

**KHẢO SÁT MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA BÀI THUỐC TIÊU ĐÀM - 03 TRÊN BỆNH NHÂN RỐI LOẠN LIPID MÁU**

*Lê Thị Nga<sup>1</sup>, Phan Văn Minh<sup>2</sup>*

*Bùi Thanh Hà<sup>2</sup>, Nguyễn Thanh Hà Tuấn<sup>2</sup>, Hoàng Văn Nghĩa<sup>2</sup>*

**Tóm tắt**

**Mục tiêu:** Khảo sát một số tác dụng không mong muốn của bài thuốc Tiêu đàm - 03 trên bệnh nhân (BN) rối loạn lipid máu. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu can thiệp trên 35 BN được chẩn đoán rối loạn lipid máu, được uống thuốc nghiên cứu liên tục trong 21 ngày với liều 2,8 g/kg thể trọng chia 2 lần/ngày. BN được theo dõi và so sánh một số chỉ số lâm sàng và các xét nghiệm huyết học, AST, ALT, creatinine vào ngày trước khi uống thuốc (D<sub>0</sub>) và ngày thứ 21 (D<sub>21</sub>). **Kết quả:** Tuổi trung bình của BN là  $63,57 \pm 9,7$ , nhóm tuổi gặp nhiều nhất  $\geq 60$  (71,4 %). Tác dụng không mong muốn gồm: Rối loạn tiêu hóa (6%), đầy bụng (3%) và không gặp các triệu chứng buồn nôn, đau bụng, mẩn ngứa, đau cơ. Sau điều trị nồng độ AST, ALT, creatinine, số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và nồng độ huyết sắc tố thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị. **Kết luận:** Sử dụng bài thuốc Tiêu đàm - 03 ở BN rối loạn lipid máu cho thấy rối loạn tiêu hóa 6%, đầy bụng 3%. Không có sự thay đổi về men gan, chức năng thận và các chỉ số huyết học.

\* *Từ khóa:* Bài thuốc Tiêu đàm - 03; Rối loạn chuyển hóa lipid máu; Tác dụng không mong muốn.

**INVESTIGATION OF SOME UNDESIRABLE EFFECTS  
OF TIEU DAM - 03 ON PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA**

**Summary**

**Objectives:** To investigate some undesirable effects of the Tieu dam - 03 on patients with dyslipidemia. **Subjects and methods:** An interventional study on 35 patients were diagnosed with dyslipidemia and took the study drug continuously for 21 days at a dose of 2.8g/kg body weight divided into 2 times/day.

<sup>1</sup>Viện Y học cổ truyền Quân đội

<sup>2</sup>Bệnh viện Quân y 103

Người phản hồi: Lê Thị Nga (lenga2318@gmail.com)

Ngày nhận bài: 02/8/2022

Ngày được chấp nhận đăng: 31/8/2022

Patients were monitored and compared some clinical indicators and hematological tests, AST, ALT, creatinine on the day before taking the drug ( $D_0$ ) and day 21 ( $D_{21}$ ). **Results:** The average age of patients was  $63.57 \pm 9.7$  years old, the most populated age group was  $\geq 60$  years old (71.4%). Undesirable effects encountered such as digestive disorders (6%), abdominal bloating (3%), and symptoms of nausea, abdominal pain, rash, muscle pain were not found. After treatment, the levels of AST, ALT, creatinine, the number of red blood cells, white blood cells, platelets and hemoglobin levels did not change statistically compared to before treatment. **Conclusion:** Using the remedy Tieu dam - 03 in patients with dyslipidemia showed digestive disorders (6%), abdominal bloating (3%). There were no changes in liver enzymes, kidney function and hematological parameters.

*\* Key words: Tieu dam - 03; Disorders of blood lipid metabolism; Unwanted effects.*

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn lipid máu là tình trạng bệnh lý khi có một hoặc nhiều thông số lipid bị rối loạn. Bệnh là một trong những yếu tố nguy cơ chính ảnh hưởng tới phân bố gánh nặng bệnh tật toàn cầu [1]. Rối loạn lipid máu gây nhiều biến chứng trầm trọng và là một trong những yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) dự báo đến năm 2030 sẽ có khoảng 23,3 triệu ca tử vong do bệnh tim mạch liên quan đến rối loạn lipid máu trên toàn thế giới [2, 3]. Y học cổ truyền có nhiều vị thuốc, bài thuốc có hiệu quả trong điều trị rối loạn lipid máu [4, 5].

