BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM

HOÀNG TRỌNG HUỲNH

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA VIÊN NANG CỨNG HSN HV TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN RỐI LOẠN LIPID MÁU

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM

HOÀNG TRỌNG HUỲNH

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA VIÊN NANG CỨNG HSN HV TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN RỐI LOẠN LIPID MÁU

Chuyên ngành Y học cổ truyền

Mã số: 87 20 115

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS. TS. Phạm Quốc Bình

HÀ NỘI – 2020

LỜI CẢM ƠN

Bằng tình cảm chân thành và lòng biết ơn sâu sắc, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới:

Đảng ủy, Ban Giám Đốc, Phòng Đào tạo Sau đại học, các phòng ban và Bộ môn Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam đã giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành luận văn.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành nhất tới PGS.TS Phạm Quốc Bình – Phó Giám Đốc Học viện, TS. Trần Thị Hồng Ngãi - người thầy, người cô đã tận tình giúp đỡ, hướng dẫn và động viên tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám Đốc Bệnh viện Tuệ Tĩnh đã giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình thu thập số liệu, hoàn thiện luận văn.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới gia đình, đồng nghiệp đã động viên giúp đỡ về tinh thần và vật chất để tôi yên tâm nghiên cứu và hoàn thành đề tài này.

Một lần nữa, cho phép tôi được ghi nhận tất cả các công ơn ấy!

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

Tác giả

Hoàng Trọng Huỳnh

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là: Hoàng Trọng Huỳnh, Học viên cao học 9 – Học viện Y Dược học cổ truyền VIệt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Phạm Quốc Bình.

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

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận 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 2020

Người viết cam đoan

Hoàng Trọng Huỳnh

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ALT	Chỉ số men gan (Alanine aminotransferase)
AST	Chỉ số men gan (Aspartate aminotransferase)
BMI	Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index)
HDL-C	Lipoprotein tỷ trọng cao (High Density Lipoprotein Cholesterol)
HTGL	Triglycerid lipase của gan (Hepatic Triglycerid Lipase)
IDL	Chỉ số mỡ máu (Intermediary – Density – Lipoprotein)
LDL-C	Lipoprotein tỷ trọng thấp (Low Density Lipoprotein Cholesterol)
Non – HDL-C	Chỉ số mỡ máu (Non High Density Lipoprotein Cholesterol)
SCORE	Thang điểm dự báo tỷ lệ mắc bệnh tim mạch gây tử vong trong 10 năm
TC	Cholesterol toàn phần
TG	Triglyceride
VLDL-C	Lipoprotein tỷ trọng rất thấp (Very Low Density Lipoprotein)
YHCT	Y học cổ truyền
YHHĐ	Y học hiện đại
WHO	Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization)
↓	Giảm
↑	Tăng
↑↑	Tăng cao
↑↑↑	Tăng rất cao
–	Không quan trọng
+	Quan trọng
++	Rất quan trọng
+++	Bắt buộc

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ 1
Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU 3
1.1. Tổng quan rối loạn lipid máu theo y học hiện đại 3
1.1.1. Định nghĩa 3
1.1.2. Nguyên nhân 3
1.1.3. Cơ chế bệnh sinh 5
1.1.4. Chẩn đoán 6
1.1.5. Điều trị 7
1.2. Tổng quan rối loạn lipid máu theo y học cổ truyền 19
1.2.1. Bệnh danh 19
1.2.2. Cơ sở lý luận 19
1.2.3. Bệnh nguyên bệnh cơ 20
1.2.4. Thể bệnh và điều trị 20
1.3. Tổng quan về viên nang HSN HV sử dụng trong nghiên cứu 21
1.3.1. Xuất xứ bài thuốc 21
1.3.2. Thành phần viên nang cứng HSN HV 21
1.3.3. Phân tích bài thuốc 22
1.3.4. Phối ngũ lập phương 23
1.3.5. Tác dụng và chỉ định 23
1.3.6. Quy trình bào chế 23
1.4. Các nghiên cứu có liên quan 25
1.4.1. Nghiên cứu trên thế giới 25
1.4.2. Nghiên cứu tại Việt Nam 27
Chương 2 CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 30

2.1. Chất liệu nghiên cứu 30
2.2. Đối tượng nghiên cứu 30
2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân 30
2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân 31
2.3. Phương pháp nghiên cứu 32
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu 32
2.3.2. Sơ đồ nghiên cứu 33
2.3.3. Chọn mẫu và cỡ mẫu 34
2.4. Công cụ và kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu 34
2.4.1. Đo cân nặng 34
2.4.2. Đo chiều cao 35
2.4.3. Đo vòng bụng, vòng mông 35
2.4.4. Đo huyết áp 36
2.5. Thời gian và địa điểm nghiên cứu 36
2.6. Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu 36
2.6.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu 36
2.6.2. Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu của viên nang cứng HSN HV trên các chỉ tiêu lâm sàng 36
2.6.3. Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu của viên nang cứng HSN HV trên các chỉ tiêu cận lâm sàng 37
2.7. Phương pháp tiến hành 37
2.8. Phương pháp đánh giá kết quả 38
2.8.1. Sự cải thiện chỉ số lipid máu 38
2.8.2. Sự cải thiện chứng trạng lâm sàng 38
2.8.3. Phân loại BMI của bệnh nhân nghiên cứu 39
2.9. Hiệu quả điều trị chung 40
2.10. Phương pháp xử lý số liệu 40

2.11. Phương pháp khống chế sai số 40
2.12. Đạo đức nghiên cứu 41
Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 42
3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu 42
3.1.1. Đặc điểm tuổi bệnh nhân nghiên cứu 42
3.1.2. Chỉ số sinh hóa của bệnh nhân trước nghiên cứu 44
3.2. Sự thay đổi các chỉ số lâm sàng trước và sau điều trị 47
3.2.1. Thay đổi các triệu chứng của thể bệnh đàm trọc ứ trệ 47
3.2.2. Thay đổi chứng trạng của thể can thận âm hư 48
3.2.3. Thay đổi chứng trạng của thể tỳ thận dương hư 49
3.2.4. Tác dụng của thuốc lên chỉ số BMI sau điều trị 50
3.2.5. Ảnh hưởng của viên nang cứng HSN HV lên chỉ số huyết áp trước và sau điều trị 51
3.2.6. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng 53
3.3. Biến đổi các chỉ số cận lâm sàng trước và sau điều trị 53
3.3.1. Biến đổi các chỉ số lipid máu trước và sau điều trị 53
3.3.2. Biến đổi một số chỉ số cận lâm sàng khác 55
3.4. Đánh giá hiệu quả điều trị 57
3.4.1. Đánh giá hiệu quả điều trị theo YHHĐ 57
3.4.2. Đánh giá hiệu quả điều trị theo De Gennes 58
Chương 4 BÀN LUẬN 59
4.1. Bàn luận về đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu 59
4.1.1. Đặc điểm về tuổi 59
4.1.2. Đặc điểm về giới 60
4.1.3. Đặc điểm về chỉ số BMI của bệnh nhân trước nghiên cứu 60
4.1.4. Chỉ số sinh hóa của bệnh nhân trước nghiên cứu 61
4.1.5. Phân thể bệnh RLLP máu theo YHCT 63

4.2. Bàn luận về kết quả điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu của viên nang cứng HSN HV trên các chỉ tiêu lâm sàng 64
4.2.1. Ảnh hưởng của thuốc đến sự thay đổi các chứng trạng YHCT ở các thể bệnh YHCT 64
4.2.2. Ảnh hưởng của thuốc đến chỉ số BMI 66
4.2.3. Ảnh hưởng của thuốc đến huyết áp của bệnh nhân nghiên cứu 66
4.2.4. Mối liên quan giữa tăng huyết áp và hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu 66
4.3. Bàn luận về kết quả điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu của viên nang cứng HSN HV trên các chỉ tiêu cận lâm sàng 67
4.4. Sự thay đổi các chỉ số cận lâm sàng khác sau điều trị 69
4.5. Hiệu quả điều trị 71
4.5.1. Hiệu quả của điều trị rối loạn lipit máu theo YHHĐ 71
4.5.2. Hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu theo De Gennes 71
KẾT LUẬN 74
KIẾN NGHỊ 75
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Rối loạn lipid máu nguyên phát 4
Bảng 1.2. Rối loạn lipid máu thứ phát 5
Bảng 1.3. Khuyến cáo về phân tích lipid như mục tiêu điều trị trong phòng ngừa bệnh tim mạch 8
Bảng 1.4. Khuyến cáo mục tiêu điều trị đối với LDL-C 10
Bảng 1.5. Khuyến cáo mục tiêu điều trị đối với non-HDL-C 11
Bảng 1.6. Các biện pháp can thiệp vào lối sống làm giảm cholesterol toàn phần và LDL-C 12
Bảng 1.7. Các biện pháp can thiệp vào lối sống làm giảm triglycerid 13
Bảng 1.8. Các biện pháp can thiệp vào lối sống làm tăng HDL-C 13
Bảng 1.9. Khuyến cáo điều trị tăng LDL-C bằng thuốc 16
Bảng 1.10. Liều dùng statin 16
Bảng 1.11. Khuyến cáo dùng thuốc điều trị triglycerid cao 17
Bảng 1.12. Khuyến cáo điều trị HDL-C thấp 17
Bảng 1.13. Khuyến cáo điều trị rối loạn lipid máu hỗn hợp 18
Bảng 1.14. Khuyến cáo điều trị rối loạn lipid máu ở người cao tuổi 18
Bảng 2.1. Chỉ số lipid máu cải thiện sau điều trị 38
Bảng 2.2. Phân loại BMI của Tổ chức Y tế thế giới 39
Bảng 2.3. Phân loại BMI đối với người Châu Á 39
Bảng 2.4. Hiệu quả điều trị chung 40
Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi 42
Bảng 3.2. Chỉ số lipid máu của bệnh nhân trước điều trị 44
Bảng 3.3. Phân loại RLLPM theo De Gennes 44
Bảng 3.4. Chỉ số công thức máu của bệnh nhân trước nghiên cứu 45
Bảng 3.5. Chỉ số sinh hóa của bệnh nhân trước điều trị 46

Bảng 3.6. Đặc điểm về thể bệnh Y học cổ truyền 47
Bảng 3.7. Bảng thay đổi chứng trạng của thể đàm trọc ứ trệ trước và sau điều trị 47
Bảng 3.8. Bảng thay đổi chứng trạng của thể can thận âm hư trước và sau điều trị 48
Bảng 3.9. Bảng thay đổi chứng trạng của thể tỳ thận dương hư trước và sau điều trị 49
Bảng 3.10. Ảnh hưởng của viên nang cứng HSN HV đến huyết áp trước và sau điều trị 51
Bảng 3.11. Mối liên quan giữa tăng huyết áp và hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu 52
Bảng 3.12. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng 53
Bảng 3.13. Sự thay đổi Cholesterol toàn phần và Triglycerid của 53
Bảng 3.14. Sự thay đổi HDL-C, LDL-C toàn phần của bệnh nhân 54
Bảng 3.15. Thay đổi chỉ số huyết học sau điều trị 55
Bảng 3.16. Thay đổi chỉ số sinh hóa máu sau điều trị 56
Bảng 3.17. Hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu theo De Gennes 58

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới tính 43
Biểu đồ 3.2. Phân bố BMI ở bệnh nhân trước nghiên cứu..... 43
Biểu đồ 3.3. Ảnh hưởng của viên nang cứng HSN HV đến chỉ số BMI sau điều trị 50
Biểu đồ 3.4. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn YHHĐ ... 57

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Sơ đồ quy trình bào chế viên nang cứng HSN HV (phụ lục 4)..... 24
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu 33

DANH MỤC HÌNH VẼ

Hình 1.1. Thang điểm SCORE áp dụng cho các nước có nguy cơ tim mạch thấp (các nước Đông Âu và Việt Nam) 9

ĐẶT VẤN ĐỀ

"Rối loạn lipid máu là tình trạng mất cân bằng giữa các thành phần lipoprotein trong máu. Rối loạn này xảy ra ngay từ khi tỷ lệ các thành phần của lipid trong máu có sự thay đổi, mặc dù giá trị tuyệt đối nồng độ các thành phần lipid trong máu chưa tăng" [2].

Nghiên cứu NHANES giai đoạn 2011 – 2014 tại Mỹ cho thấy số bệnh nhân rối loạn lipid có cholesterol máu cao là 7,4% [45]. Một phân tích tổng hợp năm 2014 trên 387.825 mẫu tại Trung Quốc báo cáo tỷ lệ này là 41,9%; nữ giới cao hơn nam giới [43]. Năm 2016, nghiên cứu KERCADRS trên 5900 cá nhân trong độ tuổi từ 15 đến 75 chỉ ra 20,9% bệnh nhân có chỉ số cholesterol ở ngưỡng cao và có 8,7% bệnh nhân bị tăng cholesterol máu [46]. Tỷ lệ rối loạn lipid máu không được chẩn đoán là 16,8% và số được chẩn đoán là 13,2%; gặp ở phụ nữ nhiều hơn nam giới. Nghiên cứu cũng xây dựng được yếu tố dự báo rối loạn lipid máu bao gồm tuổi cao, tình trạng căng thẳng kéo dài, tiền sử gia đình và béo phì (BMI $\geq$ 30) [46].

Xu hướng đưa thảo mộc thiên nhiên vào điều trị đang ngày càng phổ biến tại Việt Nam và trên thế giới. Thảo dược được chứng minh là an toàn và ít có tác dụng không mong muốn hơn [44], đồng thời, nhờ sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật, các nguyên lý độc đáo là cơ sở lý luận cho y học cổ truyền (YHCT) đang dần được chứng minh và làm sáng tỏ. Trong khi thuốc y học hiện đại (YHHĐ) tập trung điều trị từng cơ quan đơn lẻ trên cơ thể, tìm và tấn công trực diện vào nơi có bệnh, hiệu quả ngay tức khắc song vẫn không đủ khả năng để đối phó với nhiều loại bệnh trong một thời điểm. Bên cạnh đó, việc xuất hiện các tác dụng không mong muốn từ việc dùng thuốc YHHĐ thường xuyên là điều khó tránh khỏi. Trong khi đó, YHCT là phương pháp điều trị dựa vào gốc bệnh và xem xét tổng thể triệu chứng để mang lại tác

dụng toàn diện. Nó không chỉ tập trung vào những khu vực gây bệnh, mà còn chú ý đến toàn bộ sức khỏe của cơ thể. Các bài thuốc YHCT luôn chú trọng đến việc lập lại cân bằng các chức năng của các bộ phận và hệ thống, tạo điều kiện tốt cho việc điều trị bệnh. Xét về hiệu quả, nó có tác dụng chậm hơn so với thuốc YHHĐ, nhưng những triệu chứng bệnh tật của người bệnh giảm rõ rệt và ít để lại tác dụng không mong muốn.

HSN HV xuất xứ là bài thuốc của dân tộc K'Ho được đưa vào sử dụng trong điều trị một số bệnh lý thuộc hệ tiêu hóa, gan mật và chuyển hóa tại Bệnh viện Y học cổ truyền tỉnh Lâm Đồng từ năm 1991 theo chương trình "Kế thừa các bài thuốc, cây thuốc dân tộc trong điều trị" [27]. Được phối ngũ từ sáu vị thuốc nam: củ móp, lá sen, táo mèo, vỏ quýt, ngũ vị tử, cam thảo nam có tác dụng trừ thấp hóa đàm, nghiên cứu đầu tiên năm 1996 của Nguyễn Thế Thịnh đã bước đầu chứng minh được hiệu quả của bài thuốc trên nhóm bệnh nhân rối loạn lipid máu với 65,1% bệnh nhân đạt kết quả tốt sau 30 ngày điều trị [27].

Tuy nhiên, sau 22 năm, bài thuốc vẫn chưa có những nghiên cứu sâu sắc hơn nhằm đánh giá hiệu quả thực sự.

Xuất phát từ thực tiễn lâm sàng đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài **"Đánh giá tác dụng của viên nang cứng HSN HV trong điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu"** với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu của viên nang cứng HSN HV trên các chỉ tiêu lâm sàng.

2. Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu của viên nang cứng HSN HV trên các chỉ tiêu cận lâm sàng

Chương 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan rối loạn lipid máu theo y học hiện đại

1.1.1. Định nghĩa

"Rối loạn lipid máu là tình trạng mất cân bằng giữa các thành phần lipoprotein trong máu. Rối loạn này xảy ra ngay từ khi tỷ lệ các thành phần của lipid trong máu có sự thay đổi, mặc dù giá trị tuyệt đối nồng độ các thành phần lipid trong máu chưa tăng" [2].

"Rối loạn lipid máu là sự tăng bất thường cholesterol và/hoặc triglycerid và/hoặc tăng LDC-C" [15].

1.1.2. Nguyên nhân

1.1.2.1. Rối loạn lipid máu nguyên phát (di truyền)

Rối loạn di truyền có thể gây ra quá nhiều hay thiếu hụt lipoprotein. Lipoprotein bị rối loạn có thể là LDL-C, lipoprotein (a), lipoprotein tồn lưu (phần dư lại của lipoprotein sau khi bị lấy đi triglycerid-lipoprotein remnants), lipoprotein giàu triglycerid (gồm chylomicron, chylomicron tồn lưu và VLDL-C), hay HDL-C (Bảng 1.1) [10].

Bảng 1.1. Rối loạn lipid máu nguyên phát

Bệnh lý tăng cholesterol	Phương thức di truyền	Rối loạn lipoprotein	Sinh bệnh học	Rối loạn sinh hóa	Biểu hiện lâm sàng
Tăng cholesterol gia đình	Trội nhiễm sắc thể thường	↑↑↑ LDL-C	Thiếu thụ thể LDL-C	Giảm thanh lọc IDL-C và LDL-C khỏi huyết tương	U vàng gân, vữa xơ sớm
Thiếu apo B gia đình	Trội nhiễm sắc thể thường	↑↑ LDL-C	Đột biến apo B	Giảm thanh lọc IDL-C và LDL-C khỏi huyết tương	U vàng gân, vữa xơ sớm
Tăng cholesterol đa gen		↑ LDL-C	Không rõ	Không rõ	Vữa xơ sớm
Tăng tryglycerid					
Thiếu lipoprotein lipase gia đình	Lặn nhiễm sắc thể thường	↑ chylomicron	Thiếu Lipoprotein lipase	Giảm phân hủy triglycerid	U vàng nhú, viêm tụy
Tăng tryglycerid gia đình	Trội nhiễm sắc thể thường	↑ VLDL-C (↑ chylomicron)	Không rõ	Tăng tiết VLDL-C giàu triglycerid	U vàng nhú, vữa xơ sớm.
Tăng lipid hỗn hợp					
Tăng lipid hỗn hợp gia đình	Trội nhiễm sắc thể thường	↑ VLDL-C và/hoặc ↑ LDL-C ↓ HDL-C	Không rõ	Tăng tiết VLDL-C	Vữa xơ sớm
Loạn beta lipoprotein gia đình	Lặn nhiễm sắc thể thường	↑ IDL-C ↑ chylomicron ↓ LDL-C ↓ HDL-C	ApoE2 Isofroms và một bệnh gây tăng VLDL-C	Giảm phân hủy lipoprotein giàu triglycerid do thiếu apo Esioform	U vàng củ, u vàng gan tay gan chân, vữa xơ sớm (chỉ khi có tăng lipid máu)

1.1.2.2. Rối loạn lipid máu thứ phát (xuất hiện sau bệnh lý khác hoặc thuốc)

Nguyên nhân gây rối loạn lipid máu thứ phát thường gặp nhất là sau bệnh lý đái tháo đường, bệnh nhân nghiện rượu. Ở mỗi bệnh, chỉ số lipoprotein lại có sự thay đổi nhất định (Bảng 1.2) [3].

Bảng 1.2. Rối loạn lipid máu thứ phát

Bệnh lý	Rối loạn lipid	Rối loạn lipoprotein
Đái tháo đường	↑ triglycerid	↑ VLDL-C ↓ HDL-C (chylomicron)
Hội chứng thận hư	↑ cholesterol (↑ triglycerid)	↑ LDL-C (↑ VLDL-C)
Tăng ure máu	↑ triglycerid	↑ VLDL-C
Suy tuyến giáp	↑ cholesterol (↑ triglycerid)	↑ LDL-C (↑ VLDL-C)
Bệnh gan tắc nghẽn	↑ cholesterol	↑ Lipoprotein X
Nghiện rượu	↑ triglycerid	↑ VLDL-C ↑ HDL-C
Dùng thuốc tránh thai	↑ triglycerid	↑ VLDL-C ↑ HDL-C
Các thuốc ức chế beta giao cảm	↑ triglycerid	↑ VLDL-C ↑ HDL-C
Isotretinion (13-cis-retoic Acid)	↑ triglycerid	↑ VLDL-C (↑chylomicron) ↓ HDL-C

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh

Trong máu, lipid lưu hành dưới 2 dạng chính là lipid đơn (cholesterol, acid béo bão hòa, đơn và đa không bão hòa); lipid phức (cholesterol ester, tryglycerid và photpholipid) đồng thời được chuyển hóa theo 2 con đường

chính là nội sinh và ngoại sinh. Chu trình ngoại sinh chỉ tạo ra khoảng 25% lượng lipid trong cơ thể, số còn lại chủ yếu do chu trình nội sinh sản xuất. Tế bào bình thường luôn có sự cân bằng về cholesterol bởi ngay khi có dư thừa, cơ thể sẽ thực hiện cơ chế tự điều hòa thông qua sự ức chế quá trình nội sinh của cholesterol, ức chế tổng hợp các cảm thụ với apoprotein B hoặc chuyển cholesterol tự do thành cholesterol este [14].

Trong rối loạn lipid máu nguyên phát, nguyên nhân có thể do sự tăng tổng hợp các hạt dưỡng chấp và VLDL-C do chế độ ăn nhiều lipid, cholesterol và acid béo bão hòa, kết hợp với giảm giáng hóa lipid do cuộc sống nhàn nhã ít tiêu thụ năng lượng [11], [14]. Một số trường hợp phát hiện có rối loạn di truyền gây giảm các yếu tố tham gia chuyển hóa lipoprotein máu có thể kể đến như [11]:

- **Giảm thụ thể của LDL-C** dẫn đến giảm thu nhận LDL-C, hoặc giảm apo-B100 làm cho LDL-C không gắn được với thụ thể của LDL-C gây tăng LDL-C (tăng cholesterol);

- **Giảm lipoprotein lipase** gây giảm thủy phân triglycerid, hoặc giảm apo-CII (cofactor của lipoprotein lipase) dẫn đến giảm hoạt tính của lipoprotein lipase. Hai rối loạn trên gây tăng hạt dưỡng chấp và VLDL-C (tăng chủ yếu triglycerid);

- **Giảm HTGL** dẫn đến giảm thủy phân triglycerid trong IDL-C, gây tăng IDL-C.

1.1.4. Chẩn đoán

1.1.4.1. Triệu chứng lâm sàng

Biểu hiện triệu chứng của rối loạn lipid máu trên lâm sàng khá nghèo nàn. Tuy nhiên, trong một số trường hợp có thể tìm thấy u vàng ngoài da xuất hiện ở gân achilles, khuỷu tay hay đầu gối; một số trường hợp gặp ở vùng bụng và mặt trong của chi trên [14]. Viêm tụy cấp tái phát nhiều lần khi tăng

triglycerid kéo dài (≥ 11,3 mmol/l) [35] hay các động tĩnh mạch võng mạc có màu kem trắng khi soi đáy mắt nếu triglycerid tăng ≥ 23 mmol/l [34]. Trong một số trường hợp, bệnh nhân xuất hiện đau bụng mạn tính do gan nhiễm mỡ và tình trạng kéo căng bao gan [34].

