], [15],[26],[29].

❖ Kết quả thay đổi các chỉ số đánh giá nguy cơ VXĐM:

Các tỷ số lipid và lipoprotein như TG/ HDL-C, TC/ HDL-C và non- HDL-C/ HDL-C được sử dụng để đánh giá nguy cơ phát triển xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch. Nếu có các yếu tố nguy cơ khác xuất hiện hoặc nếu các xét nghiệm trước đó cho thấy mức độ nguy cơ cao trong quá khứ, thì non-HDL-C và các tỷ lệ lipid cần được đánh giá. Người ta sử dụng các tỷ số TG/HDL-C, TC/HDL-C và non-HDL/HDL-C, có giá trị lâm sàng tốt hơn so với các thông số lipid thông thường. Các tỷ số của lipid và lipoprotein có thể được tính toán dễ dàng và tốt hơn các thông số lipid và lipoprotein thông thường [31].

➤ **Chỉ số xơ vữa mạch Atherogenic Index (AI) và Coronary Risk Index (CRI):**

Để đánh giá mức độ nguy cơ VXĐM nhóm nghiên cứu dùng chỉ số AI ($AI = TC - HDL - C (non - HDL - C) / HDL - C$) và chỉ số CRI ($CRI = TC / HDL - C$). Chỉ số này thể hiện nếu nồng độ HDL-C tăng cao, và/hoặc nồng độ TC giảm thì chỉ số AI, CRI sẽ giảm tương ứng. Chỉ số AI, CRI càng cao, nguy cơ xơ vữa mạch càng lớn. Chỉ số AI bình thường $< 3,6 \text{ mmol/l}$. Chỉ số CRI bình thường $< 4,5 \text{ mmol/l}$. Nguy cơ VXĐM tăng khi tỉ số CRI lớn hơn 5 [21], [94].

Theo kết quả của bảng 3.35. cho thấy: sau 60 ngày điều trị, chỉ số AI giảm ở cả 2 nhóm so với trước điều trị. Sự khác biệt trước và sau điều trị của 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Mức độ giảm AI ở nhóm “Hạ mỡ NK” 27,57% nhỏ hơn mức độ giảm AI ở nhóm atorvastatin 28,18%. Tuy nhiên sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Châu (35,3%) [73], Đỗ Linh Quyên (35,5%) [75].

Chỉ số CRI cũng giảm ở cả 2 nhóm so với trước điều trị. Sự khác biệt trước và sau điều trị của 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Mức độ giảm TC/HDL-C ở nhóm “Hạ mỡ NK” 22,39% nhỏ hơn ở nhóm Atorvastatin 22,81%. Tuy nhiên sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy, viên nang “Hạ mỡ NK” có tác dụng giảm chỉ số xơ vữa mạch AI, CRI tương đương với tác dụng của Atorvastatin.

➤ **Chỉ số xơ vữa huyết tương Atherogenic Index Plasm (AIP):**

Kết quả của bảng 3.35. cho thấy: Sau 30 ngày, 60 ngày điều trị, chỉ số log (TG/HDL-C) giảm ở cả 2 nhóm so với trước điều trị. Sự khác biệt trước và sau điều trị rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Mức độ giảm log (TG/HDL-C) ở nhóm “Hạ mỡ NK” lần lượt là 40,52% - 52,95% nhỏ hơn so với nhóm atorvastatin 32,97% - 74,99%. Tuy nhiên sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy, viên nang “Hạ mỡ NK” có tác dụng giảm chỉ số xơ vữa huyết tương AIP tương đương với tác dụng của Atorvastatin trong nghiên cứu. Chỉ số xơ vữa huyết tương AIP có thể phản ánh toàn diện sự cân bằng giữa các yếu tố gây xơ vữa và chống xơ vữa [93],[94].

❖ So sánh kết quả thay đổi các chỉ số lipid máu của viên nang “Hạ mỡ NK” với các bài thuốc khác:

Trong YHCT đã có các nghiên cứu tác dụng điều chỉnh RLLM của một số bài thuốc có vị thuốc là thành phần của viên nang “Hạ mỡ NK” như sau:

Bảng 4.1. So sánh tác dụng điều chỉnh RLLPM của một số bài thuốc YHCT

Tác giả	Bài thuốc/ chế phẩm	Tác dụng (%)			
		Giảm TC	Giảm TG	Giảm LDL-C	Tăng HDL-C
Phạm Thanh Tùng (2019) [76]	Viên Vinatan	23,53	23,85	32,83	11,82
Trần Thị Hồng Ngải (2018) [74]	Cao lỏng HSN	16,6	24,6	16,5	7,3
Đỗ Linh Quyên (2019) [75]	Cao lỏng HVT	15,8	20,8	23,9	17,1
Nguyễn Thị Ngọc Châu (2018)[73]	Cốm hạ mỡ máu	16,5	21,6	20,4	17,1
Đỗ Quốc Hương (2016)[71]	Viên nang Lipidan	22,1	25,7	24,0	17,3
Tạ Thu Thủy (2016)[70]	Cao lỏng Đại an	17,7	20,0	14,1	8,4
Nguyễn Vĩnh Thanh (2017)[72]	Tiêu thực hành khí trừ thấp thang	18,42	55,87	18,68	5,26
Trương Quốc Chính(2015) [79]	Bài thuốc “Hạ mỡ NK”	16,55	32,17	15,26	9,09
Phạm Thủy Phương	Viên nang “Hạ mỡ NK”	23,13	17,61	21,34	1,91

Các bài thuốc điều trị chứng Đàm ẩm của YHCT được lựa chọn nghiên cứu trên lâm sàng ở các dạng bào chế khác nhau đều có tác dụng điều chỉnh các thành phần Lipid. Tỷ lệ điều chỉnh các chỉ số lipid cũng tương đương nhau. Điều này cho thấy tính tương đồng giữa chứng Đàm ẩm theo YHCT và RLLM theo YHHĐ và hiệu quả điều trị RLLM của thuốc YHCT.

Bảng 4.1. cho thấy ở dạng thuốc sắc và dạng viên nang của “Hạ mỡ NK” đều có tác dụng điều chỉnh các thành phần lipid. Dạng thuốc sắc cho hiệu quả nổi trội trong giảm tỷ lệ TG (32,17%), còn viên nang “Hạ mỡ NK” cho hiệu quả nổi trội trong giảm tỷ lệ TC và LDL-C với lần lượt là 23,13% và 21,34%. Có thể nhận thấy rằng việc chiết xuất các thành phần hoạt chất chính có tác dụng điều trị hạ lipid máu trong bài thuốc và chuyển dạng thành viên nang cho hiệu quả khả quan hơn ở dạng thuốc sắc. Dạng thuốc sắc sẽ không cho hiệu quả ổn định theo từng lần sắc, mất nhiều thời gian cho việc sắc thuốc và lượng thuốc uống vào nhiều hơn trong một ngày. Một số người không uống được ở dạng thuốc sắc do mùi vị và lượng uống nhiều. Dạng viên nang khắc phục được hoàn toàn các bất cập của thuốc YHCT, không mất thời gian cho việc sắc thuốc và tính ổn định của thuốc cao, số lượng thuốc uống ít, không gây mùi vị khó chịu, mà vẫn đảm bảo được hiệu quả của bài thuốc nguyên bản. Kết quả nghiên cứu này cũng đã góp phần chứng minh việc hiện đại hóa, chuyển dạng thuốc YHCT là một hướng đi đúng đắn, góp phần bảo tồn và phát triển tinh hoa thuốc YHCT.

