

Phần A: GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loét dạ dày, hành tá tràng là một bệnh khá phổ biến trong cộng đồng, chiếm khoảng 10% dân số ở nhiều quốc gia. Ở Việt Nam con số này chiếm khoảng 6-7%. Đặc điểm chính của bệnh là một bệnh mạn tính, diễn biến có chu kỳ, xu hướng hay tái phát và dễ gây biến chứng nguy hiểm như chảy máu hay thủng, ung thư dạ dày... Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, thường kéo dài, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và công việc, làm giảm sút sức lao động của toàn xã hội.

Về cơ chế bệnh sinh của bệnh loét dạ dày tá tràng được cho là mất cân bằng giữa yếu tố gây loét và yếu tố bảo vệ chống loét. Trong y học cổ truyền (YHCT) loét hành tá tràng (HTT) được quy vào chứng vị quản thống. Từ xa xưa đã có nhiều bài thuốc, vị thuốc đã được ứng dụng trong điều trị và cải thiện được các triệu chứng lâm sàng. Gần đây các nhà khoa học đã đi sâu nghiên cứu về thành phần hóa học, tác dụng dược lý và bước đầu nghiên cứu trên lâm sàng điều trị bệnh lý dạ dày hành tá tràng của Chè dây, Dạ cẩm, lá Khôi, mỗi loại đều có ưu nhược điểm riêng. Với mong muốn tăng cường hiệu quả điều trị, giảm tác dụng không mong muốn của 3 loại dược liệu trên, các nhà khoa học trường đại học Dược đã nghiên cứu bào chế ra chế phẩm HPmax gồm Chè dây, Dạ cẩm, lá Khôi, để đánh giá về tác dụng của HPmax, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “*Nghiên cứu tác dụng của chế phẩm HPmax trong điều trị loét hành tá tràng có Helicobacter pylori*”

2. MỤC TIÊU CỦA ĐỀ TÀI

- *Nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của chế phẩm HPmax.*
- *Nghiên cứu tác dụng diệt Helicobacter pylori (HP), tác dụng chống loét tá tràng và tác dụng chống viêm, giảm đau, trung hòa acid của HPmax trên thực nghiệm.*
- *Đánh giá tác dụng của HPmax điều trị bệnh nhân loét hành tá tràng HP (+) theo YHHD và YHCT.*

Ý NGHĨA THỰC TIỄN VÀ ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Đề tài tiến hành điều trị trên một bệnh lý mà tỷ lệ gặp trong cộng đồng tương đối cao, điều trị bằng y học hiện đại (YHHD) cũng đem lại hiệu quả, song còn một số bất cập như: Kháng kháng sinh, tác dụng phụ, giá thành đắt... Do vậy việc tiếp tục tìm kiếm ra các thuốc mới, thuốc có nguồn gốc từ thảo dược có hiệu quả, an toàn, giá thành rẻ vẫn là nhu cầu cần thiết, là hướng nghiên cứu đang được các nhà khoa học rất quan tâm.

Công trình khoa học của luận án nghiên cứu một cách khá hệ thống chặt chẽ, cả tiền lâm sàng và lâm sàng một chế phẩm YHCT mới có thành phần gồm ba vị thuốc nam sẵn có trong cộng đồng dùng trong điều trị loét HTT có HP.

Kết quả nghiên cứu đề tài góp phần chứng minh giá trị thực tế của YHCT- một sản phẩm của nền văn hóa phương đông, góp phần ảnh hưởng tích cực tới truyền

thống văn hóa thông qua việc quay lại với các liệu pháp YHCT, khuyến khích lòng tự hào dân tộc, giữ gìn bản sắc văn hóa dân tộc, nâng cao sức khỏe cộng đồng.

Việc nghiên cứu ứng dụng bài thuốc YHCT trong điều trị, góp phần làm sáng tỏ lý luận YHCT và từng bước hiện đại hóa YHCT là việc làm có ý nghĩa khoa học, thực tiễn.

Cấu trúc của luận án:

Ngoài phần đặt vấn đề và kết luận, luận án có 4 chương:

Chương 1: Tổng quan tài liệu	30 trang
Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu	20 trang
Chương 3: Kết quả nghiên cứu	44 trang
Chương 4: Bàn luận	37 trang

Luận án có: 48 bảng, 9 biểu đồ, 3 hình, 1 sơ đồ và phụ lục, 167 tài liệu tham khảo (82 tiếng Việt, 72 tiếng Anh, 13 tiếng Trung Quốc).

Phần B: NỘI DUNG LUẬN ÁN

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. ĐỊNH NGHĨA, CƠ CHẾ BỆNH SINH, TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ LOÉT HTT THEO YHHĐ

*** Định nghĩa**

Loét dạ dày hành tá tràng được định nghĩa là *“thương tổn của lớp niêm mạc, xuyên qua lớp cơ niêm xuống đến lớp cơ”*

*** Cơ chế bệnh sinh của loét dạ dày hành tá tràng**

Do mất cân bằng giữa yếu tố gây loét và yếu tố chống loét (yếu tố bảo vệ)

+ Yếu tố gây loét: acid HCl, pepsin, vi khuẩn *Helicobacter pylori*, thuốc chống viêm không steroid...

+ Yếu tố bảo vệ : chất nhầy mucin, hệ thống mạch máu niêm mạc dạ dày hành tá tràng, muối kiềm...

*** Điều trị**

Các biện pháp điều trị bao gồm điều chỉnh lối sống và dùng thuốc, dùng thuốc theo các phác đồ hướng dẫn của hội tiêu hóa Việt Nam (2012): phác đồ lần đầu PPI+ Amoxicilin+ Clarithromycin 7-14 ngày, phác đồ điều trị lần 2: (sau thất bại lần 1) Sử dụng phác đồ 4 thuốc có bismuth nếu trước đó chưa dùng phác đồ điều trị này, Sử dụng phác đồ PPI + Amoxicilin + Levofloxacin nếu trước đó đã dùng phác đồ 4 thuốc có bismuth, Không dùng lại kháng sinh đã sử dụng trong phác đồ điều trị thất bại trước đó, đặc biệt là Clarithromycin (ngoại trừ Amoxicilin) vì tỷ lệ kháng thuốc thứ phát rất cao, Phác đồ điều trị cứu vãn: Trong trường hợp tiết trừ vẫn thất bại sau hai lần điều trị, cần nuôi cấy vi khuẩn và làm kháng sinh đồ để chọn kháng sinh phù hợp.

1.2. NGUYÊN NHÂN, CƠ CHẾ BỆNH SINH, TRIỆU CHỨNG VÀ NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ LOÉT HÀNH TÁ TRÀNG THEO YHCT

Loét hành tá tràng trong YHCT được qui vào chứng vị quản thống.

Vị quản thống hay còn gọi là vị thống, là chỉ các bệnh mà có triệu chứng đau tức sinh ra ở vùng thượng vị dưới mũi ức.

* Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của chứng vị quản thống

+ **Do ăn uống:** Do ăn uống không điều độ, no đói thất thường, hoặc ăn nhiều thức ăn đồ uống thô, cay, nóng, chua, lạnh, ôi thiu.. làm tổn thương tới vị, vị mất hòa giáng mà gây đau

+ **Tinh chí uất ức:** Tinh chí uất ức làm cho can không sơ thông, can khí uất kết hoành nghịch phạm vị, vị mất chức năng hòa giáng gây đau gọi là can khí phạm vị (can khắc tỳ- can vị bất hòa)

+ **Do thể chất tố nhược (tỳ vị hư hàn):** Thể chất hư nhược lại ăn uống thất thường, lao lực quá độ kéo dài làm cho tỳ vị không được ôn dưỡng dẫn đến tỳ vị hư hàn gây đau âm ỉ, thiện án...

* **Phân thể điều trị:** Được chia làm hai thể lớn

+ **Thể can khí phạm vị**

- **Triệu chứng:** Đau thượng vị, đau lan ra cạnh sườn, ợ hơi, ợ chua và đại tiện phân táo. dễ cáu gắt, tức giận thì đau tăng lên, rêu lưỡi trắng nhợt, chất lưỡi hồng, mạch huyền.

- **Pháp điều trị:** Sơ can hòa vị, lý khí chỉ thống

- **Phương thuốc:** Sài hồ sơ can thang hoặc tiêu dao tán.

+ **Thể tỳ vị hư hàn**

- **Triệu chứng:** Đau âm ỉ vùng thượng vị, gặp lạnh đau tăng, khi đau thích xoa nắn và chườm nóng, thích ăn đồ nóng ấm, đại tiện phân nát, rêu lưỡi trắng trơn, chất lưỡi bệu, mạch trầm tế.

- **Pháp điều trị:** Ôn trung kiện tỳ, hòa vị chỉ thống

- **Phương thuốc:** Hoàng kỳ kiến trung thang.

1.3 Bài thuốc nghiên cứu:

Chế phẩm HPmax thành phần gồm: Cao khô Chè dây 280mg, Dạ cẩm 170mg, Lá khô 110mg.

Trên cơ sở các nghiên cứu độc lập từng vị thuốc cho thấy: Chè dây, Dạ cẩm, lá Khôi đều có tác dụng chống viêm, giảm đau, trung hòa acid, chống loét dạ dày, làm lành vết loét dạ dày tá tràng trên thực nghiệm cũng như trên lâm sàng. Mỗi một vị đều thể hiện những ưu, nhược điểm riêng. Do vậy, các nhà bào chế được cổ truyền đã kết hợp 3 dược liệu trên trong chế phẩm HPmax hy vọng sẽ mang lại hiệu quả điều trị tốt hơn so với dùng riêng lẻ từng dược liệu. Tuy nhiên sự kết hợp này liệu có đảm bảo chỉ tạo ra tương tác có lợi mà không có những tương tác bất lợi hay không? nghiên cứu này sẽ góp phần giải đáp những câu hỏi trên.

CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

2.1.1. Thuốc dùng nghiên cứu trên thực nghiệm

- Viên nang cứng HPmax do Công ty cổ phần sản phẩm thiên nhiên VINACOM sản xuất trên dây chuyền công nghệ hiện đại đạt tiêu chuẩn GMP và đạt tiêu chuẩn cơ sở được Trung tâm kiểm nghiệm Sở y tế Hà Nội cấp giấy chứng nhận.

- Các thuốc nhóm chứng: Ranitidin, Aspegic, Prednisolon...

2.1.2. Thuốc dùng nghiên cứu trên lâm sàng

- Nhóm nghiên cứu (nhóm 1) dùng chế phẩm HPmax

- Nhóm chứng (nhóm 2) dùng Omeprazol + Amoxicilin+ Clarithromycin

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Các động vật dùng trong nghiên cứu: 190 chuột nhắt trắng dòng Swiss, trọng lượng 20 ± 2 g; 144 chuột cống trắng chủng Wistar, khoẻ mạnh, cả hai giống, có trọng lượng trung bình 140-180g; 30 thỏ trưởng thành chủng *Oryctolagus Curiculus* cả 2 giống, cân nặng 1,8-2,0 kg.

Chủng *Helicobacter pylori* phân lập từ mảnh sinh thiết dạ dày bệnh nhân.

2.2.2. Nghiên cứu trên lâm sàng

85 bệnh nhân cả 2 giới được chẩn đoán xác định loét hành tá tràng *Helicobacter pylori* (+). Bệnh nhân được điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Bệnh viện y học cổ truyền Bộ công An..

* Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu:

* **Lâm sàng:** Đau vùng thượng vị, Triệu chứng ợ hơi, ợ chua., nôn, buồn nôn, chướng hơi, táo bón và ăn kém, ngủ kém.

Hiện tại chưa dùng thuốc gì để điều trị viêm loét dạ dày, tá tràng, hoặc đã ngừng điều trị các thuốc khác ít nhất trước 2 tháng nghiên cứu.

* Cận lâm sàng:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định có loét hành tá tràng qua nội soi ống mềm, ổ loét có kích thước > 5 mm.

- Chẩn đoán *Helicobacter pylori* (+) trên cả hai phương pháp test Urease và mô bệnh học.

* **Tiêu chuẩn chọn theo YHCT:** hai thể can khí phạm vị và tỳ vị hư hàn

* Tiêu chuẩn loại trừ ra khỏi diện nghiên cứu:

- HP (-) âm tính trên một trong hai phương pháp: Test Urease và mô bệnh học.

- Bệnh nhân đang có thai, đang cho con bú.

- Bệnh nhân loét và ung thư dạ dày. Có biến chứng do loét: thủng, xuất huyết...

- Bệnh nhân đang dùng các thuốc điều trị loét hành tá tràng khác.

- Bệnh nhân không thực hiện đúng quy trình điều trị (bỏ thuốc uống > 3 ngày, không nội soi kiểm tra sau điều trị)

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm

* *Nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn*

- *Độc tính cấp*: được xác định trên chuột nhắt trắng theo đường uống theo hướng dẫn của Bộ Y tế và Tổ chức y tế thế giới, Bảy lô chuột nhắt trắng, mỗi lô 10 con, được uống thuốc thử theo liều tăng dần từ liều cao nhất không gây chết chuột đến liều thấp nhất gây chết 100% chuột, với thể tích thuốc uống hằng định mỗi lần 0,3ml/10g cân nặng, uống 3 lần/24 giờ, các lần uống cách nhau 2 giờ

Theo dõi tình trạng chung của chuột và số lượng chuột chết ở mỗi lô trong 72 giờ (những chuột chết trong 2 giờ đầu được mổ để quan sát đại thể). Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc thử. Tính LD₅₀ theo phương pháp Litchfield- Wilcoxon.

- *Thử độc tính bán trường diễn*: tiến hành trên thỏ với liều 0,202g/kg (liều dùng tương đương trên người, tính theo hệ số 3) và liều 1,010g/kg/ngày (gấp 5 lần lô trị 1). Thỏ được uống nước hoặc thuốc thử trong 4 tuần liên, mỗi ngày một lần vào buổi sáng. Sau 4 tuần uống thuốc, thỏ được ngừng uống thuốc và nuôi tiếp trong 2 tuần để theo dõi, đánh giá sự phục hồi (nếu thuốc thử có độc tính) hoặc khả năng gây độc tính chậm của thuốc.

Theo dõi cân nặng, ăn, ngủ, hoạt động, tiêu hóa, huyết học, hóa sinh chức năng gan, thận, tại các thời điểm trước uống thuốc, sau 2 tuần, 4 tuần uống thuốc và sau 2 tuần ngừng uống thuốc. Quan sát hình ảnh đại thể, mô bệnh học gan và thận sau 4 tuần uống thuốc và sau 2 tuần ngừng uống thuốc.

* *Nghiên cứu tác dụng chống loét hành tá tràng trên thực nghiệm*

- *Nghiên cứu tác dụng chống loét tá tràng trên mô hình gây loét bằng cysteamin*: 64 chuột cống được chia làm 4 lô: lô 1 (n=10), chuột uống nước cất không gây loét cysteamin; lô 2 (n=18) là mô hình chuột uống nước cất và gây loét bằng uống cysteamin; lô 3 (n=18) là lô uống thuốc chuẩn, chuột uống Ranitidin 50mg/kg trước khi gây loét bằng uống cysteamin; lô 4 (n=18) là lô nghiên cứu, chuột uống HPmax liều 470mg/kg trước khi gây loét bằng uống cysteamin. So sánh chỉ số loét trung bình của từng lô chuột để đánh giá kết quả nghiên cứu.

- *Nghiên cứu tác dụng diệt HP in vitro*: Đánh giá ảnh hưởng của HPmax đến HP được thực hiện theo phương pháp ức chế trực tiếp vi khuẩn, trên môi trường đặc hiệu.

- *Nghiên cứu tác dụng chống viêm*

+ *Nghiên cứu tác dụng chống viêm trên mô hình gây phù chân chuột bằng carragenin*:

Chuột cống trắng được chia thành 4 lô, mỗi lô 10 con. Lô 1 uống nước cất; lô 2 uống aspégic liều 200 mg/kg/ngày; lô 3 uống HPmax liều 560mg/kg /ngày; lô 4 uống HPmax liều 1120/kg /ngày. Chuột được uống thuốc hoặc nước trong 5 ngày liên tục trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc 1 giờ, gây viêm bằng cách tiêm carragenin 1% (pha trong nước muối sinh lý) 0,05ml/chuột vào dưới da

gan bàn chân sau bên phải của chuột. Đo thể tích chân chuột (đến khớp cổ chân) bằng dụng cụ chuyên biệt và so sánh giữa các lô với nhau.

+ *Nghiên cứu tác dụng chống viêm trên mô hình gây tràn dịch màng bụng*

Chuột được chia các lô và uống thuốc như trên, Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc 1 giờ, gây viêm màng bụng bằng dung dịch pha như sau: 0,05g carragenin, 1,4 ml formaldehyd pha trong nước muối sinh lý vừa đủ 100ml. Tiêm vào khoang màng bụng dung dịch trên với thể tích 2 ml cho mỗi chuột.. 24 giờ sau khi gây viêm, mổ ổ bụng chuột, hút dịch rỉ viêm. Đo thể tích dịch rỉ viêm, đếm số lượng bạch cầu và định lượng protein trong dịch rỉ viêm.

+ *Nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn*

Chuột nhắt trắng chia làm 4 lô, mỗi lô 10 con. Lô 1 uống nước cất liều 0,2ml/10g/ngày; lô 2 uống prednisolon liều 5mg/kg/ ngày; lô 3 uống HPmax liều 840mg/kg/ngày; lô 4 uống HPmax liều 1680mg/kg/ngày. Gây viêm mạn tính bằng cách cấy sợi amiant trọng lượng 6mg đã tiệt trùng được tẩm carragenin 1% vào dưới da gáy của mỗi chuột. Sau khi cấy u hạt, các chuột được uống nước cất hoặc thuốc liên tục 9 ngày. Sau khi uống liều thuốc cuối cùng 1 giờ, tiến hành giết chuột, bóc tách khối u hạt, sau đó sấy khô ở nhiệt độ 56°C trong 18 giờ. Tính trọng lượng u hạt được sấy khô (sau khi đã trừ trọng lượng amiant).

- *Nghiên cứu tác dụng giảm đau*

+ *Nghiên cứu tác dụng giảm đau bằng phương pháp mâm nóng*

Chuột nhắt trắng chia làm 4 lô, mỗi lô 10 con. Lô 1 uống nước cất 0,2ml/10g/ngày trong 5 ngày; lô 2 tiêm màng bụng morphin hydroclorid liều 10mg/kg một lần trước khi đo lần thứ hai 30 phút; lô 3 uống HPmax liều 840mg/kg/ngày; lô 4 uống HPmax liều 1680mg/kg/ngày trong 5 ngày. Đo thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối cùng 1 giờ hoặc sau khi tiêm morphin hydroclorid 30 phút, đo bằng cách đặt chuột lên mâm nóng, luôn duy trì ở nhiệt độ 56°C bằng hệ thống ổn nhiệt.

+ *Nghiên cứu tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau quặn bằng acid acetic*

Chuột nhắt trắng chia làm 4 lô như trên, riêng lô 2 uống aspégic liều 100mg/kg 1 lần trước khi gây đau 1 giờ. Chuột ở các lô 1, 3 và 4 được cho uống nước cất hoặc thuốc thử mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng trong 5 ngày liên tục. Ngày thứ 4, sau khi uống thuốc 1 giờ, tiêm vào ổ bụng mỗi chuột 0,2 ml dung dịch acid acetic 1%. Đếm số cơn đau quặn của từng chuột trong mỗi 5 phút cho đến hết phút thứ 30 sau khi tiêm acid acetic.

