

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM

TRẦN THỊ HỒNG NGÃI

**NGHIÊN CỨU TÍNH AN TOÀN, KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPID MÁU CỦA BÀI
THUỐC HSN TRÊN THỰC NGHIỆM VÀ LÂM SÀNG**

**TÓM TẮT
LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Hà Nội – 2019

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM**

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. Nguyễn Duy Thuận**
- 2. PGS.TS. Nguyễn Thế Thịnh**

Phản biện 1: PGS. TS. Bùi Hồng Cường
Trường Đại học Dược Hà Nội

Phản biện 2: GS. TS. Nguyễn Minh Hà
Bệnh viện Y học cổ truyền Quân đội

Luận án sẽ được bảo vệ trước hội đồng chấm luận án cấp Tiến sĩ cấp trường họp tại Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.

Vào hồi giờ, ngày tháng năm 2019

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam
- Thư viện Quốc Gia Việt Na

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn chuyển hóa lipid là danh từ dùng để miêu tả một bệnh mạn tính được đặc trưng bởi sự thay đổi các chỉ số lipid trong máu. Khi có rối loạn lipid máu đồng nghĩa với việc người bệnh phải gánh chịu rất nhiều yếu tố nguy cơ mắc các bệnh lý nguy hiểm như: Vữa xơ động mạch, nhồi máu cơ tim... Cùng với sự phát triển của các lĩnh vực đời sống xã hội, mô hình bệnh tật cũng thay đổi. Theo tổ chức y tế thế giới (WHO), tỷ lệ số người mắc rối loạn lipid trên thế giới ngày càng tăng cao. Năm 2008, tỉ lệ rối loạn lipid máu ở người trưởng thành là 39%. Trong đó, châu Âu có tỉ lệ dân số rối loạn lipid máu cao nhất với 54%, tiếp đến là châu Mỹ với 48%. Châu Phi và Đông Nam Á có tỉ lệ chuyển hóa lipid máu thấp hơn với 22,6% và 29% và tỷ lệ mắc rối loạn lipid máu tỷ lệ thuận với mức thu nhập bình quân đầu người trong cả nước.

Cùng với sự phát triển của y học hiện đại, y học cổ truyền đã và đang khẳng định được mình, đồng thời có những đóng góp không nhỏ vào công tác chăm sóc sức khỏe cho cộng đồng. Theo YHCT, các biểu hiện rối loạn lipid máu, xơ vữa động mạch, thừa cân... được miêu tả trong một số chứng bệnh do đàm thấp gây nên.

Bài thuốc HSN là một bài thuốc được tạo thành bởi sự phối ngũ của 6 vị thuốc nam có tác dụng trừ thấp, hóa đàm. Để hiểu rõ hơn về tác dụng của bài thuốc HSN, chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu tính an toàn, kết quả điều trị rối loạn chuyển hóa lipid máu của bài thuốc HSN trên thực nghiệm và lâm sàng”** với 3 mục tiêu:

1. Xác định độc tính cấp và bán trường diễn của bài thuốc HSN.
2. Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của bài thuốc HSN trên thực nghiệm.
3. Đánh giá kết quả điều trị rối loạn lipid máu của bài thuốc HSN trên lâm sàng

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Ý nghĩa khoa học

Nghiên cứu đã thu được những kết quả cụ thể, có độ tin cậy về tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của cao lỏng HSN trên thực nghiệm và lâm sàng, làm cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo trên mô hình lớn hơn để có thêm sản phẩm có nguồn gốc thảo dược điều trị rối loạn lipid máu.

Ý nghĩa thực tiễn

Rối loạn chuyển hóa lipid máu hiện nay là vấn đề đang được các nhà nghiên cứu trên thế giới cũng như trong nước quan tâm đặc biệt. RLLPM là yếu tố nguy cơ dẫn tới các biến cố tim mạch như: tăng huyết áp, xơ vữa mạch, nhồi máu cơ tim... Vì thế, cao lỏng HSN được nghiên cứu đã cung cấp được những chứng cứ khoa học về tác dụng điều chỉnh RLLPM cũng như tác dụng không mong muốn nếu có trong thực nghiệm và lâm sàng.

Những đóng góp mới

** Cao lỏng HSN có tác dụng điều chỉnh RLLPM trên mô hình thực nghiệm*

- Trên mô hình nội sinh: Cao lỏng HSN có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu có chọn lọc trên mô hình nội sinh.

- Trên mô hình ngoại sinh: Cao lỏng HSN hai liều: Liều thấp (liều sử dụng cho người trên lâm sàng) và liều cao gấp 3 liều dùng trên lâm sàng đều làm giảm rõ rệt nồng độ TG sau 4 tuần và có xu hướng làm giảm nồng độ TC và LDL – C.

** Cao lỏng HSN có tác dụng điều chỉnh RLLPM trên lâm sàng*

- Sau 30 ngày điều trị, cao lỏng HSN làm giảm 16.6% TC, giảm 24.6% TG, giảm 16.5% LDL-C, tăng 7.3% HDL-C, giảm 19.6% TC/HDL-C và giảm 18.0% LDL-C/HDL-C.

- Sau 30 ngày sử dụng thuốc, cao lỏng HSN không gây các tác dụng phụ trên lâm sàng và cận lâm sàng như thay đổi chức năng hệ thống tạo máu, chức năng gan, thận ở các bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid máu.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án gồm 127 trang, trong đó: Đặt vấn đề 02 trang; Tổng quan 44 trang; Chất liệu, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 14 trang; Kết quả nghiên cứu 34 trang; Bàn luận 30 trang; Kết luận 02 trang; Kiến nghị 01 trang. Có 115 tài liệu tham khảo đã được sử dụng; trong đó có 76 tài liệu tiếng Việt, 29 tài liệu tiếng Anh và 10 tài liệu tiếng Trung. Luận án được trình bày và minh họa thông qua 38 bảng, 11 biểu đồ, 12 hình ảnh và sơ đồ.

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Khái niệm về lipid máu và chuyển hóa lipid máu

1.1.1. Thành phần của lipid:

*** *Khái niệm:***

Lipid máu là những thành phần lipid có trong huyết tương, bao gồm: Cholesterol, triglycerid, phospholipid và các acid béo tự do.

*** *Phân loại***

Lipid gồm nhiều loại và có thể sắp xếp theo nhiều cách, tuy nhiên người ta thường phân thành 2 loại lớn là lipid thuần và lipid tạp.

1.1.2. Thành phần của lipoprotein máu

*** *Khái niệm***

Do các phân tử lipid không tan trong nước nên trong máu chúng được lưu thông dưới dạng kết hợp với các protein đặc hiệu gọi là các apoprotein và tạo thành các lipoprotein.

1.1.3. *Chuyển hóa lipoprotein*

Phụ thuộc vào nguồn gốc, lipid và lipoprotein có con đường chuyển hóa khác nhau:

*** *Chuyển hóa bằng con đường ngoại sinh:*** Chu trình ngoại sinh chiếm khoảng 25%, chủ yếu từ thức ăn, thông qua LDL và các cảm thụ với apoprotein B của LDL ở màng tế bào.

* **Chuyển hóa bằng con đường nội sinh:** Đường nội sinh chiếm khoảng 75%, thông qua enzym HMGCoA (hydroxyl methyl Co-A enzym) reductase.

