

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Thế kỷ 21 là thế kỷ của các bệnh nội tiết và rối loạn chuyển hóa trong đó rối loạn lipid máu (RLLM) là một trong các mối quan tâm về sức khỏe cộng đồng. Xã hội hiện đại ngày càng phát triển, tỉ lệ mắc các bệnh chuyển hóa ngày càng gia tăng. RLLM 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 và có nguy cơ gây suy vành, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não... Do vậy, điều trị RLLM nhằm hạn chế sự tiến triển của mảng xơ vữa, ngăn ngừa các biến chứng gây tử vong. Y học hiện đại (YHHĐ) đã sử dụng nhiều loại thuốc với các nhóm khác nhau như: statin, fibrate, resin... có hiệu lực điều chỉnh RLLM ở các mức độ khác nhau nhưng lại có tác dụng phụ như: rối loạn tiêu hoá, đau cơ, tăng men gan... Bài thuốc “Hạ mỡ NK” là bài thuốc nam của cố Lương y Nguyễn Kiều, gồm các vị: Bán hạ, Trần bì, Ngưu tất, Thảo quyết minh, Hạ khô thảo, Tỳ giải nam, Hòe hoa, Hà diệp, Rễ cỏ tranh. Bài thuốc có tác dụng hành khí, táo thấp, hóa đàm, được sản xuất thành viên nang cứng. Viên nang “Hạ mỡ NK” được sản xuất theo hướng hiện đại hóa thuốc YHCT, đạt tiêu chuẩn cơ sở, chưa có công trình nghiên cứu nào đánh giá đầy đủ tác dụng điều chỉnh RLLM một cách khách quan và khoa học. Do vậy, chúng em tiến hành công trình nghiên cứu đề tài **“Nghiên cứu độc tính và tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của viên nang “Hạ mỡ NK”** với mục tiêu:

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

## Ý NGHĨA THỰC TIỄN VÀ ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

**Ý nghĩa thực tiễn:** RLLM là một trong các yếu tố nguy cơ hàng đầu dẫn đến sự hình thành và phát triển bệnh xơ vữa động mạch và là nguyên nhân gây các biến chứng về tim mạch. Đề tài tiến hành điều trị một bệnh lý mà tỷ lệ gặp trong cộng đồng tương đối cao. Thuốc YHHĐ đem lại hiệu quả tốt, nhưng còn gây một số tác dụng phụ (tăng men gan, đau cơ, rối loạn tiêu hóa...). Thuốc YHCT cũng đang dần dần khẳng định hiệu quả, an toàn trong điều trị RLLM. Đây vừa

là nhu cầu của người bệnh và cũng là hướng nghiên cứu được các nhà khoa học trong nước và thế giới quan tâm.

**Ý nghĩa khoa học:** Luận án là một công trình khoa học được nghiên cứu một cách có hệ thống chặt chẽ, cả trên thực nghiệm và lâm sàng. Thuốc được nghiên cứu xây dựng công thức và sản xuất, được đánh giá độ ổn định, xây dựng tiêu chuẩn cơ sở và kiểm nghiệm một cách khoa học. Các vị thuốc đều là thuốc nam sẵn có trong cộng đồng dùng trong điều trị chứng đàm thấp tương đương với RLLM theo YHHD. Nghiên cứu đã cung cấp những chứng cứ khoa học về tác dụng điều chỉnh RLLM cũng như tác dụng không mong muốn (nếu có) trên thực nghiệm và lâm sàng. Công trình khoa học này góp phần làm sáng tỏ lý luận YHCT và từng bước hiện đại hóa thuốc YHCT là việc làm rất có ý nghĩa khoa học, thực tiễn.

## CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 147 trang: Đặt vấn đề: 02 trang; Tổng quan tài liệu: 35 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 24 trang; Kết quả nghiên cứu: 45 trang; Bàn luận: 38 trang; Kết luận: 02 trang, Kiến nghị: 01 trang. Luận án có 132 tài liệu tham khảo (tiếng Việt: 61, tiếng Anh: 68, tiếng Trung: 03), 58 bảng, 12 biểu đồ, 3 hình ảnh, 06 sơ đồ và 13 phụ lục. a

## 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 mất cân bằng giữa các thành phần lipoprotein trong máu: cholesterol toàn phần (TC), triglycerid huyết tương(TG), lipoprotein phân tử lượng cao (HDL-C), lipoprotein phân tử lượng thấp (LDL-C) .

#### 1.1.3. Nguyên nhân

✓ *Nguyên nhân 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.

✓ *Nguyên nhân thứ phát:* Do lối sống tĩnh tại kết hợp với chế độ ăn quá nhiều thức ăn chứa các acid béo no và cholesterol. Các nguyên nhân khác: đái tháo đường tít 2, Gout, suy tuyến giáp, suy tuyến yên, tắc mật, bệnh thận mạn tính, do thuốc, uống quá nhiều rượu, xơ gan mật tiên phát, thuốc lợi tiểu thiazid, lạm dụng corticoid, estrogen...

### **1.1.7. Nguy cơ của rối loạn lipid máu.**

\* *Rối loạn Lipid máu và xơ vữa động mạch:* RLLM là yếu tố nguy cơ chủ yếu gây nên xơ vữa động mạch (XVĐM). XVĐM là nguyên nhân hàng đầu của bệnh tật và tử vong ở hầu hết các nước phát triển. Các nhà khoa học đã đưa ra chỉ số AI ( $AI = TC - HDL - C / HDL - C$ ), CRI ( $CRI = TC / HDL - C$ ) để đánh giá nguy cơ XVĐM và chỉ số AIP ( $AIP = \log(TG / HDL - C)$ ) để đánh giá mức độ nguy cơ mạch vành và mức độ rủi ro tim mạch. 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 và nguy cơ XVĐM cũng giảm và ngược lại.

\* *Rối loạn Lipid máu và tăng huyết áp:* Tăng các thành phần TC, TG, 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. Tăng huyết áp là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong sớm và đang có xu hướng trẻ hóa. Có tới 79% những người tăng huyết áp có RLLM.

### **1.1.8. Điều trị:**

Điều trị RLLM là yếu tố quan trọng trong việc phòng và điều trị các biến cố tim mạch: Thay đổi lối sống là vấn đề cơ bản và cốt lõi trong điều trị. Chỉ định thuốc khi cần thiết: Statin là lựa chọn đầu tiên. Các nhóm thuốc thường dùng: Statin, Fibrat, resin...

*Mục tiêu điều trị:* LDL-C là đích điều trị thứ nhất và 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...