- *Nghiên cứu tác dụng trung hòa acid:* Khả năng trung hòa acid được xác định bằng số lượng HCl 0,1M (ml) cho thêm vào dung dịch kháng acid, mà không làm giảm pH của hỗn hợp đó xuống dưới 3,0.

2.3.2. Nghiên cứu trên lâm sàng

Thử nghiệm lâm sàng tiến cứu so sánh trước sau và so sánh nhóm chứng.

Nghiên cứu được tiến hành trên 85 bệnh nhân cả 2 giới được chẩn đoán xác định loét hành tá tràng đủ tiêu chuẩn đưa vào diện nghiên cứu.

*** Thuốc và cách dùng:**

- Nhóm nghiên cứu: Bệnh nhân uống viên nang cứng HPmax 3 viên 1 lần sau ăn no, ngày uống 2 lần
- Nhóm chứng: Omeprazol 20mg, uống mỗi lần 1 viên, ngày uống 2 lần trước ăn 30 phút, liệu trình 30 ngày.
- Amoxicillin 500mg, uống mỗi lần 1g, ngày 2 lần, liệu trình 14 ngày.
- Clarithromycin 250mg uống mỗi lần 500mg, ngày 2 lần, liệu trình 14 ngày.

*** Nội dung nghiên cứu:**

- Các bệnh nhân được khám toàn diện về lâm sàng theo YHHĐ và theo YHCT, Nội soi để đánh giá tình trạng ổ loét và sinh thiết dạ dày để chẩn đoán HP và làm mô bệnh học
- Bệnh nhân trong diện nghiên cứu không sử dụng các loại thuốc khác và được hướng dẫn thực hiện tuân thủ các qui định trong quá trình điều trị.

*** Phương pháp đánh giá kết quả:**

- Triệu chứng chủ quan (đau, ợ hơi, ợ chua...), đánh giá tại các thời điểm : trước điều trị (T0), tuần đầu (T1), tuần thứ 2 (T2), tuần thứ 3 (T3), tuần thứ 4 (T4). Hết đau tại T1- loại A, hết đau tại T2,T3 - loại B, hết đau tại T4- loại C.
- Tình trạng ổ loét sau 4 tuần điều trị : Liên sẹo (loại A) ; ổ loét thu nhỏ (loại B); ổ loét giữ nguyên (loại C).
- Tỷ lệ diệt HP sau điều trị: HP(-) cả 2 phương pháp (loại A) ; HP (-) 1 trong 2 phương pháp (loại B) ; HP (+) cả hai phương pháp (loại C)

2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Các số liệu được phân tích xử lý theo phương pháp thống kê y sinh học trên máy vi tính dưới sự trợ giúp của phần mềm Sử dụng phần mềm EPI-INFO 6.04 để nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm Stata 12.0.

- Các thuật toán được sử dụng:

+ Tính trung bình: (\bar{X}), độ lệch chuẩn (SD)

+ Tính tỷ lệ phần trăm (%)

+ So sánh 2 số trung bình trong cùng lô nghiên cứu giữa các thời điểm với nhau bằng phương pháp so sánh từng cặp.

+ So sánh 2 số trung bình giữa 2 nhóm với nhau ở cùng thời điểm bằng thuật toán Student-T-test và tỷ lệ theo thuật toán χ^2 .

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM

3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp (LD₅₀)

Liều dung nạp tối đa 25,2g/kg thể trọng chuột nhất, cao gấp 31,2 lần liều dự kiến dùng trên người, không có biểu hiện độc tính cấp, chưa tìm được LD₅₀

3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Liều 0,202g/kg/ngày (liều tương đương trên người, tính theo hệ số 3) và liều 1,010g/kg/ngày (gấp 5 lần liều dùng trên người), uống liên tục trong 4 tuần chưa thấy biến đổi các chỉ số huyết học, hóa sinh máu và mô bệnh học gan, thận thỏ.

3.1.3. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống loét tá tràng

Bảng 3.1. Tác dụng của HPmax lên chỉ số loét tá tràng

Lô	Số chuột còn sống	Số ổ loét TB (N)	Mức độ loét trung bình (S)	Diện tích ổ loét trung bình (mm ²)	Chỉ số loét (I)
Lô 1: Chứng (n = 10)	10	0	0	0	0
Lô 2: Mô hình (n = 18)	13	2,1 ± 0,6	1,7 ± 0,6	16,4 ± 12,7	5,4 ± 1,9
Lô 3: Ranitidin (n = 18)	14	1,1 ± 0,9*	1,3 ± 1,0	10,3 ± 10,2	3,4 ± 2,5*
Lô 4: HPmax (n = 18)	11	1,9 ± 0,5	1,5 ± 0,6	12,8 ± 5,9	4,6 ± 1,4

- Khác biệt so với lô chứng sinh học (lô 1) *: $p \leq 0,05$; **: $p \leq 0,01$; ***: $p \leq 0,001$

- Khác biệt so với lô mô hình (lô 2) Δ : $p \leq 0,05$; $\Delta\Delta$: $p \leq 0,01$; $\Delta\Delta\Delta$: $p \leq 0,001$

Nhận xét: Số ổ loét, mức độ loét, diện tích trung bình và chỉ số loét đều có xu hướng giảm so với lô mô hình, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.4 Kết quả tác dụng diệt HP

Bảng 3.2. Tác dụng diệt HP của HPmax

Nồng độ dung dịch HPmax (g/mL)	Số lượng	Đường kính vòng vô khuẩn (mm)
1,7	10	5,5 ± 0,97
3,3	10	6,7 ± 2,16
5,0	10	11 ± 3,02
6,7	10	12,8 ± 4,63

Nhận xét: khả năng diệt HP của HPmax có liên quan thuận với nồng độ của HPmax *in vitro*.

3.1.5. Kết quả chống viêm

Bảng 3.3. Tác dụng của HPmax lên độ tăng thể tích chân chuột sau gây viêm

Lô chuột	n	Độ tăng thể tích chân chuột (%)			
		Sau 2 giờ	Sau 4 giờ	Sau 6 giờ	Sau 24 giờ
Lô 1 (Chứng)	10	42,23 ± 8,80	47,34 ± 9,45	46,91 ± 8,72	4,78 ± 2,42
Lô 2 (uống Aspégic 200mg/kg/ngày)	10	21,22 ± 9,54**	38,64 ± 6,46*	36,67 ± 8,67*	2,57 ± 1,95*
I%		49,75	18,39	21,82	46,16
Lô 3 (uống HPmax 560mg/kg/ngày)	10	40,02 ± 9,13 ΔΔ	46,58 ± 9,25 Δ	44,89 ± 7,69 Δ	4,91 ± 2,35 Δ
Lô 4 (uống HPmax 1120mg/kg/ngày)	10	40,31 ± 7,93 ΔΔ	47,72 ± 9,73 Δ	45,75 ± 10,14 Δ	4,99 ± 2,33 Δ

Nhận xét: HPmax cả 2 liều 560mg/kg/ngày và 1120mg/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục không làm thay đổi độ tăng thể tích chân chuột so với lô chứng ($p > 0,05$) ở các thời điểm nghiên cứu. Do đó, HPmax không có khả năng ức chế phản ứng phù (I%).

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của HPmax lên thể tích dịch rỉ viêm, số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm

Lô chuột	n	Thể tích dịch rỉ viêm (ml)	Số lượng bạch cầu (G/l)	Hàm lượng protein (mg/dl)
Lô 1 (Chứng)	10	4,03 ± 0,81	5,02 ± 0,45	19,26 ± 4,81
Lô 2 (uống Aspégic 200mg/kg/ngày)	10	2,94 ± 0,83*	4,66 ± 0,17*	12,84 ± 3,08**
Lô 3 (uống HPmax 560mg/kg/ngày)	10	3,00 ± 1,03** ΔΔ	5,40 ± 0,73 ΔΔ	19,01 ± 6,42 Δ
Lô 4 (uống HPmax 1120mg/kg/ngày)	10	1,42 ± 1,17*** ΔΔ	4,90 ± 0,20 ΔΔ	19,33 ± 5,98 ΔΔ

Nhận xét: HPmax cả 2 liều 560mg/kg/ngày và 1120mg/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục làm giảm rõ rệt thể tích dịch rỉ viêm so với lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,001$), nhưng không làm thay đổi số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm (p so với chứng $> 0,05$).

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của HPmax lên trọng lượng khối u hạt

Lô chuột	n	Trọng lượng khối u hạt sấy khô (mg)	p so với lô 1
Lô 1 (lô chứng) (uống nước cất)	10	13,00 ± 3,37	
Lô 2 (uống prednisolon 5mg/kg)	10	8,10 ± 4,38	< 0,05
Lô 3 (uống HPmax 840mg/kg/ngày)	10	10,30 ± 3,56	< 0,05
Lô 4 (uống HPmax 1680mg/kg/ngày)	10	9,78 ± 3,99	< 0,05

Nhận xét: HPmax cả 2 liều 840mg/kg/ngày và 1680mg/kg/ngày uống 9 ngày liên tục làm giảm trọng lượng khối u hạt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p < 0,05$).

3.1.6. Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau

Bảng 3.6. Tác dụng giảm đau bằng phương pháp mê nóng

Lô chuột	n	Thời gian phản ứng với nhiệt (giây)		p trước-sau
		Trước	Sau	
Lô 1 (chứng)	10	23,61 ± 6,57	23,95 ± 7,63	> 0,05
Lô 2 (tiêm morphin hydroclorid 10mg/kg)	10	23,67 ± 4,35	33,03 ± 7,59*	< 0,01
Lô 3 (uống HPmax 840mg/kg/ngày)	10	23,98 ± 7,84	24,41 ± 8,44	> 0,05
Lô 4 (uống HPmax 1680mg/kg/ngày)	10	23,83 ± 6,94	24,36 ± 4,70	> 0,05

Nhận xét: HPmax với liều 840mg/kg và liều 1680mg/kg không có tác dụng giảm đau trên mô hình mê nóng ($p > 0,05$).

