

TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG RỐI LOẠN LIPID MÁU CỦA THUỐC LIPIDAN TRÊN THỰC NGHIỆM

PHẠM VŨ KHÁNH, TỐNG THỊ TAM GIANG
Học viện YDHCT Việt Nam
VŨ MẠNH HÙNG, Học viện Quân y

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay rối loạn lipid máu là một trong những bệnh chuyển hóa có tỷ lệ người mắc tương đối cao. Tuy nhiên, đa số các sản phẩm thuốc YHHĐ điều trị hội chứng này đều có những tác dụng không mong muốn, đặc biệt là khi người bệnh cần điều trị trong một thời gian dài. Việc nghiên cứu các chế phẩm điều chỉnh rối loạn lipid máu có nguồn gốc Đông dược giúp hạn chế các tác dụng không mong muốn của thuốc là việc làm cần thiết. LIPIDAN là một chế phẩm Đông dược, được hiện đại hóa dưới dạng viên nén. Công thức của thuốc LIPIDAN được thành lập dựa trên cơ sở lý luận của y học cổ truyền (YHCT). Sau khi nghiên cứu hiện đại hóa bài thuốc dưới dạng viên nén và tiến hành nghiên cứu độc tính cấp, bán cấp, độc tính trường diễn của thuốc, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

- Nghiên cứu tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của thuốc LIPIDAN trên thực nghiệm.
- So sánh tác dụng của viên nén LIPIDAN với dạng dung dịch thuốc sắc truyền thống trên thực nghiệm.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Nguyên liệu nghiên cứu

Viên nén LIPIDAN được nghiên cứu sản xuất trên quy mô pilot tại Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam và Đại học Dược Hà Nội. Số lô sản xuất: LPD15062008.

Thành phần cấu tạo cho một viên thuốc:

Trần bì	0,33g	Bán hạ chế	0,33g
Bạch linh	0,67g	Hậu phác	0,25g
Nam mộc hương	0,42g	Sơn tra	0,33g
Ngũ gia bì	0,33g	Sinh khương	0,08g
Xa tiền tử	0,33g	Tả dược	vỡ

Dạng bào chế: thuốc được sản xuất dưới dạng viên nén, đóng lọ thành phẩm 50 viên/lọ.

Liều dùng: 12 viên/ngày, chia 3 lần, uống trước bữa ăn 20 - 30 phút.

1. Dung dịch Lipidan

Được điều chế bằng cách sắc với nước; thành phần và tỷ lệ các loại dược liệu tương tự viên nén LIPIDAN.

Liều dùng: 150ml/ngày, chia 2 lần.

2. Đối tượng nghiên cứu

- Chuột cống trắng 60 con. Thỏ đực: 18 con.

Chuột và thỏ khỏe mạnh, đủ tiêu chuẩn thí nghiệm do Trung tâm nghiên cứu ứng dụng y sinh dược, Học viện Quân y cung cấp.

3. Phương pháp nghiên cứu

3.1. Tác dụng của LIPIDAN trên mô hình tăng cholesterol máu theo cơ chế ngoại sinh

Chuột cống trắng được uống hỗn dịch cholesterol 10% trong 42 ngày để gây tăng cholesterol máu.

Chuột được chia thành 6 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (lô trắng, chuột bình thường): chuột chỉ uống nước lọc.

- Lô 2 (lô chứng): cho chuột uống hỗn dịch cholesterol 10%, sau đó 2 giờ cho uống nước lọc.

- Lô 3: lô chứng uống dung dịch Lipidan 2,5ml/kg thể trọng trong 6 tuần.

- Lô 4: lô chứng uống dung dịch Lipidan 2,5ml/kg thể trọng trong 3 tuần.

- Lô 5: lô điều trị LIPIDAN 2,4mg/100g thể trọng trong 6 tuần.

- Lô 6: lô điều trị LIPIDAN 2,4mg/100g thể trọng trong 3 tuần.

Vào cuối đợt thí nghiệm, lấy máu chuột để tiến hành định lượng cholesterol toàn phần, HDL-C, LDL-C và triglycerid trong huyết thanh.

3.2. Tác dụng của LIPIDAN trên mô hình tăng cholesterol máu theo cơ chế nội sinh

- Lô 1 (lô chứng - 6 con): chỉ tiêm Tween 80 dung dịch 20%.

- Lô 2 (lô điều trị I, uống dung dịch Lipidan - 6 con): cho thỏ uống dung dịch Lipidan liều 2,5ml/kg thể trọng thỏ vào thời gian trước khi tiêm Tween 80 24 giờ và ngay trước khi tiêm.

- Lô 3 (lô điều trị II - 6 con): thỏ được uống thuốc LIPIDAN liều điều trị 2,4mg/100g thể trọng vào thời gian trước khi tiêm Tween 80 là 24 giờ và ngay trước khi tiêm.

* Lấy máu tĩnh mạch vành tai thỏ trước thực nghiệm và sau khi tiêm Tween 80 dung dịch 20% 4 giờ 30 phút. Định lượng cholesterol toàn phần, HDL-C, LDL-C và triglycerid huyết thanh.

