

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



VŨ MINH HIẾU

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ
CỦA VIÊN NANG CỨNG “HẠ MỠ NK”
TRÊN BỆNH NHÂN XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



VŨ MINH HIẾU

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ
CỦA VIÊN NANG CỨNG “HẠ MỠ NK”
TRÊN BỆNH NHÂN XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 8720115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Hướng dẫn khoa học: TS.BSCKII Phạm Thủy Phương

HÀ NỘI - 2025

LỜI CẢM ƠN

Trong suốt thời gian học tập và nghiên cứu tại Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam, tôi đã nhận được nhiều sự giúp đỡ tạo điều kiện của các tập thể, cá nhân, gia đình, và bạn bè. Tôi xin bày tỏ lời cảm ơn sâu sắc tới:

Đảng ủy, Ban Giám đốc, phòng Đào tạo Sau đại học Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam, tập thể khoa Lão - Tim mạch Bệnh viện Tuệ Tĩnh đã quan tâm, tạo điều kiện tốt nhất cho tôi học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

Với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới **TS.BSCKII Phạm Thủy Phương** - người thầy đã trực tiếp dạy dỗ, giúp đỡ, chỉ bảo tôi những kinh nghiệm quý báu, luôn tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và thực hiện đề tài.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới **PGS.TS Đoàn Quang Huy** cùng các quý Thầy, Cô - những nhà khoa học trong Hội đồng thông qua đề cương và Hội đồng chấm luận văn đã đóng góp cho tôi nhiều ý kiến quý báu và khoa học để tôi hoàn thiện được luận văn một cách hoàn chỉnh nhất.

Cuối cùng, tôi xin được gửi lời cảm ơn sâu sắc đến gia đình và những người bạn luôn là nguồn động viên, chia sẻ, cổ vũ tôi trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu, và hoàn thiện Luận văn Thạc sĩ Y học này.

Trân trọng cảm ơn!

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Vũ Minh Hiếu, Học viên lớp Cao học khóa 15 chuyên ngành Y học cổ truyền tại Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn khoa học của TS. BSCKII Phạm Thủy Phương
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 và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Người viết cam đoan

Vũ Minh Hiếu

LỜI CẢM ƠN	
LỜI CAM ĐOAN	
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI.....	3
1.1.2. Định nghĩa	3
1.1.2. Giải phẫu - sinh lý bệnh xơ vữa động mạch	3
1.1.3. Các yếu tố nguy cơ gây xơ vữa động mạch	11
1.1.4. Chẩn đoán bệnh xơ vữa động mạch	13
1.1.5. Biến chứng xơ vữa động mạch	16
1.1.6. Điều trị xơ vữa động mạch.....	17
1.2. XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN	24
1.2.1. Khái niệm.....	24
1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh:.....	24
1.2.3. Phân thể lâm sàng – Biện chứng luận trị.....	27
1.3. TỔNG QUAN BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU	30
1.3.1. Nguồn gốc công thức bài thuốc nam “Hạ mỡ NK”	30
1.3.2. Nghiên cứu về viên nang	31
1.4. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM.....	32
1.4.1. Trên thế giới.....	32
1.4.2. Tại Việt Nam	32
1.4.3. Các nghiên cứu điều trị xơ vữa động mạch bằng y học cổ truyền hiện nay	33
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1.CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU	35
2.1.1. Thuốc nghiên cứu.....	35
2.1.2. Thuốc đối chứng: Nhóm statin (Atorvastatin 10mg)	36
2.1.3. Nguyên vật liệu và hóa chất, thiết nghiên cứu.....	36

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	37
2.2.1 <i>Tiêu chuẩn lựa chọn.....</i>	37
2.2.2 <i>Tiêu chuẩn loại trừ.....</i>	37
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.3.1. <i>Thiết kế nghiên cứu</i>	37
2.3.2. <i>Chỉ tiêu nghiên cứu</i>	38
2.3.3. <i>Phương pháp tiến hành</i>	41
2.4. PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ	42
2.4.1. <i>Tiêu chí đánh giá trên lâm sàng</i>	42
2.4.2. <i>Tiêu chí trên cận lâm sàng.....</i>	43
2.4.3. <i>Đánh giá các bất lợi.....</i>	44
2.5. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU.....	44
2.6. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.....	44
2.7. KIỂM SOÁT SAI SỐ VÀ KẾ HOẠCH GIÁM SÁT TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ.....	45
2.8. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU.....	45
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	47
3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU.....	47
3.1.1. <i>Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới.....</i>	47
3.1.2. <i>Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp và các yếu tố nguy cơ.....</i>	48
3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG TRƯỚC ĐIỀU TRỊ	49
3.2.1. <i>Đặc điểm lâm sàng trước điều trị.....</i>	49
3.2.2. <i>Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị.....</i>	51
3.3. SỰ THAY ĐỔI TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG SAU ĐIỀU TRỊ.....	52
3.3.1. <i>Sự thay đổi triệu chứng toàn thân sau điều trị theo Y học hiện đại.....</i>	52
3.3.2. <i>Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng sau điều trị theo Y học cổ truyền</i>	53
3.3.3. <i>Sự thay đổi các chỉ số cận lâm sàng sau điều trị</i>	58

3.4. MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN	64
<i>3.4.1. Đánh giá tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.....</i>	<i>64</i>
<i>3.4.2. Đánh giá tác dụng không mong muốn trên một số chỉ số cận lâm sàng.....</i>	<i>65</i>
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	67
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	67
<i>4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới, nghề nghiệp</i>	<i>67</i>
<i>4.1.2. Đặc điểm lâm sàng trước điều trị.....</i>	<i>69</i>
<i>4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị.....</i>	<i>71</i>
4.2. ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ RLMM, CẢI THIỆN CHỈ SỐ CAVI VÀ MỘT SỐ TRIỆU CHỨNG YHCT CỦA VIÊN NANG "HẠ MỠ NK" TRÊN BỆNH NHÂN XVĐM	72
<i>4.2.1. Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng sau điều trị.....</i>	<i>72</i>
<i>4.2.2. Đánh giá tác dụng điều trị rối loạn mỡ máu, cải thiện chỉ số CAVI</i>	<i>76</i>
4.3. ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA VIÊN NANG "HẠ MỠ NK" TRÊN BỆNH NHÂN XVĐM.....	82
<i>4.3.1. Đánh giá các yếu tố bất lợi trên lâm sàng.....</i>	<i>82</i>
<i>4.3.2. Đánh giá tác dụng không mong muốn trên một số chỉ số cận lâm sàng.....</i>	<i>83</i>
KẾT LUẬN.....	84
KHUYẾN NGHỊ.....	85
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC.....

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

ABI	: Ankle Brachial Index (Chỉ số huyết áp cổ chân - cánh tay)
ACSVD	: Atherosclerotic Cardiovascular Disease (Bệnh tim mạch do xơ vữa)
AHA	: American Heart Association (Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ)
BMI	: Body Mass Index (Chỉ số khối cơ thể)
CAVI	: Cardio-Ankle Vascular Index (Chỉ số độ cứng động mạch)
CIMT	: Carotid intima media thickness (Độ dày lớp nội trung mạc)
ESC	: European Society of Cardiology (Hiệp hội Tim mạch Châu Âu)
HDL – C	: High Density Lipoprotein - Cholesterol (Cholesterol lipoprotein tỉ trọng cao)
LDL – C	: Low Density Lipoprotein - Cholesterol (Cholesterol lipoprotein tỉ trọng thấp)
RLLM	: Rối loạn lipid máu
TC	: Cholesterol toàn phần
TG	: Triglycerid (Chất béo trung tính)
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein (Lipoprotein tỉ trọng cực thấp)
VNHA	: VietNam National Heart Association (Hội Tim mạch học Việt Nam)
WHO	: World Health Organization (Tổ chức y tế thế giới)
XVĐM	: Xơ vữa động mạch
YHCT	Y học cổ truyền
YHHĐ	Y học hiện đại

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Phân loại của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ về tổn thương xơ vữa động mạch ở người từ type 1 đến type 6	4
Bảng 2.1. Thành phần viên nang “Hạ mỡ NK”	35
Bảng 2.2. Phân loại BMI.....	39
Bảng 2.3. Tiêu chí đánh giá mức độ bệnh Y học cổ truyền.....	43
Bảng 2.4. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị rối loạn lipid máu.....	43
Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi.....	47
Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp.....	48
Bảng 3.3. Thói quen sinh hoạt của bệnh nhân nghiên cứu.....	48
Bảng 3.4. Triệu chứng lâm sàng trước điều trị theo Y học cổ truyền.....	49
Bảng 3.5. Chỉ số lipid máu và CAVI trung bình trước điều trị.....	51
Bảng 3.6. Sự thay đổi huyết áp động mạch sau điều trị.....	52
Bảng 3.7. Sự thay đổi BMI sau điều trị.....	53
Bảng 3.8. Sự thay đổi triệu chứng chính theo mức độ bệnh.....	53
Bảng 3.9. Sự thay đổi triệu chứng phụ theo mức độ bệnh.....	54
Bảng 3.10. Sự thay đổi triệu chứng theo vọng chẩn.....	55
Bảng 3.11. Sự thay đổi mạch chứng theo Y học cổ truyền.....	56
Bảng 3.12. Sự thay đổi điểm trung bình sau điều trị theo Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng Trung - Tân dược - Trung Quốc 2002.....	57
Bảng 3.13. Sự thay đổi nồng độ các chỉ số Lipid sau điều trị.....	58
Bảng 3.14. Sự thay đổi mức độ TC sau điều trị.....	59
Bảng 3.15. Sự thay đổi mức độ TG sau điều trị.....	60
Bảng 3.16. Sự thay đổi mức độ LDL - C sau điều trị.....	61
Bảng 3.17. Sự thay đổi mức độ HDL - C sau điều trị.....	61
Bảng 3.18. Sự thay đổi mức độ Non- HDL - C sau điều trị.....	62
Bảng 3.19. Hiệu quả tác dụng của viên nang " Hạ mỡ NK" trên các chỉ số xơ vữa mạch.....	63
Bảng 3.20. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.....	64
Bảng 3.21. Sự thay đổi chỉ số huyết học sau điều trị.....	65
Bảng 3.22. Sự thay đổi chỉ số sinh hóa sau điều trị.....	65

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ phân bố bệnh nhân theo giới.....	47
Biểu đồ 3.2. Phân độ huyết áp trước điều trị.....	50
Biểu đồ 3.3. Phân loại BMI trước điều trị.....	51
Biểu đồ 3.4. Hiệu quả điều trị theo Y học cổ truyền.....	58
Biểu đồ 3.5. Hiệu quả điều trị theo Y học hiện đại.....	63

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Giải phẫu bệnh đại thể XVĐM.....	5
Hình 1.2. Giải phẫu bệnh vi thể XVĐM	8
Hình 1.3. Phương pháp đo CAVI.....	16

ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ vữa động mạch (XVĐM) là một bệnh lý nguy hiểm và ngày càng phổ biến, gây ra sự thay đổi nghiêm trọng trong cấu trúc nội mạc của các động mạch lớn và vừa, dẫn đến hẹp lòng mạch, giảm đàn hồi và làm tăng nguy cơ tắc nghẽn mạch máu. Việc không kiểm soát tốt các yếu tố nguy cơ và điều trị không kịp thời có thể dẫn đến các biến chứng tim mạch nghiêm trọng như nhồi máu cơ tim và tai biến mạch máu não. Đây đều là những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn cầu. Hiện nay, bệnh lý tim mạch đã vượt xa các bệnh nhiễm khuẩn, trở thành nguyên nhân chính gây tử vong trên thế giới, với khoảng 610.000 ca tử vong mỗi năm chỉ riêng tại Mỹ. Đặc biệt, 75% các trường hợp nhồi máu cơ tim cấp tính xuất phát từ hiện tượng vỡ mảng bám, với tỷ lệ cao nhất ở nam giới trên 45 tuổi và phụ nữ sau 50 tuổi [1].

Tại Việt Nam, sự phát triển kinh tế - xã hội đi kèm với gia tăng các bệnh rối loạn chuyển hóa như rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, và đái tháo đường. Đây là các yếu tố nguy cơ hàng đầu dẫn đến XVĐM. Việc điều trị hiệu quả rối loạn lipid máu cũng như kiểm soát các yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch không chỉ giúp ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh mà còn giảm thiểu nguy cơ tử vong do các biến chứng tim mạch. Hiện nay, các thuốc điều trị như nhóm fibrat (bezafibrat, fenofibrat...) và statin (lovastatin, pravastatin...) đã được chứng minh hiệu quả trong việc kiểm soát lipid máu ngăn ngừa các bệnh tim mạch do xơ vữa. Tuy nhiên, việc sử dụng nhiều loại thuốc cùng lúc có thể gây khó khăn trong tuân thủ phác đồ, làm tăng nguy cơ tương tác thuốc và các tác dụng phụ[2],[3].

Hiện nay, tại Việt Nam cũng như trên thế giới, xu hướng sử dụng và phát triển các loại thuốc có nguồn gốc từ tự nhiên sẵn có đang ngày càng phổ biến. Tuy nhiên, cách sử dụng truyền thống thường chưa được tối ưu hoá, không thuận tiện sử dụng cho người bệnh. Viên nang cứng “Hạ mỡ NK” được bào chế từ 9 loại thảo dược tự nhiên theo công thức của cổ lương y Nguyễn Kiều, đã được nghiên cứu và chứng minh có hiệu quả trong điều trị rối loạn lipid máu qua các thử nghiệm độc tính cấp, bán trường diễn và trên mô hình gây xơ vữa động mạch ở thỏ. Kết quả cho thấy chế phẩm này làm giảm rõ rệt các chỉ số TG, TC, LDL-C so với lô

mô hình, đồng thời giảm hình thành mảng xơ vữa động mạch trên hình ảnh vi thể[4],[5]. Để làm sáng tỏ hơn tác dụng chống xơ vữa động mạch của chế phẩm, nhóm nghiên cứu tiến hành nghiên cứu đề tài **“Đánh giá tác dụng điều trị của viên nang cứng “Hạ mỡ NK” trên bệnh nhân xơ vữa động mạch”** với mục tiêu :

1. Đánh giá tác dụng điều trị rối loạn mỡ máu, cải thiện chỉ số CAVI và một số triệu chứng Y học cổ truyền của viên nang cứng “Hạ mỡ NK” ở bệnh nhân xơ vữa động mạch.

2. Theo dõi tác dụng không mong muốn của viên nang cứng “Hạ mỡ NK” trên một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI

Xơ vữa động mạch là một bệnh lý rất phổ biến ở các quốc gia Bắc Mỹ, châu Âu, Úc, New Zealand, Nga và các quốc gia khác phát triển ở phương Tây. Nó được coi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu chủ yếu do tổn thương ở tim, gây bệnh lý thiếu máu cơ tim (bao gồm cả nhồi máu cơ tim) và ở não, gây nhồi máu não và xuất huyết não. Ngược lại, XVĐM ít thịnh hành hơn rất nhiều ở Trung và Nam Mỹ, châu Phi, và châu Á. Ví dụ, tỷ lệ tử vong do nguyên nhân thiếu máu cơ tim ở Mỹ cao gấp gần 6 lần so với Nhật Bản, một quốc gia công nghiệp ở châu Á [6].

Bỏ 9. Năm 2022, một nghiên cứu về tỷ lệ mắc bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch ở Vương Quốc Anh đã cho kết quả tỷ lệ lưu hành bệnh tim mạch do xơ vữa (ASCVD) ước tính là 6,82% (210.343 trong số 2.771.48 bệnh nhân được chẩn đoán XVĐM) [7].

Tại Việt Nam, cũng theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới , trong năm 2016 tử vong do bệnh tim mạch chiếm 31% trong tổng số nguyên nhân tử vong chung và đứng hàng đầu vẫn là bệnh tim mạch do xơ vữa (bệnh mạch vành và đột quy não). Mô hình bệnh tật tại Việt Nam đã thay đổi nhanh chóng trong vài thập kỷ trở lại đây: các bệnh lý nhiễm trùng và suy dinh dưỡng đang giảm thay vào đó là sự phát triển mạnh của các bệnh không lây nhiễm đặc biệt là bệnh tim mạch [8].

1.1.2. Định nghĩa

Xơ vữa động mạch là một bệnh thầm lặng và tiến triển hầu như bắt đầu từ khi sinh ra và hình thành những mảng xơ vữa bám trên thành động mạch gây hẹp, cản trở lưu lượng máu. Thường gặp ở các động mạch chun (động mạch chủ, động mạch cảnh và động mạch chậu) và những động mạch có kích thước trung bình và lớn (động mạch vành và động mạch khoeo).

1.1.2. Giải phẫu - sinh lý bệnh xơ vữa động mạch

1.1.2.1. Giải phẫu bệnh xơ vữa động mạch

Vào những thập niên 60 – 70 thế kỷ XX, người ta thường sử dụng phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) để đánh giá mức độ của tổn thương XVĐM về

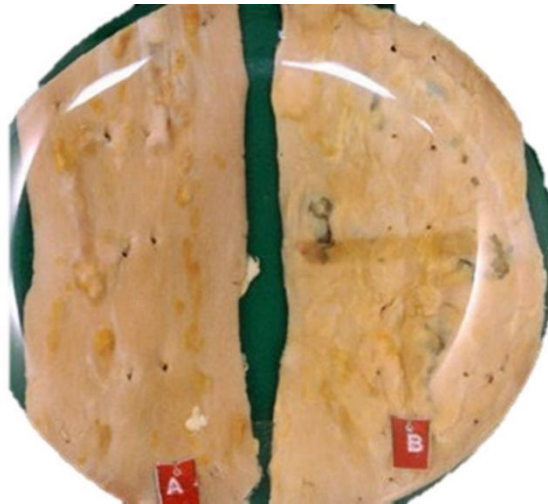
hình thái học[9]. Theo phân loại, có 5 mức độ tổn thương từ giai đoạn 0 đến giai đoạn IV, theo mức độ nặng dần. Tuy nhiên, gần đây, người ta có xu hướng chia các tổn thương thành 6 type mô bệnh học theo mức độ nặng dần từ I đến VI.

Bảng 1.1. Phân loại của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ về tổn thương xơ vữa động mạch ở người từ type1 đến type 6

<i>Phân loại và các type mô học chính</i>	<i>Các thứ tự phát triển</i>	<i>Các cơ chế chính của sự phát triển tổn thương</i>	<i>Mối liên hệ với triệu chứng lâm sàng</i>
Type 1 (ban đầu) tổn thương chỉ bao gồm đại thực bào và tế bào khổng lồ	I	Phát triển chủ yếu do sự lắng đọng lipid	Không có biểu hiện lâm sàng
Type 2 (dải mỡ) tổn thương chủ yếu là sự lắng đọng mỡ bên trong tế bào	II		
Type 3 (trung bình) gồm những tổn thương của type 2 và một phần nhỏ sự lắng đọng lipid ở ngoài tế bào	III		
Type 4 (mảng xơ vữa) tổn thương bao gồm các tổn thương type 2 cùng với trung tâm lắng đọng lipid bên ngoài tế bào	IV		

Type 5(khối xơ vữa) gồm tổn thương có trung tâm có lipid và lớp vỏ xơ hoặc có nhiều ổ chứa nhiều lipid và nhiều lớp áo xơ hoặc lắng đọng canxi hoặc tổ chức xơ	V ↓ VI	Tăng sinh các sợi cơ trơn và collagen	ràng trên lâm sàng
Type 6 (phức tạp) gồm những tổn thương bề mặt, xuất huyết – máu tụ, cục máu đông		Tắc mạch và máu tụ	

➤ *Giải phẫu bệnh đại thể:*



Hình 1.1. Giải phẫu bệnh đại thể XVĐM[9]

Tổn thương cơ bản của bệnh XVĐM là hiện tượng dày lên thành ổ của lớp áo trong và tích tụ lipid tạo ra các mảng xơ mỡ (atheromatous plaques) đặc trưng, quan sát thấy rất rõ từ mặt trong (nội mạc) của thành mạch. Kích thước của chúng có thể khác nhau, đường kính từ 0,3 đến 1,5 cm nhưng đôi khi các mảng xơ vữa có thể tập trung lại thành các mảng lớn hơn.

+ Màu sắc: lúc đầu trắng xám, sau vàng đục, sẫm đen nếu có chảy máu.

+ Hình dạng: có thể hướng dọc, hướng ngang, thường tròn, hơi dài, có khi nổi cao như hình núi, nhất là khi có vôi hóa và huyết khối đi kèm hay gặp ở đoạn dưới của động mạch chủ bụng.

+ Tính chất: lúc mới hình thành còn chun, chắc, sau cứng xơ, sau nữa trở nên rắn khi bị vôi hóa.

+ Mặt trên: bóng khi có nội mô che phủ. Ráp gọn, mất nhẵn khi bị loét.

Mảng xơ mỡ gồm: Mặt ngoài nông có một lớp mô liên kết xơ, thoái hóa kính. Mặt trong là các chất có màu vàng nhạt xốp, có thể khô như bột và có thể ướt nhão giống như mỡ, như vữa.

Khi tiến triển, mảng xơ mỡ biến đổi như sau:

+ Loét: mặt ngoài mất nhẵn, phủ huyết khối to hay nhỏ.

+ Vôi hoá: sinh ra những mảng bờ dày, rất rắn, khó cắt. Mảng vôi có thể cao lên một cách thất thường, hướng dọc theo đường máu chảy, giống như dãy núi, ở kề các dãy núi đó là những huyết khối khi to khi nhỏ.

+ Những mảng và huyết khối có thể bị lỏng ra, dẫn đến loét nông hoặc sâu, đồng thời có thể gây tắc mạch (embolus) ở vị trí xa hoặc phình tách động mạch tại chỗ.

Khi chúng bị bong ra thường gây chảy máu nhiều hay ít. Không như nội mạc động mạch lành mạnh dinh dưỡng bằng thẩm thấu, mà do nhiều huyết quản tân tạo nhỏ. Mảng xơ mỡ bong dễ dàng làm tổn thương thành động mạch, tạo điều kiện cho huyết khối (thrombolus) dễ phát sinh.

Tổn thương toàn bộ lớp áo trong các động mạch ở mức độ nhiều hay ít, rõ hay không rõ, tùy theo từng người và từng vị trí.

+ Động mạch bị tổn thương sớm nhất và nặng nhất thường là động mạch chủ làm cho lòng động mạch rộng, hẹp từng chỗ, có khi ngoằn ngoèo. Toàn bộ động mạch chủ là một ống cứng, mát chun. Ở phần bụng, phần hông và phần quai động mạch chủ, trên các van tổ chim là tổn thương dễ nhận biết nhất. Đặc biệt, ở các lỗ ra của động mạch nhánh các mảng xơ mỡ cũng hay gặp. Ở các động mạch cơ, xơ mỡ hóa chậm hơn động mạch chủ, các mảng xơ hóa nhỏ hơn và ít mỡ hơn. Một ngoại lệ là động mạch vành nhiều khi bị xơ hóa sớm vào khoảng 30 tuổi, trong khi không có hay ít xơ mỡ ở động mạch chủ và hay gặp ở phần gốc động mạch vành trước.

+ Xơ mỡ động mạch não đến chậm hơn: động mạch nền và động mạch não giữa tổn thương nặng hơn các động mạch khác. Động mạch cảnh trong thường có xơ mỡ gần chỗ phân chia của động mạch chung.

+ Xơ mỡ động mạch thận có thể là một nguyên nhân gây tăng huyết áp. Xơ mỡ động mạch bụng (thân tạng, động mạch mạc nối) gần đây được chú ý vì có thể gây những cơn đau bụng, chẩn đoán khó. Động mạch lách cũng thường bị xơ mỡ.

Động mạch ngoại vi, đặc biệt động mạch đùi và động mạch khoeo, khi xơ mỡ có thể gây những tổn thương hoại tử ở đầu chi.

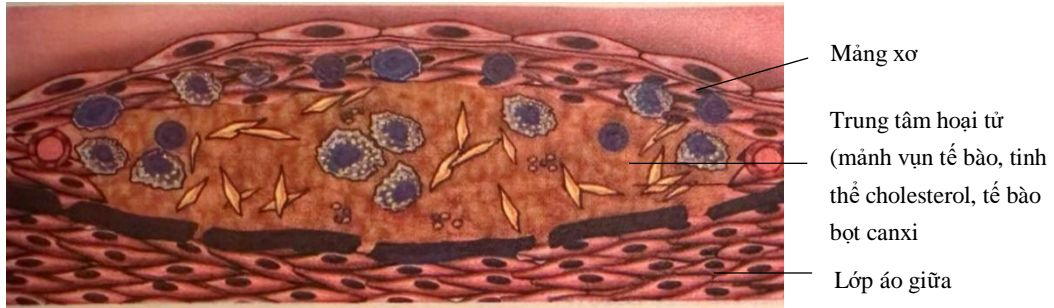
➤ *Giải phẫu bệnh vi thể:*

Ba lớp áo (lớp áo trong, lớp áo giữa, lớp áo ngoài) đều bị tổn thương nhưng chủ yếu là lớp áo trong. Lớp áo trong có thể đánh giá được một động mạch tổn thương nặng hay nhẹ, rõ nhất và đến sớm nhất [9]. Sự xuất hiện lắng đọng của những hạt mỡ ở lớp áo trong của động mạch, tạo thành các dải mỡ (fatty streak).

Các dải mỡ: các dải mỡ không gây ra một sự xâm lấn đáng kể vào trong lòng mạch, do đó, không dẫn đến các cản trở huyết động. Các dải mỡ này, có thể là yếu tố báo hiệu trước sự xuất hiện nhiều hơn các mảng xơ vữa. Các dải mỡ được cấu thành bởi các tế bào đại thực bào chứa đầy mỡ với tế bào lympho T và lipid ngoại bào hiện diện với khối lượng ít hơn so với các mảng xơ vữa.

Cấu tạo của mảng xơ vữa gồm 3 phần chính: (1) các tế bào, bao gồm các tế bào cơ trơn, các đại thực bào và các bạch cầu; (2) mô liên kết ngoài tế bào, bao gồm các sợi collagen, các sợi đàn hồi và các proteoglycan; và (3) mảng lipid nội bào và ngoại bào. Tỷ lệ của 3 thành phần này không giống nhau ở các mảng xơ vữa khác nhau, tạo ra tính đa dạng của các mảng xơ vữa. Khu vực tế bào ở bên dưới và bên cạnh lớp vỏ bao gồm các đại thực bào, tế bào cơ trơn và các tế bào lympho T; trung tâm là một nhân hoại tử trong đó các chất mỡ phân bố một cách hỗn loạn, các khe chứa tinh thể cholesterol, các mảnh vụn tế bào, các tế bào bọt chứa lipid, các sợi fibrin, các cục máu đông ở các giai đoạn tiến triển khác nhau của quá trình tổ chức hóa và các protein huyết tương khác.

Những thành phần xơ và mỡ kể trên làm cho nội mạc huyết quản nổi lên từng mảng trông thấy ở đại thể.



Hình 1.2. Giải phẫu bệnh vi thể XVĐM [9]

1.1.2.2. Sinh lý bệnh xơ vữa động mạch:

Cholesterol ở động vật là chất liệu ban đầu để tạo ra màng tế bào, muối mật, các hormon sinh dục và thượng thận. Ở người, cholesterol có nguồn gốc ngoại sinh nhưng gan (và nhiều tế bào) có thể tổng hợp đầy đủ nhu cầu cho cơ thể dù trong khẩu phần hoàn toàn không có chất này. Do hoàn toàn không tan trong nước, cholesterol tồn tại và di chuyển trong máu bằng cách gắn vào protid cùng với các loại mỡ khác để tạo thành cấu trúc lipo-protein. Khi dùng siêu ly tâm để phân lớp lipid máu theo tỷ trọng, người ta thu được các lớp khác nhau, tùy theo tỷ lệ giữa lipid và protein.

Nhẹ nhất là VLDL (very low density lipo-protein) chứa rất nhiều lipid và từ gan ra máu, sau đó một phần lớn lipid được các mô thu nhận, nên VLDL trở thành LDL-C (low density lipo-protein) cũng được các tế bào thu nhận như một nguồn cung cấp cholesterol và lipid cho tế bào. Muốn bắt giữ LDL-C để thu nhận cholesterol, các tế bào phải có thụ thể thích hợp; nếu không đủ thụ thể, tế bào phải tự tổng hợp lấy cholesterol cho nhu cầu bản thân và LDL-C tăng nồng độ trong máu do không được sử dụng. Mặt khác, nồng độ LDL-C còn có thể tăng do chế độ ăn. Hậu quả chung là cholesterol (ở dạng LDL-C) tăng nồng độ trong máu, dễ gây ra xơ vữa động mạch. Như vậy, có hai cơ chế đưa đến tăng LDL-C [10]:

(1) Khẩu phần ăn quá thừa chất này, đến mức vượt nhu cầu tối đa của các tế bào và sự đào thải theo đường mật không xuê.

(2) Các tế bào thiếu thụ thể để tiếp nhận cholesterol: thường là do di truyền. Nếu là di truyền đồng hợp tử, bệnh nhân bị xơ vữa từ tuổi rất sớm, có thể chết vì biến chứng bệnh tim mạch ở tuổi 40, thậm chí sớm hơn.

Ngoài yếu tố tiên quyết là sự gia tăng nồng độ LDL vượt quá khả năng loại bỏ của cơ thể, nhiều yếu tố thuận lợi khác cũng góp phần vào sự hình thành và tiến triển của xơ vữa động mạch. Trong đó, thiếu vitamin C và thyroxin có thể làm chậm quá trình thoái hóa cholesterol, trong khi sự suy giảm hoạt tính enzym heparin-lipase (do tuổi già hoặc di truyền) ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa lipid. Các yếu tố căng thẳng (stress) kích thích huy động mỡ, dẫn đến tình trạng tăng mỡ máu kéo dài. Tương tự, sự gia tăng adrenalin và giảm đường huyết mạn tính cũng làm tăng nồng độ lipid trong máu. Bệnh tăng huyết áp không chỉ có mối quan hệ nhân quả với xơ vữa động mạch mà còn có thể tạo thành vòng xoắn bệnh lý. Ngoài ra, một số yếu tố tại chỗ cũng đóng vai trò quan trọng, bao gồm tổn thương sẵn có ở thành mạch, các vùng chịu áp lực cao như động mạch chủ, chỗ phân nhánh của động mạch, những vị trí ít di động và thành sau động mạch chủ.