1.1.4.2. Triệu chứng cận lâm sàng

Bệnh nhân có rối loạn lipid máu thỏa mãn ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau [34]:

- Có cholesterol toàn phần ≥ 6,5 mmol/l và LDL-C ≥ 4,2 mmol/l
- Hoặc Triglycerid > 2,3 mmol/l
- Hoặc cholesterol toàn phần từ 5,2 - 6,5mmol/l và HDL-C < 0,9 mmol/l

1.1.5. Điều trị

1.1.5.1. Mục tiêu điều trị

Năm 2015, Hội tim mạch Quốc gia Việt Nam đã đưa ra khuyến cáo về phân tích lipid như mục tiêu điều trị trong phòng ngừa bệnh tim mạch, trong đó LDL-C được khuyến cáo như mục tiêu thứ nhất để điều trị (bảng 1.3) [24].

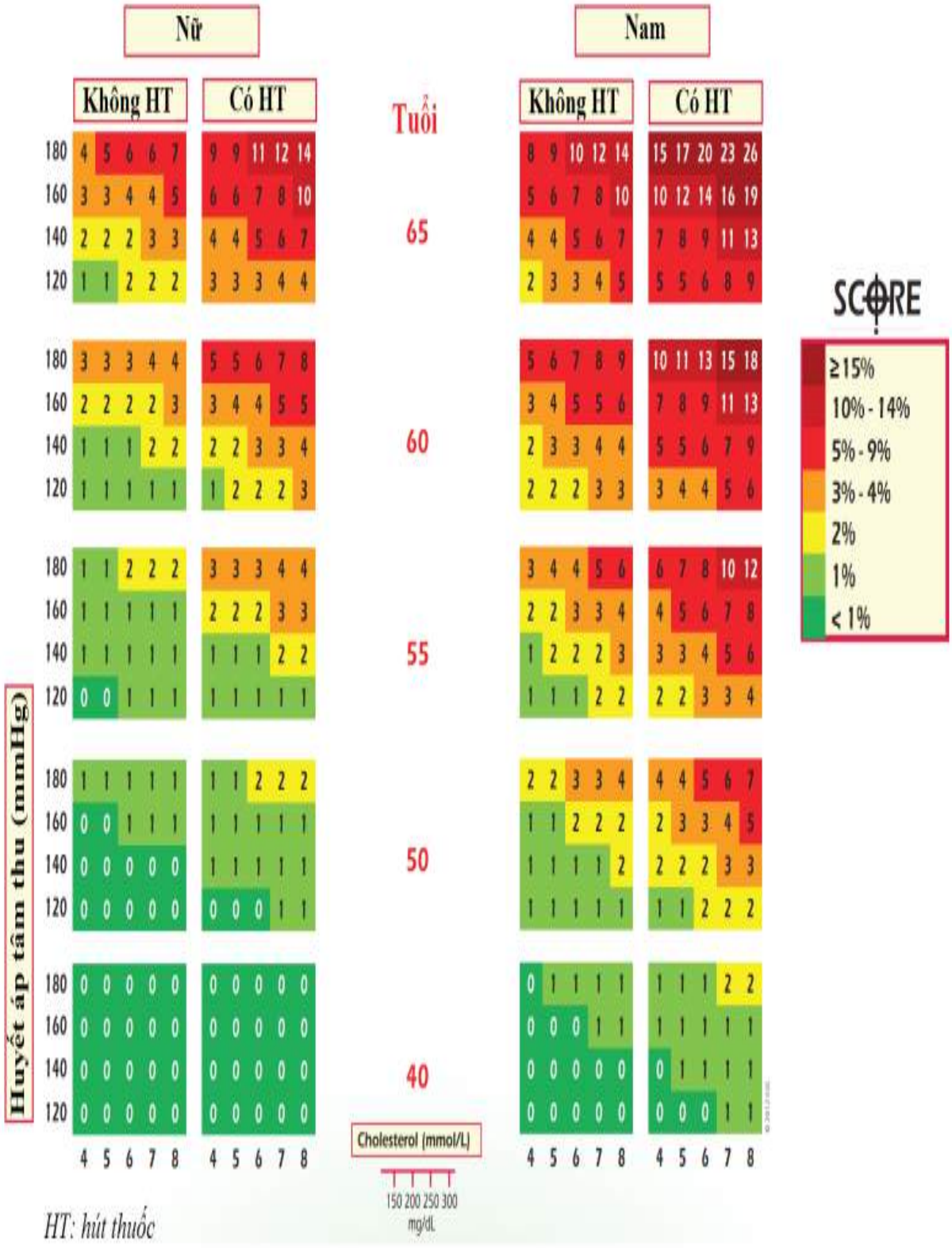
Bảng 1.3. Khuyến cáo về phân tích lipid như mục tiêu điều trị trong phòng ngừa bệnh tim mạch

Khuyến cáo	Nhóm	Mức độ bằng chứng
LDL-C được khuyến cáo như mục tiêu thứ nhất để điều trị	I	A
Cholesterol toàn phần nên được xem là mục tiêu điều trị nếu các chỉ số xét nghiệm lipid khác không có sẵn	IIa	A
Non-HDL-C nên được xem là một mục tiêu thứ hai trong điều trị rối loạn lipid máu, đặc biệt là trong tăng lipid máu hỗn hợp, đái tháo đường, hội chứng chuyển hóa hoặc bệnh thận mạn	IIa	B
Triglycerid nên được phân tích trong thời gian điều trị rối loạn lipid máu có nồng độ triglycerid cao	IIa	B
Apo B không được khuyến cáo là mục tiêu điều trị	III	B
HDL-C không được khuyến cáo là mục tiêu điều trị	III	C
Tỷ lệ Apo B/Apo A1 và non-HDL-C không được khuyến cáo là mục tiêu điều trị	III	C

Đồng thời đưa ra phân tầng nguy cơ tim mạch nhằm cụ thể hóa mục tiêu điều trị với các chỉ số lipoprotein chính bao gồm: LDL-C, non-HDL-C dựa trên thang điểm SCORE của Hội tim mạch Châu Âu dự báo tỷ lệ mắc bệnh tim mạch gây tử vong trong 10 năm theo giới, chỉ số huyết áp tâm thu (mmHg) và chỉ số cholesterol máu (mmol/l) (Hình 1.1) [24].

Nhóm khuyến cáo I = phải dùng; IIa = nên dùng; IIb = có thể dùng; III = không dùng;

Mức chứng cứ A = Số liệu từ nhiều thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên hoặc phân tích gộp; B = Số liệu từ một thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên hoặc nhiều nghiên cứu lớn không ngẫu nhiên; C = Đồng thuận ý kiến của các chuyên gia hoặc từ các nghiên cứu nhỏ, nghiên cứu hồi cứu, nghiên cứu sơ bộ [24]



Hình 1.1. Thang điểm SCORE áp dụng cho các nước có nguy cơ tim mạch thấp (các nước Đông Âu và Việt Nam)

Trong đó, khuyến cáo đưa mục tiêu điều trị đối với LDL-C theo bảng 1.4 và bảng 1.5 [24].

Bảng 1.4. Khuyến cáo mục tiêu điều trị đối với LDL-C

Khuyến cáo	Nhóm	Mức độ bằng chứng
Ở những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch rất cao (bệnh tim mạch, đái tháo đường type 2, đái tháo đường type 1 có tổn thương cơ quan đích, bệnh thận mạn trung bình – nặng hoặc điểm SCORE ≥ 10%), mục tiêu LDL-C là < 1,8mmol/l (70mg/dl) và/hoặc giảm LDL-C ≥ 50% khi không thể đạt được mục tiêu điều trị	I	A
Ở bệnh nhân có nguy cơ rất cao như bệnh nhân sau hội chứng vành cấp thì mức mục tiêu cần đạt là < 1,8mmol/l (70mg/dl) và tốt hơn nữa là đạt đến mức 1,3mmol/l (53mg/dl)	I	B
Ở bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao (các yếu tố nguy cơ đơn độc tăng rõ rệt, điểm SCORE ≥ 5% đến < 10%) nên xem xét mục tiêu LDL-C < 2,5mmol/l (100mg/dl)	IIa	A
Ở những đối tượng có nguy cơ trung bình (điểm SCORE > 1% đến < 5%) nên xem xét mục tiêu LDL-C < 3,0 mmol/l (115mg/dl)	IIa	C

Bảng 1.5. Khuyến cáo mục tiêu điều trị đối với non-HDL-C

Phân tầng nguy cơ	Mức mục tiêu điều trị	
	Non-HDL-C (mg/dl)	**LDL-C (mg/dl)**
Thấp	< 130 (3,3mmol/l)	< 100 (2,6mmol/l)
Trung bình	< 130 (3,3mmol/l)	< 100 (2,6mmol/l)
Cao	< 130 (3,3mmol/l)	< 100 (2,6mmol/l)
Rất cao	< 100 (2,6mmol/l)	< 70 (1,8mmol/l)

1.1.5.2. Thay đổi lối sống và lựa chọn thực phẩm để kiểm soát nguy cơ tim mạch

Các khuyến cáo về chế độ ăn nên luôn tính đến thói quen ăn uống của địa phương, tuy nhiên, nên tăng cường quan tâm đến lựa chọn thực phẩm lành mạnh từ các nền văn hóa khác [24].

Nên ăn nhiều loại thực phẩm. Nên điều chỉnh năng lượng tiêu thụ để phòng ngừa thừa cân và béo phì.

Nên khuyến khích dùng trái cây, rau, các loại đậu, các loại hạt, ngũ cốc nguyên hạt, bánh mì, cá (đặc biệt là cá có dầu).

Nên thay thế chất béo bão hòa bằng các loại thực phẩm trên và với chất béo không bão hòa đơn và chất béo không bão hòa đa từ nguồn gốc thực vật để giảm lượng năng lượng tiêu thụ từ chất béo xuống < 35% tổng năng lượng, chất béo bão hòa xuống < 7% tổng năng lượng, chất béo dạng Trans xuống < 1% tổng năng lượng và cholesterol xuống < 300mg/ngày.

Nên giảm lượng muối xuống dưới 5g/ngày bằng cách tránh muối bột và hạn chế muối trong nấu ăn bằng cách chọn các thực phẩm tươi hoặc thực phẩm đông lạnh không ướp muối; các loại thực phẩm đã chế biến và tiện lợi, bao gồm cả bánh mì, chứa nhiều muối.

Đối với những người dùng đồ uống có cồn, nên uống vừa phải (< 10-20g/ngày đối với nữ giới và < 20-30g/ngày đối với nam giới) và nên tránh ở bệnh nhân tăng triglycerid máu.

Cần khuyến khích hoạt động thể lực, hướng đến luyện tập thể lực thường xuyên hàng ngày, ít nhất là 30 phút/ngày.

Nên tránh hút thuốc lá và tiếp xúc với sản phẩm thuốc lá [24].

1.1.5.3. Các biện pháp can thiệp vào lối sống

Khuyến cáo thực hiện các biện pháp can thiệp dựa trên sự thay đổi lối sống của bệnh nhân được thể hiện ở bảng 1.6; 1.7 và 1.8 [24].

Bảng 1.6. Các biện pháp can thiệp vào lối sống làm giảm cholesterol toàn phần và LDL-C

Can thiệp vào lối sống để làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C	**Tầm quan trọng**	**Mức độ bằng chứng**
Giảm chất béo bão hòa trong chế độ ăn	+++	A
Giảm chất béo dạng Trans trong chế độ ăn	+++	A
Tăng chất xơ trong chế độ ăn	++	A
Giảm cholesterol trong chế độ ăn	++	B
Sử dụng các thực phẩm chức năng giàu Phytosterol	+++	A
Giảm trọng lượng thừa của cơ thể	+	B
Sử dụng sản phẩm protein đậu nành	+	B
Tăng hoạt động thể lực thường xuyên	+	A
Sử dụng hạt gạo men đỏ	+	B
Sử dụng các chất bổ sung Policosanol	-	B

Bảng 1.7. Các biện pháp can thiệp vào lối sống làm giảm triglycerid

Can thiệp vào lối sống để làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C	Tầm quan trọng	Mức độ bằng chứng
Giảm trọng lượng thừa của cơ thể	+++	A
Giảm uống rượu	+++	A
Giảm dùng Monosaccharide và Disaccharide	+++	A
Tăng hoạt động thể lực thường xuyên	++	A
Giảm tổng lượng Carbohydrate trong chế độ ăn	++	A
Sử dụng chất bổ sung của chất béo không bão hòa đa n-3	++	A
Thay thế chất béo bão hòa bằng chất béo không bão hòa đơn hoặc chất béo không bão hòa đa	+	B

Bảng 1.8. Các biện pháp can thiệp vào lối sống làm tăng HDL-C

Can thiệp vào lối sống để làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C	Tầm quan trọng	Mức độ bằng chứng
Giảm chất béo dạng Trans trong chế độ ăn	+++	A
Tăng hoạt động thể lực thường xuyên	+++	A
Giảm trọng lượng thừa của cơ thể	++	A
Giảm Carbohydrate trong chế độ ăn và thay thế bằng chất béo không bão hòa	++	A
Sử dụng rượu vừa phải	++	B
Bỏ hút thuốc	+	B
Giảm dùng Monosaccharide và Disaccharide	+	C

1.1.5.4. Can thiệp bằng thuốc trong điều chỉnh rối loạn lipid máu

Hiện nay, có 9 nhóm thuốc chính được sử dụng để điều trị rối loạn lipid máu gồm [9]:

Nhóm statin ức chế cạnh tranh HMG-CoA reductase. Tăng trình diện sao chép gen thụ thể LDL-C và tăng sao chép tổng hợp thụ thể LDL-C. Giảm sự thoái biến thụ thể LDL-C, thúc đẩy sự lấy đi tiền chất LDL. Giảm sản xuất VLDL-C gan. Kết quả giảm LDL-C, giảm triglycerid và tăng HDL-C.

Nhóm fibrat làm giảm triglycerid thông qua PPAR alpha kích thích oxy hóa acid béo, tăng tổng hợp enzym LPL, giảm trình diện apoC-III gan, ức chế tiến trình thoái biến lipid và thanh thải qua trung gian thụ thể, xúc tiến thanh thải VLDL-C. Giảm nồng độ LDL-C nhỏ đậm độ. Ngoài ra còn có tác dụng chống đông, thúc đẩy tiêu sợi huyết.

Nhóm dầu cá là acid béo Omega-3 không bão hòa, chiết xuất nhiều ở mình cá, khi dùng liều cao có tác dụng giảm sản xuất VLDL-C, giảm nguy cơ tắc mạch một phần do thay đổi chuyển hóa của protaglandin. Nhóm thuốc này có tác dụng giảm triglycerid và VLDL-C máu là chính, giảm nhẹ cholesterol LDL-C và tăng nhẹ HDL-C.

Nhóm ức chế hấp thu cholesterol ruột làm giảm 15- 20% LDL-C và tăng HDL-C; giảm nhẹ triglycerid. Sử dụng khi bệnh nhân không dung nạp statin hoặc phối hợp khi LDL-C còn cao**.**

Nhóm Niacin (nicotinic acid) là thuốc làm tăng sự ester hóa của acid béo thành triglycerid, giảm tiết VLDL-C và LDL-C, giảm lipid, tăng HDL-C. Tăng đề kháng Insulin, tăng đường lúc đói và sau ăn, tăng Insulin vì thế ít chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường.

Nhóm Resin làm tăng tổng hợp acid mật từ cholesterol, làm tăng tiết mật và làm giảm lượng cholesterol tế bào (gan). Thuốc có kích thước lớn nên thuốc không hấp thu và liên kết với acid mật thải trong phân, giảm cholesterol

trong gan, kích thích tạo thụ thể LDL-C, tăng thải LDL-C, tăng tổng hợp triglycerid gan làm gia tăng nồng độ triglycerid.

Các chất sợi tổng hợp chứa sterol thực vật hoặc stanols có tác dụng làm giảm LDL đến 10% bằng cách cạnh tranh cholesterol tại ruột.

Dạng phối hợp Fibrat acid và Niacin: Khi dùng Retin tác dụng giảm cholesterol toàn phần nhưng tăng tryglycerid. Statin và các thuốc khác (Niacin hoặc Resin hoặc Ezetimide).

Các thuốc khác: Neomycine, Acipimox, nhóm estrogen, nhóm chống oxy hóa, nhóm tiadenol, heparin và heparinoid.

1.1.5.5. Điều trị tăng LDL-C

- Phân tầng nguy cơ tim mạch của bệnh nhân: rất cao, cao, trung bình, thấp.
- Xác định mức LDL-C mục tiêu tùy theo phân tầng nguy cơ của bệnh nhân.
- Chọn loại statin với liều thích hợp để đạt được mức LDL-C mục tiêu.
- Kê đơn, chỉnh liều statin để đạt mức LDL-C mục tiêu.
- Theo dõi hiệu quả và tác dụng của statin.
- Thực hiện các biện pháp điều chỉnh lối sống và chọn lựa các thực phẩm có ảnh hưởng tốt đến LDL-C [24].
- Các khuyến cáo về liều dùng đối với statin được trình bày trong bảng 1.9 và 1.10 [24].

Bảng 1.9. Khuyến cáo điều trị tăng LDL-C bằng thuốc

Khuyến cáo	Nhóm	Mức độ bằng chứng
Kê đơn statin đến liều cao nhất được khuyến cáo mà bệnh nhân có thể dung nạp để đạt được mục tiêu điều trị	I	A
Nếu không đạt được mục tiêu điều trị thì phối hợp statin với thuốc ức chế hấp thu cholesterol (Ezetimibe), nhất là trong bệnh cảnh bệnh thận mạn hoặc sau hội chứng vành cấp	I	A
Thuốc ức chế hấp thu cholesterol cũng có thể được xem xét trong trường hợp không dung nạp statin	IIb	C

Bảng 1.10. Liều dùng statin

Statin mạnh (giảm ≥ 50% LDL-C ban đầu)	Statin trung bình (giảm 30 – 50% LDL-C ban đầu)	Statin yếu (giảm < 30% LDL-C ban đầu)
Atorvastatin 40mg Rosuvastatin 20mg	Atorvastatin 10 – 20mg Rosuvastatin 5 – 10mg Simvastatin 20 – 40mg Pravastatin 40mg Lovastatin 40mg Fluvastatin XL 80mg Fluvastatin 40mg Pitavastatin 2 – 4mg	Simvastatin 10mg Pravastatin 10 – 20mg Lovastatin 20mg Fluvastatin 20 – 40mg Pitavastatin 1mg

1.1.5.6. Điều trị bệnh nhân có triglycerid cao và HDL-C thấp

Theo Khuyến cáo của Hội tim mạch Quốc gia Việt Nam, điều trị bệnh nhân có triglycerid cao và HDL-C thấp theo bảng 1.11 và 1.12 [24].

Bảng 1.11. Khuyến cáo dùng thuốc điều trị triglycerid cao

Khuyến cáo	Nhóm	Mức độ bằng chứng
Khuyến cáo dùng fibrate	I	B
Acid béo n-3	IIa	B
Statin phối hợp fibrate	IIa	B
Có thể xem xét kết hợp fibrate với acid béo n-3	IIb	B

Bảng 1.12. Khuyến cáo điều trị HDL-C thấp

Khuyến cáo	Nhóm	Mức độ bằng chứng
Statin và fibate làm tăng HDL-C gần như nhau, có thể xem xét dùng	IIb	B
Hiệu quả làm tăng HDL-C của fibrate có thể nhiều hơn ở bệnh nhân đái tháo đường	IIb	B

1.1.5.7. Khuyến cáo điều trị rối loạn lipid máu hỗn hợp

Khuyến cáo điều trị rối loạn lipid máu hỗn hợp của Hội tim mạch Quốc gia Việt Nam năm 2016 được thể hiện trong bảng 1.13 [24].

Bảng 1.13. Khuyến cáo điều trị rối loạn lipid máu hỗn hợp

Khuyến cáo	Nhóm	Mức độ bằng chứng
Statin là liệu pháp hàng đầu, khi không đạt mục tiêu LDL-C và non-HDl-C thì nên xem xét phối hợp thêm thuốc thứ hai	IIb	C
Phối hợp statin + fibrate có thể ưu tiên xem xét, đặc biệt khi có HDL-C thấp và triglycerid tăng	IIb	B
Nếu triglycerid vẫn chưa kiểm soát được bằng statin hoặc fibrate, có thể cho thêm omega 3 vì nó cho thấy an toàn và dung nạp tốt dù hiệu quả còn khiêm tốn	IIb	C

1.1.5.8. Khuyến cáo điều trị rối loạn lipid máu ở người cao tuổi

Ở nhóm bệnh nhân cao tuổi, mức khuyến cáo được thể hiện theo bảng 1.14 [24].

Bảng 1.14. Khuyến cáo điều trị rối loạn lipid máu ở người cao tuổi

Khuyến cáo	Nhóm	Mức độ bằng chứng
Người cao tuổi có bệnh tim mạch được dùng statin giống như cách dùng cho người trẻ hơn	I	B
Bắt đầu statin bằng liều thấp và chỉnh liều cẩn thận để đạt mục tiêu điều trị	I	C
Xem xét dùng statin cho bệnh nhân cao tuổi không có bệnh tim mạch nhưng lại có thêm ít nhất một yếu tố nguy cơ tim mạch khác	IIb	B

1.1.5.9. Khuyến cáo điều trị rối loạn lipid máu ở phụ nữ

- Dùng statin điều trị phòng ngừa tiên phát bệnh động mạch vành cho các phụ nữ có nguy cơ tim mạch cao.
- Dùng statin để điều trị phòng ngừa thứ phát cho phụ nữ có cùng chỉ định và mức mục tiêu như nam giới.
- Không được dùng các thuốc điều trị rối loạn lipid máu trong giai đoạn dự kiến có thai, đang mang thai hay đang cho con bú [24].

1.2. Tổng quan rối loạn lipid máu theo y học cổ truyền

1.2.1. Bệnh danh

Rối loạn lipid máu thuộc phạm vi chứng "Đàm thấp", "Huyết ứ", "Huyễn vựng", "Đầu thống", "Tâm quý", "Đàm trọc", "Phì bạng", "Hiếp thống" của YHCT mà nguyên nhân chủ yếu do đàm ẩm gây ra [5],[51].

1.2.2. Cơ sở lý luận

Rối loạn chuyển hóa tân dịch là một trong nhưng nguyên nhân cơ bản gây ra đàm ẩm [1],[7]. Tân dịch nói chung là tất cả các chất dịch bình thường trong cơ thể, trong đó, tân là chất trong, dịch là chất đục. Tân dịch là một trong những cơ sở vật chất cho sự sống, do dinh dưỡng của đồ ăn hóa ra, nhờ sự khí hóa của tam tiêu đi khắp toàn thân, nuôi dưỡng các tạng phủ, cơ nhục, kinh mạch và bì phu. Tân tạo thành huyết dịch và không ngừng bổ sung dịch thể cho huyết dịch. Dịch lại bổ sung cho tinh, tủy làm cho các khớp xương cử động được dễ dàng, làm nhuận da lông [1]. Khi công năng của các tạng phủ trong cơ thể bị rối loạn, tân dịch không phân bố, không vận hành được sẽ ngưng tụ tạo thành thấp, từ thấp mà hóa thành đàm ẩm. Đàm ẩm sau khi hình thành theo khí đi các nơi, ngoài đến cân xương, trong đến tạng phủ làm ảnh hưởng đến sự vận hành khí huyết và sự thăng giáng của khí gây ra chứng bệnh ở các bộ phận của cơ thể [5].