## **1.2. Rối loạn lipid máu theo YHCT**

**1.2.1. Khái niệm:** Y văn của YHCT không có danh từ “rối loạn lipid máu”. RLLM được mô tả trong các chứng “đàm thấp”, “đàm ẩm” “đàm trọc”, “huyết vừng”, “đầu thống”...và được xếp vào nhóm các bệnh gây ra do yếu tố “đàm ẩm”.

### **1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế sinh bệnh**

**1.2.2.1. Nguyên nhân:** Đàm ẩm là sản phẩm bệnh lý do rối loạn chuyển hóa thủy dịch gây nên với 5 nguyên nhân: do ẩm thực bất điều; do chế độ sinh hoạt; do thất tình; do tiên thiên bất túc; ngũ tạng hư suy.

**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. "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. Đàm thấp gây tắc trệ kinh lạc, khí huyết, trở trệ khí cơ, ảnh hưởng trao đổi thủy dịch, tụ lại gây bệnh. RLLM theo YHCT là do đàm vô hình gây nên, biểu hiện trên lâm sàng rất đa dạng với các triệu chứng: thừa cân, béo phì, đi lại nặng nề, chân tay tê bì, mệt mỏi, buồn nôn và không muốn ăn, đau nặng đầu, hoa mắt chóng mặt, đau tức ngực...

**1.2.3. Phân thể lâm sàng:** Gồm 5 thể lâm sàng chính: - Đàm trọc trở trệ; - Tỳ thận dương hư; - Can thận âm hư; - Âm hư dương亢; - Thể khí trệ huyết ứ.

#### **1.4.5. Viên nang ‘Hạ mỡ NK’**

Viên nang “Hạ mỡ NK” có nguồn gốc từ bài thuốc Nam của Lương Y Nguyễn Kiều trị chứng đàm ảm được nghiên cứu khảo sát, xây công thức và qui trình bào chế dưới dạng viên nang cứng “Hạ mỡ NK”, gồm các vị thuốc: trần bì, ngưu tất, hòe hoa, rễ cỏ tranh, thảo quyết minh, lá sen, tỳ giải nam, bán hạ nam và hạ khô thảo. Công thức viên nang được xây dựng với hàm lượng 525 mg/viên được đánh giá độ ổn định, xây dựng tiêu chuẩn cơ sở và kiểm nghiệm. “Hạ mỡ NK” có tác dụng hành khí hoạt huyết hóa đàm trừ thấp, trong đó: Bán hạ chế tảo thấp, hóa đàm; Trần bì lý khí kiện tỳ để hóa đàm; Tỳ giải và Rễ cỏ tranh lợi niệu để trừ thấp hóa đàm; Thảo quyết minh nhuận tràng mà thải đàm qua đường tiêu hóa; Hạ khô thảo, Hà diệp và Hòe hoa thanh trừ đàm nhiệt; Ngưu tất hoạt huyết để trừ đàm.

## **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. Số lô: 042020. Ngày sản xuất: 23/4/2020. Hạn sử dụng: 23/4/2023 tại 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. Đạt tiêu chuẩn cơ sở.

**2.1.2. Thuốc đối chứng:** Atorvastatin 10 mg(Caditor 10). Số lô: B35OE0001. Ngày sản xuất: 15/2/2020. Hạn sử dụng: 14/2/2023.

## **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 công trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, khỏe mạnh, cân nặng  $180 \pm 20$ g do học viện quân y cung cấp.
- 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.

### **2.2.2. Đối tượng nghiên cứu:**

- 121 người có RLLM được chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn Lipid theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết chuyên hóa – BHYT 2017.

\* *Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân theo YHHD*: Tuổi từ 30 đến 70 không phân biệt giới tính, nghề nghiệp. Xét nghiệm lúc đói có một hoặc nhiều chỉ số Lipid máu ở mức độ sau: TC > 6,5mmol/l; TG > 2,3 mmol/l; LDL - C > 3,9 mmol/l; TC từ 5,2 - 6,5mmol/l, nhưng HDL-C < 0,91 mmol/l

\* *Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân theo YHCT*: Đàm thấp thể Đàm trọc trở trở:  $\geq 3/6$  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. Hoặc/và  $\geq 2/6$  triệu chứng phụ: Hồi hộp trống ngực, thất miên, miệng nhạt, kém ăn, rêu lưỡi trắng nhờn, mạch hoạt.

\* *Tiêu chuẩn loại trừ*: Tuổi nhỏ hơn 30, lớn hơn 70; có bệnh cấp tính, bệnh tâm thần; RLLM thứ phát; rối loạn tiêu hoá kéo dài; rối loạn chức năng gan, thận; RLLM typ E; miễn cảm với các thành phần của thuốc; Phụ nữ có thai hoặc cho con bú; không chấp hành quy định điều trị; dùng thuốc có ảnh hưởng đến các chỉ số lipid máu trong thời gian điều trị; Không tự nguyện tham gia nghiên cứu.

## **2.3. Phương pháp nghiên cứu:**

### **2.3.1. Phương pháp nghiên cứu trên thực nghiệm:**

- *Nghiên cứu độc tính cấp*: Theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon.
- *Nghiên cứu độc tính bán trường diễn*: Theo hướng dẫn của WHO
- *Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh RLLM trên mô hình nội sinh*: Mô hình gây tăng lipid máu bằng Poloxamer-407 của Millar và cộng sự.
- *Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh RLLM trên mô hình ngoại sinh*: Theo mô hình của Nassiri có điều chỉnh hàm lượng acid cholic và PTU theo nghiên cứu của Nguyễn Trọng Thông, Nguyễn Phương Thanh .

- Nghiên cứu tác dụng chống xơ vữa mạch trên mô hình gây xơ vữa động mạch: Theo mô hình của Jianglin Fan và cộng sự (2015).

### 2.3.2. Phương pháp nghiên cứu trên lâm sàng:

- Thử nghiệm lâm sàng mở, so sánh trước sau điều trị và so sánh với nhóm chứng. Bệnh nhân nghiên cứu được chia thành 2 nhóm đảm bảo tính tương đồng về tuổi, tình trạng rối loạn lipid máu. Gồm 121 bệnh nhân RLLM được lựa chọn theo tiêu chuẩn và chia thành 2 nhóm:

+ Nhóm 1: Nhóm “Hạ mỡ NK” gồm 61 BN được dùng Hạ mỡ NK 525mg x 06 viên/ngày x 60 ngày- uống chia 2 lần, mỗi lần 03 viên, uống 8h-14h sau ăn.