1.1.2.3. Cơ chế bệnh sinh xơ vữa động mạch:

Cơ chế bệnh sinh của xơ vữa động mạch là một quá trình phức tạp và kéo dài, thường liên quan đến các yếu tố như rối loạn chức năng nội mạc, stress oxy hóa và viêm hệ thống mức độ nhẹ.

➤ Rối loạn chức năng nội mạc[11]:

Tổn thương tế bào nội mạc là giai đoạn đầu quan trọng cũng như là khởi phát quá trình bệnh lý trong quá trình phát triển xơ vữa động mạch. Sự di chuyển của tế bào cơ trơn mạch máu đến lớp nội mạc là điều kiện tiên quyết cho sự tiến triển của bệnh. Rối loạn nội mạc làm giảm NO (yếu tố giãn mạch được tổng hợp bởi enzym eNOS có trong tế bào nội mạc) dẫn đến tăng co mạch gây tăng huyết áp và tăng sản xuất anion superoxide (O_2^-) phản ứng với NO, tạo thành peroxynitrite ($ONOO^-$) một chất oxy hóa mạnh. Nội mạc bình thường có vai trò ngăn chặn lipoprotein và tế bào miễn dịch xâm nhập vào thành mạch. Khi nội mạc bị rối loạn, tính thấm thành mạch tăng, cho phép LDL-cholesterol xâm nhập vào dưới lớp nội mô, LDL bị oxy hóa thành oxLDL kích thích đại thực bào hình thành tế bào bọt. Tế bào bọt chết đi tạo nhân lipid trong mảng xơ vữa gây hẹp lòng mạch. Ngoài ra, tổn thương nội mạc làm tăng biểu hiện các phân tử kết dính (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin). Bạch cầu đơn nhân (monocyte) bám vào nội mạc, di chuyển

vào dưới lớp nội mô và biệt hóa thành đại thực bào tiết ra cytokine tiền viêm (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ), hệ quả gây viêm mạn tính trong thành mạch.

➤ Stress oxy hóa[12]:

Tình trạng mất cân bằng giữa các loại oxy phản ứng (ROS) và hệ thống chống oxy hóa được gọi là stress oxy hóa. ROS (Reactive Oxygen Species) là tập hợp các chất chứa oxy có đặc tính phản ứng cao, được tạo ra trong quá trình khử oxy. Chúng bao gồm các gốc tự do như superoxide (O₂^{·-}), hydroxyl (HO[·]) và các loài không phải gốc tự do như hydrogen peroxide (H₂O₂). Khi hình thành, ROS có thể tiếp tục tạo ra các hợp chất phản ứng mạnh hơn như peroxy nitrite (ONOO⁻), axit hypochlorous (HOCl) và các gốc peroxy lipid. Peroxy nitrite còn có thể phản ứng với carbon dioxide để tạo thành nitroperoxycarbonate, một chất có hoạt tính cao. Ở mức độ sinh lý, ROS đóng vai trò quan trọng trong điều hòa các con đường tín hiệu kiểm soát viêm, biệt hóa, tăng sinh và apoptosis. Tuy nhiên, khi sản xuất quá mức, ROS có thể kích thích quá trình bệnh lý xơ vữa động mạch thông qua kích hoạt một loạt phản ứng viêm, rối loạn chức năng nội mạch và thay đổi quá trình chuyển hóa lipid. Đặc biệt, sự gia tăng ROS còn làm tăng nguy cơ tạo thêm ROS, một hiện tượng gọi là "giải phóng ROS do ROS gây ra", thúc đẩy quá trình bệnh lý diễn tiến nhanh hơn.

➤ Viêm hệ thống mức độ nhẹ[13]:

Một dạng viêm không điển hình, kéo dài do tác động của các yếu tố gây tổn thương mà không có các dấu hiệu viêm cấp tính rõ ràng, như phản ứng viêm mạnh ở mạch máu nhỏ hay cơ chế hàng rào miễn dịch đầy đủ. Viêm hệ thống mức độ nhẹ liên quan đến lão hóa mô, rối loạn chuyển hóa và tổn thương nội mô, thường gặp trong béo phì bệnh lý, hội chứng chuyển hóa, đái tháo đường type 2 và teo cơ do tuổi tác. Viêm hệ thống mức độ nhẹ có tác động thúc đẩy tiên tri của bệnh xơ vữa động mạch thông qua một loạt cơ chế:

- Làm mất cân bằng lipid dẫn đến tăng LDL và giảm HDL, thúc đẩy sự tích tụ oxLDL.

- Viêm làm thay đổi thành phần ma trận ngoại bào, dẫn đến mất đàn hồi và tăng độ cứng động mạch.

- Viêm mãn tính làm suy giảm khả năng giãn mạch của nội mạc, tăng huyết áp và tăng nguy cơ huyết khối.

- Viêm kéo dài có thể làm mảng xơ vữa dễ vỡ, dẫn đến nhồi máu cơ tim, đột quỵ và các biến chứng tim mạch nghiêm trọng khác.

1.1.3. Các yếu tố nguy cơ gây xơ vữa động mạch

Theo hướng dẫn của ESC (Hiệp hội tim mạch Châu Âu) 2021, các yếu tố nguy cơ bệnh xơ vữa động mạch được chia ra các yếu tố không thay đổi và các yếu tố có thể thay đổi điều chỉnh được. Trong đó các yếu tố chính và điều chỉnh được là tăng lipid máu, tăng huyết áp, hút thuốc lá, đái tháo đường và tình trạng béo phì [14].

❖ Các yếu tố không thể thay đổi:

Tuổi: Yếu tố có ảnh hưởng lớn. XVĐM là một bệnh tiến triển một cách thầm lặng bắt đầu từ khi còn trẻ và phát triển. Tỷ lệ tử vong do bệnh tim thiếu máu cục bộ (IHD) tăng dần theo độ tuổi với xu hướng cấp số nhân, cụ thể nam giới tăng 2,3–2,7 lần và nữ giới tăng 2,9–3,7 lần mỗi thập kỷ [15].

Giới: Tính các yếu tố nguy cơ khác tương đương, suy ra nam giới có xu hướng mắc bệnh XVĐM và các biến chứng của nó nhiều hơn so với nữ giới. Nhồi máu cơ tim và các biến chứng khác của XVĐM không phổ biến ở các phụ nữ tiền mãn kinh trừ khi họ bị mắc bệnh đái tháo đường, một vài dạng tăng mỡ máu hay bệnh tăng huyết áp nặng. Sau khi mãn kinh, tỷ lệ mắc phải của các bệnh lý liên quan đến XVĐM tăng lên có thể là do sự giảm sút hàm lượng estrogen tự nhiên trong máu [15].

Yếu tố di truyền: Yếu tố gia đình đối với bệnh XVĐM có khả năng là đa gen. Ở một số trường hợp, yếu tố gen liên quan đến một chuỗi các yếu tố nguy cơ khác có tính chất gia đình. Ví dụ như tăng huyết áp hay đái tháo đường, trong khi ở một số trường hợp khác lại có liên quan đến các quá trình thoái hóa gen truyền đó, với quá trình trao đổi lipoprotein dẫn đến việc tăng quá mức nồng độ lipid máu như trường hợp tăng cholesterol máu có tính chất gia đình.

❖ Các yếu tố có thể thay đổi:

Tăng lipid máu: Tăng lipid máu là yếu tố nguy cơ chính của XVĐM. Hầu hết các bằng chứng đều cho thấy tình trạng tăng cholesterol máu; tăng triglycerid và các bất thường khác trong chuyển hóa lipid đóng một vai trò quan trọng trong XVĐM [9]. Tăng nồng độ cholesterol huyết thanh toàn phần và tăng nồng độ cholesterol có trọng lượng phân tử thấp (LDL-C) có liên quan đến việc tăng nguy cơ XVĐM. Ngược lại, có mối tương quan tỷ lệ nghịch giữa XVĐM có triệu chứng với nồng độ lipoprotein trọng lượng phân tử cao (HDL-C). Vì vậy, nồng độ HDL-C càng cao thì nguy cơ mắc bệnh thiếu máu cơ tim càng thấp. HDL có vai trò vận chuyển cholesterol từ các tổ chức xơ vữa đã và đang phát triển đến gan để bài tiết vào đường mật.

Tăng huyết áp: Tăng huyết áp là một yếu tố nguy cơ chính đối với XVĐM ở tất cả các lứa tuổi nhưng đối với những người trên 45 tuổi, tăng huyết áp là một yếu tố nguy cơ lớn hơn so với tăng cholesterol máu. Theo nghiên cứu Framingham Heart, huyết áp bình thường cao và tăng huyết áp (độ 1, độ 2 và mức độ cao hơn) làm gia tăng nguy cơ mắc bệnh động mạch vành (CHD) ở cả nam và nữ [16].

Hút thuốc lá: Hút thuốc lá là nguyên nhân gây ra 50% tổng số ca tử vong có thể tránh được ở người hút thuốc, với một nửa trong số này là do bệnh xơ vữa động mạch [9]. Đã có nhiều bằng chứng về việc hút thuốc lá làm thay đổi các chỉ điểm sinh học của phản ứng viêm, huyết khối và các chỉ điểm cận lâm sàng của XVĐM. Các bằng chứng này đã cho thấy rõ mối liên quan giữa hút thuốc lá và cơ chế của bệnh XVĐM. Khói thuốc thụ động có liên quan đến việc tăng nguy cơ bệnh tim mạch.

Đái tháo đường: Cơ chế dẫn tới sự tăng cường phát triển mảng xơ vữa ở bệnh nhân đái tháo đường rất phức tạp, có liên quan với rối loạn chức năng nội mạc, các chất trung gian viêm, rối loạn chuyển hóa lipid, tăng huyết áp. Đái tháo đường type 1, đái tháo đường type 2 và tiền tiểu đường là những yếu tố nguy cơ độc lập với bệnh tim mạch do xơ vữa, làm tăng nguy cơ mắc bệnh ASCVD khoảng 2 lần tùy thuộc vào dân số và biện pháp kiểm soát điều trị [17].

Tình trạng béo phì: Tình trạng thừa cân béo phì liên quan đến mất cân bằng giữa năng lượng hấp thu và năng lượng tiêu thụ. Mô mỡ là mô có hoạt động chuyển

hóa, có thể giải phóng một loạt các chất trung gian giúp kiểm soát cân nặng, cân bằng nội môi và kiểm soát tình trạng kháng insulin. Tuy nhiên, một điểm quan trọng nó có ảnh hưởng đến phản ứng viêm và dây chằng đông máu, điều này dẫn đến hậu quả là rối loạn chức năng nội mạc và xơ vữa động mạch. Một số phân tích tổng hợp đã kết luận rằng BMI và chu vi vòng eo đều có mối liên hệ tương tự, mạnh mẽ và liên tục với bệnh xơ vữa động mạch [18].

❖ *Các yếu tố khác:*

Các yếu tố liên quan khác ít được đề cập đến hay các yếu tố nguy cơ khó lượng giá bao gồm: ít luyện tập thể dục thể thao, lối sống cạnh tranh và căng thẳng và những bệnh nhân tăng cân không kiểm soát (phần lớn những trường hợp béo phì dẫn đến tăng huyết áp, đái tháo đường tăng triglyceride máu và làm giảm HDL-C). Các thống kê về dịch tễ học đã cho thấy vai trò tích cực nếu uống rượu một cách điều độ.

1.1.4. Chẩn đoán bệnh xơ vữa động mạch

1.1.4.1. Lâm sàng:

Xơ vữa động mạch thường không triệu chứng. Các triệu chứng xuất hiện khi các mảng xơ mỡ làm cản trở lưu lượng máu. Nhiều bệnh nhân không biết bệnh cho đến khi có tình trạng phải cấp cứu như nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Tùy thuộc vào động mạch bị tổn thương, bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng khác nhau. Mảng xơ vữa thường xuất hiện tại 3 vị trí chính là động mạch vành, động mạch cảnh và động mạch ngoại biên [19].

➤ *Hệ thống động mạch vành:* Động mạch vành cung cấp máu giàu oxy nuôi cơ tim. Nếu mảng xơ vữa làm hẹp hoặc tắc nghẽn lòng động mạch (thường gọi là bệnh mạch vành), triệu chứng thường gặp là cơn đau thắt ngực. Mảng xơ vữa ổn định ở động mạch vành gây ra cơn đau thắt ngực ổn định, mảng xơ vữa bị bong đột ngột kèm cục máu đông gây ra cơn nhồi máu cơ tim hoặc cơn đau thắt ngực không ổn định [19].

➤ *Hệ thống động mạch cảnh:* Động mạch cảnh cung cấp máu giàu oxy nuôi não. Mảng xơ vữa gây hẹp hoặc tắc động mạch này (được gọi là bệnh động mạch

cảnh) gây ra bệnh cảnh đột quy và có khả năng gây tổn thương não vĩnh viễn. Trường hợp chỉ tắc nghẽn tạm thời gây ra cơn thiếu máu não thoáng qua, cũng là dấu hiệu cảnh báo tình trạng đột quy [19].

➤ *Hệ thống động mạch ngoại biên:* Mảng xơ vữa cũng có thể gây hẹp hoặc tắc lòng động mạch cung cấp máu giàu oxy nuôi các cơ quan như tay chân và vùng chậu (được gọi là bệnh động mạch ngoại biên), gây nên tình trạng giảm tuần hoàn chi dẫn đến triệu chứng đau cách hồi và trường hợp nặng có thể bị hoại tử chi [19].

1.1.4.2. Cận lâm sàng:

Xơ vữa động mạch là một bệnh lão hóa mạch máu mang tính chất toàn thân có sự kết hợp của rối loạn chức năng nội mô mạch máu, rối loạn chức năng cơ trơn và rối loạn chức năng chuyển hóa trong đó rối loạn chuyển hóa đóng vai trò chủ yếu [20]. Các cận lâm sàng sau đây dùng để khảo sát, đánh giá chẩn đoán bệnh:

➤ *Các xét nghiệm lipid máu:*

Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Nội tiết – Chuyển hóa của Bộ Y tế năm 2020. Chẩn đoán xác định rối loạn lipid khi có một hoặc nhiều thông số bị rối loạn [21]:

- Định lượng TC (Cholesterol toàn phần) tăng trên 5,2 mmol/l (200mg/dl)
- Định lượng TG (Triglycerid) tăng trên 1,7 mmol/l (150 mg/dl)
- Định lượng HDL – C giảm dưới 1,03 mmol/l (40mg/dl)
- Định lượng LDL – C tăng trên 2,58 mmol/l (100 mg/dl)

Ngoài ra trên thế giới, các nhà khoa học đã đưa ra các chỉ số [22],[23],[24]:

- Chỉ số xơ vữa mạch (Atherogenic Index - AI) = $\frac{TC - HDL-C}{HDL-C}$ để đánh giá nguy cơ xơ vữa động mạch

- Chỉ số nguy cơ mạch vành (Coronary Risk Index – CRI) = $\frac{TC}{HDL-C}$

.Chỉ số xơ huyết tương (AIP)= $\log(\frac{TG}{HDL-C})$ để đánh giá mức độ nguy cơ mạch vành và mức độ rủi ro tim mạch

➤ *Siêu âm Doppler động mạch cảnh:*

Siêu âm Doppler động mạch cảnh là phương pháp thăm dò không xâm lấn, dễ thực hiện, có thể làm nhiều lần, có giá trị trong việc phát hiện và đánh giá các

tổn thương xơ vữa gây tắc hẹp động mạch cảnh đoạn ngoài sọ với mục đích đánh giá: độ dày của lớp nội trung mạc của động mạch cảnh 2 bên, xác định mức độ hẹp lòng mạch và vị trí, số lượng, đậm độ siêu âm, cấu trúc, bề mặt mảng xơ vữa động mạch cảnh

Độ dày lớp nội trung mạc ĐMC (Intima – media thickness: IMT) được cho là dày khi $> 0,9\text{mm}$ hoặc mảng bám là dày theo tiêu chuẩn của Hiệp hội tim mạch Châu Âu [25].

Mảng xơ vữa theo đồng thuận Mannheim [26]:

- CIMT $> 1.5\text{mm}$
- Lồi vào trong $> 0.5\text{mm}$
- Lớn hơn 50% IMT kế cận

Độ hẹp lòng mạch được tính theo đường kính theo NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) [27]:

$$A - B/A \times 100\%$$

B: Đường kính lòng mạch còn lại tại chỗ hẹp nhất

A: Đường kính bình thường sau chỗ hẹp

➤ *Đo độ cứng động mạch thông qua chỉ số CAVI*

Chỉ số mạch máu tim – mắt cá chân (CAVI) là chỉ số độ cứng động mạch tương đối mới, chỉ số không xâm lấn, đáng tin cậy và có thể dùng lại nhiều lần, quy trình đo tương đối đơn giản có thể áp dụng trong lâm sàng dùng để đánh giá động mạch chủ, động mạch đùi và động mạch chày độc lập với huyết áp tại thời điểm đo.

CAVI không có đơn vị, là sự kết hợp của thông số độ cứng β và công thức Bramwell – Hill, và được tính toán bằng cách sử dụng công thức tim- PWV mắt cá chân từ điểm xuất phát của van động mạch chủ đến vùng mắt cá chân với huyết áp đo ở cánh tay trên [28].

$$\text{CAVI} = a[(2\rho/\Delta P) \times \ln(P_s/P_d) \times \text{PWV}^2] + b$$

Ps: huyết áp tâm thu

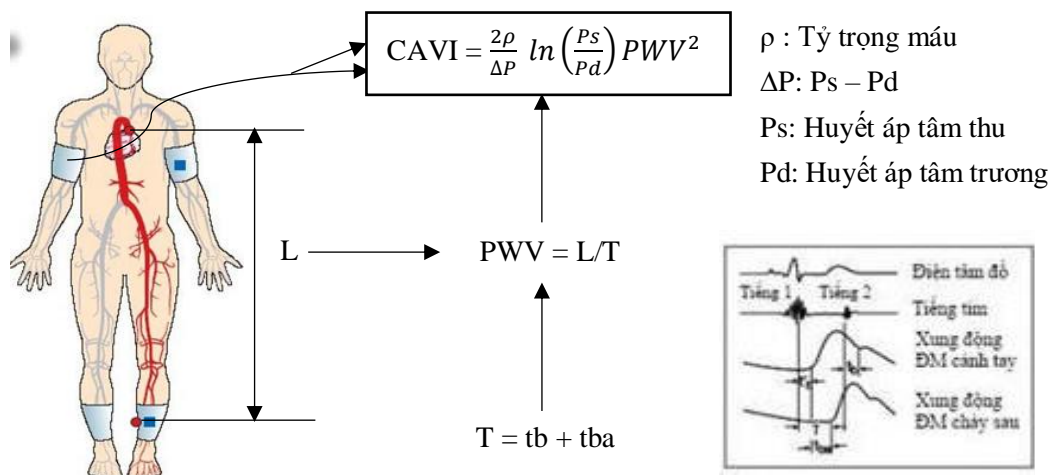
Pd: huyết áp tâm trương

ΔP : áp lực mạch máu

‘ ρ ’: tỷ trọng của máu

haPWV là vận tốc sóng từ lỗ van động mạch chủ tới động mạch ở cổ chân

a,b là các hằng số để chuyển đổi giá trị CAVI thành giá trị thu được sử dụng phương pháp Hasegawa



Hình 1.3. Phương pháp đo chỉ số CAVI[329]

Giá trị CAVI nằm trong khoảng từ 3 đến 18. Theo điểm ngưỡng tiêu chuẩn của nhà sản xuất đặt ra, giá trị < 8 là bình thường, nằm trong khoảng từ 8 đến 9 là ngưỡng ranh giới và giá trị ≥ 9 là cao cho thấy sự hiện diện của bệnh xơ cứng động mạch tiến triển [29].

1.1.5. Biến chứng xơ vữa động mạch

1.1.5.1. Hẹp lòng động mạch

Màng nhỏ không lồi vào lòng huyết quản. Những mảng to làm hẹp lòng mạch một cách đáng kể, kèm có chất chun do đó gây thiếu máu đi kèm tuần hoàn phụ không đầy đủ nhất là ở những cơ quan hoạt động mạnh (ở cơ tim sẽ gây đau thắt ngực, ở chi dưới gây đau cách hồi). Sau đó, thiếu máu kéo dài sẽ gây teo đét, giảm sức khỏe, suy nhược.

1.1.5.2. Huyết khối

Ở mảng xơ vữa thường có huyết khối. Không có sự cân đối giữa hai hiện tượng, xơ nhiều có thể huyết khối ít. Có huyết khối vì nội mô mất nhẵn, do loại nội mạc nên tiểu cầu dễ lắng đọng. Hoại tử của xơ mỡ, không có loét cũng có thể phóng thích ra những chất khuếch tán vào nội mô làm nội mô dễ dính để tiểu cầu

đễ bám. Tiểu cầu thả ra những chất làm đông máu nên gây một cục máu ngay đó, chảy máu vào một mảng xơ mỡ, từ mao quản của nội mạc hay từ lòng huyết quản qua một vách nội mô, càng làm hẹp hơn lòng huyết quản. Kết quả của một huyết khối là nhồi máu của cơ quan được nuôi dưỡng. Huyết khối là một biến chứng thường gặp và nguy hiểm, đặc biệt khi xảy ra ở các tạng tim, não, thận, ruột, rồi các chi, nhất là chi dưới.

1.1.5.3. Phòng mạch

Nếu lớp áo giữa yếu đi một cách quá mức, sẽ làm cho động mạch phòng ở chỗ yếu. Thường nơi phẳng có hình thoi, ít khi hình túi. Có thể là một phòng mạch tách. Trong vách phòng, cơ của huyết quản xếp thành lớp thất thường. Phòng mạch hay gặp ở động mạch chủ (chỗ dưới động mạch thận trên động mạch hông) và động mạch khoeo.

1.1.5.4. Rách

Động mạch bị xơ vừa dễ tách ở chỗ phình mạch hay không có phình mạch. Hay gặp ở động mạch não và thường có kèm tăng huyết áp.

1.1.5.5. Tắc mạch

Khi mảng xơ vừa bị loét, các chất vừa thoát ra có thể đi theo dòng máu và gây tắc nghẽn ở các động mạch quan trọng, như động mạch não và tim, dẫn đến các biến chứng nguy hiểm như đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim.

1.1.5.6. Vôi hóa

Rất phổ biến ở những mảng xơ vừa cũ. Thường gây xơ cứng và làm mất tính chất đàn hồi của thành động mạch. Khi bong các mảng sẽ gây loét, huyết khối và có thể phòng mạch.

1.1.6. Điều trị xơ vừa động mạch

1.1.6.1. Mục tiêu điều trị:

Các hiệp hội tim mạch quốc tế và trong nước đã đưa ra các mục tiêu điều trị cholesterol LDL (LDL-C) cụ thể cho bệnh nhân mắc xơ vừa động mạch, dựa trên mức độ nguy cơ tim mạch của họ. Các mục tiêu điều trị theo từng nhóm nguy cơ như sau[30]:

- ❖ Nhóm nguy cơ tim mạch rất cao kèm biến cố tim mạch 2 lần trong 2 năm:

- Mục tiêu LDL-C: <1 mmol/L (<40 mg/dL)
- Yêu cầu giảm LDL-C: Ít nhất 50% so với mức ban đầu
- ❖ Nhóm nguy cơ tim mạch rất cao:
 - Mục tiêu LDL-C: <1,4 mmol/L (<55 mg/dL)
 - Yêu cầu giảm LDL-C: Ít nhất 50% so với mức ban đầu
- ❖ Nhóm nguy cơ tim mạch trung bình
 - Mục tiêu LDL-C: <2,6 mmol/L (<100 mg/dL)
- ❖ Nhóm nguy cơ tim mạch thấp:
 - Mục tiêu LDL-C: <3,0 mmol/L (<116 mg/dL)

1.1.6.2. Điều trị nội khoa:

❖ Chế độ ăn

Theo hướng dẫn của VNHA năm 2022 [31], chế độ ăn lành mạnh được khuyến cáo như nền tảng của dự phòng tim mạch ở tất cả các đối tượng.

Axit béo bão hòa chiếm < 10% tổng năng lượng nhập bằng cách thay thế với các axit béo đa không bão hòa.

Axit béo không bão hòa trans: càng ít càng tốt, ưu tiên không ăn thực phẩm chế biến sẵn, và < 1% tổng năng lượng nhập từ nguồn gốc thiên nhiên.

Mỗi ngày dưới 5g muối.

Các sản phẩm nguyên hạt được khuyến cáo, mỗi ngày bổ sung 30-45g chất xơ, 200g trái cây (2-3 khẩu phần), 200g rau (2-3 khẩu phần), 30g hạt không chứa muối mỗi ngày.

Sử dụng thức uống có cồn nên giới hạn 2 ly mỗi ngày (20g/ngày) đối với nam và 1 ly mỗi ngày (10g/ngày) đối với nữ.

Phải tránh nước ngọt và thức uống có cồn.

❖ Hoạt động thể chất:

Theo hướng dẫn của VNHA 2022 [31], thể dục và hoạt động thể chất được khuyến cáo như sau:

Tập thể dục ít nhất 150-300 phút/tuần với cường độ trung bình hoặc 75-150 phút/tuần với cường độ cao đối với người trưởng thành ở mọi lứa tuổi để giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân, tỷ lệ mắc và tử vong do tim mạch

Giảm thời gian ít vận động để tham gia vào ít nhất một hoạt động nhẹ nhàng trong ngày để giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân, tỷ lệ mắc và tử vong do tim mạch.

Thực hiện các bài tập tăng sức mạnh và sức bền, ngoài các bài tập aerobic, trong 2 ngày/tuần hoặc hơn để giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân.

Nên xem xét các can thiệp lối sống, giáo dục nhóm hoặc cá thể, các kỹ thuật giúp thay đổi hành vi, tư vấn qua điện thoại và sử dụng các thiết bị theo dõi hoạt động để tăng cường mức độ hoạt động thể chất.

❖ *Thuốc điều trị:*

- *Statin:*

Các statin là thuốc hiệu quả nhất và có khả năng dung nạp tốt nhất trong điều trị rối loạn lipoprotein máu và đã được chứng minh có thể làm giảm nguy cơ tim mạch xơ vữa, tác dụng này không phụ thuộc vào nồng độ lipid nền của bệnh nhân. Các khuyến cáo hiện nay đều cho rằng statin là lựa chọn ưu tiên cho phòng ngừa cả nguyên phát và thứ phát bệnh tim mạch xơ vữa [32].

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

Cơ chế tác dụng: Sự ức chế hydroxymethylglutaryl-CoA reductase làm giảm TC nội sinh, từ đó kích thích tăng tổng hợp các thụ thể LDL-C, dẫn đến tăng hấp thu LDL-C ở gan. Kết quả là giảm LDL-C, VLDL, TC, TG và tăng HDL-C. Ngoài ra, statin có thể làm giảm viêm nội mô mạch máu, giúp làm thoái hóa các mảng xơ vữa động mạch và tăng tổng hợp oxit nitric (ON) trong tế bào nội mô. Tác dụng hạ LDL-C của statin sẽ phụ thuộc vào liều lượng. Tác dụng hạ triglycerid của statin tỷ lệ thuận với tác dụng của statin lên nồng độ LDL-C. Statin cũng làm tăng nhẹ nồng độ HDL-C (5–10%), tác dụng này thường không phụ thuộc vào liều lượng [33].

Tác dụng không mong muốn: Statin được dung nạp tốt và có tỷ lệ ngừng sử dụng thấp hơn so với các thuốc hạ lipid máu khác. Các phản ứng phụ thường bao gồm rối loạn tiêu hóa, nhức đầu, chóng mặt, mờ mắt, mệt mỏi và đau cơ hoặc khớp. Khi dùng liều cao, men gan tăng và men cơ tăng. Bệnh cơ, phát ban, viêm mũi,

viêm xoang, viêm họng và ho đã xảy ra trong một số trường hợp hiếm gặp. Mặt khác, các triệu chứng của suy thận cấp như viêm cơ và tiêu cơ vân thứ phát do myoglobin niệu là rất hiếm.

Áp dụng điều trị: Statin có hiệu quả trong giảm nồng độ cholesterol máu ở tất cả các type tăng lipid máu. Ngoài ra, statin còn được chỉ định để dự phòng biến cố tim mạch cho một số đối tượng có nguy cơ cao.

Chống chỉ định: Bệnh nhân có bệnh gan hoạt động hoặc tăng dai dẳng hoạt độ enzym gan trong huyết thanh trên 3 lần giới hạn trên của mức bình thường. Quá mẫn với các chất ức chế HMG – CoA reductase và phụ nữ mang thai và cho con bú [32],[33].

- Thuốc kháng tiểu cầu:

Các thuốc kháng tiểu cầu đường uống có vai trò quan trọng vì đa số biến chứng xảy ra do nứt vỡ mảng xơ vữa dẫn đến hoạt hóa tiểu cầu và hình thành huyết khối. Những thuốc được sử dụng: Aspirin và các thuốc nhóm thienopyridine như clopidogrel, prasugrel, và ticagrelor.

