THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG GIAI ĐOẠN 1 CỦA VIÊN NANG TMA (GỒM: CHÈ ĐẮNG, GIẢO CỔ LAM, NGƯU TẤT, HOA HÒE, NGHỆ)

Hà Thị Hồng Linh, Nguyễn Thị Thanh Thảo*, Lai Ngọc Hiền**

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: *Nghiên cứu được thực hiện để khảo sát tính an toàn của viên nang TMA trên người bình thường. Qua đó xác định liều an toàn và khảo sát tính dung nạp của viên nang TMA trên người tình nguyện, tiến tới mục đích thử nghiệm trên bệnh nhân, nhằm bổ sung vào danh mục các thuốc điều trị rối loạn chuyển hóa lipid một chế phẩm nguồn gốc thảo dược.*

Thiết kế nghiên cứu: *Nghiên cứu lâm sàng, mở, không nhóm chứng, được thực hiện tại Bệnh viện Y học cổ truyền Tp.Hồ Chí Minh, từ tháng 5/2014 đến tháng 7/2014 gồm: So sánh các chỉ số sinh hiệu: Mạch, huyết áp, nhịp thở, nhiệt độ của người tình nguyện trước và sau khi dùng viên nang TMA; so sánh các chỉ số sinh hóa máu: Ure, creatinin, AST, ALT, GGT, glucose của người tình nguyện trước và sau khi dùng viên nang TMA; ghi nhận các biểu hiện bất thường của người tình nguyện sau khi dùng viên nang TMA; xác định liều an toàn trên người của viên nang TMA, giúp đưa ra chỉ định về liều lượng cho nghiên cứu giai đoạn 2 trên bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid.*

Đối tượng nghiên cứu: *Gồm các tình nguyện viên khoẻ mạnh, tuổi từ 18-60, không phân biệt giới tính, nghề nghiệp, thành phần xã hội, khu vực lưu trú. Chỉ tiêu đánh giá: Chỉ số sinh hiệu (mạch, nhiệt độ, huyết áp, nhịp thở, nhịp tim, tri giác), số lượng: Hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, đường huyết đói, AST, ALT, GGT, ure, creatinin, ECG, XQ tim phổi thẳng, siêu âm bụng tổng quát, tổng phân tích nước tiểu.*

Kết quả: *Các chỉ số sinh hiệu: Mạch, huyết áp, nhịp thở, và nhiệt độ của người tình nguyện trước và sau khi dùng viên nang TMA không thay đổi ở cả 3 nhóm liều 6 viên, 12 viên và 18 viên/ngày. Các chỉ số sinh hóa máu: Ure, creatinin, AST, ALT, GGT, glucose của người tình nguyện trước và sau khi dùng viên nang TMA không thay đổi ở cả 3 nhóm liều 6 viên, 12 viên và 18 viên/ngày. Không ghi nhận các biểu hiện bất thường nghiêm trọng của người tình nguyện sau khi dùng viên nang TMA ở cả 3 nhóm liều 6 viên, 12 viên và 18 viên/ngày. Xác định liều an toàn trên người của viên nang TMA là 18 viên/ngày và đưa ra chỉ định về liều lượng cho nghiên cứu giai đoạn 2 trên bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid là 8 viên/người 50kg/ngày.*

Kết luận: *Những kết quả thu được cho thấy rằng viên nang TMA dung nạp tốt trên người với liều tối đa an toàn là 18 viên/ngày. Khuyến cáo sử dụng liều 8 viên/người 50kg/ngày cho giai đoạn 2 trên bệnh nhân rối loạn chuyển hoá lipid.*

Từ khóa: *Viên nang TMA.*

ABSTRACT

PHASE I CLINICAL TRIALS OF TMA CAPSULE

Ha Thi Hong Linh, Nguyen Thi Thanh Thao, Lai Ngoc Hien

* Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Supplement of Vol. 19 - No 5 - 2015: 53 - 59

Aims*: The aim of this work was to study on the safety of TMA capsule in human. The safety and compatibility of this herbal drug were determined in volunteers in order to proceed trial for patients and introduce a new herbal preparation to the list medicines of cardiovascular treatment.*

* Bệnh viện Y học cổ truyền TP. HCM

Tác giả liên lạc: ThS. Hà Thị Hồng Linh *ĐT:* 0949813398 *Email*: halinh02@yahoo.com