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

- Thời điểm theo dõi và đánh giá: trước nghiên cứu (D<sub>0</sub>); sau điều trị 30 ngày (D<sub>30</sub>) và sau điều trị 60 ngày (D<sub>60</sub>).

- Tiêu chí đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng: Theo tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị RLLM do bộ Y tế Trung Quốc quy định (2002):

✓ *Lâm sàng*: Điểm trước điều trị- Điểm sau điều trị

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 TWLS hết với mức độ giảm  $\geq 95\%$ .

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

+ Hiệu quả trung bình: Các TWLS giảm  $\geq 30\%$ .

+ Không hiệu quả: Các TWLS giảm  $\leq 30\%$ .

✓ *Cận lâm sàng*:

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

+ Hiệu quả khá: TC giảm  $\geq 20\%$ , TG giảm  $\geq 40\%$ , HDL- C tăng 0,26mmol/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 - 0,26 mmol/l, CT-HDL-C/HDL-C: 10%- 20%.

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

+ Xấu: TC tăng lên  $\geq 10\%$ , TG  $\geq 10\%$ , HDL-C hạ xuống  $\geq 4\text{mg/dl}$ , TC - HDL-C/HDL-C tăng  $\geq 10\%$ .

- Đánh giá tác dụng không mong muốn: phù, đau đầu, mất ngủ, đau cơ, rối loạn tiêu hóa...trên lâm sàng và Các chỉ số huyết học, ure, creatinin, ALT, AST, glucose... trên cận lâm sàng.

**2.5. Phương pháp xử lý số liệu:** Số liệu được thu thập và xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học trên phần mềm SPSS 20.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

**2.6. Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu được sự thông qua của Hội đồng khoa học và Hội đồng đạo đức Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam và sự cho phép của Bệnh viện Tuệ Tĩnh. Người bệnh hiểu rõ và tự nguyện tham gia nghiên cứu; mọi thông tin về người bệnh được giữ kín và chỉ công bố kết quả tổng hợp.

**2.8. Địa điểm và thời gian thực hiện đề tài:**

- Nghiên cứu thực nghiệm được tiến hành tại Bộ môn dược lý - Trường đại học Y Hà Nội. Thời gian từ tháng 8/2018 - 10/2019.
- Nghiên cứu lâm sàng được thực hiện tại Khoa Khám bệnh - Bệnh viện Tuệ Tĩnh từ tháng 4/2020 đến tháng 12 năm 2020.

### 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:** Chuột nhắt trắng đã được uống “Hạ mỡ NK” với liều tăng dần từ 7,14 gam /kg đến liều tối đa 17,85 gam /kg/ngày. Trong vòng 72 giờ và trong suốt 7 ngày sau khi uống viên nang “Hạ mỡ NK”, chuột nhắt trắng ở tất cả các lô vẫn ăn uống, hoạt động và bài tiết bình thường => chưa xác định được độc tính cấp và LD<sub>50</sub> của “Hạ mỡ NK” trên chuột nhắt trắng theo đường uống.

**3.1.2. Kết quả độc tính bán trường diễn:** 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. Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống “Hạ mỡ NK” liên tục với liều 0,25g/kg/ngày và liều 0,75g/kg/ngày không gây độc tính trên cơ quan tạo máu và không làm thay đổi chức năng gan, thận chuột cống trắng trên xét nghiệm sinh hóa so với lô chứng ( $p > 0,05$ ). Tại thời điểm 8 tuần sau uống “Hạ mỡ NK” chỉ số ALT ở lô uống “Hạ mỡ NK” liều 0,75 g/kg/ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu và so với lô chứng ( $p < 0,001$ ). Tuy nhiên, sau 12 tuần, ALT trong máu chuột cống trắng không có sự có sự khác biệt so với lô chứng và so với trước khi uống thuốc ( $p > 0,05$ ). Trên mô bệnh học: *Đại thể:* Quan sát trên tất cả các lô chuột nghiên cứu không có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của

chuột cống trắng. *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”.

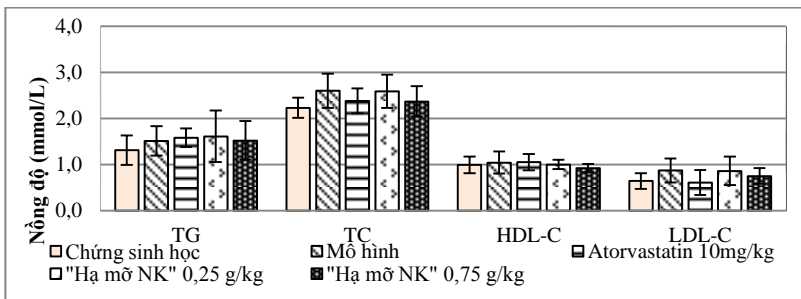
### 3.1.3. Tác dụng điều chỉnh lipid trên mô hình nội sinh

**Bảng 3.7. Tác dụng điều chỉnh lipid của “Hạ mỡ NK” trên 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 $\pm$ 0,16	4,18 $\pm$ 1,12	0,80 $\pm$ 0,23	<b>3,38 <math>\pm</math> 1,03</b>
Lô 2: Mô hình	10	8,19 $\pm$ 2,65***	9,93 $\pm$ 1,10***	1,52 $\pm$ 0,40***	8,41 $\pm$ 1,29***
Lô 3: Atorvastatin 100mg/kg	10	9,8 $\pm$ 3,29 ( $\uparrow$ 19,7%)	7,68 $\pm$ 2,13 <sup>++</sup> ( $\downarrow$ 22,7%)	2,02 $\pm$ 0,69 <sup>+</sup> ( $\uparrow$ 32,9%)	5,66 $\pm$ 1,87 <sup>++</sup> ( $\downarrow$ 32,7%)
Lô 4: “Hạ mỡ NK” 0,5 g/kg	10	8,35 $\pm$ 2,55 ( $\uparrow$ 1,95%)	10,46 $\pm$ 2,57 ( $\uparrow$ 5,34%)	1,72 $\pm$ 0,44 ( $\uparrow$ 13,2%)	8,74 $\pm$ 2,27 ( $\uparrow$ 3,92%)
Lô 5: “Hạ mỡ NK” 1,5 g/kg	10	8,67 $\pm$ 2,41 ( $\uparrow$ 5,86%)	7,66 $\pm$ 0,74 <sup>+++</sup> ( $\downarrow$ 22,9%)	1,60 $\pm$ 0,26 ( $\uparrow$ 5,3%)	6,06 $\pm$ 0,80 <sup>+++</sup> ( $\downarrow$ 27,9%)

*Nhận xét*: - “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” 1,5 g/kg tăng 5,3% nồng độ HDL-C so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ). 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





**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:* - Lô “Hạ mỡ NK” liều 0,75g/kg làm giảm 13,8% nồng độ LDL-C; giảm 8,8% nồng độ TC so với lô mô hình ( $p>0,05$ ). Lô “Hạ mỡ NK” liều 0,25g/kg có xu hướng làm giảm nồng độ TC, LDL-C so với lô mô hình ( $p>0,05$ ). Cả 2 lô uống “Hạ mỡ NK” đều không thể hiện tác dụng tăng HDL-C và giảm TG so với lô mô hình.