Bảng 3.7. Tác dụng giảm đau bằng phương pháp gây đau quận bằng acid acetic

Lô chuột	n	Số cơn đau quận (số cơn/ 5 phút)					
		0 - 5 phút	> 5 - 10 phút	> 10 - 15 phút	> 15 - 20 phút	> 20 - 25 phút	> 25 - 30 phút
Lô 1 (chứng)	10	5,60 ± 2,46	15,60 ± 5,04	16,30 ± 5,91	14,40 ± 5,83	10,80 ± 4,37	8,00 ± 3,83
Lô 2 (uống aspégic 100 mg/kg)	10	2,50 ± 1,51**	9,90 ± 2,23**	11,00 ± 2,83*	9,40 ± 2,37*	6,70 ± 2,36*	4,80 ± 2,39*
Lô 3 (uống HPmax 840mg/kg/ngày)	10	6,10 ± 2,96 ΔΔ	15,50 ± 4,67 ΔΔ	11,00 ± 4,68*	9,30 ± 3,92**	5,60 ± 2,41**	4,30 ± 2,36*
Lô 4 (uống HPmax 1680mg/kg/ngày)	10	5,82 ± 1,66 ΔΔ	15,55 ± 5,37 ΔΔ	11,18 ± 3,60*	9,09 ± 3,39*	6,18 ± 2,89**	4,73 ± 2,97*

Nhận xét: Ở các thời điểm trên 10 phút đến 30 phút, HPmax cả 2 liều 840mg/kg/ngày và 1680mg/kg/ngày đều có tác dụng làm giảm số cơn đau quận rõ rệt so với lô chứng ($p < 0,05$); tác dụng giảm đau này tương đương với aspégic (p so với lô uống aspégic $> 0,05$).

3.1.7 Kết quả trung hòa acid

Bảng 3.8. Tác dụng trung hòa acid của HPmax

Ống	Số ml HCl 0,1M	pH				
		15 phút	30 phút	1 giờ	2 giờ	3 giờ
1	0,5	4,40	4,41	4,40	4,43	4,46
2	1,0	4,22	4,30	4,31	4,31	4,34
3	1,5	3,90	3,91	3,92	3,95	3,95
4	2,0	3,55	3,57	3,57	3,65	3,65
5	2,5	3,31	3,38	3,40	3,42	3,43
6	3,0	3,00	3,20	3,19	3,20	3,24

Nhận xét: Tác dụng trung hòa acid của HPmax nhanh sau 15 phút, sau đó pH tăng rất nhẹ trong khoảng thời gian đo 3 giờ. HPmax có tác dụng duy trì pH ≥ 3 ít nhất 3 giờ.

Bảng 3.9. Tác dụng trung hòa acid của Maalox

Ống	Số ml HCl 0,1M	pH				
		15 phút	30 phút	1 giờ	2 giờ	3 giờ
1	5	4,35	6,50	7,34	7,53	7,57
2	15	4,20	Không đo tiếp			
3	20	4,10				
4	25	3,70				
5	28	3,02	4,94	5,69	6,22	7,14

Nhận xét: Tác dụng trung hòa acid nhanh sau 15 phút, sau đó pH tiếp tục tăng dần trong khoảng thời gian đo 3 giờ.

Như vậy, tác dụng trung hòa acid của HPmax bằng 10,7 % so với Maalox.

3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG

3.2.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

3.2.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Bảng 3.10 Phân bố bệnh theo tuổi

Nhóm tuổi	Nhóm 1 (Dùng HPmax)		Nhóm 2 (Dùng OAC)		Chung cho 2 nhóm	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
18 – 29	3	7,1	3	6,9	6	7,0
30 -39	10	23,8	11	25,6	21	24,7
40 – 49	15	35,7	16	37,3	31	36,5
50 – 59	9	21,5	8	18,6	17	20,0
60 – 70	5	11,9	5	11,6	10	11,8
Cộng	42	100	43	100	85	100
$p > 0,05$						

Nhận xét: Số bệnh nhân ở nhóm tuổi từ 40-49 chiếm tỷ lệ cao nhất trong cả 2 nhóm, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$)

Bảng 3.11. Phân bố bệnh nhân theo giới

Giới tính	Nhóm 1 (Dùng HPmax)		Nhóm 2 (Dùng OAC)		Chung cho 2 nhóm	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	%
Nam	28	66,7	27	62,8	53	64,7
Nữ	14	33,3	16	37,2	32	35,3
Tổng	42	100	43	100	85	100
$p > 0,05$						

Nhận xét: Tỷ lệ mắc bệnh nam>nữ. sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.1.2 Triệu chứng lâm sàng của 2 nhóm bệnh nhân

Bảng 3.12. Triệu chứng lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Triệu chứng lâm sàng	Nhóm 1 (Dùng HPmax) n=42		Nhóm 2 (Dùng OAC) n=43		Chung cho 2 nhóm n=85		p (1-2)
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Đau thượng vị	42	100	43	100	85	100	>0,05
* Đau lúc đói	25	59,5	26	60,5	51	60,0	
* Đau lúc no	2	4,8	2	4,6	4	4,8	
* Đau lúc no + đói	15	35,7	15	34,9	30	35,2	
Ợ hơi, ợ chua	42	100	43	100	85	100	>0,05
Buồn nôn và nôn	7	16,7	7	16,3	14	16,5	>0,05
Chậm tiêu	28	66,7	31	72,0	59	69,4	>0,05

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về triệu chứng lâm sàng của 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu ($p > 0,05$).

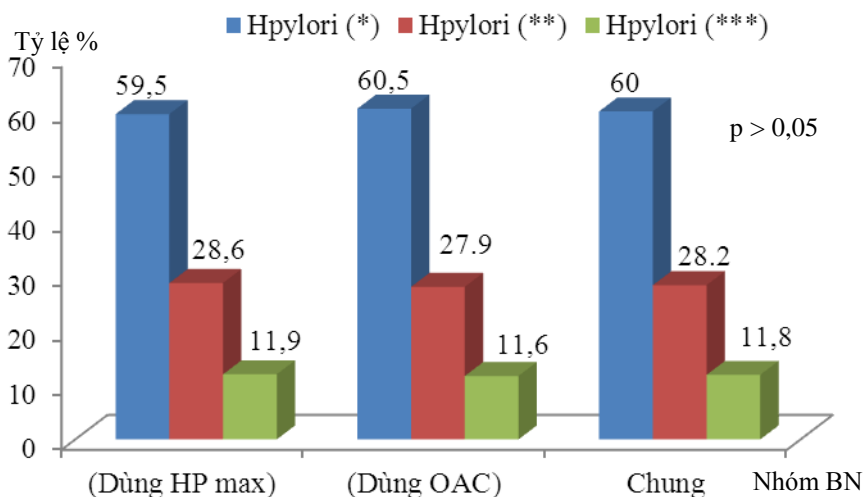
3.2.1.3. Đặc điểm nội soi ở 2 nhóm bệnh nhân LHTT

Bảng 3.13. Đặc điểm nội soi ở 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm trên nội soi	Nhóm 1 (Dùng HPmax)		Nhóm 2 (Dùng OAC)		Chung cho 2 nhóm		p(1-2)
	n	%	n	%	n	%	
Vị trí ổ loét	(n=42)		n=43		n=85		>0,05
* Mặt trước HTT	38	90,4	38	88,4	76	89,4	
* Mặt sau HTT	2	4,8	3	6,9	5	5,9	
* Mặt: trước+ sau	2	4,8	2	4,7	4	4,7	
Số lượng ổ loét							>0,05
* 1 ổ loét	40	95,2	41	95,3	81	95,3	
* 2 ổ loét	2	4,8	2	4,7	4	4,7	
Kích thước ổ loét (Đường kính)	(n =44)		(n =45)		(n=89)		>0,05
0,5 – 1,0 cm	36	81,8	37	82,2	73	82,0	
1,1 -1,5 cm	7	15,9	7	15,6	14	15,7	
> 1,5 cm	1	2,3	1/	2,2	2	2,3	

Nhận xét: Tỷ lệ một ổ loét kích thước 0,5-1 cm và gặp ở mặt trước HTT là chủ yếu, Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đặc điểm nội soi ở 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu ($p > 0,05$).