Bài thuốc Tiêu đàm - 03 là bài thuốc kinh nghiệm được Khoa Y học cổ truyền, Bệnh viện Quân y 103 xây dựng trên cơ sở biện chứng luận trị về chứng đàm thấp để điều trị rối loạn lipid máu. Nghiên cứu thực nghiệm của bài thuốc Tiêu đàm - 03 cho thấy thuốc có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu, chưa ghi nhận độc tính cấp, bán trường diễn trên nghiên cứu động vật thực nghiệm [6]. Để bổ sung các kết quả nghiên cứu cho ứng dụng lâm sàng, nghiên cứu này được tiến hành nhằm: *Khảo sát một số tác dụng không mong muốn của bài thuốc Tiêu đàm - 3 trên BN rối loạn lipid máu.*

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

- 35 BN được chẩn đoán rối loạn lipid máu điều trị tại viện Y học cổ truyền Quân đội từ tháng 4/2022 - 7/2022.

*\* Tiêu chuẩn chọn BN:*

- BN  $\geq 18$  tuổi, không phân biệt giới tính, nghề nghiệp.

- BN rối loạn lipid máu nguyên phát đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn lipid máu của Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam (2010) [7].

- BN chưa dùng thuốc điều trị hạ lipid máu hoặc đã ngưng dùng thuốc này  $> 2$  tuần.

- BN tự nguyện tham gia nghiên cứu.

*\* Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN rối loạn lipid máu thứ phát do hội chứng thận hư, suy giáp.

- BN đang có các bệnh lý nghiêm trọng như: viêm gan, rối loạn chức năng gan và thận, các bệnh về hệ thống tạo máu, bệnh tâm thần, có tiền sử nhồi máu cơ tim cấp trong vòng 6 tháng, BN có cơ địa dị ứng và dị ứng với nhiều loại thuốc.

- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

- BN đang sử dụng heparin, thyroxine, steroid hoặc thuốc ức chế miễn dịch ảnh hưởng đến lượng lipid trong máu.

*\* Tiêu chuẩn ngừng các trường hợp nghiên cứu:*

- Trong quá trình theo dõi điều trị BN xuất hiện: nhồi máu cơ tim, đột quỵ não, dị ứng thuốc.

- BN không thu thập đủ chỉ tiêu nghiên cứu.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

*\* Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu can thiệp, có so sánh trước và sau điều trị.

*\* Phương pháp nghiên cứu:* 35 BN được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng tại thời điểm trước điều trị ( $D_0$ ) và ngày thứ 21 của nghiên cứu ( $D_{21}$ ).

- Lâm sàng: đo chiều cao, cân nặng, mạch, huyết áp vào buổi sáng, lúc đói trước và sau nghiên cứu ( $D_0$ ,  $D_{21}$ ).

- Cận lâm sàng: xét nghiệm sinh hóa máu (AST, ALT, creatinine) và huyết học (chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố).

*\* Điều trị bằng bài thuốc Tiêu đàm - 03*

- Công thức bài thuốc Tiêu đàm - 03

Bảng 1: Công thức bài thuốc Tiêu đàm - 03.

| Tên thuốc    | Tên khoa học                              | Liều |
|--------------|---|------|
| Chỉ thực     | <i>Fructus Aurantii immaturus</i>         | 10   |
| Bán hạ       | <i>Rhizoma Pinelliae Ternatae</i>         | 10   |
| Đờm nam tinh | <i>Arisaema Cum Bile</i>                  | 8    |
| Trạch tả     | <i>Rhizoma Alismatis</i>                  | 15   |
| Viễn chí     | <i>Radix Polygalae Tenuifoliae</i>        | 5    |
| Hồng hoa     | <i>Flos Carthami</i>                      | 10   |
| Ngưu tất     | <i>Radix Achyranthis Bidentatae</i>       | 15   |
| Mộc hương    | <i>Radix Aucklandiae</i>                  | 5    |
| Sa nhân      | <i>Fructus Amomi</i>                      | 8    |
| Bạch thược   | <i>Radix Paeoniae Alba</i>                | 15   |
| Bạch truật   | <i>Rhizoma Atractylodis Macrocephalae</i> | 12   |
| Ngọc trúc    | <i>Rhizoma Polygonati Odorati</i>         | 12   |
| Sơn tra      | <i>Fructus Crataegi</i>                   | 15   |