Chỉ định: Những bệnh nhân hẹp động mạch cảnh có triệu chứng trong giai đoạn đầu của đột quy nhỏ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA), duy trì ở những bệnh nhân được lên lịch phẫu thuật cắt bỏ nội mạc động mạch cảnh, những bệnh nhân có mảng xơ vữa động mạch chủ nặng/phức tạp, những bệnh nhân bị phình động mạch chủ để giảm nguy cơ tim mạch nói chung, mà không có bằng chứng về giảm sự phát triển của túi phình. Phòng ngừa biến cố tim mạch ở những bệnh nhân bị xơ vữa động mạch thận hoặc hẹp động mạch mạc treo tràng [34].

Chống chỉ định: không có nguy cơ chảy máu cao (tiền sử xuất huyết nội sọ hoặc đột quy do nhồi máu não, tiền sử bệnh lý nội sọ khác, xuất huyết tiêu hóa gần đây hoặc thiếu máu do mất máu đường tiêu hóa, bệnh lý đường tiêu hóa khác có liên quan đến tăng nguy cơ chảy máu, suy gan, chảy máu tạng hoặc rối loạn đông máu, tuổi cực cao hoặc già yếu, hoặc suy thận cần lọc máu hoặc với eGFR <15 mL /phút/1,73 m² [34].

- *Colchicine:*

Colchicine đã được sử dụng trong nhiều thế kỷ để điều trị bệnh viêm khớp do gút và gần đây hơn là điều trị viêm màng ngoài tim cấp tính và tái phát cũng như các bệnh tự viêm do tác dụng chống viêm rộng rãi của nó tùy thuộc vào:

- + Sự can thiệp vào các chức năng của vi ống.
- + Suy giảm khả năng hóa ứng động, huy động và huy động bạch cầu trung tính.
- + Suy giảm sự tương tác giữa bạch cầu trung tính và tiểu cầu.
- + Phong tỏa gián tiếp NACHT, lặp lại giàu leucine và quá trình oligome hóa hồng cầu chứa protein 3 (NLRP3) chứa miền pyrin thông qua sự can thiệp vào các vi ống [35].

Liều colchicine được sử dụng trong ba nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên về phòng ngừa bệnh tim mạch là 0,5 mg mỗi ngày một lần, liều này tương tự đã được FDA chấp thuận, mặc dù ở một số quốc gia, liều hiện có là 0,6 mg. Điều rất hợp lý là sự khác biệt 0,1 mg có thể mang lại sự khác biệt lớn về hiệu quả, tác dụng phụ hoặc độc tính, mặc dù điểm này vẫn chưa được làm rõ. Mặt khác, hiện chưa rõ liều cao hơn (> 0,5 mg mỗi ngày) có thể mang lại lợi ích lớn hơn hay không [36].

- *Thuốc ức chế hấp thu cholesterol: Ezetimibe*

Cơ chế tác dụng: Ezetimib là thuốc ức chế hấp thu cholesterol bởi các tế bào thành ruột non đầu tiên được sử dụng để làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C. Thuốc làm giảm nồng độ LDL-C và tăng HDL-C [32],[33].

Tác dụng không mong muốn: Ezetimib tương đối an toàn, ít tác dụng không mong muốn, tuy nhiên gây suy giảm chức năng gan ở một số trường hợp với tỷ lệ thấp

Áp dụng điều trị: Tăng LDL-C

- *Các thuốc ức chế PCSK9:*

Proprotein Convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) là một enzym chuyển đổi proprotein có liên quan đến sự thoái hóa của các thụ thể LDL ở gan. PCSK9 được tìm thấy trong nhiễm sắc thể 1 và đột biến gen ở đó gây ra chứng

tăng cholesterol máu mang tính chất gia đình [39]. Các kháng thể đơn dòng có tác dụng ngăn chặn sự hoạt động PCSK9 làm giảm sự thoái hóa LDL receptor và tăng độ thanh thải LDL – C. Tại Hoa Kỳ, hiện có hai kháng thể đơn dòng được FDA phê chuẩn có tác dụng ức chế hoạt động PCSK9: alirocumab và evolocumab [40]. Tác dụng hạ cholesterol LDL của cả alirocumab và evolocumab đã được mô tả trong một số thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III liên quan đến những bệnh nhân tăng cholesterol máu mang tính chất gia đình và rối loạn lipid máu hỗn hợp được điều trị bằng các liệu pháp hạ lipid máu khác.

Tác dụng không mong muốn: Phản ứng viêm tại chỗ nhưng thường nhẹ, viêm mũi họng, không tăng tín hiệu.

Áp dụng điều trị:

+ Người lớn có nguy cơ mắc bệnh tim mạch hoặc có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch và người lớn mắc chứng tăng cholesterol máu mang tính chất gia đình.

+ Evolocumab chỉ định cho người lớn có nguy cơ mắc bệnh tim mạch hoặc có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch, người lớn và bệnh nhi trên 10 tuổi mắc chứng tăng cholesterol máu mang tính chất gia đình.

- *Icosapent ethyl*: một dạng tinh khiết cao của axit eicosapentaic, một axit béo omega-3 quan trọng, đã được chứng minh là làm giảm các biến cố tim mạch, ngoài statin, ở những bệnh nhân có bệnh tim mạch trước đó và tăng triglyceride. Cơ chế xuất hiện đa yếu tố (ví dụ: giảm viêm, giảm phản ứng tiểu cầu, tác dụng chống xơ vữa trực tiếp).

- *Folate (axit folic)*: đường uống 0,8 mg x 2 lần/ngày đã được sử dụng trước kia trong tăng homocysteine máu nhưng không có thấy làm giảm biến cố mạch vành cấp tính. Tuy nhiên, gần đây đã có những nghiên cứu làm sáng tỏ cơ chế cải thiện bảo vệ và cải thiện chức năng nội mô thông qua tăng sinh khả dụng nitric oxit (NO).

- *Macrolide và các kháng sinh khác*: điều trị nhiễm khuẩn *C. pneumoniae* tiềm tàng mạn tính (nhằm hạn chế viêm, theo lý thuyết làm thay đổi tiến trình xơ vữa động mạch) chưa cho thấy hiệu quả.

1.1.6.3. Điều trị ngoại khoa:

❖ *Phẫu thuật cắt bỏ nội mạc động mạch cảnh (endarterectomy)*: giúp loại bỏ phần nội mạc bị tổn thương, áp dụng cho bệnh nhân xơ vữa động mạch cảnh một thủ thuật ngăn ngừa đột quy giúp cải thiện sức khỏe của bệnh nhân và chất lượng cuộc sống sau này. Điều trị phẫu thuật ở bệnh nhân mắc bệnh động mạch cảnh từ trung bình đến nặng đã được chứng minh là làm giảm đáng kể đột quy và cải thiện khả năng sống sót chung [41]

- Chỉ định[42]

+ Có hoặc không triệu chứng và động mạch cảnh trong trong hẹp $\geq 70\%$ (NASCET)

+ Có triệu chứng và động mạch cảnh trong hẹp từ 50% đến 69% (NASCET)

- Chống chỉ định:

+ Những bệnh nhân có tiền sử xạ trị vùng cổ có nguy cơ cao bị tổn thương dây thần kinh sọ não tạm thời trong quá trình CEA và cũng có nguy cơ cao mắc các biến cố mạch máu não muộn và tái hẹp sau CAS

+ Phụ nữ có triệu chứng có thể tăng nguy cơ biến chứng sau phẫu thuật sau CEA khi so sánh với nam giới, trong khi kết quả và biến chứng vẫn tương tự giữa hai giới đối với bệnh nhân không có triệu chứng.

❖ *Ghép bắc cầu động mạch vành (CABG)*: là một phẫu thuật lớn trong đó các mảng xơ vữa tắc nghẽn trong động mạch vành của bệnh nhân được bắc cầu bằng các ống dẫn tĩnh mạch hoặc động mạch đã thu hoạch. Bắc cầu phục hồi lưu lượng máu đến cơ tim thiếu máu cục bộ, từ đó phục hồi chức năng, khả năng sống sót và làm giảm các triệu chứng đau thắt ngực [43].

- Chỉ định:

+ CABG thường được khuyến nghị khi có tắc nghẽn mức độ cao ở bất kỳ động mạch vành chính nào và/hoặc can thiệp mạch vành qua da (PCI) không thể loại bỏ tắc nghẽn. Các mức khuyến nghị CABG trong hướng dẫn ACC/AHA 2023 như sau [43]:

+ Mức 1: Bệnh nhân bệnh mạch vành nhánh và bệnh mạch vành nhiều nhánh với rối loạn chức năng tâm thu thất trái nặng (Phân suất tống máu thất trái $\leq 35\%$), Bệnh nhân bệnh mạch vành mạn tính hẹp thân chung rõ .

+ Mức 2: Bệnh nhân bệnh mạch vành mạn tính, phân suất tổng máu thất trái bình thường, hẹp rõ 3 động mạch vành chính (có hay không đoạn gần động mạch liên thất trước) và có giải phẫu thích hợp với CABG.

- Chống chỉ định:

Bệnh nhân từ chối, động mạch vành không tương thích với việc ghép và không có cơ tim còn sống để ghép.

1.2. XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

1.2.1. Khái niệm

Y văn của y học cổ truyền (YHCT) không có danh từ “xơ vữa động mạch”. Tuy nhiên, cho đến nay theo quan điểm của các nhà chuyên môn thì các triệu chứng của xơ vữa động mạch có nhiều điểm tương đồng với chứng đàm thấp, đàm ẩm, đàm trọc, huyễn vựng, đầu thống.... mà nhân tố quan trọng gây xơ vữa động mạch là tình trạng rối loạn lipid máu [44],[45]. Vì vậy, XVĐM được xếp vào nhóm các bệnh gây ra do yếu tố “đàm trọc”. Đàm trọc hình thành do sự vận hoá bất thường của tân dịch. Việc phân bố và bài tiết tân dịch bị trở ngại là do tân dịch đình trệ gây nên sản phẩm bệnh lý như: đàm, ẩm, trọc, thủy, thấp..... từ đó hình thành chứng đàm, chứng ẩm, chứng trọc, chứng thủy, chứng thấp. Đàm, ẩm, trọc, thủy, thấp cùng có một nguồn gốc là sản phẩm bệnh lý của rối loạn trao đổi thủy dịch nhưng khác nhau về hình thái, sau khi hình thành đều là tác nhân gây bệnh, chúng có thể tương hỗ chuyển hóa, có thể kết hợp gây bệnh đồng thời nên khó phân biệt rạch ròi. Chất đặc dính là đàm, chất cặn bã không tinh khiết là trọc, chất trong loãng là ẩm, chất rất trọng là thủy và trạng thái mù mịt là thấp. Lâm sàng thường gọi là chứng đàm ẩm, đàm trọc, thủy thấp, đàm thấp, thủy ẩm [46],[47],[48].

1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh:

Đàm trọc là sản phẩm bệnh lý do rối loạn chuyển hóa thủy dịch. Vì vậy các nguyên nhân làm ảnh hưởng đến chức năng khí hóa của cơ thể làm rối loạn trao đổi thủy dịch đều làm cho thủy dịch đình tụ lại thành đàm. Đàm trọc hình thành liên quan đến các tạng phế, tỳ, thận, bàng quang, tam tiêu, can, tâm.... [48],[49].

1.2.2.1. Các nguyên nhân gây bệnh:

- *Do ẩm thực thất điều*: ăn nhiều thức ăn ngọt béo, uống nhiều rượu, làm việc trí óc quá sức, làm tổn thương tỳ vị, tỳ mất kiện vận, vị mất hòa giáng làm cho vận hóa thủy thấp rối loạn, thấp tụ lại sinh đàm, đình trệ lại tại kinh mạch, tạng phủ, bì phu gây nên cản trở sự lưu thông khí huyết, tân dịch, thủy cốc dẫn đến đàm trọc nội sinh gây bệnh [45],[48].

- *Do chế độ sinh hoạt*: Lười sống tĩnh tại, lười vận động, ít sinh hoạt thể lực, khí huyết bất lưu thông, dẫn đến khí trệ, huyết ứ, đàm trọc được sinh ra trở trệ lâu ngày mà sinh bệnh. Sách Tố vấn thiên “Tuyên minh ngũ khí luận” viết: “Cửu ngoại thương khí, cửu tọa thương nhục”. Thương khí dẫn đến khí hư, thương nhục dẫn đến tỳ hư, tỳ khí hư mà sinh đàm trệ [45],[46].

- *Do thất tình (yếu tố tinh thần)*: Buồn rầu hại phế, sợ hãi thận, lo nghĩ hại tỳ, giận dữ hại can....Tình chí vô độ đều làm cho khí cơ nghịch loạn, kinh lạc trở trệ, thủy thấp đình lưu mà thành đàm trọc. Thường gặp tình chí uất ức, can khắc tỳ quá mức làm tỳ mất kiện vận, tỳ thổ hư yếu sẽ giảm hoặc mất khả năng vận hoá thủy cốc, tân dịch tụ lại thành đàm trọc, đàm trọc ở trệ kinh mạch mà gây bệnh [46],[48]

- *Do tiên thiên bất túc*: Bẩm thụ tiên thiên không đầy đủ, nguyên khí hư suy thận khí bất túc, thận dương hư không ôn ấm được tỳ dương, tỳ khí hư nhược, công năng vận hóa suy giảm, tỳ không vận hóa được thủy thấp, thận dương không khai thông làm thấp trệ lâu ngày mà sinh đàm trọc [45],[46],[48].

- *Ngũ tạng hư suy*: Tuổi cao, thiên quý suy hoặc mắc bệnh lâu ngày làm chính khí hư suy. Bệnh ngũ tạng đều có thể sinh đàm nhưng cơ bản vẫn là 2 tạng tỳ thận. Tỳ chủ vận hóa thủy thấp, tỳ hư thấp trệ mà thành đàm. Thận chủ thủy, thận dương bất túc, thủy thấp tràn làm mà thành đàm. Tam tiêu hành thủy, bàng quang khí hóa, rối loạn hành thủy hay khí hóa bất lợi sẽ tích thủy mà thành ẩm, ẩm ngưng mà thành đàm. Phế mất tuyên giáng và thông điều thủy đạo, tân dịch sẽ tụ lại mà thành đàm. Vậy mới có câu “Tỳ là nguồn sinh đàm, phế là nơi chứa đàm” [59]. Can mất sơ tiết, thăng giáng trở ngại, thủy dịch đình trệ lưu đọng lại mà thành đàm. Tâm dương bất chấn, trệ tắc hùng dương, tâm khí bất túc vận hành huyết dịch rối loạn, huyết ứ hóa thủy mà hình thành nên đàm [48].

Như vậy, đàm trọc là một chứng bệnh có đặc điểm “bản hư, tiêu thực”; “tiêu” là đàm trọc nội sinh, huyết ú: “bản” là công năng tạng phủ thất điều hoặc hư tổn trong đó liên quan đặc biệt đến tỳ, phế, can, thận [46],[48],[50].

1.2.2.2. Cơ chế bệnh sinh:

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

- Tỳ là nguồn sinh đàm, Thận là gốc của đàm, Phế là nơi để chứa đàm[45]. "Đàm do tỳ hư không vận hóa được thủy thấp, thận dương hư không ôn dưỡng tỳ dương nên không vận hoá được thủy cốc và không khí hoá được nước, phế khí hư không túc giáng, thông điều thủy đạo làm thủy dịch đình lưu mà gây ra đàm.

- *Tạng tỳ*: Tỳ là nguồn sinh đàm. Tỳ khí hư không vận hóa được thủy thấp làm cho chất thanh khó thăng lên, chất trọc khó giáng xuống, chất tinh vi của thủy cốc không thể vận hóa, lưu chuyển được bình thường, tụ lại mà hóa thành đàm trọc. Mặt khác, do tỳ thổ suy yếu không chế được thủy thấp khiến thủy thấp ngưng đọng lại trong kinh mạch, tạng phủ, bì phu tạo thành đàm, cản trở lưu thông khí huyết, tân dịch, thủy cốc dẫn đến việc dinh dưỡng cho các tạng phủ kém đi, dẫn đến mệt mỏi. Mệt mỏi nhiều làm cho khí hoá tại phế, bàng quang giảm sút mà sinh ra đoản khí, hao khí [45]. Theo Hải Thượng Lãn Ông: "Tỳ là gốc sinh ra đàm, tỳ hư không vận hóa được thủy thấp mà sinh đàm"[45]. Theo YHCT, "Đàm do tỳ hư không vận hóa được thủy thấp, thận dương hư không ôn dưỡng tỳ dương nên không vận hoá được thủy cốc và không khí hoá được nước, phế khí hư không túc giáng thông điều thủy đạo, trên lâm sàng thấy: đờm nhiều, ngực sườn đầy tức...". [45]

- *Tạng thận*: Thận là gốc của đàm. Thận dương hư suy, hỏa không ôn ấm được tỳ thổ, thủy thấp tân dịch không hóa khí được tràn lên thành đàm. Thận âm hư, hư hỏa ở hạ tiêu bốc lên hun nấu tân dịch cũng tạo đàm. Theo Hải Thượng Lãn Ông thì “đàm sinh hóa là do tỳ, căn bản của đàm là do ở thận. Hễ có chứng đàm, không ở tạng nọ thì ở tạng kia. Đàm vốn là tân dịch trong cơ thể, nó tùy theo vị trí cảm vào mà thành tên bệnh. Vì chính khí hư, không có sự cai quản, là thừa cơ xâm vào, kích động sinh ra đàm, chứ không phải vì đàm mà sinh bệnh, thực ra vì bệnh mà sinh ra đàm [47],[48].

- *Tạng phế*: Phế hư mất khả năng túc giáng thông điều thủy đạo, thủy dịch ngưng lại thành đàm. Lưu thông khí huyết, tân dịch, thủy cốc giảm dẫn tới dinh dưỡng tạng phủ kém, gây nên suy nhược, làm cho khí hóa tại phế, bàng quang kém, đàm trọc vì thế mà sinh ra [46],[47].

- *Đàm trọc gây tắc trở kinh lạc, khí huyết*: Đàm thuận theo khí mà thăng hay giáng, không nơi nào trong cơ thể là không đến được nên triệu chứng lâm sàng rất phong phú. Đàm đi đến kinh lạc gây tắc trở kinh lạc, khí huyết bất lưu thông gây tê mỏi, đau nhức chân tay....[45],[48].

- *Đàm trọc gây trở trở khí cơ*: Đàm thấp đình tụ lại gây tắc trở khí cơ, rối loạn khí cơ của tạng phủ. Đình tụ ở phế làm phế mất tuyên giáng gây đau tức ngực. đình lưu ở trường vị gây buồn nôn, nôn, đầy bụng, ăn uống kém, tích tụ ở mạng sườn gây đau tức mạng sườn. Trở trở thanh dương sẽ gây đau đầu, chóng mặt; nếu đàm trệ ở ngực sẽ gây tức ngực, ngột ngạt, đau nhói vùng trước tim; nếu đàm trọc trệ ở phế sẽ thấy ho, khạc đờm; đàm trệ ở tâm làm tâm huyết không thông sẽ gây hồi hộp tức ngực; nếu đàm mê tâm khiếu sẽ gây hôn mê; đàm hỏa nhiều tâm sẽ gây điên cuồng... Đàm trọc tích tụ ở cơ phu, tẩu lý làm cho cơ thể bệu trệ. Đàm trọc trở trệ gây rêu lưỡi dính nhớt, mạch hoạt [45],[48].

- *Đàm trọc ảnh hưởng trao đổi thủy dịch*: Đàm trệ ở phế làm phế mất tuyên giáng thông điều thủy đạo, trệ ở tỳ làm tỳ mất kiện vận, tụ ở thận làm thận không khí hóa được dẫn tới rối loạn trao đổi thủy dịch ngày càng nặng hơn. Đàm phạm vào thanh dương không thăng lên được gây đau nặng đầu, chóng mặt. Đàm vô hình ở trệ ở tâm, não gây bùng bít và nhiều loạn thần minh gây hồi hộp trống ngực, mất ngủ, tích trệ ở cơ phu làm cho cơ thể bệu trệ. Tính chất của đàm là dính nhớt nên lưỡi bệu rêu dính nhớt, mạch hoạt [48].

1.2.3. Phân thể lâm sàng – Biện chứng luận trị

Theo Hải Thượng Lãn Ông: “Trị đàm tiền trị khí, khí thuận đàm tự tiêu” và “nhất thiết không nên vết sạch đàm đi vì đàm vốn có sẵn từ lúc sơ sinh và cũng là vật để nuôi sống, chỉ loại bỏ phần đàm dư thừa mà thôi”, “bệnh đàm có hư có thực, thực thời công, hư thời bổ nhưng công phải có thứ tự, bổ phải lần tìm cội nguồn.. chữa đàm không nên dùng phép công” [45].

Cần tìm nguyên nhân để trị vì “đàm vốn không sinh ra bệnh mà vì bệnh mới sinh ra đàm”. Nếu chữa đàm mà không biết nguyên nhân thì đàm ngày nhiều [47]. Điều trị đàm thấp bao gồm các phép: hóa đàm, tiêu đàm và điều đàm. Đàm ở hội chứng XVĐM là đàm vô hình, lưu hành và ứ đọng ở huyết mạch nên khi điều trị, dùng phép hoá đàm để điều trị. Điều trị nguyên nhân sinh ra đàm, làm cho đàm tự hết, hóa đàm thường kết hợp với các pháp điều trị như kiện tỳ hòa vị, vì tỳ vận hóa thấp; tiêu đàm, điều đàm dùng cho các trường hợp bệnh ở mức độ nặng hơn [47].

Theo YHCT, XVĐM có nhiều đặc điểm tương đồng với chứng đàm trọc, có đặc điểm là “bản hư tiêu thực”. Tùy theo thể bệnh cấp hay hoãn mà lấy phù chính hay khu tà làm chủ hoặc vừa phù chính vừa khu tà theo nguyên tắc tiêu bản đồng trị. Bản hư chủ yếu là tỳ thận hư tổn, tiêu thực chủ yếu là đàm trọc, huyết ứ. Trị bản phải chú ý bổ tỳ, ích thận. Trị tiêu phải chú ý phép hóa đàm trừ thấp, thanh lý thông hạ, hoạt huyết hóa ứ [47],[50],[52].

Theo tài liệu của tác giả Trịnh Tiêu Du trong nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng Trung – Tân dược, chứng đàm trọc bao gồm các thể lâm sàng sau [53]

1.2.3.1. Đàm trọc trở trệ:

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

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

+ Bài thuốc điển hình: Bán hạ bạch truật thiên ma thang gia giảm [54],[55],[56].

Bán hạ 8g Thiên ma 10g Phục linh 12g Đại táo 4g

Trần bì 12g Bạch truật 12g Cam thảo 4g Sinh khương 4g

Sắc uống ngày 1 thang uống chia 3 lần

1.2.3.2. Tỳ thận dương hư:

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

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

+ Bài thuốc điển hình: Lý trung hoàn hợp với Hữu quy hoàn gia giảm [54],[55],[56].

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

Các vị tán mịn, mật hoàn viên

Ngày uống 3 lần, mỗi lần 12 – 16g

1.2.3.3. Can thận âm hư:

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

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

+ Bài thuốc điển hình: Lục vị địa hoàng hoàn gia [54],[55],[56].

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

Sắc uống ngày 1 thang uống chia 3 lần

1.2.3.4. Âm hư dương亢:

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

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

+ Bài thuốc điển hình: Nhất quán tiễn gia giảm [54],[55],[56].

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

Sắc uống ngày 1 thang chia 3 lần

1.2.3.5. Thở khí trệ huyết ứ:

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

+ Pháp điều trị: Kiện tỳ hóa đàm, hoạt huyết hóa ứ

+ Phương thuốc: “Qua lâu giới bạch bán hạ thang” hợp phương “Đào hồng tứ vật thang” gia vị [54],[55],[56].

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

Sắc uống ngày 1 thang uống chia 3 lần

1.3. TỔNG QUAN BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU

1.3.1. Nguồn gốc công thức bài thuốc nam “Hạ mỡ NK”

“Hạ mỡ NK” là một trong những bài thuốc Nam quý do cố lương y Nguyễn Kiền truyền lại thường được dùng để chữa chứng Đàm thấp, một hội chứng có nhiều điểm tương đồng với hội chứng rối loạn lipid máu về cả lý luận và thực tiễn, là một trong những bài thuốc được áp dụng trên thực tế lâm sàng tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh – Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam để điều trị hội chứng rối loạn lipid máu. Bài thuốc đã được nghiên cứu sơ bộ trên thực nghiệm và trên lâm sàng tại cơ sở cho kết quả hạ lipid máu tốt trên mô hình thực nghiệm cũng như trên lâm sàng ở dạng thuốc sắc [57],[58].

Thành phần:

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

Công dụng: Hành khí, táo thấp, hóa đàm

Chủ trị: Chứng đàm thấp: Người nặng nề, béo, thích nằm, toàn thân mệt mỏi, mắt vùng, buồn nôn, bụng trướng, chậm tiêu, tứ chi rã rời, lưỡi bệu, có vết răng hằn, rêu lưỡi trắng dày, mạch trầm hoạt.

1.3.2. Nghiên cứu về viên nang

- Năm 2021, Phạm Thủy Phương tiến hành nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn, tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu và chống xơ vữa động mạch trên thực nghiệm:

❖ *Độc tính cấp và bán trường diễn* [4]:

+ Ở liều 17,85 gam/kg, liều gấp 35,41 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng chưa xác định được độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống .

+ Viên nang “Hạ mỡ NK” liều 0,25g /kg/ ngày và liều 0,75g/kg/ngày, uống liên tục trong thời gian 12 tuần trên chuột cống trắng chưa xác định được độc tính bán trường diễn.

❖ *Trên mô hình gây rối loạn lipid máu* [59]:

+ “Hạ mỡ NK” liều 0,5g/kg/ngày có xu hướng làm tăng nồng độ HDL-C trên chuột nhắt trắng gây mô hình rối loạn lipid máu bằng P-407.

“Hạ mỡ NK” liều 1,5g/kg/ngày có tác dụng làm giảm nồng độ TC và non-HDL-C, đồng thời có xu hướng làm tăng nồng độ HDL-C trên chuột nhắt trắng gây mô hình rối loạn lipid máu bằng P-407.

“Hạ mỡ NK” ở cả 2 liều 0,25g /kg/ngày và liều 0,75g/kg/ngày có tác dụng điều chỉnh RLLM trên mô hình ngoại sinh ở chuột cống trắng thông qua tác dụng giảm chỉ số LDL-C tương đương với Atorvastatin 10mg/kg. Có xu hướng làm giảm TC và tăng HDL- C.

❖ *Trên mô hình gây xơ vữa động mạch* [5]:

- “Hạ mỡ NK” liều 0,126g/kg/ngày và liều 0,378g/kg có tác dụng giảm TG trên thỏ sau 4 tuần, 8 tuần nghiên cứu ($p < 0,01$ và $p < 0,001$); làm tăng HDL-C trên thỏ sau 4 tuần nghiên cứu ($p < 0,01$ và $p < 0,05$) tương đương với Atorvastatin 2,4mg/kg/ngày.

- “Hạ mỡ NK” liều 0,126g/kg/ngày có xu hướng giảm hình thành xơ vữa trên thỏ sau 8 tuần nghiên cứu

❖ *Trên bệnh nhân rối loạn lipid máu* [60]:

Viên nang cứng “Hạ mỡ NK” liều 525mg x 6 viên/ngày chia 2 lần 8h-14h có tác dụng giảm 23,13% nồng độ TC, giảm 17,61% nồng độ TG, giảm 21,34%

nồng độ LDL-C, giảm 29,03% nồng độ non - HDL-C có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và có xu hướng tăng 1,91% HDL-C ($p > 0,05$) tương đương với nhóm Atorvastatin (giảm 20,55% nồng độ TC; 19,23% nồng độ TG; 11,82% nồng độ LDL-C, giảm 26,93% nồng độ non - HDL-C và tăng 6,21% nồng độ HDL-C) ($p > 0,05$).

1.4. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM

1.4.1. Trên thế giới

Bệnh xơ vữa động mạch đã được nghiên cứu từ thế kỷ 15. Để nói chính xác thời điểm lần đầu tiên con người biết đến bệnh mạch vành (hẹp động mạch) là điều khó. Tuy nhiên, một số bằng chứng chưa rõ ràng người ta biết rằng Leonardo da Vinci (1452–1519) đã nghiên cứu về động mạch vành, đưa ra một số giả thuyết và kết luận tim tự nuôi sống chính nó [61].

Friedrich Hoffmann (1660–1742), giáo sư trường y khoa tại Đại học Halle, nhấn mạnh bệnh mạch vành bắt đầu do “giảm lưu lượng máu trong động mạch vành”, theo cuốn sách *Drug Discovery: Practices, Processes, and Perspectives*.

Vào đầu những năm 1950, nhà nghiên cứu Đại học California John Gofman (1918-2007) và các cộng sự của ông đã xác định được hai loại cholesterol nổi tiếng ngày nay: Lipoprotein mật độ thấp (LDL-C) và lipoprotein mật độ cao (HDL-C). Họ phát hiện ra rằng, những người đàn ông phát triển chứng xơ vữa động mạch thường có mức LDL-C cao và mức HDL-C thấp [62].

Tại cuộc họp của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ vào năm 2009 ở Florida, các nhà nghiên cứu đã trình bày kết quả nghiên cứu cho thấy: Xác ướp Ai Cập, khoảng 3.500 năm tuổi, có bằng chứng về bệnh tim mạch, cụ thể là chứng xơ vữa động mạch trong các động mạch khác nhau của cơ thể [63].

1.4.2. Tại Việt Nam

Năm 2000, Lê Văn Sỹ đã nghiên cứu độ dày nội trung mạc động mạch cảnh ở người bình thường và người có yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch bằng siêu âm mạch cho kết quả ở người bình thường độ dày nội trung mạc của động mạch cảnh,

tỷ lệ mạch xơ vữa tăng lên theo tuổi, ở người có yếu tố nguy cơ xơ vữa sự ảnh hưởng của tuổi lên độ dày nội trung mạc giảm nhiều [64].