4.3.3. Đánh giá hiệu quả điều trị

4.3.3.1. Đánh giá hiệu quả điều trị trên các chỉ số Lipid theo YHHĐ.

Kết quả nghiên cứu theo YHHĐ của thuốc YHCT có tác dụng điều trị chứng đàm thấp thể hiện tính tương đồng về triệu chứng, chẩn đoán và điều trị RLLM và chứng đàm thấp. Kết quả của bảng 3.34. cho thấy: sau 60 ngày điều trị hiệu quả điều trị theo YHHĐ ở nhóm “Hạ mỡ NK”: xếp loại tốt là 21,31%, xếp loại khá: 63,93%, hiệu quả trung bình 13,11%, không hiệu quả: 1,64%; không có bệnh nhân xếp loại hiệu quả xấu. Ở nhóm atorvastatin: xếp loại tốt: 21,67%, xếp loại khá 60%, hiệu quả trung bình 16,67%; không hiệu quả 1,67%; không có bệnh nhân xếp loại hiệu quả xấu. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Kết

quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Trần Thị Hồng Ngai với hiệu quả tốt là 58% [74], Đỗ Linh Quyên với hiệu quả tốt 51,7% [75]. Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu quả điều trị RLLM của viên nang “Hạ mỡ NK” tương đương với với Atorvastatin liều trung bình điều trị RLLM. Viên nang “Hạ mỡ NK” cũng đã được các nghiên cứu dược lý của YHHĐ chứng minh có tác dụng hạ lipid máu, chống xơ vữa mạch [39],[43]. Các thành phần hoạt chất chính trong viên nang “Hạ mỡ NK” gồm: Hesperidine; Saponin; Polysaccharide; Anthranoide; Rutin và Flavonoid (Quercetin) ... Hesperidine đã được minh chứng có tác dụng hạ Lipid máu, cải thiện các dấu hiệu về bệnh tim, tăng cường lưu thông trung gian dòng chảy của mạch máu. Thảo quyết minh có tác dụng hạ lipid máu thông qua cơ chế ức chế tổng hợp cholesterol [110]. Quercetin trong Hạ khô thảo, Thảo quyết minh và Lá sen giúp ức chế sinh tổng hợp cholesterol bằng cách ức chế HMG Co-A reductase, enzym đóng một vai trò quan trọng trong việc kiểm soát nồng độ lipid trong huyết tương và các mô khác, đồng thời làm tăng sự biểu hiện của enzym $C7\alpha H$ tăng chuyển hóa cholesterol thành acid mật, từ đó làm giảm nồng độ TC trong máu [111]. Saponin trong ngưi tất cũng được nghiên cứu và sản xuất thành viên Ngưi tất để điều trị hạ Lipid máu, ngoài ra còn có tác dụng bảo vệ gan [50],[51]. Rutin làm vững bền thành mạch, phòng chống những biến cố của xơ vữa động mạch [67].[68].

Điều này sẽ là minh chứng cho việc hiện đại hóa thuốc YHCT theo phương pháp chiết xuất hàm lượng hoạt chất chính có tác dụng điều trị trong dược liệu, góp phần giảm tải khối lượng thuốc uống cho người bệnh, tiện lợi, dễ sử dụng.

4.3.3.2. Đánh giá hiệu quả điều trị theo YHCT:

Thuốc YHCT sau khi được hiện đại hóa có tác dụng trên các triệu chứng của YHCT hay không, có giữ được tính năng tác dụng của bài thuốc gốc hay không là câu hỏi được đặt ra cho nhóm nghiên cứu.

Kết quả bảng 3.27. cho thấy tổng điểm trung bình theo tiêu chuẩn trong nguyên tắc chỉ đạo lâm sàng Trung – Tân dược (Trung Quốc – 2002) ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm 79,73% sau 30 ngày, tiếp tục giảm 89,86% sau 60 ngày cao hơn so với nhóm Atorvastatin giảm 50,44% sau 30 ngày, tiếp tục giảm 74,10% sau 60 ngày. Mức giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$.

Kết quả của bảng 3.28. cho thấy: sau 60 ngày điều trị hiệu quả điều trị theo YHCT ở nhóm “Hạ mỡ NK”: xếp loại tốt là 44,26%, xếp loại khá: 49,18%, hiệu quả trung bình 6,56%, không có bệnh nhân xếp loại không hiệu quả. Kết quả này cao hơn so với nhóm atorvastatin với xếp loại tốt: 16,67%, xếp loại khá 40%, hiệu quả trung bình 43,33%, không có bệnh nhân xếp loại không hiệu quả. Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên với hiệu quả tốt 38,3%, xếp loại khá: 61,7% [75], cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Châu với hiệu quả tốt khá là 75% [73]. Điều này cho thấy tác dụng giảm rõ rệt các triệu chứng cơ năng của viên nang “Hạ mỡ NK”, so sánh với atorvastatin 10mg/ngày, tác dụng của viên nang “Hạ mỡ NK” có phần ưu việt hơn với biểu hiện làm giảm các triệu chứng cơ năng thường gặp trên bệnh nhân RLLM như: hình dáng lưỡi bệu, rêu lưỡi trắng dính nhớt, mạch hoạt, đau đầu, chóng mặt, chân tay tê bì, mệt mỏi, trống ngực, mất ngủ. Đây là các triệu chứng điển hình của thể đàm trọc trở trệ mà viên nang “Hạ mỡ NK” với tác dụng kiện tỳ, lý khí, hóa đàm, trừ thấp là rất phù hợp với điều trị thể bệnh này.

4.3.3.3. Đánh giá kết quả điều trị theo phân loại RLLM và một số yếu tố liên quan.

❖ Theo tiêu chí liên quan đến huyết áp và xơ vữa động mạch: Ở bệnh nhân có tăng huyết áp, tiền tăng huyết áp, chỉ số lipid trung bình tăng cao hơn và hiệu quả điều trị thấp hơn so với bệnh nhân không có tăng huyết áp.