1.2. Hội chứng rối loạn chuyển hóa lipid

1.2.1. Khái niệm

Rối loạn lipid máu là tình trạng thay đổi và/hoặc tăng nồng độ các thành phần lipid trong huyết thanh.

1.2.2. Phân loại

Có nhiều cách phân loại các rối loạn lipid máu, chúng tôi giới thiệu phân loại thường dùng: Phân loại của 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 nó trở thành bảng phân loại quốc tế.

Khi đề cập tới nguyên nhân gây ra tình trạng rối loạn lipid máu, có thể là do nguyên nhân tiên phát (các đột biến đơn hoặc đa gen) và do nguyên nhân thứ phát (lối sống tĩnh tại kết hợp với chế độ ăn quá nhiều thức ăn chứa các acid béo no và cholesterol hoặc sau một số bệnh khác như đái tháo đường, suy giáp...)

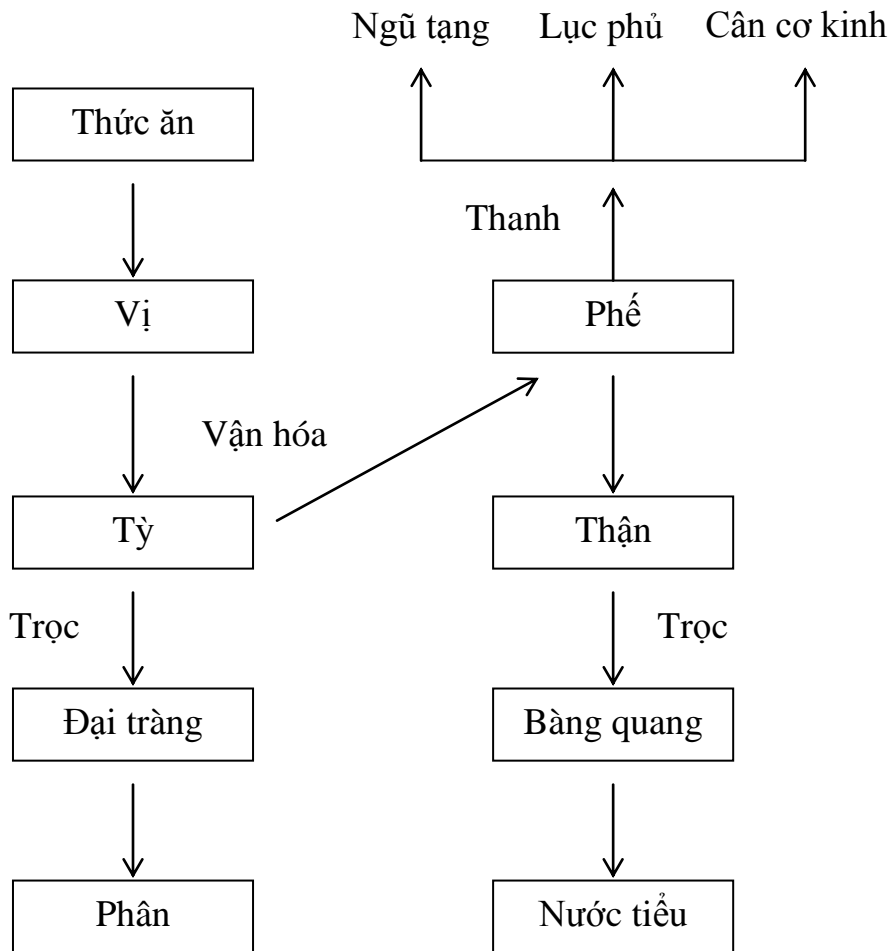
1.2.3. Điều trị

Các phương pháp can thiệp vào rối loạn chuyển hóa lipid bao gồm: Thay đổi lối sống (theo khuyến cáo của nhiều chuyên gia, thay đổi chế độ ăn, tập luyện và kiểm soát cân nặng là nền tảng của điều trị rối loạn lipid máu. Các can thiệp cơ bản này có thể đạt được hiệu quả ở các mức độ khác nhau trên 90% số bệnh nhân), điều trị bằng thuốc (theo khuyến cáo của ESC/EAS 2016: LDL-C là mục tiêu chính) và có một số nhóm thuốc có thể được chỉ định là chất ức chế thụ thể reductase, Dẫn xuất của acid fibric (nhóm Fibrat), nhựa gắn acid mật (Bile acid sepestrants – resin), nicotinic acid (nhóm Niacin), thuốc ức chế hấp thu cholesterol (nhóm Ezetimib).

1.3. Rối loạn chuyển hóa lipid theo YHCT

1.3.1. Chuyển hóa Tân dịch trong cơ thể

Theo YHCT, tân dịch là tất cả các chất dịch bình thường trong cơ thể, trong đó tân là chất trong, dịch là chất đục. Tân dịch là cơ sở vật chất cho sự sống, do dinh dưỡng của đồ ăn hóa thành, nhờ sự khí hóa của tam tiêu đi khắp cơ thể, nuôi dưỡng các phủ tạng, cơ nhục, kinh mạch và bì phu.



Sơ đồ 1. 1. Sơ đồ vận hóa tân dịch

Cơ chế bệnh sinh:

- **Tỳ là nguồn sinh đàm:** Tỳ khí hư yếu không thực hiện được công năng vận hóa thủy cốc khiến chất thanh không thăng lên, chất trọc khó giáng xuống, chất tinh vi của thủy cốc không thể vận hóa lưu chuyển bình thường, tụ lại hóa thành đàm trọc gây bệnh. Mặt khác tỳ thổ suy yếu không chế được thủy thấp ngưng đọng thành đàm.

- **Thận là gốc của đàm:** Thận dương hư suy, hỏa không làm ấm được thổ, thủy thấp và tân dịch không hóa khí được tràn lên thành đàm. Thận âm hư tổn, hư hỏa ở hạ tiêu chưng bốc hun nấu tân dịch cũng thành đàm.

- **Phế khí hư suy:** Mất khả năng túc giáng thông điều thủy đạo, thủy dịch ngưng lại thành đàm hoặc phế âm bất túc, âm hư hỏa vượng, hư hỏa hun nấu tân dịch cũng tạo thành đàm

1.3.2. Nguyên tắc điều trị

Các chứng bệnh gây nên bởi đàm ẩm thường có bệnh cơ là bản hư tiêu thực, nên khi điều trị phải chú ý cả tiêu và bản, tức là chứng đàm ẩm không chỉ chữa đàm ẩm mà phải chữa cả vào gốc bệnh. Tùy theo mức độ bệnh mà y học cổ truyền chia thành 3 phương pháp điều trị đàm, đó là: Hóa đàm, tiêu đàm, điều đàm.

1.4. Các nghiên cứu về thuốc YHCT điều trị rối loạn chuyển hóa lipid

Hiện nay, trên thế giới cũng như ở Việt Nam đã có rất nhiều các nghiên cứu cả trên thực nghiệm và lâm sàng về các thuốc điều trị RLLPM. Trong đó, kể đến một số vị thuốc như: Sơn tra, đan sâm, ngưi tất... hay một số bài thuốc như: Nhị trần thang, Bán hạ bạch truật thiên ma thang... Tuy nhiên, cần tiếp tục nghiên cứu và phát triển hơn về các vị thuốc cũng như bài thuốc để có thể tìm hiểu rõ hơn và ứng dụng nhiều hơn trong tương lai.