Năm 2007, Hoàng Thị Vân Hoa đã nghiên cứu đánh giá điểm vôi hoá và xơ vữa động mạch vành trên chụp cắt lớp vi tính 64 dãy tại bệnh viện Bạch Mai cho kết quả vôi hóa động mạch là dấu hiệu chỉ điểm của xơ vữa động mạch, hình thái các mảng xơ vữa thường lệch trục, có vôi hóa chiếm 61,97% [65].

Năm 2014, Trần Thị Trúc Linh đã khảo sát bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có THA tại BVĐK TƯ Cần Thơ cho kết quả: Bệnh nhân đái tháo đường type 2 kèm tăng huyết áp có sự gia tăng bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh, liên quan đến tuổi, thời gian mắc bệnh, mảng xơ vữa động mạch cảnh. [66].

Năm 2022, Nguyễn Cẩm Thạch đã nghiên cứu tỷ số Apolipoprotein A-I và tình trạng xơ vữa động mạch trong số bệnh nhân nhồi máu não cho kết quả nồng độ apolipoprotein A-I, apolipoprotein B huyết tương, tỷ số apolipoprotein B/A-I có sự thay đổi theo tình trạng xơ vữa động mạch não. Tỷ số apoB/apoA-I là yếu tố tiên lượng độc lập xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong số bệnh nhân nhồi máu não [67].

1.4.3. Các nghiên cứu điều trị xơ vữa động mạch bằng y học cổ truyền hiện nay

Y học cổ truyền trải qua hàng nghìn năm kinh nghiệm đã để lại những vị thuốc, bài thuốc hay điều trị các bệnh về chuyển hóa, kế thừa và phát huy nhiều năm qua đã có nhiều công trình nghiên cứu bài thuốc, vị thuốc để điều trị xơ vữa động mạch như:

Cao lỏng Đại An: Năm 2016, Tạ Thu Thủy đã nghiên cứu bài thuốc ở dạng cao lỏng, bao gồm: Sơn tra, Bạch truật, Phục linh, Bán hạ chế, Thần khúc, Liên kiều, Lai phụ tử trên mô hình xơ vữa động mạch cho kết quả: 2/3 mẫu bệnh phẩm của lô uống cao lỏng Đại An liều 4,8g dược liệu/kg có hình ảnh cấu trúc vi thể động mạch chủ bình thường [68].

Viên nang Anmaha: Năm 2021, Nguyễn Hoàng Ngân đã nghiên cứu đánh giá tác dụng của viên nang trên động vật thực nghiệm cho kết quả: giảm chỉ số sinh xơ vữa mạch (AI), giảm tình trạng gan nhiễm mỡ [69].

Viên nang Hạ Mỡ NK: Năm 2021, Phạm Thủy Phương đã nghiên cứu đánh giá tác dụng chống xơ vữa động mạch của viên nang trên mô hình thực nghiệm xơ vữa động mạch cho kết quả: giảm TG, tăng HDL-C và giảm hình thành xơ vữa trên thỏ [7].

Viên nang mềm Ích Chí Vương: Năm 2018, Lê Thị Minh Phương đã nghiên cứu tác dụng chống oxy hóa trên bệnh nhân xơ vữa động mạch cảnh cho kết quả: tăng TAS ($0,15 \pm 0,23$ mmol/L) ($p < 0,05$), giảm SOD trung bình hồng cầu ($-133,62 \pm 251,20$ U/gHb) ($p < 0,05$) và có khuynh hướng hạn chế tăng MDA huyết tương ($p > 0,05$) [70].

Chế phẩm Sagydi (SAD): Năm 2024, Phạm Thị Vân Anh đã nghiên cứu tác dụng giảm xơ vữa động mạch của SAD trên động vật thực nghiệm cho kết quả: giảm các chỉ số lipid máu, và cải thiện hình ảnh mô bệnh học của quai động mạch chủ và gan thỏ so với lô mô hình [71].

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

2.1.1. Thuốc nghiên cứu

Viên nang cứng “Hạ mỡ NK” 525mg

Dạng bào chế: viên nang cứng

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

Thuốc được xây dựng quy trình bào chế (phụ lục 1), đạt TCCS (phụ lục 2), được kiểm nghiệm (phụ lục 3) tại trung tâm kiểm nghiệm thuốc, mỹ phẩm và thực phẩm Hà Nội

Bảng 2.1. Thành phần một viên nang cứng “Hạ mỡ NK”

Thành phần	Tên khoa học	Khối lượng (mg)	Tiêu chuẩn
Cao khô rễ Cỏ tranh	<i>Extractum Rhizomae Imperatae</i>	188	Đạt TCCS
Cao khô Nguu tất	<i>Extractum Radicis Achyranthis bidentataesiccus</i>	112	Đạt TCCS
Cao khô Thảo quyết minh	<i>Extractum Semensis Sennae torae siccus</i>	64	Đạt TCCS
Cao khô Tỳ giải nam	<i>Extractum Rhizomae Smilaxis fericis siccus</i>	52	Đạt TCCS
Cao khô Hạ khô thảo	<i>Extractum Herbae Prunellae siccus</i>	38	Đạt TCCS
Cao khô Trần bì	<i>Extractum Pericarpium Citri reticulatae perenne siccus</i>	25	Đạt TCCS
Cao khô Bán hạ nam	<i>Extractum Rhizomae Typhonii trilobati siccus</i>	23	Đạt TCCS
Cao khô Hòe hoa	<i>Extractum Flosi Styphnolobii japonici immaturi siccus</i>	22	Đạt TCCS
Cao khô Hà diệp	<i>Extractum Folii Nelumbinis nuciferae siccus</i>	1	Đạt TCCS
PVP K30 7% trong ethanol 96%	<i>PovidonK30(ml)</i>	0,039	Đạt TC USP 41
Aerosil	<i>Colloidal silicon dioxyde</i>	14	Đạt TC USP 41

Talc	<i>Talcum</i>	7	Đạt TC ĐĐVN V
Ethanol 96%	<i>Ethanol 96%</i>		Đạt TC ĐĐVN V

Liều dùng: Viên nang "Hạ mỡ NK" 525mg số lượng 60 viên. Ngày uống 02 lần, mỗi lần uống 03 viên sau ăn, uống lúc 8h, 15h

Thời gian dùng 60 ngày liên tục.

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

- Thành phần: Atorvastatin viên nén 10mg
- Biệt dược: Lipvar 10
- Nơi sản xuất: CTCP Dược Hậu Giang - CN nhà máy DP DHG tại Hậu Giang Việt Nam
- Hạn sử dụng: 16/03/2024 - 23/03/2028
- Số lô: 160324
- Liều dùng: Ngày uống 01 viên – 20h
- Thời gian dùng 60 ngày liên tục

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

- *Hóa chất phục vụ nghiên cứu:*

Kít định lượng các chất trong máu: Huyết học, sinh hóa máu,: TC,TG, HDL-C, LDL-C, AST, ALT, Creatinin, Ure

- *Thiết bị phục vụ nghiên cứu:*

- Cân, thước dây

- Ống nghe, huyết áp Nhật

- Máy xét nghiệm: Máy xét nghiệm huyết học: Model: Boule Quints của hãng Sweplap. Nước sản xuất: Thụy Điển, năm sản xuất: 2014: Nam sử dụng 2016. Điện áp sử dụng: 220V. Công suất:150W

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

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

- Máy đo xơ vữa động mạch: Model: VS – 2000 Hãng sản xuất: Fukuda Denshi – Nhật Bản. Năm sản xuất: 2014 Năm sử dụng: 2016

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.2.1 Tiêu chuẩn lựa chọn

2.2.1.1. Theo y học hiện đại:

- Tuổi từ 30 không phân biệt giới tính, nghề nghiệp.
- Tiền sử chưa điều trị rối loạn lipid máu hoặc đã dừng điều trị rối loạn lipid máu > 1 tháng.
- Siêu âm doppler động mạch cảnh có độ hẹp <70%

2.2.2.2. Theo y học cổ truyền:

Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh danh Đàm trọc với các triệu chứng của thể bệnh đàm trọc trở trệ: Hình thể béo bệu, đau nặng đầu, tức ngực, buồn nôn, nôn ra đờm rãi, chân tay tê bì, nặng nề, chóng mặt, tâm quý, thất miên, miệng nhạt, ăn uống kém, râu lưỡi trắng nhờn, mạch hoạt.

2.2.2 Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đang có bệnh cấp tính, bệnh tâm thần
- Bệnh nhân có tiền sử biến cố tim mạch do xơ vữa
- Bệnh nhân có độ hẹp động mạch cảnh trong 50% - 69% và vận tốc dòng chảy qua chỗ hẹp thấp, độ hẹp động mạch cảnh trong từ 70% theo NACSET [29].
- Bệnh nhân xơ vữa động mạch thuộc thể tỷ thận dương hư, can thận âm hư, âm hư dương cương, khí trệ huyết ứ.
- Bệnh nhân đang tham gia nghiên cứu khác, bỏ dở nghiên cứu giữa chừng hoặc điều trị không đúng phác đồ.
- Bệnh nhân là phụ nữ mang thai, cho con bú và bệnh nhân miễn cảm với các thành phần của thuốc.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu, can thiệp lâm sàng mở, ngẫu nhiên có đối chứng, so sánh trước và sau điều trị và so sánh với nhóm chứng. Tỷ lệ bệnh nhân giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng được phân bổ 1:1.

➤ *Cỡ mẫu nghiên cứu:*

Lựa chọn cỡ mẫu thuận tiện nghiên cứu lâm sàng số lượng 30 bệnh nhân mỗi nhóm.

Số bệnh nhân được lựa chọn đưa vào nghiên cứu là 60 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn theo YHHĐ và YHCT, chia 2 nhóm:

- Nhóm nghiên cứu: Dùng "Hạ mỡ NK"
- Nhóm đối chứng: Dùng Atorvastatin

➤ *Cách thức tiến hành*

60 bệnh nhân xơ vữa động mạch được lựa chọn theo tiêu chuẩn và chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm theo công thức đánh số ngẫu nhiên không trùng lặp trong phần mềm Excel 2020. Số chẵn thuộc nhóm 1 nhóm nghiên cứu: Nhóm dùng Hạ mỡ NK. Số lẻ thuộc nhóm 2 nhóm đối chứng: Nhóm dùng Atorvastatin 10mg.

+Nhóm 1: Nhóm "Hạ mỡ NK" gồm 30 BN được dùng Hạ mỡ NK 525mg x 06 viên/ngày, chia 2 lần. Mỗi lần uống 03 viên 8h, 15h sau ăn.

+ Nhóm 2: Nhóm Atorvastatin gồm 30 BN, được dùng Atorvastatin 10mg uống 1 viên/1 lần. Uống 20h sau ăn tối.

Tất cả các bệnh nhân đều được hướng dẫn chế độ ăn cho người có RLLM, XVĐM

2.3.2. Chi tiêu nghiên cứu

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

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

❖ *Các đặc điểm chung của bệnh nghiên cứu*

- Thông tin hành chính: tên, tuổi, giới, nghề nghiệp...
- Thói quen ăn uống sinh hoạt ăn uống, luyện tập thể dục, hút thuốc lá, rượu bia....

❖ *Các chỉ tiêu lâm sàng:*

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

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

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

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

Bảng 2.2. Phân loại BMI

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

+ Huyết áp (HA): Đo bằng huyết áp kế đồng hồ Nhật Bản, được hiệu chỉnh bằng huyết áp kế thủy ngân. Đo tư thế nằm. Nghỉ ngơi 15 phút trước khi đo để tránh những tác động của vận động và căng thẳng thần kinh, không uống các chất kích thích như rượu, cà phê, không hút thuốc lá, không dùng các thuốc kích thích giao cảm. Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng huyết áp theo Phân hội THA Việt Nam (VSH/VNHA-2022) [72].

- Triệu chứng lâm sàng theo YHCT- theo phân thể của nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng Trung dược – Tân dược - Bộ Y Tế Trung Quốc (2002) [53]:

+ Triệu chứng chính: Mệt mỏi, đau nặng đầu (Đầu thống), tức ngực (Tâm quý), buồn nôn nôn ra đờm rãi, chân tay tê bì (Ma mộc), chóng mặt (Huyễn vựng).

+ Triệu chứng phụ: Thất miên, hồi hộp trống ngực, miệng nhạt, ăn kém.
(Chẩn đoán thể bệnh khi đủ 3 triệu chứng chính và 02 triệu chứng phụ trở lên)

❖ *Các chỉ tiêu cận lâm sàng:*

Bệnh nhân được lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng (từ 6h đến 8h) khi chưa ăn và cách bữa ăn hôm trước ít nhất là 8-10 giờ. Xét nghiệm huyết học, sinh hóa máu 02 lần trước và sau điều trị (D₀, D₆₀). Các xét nghiệm được làm trước hoặc cùng ngày với D₀ và trước, cùng ngày hoặc sau D₆₀ 01 ngày

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

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

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

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

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

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

$LDL-C = TC - (HDL-C) - TG/2,2$ (điều kiện: $TG < 4,75\text{mmol/l}$; giá trị bình thường: 2,0- 3,4 mmol/l) [73].

Dựa vào kết quả thành phần lipid mẫu tính ra chỉ số Cholesterol xấu (non-HDL-C); chỉ số xơ vữa mạch (AI), chỉ số nguy cơ mạch vành (CRI), chỉ số xơ vữa huyết tương (AIP). Đơn vị biểu thị: mmol/l

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

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

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

- Chỉ số CAVI được tính bằng máy đo xơ vữa động mạch Vasera VS-2000 của hãng Fukuda Denshi tại các thời điểm D_0 và D_{60} .

- Các chỉ số kích thước độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh và kích thước mảng xơ vữa, độ hẹp được khảo sát đánh giá bằng siêu âm doppler ĐMC tại các thời D_0 và D_{60} .

- Các xét nghiệm sinh hóa khác: ALT, AST, Ure, Creatinin

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

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

+ Lâm sàng: Phù, mẩn ngứa, đau cơ, rối loạn tiêu hóa

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

2.3.3. Phương pháp tiến hành

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

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

- Làm các xét nghiệm cơ bản cho bệnh nhân: Công thức máu, sinh hóa máu

- Lựa chọn người có đủ tiêu chuẩn đồng ý tham gia nghiên cứu, sắp xếp vào hai nhóm theo phương pháp đánh số ngẫu nhiên của phần mềm excel 2020

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

Bước 2: Áp dụng phương pháp điều trị:

+ Nhóm NC: 30 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, uống "Hạ mỡ NK" 525mg x 06 viên/ngày. Uống 03 viên/lần x 02 lần/ngày, 8h-15h sau ăn. Kết hợp thực hiện chế độ ăn và chế độ luyện tập hàng ngày.

+ Nhóm ĐC: 30 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, uống Atorvastatin 10mg x 01 viên/ngày. Uống 20h sau ăn tối. Kết hợp thực hiện chế độ ăn và chế độ luyện tập hàng ngày.

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

- Các triệu chứng lâm sàng, chỉ số mạch, huyết áp và cân nặng tại thời điểm D₀, D₆₀

- Xử trí và báo cáo các yếu tố bất lợi nếu có ngay khi xảy ra.

- Các chỉ số cận lâm sàng: Công thức máu và sinh hóa máu: TC, TG, LDL-C, HDL-C, AST, ALT, Ure, Creatinin, CAVI tại thời điểm D₀, D₆₀

Bước 3: Ngày trước khi ra viện:

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

- Tổng kết hồ sơ bệnh án ngoại trú.

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

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

2.4. PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ

2.4.1. Tiêu chí đánh giá trên lâm sàng

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

- Đánh giá sự thay đổi các chỉ số lâm sàng theo y học hiện đại:

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

- Đánh giá các triệu chứng lâm sàng theo y học cổ truyền: Đau nặng đầu, huyễn vựng, tâm quý, thất miên,... tại 2 thời điểm D₀, D₆₀. Đánh giá mức độ bệnh trên lâm sàng so sánh giữa 2 nhóm.

Dựa theo tiêu chí đánh giá hiệu quả lâm sàng trước và sau điều trị thông qua phân tích bảng đánh giá triệu chứng lâm sàng rối loạn chuyển hóa Lipid trong “Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng thuốc Trung dược – Tân dược” của Bộ Y tế Trung Quốc năm 2002[53].

Áp dụng công thức Nimodipin[53]:

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

- + Hiệu quả tốt: Các triệu chứng lâm sàng hết hẳn hoặc mức độ giảm $\geq 95\%$
- + Hiệu quả khá: Các triệu chứng lâm sàng cải thiện rõ rệt, mức độ giảm $\geq 70\%$
- + Hiệu quả trung bình: Các triệu chứng lâm sàng có chuyển biến, mức độ giảm $\geq 30\%$.
- + Không hiệu quả: Các triệu chứng lâm sàng không chuyển biến hoặc nặng thêm, mức độ giảm $\leq 30\%$

Tiêu chí đánh giá mức độ bệnh YHCT [53]: Phân mức độ nặng, trung bình, nhẹ và quy ra điểm đánh giá

Bảng 2.3. Tiêu chí đánh giá mức độ bệnh YHCT

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

2.4.2. Tiêu chí trên cận lâm sàng

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

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

+ Đánh giá sự thay đổi các chỉ số (CRI, AIP) tại thời điểm D_0 , D_{60}

+ Tác dụng của thuốc được đánh giá qua sự thay đổi của các thành phần lipid máu và các chỉ số CAVI trước và sau điều trị. So sánh kết quả ở từng nhóm và giữa hai nhóm với nhau dựa theo tiêu chí đánh giá hiệu quả điều trị rối loạn chuyển hóa trong “Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng thuốc Trung dược – Tân dược” của Bộ Y Tế Trung Quốc năm 2002 [52], hiệu quả điều trị chia thành 4 mức [52]:

Bảng 2.4. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị RLLPM

Hiệu quả	Chỉ số Lipid máu
Tốt	Các thành phần lipid máu đều trở lại giới hạn bình thường
Khá	TC giảm $\geq 20\%$ TG giảm $\geq 40\%$ HDL-C tăng $\geq 0,26$ mmol/l LDL-C giảm đạt $< 3,90$ mmol/l TC - HDL-C/HDL-C giảm $\geq 20\%$.
Trung bình	$10\% \leq$ TC giảm $< 20\%$ $20\% \leq$ TG giảm $< 40\%$ HDL-C tăng từ $0,12 - 0,26$ mmol/l LDL-C giảm đạt $3,90 - 4,90$ mmol/l TG-HDL-C/HDL-C: $10\% - 20\%$
Không hiệu quả	Không thay đổi các chỉ tiêu hoặc thay đổi ít (ở dưới mức các chỉ tiêu của hiệu quả khá).
Xấu đi	TC tăng $\geq 10\%$

	TG tăng $\geq 10\%$ HDL-C giảm $\geq 0,12$ mmol/l TC - HDL-C/HDL-C tăng $\geq 10\%$
--	---

2.4.3. Đánh giá các bất lợi

- Theo dõi các biến cố bất lợi: Phù, mẫn ngứa, đau cơ, rối loạn tiêu hóa...
- Trên cận lâm sàng: Đánh giá các chỉ số huyết học, sinh hóa máu trước và sau điều trị hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin, ure, creatinin, ALT, AST.
- Khi có bất kỳ yếu tố bất lợi nào xảy ra đều được ghi vào phiếu theo dõi các biến cố bất lợi và hướng giải quyết.

2.5. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

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

Kiểm định các giá trị biến định lượng bằng T-test Student; test trước sau (Avant-après), biến định tính bằng Chi-square Test, McNemar Test hoặc Bowker's Test of Symmetry (nếu có danh mục > 2 nhóm) và Fisher- Exact Test hoặc Extended Fisher's Exact Test (nếu có tần số < 5) Trong trường hợp Các test được áp dụng để kiểm tra mối liên hệ và sự khác biệt giữa hai nhóm, trước và sau nghiên cứu. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

2.6. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu được sự cho phép của Hội đồng chấm đề cương luận văn, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.
- Được sự đồng ý của Hội đồng đạo đức Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam
- Trước khi điều trị, đối tượng tham gia nghiên cứu được cung cấp đầy đủ các thông tin về nghiên cứu, giải thích mục đích, ý nghĩa của nghiên cứu (phụ lục). Nếu bệnh nhân tình nguyện tham gia thì được thỏa thuận bằng phiếu cam kết (phụ lục).
- Nghiên cứu này được tiến hành hoàn toàn nhằm mục đích bảo vệ, nâng cao sức khỏe cho người bệnh.

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

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

2.7. KIỂM SOÁT SAI SỐ VÀ KẾ HOẠCH GIÁM SÁT TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ

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

Phát tờ hướng dẫn chế độ ăn, chế độ tập luyện thể lực cho bệnh nhân.

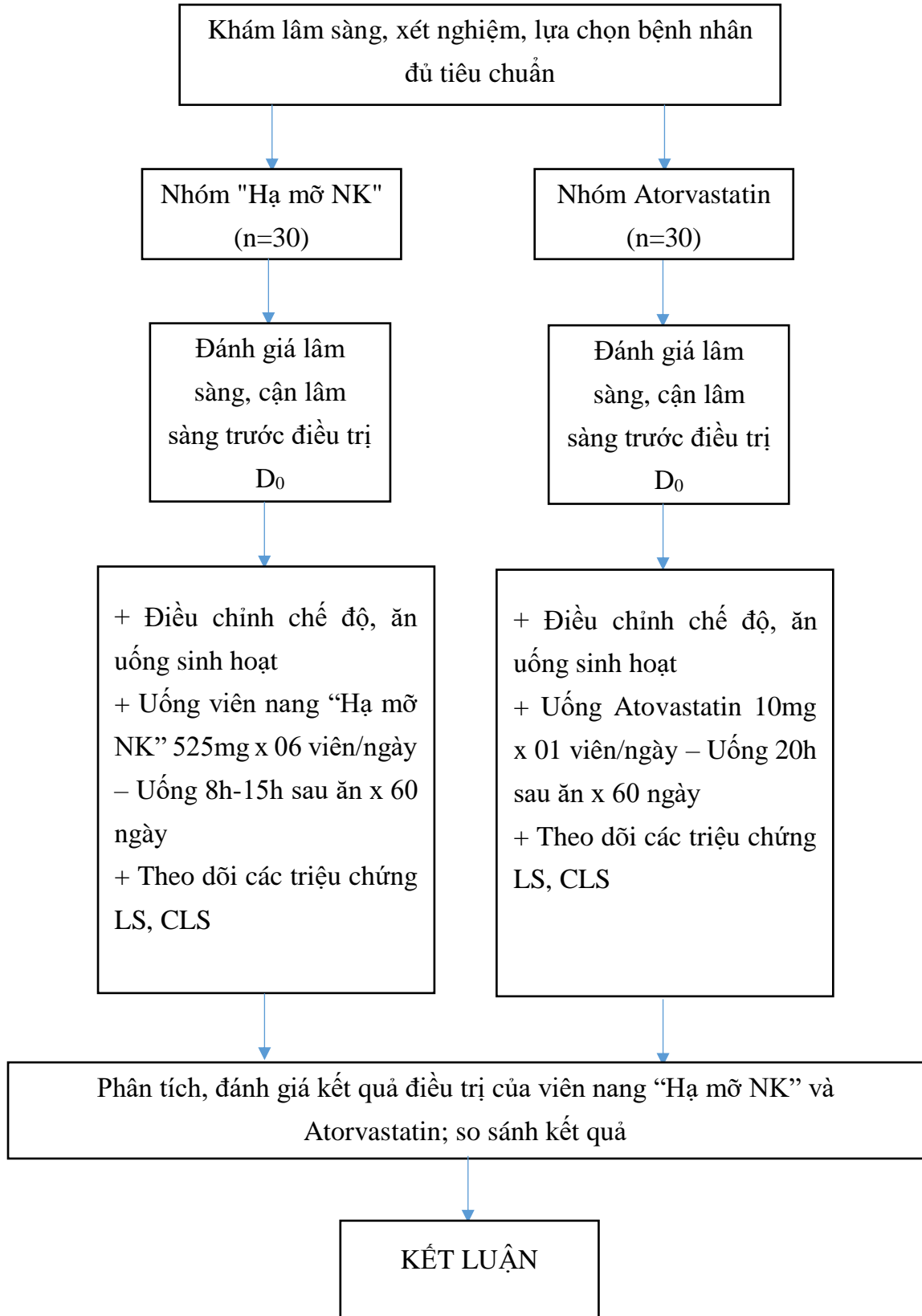
Các thành viên trong nhóm nghiên cứu phối hợp cùng nghiên cứu viên chính làm nhiệm vụ gọi điện thoại kiểm tra hàng ngày nhắc nhở bệnh nhân tuân thủ đúng theo chế độ luyện tập, sinh hoạt, ăn uống đã được hướng dẫn và đặc biệt đảm bảo uống thuốc đúng giờ. Chủ động hẹn giờ nhắc nhở uống thuốc trên điện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

Hướng dẫn ghi nhật ký uống thuốc, thực hiện chế độ ăn và luyện tập.

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

2.8. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu lâm sàng được tiến hành tại Phòng khám Tim mạch, Khoa Lão-Tim mạch - Bệnh viện Tuệ Tĩnh từ tháng 1/2024 đến tháng 12 năm 2024

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

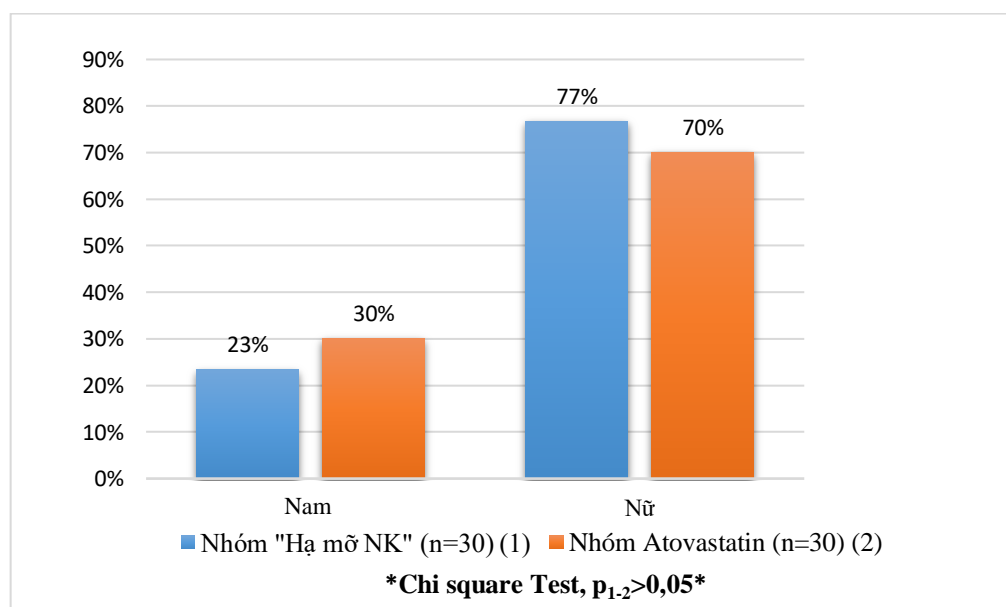
3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Nhóm Tuổi	"Hạ mỡ NK" (n=30) (1)		Atorvastatin (n=30) (2)		Tổng (n =60)		p ₁₋₂
	n	%	n	%	n	%	
50-59	2	6,7	2	6,7	4	6,7	>0,05**
≥60	28	93,3	28	93,3	56	93,3	>0,05**
Trung bình	71,37±7,67		69,73±6,75		70,55±7,21		
Min - Max	53-88		56-85		53-88		

** Fisher- Exact Test

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.1 cho thấy: Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu ở cả hai nhóm là 70,55±7,21 (từ 53 đến 88 tuổi). Trong đó, nhóm "Hạ mỡ NK" có tuổi trung bình 71,37±7,67, nhóm đối chứng là 69,73±6,75. Không có sự khác biệt về độ tuổi giữa hai nhóm với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ phân bố bệnh nhân theo giới

Nhận xét: Từ kết quả biểu đồ 3.1 cho thấy: Trong nghiên cứu, bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ phổ biến hơn bệnh nhân nam. Trong đó, ở nhóm "Hạ mỡ NK" tỷ lệ bệnh nhân nữ cao gấp 3,3 lần bệnh nhân nam. Tỷ lệ bệnh nhân nữ ở nhóm Atorvastatin

cao gấp 2,3 lần bệnh nhân nam. Không có sự khác biệt về giới giữa 2 nhóm với $p > 0,05$.