***Study design and setting**: An open clinical trial was established at Hospital of Traditional Medicine HCM City from May – 2014 to July – 2014: Comparing vital sign: Pulse, blood pressure, breathing rate, temperature of volunteer before and after using TMA capsule. Comparing blood biochemical: Urea, keratinize, AST, ALT, GGT, glucose of volunteer before and after using TMA capsule; recording volunteers' abnormal sign after using TMA capsule. Determining safe dosage of TMA capsule in human and giving out the recommended dosage for phase 2 in patients with disorders of lipid metabolism.*

***Subjects:** Healthy volunteers were in the age of 18-60; both male and female, career, social component, and living area.*

***Observed parameters**: Vital sign: Pulse, blood pressure, breathing rate, temperature, heartbeat, perception), complete blood count: RBC, WBC, platelets, FPG, AST, ALT, GGT, urea, keratinize, ECG, cardiopulmonary straight X – ray, general abdominal ultrasound, total urine analysis.*

***Results**: Vital sign: Pulse, blood pressure, breathing rate, temperature of volunteer before and after using TMA capsule weren't changed in 3 groups (6 pills, 12 pills, 18 pills per day). Blood biochemical: Urea, keratinize, AST, ALT, GGT, glucose of volunteer before and after using TMA capsule weren't changed in 3 groups (6 pills, 12 pills, 18 pills per day). None of any abnormal changes happened in volunteers after using TMA capsule in 3 groups (6 pills, 12 pills, 18 pills per day). Safe dosage of TMA capsule determined was 18 pills per day in human; and the recommended dosage for phase 2 in patients with disorders of lipid metabolism was 8 pills per day for a 50 kilo person.*

***Conclusion**: TMA capsule was safe with maximum permissible dosage 18 pills per day in human. It was recommended 8 pills per day for a 50 kilo person in phase 2 for disorders of lipid metabolism in patients.*

***Keywords**: TMA capsule.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ vữa động mạch là một trong những nguyên nhân chính gây bệnh lý tim mạch[9]. Hàng năm, bệnh tim mạch gây ra hơn 17,5 triệu cái chết và dự đoán sẽ có khoảng 25 triệu người bị bệnh tim mạch tử vong vào năm 2020, trong đó có 7,6 triệu ca là do bệnh tim mạch vành và 5,7 triệu ca là do đột quỵ[9]. Nghiên cứu trên 123 bệnh nhân tai biến mạch máu não ở bệnh viện Chợ Rẫy có tới 93% bị xơ vữa động mạch[3]. Có rất nhiều yếu tố nguy cơ gây nên xơ vữa động mạch, mà rối loạn chuyển hóa lipid là một trong những nguy cơ có thể thay đổi được[4]. Rối loạn chuyển hóa lipid là một bệnh lý chuyển hoá được coi là yếu tố nguy cơ chính gây bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch[4,9]. Nhiều công trình nghiên cứu cho thấy sử dụng thuốc hạ lipid máu làm giảm nguy cơ mắc bệnh mạch vành và giảm tỉ lệ tử vong do bệnh lý tim mạch[6,10]. Thuốc điều trị rối loạn chuyển hóa lipid ngày càng tăng về số lượng và chủng loại để đáp ứng nhu cầu cấp thiết của người bệnh. Việc tìm kiếm các loại thuốc xuất phát từ thảo dược đang được nhiều đối tượng quan tâm[1,5,7].

Hiện nay, một trong những hướng nghiên cứu quan trọng là khảo sát tác dụng hạ lipid máu của một số vị thuốc và bài thuốc đã và đang được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng. Căn cứ vào các tài liệu đã có về thành phần hóa học và tính chất dược lý theo Y học hiện đại của từng vị thuốc, cũng như theo kinh nghiệm lâm sàng về hiệu quả hạ lipid máu, công thức một bài thuốc mang tên TMA được hình thành. TMA bao gồm các vị thuốc sẵn có như Chè đắng, Giảo cổ lam, Ngưu tất, Hoa hòe và Nghệ. Viên nang TMA đã được thử nghiệm tiền lâm sàng cho thấy không có độc tính cấp và bán trường diễn trên chuột, đồng thời làm hạ lipid máu trên mô hình chuột bị tăng lipid máu nội sinh và có tác dụng bảo vệ gan-thận, ức chế tổn thương oxy hóa gan-thận gây bởi mô hình tăng lipid máu. Ngoài ra TMA có tác dụng bảo vệ mạch máu, chống sự hình thành huyết khối[5].