1.5. Tổng quan về bài thuốc HSN trong điều trị rối loạn lipid máu

Cộng đồng dân tộc K'Ho tại huyện Đạ Tẻ, tỉnh Lâm Đồng đã sử dụng nhiều vị thuốc Nam để điều trị bệnh béo phì, tăng huyết áp, bệnh gan, bệnh thận. Từ năm 1991 đến tháng 2005, thực hiện chương trình nghiên cứu kế thừa các bài thuốc, cây thuốc dân tộc trong điều trị, Bệnh viện Y học cổ truyền Phạm Ngọc Thạch tỉnh Lâm Đồng đã kế thừa và nghiên cứu áp dụng vào điều trị hàng chục bài thuốc hay của đồng bào dân tộc, trong đó có bài thuốc hạ mỡ máu HSN gồm những vị thuốc Nam có sẵn ở địa phương. Đây là một bài thuốc kế thừa từ kết quả của một nghiên cứu đã có của nhóm nghiên

cứu do Bác sĩ Nguyễn Thế Thịnh đã thực hiện đề tài cơ sở năm 1996 “Bước đầu đánh giá tác dụng của bài thuốc HSN trong điều trị bệnh tăng lipid máu” và trên cơ sở kế thừa tri thức y học bản địa của cộng đồng K’Ho., trong đó có bài thuốc hạ mỡ máu HSN gồm những vị thuốc nam có sẵn ở địa phương.

- Thành phần: Củ móp 20g, Lá sen 20g, Táo mèo 10g, Vỏ quýt 10g, Ngũ vị tử 20g, Cam thảo đất 20g.

- Tác dụng: Trừ thấp, kiện tỳ, hóa đàm là chính, nhưng cũng hỗ trợ nâng cao chính khí của cơ thể, cải thiện chức năng cho các tạng phế, tỳ và thận.

Chương 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH

2.1.1. Chất liệu nghiên cứu

*** Thuốc sử dụng trong nghiên cứu**

- Độc tính cấp: Cao lỏng HSN 100ml được cô lại trên máy cất quay, cô chân không dưới áp suất giảm được dịch chiết tỷ lệ 5:1, nghĩa là 20ml/1 thang thuốc tương đương 100g dược liệu.

- Độc tính bán trường diễn: Cao lỏng HSN liều dùng cho nghiên cứu được tính theo liều dùng trên người nhân với hệ số 6 tương ứng với chuột cống.

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu

- Nghiên cứu độc tính cấp: 100 chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 – 22g

- Nghiên cứu độc tính bán trường diễn: 30 chuột cống chủng *Wistar*, cả hai giống, khoẻ mạnh, lông trắng, cân nặng 200 ± 20 g.

2.1.3. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu độc tính cấp: Sử dụng phương pháp nghiên cứu của Litchfield – Wilcoxon

- Nghiên cứu độc tính bán trường diễn: Tiến hành theo Quy chế đánh giá tính an toàn và hiệu lực thuốc cổ truyền theo quyết định 371/BYT năm 1996.

2.2. NGHIÊN CỨU THỰC NGHIỆM

2.2.1. Chất liệu nghiên cứu

*** Thuốc sử dụng trên thực nghiệm**

Dùng cao lỏng HSN 1 thang tương đương 80ml cao lỏng. Liều dùng uống 1 thang/ngày/người tương đương 100g dược liệu và uống thuốc cùng thể tích 1ml/100g chuột ở tất cả các lô.

- Thuốc đối chứng: Viên nén Atorvastatin 10mg (STADA-Việt Nam).

2.2.2. Đối tượng nghiên cứu

- Mô hình gây rối loạn lipid máu nội sinh: 50 chuột nhắt trắng, chủng Swiss, cả hai giới, khỏe mạnh, trọng lượng $25 \pm 2g$

- Mô hình gây rối loạn lipid máu ngoại sinh: 50 chuột cống trắng chủng *Wistar*, lông trắng, cân nặng $200 \pm 20g$

2.2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Mô hình gây rối loạn chuyển hóa lipid máu nội sinh: Sử dụng Poloxamer-407 của Millar và cộng sự

- 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.

2.3. NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

*** Chất liệu nghiên cứu**

- Cao lỏng HSN được bào chế dưới dạng cao lỏng theo tỷ lệ 1:1

- Thuốc đối chứng: Viên nén fenosup lidose 160mg (Nhóm fibrat).

*** Đối tượng nghiên cứu:**

Gồm 150 bệnh nhân được chẩn đoán có hội chứng RLLPM, Tất cả bệnh nhân đến khám và điều trị nội trú hoặc ngoại trú tại khoa YHCT bệnh viện Đa khoa Hà Đông tự nguyện tham gia nghiên cứu, đồng ý làm xét nghiệm đầy đủ, tuân thủ đúng phác đồ và liệu trình điều trị. Bệnh nhân chọn

vào nghiên cứu phải đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân và loại trừ của nghiên cứu.

*** Phương pháp nghiên cứu:**

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng mở có đối chứng, so sánh trước và sau điều trị. Cỡ mẫu nghiên cứu là 150 bệnh nhân được chia làm 3 nhóm: Nhóm uống cao lỏng HSN (50 bệnh nhân), mỗi ngày uống 100ml, uống 1 lần, liên tục trong 30 ngày; nhóm uống viên fenosup lidose 160mg x 1 viên/ngày x 30 ngày (50 bệnh nhân); nhóm uống kết hợp (50 bệnh nhân) uống 100ml cao lỏng HSN, uống 1 lần và viên fenosup lidose 160mg x 1 viên, liên tục trong 30 ngày. Tất cả các bệnh nhân được hướng dẫn áp dụng chế độ ăn cho người có RLLPM trong suốt quá trình nghiên cứu và dựa theo lý luận của YHCT, bệnh nhân ở mỗi nhóm được chia làm 3 thể chính thường gặp trên lâm sàng là Đàm trọc ứ trệ, Tỳ thận dương hư và Can thận âm hư.

Các chỉ số được đánh giá sau 30 ngày sử dụng thuốc: Cân nặng, chỉ số khối cơ thể (BMI), huyết áp, công thức máu, thành phần lipid máu (TC, TG, HDL-C, LDL-C), glucose, ure, creatinin, acid uric, AST, ALT.

2.4. ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Khoa YHCT - Bệnh viện Đa khoa Hà Đông.

2.5. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành sau khi đề cương nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng khoa học (ngày 31/01/2015), thông qua Hội đồng đạo đức (ngày 03/03/2017) và sự đồng ý của các đơn vị là cơ sở tiến hành đề tài như: Viện nghiên cứu Y Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh, Bộ môn Dược lý - trường Đại học Y Hà Nội, Bệnh viện Đa khoa Hà Đông.