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

Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp

Nhóm Nghề nghiệp	“Hạ mỡ NK” (n=30) (1)		Atorvastatin (n=30) (2)		Tổng (n =60)		p ₁₋₂
	n	%	n	%	n	%	
Cán bộ hưu	10	33	8	27	18	30	>0,05*
Lao động trí óc	14	47	19	63	33	55	>0,05*
Lao động chân tay	6	20	3	10	9	15	>0,05*

* *Extended Fisher’s Exact Test*

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.2 cho thấy: Trong nghiên cứu, tỷ lệ lao động trí óc và cán bộ hưu chiếm phổ biến với 47% và 33% ở nhóm Hạ mỡ NK, 63% và 27% ở nhóm Atorvastatin. Tiếp đến lao động chân tay chiếm tỷ lệ thấp nhất. Phân bố nghề nghiệp của các bệnh nhân giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.3. Thói quen sinh hoạt của bệnh nhân nghiên cứu

Nhóm Thói quen	“Hạ mỡ NK” (n=30) (1)		Atorvastatin (n=30) (2)		Tổng (n =60)		p ₁₋₂
	n	%	n	%	n	%	
Ít vận động	12	40	11	36,67	23	38,33	>0,05*
Hút thuốc lá	6	20	5	16,67	11	18,33	>0,05*
Uống rượu bia	5	16,67	4	13,33	9	15	>0,05*
Ăn đường, mỡ	7	23,33	10	33,33	17	28,34	>0,05*

* *Extended Fisher’s Exact Test*

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.3 cho thấy bệnh nhân có thói quen ít vận động có tỷ lệ cao trong 2 nhóm chiếm tổng 38,33%, tiếp đến là các thói quen ăn đường

mỡ, hút thuốc lá, và uống rượu bia chiếm tỷ lệ thấp nhất (15%). Sự khác biệt giữa hai nhóm về thói quen sinh hoạt của bệnh nhân không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG TRƯỚC ĐIỀU TRỊ

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng trước điều trị

Bảng 3.4. Triệu chứng lâm sàng trước điều trị theo YHCT

Nhóm	“Hạ mỡ NK” (n=30) (1)		Atorvastatin (n=30) (2)		Tổng (n =60)		p ₁₋₂
	n	%	n	%	n	%	
TC lâm sàng							
Triệu chứng chính							
Mệt mỏi	20	66,67	19	63,33	39	65	>0,05*
Đau nặng đầu (Đầu thống)	23	76,67	22	73,33	45	75	>0,05*
Tức ngực (Tâm quý)	17	56,67	15	50	32	53	>0,05*
Buồn nôn, nôn ra đờm rãi	18	60	20	66,67	38	63	>0,05*
Chân tay tê bì, nặng nề (Ma mục)	26	86,67	27	90	52	87	>0,05*
Chóng mặt (Huyễn vựng)	24	80	23	76,67	47	78	>0,05*
Triệu chứng phụ							
Tâm quý	18	60	19	63,33	37	62	>0,05*
Thất miên	17	56,67	17	56,67	34	57	>0,05*
Miệng nhạt	19	63,33	23	76,67	42	70	>0,05*
Ăn uống kém	26	86,67	27	90	52	87	>0,05*

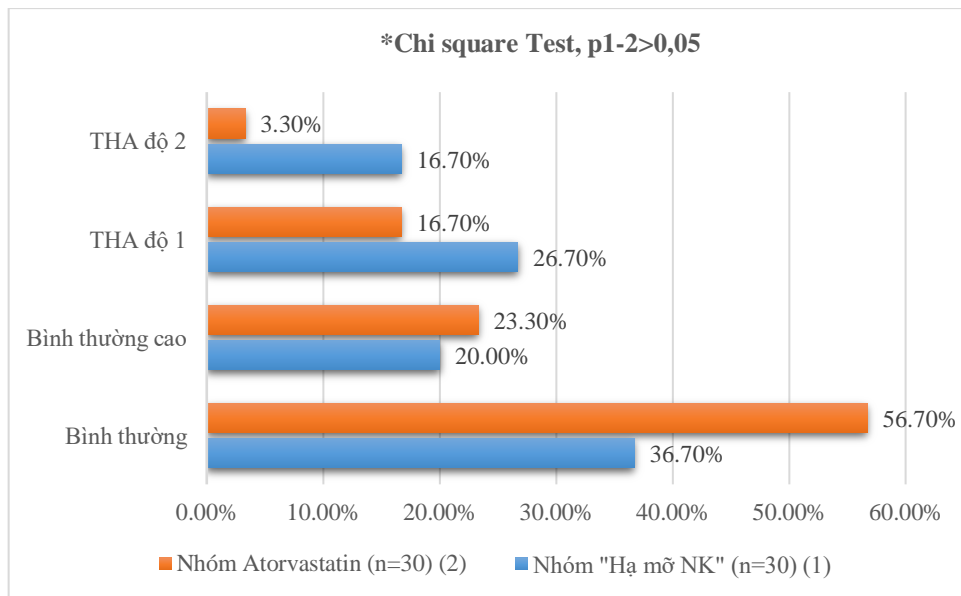
**Chi square Test*

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.4 cho thấy trước điều trị:

Trong triệu chứng chính, triệu chứng chân tay tê bì, nặng nề chiếm tỷ lệ cao nhất với 87%, tức ngược chiếm tỷ lệ thấp nhất là 53%. Các triệu chứng khác như chóng mặt, đau nặng đầu, mệt mỏi, buồn nôn và nôn ra đờm rãi lần lượt chiếm tỷ lệ 78%, 75%, 65% và 63%.

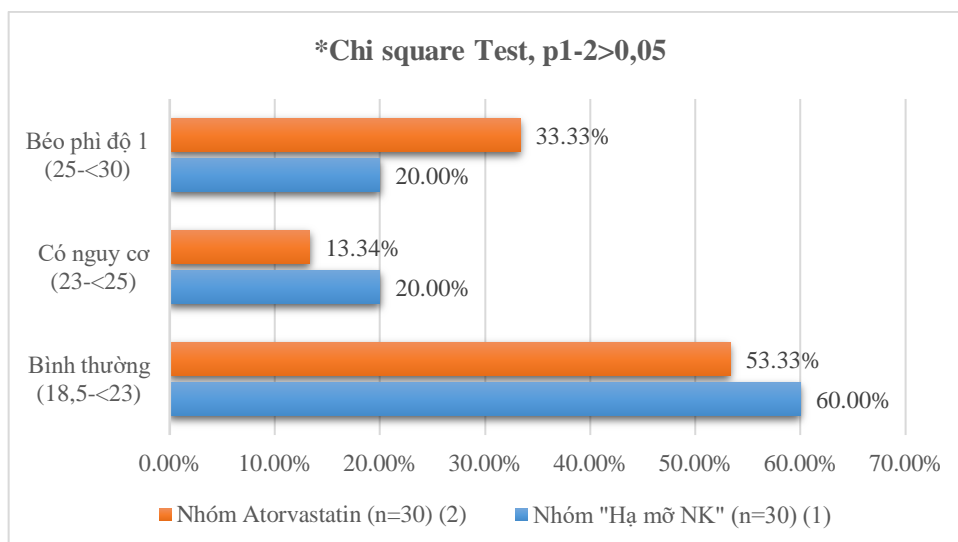
Về triệu chứng phụ, ăn uống kém chiếm tỷ lệ cao nhất (87%), thất miên chiếm tỷ lệ thấp nhất (57%), miệng nhạt và tâm quý lần lượt chiếm 70% và 62%.

Sự khác biệt triệu chứng lâm sàng trước điều trị giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$



Biểu đồ 3.2. Phân độ HA trước điều trị

Nhận xét: Từ kết quả biểu đồ 3.2. cho thấy: Bệnh nhân có chỉ số huyết áp bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất, với 36,7% ở nhóm "Hạ mỡ NK" và 56,7% ở nhóm Atorvastatin. Tăng huyết áp độ 2 chiếm tỷ lệ thấp hơn, với 16,7% ở nhóm "Hạ mỡ NK" và 3,3% ở nhóm Atorvastatin. Tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp độ 1 và bình thường cao ở nhóm "Hạ mỡ NK" và Atorvastatin lần lượt là 26,7%-20% và 16,7%-23%. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.3. Phân loại BMI trước điều trị

Nhận xét: Từ kết quả biểu đồ 3.3 cho thấy: Nhóm bệnh nhân có chỉ số BMI bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất với 60% ở nhóm "Hạ mỡ NK" và 53,33% ở nhóm Atorvastatin. Tiếp đến là nhóm bệnh nhân béo phì độ 1 và nhóm bệnh nhân có nguy cơ béo phì chiếm tỷ lệ ít nhất với 20% ở nhóm "Hạ mỡ NK" và 13,34% ở nhóm Atorvastatin. Tỷ lệ BMI ở 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị

Bảng 3.5. Chỉ số lipid máu và CAVI trung bình trước điều trị

Chỉ số	Nhóm "Hạ mỡ NK" (n=30) (1)	Atorvastatin (n=30) (2)	p ₁₋₂
TC (mmol/l)	6,14±0,94	5,80±0,90	>0,05*
TG (mmol/l)	2,48±1,12	2,32±0,95	>0,05*
HDL - C (mmol/l)	1,17±0,23	1,19±0,23	>0,05*
LDL - C (mmol/l)	3,83±1,07	3,54±1,02	>0,05*
Non - HDL - C (mmol/l)	4,96±1,08	4,60±0,91	>0,05*
Chỉ số sinh XVDM (AI)	4,53±1,89	4,11±1,62	>0,05*

Chỉ số nguy cơ mạch vành (CRI)	5,53±1,89	5,11±1,62	>0,05*
Chỉ số gây XVĐM trong huyết tương (AIP)	0,29±1,98	0,26±0,16	>0,05*
Chỉ số độ cứng động mạch (CAVI)	9,03±0,96	8,98±0,91	>0,05*

*T-Test độc lập

Nhận xét: Kết quả từ bảng 3.5 cho thấy: sự khác biệt về trị số trung bình của tất cả các chỉ số Lipid máu (TC, TG, LDL-C, HDL-C, LDL-C, Non-HDL-C), chỉ số xơ vữa (AI, CRI, AIP, CAVI) giữa 2 nhóm nghiên cứu trước điều trị không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3. SỰ THAY ĐỔI TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG SAU ĐIỀU TRỊ

3.3.1. Sự thay đổi triệu chứng toàn thân sau điều trị theo Y học hiện đại

Bảng 3.6. Sự thay đổi huyết áp động mạch sau điều trị

Nhóm		“Hạ mỡ NK” (n=30) (1)	Atorvastatin (n=30) (2)	p ₁₋₂	p ₀₋₆₀
HA tâm thu (mmHg)	D₀	137,67±19,16	126,47±15,88	>0,05*	<0,001**
	D₆₀	127,57±15,43	123,20±12,79	>0,05*	
HA tâm trương (mmHg)	D₀	84,77±13,59	79,00±8,57	>0,05*	>0,05**
	D₆₀	77,77±7,42	77,00±7,65	>0,05*	

*T-Test độc lập, **T-Test ghép cặp

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.6 cho thấy:

Huyết áp tâm thu ở nhóm "Hạ mỡ NK" giảm rõ rệt so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$, nhóm Atorvastatin có xu hướng giảm so với trước điều trị tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Huyết áp tâm trương ở cả 2 nhóm có xu hướng giảm so với trước điều trị với $p > 0,05$ sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Sự thay đổi huyết áp động mạch sau điều trị giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.7. Sự thay đổi BMI sau điều trị

Thời điểm \ Nhóm	“Hạ mỡ NK” (n=30) (1)	Atorvastatin (n=30) (2)	p ₁₋₂
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
D₀	22,83±2,42	23,20±2,82	>0,05*
D₆₀	22,76±2,82	23,15±2,83	>0,05*
p₀₋₆₀	>0,05**	>0,05**	

*T-Test độc lập, ** T Test ghép cặp

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.7 cho thấy:

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

3.3.2. Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng sau điều trị theo Y học cổ truyền

Bảng 3.8. Sự thay đổi triệu chứng chính theo mức độ bệnh

Triệu chứng \ Nhóm	“Hạ mỡ NK” (n- tỷ lệ %) (1)		Atorvastatin (n- tỷ lệ %) (2)		
	D ₀	D ₆₀	D ₀	D ₆₀	
Mệt mỏi	Không	10 (33,33)	29 (96,67)	11 (36,67)	25 (83,33)
	Có	20 (66,67)	1 (3,33)	19 (63,33)	5 (16,67)
	p₀₋₆₀	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	p₁₋₂	>0,05**	>0,05**	>0,05**	>0,05**
Đau nặng đầu (Đầu thống)	Không	7 (23,33)	28 (93,33)	8 (26,67)	22 (73,33)
	Có	23 (76,67)	2 (6,67)	22 (73,33)	8 (26,67)
	p₀₋₆₀	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	p₁₋₂	>0,05**	>0,05**	>0,05**	>0,05**
Tâm quý (Tức ngực)	Không	13 (43,33)	28 (93,33)	15 (50)	26 (86,67)
	Có	17	2	15	4

		(56,67)	(6,67)	(50)	(13,33)
	p₀₋₆₀	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	p₁₋₂	>0,05**	>0,05**	>0,05**	>0,05**
Buồn nôn, nôn ra đờm rãi	Không	12 (40)	27 (90)	10 (33,33)	23 (76,67)
	Có	18 (60)	3 (10)	18 (66,67)	7 (23,33)
	p₀₋₆₀	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	p₁₋₂	>0,05**	>0,05**	>0,05**	>0,05**
Chân tay tê bì (Ma mục)	Không	4 (13,33)	28 (93,33)	3 (10)	25 (83,33)
	Có	26 (86,67)	2 (6,67)	27 (90)	5 (16,67)
	p₀₋₆₀	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	p₁₋₂	>0,05**	>0,05**	>0,05**	>0,05**
Chóng mặt (Huyễn vọng)	Không	6 (20)	27 (90)	7 (23,33)	22 (73,33)
	Có	24 (80)	3 (10)	23 (76,67)	8 (26,67)
	p₀₋₆₀	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	p₁₋₂	>0,05**	>0,05**	>0,05**	>0,05**

*McNemar Test; ** Fisher- Exact Test

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.8 cho thấy: các triệu chứng chính như mệt mỏi, đau nặng đầu, tức ngực, buồn nôn, nôn ra đờm dãi, chân tay tê bì và chóng mặt ở cả 2 nhóm sau 60 ngày điều trị giảm rõ rệt so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.9. Sự thay đổi triệu chứng phụ theo mức độ bệnh

Triệu chứng		Nhóm		Atorvastatin	
		“Hạ mỡ NK” (n- tỷ lệ %) (1)		(n- tỷ lệ %) (2)	
		D₀	D₆₀	D₀	D₆₀
Thất miên	Không	12 (40)	26 (86,67)	11 (36,67)	24 (80)
	Có	18 (60)	4 (13,33)	19 (63,34)	6 (20)
	p₀₋₆₀	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	p₁₋₂	>0,05**	>0,05**	>0,05**	>0,05**

Hồi hộp trống ngực	Không	13 (43,33)	27 (90)	13 (43,33)	29 (96,67)
	Có	17 (56,67)	3 (10)	17 (56,67)	1 (3,33)
	p₀₋₆₀	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	p₁₋₂	>0,05**	>0,05**	>0,05**	>0,05**
Miệng nhật	Không	11 (36,67)	24 (80)	7 (23,33)	23 (76,67)
	Có	19 (63,33)	6 (20)	23 (76,67)	7 (23,33)
	p₀₋₆₀	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	p₁₋₂	>0,05**	>0,05**	>0,05**	>0,05**
Ăn kém	Không	4 (13,33)	28 (93,33)	3 (10)	22 (73,33)
	Có	26 (86,67)	2 (6,67)	27 (86,67)	8 (26,67)
	p₀₋₆₀	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	p₁₋₂	>0,05**	>0,05**	>0,05**	>0,05**

*McNemar Test; ** Fisher- Exact Test

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.9 cho thấy: sau 60 ngày điều trị, các triệu chứng phụ như thất miên, hồi hộp trống ngực, miệng nhạt và ăn kém ở cả 2 nhóm giảm rõ rệt so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.10. Sự thay đổi triệu chứng theo vọng chẩn

Triệu chứng		Nhóm		“Hạ mỡ NK” (n- tỷ lệ %) (1)		Atorvastatin (n- tỷ lệ %) (2)	
		D ₀	D ₆₀	D ₀	D ₆₀		
Thể trạng	BMI < 25	24 (80)	24 (80)	20 (80)	20 (80)		
	25 ≤ BMI < 30	6 (20)	6 (20)	10 (20)	10 (20)		
	p₀₋₆₀	>0,05*		>0,05*			
Chất lưỡi to bè bệu	Có	24 (80)	2 (6,67)	16 (53,33)	5 (16,67)		
	Không	6 (20)	28 (93,33)	14 (46,67)	25 (83,33)		
	p₀₋₆₀	<0,001***		<0,001***			
	p₁₋₂	>0,05**					
	Có	26	1	25	4		

Rêu lưỡi trơn dính nhót		(86,67)	(3,33)	(83,33)	(13,33)
	Không	4 (13,33)	29 (96,67)	5 (16,67)	26 (86,67)
	p₀₋₆₀	<0,001***		<0,001***	
	p₁₋₂	>0,05**			

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

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.10 cho thấy: Sau 60 ngày điều trị hai nhóm “Hạ mỡ NK” và Atorvastatin không làm thay đổi BMI, sự khác biệt trước sau điều trị không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Bên cạnh đó, cả hai nhóm đều cải thiện rõ rệt các triệu chứng chất lưỡi to bè bệu và rêu lưỡi trơn dính nhót sau so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Sự khác biệt giữa hai nhóm về sự thay đổi triệu chứng theo vọng chẩn không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.11. Sự thay đổi mạch chứng theo YHCT

		Nhóm		“Hạ mỡ NK” (n=30) (1)		Atorvastatin (n=30) (2)	
		Triệu chứng		D ₀	D ₆₀	D ₀	D ₆₀
Mạch	Huyền hoạt	13 (43,33)	0 (0)	10 (33,33)	0 (0)		
	Hoạt	17 (56,67)	9 (30)	14 (46,67)	11 (36,67)		
	Huyền	0 (0)	21 (70)	6 (20)	19 (63,33)		
	p₀₋₆₀	>0,05*		>0,05*			
	p₁₋₂	>0,05**					

*Bowker’s Test of Symmetry, ** Extended Fisher’s Exact Test,

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.11 cho thấy:

- Nhóm “Hạ mỡ NK”: Trước điều trị, mạch huyền hoạt là 43,33%, mạch hoạt 56,67%. Sau điều trị 60 ngày mạch hoạt còn 30%, không còn bệnh nhân có mạch huyền hoạt.

- Nhóm Atorvastatin: Trước điều trị mạch huyền hoạt 33,33%, mạch hoạt là 46,67%, mạch huyền 20%. Sau điều trị 60 ngày mạch hoạt còn 36,67%, không còn bệnh nhân có mạch huyền hoạt.

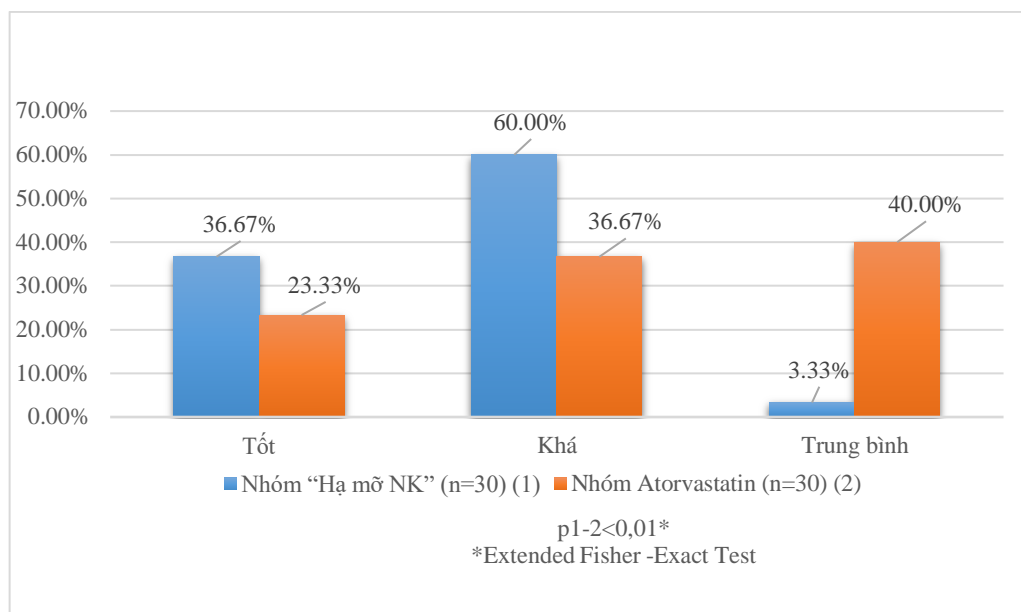
Sự thay đổi trước - sau điều trị và sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.12. Sự thay đổi điểm trung bình sau điều trị theo Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng Trung - Tân dược - Trung Quốc 2002

Chỉ số	Nhóm		Atorvastatin (n=30) (2)	p ₁₋₂	p ₀₋₆₀
	“Hạ mỡ NK” (n=30) (1)				
Điểm TB các triệu chứng chính	D ₀	10,53±2,66	10,23±2,71	>0,05*	<0,001**
	D ₆₀	1,83±1,17	3,36±2,1	<0,001*	
Mức giảm (%)		↓82,62	↓67,15		
Điểm TB triệu chứng phụ	D ₀	3,3±1,48	3,5±1,19	>0,05*	<0,001**
	D ₆₀	0,5±0,73	0,7±0,87		
Mức giảm (%)		↓84,84	↓80		
Tổng điểm TB	D ₀	13,83±3,1	13,73±3,06	>0,05*	<0,001**
	D ₆₀	1,36±1,23	2,96±2,38	<0,001*	
Mức giảm (%)		↓90,16	↓78,44		

* TTest độc lập, **TTest ghép cặp

Nhận xét: Bảng 3.12 cho thấy: Sau 60 ngày điều trị, mức giảm tổng điểm trung bình sau điều trị ở nhóm "Hạ mỡ NK" đạt hiệu quả lớn hơn nhóm Atorvastatin, sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong đó, mức giảm điểm trung bình các triệu chứng chính ở nhóm "Hạ mỡ NK" (82,62%) cao hơn nhóm Atorvastatin (67,15%). Tuy nhiên, sự khác biệt về mức giảm điểm trung bình các triệu chứng phụ so với trước điều trị và giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.4. Hiệu quả điều trị triệu chứng theo YHCT

Nhận xét: Từ biểu đồ 3.4 cho thấy: Sau 60 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả tốt ở nhóm “Hạ mỡ NK” (36,67%) cao hơn nhóm Atorvastatin (23,33%). Tỷ lệ đạt hiệu quả khá ở nhóm “Hạ mỡ NK” (60%) cao hơn nhóm Atorvastatin (36,67%). Tỷ lệ hiệu quả trung bình ở nhóm “Hạ mỡ NK” thấp hơn (3,33% so với 40%). Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

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

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

Bảng 3.13. Sự thay đổi nồng độ các chỉ số Lipid sau điều trị

Chỉ số		Nhóm		P ₁₋₂
		“Hạ mỡ NK” (n=30) (1)	Atorvastatin (n=30) (2)	
Nồng độ TC	D ₀	6,14±0,94	5,80±0,90	>0,05*
	D ₆₀	5,09±0,38	4,88±0,36	
Mức giảm tính theo (%)		↓17,1%	↓15,86%	
p ₀₋₆₀		<0,001**	<0,001**	
Nồng độ TG	D ₀	2,48±1,12	2,32±0,95	>0,05*
	D ₆₀	1,94±0,75	1,80±0,61	
Mức giảm tính theo (%)		↓21,77%	↓22,41%	
p ₀₋₆₀		<0,001**	<0,001**	

Nồng độ LDL-C	D₀	3,83±1,07	3,54±1,02	>0,05*
	D₆₀	3,00±0,65	2,81±0,59	
Mức giảm tính theo (%)		↓21,67%	↓20,62%	
p₀₋₆₀		<0,001**	<0,001**	
Nồng độ Non-HDL-C	D₀	4,96±1,08	4,60±0,91	>0,05*
	D₆₀	3,88±0,49	3,65±0,41	
Mức giảm tính theo (%)		↓21,77%	↓20,65%	
p₀₋₆₀		<0,001**	<0,001**	
Nồng độ HDL-C	D₀	1,17±0,23	1,19±0,23	>0,05*
	D₆₀	1,20±0,17	1,23±0,19	
Mức giảm tính theo (%)		↑2,56%	↑3,36%	
p₀₋₆₀		>0,05**	>0,05**	

* *T*Test độc lập, ***T*Test ghép cặp

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.13 cho thấy: Sau 60 ngày điều trị nồng độ các chỉ số TC, TG, LDL-C, Non - HDL - C giảm rõ rệt so với trước điều trị ở cả 2 nhóm so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Bên cạnh đó, nồng độ HDL-C ở cả 2 nhóm có xu hướng tăng so trước điều trị, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Mức giảm nồng độ TC, LDL-C và Non-HDL-C ở nhóm "Hạ mỡ NK" có xu hướng cao hơn nhóm Atorvastatin. Ngược lại, mức giảm nồng độ TG và mức tăng HDL - C ở nhóm Atorvastatin xu hướng cao hơn nhóm "Hạ mỡ NK". Tuy nhiên sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

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

Bảng 3.14. Sự thay đổi mức độ TC sau điều trị

Mức độ		Nhóm		Atorvastatin	
		"Hạ mỡ NK" (n=30) (1)		(n=30) (2)	
		D₀	D₆₀	D₀	D₆₀
TC (mmol/l)	Bình thường <5,2	2 (6,66)	16 (53,33)	8 (26,67)	22 (73,33)

	Cao giới hạn 5,2-<6,2	14 (46,67)	14 (46,67)	12 (40)	8 (26,67)
	Cao ≥6,2	14 (46,67)	0 (0)	10 (33,3)	0 (0)
	p₁₋₂	>0,05**	>0,05**	>0,05**	>0,05**
	p₀₋₆₀	<0,01*		<0,01*	

** *Extended Fisher's Exact Test*, **Bowker's Test of Symmetry*

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.14. cho thấy: Trước điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số TC cao ở nhóm “Hạ mỡ NK” và nhóm Atorvastatin lần lượt là 46,67% và 33,33%. Sau 60 ngày điều trị, tỷ lệ TC cao ở cả hai nhóm đều giảm xuống 0%. Sự thay đổi trước và sau điều trị trong cả hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$), sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.15. Sự thay đổi mức độ TG sau điều trị

Triệu chứng		Nhóm	“Hạ mỡ NK” (n=30) (1)		Atorvastatin (n=30) (2)	
			D ₀	D ₆₀	D ₀	D ₆₀
TG (mmol/l)	Bình thường <1,73		8 (26,67)	16 (53,33)	10 (33,33)	19 (63,30)
	Cao giới hạn 1,73 - < 2,30		10 (33,63)	6 (20)	9 (30)	6 (20)
	Cao 2,30 - < 5,75		11 (36,67)	8 (26,67)	11 (36,67)	5 (16,70)
	Rất cao ≥ 5,75		1 (3,33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	p₁₋₂		>0,05**	>0,05**	>0,05**	>0,05**
	p₀₋₆₀		<0,01*		<0,01*	

** *Extended Fisher's Exact Test*, **Bowker's Test of Symmetry*

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.16 cho thấy:

Trước điều trị, nhóm “Hạ mỡ NK” có 3,33% bệnh nhân chỉ số Triglyceride rất cao và 36,67% tăng cao; sau 60 ngày điều trị, các tỷ lệ này giảm xuống lần lượt là 0% và 26,67%. Ở nhóm Atorvastatin, tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số Triglyceride tăng cao trước điều trị là 36,67%, giảm còn 16,7% sau điều trị. Sự thay đổi trước và sau

điều trị trong cả hai nhóm đều có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$), sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.16. Sự thay đổi mức độ LDL - C sau điều trị

Nhóm		“Hạ mỡ NK” (n=30) (1)		Atorvastatin (n=30) (2)	
		D ₀	D ₆₀	D ₀	D ₆₀
Mức độ LDL - C (mmol/l)	Tối ưu <2,57	4 (13,33)	6 (20)	4 (13,33)	9 (30)
	Gần tối ưu 2,57 – 3,34	6 (20)	14 (46,67)	7 (23,33)	16 (53,33)
	Cao giới hạn 3,34 – 4,11	7 (23,33)	9 (30)	10 (33,63)	5 (16,67)
	Cao 4,11 – 4,8	8 (26,67)	1 (3,33)	5 (16,67)	0 (0)
	Rất cao ≥4,8	5 (16,67)	0 (0)	4 (13,34)	0 (0)
	p ₁₋₂	>0,05**	>0,05**	>0,05**	>0,05**
	p ₀₋₆₀	<0,01*		<0,01*	

** *Extended Fisher's Exact Test*, **Bowker's Test of Symmetry*,

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.17 cho thấy: Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số LDL-C rất cao ở nhóm “Hạ mỡ NK” và nhóm Atorvastatin trước điều trị lần lượt là 16,67% và 13,34%, LDL-C mức độ cao là 26,67% và 16,67%. Sau 60 ngày điều trị, tỷ lệ LDL-C rất cao ở cả hai nhóm đều giảm xuống 0%, LDL-C mức độ cao giảm còn 26,67% ở nhóm “Hạ mỡ NK” và 16,67% ở nhóm Atorvastatin. Sự thay đổi trước và sau điều trị trong cả hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$), sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.17. Sự thay đổi mức độ HDL - C sau điều trị

Nhóm		“Hạ mỡ NK” (n=30) (1)		Atorvastatin (n=30) (2)	
		D ₀	D ₆₀	D ₀	D ₆₀
Mức độ HDL - C (mmol/l)	Thấp <1,03	5 (16,67)	7 (23,33)	7 (23,33)	5 (16,67)
	Trung bình 1,03 – 1,54	24 (80)	23 (76,67)	22 (73,34)	24 (80)
	Cao ≥1,54	1 (3,33)	0 (0)	1 (3,33)	1 (3,33)
	p ₁₋₂	>0,05**	>0,05**	>0,05**	>0,05**
	p ₀₋₆₀	>0,05*		>0,05*	