1.2.3. Bệnh nguyên bệnh cơ

Có 4 nguyên nhân dẫn đến đàm ẩm gồm [28], [29]:

Tiên thiên bất túc: Bẩm tố tiên thiên thận dương hư, không ôn dưỡng được tỳ dương hoặc cũng có thể thiên quý suy, tỳ khí hư nhược, công năng vận hóa suy giảm, tỳ hư không thể vận hóa, thận dương không khai thông làm thấp trệ mà hóa đàm.

Ẩm thực: Do ăn uống quá nhiều đồ cao lương làm công năng tỳ vị bị tổn thương, chức năng vận hóa thất điều, đàm thấp nội sinh mà dẫn đến bệnh tật.

Thất tình: Lo nghĩ nhiều hại tỳ, giận dữ quá khiến can khí uất khắc tỳ thổ, tỳ vị hư yếu công năng vận hóa suy giảm, đàm trọc ứ trệ mà sinh ra bệnh.

Ngũ tổn: Thói quen sinh hoạt ít vận động, nằm nhiều hại khí, ngồi nhiều hại cơ nhục. Khí và cơ nhục đều được nuôi dưỡng bởi tạng tỳ, khiến công năng vận hóa của tỳ thổ bị ảnh hưởng mà sinh bệnh.

1.2.4. Thể bệnh và điều trị

1.2.4.1. Thể đàm trọc ứ trở

Triệu chứng: Cơ thể nặng nề, đau đầu nặng, chân tay tê nặng, ăn kém, chất lưỡi bệu, rêu trơn nhớt, mạch huyền hoạt [51].

1.2.4.2. Thể tỳ thận dương hư

Thân thể mỏi mệt, lưng mỏi gối mềm, bụng trướng ăn kém, tai ù, mắt hoa, kinh nguyệt không đều, tiểu ít phù thũng, rêu lưỡi trắng mỏng, mạch trầm tế [51].

1.2.4.3. Thể can thận âm hư

Chóng mặt, ù tai, ngũ tâm phiền nhiệt, miệng khô khát, đại tiện táo, lưỡi đỏ, ít rêu, mạch huyền tế [51].

1.2.4.4. Thể đàm nhiệt phủ thực

Hình thể béo, chi thể nặng nề, đại tiện bí kết, ngực bụng và vùng trước tim trướng, đầu căng tức, thường cảm thấy căng giật, tính tình cáu gắt, miệng đắng, tâm phiền, mặt hồng, mắt đỏ, rêu lưỡi vàng nhờn, chất lưỡi hồng, mạch huyền hoạt có lực [51]..

1.2.4.5. Thể đàm ứ giao trở

Đau vùng ngực trước tim, hình thể béo, chi thể nặng nề, tê mỏi, chất lưỡi xám tía hoặc có điểm ứ, ban ứ, rêu nhờn, mạch huyền tế hoặc sác. Chất lưỡi đỏ rêu ít [51].

1.2.4.6. Thể can uất tỳ hư

Đau 2 mạng sườn, đau không cố định, mệt mỏi ăn kém, tinh thần bất định, đại tiện lỏng nát, kinh nguyệt không đều, quanh vú chướng đau, rêu lưỡi mỏng nhờn, mạch huyền [51].

1.3. Tổng quan về viên nang HSN HV sử dụng trong nghiên cứu

1.3.1. Xuất xứ bài thuốc

Viên nang cứng HSN HV có nguồn gốc từ bài thuốc Nam của dân tộc K'Ho tỉnh Lâm Đồng. Từ năm 1991, bài thuốc đã được Bệnh viện Y học cổ truyền tỉnh sử dụng để điều trị một số bệnh lý như béo phì, tăng huyết áp. Năm 1996, Nguyễn Thế Thịnh và cộng sự đã tiến hành khảo sát về tác dụng của bài thuốc trên nhóm 35 bệnh nhân rối loạn lipid máu bước đầu cho kết quả khả quan với 65,1% bệnh nhân đạt kết quả tốt; 19,2% bệnh nhân đạt kết quả khá và 8,6% bệnh nhân đạt trung bình. Nghiên cứu cũng ghi nhận 6,2% bệnh nhân không cải thiện điều trị [27].

1.3.2. Thành phần viên nang cứng HSN HV

Viên nang cứng HSN HV gồm 6 vị thuốc: củ móp, lá sen, táo mèo, vỏ quýt, ngũ vị tử, cam thảo nam.

1.3.3. Phân tích bài thuốc

1.3.3.1. Dược lý học hiện đại

Củ móp (ráy gai) có thành phần chính là flavonoid, hợp chất phenol, acid hữu cơ, acid amin, đường. Sơ bộ thấy thân rễ chứa những chất cho thấy những vết tương tự với rất nhiều loại acid amin trên sắc ký lớp mỏng [13]. Toàn cây còn có saponin triterpen. Thân rễ chứa tinh bột. Cụm hoa (bông mo) chứa acid hydrocyanic [13],[31]

Lá sen (hà diệp) chứa 0,2 - 0,3% tanin, 0,77 - 0,84% alcaloid, trong đó có nuciferin là chủ yếu, nor - nuciferin, roemerin, pro nuciferin, vitamin C, các acid citric, tartric, succinic. Ngoài ra, còn có quercetin, isoquercitrin, nelumbosid, leucocyanidin, leuco – delphinidin [13],[34]

Táo mèo (sơn tra) chứa 2,76% tanin, 16,4% đường, 2,7% acid hữu cơ (tactric, citric tính theo H_2SO_4), các acid hữu cơ thuộc loại tritecpen như axit oleanic, ursonic và crataegic [13].

Vỏ quýt (trần bì) chứa tinh dầu, flavonoid, viatamin A-D [13].

Ngũ vị tử trong quả chứa 11% axit citric, 7-8,5% axit malic, 0,8% axit tactric, vitamin C và 0,12% Schisandrin ($C_{12}H_{32}O_7$), thịt quả chứa 1,5% đường, tanin, chất màu, hạt chứa khoảng 34% chất béo gồm glycerit của acid oleic và linoleic [13].

Cam thảo nam (cam thảo đất) toàn cây chứa diterpen, flavonoid và acid hữu cơ. Các chất diterpen bao gồm scoparinol, dulanol, scopadulin, acid scoparic A,B,C, acid scopadulcic A,B. Các flavonoid là hymenoxin, apigenin, luteolin, scutelarein, scutelarin methyl ester, linarin, vitexin, isovitexin, vicenin-II. Các acid hữu cơ bao gồm acid betulinic, acid dulcisic, acid ifflaionic. Ngoài ra còn có friedelin, glutinol, dulciol, amellin, tanin, alkaloid [13].

Về cơ bản, từng vị thuốc trong viên nang cứng HSN HV đều chứa các nhóm phenol, flavonoid hoặc các nhân polysterol, chính là yếu tố cốt lõi diễn giải cho tác dụng điều chỉnh chỉ số lipid máu. Phenol trong củ móp có tính acid, dễ phản ứng với kiềm để tạo thành các muối tan trong nước, do đó ngăn chặn được quá trình peroxy hóa lipid trong cơ thể [31]. Quercerin trong lá sen có khả năng ức chế tổng hợp cholesterol nội bào [31]. Sơn tra có acid oleanolic và acid ursonic có tác dụng làm giảm LDC-C và VLDL-C [13].

1.3.4. Phối ngũ lập phương

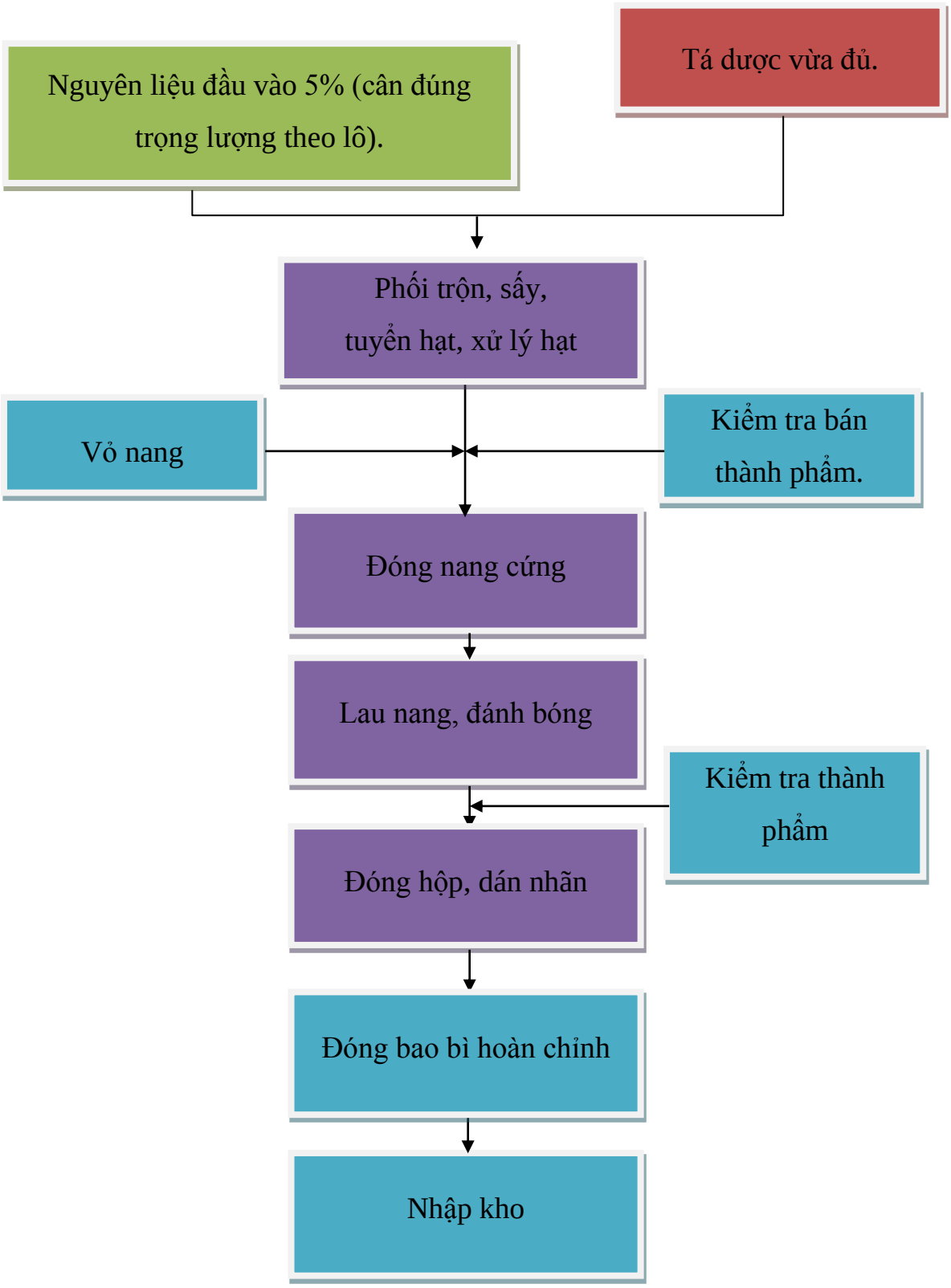
HSN HV có thành phần chính là củ móp, lá sen, táo mèo, vỏ quýt, ngũ vị tử, cam thảo nam. Củ móp (ráy gai) vốn là một vị thuốc dân gian còn được gọi dưới cái tên k'lạng đờn (K'Ho) của đồng bào dân tộc K'Ho (Lâm Đồng). Rễ củ móp có vị cay, tính ấm, có tác dụng trừ suyễn, tiêu đờm tương đương bán hạ, bên cạnh đó còn có tác dụng thanh nhiệt và giải độc. Lá sen là vị thuốc có tác dụng thanh nhiệt, lợi thấp, tán ứ và an thần. Táo mèo có công năng phá khí, hóa ứ và giải độc. Vỏ quýt có tác dụng hành khí, kiện tỳ, táo thấp, hóa đàm. Ngũ vị tử có vị ngọt, chua, cay, đắng, mặn, tính ôn, không độc, quy kinh phế và thận. Cam thảo nam vị ngọt, hơi đắng. Toàn phương có tác dụng kiện tỳ, hóa đàm, trừ thấp, có tác dụng tốt trong các trường hợp đàm thấp [13].

1.3.5. Tác dụng và chỉ định

Chỉ định trong các trường hợp rối loạn lipid máu nguyên phát.

1.3.6. Quy trình bào chế

Sơ đồ 1.1. Sơ đồ quy trình bào chế viên nang cứng HSN HV (phụ lục 4)



1.4. Các nghiên cứu có liên quan

1.4.1. Nghiên cứu trên thế giới

Một phân tích tổng hợp năm 2011 của Zhao Lan Liu và cộng sự về hiệu quả của liệu pháp điều trị thảo dược trên bệnh nhân tăng cholesterol máu cho thấy: Năm thử nghiệm quan sát thấy không có tác dụng phụ nào trong các nhóm thuốc thảo dược Trung Quốc. Ba thử nghiệm không báo cáo các biến cố bất lợi ở các nhóm can thiệp. Tất cả các thử nghiệm đều đo lường kết cục vào cuối điều trị. Không có thử nghiệm nào báo cáo dữ liệu theo dõi. Một số thảo dược (nhà nước giữ bản quyền) trong đó có atiso, việt quất, policosanol của cây mía đường có tác dụng làm giảm chỉ số lipoprotein máu gần giống với atorvastatin [44].

Năm 2016, Xun Liang Tong và cộng sự tiến hành nghiên cứu tác dụng của thuốc Naoxitong (gồm Hải mã, đương quy, xuyên khung, xích thược) trên 96 bệnh nhân rối loạn lipid máu có độ tuổi trung bình từ 63 – 66 tuổi kèm theo đái tháo đường type 2 cho thấy: chỉ số cholesterol toàn phần, triglycerid sau điều trị đều giảm có ý nghĩa thống kê với p <0,05 [47]. Nghiên cứu in vitro cũng báo cáo, các chức năng nội mô của HDL-C, bao gồm tăng sinh mạch, tái tạo mạch mới được tăng lên đáng kể [47].

Vương Kiện Tân (2009), Thực nghiệm nghiên cứu tác dụng tác dụng giáng đường giáng mỡ của Hoàng tinh. Viễn trình giáo dục hiện đại Trung y dược Trung Quốc, tác dụng hạ lipid máu, đối tượng nghiên cứu là chuột bị mỡ máu cao, dùng nước sắc Hoàng tinh đưa qua sonde dạ dày trong 30 ngày và đánh giá các chỉ số triglyceride huyết thanh (TG) và cholesterol TP (TC). Kết quả: Hoàng tinh có thể làm giảm đáng kể nồng độ đường máu và TC, TG trong huyết thanh. Kết luận Hoàng tinh có tác dụng hạ glucose máu và mỡ máu tốt, trên lâm sàng có thể dùng để điều trị các bệnh như tiểu đường và cholesterol cao [53].

Lưu Hải Quân (2012), Đánh giá hiệu quả lâm sàng của Giáng chỉ thang trong điều trị tăng lipid máu. Phương pháp: lựa chọn 62 trường hợp bệnh nhân tăng lipid máu được điều trị bằng Giáng chỉ thang gia giảm. Kết quả: Tổng tỷ lệ có hiệu quả là 91,9%. Kết luận: Giáng chỉ thang điều trị chứng lipid máu cao có hiệu quả rất tốt [54]

Phạm Tuyết Mai (2011). Trên 88 bệnh nhân tăng lipid máu chính được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm, nhóm điều trị 48 bệnh nhân được uống Giáng chỉ thang, nhóm đối chứng được cho uống simvastatin, quan sát hiệu quả của hai nhóm sau một tháng điều trị. Kết quả: Nhóm điều trị tổng hiệu quả 85,4%, nhóm chứng là 65%. Nhóm điều trị, tỷ lệ hiệu quả cao so với nhóm đối chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Ở hai nhóm, sự khác biệt trọước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết luận: Giáng chỉ thang có tác dụng tốt trong điều trị tăng lipid máu nguyên phát [55]

Quảng Vĩ Văn, Cao Nghệ Thanh (2010), hiệu quả của Thông mạch giáng chỉ thang với mảng xơ vữa động mạch cảnh trong. Kết quả: Sau ba tháng điều trị, điều trị độ dày lớp nội mạc động mạch cảnh intima-media (IMT), khối lượng mảng bám giảm, lipid máu, protein C-reactive (CRP) thấp hơn so với trước khi điều trị, và tốt hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$). Kết luận Thông mạch giáng chỉ thang không chỉ phải điều chỉnh vai trò của chất béo, mà còn có vai trò của các mảng bám chống xơ vữa động mạch [56].

Mai Tiến Nguyệt (2011): "Đánh giá tác dụng của bài thuốc Giáng chỉ thang" (Đan sâm, Tam thất, Xuyên khung, Trạch tả, Nhân sâm, Đương quy, Hà thủ ô, Hoàng tinh), trên 251 bệnh nhân có rối loạn lipid máu trong 45 ngày thấy tác dụng tốt và khá là 72% [57].

1.4.2. Nghiên cứu tại Việt Nam

Năm 2014, Nguyễn Thị Bay, Cao Thị Thúy Hà tiến hành nghiên cứu tác dụng hạ lipid máu của viên nang cứng Bổ khí hoạt huyết (xuất xứ từ bài thuốc cổ phương Bổ dương hoàn ngũ thang gồm: hoàng kỳ, đương quy, xuyên khung, xích thược, đào nhân, hồng hoa, địa long gia thêm nhân sâm và bạch thược) trên nhóm bệnh nhân rối loạn lipid máu tại Cơ sở 3 – Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh cho kết quả Thuốc Bổ khí hoạt huyết sử dụng an toàn và dung nạp tốt cho người bình thường. Liều sử dụng cho người bệnh có thể chỉ định từ 4 - 12 viên/ngày. Sau 6 tuần điều trị thuốc Bổ khí hoạt huyết kết hợp chế độ ăn và tập luyện, chỉ số cholesterol trung bình ban đầu 5,54mmol/l giảm còn 4,73mmol/l, tỷ lệ giảm cholesterol 13,8% ($p < 0,05$); chỉ số LDL-C trung bình ban đầu 3,78mmol/l giảm còn 3,08mmol/l, tỷ lệ giảm 17,7% ($p < 0,05$). Thuốc không có tác dụng trên chỉ số HDL-C và Triglycerid máu sau 6 tuần điều trị ($p > 0,05$). Trong thời gian nghiên cứu không ghi nhận tác dụng phụ [12].

Năm 2016, Nguyễn Thị Hồng Minh và cộng sự nghiên cứu tác dụng của trà hòa tan Vương Linh (thành phần gồm: cao chiết nấm linh chi, cao chiết giảo cổ lam, cao chiết diệp hạ châu) trên nhóm 60 bệnh nhân rối loạn lipid máu tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh tục cho kết quả: Nhóm nghiên cứu chỉ số cholesterol giảm 1,67mmol/l (nhóm chứng giảm 1,01mmol/l); tryglycerid giảm 1,38mmol/l (nhóm chứng giảm 0,98mmol/l); tăng HDL-C: 0,03mmol/l (nhóm chứng giảm 0,08mmol/l); LDL-C giảm 0,9mmol/l (nhóm chứng giảm 0,46mmol/l). Hiệu quả điều trị chung đạt tốt 90% khá 10% [22].

Trương Thị Mai Vân, Nguyễn Thanh Thủy, Đỗ Thị Phương (2016) tiến hành nghiên cứu hiệu quả của viên hoàn Hamomax (thành phần chính là cao khô rễ nần vàng) điều trị rối loạn lipid máu thể tỳ hư đàm thấp với liều sử dụng 6 viên/ngày chia 2 lần sau ăn kết hợp chế độ ăn và luyện tập trong 30

ngày liên tục cho kết quả: rất tốt chiếm 6,7%, tốt chiếm 26,6%, khá chiếm 40,0%, không hiệu quả chiếm 26,7%. Nghiên cứu không ghi nhận tác dụng không mong muốn xuất hiện trong quá trình điều trị [33].

Nguyễn Văn Khiêm (2016) nghiên cứu đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn chuyển hóa lipid máu của cao lỏng HSN (thành phần gồm: củ móp, lá sen, táo mèo, vỏ quýt, ngũ vị tử, cam thảo nam) liều 100ml/ngày phối hợp Hemfibrat 200mg/ngày ở các bệnh nhân rối loạn lipid máu trên 40 tuổi với liệu trình 30 ngày điều trị liên tục tại Bệnh viện Thanh Nhàn cho kết quả chung đạt tốt và khá là 73,3%; chỉ số cholesterol toàn phần giảm 24,1%; triglycerid giảm 31,1%; LDL-C giảm 5,4% và HDL-C tăng 4,1%. Các triệu chứng cơ năng gồm ăn kém, đau đầu, chóng mặt cải thiện rõ rệt trước và sau điều trị ($p<0,05$). Cao lỏng HSN không gây tăng chỉ số men gan sau liệu trình điều trị [17].

Nguyễn Thế Thịnh và cộng sự, 1996: "Bước đầu đánh giá tác dụng của bài thuốc HSN trong điều trị bệnh tăng lipid máu" cho kết quả như sau: tốt 65,05%, khá 19,15%, trung bình 8,64% và kém 6,16%) [27].

Lê Thị En (2010): Đánh giá tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của bài thuốc TMP1 có tác dụng là 43,3% CT, 33,3% TG, 16,7% LDL-C, 10% HDLC tăng [32].

Phạm Thanh Tùng (2013): "Đánh giá hiệu quả điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của viên giảo cổ lam" cho thấy giảm 20,2% TC, 22,8% TG, 19,3% LDL-C và tăng 12,6% HDL-C [37].

Vũ Việt Hằng (2014): " Nghiên cứu tác dụng của chế phẩm Giáng chỉ tiêu khát linh điều trị rối loạn lipid máu trên động vật đái tháo đường type II thực nghiệm", GCTKL điều trị liều 840mg/kg/ngày và 1260mg/kg/ngày sau 30 ngày và 60 ngày có tác dụng giảm các chỉ số lipid máu còn 33,1% và

40,1% TG, 52,1% và 50,1% TC, 22,9% và 16,3% LDL-C, tăng 162,9% và 182,9% HDL-C [41].

Nguyễn Trung Xin (2015), "Đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị của bài thuốc Trạch tả thang trên bệnh nhân rối loạn lipid máu"**,** đạt hiệu quả rất tốt 20,59%, đạt hiêu quả tốt 52,94%, đạt hiệu quả chưa tốt 26,47% [23].

Nguyễn Vĩnh Than (2016), "Đánh giá tác dụng của bài thuốc Tiêu thực hành khí trừ thấp thang điều trị Rối loạn chuyển hóa lipid máu trên lâm sàng", cholesterol giảm 18,42 %, triglycerid giảm 55,87%, có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,001$), LDL-C giảm 16,86%, HDL-C tăng 5,26%, có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,05$) [36].