Biểu đồ 3.11 cho thấy: Bệnh nhân tăng huyết áp và tiền tăng huyết áp ở nhóm dùng “Hạ mỡ NK” hiệu quả khá tốt 82,22%, hiệu quả trung bình 15,56%, không hiệu quả 2,22%); Ở nhóm dùng Atorvastatin hiệu quả khá tốt 86,67%, hiệu quả trung bình 13,33%, không có ai không đạt hiệu quả điều trị.

Bệnh nhân không tăng huyết áp, ở nhóm dùng “Hạ mỡ NK” hiệu quả khá tốt là 93,57%, hiệu quả trung bình 6,25%; Ở nhóm dùng Atorvastatin hiệu quả khá tốt là 6,67%, hiệu quả trung bình 26,67%, không hiệu quả 1,67%.

Tăng huyết áp là một yếu tố nguy cơ gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới. Có tới 79% những người tăng huyết áp có rối loạn lipid máu. Xơ vữa động mạch có thể làm hẹp động mạch thận, đây có thể là nguyên nhân gây tăng huyết áp hoặc làm nặng thêm các trường hợp đã có tăng huyết áp từ trước đó [25] [26]. Tăng huyết áp và VXĐM thường phối hợp, thúc đẩy nhau cùng phát triển làm cho các diễn biến lâm sàng ngày

càng phức tạp: tăng huyết áp làm tổn thương tế bào nội mạc thành mạch, làm tăng tính thấm của thành mạch đối với các lipoprotein máu, làm tăng sự phát triển VXĐM dẫn đến các biến chứng nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não, thiếu năng vành [26]. Vì vậy khi RLLM được kiểm soát đồng nghĩa XVĐM và HA cũng được kiểm soát theo.

❖ *Hiệu quả điều trị theo De Gennes:*

Biểu đồ 3.12. cho thấy: Bệnh nhân tăng TC đơn thuần có hiệu quả khá tốt cao với 94,44% ở nhóm “Hạ mỡ NK” cao hơn so với nhóm Atorvastatin 85,71%. Hiệu quả trung bình ở nhóm “Hạ mỡ NK” là 5,56% và nhóm Atorvastatin 14,29%. Bệnh nhân tăng Triglycerid đơn thuần cho hiệu quả khá tốt là 75% cao hơn so với nhóm dùng Atorvastatin (68,42%). Hiệu quả trung bình là 25% thấp hơn nhóm dùng Atorvastatin (26,32%). Tuy nhiên có 1 bệnh nhân chưa đạt được đích điều trị ở nhóm dùng Atorvastatin (5,62%). Ở bệnh nhân tăng lipid máu hỗn hợp, tỷ lệ hiệu quả khá tốt tương đối cao với 88,64% ở nhóm dùng “Hạ mỡ NK”, 87,50% ở nhóm dùng Atorvastatin. Hiệu quả trung bình ở hai nhóm lần lượt là 9,09% và 12,50%. Có 1 trường hợp không đạt đích điều trị ở nhóm dùng “Hạ mỡ NK”. Kết quả này tương với nghiên cứu của Trần Thị Hồng Ngãi [73], Đỗ Linh Quyên [75] nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của Đỗ Quốc Hương (97,8%) [71]. Có thể lý giải trong nghiên cứu chỉ lựa chọn một thể RLLM thể đàm trực trở trệ duy nhất để điều trị bằng viên nang “Hạ mỡ NK”, một chế phẩm thuốc có tác dụng tốt với thể đàm thấp trở trệ trên lâm sàng.

4.3.4. Đánh giá tác dụng không mong muốn.

4.3.4.1. Đánh giá tác dụng không mong muốn trên các chỉ số cận lâm sàng

Đánh giá tác dụng không mong muốn của viên nang “Hạ mỡ NK” trên cận lâm sàng thông qua các xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu (số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu) và các xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận như AST, ALT, ure, creatinin.

*** Chỉ số huyết học:**

Kết quả của bảng 3.37. cho thấy: sau 60 ngày điều trị, các chỉ số huyết học: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin, hematocrit, công thức bạch cầu ở cả 2 nhóm thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Có thể sơ bộ đánh giá viên nang “Hạ mỡ NK” không làm ảnh hưởng đến các chỉ số huyết học của máu ngoại vi ở nhóm nghiên cứu.

*** Chỉ số sinh hóa:**

Theo kết quả của bảng 3.38: sau 60 ngày điều trị, các chỉ số sinh hóa: Glucose, ure, creatinin, AST, ALT ở cả 2 nhóm thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). nhóm “Hạ mỡ NK” có chỉ số AST, ALT giảm nhiều hơn so với nhóm Atorvastatin, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Có thể sơ bộ đánh giá viên nang “Hạ mỡ NK” không làm ảnh hưởng đến một số chỉ số sinh hóa cơ bản của máu ngoại vi ở nhóm nghiên cứu.

4.3.4. 2. Đánh giá các yếu tố bất lợi trên lâm sàng

- Để đánh giá tác dụng không mong muốn của viên nang “Hạ mỡ NK” trên lâm sàng, chúng tôi lập phiếu theo dõi các biến cố bất lợi có thể xảy ra trên lâm sàng trong quá trình uống thuốc như đầy bụng, mẫn ngứa, rối loạn tiêu hóa, đau cơ và triệu chứng bất thường khác có thể xảy ra.

- Trong 60 ngày uống thuốc có 02 người bị rối loạn tiêu hóa mức độ nhẹ, tại thời điểm dùng thuốc 5 ngày và 11 ngày, nguyên nhân do uống nước mía và ăn canh cá. Sau 01 ngày bệnh nhân trở về bình thường và không phải dùng thuốc gì. 01 người bị đầy bụng, khó tiêu nguyên nhân do nem chua vào buổi tối tại thời điểm D₃₇. Người bệnh được theo dõi và không sử dụng thuốc gì, hết đầy bụng vào sáng hôm sau. Không có bệnh nhân nào bị mẫn ngứa, đau cơ... hay các tác dụng không mong muốn khác.

KẾT LUẬN

Từ các kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm và lâm sàng của viên nang “Hạ mỡ NK” trong điều trị RLLM, nhóm nghiên cứu rút ra một số kết luận:

1. Viên nang “Hạ mỡ NK” chưa xác định được độc tính cấp, bán trường diễn và có tác dụng điều chỉnh RLLM, chống xơ vữa mạch trên thực nghiệm:

1.1. Viên nang “Hạ mỡ NK” chưa xác định được độc tính cấp và LD₅₀ trên chuột nhắt trắng đường uống :

Ở liều 17,85 gam/kg, liều gấp 35,41 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng chưa xác định được độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống .

Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng của viên nang “Hạ mỡ NK” trên đường uống.

1.2. Viên nang “Hạ mỡ NK” chưa xác định được độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng.

Viên nang “Hạ mỡ NK” liều 0,25g /kg/ ngày và liều 0,75g/kg/ngày, uống liên tục trong thời gian 12 tuần trên chuột cống trắng chưa xác định được độc tính bán trường diễn.