Các kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng rất khả quan, tuy nhiên viên nang TMA có tác dụng như thế nào trên người? Trước khi đánh giá hiệu quả hạ lipid máu của viên nang TMA trên bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên người bình thường với mục tiêu khảo sát tính dung nạp và xác định liều an toàn của chế phẩm, để từ đó có thể đưa ra chỉ định về liều lượng cho giai đoạn nghiên cứu sau một cách an toàn.

Để có cơ sở nghiên cứu trên lâm sàng đánh giá tác dụng của thuốc, trong khuôn khổ nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên người tình nguyện với mục tiêu xác định liều an toàn và khảo sát tính dung nạp của chế phẩm.

PHƯƠNG TIỆN – PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương tiện nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Gồm các tình nguyện viên khoẻ mạnh, có sinh hiệu và các xét nghiệm trong giới hạn bình thường, tuổi từ 18-60, không phân biệt giới tính, nghề nghiệp, thành phần xã hội, khu vực lưu trú.

Thuốc thử nghiệm

Viên nang TMA được cung cấp bởi Công ty TNHH Giai Cảnh, đóng vỉ 10 viên, cùng lô sản xuất: 84/2013, hạn dùng 12/8/2016. Thành phần chính trong mỗi viên: 500 mg cao khô gồm Giảo cổ lam (45%), Ngưu tất (20%), Hoa hòe (20%), Chè đắng (15%), Nghệ 50mg, phụ liệu: Natri benzoate, Magnesi carbonat nhẹ, bột Talc, Magnesi stearat, dầu ăn vừa đủ. Viên nang được tháo bỏ vỏ nang, cân trọng lượng bột viên của 10 viên và xác định khối lượng trung bình của 01 viên là 500 mg.

Thiết bị

Xét nghiệm bằng máy phân tích sinh hóa tự động và các máy chụp X quang, máy đo điện tim, máy siêu âm hiện đang sử dụng tại khoa xét nghiệm và chẩn đoán hình ảnh - bệnh viện YHCT TP.HCM.

Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng, mở, không có nhóm chứng.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Tại Bệnh viện Y học cổ truyền TP. HCM, từ tháng 5/2014 đến tháng 7/2014.

Cỡ mẫu

Chọn 30 tình nguyện viên. Phân nhóm theo phương pháp ngẫu nhiên đơn. Bốc thăm chia làm 3 nhóm.

Phương pháp xử lý thống kê số liệu thực nghiệm

So sánh 2 số trung bình trước và sau dùng thuốc của 1 nhóm bằng phép kiểm tra áp dụng cho 2 dãy số liệu từng cặp. Xử lý bằng phần mềm Stata 10.0. Kết quả thử nghiệm đạt ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% khi $p < 0,05$.

Vấn đề y đức

Viên nang TMA có cấu tạo từ các vị thuốc cổ truyền được người dân sử dụng đã lâu đời dưới nhiều dạng khác nhau, tất cả các vị thuốc này đều không độc[8]. Theo nghiên cứu dược lý tiền lâm sàng đã chứng minh viên nang TMA không gây độc tính cấp và trường diễn trên động vật thí nghiệm, không làm thay đổi các chỉ số huyết học, chỉ số sinh hóa về chức năng gan, thận[5]. Như vậy có thể dự đoán viên nang TMA sẽ không gây độc trên người. Đối tượng nghiên cứu là người tình nguyện khỏe mạnh, được biết các thông tin đầy đủ về nghiên cứu và đồng ý tham gia.

KẾT QUẢ

Đặc điểm chung của 3 nhóm

Tổng số tình nguyện viên tham gia nghiên cứu là 30 gồm 15 nữ và 15 nam, có tuổi trung bình của nhóm 31,73 $\pm$ 10,17, thấp nhất 18 và cao nhất 57, Cân nặng trung bình của nhóm: 58,93 $\pm$ 10,07, BMI trung bình của nhóm: 21,76 $\pm$ 2,24. Tổng số tình nguyện viên chia 3 nhóm, mỗi nhóm 10 người.

Kết quả nghiên cứu trên nhóm 1

Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Cỡ mẫu: 10, trong đó có 5 nữ, 5 nam

Tuổi trung bình: 29,7 ± 11,75. Trong đó tuổi thấp nhất là 18, tuổi cao nhất là 54.