Tạ Thu Thủy (2016), "Đánh giá tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của cao lỏng Đại An". TC giảm 17,7%, TG giảm 20,0%, LDL-C giảm 14,1% ($p < 0,001$), HDL–C tăng 8,4% ($p > 0,05$). Cao lỏng Đại An có tác dụng điều chỉnh RLLPM và chống xơ vữa mạch trên mô hình động vật thực nghiệm, có tác dụng tương đương với Axore 10mg (Atorvastatin) [38]

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 cho kết quả: Sau 30 ngày dùng thuốc cao lỏng HSN liều 100ml/ngày có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu ở những bệnh nhân RLLPM: giảm 16,6% TC, giảm 24,6% TG, giảm 16,5% LDL-C, tăng 7,3% HDL-C, giảm19,6%

TC/HDL-C và giảm 18,0% LDL-C/HDL-C. Hiệu quả điều trị RLLPM của cao lỏng HSN đạt kết quả tốt 58%, khá là 26%, không hiệu quả là 10% và hiệu quả kém là 6% [20].

Chương 2
CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

Chất liệu nghiên cứu được sử dụng là viên nang cứng HSN HV thành phần gồm các vị thuốc:

- Củ móp: *Lasia spinosa* (L.) Thwaites. Họ Ráy (Araceae).
- Táo mèo: *Docynia indica* (Wall.) Decne. Họ Hoa hồng (Rosaceae).
- Vỏ quýt: *Citrus reticulate Blanco*. Họ Cam (Rutaceae).
- Ngũ vị tử: *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. Họ Ngũ vị (Schisandraceae).
- Cảm thảo nam: *Scoparia dulcis* (L.). Họ mõm chó (Scrophulariaceae).
- Lá sen: *Nelumbo nucifera Gaertn*. Họ Sen sung (Nelumbonaceae).

Đơn vị sản xuất: công ty PV Pharma

Số lô: 030818NC

Ngày 03/10/2018

Các vị thuốc đạt tiêu chuẩn dược điển V và tiêu chuẩn cơ sở [13]. Hàm lượng của một viên HSN HV là 500mg, uống ngày 12 viên chia 2 lần sáng, chiều sau ăn 1 giờ.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân ≥ 18 tuổi, không phân biệt giới và nghề nghiệp.
- Tự nguyện tham gia nghiên cứu và tuân thủ quy trình điều trị.
- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định rối loạn lipid máu theo các tiêu chuẩn của YHHĐ và YHCT đã thực hiện chế độ ăn kiêng, thay đổi lối sống 3 tháng không có kết quả.

Y học hiện đại	Y học cổ truyền
- Chỉ số lipid ở mức giới hạn cao hoặc cao, cụ thể [34] Cholesterol toàn phần ≥ 6,2 mmol/l và LDL-C ≥ 4,1 mmol/l Hoặc Triglycerid > 2,26 mmol/l hoặc cholesterol toàn phần từ 5,2 - 6,5 mmol/l và HDL-C < 1,03 mmol/l. - Chưa dùng thuốc điều trị RLLPM lần nào hoặc đã ngừng dùng thuốc từ 3 tháng trở lên. Các bệnh nhân được hướng dẫn thực hiện chế độ ăn kiêng trước nghiên cứu 3 tháng.	- Bệnh nhân thuộc chứng Đàm ẩm của YHCT, thuộc 1 trong 3 thể [51]: **Đàm trọc ứ trệ:** Cơ thể nặng nề, đau đầu nặng, chân tay tê nặng, ăn kém, chất lưỡi bệu, rêu trơn nhớt, mạch huyền hoạt **Can thận âm hư:** Chóng mặt, ù tai, ngũ tâm phiền nhiệt, miệng khô khát, đại tiện táo, lưỡi đỏ, ít rêu, mạch huyền tế. **Tỳ thận dương hư:** Thân thể mỏi mệt, lưng mỏi gối mềm, bụng trướng ăn kém, tai ù, mắt hoa, kinh nguyệt không đều, tiểu ít phù thũng, rêu lưỡi trắng mỏng, mạch trầm tế.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Bệnh nhân có bệnh lý tâm thần kinh, suy giảm miễn dịch (HIV/AIDS), suy gan, suy thận, đái tháo đường, tiền sử đột quỵ (nhồi máu hoặc xuất huyết não), bệnh gout, phụ nữ có thai và đang cho con bú.

- Bệnh nhân tai biến mạch não giai đoạn cấp, nhiễm trùng cấp, suy gan thận, tăng huyết áp từ độ II trở lên hoặc các bệnh nội khoa nặng cấp hoặc mạn tính khác, phụ nữ có thai và cho con bú.

- Bệnh nhân đang trong quá trình điều trị hoặc sử dụng các thuốc ảnh hưởng tới lipid máu: Corticoid, oestrogen, progesterol, thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn giao cảm....

- Những bệnh nhân không hợp tác, bỏ dừng thuốc từ 3 ngày trở lên, không tuân thủ qui trình thăm khám và điều trị.

- Chế độ ăn uống và luyện tập: Cả hai nhóm kể từ lúc bắt đầu điều trị và trong suốt quá trình tham gia nghiên cứu đều được hướng dẫn thực hiện nghiêm túc chế độ ăn, luyện tập cho người RLLP máu và THA (trong trường hợp có kèm THA độ I).

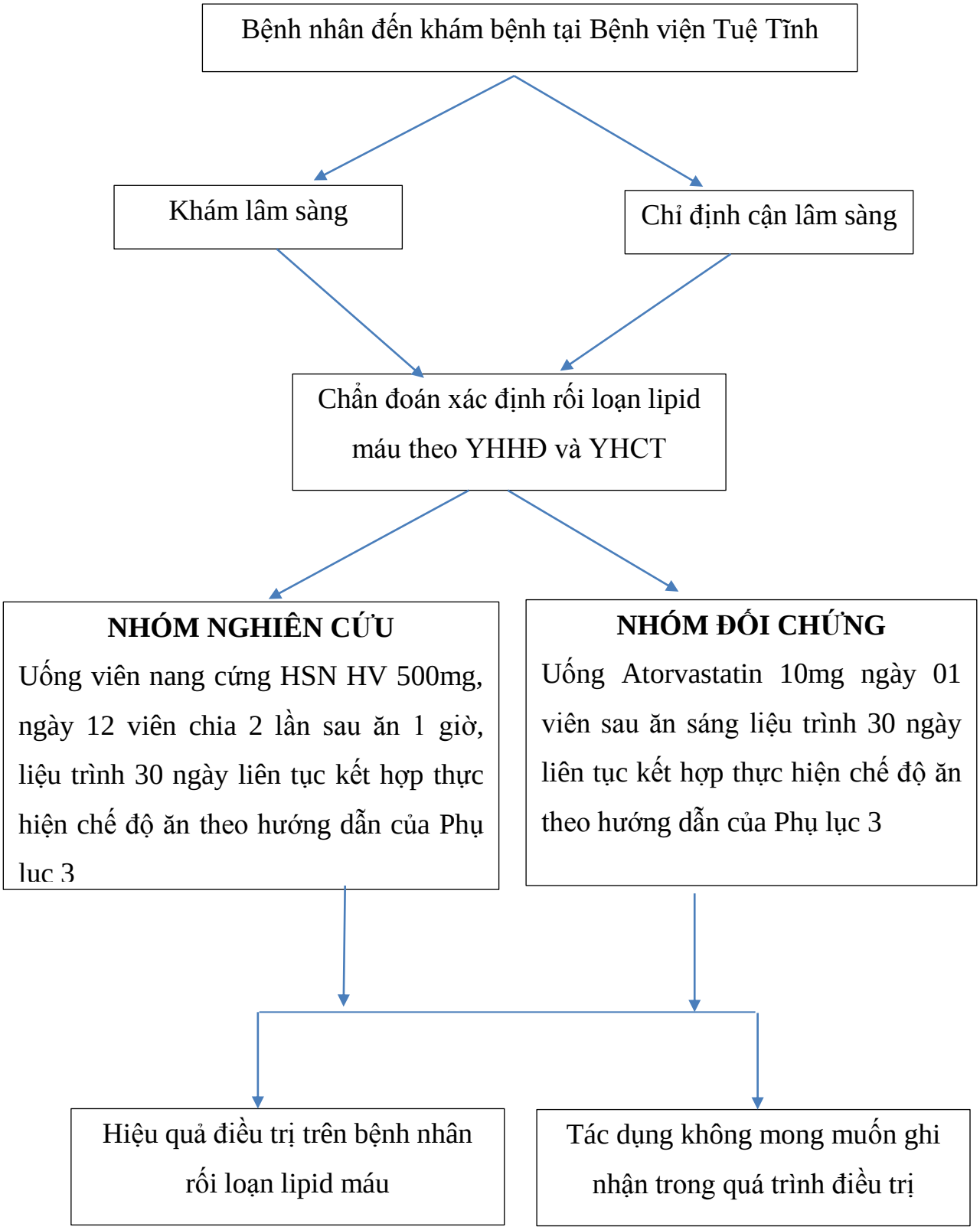
- Bệnh nhân sử dụng các thuốc/thực phẩm chức năng/thảo dược/thuốc nam/thuốc bắc có tác dụng hỗ trợ hạ lipid máu trong vòng 10 ngày trước khi tham gia nghiên cứu này.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp thử nghiệm lâm sàng mở, so sánh trước và sau điều trị, có nhóm chứng.

2.3.2. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

2.3.3. Chọn mẫu và cỡ mẫu

2.3.3.1. Chọn mẫu

Mẫu nghiên cứu được lựa chọn là các bệnh nhân được chẩn đoán xác định rối loạn lipid máu theo các tiêu chuẩn ở mục 2.2.

2.3.3.2. Cỡ mẫu

Áp dụng theo công thức tính cỡ mẫu mô tả như sau:

Công thức cỡ mẫu [30]

$$\mathbf{n} = \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)} \times p\,(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

n	Cỡ mẫu nghiên cứu
$Z_{(1-\alpha/2)}$	Với độ tin cậy 95%, Z = 1,96
P	Tỷ lệ hiệu quả điều trị tốt, lấy p = 0,7
D	Sai số cho phép d = 0,12

Vậy ta có:

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,3 \times 0,7}{0,12^2} = 56 \text{ (bệnh nhân)}$$

Ước tính thêm 5% bệnh nhân bỏ cuộc, nghiên cứu cần lấy thêm:

$$56 \times 0,05 = 3 \text{ (bệnh nhân)}$$

Vậy tổng số bệnh nhân cần cho nghiên cứu này là:

$$56 + 3 = 59 \text{ (bệnh nhân)}$$

Như vậy trong nghiên cứu này, chúng tôi lấy 60 bệnh nhân chia làm 2 nhóm: nhóm nghiên cứu 30 bệnh nhân và nhóm đối chứng 30 bệnh nhân.

2.4. Công cụ và kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.4.1. Đo cân nặng

Công cụ: Cân sức khỏe TANITA HA623 xuất xứ Nhật Bản, sai số của thước đo là ± 100gam.

Cách tiến hành: Bệnh nhân không đi giày dép, không mang đồng hồ đeo tay, cặp tóc, lắc tay, lắc chân, vòng cổ, mặc quần áo gọn nhất. Người được cân đứng giữa bàn cân, không cử động, mắt nhìn thẳng, trọng lượng phân bố đều cả hai chân. Cân đặt ở vị trí ổn định và bằng phẳng, chỉnh cân về vị trí cân bằng ở số 0. Cân nặng được ghi với 1 số lẻ.

2.4.2. Đo chiều cao

Công cụ: Thước đo chiều cao Stature Meter 2M xuất xứ Trung Quốc, sai số của thước đo là ± 1 mm.

Cách tiến hành: Cần có 2 người: 1 người đo chính và 1 người trợ giúp. Đặt thước đo tựa vào tường đảm bảo là thước đứng vững, vuông góc với mặt đất nằm ngang.Tháo bỏ giầy dép, cặp tóc hay thứ gì trên đầu làm ảnh hưởng đến việc đo chiều cao. Bệnh nhân đứng dựa lưng vào thước, bàn chân ở giữa thước – gót chân, bắp chân, mông, vai và đầu theo một đường thẳng áp sát vào thước – mắt nhìn thẳng vào phía trước theo đường nằm ngang – hai tay bỏ thõng hai bên mình. Người trợ giúp: Tay trái giữ gối, ép gối chụm lại – Tay phải giữ cổ chân sao cho gót chân ép sát vào đế thước. Người đo chính: Tay trái giữ cằm sao cho đầu thẳng và áp sát vào mặt thước. Tay phải ép mặt thanh trượt vào sát đầu. Khi vị trí của bệnh nhân đã chính xác, đọc số đo chính xác đến 1cm. Bỏ thanh trượt trên đầu bệnh nhân ra, bỏ tay trái khỏi cằm bệnh nhân và giúp bệnh nhân ra khỏi thước. Người trợ giúp ghi ngay kết quả vào và cho người đo xem. Người đo chính kiểm tra kết quả đo được ghi trong phiếu có chính xác không. Hướng dẫn người trợ giúp sửa chữa lại nếu có nhầm lẫn khi ghi.

2.4.3. Đo vòng bụng, vòng mông

Công cụ: Thước dây, xuất xứ Việt Nam, sai số của thước đo là ± 1mm.

Cách tiến hành: Đo vòng bụng: Bệnh nhân đứng thẳng, 2 tay đặt sau gáy. Xác định mào chậu và xương sườn 12. Vòng bụng là vòng đo đi qua

điểm nằm giữa mào chậu và xương sườn cuối cùng, ở thì thở ra. Đo vòng mông: Đối tượng đứng thẳng, 2 tay đặt sau gáy. Xác định mấu chuyển lớn xương đùi 2 bên. Vòng mông được đo ngang qua 2 mấu chuyển lớn của xương đùi.

2.4.4. Đo huyết áp

Công cụ: Bộ đo huyết áp ALPK2 cơ xuất xứ Nhật Bản, ống nghe Littmann Classic II Infant 2114, xuất xứ Mỹ.

Cách tiến hành: Bệnh nhân nằm nghỉ 5 phút trước đo. Không uống cà phê 1 giờ trước đo. Không dùng thuốc cường giao cảm. Băng quấn được đặt cách khuỷu tay 3cm, ống nghe đặt nơi động mạch cánh tay. Bơm nhanh túi hơi vượt quá huyết áp tâm thu 20 - 30mmHg. Xả túi hơi chậm, mỗi 3mmHg/1 giây. Tiếng mạch đầu tiên ghi được là huyết áp tâm thu, tiếng mạch cuối cùng nghe được là huyết áp tâm trương.

2.5. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trong thời gian từ tháng 9/2019 đến hết tháng 12/2019 tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh.

2.6. Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu

2.6.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

- Tuổi, giới, BMI.
- Chỉ số lipid máu, chức năng gan, chức năng thận, đường huyết.
- Phân loại thể bệnh RLLP máu theo YHCT

2.6.2. Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu của viên nang cứng HSN HV trên các chỉ tiêu lâm sàng

- Tác dụng của viên nang cứng HSN HV đến sự thay đổi các chứng trạng YHCT của từng thể bệnh sau 30 ngày điều trị
- Tác dụng của viên nang cứng lên chỉ số BMI sau 30 ngày điều trị

- Tác dụng của viên nang cứng đến huyết áp bệnh nhân nghiên cứu, mối liên quan giữa tăng huyết áp và hiệu quả điều trị
- Theo dõi tác dụng không mong muốn trên lâm sàng: đau bụng, đi ngoài, hoa mắt chóng mặt, sẩn ngứa, dị ứng...

2.6.3. Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu của viên nang cứng HSN HV trên các chỉ tiêu cận lâm sàng

- Tác dụng của viên nang cứng lên sự thay đổi các chỉ số lipid máu tại thời điểm D_0, D_{30}.
- Tác dụng của viên nang cứng đến một số chỉ số cận lâm sàng khác: công thức máu, sinh hóa máu, tại thời điểm D_0, D_{30}.

2.7. Phương pháp tiến hành

Bước 1

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định rối loạn lipid máu theo các tiêu chuẩn của YHHĐ và YHCT được mời tham gia nghiên cứu.

Bước 2

Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm: nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng. Nhóm nghiên cứu tiến hành thực hiện chế độ ăn kiêng theo hướng dẫn của nghiên cứu kết hợp uống viên nang cứng HSN HV liều 12 viên, sau ăn 1 giờ, liệu trình điều trị 30 ngày liên tục. Nhóm đối chứng uống Atorvastatin 10mg liều 01 viên/24 giờ sau ăn sáng kết hợp chế độ ăn kiêng theo hướng dẫn của nghiên cứu.

Bước 3

Theo dõi các chỉ tiêu nghiên cứu ở mục 2.5 tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu và thời điểm kết thúc điều trị.

Bước 4

Xử lý số liệu và đánh giá kết quả.

2.8. Phương pháp đánh giá kết quả

2.8.1. Sự cải thiện chỉ số lipid máu

Sự cải thiện các chỉ số lipid máu được tính theo công thức Nimodipin [52]

$$\text{Cải thiện} = \frac{Chỉ\ số\ cholesterol\ trước\ điều\ trị - chỉ\ số\ cholesterol\ sau\ điều\ trị}{chỉ\ số\ cholesterol\ trước\ điều\ trị} \times 100\%$$

$$\text{Cải thiện} = \frac{Chỉ\ số\ triglycerid\ trước\ điều\ trị - chỉ\ số\ triglycerid\ sau\ điều\ trị}{chỉ\ số\ tryglycerid\ trước\ điều\ trị} \times 100\%$$

$$\text{Cải thiện} = \frac{Chỉ\ số\ LDL-C\ trước\ điều\ trị - chỉ\ số\ LDL-C\ sau\ điều\ trị}{chỉ\ số\ LDL-C\ trước\ điều\ trị} \times 100\%$$

$$\text{Cải thiện} = \frac{Chỉ\ số\ HDL-C\ trước\ điều\ trị - chỉ\ số\ HDL-C\ sau\ điều\ trị}{chỉ\ số\ HDL-C\ trước\ điều\ trị} \times 100\%$$

Chỉ số cải thiện sau điều trị được đánh giá theo 4 mức độ [52]

Bảng 2.1. Chỉ số lipid máu cải thiện sau điều trị

Đánh giá	Mức cải thiện
Rất tốt	Các chỉ số về giới hạn bình thường
Tốt (*)	Cholesterol giảm xuống ≥ 20% Triglycerid giảm xuống ≥ 40% HDL – C tăng lên ≥ 0,26 mmol/l (Cholesterol – HDL-C)/HDL – C giảm xuống ≥ 20%
Trung bình (*)	10% ≤ Cholesterol giảm xuống < 20% 20% ≤ Triglycerid giảm xuống < 40% 0,104 mmol/l ≤ HDL – C tăng lên < 0,26 mmol/l 10% ≤ (Cholesterol – HDL-C)/HDL – C giảm xuống < 20%
Kém	Không thay đổi hoặc thay đổi không đạt các mức trên

(*) Được đánh giá mức này khi bệnh nhân có ¾ chỉ tiêu đáp ứng

2.8.2. Sự cải thiện chứng trạng lâm sàng

Sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị được đánh giá theo mức độ giảm các chứng trạng ở mỗi thể bệnh.

2.8.3. Phân loại BMI của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index: BMI) theo tuổi và giới được sử dụng để đánh giá thừa cân béo phì theo khuyến nghị của Tổ chức Y tế Thế giới với quần thể tham khảo từ 6 quốc gia: Brazil, Ghana, Ấn Độ, Na Uy, Oman và Mỹ [6]. BMI được tính theo công thức sau:

$$\textbf{BMI} = \frac{\textbf{\textit{Cân nặng (Kilogam)}}}{\textbf{\textit{chiều cao}}^{\textbf{2}}\ \textbf{\textit{(mét)}}}$$

Người trưởng thành: 20 tuổi trở lên, Tổ chức Y tế Thế giới khuyên áp dụng BMI với các mức phân loại như sau [6]:

Bảng 2.2. Phân loại BMI của Tổ chức Y tế thế giới

Phân loại	BMI
Nhẹ cân	< 18,5
Bình thường	18,5-24,9
Thừa cân	≥ 25,0
Béo phì	≥ 30,0

Đối với người Châu Á sử dụng phân loại theo bảng tham chiếu 2.3 [6], Trong nghiên cứu này, thống nhất sử dụng thang IDI & WPRO, 2000 BMI (kg/m^2)

Bảng 2.3. Phân loại BMI đối với người Châu Á

Phân loại	WHO, 1998 BMI (kg/m^2)	IDI & WPRO, 2000 BMI (kg/m^2)
Nhẹ cân	< 18,5	< 18,5
Bình thường	18,5-24,9	18,5-22,9
Thừa cân	≥ 25,0	≥ 23,0
Tiền béo phì	25,0-29,9	23,0-24,9
Béo phì độ I	30,0-34,9	25,0-29,9
Béo phì độ II	35,0-39,9	≥ 30,0
Béo phì độ III	≥ 40,0	

2.9. Hiệu quả điều trị chung

Hiệu quả chung sau điều trị được đánh giá theo sự cải thiện chỉ số lipid máu và triệu chứng lâm sàng, đánh giá theo 4 mức độ theo bảng 2.4.

Bảng 2.4. Hiệu quả điều trị chung

Mức đánh giá hiệu quả chung	Cải thiện lipid máu
Tốt	Tốt hoặc khá
Khá	Tốt hoặc khá
Trung bình	Trung bình
Kém	Kém

2.10. Phương pháp xử lý số liệu

- Số liệu được nhập bằng phần mềm SPSS 19.0
- Các biến định tính được biểu diễn bằng % và so sánh bằng kiểm định χ^2test (giữa 2 biến) hoặc Fisher Exact test (khi có trên 2 biến).
- Các biến định lượng được kiểm tra phân phối chuẩn. Nếu biến phân bố chuẩn thì được biểu diễn dưới dạng trung bình $\bar{X}\pm$ SD. Nếu phân bố không chuẩn thì tạo biến mới bằng cách logarit cơ số 10 (1g). Nếu biến mới phân bố chuẩn thì biểu diễn dưới dạng trung bình (95% CI), nếu phân bố không chuẩn thì biểu diễn dưới dạng trung vị (25th – 75th percentile). So sánh giữa 2 biến định lượng bằng kiểm định Studen T test (nếu phân bố chuẩn) hoặc kiểm định Man_withney_U test (nếu phân bố không chuẩn).
- Phân tích thống kê dựa trên phần mềm SPSS 19.0. Ý nghĩa thống kê được xác định với giá trị $p<0,05$.

2.11. Phương pháp khống chế sai số

Sai lệch lựa chọn: Hạn chế bằng cách đặt ra tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu rõ ràng cho tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu. Nhóm bệnh được định nghĩa rõ ràng trong nghiên cứu.

Sai lệch đo lường: Chuẩn hóa và hiệu chỉnh cân và thước đo trước khi điều tra, chọn cân điện tử Tanita Nhật Bản có mức sai số 100g, thước đo Stature Meter 2M xuất xứ Trung Quốc có mức sai số 1mm.

Sai lệch hồi tưởng/nhớ lại: Giảm thiểu bằng cách chủ yếu hỏi các câu hỏi liên quan đến quá khứ gần hoặc các thói quen của bệnh nhân để đối tượng được điều tra có thể dễ dàng nhớ lại. Các câu hỏi về quá khứ xa, giả định bệnh nhân nhớ rõ các đặc điểm của mình như thời gian mắc bệnh hoặc phát hiện có rối loạn lipid máu, bệnh kèm theo.

2.12. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đảm bảo người tham gia nghiên cứu không chịu sự tổn hại nào về tinh thần hay thể chất. Tham gia của bệnh nhân là tự nguyện, người tham gia được quyền chọn lựa tham gia hay từ chối tham gia nghiên cứu, được quyền từ chối trả lời các câu hỏi. Bệnh nhân có quyền rời khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào vì bất cứ lý do gì.

Nghiên cứu được tiến hành nhằm mục tiêu tìm ra thêm một thuốc mới điều trị rối loạn lipid máu, ngoài ra không có mục đích nào khác.