1.3. Viên nang “Hạ mỡ NK” có tác dụng điều chỉnh chỉ số Lipid trên mô hình nội sinh và ngoại sinh thực nghiệm.

- “Hạ mỡ NK” liều 0,5g/kg/ngày có xu hướng làm tăng nồng độ HDL-C trên chuột nhắt trắng gây mô hình rối loạn lipid máu bằng P-407.

- “Hạ mỡ NK” liều 1,5g/kg/ngày có tác dụng làm giảm nồng độ TC và non-HDL-C, đồng thời có xu hướng làm tăng nồng độ HDL-C trên chuột nhắt trắng gây mô hình rối loạn lipid máu bằng P-407.

- “Hạ mỡ NK” ở cả 2 liều 0,25g /kg/ngày và liều 0,75g/kg/ngày có tác dụng điều chỉnh RLLM trên mô hình ngoại sinh ở chuột cống trắng thông qua tác dụng giảm chỉ số LDL-C tương đương với Atorvastatin 10mg/kg. Có xu hướng làm giảm TC và tăng HDL- C.

1.4. Viên nang “Hạ mỡ NK” có tác dụng điều chỉnh RLLM và giảm xơ vữa mạch máu trên thỏ thực nghiệm.

- “Hạ mỡ NK” liều 0,126g/kg/ngày và liều 0,378g/kg có tác dụng giảm TG trên thỏ sau 4 tuần, 8 tuần nghiên cứu ($p < 0,01$ và $p < 0,001$); làm tăng HDL-C trên thỏ sau 4 tuần nghiên cứu ($p < 0,01$ và $p < 0,05$) tương đương với Atorvastatin 2,4mg/kg/ngày.

- “Hạ mỡ NK” liều 0,126g/kg/ngày có xu hướng giảm hình thành xơ vữa trên thỏ sau 8 tuần nghiên cứu.

2. Viên nang “Hạ mỡ NK” có tác dụng điều chỉnh RLLM trên người có rối loạn lipid máu và không gây tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị:

- Sau 60 ngày điều trị viên nang “Hạ mỡ NK” 525mg có tác dụng giảm 23,13% nồng độ TC, 17,61% nồng độ TG, 21,34% LDL-C và tăng 1,91% nồng độ HDL-C; Làm giảm chỉ số xơ vữa mạch AI: 27,57%, CRI: 22,39%, và chỉ số xơ vữa huyết tương AIP: 52,95% tương đương với nhóm Atorvastatin 10 mg.

- Hiệu quả điều trị theo YHHD ở nhóm dùng viên nang “Hạ mỡ NK” đạt hiệu quả tốt 21,31%, khá chiếm 63,93%, hiệu quả trung bình 13,11%, không hiệu quả 1,64% tương đương nhóm dùng Atorvastatin 10 mg.

- Viên nang “Hạ mỡ NK” cải thiện tốt triệu chứng thể đàm thấp trở trệ theo YHCT với hiệu quả điều trị tốt 44,26%; hiệu quả khá 49,18%, hiệu quả trung bình 6,56% với tổng điểm trung bình giảm 89,86% cao hơn so với nhóm Atorvastatin 10 mg với hiệu quả điều trị tốt 16,67%; hiệu quả khá 40%, hiệu quả trung bình 43,33% với tổng điểm trung bình giảm 74,10%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Chưa thấy tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và một số chỉ số cận lâm sàng trong quá trình nghiên cứu.

KIẾN NGHỊ

- Kết quả nghiên cứu trong luận án cho thấy viên nang “Hạ mỡ NK” là thuốc thử có nguồn gốc dược liệu có tính an toàn cao trên thực nghiệm và trên lâm sàng, có tác dụng tốt trong điều trị rối loạn lipid máu, dạng viên nang dễ sử dụng. Nhóm nghiên cứu xin đưa ra một số kiến nghị:

- Tiếp tục nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn tiếp theo.
- Nghiên cứu lâm sàng về tác dụng điều trị hội chứng RLLM đối với các thể lâm sàng tương ứng về lý luận của YHCT.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Pham Quoc Binh, Pham Thi Van Anh, Dang Thi Thu Hien, Nguyen Trong Thong and Pham Thuy Phuong (2020), “Toxicity evaluation of acute and sub-chronic oral toxicity of hamo NK hard capsule in experimental animals”. *Journal of medical research Ha Noi Medical University*, Volume 136 E7, No 12- December, 31-39.
2. Pham Thuy Phuong, Pham Quoc Binh, Dinh Thi Hong Minh, Tran Thi Thu Hien, Nguyen Trong Thong, Pham Thi Van Anh and Dang Thi Thu Hien, (2021), “Effects of hamo nk hard capsule on serum lipid profiles in dyslipidemia experimental animals”, *Journal of medical research HaNoi Medical University*, Volume 141 E8, No 5- June, 10-18.
3. Pham Thuy Phuong, Pham Thi Van Anh, Dang Thi Thu Hien, Nguyen Trong Thong, Pham Quoc Binh (2021), “Effects of hamo NK hard capsule on experimental atherosclerosis model”, *Journal of medical research HaNoi Medical University*, Volume 141 E8, No 5- June, 2021, 95-103.
4. Phạm Thủy Phương; Nguyễn Trọng Thông; Phạm Quốc Bình (2022), “Đánh giá tác dụng chống xơ vữa mạch của viên nang “Hạ mỡ NK” trên bệnh nhân rối loạn lipid máu”, *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*, số 2- 2022, tr.72-78.
5. Phạm Thủy Phương; Nguyễn Trọng Thông; Phạm Quốc Bình (2022), “Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân rối loạn lipid máu thể Đàm trọc trở trệ”, *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*, số 3- 2022, tr.36-41.
6. Phạm Thủy Phương; Nguyễn Trọng Thông; Phạm Thị Vân Anh; Đặng Thị Thu Hiền; Phạm Quốc Bình (2022), “Tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của viên nang cứng”Hạ mỡ NK” trên lâm sàng”, *Tạp chí nghiên cứu Y học, TCNCYH 156 (8) – 2022, tr. 74-83*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tierney, McPhee, Papadakis (2008), “*Chẩn đoán và điều trị Y học hiện đại*” năm 2008, Nhà xuất bản Y học, tr. 825 – 848
2. Phạm Tử Dương (2002), “*Hội chứng rối loạn lipid máu và vữa xơ động mạch*”- Bài giảng sau đại học Cục Quân Y, Hà Nội, tr. 11-18.
3. WHO (2002), “Chapter 4: Quantifying selected major risks to health”, The World Health Report - Reducing Risks, *Promoting Healthy Life*, pp. 47-97.
4. George Thanassoulis (2019), *Atherosclerosis*, MD, MSc, McGill University;
5. Global Health Estimates (2016): Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization, 2018.
6. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al (2019): Heart Disease and Stroke Statistics- 2019, *A report From the American Heart Association*. Circulation 139: e56–e528, 2019.
7. Bộ Y tế (2017), Rối loạn chuyển hóa lipid máu, *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết - chuyển hóa*, Nhà xuất bản Y học, tr.255-264.
8. Nguyễn Thy Khuê (2003), "Rối loạn chuyển hoá lipid", *Nội tiết học đại cương*, Nhà xuất bản TP HCM, tr. 467 - 545.
9. Phạm Thiện Ngọc, Trần Khánh Chi (2022), Rối loạn chuyển hóa lipid, *Chuyên đề Sau đại học*, Bộ môn Hóa sinh - Trường Đại học Y Hà Nội, tr. 61-73.
10. Nguyễn Lâm Việt (2015). Rối loạn lipid máu. *Thực hành bệnh tim mạch*, Nhà xuất bản Y học, tr.368-378.
11. Trần Hữu Dàng, Nguyễn Hải Thuý (2008): “*Giáo trình sau đại học chuyên ngành nội tiết và chuyển hoá*”. Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 246-303
12. Đỗ Trung Quân (2015), Rối loạn lipid và lipoprotein huyết, *Bệnh nội tiết và chuyển hóa*, NXB giáo dục Việt Nam , 2015. tr. 324-338.
13. Fredrickson D.S., Lees R.S.(1965), “A system of phenotyping hyperlipoproteinemia”, *Circulation*, 31, pp. 321-327.
14. ESC/EAS Guidelines (2011), "ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias", *European Heart Journal* (32), pp. 1769-1818.

15. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (2002), “Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report”, *Circulation*, 106(25), pp. 3329-3421.
16. Hội Tim mạch học Việt Nam (2008), Khuyến cáo 2008 của hội Tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu, *Khuyến cáo 2008 về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 476-502.
17. Hội nội tiết- Đái tháo đường Việt Nam (2018)- “*Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị bệnh đái tháo đường*”- Nhà xuất bản Y học – Hà Nội 2018, tr. 199-202.
18. Nguyễn Thị Hà (2013), “*Chuyển hóa và rối loạn chuyển hóa Lipoprotein*”, *Hóa sinh lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà nội – 2013, tr 51- 65.
19. Nguyễn Như Hồ (2021), “*Rối loạn chuyển hóa Lipid máu*”, *Dược lâm sàng và điều trị*, Nhà xuất bản Y học – 2021, tr 127- 157.
20. Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Thị Hương (2012), Cholesterol, Triglycerid, *Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng*, Nhà Xuất Bản Y Học, tr. 71-76; 441-445.
21. Nguyễn Nghiêm Luật (2019), “*Ý nghĩa lâm sàng của các lipid lipoprotein và các tỷ số của chúng*”. Bệnh viện Đa khoa Medlatex.
22. George Thanassoulis, MD, MSc, McGill University; Mehdi Afshar, MD, University of Toronto “*Atherosclerosis*”, Jul 2019.
23. Toba Kazemi, Morteza Hajhosseini, Maryam Moossavi, Mina Hemmati¹ and Masood Ziaee (2018), *Cardiovascular Risk Factors and Atherogenic Indices in an Iranian Population: Birjand East of Iran*, *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, Volume 12: 1-6.
24. George L. Bakris, MD, University of Chicago School of Medicine “*Hypertension*” Mar 2021.
25. Huỳnh Văn Minh (2021), “*Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp vnha/vsh 2021*”, *Hội Tim Mạch Việt Nam/ Phân Hội THA Việt Nam- 2021*
26. Trần Văn Huy (2018), “*Cập nhật khuyến cáo chẩn đoán, điều trị tăng huyết áp 2018*”, *Hội Tim Mạch Việt Nam/ Phân Hội THA Việt Nam- 2018*

27. Thomas J. Baranski (2021), Rối loạn Lipid máu, *Nội tiết học trong thực hành lâm sàng*, (Nguyễn Khoa Diệu Vân biên dịch) Nhà xuất bản Y học -2021. Tr.653-676.
28. Mai Phương Thanh (2021), “Thuốc điều trị rối loạn lipoprotein máu”- Dược lý lâm sàng- Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam- 2021, tr.188-194.
29. Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam (2015), “Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu” - 2015.
30. Francois Mach, Catapano AL, et al (2019) “ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk” *European Heart Journal* (2020) 41, 111- 1884.
doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
31. Mc Graw - Hill (2007), Disorders of Intermediary Metabolism, *Harrison's Internal Medicine - 16 th Edition > Part 12*.
32. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD et al (2017), American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*, 23(Suppl 2), pp.1-87.
33. Nguyễn Trọng Thông (2018), “Thuốc hạ lipoprotein máu”, Dược lý học lâm sàng, Nhà xuất bản Y học, tr. 522-532.
34. Catapano AL, et al. (2016), “ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias”, *European Heart Journal* (2016) 37, 2999–3058
doi:10.1093/eurheartj/ehw272
35. Brendan M. Everett, M.D., M.P.H., Robert J. Smith, M.D., and William R. Hiatt, M.D (2015), “Reducing LDL with PCSK9 Inhibitors - The Clinical Benefit of Lipid Drugs” *Engl J Med* 2015; 373:1588-1591.
36. Hoàng Bảo Châu (2010). “*Nội khoa học cổ truyền*”, Nhà xuất bản thời đại, tr.163-173;370-375; 539-552.
37. Hải Thượng Lãn Ông, Lê Hữu Trác (2012), *Hải thượng Y tông tâm lĩnh*, quyển 1, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội - 2012, tr. tr.332-333, 352-356.

38. Nguyễn Bá Tĩnh (2018), “Đàm ẩm”, Tuệ Tĩnh toàn tập, Nhà xuất bản Y học, tr.83-85.
39. Viện Y học cổ truyền Quân đội (2002), Hội chứng tăng lipid máu và bệnh xơ vữa động mạch, *Kết hợp đông tây y chữa một số bệnh khó*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội tr.38-45.
40. Trần Quốc Bảo (2017), “*Lý luận cơ bản Y học cổ truyền*”, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 193-325; 420-432.
41. Zhiguo Zhang, Jingqing Hu (2016), Recent Advances and Perspective of Studies on Phlegm Syndrome in Chinese Medicine, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Volume 2016, Article ID 6463270, 6 pages.
42. Bộ Y tế (2020), “Rối loạn chuyển hóa lipoprotein và tình trạng tăng lipid máu khác (Chứng đàm), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh theo y học cổ truyền, kết hợp y học cổ truyền với y học hiện đại*, Nhà xuất bản y học – 2020, tr.51-58
43. Khoa Y học cổ truyền, Trường Đại học Y Hà Nội (2017), *Bệnh học Nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, 215-217.
44. 中華人民共和國衛生部.中藥新藥臨床研究指導則.北京：中國醫藥科技出版社, (2002): Bộ Y tế CHND Trung Hoa (2002). *Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng về Trung-Tân dược*, NXB Khoa học kỹ thuật Y dược Trung Quốc, tr. 86.
45. 邓中甲 (2021), 方剂学. 新世纪 – 全国高等中医院校规划教材, 供 中 医 药 类 专 业 用。中国中医药出版社.Đặng Trung Giáp (2021). *Phương tễ học. Giáo trình dành cho các trường đại học Trung y dược trong toàn quốc- Thế kỷ mới*.
46. 贾波, 李冀 (2012), 方剂学, 上海科学技术出版社. Cổ Ba, Lý Ký (2012). *Phương tễ học. Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật Thượng Hải, Trung Quốc*.
47. Lê Bảo Lưu (2021), “*Phương tễ học*”, Nhà xuất bản Y học. Tr 89, 124, 130, 135, 139, 274
48. Phạm Vũ Khánh và cộng sự (2011), “*Lão khoa Y học cổ truyền*”, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, 98-116.