**** Extended Fisher's Exact Test, *Bowker's Test of Symmetry,**

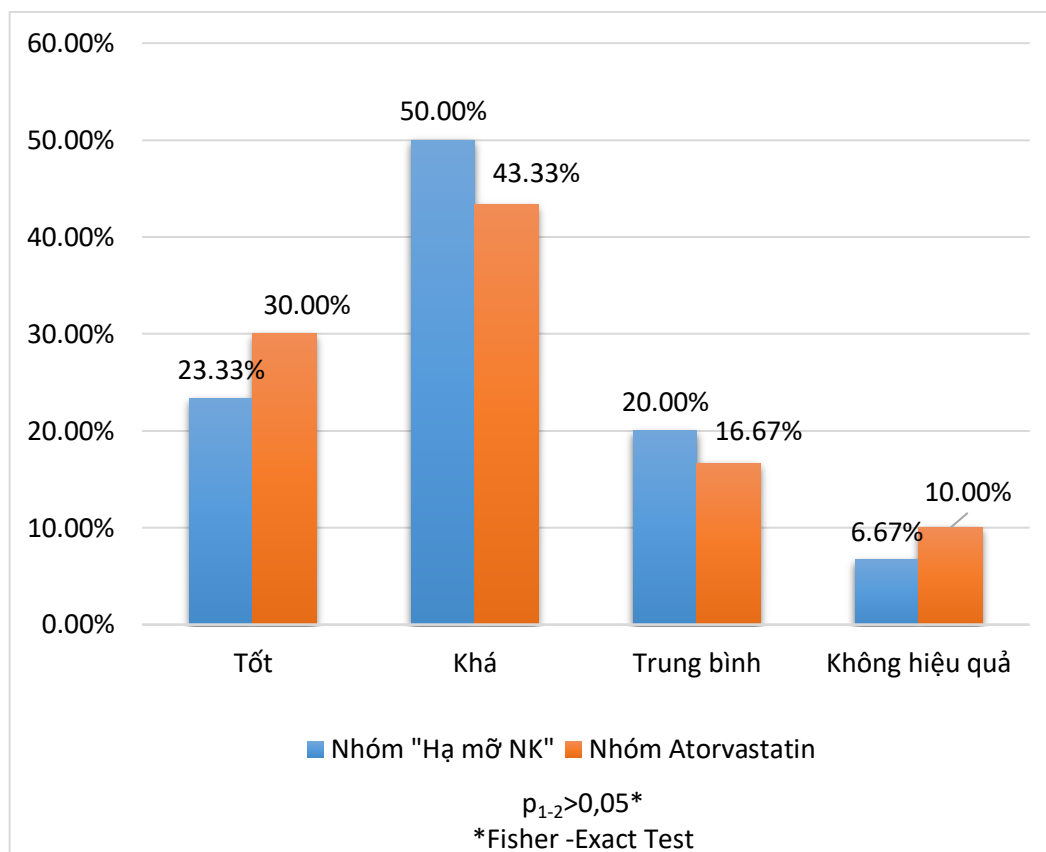
Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.17 cho thấy: Chỉ số HDL-C ở cả hai nhóm đều chủ yếu ở ngưỡng trung bình, sự thay đổi trước và sau điều trị ở cả và sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.18. Sự thay đổi mức độ Non- HDL - C sau điều trị

Triệu chứng		Nhóm		Atorvastatin (n=30) (2)	
		"Hạ mỡ NK" (n=30) (1)		D ₀	D ₆₀
Non- HDL-C (mmol/l)	Tối ưu <3,37	1 (3,33)	3 (10)	2 (6,67)	7 (23,37)
	Gần tối ưu 3,37 – 4,12	2 (6,67)	17 (56,67)	7 (23,33)	19 (63,30)
	Cao giới hạn 4,12 – 4,9	12 (40)	9 (30)	10 (33,33)	3 (10)
	Cao 4,9 – 5,7	11 (36,67)	1 (3,33)	7 (23,37)	1 (3,33)
	Rất cao ≥ 5,7	4 (13,33)	0 (0)	4 (13,33)	0 (0)
	p ₁₋₂	>0,05**	>0,05**	>0,05**	>0,05**
	p ₀₋₆₀	<0,01*		<0,01*	

**** Extended Fisher's Exact Test, *Bowker's Test of Symmetry,**

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.18 cho thấy: Trước điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số Non-HDL-C rất cao ở nhóm "Hạ mỡ NK" và nhóm Atorvastatin lần lượt là 13,33% và 13,33%, tỷ lệ Non-HDL-C cao là 36,67% và 23,37%. Sau 60 ngày điều trị, tỷ lệ Non-HDL-C rất cao ở cả hai nhóm đều giảm xuống 0%, trong khi Non-HDL-C cao ở cả hai nhóm đều giảm còn 3,33%. Sự thay đổi trước và sau điều trị trong cả hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$), sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3. 5. Hiệu quả điều trị theo YHHĐ

Nhận xét: Biểu đồ 3.5 cho thấy: Sau 60 ngày điều trị: Hiệu quả điều trị ở nhóm "Hạ mỡ NK" đạt kết quả tốt là 23,33%, khá là 50%, trung bình là 20%, không hiệu quả là 6,67%. Ở nhóm Atorvastatin đạt kết quả tốt là 30%, khá là 43,33%, trung bình là 16,67%, không hiệu quả là 10%. Sự khác biệt về hiệu quả điều trị theo YHHĐ giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

❖ **Sự thay đổi các chỉ số nguy cơ xơ vữa động mạch**

Bảng 3.19. Hiệu quả tác dụng của viên nang "Hạ mỡ NK" trên các chỉ số xơ vữa mạch

Chỉ số		Nhóm		p_{1-2} p_{0-60}
		"Hạ mỡ NK" (n=30) (1)	Atorvastatin (n=30) (2)	
Chỉ số sinh xơ vữa động mạch (AI)	D ₀	4,53±1,89	4,11±1,62	>0,05* <0,001**
	D ₆₀	3,35±0,96	3,04±0,71	
Mức giảm tính theo (%)		↓26,04%	↓26,03%	

Chỉ số nguy cơ mạch vành (CRI)	D₀	5,53±1,89	5,11±1,62	>0,05* <0,001**
	D₆₀	4,35±0,96	4,04±0,71	
Mức giảm tính theo (%)		↓21,33%	↓20,93%	
Chỉ số gây xơ vữa mạch trong huyết tương (AIP)	D₀	0,29±1,98	0,26±0,16	>0,05* <0,001**
	D₆₀	0,18±0,16	0,14±0,12	
Mức giảm tính theo (%)		↓37,93%	↓46,15%	
Chỉ số độ cứng động mạch (CAVI)	D₀	9,03±0,96	8,93±0,87	>0,05* <0,001**
	D₆₀	8,75±0,84	8,58±0,78	
Mức giảm tính theo (%)		↓3,13	↓3,91	

* TTest độc lập, **TTest ghép cặp

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.19 cho thấy sau 60 ngày điều trị: Các chỉ số AI, CRI, AIP, CAVI giảm rõ rệt so với trước điều trị ở 2 nhóm, sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong đó, mức giảm chỉ số CRI ở nhóm "Hạ mỡ NK" có xu hướng cao hơn nhóm Atorvastatin, mức giảm AIP có xu hướng thấp hơn, mức giảm chỉ số AI và CAVI của hai nhóm có xu hướng bằng nhau. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.4. MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

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

Bảng 3.20. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Triệu chứng	Nhóm "Hạ mỡ NK" (n=30) (1)		Atorvastatin (n=30) (2)		Tổng (n =60)	
	n	%	n	%	n	%
Đầy bụng	0	0	1	3,33	1	1,67
Rối loạn tiêu hóa	2	6,67	2	6,67	4	6,67
Mẩn ngứa	0	0	0	0	0	0

Đau cơ	0	0	0	0	0	0
Triệu chứng khác	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.20 cho thấy: Sau 60 ngày điều trị, có 04 bệnh nhân bị rối loạn tiêu hóa ở mỗi nhóm. 01 bệnh nhân đầy bụng ở nhóm dùng Atorvastatin. Ngoài ra, chưa quan sát thấy tác dụng không mong muốn nào khác.

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

Bảng 3.21. Sự thay đổi chỉ số huyết học sau điều trị

Nhóm Chỉ số	“Hạ mỡ NK” (n=30) (1)		Atorvastatin (n=30) (2)		P ₁₋₂ P ₀₋₆₀
	D ₀	D ₆₀	D ₀	D ₆₀	
Số lượng hồng cầu (T/L)	4,90±0,48	5,01±0,37	4,72±0,39	4,83±0,38	>0,05* >0,05**
Hemoglobin (g/L)	13,71±1,03	14,04±1,21	13,82±1,00	14,10±1,02	>0,05* >0,05**
Hematocrit (L/L)	0,40±0,02	0,72±1,64	0,40±0,02	0,41±0,02	>0,05* >0,05**
Số lượng bạch cầu (G/L)	7,73±2,57	7,74±0,93	7,04±1,29	7,20±1,19	>0,05* >0,05**
Neu (%)	60,64±11,06	60,98±6,47	58,42±9,63	58,89±6,49	>0,05* >0,05**
Lym (%)	32,03±7,98	32,46±3,99	33,44±671	33,98±5,88	>0,05* >0,05**
Số lượng tiểu cầu (G/L)	261,93±55,19	265,90±58,03	264,66±44,14	268,53±40,45	>0,05* >0,05**

* TTest độc lập, **TTest ghép cặp

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.21 cho thấy: Chỉ số huyết học trước và sau điều trị, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.22. Sự thay đổi chỉ số sinh hóa sau điều trị

Nhóm Chỉ số	“Hạ mỡ NK” (n=30) (1)		Atorvastatin (n=30) (2)		P ₁₋₂ P ₀₋₆₀
	D ₀	D ₆₀	D ₀	D ₆₀	

Ure (mmol/l)	5,42±1,11	5,21±0,83	5,94±3,55	5,74±2,70	>0,05* >0,05**
Creatinin (mmol/l)	92,88±10,65	91,2±9,28	97,21±25,77	93,21±13,90	>0,05* >0,05**
AST (UI/l)	34,72±11,72	31,7±6,12	30,55±6,69	27,73±3,77	>0,05* >0,05**
ALT (UI/l)	32,02±6,97	28,82±3,56	33,21±10,81	28,67±3,56	>0,05* >0,05**

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

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.22 cho thấy: Các chỉ số Ure, Creatinin, AST, ALT trước và sau điều trị sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) ở cả hai nhóm.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới, nghề nghiệp

**Đặc điểm về tuổi:*

Theo kết quả bảng 3.1. cho thấy đặc điểm về tuổi: Nhóm tuổi tham gia nghiên cứu nhiều nhất là từ 60-70 tuổi 93,3%, tiếp đến nhóm tuổi 50-59 là 6,7% và nhóm tuổi 40- 49; nhóm tuổi 30-39 ít nhất chiếm 0%. Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu $70,55 \pm 7,21$. Không có sự khác biệt về độ tuổi giữa hai nhóm với $p > 0,05$. Kết quả tỷ lệ phân bố nhóm tuổi từ 60-70 cao hơn kết quả nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên[74], Phạm Thanh Tùng[75], Trần Thị Hồng Ngãi[76]. Ngoài ra, độ tuổi của bệnh nhân nghiên cứu từ 30-39, 40-49 không có bệnh nhân chiếm tỷ lệ 0% thấp hơn nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên, Phạm Thanh Tùng, Trần Thị Hồng Ngãi . Điều này có thể được lý giải do bệnh nhân nghiên cứu của nhóm chúng tôi là bệnh nhân xơ vữa động mạch, mặt khác bệnh nhân nghiên cứu của Phạm Thủy Phương là bệnh nhân rối loạn lipid máu.

Nhóm tuổi càng cao, tỷ lệ xơ vữa động mạch càng lớn, thể hiện sự lão hóa liên quan đến tình trạng lão hóa tế bào và quá trình viêm mạn tính trong đó có tình trạng lắng đọng cholesterol [77]. Tỷ lệ mắc xơ vữa động tăng ở người lớn tuổi do hiện tượng sinh lý tự nhiên, quá trình lão hóa của cơ thể, thay đổi các chu kỳ sinh học, thay đổi hệ thống miễn dịch, hệ nội tiết, hệ tim mạch, hệ tiêu hóa... dẫn đến rối loạn chức năng chuyển hóa và cấu trúc thành động mạch.

** Đặc điểm về giới:*

Biểu đồ 3.1. cho thấy: Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tỷ lệ nam giới 23% ở nhóm “Hạ mỡ NK” và 30% ở nhóm Atorvastatin thấp hơn so với nữ giới chiếm 77% ở nhóm “Hạ mỡ NK” và 70% ở nhóm Atorvastatin. Không có sự khác biệt về giới tính giữa hai nhóm với $p > 0,05$. Điều này có thể phát hiện rằng tâm lý của nữ giới chủ quan về sức khỏe, ít đi khám bệnh và nữ giới ít vận động thể lực hơn. Thói quen ít tập thể dục hằng ngày được xem là yếu tố nguy cơ dẫn đến xơ vữa động mạch và các biến cố tim mạch, điều này cũng được khuyến cáo bởi các hiệp hội tim mạch cũng như hội nội tiết và chuyển hóa.

* *Đặc điểm về nghề nghiệp :*

Bảng 3.2 cho thấy: Người lao động chân tay trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ thấp nhất với 20% ở nhóm dùng “Hạ mỡ NK” và 10% nhóm dùng Atorvastatin. Bệnh nhân là cán bộ hưu chiếm 33% ở nhóm dùng “Hạ mỡ NK” và 27% ở nhóm dùng Atorvastatin. Người lao động trí óc chiếm tỷ lệ cao nhất với 47% ở nhóm dùng “Hạ mỡ NK” và nhóm dùng Atorvastatin 63%. Giữa 2 nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này tương đồng so với nghiên cứu của Phạm Thủy Phương với lao động chân tay chiếm 17,36%; cán bộ hưu chiếm 32,23% và lao động trí óc chiếm 50,41% [60].

Bệnh nhân lao động trí óc có tỷ lệ xơ vữa động mạch cao hơn có thể do thói quen làm việc văn phòng ngồi nhiều, ít hoạt động thể dục, ăn uống không điều độ đúng giờ, chịu nhiều áp lực stress làm bệnh dễ phát sinh.

* *Một số thói quen sinh hoạt:*

❖ *Chế độ vận động:* Luyện tập thể dục thường xuyên là phương pháp phòng ngừa bệnh hiệu quả, làm tăng tốc độ tuần hoàn, tăng trao đổi oxy trong máu, cải thiện nồng độ TG, TC, LDL-C và tăng HDL-C, từ đó giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch, XVDM. Một nghiên cứu tiến cứu có 27.055 phụ nữ tham gia sau 11 năm theo dõi cho thấy tập luyện thể dục giảm 27- 41% nguy cơ bị mắc bệnh tim mạch [78]. Trong nghiên cứu của nhóm chúng tôi, bệnh nhân có thói quen ít vận động chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm “Hạ mỡ NK” là 40% và nhóm Atorvastatin là 36,67% điều này có thể được giải thích rằng do tỷ lệ cán bộ hưu và lao động trí óc chiếm đa phần có thói quen làm việc ngồi nhiều, ít vận động thể lực. Tất cả bệnh nhân nghiên cứu đều đã được tư vấn hướng dẫn hoạt động thể lực theo khuyến cáo của VNHA 2022 [31].

❖ *Chế độ ăn nhiều axit béo bão hòa và axit béo chuyển hóa* là gây ảnh hưởng xấu đến sự chuyển hóa của cơ thể từ đó dẫn đến tích tụ mỡ trong thành động mạch. Trong nghiên cứu, bệnh nhân có thói quen ăn nhiều mỡ động vật và ngọt chiếm tỷ lệ phổ biến sau thói quen ít vận động (nhóm “Hạ mỡ NK” 23,33% và nhóm Atorvastatin chiếm 33,33%) . Đây là một thói quen ăn uống không lành mạnh làm ảnh hưởng đến nhiều cơ quan. Một số nghiên cứu đã tổng kết khi chế độ ăn thay đổi

200 mg TC/100 Calo sẽ làm giảm 30% tỷ lệ mắc bệnh mạch vành [88]. Theo nghiên cứu của Kruss. RM, có mối quan hệ giữa tỷ lệ mỡ trong thức ăn, hàm lượng TC máu và tỷ lệ mắc các bệnh động mạch vành và động mạch não [79]. Vì vậy, hạn chế mỡ động vật trong khẩu phần ăn hàng ngày sẽ làm giảm tỷ lệ và phòng ngừa bệnh xơ vữa động mạch.

Trong nghiên cứu, tất cả các bệnh nhân đều được tư vấn và hướng dẫn chế độ ăn theo khuyến cáo VNHA 2022 [31].

❖ *Uống rượu bia và hút thuốc lá:*

Việc thường xuyên uống rượu sẽ dẫn đến tăng tổng hợp axit béo, tăng TC, TG, tăng VLDL-C dẫn đến hậu quả tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim và tai biến mạch máu não [75]. Rượu sau khi vào cơ thể kích thích sự tổng hợp các acid béo và kết hợp để tạo thành triglycerid, gia tăng nguy cơ đột quỵ.

Thuốc lá là một trong những yếu tố nguy cơ gây VXĐM và là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng nhất gây đột quỵ và bệnh mạch vành, là một trong 5 tiêu chí của thang điểm Framingham ước tính nguy cơ tim mạch 10 năm [80], [81]. Bảng 3.3 cho thấy thói quen uống rượu bia và hút thuốc lá lần lượt chiếm tỷ lệ thấp nhất ở nhóm “Hạ mỡ NK” (16,67% - 20%); ở nhóm “Hạ mỡ NK” (13,33% - 16,67%). Kết quả này có thể được giải thích do trong nghiên cứu bệnh nhân nữ (73,33%) cao hơn bệnh nhân nam (26,67%), trong khi thói quen uống rượu bia và hút thuốc lá, ít quan tâm đến sức khỏe chủ yếu gặp ở nam giới.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng trước điều trị

4.1.2.1. Theo Y học hiện đại

* *Chỉ số khối cơ thể (BMI)*

Kết quả bảng 3.7 và biểu đồ 3.3. cho thấy, chỉ số BMI trung bình của nhóm “Hạ mỡ NK” là $22,83 \pm 2,42$ thấp hơn so với nghiên cứu của Phạm Thanh Tùng với $24,49 \pm 2,16$ [75]. Mặt khác, số bệnh nhân thừa cân béo phì độ 1 của nhóm “Hạ mỡ NK” trước nghiên cứu chiếm tỷ lệ 20% thấp hơn với nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên 26,7% [74] và Phạm Thanh Tùng 34% [75].

Sự phát triển kinh tế và tăng thu nhập bình quân đã làm tăng nhu cầu ăn uống, dẫn đến cải thiện khẩu phần ăn trong các gia đình. Đồng thời lượng calo hấp

thụ đã vượt quá lượng tiêu thụ, góp phần vào tình trạng béo phì ngày càng gia tăng. Béo phì là vấn đề sức khỏe nghiêm trọng, làm tăng nguy cơ mắc các bệnh như tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, đái tháo đường và gây vữa xơ động mạch. Một nghiên cứu tại Hoa Kỳ đã chỉ ra rằng béo phì liên quan đến rối loạn lipid máu và là yếu tố nguy cơ lớn khác của vữa xơ động mạch[82]. Do đó, giảm cân có thể cải thiện các chỉ số lipid máu, góp phần giảm nguy cơ mắc bệnh xơ vữa động mạch. Theo VNHA 2022, chế độ ăn lành mạnh gồm: giảm các chất béo bão hòa, tăng sử dụng các sản phẩm từ ngũ cốc nguyên hạt, rau, trái cây và cá, đồng thời khuyến cáo tập thể dục 150-300 phút/ tuần với cường độ trung bình hoặc 75-150 phút/ tuần cường độ cao với người trưởng thành ở mọi lứa tuổi [31].

** Tăng huyết áp:*

Tăng huyết áp là một yếu tố nguy cơ gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới. Tăng huyết áp nặng làm tăng nguy cơ đột quỵ lên gấp 7 lần và tăng huyết áp giới hạn làm tăng nguy cơ này lên 1,5 lần. Với mỗi mức tăng huyết áp tâm thu là 20 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương là 10 mmHg sẽ làm tăng gấp đôi nguy cơ tử vong cho cả bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim và đột quỵ[83].

Biểu đồ 3.2 cho thấy tỷ lệ tăng huyết áp độ I ở nhóm “Hạ mỡ NK” là 26,7%, thấp hơn so với 48,3% trong nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên[74]. Tuy nhiên, tỷ lệ tăng huyết áp độ II ở nhóm “Hạ mỡ NK” là 16,7%, cao hơn hẳn so với 0% trong nghiên cứu đó.

4.1.2.2. Theo Y học cổ truyền

Trong nghiên cứu, nhóm nghiên cứu lựa chọn bệnh nhân thể đàm trọc trở trệ của YHCT. Đàm trọc là sản phẩm bệnh lý được tạo ra chủ yếu do tỳ khí hư yếu mất chức năng vận hoá và phân thanh giáng trọc, biểu hiện bằng giảm tiết chất cặn bã, giảm chức năng vận hoá để sinh ra các chất tinh vi của ngũ cốc đưa vào vận hành trong huyết mạch. Do sự rối loạn vận hành của chất tinh vi thủy cốc này mà gây ra sự mất cân bằng trong tỷ lệ bình thường của dinh huyết, dẫn đến đàm trọc trở trệ.

Theo nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng Trung – Tân dược của Trịnh Tiêu Du 2002 [53], chứng đàm trọc trở trệ là 1 trong 5 thể lâm sàng thường gặp. Các triệu chứng chính thể đàm trọc trở trệ gồm: hình thể béo, đau nặng đầu như bó, tức

ngực, buồn nôn, nôn ra đờm rãi, chân tay tê bì nặng nề, hoa mắt chóng mặt, mệt mỏi, lưỡi bệu, rêu lưỡi trắng dính nhớt, mạch hoạt hoặc huyền hoạt. Kèm theo các triệu chứng phụ: Tâm quý, thất miên, miệng nhạt, ăn kém. Tỷ lệ biểu hiện các triệu chứng được thể hiện tại bảng 3.4: Có 52 bệnh nhân có biểu hiện chân tay tê bì (87%), 52 bệnh nhân ăn uống kém (87%), 47 bệnh nhân huyễn vựng (78%); 45 bệnh nhân nặng đầu (75%), 42 bệnh nhân miệng nhạt (70%); 39 bệnh nhân mệt mỏi (65%); 38 bệnh nhân buồn nôn, nôn ra đờm dãi (63%); 37 bệnh nhân hồi hộp trống ngực (62%); 34 bệnh nhân thất miên (57%); 32 bệnh nhân tức ngực (53%). Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Theo lý luận YHCT, đây chính là đặc điểm triệu chứng và phụ của bệnh của đàm trọc. Đàm theo khí mà đi, không nơi nào không đến gây ra chứng trạng phức tạp ở các vị trí khác nhau với các biểu hiện khác nhau. Đàm đi đến kinh lạc gây tắc trở kinh lạc làm cho tay chân tê bì; Ứ trệ ở phế làm phế mất tuyên giáng gây tức ngực; Đình lại ở vị gây đầy bụng, buồn nôn, nôn; bụng bí thanh dương gây đau đầu, chóng mặt, mất ngủ.... Đàm trọc trở trệ, ảnh hưởng đến chức năng tỳ thận dẫn đến rối loạn trao đổi thủy dịch ngày càng nặng tạo nên một vòng xoắn bệnh lý [49].

4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị:

Xơ vữa động mạch là kết quả của tình trạng tăng lipid máu và oxy hóa lipid đặc trưng bởi sự tích tụ chất béo kèm theo một số đại thực bào và xơ cứng (lớp xơ hóa bao gồm các tế bào cơ trơn, bạch cầu và mô liên kết)[83]. Do đó, nhóm chúng tôi đã chọn các chỉ số Lipid máu và chỉ số độ cứng động mạch (CAVI) nghiên cứu.

Bảng 3.5 cho thấy trước điều trị nồng độ TC trung bình của nhóm “Hạ mỡ NK” là $6,14 \pm 0,94$ mmol/l và nhóm Atorvastatin là $5,80 \pm 0,90$ mmol/l; chỉ số CAVI trung bình lần lượt là $9,03 \pm 0,96$ và $8,98 \pm 0,91$. Các chỉ số khác như HDL-C, LDL-C, non-HDL-C đều vượt ngưỡng bình thường cho phép. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p > 0,05$), cho thấy tính đồng nhất về tình trạng bệnh lý trước khi điều trị.

4.2. ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ RLMM, CẢI THIỆN CHỈ SỐ CAVI VÀ MỘT SỐ TRIỆU CHỨNG YHCT CỦA VIÊN NANG "HẠ MỠ NK" TRÊN BỆNH NHÂN XVDM

4.2.1. Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng sau điều trị

4.2.1.1. Sự thay đổi một số triệu chứng lâm sàng Y học hiện đại

➤ Sự thay đổi chỉ số huyết áp động mạch:

Kết quả bảng 3.6. cho thấy sau 60 ngày điều trị. Nhóm dùng “Hạ mỡ NK” cho thấy huyết áp tâm thu giảm 10 mmHg; huyết áp tâm trương giảm 7 mmHg có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) tương đương với nghiên cứu của Phạm Thủy Phương. Nhóm dùng Atorvastatin: huyết áp tâm thu 3 mmHg; huyết áp tâm trương giảm 2 mmHg thấp hơn nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên[84] và mức giảm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Tăng huyết áp (THA) là yếu tố nguy cơ lớn cho bệnh xơ vữa động mạch và các biến cố tim mạch, do làm dày thành động mạch và phát triển mảng xơ vữa. Ở độ tuổi từ 40 đến 70, khi gia tăng 20 mmHg HA tâm thu hoặc 10mmHg HA tâm trương sẽ tăng gấp đôi nguy cơ các biến cố tim mạch. THA là yếu tố nguy cơ độc lập và hằng định của các biến cố tim mạch ở lứa tuổi này [78]. Vì vậy, việc phòng ngừa và điều trị tăng huyết áp là cần thiết để giảm nguy cơ bệnh xơ vữa động mạch.

Viên nang cứng “Hạ mỡ NK” có tác dụng giảm HA có thể được giải thích rằng, các vị thuốc trong viên nang có tác dụng hạ huyết áp như: Hà diệp, Hòe hoa, Hạ khô thảo, Thảo quyết minh, Ngưu tất, Tỳ giải. Tác dụng hạ huyết áp của “Hạ mỡ NK” cũng được chứng minh qua biểu hiện của bệnh nhân trên lâm sàng: các dấu hiệu đau đầu, hoa mắt chóng mặt, hồi hộp đánh trống ngực, mất ngủ đều giảm rõ rệt sau điều trị. Tuy nhiên, để có kết luận đầy đủ và chính xác hơn cần phải có nghiên cứu rộng và sâu hơn với thời gian nghiên cứu dài hạn.

➤ Sự thay đổi chỉ số BMI:

Kết quả bảng 3.7. cho thấy sau 60 ngày điều trị, chỉ số trung bình của BMI các bệnh nhân ở cả 2 nhóm đều có xu hướng giảm, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Phạm Thủy Phương[60].

Nhiều nghiên cứu cho thấy thừa cân và béo phì có liên quan với bệnh xơ vữa động mạch. Mỗi điểm tăng trong BMI của một cá nhân so với trọng lượng bình thường sẽ làm tăng mười phần trăm nguy cơ mắc bệnh xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch vành (CHD) [84]. Tăng 10 kg trọng lượng cơ thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh động mạch vành xơ vữa động mạch lên 12% và làm tăng huyết áp tâm thu khoảng 3 mmHg và huyết áp tâm trương lên 2,3 mmHg [85]. Do đó, việc hạn chế tăng cân có thể ngăn ngừa được xơ vữa động mạch.

4.2.1.2. Đánh giá sự thay đổi một số triệu chứng Y học cổ truyền:

➤ Sự thay đổi triệu chứng chính và phụ của thể Đàm trọc trở trệ sau điều trị

Kết quả bảng 3.8 và 3.9 cho thấy: Triệu chứng chính và phụ của thể đàm trọc trở trệ như: mệt mỏi, đau nặng đầu, tức ngực (tâm quý), buồn nôn, nôn ra đờm dãi, chân tay tê bì (ma mục), chóng mặt (huyễn vựng), thất miên, hồi hộp trống ngực, miệng nhạt, ăn kém đều được cải thiện rõ rệt so với ban đầu ở cả hai nhóm nghiên cứu với $p < 0,001$ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Đàm trọc trở trệ lâu ngày làm tổn thương phần khí, tỳ khí hư suy không nuôi dưỡng được cơ nhục, tứ chi không được nuôi dưỡng đầy đủ gây chứng mệt mỏi. Tại thời điểm D_0 , tỷ lệ triệu chứng mệt mỏi là 66,67% ở nhóm "Hạ mỡ NK" và 63,33% ở nhóm Atorvastatin. Sau 60 ngày điều trị, tỷ lệ này giảm còn 3,33% ở nhóm "Hạ mỡ NK" và 16,67% ở nhóm Atorvastatin.

Đau nặng đầu, chóng mặt là biểu hiện của tình trạng thiếu oxy não, là triệu chứng biểu hiện sớm nhất, giai đoạn đầu bệnh nhân thấy đau nặng đầu, chóng mặt, choáng váng, ù tai, sang giai đoạn sau có biểu hiện rối loạn trí nhớ và hay quên [51]. Trong nghiên cứu, triệu chứng đau nặng đầu và chóng mặt giảm rõ rệt so với ban đầu sau 60 ngày điều trị ở cả hai nhóm.

Theo YHCT: Chóng mặt thuộc phạm vi chứng huyễn vựng. Cuốn Đan Khê tâm pháp ghi "vô đàm bất tác huyền" nghĩa là không có đàm thì không có chứng huyễn vựng. Đồng thời cũng ghi "vô hư bất năng tác huyền" nghĩa là không có hư thì không sinh ra hoa mắt. Nguyên nhân thường gặp ở người ăn nhiều đồ béo ngọt làm cho chức năng vận hóa bị rối loạn gây tổn thương tỳ vị, chất dinh dưỡng (thủy

cốc) không thành tinh chất mà sinh đàm trọc ứ trệ trong cơ thể làm cho hoa mắt chóng mặt [45].