**Bảng 3.9. Sự thay đổi nồng độ lipid máu chuột cống sau 4 tuần uống thuốc**

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

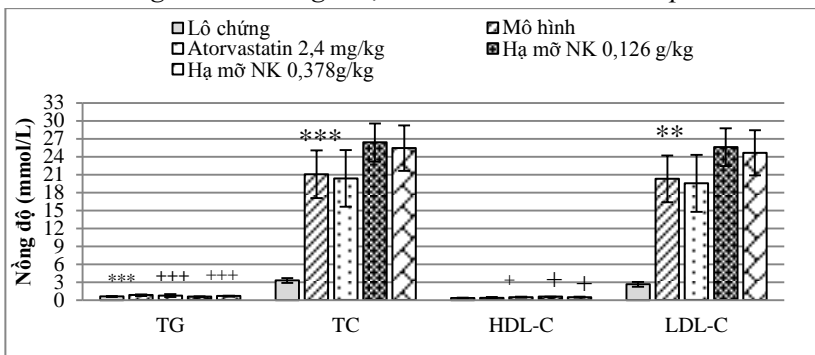
*Nhận xét:* - Lô uống “Hạ mỡ NK” cả 2 mức liều làm giảm nồng độ LDL-C với mức giảm lần lượt là 24% và 17% ( $p < 0,05$ ) và có xu hướng làm giảm nồng độ TC với mức giảm lần lượt 4,5% và 4,1% ( $p > 0,05$ ). - Lô uống “Hạ mỡ NK” liều 0,25g/kg có xu hướng tăng nồng độ HDL-C với mức 1,7% ( $p > 0,05$ ) so với lô mô hình.

- 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**

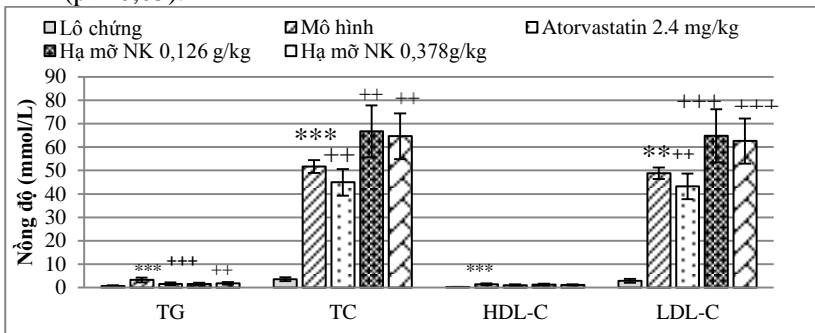
Trong thời gian nghiên cứu, thỏ ở lô mô hình và các lô uống “Hạ mỡ NK” ăn uống giảm hơn so với lô chứng nhưng hoạt động vẫn bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, phân khô.

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



**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:** Sau 4 tuần uống thuốc: Lô uống “Hạ mỡ NK” ở cả 2 liều làm giảm nồng độ TG và làm tăng nồng độ HDL-C so với lô mô hình với  $p < 0,001$  và  $p < 0,05$ , tốt hơn so với lô dùng Atorvastatin. “Hạ mỡ NK” ở cả 2 liều không làm giảm nồng độ LDL-C và TC so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ).



**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:** Sau 8 tuần uống thuốc: Lô uống “Hạ mỡ NK” ở cả 2 liều (0,126g/kg, 0,378g/kg) có tác dụng hạ TG, TC, LDL-C máu rõ rệt tương đương lô uống atorvastatin liều 2,4 mg/kg ( $p > 0,05$ ) và khác biệt so với lô mô hình ( $p \leq 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) và có xu hướng tăng nồng độ HDL-C so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ).

❖ *Trên mô bệnh học:*

- Đại thể: 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.

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

#### 3.2.3.1. Thay đổi triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng sau điều trị:

Sau 60 ngày uống “Hạ mỡ NK”, các triệu chứng thể đàm trở trở: đau nặng đầu, tức ngực, chóng mặt, chân tay tê bì, buồn nôn và nôn ra đờm rãi, mệt mỏi, hồi hộp trống ngực, mất ngủ được cải thiện rõ rệt ( $p < 0,001$ ) tương đương với nhóm Atorvastatin ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.23. Sự thay đổi huyết áp động mạch sau điều trị**

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

**Nhận xét:** Chỉ số HA tâm thu và tâm trương giảm sau điều trị ở cả 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  với mức giảm trung bình HATT 13mmHg ở nhóm uống Hạ mỡ NK, 10mmHg ở nhóm uống Atorvastatin; HATTrg 7mmHg ở cả hai nhóm. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm sau điều trị ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.31. Sự thay đổi điểm trung bình sau điều trị theo Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng Trung-Tân dược - Trung Quốc 2002**

Chỉ số	$D_0$	$D_{30}$	Tỷ lệ (%)	$D_{60}$	Tỷ lệ (%)	$P_{0-30}$ $P_{0-60}$
<i>Điểm trung bình các triệu chứng chính</i>						
“Hạ mỡ NK” (n=61) (1)	9,84±4,09	2,3±2,3	79,40	1,15±1,61	89,34	<0,001** <0,001**
Atorvastatin (n=60) (2)	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>						
“Hạ mỡ NK” (n=61) (1)	3,08±1,79	0,84±1,08	70,25	0,43±0,69	78,52	<0,001** <0,001**
Atorvastatin (n=60) (2)	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>						
“Hạ mỡ NK” (n=61) (1)	12,92±5,39	3,13±2,96	79,73	1,57±1,95	89,86	<0,001** <0,001**
Atorvastatin (n=60) (2)	13,02±5,48	6,82±4,22	50,44	3,8±3,11	74,10	<0,001** <0,001**
$p_{1-2}$	>0,05*	<0,001*		<0,001*		