Nghiên cứu triển khai sau khi được Hội đồng khoa học và Hội đồng đạo đức của Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam thông qua và phê duyệt ngày 24/09/2018.

Các cá nhân tham gia nghiên cứu được biết rõ mục tiêu nghiên cứu và các thông tin được sử dụng đúng mục đích nghiên cứu.

Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm tuổi bệnh nhân nghiên cứu

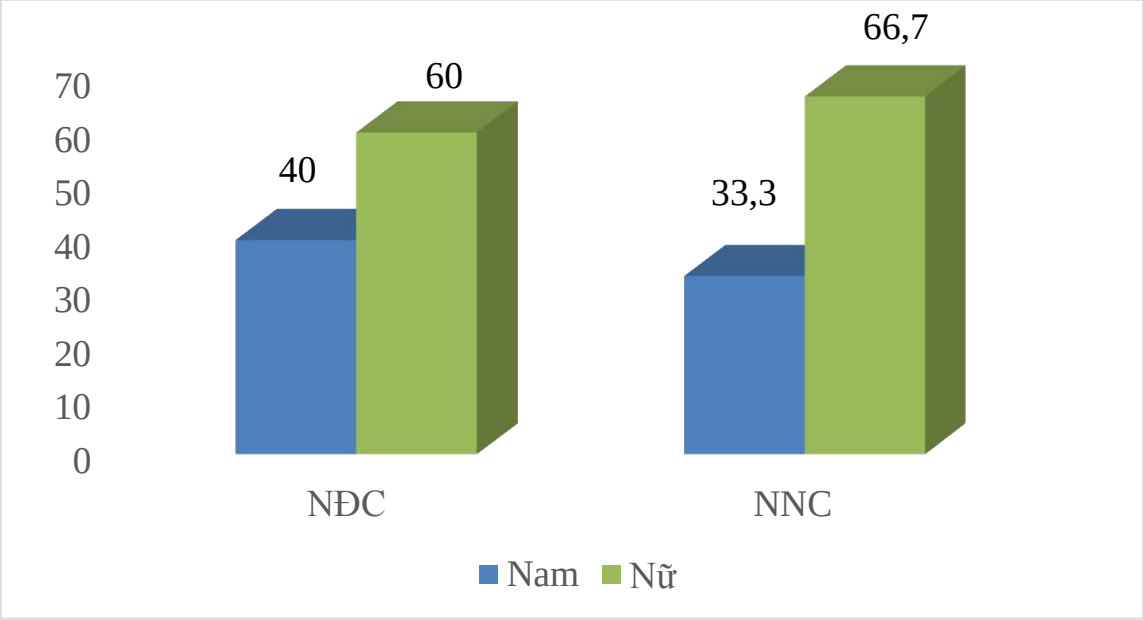
Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Nhóm / Tuổi	NĐC (n=30)		NNC (n=30)		Tổng số (n=60)	
	Số BN	**Tỷ lệ (%)**	**Số BN**	**Tỷ lệ (%)**	**Số BN**	**Tỷ lệ (%)**
< 50	2	6,7%	3	10%	5	8,3%
50 – 69	25	83,3%	26	86,7%	51	85%
≥ 70	3	10%	1	3,3%	4	6,7%
$\overline{X}$ **± SD**	62 ± 8,89		58,17 ± 7,84		60,08 ± 8,54	
p	> 0,05					

Nhận xét:

- Đối tượng trong nhóm nghiên cứu có độ tuổi từ 50 – 69 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 85%. Tuổi trung bình của các bệnh nhân là 60,08 ± 8,54 tuổi, Trong đó, nhóm sử dụng viên nang cứng có độ tuổi trung bình thấp nhất với 58,17 ± 7,84 tuổi.

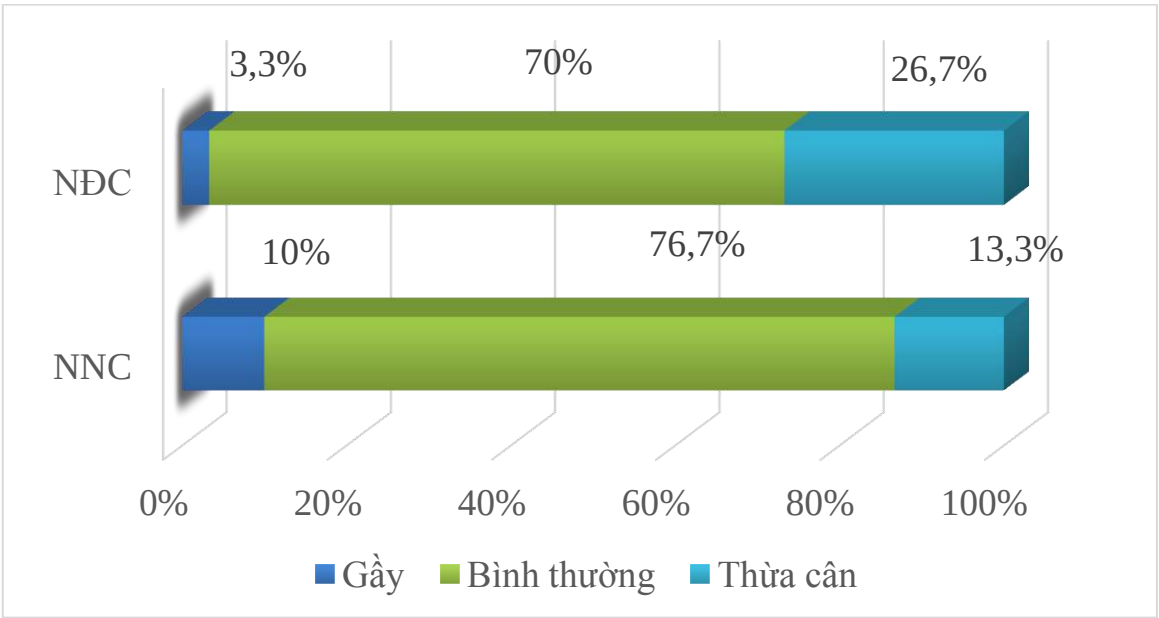
- Phân bố độ tuổi của các bệnh nhân nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt với p > 0,05.



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới tính

Nhận xét:

Ở cả 2 nhóm, nữ giới chiếm tỷ lệ mắc RLCH LP cao hơn nam giới. Trong đó, ở tỷ lệ nữ giới ở NNC 66,7% và ở NĐC là 60%. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.



Biểu đồ 3.2. Phân bố BMI ở bệnh nhân trước nghiên cứu

Nhận xét:

Ở cả 2 nhóm, bệnh nhân có chỉ số BMI bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất (NNC: 76,7%, NĐC: 70%). Tỷ lệ bệnh nhân thừa cân béo phì chiếm tỷ lệ ít nhất là 13,3% và nhẹ cân chiếm ít nhất với 3,3%. Tỷ lệ này ở cả 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

3.1.2. Chỉ số sinh hóa của bệnh nhân trước nghiên cứu

Bảng 3.2. Chỉ số lipid máu của bệnh nhân trước điều trị

Chỉ số	NĐC (1) (n=30) ($\overline{X}$ ± SD)	NNC (2) (n=30) ($\overline{X}$ ± SD)	p_{1-2}
TC	6,443 ± 0,61	5,497 ± 1,31	> 0,05
TG	2,695 ± 1,29	2,89 ± 1,45	> 0,05
HDL-C	1,33 ± 0,28	1,373 ± 0,26	> 0,05
LDL-C	3,963 ± 0,75	2,713 ± 0,99	> 0,05

Nhận xét:

Từ bảng 3.2 nhận thấy sự khác biệt về trị số trung bình của tất cả các chỉ số TC, TG, LDL-C, HDL-C giữa 2 nhóm nghiên cứu trước điều trị đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

Bảng 3.3. Phân loại RLLPM theo De Gennes

Nhóm / Phân loại	NĐC (n=30)		NNC (n=30)		Tổng số (n=60)	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Tăng TC đơn thuần	8	26,7%	4	13,3%	12	20%
Tăng TG đơn thuần	0	0%	14	46,7%	14	23,3%
Tăng lipid hỗn hợp	22	73,3%	12	40%	34	56,7%

Nhận xét:

Số bệnh nhân tăng lipid hỗn hợp chiếm tỷ lệ cao nhất với 56,7%, tiếp đến là tỷ lệ tăng TG đơn thuần với 23,3%.

Bảng 3.4. Chỉ số công thức máu của bệnh nhân trước nghiên cứu

Nhóm / Chỉ số	NNĐ (n=30) ($\overline{X}$ ± SD)	NNC (n=30) ($\overline{X}$ ± SD)	p_{1-2}
	D_0	D_0	
WBC	6,52 ± 1,74	6,58 ± 1,7	> 0,05
RBC	4,58 ± 0,52	4,49 ± 0,34	> 0,05
PLT	133,73 ± 18,29	260,57 ± 54,37	> 0,05
HGB	246,42 ± 75,29	13,65 ± 0,88	> 0,05
HCT	0,4 ± 0,039	0,4 ± 0,027	> 0,05

Nhận xét:

Từ bảng nhận thấy, các chỉ số huyết học: WBC, RBC, PLT, HGB, HCT của 2 nhóm bệnh nhân trước nghiên cứu đều nằm trong giới hạn bình thường và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với p > 0,05

Bảng 3.5. Chỉ số sinh hóa của bệnh nhân trước điều trị

Nhóm / Chỉ số	NĐC (n=30) ($\overline{X}$ ± SD)	NNC (n=30) ($\overline{X}$ ± SD)	p
	D_0	D_0	
Glucose (mmol/l)	5,85 ± 0,68	5,81 ± 0,94	> 0,05
Ure (mmol/l)	5,5 ± 1,18	4,74 ± 1,22	> 0,05
Creatinin (µmol/l)	76,39 ± 12,06	70,91 ± 9,6	> 0,05
AST (U/L)	26,23 ± 5,89	30,06 ± 7,87	> 0,05
ALT (U/L)	24,05 ± 9,17	28,31 ± 11,37	> 0,05

Nhận xét:

Từ bảng nhận thấy, chỉ số glucose máu của 2 nhóm nghiên cứu là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

Các chỉ số chức năng thận ure, creatinin trong nhóm nghiên cứu đều nằm trong giới hạn bình thường và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu với p > 0,05

Các chỉ số chức năng gan: AST, ALT không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu với p > 0,05.

Bảng 3.6. Đặc điểm về thể bệnh Y học cổ truyền

Nhóm / Thể bệnh	NĐC (n=30)		NNC (n=30)		Tổng (n-60)	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Đàm trọc trung trở	18	60	17	56,7	35	58,3
Can thận âm hư	6	20	8	23,3	14	23,3
Tỳ thận dương hư	6	16,7	5	13,3	11	18,4

Nhận xét:

Thể bệnh Đàm trọc trung trở chiếm tỷ lệ nhiều nhất: 58,3%, ít nhất là thể tỳ thận dương hư 18,4%. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

3.2. Sự thay đổi các chỉ số lâm sàng trước và sau điều trị

3.2.1. Thay đổi các triệu chứng của thể bệnh đàm trọc ứ trệ

Bảng 3.7. Bảng thay đổi chứng trạng của thể đàm trọc ứ trệ trước và sau điều trị

Nhóm / Chứng trạng	NĐC (n=18)				NNC (n=17)			
	D_0		D_{30}		D_0		D_{30}	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cơ thể nặng nề	15	83,3	4	22,2	17	100	1	5,9
Đau đầu nặng	15	83,3	5	27,7	14	82,4	2	11,8
Chân tay tê nặng	6	33,3	2	11,1	7	41,2	1	5,9
Ăn kém	9	50	2	11,1	10	58,9	0	0
Chất lưỡi bệu	11	61,1	3	16,7	9	52,9	2	11,8
Rêu trơn nhớt	10	55,6	4	22,2	8	47,1	3	17,6
Mạch huyền hoạt	15	83,3	10	55,6	13	76,5	7	41,2

Nhận xét:

- Trước điều trị: các chứng trạng cơ thể năng nề, đầu đau nặng, rêu trơn nhớt, chất lưỡi bệu, mạch huyền hoạt chiếm tỷ lệ nhiều nhất ở cả 2 nhóm.

- Sau 30 ngày điều trị, các chứng trạng ở cả hai nhóm đều giảm. Trong đó, NNC giảm nhiều hơn NĐC.

3.2.2. Thay đổi chứng trạng của thể can thận âm hư

Bảng 3.8. Bảng thay đổi chứng trạng của thể can thận âm hư trước và sau điều trị

Nhóm / Chứng trạng	NĐC (n=6)				NNC (n=8)			
	D_0		D_{30}		D_0		D_{30}	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Chóng mặt	6	100	3	50	8	100	1	12,5
Ù tai	3	100	2	33,3	5	62,5	2	25
Ngũ tâm phiền nhiệt	3	50	2	33,3	5	62,5	1	12,5
Miệng khô khát	2	33,3	1	16,7	3	37,5	0	0
Đại tiện táo	0	0	0	0	1	12,5	0	0
Chất lưỡi đỏ rêu ít.	4	66,7	2	33,3	6	75	1	12,5
Mạch huyền tế	5	83,3	4	66,7	5	62,5	2	25

Nhận xét:

- Trước điều trị, chứng trạng chóng mặt, ù tai chiếm tỷ lệ nhiều nhất ở cả 2 nhóm (100%), tiếp đến là chứng trạng mạch huyền tế (NĐC: 63,3%, NNC: 62,5%), không có bệnh nhân nào tiện táo.

- Sau 30 ngày điều trị: tỷ lệ xuất hiện các chứng trạng ở cả 2 nhóm đều giảm, trong đó NNC giảm nhiều hơn NĐC.

3.2.3. Thay đổi chứng trạng của thể tỳ thận dương hư

Bảng 3.9. Bảng thay đổi chứng trạng của thể tỳ thận dương hư trước và sau điều trị

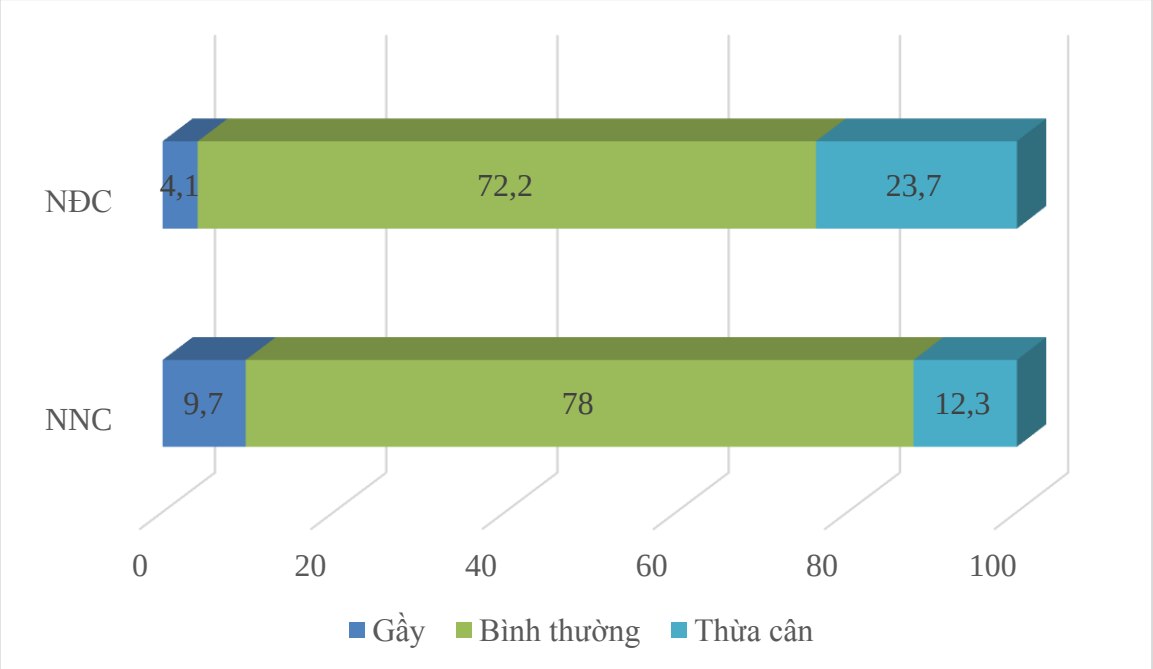
Nhóm / Chứng trạng	NĐC (n=6)				NNC (n=5)			
	D_0		D_{30}		D_0		D_{30}	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Thân thể mỏi mệt	6	100	2	33,3	5	100	1	20
Lưng mỏi gối mềm	4	66,7	2	33,3	4	80	1	25
Bụng trướng ăn kém	5	83,3	3	60	4	80	1	20
Tai ù, mắt hoa	2	33,3	2	33,3	3	60	1	20
Kinh nguyệt không đều	0	0	0	0	0	0	0	0
Tiểu ít phù thũng	0	0	0	0	1	20	1	20
Rêu lưỡi trắng mỏng	5	83,3	3	83,3	4	80	3	60
Mạch trầm tế	5	83,3	4	80	5	100	3	60

Nhận xét:

- Trước điều trị: 100% bệnh nhân đều mệt mỏi, các chứng trạng lưng mỏi gối mềm, bụng trường ăn kém, rêu lưỡi trắng mỏng, mạch trầm tế chiếm tỷ lệ cao ở cả hai nhóm. Không có sự khác biệt về phân bố chứng trạng ở 2 nhóm trước nghiên cứu.

- Sau 30 ngày điều trị: các chứng trạng đều giảm so với trước, NNC giảm nhiều hơn so với NĐC.

3.2.4. Tác dụng của thuốc lên chỉ số BMI sau điều trị



Biểu đồ 3.3. Ảnh hưởng của viên nang cứng HSN HV đến chỉ số BMI sau điều trị

Nhận xét:

Sau 30 ngày điều trị, chỉ số BMI ở cả 2 nhóm nghiên cứu đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

3.2.5. Ảnh hưởng của viên nang cứng HSN HV lên chỉ số huyết áp trước và sau điều trị

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của viên nang cứng HSN HV đến huyết áp trước và sau điều trị

Nhóm / Huyết áp		**NĐC (n=30)** ($\overline{X}$ ± SD)	**NNC (n=30)** ($\overline{X}$ ± SD)	**p**
Huyết áp tâm thu (mmHg)	D_0	120,67 ± 5,6	122,08 ± 7,33	>0,05
	D_{30}	123,20 ± 4,89	123,67 ± 8,02	
Huyết áp tâm trương (mmHg)	D_0	73,44 ± 7,09	72,51 ± 7,5	>0,05
	D_{30}	74,08 ± 6,91	75,01 ± 7,78	
p		>0,05	>0,05	

Nhận xét:

Không có sự thay đổi huyết áp so với điều trị ở cả NNC và NĐC. Sự khác biệt huyết áp của 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê p>0,05.

Bảng 3.11. Mối liên quan giữa tăng huyết áp và hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu

Huyết áp	Hiệu quả	NĐC (n=30)		NNC (n=30)	
		Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Không THA (a)	Tốt và khá	22	81,5%	19	76%
	Không hiệu quả	5	18,5%	6	24%
	Tổng	27	100%	25	100%
Có THA (b)	Tốt và khá	3	100%	3	60%
	Không hiệu quả	0	0%	2	40%
	Tổng	3	100%	5	100%
p		$p_{a-b} > 0,05$		$p_{a-b} > 0,05$	

Nhận xét: Từ bảng nhận thấy:

- Sau 30 ngày điều trị, ở nhóm không tăng huyết áp, hiệu quả điều trị tốt và khá ở NĐC chiếm tỷ lệ cao với 81,5%, ở NĐC là 76%. Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm với $p > 0,05$.

- Sau 30 ngày điều trị, ở nhóm bệnh nhân có tăng huyết áp điều trị bằng Atorvastatin 10mg có hiệu quả tốt và khá đạt 100%, điều trị bằng HSN HV có hiệu quả điều trị tốt đạt 60%.

3.2.6. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Bảng 3.12. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Biểu hiện	Ngày xuất hiện	Nhóm	Diễn biến	Xử trí	Sau xử trí
Buồn nôn	Không xuất hiện				
Nôn	Không xuất hiện				
Đau bụng	Không xuất hiện				
Đi ngoài phân lỏng	Không xuất hiện				
Sẩn ngứa/dị ứng	Không xuất hiện				
Đau đầu	Không xuất hiện				
Hoa mắt chóng mặt	Không xuất hiện				

Nhận xét:

Trong quá trình dùng bài thuốc HSN-HV liên tục, nghiên cứu không ghi nhận được tác dụng không mong muốn

3.3. Biến đổi các chỉ số cận lâm sàng trước và sau điều trị

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

Bảng 3.13. Sự thay đổi Cholesterol toàn phần và Triglycerid của bệnh nhân sau điều trị

Nhóm / Chỉ số		NĐC (n=30)		NNC (n=30)		p
		n	Tỷ lệ giảm (%)	n	Tỷ lệ giảm (%)	
TC	D_0	8	62,5 %	4	75 %	$p_{1-2} > 0,05$
	D_{30}	3		1		
TG	D_0	0	0 %	9	44,4 %	$p_{1-2} > 0,05$
	D_{30}	0		5		

Nhận xét:

- Sau 30 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có TC cao ở cả 2 nhóm đều giảm rõ rệt so với trước điều trị. Trong đó, tỷ lệ bệnh nhân TC cao ở NĐC giảm 62,5 % và NNC giảm 75 % ở nhóm viên nang cứng HSN HV. Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm với p > 0,05.

- Sau 30 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có TG cao giảm 44,4% so với trước điều trị ở NNC.

