

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



PHẠM THU HÀ

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG HẠ HUYẾT ÁP
CỦA BÀI THUỐC "THANH CAN THANG"
TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 8720115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS. TS. Nguyễn Hoàng Ngân**
- 2. PGS.TS. Phạm Quốc Bình**

Hà Nội - 2020

LỜI CẢM ƠN

Em xin trân trọng gửi lời cảm ơn sâu sắc tới Ban Giám hiệu, Phòng quản lý Đào tạo Sau đại học - Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam, các Thầy Cô trong Bộ môn Dược lý-Học viện Quân y đã tận tình dạy dỗ, giúp đỡ em hoàn thành luận văn này.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, em xin gửi lời cảm ơn chân thành tới PGS. TS. Nguyễn Hoàng Ngân và PGS. TS. Phạm Quốc Bình đã trực tiếp hướng dẫn, chỉ bảo tận tình và tạo mọi điều kiện tốt nhất giúp em hoàn thành luận văn này. Sự tận tâm và kiến thức của hai Thầy là tấm gương sáng cho em noi theo trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Em xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới tập thể các Giáo sư, Phó giáo sư, Tiến sĩ trong Hội đồng thông qua đề cương, Hội đồng chấm luận văn Thạc sĩ là những người thầy, những nhà khoa học đã đóng góp cho em nhiều ý kiến quý báu để em hoàn thiện và bảo vệ thành công luận văn này.

Cuối cùng, em xin cảm ơn những tình cảm chân thành, sự giúp đỡ nhiệt tình, tạo điều kiện tốt nhất của những người thân trong gia đình và bạn bè đã luôn bên cạnh, giúp đỡ, động viên em trong suốt thời gian qua.

Hà Nội, ngày 01 tháng 08 năm 2020

Phạm Thu Hà

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Phạm Thu Hà**, cao học khoá 10, chuyên ngành Y học cổ truyền, Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam, xin cam đoan:

1. Đây là Luận văn do bản thân tôi thực hiện dưới sự hướng dẫn trực tiếp của PGS. TS. Nguyễn Hoàng Ngân và PGS. TS. Phạm Quốc Bình.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 01 tháng 08 năm 2020

Người thực hiện

Phạm Thu Hà

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Quan điểm của y học hiện đại về tăng huyết áp	3
1.1.1. Khái niệm về huyết áp, tăng huyết áp	3
1.1.2. Phân loại tăng huyết áp.....	4
1.1.3. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh tăng huyết áp.....	5
1.1.4. Chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp.....	12
1.2. Theo y học cổ truyền về tăng huyết áp.....	20
1.2.1. Bệnh danh	20
1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của chứng huyết vận.....	20
1.2.3. Các thể lâm sàng và điều trị	23
1.4. Một số mô hình nghiên cứu trên động vật thực nghiệm.....	26
1.5. Một số nghiên cứu về thuốc y học cổ truyền trên thế giới và tại Việt Nam điều trị tăng huyết áp.....	30
1.5.1. Trên thế giới	30
1.5.2. Ở Việt Nam.....	31
CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	33
2.1. Đối tượng, vật liệu nghiên cứu	33
2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu: bài thuốc Thanh can thang	33
2.1.2. Động vật nghiên cứu.....	34
2.1.3. Hóa chất nghiên cứu	35
2.1.4. Dụng cụ, máy móc, thiết bị	35
2.2. Phương pháp nghiên cứu	36

2.2.1. Triển khai mô hình gây tăng huyết áp cho chuột cống bằng cortison acetat và kỹ thuật đo huyết đo đuôi chuột không xâm lấn.....	36
2.2.2. Nghiên cứu tác dụng hạ huyết áp trên chuột cống trắng.....	37
2.2.3. Nghiên cứu tác dụng lợi tiểu trên chuột cống trắng.....	38
2.3. Biến số, chỉ số trong nghiên cứu	39
2.4. Xử lý số liệu.....	40
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	41
3.1. Kết quả đánh giá triển khai mô hình gây tăng huyết áp trên chuột cống .	41
3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng điều trị tăng huyết áp	46
3.3. Kết quả nghiên cứu tác dụng lợi tiểu.....	51
3.3.1. Ảnh hưởng của “Thanh can thang” lên số lượng nước tiểu.....	51
3.3.2. Ảnh hưởng của “Thanh can thang” lên hàm lượng Na ⁺ và K ⁺ trong nước tiểu	53
3.3.3. Ảnh hưởng của “Thanh can thang” lên pH và tỷ trọng nước tiểu.....	54
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	55
4.1. Về mô hình gây tăng huyết áp trên chuột cống	55
4.2. Bàn luận về tác dụng điều trị tăng huyết áp	58
4.3. Bàn luận về tác dụng lợi tiểu	61
KẾT LUẬN.....	65
KIẾN NGHỊ.....	66
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

CDC:	Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ
DOCA:	Deoxycorticosteron acetat
HA TTr:	Huyết áp tâm trương
HA:	Huyết áp
HAHS:	Huyết áp hiệu số
HATB:	Huyết áp trung bình
HATT:	Huyết áp tâm thu
ISH:	Hội tăng huyết áp quốc tế
RAA:	Renin - Angiotensin – Aldosteron
TBMMN:	Tai biến mạch máu não
WHO:	Tổ chức y tế thế giới
YHCT:	Y học cổ truyền
YHHĐ:	Y học hiện đại

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân loại huyết áp theo WHO/ISH.....	4
Bảng 2.1.	Thành phần của bài thuốc Thanh can thang	33
Bảng 2.2.	Số lượng động vật thực nghiệm.....	34
Bảng 3.1.	Kết quả huyết áp tâm thu của chuột đánh giá triển khai mô hình .	41
Bảng 3.2.	Kết quả huyết áp tâm trương của chuột đánh giá triển khai mô hình	42
Bảng 3.3.	Kết quả huyết áp trung bình của chuột đánh giá triển khai mô hình	43
Bảng 3.4.	Kết quả nhịp tim của chuột đánh giá triển khai mô hình.....	45
Bảng 3.5.	Kết quả huyết áp tâm thu của chuột đánh giá tác dụng của bài thuốc Thanh Can Thang.....	46
Bảng 3.6.	Kết quả huyết áp tâm trương của chuột đánh giá tác dụng của bài thuốc Thanh Can Thang.....	47
Bảng 3.7.	Kết quả huyết áp trung bình của chuột đánh giá tác dụng của bài thuốc Thanh Can Thang.....	48
Bảng 3.8.	Kết quả nhịp tim của chuột đánh giá tác dụng của bài thuốc Thanh Can Thang.....	49
Bảng 3.9.	Số lượng nước tiểu thải ra hàng giờ trong thời gian 5 giờ sau uống thuốc.....	51
Bảng 3.10.	Tổng số lượng nước tiểu thải ra trong 5 giờ sau uống thuốc.....	52
Bảng 3.11.	Ảnh hưởng của “Thanh can thang” lên hàm lượng Na ⁺ và K ⁺ trong nước tiểu	53
Bảng 3.12.	Ảnh hưởng của “Thanh can thang” lên pH và tỷ trọng nước tiểu .	54

DANH MỤC HÌNH

Hình 1. 1.	Các vị thuốc trong bài thuốc Thanh can thang	26
Hình 2. 1.	Chuột cống trắng, giống đực, chủng Wistar dùng cho nghiên cứu ..	35
Hình 2. 2.	Chuột đực đặt trong buồng làm ấm và được đo huyết áp, nhịp tim bằng hệ thống đo huyết áp đuôi chuột không xâm lấn của hãng ADInstrument.....	37
Hình 2. 3.	Cho chuột uống thuốc bằng kim cong đầu tù chuyên dụng	38

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng huyết áp (THA) là một thách thức lớn đối với ngành y tế trên thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng. Theo ước tính của các nhà khoa học Mỹ, tỷ lệ tăng huyết áp trên thế giới năm 2000 là 26,4% (tương đương 972 triệu người, riêng các nước đang phát triển chiếm 639 triệu) và sẽ tăng lên 29,2% vào năm 2025 với tổng số người mắc bệnh tăng huyết áp trên toàn thế giới khoảng 1.56 tỷ người [1]. Ba phần tư trong số các bệnh nhân này là người thuộc các nước đang phát triển [2]. Bên cạnh tăng huyết áp, đái tháo đường là bệnh lý nội tiết chuyển hóa song hành với các bệnh lý tim mạch, cũng đang là vấn đề xã hội mang tính toàn cầu trở thành nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ tư hoặc thứ năm ở các nước phát triển và được xếp vào nhóm bệnh không lây phát triển nhanh nhất thế giới [1]. Mỗi năm, trên thế giới có khoảng 17,5 triệu người tử vong do các bệnh lý về tim mạch. Trong số các trường hợp mắc bệnh và tử vong do tim mạch hàng năm có khoảng 35% - 40% nguyên nhân do tăng huyết áp [3].

Tại Việt Nam, tỷ lệ tăng huyết áp cũng gia tăng nhanh chóng. Kết quả điều tra thống kê năm 2015 của Hội tim mạch học Việt Nam trên 5.454 người trưởng thành (từ 25 tuổi trở lên) trong quần thể 44 triệu người tại 8 tỉnh thành trên toàn quốc mắc tăng huyết áp; tỷ lệ người Việt bị tăng huyết áp chiếm 47,3%. Ước tính hiện nay nước ta đang có khoảng 6,85 triệu người THA và nếu không có biện pháp hữu hiệu thì đến năm 2025 sẽ có khoảng 10 triệu người Việt Nam có THA [4].

Tăng huyết áp là căn bệnh diễn tiến âm thầm, ít có dấu hiệu cảnh báo. Những dấu hiệu của tăng huyết áp thường không đặc hiệu và người bệnh thường không thấy có gì khác biệt với người bình thường cho đến khi xảy ra tai biến. Tăng huyết áp nếu được phát hiện sớm thì việc kiểm soát sẽ rất

có hiệu quả và hạn chế được các biến chứng nguy hiểm, giảm nguy cơ tử vong và giảm gánh nặng bệnh tật cho bản thân, gia đình và toàn xã hội. Hiện nay các thuốc điều trị tăng huyết áp ngày càng đa dạng về dược chất lẫn dạng bào chế. Y học cổ truyền có một số bài thuốc có hiệu quả trong điều trị cao huyết áp với tính an toàn cao, ít gây biểu hiện: tụt huyết áp, ho, ảnh hưởng gan thận, ... Đặc biệt những trường hợp huyết áp dao động, huyết áp kháng trị thì sự hỗ trợ của các thuốc YHCT trong điều trị có ý nghĩa rất tốt.

Tại khoa Y học Cổ truyền - Bệnh viện Bạch Mai đã ứng dụng bài thuốc "Thanh Can Thang" trên lâm sàng để điều trị chứng huyễn vựng thể Can dương thượng cương với các chứng trạng như đau đầu, mất ngủ, bốc hỏa, ... bước đầu có hiệu quả cải thiện rõ ràng các triệu chứng trên lâm sàng. Hiện nay, cùng với sự phát triển của các tiến bộ khoa học kỹ thuật trong nghiên cứu đã làm sáng tỏ nhiều cơ chế liên quan đến sinh bệnh lý tăng huyết áp. Nhiều mô hình gây tăng huyết áp và các kỹ thuật đo huyết áp trên động vật thực nghiệm đã được nghiên cứu và công bố như tăng huyết áp liên quan đến thận và mạch máu, tăng huyết áp do chế độ ăn, tăng huyết áp do nội tiết, tăng huyết áp do thần kinh, tăng huyết áp do tâm lý, tăng huyết áp do di truyền và các mô hình khác. Chính vì vậy, để có cơ sở khoa học nhằm ứng dụng rộng rãi bài thuốc "Thanh can thang" trong điều trị bệnh tăng huyết áp cũng như bào chế sản phẩm phục vụ rộng rãi cho cộng đồng, chúng tôi tiến hành thực nghiệm trên chuột và tiến hành đề tài: "**Nghiên cứu tác dụng hạ huyết áp của bài thuốc "Thanh can thang" trên động vật thực nghiệm**" với hai mục tiêu:

1. *Đánh giá tác dụng hạ huyết áp của bài thuốc "Thanh Can Thang" trên mô hình gây tăng huyết áp ở chuột cống trắng.*
2. *Đánh giá tác dụng lợi tiểu của bài thuốc "Thanh Can Thang" trên chuột cống trắng.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Quan điểm của y học hiện đại về tăng huyết áp

1.1.1. Khái niệm về huyết áp, tăng huyết áp

❖ Huyết áp [5] [6] [7]

Huyết áp (HA) là áp lực máu có trong động mạch, do tim co bóp đẩy máu từ thất trái vào hệ động mạch, đồng thời cũng do ảnh hưởng của lực cản thành động mạch. Kết quả làm cho máu được lưu thông đến các tế bào để cung cấp ôxy và các chất dinh dưỡng cho nhu cầu cơ thể.

HA mà người ta thường gọi là áp lực máu trong động mạch thường được đo ở động mạch cánh tay.

Khi tim co bóp tổng máu, áp lực động mạch tăng lên đạt mức cao nhất gọi là HA tâm thu (HATT).

Khi tim nghỉ, áp lực đó xuống đến mức thấp nhất gọi là HA tâm trương (HA TTr)

Huyết áp hiệu số (HAHS) là hiệu số giữa HATT và HATTTr. Đây là điều kiện cho máu tuần hoàn trong mạch, bình thường giá trị khoảng 40 mmHg. Khi hiệu số huyết áp giảm người ta gọi là kẹt huyết áp dẫn đến tuần hoàn máu bị ứ trệ.

Huyết áp trung bình (HATB) là trị số áp suất trung bình được tạo ra trong suốt một chu kỳ hoạt động của tim. HATB thể hiện hiệu lực hoạt động của tim, đây chính là lực đẩy dòng máu qua hệ thống tuần hoàn.

❖ Tăng huyết áp

Cho đến nay, Tổ chức Y tế thế giới và Hội Tăng huyết áp quốc tế (World Health Organization – WHO và International Society of Hypertension – ISH) đã thống nhất gọi là THA khi HATT \geq 140 mmHg và/hoặc HATTTr \geq 90 mmHg.

Con số này có được là do dựa trên những nghiên cứu lớn về dịch tễ học cho thấy có sự gia tăng đặc biệt nguy cơ tai biến mạch máu não (TBMMN) ở người lớn khi HA $\geq 140/90$ mmHg. Tỷ lệ TBMMN ở người có chỉ số HA $\leq 140/90$ mmHg giảm rõ rệt [8].

THA là khi trị số HA đo được ở trên mức bình thường. THA có thể là tăng cả tâm thu và tâm trương hoặc chỉ tăng 1 trong 2 dạng đó [6].

Hiện Tổ chức Y tế thế giới đã có nhiều khuyến cáo và chỉ dẫn về việc phân loại, theo dõi và điều trị THA. Hội đồng chuyên viên của WHO năm 1978 chia THA thành các giai đoạn, căn cứ vào các mức độ tổn thương các cơ quan đích. Năm 1993 WHO chia THA thành các mức độ nặng vừa và nhẹ. Tuy nhiên các khuyến cáo trên chưa thật hoàn chỉnh vì không đề cập.

1.1.2. Phân loại tăng huyết áp

Có nhiều cách phân loại nhưng cho đến nay, cách phân loại của WHO/ISH (2003) được sử dụng rộng rãi do tính thực tiễn và ứng dụng của nó.

Bảng 1.1. Phân loại huyết áp theo WHO/ISH (2003) [9] [10]

Xếp loại	HATT (mmHg)		HATTr (mmHg)
HA Tối ưu	< 120	Và	< 80
HA Bình thường	< 130	Và	< 85
HA Bình thường cao	130 – 139	và/ hoặc	85 – 89
Tăng HA Độ 1 (nhẹ)	140 – 159	và/ hoặc	90 – 99
Tăng HA Độ 2 (trung bình)	160 – 179	và/ hoặc	100 – 109
Tăng HA Độ 3 (nặng)	≥ 180	và/ hoặc	≥ 110
Tăng HA tâm thu đơn độc	≤ 140	Và	< 90

WHO (2003) hướng dẫn cụ thể hơn và đặc biệt quan tâm đến các nhóm yếu tố nguy cơ, có tổn thương cơ quan đích hay chưa trước khi đưa ra phác đồ điều trị.

Trong cách phân loại mới này đã đề cập đến khái niệm tiền tăng huyết áp chứ không có HA bình thường cao, vì những nghiên cứu đã cho thấy trong một số trường hợp với những nguy cơ cao (ví dụ như đái tháo đường) thì cần có thái độ quyết liệt hơn trong điều trị [11].

Tại Việt Nam, theo Khuyến cáo của Hội Tim mạch học quốc gia năm 2008 và trong hướng dẫn quản lý và điều trị tăng huyết áp của Bộ Y tế năm 2010 đã đề nghị sử dụng phân độ HA theo WHO/ISH 2003 (bảng 1.1) cho những chẩn đoán, điều trị và nghiên cứu liên quan đến THA [12] [13].

1.1.3. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh tăng huyết áp

1.1.3.1. Nguyên nhân

Tăng huyết áp là một hiện tượng đo được nhưng nguyên nhân không phải luôn luôn được tìm thấy và xác định rõ ràng. Phần lớn tăng huyết áp ở người trưởng thành là không rõ nguyên nhân (tăng huyết áp nguyên phát), chỉ có khoảng 5-10% các trường hợp là có nguyên nhân (tăng huyết áp thứ phát) [14] [15] [16]. THA thứ phát cần được chú ý tìm nguyên nhân cụ thể để có hướng điều trị hợp lý.

Đại bộ phận khoảng 95% các bệnh nhân bị THA là không rõ nguyên nhân (còn gọi là THA nguyên phát). Tuy nhiên các nhà khoa học đã nhận thấy có một số yếu tố nguy cơ liên quan và ảnh hưởng trực tiếp đến bệnh THA. Theo Liên ủy ban quốc gia Hoa Kỳ [17] gồm các yếu tố nguy cơ sau:

** Nhóm yếu tố sẵn có (là yếu tố không thể thay đổi)*

- Tuổi: Tuổi có mối liên quan chặt chẽ với tăng huyết áp. Tuổi càng cao thì tỷ lệ tăng huyết áp càng nhiều, do thành động mạch bị lão hóa và xơ vữa làm giảm tính đàn hồi và trở nên cứng hơn vì thế làm cho huyết áp tâm thu tăng cao hơn còn gọi là THA tâm thu đơn thuần [18]. Mặc dù HA tâm trương giảm nhẹ dần khi vượt qua độ tuổi 65 - 70 nhưng HA tâm thu lại tiếp tục tăng so với tuổi đời [19]. Cùng với đời sống kinh tế được cải thiện, trung bình

ngày một cao, tổng số người cao tuổi trên thế giới vào năm 2012 là 810 triệu cao tuổi chiếm 11,5% tổng dân số. Dự báo con số này sẽ đạt 1 tỷ người trong vòng chưa đến 10 năm tới và sẽ tăng gấp đôi, đạt 2 tỷ người vào năm 2050, chiếm 22% tổng dân số thế giới [20].

Theo Tổ chức y tế thế giới, ở lứa tuổi 35 cứ 20 người có 1 người tăng huyết áp, ở tuổi 45 cứ 7 người có một người tăng huyết áp và 1/3 số người ở độ tuổi 65 bị tăng huyết áp [21].

Nghiên cứu của tác giả Jo I ở Hàn quốc cũng đã chỉ ra rằng tỷ lệ hiện mắc tăng huyết áp có liên quan chặt chẽ với tuổi, tuổi càng cao thì tỷ lệ tăng huyết áp cũng càng cao [22].

- Giới tính: Trước 45 tuổi thì nam giới có nguy cơ tăng huyết áp cao hơn nữ, nhưng từ 65 tuổi trở đi sẽ ảnh hưởng đến nữ nhiều hơn nam (có thể do đã mãn kinh). Và còn 1 điều nữa là, nam giới dưới 55 tuổi không kiểm soát huyết áp được như nữ giới nhưng từ 65 tuổi trở lên thì nữ giới lại không kiểm soát được huyết áp bằng nam giới.

- Chủng tộc: Tăng huyết áp có thể ảnh hưởng đến bất kỳ ai. Tuy nhiên có những nghiên cứu cho thấy những người Mỹ gốc Phi có nguy cơ tăng huyết áp và tử vong do các biến chứng của tăng huyết áp cao hơn những người Mỹ da trắng [23].

- Yếu tố di truyền: Tiền sử gia đình có người cùng huyết thống bị THA, nhất là trực hệ (bố, mẹ, anh chị, em ruột). Mọi người trong gia đình có thể kế thừa gen làm cho họ nhiều khả năng để phát triển tình trạng này. Điều tra phá hệ những gia đình có tăng huyết áp chiếm 50%, có nhiều gen chi phối quá trình điều hòa huyết áp. Ví dụ trong gia đình nếu ông, bà, cha, mẹ bị bệnh THA thì con cái có nguy cơ mắc THA nhiều hơn. Nghiên cứu của Yeon Hwan Park, Misoon Song (2011) thấy rằng, tỷ lệ chênh lệch THA là 2,38 lần khi có bố hoặc mẹ THA và tăng lên 6,49 lần khi có cả bố và mẹ THA. Nguy

cơ này độc lập với yếu tố nguy cơ khác và yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng [24].

Nhóm yếu tố này mặc dù không loại bỏ được nhưng nếu có hiểu biết đầy đủ về bệnh THA người dân có thể tăng cường thực hành các thói quen, lối sống có lợi để dự phòng THA và các biến chứng của THA.