49. Bộ môn Nội - Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam (2015), (Rối loạn chuyển hóa lipid máu), *Bài giảng điều trị học nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, tr. 163-167.
50. Đoàn Thị Nhu, Nguyễn Quang Hoan (1998), Nghiên cứu dược lý cây Nguru tât về tác dụng hạ Cholesterol máu và hạ huyết áp, *Tạp chí Dược học số*, 1(86)-1998, tr.3-5.
51. Đoàn Thị Nhu (2006). Phương pháp nghiên cứu dược lý thuốc chống tăng lipid máu và thuốc tác dụng trên vữa xơ động mạch. Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, 131-13.
52. Zhou T, Luo D, Li X, Luo Y. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of flavonoids from lotus. (*Nelumbo nuficera Gaertn*) leaf in diabetic mice. 2009;3.
53. Du H, You J, Zhao X, et al. Antiobesity and hypolipidemic effects of lotus leaf hot water extract with taurine supplementation in rats fed a high fat diet. *Journal of Biomedical Science*. 2010;17(supplement 1, article S42)
54. Vishnu Kumar Awasthi, Farzana Mahdi, Ramesh Chander, ... and Raj Kumar Singh, Hypolipidemic Activity of Cassia tora Seeds in Hyperlipidemic Rats, *Indian J Clin Biochem*. 2015 Jan; 30(1): 78–83. Published online 2014 Jan 24. doi: 10.1007/s12291-013-0412-2
55. Li HB, Fang K.Y, Lü CT, et al, Study on lipid-regulating function for the extracts and their prescriptions from Semen Cassiae and fructus crataegi, *Zhong Yao Cai*, May2007, 30(5):573-575.
56. Luo X, Xu X, Huang C, et al. Experiment study of total anthraquinone in cassiae semen on lipid peroxidation and PPAR- γ expression in liver tissues of rats with alcoholic fatty liver, *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2011; 36(12): 1654–1659
57. Meng Y, Liu Y, Fang N, Guo Y. Hepatoprotective effects of Cassia semen ethanol extract on non-alcoholic fatty liver disease in experimental rat. *Pharm Biol*. 2019; 57(1):98-104. doi:10.1080/13880209.2019.1568509

58. Phạm Thanh Kỳ, Vũ Đức Cảnh, Phạm Thanh Hương, Nguyễn Kim Phượng (2007): Nghiên cứu tác dụng hạ cholesterol máu của dược liệu Giảo Cổ Lam (*Gynostemma pentaphyllum* (thumb) Makino- *Tạp chí Dược học* số 373 - 5/2007
59. Trương Việt Bình và Phạm Thanh Tùng (2014), Đánh giá hiệu quả điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của viên Giảo cổ lam, *Kỹ yếu các công trình nghiên cứu khoa học*- Học viện Y dược học cổ truyền Việt nam, 2014, 116- 124.
60. Haijun Xiong, Jin Wang, Qian Ran, et al. Hesperidin: A Therapeutic Agent For Obesity. *Drug Des Devel Ther.* 2019; 13: 3855–3866.
61. Nammi S, Sreemantula S, Roufogalis BD. Protective effects of ethanolic extract of *Zingiber officinale* rhizome on the development of metabolic syndrome in high-fat diet-fed rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009; 104(5): 366-373. doi:10.1111/j.1742-7843.2008.00362.x
62. Gabsik Yang, Juyeong Lee, Eui-Dong Jung, et al. Lipid lowering activity of *Citri unshii* pericarpium in hyperlipemic rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2008;30(4):783-91.
63. Cui J., Chao L.I., Jian Y., et al. Effects of *imperatacylindrica* polysaccharides on glucose and lipid metabolism in diabetic mice. *Food Sci* 2012, 33, 302-305.
64. Jung YK, Shin D. *Imperata cylindrica*: A Review of Phytochemistry, Pharmacology, and Industrial Applications. *Molecules.* 2021;26(5):1454. doi:10.3390/molecules 26051454
65. Bộ Y tế (2017), “*Dược điển Việt Nam V*”, Nhà xuất bản Y học.
66. Kim Y. J., Y. O. Shin, Y. W. Ha, et al. (2006), Anti-obesity effect of *Pinellia ternata* extract in Zucker rats, *Biol Pharm Bull*, 29(6), 1278-1281.
67. P. Stanely Mainzen Prince and N. K. Kannan (2006), Protective effect of rutin on lipids, lipoproteins, lipid metabolizing enzymes and glycoproteins in streptozotocin-induced diabetic rats, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, JPP 2006, 58: 1373–1383.
68. K. Sattanathan, C. K. Dhanapal, R. Umarani and R. Manavalan (2011), Beneficial health effects of rutin supplementation in patients with diabetes mellitus, *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 01 (08); 2011: 227-231