4. Thời gian nghiên cứu: năm 2009

5. Địa điểm nghiên cứu: Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Ảnh hưởng của LIPIDAN theo cơ chế ngoại sinh

Bảng 1. Ảnh hưởng của LIPIDAN đối với hàm lượng cholesterol máu chuột cống trắng (n = 10 đối với mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Cholesterol (mg/dl)	
	$\bar{X} \pm SD$	Thay đổi so với (2)
Lô 1 - chứng(1)	151,35 ± 6,08	-
Lô 2 - gây tăng cholesterol, không trị (2)	243,26 ± 9,94	-
Lô 3 - dd Lipidan 6 tuần(3)	144,46 ± 18,63	giảm 40,62%
Lô 4 - dd Lipidan 3 tuần(4)	151,59 ± 26,20	giảm 37,68%
Lô 5 - viên LPD. 6 tuần(5)	143,95 ± 9,36	giảm 40,84%
Lô 6 - viên LPD. 3 tuần(6)	149,50 ± 26,52	giảm 38,54%
p	p ₂₋₁ < 0,05; p ₃₋₂ < 0,05; p ₄₋₂ < 0,05; p ₅₋₂ < 0,05; p ₆₋₂ < 0,05; p ₃₋₅ > 0,05; p ₄₋₆ > 0,05	

Bảng 2. Ảnh hưởng của LIPIDAN đối với HDL-C máu chuột cống trắng (n=10 đối với mỗi lô)

Lô nghiên cứu	HDL-C (mg/dl)	
	$\bar{X} \pm SD$	Thay đổi so với (2)
Lô 1 - chứng (1)	41,93 ± 3,95	-
Lô 2 - gây tăng cholesterol, không trị (2)	47,70 ± 4,87	-
Lô 3 - dd Lipidan 6 tuần (3)	64,05 ± 4,15	tăng 34,02%
Lô 4 - dd Lipidan 3 tuần (4)	56,51 ± 1,85	tăng 18,25%
Lô 5 - viên LPD. 6 tuần (5)	59,92 ± 2,48	tăng 25,38%
Lô 6 - viên LPD. 3 tuần (6)	56,77 ± 2,37	tăng 18,79%
p	p ₂₋₁ < 0,05; p ₃₋₂ < 0,05; p ₄₋₂ < 0,05; p ₅₋₂ < 0,05; p ₆₋₂ < 0,05; p ₃₋₅ < 0,05; p ₄₋₆ > 0,05	

Bảng 3. Ảnh hưởng của LIPIDAN đối với LDL-C máu chuột cống trắng (n=10 đối với mỗi lô)

Lô nghiên cứu	LDL-C (mg/dl)	
	$\bar{X} \pm SD$	Thay đổi so với (2)
Lô 1 - chứng (1)	32,97 ± 2,32	-
Lô 2 - gây tăng cholesterol, không trị (2)	66,65 ± 4,76	-
Lô 3 - dd Lipidan 6 tuần (3)	38,13 ± 2,52	giảm 42,79%
Lô 4 - dd Lipidan 3 tuần (4)	41,54 ± 2,43	giảm 37,67%
Lô 5 - viên LPD. 6 tuần (5)	41,20 ± 2,26	giảm 38,18%
Lô 6 - viên LPD. 3 tuần (6)	52,52 ± 4,25	giảm 21,20%
p	p ₂₋₁ < 0,05; p ₃₋₂ < 0,05; p ₄₋₂ < 0,05; p ₅₋₂ < 0,05; p ₆₋₂ < 0,05; p ₃₋₅ < 0,05; p ₄₋₆ < 0,05	

Bảng 4. Ảnh hưởng của LIPIDAN đối với hàm lượng triglycerid máu chuột cống trắng (n = 10 đối với mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Triglycerid (mg/dl)	
	$\bar{X} \pm SD$	Thay đổi so với (2)
Lô 1 - chứng (1)	104,00 ± 23,22	-
Lô 2 - gây tăng cholesterol, không trị (2)	160,20 ± 24,26	-
Lô 3 - dd Lipidan 6 tuần (3)	51,75 ± 5,69	giảm 67,70%
Lô 4 - dd Lipidan 3 tuần (4)	66,48 ± 14,54	giảm 58,50%
Lô 5 - viên LPD. 6 tuần (5)	78,33 ± 10,23	giảm 51,81%
Lô 6 - viên LPD. 3 tuần (6)	81,32 ± 14,21	giảm 49,24%
p	p ₂₋₁ < 0,05; p ₃₋₂ < 0,05; p ₄₋₂ < 0,05; p ₅₋₂ < 0,05; p ₆₋₂ < 0,05; p ₃₋₅ < 0,05; p ₄₋₆ < 0,05	

2. Ảnh hưởng của LIPIDAN theo cơ chế nội sinh

Bảng 5. Ảnh hưởng của LIPIDAN đối với các chỉ số lipid máu thỏ (n = 6)