** Nhóm yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được*

(Nhóm này bao gồm những thói quen, lối sống, trạng thái tinh thần, vận động, việc làm... ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc, mức độ và biến chứng của THA)

- Ăn mặn: Nhiều công trình nghiên cứu cho thấy chế độ ăn nhiều muối thì tần suất mắc bệnh THA tăng cao rõ rệt. Nhiều bệnh nhân THA ở mức độ nhẹ chỉ cần ăn chế độ giảm muối là có thể kiểm soát được bệnh.

Muốn sống được, cơ thể con người ta cần có muối. Tuy nhiên ăn quá nhiều muối sẽ làm ứ nước trong cơ thể, tăng khối lượng tuần hoàn khiến huyết áp cũng tăng lên và nguy cơ mắc các bệnh tim mạch. Một số nghiên cứu điều tra khẩu phần ăn từng vùng, các nhà nghiên cứu thấy rằng vùng nào ăn nhiều muối thì có tỷ lệ tăng huyết áp cao hơn. Như vậy, lượng muối ăn hàng ngày quá cao là một nguyên nhân gây tăng huyết áp trong các quần thể. Các thử nghiệm cho thấy rằng ăn nhiều muối (trên 14g/ngày) sẽ gây tăng huyết áp; trong khi ăn ít muối (dưới 1g/ngày) gây giảm huyết áp động mạch [23].

- Hút thuốc lá, thuốc Lào: Trong thuốc lá, thuốc Lào có nhiều chất kích thích đặc biệt có chất nicotin kích thích hệ thần kinh giao cảm làm co mạch và gây tăng huyết áp.

Hút thuốc lá trên 10 điếu/ngày liên tục trong 3 năm là nguy cơ gây tăng huyết áp. Hút thuốc làm tổn thương các mạch máu và tăng tốc độ xơ cứng động mạch. Hơn nữa, hút thuốc là một nguy cơ chính gây bệnh tim và đột quỵ. Khói thuốc lá chứa hơn 4000 loại hoá chất. Trong đó có hơn 200 loại hoá chất có hại cho sức khoẻ. Nicotin là chất có trong thuốc lá. Nicotin được hấp thụ qua da, niêm mạc miệng, mũi hoặc hít vào phổi. Khi hút một

điều thuốc, người hút đưa vào cơ thể từ 1 đến 2 mg nicotin. Nicotin có tác dụng chủ yếu làm co mạch ngoại biên, làm tăng nồng độ serotonin, catecholamin ở não, tuyến thượng thận làm tăng huyết áp [25]. Hút một điều thuốc lá, huyết áp tâm thu có thể tăng lên tới 11 mmHg, huyết áp tâm trương tăng lên đến 9 mmHg, kéo dài 20 - 30 phút. Hút thuốc nhiều có thể có cơn tăng huyết áp kịch phát [6]. Một nghiên cứu trên công nhân viên nhà máy thuốc lá, nơi chịu đựng bụi và khói thuốc lá nhiều thấy tỷ lệ bệnh tăng huyết áp cao hơn rõ rệt [21].

Monocit carbon (khí CO) có nồng độ cao trong khói thuốc và được hấp thụ vào máu, nó gắn với hemoglobin với lực mạnh hơn 20 lần so với ôxy [26], do đó làm giảm lượng ô xy chuyển đến các bộ phận trong cơ thể, gây thiếu máu và góp phần hình thành các mảng xơ động mạch. Vì vậy, hút thuốc lá là một nguy cơ tiềm tàng dẫn đến phát triển bệnh xơ vữa động mạch. Mặc dù không phải là một nguyên nhân tăng huyết áp song đây cũng là một yếu tố đe dọa quan trọng đến bệnh tăng huyết áp. Nguy cơ mắc bệnh mạch vành ở người tăng huyết áp có hút thuốc lá cao hơn 50 - 60% so với những người tăng huyết áp không hút thuốc lá [25].

- Uống nhiều rượu, bia: Hàng ngày, mỗi người có thể uống khoảng 300 ml bia hoặc 30 ml rượu mạnh hay 50 ml rượu vang. Nhưng nếu uống rượu bia trên 100ml/ngày liên tục trong 3 năm sẽ là nguy cơ gây tăng huyết áp. Ở Việt Nam tỷ lệ lạm dụng rượu bia ước tính 8% dân số và 4% là nghiện rượu [26]. Rượu bia được hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá, chủ yếu đoạn đầu ruột non và đạt hàm lượng trong máu cao nhất sau khi uống từ 30 đến 90 phút. Đã có một số nghiên cứu được báo cáo về sự liên quan của uống rượu nhiều và tăng huyết áp, nhưng cơ chế của liên quan này vẫn còn chưa rõ ràng. Có những ý kiến chưa thống nhất nhưng đa số thừa nhận uống nhiều rượu bia làm tăng huyết áp. Một số nghiên cứu cho thấy tăng huyết áp ở 20 - 30% số người lạm dụng rượu bia. Hơn nữa rượu bia còn có thể gây rối loạn nhịp tim, rối loạn

điều hoà lipoprotein và triglycerid, làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim và các bệnh lý về mạch máu. Các thực nghiệm cho thấy rằng với khối lượng lớn, ethanol có tác dụng co mạch trực tiếp. Giảm tiêu thụ rượu xuống tới dưới 3 lần uống trong ngày (30ml rượu) làm giảm huyết áp ở bệnh nhân có điều trị [23]. Uống nhiều rượu bia còn làm mất hiệu quả của những thuốc chữa THA.

- Ít hoạt động thể lực (lối sống tĩnh tại): Theo kết quả nghiên cứu của một số tác giả, thói quen sống tĩnh tại rất nguy hại đối với hệ tim mạch. Nhưng nếu tăng cường vận động thể lực vừa sức hằng ngày đều đặn mang lại lợi ích rõ rệt trong giảm nguy cơ bệnh tim mạch nói chung và bệnh THA nói riêng. Hoạt động thể lực bao gồm các hoạt động thường ngày và tập luyện thể dục thể thao. Theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới, hoạt động đều đặn 30 phút/ngày với cường độ trung bình, ít nhất 5 ngày/tuần, tức 150 phút/tuần hoặc với cường độ cao ít nhất 75 phút/tuần. Không nên ngừng tập 3 ngày liên tiếp trong một tuần [27].

Hoạt động thể lực đúng mức đều đặn được coi như một liệu pháp hiện đại để dự phòng THA, ít vận động được coi là nguyên nhân của 5 - 13% các trường hợp THA hiện nay [28].

- Stress (căng thẳng, lo âu quá mức): Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng căng thẳng thần kinh, stress làm tăng nhịp tim. Dưới tác dụng của các chất trung gian hóa học là Adrenalin, noradrenalin làm động mạch bị co thắt dẫn đến tăng huyết áp [29]. Vì vậy, mỗi người cần rèn luyện cho mình tính tự lập, kiên nhẫn và luôn luôn biết làm chủ bản thân trước mọi vấn đề xảy ra trong cuộc sống. Nếu thực hiện được điều này thì có thể hạn chế những căng thẳng, lo âu đồng thời đây cũng chính là một biện pháp phòng tăng huyết áp.

Trên đây là nhóm yếu tố nguy cơ có khả năng thay đổi được. Vì vậy tăng huyết áp giải quyết không những chỉ bằng thuốc điều trị kiểm soát huyết áp, mà cần hàng loạt các biện pháp giáo dục truyền thông sức khoẻ nhằm vào các yếu tố này.

Vì tỷ lệ THA tăng nhanh do vậy tỷ lệ các biến chứng của THA cũng ngày càng gia tăng, ảnh hưởng xấu đến sức khỏe và sức lao động của người dân trong cộng đồng một cách rất rõ rệt. Một số biến chứng rõ ràng và thường gặp đó là: tổn thương ở tim, tổn thương ở não, tổn thương ở thận, tổn thương ở mạch máu, tổn thương ở mắt [6] [5] [30].

1.1.3.2. Cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp

Huyết áp phụ thuộc vào hai yếu tố chính là cung lượng và sức cản ngoại vi [31] [32]. Cung lượng tim phụ thuộc vào nhịp tim và thể tích nhát bóp. Tăng co bóp tim hoặc tăng thể tích máu tĩnh mạch trở về sẽ làm tăng thể tích nhát bóp. Thể tích nhát bóp phụ thuộc vào lượng máu tĩnh mạch đổ về tim. Tần số tim quá nhanh không làm tăng cung lượng tim vì thời gian tâm trương ngắn, máu đổ về tâm thất giảm.

Về lý thuyết, các yếu tố làm tăng cung lượng tim có thể làm tăng huyết áp nguyên phát. Tăng cung lượng tim dẫn đến tăng huyết áp có thể do tăng tiền gánh hoặc tăng co bóp cơ tim. Tuy nhiên, ngay cả khi tăng cung lượng tim góp phần làm tăng huyết áp thì sự gia tăng này thay đổi theo thời gian, sau một thời gian nhất định, cung lượng tim sẽ trở về bình thường. Do đó cung lượng tim cao không được xem là một dấu hiệu huyết động của tăng huyết áp [33].

** Tăng huyết áp nguyên phát*

THA nguyên phát chiếm 95% tổng số bệnh nhân tăng huyết áp, cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp nguyên phát chưa rõ ràng, người ta cho rằng một số yếu tố sau có thể gây tăng huyết áp nguyên phát [5]:

- Tăng hoạt động thần kinh giao cảm: Khi hệ thần kinh giao cảm bị tăng hoạt động sẽ làm tăng hoạt động của tim, dẫn đến tăng cung lượng tim. Mặt khác toàn bộ hệ thống động mạch ngoại vi và động mạch thận bị co thắt, làm tăng sức cản ngoại vi dẫn đến hậu quả là tăng huyết áp động mạch.

- Vai trò của hệ Renin - Angiotensin - Aldosteron (RAA): Renin là một enzyme được các tế bào cạnh cầu thận và một số tổ chức khác tiết ra khi có các yếu tố kích thích. Các tế bào cơ trơn trên thành mao động mạch đến của tiểu cầu thận chịu trách nhiệm nhận cảm áp lực của động mạch tiểu cầu thận, kích thích các tế bào cạnh tiểu cầu thận tiết ra renin để điều hòa huyết áp, duy trì áp lực lọc của ở tiểu cầu thận.

- Vai trò của natri trong cơ chế bệnh sinh tăng huyết áp:

+ Theo Tubian (1954): Lượng natri và nước trong vách động mạch cao hơn một cách rõ rệt ở những người và súc vật có tăng huyết áp.

+ Theo Braunwald (1954): Vai trò của natri trong cơ chế bệnh sinh của THA tiên phát thực hiện ở hai vị trí:

Stress (tác nhân gây bệnh): ở những người ăn nhiều natri (do thói quen trong gia đình) khả năng lọc của thận tăng cũng tăng tái hấp thu nước, làm tăng thể tích máu.

Màng tế bào có sự tặng thẩm thấu di truyền đối với natri, canxi vào trong tế bào của cơ trơn mạch máu, dẫn đến tăng tính co mạch, tăng sức cản ngoại vi gây tăng huyết áp.

- Giảm chất điều hòa huyết áp: Prostaglandin E2 và Kallikrein ở thận có chức năng sinh lý điều hòa huyết áp, hạ canxi máu, tăng canxi niệu. Khi các chất này thiếu hoặc bị ức chế gây nên tăng huyết áp.

** Tăng huyết áp thứ phát:*

Khoảng 5% bệnh nhân THA có nguyên nhân rõ ràng [34] [35] [36] [37]:

- THA do Bệnh thận và dị dạng mạch máu thận

- Cường aldosterone và hội chứng Cushing: Bệnh nhân bài tiết quá mức aldosterone, tổn thương thường thấy là u tuyến thượng thận.

- U tuyến thượng thận: Chiếm 1-2% tổng số bệnh nhân tăng huyết áp thứ phát.

- Hẹp eo động mạch chủ: Tăng huyết áp ở phần trước chỗ hẹp và giảm ở phần sau chỗ hẹp.

- THA ở phụ nữ mang thai: Bệnh tăng huyết áp xuất hiện hoặc nặng lên khi có thai là một trong những nguyên nhân gây tử vong của người mẹ cũng như thai nhi.

- Sử dụng oestrogen: Sử dụng kéo dài thuốc tránh thai sẽ gây tăng huyết áp vì oestrogen gây tăng tổng hợp tiền chất renin [38].

1.1.4. Chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp

1.1.4.1. Chẩn đoán

Chẩn đoán THA chủ yếu dựa vào trị số đo huyết áp.

Một người bệnh được chẩn đoán xác định THA khi đo huyết áp động mạch thấy: HATT \geq 140 mmHg và/ hoặc HATT_r \geq 90 mmHg.

Việc đo HA chính xác để giúp chẩn đoán xác định được thực hiện tối thiểu 2 lần trong 1 lần khám. Cần lưu ý một số yếu tố ảnh hưởng tới kết quả đo huyết áp như: Hiệu ứng THA áo choàng trắng; THA giả tạo; Hạ HA tư thế đứng và khoảng trống huyết áp ... [13] [4].

1.1.4.2. Điều trị tăng huyết áp

Tăng huyết áp là bệnh mạn tính nên cần theo dõi đều, điều trị đúng và đủ hàng ngày, điều trị lâu dài. Mục tiêu điều trị là đạt “huyết áp mục tiêu” và giảm tối đa “nguy cơ tim mạch”, kết hợp sử dụng thuốc với chế độ sinh hoạt hợp lý và điều trị các yếu tố nguy cơ và bệnh mắc kèm (nếu có). “Huyết áp mục tiêu” cần đạt là < 140/90 mmHg và thấp hơn nữa nếu người bệnh vẫn dung nạp được. Nếu nguy cơ tim mạch từ cao đến rất cao thì huyết áp mục tiêu cần đạt là <130/80 mmHg.

Khi điều trị đã đạt huyết áp mục tiêu, cần tiếp tục duy trì phác đồ điều trị lâu dài kèm theo việc theo dõi chặt chẽ, định kỳ để điều chỉnh kịp thời.

Điều trị cần hết sức tích cực ở bệnh nhân đã có tổn thương cơ quan đích. Không nên hạ huyết áp quá nhanh để tránh biến chứng thiếu máu ở các cơ quan đích, trừ tình huống cấp cứu.

*** Biện pháp điều trị không dùng thuốc [13] [39] [40]**

- *Chế độ ăn hợp lý, đảm bảo đủ kali và các yếu tố vi lượng*: Giảm ăn mặn (< 6 gam muối hay 1 thìa cà phê muối mỗi ngày); tăng cường rau xanh, hoa quả tươi; hạn chế thức ăn có nhiều cholesterol và acid béo no; hạn chế uống rượu, bia.

- Tích cực giảm cân (nếu quá cân), duy trì cân nặng lý tưởng với chỉ số khối cơ thể từ 18,5 đến 22,9 kg/m²; cố gắng duy trì vòng bụng dưới 90 cm ở nam và dưới 80 cm ở nữ.

- Ngừng hoàn toàn việc hút thuốc lá hoặc sử dụng các loại chất kích thích.

- Tăng cường hoạt động thể lực ở mức thích hợp: tập thể dục, đi bộ hoặc vận động ở mức độ vừa phải, đều đặn khoảng 30 - 60 phút mỗi ngày.

- Tránh lo âu, căng thẳng thần kinh; cần chú ý đến việc thư giãn, nghỉ ngơi hợp lý.

*** Biện pháp sử dụng thuốc**

Chỉ dùng thuốc khi áp dụng các biện pháp không dùng thuốc không có kết quả hoặc khi mức huyết áp tăng đáng kể. Các nhóm thuốc được sử dụng trong điều trị tăng huyết áp bao gồm: Thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn kênh Ca²⁺, thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin, thuốc chẹn β-adrenergic, thuốc giãn mạch trực tiếp, thuốc kích thích α-adrenergic trung ương, thuốc chẹn α-adrenergic ... Có thể sử dụng đơn trị liệu hoặc phối hợp [31].

- *Thuốc lợi tiểu*: Lợi tiểu được chọn là thuốc đầu tiên cho điều trị tăng huyết áp vì làm giảm bệnh suất và tử suất. Nên phối hợp liều nhỏ lợi tiểu với các thuốc hạ huyết áp khác [39] [41] [42].

+ *Thuốc lợi tiểu thiazid*: như hydrochlorothiazid, methylchlorothiazid, chlorothiazid... ức chế quá trình đồng vận chuyển Na⁺/Cl⁻ ở đoạn pha loãng

của ống lượn xa, tăng thải trừ Na^+ , kéo theo thải trừ nước vào lòng ống thận, tăng lượng nước tiểu. Các thuốc lợi tiểu thiazid có tác dụng lợi tiểu trung bình (làm tăng thải 5- 10% lượng Na^+ lọc qua cầu thận). Tác dụng cả ở môi trường acid và base, ít làm rối loạn thành phần dịch ngoại bào hơn các thuốc lợi tiểu khác. Ngoài tác dụng thải muối, nhóm thuốc lợi tiểu thiazid còn ức chế tại chỗ tác dụng co mạch của vasopressin và noradrenalin do đó làm hạ huyết áp trên những bệnh nhân tăng huyết áp. Đây là nhóm thuốc được sử dụng nhiều nhất và hiệu quả nhất trong các thuốc lợi tiểu để điều trị tăng huyết áp nhẹ và trung bình khi tình trạng tim, thận bình thường. Tuy nhiên các thuốc lợi tiểu thiazid làm giảm Na^+ , giảm K^+ , giảm Mg^{2+} và tăng Ca^{2+} máu dẫn đến mệt mỏi, nhức đầu, buồn nôn, chuột rút. Các thuốc trong nhóm ức chế giải phóng insulin và tăng bài xuất catecholamin làm tăng glucose máu, tăng cholesterol máu; tăng acid uric máu tạo điều kiện thuận lợi cho phát sinh bệnh gout và làm cho bệnh gout nặng thêm [32] [33].

+ *Thuốc lợi tiểu quai*: Các thuốc lợi tiểu quai như furosemid, bumetanid, acid ethacrynic... phong tỏa cơ chế đồng vận chuyển $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ ở nhánh lên quai Henle, làm tăng thải trừ $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ kéo theo nước vào lòng ống thận dẫn đến tăng lượng nước tiểu. Thuốc có tác dụng lợi tiểu nhanh, mạnh, thời gian tác dụng ngắn. Trong điều trị THA, thuốc không có vai trò nhiều trừ trường hợp THA kèm suy thận và/hoặc suy tim. Thuốc gây rối loạn điện giải do tác dụng nhanh, mạnh, gây mệt mỏi, chuột rút, tiền hôn mê gan, có thể hạ huyết thế đứng. Thuốc làm tăng acid uric máu, tăng glucose máu, tăng cholesterol máu, làm giảm số lượng tiểu cầu và bạch cầu, độc đối với dây thần kinh số VIII: chóng mặt, ù tai [32] [33].

+ *Thuốc lợi tiểu giữ Kali*: Amilorid và triamteren ức chế tái hấp thu Na^+ do làm giảm tính thấm của ống lượn xa và ống góp. Do đó, tăng đào thải Na^+

kéo theo nước gây lợi tiểu. Spironolacton liên kết cạnh tranh trên receptor của aldosteron ở ống lượn xa và ống góp nên ức chế tác dụng của aldosteron, tăng đào thải Na^+ kéo theo nước gây lợi tiểu. Các thuốc lợi tiểu giữ K^+ tác dụng lợi tiểu yếu và gây tăng K^+ máu nên thường phối hợp với thuốc lợi tiểu giảm K^+ máu, để tăng tác dụng của thuốc và khắc phục tác dụng phụ tăng K^+ máu [32] [33].

- *Thuốc chẹn β -adrenergic* gồm atenolol, nadolol, metoprolol... thường được chọn là thuốc thứ hai sau lợi tiểu trong điều trị tăng huyết áp, thuốc còn có tác dụng trong trường hợp thiếu máu cục bộ cơ tim, chống loạn nhịp tim và giảm đột tử sau nhồi máu cơ tim [42]. Các thuốc chẹn β -adrenergic có tác dụng hạ huyết áp [32] [41] do giảm lưu lượng tim, giảm tiết renin (rất có hiệu quả với những người có hoạt tính renin cao ở huyết tương) nên giảm angiotensin II hoạt hóa và giảm aldosteron, giảm trương lực giao cảm ở trung ương do đối kháng với β -adrenergic ở trung ương. Một số thuốc chẹn β -adrenergic có tác dụng cường giao cảm nội tại của cơ tim như alprenolol, pinolol, metoprolol nên ngăn bớt được sự giảm nhịp tim. Đặc tính này có thể có lợi cho những bệnh nhân rối loạn về chức năng nút xoang, về dẫn truyền nhĩ thất và co bóp cơ tim. Thuốc gây một số tác dụng không mong muốn như: làm chậm nhịp tim, suy tim, rối loạn dẫn truyền nhĩ thất; gây đau nửa đầu, trầm cảm, hay kích thích gây co giật, mất ngủ hoặc ngủ lịm. Thuốc làm tăng LDL, giảm HDL, giảm glucose máu.

- *Thuốc chẹn kênh Ca^{2+}* : Cho tới nay thuốc chẹn kênh Ca^{2+} như amlodipin, nifedipin, felodipin... được coi là thuốc điều trị tăng huyết áp khá an toàn và hiệu quả. Thuốc còn có ưu điểm là không có tác dụng không mong muốn ở thận và không gây rối loạn chuyển hóa [32]. Các thuốc chẹn kênh Ca^{2+} có tác dụng giãn mạch: Giãn mạch ngoại vi, chủ yếu giãn động mạch, làm giảm sức cản ngoại vi nên hạ huyết áp; Giãn mạch vành, tăng cung lượng

mạch vành, tăng cung cấp oxy cho cơ tim; Giãn mạch não, tăng cung cấp oxy cho tế bào thần kinh. Trên tim, thuốc làm giảm hình thành xung động làm giảm dẫn truyền, và giảm co bóp cơ tim, giảm nhu cầu oxy có lợi cho bệnh nhân co thắt mạch vành. Tác dụng bất lợi của nhóm dihydropyridin gồm phù ngoại vi tùy thuộc liều dùng do giãn tiểu động mạch tiền mao mạch làm tăng dịch thấm từ khoang mạch vào mô liên quan. Nhóm non-dihydropyridin ít gây phù ngoại vi mà thường làm giảm co bóp tim, giảm nhịp tim, vì vậy phải thận trọng khi phối hợp với thuốc chẹn β -adrenergic.