69. Ahmad G, Masoodi M, Tabassum N, et al. In vivo hepatoprotective potential of extracts obtained from floral spikes of *Prunella vulgaris* L. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*. 2020;11. doi:10.1016/j.jaim. 2019. 08.003.
70. Tạ Thu Thủy, Trần Quốc Bình (2016), Đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của cao lỏng Đại an trên lâm sàng, Tạp chí y học thực hành, số 1(994), tr.174-177.
71. Đỗ Quốc Hương, Vũ Thị Ngọc Thanh, Phạm Vũ Khánh (2015): Đánh giá tác dụng của viên nang Lipidan trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu. Y học thực hành, 980, 57- 59.
72. Nguyễn Vĩnh Thanh, Phạm Quốc Bình, Phạm Thủy Phương (2017), Study of the effects of “tieu thuc hanh khi tru thap thang” on some paraclinical parameters in the treatment of dyc lipidemi, *Journal of Vietnamese Traditional Pharmacy and Medicine*, Vol.1-2017, tr.15-20.
73. Nguyễn Thị Ngọc Châu, Trần Công Trường, Nguyễn Mạnh Tuyên (2018), Đánh giá tác dụng của cốm hạ mỡ máu trên một số chỉ số cận lâm sàng ở bệnh nhân rối loạn lipid máu thể đằm thấp, *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 1 và 2, Tập 473, tr. 192-196.
74. Trần Thị Hồng Ngãi (2019), Nghiên cứu tính an toàn , kết quả điều trị rối loạn chuyển hóa Lipid máu của bài thuốc HSN trên lâm sàng. *Tạp chí Y dược học cổ truyền Việt Nam*, số đặc biệt – 2019, tr.103-112.
75. Đỗ Linh Quyên (2019), “Đánh giá tác dụng của cao lỏng HVT trên một số chỉ số cận lâm sàng ở bệnh nhân rối loạn lipid máu thể đằm thấp nội trở”, *Tạp chí Y học thực hành*, số 7- 2019, tr.139-142.
76. Phạm Thanh Tùng (2019), Nghiên cứu tác dụng của viên nang cứng Vinatan trong điều trị hội chứng rối loạn Lipid máu trên lâm sàng”, *Tạp chí Y dược học cổ truyền Việt Nam*, số đặc biệt – 2019, tr.134-142.
77. Trương Việt Bình- Nguyễn Xuân Việt (2015). “*Lương Y Nguyễn Kiều- Một dấu son của nền y học dân tộc Việt Nam thế kỷ 20*”, Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam.

78. Phạm Ngọc Hà Trang, Phạm Quốc Bình, Phạm Thị Vân Anh (2016), “Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của bài thuốc Hạ mỡ NK trên mô hình gây tăng cholesterol ngoại sinh”, *Tạp chí Y dược học cổ truyền Việt Nam*, số 6– 2016, tr.15-19.
79. Trương Quốc Chính (2015), “Đánh giá tác dụng của bài thuốc Hạ mỡ NK trên bệnh nhân rối loạn lipid máu nguyên phát thể đậm thấp”, *Tạp chí Y dược cổ truyền Việt Nam*, số 2- 2015, 41-42.
80. Trần Minh Ngọc, Phạm Thủy Phương, Phạm Quốc Bình và cs. “Xây dựng phương pháp định lượng đồng thời một số hoạt chất trong cao chiết nước bài thuốc “Hạ mỡ NK” bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao kết hợp detector dad”, *Tạp chí Dược học*, số 7-2020, tr.50-55.
81. Võ Văn Chi (2013) “*Từ điển cây thuốc Việt Nam*”. Nhà xuất bản Y học, Tr .764-842.
82. Bộ Y tế (2010), “*Phương pháp chế biến bảo đảm chất lượng đối với 85 vị thuốc đông y*”, Bộ Y tế - 2010
83. Đỗ Trung Đàm (2006), Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm, *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, tr.377-392.
84. Đỗ Trung Đàm (2014), *Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc*, Nhà xuất bản Y học, tr.101-112.
85. Organization of Economic Co-operation and Development - OECD (2001), *The OECD Guideline for Testing of Chemicals: 423 Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method*, OECD, Paris, France, 2001.
86. Bộ Y tế (2015), “*Quyết định về việc ban hành "Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu"*”. Bộ Y tế - 2105.
87. Millar JS, Cromley DA, Coy MG (2005), Determining hepatic triglyceride production in mice: comparison of poloxamer 407 with Triton WR-1339. *Journal of Lipid Research*, 46, pp.2023-2028.

88. Nassiri-ASL M, Zamansoltani F, Abbasi E et al (2009), Effects of *Urtica dioica* extract on lipid profile in hypercholesterolemic rats, *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 7(5), pp. 428-433.
89. Nguyễn Trọng Thông, Nguyễn Phương Thanh, Vũ Thị Ngọc Thanh, Đàm Đình Tranh (2013), “Xây dựng mô hình gây rối loạn lipid máu bằng hỗn hợp dầu cholesterol chứa lượng thấp acid cholic trên chuột cống trắng”, *Tạp chí Nghiên cứu Dược và thông tin thuốc*, số 5/2013, tr.179-182.
90. Jianglin Fan (2015), “Rabbit models for the study of human atherosclerosis: from pathophysiological mechanisms to translational medicine”, *Pharmacol Ther*, 104–119.
91. WHO (2017), Cardiovascular disease for World Heart Day 2017.
92. <https://gitiho.com/blog/cach-tao-day-so-ngau-nhien-khong-trung-lap-trong-excel-121.html>. Cập nhật 20.11.2018.
93. WHO/IASO/IOTF (2000), The Asia-pacific perspective: redefining obesity and its treatment, *Health Communications Australia: Melbourne*, pp.18.
94. Nirouman. S., Khajedaluee. M., Rezaiyan. M. K., et al (2015). Atherogenic Index of plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease, *Med J Islam Repub Iran 2015* (25 July). Vol. 29:240. pp.1-9.
95. Cai. G., Shi G., Xue S., et al (2018). The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population, *Lipids Health Dis. Epub 2018 Aug 22*. pp.1-6.
96. Mudhaffar Sami Khazaál (2013), Atherogenic Index of Plasma (AIP) As a Parameter in Predicting Cardiovascular Risk in Males Compared To the Conventional Dyslipidemic Indices (Cholesterol Ratios), *Department of physiology and medical physics/College of Medicine/ University of Kerbala. Karbala J. Med. Vol.6, No.1, June, 2013*.
97. Gerhard Vogel H (2016), Drug discovery and evaluation Pharmacological assays, *Springer*.

98. World Health Organization (2013), Working group on the safety and efficacy of herbal medicine, *Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization*.
99. Mbaka G, Nkemehule F, Emordi JE, et al (2014). Acute and Subchronic Evaluation of Aqueous Extracts of *Newbouldia laevis* (Bignoniaceae) and *Nauclea latifolia* (Rubiaceae) *Roots used Singly or in Combination in Nigerian Traditional Medicines*. doi:10.19026/BJPT.5.5415
100. Bộ môn Miễn dịch (2010). *Bài Giảng Sinh Lý Bệnh*, Trường Đại học Y Hà Nội. 2010.
101. Nguyễn Thế Khánh và Phạm Tử Dương (2005). *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học.
102. Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Thị Hương (2013). *Hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm sinh hóa*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội; doi:10.1155/2015/829414
103. Basciano H, Federico L, Adeli K (2005). Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab (Lond)*. 2:5. doi:10.1186/1743-7075-2-5
104. Millar JS, Cromley DA, McCoy MG, et al (2005). Determining hepatic triglyceride production in mice: comparison of poloxamer 407 with Triton WR-1339. *J Lipid Res*. 46(9):2023-2028. doi:10.1194/jlr.D500019-JLR200
105. Naik H, Kolar A, Maled D, et al (2014). Effect of Poloxamer 407 on serum VLDL, LDL and HDL levels of rabbits. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 4(3):221. doi:10.5455/njppp.2014.4.040620141
106. Phạm Thị Vân Anh, Mai Phương Thanh (2014), “Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của bài thuốc chỉ thực đạo trệ hoàn trên mô hình gây rối loạn lipid máu ngoại sinh”, *Tạp chí dược học*, số 455, tr.62-66.
107. Chaudhary HR (2013), Brocks DR. The Single Dose Poloxamer 407 Model of Hyperlipidemia; Systemic Effects on Lipids Assessed Using Pharmacokinetic Methods, and its Effects on Adipokines. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 16(1):65-73. doi:10.18433/J37G7M
108. Kones R, Rumana U (2015). Current Treatment of Dyslipidemia: A New Paradigm for Statin Drug Use and the Need for Additional Therapies. *Drugs*. 75(11): 1187-1199. doi:10.1007/s40265-015-0428-4