**Nhận xét:** Điểm trung bình các triệu chứng chính, triệu chứng phụ và tổng điểm ở nhóm “Hạ mỡ NK” đều 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 3.32. Đánh giá hiệu quả điều trị theo y học cổ truyền**

Nhóm  Mức độ	Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)				Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)				$p_{1-2(D30)}$ $p_{1-2(D60)}$
	$D_{30}$		$D_{60}$		$D_{30}$		$D_{60}$		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Tốt ( $\geq 95\%$ )	16	26,23	27	44,26	1	1,67	10	16,67	<0,001* <0,001*
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	

**Nhận xét:** Sau điều trị 30, 60 ngày, hiệu quả cải thiện các triệu chứng theo YHCT ở nhóm “Hạ mỡ NK” tốt hơn nhóm Atorvastatin với ( $p<0,05$ ). Cụ thể: Tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả tốt ở nhóm “Hạ mỡ NK” lần lượt là (26,33%-44,26%), ở nhóm Atorvastatin là 1,67%-16,67%. Hiệu quả khá ở nhóm “Hạ mỡ NK” lần lượt là (44,26%-49,18%), ở nhóm Atorvastatin là 15%- 40%. Hiệu quả trung bình ở nhóm “Hạ mỡ NK” (29,52%- 6,56%), ở nhóm Atorvastatin (66,67%-43,33%); bệnh nhân không đạt hiệu quả ở nhóm Atorvastatin 16,67%-0,0%.

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

**Bảng 3.33. Sự thay đổi nồng độ các chỉ số Lipid sau điều trị**

<i>Chỉ số</i>	<i>D<sub>0</sub></i>	<i>D<sub>30</sub></i>	<i>Tỷ lệ (%)</i>	<i>D<sub>60</sub></i>	<i>Tỷ lệ (%)</i>	<i>P<sub>0-30</sub></i> <i>P<sub>0-60</sub></i>
<i>Nồng độ Cholesterol toàn phần (mmol/L)</i>						
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**
<i>Nồng độ Triglyceride (mmol/L)</i>						
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**
<i>Nồng độ LDL- C (mmol/L)</i>						
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**
<i>Nồng độ HDL-C (mmol/L)</i>						
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 8,00	1,25±0,19	↑6,21	>0,05** >0,05**
<i>Nồng độ Non- HDL-C (mmol/L)</i>						
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**
<b>P<sub>1-2</sub></b>	<b>&gt;0,05*</b>	<b>&gt;0,05*</b>		<b>&gt;0,05*</b>		

\* *T*Test độc lập, \*\**T*Test ghép cặp

**Nhận xét:** Sau 30, 60 ngày điều trị: Các chỉ số lipid ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) và tương đương với nhóm atorvastatin ( $p > 0,05$ ). Cụ thể: TC trung bình ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm lần lượt 15,38% - 23,13%, nhóm Atorvastatin giảm 13,8% - 20,55%. Triglycerid trung bình ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm 16,08% - 17,61%, nhóm Atorvastatin giảm 12,25% - 19,23%. LDL-C trung bình ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm 10,23% - 21,34%, nhóm Atorvastatin giảm 5,97% - 11,82%. HDL-C trung bình ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm 3,27%- tăng 1,19%, nhóm Atorvastatin giảm 0,29%- 6,21%. Non- HDL-C trung bình ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm 18,07% - 29,03%, nhóm Atorvastatin giảm 16,85% - 26,93%.

**Bảng 3.38. Hiệu quả điều trị chung RLLM trên các chỉ số lipid máu theo YHHD**

<i>Thời điểm</i>	<i>Nhóm “Hạ mỡ NK” (n=61) (1)</i>		<i>Nhóm Atorvastatin (n=60) (2)</i>		<i>P<sub>1-2(D30)</sub> P<sub>1-2(D60)</sub></i>
	<i>D<sub>30</sub></i>	<i>D<sub>60</sub></i>	<i>D<sub>30</sub></i>	<i>D<sub>60</sub></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)	
<b>P<sub>30-60</sub></b>	<0,001*		>0,05*		

\**Fisher -Exact Test*

**Nhận xét:** Sau 30 ngày điều trị: Hiệu quả điều trị ở nhóm “Hạ mỡ NK” và nhóm Atorvastatin tương đương nhau ( $p>0,05$ ) với tỷ lệ lần lượt là: kết quả tốt 4,92%- 15%, khá: 52,46%- 45%, trung bình: 24,59%- 23,33%. Không hiệu quả: 16,39%- 16,67%, hiệu quả xấu: 1,64%- 0%. Sau 60 ngày điều trị: Hiệu quả điều trị ở nhóm “Hạ mỡ NK” và nhóm Atorvastatin tương đương nhau ( $p>0,05$ ) với tỷ lệ lần lượt là: kết quả tốt 21,31%- 21,67%, khá: 63,93%- 60%, trung bình: 13,11%- 16,67%. Không hiệu quả: 1,64%- 1,67%, không có bệnh nhân nào có hiệu quả xấu.

**Bảng 3.39. Tác dụng của “Hạ mỡ NK” trên chỉ số xơ vữa mạch.**

Chỉ số	Thời điểm	D30		D60		$P_{0-30}$ $P_{0-60}$
	$X \pm SD$ (mmol/L)	$X \pm SD$ (mmol/L)	Tỷ lệ (%) giảm	$X \pm SD$ (mmol/L)	Tỷ lệ (%) giảm	
<b>(CT- HDL - C) / HDL - C (AI)</b>						
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** <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** <0,001**
<b>Tỷ số TC/HDL-C (CRI)</b>						
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** <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** <0,001**
<b>Log(TG/HDL-C) (AIP)</b>						
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** <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** <0,001**
$P_{1-2}$	>0,05*	>0,05*		>0,05*		