Cân nặng trung bình: 59 ± 13,55

BMI trung bình: 21,2 ± 3,21

Ảnh hưởng trên chỉ số lâm sàng

Bảng 1*. So sánh các số trung bình sinh hiệu nhóm 1*

Chỉ số (Đơn vị)	Mạch (lần/phút)	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)	NĐ (^{0}C)	Nhịp thở (lần/phút)
Trước uống TMA	76,2 ± 4,2	114 ± 9,7	76 ± 5,2	36,9 ± 0,1	20,3 ± 0,5
Sau 1 giờ	76,8 ± 3,4	111 ± 7,4	72 ± 4,2	36,9 ± 0,1	20,1 ± 0,3
Sau 2 giờ	76,8 ± 4	113 ± 9,5	77 ± 4,8	36,8 ± 0,2	20,6 ± 0,8
Sau 6 giờ	76,4 ± 3,4	113 ± 9,5	75 ± 5,3	37 ± 0,1	20,1 ± 0,3
Sau 1 ngày	77 ± 3,6	114 ± 8,4	76 ± 5,2	36,8 ± 0,2	20,3 ± 0,5
Sau 3 ngày	76,6 ± 3,3	112 ± 9,2	73 ± 8,2	36,9 ± 0,1	20,1 ± 0,3
ANOVA	F = 0,07 p = 1,00*	F = 0,11 p = 1,00*	F = 0,44 p = 0,96*	F = 1,24 p = 0,25*	F = 0,77 p = 0,70*

(*): không khác biệt ý nghĩa.

Nhận xét: Các chỉ số trung bình về mạch, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, nhiệt độ, nhịp thở ở nhóm 1 trước uống thuốc và các thời điểm sau uống thuốc không có sự khác biệt với p > 0,05. Trước và sau uống thuốc, các chỉ số sinh hiệu đều trong giới hạn bình thường.

Ảnh hưởng trên chỉ số cận lâm sàng

Bảng 2*. So sánh các chỉ số men gan nhóm 1*

Chỉ số (Đơn vị)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)
Trước uống TMA	31,27 ± 4,47	22,43 ± 8,36	20,12 ± 14,49
Sau 3 ngày	29,57 ± 4,49	23,46 ± 7,87	22,79 ± 12,34
T test	t = 1,99 p = 0,08*	t = 0,47 p = 0,65*	t = 0,88 p = 0,40*

(*): không khác biệt ý nghĩa.

Nhận xét: Các chỉ số trung bình của AST, ALT và GGT trước và sau uống thuốc ở nhóm 1 không có sự khác biệt với p > 0,05. Trước và sau uống thuốc, các chỉ số trên đều trong giới hạn bình thường.

Bảng 3*. So sánh các chỉ số glucose huyết, ure, creatinin nhóm 1*

Chỉ số (Đơn vị)	Glucose (mmol/l)	Ure (mmol/l)	Creatinin (mmol/l)
Trước uống TMA	5,36 ± 0,36	4,16 ± 1,09	80,05 ± 8,36
Sau 3 ngày	5,18 ± 0,35	3,97 ± 0,79	86,22 ± 12,28
T test	t = 1,73 p = 0,12*	t = 0,52 p = 0,62*	t = 1,88 p = 0,09*

(*): không khác biệt ý nghĩa.

Nhận xét: Các chỉ số trung bình của Glucose, ure, creatinin máu trước và sau uống thuốc ở nhóm 1 không có sự khác biệt với p > 0,05. Trước và sau uống thuốc, các chỉ số trên đều trong giới hạn bình thường.

Ảnh hưởng trên các triệu chứng cơ năng và sự dung nạp

Ở liều 6 viên/ ngày, TMA dung nạp tốt, không gây các triệu chứng khó chịu, không có biểu hiện dị ứng hoặc không dung nạp trên người tình nguyện trong thời gian sử dụng 3 ngày. Có 1 trường hợp xuất hiện cồn cào, xót vùng thượng vị ở liều đầu tiên, triệu chứng nhẹ, tự hết sau 15 phút, không phải ngưng nghiên cứu, các liều sau đó không xuất hiện khó chịu.