Bảng 3.14. Sự thay đổi HDL-C, LDL-C toàn phần của bệnh nhân sau điều trị

Nhóm / **Thời điểm**		**NĐC (n=30)** ($\overline{X}$ ± SD)		**NNC (n=30)** ($\overline{X}$ ± SD)		**p**
		($\overline{X}$ ±SD) (mmol/l)	% thay đổi	($\overline{X}$ ±SD) (mmol/l)	% thay đổi	
HDL-C	D_0	1,33 ± 0,28		1,37 ± 0,26		
	D_{30}	1,24 ± 0,35	6,5%	1,29 ± 0,21	6,8%	$p_{1-2} > 0,05$
	p	> 0,05		> 0,05		
LDL-C	D_0	3,96 ± 0,75		2,71 ± 0,99		
	D_{30}	2,98 ± 0,99	24,8%	2,40 ± 0,75	11,4%	$p_{1-2} > 0,05$
	p	< 0,05		< 0,05		

Nhận xét:

- Từ kết quả bảng nhận thấy: sau 30 ngày điều trị, nồng độ HDL-C ở NĐC và NNC có xu hướng giảm xuống (6,5% ở NĐC và 6,8% ở NNC). Tuy nhiên sự khác biệt giữa các nhóm là không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

- Nồng độ LDL-C ở cả 2 nhóm đều có xu hướng giảm. Trong đó, NĐC giảm chiếm tỷ lệ cao với 24,8%, NNC giảm 11,4%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

3.3.2. Biến đổi một số chỉ số cận lâm sàng khác

Bảng 3.15. Thay đổi chỉ số huyết học sau điều trị

Nhóm / Chỉ số	NĐC (n=30) ($\overline{X}$ ± SD)		NNC (n=30) ($\overline{X}$ ± SD)	
	D_0	D_{30}	D_0	D_{30}
WBC	6,52 ± 1,74	7,06 ± 1,35	6,58 ± 1,7	6,42 ± 1,03
	$p_{0-30} > 0,05$		$p_{0-30} < 0,05$	
RBC	4,58 ± 0,52	4,71 ± 0,39	4,49 ± 0,34	4,39 ± 0,31
	$p_{0-30} > 0,05$		$p_{0-30} > 0,05$	
PLT	133,73 ± 18,29	262,6 ± 45,42	260,6 ± 54,4	247,6 ± 46,9
	$p_{0-30} < 0,05$		$p_{0-30} > 0,05$	
HGB	246,42 ± 75,3	13,83 ± 1,34	13,65 ± 0,88	13,34 ± 0,99
	$p_{0-30} > 0,05$		$p_{0-30} > 0,05$	
HCT	0,4 ± 0,04	0,4 ± 0,03	0,4 ± 0,03	0,4 ± 0,03
	$p_{0-30} > 0,05$		$p_{0-30} > 0,05$	

Nhận xét:

Sau 30 ngày điều trị, chỉ số huyết học: bạch cầu, hematocrit ở cả 2 nhóm nghiên cứu đều có sự thay đổi, sự thay đổi là không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05 ở cả 2 nhóm. Tuy nhiên, có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với p < 0,05 ở các chỉ số tiểu cầu, hồng cầu, hemoglobin

Bảng 3.16. Thay đổi chỉ số sinh hóa máu sau điều trị

Nhóm / Chỉ số	NĐC (n=30) ($\overline{X}$ ± SD)		NNC (n=30) ($\overline{X}$ ± SD)	
	D_0	D_{30}	D_0	D_{30}
Glucose (mmol/l)	5,85 ± 0,68	5,9 ± 0,97	5,81 ± 0,94	6,07 ± 1,39
	$p_{0-30} > 0,05$		$p_{0-30} > 0,05$	
Ure (mmol/l)	5,5 ± 1,18	5,59 ± 1,21	4,74 ± 1,22	4,46 ± 0,86
	$p_{0-30} > 0,05$		$p_{0-30} > 0,05$	
Creatinin (µmol/l)	76,39 ± 12,05	76,98 ± 14,55	70,91 ± 9,6	70,11 ± 7,96
	$p_{0-30} > 0,05$		$p_{0-30} > 0,05$	
AST (U/L)	26,23 ± 5,89	26,97 ± 6,73	30,06 ± 7,87	32,81 ± 10,95
	$p_{0-30} > 0,05$		$p_{0-30} > 0,05$	
ALT (U/L)	24,05 ± 9,17	24,71 ± 10,22	28,31 ±11,37	28,66 ± 9,7
	$p_{0-30} > 0,05$		$p_{0-30} > 0,05$	

Nhận xét:

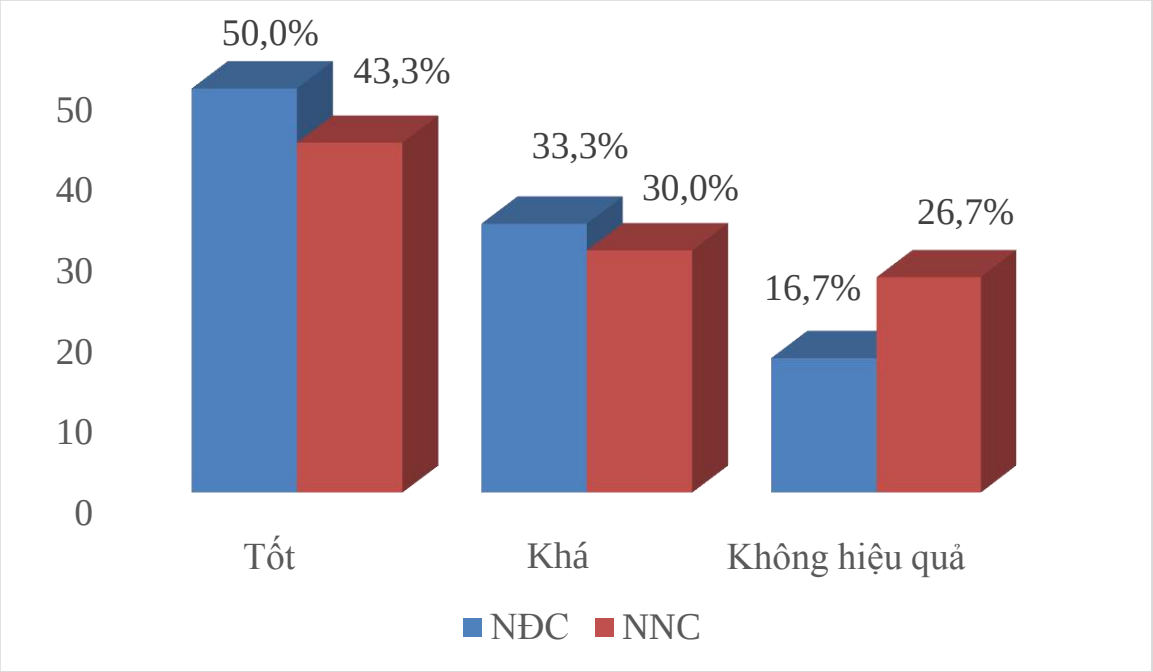
- Chỉ số glucose ở cả 2 nhóm có xu hướng tăng sau 30 ngày dùng thuốc, tuy nhiên sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05 ở cả 2 nhóm.

- Sau 30 ngày điều trị, chỉ số chức năng thận ở cả 2 nhóm nghiên cứu đều có sự thay đổi không ý nghĩa thống kê với p > 0,05 ở cả 2 nhóm

- Chỉ số chức năng gan ở cả 2 nhóm nghiên cứu đều có sự thay đổi sau 30 ngày so với trước điều trị, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

3.4. Đánh giá hiệu quả điều trị

3.4.1. Đánh giá hiệu quả điều trị theo YHHĐ



Biểu đồ 3.4. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn YHHĐ

Nhận xét:

- Sau 30 ngày dùng thuốc, NNC cho kết quả điều trì tốt là 43,3%, khá là 30%, không hiệu quả là 26,7%. NĐC cho kết quả điều trị tốt và khá lần lượt là 50% và 33,3%, không hiệu quả là 16,7%.

3.4.2. Đánh giá hiệu quả điều trị theo De Gennes

Bảng 3.17. Hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu theo De Gennes

Phân loại	Hiệu quả	NĐC (n=30)		NNC (n=30)		p_{a-b-c}
		Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
Tăng TC đơn thuần (a)	Tốt và khá	5	62,5%	3	75%	$p_{a-b-c} > 0,05$
	Không hiệu quả	3	37,5%	1	25%	
	Tổng	8	100%	4	100%	
Tăng TG đơn thuần (b)	Tốt và khá	0	0%	9	64,3%	$p_{a-b-c} > 0,05$
	Không hiệu quả	0	0%	5	35,7%	
	Tổng	0	0%	14	100%	
Tăng lipid hỗn hợp (c)	Tốt và khá	20	90,9%	10	83,3%	$p_{a-b-c} > 0,05$
	Không hiệu quả	2	9,1%	2	16,7%	
	Tổng	22	100%	12	100%	

Nhận xét:

- Sau 30 ngày điều trị, ở cả 2 nhóm, hiệu quả điều trị tốt và khá ở các thể RLLPM theo De Gennes khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05, với những bệnh nhân thuộc nhóm tăng lipid hỗn hợp, nhóm viên nang cứng HSN HV cho hiệu quả điều trị tốt và khá lên tới 83,3%; và nhóm sử dụng Atorvastatin cho tỷ lệ tốt và khá là 90,9%. Tuy nhiên, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với cả 3 loại (p > 0,05).

Chương 4
BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm về tuổi

Theo số liệu bảng 3.1 toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là trên 40 tuổi trong đó hầu hết bệnh nhân ở độ tuổi 50-69 chiếm 85%. Cụ thể ở NNC có 86,7% BN ở độ tuổi 50- 69, trong khi ở NĐC tỷ lệ này là 83,3%. Kiểm định thống kê cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ các nhóm tuổi giữa hai nhóm NC và ĐC (p>0,05). Kết quả của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Vũ Việt Hằng (2006) [41].

Theo YHHĐ, khi ngoài 40 tuổi, nữ giới bước vào giai đoạn tiền mãn kinh, nam giới cũng có nhiều thay đổi trong chu kì sinh học, làm cho sức đề kháng của cơ thể yếu đi dẫn đến giảm hoạt động, chức năng chuyển hóa của các cơ quan trong cơ thể giảm sút, sức đề kháng suy giảm dẫn tới sự phát sinh của nhiều bệnh tật ảnh hưởng bởi quá trình lão hóa.

Theo lý luận của YHCT, phụ nữ 7 tuổi thiên quý đến, 49 tuổi thiên quý kiệt, công năng của các tạng phủ bắt đầu suy giảm, đặc biệt là tạng tỳ (chủ vận hóa) làm công năng vận hóa thủy thấp dễ bị đình trệ từ đó gây chứng đàm thấp. Nam giới 8 tuổi thận khí sung túc, lông tóc dài ra, răng thay; 49 tuổi dương khí ở phần trên suy kiệt, sắc mặt khô ráo tiều tụy, tóc điểm bạc; 64 tuổi răng rụng dần, tóc cũng rụng thưa. Như vậy con người bắt đầu độ tuổi trung niên ở cả hai giới công năng tạng phủ đều có sự suy giảm, sự vận hóa của tỳ vị cũng kém đi. Lúc này cơ thể chuyển từ thịnh sang suy, công năng tạng phủ bị suy giảm, khí hư huyết ứ. Điều đó chứng minh mối liên quan mật thiết giữa độ tuổi của người bệnh với chứng đàm thấp của YHCT cũng như hội chứng RLLPM của YHHĐ [3],[7],[29].

4.1.2. Đặc điểm về giới

YHCT không chỉ ra mối liên quan giữa giới nam và nữ với chứng đàm thấp. YHCT cũng không đề cập đến sự ảnh hưởng của giới tính tới vấn đề RLLPM ở người bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả biểu đồ 3.1 cho thấy, ở nhóm NC bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 33,3%, bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ 66,7%. Ở nhóm ĐC bệnh nhân nam cũng chiếm tỷ lệ 40%, bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ 60%. So sánh thấy không có sự khác biệt về giới giữa 2 nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu (p>0,05).

Kết quả này tương đồng với kết quả của Trần Thị Hồng Ngãi [20]: tỷ lệ Nam/Nữ là 36%/64%, Nguyễn Văn Khiêm [17]: nam chiếm tỷ lệ 26,67%, bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ 73,33%, Tạ Thu Thủy [38]: nam/nữ là 28,3/71,7%.

Đặc điểm về giới của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi khác biệt với nghiên cứu của Đỗ Quốc Hương: 72,2% nam và 27,8% nữ [42], Tăng Thị Bích Thủy nam chiếm 83,3% và bệnh nhân nữ là 16,7%[40].

4.1.3. Đặc điểm về chỉ số BMI của bệnh nhân trước nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.2 cho thấy đa số bệnh nhân trong cả 2 NNC và NĐC có BMI nằm trong ngưỡng bình thường (NNC: 76,7%, NĐC 70%), tỷ lệ bệnh nhân thừa cân là 13,3% 024 NNC và 26,67% ở NĐC) và bệnh nhân trong ngưỡng gầy ở NNC là 10%, NĐC là 3,3%. Kiểm định thống kê cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ BMI giữa 2 nhóm.

Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số BMI ngưỡng bình thường trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của Tạ Thu Thủy (2016) khi đánh giá tác dụng cao lỏng Đại An trong điều trị RLLPM: số bệnh nhân có chỉ số BMI bình thường chiếm tỷ lệ là 52,5% và nghiên cứu của Đỗ Quốc Hương năm 2015 khi nghiên cứu tác dụng của viên Lipidan điều trị RLLP có số bệnh nhân với BMI bình thường là 47,8% [42].

Sự phát triển của nền kinh tế, thu nhập cá nhân ngày một tăng cao đã ảnh hưởng trực tiếp đến các nhu cầu sinh hoạt, trong đó có nhu cầu ăn uống. Khẩu phần ăn tăng làm cho lượng calo đưa vào cơ thể nhiều hơn mức tiêu thụ vì thế đã gây nên tình trạng thừa cân. Ngoài ra, thành phần bữa ăn không cân đối với nhiều thực phẩm có lượng acid béo bão hòa cao, nhiều chất đường, ít chất xơ càng làm gia tăng tình trạng thừa cân. Tăng cân được xem như là vấn đề chung về sức khỏe vì nó là nguy cơ dẫn đến nhiều tình trạng bệnh lý nguy hiểm như tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, đái tháo đường và hậu quả dẫn tới vữa xơ động mạch. Nhiều nghiên cứu trong nước và trên thế giới đã chứng minh, thừa cân, béo phì thường đi đôi với hội chứng rối loạn lipid máu và dễ bị vữa xơ động mạch [6],[52]

Song song với sự phát triển kinh tế thì con người cũng quan tâm hơn tới tình trạng sức khỏe của mình. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân phần lớn có chỉ số BMI ở ngưỡng bình thường có thể là do chúng tôi lựa chọn bệnh nhân sống ở nơi có nền kinh tế, y tế phát triển, người dân được tiếp cận với các phương pháp phòng tránh bệnh tật và các yếu tố nguy cơ dẫn đến tình trạng rối loạn lipid máu nên đã có những phương pháp chủ động phòng ngừa.

4.1.4. Chỉ số sinh hóa của bệnh nhân trước nghiên cứu

4.1.4.1. Chỉ số lipid máu của bệnh nhân trước điều trị

Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân đều đã được chẩn đoán rối loạn lipid với các chỉ số TC, TG, HDL-C, LDL-C đều nằm trong ngưỡng cao của chẩn đoán. Trong đó, TC trung bình của nhóm sử dụng viên nang cứng HSN HV là 5,497 ± 1,31 mmol/l, TG trung bình là 2,89 ± 1,45 mmol/l (bảng 3.2). Kết quả tương đương với nghiên cứu nghiên cứu của Đậu Xuân Cảnh (2020) [8], cholesterol trung bình của nhóm sử dụng viên nang HSN HV là 5,89 ± 0,97 mmo/l, triglycerid trung bình là 2,96 ± 1,34.

Một số nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra rằng, TC máu cao là một trong các nguyên nhân dẫn đến tình trạng xơ vữa động mạnh và bệnh mạch vành… Theo nghiên cứu LRC (Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial (1984) trên 3806 nam giới theo dõi trong 7 – 10 năm đã cho thấy: Nếu giảm được 1% Cholesterol thì giảm được 2% nguy cơ bệnh mạnh vành; nếu giảm được 20,0% cholesterol thì giảm được 40,0%; và với cholesterol > 1,8g/l thì cứ tăng 0,1g/l thì sẽ tăng 5% tử vong chung và 9% nguy cơ tử vong do tim mạch. Nghiên cứu của Kannel và cộng sự chỉ ra rằng: khi TC tăng trên 2,5g/l thì nguy cơ BMV tăng lên 2,25 - 3,25 lần; khi TC tăng từ 5,2 – 6,5 mmol/l thì tử vong do BMV tăng gấp đôi; TC từ 6,5 – 7,8 mmol/l thì tử vong do BMV tăng lên gấp bốn lần [46].

4.1.4.2. Phân loại RLLPM theo De Gennes

Có nhiều phương pháp phân loại RLLP máu, tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chọn phân loại theo phương pháp của De Gennes bởi đây là cách phân loại đơn giản, dễ dàng cho điều trị hơn, cách phân loại này dựa trên 2 thông số chính là CT và TG.

Kết quả nghiên cứu bảng 3.3 số bệnh nhân tăng lipid hỗn hợp chiếm tỷ lệ cao nhất với 56,7%, tiếp đến là tỷ lệ tăng TG đơn thuần với 23,3%. Kết quả này tương đương với Tạ Thu Thủy (2016) [38] với 29,2% bệnh nhân tăng TG đơn thuần và 45% bệnh nhân tăng lipid máu hỗn hợp. Nhưng lại có tỷ lệ bệnh nhân tăng lipid hỗn hợp cao hơn so với nghiên cứu của Trần Thị Hồng Ngãi (2019) [20], số bệnh nhân tăng TG đơn thuần chiếm tỷ lệ cao nhất với 49,3%, tiếp đến là tỷ lệ tăng lipid máu hỗn hợp với 34,7% và tăng TC đơn thuần là 16% [20].

4.1.4.3. Các chỉ số sinh hóa khác

Các chỉ số cận lâm sàng Glucose, chỉ số về chức năng gan, thận, công thức máu trước điều trị đều ở mức bình thường và không có ý nghĩa thông kê

giữa 2 nhóm (bảng 3.4, bảng 3.5). Điều đó nói lên chức năng giải độc, thải trừ và quá trình cung cấp năng lượng của cơ thể được ổn định, không ảnh hưởng đến quá trình sử dụng thuốc.

4.1.5. Phân thể bệnh RLLP máu theo YHCT

Kết quả nghiên cứu bảng 3.6 cho thấy số bệnh nhân RLLPM thể đàm trọc trở trệ chiếm tỷ lệ cao nhất (40%), tiếp đến là thể can thận âm hư (23,3%), thể tỳ thận dương hư (18,4%).

Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Tạ Thị Thủy [38], Trần Thị Hồng Ngãi [20] cho thấy thể đàm trọc ứ trệ có tỷ lệ phần trăm RLLPM lớn nhất.

Thể Đàm trọc trở trệ chiếm tỷ lệ phần trăm lớn hơn ở các bệnh nhân RLLPM vì đàm trọc là sản phẩm bệnh lý chủ yếu của chứng RLLPM, 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 thuỷ cốc này mà gây ra sự mất cân bằng trong tỷ lệ bình thường của dinh huyết, dẫn đến hiện tượng Đàm trọc ứ trệ [3].

Thể can thận âm hư và thể tỳ thận dương hư có tỷ lệ gần ngang nhau, có thể do chứng đàm thấp (RLLPM) phát sinh từ mối quan hệ khăng khít của thận âm, thận dương, can và tỳ dương trong quá trình sinh bệnh. Thận là gốc của sự tàng bế, là nơi tích luỹ của tinh (tinh tiên thiên và tinh hậu thiên). Nếu bẩm tố tiên thiên hư kém, hậu thiên không được dinh dưỡng đầy đủ hoặc bệnh lâu ngày và người cao tuổi thiên quý đã suy kiệt có thể gây nên thân tinh hư tổn, thận dương suy yếu, thận âm hư không nuôi dưỡng được can huyết hoặc can huyết hư không dưỡng được thận âm đều dẫn đến Can thận âm hư. Sách cổ viết: “Thận là gốc của đàm, thận dương suy không ôn ấm được tỳ thổ, thuỷ thấp và tân dịch không hoá khí được tràn lên thành đàm. Thận âm suy tổn, hư

hoả ở hạ tiêu chưng bốc hun nấu tân dịch cũng tạo thành đàm". Can cũng có thể sinh các chứng uất đàm, khí đàm, phong đàm... mà cổ nhân đã nói không loại nào mà không quan hệ tới can [7],[16].

4.2. Bàn luận về kết quả điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu của viên nang cứng HSN HV trên các chỉ tiêu lâm sàng

4.2.1. Ảnh hưởng của thuốc đến sự thay đổi các chứng trạng YHCT ở các thể bệnh YHCT

Kết quả nghiên cứu bảng 3.7, 3.8, 3.9 cho thấy, sau 30 ngày điều trị, các chứng trạng ở tất cả các thể bệnh: đàm trọc trung trở, can thận âm hư, tỳ thận dương hư đều giảm so với trước điều trị.

Bảng 3.7 cho thấy, thể đàm trọc trung trở sau 30 ngày điều trị NNC: 94,1% bệnh nhân không còn cơ thể nặng nề, 85,7% không còn nặng đầu, 85,7% không còn tê chân tay, 100% bệnh nhân ăn uống tốt hơn; NĐC: tỷ lệ này lần lượt là: 73,3%; 66,7%; 66,7%; 77,8%, các triệu chứng về mạch, lưỡi của cả 2 nhóm đều giảm so với trước điều trị.

Theo kết quả bảng 3.8, trước điều trị các chứng trạng chóng mặt, ù tai, mệt mỏi nhiều, bụng trướng ăn kém chiếm tỷ lệ cao thì sau điều trị 30 ngày, tỷ lệ các chứng trạng này giảm rõ rệt, NNC: 77,5% bệnh nhân hết chóng mặt, 75% bệnh nhân không còn ù tai, 77,5% hết ngũ tâm phiền nhiệt, 100% hết miệng khô khát, 50% bệnh nhân chất lưỡi bình thường. NĐC: 50% bệnh nhân hết chóng mặt, 66,7% hết ù tai, 66,7% bệnh nhân không còn ngũ tâm phiền nhiệt, 50% bệnh nhân còn khô khát miệng, 50% lưỡi đỏ ít rêu. Như vậy viên nang cứng HSN HV và Atorvastatin đều có tác dụng cải thiện chứng trạng thể can thận âm hư.

Các chứng trạng của bệnh nhân thể tỳ thận dương hư sau 30 ngày điều trị cũng giảm rõ rêt so với trước điều trị (bảng 3.9)

Như vậy, Viên nang cứng HSN HV cho hiệu quả cải thiện các chứng trạng lâm sàng ở các thể bệnh: đàm trọc trở trệ, can thận âm hư, tỳ thận dương hư.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả của một số nghiên cứu như: cao lỏng Đại An của Tạ Thu Thủy (2016) [38], với cốm tan "Tiêu phì linh" của Hà Thị Thanh Hương và có hiệu quả làm giảm các triệu chứng hoa mắt, chóng mặt, đau đầu cao hơn so với viên "Hạ mỡ" của Nguyễn Thùy Hương [39], Trần Thị Hồng Ngãi [20]: cao lỏng HSN HV có tác dụng làm giảm các triệu chứng của các thể bệnh đàm trọc trở trệ, can thận âm hư, tỳ thận dương hư.

Theo YHCT, rối loạn chuyển hóa lipid nguyên nhân do đàm ẩm. Đàm sinh hóa ra là do tỳ, căn bản của đàm là từ thận. Hễ có chứng đàm, không ở tạng nọ thì ở tạng kia. Đàm tùy theo vị trí cảm vào mà thành bệnh. Nói đơn giản là do công năng của các tạng phủ trong cơ thể bị rối loạn, tân dịch không phân bố, không vận hành được sẽ ngưng tụ tạo thành thấp, thấp hóa thành đàm ẩm.

Cao lỏng HSN HV được tạo thành từ bài thuốc nghiệm phương gồm 6 vị thuốc Nam có tác dụng trừ thấp, hành khí, hóa đàm: Củ móp, Lá sen, Vỏ quýt, Táo mèo, Ngũ vị tử, Cam thảo đất. Trong đó, Củ móp có tác dụng trừ thấp tiêu đàm phối hợp lá sen tăng tác dụng trừ thấp lợi niệu, vỏ quýt có tác dụng hành khí trừ thấp hóa đàm. Các vị thuốc này phối ngũ với nhau tăng tác dụng trừ đàm hóa thấp nên loại trừ được nguyên nhân gây bệnh. Do căn bản của đàm là từ thận, nên phối ngũ vị tử có tác dụng bổ nguyên khí bất túc, thu liễm và cố sáp. Cam thảo nam vị ngọt đi vào tỳ, tính hơi đắng giúp hóa thấp. Toàn phương có tác dụng hành khí, trừ thấp, hóa đàm. Do đó, viên nang cứng HSN HV có tác dụng điều trị hiệu quả các chứng trạng trong bệnh RLLP máu.