- Dược liệu do Trung tâm Sản xuất thuốc Đông dược, Viện Y học cổ truyền Quân đội cung cấp, đạt tiêu chuẩn cơ sở. Thuốc được chiết bằng máy sắc và đóng gói tự động (Hàn Quốc) tại Khoa Dược, Viện Y học cổ truyền Quân đội.

- Dạng sử dụng: Dịch chiết có tỷ lệ 1:1, đóng túi 140 mL.

- Liều dùng: 140 mL/lần, ngày uống 2 lần tương đương 2,8 g/kg thể trọng/ngày.

- Cách dùng: BN được uống thuốc nghiên cứu vào ngày thứ 2 sau vào viện với liều 2,8 g/kg thể trọng chia 2 lần/ngày (tương đương 140 mL/lần) vào lúc 8h30 và 15h30 liên tục trong 21 ngày. BN được theo dõi trong 21 ngày kể từ khi bắt đầu dùng thuốc trên mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất. Nếu phát hiện có các biến chứng nặng, dùng nghiên cứu hoặc chuyển điều trị bằng thuốc Tây y.

\* *Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của thuốc Tiêu đàm - 03:*

- Lâm sàng: Thông qua theo dõi sự xuất hiện của các triệu chứng buồn nôn, đầy bụng, đau bụng, rối loạn tiêu hóa, mẩn ngứa, đau cơ.

- Cận lâm sàng: Đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến chỉ số AST, ALT, creatinine, số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và chỉ số huyết sắc tố.

\* *Dụng cụ máy móc:*

- Hệ thống máy sắc và đóng gói thuốc y học cổ truyền tự động của (Hàn Quốc) tại Viện Y học cổ truyền Quân đội.

- Máy xét nghiệm sinh hóa máu AU480 (Hãng Beckman Coulter, Mỹ)

- Máy xét nghiệm huyết học SYSMEX (Hãng SYSMEX, Nhật Bản).

\* *Xử lý số liệu:*

Số liệu thu được trong nghiên cứu được xử lý bằng xác suất thống kê y sinh học sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Giá trị các chỉ tiêu nghiên cứu được trình bày dưới dạng số trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn ( $\bar{X} \pm SD$ ) với độ tin cậy 95%. So sánh các kết quả trước sau điều trị theo từng cặp bằng kiểm định T-test. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Bảng 2: Đặc điểm đối tượng nghiên cứu.

| <div>Giới tính</div> <div>Nhóm tuổi</div> | Nam          |      | Nữ          |      | Tổng        |      |
|---|--------------|------|-------------|------|-------------|------|
|   | n            | %    | n           | %    | n           | %    |
| 40 - 59 tuổi                              | 1            | 2,85 | 1           | 2,85 | 2           | 5,7  |
| 50 - 59 tuổi                              | 4            | 11,4 | 4           | 11,4 | 8           | 22,9 |
| ≥ 60 tuổi                                 | 14           | 40   | 11          | 31,4 | 25          | 71,4 |
| Tổng                                      | 19           | 54,3 | 16          | 45,7 | 35          | 100  |
| Nhỏ nhất - lớn nhất                       | 43 - 85      |      | 49 - 79     |      | 43 - 85     |      |
| $\bar{X} \pm SD$                          | 63,74 ± 11,2 |      | 63,38 ± 8,1 |      | 63,57 ± 9,7 |      |
| p   | > 0,05       |      |             |      |             |      |

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $63,57 \pm 9,7$ , thấp nhất 43 tuổi, cao nhất 85 tuổi, độ tuổi gặp nhiều nhất là  $\geq 60$  (71,4%).