Đau tức ngực, hồi hộp đánh trống ngực là triệu chứng liên quan đến yếu tố nguy cơ tim mạch. Đàm trọc đình trệ ở Tâm, mà Tâm chủ huyết mạch dẫn đến cản trở sự vận hành khí huyết, tim không được nuôi dưỡng đầy đủ gây hồi hộp, đánh trống ngực. Ngoài ra, đàm trọc ứ trệ ở phế làm chức năng túc giáng kém, khí cơ không thông gây chứng đau tức ngực. Trước điều trị, tỷ lệ tức ngực và hồi hộp trống ngực ở nhóm “Hạ mỡ NK”, nhóm Atorvastatin lần lượt là 56,67% và 50%; 56,67% và 56,67%, sau 60 ngày điều trị tỷ lệ này giảm còn 6,67% và 13,33%; 10% và 3,33%.

Chân tay tê bì là một biểu hiện của dị cảm với những cảm giác không thật, bất thường do BN tự cảm nhận. Chân tay tê bì thuộc chứng ma mộc theo YHCT, có nhiều nguyên nhân gây nên, thường gặp do đàm trọc trở trệ làm bế tắc kinh lạc ở da cơ [48]. Chân tay tê bì ở nhóm “Hạ mỡ NK” 86,67%, sau 60 ngày giảm xuống 6,67%; nhóm Atorvastatin có 90% bệnh nhân tê bì tay chân sau 60 ngày giảm xuống 16,67%.

Các triệu chứng khác như: buồn nôn và nôn ra đờm rãi, miệng nhạt, ăn kém là do tỳ vị bị tổn thương, ảnh hưởng đến chức năng vận chuyển hấp thu của tỳ vị gây miệng nhạt, đầy bụng và ăn kém. Ngoài ra, đàm trọc nội trở lâu ngày tất yếu sẽ ảnh hưởng đến sự vận hành của khí huyết, khí trệ nghịch lên gây chứng buồn nôn và đôi khi nôn ra đờm rãi do đàm trọc ứ trệ lại.

Mất ngủ thuộc chứng thất miên, nguyên nhân đàm trọc trở trệ gây thanh dương không thăng được, tinh thần không hưng phấn, huyết dịch hao tổn dẫn tới tâm tỳ hư yếu không chủ được thần minh dẫn đến không ngủ được. Sách loại chứng trị tài ghi “Tu lự thương tỳ, tỳ huyết hao tổn, nhiều năm không ngủ” [46],[47]. Hoặc do ăn uống không điều độ, ăn nhiều chất cay, nóng, béo ngọt, uống nhiều rượu làm tổn thương tỳ vị, thức ăn ngưng trệ tại trung tiêu, sinh đàm hỏa xông lên làm cho thần chí không an, ngủ không được. Như sách y văn cổ có câu “Tỳ vị bất hòa, tắc ngọa bất an”[46],[47].

Trong nghiên cứu, sự cải thiện các triệu chứng chính cũng như triệu chứng phụ ở nhóm “Hạ mỡ NK” có thể được lý giải thông qua các cơ chế trực tiếp và gián

tiếp của từng vị thuốc. Tác động trực tiếp điều trị đàm (trị tiêu) như: Bán hạ nam chế tảo thấp hóa đàm, trần bì lý khí hóa đàm. Ngưu tất nam có tác dụng hoạt huyết hóa ứ, thông kinh, trừ đàm. Tỳ giải nam thẩm thấp lợi thủy, Thảo quyết minh nhuận tràng thông tiện trừ đàm đại trường, Rễ cỏ tranh lợi tiểu để đưa đàm thấp ra ngoài qua đường nhị tiện. Bên cạnh đó, các vị thuốc như Hà diệp, Hòe hoa tác động gián tiếp qua tác dụng vào tạng tỳ và tạng can theo cơ chế bệnh sinh tỳ hư sinh đàm thấp, can thận âm hư và hư hỏa thượng viêm thiêu đốt tân dịch. Cụ thể, Hà diệp có tác dụng thanh nhiệt giải thử, lương huyết chỉ huyết nhưng đồng thời lại có tác dụng làm thăng phát thanh dương, tác động tích cực đến quá trình thăng thanh của tỳ, giúp vận hóa đàm trọc trở trệ. Hòe hoa tác dụng thanh nhiệt lương huyết, hư hỏa được thanh không thiêu đốt tân dịch. [86]

➤ *Sự cải thiện triệu chứng mạch và lưỡi*

Triệu chứng chất lưỡi to bè, bệu, rêu lưỡi trơn dính nhớt, mạch hoạt là các triệu chứng của mạch và lưỡi đặc trưng của thể đàm trọc trở trệ theo YHCT [58], [62]. Bảng 3.10 và 3.11 cho thấy: cả 2 nhóm đều cải thiện triệu chứng mạch và lưỡi rõ rệt so với ban đầu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong đó, nhóm “Hạ mỡ NK” sau 60 ngày điều trị các triệu chứng như chất lưỡi bệu giảm xuống 6,67%, rêu lưỡi trơn dính nhớt giảm xuống 3,33%, mạch hoạt giảm xuống 30%. Có xu hướng thấp hơn so với nhóm Atorvastatin (16,67% - 13,33% - 36,67%), tuy nhiên sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Mạch, lưỡi là 2 triệu chứng chính để chẩn đoán thể bệnh, tuy nhiên mạch lưỡi phụ thuộc nhiều vào chế độ vệ sinh, ăn uống và sinh hoạt nên không được cho điểm theo tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, đây là 2 triệu chứng để người thầy thuốc xác định thể bệnh của nhiều bệnh lý khác nhau. Mạch hoạt hoặc huyền hoạt, lưỡi bệu rêu nhớt là đặc trưng của đàm thấp cần được theo dõi và đánh giá dù không có trong thang điểm đánh giá [53].

➤ *Hiệu quả điều trị một số triệu chứng lâm sàng YHCT:*

Thuốc YHCT sau khi được hiện đại hóa có tác dụng trên các triệu chứng của YHCT hay không, có giữ được tính năng tác dụng của bài thuốc gốc hay không là câu hỏi được đặt ra cho nhóm nghiên cứu.

Kết quả bảng 3.12. cho thấy tổng điểm trung bình theo tiêu chuẩn trong nguyên tắc chỉ đạo lâm sàng Trung – Tân dược (Trung Quốc – 2002) sau 60 ngày điều trị ở nhóm “Hạ mỡ NK” giảm 90,16% cao hơn so với nhóm Atorvastatin giảm 78,44%. Mức giảm trước sau điều trị và sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Kết quả của biểu đồ 3.4 cho thấy: sau 60 ngày điều trị hiệu quả điều trị theo YHCT ở nhóm “Hạ mỡ NK”: xếp loại tốt là 36,67%, xếp loại khá 60%, hiệu quả trung bình 3,33%, không có bệnh nhân xếp loại không hiệu quả. Kết quả này cao hơn so với nhóm atorvastatin với xếp loại tốt: 23,33%, xếp loại khá 36,67%, hiệu quả trung bình 40%, không có bệnh nhân xếp loại không hiệu quả. Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Kết quả này thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên 38,3%, Trần Thị Hồng Ngãi 38% về hiệu quả tốt [74],[76]. Điều này có thể cho thấy rằng tác dụng giảm rõ rệt các triệu chứng cơ năng của viên nang cứng “Hạ mỡ NK” so với atorvastatin 10mg/ngày, tác dụng của viên nang “Hạ mỡ NK” có phần ưu việt hơn với biểu hiện làm giảm các triệu chứng cơ năng thường gặp trên bệnh nhân xơ vữa động mạch như: hình dáng lưỡi bệu, rêu lưỡi trắng dính nhớt, mạch hoạt, đau đầu, chóng mặt, chân tay tê bì, mệt mỏi, trớ ngược, mất ngủ. Đây là các triệu chứng điển hình của thể đàm trọc trở trệ mà viên nang “Hạ mỡ NK” với tác dụng kiện tỳ, lý khí, hóa đàm, trừ thấp phù hợp với điều trị thể bệnh này.

4.2.2. Đánh giá tác dụng điều trị rối loạn mỡ máu, cải thiện chỉ số CAVI

4.2.2.1. Kết quả thay đổi lipid máu sau điều trị:

➤ Chỉ số Cholesterol toàn phần:

Kết quả bảng 3.13 và 3.14 cho thấy: Sau 60 ngày điều trị, nồng độ TC ở cả hai nhóm giảm so với trước điều trị. Nhóm “Hạ mỡ NK” giảm 17,1% và nhóm Atorvastatin giảm 15,86%. Sự khác biệt trước và sau điều trị của 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Mức độ giảm TC ở nhóm “Hạ mỡ NK” có xu hướng lớn hơn nhóm Atorvastatin, tuy nhiên sự khác biệt giữa hai nhóm về sự thay đổi nồng độ TC không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả này cao hơn kết quả của Đỗ Linh Quyên (15,8%)[74], Trần Thị Hồng Ngãi (16,6%)[76], thấp hơn kết quả của Phạm Thanh Tùng (23,53%)[75].

Theo Goode G.K và cộng sự, phân tích 35 nghiên cứu lớn trên 77.257 bệnh nhân theo dõi trong 2 đến 12 năm, kết luận: cứ giảm 20% TC thì giảm được 18,1% tử vong chung và 24,1% tử vong do bệnh mạch vành [87]. Theo Kannel và cộng sự: khi TC tăng thêm 2,5 mmol/l thì nguy cơ bệnh mạch vành tăng 2,25 đến 3,25 lần. Khi TC tăng thêm từ 5,2 đến 6,5 mmol/l thì tử vong do bệnh mạch vành tăng gấp 4 lần [88]. Theo VNHA 2022, khi nồng độ TC > 8mmol/L góp phần làm tăng nguy cơ cao mắc các bệnh tim mạch do xơ vữa[31]. Vì vậy, việc làm giảm TC là một trong những mục tiêu cần thiết trong việc điều trị và phòng ngừa xơ vữa động mạch.

➤ *Sự thay đổi TG:*

TG được tổng hợp ở gan từ acid béo, protein và glucose. Chất này được dự trữ trong mô mỡ, cơ và được mang ra tái sử dụng như một nguồn cung cấp năng lượng khi cần. Nồng độ TG máu là một thông số chủ yếu để thăm dò về sự cân bằng lipid của cơ thể và góp phần phản ánh nguy cơ XVĐM. Nồng độ TG máu cao sẽ kết hợp với nguy cơ bị bệnh lý tim mạch và đột quỵ cao hơn [89].

Kết quả của bảng 3.13 và 3.15. cho thấy: sau 60 ngày điều trị, nồng độ TG giảm rõ rệt ở cả hai nhóm so với trước điều trị với $p < 0,001$ có ý nghĩa thống kê. Mức độ giảm TG ở nhóm “Hạ mỡ NK” 21,77% có xu hướng thấp hơn so nhóm atorvastatin 22,41%, sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả nghiên cứu thấp hơn so với nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên (20,8%), Phạm Thanh Tùng (23,85%) và Trần Thị Hồng Ngãi (24,6%) [74],[75],[76].

➤ *Sự thay đổi LDL-C:*

Theo khuyến cáo của Hội tim mạch học Việt Nam 2022 và hướng dẫn chẩn đoán, điều trị của BHYT [21],[31]: LDL-C được khuyến cáo là mục tiêu thứ nhất để điều trị và phòng ngừa bệnh tim mạch do xơ vữa. Một số nghiên cứu ghi nhận mức LDL < 0,5 mmol/L (20 mg/dL) là đảm bảo hiệu quả ngăn ngừa biến cố tim mạch nhưng vẫn an toàn cho người bệnh [90].

Kết quả của bảng 3.13 và 3.16. cho thấy: sau 60 ngày điều trị, nồng độ LDL-C giảm rõ rệt ở cả 2 nhóm so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Mức độ giảm LDL-C ở nhóm “Hạ mỡ NK” là 21,67% có xu hướng cao

hơn mức giảm LDL-C của nhóm atorvastatin (20,62%). Tuy nhiên, sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả giảm LDL-C ở nhóm “Hạ mỡ NK” tương đương với kết quả của Phạm Thủy Phương (21,34%) [60].

Trái với HDL-C, LDL-C còn gọi là cholesterol xấu, cholesterol gây vữa xơ động mạch vì nó có khả năng vận chuyển cholesterol và triglycerid trong máu tới tế bào ngoại biên. Khi nồng độ LDL-C tăng càng cao thì nguy cơ XVĐM càng cao [91]. Vì vậy, mục tiêu giảm LDL-C là đích điều trị đầu tiên của việc điều trị và phòng ngừa bệnh tim mạch do xơ vữa nói riêng cũng như bệnh xơ vữa động mạch nói chung.

➤ *Sự thay đổi HDL-C:*

HDL-C có tác dụng vận chuyển TC thừa từ ngoại biên về gan, tại đây TC được thoái hóa và đào thải theo đường mật. HDL-C còn được coi là yếu tố bảo vệ chống vữa xơ động mạch. Nồng độ HDL-C trong máu tỷ lệ nghịch với nguy cơ mắc bệnh tim mạch [92]. Nghiên cứu HHS (Helsinki Heart Study, 1987 update 2004) trên 4081 người cho thấy cứ làm tăng 0,01g/l HDL-C sẽ giảm được 2- 4% nguy cơ bệnh mạch vành [93]. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng giả dược, 183 bệnh nhân được điều trị bằng HDL tái tạo hoặc giả dược và gánh nặng mảng xơ vữa động mạch được đánh giá bằng siêu âm nội mạch (IVUS). Truyền rHDL 4 lần mỗi tuần không làm giảm thể tích mảng xơ vữa nhưng có ảnh hưởng tích cực đến đặc điểm mảng bám [94].

Kết quả bảng 3.13 và 3.17. cho thấy: sau 60 ngày điều trị, nồng độ HDL-C có xu hướng tăng ở cả hai nhóm so với trước điều trị. Tuy nhiên, sự khác biệt trước - sau điều trị cũng như giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Mức độ tăng HDL-C ở nhóm dùng “Hạ mỡ NK” 2,56%. Áp dụng nghiên cứu của HHS thì có thể giảm 4-8% nguy cơ tim mạch ở nhóm nghiên cứu. Mức tăng HDL-C trong nghiên cứu thấp hơn so với nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên (17,1%), Phạm Thanh Tùng (11,82%), Trần Thị Hồng Ngãi (7,3%) [74],[75],[76].

➤ *Sự thay đổi Non - HDL-C:*

Kết quả của bảng 3.13 và 3.18. cho thấy: sau 60 ngày điều trị, nồng độ non-HDL-C giảm rõ rệt ở cả 2 nhóm so với trước điều trị. Sự khác biệt trước và sau điều

trị của 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Mức độ giảm non-HDL-C ở nhóm “Hạ mỡ NK” là 21,77% có xu hướng cao hơn mức giảm ở nhóm atorvastatin (20,65%). Sự khác biệt mức độ giảm non-HDL-C ở 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên (23,4%), Phạm Thanh Tùng (31,49%) [74],[75].

Non-HDL-C là tổng cholesterol của các hạt lipoprotein chứa apoB, (Cholesterol xấu) có khả năng gây XVĐM, có nhiều bằng chứng phù hợp với quan điểm non-HDL-góp phần gây xơ vữa động mạch trong giai đoạn khởi phát và tiến triển[92]. Các nghiên cứu lâm sàng lớn trên bệnh nhân đã chứng minh giữa việc giảm LDL-C và giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch do xơ vữa. Tuy nhiên, ngay cả sau khi đạt được mức LDL-C được khuyến nghị, nhiều bệnh nhân vẫn gặp phải các biến cố tim mạch bất lợi lớn [94],[95].

Theo nghiên cứu của K.Suzuki, dữ liệu từ 62.154 bệnh nhân đang điều trị bằng statin, cho thấy LDL-C được kiểm soát ($< 2,6$ mmol/L) nhưng non-HDL-C tăng cao ($> 3,4$ mmol/L), đã báo cáo nguy cơ mắc các biến cố tim mạch do xơ vữa cao hơn 32% [96]. Do đó, theo hướng dẫn của chương trình giáo dục cholesterol quốc gia của Panel III (ATP III), Hiệp hội tim mạch Châu Âu (ESC), hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết chuyển hóa- BYT: giảm LDL-C là đích điều trị quan trọng nhất, giảm TG và non-HDL-C là đích điều trị tiếp theo [21], [97].

➤ *Kết quả thay đổi chỉ số nguy cơ xơ vữa động mạch:*

Các tỷ số lipid và lipoprotein như TG/ HDL-C, TC/ HDL-C và non- HDL-C/ HDL-C được sử dụng để đánh giá nguy cơ phát triển xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch. Nếu có các yếu tố nguy cơ khác xuất hiện hoặc nếu các xét nghiệm trước đó cho thấy mức độ nguy cơ cao trong quá khứ, thì non-HDL-C và các tỷ lệ lipid cần được đánh giá. Người ta sử dụng các tỷ số TG/HDL-C, TC/HDL-C và non-HDL/HDL-C, có giá trị lâm sàng tốt hơn so với các thông số lipid thông thường. Các tỷ số của lipid và lipoprotein có thể được tính toán dễ dàng và tốt hơn các thông số lipid và lipoprotein thông thường [100].

❖ *Chỉ số sinh xơ vữa mạch (AI) và nguy cơ mạch vành (CRI):*

Để đánh giá mức độ XVĐM nhóm nghiên cứu dùng chỉ số AI và chỉ số CRI.

Chỉ số này thể hiện nếu nồng độ HDL-C tăng cao, và/hoặc nồng độ TC giảm thì chỉ số AI, CRI sẽ giảm tương ứng. Chỉ số AI, CRI càng cao, nguy cơ xơ vữa mạch càng lớn. Chỉ số AI bình thường $<3,6$ mmol/l. Chỉ số CRI bình thường $< 4,5$ mmol/l. Nguy cơ XVĐM tăng khi tỉ số CRI lớn hơn 5 [101],[102].

Theo kết quả của bảng 3.19 cho thấy: sau 60 ngày điều trị, chỉ số AI giảm ở cả 2 nhóm so với trước điều trị. Sự khác biệt trước và sau điều trị của 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Mức độ giảm AI ở nhóm “Hạ mỡ NK” 26,04% có xu hướng bằng mức giảm AI ở nhóm atorvastatin 26,03%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên (35,5%) [74].

Chỉ số CRI cũng giảm rõ rệt ở cả 2 nhóm so với trước điều trị. Sự khác biệt trước và sau điều trị của 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Mức độ giảm CRI ở nhóm “Hạ mỡ NK” 21,33% có xu hướng cao hơn nhóm Atorvastatin 20,93%. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên (29,2%), Phạm Thanh Tùng (31,3%) [74],[75] và cao hơn so với nghiên cứu Trần Thị Hồng Ngải (19,6%) [76].

Như vậy, viên nang “Hạ mỡ NK” có tác dụng giảm chỉ số xơ vữa mạch AI, CRI tương đương với tác dụng của Atorvastatin.

❖ Chỉ số xơ vữa huyết tương Atherogenic Index Plasm (AIP):

Kết quả của bảng 3.19 cho thấy: 60 ngày điều trị, chỉ số AIP giảm rõ rệt ở cả 2 nhóm so với trước điều trị. Sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Mức độ giảm AIP ở nhóm “Hạ mỡ NK” và nhóm Atorvastatin lần lượt là 37,93% và 46,15%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên (67,1%)[84], cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thanh Tùng (34,67%), Trần Thị Hồng Ngải (18%) [75],[76].

Như vậy, viên nang “Hạ mỡ NK” có tác dụng giảm chỉ số xơ vữa huyết tương AIP tương đương với tác dụng của Atorvastatin trong nghiên cứu. Chỉ số xơ vữa huyết tương AIP có thể phản ánh toàn diện sự cân bằng giữa các yếu tố gây xơ vữa và chống xơ vữa [103],[1104].

➤ *Hiệu quả điều trị trên các chỉ số Lipid máu theo YHHD*

Kết quả nghiên cứu theo YHHD của thuốc YHCT có tác dụng điều trị chứng đàm thấp thể hiện tính tương đồng về triệu chứng, chẩn đoán và điều trị xơ vữa động mạch và chứng đàm trọc. Kết quả của biểu đồ 3.5 cho thấy: sau 60 ngày điều trị hiệu quả điều trị theo YHHD ở nhóm “Hạ mỡ NK”: xếp loại tốt là 23,33%, xếp loại khá: 50%, hiệu quả trung bình 20%, không hiệu quả: 6,67%; có 1 bệnh nhân xếp loại hiệu quả xấu chiếm 3,33%. Ở nhóm atorvastatin: xếp loại tốt: 30%, xếp loại khá 43,33%, hiệu quả trung bình 16,67%; không hiệu quả 10%; có 1 bệnh nhân xếp loại hiệu quả xấu chiếm 3,33%. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Đỗ Linh Quyên 51,7%, Trần Thị Hồng Ngai 58% về hiệu quả tốt [74],[76]. Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu quả điều chỉnh lipid máu của viên nang “Hạ mỡ NK” tương đương với với Atorvastatin liều trung bình điều chỉnh lipid máu. Viên nang “Hạ mỡ NK” cũng đã được các nghiên cứu dược lý của YHHD chứng minh có tác dụng hạ lipid máu, chống xơ vữa mạch [7].

Điều này có thể là minh chứng cho việc hiện đại hóa thuốc YHCT theo phương pháp chiết xuất hàm lượng hoạt chất chính có tác dụng điều trị trong dược liệu, góp phần giảm tải khối lượng thuốc uống cho người bệnh, tiện lợi, dễ sử dụng.

4.2.2.2. Đánh giá sự cải thiện chỉ số CAVI

Chỉ số tim-cổ chân (Cardio-ankle vascular index -CAVI) là một thông số đánh giá độ cứng động mạch, phản ánh mức độ xơ vữa động mạch và nguy cơ tim mạch. Khi CAVI giảm, điều này có nghĩa là độ đàn hồi của động mạch được cải thiện, giúp giảm nguy cơ tim mạch. Theo nghiên cứu Nakamura và cộng sự đã chứng minh CAVI có mối tương quan tỷ lệ thuận với IMT và mảng bám trong động mạch cảnh. Mặt khác, các bệnh viêm thành động mạch liên quan đến sự phát triển bệnh xơ vữa động mạch. Theo Masugata H và cộng sự, CAVI phản ánh sự hiện diện của phản ứng viêm động mạch trong toàn bộ cơ thể[105].

Bảng 3.19 cho thấy chỉ số CAVI trung bình ở nhóm sử dụng viên nang "Hạ mỡ NK" giảm 3,13% sau điều trị, với sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Mức giảm này thấp hơn so với nghiên cứu của Mikhin V.P (12%) và Miyashita

(10%) sau 12 tháng điều trị bằng Statin[106],[107].

Một số hoạt chất có trong viên nang “Hạ mỡ NK” đã được nghiên cứu chứng minh trong điều trị XVĐM. Hesperidin, thành phần chính trong Trần bì, có khả năng ức chế enzyme iNOS và COX-2, làm giảm sản xuất NO và các gốc tự do – những yếu tố gây viêm nội mạc mạch máu, qua đó góp phần bảo vệ hệ thống mạch[108],[109]. Saponin, một hoạt chất sinh học trong Ngưu tất, giúp giảm các dấu ấn viêm như TNF- α , IL-6, CRP, đồng thời ức chế tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu, từ đó hạn chế quá trình xơ vữa và cải thiện độ đàn hồi của động mạch.[108][109]. Bên cạnh đó, Rutin từ Hòe hoa có tác dụng tăng trương lực tĩnh mạch, củng cố sức bền thành mạch, đồng thời ức chế enzyme Catecholamin-O-Methyl-transferase, giúp giảm huyết áp và tăng cường tuần hoàn máu[110],[111]. Khi thành mạch vững chắc và lưu thông máu tốt hơn, động mạch ít bị tổn thương hơn, từ đó duy trì độ đàn hồi và giúp giảm chỉ số CAVI.

Tuy nhiên, thời gian dùng thuốc trong nghiên cứu này chỉ kéo dài 2 tháng. Điều này có thể cho thấy rằng viên nang "Hạ mỡ NK" có tác dụng cải thiện độ cứng động mạch, thông qua cơ chế bảo vệ và cải thiện chức năng nội mạc mạch máu.

Mặt khác, mức giảm chỉ số CAVI trung bình ở nhóm “Hạ mỡ NK” (3,13%) có xu hướng bằng nhóm Atorvastatin là 3,91%, tuy nhiên sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nhìn chung, kết quả nghiên cứu có thể cho thấy rằng viên nang "Hạ mỡ NK" có tác dụng cải thiện độ cứng động mạch tương đương Atorvastatin trong thời gian ngắn, nhờ sự kết hợp của nhiều hoạt chất có tác dụng cải thiện chức năng nội mạc và sức bền thành mạch. Tuy nhiên, để đánh giá tác động dài hạn, cần có các nghiên cứu tiếp theo với thời gian theo dõi kéo dài hơn.

4.3. ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA VIÊN NANG "HẠ MỠ NK" TRÊN BỆNH NHÂN XVĐM

4.3.1. Đánh giá các yếu tố bất lợi trên lâm sàng

Để đánh giá tác dụng không mong muốn của viên nang cứng “Hạ mỡ NK” trên lâm sàng, chúng tôi lập phiếu theo dõi các biến cố bất lợi có thể xảy ra trên lâm sàng trong quá trình uống thuốc như đầy bụng, mẩn ngứa, rối loạn tiêu hóa, đau cơ và triệu chứng bất thường khác có thể xảy ra.

Trong 60 ngày uống thuốc có 04 người bị rối loạn tiêu hóa mức độ nhẹ, tại thời điểm dùng thuốc 10 ngày và 14 ngày, nguyên nhân do uống nước dừa và ăn canh cá. Sau 01 ngày bệnh nhân trở về bình thường và không phải dùng thuốc gì. Người bệnh được theo dõi và không sử dụng thuốc gì, hết đầy bụng vào sáng hôm sau. Không có bệnh nhân nào bị mẩn ngứa, đau cơ... hay các tác dụng không mong muốn khác.

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

Đánh giá tác dụng không mong muốn của viên nang cứng “Hạ mỡ NK” trên cận lâm sàng thông qua các xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu (số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu) và các xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận như AST, ALT, ure, creatinin.

➤ *Chỉ số huyết học:*

Kết quả của bảng 3.21 cho thấy: sau 60 ngày điều trị, các chỉ số huyết học: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin, hematocrit, công thức bạch cầu ở cả 2 nhóm thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Có thể sơ bộ đánh giá viên nang “Hạ mỡ NK” không làm ảnh hưởng đến các chỉ số huyết học của máu ngoại vi ở nhóm nghiên cứu.

➤ *Chỉ số sinh hóa:*

Theo kết quả của bảng 3.22: sau 60 ngày điều trị, các chỉ số sinh hóa: Ure, Creatinin, AST, ALT ở cả 2 nhóm thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Có thể sơ bộ đánh giá viên nang cứng “Hạ mỡ NK” không làm ảnh hưởng đến một số chỉ số sinh hóa cơ bản của máu ngoại vi ở nhóm nghiên cứu.

KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi rút ra các kết luận như sau về viên nang cứng "Hạ mỡ NK" như sau:

1. Tác dụng điều trị rối loạn mỡ máu, cải thiện chỉ số CAVI và một số triệu chứng YHCT trên bệnh nhân xơ vữa động mạch

Kết quả nghiên cứu tác dụng của viên nang cứng "Hạ mỡ NK" trên bệnh nhân xơ vữa động mạch trong thời gian 60 ngày cho thấy:

- Viên nang "Hạ mỡ NK" có tác dụng giảm 17,1% nồng độ TC, 21,77% nồng độ TG, 21,67% LDL-C và tăng 2,56% nồng độ HDL-C; Làm giảm chỉ số sinh xơ vữa mạch AI: 26,04%, nguy cơ mạch vành CRI: 21,33%, và chỉ số xơ vữa huyết tương AIP: 37,93% tương đương với nhóm Atorvastatin 10 mg.

- Viên nang "Hạ mỡ NK" có tác dụng cải thiện chỉ số CAVI giảm 3,13% tương đương với Atorvastatin 10mg giảm 3,91%.

- Viên nang "Hạ mỡ NK" có hiệu quả điều trị theo YHHĐ tương đương nhóm dùng Atorvastatin 10mg, cụ thể đạt hiệu quả tốt 23,33%, khá chiếm 50%, hiệu quả trung bình 20%, không hiệu quả 6,67%.

- Viên nang "Hạ mỡ NK" có hiệu quả điều trị tốt trong việc cải thiện triệu chứng thể đàm trực trở trệ theo YHCT. Nhóm "Hạ mỡ NK" đạt tỷ lệ hiệu quả điều trị tốt 36,67% và tổng điểm giảm trung bình 90,16%, cao hơn nhóm Atorvastatin với 23,33% và 75,29%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

2. Tác dụng không mong muốn của viên nang viên nang "Hạ mỡ NK" trên một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng

Qua theo dõi tác dụng không mong muốn của viên nang "Hạ mỡ NK" trên bệnh nhân xơ vữa động mạch sau 60 ngày điều trị cho thấy:

- Không có bệnh nhân bị đầy bụng, rối loạn tiêu hóa, mẩn ngứa và đau cơ.

- Viên nang "Hạ mỡ NK" không làm ảnh hưởng đến một số chỉ số huyết học và sinh hóa cơ bản.