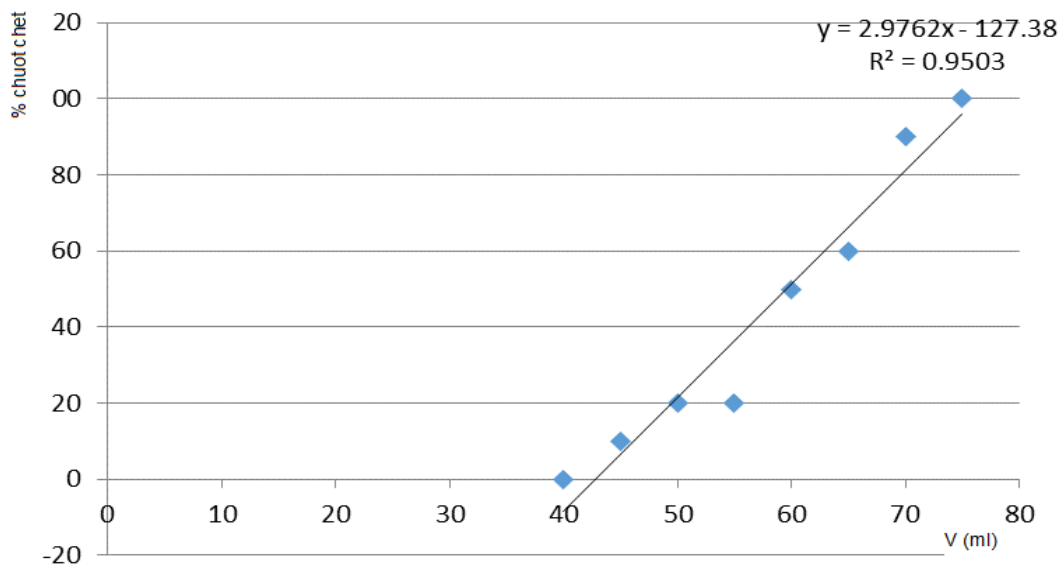
2.6. XỬ LÝ SỐ LIỆU

Số liệu được xử lý theo thuật toán thống kê y sinh học với sự hỗ trợ của chương trình phần mềm Microsoft office excel, và SPSS 20.0.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN

3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp



Biểu đồ 3. 1. Mối liên quan tuyến tính giữa liều lượng của cao lỏng HSN và tỷ lệ chuột chết

Xác định được độc tính cấp và chỉ số điều trị dự kiến:

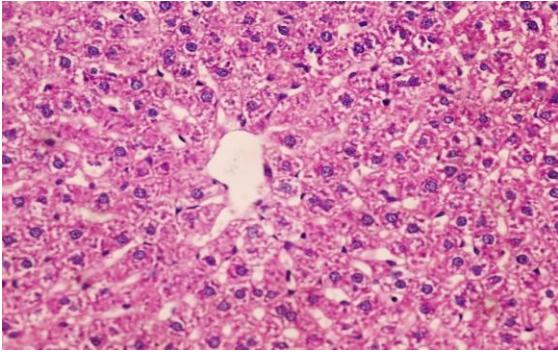
- LD₅₀ = 59,58 (63,11 – 55,76) ml/kg = 297,9 g dược liệu/kg

- TI = [297.9/2] x 50] : 12 = 12,41 g dược liệu/kg

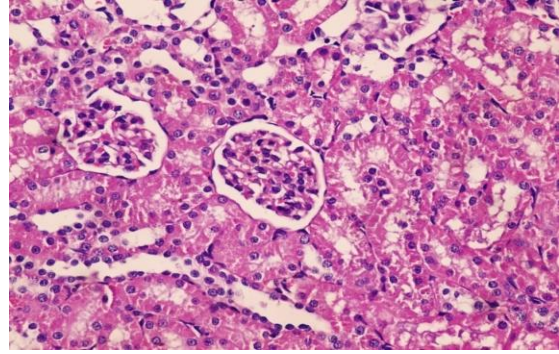
3.1.2. Kết quả nghiên cứu bán trường diễn

- Mẫu thuốc thử cao lỏng HSN không gây độc tính bán trường diễn trên chuột khi cho chuột uống liều 12g dược liệu/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người) và liều cao gấp 3 lần (liều 36g dược liệu/kg/ngày) trong 4 tuần liên tục.

Thay đổi về mô bệnh học:



Hình 3. 1. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột số 04) (HE x 400)
Tế bào gan bình thường



Hình 3. 5. Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột số 04) (HE x 400) Thận bình thường

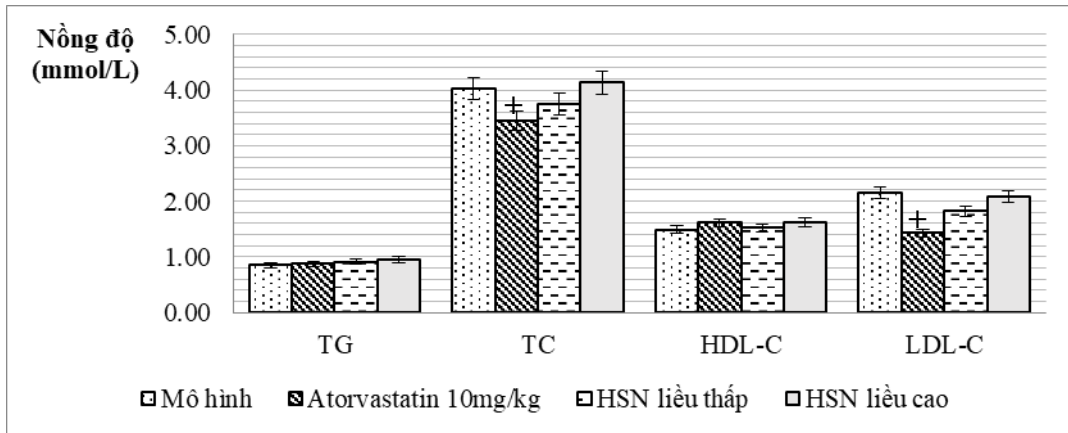
3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN LIPID MÁU CỦA BÀI THUỐC HSN TRÊN THỰC NGHIỆM

3.2.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng điều chỉnh lipid máu trên mô hình nội sinh

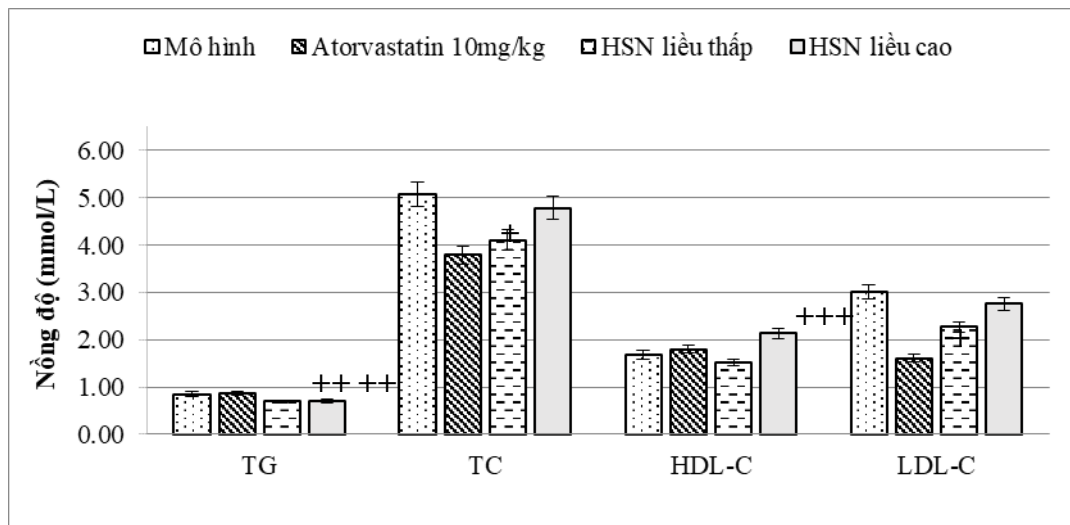
Bảng 3. 7. Tác dụng của HSN lên nồng độ lipid máu ở mô hình nội sinh