Kết quả nghiên cứu trên nhóm 2

Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Cỡ mẫu: 10, trong đó có 4 nữ, 6 nam

Tuổi trung bình: 33,1 ± 12,11. Trong đó tuổi thấp nhất là 18, tuổi cao nhất là 57

Cân nặng trung bình: 58,8 ± 6,91, BMI trung bình: 21,55 ± 1,35

Ảnh hưởng trên chỉ số lâm sàng

***Bảng 4**. So sánh các số trung bình sinh hiệu nhóm 2*

Chỉ số (Đơn vị)	Mạch (lần/phút)	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)	NĐ (^{0}C)	Nhịp thở (lần/phút)
Trước uống TMA	75,2 ± 4,92	111 ± 11,01	73 ± 6,75	36,9 ± 0,07	20 ± 0
Sau 1 giờ	74,6 ± 4,43	108 ± 9,19	70 ± 4,71	36,9 ± 0,07	20,2 ± 0,42
Sau 2 giờ	74,8 ± 3,68	109 ± 8,76	71 ± 7,38	36,9 ± 0,08	20,2 ± 0,42
Sau 6 giờ	76 ± 4,42	112 ± 9,19	74 ± 8,43	37 ± 0,1	20,1 ± 0
Sau 1 ngày	75,2 ± 3,91	113 ± 10,59	75 ± 8,5	36,8 ± 0,07	20,2 ± 0,42
Sau 3 ngày	75,8 ± 3,71	111 ± 9,94	70 ± 8,16	37 ± 0,05	20,1 ± 0,32
ANOVA	F=0,15 p=1,00*	F=0,43 p=0,96*	F=0,44 p=0,96*	F=0,684 p=0,79*	F=1,5 p=0,12*

(*): không khác biệt ý nghĩa.

Nhận xét: Các chỉ số trung bình về mạch, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, nhiệt độ, nhịp thở ở nhóm 2 trước uống thuốc và các thời điểm sau uống thuốc không có sự khác biệt với p > 0,05. Trước và sau uống thuốc, các chỉ số sinh hiệu đều trong giới hạn bình thường.

Ảnh hưởng trên chỉ số cận lâm sàng:

***Bảng 5.** So sánh các chỉ số men gan nhóm 2*

Chỉ số (Đơn vị)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)
Trước uống TMA	31,36 ± 7,92	22,11 ± 9,27	14,61 ± 8,10
Sau 3 ngày	31,39 ± 7,93	25,04 ± 6,46	13,15 ± 4,97
T test	t=0,01; p=0,99*	t=0,76; p=0,47*	t=0,47; p=0,65*

(*): không khác biệt ý nghĩa.

Nhận xét: Các chỉ số trung bình của AST, ALT và GGT trước và sau uống thuốc ở nhóm 2 không có sự khác biệt với p > 0,05. Trước và sau uống thuốc, các chỉ số trên đều trong giới hạn bình thường.

***Bảng 6**. So sánh các chỉ số glucose máu, ure, creatinin nhóm 2*

Chỉ số (Đơn vị)	Glucose (mmol/l)	Ure (mmol/l)	Creatinin (mmol/l)
Trước uống TMA	5,66 ± 0,61	4,15 ± 0,89	100,2 ± 10,85
Sau 3 ngày	5,39 ± 0,33	4,13 ± 0,92	105,44 ± 8,54
T test	t = 0,89 p = 0,40*	t = 0,06 p =0,95*	t = 1,43 p = 0,19*

(*): không khác biệt ý nghĩa.

Nhận xét: Các chỉ số trung bình của Glucose, ure, creatinin máu trước và sau uống thuốc ở nhóm 2 không có sự khác biệt với p > 0,05. Trước và sau uống thuốc, các chỉ số trên đều trong giới hạn bình thường.

Ảnh hưởng trên các triệu chứng cơ năng và sự dung nạp

Ở liều 12 viên/ ngày, TMA dung nạp tốt, không gây các triệu chứng khó chịu, không có biểu hiện dị ứng hoặc không dung nạp trên người tình nguyện trong thời gian sử dụng 3 ngày. Có 1 trường hợp xuất hiện tiêu lỏng (3 lần/ngày) vào ngày thứ 1, tự hết vào ngày hôm sau không phải ngưng nghiên cứu.