- *Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensine*: Các thuốc trong nhóm gồm captopril, enalapril, lisinopril... Enzym chuyển dạng angiotensin xúc tác cho quá trình tạo angiotensin II là chất có tác dụng co mạch, tăng giữ Na^+ và làm giáng hóa bradykinin nên gây tăng huyết áp. Khi dùng các thuốc ức chế men chuyển, angiotensin II không được hình thành và bradykinin bị ngăn cản giáng hóa dẫn đến giãn mạch, tăng thải Na^+ và hạ huyết áp. Các thuốc ức chế men chuyển gây một số tác dụng không mong muốn như: ho khan, tăng K^+ máu, suy thận cấp hay gặp ở bệnh nhân hẹp động mạch thận một bên hoặc hai bên, dị ứng, phù mạch thần kinh do thoát nước qua mao mạch, thay đổi vị giác hay gặp khi dùng captopril.

- *Thuốc ức chế thụ thể angiotensin II*: bao gồm losartan, valsartan, irbesartan, telmisartan... Đây là thuốc khá mới trong điều trị tăng huyết áp và suy tim [39]. Các thuốc trong nhóm ức chế thụ thể AT1- nơi tiếp nhận tác dụng angiotensin II gây co mạch- do đó làm hạn chế tác dụng của angiotensin II, làm hạ huyết áp. Tác dụng không mong muốn của các thuốc chẹn thụ thể Angiotensin II tương tự thuốc ức chế men chuyển, song ưu điểm hơn là thuốc ít gây ho do không làm bất hoạt bradykinin, tác động không mong muốn lên thận và kali máu ít hơn khi dùng ức chế men chuyển.

- *Thuốc ức chế trực tiếp renin*: là thuốc mới trong điều trị tăng huyết áp. Ngoài việc có tác dụng ức chế trực tiếp renin, thuốc ức chế cả angiotensin I và

II do đó tránh được tác dụng phản hồi (feedback) nên hoạt tính renin không tăng. Do đó vừa hạ được huyết áp mà lại không gây tăng hoạt tính của renin. Nằm trong nhóm này bao gồm các thuốc: aliskiren, tekturna, rasilez. Aliskiren làm giảm huyết áp khi sử dụng một mình hoặc khi kết hợp với thuốc hạ áp khác nhưng chưa được chứng minh có tác dụng bảo vệ ở những bệnh nhân có bệnh tim mạch, bao gồm cả ở những bệnh nhân suy tim. Khuyến cáo chung hiện nay là tránh sử dụng aliskiren kết hợp với một thuốc ức chế RAA khác [42].

- *Thuốc chặn thụ thể α -adrenergic*: Prazosin, terazosin ức chế chọn lọc receptor α_1 - adrenergic, còn bufeniod tác dụng trên cả receptor α_1 và α_2 -adrenergic nên làm giãn mạch, giảm sức cản ngoại vi, hạ huyết áp.

Nói chung, các thuốc chặn thụ thể α - adrenergic được coi là thuốc lựa chọn hàng hai được thêm vào hầu hết các thuốc khác khi tăng huyết áp không kiểm soát. Tuy nhiên, thuốc có thể gây chóng mặt, ngất, đánh trống ngực sau liều đầu tiên và hạ huyết áp thế đứng với việc sử dụng kéo dài. Vai trò của doxazosin, terazosin và prazosin trong việc quản lý bệnh nhân tăng huyết áp còn hạn chế.

- *Thuốc kích thích α -adrenergic trung ương* bao gồm Methyldopa: Trong các thể THA khi dùng các thuốc khác ít hoặc không có hiệu quả thì methyldopa dùng liều nhỏ vẫn có tác dụng, tương đối an toàn, dung nạp tốt, có thể dùng được cho người suy thận, suy tim trái, phụ nữ có thai. Clonidin: tác dụng khá nhanh sau 30 phút nên có thể dùng để hạ các cơn THA. Dạng bào chế dán trên da phóng thích thuốc liên tục và giảm tác dụng phụ.

- *Các thuốc giãn mạch khác*: Hydralazin là thuốc giãn mạch ngắn và không chọn lọc được dung nạp tốt hơn và hiệu quả hơn nên được dùng thay thế cho minoxidil là thuốc giãn mạch mạnh, chỉ dùng trong THA kháng trị. Thuốc truyền tĩnh mạch như nitrat, nitroprussid, fenoldopam chỉ dùng trong THA cấp cứu.

Dự báo trong những năm tới số người mắc bệnh tăng huyết áp sẽ còn tăng do các yếu tố liên quan như: hút thuốc lá, lạm dụng rượu - bia, dinh dưỡng bất hợp lý, ít vận động vẫn còn phổ biến. Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), không chế được những yếu tố nguy cơ này có thể làm giảm được 80% bệnh tăng huyết áp. Năm 2009, WHO đề xuất một bộ chỉ số cốt lõi từ STEPS để theo dõi các yếu tố nguy cơ lây nhiễm trên toàn quốc và trên toàn cầu. Các chỉ số cốt lõi đã được coi là thiết thực và dễ dàng có thể đạt được ở các quốc gia [43].

- *Cải thiện chế độ ăn:*

+ Giảm chất béo bão hòa và tăng chất xơ trong chế độ ăn uống, có thể làm giảm nguy cơ của tim mạch bằng cách giúp giảm LDL-C (Low Density Lipoprotein-Cholesterol) không có lợi, tăng HDL-C (High Density Lipoprotein - Cholesterol) có lợi [19] [44].

+ Trái cây và rau quả có nhiều chất dinh dưỡng và chất xơ và tương đối ít calo. Một chế độ ăn nhiều trái cây và rau quả có thể giảm nguy cơ mắc tăng huyết áp. Sản phẩm ngũ cốc cung cấp carbohydrate phức tạp, vitamin, khoáng chất và chất xơ. Một chế độ ăn trong các sản phẩm ngũ cốc có thể giúp giảm bớt hàm lượng cholesterol và nguy cơ bệnh tim mạch [45].

+ Hạn chế sử dụng muối: Theo trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ (CDC), nên giảm lượng natri ít hơn 2,300 milligrams (mg) mỗi ngày. Đặc biệt nên giảm lượng muối đến mức 1500 mg mỗi ngày với các trường hợp: trên 51 tuổi, người có tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh thận mạn tính [18].

- *Thay đổi hành vi, lối sống:*

+ Không hút thuốc lá: Hút thuốc làm tổn thương các mạch máu và tăng tốc độ xơ cứng động mạch. Hơn nữa, hút thuốc là một nguy cơ chính gây bệnh tim mạch và đột quỵ [45].

+ Hạn chế uống rượu bia: Uống quá nhiều rượu bia làm tăng nguy cơ tăng huyết áp.

+ Theo CDC nếu uống rượu thì không nên quá 1 ly đối với phụ nữ và 2 ly đối với nam giới.

+ Tăng cường hoạt động thể lực: Hoạt động thể lực mỗi ngày tối thiểu 30 phút, sẽ giảm nguy cơ mắc các bệnh tim mạch và ngăn chặn sự xuất hiện của tăng huyết áp.

- Kiểm tra huyết áp thường xuyên: CDC khuyên rằng bạn có thể sử dụng một máy đo huyết áp tự động bán tại nhiều nhà thuốc để kiểm tra huyết áp của mình bởi huyết áp nhiều khi không có triệu chứng báo trước [17].

- Ngăn chặn và quản lý tốt bệnh đái tháo đường.

- Theo chương trình mục tiêu quốc gia Y tế để phòng chống tăng huyết áp cần thực hiện [46]:

+ Nâng cao nhận thức của nhân dân về dự phòng và kiểm soát bệnh tăng huyết áp. Phần đầu đạt chỉ tiêu 50% người dân hiểu đúng về bệnh tăng huyết áp và các biện pháp phòng, chống bệnh tăng huyết áp.

+ Đào tạo và phát triển nguồn nhân lực làm công tác dự phòng và quản lý bệnh tăng huyết áp tại tuyến cơ sở. Phần đầu đạt chỉ tiêu 80% cán bộ y tế hoạt động trong phạm vi dự án được đào tạo về biện pháp dự phòng, phát hiện sớm, điều trị và quản lý bệnh tăng huyết áp.

+ Xây dựng, triển khai và duy trì bền vững mô hình quản lý bệnh tăng huyết áp tại tuyến cơ sở.

+ Phần đầu đạt chỉ tiêu 50% số bệnh nhân tăng huyết áp nguy cơ cao được phát hiện sẽ được điều trị đúng theo phác đồ do Bộ Y tế quy định.

+ Tăng huyết áp là hậu quả của thay đổi thành mạch như mất sự đàn hồi và khả năng giãn của thành mạch, làm hạn chế lưu lượng tuần hoàn dẫn đến tổn thương các cơ quan đích như tim, thận, mắt, não. THA được coi như một

yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh đột quỵ và nhồi máu cơ tim. Do đó sàng lọc phát hiện sớm THA có vai trò quan trọng trong việc phòng ngừa các bệnh nói trên.

1.2. Theo y học cổ truyền về tăng huyết áp

1.2.1. Bệnh danh

Tăng huyết áp là một chứng bệnh thuộc phạm vi chứng huyễn vựng, đầu thông, can dương, ... [16].

Huyễn là hoa mắt, vựng là chóng mặt. Mục huyễn chỉ mắt hoa như náy đom đóm, nhìn đồ vật như có màn che. Đầu vựng là cảm giác cơ thể hay đồ vật bên ngoài chao đảo, xoay chuyển, chỗ đứng chòng chành. Dân gian thường gọi chung là hoa mắt chóng mặt. Nhẹ thì hết ngay khi nhắm mắt, nặng thì kèm thêm buồn nôn, nôn, toát mồ hôi, ngã lảo nhào. Hai triệu chứng này thường hay kết hợp với nhau nên gọi là huyễn vựng [47] [48].

1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của chứng huyễn vựng

Về nguyên nhân bệnh này, thầy thuốc các thời đại có phân biệt ra nhiều ý kiến khác nhau nhưng đều xuất phát từ thực tế bệnh tật và có quan hệ trên lâm sàng.

Sách Nội kinh cho rằng chứng lảo đảo, xây xẩm thuộc can.

Sách Linh Khu nói: "Thanh khí không đưa lên đầy đủ, não là bể tủy không đầy đủ sinh huyễn vựng" [49]

Sách Huyền cơ nguyên bệnh thức nói: "Bệnh này phát sinh do phong hoả, phong hoả đều thuộc dương, kiêm hoá lẫn nhau, hai cái động gặp nhau gây ra hiện tượng quay vựng.

Theo sách Chu Đan Khê nói: "Không có đàm không thành huyễn vựng và đề ra cách chữa, phải chữa đàm"; "vô đàm bất tác huyễn" [49], nghĩa là không có đàm thì không thể tạo thành chứng huyễn. Trong chứng thận dương hư, chân hỏa hư thiếu, không đủ sức sưởi ấm cơ thể, không chuyển hóa được

thủy giúp thủy phát huy tác dụng. Thủy ú trệ không sinh hóa được mà thành đàm ẩm. Đàm thấp lán át, ngăn trở các khiếu, làm thanh dương không thăng mà gây huyễn vựng.

Theo Cảnh Nhạc toàn thư viết: "Chúng không có hư không thành huyễn, cho nên trong 10 trường hợp thì 8-9 trường hợp là hư còn kiêm hoả; kiêm đờm chỉ có 1-2 mà thôi, nên điều trị huyễn vựng chú trọng hư", nghĩa là không hư thì không hoa mắt, không có hoả thì không gây chóng mặt vậy huyễn vựng là do hư hợp với hoả gây nên, phép chữa bổ hư giáng hoả, có nhiều nguyên nhân gây chứng huyễn vựng như: làm việc quá vất vả, no đói thất thường, nôn mửa làm tổn thương bên trên, tiết tả gây tổn thương bên dưới, ra mồ hôi nhiều gây vong dương, cư mục kinh tâm (sốc), nghĩ ngợi nhiều, bị đánh, bị ai, đau đốn, kêu la thảm thiết đều gây tổn thương phần dương trong dương; lại có nguyên nhân do nôn ra máu, chảy máu cam, đái ra máu, hoặc có khối mũ, vết loét to, hoặc do chấn thương mất máu nhiều mà gây chứng huyễn vựng; hoặc do nam giới ham mê quá mức, nữ giới băng lậu, mất máu sau đẻ đều gây tổn thương phần âm trong dương; hoặc do sau khi uống rượu quá say, thấp nhiệt bốc lên mà gây thương đến phần âm; hoặc do sau khi cáu giận quá mức mà tổn thương phần khí; hoặc do đàm ẩm lưu lại trung tiêu làm ảnh hưởng đến chức năng trị tiết, tỳ hư nhược mà gây huyễn vựng. Cũng có trường hợp người cao tuổi phần tinh hư suy, lao lực quá độ mà không ngủ được cũng gây huyễn vựng [50].

Tổ vấn chí chân yếu đại luận viết: "chư phong tác huyễn giai vu thuộc can" ý nói các loại phong gây huyễn vựng đều do can phong nội động sinh ra, chữa can là chính.

Hà gian lục thư ghi: "phong hoả giai dương, dương đa kiêm hoả, dương chủ hô động, lưỡng dương tương bác tắc vi tuyền chuyên" ý nói phong và hoả

đều thuộc dương, dương thường kiêm hoả, dương chủ về động, hai dương (phong và hoả) tương bác với nhau tất gây ra huyễn vựng, chữa hoả là chính.

Hải Thượng Lãn Ông trong Y trung quan kiện viết: "Bệnh chóng mặt trong phương thư đều chia ra phong, hàn, thử, thấp, khí, huyết, đờm để chữa, đại ý không ngoài chữ hoả. Âm huyết hậu thiên hư thì hoả động lên, chân thuỷ tiên thiên suy thì hoả bốc lên, bệnh nhẹ thì chữa hậu thiên, bệnh nặng thì chữa tiên thiên" [51].

Nhìn chung, những lý luận trên đều có ý nghĩa chỉ đạo về nguyên nhân và cơ chế bệnh. Bệnh này phát sinh thuộc về hư nhiều hơn như âm hư dễ làm can phong động; huyết kém thì não mất nuôi dưỡng; tinh suy thì bễ tuỷ không đầy đủ, đều dễ gây ra huyễn vựng; mặt khác có đờm trọc ủng tắc, che lấp hoặc hoá hoả bốc lên che mờ ở trên mà gây huyễn vựng.

Huyễn vựng là một chứng bệnh thường thấy trên lâm sàng, bệnh tình có nặng có nhẹ, bệnh cơ tuy rất phức tạp, nhưng quy nạp lại không ra ngoài bốn phương diện phong, hoả, đàm, hư. Các thể bệnh huyễn vựng có thể xuất hiện đơn độc, cũng có thể xuất hiện xen lẫn vào nhau như những chứng can dương cương thịnh, can thận âm hư hoặc huyết hư kiêm can dương cương vượng hoặc can dương hiệp với đàm thấp. Trên lâm sàng cần xét xem chứng bản, chứng tiêu, chứng hư, chứng thực cho rõ ràng rồi định pháp điều trị cho thích hợp [16].

Bệnh cấp phần nhiều thiên về thực, có thể sử dụng những phép tức phong, tiềm dương, thanh hoả, hoá đàm để điều trị nguyên nhân (cấp trị tiêu). Bệnh hoãn thiên về hư nên sử dụng phép bổ dưỡng khí huyết, ích thận dưỡng can, kiện tỳ để điều trị vào gốc. Những người có độ tuổi trung niên trở lên bị huyễn vựng do can dương thịnh nghịch lên hoá thành can phong làm cho lúc bệnh phát nặng, có thể trở thành như chứng trúng phong cho nên khi điều trị phải chú ý phòng bệnh, đồng thời tránh uống rượu, kiêng ăn béo, cay nóng, tránh giận dữ, chăm thể thao thể dục, luyện tập khí công.

1.2.3. Các thể lâm sàng và điều trị

Với các biểu hiện hoa mắt, chóng mặt, xây sẩm... của chứng Huyền vựng trong Y học cổ truyền đối chiếu với Y học hiện đại thì có nhiều bệnh có biểu hiện các triệu chứng trên như thiếu máu, tăng huyết áp, hạ huyết áp, thoái hóa cột sống cổ, cảm mạo... Chứng huyền vựng theo một số tài liệu được phân loại các thể bệnh và phương pháp điều trị sau [52] [49].

1.2.3.1. Thể âm hư dương cương

Thể này hay gặp cao huyết áp ở người trẻ, rối loạn tiền mãn kinh. Các triệu chứng thiên về hưng phấn nhiều và ức chế giảm. Nếu thiên về ức chế giảm thì biểu hiện lâm sàng thiên về âm hư. Nếu thiên về hưng phấn nhiều, biểu hiện lâm sàng thiên về dương xung hay can hoả thịnh.

* Triệu chứng

Hoa mắt, chóng mặt, tai ù, hay cáu gắt, miệng đắng, họng khô, ít ngủ hay mê, rêu lưỡi trắng hoặc hơi vàng, mạch huyền hoạt sắc.

- Nếu thiên về âm hư thì chóng mặt, hoa mắt, hồi hộp, mất ngủ hay quên, lòng bàn tay bàn chân nóng, lưỡi đỏ ít rêu, mạch huyền tể sắc.

- Nếu thiên về dương xung hay can hoả thịnh thì đầu đau dữ dội, mắt đỏ, táo bón, họng khô, đầu lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng khô, mạch huyền sắc có lực.

* Phương pháp điều trị: tư âm, tiềm dương

- Nếu âm hư nhiều thì nặng về tư dưỡng can thận âm. Nếu dương xung nhiều (hay can hoả thịnh) thì bình can tiềm dương hay thanh can tá hoả.

- Châm cứu: châm các huyết thái xung, thái khê, tam âm giao, dương lăng tuyền, phong trì, nội quan, thần môn. Nếu nhức đầu thì châm các huyết thái dương, bách hội, đầu duy.

- Châm loa tai: điểm hạ huyết áp, can, thận.

1.2.3.2. Thể can thận hư

Thể này hay gặp ở người già, xơ cứng động mạch.

** Triệu chứng*

Nhức đầu, chóng mặt, hoa mắt, ù tai, hoảng hốt, dễ sợ, ngủ ít, hay mê, lưng gối yếu, miệng khô, mặt đỏ, chát lưỡi đỏ, mạch huyền tế sắc (thiên về âm hư).

- Nếu thiên về dương hư thì sắc mặt trắng, chân gối mềm yếu, đi tiểu nhiều, liệt dương, di tinh, mạch trầm tế.

** Phương pháp điều trị: tư dưỡng, can thận*

- Nếu thiên về âm hư thì bổ can thận âm, nếu thiên về dương hư thì ôn dưỡng can thận.

- Châm cứu: châm bổ các huyệt thái khê, tam âm giao, thận du, can du, huyết hải. Nếu dương hư có thể cứu thêm quan nguyên, khí hải, mệnh môn.

1.2.3.3. Thể tâm tỳ hư

Thể này hay gặp ở người già có kèm theo bệnh loét dạ dày tá tràng và viêm đại tràng mạn, ...

** Triệu chứng*

Sắc mặt trắng, da khô, mệt mỏi, ngủ ít, ăn kém, hay đi phân lỏng, đầu choáng, hoa mắt, rêu lưỡi nhạt, mạch huyền tế.

** Phương pháp điều trị: kiện tỳ, bổ huyết, an thần*

- Châm cứu: châm bổ các huyệt tam âm giao, túc tam lý, huyết hải, nội quan, thần môn.

1.2.3.4. Thể đàm thấp

Thể bệnh này hay gặp ở người béo, có cao huyết áp và cholesterol máu cao.

** Triệu chứng*

Người béo mập, ngực sườn đầy tức, hay lợm giọng, buồn nôn, ăn ít, ngủ kém, rêu lưỡi trắng dính, mồm nhạt, mạch huyền hoạt. Nếu đàm thấp hoá trọc thì ngủ ít, hay giật mình, đầu có cảm giác tức căng, mạch huyền hoạt.

** Phương pháp điều trị: Trừ thấp, hóa đàm*

- Châm cứu: châm các huyệt thái xung, túc lâm khấp, túc tam lý, phong long, dương lăng tuyền, can du, đờm du.

1.3. Giới thiệu về bài thuốc nghiên cứu

Nguồn gốc - xuất xứ bài thuốc “Thanh can thang”

“Thanh can thang” là bài thuốc nghiệm phương thường được sử dụng trên lâm sàng tại khoa YHCT - Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Tuệ Tĩnh.

Thành phần Bài thuốc “Thanh can thang”

Công thức bài thuốc “Thanh can thang”

Câu đằng	: 12g	Tục đoạn	: 12g
Hoàng cầm	: 12g	Trạch tả	: 10g
Cúc hoa	: 06g	Xuyên khung	: 08g
Tang ký sinh	: 12g	Long cốt	: 10g
Ngưu tất	: 10g	Đại táo	: 12g

Công dụng

Thanh can tiềm dương, bổ thận

Chủ trị

Bài thuốc có tác dụng Thanh can tiềm dương, dùng trong điều trị tăng huyết áp do nguyên nhân Can dương thượng cang gây ra chứng Huyền vừng, biểu hiện cơ bản là đau đầu, hoa mắt, chóng mặt, cơn bốc hỏa, ...