Lô nghiên cứu	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	Non-HDL-C (mmol/L)
Lô 2: Mô hình (n=10)	7,80 ± 1,06	8,60 ± 1,38	2,07 ± 0,17	5,73 ± 1,13
Lô 3: Atorvastatin 100mg/kg (n=10)	5,13 ± 1,03 (↓ 34,23%)	7,56 ± 2,57 (↓ 12,09%)	1,90 ± 0,28	3,23 ± 1,11 (↓ 43,63%)
p so lô 2	p < 0,001	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,001
Lô 4: HSN liều thấp (n=10)	6,40 ± 1,67 (↓ 17,95 %)	7,80 ± 2,08 (↓ 9,3%)	2,06 ± 0,39	4,34 ± 1,36 (↓ 24,26%)
p so lô 2	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05
p so lô 3	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Lô 5: HSN liều cao (n=10)	6,36 ± 1,38 (↓ 18,46%)	7,53 ± 2,63 (↓ 12,44%)	2,02 ± 0,21	4,34 ± 1,23 (↓ 24,26%)
p so lô 2	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,01
p so lô 3	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05
p so lô 4	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

3.2.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng điều chỉnh lipid máu trên mô hình ngoại sinh



Biểu đồ 3.3. Tác dụng của cao lỏng HSN lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 2 tuần



Biểu đồ 3.4. Tác dụng của cao lỏng HSN lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 4 tuần

3.3. kết quả nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của bài thuốc HSN trên lâm sàng

3.3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3. 10. Phân bố độ tuổi của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm Tuổi	Cao lỏng HSN (1) (n=50)		Fibrat (2) (n=50)		Phối hợp (3) (n=50)		Tổng số (n=150)	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
< 50	3	6%	3	6%	2	4%	8	5.3%
50 – 59	19	38%	12	24%	10	20%	41	27.3%
60 – 69	21	42%	23	46%	25	50%	69	46%
≥ 70	7	14%	12	24%	13	26%	32	21.4%
$\bar{X} \pm SD$	61.54 ± 9.9		63.88 ± 10.18		63.52 ± 9.84		62.98 ± 9.98	
p	p ₁₋₂ > 0.05		p ₂₋₃ > 0.05		p ₁₋₃ > 0.05			

3.3.2. Đặc điểm rối loạn lipid máu

Bảng 3. 14. Đặc điểm về thể bệnh theo YHCT

Nhóm Thể bệnh	Cao lỏng HSN (1) (n=50)		Fibrat (2) (n=50)		Phối hợp (3) (n=50)		Tổng số (n=150)	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Đàm trọc ứ trệ	34	68%	31	62%	30	60%	95	63.3%
Tỳ thận dương hư	9	18%	8	16%	9	18%	26	17.3%
Can thận âm hư	7	14%	11	22%	11	22%	29	19.4%
p	p ₁₋₂ > 0.05		p ₂₋₃ > 0.05		p ₁₋₃ > 0.05			

3.3.3. Biến đổi các chỉ số lipid máu trước và sau điều trị

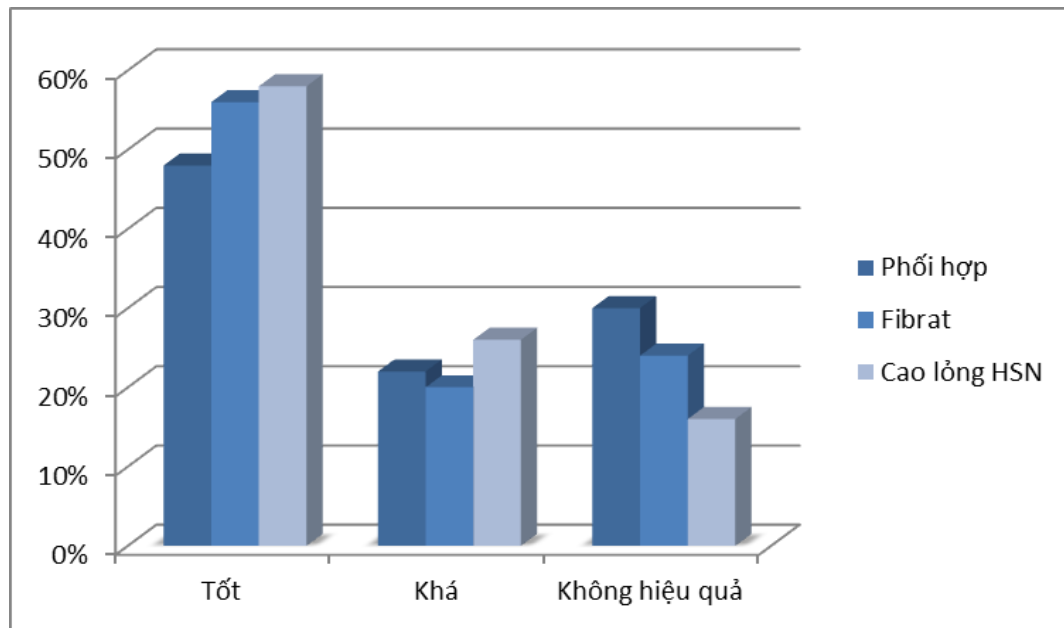
Bảng 3. 20. Sự thay đổi cholesterol toàn phần, triglycerid của bệnh nhân sau điều trị

Nhóm Thời điểm		Cao lỏng HSN (1) (n=50)		Fibrat (2) (n=50)		Phối hợp (3) (n=50)		p
		($\bar{X} \pm SD$) (mmol/l)	Mức giảm (%)	($\bar{X} \pm SD$) (mmol/l)	Mức giảm (%)	($\bar{X} \pm SD$) (mmol/l)	Mức giảm (%)	
TC	D ₀	6.08±0.82		5.88±0.76		6.15±0.92		
	D ₃₀	5.07±0.84	↓16.6%	5.02±0.96	↓14.6%	5.13±0.95	↓16.5%	p ₁₋₂ > 0.05 p ₂₋₃ > 0.05 p ₁₋₃ > 0.05
	p	p ₀₋₃₀ < 0.001		p ₀₋₃₀ < 0.001		p ₀₋₃₀ < 0.001		
TG	D ₀	2.97±1.25		3.31±1.30		3.28±1.43		
	D ₃₀	2.24±0.96	↓24.6%	2.38±1.05	↓28.1%	2.41±1.02	↓26.5%	p ₁₋₂ > 0.05 p ₂₋₃ > 0.05 p ₁₋₃ > 0.05
	p	p ₀₋₃₀ < 0.01		p ₀₋₃₀ < 0.001		p ₀₋₃₀ < 0.001		