3.2.1.4 Mức độ nhiễm *Helicobacter pylori* ở 2 nhóm bệnh nhân



Biểu đồ 3.2. Mức độ nhiễm HP ở 2 nhóm bệnh nhân

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm HP chủ yếu là ở mức độ nhẹ, không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm HP giữa hai nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$)

3.2.2. Kết quả điều trị trên lâm sàng

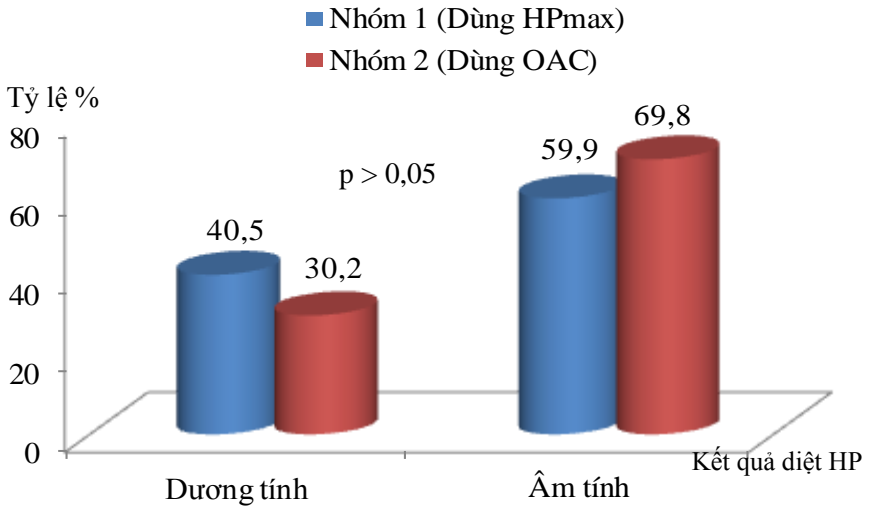
3.2.2.1 Kết quả cải thiện triệu chứng đau sau điều trị giữa hai nhóm bệnh nhân

Bảng 3.14. Tỷ lệ hết đau theo phân loại kết quả điều trị ở 2 nhóm bệnh nhân

Thời gian cắt cơn đau	Nhóm 1 (Dùng HPmax)		Nhóm 2 (Dùng OAC)		p(1-2)
	n	Tỷ lệ%	n	Tỷ lệ %	
<i>Loại A (= < 7 ngày)</i>	14	33,3	10	23,3	>0,05
<i>Loại B (8 – 21 ngày)</i>	26	61,9	26	60,4	
<i>Loại C (> 21 ngày)</i>	2	4,8	7	16,3	
<i>Tổng</i>	42	100	43	100	

Nhận xét: Tỷ lệ cắt cơn đau loại A của nhóm HPmax là 33,3%, cao hơn nhóm dùng OAC là 23,3%, song sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.2.2 Kết quả diệt *Helicobacter pylori* sau 4 tuần điều trị ở 2 nhóm



Biểu đồ 3.5. Kết quả diệt HP sau 4 tuần điều trị ở 2 nhóm bệnh nhân

Nhận xét: Tỷ lệ diệt HP nhóm HPmax là 59,5% thấp hơn nhóm OAC là 69,8%, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.2.3. Kết quả giảm viêm dạ dày sau điều trị ở 2 nhóm bệnh nhân

Bảng 3.15. Kết quả giảm viêm dạ dày ở 2 nhóm bệnh nhân sau điều trị

Mức độ hoạt động	Nhóm 1 (Dùng HPmax)				Nhóm 2 (Dùng OAC)			
	T0		T4		T0		T4	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	N	Tỷ lệ %
Không hoạt động	0		6	14,3	0		10	23,3
Hoạt động nhẹ	4	9,5	17	40,5	4	9,3	19	44,2
Hoạt động vừa	20	47,6	15	35,7	21	48,8	12	27,9
Hoạt động mạnh	18	42,9	4	9,5	18	41,9	2	4,6
Cộng	42	100	42	100	43	100	43	100
So sánh trước-sau điều trị	< 0,001				< 0,001			

Nhận xét: Mức độ hoạt động của viêm dạ dày ở mỗi nhóm sau điều trị đều có biểu hiện giảm rõ rệt với giá trị $p < 0,001$. Song không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$).

3.2.2.4. Kết quả liền sẹo ở hai nhóm bệnh nhân

Bảng 3.16. Kết quả liền sẹo ổ loét sau 4 tuần điều trị

Kết quả điều trị ổ loét HTT sau 4 tuần điều trị	Nhóm 1 (Dùng HPmax) (n = 44)		Nhóm 2 (Dùng OAC) (n = 45)		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Loại A (liền sẹo)	30	68,2	32	71,1	> 0,05
Loại B (thu nhỏ)	12	27,3	11	24,4	
Loại C (Giữ nguyên)	2	4,5	2	4,5	
Cộng	44	100	45	100	

Nhận xét: Tỷ lệ liền sẹo ổ loét HTT ở nhóm 1 chiếm 68,2% (loại A), thấp hơn nhóm 2 là 71,1% (loại A), song sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.3. Kết quả theo phân thể YHCT ở nhóm dùng HPmax

Bảng 3.17. Tỷ lệ bệnh nhân hết đau ở 2 thể YHCT

Thời gian hết đau (ngày)	Thể bệnh			p(1-2)
	Tỷ vị hư hàn	Can khí phạm vị	Chung	
Loại A (≤ 7 ngày)	6 (27,3%)	8 (40,0%)	14 (33,3%)	>0,05
Loại B (8–21 ngày)	14 (63,6%)	11 (55,0%)	25 (59,5%)	
Loại C (> 21 ngày)	2 (9,1%)	1 (5%)	3 (7,2%)	
Tổng	22 (100,0%)	20(100,0%)	42(100,0%)	

Nhận xét: Tỷ lệ cắt cơn đau giữa hai thể can khí phạm vị và tỷ vị hư hàn trong nhóm dùng HPmax không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.3.2. Tỷ lệ diệt HP theo thể bệnh y học cổ truyền ở nhóm HPmax

Bảng 3.18. Tỷ lệ diệt HP theo phân thể YHCT

Thể bệnh	HP(+) Trước điều trị	HP sau điều trị		p
		Âm tính	Dương tính	
Tỷ vị hư hàn	22 (52,4%)	12 (54,5%)	10 (45,5%)	>0,05
Can khí phạm vị	20 (47,6%)	13 (65,0%)	7 (35,0%)	
Tổng	42 100%	25 59,5%	17 40,5%	

Nhận xét: Tỷ lệ làm sạch HP ở thể can khí phạm vị là 65,0%, cao hơn thể tỷ vị hư hàn là 54,5%. Song không có sự khác biệt ở mức có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.3.2. kết quả liên sọ theo hai thể YHCT nhóm HPmax

Bảng 3.19: Kết quả liên sọ theo phân thể YHCT

Nhóm KQ	Thể tỷ vị hư hàn n=23		Thể Can khí phạm vị n=21		Chung n=44		p(1-2)
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Loại A (liền sọ)	16	69,6	14	66,7	30	68,2	> 0,05
Loại B (thu nhỏ)	6	26,0	6	28,6	12	27,3	
Loại C (giữ nguyên)	1	4,4	1	4,7	2	4,5	

Nhận xét: Tỷ lệ liền sọ giữa hai thể can khí phạm vị và tỷ vị hư hàn ở nhóm dùng HPmax là tương đương nhau ($p>0,05$).

3.2.4. Tác dụng không mong muốn giữa hai nhóm

Bảng 3.20. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tác dụng phụ của thuốc	Nhóm 1 (Dùng HPmax) n=42		Nhóm 2 (Dùng OAC) =43		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Buồn nôn	2	4,8	2	4,6	>0,05
Chán ăn	1	2,4	1	2,3	
Đi lỏng	1	2,4	1	2,3	
Nhức đầu	1	2,4	1	2,3	

Nhận xét: Không có sự khác biệt ($p>0,05$) về tác dụng không mong muốn giữa hai nhóm nghiên cứu, tỷ lệ tác dụng không mong muốn đều thấp, các tác dụng không mong muốn ở mức độ nhẹ, tự hết sau 2-3 ngày.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÍNH AN TOÀN CỦA CHẾ PHẨM HPmax

4.1.1. Độc tính cấp

Liều dung nạp tối đa 25,2g/kg thể trọng chuột nhất, cao gấp 31,2 lần liều dự kiến dùng trên người, không có biểu hiện độc tính cấp, chưa xác định được LD50.. Từ kết quả nghiên cứu cho thấy chế phẩm HPmax không gây độc cấp cho động vật thí nghiệm.

4.1.2. Độc tính bán trường diễn

HPmax liều 0,202g/kg (liều có tác dụng tương đương trên người tính theo hệ số 3) và liều 1,010 g/kg (liều cao gấp 5 lần lô trị 1) uống liên tục trong 4 tuần và theo dõi tiếp sau 2 tuần ngừng thuốc, không làm ảnh hưởng tới sự phát triển của

thỏ. chưa thấy biến đổi các chỉ số huyết học, hóa sinh máu và hình ảnh đại thể, mô bệnh học gan, thận thỏ. Kết quả này cho thấy HPmax có tính an toàn khá cao.

4.1.3. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng cho thấy cả 2 phác đồ HPmax và OAC đều có một số tác dụng không mong muốn, nhưng không có các biến chứng nặng nề, không có bệnh nhân nào phải ngưng thuốc. Các tác dụng không mong muốn xảy ra trong thời gian ngắn và tự hết sau 2-3 ngày không cần điều trị.

Với kết quả nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn, đồng thời một lần nữa được nghiên cứu chứng minh trên lâm sàng cho thấy chế phẩm HPmax không độc, có phạm vi an toàn rộng.

4.2. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA 2 NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

4.2.1 Đặc điểm về tuổi và giới

Các nghiên cứu đều thấy rằng: tuổi trung niên thường dễ bị loét HTT nhiều hơn so với những lứa tuổi khác. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho biết: tuổi trung bình của nhóm dùng HPmax và nhóm dùng OAC tương ứng là: 45, 2 ± 12,3 và 46,3 ± 11,8 ($p > 0,05$). Kết quả này cũng phù hợp với một số kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước khác:

Tạ Long và cs qua nội soi dạ dày tá tràng cho 5808 bệnh nhân. Tác giả đã đưa ra kết luận: loét dạ dày tá tràng thường gặp ở bệnh nhân trung niên. Kết quả nghiên cứu cho biết: tuổi trung bình ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng với nam là: 49,0 ± 11,2 và 41,8 ± 13,1 với nữ.