Phân tích bài thuốc (Phụ lục 1 - Phụ lục 2)

Câu đằng có tác dụng bình can tức phong giữ vai trò là quân. Các vị hoàng cầm, cúc hoa cùng phối hợp với câu đằng để thanh can ức dương đóng vai trò là thần. Tang ký sinh và tục đoạn để bình can bổ thận, ngưu tất dẫn hỏa đi xuống. Trạch tả dùng để lợi niệu tiêu huyền. Xuyên khung hoạt huyết trừ phong. Long cốt có tác dụng trọng trấn an thần, các vị này có vai trò là tá. Đại táo điều hoà các vị thuốc là sứ.

Nghiên cứu thực nghiệm của bài thuốc

Theo nghiên cứu của tác giả Ngô Quý Dương, qua khảo sát độc tính cấp xác định được LD₅₀ của bài thuốc trên chuột theo đường uống là: 367,68±14,14 (gr/kg). Chuột uống liều từ 260gr/kg tương ứng gấp khoảng 125 lần liều dùng trên lâm sàng không có biểu hiện độc tính cấp [71].



Hình 1. 1. Các vị thuốc trong bài thuốc Thanh can thang

1.4. Một số mô hình nghiên cứu trên động vật thực nghiệm

Tăng huyết áp là bệnh có sự biểu hiện phức tạp, đa yếu tố dưới sự kiểm soát của nhiều gen. Để hiểu được cơ chế bệnh sinh, nghiên cứu thuốc điều trị và phòng ngừa bệnh, việc phát triển các mô hình nghiên cứu động vật là rất cần thiết. Vì vậy nhiều mô hình thử nghiệm gây tăng huyết áp khác nhau đã được phát triển [54].

Thuốc hạ huyết áp, đặc biệt các thuốc đông y, thuốc nguồn gốc từ dược liệu, ngoài tác dụng chính làm hạ chỉ số huyết áp tối đa và tối thiểu, thường kèm theo tác dụng lợi niệu (thải muối, thải nước) với vai trò như một trong

những cơ chế hạ huyết áp. Vì vậy, các mô hình nghiên cứu tác dụng hạ huyết áp, ngoài những mô hình gây tăng huyết áp để đánh giá tác dụng trực tiếp của thuốc trên huyết áp, các tác giả thường khảo sát thêm tác dụng lợi niệu trên mô hình thực nghiệm.

Trước kia, các nghiên cứu thử nghiệm về tăng huyết áp thường được thực hiện trên chó. Ngoài ra có thể thử nghiệm trên thỏ, khỉ, lợn... Hiện nay các mô hình thử nghiệm đánh giá tác dụng điều trị tăng huyết áp chủ yếu được thực hiện trên chuột. Rất nhiều mô hình gây tăng huyết áp ở động vật đã được sử dụng như: tăng huyết áp liên quan đến thận và mạch máu, tăng huyết áp do chế độ ăn, tăng huyết áp do nội tiết, tăng huyết áp do thần kinh, tăng huyết áp do tâm lý, tăng huyết áp do di truyền và các mô hình khác.

*** *Tăng huyết áp liên quan đến thận và mạch máu (tăng huyết áp thận-mạch)***

Đây là mô hình được sử dụng khá phổ biến. Trong tăng huyết áp thận-mạch, hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (RAA) đóng vai trò quan trọng [55]. Theo thực nghiệm, co thắt động mạch thận gây kích hoạt RAA và hệ thống thần kinh giao cảm, làm tăng huyết áp. Một số yếu tố như giảm thể tích máu tuần hoàn có thể dẫn đến kích thích giao cảm trong mô hình này. Renin được tiết ra từ phức hợp cạnh cầu thận khi hoạt động giao cảm tăng lên. Renin hoạt hóa angiotensinogen thành angiotensin I. Angiotensin I được tách ra nhờ enzym chuyển dạng trở thành angiotensin II có khả năng co mạch và kích thích sản xuất aldosteron. Aldosteron được sản xuất ở vỏ thượng thận, có vai trò giữ muối, giữ nước và tăng huyết áp [56].

- Phương pháp Goldblatt: Kết quả nghiên cứu của Goldblatt và cộng sự cho thấy rằng co thắt một phần động mạch thận ở chó sẽ gây THA. THA loại này cũng đã được gây ra ở thỏ, chuột và khỉ. Trên thỏ và chuột dùng một thanh kẹp bằng bạc hình chữ U để gây co thắt của động mạch thận. Cụ thể với chuột cống có trọng lượng từ 120 - 200g được gây mê bằng hexobarbital natri

(40 mg/kg cân nặng chuột) và đưa một kẹp bạc đường kính 0,2 mm kẹp vào động mạch thận trái gần động mạch chủ. Cũng có thể thắt động mạch thận ở chuột bằng chỉ khâu số 4, thắt động mạch thận sao cho tiết diện động mạch sau khi thắt ít hơn 50% so với ban đầu.

- Có 3 hình thức gây tăng huyết áp theo phương pháp của Goldblatt: mô hình 2K1C (two kidney one clip); mô hình 1K1C (one kidney one clip); mô hình 2K2C (two kidney tow clip).

- Tăng huyết áp gây ra bằng cách tăng sức ép bên ngoài nhu mô thận: Đây là phương pháp gây tăng huyết áp ở chó, thỏ và chuột. Có thể sử dụng các phương pháp sau để gây tăng huyết áp: tăng huyết áp bằng giấy (Page hypertension)

*** Tăng huyết áp do chế độ ăn**

Gây tăng huyết áp bằng cách tăng lượng muối trong chế độ ăn: Trong điều kiện sinh lý bình thường, thận có khả năng bài tiết dễ dàng lượng muối thừa hàng ngày do vậy mà không làm tăng thể tích dịch ngoại bào. Tuy nhiên, dữ liệu dịch tễ học đã chỉ ra rằng ở cộng đồng dân cư có chế độ ăn nhiều muối hay ăn mặn sẽ có tỷ lệ tăng huyết áp lớn [57]. Thực nghiệm cho thấy lượng muối dư thừa một thời gian dài gây tăng huyết áp ở chuột, thỏ và gà con, trong đó các tác giả gây THA cho động vật thực nghiệm bằng cách thay thế nước uống hàng ngày bằng dung dịch natri clorid 1-2% dùng trong 9-12 tháng. Cũng có thể gây tăng nhanh huyết áp trên chuột bằng cách thắt vòng số 8 quanh một bên thận và cắt bỏ thận còn lại đồng thời thay nước uống bằng dung dịch NaCl 1 đến 2% trong vòng 3 tuần.

*** Tăng huyết áp do nội tiết**

Gây tăng huyết áp bằng corticoid: Các glucocorticoid và mineralcorticoid thường được sử dụng để gây tăng huyết áp. Các corticoid gây giữ natri và nước trong cơ thể do đó nếu sử dụng liều cao hoặc kéo dài sẽ gây THA.

Selys và các cộng sự là người đầu tiên chứng minh rằng deoxy corticosteron acetat (DOCA) gây tăng huyết áp ở chuột. DOCA gây giữ muối và nước dẫn đến tăng thể tích máu và gây tăng huyết áp. DOCA còn làm tăng tiết vasopressin dẫn đến giữ nước và co mạch. Ngoài ra, hoạt động của hệ thống RAA thay đổi dẫn đến làm tăng hoạt động giao cảm [58]. Phương pháp gây tăng THA này có thể sử dụng trên chuột, chó và lợn. Các mineralo corticoid như aldosteron và gluco corticoid như cortison acetat cũng có thể gây THA loại này.

Để gây tăng huyết áp, chuột trọng lượng khoảng 100g cho ăn với chế độ ăn nhiều muối và uống dung dịch natri clorid 2% tự do thay cho uống nước. Sau khi đạt trọng lượng khoảng 250g, chuột được uống DOCA hòa tan trong dầu hạt mè ở liều 10 mg/kg, hai lần/tuần trong 43 ngày.

Trong một mô hình khác, chuột được cắt một bên thận trước khi dùng DOCA một tuần. Sau đó tiêm dưới da DOCA liều 25 mg/kg/tuần trong vòng 5 tuần và theo dõi huyết áp. Ngoài ra cũng có thể thay tiêm dưới da DOCA bằng cấy DOCA dưới da động vật thí nghiệm theo phương pháp cấy ghép silicon với liều 200 mg/chuột [43].

Abbie I. Knowlton và cộng sự tiến hành đánh giá tác dụng gây tăng huyết áp trên chuột của một gluco corticoid, cụ thể là cortison acetat liều 2,5mg/kg/ngày, so sánh với tác dụng gây tăng huyết áp của DOCA liều 2,5mg/kg/ngày, trên nền chế độ ăn hạn chế muối và chế độ ăn với hàm lượng muối cao trên động vật đã cắt bỏ tuyến thượng thận và trên động vật bình thường. Kết quả thu được cho thấy mức huyết áp tăng nhanh tương tự giữa hai nhóm dùng cortison acetat và DOCA khi cho động vật ăn chế độ ăn nhiều muối.

*** Tăng huyết áp do thần kinh**

Một trong những phản hồi quan trọng nhất trong kiểm soát áp lực máu

bắt nguồn từ receptor cảm biến (baroreceptor) nằm trong xoang động mạch cảnh và cung động mạch chủ. Dẫn truyền của receptor đi dọc theo dây thần kinh thứ 9 và thứ 10. Các sinap thần kinh đầu tiên có mặt trong enucleus tractus solitarius (NTS-bó đơn độc hành não). NTS không chỉ là một trung tâm chuyển tiếp, nó cũng liên kết với sinap thần kinh phức tạp, liên quan đến sự phân bố thần kinh từ nhiều vùng não bộ và nhận thông tin từ ngoại vi. Kích thích baroreceptor gây ức chế trung tâm vận mạch dẫn đến giãn mạch, chậm nhịp tim và giảm huyết áp. Hủy bỏ baroreceptor gây tăng áp lực máu ở chó, mèo, thỏ, do đó gây tăng huyết áp.

*** Tăng huyết áp do tâm lý**

Tác giả Hatton D. C. và cộng sự đã nghiên cứu ảnh hưởng của tình trạng căng thẳng lên tăng huyết áp, kết quả cho thấy gây căng thẳng kéo dài có thể dẫn đến tình trạng THA. Trong mô hình chuột tăng huyết áp giới hạn (BHR – Borderline hypertensive rats), chuột được chia làm 2 nhóm, hàng ngày được tiếp xúc với các yếu tố gây stress trong thời gian ngắn (20 phút) hoặc dài (120 phút). Sau 2 tuần kết quả thu được cho thấy chuột tiếp xúc với các yếu tố gây stress trong 120 phút có tỉ lệ THA cao hơn đáng kể so với nhóm chuột tiếp xúc với các yếu tố gây stress trong 20 phút.

Với nhiều tác nhân gây stress như kích thích cảm xúc, kích thích điện, căng thẳng tâm lý... cũng cho kết quả tăng huyết áp tương tự. Đây là mô hình tăng huyết áp không phụ thuộc renin vì khi tăng huyết áp hoạt tính renin huyết thanh vẫn ở mức bình thường.

1.5. Một số nghiên cứu về thuốc y học cổ truyền trên thế giới và tại Việt Nam điều trị tăng huyết áp

1.5.1. Trên thế giới

Y học cổ truyền (YHCT) Trung Quốc thống nhất quy định bệnh THA thuộc vào chứng Huyền vạng. Trị pháp cơ bản vẫn là Bình can tiềm dương; Bổ thận tư âm; Hoá đàm trừ huyễn và Ích khí bổ hư. Với các bài thuốc cổ

phương hay dùng điều trị THA là “Thiên ma câu đằng ẩm”; “Tam hoàng tả tâm thang”; “Bán hạ bạch truật thiên ma thang”; “Long đởm tả can thang”; “Kỷ cúc địa hoàng hoàn”, ... [59].

Song song với việc ứng dụng cổ phương, các nhà YHCT Trung Quốc còn nghiên cứu tạo lập nhiều nghiệm phương trên lâm sàng. Các bài thuốc này được nghiên cứu trên cơ sở lý luận chặt chẽ, kết hợp y học hiện đại (YHHĐ) với YHCT.

Bài thuốc “Hoạt huyết bình can” do tác giả Trần Bình (1996), hiệu quả điều trị lâm sàng đạt 87,62% trên tổng số bệnh nhân 105 ca.

Bài thuốc “Ích linh giáng áp thang” của tác giả Đoàn Học Trung và Triệu Hàn Lâm, điều trị THA và Vừa xơ động mạch.

Mặt khác, công trình nghiên cứu về thảo mộc độc vị có tác dụng hạ huyết áp như cây Giềng ẩm có tác dụng hạ áp, an thần và làm chậm nhịp tim. Vị thuốc Dâm dương hoắc có tác dụng làm giãn mạch ngoại vi hoặc ức chế trung khu thần kinh vận động huyết quản nên có tác dụng hạ áp.

1.5.2. Ở Việt Nam

Tại Việt Nam, vấn đề về tăng huyết áp luôn được quan tâm và chú trọng. Không những sử dụng YHHĐ mà còn ứng dụng cả YHCT rộng rãi vào điều trị. Bên cạnh đó có nhiều tác giả đã nghiên cứu về các vị thuốc và bài thuốc có tác dụng hạ huyết áp như:

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đình Đạo năm 2001 cho thấy Chè tan Carosan có hiệu quả hạ áp ở 85% bệnh nhân nghiên cứu, sử dụng an toàn, thuận lợi [59].

Trần Thị Hồng Thúy (2006) đánh giá tác dụng vị thuốc Địa long điều trị THA nguyên phát cho thấy đối với bệnh THA nhẹ và vừa thuộc 3 thể bệnh của YHCT. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Địa long đạt hiệu quả tốt đối với thể can thận âm hư là 86,9%, thể đàm thấp là 95,5% và thể can dương vượng là 85,7% [60].

Nguyễn Huy Gia (2009) đánh giá tác dụng hạ HA của Năm hồng chi đối với THA thể can thận âm hư và đàm thấp đạt hiệu quả cao [61]

Năm 2010, Nguyễn Thị Hương Giang đánh giá tác dụng hạ áp của chế phẩm Angiohibin (protein chiết xuất từ đậu xanh bằng phương pháp thủy phân enzym) trên bệnh nhân THA nguyên phát độ I thu được kết quả hạ áp đạt tới 96,7% [72].

Lê Thị Mơ và cộng sự (2015) sử dụng 01 viên Amlodipine 5mg kết hợp với viên Hồi xuân hoàn trên 31 bệnh nhân tăng huyết áp độ I, II cho kết quả 87.10% trở về mức huyết áp bình thường [73].

Năm 2015, Nguyễn Trường Nam đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị của “Bổ thận giáng áp thang” trên bệnh nhân tăng huyết áp thể can thận hư, kết quả hạ áp đạt 89,47% [74].

Lê Thị Kim Oanh (2017) Đánh giá tác dụng của bài thuốc “Tư âm giáng hỏa phương” trong điều trị tăng huyết áp nguyên phát độ I đạt 70% [75].

Nhìn chung, các nghiên cứu về điều trị THA trong nước còn chưa có hệ thống, đồng thời việc tìm ra phương thuốc giúp bình ổn HA lâu dài cũng chưa có được những thành công như mong đợi. Vì vậy cần phải thực hiện nhiều nghiên cứu để tìm ra phương pháp chữa trị và phòng ngừa THA một cách có hiệu quả nhất cho sức khỏe nhân dân, cả cộng đồng.

CHƯƠNG 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, vật liệu nghiên cứu

2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu: bài thuốc Thanh can thang

Bảng 2.1. Thành phần của bài thuốc Thanh can thang

Số TT	Vị thuốc	Tên khoa học	Liều lượng
1	Câu đằng	<i>Ramulus Uncariae Cum Unis</i>	12 gram
2	Hoàng cầm	<i>Radix Scutellariae</i>	12 gram
3	Cúc hoa	<i>Flos Chrysanthemi indici</i>	06 gram
4	Tang ký sinh	<i>Herba Loranthe Gracifilolii</i>	12 gram
5	Ngưu tất	<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>	10 gram
6	Tục đoạn	<i>Radix Dipsaci</i>	12 gram
7	Trạch tả	<i>Rhizoma Alismatis</i>	10 gram
8	Xuyên khung	<i>Rhizoma Ligustici wallichii</i>	08 gram
9	Long cốt	<i>Os Draconis</i>	10 gram
10	Đại táo	<i>Fructus Ziziphi jujubae</i>	12 gram

Các dược liệu trong bài thuốc được dùng dưới dạng dược liệu khô và đạt tiêu chuẩn trong Dược điển Việt Nam V.

Từ các dược liệu khô của bài thuốc Thanh Can Thang, tiến hành nghiên cứu chiết xuất và bào chế bài thuốc Thanh Can Thang, xây dựng tiêu chuẩn cơ sở và kiểm định tiêu chuẩn cho bài thuốc Thanh Can Thang. Bài thuốc Thanh Can Thang đạt tiêu chuẩn cơ sở được sử dụng là chế phẩm nghiên cứu để đánh giá tác dụng trên thực nghiệm.

Dịch chiết nước chiết xuất bài thuốc Thanh Can thang gồm 10 vị dược liệu: Câu đằng, Hoàng cầm, Cúc hoa, Tang ký sinh, Ngưu tất, Tục đoạn,

Trạch tả, Xuyên khung, Long cốt, Đại táo, tổng 104g. Cao nước 1:1 từ bài thuốc (1g dược liệu/1ml cao) chiết xuất bằng máy chiết tự động tại khoa Dược, bệnh viện Tuệ Tĩnh, sau đó được cô quay chân không đến tỷ lệ thích hợp dùng cho nghiên cứu.

Liều dùng được tính theo gói dược liệu khô/kg/ngày hoặc gói bài thuốc/kg/ngày. Liều dự kiến sử dụng trên người là 104g/người/ngày. Tính quân bình một người 50kg thì liều dùng dự kiến trên người sẽ là 2,08g/kg/ngày. Quy đổi theo hệ số quy đổi từ người sang động vật thực nghiệm [62]. Quy đổi ra liều tương đương trên chuột cống với hệ số quy đổi là 07 thì liều dự kiến có tác dụng trên chuột cống là 14,56g/kg/ngày. Từ các mức liều dùng tính theo g dược liệu khô/kg/ngày và tỷ lệ điều chế (từ bao nhiêu g dược khô khô để tạo ra 1 gói bài thuốc Thanh can thang), ta tính được mức liều dùng tính theo gói bài thuốc/kg/ngày.

2.1.2. Động vật nghiên cứu

Chuột cống trắng chủng Wistar với số lượng được trình bày ở bảng 2.2

Bảng 2.2. Số lượng động vật thực nghiệm

Động vật	n	Tiêu chuẩn	Nghiên cứu
Chuột cống trắng, giống đực, chủng Wistar	50	khỏe mạnh, trọng lượng 200 - 220g	Đánh giá tác dụng hạ huyết áp
	32	khỏe mạnh, trọng lượng 200 - 220g	Đánh giá tác dụng lợi tiểu

Tiêu chuẩn đánh giá chuột khỏe mạnh, đủ điều kiện gồm: lông mượt, mắt trong, hậu môn khô, hoạt động, vận động bình thường, ăn uống bình thường, chất thải bình thường. Việc lựa chọn chuột nghiên cứu được tiến hành bởi 2 kỹ thuật viên có nhiều kinh nghiệm. Sau khi lựa chọn xong, trực tiếp cán bộ nghiên cứu kiểm tra, đánh giá lại.

Động vật thí nghiệm do Ban chăn nuôi - Học viện Quân y cung cấp, nuôi dưỡng trong phòng nuôi động vật thí nghiệm ít nhất một tuần trước khi tiến hành thí nghiệm. Động vật ăn thức ăn theo tiêu chuẩn thức ăn cho động vật nghiên cứu, nước sạch đun sôi để nguội uống tự do. Hàng ngày theo dõi ghi chép diễn biến kết quả thí nghiệm.



Hình 2. 1. Chuột cống trắng, giống đực, chủng Wistar dùng cho nghiên cứu

2.1.3. Hóa chất nghiên cứu

- Cortison acetat và hydroclorothiazid (chất chuẩn do Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương cung cấp).
- Dầu oliu Extra Virgin Oil 100% dầu oliu (dung môi pha cortison acetat).
- Natri carboxymethyl cellulose 0,5% (dung môi pha hydroclorothiazid).
- Dung dịch NaCl 1%.

2.1.4. Dụng cụ, máy móc, thiết bị

- Hệ thống đo huyết áp đuôi chuột không xâm lấn của hãng ADInstrument (New Zealand)
- Buồng làm ấm động vật thực nghiệm của hãng Ugo – Basile (Italy)
- Bộ dụng cụ mổ động vật cỡ nhỏ, kim cho chuột uống thuốc và các dụng cụ thí nghiệm khác.
- Chuồng nuôi đánh giá chuyên hóa.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Triển khai mô hình gây tăng huyết áp cho chuột cống bằng cortison acetat và kỹ thuật đo huyết áp đuôi chuột không xâm lấn

*** Nguyên tắc gây tăng huyết áp:**

Chuột được gây tăng huyết áp bằng cortison acetat. Cortison acetat là một glucocorticoid, có tác dụng giữ muối, giữ nước dẫn đến tăng thể tích máu và gây tăng huyết áp.

Chuột cống trắng giống đực, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, được gây tăng huyết áp bằng cách tiêm dưới da cortison acetat và cho uống nước muối NaCl 1% liên tục trong 28 ngày.