Bảng 3. 21. Sự thay đổi HDL-C, LDL-C của bệnh nhân sau điều trị

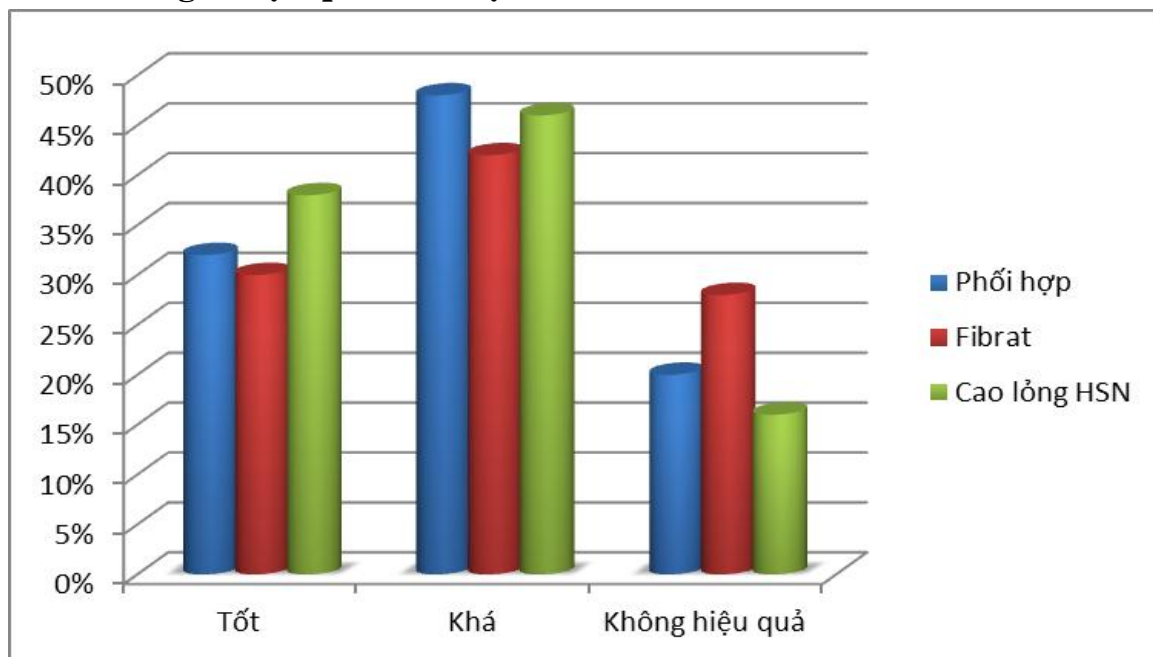
Nhóm Thời điểm		Cao lỏng HSN (1) (n=50)		Fibrat (2) (n=50)		Phối hợp (3) (n=50)		p
		($\bar{X} \pm SD$) (mmol/l)	Mức thay đổi (%)	($\bar{X} \pm SD$) (mmol/l)	Mức thay đổi (%)	($\bar{X} \pm SD$) (mmol/l)	Mức thay đổi (%)	
HDL-C	D ₀	1.23±0.35		1.14±0.25		1.27±0.27		
	D ₃₀	1.32±0.44	↑7.3 %	1.19±0.31	4.3%	1.37±0.65	↑7.9%	p ₁₋₂ > 0.05 p ₂₋₃ > 0.05 p ₁₋₃ > 0.05
	p	p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05		
LDL-C	D ₀	3.64±0.98		3.33±0.99		3.50±1.14		
	D ₃₀	3.04±0.85	↓16.5%	2.82±0.84	↓15.3%	2.89±0.87	↓17.4%	p ₁₋₂ > 0.05 p ₂₋₃ > 0.05 p ₁₋₃ > 0.05
	p	p ₀₋₃₀ < 0.001		p ₀₋₃₀ < 0.01		p ₀₋₃₀ < 0.01		

3.3.4. Đánh giá hiệu quả điều trị theo YHHD



Biểu đồ 3. 10. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn YHHD

3.3.5. Đánh giá hiệu quả điều trị theo YHCT



Biểu đồ 3. 11. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn YHCT

3.3.6. Đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc

Bảng 3. 26. Thay đổi một số chỉ số huyết học, hóa sinh sau điều trị

Nhóm Chỉ số	Cao lỏng HSN (n=50) ($\bar{X} \pm SD$)		Fibrat (n=50) ($\bar{X} \pm SD$)		Phối hợp (n=50) ($\bar{X} \pm SD$)	
	D ₀	D ₃₀	D ₀	D ₃₀	D ₀	D ₃₀
Glucose (mmol/l)	5.86±0.75	5.95±1.12	6.26±1.52	6.16±1.35	6.08±1.22	6.21±1.26
	p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05	
Ure (mmol/l)	5.22±1.34	5.45±1.07	5.56±1.11	5.52±1.40	5.49±1.4	5.66±1.26
	p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05	
Creatinin (μ mol/l)	74.0±13.65	76.68±11.96	78.88±14.12	78.5±14.83	75.86±13.82	75.74±13.57
	p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05	
Acid Uric (mmol/l)	372.2±87.0	358.3±89.5	379.5±86.9	354.6±101.1	346.24±97.6	337.68±99.3
	p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05	
AST (U/L)	28.28±8.65	26.78±5.99	32.3±12.36	31.18±10.84	28.84±9.22	29.8±11.21
	p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05	
ALT (U/L)	28.53±17.11	25.9±7.93	33.0±19.84	30.94±16.14	24.6±9.39	28.2±14.98
	p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05	
SL hồng cầu (T/l)	4.12±0.32	4.21±0.28	4.33±0.41	4.52±0.22	4.45±0.62	4.42±0.46
	p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05	
Hemoglobin (g/l)	125.43 ±14.21	124.12 ±12.26	123.25 ±14.11	126.43 ±11.65	121.41 ±15.15	123.43 ±14.29
	p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05	
Số lượng bạch cầu (G/l)	6.23±1.23	6,34±1.31	6.73±1.23	6.84±1.62	6,49±1.72	6,53±1.13
	p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05	
Số lượng tiểu cầu (G/l)	246.12 ±43.21	223.11 ±45.28	251.32 ±32.61	248.32 ±40.21	240.19 ±42.65	246.52 ±45.76
	p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05		p ₀₋₃₀ > 0.05	

Bảng 3. 27. Một số tác dụng không mong muốn

Triệu chứng	Cao lỏng HSN (n=50)		Fibrat (n=50)		Phối hợp (n=50)		Tổng số (n=150)	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Mệt mỏi	1	2%	2	4%	1	2%	4	2.67%
Đau cơ	0	0%	1	2%	1	2%	2	1.33%
Mẩn ngứa	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Khó tiêu	2	4%	1	2%	1	2%	4	2.67%
Ỉa chảy	1	2%	0	0%	1	2%	2	1.33%
Táo bón	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. NGHIÊN CỨU ĐỘC CẤP

4.1.1. Nghiên cứu độc cấp

Độc tính cấp LD₅₀ của cao lỏng HSN là 297,9 g dược liệu/kg và chỉ số điều trị dự kiến TI là 12,41 g dược liệu/kg. Như vậy phạm vi an toàn của cao lỏng HSN là có thể chấp nhận được với liều tác dụng đều <1/10 LD₅₀. Trong đó, trên lâm sàng chúng tôi sử dụng liều 2ml cao lỏng HSN/kg/ngày = 2g dược liệu/kg/ngày tức là cao lỏng HSN an toàn khi sử dụng bằng đường uống.