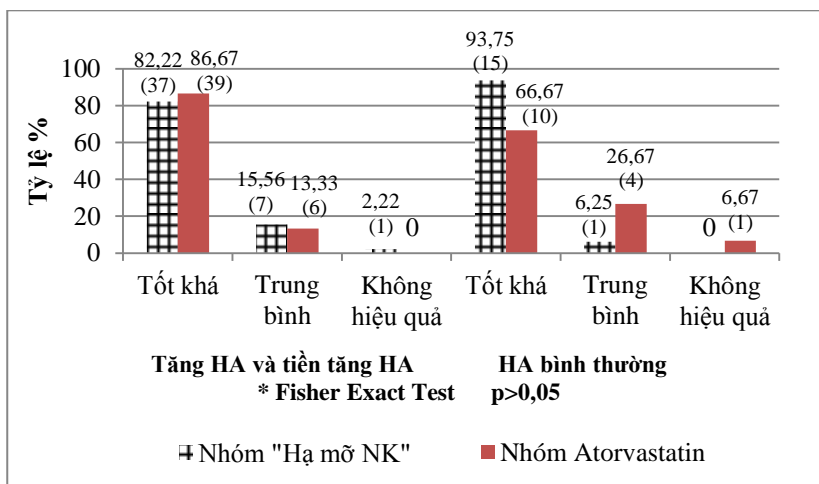
**Nhận xét:**

- Chỉ số xơ vữa mạch Atherogenic Index (AI): Nhóm “Hạ mỡ NK” giảm 13,43% sau 30 ngày, 27,57% sau 60 ngày tương đương với nhóm Atorvastatin giảm 13,31% sau 30 ngày, 28,18% sau 60 ngày ( $p>0,05$ ).
- Chỉ số nguy cơ mạch vành Coronary Risk Index (CRI): Nhóm “Hạ mỡ NK” giảm 11,06% sau 30 ngày, 22,39% sau 60 ngày tương

đương với nhóm Atorvastatin giảm 11,04% sau 30 ngày, 22,81% sau 60 ngày ( $p>0,05$ ).

- *Chỉ số xơ vữa huyết tương Atherogenic Index Plasm (AIP)*: Nhóm “Hạ mỡ NK” giảm 40,52% sau 30 ngày, 52,95% sau 60 ngày tương đương với nhóm Atorvastatin giảm 32,97% sau 30 ngày, 74,99% sau 60 ngày ( $p>0,05$ ). Sự thay đổi sau điều trị có ý nghĩa thống kê ở cả hai nhóm với  $p<0,001$ .

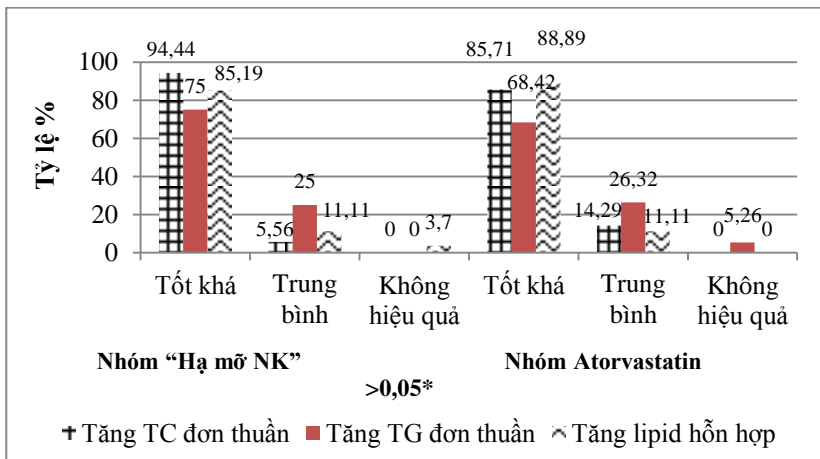
### 3.2.6. Mối liên quan giữa tăng huyết áp và hiệu quả điều trị RLLM



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

**Nhận xét:** Bệnh nhân không tăng HA, hiệu quả điều trị cao hơn so với bệnh nhân tăng HA và tiền tăng HA ở cả 2 nhóm. Bệnh nhân tăng huyết áp và tiền THA ở nhóm “Hạ mỡ NK” đạt hiệu quả tốt và khá là 82,22%; hiệu quả trung bình là 15,56%; không hiệu quả là 2,22% tương đương với nhóm Atorvastatin đạt hiệu quả tốt và khá là 86,67%; hiệu quả trung bình là 13,33%; không có bệnh nhân không đạt hiệu quả ( $p>0,05$ ). Bệnh nhân không tăng huyết áp ở nhóm “Hạ mỡ NK” đạt hiệu quả tốt và khá là 93,75%; hiệu quả trung bình là 6,25% tương đương với nhóm Atorvastatin đạt hiệu quả tốt và khá là 66,67%; hiệu quả trung bình là 26,67%, không hiệu quả là 6,67% ( $p>0,05$ ).





**Biểu đồ 3.12. Hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu theo De Gennes**  
**Nhận xét:** Bệnh nhân tăng TC đơn thuần đạt hiệu quả tốt hơn bệnh nhân tăng lipid hỗn hợp và tăng TG đơn thuần. Hiệu quả điều trị giữa hai nhóm tương đương nhau ( $p>0,05$ ).

### 3.2.4. Đánh giá tác dụng không mong muốn:

**Bảng 3.40. 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:** 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.

\* Trên một số chỉ số cận lâm sàng sau điều trị:

Sau 60 ngày điều trị, cả 2 nhóm "Hạ mỡ NK" và nhóm Atorvastatin không làm ảnh hưởng đến số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và hemoglobin, không làm ảnh hưởng đến chức năng gan, thận. Sự khác biệt về hàm lượng Ure, Creatinin, AST, ALT trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

## Chương 4. BÀN LUẬN

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

#### 4.2.1.1. Độc tính cấp

Chuột nhắt trắng đã được uống với liều “Hạ mỡ NK” tăng dần từ 7,14g/kg/ngày đến liều 17,85g/kg/ngày tức là gấp 35,41 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng không có độc tính cấp. Theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới, “Hạ mỡ NK” không thấy độc tính cấp và chưa xác định được LD50 và là thuốc thử có nguồn gốc dược liệu có tính an toàn chấp nhận được.

#### 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. 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 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.

- Trên mô hình gây rối loạn lipid máu nội sinh: Viên nang “Hạ mỡ NK” 1,5g/kg làm giảm 22,9% TC và 27,9% non-HDL-C có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) tương đương với atorvastatin 100 mg/kg.

- Trên mô hình gây rối loạn lipid máu ngoại sinh: Viên nang “Hạ mỡ NK” cả 2 liều 0,25g/kg/ngày và 0,75g/kg/ngày giảm lần lượt 24%- 17% LDL-C có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) tương đương với Atorvastatin 10mg/kg. Có xu hướng làm giảm TC và tăng HDL- C.