KHUYẾN NGHỊ

Kết quả nghiên cứu trong luận văn cho thấy viên nang “Hạ mỡ NK” là thuốc có nguồn gốc dược liệu có tính an toàn cao trên lâm sàng, có tác dụng tốt trong điều trị rối loạn lipid máu, cải thiện chỉ số CAVI trên bệnh nhân xơ vữa động mạch dạng viên nang dễ sử dụng. Nhóm nghiên cứu xin đưa ra một số kiến nghị:

- Tiếp tục nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn tiếp theo.
- Nghiên cứu lâm sàng về tác dụng điều trị xơ vữa động mạch đối với các thể lâm sàng tương ứng về lý luận của YHCT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al** (2017), *Heart disease and stroke statistics*, The American Heart Association, 135, pp. 1-459.
2. **White J, Swedlow DI, Preiss D, et al** (2016), Association of lipid fractions at risk for coronary artery disease and diabetes, *JAMA Cardiol*, 1(6), pp. 692 – 699.
3. **Nguyễn Trọng Thông** (2011), Thuốc điều trị rối loạn lipoprotein máu, *Dược lý học*, tập 2; Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, tr 176-185.
4. **Pham Quoc Binh, Pham Thuy Phuong** (2020), "Toxicity evaluation of acute and sub-chronic oral toxicity of hamo NK hard capsule in experimental animals", *Journal of Medical Research*; 136 E7 (12), 31-39
5. **Pham Thuy Phuong** (2021), "Effects of Hamo NK hard capsule on experimental atherosclerosis model", *Journal of Medical Research* 141 E8 (5), 95-103
6. **Hirotsugu Ueshima**, (2007), Explanation for the Japanese Paradox: Prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke, *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, Vol.14, no.6 ,278-286
7. **C.L. Morgan, A. Durand and S. Tinsley**(2022), Prevalence of atherosclerotic cardiovascular disease stratified by low-density-lipoprotein cholesterol and associated treatment patterns within the four nations of the United Kingdom: A routine database study, *atherosclerosis-journal*, volume 355, P22.
8. **Organization WH**. World Health Statistics 2018: *Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals*. World Health Organization;2018
9. **Trường đại học y Hà Nội – Bộ môn giải phẫu bệnh** (2022), *Giải phẫu bệnh học*, nhà xuất bản y học., tr 241
10. **Trường đại học y Hà Nội – Bộ môn Sinh lý bệnh – Miễn dịch** (2022), *Sinh lý bệnh học*, nhà xuất bản y học, Hà Nội.
11. **Aleksandra Milutinović et al** (2020), Pathogenesis of atherosclerosis in the intima, media, and adventitia of the coronary arteries: An updated review, *Bosn J Basic Medical Sciences*, 20(1):21–30
12. **Matthew Batty** (2022), The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis, *Cells*, 11(23):3843
13. **Evgenii Gusev et al** (2023), Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes, *Int J Mol Sci*, 24(9):7910
14. **European Society of Cardiology**, ESC Young Community (2014), Basic concepts in Cardiovascular Science: Atherosclerosis

15. **Frank L J Visseren, François Mach, Yvo M Smulders** (2021), 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 34, 3227-3337.
16. **Judith A Finegold, Perviz Asaria b, Darrel P Francis a,** (2013) Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: Statistics from World Health Organisation and United Nations, *Int J Cardiol.* 168(2):934–945.
17. **Garcia M, Mulvagh SL, Merz CN, Buring JE, Manson JE,** (2016). Cardiovascular disease in women: clinical perspectives. *Circ Res.* 118:1273–93.
18. **Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E et al** (2011). Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*;377:1085–1095.
19. **Ngô Nguyễn Kim Hường** (2019) Xơ vữa động mạch: https://benhvien115.com.vn/kien-thuc-y-khoa-/xo-vua-dong-mach/20190827100838894#_ENREF_28
20. **Geogre Thanassoulis,** McGill University, Mehdi University of Toronto (2019), “*Atherosclerosis*”.
21. **Bộ y tế** (2020), rối loạn chuyển hóa lipid máu, *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết – chuyển hóa,* nhà xuất bản y học, tr255-264.
22. **Nirouman. S., Khajedaluee. M., Rezaiyan. M. K., et al** (2015). Atherogenic Index of plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease, *Med J Islam Repub Iran.* Vol. 29:240, pp.1-9.
23. **Cai. G., Shi G., Xue S., et al** (2018). The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population, *Lipids Health Dis.* Epub. pp.1-6.
24. **Mudhaffar Sami Khazaál** (2013), Atherogenic Index of Plasma (AIP) As a Parameter in Predicting Cardiovascular Risk in Males Compared To the Conventional Dyslipidemic Indices (Cholesterol Ratios), Department of physiology and medical physics/College of Medicine/ *University of Kerbala Karbala J. Med.,* Vol.6, No. 1.
25. **Nguyễn Thị Ngọc Huyền** (2020), *Nghiên cứu độ dày lớp nội trung mạch cảnh và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có biến chứng bệnh lý bệnh thận mạn,* Luận án tiến sĩ y học, tr 56, trường Đại học Y Hà Nội.
26. **P.J. Touboul et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus** (2004 - 2006 - 2011). ASE CONSENSUS STATEMENT. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American

- Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force.
Journal of the American Society of Echocardiography.
27. **Luca Saba et al** (2016). *Neurovascular Imaging - From Basics to Advanced Concepts*.
 28. **Shirai K, Utino J, et al** (2006) .A novel blood pressureindependent arterial wall stiffness parameter: cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*;13:101-7.
 29. **Fukuda-Denshi Company, L.** Arterial Stiffness Index “CAVI” [Consulted 12Dec2016]. Available at: http://www.fukuda.co.jp/english/products/special_features/vasera/cavi.html.
 30. **Hội tim mạch học Việt Nam** (2024), *Khuyến cáo về điều trị rối loạn lipid máu*, tr 25
 31. **Hội tim mạch học Việt Nam** (2022), *Khuyến cáo về dự phòng bệnh lý tim mạch trong thực hành lâm sàng*, tr31 -33.
 32. **Thomass J. Baranski** (2021), Rối loạn Lipid máu, Nội tiết học trong thực hành lâm sàng, (Nguyễn Khoa Diệu Vân biên dịch) Nhà xuất bản Y học -2021. Tr653-676.
 33. **Catapano AL, et al.** (2016), “ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias”, *European Heart Journal* 37, 2999 – 3058.
 34. **Victor Aboyans, Rupert Bauersachs, et al**(2021) Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. *European Heart Journal*.
 35. **Imazio M, Nidorf M** (2021) Colchicine and the heart. *Eur Heart J* ;42:2745–60.
 36. **Aldo Bonaventura, Antonio Abbate** (2023) Colchicine for cardiovascular prevention: the dawn of a new era has finally come *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 35, Pages 3303–3304.
 37. **Elguindy A, Yacoub MH** (2013). The discovery of PCSK9 inhibitors: A multifaceted story of innovation and translational research. *Global Scientific Practice on Cardiol.* two thousand and thirteen:343–7.
 38. **Orringer CE, Jacobson TA et al** (2017). Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.*;11(4):880-890.
 39. **Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al** (2014.) A 52-week pharmaceutical proof-of-concept trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 370 :1809–1819.

40. **Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, et al** (2006.) Secreted PCSK9 reduces the number of LDL receptors in hepatocytes and in the liver of parabiotic mice. *J Clin Invest*; 116 :2995–3005
41. **Balucani C, Arnedo V, et al** (2018) . Transatlantic Differences in Management of Carotid Stenosis: BRIDGing the Gap in Stroke Management (BRIDGE) Project. *Neurohospitalist* 8(3):113-123.
42. **Leo H Bonati, Stavros Kakkos et al** (2021), European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis, *European Stroke Journal*, Volume 6, Issue 2.
43. **P.-J.Touboul et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus** (2004 - 2006 - 2011) . **James H. Stein et al** (2018) Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *Journal of the American Society of Echocardiography*.
44. **Salim S. Virani, L. Kristin Newby, Suzanne V. Arnold et al** (2023), 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease, *Aha journals*, Volume 148, No. 9
45. **Hoàng Bảo Châu** (2010), “*Nội khoa y học cổ truyền*”, Nhà xuất bản thời đại, tr 163-173; 379-375; 539-552.
46. **Hải thượng Lãn Ông, Lê Hữu Trác** (2012), *Hải thượng Y tông tâm lĩnh*, quyển 1, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội – 2012, tr 332-333, 352-356.
47. **Nguyễn Bá Tĩnh** (2018), “*Đàm ẩm*”, *Tuệ Tĩnh toàn tập*, Nhà xuất bản Y học tr 83-85.
48. **Viện Y học cổ truyền Quân đội** (2002), *Hội chứng tăng lipid máu và bệnh xơ vữa động mạch, Kết hợp đông tây y chữa một số bệnh khó*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr 38-45.
49. **Trần Quốc Bảo** (2017), “*Lý luận cơ bản Y học cổ truyền*”, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr 193-325; 420-432.
50. **Zhiguo Zhang, Jingqing Hu** (2016), Recent Advances and Perspective of Studies on Phlegm Syndrome in Chinese Medicine, Evidence – Based Complementary and Alternative Medicine, Volume 2016, Article ID 6463270, 6 pages.
51. **Bộ y tế** (2020), “*Rối loạn chuyển hóa lipoprotein và tình trạng tăng lipid máu khác (Chứng đàm)*, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh theo y học cổ truyền, kết hợp y học cổ truyền với y học hiện đại, Nhà xuất bản Y học – 2020, tr 51-58.

52. **Khoa y học cổ truyền, Trường Đại học y học Hà Nội** (2017), *Bệnh học Nội Khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, 215 -217.
53. **中華人民共和國衛生部.中藥新藥臨床研究指導則.北京: 中國醫藥科技出.** (2002): **Bộ Y tế CHND Trung Hòa** (2002). Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng về Trung-Tân Dược, NXB Khoa học kỹ thuật Y Dược Trung Quốc, tr.86
54. **Đặng Trung Giáp** (2021). *Phương tế học*. Giáo trình dành cho các trường đại học Trung y dược trong toàn quốc – Thế kỷ mới.
55. **Cổ Ba, Lý Ký** (2012). *Phương tế học*. Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật Thượng Hải, Trung Quốc.
56. **Lê Bảo Lưu** (2021), “*Phương tế học*”, Nhà xuất bản Y học. Tr 89, 124, 130, 135, 139, 274.
57. **Trương Quốc Chính** (2015), “Đánh giá tác dụng của bài thuốc Hạ mỡ NK trên bệnh nhân rối loạn lipid máu nguyên phát thể đậm thấp”, *Tạp chí Y dược cổ truyền Việt Nam*, số 2- 2015, 41-42.
58. **Phạm Ngọc Hà Trang, Phạm Quốc Bình, Phạm Thị Vân Anh** (2016), “Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của bài thuốc Hạ mỡ NK trên mô hình gây tăng cholesterol ngoại sinh”, *Tạp chí Y dược học cổ truyền Việt Nam*, số 6– 2016, tr.15-19
59. **Pham Thuy Phuong** (2021), Effects of Hamo NK hard capsule on serum lipid profiles in dyslipidemia experimental animals, *Journal of Medical Research*, 141 (5), 10-18
60. **Phạm Thủy Phương** (2021), Tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của viên nang cứng "Hạ mỡ NK" trên lâm sàng, *Tạp chí nghiên cứu y học*, 156 (8), tr74-83
61. **Antonio V. Sterpetti** (2019), Cardiovascular Research by Leonardo da Vinci (1452–1519), *AHA/ASA Journals*, Volume 124, Number 2, Pages 189-191
62. **Abdullah Alabdulgader** (2023), The Great Cholesterol Quandary and Global Consciousness Awakening, *World Journal of Cardiovascular Diseases*, 13, 718-75
63. **Naeini, P & Lodder, R.** (2019). High prevalence of cholesterol-rich atherosclerotic lesions in ancient mummies: A near-infrared spectroscopy study. *American Heart Journal*, 216, 113–116.
64. **Lê Văn Sỹ** (2000), *Nghiên cứu độ dày Nội – Trung mạc động mạch cảnh ở người bình thường và người có yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch bằng siêu âm*, Luận văn Thạc sỹ y học, Trường đại học y Hà Nội.

65. **Hoàng Thị Vân Hoa** (2008), *Đánh giá điểm vôi hóa và xơ vữa động mạch vành trên chụp cắt lớp vi tính 64 dãy tại bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú bệnh viện.
66. **Trần Thị Trúc Linh** (2014), Khảo sát bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh ở bệnh nhân đái tháo đường TYPE 2 có THA, *Tạp chí Y dược Huế*, số 22+23, tập 4, tr28-35.
67. **Nguyễn Cẩm Thạch** (2022), “Tỷ số Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I và tình trạng xơ vữa động mạch trong số bệnh nhân nhồi máu não”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, Tập 17 số 2, tr134-143
68. **Tạ Thu Thủy** (2014), Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu và chống xơ vữa động mạch của cao lỏng Đại an trên thực nghiệm, *Tạp chí Y dược học cổ truyền Việt Nam*, số 46, tr.37-44.
69. **Nguyễn Hoàng Ngân** (2021), “Đánh giá tác dụng chống xơ vữa động mạch của viên nang Anmaha trên động vật thực nghiệm”, *Tạp chí y dược cổ truyền*, tạp chí số 3 – 9, 143-193.
70. **Lê Thị Minh Phương** (2024), " Tác dụng chống oxy hóa của viên nang mềm Ích Trí Vương trên bệnh nhân xơ vữa động mạch cảnh, *Tạp chí nghiên cứu y học*, 182(9),78-85
71. **Phạm Thị Vân Anh** (2024), "Nghiên cứu tác dụng giảm xơ vữa động mạch của chế phẩm SAGYDY(SAD) trên động vật thực nghiệm", *Tạp chí y học việt nam*, 536 (1B), 204-209x
72. **Hội tim mạch học Việt Nam** (2022), " Khuyên cáo chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp", tr7
73. **José Knopfholz, et al** (2014), Validation of the Friedewald Formula in Patients with Metabolic Syndrome, *Hindawi Publishing Corporation Cholesterol*, Article ID 261878, 5 pages
74. **Đỗ Linh Quyên** (2019), "*Nghiên cứu độc tính và tác dụng của cao lỏng HVT trên hội chứng rối loạn lipid máu*", Luận án Tiến sĩ y học, Viện Y học cổ truyền Quân đội
75. **Phạm Thanh Tùng** (2019), "*Nghiên cứu tính an toàn và tác dụng của viên nang cứng Vinatan trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu trên thực nghiệm và lâm sàng*", Luận án Tiến sĩ y học, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam
76. **Trần Thị Hồng Ngãi** (2019), "*Nghiên cứu tính an toàn, kết quả điều trị rối loạn chuyển hóa Lipid máu của bài thuốc HSN trên thực nghiệm và lâm sàng*", Luận án Tiến sĩ y học, Học viện Y Dược Học cổ truyền Việt Nam
77. **Julie C. Wang and Martin Bennett**, Aging and Atherosclerosis: Mechanisms, Functional Consequences, and Potential Therapeutics for Cellular Senescence, *ahajournals*, Volume 111, Number 2

78. **Nguyễn Lâm Việt** (2015). *Rối loạn lipid máu. Thực hành bệnh tim mạch*, Nhà xuất bản Y học, tr.368-378.
79. **Kruss. RM, MD.** (2004). Lipids and Lipoproteins in Patients with Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* vol. 27; pp.1496-1504.
80. **Katzung B. G, Masters S. B. and Trevor A. J.** (2012), Chapter 35: Agents Used in Dyslipidemia. *Basic and Clinical Pharmacology*, 12th edition.
81. **Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC** (2018). Chapter 31: Drug Therapy for Hypercholesterolemia and Dyslipidemia, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics*. 13th edition.
82. **Robert J Henning** (2021), Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity, *Am J Cardiovasc Dis*; 11(4): 504–529.
83. **Mahmoud Rafieian-Kopaei et al**(2014), Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes, *Int J Prev Med*; 5(8): 927–946.
84. **Hu F. Obesity epidemiology.** Oxford University Press, Incorporated; 2008. pp. 1–384. [Google Scholar]
85. **Rebecca Din - Dzietham, et al** (2007). High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002, *AHA/ASA Journals*; Volume 116, Number 13: Pages 1488-1496
86. **Trương Việt Bình- Nguyễn Xuân Việt** (2015). “*Lương Y Nguyễn Kiều- Một dấu son của nền y học dân tộc Việt Nam thế kỷ 20*”, Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam.
87. **Goode G.K, Miller J.P.** (1995). Hyperlipidaemia, hypertension, and coronary heart disease. *Lancet*, 345, pp.362-364.
88. **Kannel Wb** (1992). Relevance of blood lipids in the elderly. The Framingham Study at the International conference on preventive cardiology, pp.23-28.
89. **Gerhard Vogel H** (2016), *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer.
90. **A prespecified secondary analysis of the FOURIER trial** (2017), Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab
91. **Omar Mhaimêd**, The importance of LDL-C lowering in atherosclerotic cardiovascular disease prevention: Lower for longer is better, *American Journal of Preventive Cardiology*, Volume 18, June 2024, 100649
92. **Manuela**, HDL in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: In Search of a Role, *Cells journal*, 2021 Aug; 10(8): 1869.
93. **M H Frick et al** (1987) Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment,

- changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease, *N Engl J Med*;317(20):1237-45.
94. **Tardif JC, Gregoire J, et al (2007)**J. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*.;297:1675-1682.
 95. **Vikrama Raja (2023)**, Non-HDL-cholesterol in dyslipidemia: Review of the state-of-the-art literature and outlook, *Atherosclerosis Journt*, Volume 383, 117312
 96. **X. Su, Y. Kong et al (2019)**, Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol, *Lipids in Health and Disease*, Volume 18, Issue 1, , Article number 134
 97. **Aguiar, E. Alegria, et al.(2015)** A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy, Volume 19,Pages 1-12
 98. **K. Suzuki, T. Oikawa et al (2019)**, Elevated Serum Non-HDL (High-Density Lipoprotein) Cholesterol and Triglyceride Levels as Residual Risks for Myocardial Infarction Recurrence Under Statin Treatment,*AHA/ASA Journals*, Volume 39, Number 5
 99. **National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (2002)**, “Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report”, *Circulation*, 106(25), pp. 3329-3421.
 100. **Mc Graw - Hill (2007)**, Disorders of Intermediary Metabolism, Harrison's Internal Medicine - 16 th Edition > Part 12
 101. **Nguyễn Nghiêm Luật (2019)**, “Ý nghĩa lâm sàng của các lipid lipoprotein và các tỷ số của chúng”. Bệnh viện Đa khoa Medlatex.
 102. **Nirouman. S., Khajedaluee. M., Rezaiyan. M. K., et al (2015)**. Atherogenic Index of plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease, *Med J Islam Repub Iran* 2015 (25 July). Vol. 29:240. pp.1-9.
 103. **WHO/IASO/IOTF (2000)**, The Asia-pacific perspective: redefining obesity and its treatment, Health Communications Australia: Melbourne, pp.18
 104. **Nakamura K et al (2008)**, Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. *Circ J*, 72: 598-604

105. **Masugata H et al** (2010), Cardio-ankle vascular index for evaluating immunosuppressive therapy in a patient with aortitis syndrome. *Tohoku J Exp Med*; 222:77-81
106. **Mikhin V. P., Zhilyaeva Y. A, et al**(2016),Hypolipidemic and pleiotropic efficacy of rosuvastatin in arterial hypertension patients of high cardiovascular risk in long-term outpatient follow-up, *Russian Journal of Cardiology* 140, no.12, 90–96.
107. **Miyashita Y., Endo K et al** (2009), Effects of pitavastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, on cardio-ankle vascular index in type 2 diabetic patients, *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. (2009) 16, no. 5, 539–545,
108. **Nammi S, Sreemantula S, Roufogalis BD** (2009) Protective effects of ethanolic extract of *Zingiber officinale* rhizome on the development of metabolic syndrome in high-fat diet-fed rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*; 104(5): 366-373.
109. **Sakata K, Hirose Y, Qiao Z, et al** (2003). Inhibition of inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase by flavonoid hesperidin in mouse macrophage cell line. *Cancer Lett.* 199(2):139-145
110. **P. Stanely Mainzen Prince and N. K. Kannan** (2006), Protective effect of rutin on lipids, lipoproteins, lipid metabolizing enzymes and glycoproteins in streptozotocin-induced diabetic rats, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, JPP 2006, 58: 1373–1383.
111. **K. Sattanathan, C. K. Dhanapal, R. Umarani and R. Manavalan** (2011), Beneficial health effects of rutin supplementation in patients with diabetes mellitus, *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 01 (08); 2011: 227-231

PHỤ LỤC

HỌC VIỆN YDHCT VN **PHIẾU THU THẬP THÔNG TIN NGHIÊN CỨU**
BỆNH VIỆN TUỆ TĨNH *Đánh giá tác dụng của viên nang cứng "Hạ mỡ NK"*
trên người bệnh xơ vữa động mạch

Mã BN:.....

Mã KCB:.....

Số vào viện:.....

Nhóm:.....

I. THÔNG TIN CHUNG

1. Họ và tên bệnh nhân:.....Tuổi: Giới:

2. Địa chỉ:

3. Điện thoại:

4. Nghề nghiệp:

5. Ngày bắt đầu tham nghiên cứu:

II. TIỀN SỬ:

1. BẢN THÂN:

Rối loạn lipid máu	1. Có	2. Không	Thời gian mắc bệnh...	
Tăng huyết áp	1. Có	2. Không	Thời gian mắc bệnh...	
Đái tháo đường	1. Có	2. Không	Thời gian mắc bệnh...	
Bệnh mạch vành	1. Có	2. Không	Thời gian mắc bệnh...	
Bệnh khác.....				

2. TIỀN SỬ GIA ĐÌNH:

Rối loạn lipid máu: 1. Có 2. Không Tăng huyết áp: 1. Có 2. Không

Đái tháo đường: 1. Có 2. Không Bệnh mạch vành: 1. Có 2. Không

III. TIÊU CHUẨN LỰA CHỌN VÀ LOẠI TRỪ:

TIÊU CHUẨN LỰA CHỌN VÀO NGHIÊN CỨU (không nhận vào nghiên cứu nếu có một câu trả lời là không)		
Y HỌC HIỆN ĐẠI		
- Tuổi từ 30 không phân biệt giới tính, nghề nghiệp. - Tiền sử chưa điều trị rối loạn lipid máu - Siêu âm doppler động mạch cảnh thỏa mãn một trong các điều kiện: + Độ dày nội trung mạc (IMT) > 0,9mm		

+ Màng xơ vữa: CIMT > 1,5mm , lồi vào trong > 0,5mm và lớn hơn 50% IMT kế cận + Độ hẹp lòng mạch <50%, độ hẹp từ 50% - 69% và vận tốc dòng chảy bình thường		
Y HỌC CỔ TRUYỀN		
Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh danh Đàm trọc với các triệu chứng của thể bệnh đàm trọc trở trệ: Hình thể béo bệu, đau nặng đầu, tức ngực, buồn nôn, nôn ra đờm rãi, chân tay tê bì, nặng nề, chóng mặt, tâm quý, thất miên, miệng nhạt, ăn uống kém, rêu lưỡi trắng nhờn, mạch hoạt. (3 triệu chứng và 2 triệu chứng phụ)		
TIÊU CHUẨN LOẠI TRỪ (không đưa vào nghiên cứu nếu có một câu trả lời là có)		
- Bệnh nhân đang có bệnh cấp tính, bệnh tâm thần - Bệnh nhân có độ hẹp động mạch cảnh trong 50% - 69% và vận tốc dòng chảy qua chỗ hẹp thấp, độ hẹp động mạch cảnh trong từ 70% theo NACSET - Bệnh nhân xơ vữa động mạch thuộc thể tỳ thận dương hư, can thận âm hư, âm hư dương cương, khí trệ huyết ứ. - Bệnh nhân đang tham gia nghiên cứu khác, bỏ dở nghiên cứu giữa chừng hoặc điều trị không đúng phác đồ. - Bệnh nhân là phụ nữ mang thai, cho con bú và bệnh nhân mẫn cảm với các thành phần của thuốc.		

Bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu: Có: Không:

IV. PHIẾU KHÁM ĐÁNH GIÁ TẠI CÁC THỜI ĐIỂM NC

1. Đánh giá được thực hiện: có không

2. Ngày tháng năm:

D₀ D₆₀.....

3. Người đánh giá: D₀.....D₆₀.....

KHÁM BAN ĐẦU

1. Các thói quen sinh hoạt, ăn uống		
- Tập thể dục, thể thao:	1. Thường xuyên	2. Không thường xuyên
	3. Không tập	
	Thời gian tập luyện: giờ/ngày	
- Hút thuốc lá:	1. Thường xuyên	2. Không thường xuyên
	3. Không tập	
	Số lượng: điếu/ngày	
- Uống rượu bia:	1. Thường xuyên	2. Không thường xuyên
	3. Không tập	
	Số lượng:ml/ngày	

- Ăn nhiều thịt, trứng, mỡ động vật			
- Ăn nhiều đường, sữa, chất ngọt.....			
- Ăn nhiều rau, đậu, dầu thực vật.....			
2. Chỉ số lâm sàng	Số đo		Ghi chú
	D ₀	D ₆₀	
Cân nặng (kg)			
Chiều cao(m)			
BMI			
HA tối đa (mmHg)			
HA tối thiểu (mmHg)			
Mạch (lần/phút)			
Thân nhiệt			

3. Chỉ số cận lâm sàng

3.1. Huyết học	Kết quả		
	D ₀	D ₆₀	
Hồng cầu (T/L)			
Hemoglobin (g/l)			
Hematocrit – Hct (%)			
Tiểu cầu (G/L)			
Bạch cầu (G/L)			
Trung tính %			
Lympho %			
Mono %			
3.2. Sinh hóa máu			
CholesterolTP(mmol/l)			
Triglycerid (mmol/l)			
LDL-C (mmol/l)			
HDL-C (mmol/l)			

Ure (mmol/l)			
Creatinin (mmol/l)			
AST (U/L)			
ALT (U/L)			
3.3.Độ cứng động mạch			
CAVI			

4. Triệu chứng YHCT: (1). Không có bệnh lý; (2). Mức độ nhẹ; (3). Mức độ trung bình; (4). Mức độ nặng				
4.1. Triệu chứng chính: (1). 0 điểm (2). 2 điểm (3). 4 điểm (4). 6 điểm				
Đầu nặng: 1. Không triệu chứng 2. Cảm giác đầu hơi nặng 3. Đầu nặng như bị vật gì che phủ 4. Đầu nặng như đội mũ chật				
Tức ngực: 1. Không triệu chứng 2. Cảm giác hơi tức ngực 3. Tức ngực rõ có lúc thấy thở dài 4. Tức ngực như thắt lại				
Buồn nôn, nôn đờm rãi: 1. Không triệu chứng 2. Buồn nôn, thỉnh thoảng có đờm rãi loãng 3. Khi nôn khan nhỏ ra nước bọt 4. Nôn ra nhiều đờm rãi				
Chân tay tê bì nặng nề: 1. Không triệu chứng 2. Hơi tê bì, khi lên tầng cảm giác chi dưới nặng nề				

<p>3. Tê bì nặng lúc nhẹ, đi bộ đường bằng cũng có cảm giác nặng nề chi dưới</p> <p>4. Tê bì rõ, nhấc chân lên cũng cảm giác nặng rõ rệt</p>				
<p>Huyễn vựng (chóng mặt):</p> <p>1. Không triệu chứng</p> <p>2. Hoa mắt chóng mặt, lúc bị lúc không</p> <p>3. Cảm giác xoay chuyển không thể đi bộ được</p> <p>4. Chóng mặt muốn ngã, không đứng được</p>				
<p>Mạch: 1. Huyền hoạt 3. Huyền</p> <p>2. Hoạt</p>				
<p>Lưỡi: To bè, bệu</p> <p>1. Có 2. Không</p>				
<p>Rêu lưỡi: Trơn dính nhát</p> <p>1. Có 2. Không</p>				
<p>4.1. Triệu chứng phụ:</p> <p>(1) 0 điểm (2) 1 điểm</p> <p>(3) 2 điểm (4) 3 điểm</p>				
<p>Hồi hộp trống ngực</p> <p>1. Không</p> <p>2. Tỉnh thoảng hồi hộp trống ngực rất nhẹ</p> <p>3. Hồi hộp trống ngực thành cơn</p> <p>4. Hồi hộp trống ngực tim đập mạnh</p>				
<p>Thất miên:</p> <p>1. Không</p> <p>2. Ngũ dễ tỉnh, hoặc ngũ không sâu giấc, sáng tỉnh dậy quá sớm, không ảnh hưởng đến công việc</p>				

3. Một ngày ngủ chưa đủ 6h, khó duy trì được công việc bình thường 4. Mỗi ngày ngủ không đạt 4h, khó duy trì công việc bình thường				
Miệng nhạt 1. Bình thường 2. Cảm giác nhạt miệng nhẹ, không có vị 3. Miệng nhạt tương đối nặng 4. Miệng nhạt không muốn ăn uống				
Ăn uống: 1. Bình thường 2. Ăn uống giảm chút ít 3. Ăn uống giảm 4. ăn uống giảm rõ rệt				
Mệt mỏi 1. Không 2. Mệt mỏi ít khi vận động 3. Mệt mỏi nhiều khi vận động 4. Mệt cả khi nghỉ ngơi				
Thế YHCT 1. Đàm trực trở trệ				

ĐÁNH GIÁ TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ:

1. Tổng số “Hạ mỡ NK” đã phát cho bệnh nhân
2. Tổng số : “Hạ mỡ NK” bệnh nhân đã uống
3. Tổng số “Atorvastatin” đã phát cho bệnh nhân
4. Tổng số “Atorvastatin” bệnh nhân đã uống

BIẾN CỐ BẤT LỢI VÀ BIẾN CỐ NGHIÊM TRỌNG: (Giai đoạn từ D₀ – D₆₀)

Có xuất hiện biến cố bất lợi nào không