*** Cách tiến hành:**

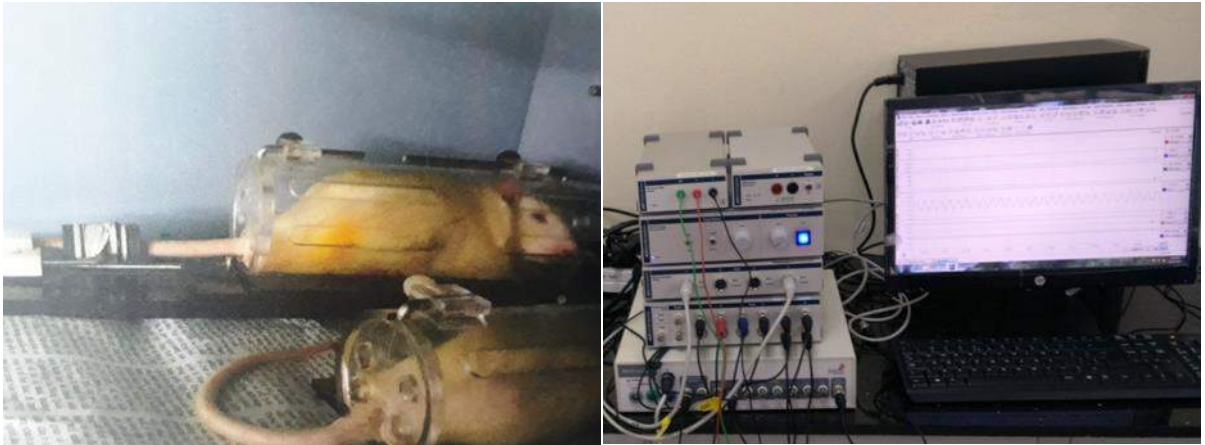
Mô hình gây tăng huyết áp trên chuột cống trắng bằng cortison acetat và uống dung dịch natriclorid 1% được tiến hành theo phương pháp của Abbie I.Knowlton [63].

Chuột cống trắng giống đực chia thành 2 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (lô chứng): Uống nước cất hàng ngày.
- Lô 2 (mô hình): Tiêm dưới da cortison acetat liều 2,5 mg/kg/ngày và uống dung dịch natriclorid 1% liên tục trong 28 ngày.

Tiến hành đo huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, và nhịp tim chuột ở cả 2 lô bằng hệ thống đo huyết áp đuôi chuột không xâm lấn tại các thời điểm: trước tiêm cortison acetat lần đầu, ngày thứ 21 (kể từ khi bắt đầu tiêm cortison acetat) và sau 24 giờ tiêm cortison acetat lần cuối cùng. Tính huyết áp trung bình của chuột theo công thức:

Huyết áp trung bình = $\frac{2}{3}$ huyết áp tâm thu + $\frac{1}{3}$ huyết áp tâm trương.



Hình 2. 2. Chuột được đặt trong buồng làm ấm và được đo huyết áp, nhịp tim bằng hệ thống đo huyết áp đuôi chuột không xâm lấn của hãng ADInstrument

2.2.2. Nghiên cứu tác dụng hạ huyết áp trên chuột cống trắng

Đánh giá tác dụng hạ huyết áp của bài thuốc “Thanh can thang” trên mô hình gây tăng huyết áp.

Chuột cống trắng giống đực chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (lô chứng): Không gây tăng huyết áp + uống nước cất
- Lô 2 (mô hình): Gây tăng huyết áp + uống nước cất.
- Lô 3 (tham chiếu): Gây tăng huyết áp + uống hydro clorothiazid

25mg/kg/ ngày

- Lô 4 (trị 1): Gây tăng huyết áp + uống Thanh can thang 14,56g/kg/ngày
- Lô 5 (trị 2): Gây tăng huyết áp + uống Thanh can thang 43,68 g/kg

Chuột được gây tăng huyết áp bằng cách tiêm dưới da cortison acetat liều 2,5 mg/kg/ngày và uống dung dịch natriclorid 1% thay nước uống hàng ngày liên tục trong 28 ngày theo phương pháp của Abbie I.Knowlton [63].

Chuột được uống nước cất, thuốc tham chiếu hoặc thuốc thử (uống cưỡng bức bằng kim cong đầu tù chuyên dụng) liên tục trong 7 ngày, bắt đầu từ ngày thứ 21 kể từ khi bắt đầu tiêm cortison acetat. Trong thời gian uống, chuột ở lô 2

đến lô 5 vẫn tiếp tục được tiêm cortison acetat liều 2,5mg/kg/ngày và uống dung dịch natri clorid 1%.



Hình 2. 3. Cho chuột uống thuốc bằng kim cong đầu tù chuyên dụng

Tiến hành đo huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, và nhịp tim chuột ở cả 2 lô bằng hệ thống đo huyết áp đuôi chuột không xâm lấn tại các thời điểm: trước tiêm cortison acetat lần đầu, trước uống thuốc (ngày thứ 21 kể từ khi bắt đầu tiêm cortison acetat) và sau 24 giờ tiêm cortison acetat lần cuối cùng. Tính huyết áp trung bình của chuột theo công thức:

Huyết áp trung bình = $2/3$ huyết áp tâm thu + $1/3$ huyết áp tâm trương.

2.2.3. Nghiên cứu tác dụng lợi tiểu trên chuột cống trắng

Tác dụng lợi tiểu của chế phẩm được đánh giá trên chuột cống trắng đực theo phương pháp nghiên cứu được mô tả bởi M.S. Pallie và cộng sự (2016).

Chuột cống trắng đực chủng Wistar khỏe mạnh, cân nặng 200 – 220g, được nuôi dưỡng trong điều kiện thí nghiệm 7 ngày trước khi tiến hành thí nghiệm. Trước khi thí nghiệm chuột được cho nhịn ăn trong 18 giờ. Nước tiểu trong bàng quang được làm rỗng bằng cách kéo đuôi chuột và ép nhẹ vùng bàng quang. Một giờ trước khi điều trị, tất cả các chuột được cho uống nước muối sinh lý liều 5mL/100g thể trọng, nhằm áp đặt tải lượng muối và nước đồng đều ở các chuột. Sau đó 1 giờ, các chuột được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 8 chuột, và được cho uống như sau:

- Lô 1 (lô chứng): uống nước cất.
- Lô 2 (lô tham chiếu): uống Furocemid liều 13mg/kg.
- Lô 3 (lô trị 1): uống Thanh can thang 14,56g/kg/ngày.
- Lô 4 (lô trị 2): uống Thanh can thang 43,68 g/kg.

Ngay sau khi uống thuốc, mỗi chuột được đặt vào một chuồng nuôi đánh giá chuyển hóa và lượng nước tiểu thải ra được xác định hàng giờ trong thời gian 5 giờ. Màu sắc của nước tiểu cũng được ghi lại. Xét nghiệm đánh giá pH nước tiểu, nồng độ Na^+ và K^+ trong nước tiểu, tỷ trọng nước tiểu.

2.3. Biến số, chỉ số trong nghiên cứu

** Triển khai mô hình gây tăng huyết áp bằng cortison acetat trên chuột công trắng thực nghiệm và kỹ thuật đo huyết áp bằng đuôi chuột không xâm lấn*

- Huyết áp tâm thu của chuột trong mô hình
- Huyết áp tâm trương của chuột trong mô hình
- Huyết áp trung bình của chuột trong mô hình
- Nhịp tim của chuột trong mô hình

** Nghiên cứu tác dụng điều trị tăng huyết áp bằng bài thuốc Thanh can thang*

- Huyết áp tâm thu của chuột
- Huyết áp tâm trương của chuột
- Huyết áp trung bình của chuột
- Nhịp tim của chuột

** Nghiên cứu tác dụng lợi tiểu*

- Lượng nước tiểu thải ra hàng giờ
- Tổng số lượng nước tiểu thải ra trong 5 giờ uống thuốc
- Hàm lượng Na^+
- Hàm lượng K^+

- Tỷ trọng nước tiểu
- Độ pH của nước tiểu

2.4. Xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được xử lý theo phương pháp thống kê Y sinh học, sử dụng phần mềm SPSS 20.0 trong đó có sử dụng các thuật toán: tính giá trị trung bình, tỷ lệ phần trăm; so sánh sự khác biệt về giá trị trung bình bằng ANOVA test khi phân bố số liệu chuẩn, Man-Whitney test khi số liệu phân bố không chuẩn; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả đánh giá triển khai mô hình gây tăng huyết áp trên chuột công

Kết quả được trình bày ở các bảng 3.1, 3.2, 3.3, và 3.4

Bảng 3.1. Kết quả huyết áp tâm thu của chuột đánh giá triển khai mô hình
($n = 10$, Mean \pm SD)

Lô chuột	Huyết áp tâm thu của chuột (mmHg) đánh giá kết quả triển khai mô hình					
	Trước tiêm cortison acetat lần đầu (a)	Ngày thứ 21 (kể từ khi bắt đầu tiêm cortison acetat) (b)		24h sau tiêm cortison acetat lần cuối (c)		P _{so} với trước
		Mean \pm SD	% tăng so với (a)	Mean \pm SD	% tăng so với (a)	
Lô 1: lô chứng	121,52 \pm 11,96	120,98 \pm 9,65	-	121,99 \pm 10,91	-	> 0,05
Lô 2: lô mô hình	121,15 \pm 14,71	140,15 \pm 12,94	Tăng 15,59 %	144,24 \pm 15,43	Tăng 18,96%	p _{c-a} < 0,001 p _{b-a} < 0,01 p _{c-b} > 0,05
% tăng so với chứng	-	Tăng 15,93%	-	Tăng 18,24%	-	-
P _{so} với chứng	> 0,05	< 0,01	-	< 0,01	-	-

Nhận xét:

- So sánh 2 lô chuột tại thời điểm ban đầu (trước tiêm cortison acetat lần đầu), cũng như so sánh ở lô chứng giữa các thời điểm đo, huyết áp tâm thu của chuột không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tại các thời điểm ngày 21 và sau 28 ngày tiêm cortison acetat, huyết áp tâm thu của chuột ở lô mô hình tăng cao có ý nghĩa thống kê so với lô chứng (tăng 15,93%, $p < 0,01$ và tăng 18,24%, $p < 0,01$, tương ứng), cũng như so với thời điểm ban đầu (tăng 15,59%, $p < 0,01$ và tăng 19,06%, $p < 0,001$, tương ứng).

- So với thời điểm ngày 21, huyết áp tâm thu của chuột ở lô mô hình đo tại thời điểm sau 28 ngày tiêm cortison acetat cao hơn, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.2. Kết quả huyết áp tâm trương của chuột đánh giá triển khai mô hình ($n= 10$, Mean \pm SD)

Lô chuột	Huyết áp tâm trương của chuột (mmHg) đánh giá kết quả triển khai mô hình					P _{so với trước}
	Trước tiêm cortison acetat lần đầu (a)	Ngày thứ 21 (kể từ khi bắt đầu tiêm cortison acetat) (b)		24h sau tiêm cortison acetat lần cuối (c)		
		Mean \pm SD	% tăng so với (a)	Mean \pm SD	% tăng so với (a)	
Lô 1: lô chứng	102,51 \pm 12,63	101,56 \pm 6,95	-	102,69 \pm 10,99	-	> 0,05
Lô 2: lô mô hình	102,12 \pm 13,13	125,00 \pm 16,40	Tăng 24,40 %	129,81 \pm 13,98	Tăng 27,11%	p _{c-a} < 0,001 p _{b-a} < 0,001 p _{c-b} > 0,05
% tăng so với chứng	-	Tăng 23,08%	-	Tăng 26,41%	-	-
P _{so với chứng}	> 0,05	< 0,001	-	< 0,001	-	-

Nhận xét:

- So sánh 2 lô chuột tại thời điểm ban đầu (trước tiêm cortison acetat lần đầu), cũng như so sánh ở lô chứng giữa các thời điểm đo, huyết áp tâm trương của chuột không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tại các thời điểm ngày 21 và sau 28 ngày tiêm cortison acetat, huyết áp tâm trương của chuột ở lô mô hình tăng cao có ý nghĩa thống kê so với lô chứng (tăng 23,08%, $p < 0,001$ và tăng 26,41%, $p < 0,001$, tương ứng), cũng như so với thời điểm ban đầu (tăng 24,40%, $p < 0,001$ và tăng 27,11%, $p < 0,001$, tương ứng).

- So với thời điểm ngày 21, huyết áp tâm trương của chuột ở lô mô hình đo tại thời điểm sau 28 ngày tiêm cortison acetat cao hơn, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.3. Kết quả huyết áp trung bình của chuột đánh giá triển khai mô hình ($n= 10$, Mean \pm SD)

Lô chuột	Huyết áp trung bình của chuột (mmHg) đánh giá kết quả triển khai mô hình					
	Trước tiêm cortison acetat lần đầu (a)	Ngày thứ 21 (kể từ khi bắt đầu tiêm cortison acetat) (b)		24h sau tiêm cortison acetat lần cuối (c)		P _{so với trước}
		Mean \pm SD	% tăng so với (a)	Mean \pm SD	% tăng so với (a)	
Lô 1: lô chứng	115,18 \pm 12,09	114,45 \pm 6,80	-	115,56 \pm 10,87	-	> 0,05
Lô 2: lô mô hình	114,87 \pm 13,96	135,10 \pm 11,74	Tăng 17,61 %	139,43 \pm 13,73	Tăng 21,37%	P _{c-a} < 0,001 P _{b-a} < 0,001 P _{c-b} > 0,05
% tăng so với chứng	-	Tăng 18,05%	-	Tăng 20,66%	-	-
P _{so với chứng}	> 0,05	< 0,001	-	< 0,001	-	-

Nhận xét:

- So sánh 2 lô chuột tại thời điểm ban đầu (trước tiêm cortison acetat lần đầu), cũng như so sánh ở lô chứng giữa các thời điểm đo, huyết áp trung bình của chuột không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tại các thời điểm ngày 21 và sau 28 ngày tiêm cortison acetat, huyết áp trung bình của chuột ở lô mô hình tăng cao có ý nghĩa thống kê so với lô chứng (tăng 18,05%, $p < 0,001$ và tăng 20,66%, $p < 0,001$, tương ứng), cũng như so với thời điểm ban đầu (tăng 13,73%, $p < 0,001$ và tăng 21,37%, $p < 0,001$, tương ứng).

- So với thời điểm ngày 21, huyết áp trung bình của chuột ở lô mô hình đo tại thời điểm sau 28 ngày tiêm cortison acetat cao hơn, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.4. Kết quả nhịp tim của chuột đánh giá triển khai mô hình*(n= 10, Mean ± SD)*

Lô chuột	Nhịp tim của chuột (lần/phút) đánh giá kết quả triển khai mô hình			
	Trước tiêm cortison acetat lần đầu (a)	Ngày thứ 21 (kể từ khi bắt đầu tiêm cortison acetat) (b)	24h sau tiêm cortison acetat lần cuối (c)	P _{so} với trước
Lô 1: lô chứng	305,71 ± 23,57	302,16 ± 37,62	302,79 ± 24,45	> 0,05
Lô 2: lô mô hình	306,29 ± 24,44	305,02 ± 24,61	303,23 ± 21,09	> 0,05
P _{so} với chứng	> 0,05	> 0,05	> 0,05	-

Nhận xét:

- So sánh giữa các lô tại cùng một thời điểm, cũng như so sánh trong từng lô giữa các thời điểm đo, nhịp tim của chuột không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Từ kết quả ở các bảng 3.1, 3.2, 3.3, và 3.4 cho thấy, tại thời điểm ngày thứ 21 kể từ khi bắt đầu tiêm cortison acetat và uống dung dịch natri clorid 1%, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình của chuột ở lô mô hình đều tăng cao có ý nghĩa thống kê so với lô chứng cũng như so với thời điểm ban đầu (trước tiêm cortison acetat lần đầu). Huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình tiếp tục tăng cao tại thời điểm sau 28 ngày tiêm cortison acetat và uống dung dịch natri clorid 1%, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê so với thời điểm ngày thứ 21. Nhịp tim chuột không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng điều trị tăng huyết áp

Kết quả được trình bày ở các bảng 3.5, 3.6, 3.7, và 3.8

Bảng 3.5. Kết quả huyết áp tâm thu của chuột đánh giá tác dụng của bài thuốc Thanh Can Thang ($n=10$, Mean \pm SD)

Lô chuột	Huyết áp tâm thu của chuột (mmHg) đánh giá tác dụng của bài thuốc Thanh Can Thang			
	Trước tiêm cortison acetat lần đầu (a)	Ngày thứ 21 (kể từ khi bắt đầu tiêm cortison acetat) (b)	24h sau tiêm cortison acetat lần cuối (c)	P_{so} với trước
Lô 1: lô chứng (1)	121,52 \pm 11,96	120,98 \pm 9,65	121,99 \pm 10,91	-
Lô 2: mô hình (2)	121,15 \pm 14,71	140,15 \pm 12,94	144,24 \pm 15,43	-
Lô 3: tham chiếu (3)	121,39 \pm 10,23	139,54 \pm 14,74	127,22 \pm 13,32	$P_{c-b} < 0,001$ $P_{c-a} > 0,05$
Lô 4: trị 1 (4)	121,81 \pm 10,20	139,05 \pm 12,44	129,02 \pm 11,71	$P_{c-b} < 0,001$ $P_{c-a} > 0,05$
Lô 5: trị 2 (5)	121,56 \pm 14,27	138,93 \pm 14,16	122,74 \pm 12,02	$P_{c-b} < 0,001$ $P_{c-a} > 0,05$
$P_{giữa}$ các lô	$> 0,05$	$P_{2,3,4,5-1} < 0,01$ $P_{3,4,5-2} > 0,05$ $P_{giữa}$ các lô 3,4,5 $> 0,05$	$P_{3,4,5-1} > 0,05$ $P_{1,5-2} < 0,01$ $P_{3,4-2} < 0,05$ $P_{giữa}$ các lô 3,4,5 $> 0,05$	-

Nhận xét:

- Ở các thời điểm trước khi uống thuốc (trước tiêm cortison acetat lần đầu và ngày thứ 21 kể từ khi bắt đầu tiêm cortison acetat), huyết áp tâm thu của

chuột ở các lô mô hình, lô tham chiếu, lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm sau 7 ngày uống thuốc (24h sau tiêm cortison acetat lần cuối), huyết áp tâm thu của chuột ở lô tham chiếu (uống hydrochlorothiazid), lô trị 1 và lô trị 2 (uống Thanh Can Thang) thấp hơn so với ở lô mô hình cũng như so với tại thời điểm ngày 21 (ngay trước khi uống thuốc) với $p < 0,05$ và $p < 0,01$, về mức tương đương so với lô chứng cũng như so với thời điểm ban đầu ($p > 0,05$).

- Lô trị 2 (dùng Thanh can thang liều cao) có mức độ giảm huyết áp tâm thu nhiều hơn so lô tham chiếu và lô trị 1, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lô này ($p > 0,05$).

Bảng 3.6. Kết quả huyết áp tâm trương của chuột đánh giá tác dụng của bài thuốc Thanh Can Thang ($n= 10$, Mean \pm SD)

Lô chuột	Huyết áp tâm trương của chuột (mmHg) đánh giá tác dụng của bài thuốc Thanh Can Thang			
	Trước tiêm cortison acetat lần đầu (a)	Ngày thứ 21 (kể từ khi bắt đầu tiêm cortison acetat) (b)	24h sau tiêm cortison acetat lần cuối (c)	P_{so} với trước
Lô 1: lô chứng (1)	102,51 \pm 12,63	101,56 \pm 6,95	102,69 \pm 10,99	-
Lô 2: mô hình (2)	102,12 \pm 13,13	125,00 \pm 16,40	129,81 \pm 13,98	-
Lô 3: tham chiếu (3)	102,04 \pm 18,94	125,05 \pm 20,88	110,15 \pm 16,68	$p_{c-b} < 0,001$ $p_{c-a} > 0,05$
Lô 4: trị 1 (4)	102,33 \pm 13,20	125,11 \pm 17,79	111,23 \pm 15,48	$p_{c-b} < 0,001$ $p_{c-a} > 0,05$
Lô 5: trị 2 (5)	102,92 \pm 15,62	124,96 \pm 17,91	103,29 \pm 16,25	$p_{c-b} < 0,001$ $p_{c-a} > 0,05$
$P_{giữa}$ các lô	$> 0,05$	$p_{2,3,4,5-1} < 0,01$ $p_{3,4,5-2} > 0,05$ $P_{giữa}$ các lô 3,4,5 $> 0,05$	$p_{3,4,5-1} > 0,05$ $p_{1,5-2} < 0,01$ $p_{3,4-2} < 0,05$ $P_{giữa}$ các lô 3,4,5 $> 0,05$	-

Nhận xét:

- Ở các thời điểm trước khi uống thuốc (trước tiêm cortison acetat lần đầu và ngày thứ 21 kể từ khi bắt đầu tiêm cortison acetat), huyết áp tâm trương của chuột ở các lô mô hình, lô tham chiếu, lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm sau 7 ngày uống thuốc (24h sau tiêm cortison acetat lần cuối), huyết áp tâm trương của chuột ở lô tham chiếu (uống hydrochlorothiazid), lô trị 1 và lô trị 2 (uống Thanh Can Thang) thấp hơn so với ở lô mô hình cũng như so với tại thời điểm ngày 21 (ngay trước khi uống thuốc) với $p < 0,05$ và $p < 0,01$, về mức tương đương so với lô chứng cũng như so với thời điểm ban đầu ($p > 0,05$).

- Lô trị 2 (dùng Thanh can thang liều cao) có mức độ giảm huyết áp tâm trương nhiều hơn so lô tham chiếu và lô trị 1, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lô này ($p > 0,05$).