109. Mohamed AS, Ibrahim WM, Zaki NI, et al (2019),. Effectiveness of *Coelatura aegyptiaca* Extract Combination with Atorvastatin on Experimentally Induced Hyperlipidemia in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2019: e9726137. doi:10.1155/2019/9726137
110. Dong X, Fu J, Yin X, et al. Cassiae semen (2010), A review of its phytochemistry and pharmacology. *Mol Med Rep*. 2017;16(3):2331-2346. doi:10.3892/mmr.2017.6880
111. Kumar R, Akhtar F, Rizvi SI (2021). Protective effect of hesperidin in Poloxamer-407 induced hyperlipidemic experimental rats. *Biol Futur*. 72(2): 201-210. doi:10.1007/s42977-020-00053-1
112. P.R. Rachh, M.R. Rachh, N.R. Ghadiya, et al (2010). Antihyperlipidemic Activity of *Gymnema sylvestre* R. Br. Leaf Extract on Rats Fed with High Cholesterol Diet. *International Journal of Pharmacology*. 6(2);138-141. doi:10.3923/ijp.2010.138.141
113. Asma Deeb, Salima Attia, Samia Mahmoud, et al (2018), Dyslipidemia and Fatty Liver Disease in Overweight and Obese Children, *Journal of Obesity*, Article ID 8626818, 6 pages, 2018.
114. Sakata K, Hirose Y, Qiao Z, et al (2003). Inhibition of inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase by flavonoid hesperidin in mouse macrophage cell line. *Cancer Lett*. 199(2):139-145. doi:10.1016/s0304-3835(03)00386-0 Almeida SO, Budoff M (2019). Effect of statins on atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med*. 29(8):451-455. doi:10.1016/j.tcm.2019.01.001
115. Liu Yang XDX A Jiao Hou. (2019), Effects of *Rhizoma zingiberis* and *Pericarpium citri reticulatae* extracts on myocardial ischemia in rats, *World Journal of Traditional Chinese Medicine*. 5(1):50.
116. Kim KS, Rhee HI, Park EK, et al (2008). Anti-inflammatory effects of *Radix Gentianae Macrophyllae* (Qinjiao), *Rhizoma Coptidis* (Huanglian) and *Citri Unshiu Pericarpium* (Wenzhou migan) in animal models. *Chin Med*. 3:10. doi:10.1186/1749-8546-3-10

117. Lin H-Y, Kuo Y-H, Lin Y-L, Chiang W (2009). Antioxidative Effect and Active Components from Leaves of Lotus (*Nelumbo nucifera*). *J Agric Food Chem.* 57(15):6623-6629. doi:10.1021/jf900950z
118. Phạm Thị Bạch Yên, Nguyễn Nhược Kim (2009), “Nghiên cứu tác dụng hạ lipid máu của Nấm hồng chi Đà lạt (*Ganoderma Lucidum*) trên bệnh nhân rối loạn lipid máu”, *Tạp chí Y học Việt nam*, tập 356, số 1- 2009, tr.44-48.
119. Nguyễn Thị Ngọc Châu, Trần Công Trường, Nguyễn Mạnh Tuyển (2018), “Đánh giá tác dụng của cốm hạ mỡ máu trên một số chỉ số cận lâm sàng ở bệnh nhân rối loạn lipid máu thể đằm thấp”, *Tạp chí Y học Việt nam*, số 1 và 2, tập 473, tr.192-196.
120. Nguyễn Vĩnh Thanh, Phạm Quốc Bình, Phạm Thủy Phương (2016). “Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc "Tiêu thực hành khí trừ thấp thang" trên một số chỉ tiêu cận lâm sàng trong điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu”, *Tạp chí Y dược cổ truyền Việt Nam*, số 8- 2016, tr.17-23,
121. U.S. Department of Health and Human Services (2008). Chapter 4- Active Adults, Chapter 5-Active Older Adults. *Physical Activity Guidelines for Americans*, pp. 21-34.
122. Kruss. RM, MD. (2004). Lipids and Lipoproteins in Patients with Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* vol. 27; pp.1496-1504.
123. Viện dinh dưỡng Quốc gia (2010). *Dinh dưỡng cho bệnh rối loạn lipid máu.* pp.1-2
124. Katzung B. G, Masters S. B. and Trevor A. J. (2012), Chapter 35: Agents Used in Dyslipidemia. *Basic and Clinical Pharmacology*, 12th edition.
125. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (2018). Chapter 31: Drug Therapy for Hypercholesterolemia and Dyslipidemia, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics*. 13th edition.
126. Goldszmidt A.J., Caplan L.R. (2012). “Cẩm nang xử trí tai biến mạch máu não (*Stroke essentials*)” (Nguyễn Đạt Anh biên dịch). Nhà Xuất Bản Y Học, tr. 115-215.

127. Nguyễn Thuỳ Hương, Nguyễn Minh Trang (2013). “Nghiên cứu tác dụng của viên nén “Hạ mỡ” trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu”. *Y học thực hành*, (884). Số 10/2013, tr101-104.
128. Trần Văn Kỳ (2008). “*Cẩm nang chẩn đoán và điều trị nội khoa đông y*”, Nhà Xuất bản tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh, tr.219-224;253-261.
129. Hoàng Quốc Hòa (2015). “*Bệnh động mạch vành chẩn đoán và điều trị*”, Nhà xuất bản y học, tr.28-40.
130. Goode G.K, Miller J.P. (1995). Hyperlipidaemia, hypertension, and coronary heart disease. *Lancet*, 345, pp.362-364.
131. Kannel Wb (1992). Relevance of blood lipids in the elderly. *The Framingham Study at the International conference on preventive cardiology*, pp.23-28.
132. Lý Thị Lan Hương (2013). *Đánh giá tác dụng bài thuốc “ Trừ đàm tiêu thấp thang điều trị hội chứng rối loạn lipid máu nguyên phát*. Luận văn thạc sỹ y học. Học viện YDHCT Việt Nam.