- Phân bố bệnh theo giới: Ở nghiên cứu của chúng tôi gặp tỷ lệ nam > nữ. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trong và ngoài nước khác, Theo nghiên cứu của Lai KC và cs cho biết tỷ lệ loét HTT ở nam/nữ là 2,7. Tại Việt Nam. nghiên cứu của Phan Quốc Hoàn và cs là 2,8. Nghiên cứu của Tạ Long tỷ lệ nam/nữ là: 2,7. Như vậy, số bệnh nhân nam mắc loét HTT nhiều hơn so với nữ. Lý giải về vấn đề này, tác giả đã cho rằng: nam giới thường có những thói quen sinh hoạt không phù hợp (uống nhiều rượu bia, hút thuốc lá...) dễ đưa đến loét HTT.

4.2.2 Đặc điểm triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân loét HTT thường không điển hình hoặc không rõ ràng (asymptomatic), các dấu hiệu lâm sàng thường gặp như: Đau thượng vị, ợ hơi, ợ chua, chậm tiêu... chiếm tỷ lệ cao trong cả 2 nhóm, trong đó tỷ lệ đau vùng thượng vị và ợ hơi, ợ chua của 2 nhóm nghiên cứu đều đạt: 100%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) về triệu chứng lâm sàng của 2 nhóm nghiên cứu. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác; Nghiên cứu của Nguyễn Thị Xuyên trên bệnh nhân loét HTT sử dụng phác đồ thuốc LAM (Lansoprazol + Amoxicilin + Metronidazol) và phác đồ RAM (Ranitidin +

Amoxicilin + Metronidazol) đều thấy rằng: 100% bệnh nhân đều có đau âm i vùng thượng vị. Triệu chứng ợ hơi, ợ chua của bệnh nhân sử dụng phác đồ LAM là 96,2%, phác đồ RAM là: 98,1%.

4.2.3 Đặc điểm nội soi

Kết quả cho thấy: Số bệnh nhân ở nhóm 1 (dùng HPmax) có loét HTT ở vị trí mặt trước, 01 ổ loét và kích thước 0,5-1,0 cm chiếm tỷ lệ tương ứng là: 90,4%; 95,2% và 81,8%. Số bệnh nhân ở nhóm 2 (dùng OAC) tỷ lệ tương ứng là: 88,4%; 95,3% và 82,2%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về đặc điểm nội soi giữa nhóm 1 so với nhóm 2 ($p > 0,05$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu của các tác giả khác; Nghiên cứu của Phạm Thị Lan Hương cũng cho biết số bệnh nhân có 01 ổ loét HTT chiếm 89%, xuất hiện ở mặt trước HTT là: 70,7% và số ổ loét HTT có kích thước 0,5 -1,0 cm chiếm tỷ lệ 59,8%. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Tuyết Lan trên 40 bệnh nhân loét HTT có nhiễm *Helicobacter pylori* cho biết: 87,5% bệnh nhân có 01 ổ loét, kích thước ổ loét dưới 1 cm chiếm 57,5%.

4.3. TÁC DỤNG CỦA CHẾ PHẨM HPmax.

4.3.1. Tác dụng chống viêm

+ Tác dụng trên thực nghiệm

- Tác dụng chống viêm cấp của HPmax được so sánh với aspirin liều 200mg/kg, đây là thuốc chống viêm không steroid có tác dụng chống viêm cấp. HPmax cả 2 liều 560mg/kg/ngày và 1120mg/kg/ngày làm giảm rõ rệt thể tích dịch rỉ viêm so với lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,001$), nhưng không làm thay đổi số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm (p so với chứng $> 0,05$).

- Tác dụng chống viêm mạn : HPmax cả 2 liều 840mg/kg/ngày và 1680mg/kg/ngày uống 9 ngày liên tục làm giảm trọng lượng khối u hạt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p < 0,05$).

+ Tác dụng trên lâm sàng

Mặc dù tiêu chí viêm không nằm trong mục tiêu nghiên cứu lâm sàng của đề tài, nhưng viêm cũng là một trong những yếu tố thúc đẩy sự hình thành, tiến triển của ổ loét, một tác nhân kích thích gây ra triệu chứng đau trên lâm sàng. Thông qua nội soi sinh thiết mục đích để chẩn đoán sự hiện diện của HP trước và sau điều trị, chúng tôi cũng đánh giá sơ bộ về tác dụng cải thiện tình trạng viêm niêm mạc dạ dày để có thể giải thích phần nào đó về cơ chế giảm đau trên lâm sàng cũng như liền sẹo ổ loét trên nội soi

Tất cả các bệnh nhân ở hai nhóm nghiên cứu đều có tình trạng viêm niêm mạc hang vị dạ dày với mức độ hoạt động khác nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) về mức độ viêm niêm mạc hang vị giữa 2 nhóm nghiên

cứu. Sau điều trị mức độ hoạt động của viêm dạ dày ở mỗi nhóm đều có biểu hiện giảm rõ rệt với giá trị $p < 0,001$. Song sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$).

+ *Lý giải về cơ chế tác dụng giảm viêm của chế phẩm HPmax.*

Trong thành phần của HPmax gồm: Chè dây, Dạ cẩm, lá Khôi

Chè dây có vị ngọt, nhạt, tính mát, có tác dụng thanh nhiệt, giải độc, khu phong, lợi thấp, chống viêm, giảm đau.

Lá Khôi có tác dụng chống viêm cấp, làm giảm độ phù chân chuột rõ rệt, và cho thấy tác dụng chống viêm của lá Khôi mạnh xấp xỉ bằng 2/3 tác dụng chống viêm của Analgin liều 100mg/kg thể trọng. Dạ cẩm cũng có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột ở cả nước sắc thân lá (2:1) và alcaloid.

Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm đã đưa ra các minh chứng khoa học rõ ràng về tác dụng giảm viêm của các vị thuốc có trong thành phần HPmax cũng như tác dụng của cả chế phẩm, sự phối hợp các vị thuốc trong chế phẩm đã mang lại hiệu quả của toàn bài thuốc, khi sử dụng bài thuốc làm giảm quá trình viêm giúp cho cải thiện các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trong điều trị loét hành tá tràng trên lâm sàng.

4.3.2 Tác dụng giảm đau

+ *Tác dụng trên thực nghiệm*

Nghiên cứu tác dụng giảm đau của HPmax trên mô hình gây đau quận tác nhân là acid acetic, kết quả cho thấy, Ở các thời điểm trên 10 phút đến 30 phút, HPmax cả 2 liều 840mg/kg/ngày và 1680mg/kg/ngày đều có tác dụng làm giảm số cơn đau quận rõ rệt so với lô chứng ($p < 0,05$); tác dụng giảm đau này tương đương với aspégic.

+ *Tác dụng trên lâm sàng*

Đau thượng vị là một trong những triệu chứng bệnh nhân loét HTT thường quan tâm nhất. Đau làm ảnh hưởng đến tinh thần và khả năng lao động của người bệnh. Vì vậy người bệnh thường mong muốn cắt cơn đau càng nhanh càng tốt. Kết quả cho thấy : Số bệnh nhân có thời gian cắt cơn đau trước 7 ngày (loại A) ở nhóm 1 là 33,3%, cao hơn ở nhóm 2 là 23,3%, song sự khác biệt này cũng chưa thực sự có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tỷ lệ bệnh nhân hết đau sau 3 tuần điều trị (loại A+B) của nhóm HPmax là 95,2%, nhóm OAC là 83,7%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác: nghiên cứu của Vũ Nam, nhóm dùng Chè dây giảm đau sau 3 tuần là 93%, của Nguyễn Thị Tuyết Lan dùng Chè dây kết hợp với phác đồ tân dược, tỷ lệ này là 95%.

+ *Lý giải về cơ chế tác dụng giảm đau của chế phẩm HPmax*

Chè dây trên thực nghiệm có thể hiện làm giảm đau với tác nhân gây đau là acid acetic. Nghiên cứu Dạ cầm trên mô hình gây đau bằng nhiệt, cho thấy Dạ cầm có tác dụng giảm đau ở cả 2 dạng là alcaloid và dược liệu khô. Nghiên cứu Lá khô trên mô hình gây đau bằng tiêm màng bụng chuột acid acetic. Kết quả cho thấy với dịch chiết lá khô tỷ lệ 1:1 có tác dụng giảm đau rõ rệt.

Như vậy tác dụng giảm đau của HPmax là sự cộng hưởng tác dụng giảm đau của bản thân 3 vị thuốc, ngoài ra như nhiều tác giả đã thống nhất ý kiến là giảm viêm sẽ dẫn đến giảm đau, HPmax có tác dụng giảm viêm như trình bày ở trên. Do vậy tác dụng giảm đau của HPmax cũng có sự góp phần của tác dụng giảm đau

4.3.3. Tác dụng diệt HP

+ *Tác dụng trên thực nghiệm*

Nghiên cứu về tác dụng diệt HP *in vitro* của HPmax, bằng phương pháp khuếch tán trên thạch, đo đường kính vô khuẩn rồi tính nồng độ ức chế của thuốc. Kết quả bước đầu cho thấy: dung dịch HPmax có tác dụng diệt HP phụ thuộc vào nồng độ, nồng độ càng cao tác dụng ức chế HP càng mạnh

+ *Tác dụng trên lâm sàng*

Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng cho thấy tỷ lệ diệt HP ở nhóm 1 (dùng HPmax) đạt 59,5% gần tương đương với kết quả diệt HP ở nhóm 2 (sử dụng OAC) đạt 69,8%. Với kết quả nghiên cứu này đã cho thấy HPmax là thuốc có giá trị trong điều trị diệt trừ HP – một yếu tố quan trọng trong bệnh sinh gây loét dạ dày tá tràng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Vũ Nam dùng Chè dây đơn thuần là 42,5%, và thấp hơn nghiên cứu của Nguyễn Thị Tuyết Lan sử dụng Chè dây + 2 kháng sinh cho hiệu quả diệt HP là 28/40 bệnh nhân (70%).