Bảng 3.7. Kết quả huyết áp trung bình của chuột đánh giá tác dụng của bài thuốc Thanh Can Thang ($n= 10$, Mean \pm SD)

Lô chuột	Huyết áp trung bình của chuột (mmHg) đánh giá tác dụng của bài thuốc Thanh Can Thang			
	Trước tiêm cortison acetat lần đầu (a)	Ngày thứ 21 (kể từ khi bắt đầu tiêm cortison acetat) (b)	24h sau tiêm cortison acetat lần cuối (c)	P_{so} với trước
Lô 1: lô chứng (1)	115,18 \pm 12,09	114,45 \pm 6,80	115,56 \pm 10,87	-
Lô 2: mô hình (2)	114,87 \pm 13,96	135,10 \pm 11,74	139,43 \pm 13,73	-
Lô 3: tham chiếu (3)	114,94 \pm 8,42	134,71 \pm 10,59	121,53 \pm 10,88	$P_{c-b} < 0,001$ $P_{c-a} < 0,05$
Lô 4: trị 1 (4)	115,32 \pm 6,61	134,40 \pm 8,56	123,09 \pm 7,66	$P_{c-b} < 0,001$ $P_{c-a} < 0,05$
Lô 5: trị 2 (5)	115,35 \pm 8,28	134,27 \pm 9,00	116,26 \pm 7,23	$P_{c-b} < 0,001$ $P_{c-a} > 0,05$
$P_{gi\ddot{u}ra}$ các lô	$> 0,05$	$P_{2,3,4,5-1} < 0,001$ $P_{3,4,5-2} > 0,05$ $P_{gi\ddot{u}ra}$ các lô 3,4,5 $> 0,05$	$P_{3,4,5-1} > 0,05$ $P_{1,5-2} < 0,001$ $P_{3,4-2} < 0,01$ $P_{gi\ddot{u}ra}$ các lô 3,4,5 $> 0,05$	-

Nhận xét:

- Ở các thời điểm trước khi uống thuốc (trước tiêm cortison acetat lần đầu và ngày thứ 21 kể từ khi bắt đầu tiêm cortison acetat), huyết áp trung bình của chuột ở các lô mô hình, lô tham chiếu, lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm sau 7 ngày uống thuốc (24h sau tiêm cortison acetat lần cuối), huyết áp trung bình của chuột ở lô tham chiếu (uống hydrochlorothiazid), lô trị 1 và lô trị 2 (uống Thanh Can Thang) thấp hơn so với ở lô mô hình cũng như so với tại thời điểm ngày 21 (ngay trước khi uống thuốc) với $p < 0,01$ và $p < 0,001$, về mức tương đương so với lô chứng ($p > 0,05$). Huyết áp trung bình ở lô tham chiếu và lô trị 1 sau 7 ngày uống thuốc vẫn còn cao hơn so với thời điểm ban đầu ($p < 0,05$), còn ở lô trị 2 (uống Thanh can thang liều cao) đã trở về tương đương ($p > 0,05$).

- Lô trị 2 (dùng Thanh can thang liều cao) có mức độ giảm huyết áp trung bình nhiều hơn so lô tham chiếu và lô trị 1, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lô này ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Kết quả nhịp tim của chuột đánh giá tác dụng của bài thuốc Thanh Can Thang ($n= 10$, Mean \pm SD)

Lô chuột	Nhịp tim của chuột (lần/phút) đánh giá tác dụng của bài thuốc Thanh Can Thang			
	Trước tiêm cortison acetat lần đầu (a)	Ngày thứ 21 (kể từ khi bắt đầu tiêm cortison acetat) (b)	24h sau tiêm cortison acetat lần cuối (c)	P_{so} với trước
Lô 1: lô chứng (1)	115,18 \pm 12,09	114,45 \pm 6,80	115,56 \pm 10,87	-
Lô 2: mô hình (2)	114,87 \pm 13,96	129,45 \pm 12,29	139,43 \pm 13,73	-
Lô 3: tham chiếu (3)	114,94 \pm 8,42	129,03 \pm 10,59	120,49 \pm 9,41	$P_{c-b} < 0,01$ $P_{c-a} > 0,05$
Lô 4: trị 1 (4)	115,23 \pm 6,84	128,74 \pm 8,17	119,98 \pm 8,38	$P_{c-b} < 0,01$ $P_{c-a} > 0,05$
Lô 5: trị 2 (5)	115,16 \pm 7,15	128,58 \pm 9,17	116,32 \pm 7,97	$P_{c-b} < 0,01$ $P_{c-a} > 0,05$
$P_{giữa}$ các lô	$> 0,05$	$P_{2,3,4,5-1} < 0,01$ $P_{3,4,5-2} > 0,05$ $P_{giữa}$ các lô 3,4,5 $> 0,05$	$P_{3,4,5-1} > 0,05$ $P_{1,3,4,5-2} < 0,01$ $P_{giữa}$ các lô 3,4,5 $> 0,05$	-

Nhận xét:

- So sánh giữa các lô tại cùng một thời điểm, cũng như so sánh trong từng lô giữa các thời điểm đo, nhịp tim của chuột không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Từ kết quả ở các bảng 3.5, 3.6, 3.7, và 3.8 cho thấy, bài thuốc Thanh can thang cho chuột uống liều 14,56 g/kg/ngày và 43,68 g/kg/ngày trong 7 ngày liên tục làm giảm huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình trên chuột gây tăng huyết áp do tiêm cortison acetat và uống dung dịch natri clorid 1%, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước uống thuốc cũng như so với lô mô hình chỉ uống nước cất ($p < 0,01$), và đưa huyết áp về mức tương đương so với ở lô chứng ($p > 0,05$). Lô dùng liều cao gây hạ huyết áp mạnh hơn nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê so với lô dùng liều thấp. Các tác dụng của Thanh can thang tương đương so với hydrochlorothiazid 25mg/kg/ngày. Thanh can thang không gây ảnh hưởng lên nhịp tim bình thường của chuột ($p > 0,05$).

3.3. Kết quả nghiên cứu tác dụng lợi tiểu

3.3.1. Ảnh hưởng của “Thanh can thang” lên số lượng nước tiểu

Kết quả được trình bày ở bảng 3.9, bảng 3.10

Bảng 3.9. Số lượng nước tiểu thải ra hàng giờ trong thời gian 5 giờ sau uống thuốc

Lô chuột	Thể tích nước tiểu (mL) (n = 8, $\bar{x} \pm SD$)				
	Giờ thứ nhất	Giờ thứ hai	Giờ thứ ba	Giờ thứ tư	Giờ thứ năm
Lô chứng (1)	0,48 ± 0,04	0,49 ± 0,05	0,36 ± 0,03	0,23 ± 0,02	0,25 ± 0,02
Tham chiếu (2)	1,37 ± 0,05	1,28 ± 0,14	0,52 ± 0,04	0,41 ± 0,08	0,24 ± 0,04
Trị 1 (3)	1,09 ± 0,15	0,97 ± 0,09	0,49 ± 0,06	0,46 ± 0,03	0,29 ± 0,03
Trị 2 (4)	1,25 ± 0,14	1,09 ± 0,13	0,51 ± 0,07	0,48 ± 0,05	0,30 ± 0,05
p	p ₋₁ < 0,001; p ₃₋₂ < 0,01; p ₄₋₂ < 0,05; p ₄₋₃ < 0,05		p ₋₁ < 0,001; p ₃₋₂ > 0,05; p ₄₋₂ > 0,05; p ₄₋₃ > 0,05		p ₂₋₁ > 0,05; p _{4,3-1,2} < 0,05

Nhận xét:

- Trong 4 giờ đầu, ở các lô dùng Thanh can thang cũng như lô dùng Furocemid đều có lượng nước tiểu nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng,

với $p < 0,001$. Trong giờ thứ 5, lượng nước tiểu ở 2 lô dùng Thanh can thang nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và lô dùng Furocemid ($p < 0,05$), còn lượng nước tiểu ở lô dùng Furocemid không nhiều hơn so với lô chứng ($p > 0,05$). Như vậy, Thanh can thang có tác dụng lợi niệu mạnh nhất ở 2 giờ đầu, 2 giờ tiếp sau vẫn còn tác dụng rõ ($p < 0,001$) và kéo dài đến giờ thứ năm vẫn còn tác dụng ($p < 0,05$). Tác dụng lợi niệu của Thanh can thang kéo dài 5 giờ, dài hơn so với Furocemid (4 giờ).

- Trong 2 giờ đầu, lượng nước tiểu ở lô dùng furocemid nhiều hơn so với ở 2 lô dùng Thanh can thang ($p < 0,01$ và $p < 0,05$), chứng tỏ ở 2 giờ đầu tác dụng lợi niệu của furocemid liều 13 mg/kg mạnh hơn so với Thanh can thang liều 14,56 g/kg và 43,68 g/kg. So sánh giữa 2 lô dùng Thanh can thang, trong 2 giờ đầu lượng nước tiểu ở lô dùng liều cao lớn hơn so với ở lô dùng liều thấp ($p < 0,05$), chứng tỏ thuốc có tác dụng tăng theo mức liều. Ở 2 giờ sau (giờ thứ ba và giờ thứ 4), lượng nước tiểu ở lô dùng Furocemid so với hai lô dùng thanh can thang là tương đương ($p > 0,05$). Lượng nước tiểu ở lô dùng Thanh can thang liều cao trong 2 giờ sau vẫn cao hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.10. Tổng số lượng nước tiểu thải ra trong 5 giờ sau uống thuốc

Lô chuột	Tổng số lượng nước tiểu (mL) (n = 8, $\bar{x} \pm SD$)	% tăng so với chứng
Lô chứng (1)	1,81 \pm 0,08	-
Tham chiếu (2)	3,83 \pm 0,14	111,38 %
Trị 1 (3)	3,31 \pm 0,25	82,60 %
Trị 2 (4)	3,63 \pm 0,19	100,70 %
p	$p_{-1} < 0,001$; $p_{3-2} < 0,01$; $p_{4-2} < 0,05$; $p_{4-3} < 0,05$	

Nhận xét:

- Tổng lượng nước tiểu ở các lô dùng Thanh can thang cũng như lô dùng Furocemid đều có nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng, với $p < 0,001$. Thanh can thang liều 14,56 g/kg và 43,68 g/kg, cũng như Furocemid liều 13 mg/kg có tác dụng lợi tiểu mạnh khi đánh giá trên chuột cống trắng.

- Tổng lượng nước tiểu ở lô dùng furocemid nhiều hơn so với ở 2 lô dùng Thanh can thang ($p < 0,01$ và $p < 0,05$), chứng tỏ furocemid liều 13 mg/kg có tác dụng lợi niệu mạnh hơn so với Thanh can thang liều 14,56 g/kg và 43,68 g/kg.

So sánh giữa 2 lô dùng Thanh can thang, lượng nước tiểu ở lô dùng liều cao lớn hơn so với ở lô dùng liều thấp ($p < 0,05$), chứng tỏ thuốc có tác dụng tăng theo mức liều.

Kết hợp với kết quả ở bảng 3.9 cho ta thấy dịch chiết bài thuốc Thanh can thang liều 14,56 g/kg và 43,68 g/kg có tác dụng làm tăng số lượng nước tiểu với tác dụng tăng theo mức liều, mức độ lợi niệu kém hơn nhưng thời gian tác dụng dài hơn so với Furocemid liều 13mg/kg.

3.3.2. Ảnh hưởng của “Thanh can thang” lên hàm lượng Na^+ và K^+ trong nước tiểu

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của “Thanh can thang” lên hàm lượng Na^+ và K^+ trong nước tiểu ($n = 8$, Mean \pm SD)

Lô chuột	Hàm lượng Na^+ (ppm)	Hàm lượng K^+ (ppm)
Lô chứng (1)	1554,89 \pm 218,25	2462,24 \pm 452,99
Tham chiếu (2)	4467,69 \pm 258,87	5316,68 \pm 209,51
Trị 1 (3)	4402,49 \pm 217,93	5191,81 \pm 323,00
Trị 2 (4)	4422,85 \pm 199,61	5279,15 \pm 183,48
p	$p_{-1} < 0,001$; $p_{3,4,2} > 0,05$; $p_{4,3} > 0,05$	

Nhận xét:

- So với lô chứng, hàm lượng Na^+ và K^+ trong nước tiểu ở các lô dùng thuốc tăng cao rõ rệt ($p < 0,001$). Thanh can thang liều 14,56 g/kg và 43,68 g/kg và Furocemid liều 13 mg/kg đều có tác dụng mạnh làm thải Na^+ và K^+ qua nước tiểu. Tác dụng thải Na^+ và K^+ có vai trò rất quan trọng trong cơ chế làm hạ huyết áp của thuốc.

- So sánh hàm lượng Na^+ và K^+ trong nước tiểu ở hai lô dùng Thanh can thang với lô dùng Furocemid, cũng như so sánh giữa 2 lô dùng Thanh can thang, không thấy có sự khác biệt ($p > 0,05$). Như vậy, với cùng một thể tích nước tiểu thải ra thì lượng Na^+ và K^+ thải ra qua nước tiểu ở các lô này là như nhau. Sự khác nhau là ở số lượng nước tiểu thải ra (xem bảng 1 và bảng 2), nên nếu tính tổng lượng thì ở lô nào chuột càng thải nhiều nước tiểu sẽ càng thải nhiều Na^+ và K^+ .

3.3.3. Ảnh hưởng của “Thanh can thang” lên pH và tỷ trọng nước tiểu

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của “Thanh can thang” lên pH và tỷ trọng nước tiểu ($n = 8$, Mean \pm SD)

Lô chuột	pH	Tỷ trọng
Lô chứng	6,22 \pm 0,80	10,034 \pm 0,384
Tham chiếu	6,12 \pm 0,21	10,097 \pm 0,349
Trị 1	6,36 \pm 0,85	10,095 \pm 0,704
Trị 2	6,57 \pm 0,76	10,098 \pm 0,532
p	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

- Độ pH nước tiểu và tỷ trọng nước tiểu ở các lô không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thanh can thang liều 14,56 g/kg và 43,68 g/kg, cũng như Furocemid liều 13 mg/kg dùng một lần trên chuột cống trắng không thấy làm thay đổi pH cũng như tỷ trọng nước tiểu.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Về mô hình gây tăng huyết áp trên chuột cống

Tăng huyết áp là một trong những bệnh lý phổ biến ở các nước phát triển, có xu hướng ngày càng tăng và là một vấn đề lớn với sức khỏe cộng đồng. Để nghiên cứu tác dụng của các thuốc trong điều trị tăng huyết áp, có nhiều mô hình gây tăng huyết áp như tăng huyết áp liên quan đến thận và mạch máu, tăng huyết áp do chế độ ăn, tăng huyết áp do nội tiết, tăng huyết áp do thần kinh, tăng huyết áp do tâm lý, tăng huyết áp do di truyền và các mô hình khác [6]. Với thuốc nghiên cứu có tác dụng lợi niệu, các mô hình phù hợp có thể sử dụng để đánh giá tác dụng làm giảm huyết áp là: mô hình gây tăng huyết áp do chế độ ăn nhiều muối, mô hình gây tăng huyết áp do kẹp động mạch thận của Goldblatt, mô hình gây tăng huyết áp do nội tiết.

Mô hình phẫu thuật kẹp động mạch thận phải phẫu thuật phức tạp, tính ổn định của mô hình phụ thuộc vào trình độ phẫu thuật của người nghiên cứu. Mô hình gây tăng huyết áp do chế độ ăn nhiều muối được triển khai bằng cách thay nước uống hàng ngày bằng nước uống chứa 1% - 2% NaCl. Huyết áp chuột trong mô hình này sẽ tăng trong vòng 9 – 12 tháng [57]. Do thời gian thực nghiệm rất dài nên ít được lựa chọn.

Mô hình gây tăng huyết áp do nội tiết, dùng corticoid gây giữ muối và nước. Các corticoid thường được sử dụng để gây tăng huyết áp trên chuột cống thực nghiệm là cortison acetat và deoxy corticosteron acetat (DOCA). Abbie I. Knowlton và cộng sự tiến hành đánh giá tác dụng gây tăng huyết áp trên chuột của cortison acetat liều 2,5 mg/ngày trên nền chế độ ăn với hàm lượng muối cao ở chuột cống trắng [43]. Theo kết quả của tác giả Abbie

I. Knowlton và cộng sự, sau khi tiêm cortison acetat 2,5 mg/kg hàng ngày cho những chuột ăn chế độ ăn có bổ sung NaCl, huyết áp tăng nhanh trong khoảng thời gian 3 tuần. Ngoài ra, nghiên cứu cũng chỉ ra rằng cortison acetat không làm tổn thương mô thận và không làm thay đổi nồng độ các chất điện giải trong huyết thanh. Nhiều nghiên cứu của các tác giả trong nước áp dụng mô hình này trong nghiên cứu cho thấy phương pháp tiến hành đơn giản, có tính ổn định và phù hợp để đánh giá tác dụng hạ huyết áp của các chế phẩm nghiên cứu. Do vậy, đây là mô hình phù hợp được lựa chọn cho nghiên cứu.

Động vật sử dụng cho nghiên cứu hiện nay chủ yếu thực hiện trên chuột cống, ngoài ra có thể thực hiện trên chuột nhắt, chó, mèo, thỏ, khỉ, lợn [54]. Chuột được sử dụng nhiều trong nghiên cứu do chi phí mua chuột rẻ hơn, dễ tìm nguồn cung cấp chuột nghiên cứu đạt chuẩn, việc chăn nuôi, chăm sóc chuột nhẹ nhàng hơn so với các loài động vật lớn. Ngoài ra, khi nghiên cứu trên chuột, chi phí dành cho thuốc gây tăng huyết áp và lượng hóa chất, mẫu thử đều cần ít hơn. Với điều kiện trang thiết bị hiện có cho phép đo huyết áp trên chuột công thuận tiện, chính xác, nhóm nghiên cứu quyết định sử dụng chuột cống trắng để làm đối tượng nghiên cứu thực nghiệm.

Trong nghiên cứu đánh giá tác dụng hạ huyết áp của thuốc thử, kỹ thuật đo huyết áp đóng vai trò quan trọng. Có 2 phương pháp để đo huyết áp của động vật thực nghiệm: đo huyết áp trực tiếp và đo huyết áp gián tiếp. Để đo huyết áp, cần đặt catheter vào động mạch cảnh hoặc động mạch đùi của động vật, việc can thiệp như vậy có thể gây ảnh hưởng đến động vật, hiện chỉ tiến hành khi nghiên cứu đồng thời các tác dụng trên tim (như đánh giá trên mô hình gây thiếu máu cơ tim, gây suy tim).

Với mục tiêu nghiên cứu tác dụng lên huyết áp, hiện nay thường sử dụng phương pháp đo huyết áp gián tiếp bằng cách sử dụng một vòng bít hơi ở đuôi chuột. Phương pháp này có cơ chế đo huyết áp tương tự như đo huyết áp ở tay

người. Với hệ thống đo huyết áp đuôi chuột không xâm lấn của hãng ADInstrument (New Zealand), kỹ thuật đo được tiến hành thuận tiện với độ chính xác cao. Trước khi đo cần làm ấm đuôi chuột. Trong nghiên cứu này, chúng tôi làm ấm đuôi chuột bằng buồng làm ấm động vật thực nghiệm của hãng Ugo – Basile (Italy).

Kết quả nghiên cứu cho thấy, sau 21 ngày gây tăng huyết áp bằng cortison acetat 2,5 mg/kg và uống nước muối 1%, huyết áp tối đa, huyết áp tối thiểu và huyết áp trung bình của lô mô hình tăng có nghĩa thống kê so với lô chứng cũng như so với thời điểm ban đầu ($p < 0,01$ và $p < 0,001$). Tiếp tục tiêm cortison acetat 2,5 mg/kg và uống nước muối 1% trong 7 ngày tiếp theo, huyết áp tối đa, huyết áp tối thiểu và huyết áp trung bình tiếp tục tăng, tuy nhiên mức độ tăng ít hơn. So sánh giữa thời điểm đo sau 28 ngày tiêm cortison acetat 2,5 mg/kg và uống nước muối 1% với thời điểm đo ngày thứ 21, huyết áp tối đa, huyết áp tối thiểu và huyết áp trung bình tiếp tục tăng nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Mô hình nghiên cứu không thấy gây ảnh hưởng lên nhịp tim của chuột. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của các tác giả trước đây [63] [64] [65].

Tại bệnh viện 103 thực hiện nghiên cứu đánh giá hiệu quả hạ HA của thuốc HA-02 trên mô hình chuột gây tăng HA năm 2015. Tiến hành với mô hình thực nghiệm trên 68 con chuột nhắt trắng dòng swiss chia làm 2 lô gồm lô chứng và lô gây tăng huyết áp bằng cách uống nước Nacl 2% thay cho nước thông thường; tiêm bắp thuốc K-cort với liều 50mg/kg/lần x 2 lần/tuần. Sau 8 tuần, tiến hành cân đo trọng lượng và đo HA ở 2 nhóm bằng phương pháp đo gián tiếp ở đuôi chuột thông qua đầu đo áp lực của hệ thống Powerlab: trước khi đo, chuột bị bỏ đói trong 18 giờ, gây mê bằng Nembuthai 50mg/kg; cố định đuôi chuột trong sensor nhận cảm áp lực. Chuột được chẩn đoán tăng huyết áp khi $HATT \geq 140\text{mmHg}$ và/ hoặc $HATTr \geq 90\text{mmg}$. Kết

quả, sau 8 tuần thực hiện mô hình THA, chuột ở nhóm mô hình có biểu hiện tăng HA rõ rệt so với nhóm chứng với HATT trung bình đạt trên 149 mmHg [66]. Mô hình nghiên cứu đạt được mục tiêu yêu cầu của nghiên cứu, kết quả thu được giống với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

4.2. Bàn luận về tác dụng điều trị tăng huyết áp

Tăng huyết áp là bệnh mạn tính nên cần theo dõi đều, điều trị đúng và đủ hàng ngày, điều trị lâu dài. Mục tiêu điều trị là đạt “huyết áp mục tiêu” và giảm tối đa “nguy cơ tim mạch”, kết hợp sử dụng thuốc với chế độ sinh hoạt hợp lý và điều trị các yếu tố nguy cơ và bệnh mắc kèm (nếu có). “Huyết áp mục tiêu” cần đạt là <140/90 mmHg và thấp hơn nữa nếu người bệnh vẫn dung nạp được. Nếu nguy cơ tim mạch từ cao đến rất cao thì huyết áp mục tiêu cần đạt là < 130/80 mmHg.