- Một số vị dược liệu trong thành phần của “Hạ mỡ NK” đã được chứng minh tác dụng hạ lipid thông qua cơ chế thay đổi hoạt động của các enzym: Saponin tăng chuyển cholesterol thành axit mật của gan, làm giảm bài tiết axit mật qua phân, tạo phức hợp cholesterol –

saponin => ức chế hấp thụ cholesterol từ ruột non. Thảo quyết minh ức chế tổng hợp cholesterol, tăng nồng độ HDL-C. (Hesperidin) Trần bì làm giảm TC, TG trên chuột cống trắng bị rối loạn lipid máu bằng P-407. Quercetin trong Hạ khô thảo, Thảo quyết minh và Lá sen ức chế sinh tổng hợp cholesterol bằng cách ức chế HMG Co-A reductase, tăng chuyển hóa cholesterol thành acid mật => giảm TC trong máu.  $\beta$ -sitosterol trong bán hạ chế làm giảm cholesterol trong máu, ức chế hấp thụ cholesterol từ ruột.

- *Tác dụng trên mô hình xơ vữa động mạch*: “Hạ mỡ NK” ở cả 2 liều thể hiện tác dụng giảm nồng độ TG rõ rệt so với lô mô hình ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ). “Hạ mỡ NK” liều 0,126g/kg/ngày có xu hướng giảm hình thành xơ vữa động mạch chủ trên thỏ sau 8 tuần nghiên cứu. Tác dụng cải thiện XVĐM của “Hạ mỡ NK” được thể hiện qua hình ảnh vi thể của ĐMC và gan thỏ. (Hesperidin) của Trần bì làm giảm phản ứng viêm do ức chế hoạt động của inducible nitric oxide synthase (iNOS) và cyclooxygenase-2; Saponin trong Ngưu tất làm giảm các dấu ấn sinh học gây viêm, điều chỉnh chuyển hóa lipid, chống xơ vữa động mạch. Flavonoid trong Lá sen (quercetin) ức chế quá trình oxy hóa LDL. Rutin trong Hòe hoa ức chế men Catecholamin-O-Methyl-transferase, oxydase và Hyaluronidase, ức chế hoạt động của các enzyme aldolase, reductase 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 thành mạch, phòng chống được XVĐM.

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

#### **4.3.2. Kết quả thay đổi triệu chứng 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 thể đàm trọc trở trẻ**

Sau 60 ngày uống Hạ mỡ NK các triệu chứng thể Đàm trọc trở trẻ: đau nặng đầu, tức ngực, chóng mặt, chân tay tê bì, buồn nôn và nôn ra đờm rãi, mệt mỏi, hồi hộp trống ngực, mất ngủ được cải thiện rõ rệt ( $p < 0,001$ ) tương đương với nhóm dùng Atorvastatin ( $p > 0,05$ ). Điều này cho thấy “Hạ mỡ NK” có tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng thể Đàm trọc trở trẻ.

##### **❖ Kết quả thay đổi chỉ số huyết áp động mạch**

Sau 60 ngày điều trị: chỉ số HA tâm thu, HA tâm trương của nhóm “Hạ mỡ NK” giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) tương đương

với nhóm Atorvastatin ( $p > 0,05$ ). Cụ thể: HA tâm thu với mức giảm 13 mmHg; HA tâm trương có mức giảm 7mmHg. Các vị thuốc trong viên nang Hạ mỡ NK có tác dụng hạ áp đã được chứng minh như: Lá sen, Hòe hoa, Hạ khô thảo, Thảo quyết minh, Ngưu tất, Tỷ giải ...

#### 4.3.2.2. *Kết quả thay đổi cận lâm sàng của 2 nhóm sau điều trị:*

❖ *Sự thay đổi TC:* Sau 60 ngày điều trị, nồng độ TC ở cả 2 nhóm đều giảm rõ rệt so với trước điều trị. Nhóm “Hạ mỡ NK” giảm 23,13% và nhóm Atorvastatin 20,55% ( $p < 0,001$ ). Mức độ giảm TC ở nhóm “Hạ mỡ NK” lớn hơn mức độ giảm ở nhóm Atorvastatin. 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:* 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 giảm, nguy cơ bị bệnh lý tim mạch và đột quỵ giảm. Mức độ giảm TG ở cả hai nhóm sau điều trị có ý nghĩa thống kê với ( $p < 0,001$ ). Mức giảm ở nhóm “Hạ mỡ NK” là 17,61% thấp hơn nhóm atorvastatin 19,23% ( $p > 0,05$ ).

❖ *Sự thay đổi LDL-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, vì vậy LDL-C được khuyến cáo là mục tiêu thứ nhất để điều trị. Sau 60 ngày điều trị, nồng độ LDL-C giảm ở cả 2 nhóm so với trước điều trị ( $p < 0,001$ ). Mức độ giảm LDL-C ở nhóm Hạ mỡ NK là 21,34% lớn hơn ở nhóm atorvastatin 11,82%.

❖ *Sự thay đổi HDL-C:* HDL- C 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. Sau 60 ngày điều trị, nồng độ HDL-C có xu hướng tăng ở cả 2 nhóm so với trước điều trị, mức độ tăng HDL-C ở nhóm “Hạ mỡ NK” 1,91% ( $> 0,05$ ).

❖ *Sự thay đổi non-HDL-C:* 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%) ( $p > 0,05$ ). 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. Việc giảm non-HDL-C cũng là đích điều trị tiếp theo sau giảm LDL- C trong nghiên cứu.

❖ Sự thay đổi các chỉ số đánh giá nguy cơ VXĐM:

Các tỷ số lipid và lipoprotein như TG/ HDL-C, TC/ HDL-C, LDL-C/ 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. 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.

Để đánh giá mức độ nguy cơ VXĐM, nhóm nghiên cứu dùng chỉ số Atherogenic Index(AI) =  $\frac{TC-HDL-C}{HDL-C}$  (non- HDL-C)/HDL-C) và chỉ số Coronary Risk Index CRI = (TC/HDL-C). Chỉ số AI, CRI càng cao, nguy cơ xơ vữa mạch càng lớn. Sau 60 ngày điều trị, chỉ số AI, CRI ở cả 2 nhóm so với trước điều trị ( $p < 0,001$ ). Nhóm “Hạ mỡ NK” : AI giảm 27,57% CRI 22,39% tương đương với nhóm Atorvastatin ( $p > 0,05$ ). Chỉ số xơ vữa huyết tương Atherogenic Index Plasm (AIP=  $\log(TG/HDL-C)$ ) giảm ở nhóm “Hạ mỡ NK” so với trước điều trị ( $p < 0,001$ ), mức giảm 52,95% tương đương với nhóm atorvastatin. Chỉ số AIP phản ánh toàn diện sự cân bằng giữa các yếu tố gây xơ vữa và chống xơ vữa.

4.3.3. Đánh giá hiệu quả điều trị

❖ Đánh giá hiệu quả điều trị theo YHHĐ: 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 tương đương với nhóm Atorvastatin 10mg.