4.2.2. Ảnh hưởng của thuốc đến chỉ số BMI

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân trước điều trị có chỉ số BMI ở giới hạn bình thường chiếm tỷ lệ cao (biểu đồ 3.3). Sau điều trị chỉ số BMI của các bệnh nhân ở cả 2 nhóm thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Như vậy, viên nang cứng HSN HV có tác dụng cải thiện các triệu chứng của bệnh mà không ảnh hưởng đến toàn trạng của bệnh nhân. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Tạ Thu Thủy (2016) [38].

4.2.3. Ảnh hưởng của thuốc đến huyết áp của bệnh nhân nghiên cứu

Kết quả bảng 3.10 cho thấy: chỉ số huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương sau 30 ngày điều trị dùng viên nang cứng HSN HV không làm ảnh hưởng đến chỉ số huyết áp với p> 0,05. Kết quả này tương đồng với kết quả của Đỗ Quốc Hương khi nghiên cứu tác dụng của viên nang Lipidan [42]: chỉ số huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương, sau 42 ngày điều trị dùng viên nang Lipidan không làm ảnh hưởng đến chỉ số huyết áp (p> 0,05).

4.2.4. Mối liên quan giữa tăng huyết áp và hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu

Huyết áp và RLLLM những nguyên nhân gây quá trình đột quỵ và hai yếu tố đó có mối quan hệ mật thiết. Khi tăng huyết áp và RLLPM cùng xảy trên một bệnh nhân sẽ làm tăng đáng kể các biến cố tim mạch gây ảnh hưởng rất lớn tới sức khỏe bệnh nhân. Mục tiêu giảm hai chỉ số trên là một trong những mục tiêu để là giảm nguy cơ đột quỵ.

Sau 30 ngày điều trị, nhóm bệnh nhân tăng huyết áp uống Atorvastatin có hiệu quả tốt và khá chiếm tỷ lệ 100%, nhóm sử dụng viên nang cứng HSN HV cho hiệu quả tốt và khá là 60% (bảng 3.11). Tuy nhiên, NĐC trong nghiên cứu của chúng tôi có 3 bệnh nhân tăng huyết áp, NNC có 5 bệnh nhân tăng huyết áp, nên khó so sánh hiệu quả của HSN HV và Atorvastatin. Do

vậy, nhóm nghiên cứu đề xuất nên nghiên cứu trên số bệnh nhân tăng huyết áp nhiều hơn để có kết quả chính xác hơn.

Ở nhóm không tăng huyết sau 30 ngày điều trị, hiệu quả điều trị tốt và khá ở nhóm bệnh nhân sử dụng Atorvastatin chiếm tỷ lệ 81,5%, tỷ lệ này ở nhóm viên nang cứng HSN HV chiếm 76%. Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm với $p > 0,05$. Như vậy, tác dụng của HSN HV và Atorvastatin là tương tự nhau trên nhóm bệnh nhân không tăng huyết áp.

Bên cạnh tác dụng của thuốc, nghiên cứu của chúng tôi cũng chưa ghi nhận tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị, điều này chứng tỏ thuốc an toàn trên lâm sàng.

4.3. Bàn luận về kết quả điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu của viên nang cứng HSN HV trên các chỉ tiêu cận lâm sàng

4.3.1.1. Sự thay đổi Cholesterol

Rối loạn lipid máu được coi là một nguy cơ quan trọng cho sự hình thành, phát triển của bệnh vữa xơ động mạch. Vữa xơ động mạch đã gây ra nhiều biến chứng nghiêm trọng đe dọa đến tính mạng con người như: bệnh mạch vành, nhồi máu cơ tim, xuất huyết não... [3],[6],[8]. Qua những nghiên cứu về dịch tễ học và lâm sàng cho thấy cholesterol máu cao là nguyên nhân chính gây ra các bệnh này; việc làm giảm cholesterol máu có tác dụng làm giảm tỉ lệ mắc và tử vong của bệnh [16]. Kết quả của nhiều nghiên cứu cũng cho thấy, nồng độ cholesterol máu càng cao thì nguy cơ mắc bệnh mạch vành càng lớn [15].

Một số nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra rằng, TC máu cao là một trong các nguyên nhân dẫn đến tình trạng xơ vữa động mạnh và bệnh mạch vành. Vì thế, giảm được nồng độ TC máu là giảm nguy cơ dẫn tới các bệnh nêu trên. Theo nghiên cứu LRC (Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial, 1984) trên 3806 nam giới theo dõi trong 7 – 10 năm đã cho

thấy: Nếu giảm được 1% Cholesterol thì giảm được 2% nguy cơ bệnh mạnh vành; nếu giảm được 20,0% cholesterol thì giảm được 40,0%; và với cholesterol > 1,8g/l thì cứ tăng 0,1g/l thì sẽ tăng 5% tử vong chung và 9% nguy cơ tử vong do tim mạch. Nghiên cứu của Kannel và cộng sự chỉ ra rằng: khi TC tăng trên 2,5g/l thì nguy cơ BMV tăng lên 2,25 - 3,25 lần; khi TC tăng từ 5,2 – 6,5 mmol/l thì tử vong do BMV tăng gấp đôi; TC từ 6,5 – 7,8 mmol/l thì tử vong do BMV tăng lên gấp bốn lần [48],[46].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sau 30 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ TC cao ở ca hai nhóm đều giảm rõ rệt so với trước điều trị. Trong đó, tỷ lệ bệnh nhân giảm TC ở NĐC là 62,5% và 75% ở nhóm NNC. Tỷ lệ bệnh nhân giảm TG ở NNC chiếm 44,4% (bảng 3.12). Tác dụng của viên nang cứng HSN HV và Atorvastatin là tương đương nhau.

Kết quả này có khác biệt với một số nghiên cứu:

Nguyễn Vĩnh Thanh (2016): Làm giảm 18,4% sau 30 ngày điều trị [36].

Lê Thị En (2010): Làm giảm TC toàn phần được 9,95% sau 30 ngày điều trị [32].

Nguyễn Thùy Hương (2001): Làm giảm TC toàn phần 13% sau điều trị [39].

Phan Việt Hà: Làm giảm TC được 13,54% sau 40 ngày điều trị [25].

4.3.1.2. Sự thay đổi HDL-C, LDL-C toàn phần của bệnh nhân sau điều trị

HDL- C là thành phần dễ dàng đưa cholesterol ra khỏi thành mạch bởi HDL-C có tác dụng vận chuyển cholesterol từ tế bào ngoại biên trở về gan và tại đây cholesrol được thoái hoá và đào thải theo đường mật. Bởi vậy, HDL-C còn được coi là yếu tố bảo vệ chống vữa xơ động mạch. Nồng độ HDL- C trong máu tỷ lệ nghịch với nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Nồng độ HDL thấp là một yếu tố tiên đoán của bệnh động mạch vành ở những quần thể có mức cholesterol máu trung bình [50]. Nghiên cứu HHS (Helsinhshi Heart Study,

1987) trên 4081 người thấy cứ làm tăng 0,01g/l HDL- C thì giảm được 2- 4% nguy cơ bệnh mạch vành [21].

Sau 30 ngày điều trị, nồng độ HDL-C ở nhóm uống Atorvastatin viên nang cứng HSN HV có xu hướng giảm so với trước điều trị. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Tác dụng của HSN HV tương tự như tác dụng của Atorvastatin.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không tương đồng với nghiên cứu Tạ Thu Thủy (2016): tăng 6,5% HDL-C sau 30 ngày điều trị [38].

Rối loạn lipid máu có thể biểu hiện nhiều dạng, trong đó tăng choleserol toàn phần và tăng LDL-C được quan tâm nhiều nhất do có nhiều bằng chứng cho thấy giảm choleserol toàn phần. Vì vậy, choleserol toàn phần và LDL-C là mục tiêu điều trị chính. Theo khuyến cáo của NCEP ATPIII, hạ LDL được coi là mục tiêu chính và non-HDL là mục tiêu thứ hai trong quản lý bệnh nhân rối loạn lipid máu [49]. Hướng dẫn của Hội xơ vữa động mạch Châu Âu (EAS) 2011 đã đưa ra các mức can thiệp lipid máu dựa vào nguy cơ bệnh tim mạch và lượng LDL-C máu [48].

Nồng độ LDL-C ở cả 2 nhóm đều có xu hướng giảm. Trong đó, nhóm uống Atorvastatin giảm xuống còn 24,8%, nhóm uống viên nang cứng HSN giảm còn 11,4%. Tác dụng của NNC tốt hơn NĐC (p<0,05)

Nghiên cứu của chúng tôi cao hơn với nghiên cứu của tác giả Vũ Việt Hằng [41] giảm 10,49% LDL-C và Lê Thị En (2010) giảm 11,49% LDL-C sau khi điều trị [32].

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

Máu là một thành phần rất quan trọng của cơ thể, các thành phần của máu liên quan mật thiết đến chức năng và hoạt động của các cơ quan, bộ phận trong cơ thể. Khi có tình trạng bệnh lý xảy ra, có sự ảnh hưởng qua lại lẫn nhau giữa máu và các cơ quan khác trong cơ thể, nhưng đồng thời nó cũng

phản ánh tình trạng riêng của máu và cơ quan tạo máu [2],[50]. Nếu thuốc ảnh hưởng đến máu và cơ quan tạo máu, thì sẽ kéo theo các thành phần của máu bị thay đổi [6],[49]. Các chỉ số xét nghiệm tế bào máu ngoại vi có giá trị lớn trong việc đánh giá chức năng tạo máu. Vì vậy, các xét nghiệm về số lượng hồng cầu, lượng huyết sắc tố, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu được tiến hành để đánh giá sự thay đổi và khả năng ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu của thuốc

Chúng tôi đã tiến hành làm các xét nghiệm đánh giá chức năng như công thức máu để đánh giá tác dụng không mong muốn của cao lỏng HSN HV trên cận lâm sàng. Sau 30 ngày dùng cao lỏng HSN HV, chúng tôi nhận thấy không có sự thay đổi nhiều về các chỉ số trên, các chỉ số đều nằm trong giới hạn bình thường và sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ đối với tất cả các chỉ số.

Như chúng ta đã, biết tất cả các loại thuốc khi vào trong cơ thể đều được chuyển hóa qua gan và thận. Gan là một cơ quan quan trọng bởi nó đảm nhận nhiều chức năng như: chuyển hoá, bài tiết, khử độc.... Các thương tổn ở gan dẫn đến sự phân giải, hoại tử tế bào gan làm giải phóng các enzym. Do vậy, đo hoạt độ các enzym trong huyết tương được sử dụng để đánh giá sự tổn hại của tế bào gan và để chẩn đoán phân biệt bệnh của tế bào gan với bệnh tắc mật. Các enzym phổ biến thường được định lượng trong các tổn thương tế bào gan như: alanin aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST), alkalin phosphatase (ALP)…. Amino transaferase gồm AST, ALT là 2 enzym được sử dụng rộng rãi để đánh giá sự tổn thương của tế bào gan. Khi các tế bào gan bị tổn thương thì các enzym này tăng lên đáng kể. Vì vậy, đó chính là xét nghiệm thường dùng trên thực tế để khảo sát sự tổn thương tế bào gan. Kết quả bảng 3.15 cho thấy, sau 30 ngày điều trị, viên nang cứng HSN không làm thay đổi chức năng gan thận.

Điều đó chứng tỏ viên nang cứng HSN HV không có ảnh hưởng tới cơ quan tạo máu và không gây độc với gan, thận.

4.5. Hiệu quả điều trị

4.5.1. Hiệu quả của điều trị rối loạn lipit máu theo YHHĐ

Theo kết quả nghiên cứu biểu đồ 3.4, sau 30 ngày điều trị viên nang cứng HSN HV, dựa theo tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả của YHHĐ, chúng tôi nhận thấy có 13 bệnh nhân đạt kết quả tốt chiếm tỷ lệ 43,4% và 9 bệnh nhân đạt kết quả khá, chiếm 30%, 8 bệnh nhân không hiệu quả là 26,7%.

Như vậy, sau 30 ngày, viên nang cứng HSN HV cho 73,3% bệnh nhân đạt kết quả điều trị tốt và khá, Atorvastatin cho 83,3% bệnh nhân đạt kết quả tốt và khá. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p >0,05.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Đỗ Quốc Hương (2015), tổng số bệnh nhân đạt hiệu quả tốt và khá là 96,7% [42]. Tăng Thị Bích Thủy (2007) với 93,3% bệnh nhân điều trị có hiệu quả [40] và nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Bạch Yến với 96,8% bệnh nhân đạt hiệu quả tốt và khá khi dùng nấm Hồng chi liều 4g/24h và 97% bệnh nhân dùng nấm Hồng chi liều 15g/24h [19].

4.5.2. Hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu theo De Gennes

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.16 cho thấy: số bệnh nhân tăng lipid hỗn hợp chiếm tỷ lệ cao nhất với 56,7%, tiếp đến là tỷ lệ tăng TG đơn thuần với 23,3%. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả cao hơn nghiên cứu của Trần Thị Hồng Ngãi (2019) [20], số bệnh nhân tăng TG đơn thuần chiếm tỷ lệ cao nhất với 49,3%, tiếp đến là tỷ lệ tăng lipid máu hỗn hợp với 34,7% và tăng TC đơn thuần là 16% và nghiên cứu của Tạ Thu Thủy (2016) [38] với 29,2% bệnh nhân tăng TG đơn thuần và 45% bệnh nhân tăng lipid máu hỗn hợp.

Sau 30 ngày điều trị, hiệu quả điều trị bệnh nhân có tăng TC đơn thuần ở NĐC và NNC đạt hiệu quả tốt và khá lần lượt là 62,5% và 75 %; Nhóm bệnh nhân tăng lipid hốn hợp có hiệu quả điều trị tốt và ở NĐC và NNC lần lượt là 90,9% và 83,3%. Tác dụng của viên nang HSN HV và tác dụng của Atorvastatin là tương tự nhau. Mặt khác, ở nhóm NNC có bệnh nhân tăng TG đơn thuần đạt hiệu quả điều trị tốt và khá là 64,3%. Như vậy, viên nang HSN HV có tác dụng điều trị rối loạn chuyển hóa lipid ở cả 3 dạng trên.

Kết quả của chúng tôi tương đồng kết quả của Trần Thị Hồng Ngãi: sau 30 ngày điều trị, kết quả điều trị tốt và khá đạt 84%, viên nang HSN HV có tác dụng giảm cả TC, TG [20], Tạ Thu Thủy: hiệu quả điều trị tốt và khá chiếm 71,7% [38].

KẾT LUẬN

1. Kết luận về kết quả điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu của viên nang cứng HSN HV trên các chỉ tiêu lâm sàng

- Viên nang cứng HSN HV có tác dụng cải thiện tốt các chứng trạng ở cả 4 thể bệnh YHCT: đàm trọc ứ trệ, can thận âm hư, tỳ thận dương hư.

- Viên nang cứng HSN HV không làm ảnh hưởng đến chỉ số BMI của bệnh nhân nghiên cứu, chỉ số huyết áp trước và sau điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05)

- Sau 30 ngày, 73,3% bệnh nhân đạt kết quả điều trị tốt và khá.

2. Kết luận về kết quả điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu của viên nang cứng HSN HV trên các chỉ tiêu cận lâm sàng

- Sau 30 ngày điều trị:

+ Nồng độ TC giảm 75% so với trước điều trị (p < 0,05)

+ Nồng độ HDL-C giảm từ 1,37 ± 0,26 xuống còn 1,29 ± 0,21 (p>0,05)

+ Nồng độ LDL-C giảm từ 2,71 ± 0,9 xuống còn 2,4 ± 0,75 (p < 0,05)

Tác dụng của viên nang cứng HSN HV và Atorvastatin là tương tự nhau.

- Viên nang cứng HSN HV không làm ảnh hưởng đến công thức máu, chức năng gan thận của bệnh nhân nghiên cứu.

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu trên, nhóm nghiên cứu đề xuất:

- Nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm

- Đưa viên nang cứng HSN HV ứng dụng vào điều trị cho bệnh nhân trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. **Trần Quốc Bảo** (2010). *Lý luận cơ bản Y học cổ truyền*, Học viện Quân y (Sách dùng cho sau đại học), Nhà xuất bản Y học, tr 45 – 89.
2. **Bộ môn hóa sinh Trường Đại học Y Hà Nội** (2001), *Chuyển hóa lipid*, Hóa sinh, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 318 – 376.
3. **Bộ môn Nội, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam** (2008). *Rối loạn chuyển hóa lipid máu*, Bài giảng sau Đại học, tr 20-25.
4. **Bộ môn Y học cổ truyền, Trường Đại học Y khoa Hà Nội** (2002), *Bài giảng Y học cổ truyền*, tập II, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 34 – 67.
5. **Bộ Y tế** (2009). *Lão khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Giáo Dục Việt Nam, tr 98 – 116.
6. **Bộ y tế** (2015), Bệnh béo phì, *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết chuyển hóa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 247 – 254.
7. **Hoàng Bảo Châu, Trần Thúy, Phạm Duy Nhạc** (2005). *Đàm ẩm*, Bài giảng Y học cổ truyền, Tập 1, Nhà xuất bản Y học, tr 330- 335.
8. **Đậu Xuân Cảnh và cộng sự** (2020), *Đánh giá tác dụng của cao lỏng HSN và viên nang cứng HSN trên lâm sàng giai đoạn 2 thời điểm* $D_{30.}$ Bài luận cấp bộ. Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
9. **Trần Hữu Dàng, Nguyễn Hải Thuỷ** (2008). *Giáo trình sau đại học chuyên ngành nội tiết và chuyển hoá*. Nhà xuất bản Đại học Huế, tr 246-303
10. **Nguyễn Huy Dung** (2005). *Rối loạn lipid máu – 22 bài giảng chọn lọc nội khoa tim mạch*, Nhà xuất bản Y học, tr 104-114.
11. **Phạm Tử Dương** (2002), Rối loạn lipid máu và bệnh vữa xơ động mạch, *Bài giảng sau đại học Cục quân Y*, Hà Nội, tr 11-18.

12. **Cao Thị Thúy Hà, Nguyễn Thị Bay** (2014). Tác dụng hạ lipid máu của viên nang cứng Bổ khí hoạt huyết trên bệnh nhân rối loạn lipid máu, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 1(18), tr 53 – 61.
13. **Tô Đăng Hải chủ biên** (2004). *Cây và động vật làm thuốc ở Việt Nam,* Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật, quyển I tr. 334-336, quyển II tr. 416-423 555-558, 617-618, 721-726, 785-787, 617 - 618
14. **Học viện Quân y, Bộ môn khoa Y học cổ truyền** (2006), Mỡ máu tăng cao – Rối loạn lipid máu, *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền giáo trình giảng dạy sau đại học*, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, tr 115-121
15. **Hội Tim mạch học Việt Nam** (2008). *Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu, Khuyến cáo 2008 về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa*. Nhà xuất bản Y học, Thành phố Hồ Chí Minh, tr 478 – 496.
16. **Nguyễn Nhược Kim** (1996). Đàm và phương pháp điều trị đàm qua các bài thuốc cổ phương, *Tạp chí Y học cổ truyền*, 11, tr 7 – 8.
17. **Nguyễn Văn Khiêm** (2016), *Đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn chuyển hóa lipid của cao lỏng HSN trên lâm sàng*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
18. **Trần Văn Kỳ** (1992). *Những điểm mới trong điều trị nội khoa Đông Tây y kết hợp tại Trung Quốc*, Viện y học cổ truyền thành phố Hồ Chí Minh, tr 6 – 10, 21 – 30.
19. **Phạm Thị Bạch Yến** (2009), *Đánh giá tính an toàn và hiệu quả điều trị chứng rối loạn Lipid máu của Nấm Hồng chi Đà Lạt*, Luận án tiến sỹ Y học, Hà Nội, Đại học Y Hà Nội.
20. **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, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.

21. **Phạm Tử Dương** (2007), *Các thuốc điều trị hội chứng rối loạn lipid máu*, Thuốc tim mạch, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, 647 - 688
22. **Nguyễn Thị Hồng Minh** (2016). *Nghiên cứu tác dụng hỗ trợ điều trị rối loạn lipid máu của trà hòa tan Vương Linh*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
23. **Nguyễn Trung Xin** (2015), *Đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị của bài thuốc "Trạch tả thang" trên bệnh nhân rối loạn lipid máu*, Luận văn bác sĩ nội trú, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
24. **Đặng Vạn Phước chủ biên** (2016). *Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu 2015*, Hội tim mạch Quốc gia Việt Nam, tr 7.
25. **Phan Việt Hà** (1998), *"So sánh tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của bài thuốc Giáng chỉ ẩm với Lipanthyl"*, Luận văn thạc sỹ Y học, Viện Y học cổ truyền Quân đội.
26. **Lê Thị Lan Phương, Nguyễn Phương Dung** (2012). Đánh giá tác dụng hạ Cholesterol huyết và tính an toàn của viên nang cứng Bổ khí hoạt huyết trên chuột nhắt, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 2(16), tr 333 – 337.
27. **Nguyễn Thế Thịnh** (1996). *Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc HSN trên bệnh nhân rối loạn lipid máu*, Đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở, Bệnh viện Y học cổ truyền Lâm Đồng.
28. **Trần Thúy, Trương Việt Bình, Đào Thanh Thủy** (1996). *Đàm ẩm*, Chuyên đề nội khoa YHCT, NXB Y học, tr 392-399
29. **Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác** (1997). *Đàm ẩm*, Hải Thượng Y tông tâm lĩnh tập 2, NXB Y học, tr 25
30. **Nguyễn Văn Tuấn** (2015), *Y học thực chứng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 349.
31. **Tạ Thành Văn** (2017). *Hóa sinh lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 234.

32. **Lê Thị En** (2010), *Đánh giá tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của bài thuốc TMP1*, Luận văn tốt nghiệp BSCKII, Trường Đại học Y Hà Nội.
33. **Trương Thị Mai Vân, Nguyễn Thanh Thủy, Đỗ Thị Phương** (2016). Hiệu quả của *viên hoàn Hamomax điều trị rối loạn lipid máu thể tỳ hư đàm thấp, Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 103(5), tr 1 – 8.
34. **Nguyễn Lân Việt (2015).** *Thực hành bệnh tim mạch.* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 368 – 379, 430 – 450
35. **Nguyễn Lân Việt** (2007), Rối loạn lipid máu, *Thực hành bệnh tim mạch*, tr 124-133.
36. **Nguyễn Vĩnh Thanh** (2016), *Đánh giá tác dụng của bài thuốc "Tiêu thực hành khí trừ thấp thang" điều trị hội chứng rối loạn lipid máu trên lâm sàng*, Luận văn Thạc sĩ, Học viện Y dợợc học cổ truyền Việt Nam.
37. **Phạm Thanh Tùng** (2013), *Đánh giá hiệu quả điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của viên giảo cổ lam*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam
38. **Tạ Thu Thủy** (2016), *Đánh giá tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của cao lỏng Đại An*, Luận văn Tiến sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.
39. **Nguyễn Thùy Hương** (2004), *Nghiên cứu tác dụng của viên nén "Hạ mỡ" trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu*, Luận văn chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội
40. **Tăng Thị Bích Thủy** (2008), *Nghiên cứu tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu nguyên phát thể tỳ hư đàm thấp của viên HTC1 tại bệnh viện YHCT Bộ Công An,* Đề tài cấp bộ bệnh viện YHCT, Bộ Công an

41. **Vũ Việt Hằng** (2014), *Nghiên cứu tác dụng của chế phẩm "Giáng chỉ tiêu khát linh" điều trị rối loạn lipid máu trên động vật đái tháo đường type II thực nghiệm*, Luận án tiến sĩ Trường Đại học Y Hà Nội.
42. **Đỗ Quốc Hương** (2016), *Nghiên cứu độc tính và hiệu quả của viên nang Lipidan trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu*. Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội

Tiếng Anh

43. **Yuanxiu Huang, Lin Gao, Xiaoping Xie** (2014). Epidemiology of dyslipidemia in Chinese adults: meta-analysis of prevalence, awareness, treatment, and control, *Popul Health Metr*, pp 12 – 28.
44. **Zhao Lan Liu, Jian Ping Liu, Anthony Lin Zhang et al** (2011). Chinese herbal medicines for hypercholesterolemia, *Cochrane Database Syst Rev*, Published online 2011 Jul 6, pp 34 - 68
45. **Duong Nguyen, Brian K, Margaret Carroll** (2015). Abnormal Cholesterol Among Children and Adolescents in the United States, 2011–2014, *NCHS Data Brief*, 228, pp 1 – 7.
46. **Hamid Najafipour, Mostafa Shokoohi, Gholamreza Yousefzadeh** (2016). Prevalence of dyslipidemia and its association with other coronary artery disease risk factors among urban population in Southeast of Iran: results of the Kerman coronary artery disease risk factors study (KERCADRS), *J Diabetes Metab Disord*, pp 15 – 49.
47. **Xunliang Tong, Qing Peng, Yuanyuan Liu et al** (2016). Treatment with the herbal medicine, naoxintong improves the protective effect of high-density lipoproteins on endothelial function in patients with type 2 diabetes, *Mol Med Rep*, 2007-2016, pp 1256 - 1260
48. **ESC/EAS Guidelines** (2011), "*ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias"*, European Heart Journal (32), pp. 1769-1818.