+ *Lý giải về tác dụng diệt HP của HPmax*

Chè dây có tác dụng ức chế rõ rệt một số vi khuẩn như: *Bacellins punnilus*, *Bacillus subtilis*, *E.Coi B16*. Ngoài ra các tác giả còn nhận thấy dung dịch flavonoid có tác dụng kháng khuẩn gần tương đương so với kháng sinh (ampicilin, erythromycin, tetracyclin). Nước sắc thân, lá Dạ cầm(2:1), nước sắc rễ (2:1) có tác dụng ức chế 5 chủng vi khuẩn Gr(+), 5 chủng Gr(-), và có khả năng ức chế HP *in vitro*, vi khuẩn HP thể hiện sự nhạy cảm ở nồng độ chất thử tối thiểu là 100 µg (lấy theo tiêu chuẩn đường kính vòng vô khuẩn của kháng sinh đối chứng là amoxicilin 30 µg >18mm). Cao lỏng lá Khôi 1:1 và mẫu dịch chiết flavonoid toàn phần của lá Khôi đều có tác dụng ức chế vi khuẩn đối với vi khuẩn Gr(+) và *Bucillus Sub*.

HPmax có tác dụng diệt HP là nhờ tác dụng diệt khuẩn của các thành phần vị thuốc trong chế phẩm, mặt khác HPmax có các Alcaloid và các chất nhầy, đây là thành phần hỗ trợ tác dụng ức chế vi khuẩn HP.

4.3.3 Tác dụng chống loét và liền sẹo ổ loét của HPmax

+ Tác dụng trên thực nghiệm

Nghiên cứu về khả năng chống loét tá tràng được thực hiện trên mô hình gây loét tá tràng bằng cysteamin. Đây là mô hình lần đầu tiên thực hiện tại Việt Nam. Nghiên cứu trên mô hình thực nghiệm chế phẩm HPmax với liều 470,0 mg cao/ kg/ngày (*liều tương đương với liều dự kiến dùng trên người*), kết quả cho thấy số ổ loét, diện tích trung bình ổ loét và chỉ số loét đều có xu hướng giảm so với mô hình.

Nghiên cứu về khả năng trung hòa acid của HPmax *in vitro*. Kết quả cho thấy tác dụng trung hòa acid của HPmax bằng 10,7 % so với Maalox. Tác dụng trung hòa acid của HPmax đạt gần tối đa ngay trong 15 phút đầu và duy trì trong ít nhất 3 giờ, trong khi tác dụng trung hòa acid của Maalox tăng dần trong 3 giờ.

+ Tác dụng trên lâm sàng

Kết quả nghiên cứu cho biết: Tỷ lệ liền sẹo, ổ loét thu nhỏ, ổ loét giữ nguyên của nhóm dùng HPmax và nhóm dùng OAC tương ứng là: 68,2%, 27,3%, 4,5% và 71,1%, 24,4%, 4,5%. Với kết quả nghiên cứu này đã cho thấy HPmax là thuốc có hiệu quả làm lành ổ loét tương đương với phác đồ dùng OAC ($p > 0,05$). Kết quả này thấp hơn của Vũ Nam khi nghiên cứu Chè dây điều trị loét dạ dày tá tràng là (79,5%). Điều này có thể lý giải là vì trong nghiên cứu của Vũ Nam có cả bệnh nhân HP (-), Kết quả của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu của Tạ Long dùng phác đồ OAM là 73,9%, Lê Ngọc Quỳnh dùng phác đồ FAM là 63,8%.

+ Lý giải về tác dụng làm liền sẹo của HPmax

- *Chè dây*: có khả năng ức chế loét cao trên thực nghiệm. Chè dây có khả năng làm giảm độ acid HCl (*in vitro*) và giảm độ acid dịch vị ở chuột thí nghiệm, có khả năng trung hòa acid, nồng độ dịch chiết Chè dây càng đậm đặc thì khả năng trung hòa acid HCl càng lớn. Alcaloid toàn phần Dạ cẩm và nước sắc thân lá (2:1) đều làm giảm chỉ số loét và giảm thể tích dịch vị lá Khôi có khả năng ức chế loét dạ dày trên mô hình gây loét bằng thắt môn vị chuột và làm giảm thể tích dịch vị và nồng độ acid toàn phần so với lô chứng. Như vậy tác dụng chống loét của HPmax có thể giải thích là do tác dụng chống loét, trung hòa acid của các vị thuốc có trong bài thuốc.

4.2.6 Tác dụng theo thể YHCT ở nhóm HPmax

HPmax cho kết quả cắt cơn đau <7 ngày (loại A) của thể tỷ vị hư hàn là 27,3 %, thấp thể can khí phạm vị là 40%, kết quả diệt HP của thể tỷ vị hư hàn (loại A) là 54,5%, thấp hơn của thể can khí phạm vị là 65%, kết quả liền sẹo của thể tỷ vị hư hàn (loại A) là 69,6%, của thể can khí phạm vị là 66,7%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Các kết quả này cho thấy HPmax có tác dụng đối với thể can khí phạm vị cao hơn thể tỷ vị hư hàn. Như vậy liệu HPmax có tính mát, dùng để điều trị thể can khí phạm vị là phù hợp? Xét về tổng thể và so sánh kết quả của hai thể cho thấy mặc dù có sự khác nhau, song sự khác biệt đó đều chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$), nghĩa là HPmax có tác dụng cả trên hai thể. Phải chăng HPmax theo y học cổ truyền là có tính bình? mặc dù trong thành phần của HPmax có một số vị mang tính mát, thanh nhiệt; nhưng cũng có thể qua quá trình bào chế sản xuất, tính vị của chế phẩm có thể thay đổi. Vấn đề này nên được đi sâu nghiên cứu cả về bào chế sản xuất và lâm sàng mới có câu trả lời chính xác.

KẾT LUẬN

1. Chế phẩm HPmax đường uống có tính an toàn cao:

- Trong nghiên cứu độc tính cấp trên chuột nhắt trắng theo đường uống của HPmax chưa thấy xuất hiện dấu hiệu bất thường ở tất cả các liều thử và liều dung nạp tối đa 25,2g/kg cao gấp 31,2 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng và chưa xác định được LD₅₀.

- HPmax không làm thay đổi tình trạng chung cũng như các chỉ số huyết học, sinh hóa máu, hình thái đại thể và cấu trúc vi thể gan - thận thỏ sau 4 tuần uống thuốc liên tục và sau 2 tuần ngừng thuốc với liều 0,202g/kg tương đương liều dùng trên lâm sàng và liều 1,010 g/kg cao gấp 5 lần liều dùng cho người.

2. HPmax có một số tác dụng sinh học theo hướng điều trị loét hành tá tràng, diệt HP trên động vật thực nghiệm.

- HPmax có tác dụng chống loét tá tràng trên mô hình gây loét bằng cysteamin; có tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau quận bằng phương pháp tiêm màng bụng acid acetic với cả 2 liều 840mg/kg/ngày và 1680mg/kg/ngày; có tác dụng giảm thể tích dịch rỉ viêm trên mô hình gây viêm màng bụng chuột cống trắng ở liều 560mg/kg và có tác dụng chống viêm mạn tính, ở liều 840mg/kg; có tác dụng trung hòa acid bằng 10,7 % tác dụng của Maalox.

- HPmax có tác dụng diệt *Helicobacter pylori in vitro* với liều 6,7g/ml tạo vòng vô khuẩn có đường kính là: $12,8 \pm 4,63$ mm.

3. Tác dụng của HPmax trong điều trị loét hành tá tràng HP(+) trên lâm sàng:

- HPmax có tác dụng tốt trong giảm đau, diệt HP và liền sẹo trên bệnh nhân loét hành tá tràng HP (+) cụ thể là:

+ HP max có tác dụng cắt cơn đau với tỷ lệ loại tốt là 33,3%, loại trung bình là 61,9%, loại kém là 4,8% so với nhóm dùng OAC các tỷ lệ này lần lượt là 23,3%, 60,4% và 16,3%

+ HPmax có tác dụng diệt *Helicobacter pylori* đạt 59,5% so với nhóm dùng OAC là 69,8%.

+ HPmax có tác dụng làm liền sẹo với tỷ lệ loại tốt là 68,2%, loại trung bình là 27,3%, loại kém là 4,5% so với nhóm dùng OAC các tỷ lệ này lần lượt là 71,1%, 24,4% và 4,5%

+ Kết quả điều trị ở nhóm dùng HPmax tương đương với nhóm dùng OAC ($p>0,05$).

- Tác dụng của HPmax theo phân thể bệnh YHCT:

+ Kết quả giảm đau ở thể can khí phạm vị: đạt tỷ lệ tốt là 40,0%, loại trung bình là 55,0%, loại kém là 5% so với thể tỷ vị hư hàn các tỷ lệ này lần lượt là 27,3%, 68,2% và 4,5%

+ Kết quả diệt HP thể can khí phạm vị là 65% cao hơn so với thể tỷ vị hư hàn là 54,5%.

+ Kết quả liền sẹo ở loét ở thể can khí phạm vị: đạt tỷ lệ tốt là 66,7%, loại trung bình là 28,6%, loại kém là 4,7% so với thể tỷ vị hư hàn các tỷ lệ này lần lượt là 69,6%, 26% và 4,4%.

+ HPmax có khuynh hướng tốt hơn trên thể can khí phạm vị so với thể tỷ vị hư hàn, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

- HPmax có một số tác dụng không mong muốn trên lâm sàng như buồn nôn 4,8%, chán ăn, đi ngoài phân lỏng 2,4%. Các tác dụng phụ này ở mức độ nhẹ và tự hết sau 2-3 ngày.

KIẾN NGHỊ

Với những kết quả nghiên cứu đạt được của HPmax trên thực nghiệm và lâm sàng theo hướng điều trị viêm loét dạ dày, hành tá tràng HP (+) chúng tôi kiến nghị:

- Có thể tiếp tục nghiên cứu phối hợp với các thuốc tân dược trong phác đồ điều trị viêm loét dạ dày hành tá tràng HP (+) nhằm nâng cao hiệu quả điều trị.