Kết quả nghiên cứu trên nhóm 3

Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Cỡ mẫu: 10, trong đó có 4 nữ, 6 nam

Tuổi trung bình: 35,4 ± 10,2. Trong đó tuổi thấp nhất là 21, tuổi cao nhất là 52

Cân nặng trung bình: 59 ± 9,78, BMI trung bình: 21,52 ± 1,94

Ảnh hưởng trên chỉ số lâm sàng

Bảng 7. *So sánh các số trung bình sinh hiệu nhóm 3*

Chỉ số (Đơn vị)	Mạch (lần/phút)	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)	NĐ ^{0}C)	Nhịp thở (lần/phút)
Trước uống TMA	76,18 ± 4,33	115 ± 9,34	76 ± 8,09	36,9 ± 0,05	20,18 ± 0,4
Sau 1 giờ	76,73 ± 4,22	114 ± 8,2	75 ± 6,88	37 ± 0,06	20,18 ± 0,4
Sau 2 giờ	76,36 ± 3,88	115 ± 12,93	75 ± 10,36	36,9 ± 0,07	20,36 ± 0,5
Sau 6 giờ	76 ± 4	115 ± 10,36	77 ± 7,86	37 ± 0,05	20,64 ± 0,67
Sau 1 ngày	76,72 ± 4,31	116 ± 10,27	78 ± 7,51	37 ± 0,05	20,27 ± 0,5
Sau 3 ngày	77,09 ± 4,62	117 ± 11,91	75 ± 6,88	37 ± 0,05	20,18 ± 0,4
ANOVA	F=0,14 p=1,00*	F=0,18 p=1,00*	F=0,55 p=0,90*	F=0,45 p=0,14*	F=1,09 p=0,37*

(*): không khác biệt ý nghĩa.

Nhận xét: Các chỉ số trung bình về mạch, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, nhiệt độ, nhịp thở ở nhóm 3 trước uống thuốc và các thời điểm sau uống thuốc không có sự khác biệt với p > 0,05. Trước và sau uống thuốc, các chỉ số sinh hiệu đều trong giới hạn bình thường.

Ảnh hưởng trên chỉ số cận lâm sàng

Bảng 8. *So sánh các chỉ số men gan nhóm 3*

Chỉ số (Đơn vị)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)
Trước uống TMA	30,16 ± 6,06	21,61 ± 10,69	17,46 ± 5,53
Sau 3 ngày	31,56 ± 5,81	24,23 ± 11,15	19,17 ± 6,46
T test	t = 0,59 p = 0,57*	t = 1,1 p = 0,30*	t = 0,55 p = 0,60*

(*): không khác biệt ý nghĩa.

Nhận xét: Các chỉ số trung bình của AST, ALT và GGT trước và sau uống thuốc ở nhóm 3 không có sự khác biệt với p > 0,05. Trước và sau uống thuốc, các chỉ số trên đều trong giới hạn bình thường.

Bảng 9*. So sánh các chỉ số glucose máu, ure, creatinin nhóm 3*

Chỉ số (Đơn vị)	Glucose (mmol/l)	Ure (mmol/l)	Creatinin (mmol/l)
Trước uống TMA	5,29 ± 0,32	3,79 ± 0,72	97,56 ± 9,75
Sau 3 ngày	5,28 ± 0,47	3,82 ± 0,79	94,21 ± 6,94
T test	t = 0,05 p = 0,96*	t = 0,1 p = 0,92*	t = 1,96 p = 0,08*

(*): không khác biệt ý nghĩa.

Nhận xét: Các chỉ số trung bình của glucose, ure, creatinin máu trước và sau uống thuốc ở nhóm 3 không có sự khác biệt với p > 0,05. Trước và sau uống thuốc, các chỉ số trên đều trong giới hạn bình thường.

Ảnh hưởng trên các triệu chứng cơ năng và sự dung nạp

Ở liều 18 viên/ ngày, TMA dung nạp tốt, không gây các triệu chứng khó chịu, không có biểu hiện dị ứng hoặc không dung nạp trên người tình nguyện trong thời gian sử dụng 3 ngày. 1 trường hợp biểu hiện cồn cào nhẹ sau khi uống liều đầu tiên, tự hết sau 10 phút, không phải ngưng nghiên cứu, các liều sau đó không có biểu hiện khó chịu. Có 1 trường hợp tiêu lỏng (2 lần/ngày) ở ngày thứ 2 uống thuốc, không đau bụng, tự hết vào ngày hôm sau, không phải ngưng nghiên cứu.