49. **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. 3143-3421.

50. **Mendoza C., K Heard, Rocky Mountain Poison, et al**. (2007), *Use of niacin in attempts to defeat urine drug testing--five states, JanuarySeptember 2006*, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 56(15), 365-366.

Tiếng Trung

51. **沈绍功, 王承德,** 闫希军(2001). *高脂血症和高脂蛋白血症，* **中医心病**诊断疗效标准**与用**药规范. **北京出版社**, 年 26-29.

Thẩm Thiệu Công, Vương Thừa Đức, Diêm Hy Quân (2001). *Chứng lipid máu cao và chứng Lipoprotein máu cao*, Tiêu chuẩn chẩn đoán, đánh giá hiệu quả và nguyên tắc dùng thuốc đối với bệnh tim mạch theo y học cổ truyền, Nhà xuất bản Bắc Kinh, tr 26 – 29.

52. **郑筱萸** (2002)。中药新药临床研究指导原则试行《中药新药治疗高脂血症的临床研究指导原则》，中国医药科技出版社, 年 85 – 89

Trịnh Tiểu Du (2002). Nguyên tắc hướng dẫn cho nghiên cứu lâm sàng về tăng lipid máu được điều trị bởi các loại thuốc mới của Trung Quốc, *Tạp chí khoa học và công nghệ y học Trung Quốc*, tr 85-89

53. **王建新** (2009). 黄精降糖降脂作用的实验研究。中国中医药远程教育, 2009 年 1 期: No 17 (69), 93-94

Vương Kiện Tân (2009). Nghiên cứu thực nghiệm tác dụng giáng đường giáng mỡ của Hoàng tinh. Viễn trình giáo dục Trung Y Dọợc Trung Quốc năm 2009 kỳ 1 số 17(69), 93-94.

54. **刘海军** (2012). 自拟降脂汤治疗高脂血症临床疗效观察。光明中医, 2012 年 2 月第 27 卷第 2 期: 261.

Lưu Hải Quân (2012). Quan sát hiệu quả lâm sàng của bài thuốc Giáng chỉ thang (Tự lập phương) trong điều trị chứng lipid máu cao. Trung y Quang Minh 2/2012 số 27 kỳ 2: 261.

55. **范雪梅**。降脂汤治疗原发性高脂血症 48 例疗效观察。中国实用医药 2011 年 9 月第 6 卷第 25 期: 134-135.

Phạm Tuyết Mai (2011). Quan sát 48 trường hợp tăng lipid máu nguyên phát được điều trị bằng bài thuốc Giáng chỉ thang. Y dược Trung y thực dụng tháng 9/2011, số 6 kỳ 25: 134-135.

56. **邝伟文,高艺青** (2010). 通脉降脂汤治疗颈动脉粥样硬化斑块的疗效观察。当代医学, 2010 年 9 月第 16 卷第 26 期总第 217 期：160.

Quảng Vĩ Văn, Cao Nghệ Thanh (2010). Quan sát hiệu quả của Thông mạch giáng chỉ thang trong điều trị mảng xơ vữa động mạch cảnh trong. Y học đương đại, 9/2010, quyển số 16, kỳ 26 số 217:160.

57. **梅仙月**(2011)。自拟降脂汤对高脂血症患者调脂治疗的临床观察。四 川 中 医， 2011 年第 29 卷第 3 期: 77.

Mai Tiên Nguyệt (2011). Quan sát lâm sàng tác dụng điều chỉnh lipid máu của bài thuốc Giáng chỉ thang (Tự lập phương) trên bệnh nhân tăng lipid máu. Trung y Tứ Xuyên, năm 2011, số 29, kỳ 3: 77

Phụ lục 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Khoa:……...

Số BA:……

Nhóm:.....

1. Họ và tên bệnh nhân :…….

2. Giới: Nam ☐ Nữ ☐ 3.Tuổi…..

4. Địa chỉ ……

5. Nghề nghiệp:……

6. Tiền sử bản thân :

a. Tăng HA
b. Đái tháo đường
c. Viêm Thận, suy Thận
d. Bệnh mạch vành
e. Tai biến mạch máu não
f. Các bệnh khác .....

7. Tiền sử bệnh tật gia đình:……

10. Thói quen:

a. Thể dục thể thao hằng ngày
b. Hút thuốc lá
c. Ăn rau, đậu, dầu thực vật
d. Ăn trứng, thịt, mỡ động vật
e. Ăn đường sữa, chất ngọt
f. Uống rượu bia
g. Khác.....

11. Ngày vào điều trị:……Ngày ra viện:……..

12. Chẩn đoán YHHĐ:……

13. Chẩn đoán YHCT:……..

14. Phương pháp điều trị:……

15.Bảng theo dõi dấu hiện sinh tồn

Triệu chứng	**D_0**	**D_{30}**	**Ghi chú**
Cân nặng (kg)			
Chiều cao (m)			
Vòng bụng (cm)			
Vòng mông (cm)			
Huyết áp tâm thu (mmHg)			
Huyết áp tâm trương (mmHg)			

16. Bảng theo dõi triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	**D_0**		**D_{30}**	
	Có	**Không**	**Có**	**Không**
Cơ thể nặng nề				
Đau đầu nặng				
Chân tay tê nặng				
Ăn kém				
Chất lưỡi bệu				
Rêu trơn nhớt				
Mạch huyền hoạt				
Chóng mặt				
Ù tai				
Ngũ tâm phiền nhiệt				
Miệng khô khát				
Đại tiện táo				
Chất lưỡi đỏ rêu ít.				
Mạch huyền tế				

Thân thể mỏi mệt				
Lưng mỏi gối mềm				
Bụng trướng ăn kém				
Tai ù, mắt hoa				
Kinh nguyệt không đều				
Tiểu ít phù thũng				
Rêu lưỡi trắng mỏng				
Mạch trầm tế				

17. Bảng theo dõi cận lâm sàng

Xét nghiệm	**D_0**	**D_{30}**	**Ghi chú**
Cholesterol (mmol/l)			
Triglycerid(mmol/l)			
HDL-C (mmol/l)			
LDL-C (mmol/l)			
Glucose (mmol/l)			
Ure (mmol/l)			
Creatinin (µmol/l)			
AST (U/L-37 ^{0}C)			
ALT (U/L-37 ^{0}C)			
Hồng cầu (T/L)			
Bạch cầu (G//L)			
Tiểu cầu (G/L)			
Hemoglobin (mmol/l)			
Huyết sắc tố (l/l)			

Hà Nội, ngày ….. tháng ……. năm……

Bác sĩ điều trị

Phụ lục 2

CAM KẾT TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi tên là: …… Giới: Nam/ Nữ.

Nghề nghiệp: ……..…….

Địa chỉ: ……..……

Điện thoại: Nhà riêng…… Di động: …….

Sau khi được bác sỹ giải thích, tôi đồng ý tham gia nghiên Đánh giá tác dụng của viên nang cứng HSN HV trong điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu. Sự tham gia này là hoàn toàn tự nguyện.

Quyền lợi của bệnh nhân:

- Được giải thích rõ ràng về phương pháp nghiên cứu trước khi tham gia.
- Được theo dõi thường xuyên trong thời gian nghiên cứu.

Nghĩa vụ của bệnh nhân:

- Tuân thủ nguyên tắc điều trị theo hướng dẫn của bác sỹ.

Hà Nội, ngày……. tháng….. năm 2020

(Bệnh nhân ký và ghi rõ họ tên)

Phụ lục 3

CHẾ ĐỘ ĂN CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

Giảm lượng chất béo (lipid) tùy theo BMI, chất béo chỉ nên chiếm 15 - 20% tổng năng lượng. Hạn chế ăn các chất béo bão hòa (thịt mỡ, bơ, phomát, margarin). Nên ăn các loại chất béo chưa bão hòa (dầu đậu nành, dầu hướng dương, dầu vừng) và ăn các hạt có dầu như: vừng, lạc, hạt dẻ, hạt bí ngô để cung cấp acid béo không no có nhiều nối đôi omega 3, omega 6. Nếu có điều kiện, nên bổ sung dầu cá thiên nhiên vì chứa nhiều acid béo không no.

Không ăn nhiều các thức ăn có cholesterol cao như lòng đỏ trứng, thịt có màu đỏ, sữa, gan, bơ, phủ tạng động vật). Ăn cá nhiều hơn ăn thịt.

Hạn chế uống rượu.

Ăn nhiều rau quả (vì chúng làm hạ lượng cholesterol) như các loại táo, bưởi, cam, quýt, bắp cải, cải củ, cải bẹ, cải xanh, cà rốt, cà chua, cà tím, đu đủ, tỏi, hành ta, hành tây, gừng, ớt.

Phụ lục 4

QUY TRÌNH SẢN XUẤT VIÊN NANG CỨNG THUỐC HSN HV

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt	
[1]	**Trần Quốc Bảo** (2010). *Lý luận cơ bản Y học cổ truyền*, Học viện Quân y (Sách dùng cho sau đại học), Nhà xuất bản Y học, tr 45 – 89.
[2]	**Bộ môn hóa sinh Trường Đại học Y Hà Nội** (2001), *Chuyển hóa lipid,* Hóa sinh, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 318 – 376.
[3]	**Bộ môn Nội, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam** (2008). *Rối loạn chuyển hóa lipid máu*, Bài giảng sau Đại học, tr 20-25.
[4]	**Bộ môn Y học cổ truyền, Trường Đại học Y khoa Hà Nội** (2002), *Bài giảng Y học cổ truyền,* tập II, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 34 – 67.
[5]	**Bộ Y tế** (2009). *Lão khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Giáo Dục Việt Nam, tr 98 – 116.
[6]	**Bộ y tế** (2015), Bệnh béo phì, *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết chuyển hóa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 247 – 254.
[7]	**Hoàng Bảo Châu, Trần Thúy, Phạm Duy Nhạc** (2005). *Đàm ẩm*, Bài giảng Y học cổ truyền, Tập 1, Nhà xuất bản Y học, tr 330- 335.
[8]	**Đậu Xuân Cảnh và cộng sự** (2020), *Đánh giá tác dụng của cao lỏng HSN và viên nang cứng HSN trên lâm sàng giai đoạn 2 thời điểm* $D_{30.}$ Bài luận cấp bộ. Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
[9]	**Trần Hữu Dàng, Nguyễn Hải Thuỷ** (2008). *Giáo trình sau đại học chuyên ngành nội tiết và chuyển hoá.* Nhà xuất bản Đại học Huế, tr 246-303
[10]	**Nguyễn Huy Dung** (2005). *Rối loạn lipid máu – 22 bài giảng chọn lọc nội khoa tim mạch*, Nhà xuất bản Y học, tr 104-114.
[11]	**Phạm Tử Dương** (2002), Rối loạn lipid máu và bệnh vữa xơ động

	mạch, *Bài giảng sau đại học Cục quân Y*, Hà Nội, tr 11-18.
[12]	**Cao Thị Thúy Hà, Nguyễn Thị Bay** (2014). Tác dụng hạ lipid máu của viên nang cứng Bổ khí hoạt huyết trên bệnh nhân rối loạn lipid máu, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 1(18), tr 53 – 61.
[13]	**Tô Đăng Hải chủ biên** (2004). *Cây và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật, quyển I tr. 334-336, quyển II tr. 416-423 555-558, 617-618, 721-726, 785-787, 617 - 618
[14]	**Học viện Quân y, Bộ môn khoa Y học cổ truyền** (2006), Mỡ máu tăng cao – Rối loạn lipid máu, *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền giáo trình giảng dạy sau đại học*, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, tr 115-121
[15]	**Hội Tim mạch học Việt Nam** (2008). *Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu, Khuyến cáo 2008 về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa*. Nhà xuất bản Y học, Thành phố Hồ Chí Minh, tr 478 – 496.
[16]	**Nguyễn Nhược Kim** (1996). Đàm và phương pháp điều trị đàm qua các bài thuốc cổ phương, *Tạp chí Y học cổ truyền*, 11, tr 7 – 8.
[17]	**Nguyễn Văn Khiêm** (2016), *Đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn chuyển hóa lipid của cao lỏng HSN trên lâm sàng*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
[18]	**Trần Văn Kỳ** (1992). *Những điểm mới trong điều trị nội khoa Đông Tây y kết hợp tại Trung Quốc*, Viện y học cổ truyền thành phố Hồ Chí Minh, tr 6 – 10, 21 – 30.
[19]	**Phạm Thị Bạch Yến** (2009), *Đánh giá tính an toàn và hiệu quả điều trị chứng rối loạn Lipid máu của Nấm Hồng chi Đà Lạt*, Luận án tiến sỹ Y học, Hà Nội, Đại học Y Hà Nội.
[20]	**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, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
[21]	**Phạm Tử Dương** (2007), *Các thuốc điều trị hội chứng rối loạn lipid máu,* Thuốc tim mạch, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, 647 - 688
[22]	**Nguyễn Thị Hồng Minh** (2016). *Nghiên cứu tác dụng hỗ trợ điều trị rối loạn lipid máu của trà hòa tan Vương Linh*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
[23]	**Nguyễn Trung Xin** (2015), *Đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị của bài thuốc "Trạch tả thang" trên bệnh nhân rối loạn lipid máu*, Luận văn bác sĩ nội trú, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
[24]	**Đặng Vạn Phước chủ biên** (2016). *Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu 2015*, Hội tim mạch Quốc gia Việt Nam, tr 7.
[25]	**Phan Việt Hà** (1998), *"So sánh tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của bài thuốc Giáng chỉ ẩm với Lipanthyl",* Luận văn thạc sỹ Y học, Viện Y học cổ truyền Quân đội.
[26]	**Lê Thị Lan Phương, Nguyễn Phương Dung** (2012). Đánh giá tác dụng hạ Cholesterol huyết và tính an toàn của viên nang cứng Bổ khí hoạt huyết trên chuột nhắt, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 2(16), tr 333 – 337.
[27]	**Nguyễn Thế Thịnh** (1996). *Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc HSN trên bệnh nhân rối loạn lipid máu*, Đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở, Bệnh viện Y học cổ truyền Lâm Đồng.
[28]	**Trần Thúy, Trương Việt Bình, Đào Thanh Thủy** (1996). *Đàm ẩm*, Chuyên đề nội khoa YHCT, NXB Y học, tr 392-399
[29]	**Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác** (1997). *Đàm ẩm*, Hải Thượng Y tông tâm lĩnh tập 2, NXB Y học, tr 25

[30]	**Nguyễn Văn Tuấn** (2015), *Y học thực chứng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 349.
[31]	**Tạ Thành Văn** (2017). *Hóa sinh lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 234.
[32]	**Lê Thị En** (2010), *Đánh giá tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của bài thuốc TMP1*, Luận văn tốt nghiệp BSCKII, Trường Đại học Y Hà Nội.
[33]	**Trương Thị Mai Vân, Nguyễn Thanh Thủy, Đỗ Thị Phương** (2016). Hiệu quả của *viên hoàn Hamomax điều trị rối loạn lipid máu thể tỳ hư đàm thấp, Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 103(5), tr 1 – 8.
[34]	**Nguyễn Lân Việt (2015).** *Thực hành bệnh tim mạch*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 368 – 379, 430 – 450
[35]	**Nguyễn Lân Việt** (2007), Rối loạn lipid máu, *Thực hành bệnh tim mạch*, tr 124-133.
[36]	**Nguyễn Vĩnh Thanh** (2016), *Đánh giá tác dụng của bài thuốc "Tiêu thực hành khí trừ thấp thang" điều trị hội chứng rối loạn lipid máu trên lâm sàng*, Luận văn Thạc sĩ, Học viện Y dợợc học cổ truyền Việt Nam.
[37]	**Phạm Thanh Tùng** (2013), *Đánh giá hiệu quả điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của viên giảo cổ lam*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam
[38]	**Tạ Thu Thủy** (2016), *Đánh giá tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của cao lỏng Đại An*, Luận văn Tiến sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.
[39]	**Nguyễn Thùy Hương** (2004), *Nghiên cứu tác dụng của viên nén "Hạ mỡ" trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu*, Luận văn

	chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội
[40]	**Tăng Thị Bích Thủy** (2008), *Nghiên cứu tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu nguyên phát thể tỳ hư đàm thấp của viên HTC1 tại bệnh viện YHCT Bộ Công An,* Đề tài cấp bộ bệnh viện YHCT, Bộ Công an
[41]	**Vũ Việt Hằng** (2014), *Nghiên cứu tác dụng của chế phẩm "Giáng chỉ tiêu khát linh" điều trị rối loạn lipid máu trên động vật đái tháo đường type II thực nghiệm*, Luận án tiến sĩ Trường Đại học Y Hà Nội.
[42]	**Đỗ Quốc Hương** (2016), *Nghiên cứu độc tính và hiệu quả của viên nang Lipidan trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu*. Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội
Tiếng Anh	
[43]	**Yuanxiu Huang, Lin Gao, Xiaoping Xie** (2014). Epidemiology of dyslipidemia in Chinese adults: meta-analysis of prevalence, awareness, treatment, and control, *Popul Health Metr*, pp 12 – 28.
[44]	**Zhao Lan Liu, Jian Ping Liu, Anthony Lin Zhang et al** (2011). Chinese herbal medicines for hypercholesterolemia, *Cochrane Database Syst Rev*, Published online 2011 Jul 6, pp 34 - 68
[45]	**Duong Nguyen, Brian K, Margaret Carroll** (2015). Abnormal Cholesterol Among Children and Adolescents in the United States, 2011–2014, *NCHS Data Brief*, 228, pp 1 – 7.
[46]	**Hamid Najafipour, Mostafa Shokoohi, Gholamreza Yousefzadeh** (2016). Prevalence of dyslipidemia and its association with other coronary artery disease risk factors among urban population in Southeast of Iran: results of the Kerman coronary artery disease risk factors study (KERCADRS), *J Diabetes Metab Disord*, pp 15 – 49.
[47]	**Xun liang Tong, Qing Peng, Yuanyuan Liu et al** (2016). Treatment

	with the herbal medicine, naoxintong improves the protective effect of high-density lipoproteins on endothelial function in patients with type 2 diabetes, *Mol Med Rep*, 2007-2016, pp 1256 - 1260
[48]	**ESC/EAS Guidelines** (2011), "*ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias"*, European Heart Journal (32), pp. 1769-1818.
[49]	**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. 3143-3421.
[50]	**Mendoza C., K Heard, Rocky Mountain Poison, et al**. (2007), *Use of niacin in attempts to defeat urine drug testing--five states, JanuarySeptember 2006*, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 56(15), 365-366.
Tiếng Trung	
[51]	**沈绍功, 王承德,** 闫希军(2001). *高脂血症和高脂蛋白血症*, **中医心病**诊断疗效标准**与用**药规范. **北京出版社**, 年 26-29. **Thẩm Thiệu Công, Vương Thừa Đức, Diêm Hy Quân** (2001). *Chứng lipid máu cao và chứng Lipoprotein máu cao*, Tiêu chuẩn chẩn đoán, đánh giá hiệu quả và nguyên tắc dùng thuốc đối với bệnh tim mạch theo y học cổ truyền, Nhà xuất bản Bắc Kinh, tr 26 – 29.
[52]	**郑筱萸** (2002)。中药新药临床研究指导原则试行《中药新药治疗高脂血症的临床研究指导原则》，中国医药科技出版社, 年 85 – 89 Trịnh Tiểu Du (2002). Nguyên tắc hướng dẫn cho nghiên cứu lâm

	sàng về tăng lipid máu được điều trị bởi các loại thuốc mới của Trung Quốc, *Tạp chí khoa học và công nghệ y học Trung Quốc*, tr 85-89
[53]	王建新 (2009). 黄精降糖降脂作用的实验研究。中国中医药远程教育, 2009 年 1 期: No 17 (69), 93-94 Vương Kiện Tân (2009). Nghiên cứu thực nghiệm tác dụng giáng đường giáng mỡ của Hoàng tinh. Viễn trình giáo dục Trung Y Dược Trung Quốc năm 2009 kỳ 1 số 17(69), 93-94.
[54]	刘海军 (2012). 自拟降脂汤治疗高脂血症临床疗效观察。光明中医, 2012 年 2 月第 27 卷第 2 期: 261. Lưu Hải Quân (2012). Quan sát hiệu quả lâm sàng của bài thuốc Giáng chỉ thang (Tự lập phương) trong điều trị chứng lipid máu cao. Trung y Quang Minh 2/2012 số 27 kỳ 2: 261.
[55]	范雪梅。降脂汤治疗原发性高脂血症 48 例疗效观察。中国实用医药 2011 年 9 月第 6 卷第 25 期: 134-135. Phạm Tuyết Mai (2011). Quan sát 48 trường hợp tăng lipid máu nguyên phát được điều trị bằng bài thuốc Giáng chỉ thang. Y dược Trung y thực dụng tháng 9/2011, số 6 kỳ 25: 134-135.
[56]	邝伟文,高艺青 (2010). 通脉降脂汤治疗颈动脉粥样硬化斑块的疗效观察。当代医学, 2010 年 9 月第 16 卷第 26 期总第 217 期：160. Quảng Vĩ Văn, Cao Nghệ Thanh (2010). Quan sát hiệu quả của Thông mạch giáng chỉ thang trong điều trị mảng xơ vữa động mạch cảnh trong. Y học đương đại, 9/2010, quyển số 16, kỳ 26 số 217:160.
[57]	梅仙月(2011)。自拟降脂汤对高脂血症患者调脂治疗的临床观察。四 川 中 医， 2011 年第 29 卷第 3 期: 77.

	Mai Tiên Nguyệt (2011). Quan sát lâm sàng tác dụng điều chỉnh lipid máu của bài thuốc Giáng chỉ thang (Tự lập phương) trên bệnh nhân tăng lipid máu. Trung y Tứ Xuyên, năm 2011, số 29, kỳ 3: 77