Khi điều trị đã đạt huyết áp mục tiêu, cần tiếp tục duy trì phác đồ điều trị lâu dài kèm theo việc theo dõi chặt chẽ, định kỳ để điều chỉnh kịp thời. Điều trị cần hết sức tích cực ở bệnh nhân đã có tổn thương cơ quan đích. Không nên hạ huyết áp quá nhanh để tránh biến chứng thiếu máu ở các cơ quan đích, trừ tình huống cấp cứu.

Kiểm soát tốt huyết áp là biện pháp duy nhất để phòng ngừa các biến chứng của nó. Để kiểm soát huyết áp, bệnh nhân phải sử dụng thuốc hàng ngày và suốt đời. Việc chọn lựa loại thuốc thích hợp cho từng người bệnh là điều rất quan trọng, góp phần quyết định cho sự thành công của việc điều trị bệnh tăng huyết áp. Nhiều nhóm thuốc tân dược với các dạng hoạt chất đơn độc hoặc phối hợp có tác dụng tốt trong điều trị tăng huyết áp như nhóm ức chế men chuyển, nhóm chặn receptor AT1 của angiotensin II, nhóm lợi tiểu, nhóm chặn kênh Ca^{2+} , nhóm giãn mạch trực tiếp... Tuy nhiên, sự kháng thuốc cũng như các tác dụng phụ do thuốc gây ra khi dùng kéo dài làm giảm hiệu quả điều trị, từ đó gây ra các tai biến của tăng huyết áp. Các thuốc có nguồn

gốc từ thảo dược đang được quan tâm nghiên cứu nhằm hỗ trợ cho việc kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân nhờ tác dụng có thể điều chỉnh huyết áp về mức an toàn trong thời gian dài mà ít gây tác dụng không mong muốn.

Tác dụng hạ huyết áp của bài thuốc Thanh can thang được đánh giá trên chuột cống trắng tiêm cortison acetat 2,5 mg/kg và uống nước muối NaCl 1% để gây tăng huyết áp. Sau 3 tuần, huyết áp của chuột tăng lên mức ổn định (sau đó huyết áp tiếp tục tăng nhưng chỉ tăng ít không khác biệt so với thời điểm sau 3 tuần). Vì vậy, nghiên cứu lựa chọn thời điểm sau 3 tuần là thời điểm bắt đầu cho chuột uống thuốc. Sau 7 ngày cho chuột uống bài thuốc Thanh can thang, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình của chuột đều giảm so với lô mô hình cũng như so với trước uống thuốc ($p < 0,01$). Mức huyết áp ở các lô dùng Thanh can thang trở về mức tương đương so với lô chứng không gây tăng huyết áp ($p > 0,05$). Khi so sánh tự chứng (trong cùng lô chuột), huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương của 2 lô dùng bài thuốc Thanh can thang đều về mức tương đương so với ban đầu khi chưa gây tăng huyết áp. Ở mức liều cao (43,68 g/kg/ngày), huyết áp của chuột giảm tốt hơn so với ở mức liều thấp (14,56 g/kg/ngày), tuy nhiên sự khác biệt này chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này cho thấy ở mức liều 14,56 g/kg/ngày, bài thuốc Thanh can thang đã thể hiện tác dụng hạ huyết áp tốt. Đồng thời kết quả này cũng cho thấy việc sử dụng bài thuốc Thanh can thang khá an toàn, với mức liều cao (gấp 3 lần mức liều thấp) nhưng không gây tụt huyết áp mà chỉ đưa huyết áp về mức sinh lý.

Tác dụng hạ huyết áp của bài thuốc Thanh can thang là kết quả của 10 vị thuốc được phối hợp với nhau dựa trên cơ sở lý luận của y học cổ truyền trong điều trị chứng huyết vũng. Đã có những nghiên cứu công bố về tác dụng làm hạ huyết áp của các vị thuốc trong bài thuốc Thanh can thang. David D. Kima và cộng sự (2008) đã báo cáo tác dụng hạ huyết áp của Câu đằng (*Ramulus cum Uncis Uncariae*) trên chuột Hamster gây tăng huyết áp

[67]. Fujiko SANAE và cộng sự (2001) báo cáo tác dụng hạ huyết áp của Hoàng cầm (*Radix Scutellariae*) trên chuột cống trắng gây tăng huyết áp bằng Theophylline [62]. Dai M và cộng sự (2001) trong tạp chí dược liệu Trung Quốc (Zong Yao Cai) báo cáo về tác dụng hạ áp của Cúc hoa (*Flos Chrysanthemi*) [68]. Dịch chiết của quả táo tàu (đại táo) cũng được chứng minh có tác dụng hạ huyết áp trên chuột cống trắng gây tăng huyết áp bởi L-NAME [69]. Ngoài ra, nhiều vị thuốc trong bài thuốc Thanh can thang có tác dụng lợi niệu như Hoàng cầm, Ngưu tất, Trạch tả [53] [70] là một trong những cơ chế gây ra tác dụng hạ áp của bài thuốc. Ngoài cơ chế hạ huyết áp do lợi niệu thải muối và thải nước, các cơ chế gây hạ huyết áp khác của bài thuốc Thanh can than cần được nghiên cứu thêm.

Tại bệnh viện 103 thực hiện nghiên cứu đánh giá hiệu quả hạ HA của thuốc HA-02 trên mô hình chuột gây tăng HA năm 2015 [66]. Tiến hành với mô hình thực nghiệm trên 68 con chuột nhắt trắng dòng swiss chia làm 2 lô gồm lô chứng và lô gây tăng huyết áp bằng cách uống nước Nacl 2% thay cho nước thông thường; tiêm bắp thuốc K-cort với liều 50mg/kg/lần x 2 lần/tuần. Kết quả nghiên cứu chỉ ra thuốc HA-02 với liều 54g/kg/ngày cho chuột uống liên tục trong 30 ngày có tác dụng hạ huyết trên mô hình chuột gây tăng HA đạt 62,7% tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của tác giả Ngô Quế Dương (2012) về tác dụng của bài thuốc "Thanh can thang" trên bệnh nhân được chẩn đoán là tăng huyết áp nguyên phát và đánh giá trên 2 nhóm chứng và nghiên cứu đồng thời nghiên cứu thực nghiệm trên Chuột nhắt trắng chủng Swiss để đánh giá mức độ độc tính cấp [71]. Kết quả cho thấy rằng các chuột uống "Thanh can thang" liều từ 260gr/kg trở xuống (tương ứng gấp khoảng 125 lần liều dùng trên lâm sàng) không có biểu hiện độc tính cấp. Trên bệnh nhân mức độ hạ của HATT, HATTr và HATB diễn ra từ từ trong suốt quá trình điều trị nhưng không có

bệnh nhân nào hạ HA dưới mức bình thường. Mức độ hạ của HATT (nhóm nghiên cứu giảm 11,07%, nhóm chứng giảm 10,93%) và HATTr (nhóm nghiên cứu giảm 10,66%, nhóm chứng giảm 10,31%) là tương đương nhau. Hiệu quả hạ huyết áp ở cả 2 nhóm nghiên cứu và nhóm chứng diễn ra dần dần, ổn định theo thời gian điều trị. Kết quả này không có sự khác biệt với nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù có sự khác biệt về đối tượng nghiên cứu nhưng trên lâm sàng cho thấy hiệu quả rõ rệt và tác dụng hạ áp ở giai đoạn sớm và mức độ nhẹ của bài thuốc "Thanh can thang".

Bài thuốc có tác dụng rất tốt trên lâm sàng ở giai đoạn 1 và 2, sở dĩ có tác dụng vượt trội như vậy vì tính an toàn cho người bệnh. Thuốc Đông y thường thì đa tác dụng và có nhiều đích trong quá trình điều trị, không chỉ giảm huyết áp mà còn cải thiện được vừa xơ động mạch. Khi sử dụng, huyết áp người bệnh ổn định, không bị tụt quá và tác dụng phụ rất ít. Trong khi đó, điều trị tăng huyết áp bằng thuốc Tây y ở giai đoạn 1 và 2 thì người bệnh dễ cảm thấy mệt mỏi vì huyết áp dao động nhiều trong quá trình sử dụng thuốc. Tình trạng kháng thuốc và tác dụng phụ xảy ra nhiều trong quá trình điều trị.

4.3. Bàn luận về tác dụng lợi tiểu

Một trong những cơ chế gây ra tác dụng hạ huyết áp chính là tác dụng lợi tiểu làm thải muối và thải nước. Nghiên cứu đánh giá tác dụng lợi niệu của bài thuốc Thanh can thang trên chuột cống trắng, sử dụng chuồng đo chuyển hóa để đánh giá chính xác lượng nước tiểu thải ra sau mỗi giờ. Thuốc tham chiếu Furocemid là thuốc lợi tiểu thải muối có tác dụng nhanh, mạnh.

"Thanh can thang" là bài thuốc chiết từ các thảo dược, kết quả nghiên cứu cho thấy chế phẩm có tác dụng lợi tiểu yếu hơn, tác dụng chậm hơn nhưng kéo dài hơn. Đây là kiểu tác dụng lợi tiểu nói chung của các thảo dược. Tác dụng lợi niệu của bài thuốc "Thanh can thang" được cho là do tác dụng lợi tiểu của các vị thuốc trong bài thuốc như Hoàng cầm, Ngưu tất, Trạch tả

[53] [69]. Tác dụng lợi tiểu của các vị thuốc này đều tác dụng theo kiểu làm tăng thải muối và thải nước, phù hợp với tác dụng lợi tiểu chung của cả bài thuốc. Tuy nhiên, với một bài thuốc đông y, đó là tác dụng tổng hợp của cả bài thuốc với các vị dược liệu được phối kết hợp với nhau hợp lý theo lý luận của y học cổ truyền nhằm điều trị tăng huyết áp.

Số lượng nước tiểu thải ra trong 4 giờ đầu ở các lô dùng Thanh can thang cũng như lô dùng Furocemid đều có lượng nước tiểu nhiều hơn, tuy nhiên trong giờ thứ 5 lượng nước tiểu ở 2 lô dùng Thanh can thang nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và lô dùng Furocemid. Từ đó có thể thấy rằng "Thanh can thang" có tác dụng lợi niệu mạnh nhất ở 2 giờ đầu, 2 giờ tiếp sau vẫn còn tác dụng rõ và kéo dài đến giờ thứ 5 vẫn còn tác dụng; thêm vào đó tác dụng lợi niệu của Thanh can thang kéo dài 5 giờ, dài hơn so với Furocemid. Ở 2 giờ đầu tác dụng lợi niệu của furocemid liều 13 mg/kg mạnh hơn so với Thanh can thang liều 14,56 g/kg và 43,68 g/kg. So sánh giữa 2 lô dùng Thanh can thang, trong 2 giờ đầu lượng nước tiểu ở lô dùng liều cao lớn hơn so với ở lô dùng liều thấp ($p < 0,05$), chứng tỏ thuốc có tác dụng tăng theo mức liều. Ở 2 giờ sau (giờ thứ ba và giờ thứ 4), lượng nước tiểu ở lô dùng Furocemid so với hai lô dùng thanh can thang là tương đương ($p > 0,05$). Lượng nước tiểu ở lô dùng Thanh can thang liều cao trong 2 giờ sau vẫn cao hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bài thuốc "Thanh can thang" có tác dụng thải Na^+ và K^+ trên lâm sàng. Kết quả nghiên cứu chỉ ra hàm lượng Na^+ và K^+ trong nước tiểu ở các lô dùng thuốc tăng cao rõ rệt ($p < 0,001$). Thanh can thang liều 14,56 g/kg và 43,68 g/kg và Furocemid liều 13 mg/kg đều có tác dụng mạnh làm thải Na^+ và K^+ qua nước tiểu và tổng lượng nước tiểu ở lô nào chuột càng thải nhiều thì sẽ càng thải nhiều Na^+ và K^+ . Trong điều kiện bình thường các hormon và thận cùng phối hợp để giữ cân bằng natri thông qua thải trừ và hấp thu natri từ chế độ ăn và tái hấp thu ở thận. Khi lượng natri đưa vào cơ thể vượt khả năng đào thải

là nguyên nhân làm tăng thể tích tiền tải của tuần hoàn, dẫn đến tăng cung lượng tim. Ion natri ứ đọng nhiều trong các sợi cơ trơn thành các tiểu động mạch và làm tăng tính thấm của calci qua màng các tế bào, gây co mạch và làm tăng sức cản ngoại vi gây THA.

Trong điều trị, nhiều trường hợp thầy thuốc phải dùng thuốc lợi tiểu để giải quyết tình trạng quá tải nước và muối hoặc làm giảm muối như trong điều trị tăng huyết áp. Hoạt động lợi tiểu xảy ra theo hai cơ chế bao gồm tăng ròng về khối lượng nước tiểu và tăng bài tiết các chất điện giải trong nước tiểu; quá trình tạo và bài xuất nước tiểu của thận được thực hiện thông qua 3 cơ chế chính: lọc mọc ở cầu thận, tái hấp thu và bài tiết các chất ở ống thận. Trong quá trình hình thành nước tiểu lưu lượng lọc cầu thận là 130 ml/phút nhưng lượng nước tiểu chỉ bài xuất là 1 ml/phút. Như vậy có khoảng 99% nước tiểu lọc qua cầu thận được tái hấp thu trở lại, cho nên muốn có tác dụng lợi tiểu nhanh không phải là tăng sức lọc cầu thận mà cần ức chế tái hấp thu nước và điện giải từ hầu hết các vị trí của ống thận vào máu. Hầu hết các thuốc lợi tiểu hiện nay làm tăng khối lượng nước tiểu chủ yếu bằng cách tăng thải trừ Na^+ và nước ở dịch ngoại bào gây lợi tiểu. Trong đó, các thuốc lợi tiểu thiazid gây ức chế hệ đồng vận chuyển Na^+/Cl^- ở đoạn pha loãng của ống lượn xa, các thuốc lợi tiểu quai như furosemid lại phong tỏa cơ chế đồng vận chuyển ở nhánh lên quai Henle làm tăng thải trừ Na^+ , K^+ , Cl^- kéo theo nước nên có tác dụng lợi tiểu [32]. Nhóm thiazid được chọn dùng đầu tiên để điều trị tăng huyết áp nhẹ, thuốc làm giảm nồng độ Na^+ thành mạch, làm giảm nhạy cảm của thành mạch với catecholamin, do đó làm giảm sức cản của hệ tuần hoàn.

Kết quả nghiên cứu của tác giả Wubshet và cộng sự năm 2014, thực hiện nghiên cứu tác dụng lợi tiểu bằng lá cây *Ajuga remota* B, một phương thuốc của người Ethiopia. Nghiên cứu thực hiện trên chuột, kết quả nghiên cứu cho thấy chiết xuất metanol 80% có tác dụng lợi tiểu đáng kể ($p < 0,01$). Khi bài

tiết chất điện giải, liều lớn hơn ở cả hai chất chiết xuất đều làm tăng Na^+ . Kết quả này tương đương với nghiên cứu của chúng tôi [76].

Vì vậy, tác dụng thải Na^+ và K^+ có vai trò rất quan trọng trong cơ chế làm hạ huyết áp của thuốc.

Như vậy dựa vào kết quả nghiên cứu thu thập được từ thể tích nước tiểu thải ra có thể nhận xét sơ bộ về bài thuốc Thanh can thang liều 14,56g/kg có tác dụng lợi tiểu và một trong số những lý do khiến bài thuốc Thanh can thang có tác dụng lợi tiểu là do dược liệu có khả năng làm tăng thải Na^+ . Do đó mức liều 14,56g/kg được lựa chọn để áp dụng cho nghiên cứu tiếp theo trên chuột thực nghiệm.

KẾT LUẬN

Từ các kết quả thử nghiệm tác dụng trên thực nghiệm, chúng tôi kết luận:

1. Về tác dụng điều trị tăng huyết áp của bài thuốc Thanh can thang

Bài thuốc Thanh can thang cho chuột uống liều 14,56 g/kg/ngày và 43,68 g/kg/ngày trong 7 ngày liên tục làm giảm huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình trên chuột gây tăng huyết áp do tiêm cortison acetat và uống dung dịch natri clorid 1%, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước uống thuốc cũng như so với lô mô hình chỉ uống nước cất ($p < 0,01$), và đưa huyết áp về mức tương đương so với ở lô chứng ($p > 0,05$).

Lô dùng liều cao gây hạ huyết áp mạnh hơn nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê so với lô dùng liều thấp. Các tác dụng của Thanh can thang tương đương so với hydrochlorothiazid 25mg/kg/ngày. Thanh can thang không gây ảnh hưởng lên nhịp tim bình thường của chuột ($p > 0,05$).

2. Về tác dụng lợi tiểu của bài thuốc Thanh can thang

Dịch chiết bài thuốc Thanh can thang liều 14,56 g/kg và 43,68 g/kg dùng một lần trên chuột cống trắng có tác dụng làm tăng số lượng nước tiểu và tăng đào thải Na^+ và K^+ ($p < 0,001$ so với chứng), không ảnh hưởng đến pH và tỷ trọng nước tiểu. Tác dụng lợi tiểu của bài thuốc tăng theo mức liều, mức độ lợi tiểu kém hơn nhưng thời gian tác dụng dài hơn so với Furocemid liều 13mg/kg.

KIẾN NGHỊ

1. Tiếp tục đánh giá sâu hơn về tác dụng và cơ chế tác dụng hạ huyết áp của bài thuốc Thanh can thang.
2. Tiến hành nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả của bài thuốc Thanh can thang trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Whelton PK (2004). *Epidemiology and the Prevention of Hypertension. J Hypertens*, 636–42.
2. Kearney PM et al (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 365(9455), 217–23.
3. Nguyễn Lâm Việt, Đỗ Doãn Lợi, Phạm Thái Sơn và CS (2008). *Áp dụng một số giải pháp can thiệp thích hợp để phòng, chữa bệnh tăng huyết áp ở cộng đồng*, Đề tài nghiên cứu khoa học cấp Bộ.
4. Hội tim mạch học Việt Nam (2008). *Khuyến cáo 2008 về chẩn đoán và điều trị Tăng huyết áp ở người lớn (Trong khuôn khổ khuyến cáo 2008 về các bệnh lý tim mạch và chuyển hoá)*, NXB Y học.
5. Nguyễn Huy Dung (2010). *22 bài giảng chọn lọc Nội khoa Tim mạch*, Nhà xuất bản Y học.
6. Phạm Tử Dương (2007). *Bệnh tăng huyết áp*, Nhà xuất bản Y học.
7. Vũ Đình Hải (2002). *Tăng huyết áp, lời khuyên người bệnh*, NXB Y học, Hà Nội.
8. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee (1999). Guideline for Management of Hypertension. *J Hypertens*, 17(2), 151–185.
9. WHO/ISH (2003). Statement on management of Hypertension. *J Hypertens*, 21(11), 1983–1992.
10. US Department of Heart and Human Services (2003). National Heart, Lung and Blood Institute.
11. Aram V. Chobanian., George L. Bakris., Henry R. Black., et al (2003). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA*, 289(19), 2560–2571.

12. Huỳnh Văn Minh và CS (2018). *Khuyến cáo của Hội Tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán, điều trị, dự phòng tăng huyết áp ở người lớn*, Nhà xuất bản Y học.
13. Bộ Y tế (2010). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp* (Ban hành kèm theo Quyết định số 3192/QĐ-BYT ngày 31 tháng 08 năm 2010).
14. Bộ Y tế (2017). *Dược điển Việt Nam V*.
15. Bộ Y Tế (2018). *Dược thư Quốc Gia*, NXB Y học.
16. Trường Đại học Y Hà Nội - Khoa Y học cổ truyền (2006). *Chuyên đề nội khoa y học cổ truyền*, NXB Y học.
17. National Institutes of Health (2012). Who is at risk for high blood pressure. <www.nhlbi.nih.gov>, accessed: 15/02/2020.
18. Mattes, RD, Donnelly, D (1991). Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr*, 10(4), 383–393.
19. Nguyễn Văn Hoàng, Đặng Vạn Phước, Nguyễn Đỗ Nguyên (2010). *Tần suất, nhận biết, điều trị và kiểm soát tăng huyết áp ở người cao tuổi tại tỉnh Long An*. Chuyên Đề Tim Mạch Học.
20. Department of Economic and Social Affairs (2012). *Population ageing and development 2012*, United nations.
21. Phạm Gia Khải, Nguyễn Lâm Việt, Phạm Thái Sơn, Nguyễn Ngọc Quang và CS (2003). Tần suất tăng huyết áp và các yếu tố nguy cơ ở các tỉnh phía Bắc Việt Nam 2001 - 2002. *Tạp Chí Tim Mạch Học Việt Nam*, 33, 9–34.
22. Jo I, Ahn Y, Lee J, Shin KR, Lee HK, Shin C (2001). Prevalence, awareness, treatment, control and risk factors of hypertension in Korea: the Ansan study. *J Hypertens*, 19(9), 1523–32.
23. Nguyễn Kim Lương, Thái Hồng Quang (1997). Kết quả bước đầu nghiên cứu rối loạn chuyển hoá Lipid ở 3 nhóm bệnh nhân đái tháo đường, tăng huyết áp và đái tháo đường có tăng huyết áp. *Tạp Chí Học Thực Hành*, 3, 5–53.