Xác định liều an toàn

Qua 3 liều thử nghiệm 6 viên/ngày, 12 viên/ngày và 18 viên/ngày trên người tình nguyện, TMA đều dung nạp tốt, không gây các triệu chứng biểu hiện tình trạng dị ứng thuốc, không gây các biểu hiện khó chịu cho người tình nguyện, thuốc cũng không làm thay đổi các chỉ số, mạch, huyết áp, nhiệt độ, nhịp thở, AST,

ALT, ure, creatinin máu trong 3 ngày uống thuốc. Số liệu không khác biệt có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

Trong 30 người tình nguyện tham gia nghiên cứu giai đoạn 1, có 2 trường hợp cảm giác cồn cào khó chịu vùng thượng vị ở liều đầu tiên sử dụng, triệu chứng nhẹ, tự hết, không phải ngưng nghiên cứu. Có 2 trường hợp biểu hiện tiêu lỏng (2-3 lần/ngày) ở ngày thứ 1 và 2 sau sử dụng thuốc, triệu chứng nhẹ, không kèm biểu hiện khó chịu khác, tự hết vào ngày hôm sau. Tất cả 30 người tình nguyện đều không có biểu hiện tác dụng phụ nghiêm trọng ở cả triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng, cả 30 trường hợp đều uống thuốc đủ 3 ngày, không trường hợp nào bỏ giữa chừng vì bất kỳ lý do nào.

Vậy liều tối đa an toàn được xác định là liều cao nhất đã thử: 18 viên/ngày.

KẾT LUẬN CHUNG

Từ kết quả nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 1 trên 30 người tình nguyện, với mục tiêu tổng quát là xác định liều an toàn và khảo sát tính dung nạp của viên nang TMA, nhóm nghiên cứu đưa ra kết luận như sau: **V**iên nang TMA dung nạp tốt trên người với liều tối đa an toàn là 18 viên/ngày. Khuyến cáo sử dụng liều 8 viên/ngày cho giai đoạn 2 trên bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid.

Đề tài này được thực hiện với sự tài trợ kinh phí của công ty TNHH Giai Cảnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cao Thị Thúy Hà, Nguyễn Thị Bay (2014). "Nghiên cứu tác dụng hạ lipid máu của viên nang cứng Bổ khí hoạt huyết trên bệnh nhân rối loạn lipid máu". *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 18, số 1, tr. 53-61.
2. Đỗ Tất Lợi (2001). *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học, tr. 48-49, 227-230, 298-299.
3. Hà Thị Anh (2010). "Rối loạn lipid máu trên bệnh nhân Tai biến mạch máu não". *Chuyên đề Hội nghị khoa học kỹ thuật bệnh viện Nguyễn Tri Phương*, tập 14, số 2, tr. 220-227.
4. Hội tim mạch học Việt Nam (2008). "Khuyến cáo 2008 của Hội Tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu". *Khuyến cáo 2008 về các bệnh lý tim mạch và chuyển hoá*, tr. 476-502.
5. Nguyễn Thị Thu Hương (2014). "Khảo sát một số tác dụng dược lý của viên nang Thanh mạch an". *Đề tài cấp cơ sở - Trung tâm sâm và dược liệu TP. HCM*, tr. 1-2, 13, 23, 50-52, 55-62.
6. Ridker PW., Pradhan A., MacFadyen JG., Libby P.&Glynn RJ. (2012). "Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial". *Lancet*, 380(9841):565-571.
7. Song YB., An YR., Kim SJ., Park HW., Jung JW., Kyung JS., et al. (2012). "Lipid metabolic effect of Korean red ginseng extract in mice fed on a high-fat diet". *J Sci Food Agric; 92*(2): 388-396.
8. Võ Văn Chi (2012). *Từ điển cây thuốc Việt Nam tập 1, tập 2*. Nhà xuất bản Y học, tr. 423-424, 609-610, 1126-1127 (tập 1), tr. 298-299, 332-333 (tập 2).
9. Yoshida H. (2010). "Front line of oxidized lipoproteins: role of oxidized lipoproteins in atherogenesis and cardiovascular disease risk (Japanese)". *Rinsho Byori;* 58(6): 622-630
10. Zare M., Saadatnia M., Mousavi SA., Keyhanian K., Davoudi V.&Khanmohammadi E. (2012). "The effect of statin therapy in stroke outcome: a double blind clinical trial". *Int J Prev Med, 3*(1): 68-72.

Ngày nhận bài báo: *27/02/2015*
Ngày phản biện nhận xét bài báo: *14/05/2015*
Ngày bài báo được đăng: *08/09/2015*