4.1.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Mẫu thuốc thử cao lỏng HSN không gây độc tính bán trường diễn trên chuột khi cho chuột uống liều 9,6 ml/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người) và liều cao gấp 3 lần (liều 28,8 ml/kg/ngày) trong 4 tuần liên tục.

Tất cả các chỉ số theo dõi về tình trạng chung, cân nặng, chức năng tạo máu, chức năng gan, mức độ hủy hoại tế bào gan, chức năng thận và mô bệnh

học gan, thận đều nằm trong giới hạn bình thường, không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng và so với trước nghiên cứu

4.2.TÁC DỤNG ĐIỀU CHỈNH LIPID MÁU CỦA CAO LỎNG HSN TRÊN THỰC NGHIỆM

4.2.1.Tác dụng điều chỉnh lipid của cao lỏng HSN trên mô hình gây rối loạn lipid máu nội sinh

Trên mô hình gây rối loạn lipid máu nội sinh, nhóm nghiên cứu đã chọn liều cao lỏng HSN là 24g dược liệu/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người; tính theo hệ số 12); và liều cao hơn gấp 3 lần là 72g dược liệu/kg/ngày (liều có tác dụng gấp 3 lần liều dùng trên người; tính theo hệ số 12).

Tuy nhiên, dù nồng độ TG tăng cao nhưng ở cả 2 nhóm sử dụng cao lỏng HSN liều thấp, cao lỏng HSN liều cao đều có xu hướng làm giảm được nồng độ TG. Cao lỏng HSN ở cả 2 lô HSN liều thấp 24g dược liệu/kg/ngày và lô uống HSN liều cao 72g dược liệu/kg/ngày làm giảm các chỉ số TC và non-HDL-C là tương đương nhau và đều làm giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0.05$. Tuy nhiên, tác dụng làm giảm nồng độ TC, TG và non-HDL-C ở cả 2 nhóm sử dụng HSN đều yếu hơn Atorvastatin 100mg/kg nhưng chưa có sự khác biệt rõ rệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

4.2.2.Tác dụng điều chỉnh lipid máu của cao lỏng HSN trên mô hình gây rối loạn lipid máu ngoại sinh

Để đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu trên mô hình ngoại sinh của cao lỏng HSN, nhóm nghiên cứu đã sử dụng hai liều: Liều thấp 12g dược liệu/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 6) và liều cao 36g dược liệu/kg/ngày trong 4 tuần liên tiếp.

Từ kết quả cho thấy, sau 2 tuần nghiên cứu nồng độ TG ở các lô uống Atorvastatin và cao lỏng HSN chưa có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với lô

mô hình ($p > 0.05$). Tuy nhiên, sau 4 tuần điều trị thì cao lỏng HSN ở cả 2 liều đều làm giảm rõ rệt nồng độ TG so với lô mô hình và sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ($p < 0.01$). Đối với các chỉ số TC và LDL-C thì sau 4 tuần điều trị, Atorvastatin làm giảm rõ rệt nồng độ TC và LDL-C so với lô mô hình ($p < 0.05$) và cao lỏng HSN ở cả 2 liều đều có xu hướng làm giảm nồng độ TC và LDL-C so với lô mô hình và nhóm dùng cao lỏng HSN liều thấp có tác dụng làm giảm TC và LDL-C tốt hơn so với nhóm dùng cao lỏng HSN liều cao. Tuy nhiên, sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê.

4.3.TÁC DỤNG ĐIỀU CHỈNH LIPID MÁU CỦA CAO LỎNG HSN TRÊN LÂM SÀNG

4.3.1. Hiệu quả của cao lỏng HSN trong điều trị rối loạn chuyển hóa lipid máu

4.3.1.1. Tác dụng cải thiện các triệu chứng trên lâm sàng

Sau 30 ngày điều trị, các biểu hiện của chứng đàm trệ như: Đau đầu nặng, ăn kém, bụng đầy chướng, mệt mỏi và đặc biệt số bệnh nhân có mạch huyền hoạt này đã giảm rõ rệt ở cả 3 nhóm bệnh nhân.

4.3.1.2. Tác dụng của cao lỏng HSN trên các chỉ số cận lâm sàng

* Nồng độ cholesterol:

Sau 30 ngày điều trị, cả 3 nhóm NC đều làm giảm rõ rệt nồng độ TC so với trước điều trị với $p < 0.001$. Trong đó, nhóm HSN làm giảm TC nhiều nhất với 16.6% và 16.5% ở nhóm phối hợp và 14.6% nhóm Fibrat. Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ở cả 3 nhóm với $p > 0.05$.

* Nồng độ triglycerid:

Sau 30 ngày điều trị, cả 3 nhóm NC đều làm giảm rõ rệt nồng độ TG so với trước điều trị; sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0.01$. Trong đó, nhóm Fibrat làm giảm 28.1% so với 26.5% ở nhóm phối hợp và 24.6% ở

nhóm HSN. Tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0.05$ ở cả 3 nhóm.

* **Nồng độ HDL-C:**

Sau 30 ngày điều trị, nhóm uống cao lỏng HSN và phối hợp có xu hướng tăng lên với 7.3% ở nhóm HSN và 7.9% ở nhóm phối hợp. Ở nhóm Fibrat nồng độ HDL-C trung bình ở thời điểm sau 30 ngày là có xu hướng thay đổi không đáng kể. Tuy nhiên sự khác biệt giữa các nhóm là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0.05$.

* **Nồng độ LDL-C:**

Sau 30 ngày điều trị, nồng độ LDL-C ở cả 3 nhóm đều có xu hướng giảm. Sự thay đổi là có ý nghĩa thống kê ($p < 0.01$) với giảm 16.5% ở nhóm cao lỏng HSN so với 15.3% và 17.4% ở 2 nhóm Fibrat và nhóm phối hợp. Sự khác biệt giữa 3 nhóm nghiên cứu là không có ý nghĩa thống kê sau 30 ngày điều trị với $p > 0.05$.

4.3.2 Đánh giá hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của cao lỏng HSN theo tiêu chuẩn của YHHĐ và YHCT

* **Theo YHHĐ:**

Sau 30 ngày điều trị Cao lỏng HSN, dựa theo tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả của YHHĐ, chúng tôi nhận thấy có 29 bệnh nhân đạt kết quả tốt; chiếm tỷ lệ 58% và 13 bệnh nhân đạt kết quả khá, chiếm 26%. Như vậy, sau 30 ngày, cao lỏng HSN cho 84% bệnh nhân đạt kết quả điều trị tốt và khá. Kết quả này cao hơn so với nhóm sử dụng Fibrat là 76% và nhóm phối hợp thuốc là 70% số bệnh nhân đạt kết quả tốt và khá. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các nhóm là không có ý nghĩa thống kê.

* **Theo YHCT:**

Sau 30 ngày điều trị cao lỏng HSN, dựa theo tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả của YHCT, chúng tôi nhận thấy có 19 bệnh nhân đạt hiệu quả tốt; chiếm 38% và 23 bệnh nhân đạt hiệu quả khá, chiếm 46% và 8 bệnh nhân không đạt

hiệu quả chiếm 16% và không có bệnh nhân nào có hiệu quả xấu. Kết quả này tốt hơn kết quả nhóm sử dụng Fibrat với 30% bệnh nhân đạt kết quả tốt, 42% bệnh nhân đạt kết quả khá và có 4 bệnh nhân cho kết quả xấu đi, chiếm 8%.