Bảng 3: Một số triệu chứng lâm sàng xuất hiện trong quá trình điều trị.

| Triệu chứng       | Số lượng (n = 35) | Tỷ lệ (%) |
|-------------------|-------------------|-----------|
| Buồn nôn          | 0                 | 0         |
| Đầy bụng          | 1                 | 3         |
| Đau bụng          | 0                 | 0         |
| Rối loạn tiêu hóa | 2                 | 6         |
| Mẫn ngứa          | 0                 | 0         |
| Đau cơ            | 0                 | 0         |

Trong 21 ngày điều trị bằng thuốc Tiêu đàm - 03, tỷ lệ BN xuất hiện rối loạn tiêu hóa là 6%, đầy bụng 3%, không ghi nhận các triệu chứng buồn nôn, đau bụng, mẫn ngứa, đau cơ, không có BN phải ngừng điều trị thuốc.

Bảng 4: Sự thay đổi một số chỉ số huyết học trước và sau điều trị.

| Chỉ số       | Trước điều trị<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) | Sau điều trị<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) | p      |
|--------------|--|--------------------------------------|--------|
| Hồng cầu     | 4,8 ± 0,5                              | 4,7 ± 0,4                            | > 0,05 |
| Bạch cầu     | 7,8 ± 1,8                              | 7,3 ± 1,5                            |        |
| Tiểu cầu     | 246,7 ± 55,8                           | 244,6 ± 52,9                         |        |
| Huyết sắc tố | 138,4 ± 11,2                           | 136,8 ± 9,4                          |        |

Số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, nồng độ huyết sắc tố sau điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p > 0,05$ ).

Bảng 5: Sự thay đổi một số chỉ số sinh hóa máu trước và sau điều trị (n = 35).

| Chỉ số     | Trước điều trị<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) | Sau điều trị<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) | p      |
|------------|--|--------------------------------------|--------|
| AST        | 22,9 ± 5,3                             | 22,3 ± 5,3                           | > 0,05 |
| ALT        | 26,8 ± 10,1                            | 26,2 ± 8,3                           |        |
| Creatinine | 82,1 ± 15,2                            | 81,4 ± 14,7                          |        |



Nồng độ AST, ALT, creatinine sau điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p > 0,05$ ).

Nghiên cứu của chúng tôi về một số tác dụng không mong muốn của bài thuốc Tiêu đàm - 03 cho thấy:

Về các triệu chứng trên lâm sàng: Tất cả BN đều cảm thấy dễ chịu khi uống thuốc, không có trường hợp đau bụng, buồn nôn hay mẩn ngứa ngoài da. 2 BN có biểu hiện đại tiện phân nát trong 2 ngày đầu uống thuốc, đến ngày thứ 3 tự hết, không phải ngưng thuốc điều trị (Bảng 3).

Về xét nghiệm huyết học và sinh hóa máu: Các thành phần trong máu ngoại vi phản ánh trạng thái của cơ quan tạo máu. Do đó, thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì trước hết các thành phần của máu sẽ bị thay đổi. Theo WHO, đánh giá được càng nhiều thông số của máu, khả năng đánh giá độc tính của thuốc càng chính xác. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành định lượng các thành phần của máu gồm: số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và hàm lượng hemoglobin.

Kết quả nghiên cứu (Bảng 4) cho thấy, xét nghiệm máu về các chỉ số huyết học tại thời điểm 21 ngày sau uống thuốc Tiêu đàm - 03 không có sự khác biệt có ý nghĩa so với trước khi dùng thuốc ( $p > 0,05$ ). Kết quả này phản ánh thuốc Tiêu đàm - 03 ở mức liều điều trị (2,8 g/kg thể trọng) không

gây ảnh hưởng xấu đến chức năng tạo máu sau 21 ngày uống thuốc.