❖ Đánh giá hiệu quả điều trị theo YHCT: Hiệu quả điều trị theo YHCT ở nhóm “Hạ mỡ NK”: Sau điều trị 60 ngày tỷ lệ bệnh nhân nhóm “Hạ mỡ NK” đạt kết quả tốt 44,26%; khá 49,18%; trung bình: 6,56% hiệu quả tốt hơn so với nhóm dùng Atorvastatin với kết quả tốt 16,67%; khá: 40%; trung bình: 43,33% ( $p < 0,05$ ).

So với Atorvastatin 10mg/ngày, viên nang “Hạ mỡ NK” có ưu điểm hơn trong việc làm giảm một số triệu chứng thường gặp trên bệnh nhân RLLM thể đàm thấp trở trệ như người mệt mỏi, đau nặng đầu, tê bì chân tay, chóng mặt, tức ngực, hồi hộp đánh trống ngực, mất ngủ, miệng nhạt kém ăn, lưỡi bệu, rêu lưỡi trơn dính nhớt, mạch hoạt... Các triệu chứng này là đặc trưng của thể đàm thấp trở trệ. Viên nang “Hạ mỡ NK” được bào chế từ bài thuốc “Hạ mỡ NK” với thành phần gồm 9 dược liệu có tác động tổng hợp vào nhiều cơ chế điều trị đàm như: Bán hạ nam chế tảo thấp hóa đàm; trần bì lý khí hóa đàm; Hạ khô thảo nam có tác dụng tán uất kết, tiêu thũng; Ngu

tất nam tác dụng hoạt huyết hóa ú; Tỳ giải nam thẩm thấp lợi thủy; Thảo quyết minh nhuận tràng thông tiện, rễ cỏ tranh lợi tiểu. Lá sen thanh nhiệt giải thử, lương huyết chỉ huyết; Hòe hoa tác dụng thanh nhiệt lương huyết... Bài thuốc lấy công làm chính nhưng không quá mãnh liệt nên không hại đến chính khí.

Bên cạnh đó, các dược liệu trong “Hạ mỡ NK” đã được các nghiên cứu dược lý của YHHĐ chứng minh về hiệu quả hạ lipid máu, chống xơ vữa mạch cũng như xác định các thành phần hoạt chất có tác dụng như : saponin, hesperidin, polysaccharid, anthranoid, rutin, quercetin... Có thể đưa ra kết luận viên nang “Hạ mỡ NK” có tác dụng cải thiện rõ rệt các triệu chứng lâm sàng của thể đằm thấp trở trệ và điều chỉnh các chỉ số lipid trên cận lâm sàng.

#### **4.3.4. Đánh giá tác dụng không mong muốn.**

Sơ bộ đánh giá cho thấy viên nang “Hạ mỡ NK” không gây ra tác dụng phụ và không làm ảnh hưởng đến các chỉ số huyết học, sinh hóa của máu ngoại vi: AST, ALT, ure, creatinin.

## **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 thấy có biểu hiện của 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 thấy có biểu hiện của độc tính cấp và LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng đường uống :**

Ở liều 17,85 gam/kg, liều gấp 35,41 lần liều dự kiến trên người nhưng không có độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống (Tính người lớn trưởng thành 50kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12, liều tối đa 2,1 gam/ngày/người). Chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng của viên nang “Hạ mỡ NK” trên đường uống.

**1.2. Viên nang “Hạ mỡ NK” không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng.**

Viên nang “Hạ mỡ NK” liều tương đương liều dự kiến lâm sàng (0,25g /kg/ngày) và liều cao gấp 3 lần lâm sàng (0,75g/kg/ngày) uống liên tục trong thời gian 12 tuần trên chuột cống trắng không gây 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 (liều tương đương liều dự kiến dùng trên lâm sàng trên người - 4 viên/ngày) có xu hướng làm tăng nồng độ HDL-C, không có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu: TC, TG, non-HDL-Cholesterol trên chuột nhắt trắng gây mô hình rối loạn lipid máu bằng P-407.

- “Hạ mỡ NK” liều 1,5g/kg/ngày (liều gấp 3 liều dự kiến dùng lâm sàng trên người- 4 viên/ngày) có tác dụng làm giảm nồng độ TC và non-HDL-C, đồng thời có xu hướng làm tăng nồng độ HDL-C, không có tác dụng điều chỉnh TG 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 (liều tương đương liều dự kiến dùng lâm sàng trên người- 4 viên/ngày) và 0,75g/kg/ngày (liều gấp 3 liều dự kiến lâm sàng-4 viên/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 CT 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 (tương đương liều dự kiến lâm sàng - 4 viên/ngày) và liều 0,378g/kg (gấp 3 liều dự kiến lâm sàng- 4 viên/ngày) có tác dụng giảm TG trên thỏ sau 4 tuần, 8 tuần nghiên cứu có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$  và  $p < 0,001$ ) tương đương với Atorvastatin liều 2,4mg/kg/ngày. Liều 0,126g/kg thể hiện tốt hơn liều 0,378g/kg.

- “Hạ mỡ NK” liều 0,126g/kg/ngày (tương đương liều dự kiến lâm sàng-4 viên/ngày) có xu hướng giảm hình thành xơ vữa trên thỏ sau 8 tuần nghiên cứu.

- “Hạ mỡ NK” liều 0,378g/kg/ngày (gấp 3 liều dự kiến lâm sàng- 4 viên/ngày) không có tác dụng 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” liều 6 viên/ngày có tác dụng giảm 23,13% TC, giảm 17,61% TG, giảm 21,34% LDL-C và tăng 1,91% HDL-C tương đương với nhóm Atorvastatin 10 mg giảm 20,55% TC; giảm 19,23% TG, giảm 11,82% LDL-C và tăng 6,21% HDL-C.

- Viên nang “Hạ mỡ NK” 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: AI: 28,18%, CRI: 22,81%, và AIP: 74,99%.

- Hiệu quả điều trị theo YHHD ở nhóm “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 Atorvastatin 10 mg đạt hiệu quả tốt 21,67% và hiệu quả khá chiếm 60%, hiệu quả trung bình 16,67%, không hiệu quả 1,67%.

- Viên nang “Hạ mỡ NK” cải thiện tốt triệu chứng thể đàm thấp trở tệ 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 dùng Atorvastatin 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  $p < 0,05$ .

- Không thấy tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng trong quá trình nghiên cứu, thể hiện qua các triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm huyết học, sinh hóa trước và sau điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### **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 tiện lợi, 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 đôi với các thể lâm sàng khác của YHCT.