4.3.3. Tác dụng không mong muốn của cao lỏng HSN

*** Về lâm sàng:**

Trong quá trình điều trị, có 3 bệnh nhân ở nhóm cao lỏng HSN có biểu hiện rối loạn tiêu hóa chiếm 6% và 1 bệnh nhân có biểu hiện mệt mỏi chiếm tỷ lệ 2%. Các triệu chứng ở mức độ nhẹ và tự khỏi sau vài ngày mà không cần điều trị. Ở 2 nhóm Fibrat và nhóm phối hợp mỗi nhóm có 4 bệnh nhân xuất hiện các tác dụng phụ như: Mệt mỏi, đau cơ, khó tiêu, ỉa chảy. Ngoài ra chúng tôi chưa nhận thấy các tác dụng không mong muốn khác trên lâm sàng.

*** Về cận lâm sàng:**

Sau 30 ngày dùng cao lỏng HSN, chúng tôi nhận thấy không có sự thay đổi nhiều về các chỉ số (chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và hemoglobin) cũng như các xét nghiệm về glucose, ure, creatinin, AST, ALT... Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0.05$ đối với tất cả các chỉ số.

Tuy nhiên, đây là những triệu chứng chủ quan của người bệnh và là những triệu chứng có thể bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn cũng như chế độ luyện tập, cơ địa và hoàn cảnh tự nhiên; vì thế cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn để khảo sát được đầy đủ và toàn diện những triệu chứng không mong muốn của thuốc.

Chương 5: KẾT LUẬN

Thực hiện đề tài luận án “*Nghiên cứu tính an toàn, kết quả điều trị rối loạn chuyển hóa lipid máu của bài thuốc HSN trên thực nghiệm và lâm sàng*”, chúng tôi có các kết luận sau:

1. Về độc tính

* *Độc tính cấp:*

Xác định được độc tính cấp và chỉ số điều trị dự kiến:

- $LD_{50} = 59,58 (63,11 - 55,76) \text{ ml/kg} = 297,9 \text{ g dược liệu/kg}$

- $TI = [297.9/2] \times 50] : 12 = 12,41$

Trong đó, trên lâm sàng chúng tôi sử dụng liều 2ml cao lỏng HSN/kg/ngày = 2g dược liệu/kg/ngày tức là cao lỏng HSN an toàn khi sử dụng bằng đường uống.

* *Bán trường diễn:*

- Mẫu thuốc thử cao lỏng HSN không gây độc tính bán trường diễn trên chuột khi cho chuột uống liều 12g dược liệu/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người) và liều cao gấp 3 lần (liều 36g dược liệu/kg/ngày) trong 4 tuần liên tục.

2. Về tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của cao lỏng HSN trên thực nghiệm

* *Trên mô hình nội sinh*

- Cao lỏng HSN có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu có chọn lọc: giảm 17.79% CT, giảm 12.09% TG, giảm 24.26 LDL-C, tăng 92.52% HDL-C ở nhóm sử dụng HSN liều thấp (24g dược liệu/kg/ngày) và giảm 18.64% CT, giảm 12.44% TG, giảm 24.26 LDL-C, tăng 88.78% HDL-C ở nhóm sử dụng HSN liều cao gấp 3 lần (72g dược liệu/kg/ngày).

*** Trên mô hình ngoại sinh:**

- Cao lỏng HSN ở liều tương đương lâm sàng làm giảm rõ rệt nồng độ triglycerid so với lô mô hình. Cao lỏng HSN ở liều cao gấp 3 lâm sàng làm giảm rõ rệt nồng độ triglycerid, làm tăng rõ rệt nồng độ HDL-C so với lô mô hình. Không làm giảm nồng độ TC và LDL-C.

- Cao lỏng HSN ở cả 2 liều không làm tăng hoạt độ enzym gan AST và ALT trong máu chuột sau khi uống liên tục 4 tuần

3. Về kết quả điều trị rối loạn lipid máu của cao lỏng HSN trên lâm sàng

- Sau 30 ngày dùng thuốc cao lỏng HSN liều 100ml/ngày có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu ở những bệnh nhân RLLPM: Giảm 16.6% TC, giảm 24.6% TG, giảm 16.5% LDL-C, tăng 7.3% HDL-C, giảm 19.6% TC/HDL-C và giảm 18.0% LDL-C/HDL-C.

- Hiệu quả điều trị RLLPM của cao lỏng HSN theo tiêu chuẩn YHHĐ: Đạt kết quả tốt 58%, khá là 26%, không hiệu quả là 10% và hiệu quả xấu là 6%.

- Hiệu quả điều trị của cao lỏng HSN theo thể bệnh của YHCT, nhóm sử dụng cao lỏng HSN cho tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả tốt và khá ở thể bệnh Đàm trọc ứ trệ tốt hơn ở thể bệnh Tỳ thận dương hư và Can thận âm hư. Trong đó, nhóm sử dụng cao lỏng HSN đạt hiệu quả tốt và khá chiếm 88.2% ở thể bệnh Đàm trọc ứ trệ

- Sau 30 ngày sử dụng thuốc, cao lỏng HSN không gây các tác dụng phụ trên lâm sàng cũng như cận lâm sàng như thay đổi chức năng hệ thống tạo máu, chức năng gan, thận ở các bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid máu.

KIẾN NGHỊ

- Từ kết quả nghiên cứu độc tính cấp cho thấy $LD_{50} = 297,9g$ dược liệu/kg và $TI = [297,9/2] \times 50 : 12 = 12,41$, chúng tôi đưa ra kiến nghị cần nghiên cứu rõ thêm độc do vị thuốc nào?

- Được làm độc tính bán trường diễn 2, 3 tháng vì bệnh nhân RLLPM thường phải dùng thuốc kéo dài 1-3 tháng liên tục.

- Nghiên cứu tác dụng giảm xơ vữa mạch máu với cao lỏng HSN trên thực nghiệm và lâm sàng.

- Luận án còn nhiều hạn chế về số lượng bệnh nhân nghiên cứu và địa điểm nghiên cứu, nên tiếp tục nghiên cứu trên lâm sàng với số lượng bệnh nhân lớn hơn, tại nhiều bệnh viện và trên mọi vùng miền để cho ra kết quả thuyết phục hơn nữa.

- Nghiên cứu chuyển dạng viên nang để bệnh nhân dễ sử dụng và thời hạn sử dụng kéo dài.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

- 1. Trần Thị Hồng Ngãi, Nguyễn Văn Khiêm, Nguyễn Thị Bích Ngọc (2016).** Đánh giá tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của cao lỏng HSN trên lâm sàng tại Bệnh viện Thanh Nhàn. Tạp chí Y học thực hành. Số 1023, tr.50-52.
- 2. Trần Thị Hồng Ngãi, Nguyễn Duy Thuận, Nguyễn Thế Thịnh (2017).** Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn chuyển hóa lipid máu trên mô hình nội sinh. Tạp chí Y dược cổ truyền Việt Nam số 10/2017, tr.30-34.