Chỉ số	Lô nghiên cứu	Trước TN $\bar{X} \pm SD$	Sau TN $\bar{X} \pm SD$	p
Cholesterol (mg/dl)	Lô 1 - chứng	108,08 ± 30,49	155,88 ± 31,88	< 0,05
	Lô 2 - dung dịch Lipidan	164,52 ± 25,70	74,72 ± 10,86	< 0,05
	Lô 3 - viên LIPIDAN	153,79 ± 22,65	99,51 ± 21,51	< 0,05
HDL-C (mg/dl)	Lô 1 - chứng	25,07 ± 2,65	45,30 ± 2,39	< 0,05
	Lô 2 - dung dịch Lipidan	22,67 ± 1,25	47,30 ± 1,47	< 0,05
	Lô 3 - viên LIPIDAN	25,80 ± 2,97	39,82 ± 1,89	< 0,05
LDL-C (mg/dl)	Lô 1 - chứng	51,52 ± 2,37	81,15 ± 2,09	< 0,05
	Lô 2 - dung dịch Lipidan	67,53 ± 3,50	47,07 ± 1,78	< 0,05
	Lô 3 - viên LIPIDAN	55,60 ± 2,92	43,38 ± 2,84	< 0,05
Triglycerid (mg/dl)	Lô 1 - chứng	87,18 ± 8,69	169,60 ± 12,65	< 0,05
	Lô 2 - dung dịch Lipidan	99,34 ± 9,94	60,43 ± 9,46	< 0,05
	Lô 3 - viên LIPIDAN	89,01 ± 7,47	54,12 ± 14,02	< 0,05

BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy cả hai dạng thuốc (thang sắc truyền thống và viên nén LIPIDAN) đều có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu ở cả cơ chế ngoại sinh và cơ chế nội sinh. Như vậy, chế phẩm LIPIDAN có thể vừa có tác dụng ức chế hấp thu, vừa có tác dụng tăng đào thải các thành phần lipid máu không có lợi cho cơ thể. Kết quả nghiên cứu đã thể hiện tính ưu việt của bài thuốc nghiệm phương cũng như chế phẩm LIPIDAN, đó là tác dụng làm tăng lượng HDL-C. Đây là tác dụng có lợi rất đáng lưu ý của chế phẩm này. Để khẳng định được cơ chế tác dụng của LIPIDAN, cần có thêm các nghiên cứu tiếp theo về cơ chế tác dụng của thuốc.

Tuy nhiên, trong hầu hết các bảng số liệu, dạng thang sắc truyền thống có tác dụng tốt hơn so với dạng viên nén. Điều đó có nghĩa là quá trình bào chế cải dạng thuốc cũng có ảnh hưởng phần nào đến tác dụng của thuốc. Đồng thời, thời gian sử dụng thuốc trong thời gian dài (6 tuần) có tác dụng tốt hơn. Như vậy, để có tác dụng tốt nhất, thuốc nên được sử dụng trong thời gian dài.

KẾT LUẬN

Với hai dạng bào chế đã thử nghiệm trên động vật thí nghiệm là dung dịch Lipidan và viên nén LIPIDAN sử dụng bằng đường uống, chúng tôi nhận thấy:

- Cả hai dạng chế phẩm đều có tác dụng hạ cholesterol, LDL-C, triglycerid.
- Cả hai dạng chế phẩm đều có tác dụng làm tăng HDL-C.
- Dạng thang sắc truyền thống có tác dụng tốt hơn so với dạng viên nén.

SUMMARY

LIPIDAN is one sort of herbal tablet which has effect in the treatment of lipid metabolism disorders. After assessing the acute, sub-acute toxicity and chronic toxicity through the experiment upon animals, we continue studying with targets:

- *Studying the effect of LIPIDAN tablets in the treatment of lipid metabolism disorders through the experiment upon animals.*

- *Comparing the effect of LIPIDAN tablets and Lipidan liquid through the experiment upon animals.*

The study to operates on white mice and rabbit.

Result:

- Both of productions has an effect in decreasing cholesterol, LDL-C, triglycerid in blood.

- Both of productions has an effect in increasing HDL-C in blood.

- The effect of Lipidan liquid is better than LIPIDAN tablets.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Thị Bạch Yến, Đào Văn Phan (2007), Nghiên cứu tác dụng hạ lipid máu của nấm Hồng chi Đà Lạt (*Ganoderma lucidum*) trên thực nghiệm, *Tạp chí nghiên cứu y học*, trường Đại học Y Hà Nội, số 5, tr 30 - 34.

2. Phạm Thị Bạch Yến (2009), Đánh giá tính an toàn và hiệu quả điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của nấm Hồng chi Đà Lạt (*Ganoderma lucidum*), Luận án tiến sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.

3. Đỗ Trung Đàm (2001), Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm, *Thông tin y dược lâm sàng chuyên san khoa học đào tạo*, số 2, tr 5 - 12.

4. David K. et al (1987), Animal techniques for evaluating hypercholesterolemic drugs, Med. Pub. INC. 35 East wacker drive, Chicago.

5. Han L.K. (1999), Reduction in fat storage during chitin - chitosan treatment in mice fed a high - fat diet, In *Obes Relat Metab Disord* 23, pp 174 - 179.