24. Yeon Hwan Park, Misoon Song, Be-long Cho, Jae-young Lim, Wook Song, Seon-ho Kim (2011). The effects of an intergrated health education and exercise program in community-dwelling older adults with hypertension: A randomized controlled trial. *Patient Educ Couns*, 82, 133–137.
25. Lý Ngọc Kính, Hoàng Mai Anh, Lê Thị Thu, Nguyễn Hoài An và CS (2004). *Các bệnh liên quan tới thuốc lá và cách phòng ngừa*, Nhà xuất bản y học.
26. Bộ Y tế (2006). *Tài liệu hướng dẫn đào tạo cán bộ chăm sóc sức khỏe ban đầu về phòng chống một số bệnh không lây nhiễm*, Nhà xuất bản Y học.
27. WHO (2011). *Global status report on noncommunicable diseases 2010*.
28. Robert D., Gandasentana., Rina K., Kusumarata (2011). Physical acvity reduced hypertension in the elderly and cost-effective. *Universa Med*, 30(3), 173–181.
29. Egan BM, Zhao Y, Axon RN (2010). US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*, 303, 2043–2050.
30. Nguyễn Thị Kim Chúc, Nguyễn Hoàng Long (2010). Mô hình tử vong ở Việt Nam: kết quả từ nghiên cứu điều tra nguyên nhân tử vong bằng phương pháp phỏng vấn. *Tạp Chí Nghiên Cứu Y Học*, 70(5), 56–61.
31. Bộ môn Dược lâm sàng - Đại học Dược Hà Nội (2001). *Dược lâm sàng và điều trị*, NXB Y học.
32. Bộ Y tế (2007). *Dược lý học*, tập 2, NXB Y học, Hà Nội.
33. Marie Chisholm-Burns, Terry Schwinghammer, Barbara Wells, Patrick Malone, Joseph DiPiro (2013), *Pharmacotherapy Principles and Practice*, Third Edition, *The McGraw-Hill Companies*.

34. Đào Hữu Chung, Ngô Ngọc Minh Th (1996). *Vấn đề tăng huyết áp ở trẻ em tại bệnh viện nhi đồng I*, Tóm tắt các báo cáo khoa học tại đại hội tim mạch quốc gia lần thứ VI thành phố Hồ Chí Minh.
35. Đặng Văn Chung (1987). *Bệnh tăng huyết áp*.
36. Phó Đức Nhuận (1990). Cao huyết áp do thai nghén. *Tạp Chí Học Thực Hành*, 4, 10–14.
37. Le Huy Lieu (2009). Panorama of Diabetes Meelitus in Viet Nam in the recent year. *J Asia Fed Endocr Soc*, 2(17), 34–43.
38. Nguyễn Phú Kháng (1996). *Lâm sàng tim mạch*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
39. Huỳnh Văn Minh (2018). *Khuyến cáo 2018 của Hội Tim mạch học Việt Nam: Chẩn đoán, điều trị tăng huyết áp ở người lớn*.
40. Mancial, et al (2013). ESC/ESH guideline for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 33, 2159–2219.
41. Joseph T. D, Robert L. T, Gary Y, Barbara W, L. Michael Posey (2014), *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach 9th. Section 1. Chapter 3. Hypertension, McGraw-Hill Medical Publishing Division*.
42. Rosendorff C., Lackland D. T. et al (AHA/ACC/ASH Scientific Statement) (2015). Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension*, 65(6), 1372–407.
43. WHO (2013). Chronic diseases and health promotion. STEPwise approach to chronic disease risk factor surveillance (STEPS). <[http://www.who.int /chp/steps /riskfactor/en/index.html](http://www.who.int/chp/steps/riskfactor/en/index.html)>, accessed: 02/10/2020.
44. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Mensah GA (2003). Serum total cholesterol concentrations and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia among US adults. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2000. *Circ* 2003, 107(17), 2185–2189.

45. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al (2000). Revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circ* 2000, 102(18), 2284–2299.
46. Bộ Y tế (2012). *Chương trình mục tiêu quốc gia y tế phòng chống tăng huyết áp giai đoạn 2012 - 2015*.
47. Trường Đại học Y Hà Nội - Các bộ môn Nội (2004). *Bài giảng Bệnh học nội khoa*, Tập II, NXB Y học.
48. Nguyễn Thiên Quyển, Đào Trọng Cường (2013). *Chẩn đoán phân biệt chứng trạng trong Đông y*, NXB văn hoá dân tộc.
49. Nguyễn Bá Tĩnh (2007). *Tuệ Tĩnh toàn tập*, NXB Y học.
50. Trương Cảnh Nhạc. *Cảnh Nhạc toàn Thư*. Huyền Vận (2006). NXB Khoa học kĩ thuật Sơn Tây.
51. Lê Hữu Trác (2017). *Hải thượng Y tông tâm lĩnh*, NXB Y học.
52. Nguyễn Xuân Hương (2013). *Bệnh chứng đông y phương pháp chẩn đoán và cách điều trị*, NXB Y học.
53. Đỗ Tất Lợi (2019). *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB Hồng Đức, Hà Nội.
54. Badyal D.K., Dadhich A.P., Lata H. (2003). Animal models of hypertension and effect of drugs. *Indian J Pharmacol*, 35(6), 349–362.
55. Ganong W.F (2012). Review of medical physiology, 24th ed. *McGraw-Hill Educ*, 521–533.
56. Guyton A. C., Hall J. E. (2015). *Textbook of Medical Physiology*, Saunders Company, Philadelphia.
57. Dahl L. K (2005). Possible role of salt intake in the development of essential hypertension. 1960. *Int J Epidemiol*, 34(5), 967–72.
58. Hakim Z. S., Goyal R. K. (2000). Comparative evaluation of different rat models with coexisting diabetes mellitus and hypertension. *Indian J Physiol Pharmacol*, 44, 125–35.

59. Nguyễn Đình Đạo (2001). *Đánh giá tác dụng điều trị bệnh THA của trà tan Carosan*, Luận văn Thạc sĩ Y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
60. Trần Thị Hồng Thúy (2006). *Nghiên cứu tác dụng điều trị tăng huyết áp nguyên phát của Địa long*, Luận văn Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
61. Nguyễn Huy Gia (2009). *Đánh giá tác dụng nắm Hồng chi trên bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát độ I*, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
62. Fujiko Sanae, Yasuhiro Komatsu, Keigo Chisaki, Toshitaka Kido, Atsushi Ishige, And Hisao Hayashia (2001). Effects of San'o-shashin-to and the Constituent Herbal Medicines on Theophylline-Induced Increase in Arterial Blood Pressure of Rats. *Biol Pharm Bull*, 24(10), 1137–1141.
63. Knowlton AI et al (1952). Induction of arterial hypertension in normal and adrenalectomized rats given cortisone acetate. *J Exp Med*, 96(3), 187–205.
64. Nguyễn Thị Cẩm Nhung (2015). *Đánh giá tác dụng của dịch chiết *Harrisonia perforata* Merr theo hướng điều trị tăng huyết áp*, Luận văn thạc sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
65. Nguyễn Thị Bảo Anh, Vũ Thị Ngọc Thanh, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Thị Thanh Loan, Hoàng Thân Hoài Thu, Trần Văn Hiếu, Vũ Thị Thu Hà, Nguyễn Hoàng Ngân (2017). Nghiên cứu tác dụng hạ huyết áp của Geraniin chiết xuất từ vỏ chôm chôm trên thực nghiệm. *Tạp Chí Nghiên Cứu Y Học*, 108(3).
66. Bùi Thanh Hà; Trần Quốc Bảo và Hoàng Trung Vinh; Đoàn Chí Cường (2015). Nghiên cứu tác dụng hạ huyết áp của bài thuốc HA-02 trên động vật thực nghiệm. <<http://www.benhvien103.vn/vietnamese/ky-yeu-cong-trinh-2010-2015/nghien-cuu-tac-dung-ha-huyet-ap-cua-bai-thuoc-ha-02-tran-dong-vat-thuc-nghiem/721/>>, accessed: 20/02/2020.

67. David D. Kima, Fabiola A. Sanchez, Mauricio P. Boricb , Walter N. Duran (2008). Mechanisms of acupuncture and herbal medicine in hypertension. *Asian Biomed*, 2(4), 257–274.
68. Dai M, Liu Q, Li D, Liu L (2001). Research of material bases on antifebrile and hypotensive effects of Flos Chrysanthemi. *Zong Yao Cai*, 24(7), 505–506.
69. Reza Mohebbati, Kosar Bavarsad, Maryam Rahimi, Hasan Rakhshandeh, Abolfazl Khajavi Rad, Mohammad Naser Shafei (2018). Protective effects of long-term administration of Ziziphus jujuba fruit extract on cardiovascular responses in L-NAME hypertensive rats. *Avicenna J Phytomed*, 8(2), 143–151.
70. Viện Dược Liệu (2006). *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, NXB Khoa học và Kỹ thuật.
71. Ngô Quế Dương (2012). *Đánh giá tác dụng điều trị tăng huyết áp độ I, II của bài thuốc “thanh can thang” kết hợp amlodipine*, Luận văn Thạc sĩ Y khoa, Học viện Y Dược Học Cổ Truyền Việt Nam.
72. Nguyễn Thị Hương Giang (2010). *“Đánh giá tác dụng của chế phẩm Angiohibin hỗ trợ điều trị tăng huyết áp nguyên phát giai đoạn I”*, Luận văn thạc sỹ y học, trường Đại học Y Hà Nội
73. Lê Thị Mơ (2015). *“Đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị của Hồi xuân hoàn trong điều trị Tăng huyết áp giai đoạn I, giai đoạn II ở người cao tuổi”*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện YDHCT Việt Nam.
74. Nguyễn Trường Nam (2015). *“đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị của bổ thận giáng áp thang trên bệnh nhân tăng huyết áp thể can thận hư”*, luận văn thạc sỹ y học, Học viện YDHCT Việt Nam.
75. Lê Thị Kim Oanh (2017). *Đánh giá tác dụng của bài thuốc “Tur âm giáng hỏa phương” trong điều trị tăng huyết áp nguyên phát độ I*. Luận văn Thạc sĩ Y học, trường Đại học Y Hà nội.

76. Wubshet Hailu, CS (2014). Evaluation of the diuretic activity of the aqueous and 80% methanol extracts of *Ajuga remota* Benth (Lamiaceae) leaves in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(135)

PHỤ LỤC 1

HÌNH ẢNH CÁC VỊ THUỐC CỦA BÀI THUỐC THANH CAN THANG

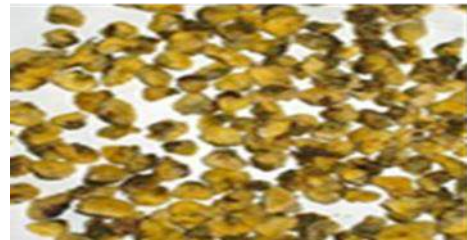
Câu đằng:



Hoàng Cầm:



Cúc hoa:



Tang ký sinh:



Ngưu tất:



Tục đoạn:



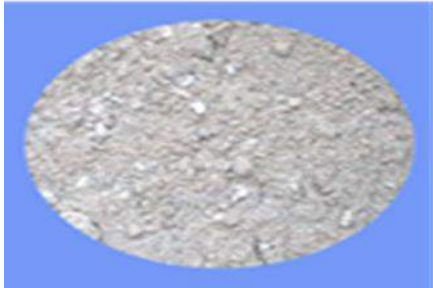
Trạch tả:



Xuyên khung:



Long cốt:



Đại táo:



PHỤ LỤC 2

THÀNH PHẦN VÀ TÁC DỤNG CỦA TỪNG VỊ THUỐC

* Câu đằng

- Tên khoa học: *Ramulus cum Unco Uncariae (Uncaria sp.)*
- Bộ phận dùng: đoạn thân hay cành có gai hình móc câu đã phơi (sấy)

khô của cây Câu đằng

- Thành phần hoá học: có chất Rhynchophylin, Isorynchophyllin, ...
- Tác dụng dược lý: Tác dụng hạ huyết áp (do công năng tim giảm đồng thời giãn mạch máu ngoại vi). Tác dụng chống loạn nhịp tim, an thần.
- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, tính hơi hàn. Quy kinh Can, Tâm và Tâm bào.
- Công dụng: Bình can tiềm dương; Chấn kinh, an thần; Hạ huyết áp
- Liều dùng: Ngày dùng 12 - 16gr dạng thuốc sắc.
- Kiên kỵ: Không có phong nhiệt và thực hoả thì không nên dùng.

* Hoàng cầm

- Tên khoa học: *Radix Scutellariae*, thuộc họ Bạc hà (Lamiaceae).
- Bộ phận dùng: Rễ đã phơi (sấy) khô, cạo vỏ của cây Hoàng cầm.
- Thành phần hoá học: tinh dầu flavonoid (Scutellarin, Woogonin);

Baicalin

- Tác dụng dược lý: Tác dụng hạ huyết áp. Tác dụng kháng sinh; giảm sốt; lợi tiểu.
- Tính vị quy kinh: Vị đắng, tính hàn. Quy vào kinh Tâm, Phế, Đại trường, Tiểu trường, Can và Đờm.
- Công dụng: Hạ huyết áp; Thanh nhiệt táo thấp; Thanh phế chỉ khái; Hòa giải thiếu dương; Giải độc, lương huyết, an thai
- Liều dùng: Ngày dùng 6 - 12g, có thể đến 30 - 50g.
- Kiên kỵ: Tỳ Vị hư hàn và không có thấp nhiệt, thực hoả thì không dùng

* **Cúc hoa**

- Tên khoa học: Flos Chrysanthemi indici.
- Bộ phận dùng: Hoa, có 2 loại: Kim cúc (cúc vàng), Bạch cúc (cúc trắng)
- Thành phần hoá học: Borneol, Camphor, sắc tố Chrysanthenone, Cosmoiin, Lutein-7-Rhamnoglucoside, Apigenin-7-O-Glucoside, vitamin A.
- Tác dụng dược lý: Tác dụng hạ huyết áp; Kháng khuẩn
- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, đắng, tính hơi hàn. Quy kinh Phế, Can, Thận.
- Công dụng: Bình can, hạ huyết áp; Thanh nhiệt giáng hoả; Dưỡng can minh mục; Phát tán phong nhiệt; Giải độc, tiêu viêm.
- Liều dùng: Dùng 6 - 12g/ ngày.
- Kiên kỵ: kiên lửa, Bạch truật và rễ Câu kỷ tử.

* **Tang ký sinh**

- Tên khoa học: Herba Loranthe Gracifilolii. Thuộc họ Tầm gửi (Loranthaceae).
- Bộ phận dùng: thân cành lá lấy từ cây tầm gửi trên cây Dâu tằm.
- Thành phần hoá học: glucosid
- Tính vị quy kinh: Vị đắng, tính bình. Quy vào kinh Can và Thận.
- Công dụng: Hạ huyết áp; Bổ can thận, mạnh gân cốt; Trừ phong thấp; An thai; Lợi sữa
- Liều dùng: 12 - 20g/ ngày

* **Ngưu tất**

- Tên khoa học: Rễ: Radix Achyranthis bidentatae. Cây Ngưu tất: Achyranthes bidentata Blume. Thuộc họ Rau Dền (Amaranthaceae).
- Bộ phận dùng: Thân rễ đã phơi (sấy) khô của cây Ngưu tất.
- Thành phần hoá học: saponin; β -Sitosterol, acid succinic, allantoin, ecdysterone, inokosterone...
- Tác dụng dược lý: Tác dụng hạ huyết áp; Hạ Cholesterol trong máu
- Tính vị quy kinh: Vị đắng, chua, tính bình. Quy vào kinh Can và Thận.

- Công dụng: Tư âm giáng hỏa; Hạ huyết áp; Chỉ huyết; Hoạt huyết thông kinh (dùng sống); Bỏ Can Thận, thư cân, mạnh gân cốt (chế với rượu); Giải độc tiêu viêm; Lợi niệu trừ sỏi.

- Liều dùng: Dùng 6 - 12g/ ngày.

- Kiêng kỵ: Người khí hư, có thai không nên dùng.

* **Tục đoạn**

- Tên khoa học: Rễ: Radix Dipsaci.

Cây Tục đoạn: *Dipsacus japonicus* Miq. Thuộc họ Tục Đoạn (Dipsacaceae).

- Bộ phận dùng: Rễ khô, mềm, bẻ không gãy, giòn, ít xơ, da đen xám, ruột xanh thẫm, dài, vị đắng không đen ruột, không mốc, không vụn nát là tốt.

- Thành phần hoá học: alcaloid, tinh dầu, chất màu, chất chát, saponin, ...

- Tính vị quy kinh: Vị đắng, cay, tính hơi ôn. Quy vào kinh Can và Thận.

- Công dụng: Bỏ can thận, mạnh gân cốt; Nối liền gân xương; Thông huyết mạch; cầm máu; An thai; Giải độc

- Liều dùng: Dùng 8 - 16g/ ngày.

- Kiêng kỵ: âm hư hỏa thịnh thì kiêng dùng.

* **Trạch tả**

- Tên khoa học: Thân rễ: Rhizoma Alismatis. Cây Trạch tả: *Alisma orientalis* (Sam.) Juzep. Thuộc họ Trạch Tả (Alismataceae).

- Bộ phận dùng: thân củ khô đã cạo sạch vỏ ngoài của cây Trạch tả.

- Thành phần hoá học: albumin, tinh bột, tinh dầu, chất nhựa.

- Tác dụng dược lý: Tác dụng lợi tiểu; hạ huyết áp; cân bằng chuyển hóa lipid trong máu.

- Tính vị quy kinh: Vị ngọt nhạt, tính hàn. Quy kinh Bàng quang, Thận.

- Công dụng: Lợi thủy thẩm thấp; Thanh thấp nhiệt, tiết hỏa tà.

- Liều dùng: Dùng 8 - 16g/ ngày

- Kiêng kỵ: Can Thận hư không thấp nhiệt thì không nên dùng.

* Xuyên khung

- Tên khoa học: Thân rễ: *Rhizoma Ligustici wallichii*. Cây Xuyên khung (*Ligusticum wallichii* Franch.) Thuộc họ Hoa Tán (*Apiaceae*).

- Bộ phận dùng: thân rễ phơi (sấy) khô của cây Xuyên khung.

- Thành phần hoá học: tinh dầu 1-2%, alcaloid, phenol, acid Ferulic

- Tác dụng dược lý: Tác dụng hạ huyết áp rõ rệt và kéo dài (giãn mạch máu ngoại vi và tác động lên trung khu thần kinh)

- Tính vị quy kinh: Vị cay, tính ôn. Quy vào kinh Can, Đờm và Tâm bào.

- Công dụng: Hoạt huyết điều kinh; Hành khí giải uất; Khu phong chỉ thống, trừ phong thấp; Tiêu viêm; Bổ huyết (chỉ huyết).

- Liều dùng: Dùng 6 - 12g/ ngày.

- Kiêng kỵ: Âm hư hoả vượng, dễ cường dương, đổ mồ hôi nhiều.

* Long cốt

- Tên khoa học: *Os Draconis*, (*Fossilia Ossis Mastodi*)

- Bộ phận dùng: khối xương đã hoá đá (như đá vôi).

- Thành phần hoá học: ion calci, một lượng nhỏ các ion Fe, Al, Mg, ...

- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, chát, tính bình. Quy vào các kinh Can, Đờm, Tâm, Thận.

- Công dụng: Trấn kinh, cố sáp, thu liễm, sinh cơ (lên da non); Chấn kinh an thần (dùng sống, thời gian dùng ngắn); Bình can tiềm dương, an thần; Cố sáp, thu liễm (liễm hãn), sinh cơ (rửa sạch chỗ đau, rắc bột mịn).

- Liều dùng: Dùng 8 - 9g/ ngày.

- Kiêng kỵ: các chứng trên do thấp nhiệt gây ra thì không dùng uống trong.

* Đại táo

- Tên khoa học: Quả: *Fructus Ziziphi jujubae*. Cây Đại táo: *Zizyphus jujuba* Mill. var. *inermis* (Bge.) Rehd. Thuộc họ Táo ta (*Rhamnaceae*).

- Bộ phận dùng: quả chín phơi khô hoặc sấy mềm rồi lại phơi khô.

- Thành phần hoá học: Trong Táo có Stepharine, N-Nornuciferine, Asmilobine, Vitamin A, B2, C, Calcium, Phosphor, Sắt, ...

- Tác dụng dược lý: Tác dụng bảo vệ gan, tăng lực cơ và thể trọng.
Chống dị ứng.

- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, tính ấm. Quy vào kinh Tỳ và Vị.

- Công dụng: Bổ Tỳ Vị, điều hòa dinh vệ. Bổ huyết, chỉ huyết; Điều hoà tính năng các vị thuốc; Hòa hoãn giảm đau; Nhuận Tâm Phế, sinh tân chỉ khát

- Liều dùng: Dùng 3 - 30g/ ngày.

- Kiên kỵ: không dùng trong các trường hợp thấp nặng, đầy chướng bụng, khó tiêu, ký sinh trùng đường ruột, đau răng sâu và ho do đàm - nhiệt.