Khi đưa thuốc vào cơ thể, thuốc có thể gây độc với gan, làm tổn thương gan. Sự tổn thương tế bào gan làm tăng hoạt độ của một số enzyme có nguồn gốc gan trong huyết thanh, quan trọng nhất là 2 enzyme ALT và AST. ALT là enzyme có nhiều nhất ở gan, khu trú trong bào tương của tế bào nhu mô gan. Khi tổn thương hủy hoại tế bào gan, thậm chí chỉ cần thay đổi tính thấm của màng tế bào gan, hoạt độ ALT trong máu tăng cao. Khác với ALT, 2/3 AST khu trú trong ty thể (Mitochondria) và chỉ ít hơn 1/3 lượng AST khu trú ở bào tương của tế bào. Khi tổn thương tế bào gan ở mức độ dưới tế bào, AST trong ty thể được giải phóng ra. Do đó, khi tổn thương gan, AST và ALT đều tăng cao so với bình thường, nhưng mức độ tăng của ALT cao hơn so với AST, tăng sớm trước khi có vàng da, ở tuần đầu vàng da.

Trong nghiên cứu, hoạt độ ALT và AST trong máu của BN uống thuốc Tiêu đàm - 03 khác biệt không có ý nghĩa so thời điểm trước khi uống thuốc (Bảng 5). Như vậy, chứng tỏ thuốc Tiêu đàm - 03 không gây độc cho gan và không làm tổn thương hủy hoại các tế bào gan.

Hiện nay, các thuốc hóa dược dùng để điều trị rối loạn lipid máu đều có tác dụng không mong muốn đáng quan tâm là độc tính trên gan. Thuốc Tiêu

đàm - 03 qua 21 ngày sử dụng không gây tổn thương tế bào gan. Điều này bước đầu cho thấy ưu điểm của bài thuốc Tiêu đàm - 03 trong điều trị rối loạn lipid máu.

Khi đưa thuốc vào cơ thể có thể gây tổn thương thận, ảnh hưởng đến chức năng thận. Creatinine là thành phần đậm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Vì vậy, hiện nay định lượng creatinine huyết thanh được sử dụng nhiều để đánh giá chức năng thận, là chỉ tiêu tin cậy và quan trọng hơn urê.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả xét nghiệm máu tại thời điểm sau 21 ngày uống thuốc cho thấy: nồng độ creatinine trong máu của BN uống thuốc Tiêu đàm - 03 không có sự khác biệt có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ) so với thời điểm trước khi uống thuốc (Bảng 5).

Các kết quả trên hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu về độc tính của thuốc Tiêu đàm - 03 trên thực nghiệm [6]: Bài thuốc Tiêu đàm - 03 với liều 19,6 g/kg/ngày (tương đương liều điều trị trên người) và liều 58,8 g/kg/ngày (gấp 3 lần liều điều trị trên người), uống trong 90 ngày liên tục không làm thay đổi các chỉ số về sự gia tăng trọng lượng cơ thể, các chỉ số đánh giá chức năng tạo máu, mức độ tổn thương gan và chức năng thận, không gây tổn thương cấu trúc lách, gan, thận chuột nghiên cứu.

## KẾT LUẬN

Sau 21 ngày uống thuốc Tiêu đàm - 03 các chỉ số AST, ALT, creatinine và một số chỉ số huyết học trong giới hạn bình thường, thuốc dung nạp tốt, không xuất hiện các triệu chứng rối loạn tiêu hóa, mắt ngứa, đau cơ.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2015). Rối loạn chuyển hóa lipid máu. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết - chuyển hóa. Nhà xuất bản Y học. 255-263.
2. Mathers C.D., Loncar D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *LoS Medicine*; 3(11): e442.
3. WHO (2017). Cardiovascular disease for World Heart Day 2017.
4. Zhang Daming, Yang Jianyu (2008). Phân biệt chứng tăng lipid máu thuộc "đờm" và "mỡ". *Giáo dục từ xa hiện đại - Trung y*; 6(5): 401-402.
5. Trần Quốc Bảo (2012). Rối loạn chuyển hóa lipid máu. *Bệnh học y học cổ truyền (Giáo trình Sau đại học)*. Nhà xuất bản Quân đội nhân dân. 396-403.
6. Bành Thị Thu Quyên (2018). Đánh giá độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của bài thuốc Tiêu đàm - 03 trên thực nghiệm. Học viện Quân y.
7. Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam (2015). Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu: 29.