- Để có những kết luận chính xác hơn cần phải có những nghiên cứu lâm sàng với cỡ mẫu lớn hơn và cần tiến hành thêm nghiên cứu tỷ lệ tái phát sau điều trị.

Part A: THESIS INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

Gastroduodenal ulcer is a fairly common disease in the community, accounting for 10% of population in many countries. In Vietnam, this figure accounts for about 6-7%. Major features of the disease are a chronic disease, periodic disease progression, easy recurrence, and easily causing serious complications such as gastropyloric, gastrobrosis, gastric cancer, etc... The disease occurs in all age groups, usually lasts, affects the quality of life, working and reduces labor of the whole society.

It is thought that pathogenesis of gastroduodenal ulcer is imbalance between ulcer-causing factors and anti-ulcer factors. In traditional medicine, duodenal ulcer is included in epigastric pain. Since ancient times, there were many traditional medicine or remedies which were used in treatment and improvement of clinical symptoms. Recently, scientists have deeply studied chemical compositions, pharmacological effects and initial clinical studies on treatment of gastroduodenal ulcer of *Ampelopsis Cantoniensis* Planch, *Hedyotis Capitellata*, *Ardisia Silvestris*, each has its own advantages and disadvantages. In order to enhance treatment efficiency, reduce undesirable effects of 3 types of herbal medicines mentioned above, scientists of Hanoi University of Pharmacy studied to create HPmax medical preparation including *Ampelopsis Cantoniensis* Planch, *Hedyotis Capitellata*, and *Ardisia Silvestris*. To evaluate effects of HPmax, we have conducted a study with the topic “*Study on effects of HPmax medical preparation on treating active Helicobacter Pylori associated duodenal ulcer*”

2. OBJECTIVES OF TOPIC

- *Study on acute and subchronic toxicity of HPmax medical preparation.*
- *Study on the effects of HPmax on experiment including Helicobacter pylori (HP)-killing effect, anti-duodenal ulcer effect, anti-inflammatory and analgesic effect, and acid neutralization effect.*
- *Evaluate the effect of HPmax on treating patients suffering duodenal ulcer HP (+) in accordance with modern medicine and traditional medicine.*

PRACTICAL SIGNIFICANCE AND NEW FINDINGS OF THE THESIS

The topic is carried out to study treatment of a disease whose incidence is relatively high in the community. Treatment with modern medicine has brought good effects, but there are also some shortcomings such as antibiotic resistance, side effects, expensive price, etc... Therefore, it is necessary to continue looking for new medicines derived from herbs which are effective, safe and inexpensive. And this is also the research trend which scientists are very interested in.

The thesis has closely and systematically studied both pre-clinical and clinical matters of a new traditional medicine preparation which has the components

including three Vietnamese herbs available in the community used for treatment of active HP associated duodenal ulcer.

The research findings of thesis contribute to prove the real value of traditional medicine which is a product of oriental culture, contributing to have positive influences on cultural traditions through use of traditional therapies, encourage ethnic pride, preserve national cultural identity, and improve public health.

Study on application of traditional medicinal remedy in treatment contributes to clarify the theories of traditional medicine, and modernization of traditional medicine step by step is a practical action with scientific meaning.

Structure of the thesis:

In addition to Introduction and Conclusion, the thesis has 4 chapters:

Chapter 1: Overview

Chapter 2: Materials and research methods page

Chapter 3: Research findings page

Chapter 4: Discussion page

The thesis has: 48 tables, 9 charts, 3 figures, 1 diagrams and appendices, 165 references (82 written by Vietnamese, 72 written by English and 13 written by Chinese).

Part B: THESIS CONTENTS

CHAPTER 1: OVERVIEW

1.1. DEFINITION, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DUODENAL ULCER ACCORDING MODERN MEDICINE POINT'S VIEW

*** Definition**

Gastroduodenal ulcer is defined as “*lesions of mucous layer, through membrane layer to muscular layer*”.

*** Pathogenesis of gastroduodenal ulcer**

Is due to the imbalance between ulcer-causing factors and anti-ulcer factors (protective factors)

+ Ulcer-causing factors: acid HCl, pepsin, *Helicobacter pylori* bacterium, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, etc...

+ Protective factors: mucin, vascular system of duodenal and gastric mucosa, alkaline salts, etc...

*** Treatment**

Treatment methods include lifestyle adjustment and medicine use ; medicine use is in accordance with the regimens of Vietnam Association of Gastroenterology (2012): first regimen : PPI+ Amoxicilin+ Clarithromycin 7-14 days ; second regimen : (after the first failure) use the 4-drug regimen with Bismuth if previously this treatment regimen has not been used yet, use the regimen PPI + Amoxicilin + Levofloxacin if the 4-drug regimen with Bismuth was used previously ; do not reuse the antibiotics used in the previously failed treatment regimen, especially

Clarithromycin (except for Amoxicilin) because the ratio of secondary drug resistance is very high; Salvage treatment regimen: If disease eradication still fails after two treatments, should grow bacteria and perform antibiotic susceptibility testing to select appropriate antibiotics.

1.2. CAUSES, PATHOGENESIS, SYMPTOMS AND TREATMENT PRINCIPLES OF DUODENAL ULCER ACCORDING TRADITIONAL MEDICINE'S POINT OF VIEW

In traditional medicine, duodenal ulcer is included in syndrome of epigastric pain.

Epigastric pain syndrome relates the diseases which have symptoms of pain in epigastrium under the xiphoid.

*** Causes and pathogenesis of epigastric pain syndrome**

+ ***Eating and drinking:*** Caused by unhealthy eating and drinking, irregularly hungry or surfeited state, or eating a lot of raw, spicy, hot, sour, cold, and stale foods and beverages which hurts stomach, and causes pain.

+ ***Depressed sentiment and will:*** depressed sentiment and will make liver unhealthy, liver qi depression; digestive function of stomach is lost, which causes pains, called as liver qi stagnated stomach (liver against spleen – liver depression and stomach deficiency).

+ ***Weak physical condition (spleen stomach deficiency):*** Weak physical condition, irregular eating and drinking habits, excessive labor for a long time make spleen and stomach unrested, which leads to spleen stomach deficiency, and causes dull ache, etc...

* ***Treatment according problem classification :*** Epigastric pain syndrome is divided into two major types.

+ *Sstagnated liver qi affected to stomach*

-***Symptoms:***Epigastric pain, pain spreading to chest side, belching, heartburn, and defecation with raw shit, irritability, more anger more pain, pale tongue coating, pink tongue, stretched vessel.

- ***Treatment method:*** Liver and stomach harmony, “circulating qi and stopping pain”

- ***Medicine:*** “chai hu shu gan tang” or “xiao yao san”.

+ *Deficient and cold spleen and stomach*

- ***Symptoms:*** Dull ache in epigastrium, colder sorer; patients like massage and fomentation when sore; like warm and hot food; defecation with watery shit, slippery white tongue coating, flabby tongue; vessels are deep under the skin.

- ***Treatment method:*** “Warming central body pat and strenthening spleen”, “Harmonizing stomach and stopping pain”

- ***Medicine:*** “Huang qi jian zhong tang”

1.3 Studied medicine:

Components of HPmax medical preparation include Ampelopsis Cantoniensis Planch 280mg, Hedyotis Capitellata 170mg, and Ardisia Silvestris 110mg.

Based on independent researches of each herb, we find that *Ampelopsis Cantoniensis* Planch, *Hedyotis Capitellata*, *Ardisia Silvestris* have both experimental and clinical effects such as anti-inflammatory, analgesic, acid neutralization, anti-gastric ulcer, healing of gastroduodenal ulcer. Each of them has its own advantages and disadvantages. Therefore, traditional pharmacists combined three herbs mentioned above in HPmax medical preparation with the hope that it will bring better therapeutic effect than individual use of each herb. However, whether this combination ensures to only create positive interaction without adverse interactions or not? This study will contribute to answering these questions.

CHAPTER 2: MATERIALS AND RESEARCH METHODS

2.1. RESEARCH MATERIALS

2.1.1. Drugs used for experimental study

- HPmax capsule manufactured by VINACOM natural products Joint Stock Company on modern production line conforming to GMP standards and basic standards with certificate issued by Examination Center under Hanoi Department of Health.

- Syndrome group drugs: Ranitidin, Aspegic, Prednisolon...

2.1.2. Drugs on clinical study

- Research group (group 1) uses HPmax medical preparation

- Syndrome group (group 2) uses Omeprazol + Amoxicilin+ Clarithromycin

2.2. RESEARCH OBJECTS

Experimental animals : 190 Swiss white rats, weight $20 \pm 2g$; 144 Wistar white rats, healthy, both genders, average weight 140-180g; 30 mature *Oryctolagus Curiculus* rabbits, both genders, weight 1.8-2.0 kg.

Helicobacter pylori inoculation is subdivided from biopsy of patient's stomach.

2.2.2. Clinical study

85 patients of both genders have been diagnosed as active HP associated duodenal ulcer. Patients have been treated at Army Central Hospital 108 and Traditional Medicine Hospital- Ministry of Public Security.

*** Criteria to select research patients:**

* **Clinical:** Epigastric pain, eructation, heartburn, vomiting, nausea, bloating, constipation, poor eating and sleeping.

Not taking any drugs to treat gastroduodenal ulcer, or stop trating with other drugs at least 2 months before research.

*** Nonclinical:**

- Patient is diagnosed with duodenal ulcer through fiber endoscope, ulcer with dimension > 5 mm.

- Diagnose *Helicobacter pylori* (+) by both methods of test Urease and pathologic histology.

* **Selection based on traditional medicine:** two types including stagnated liver qi affected to stomach; deficient and cold spleen stomach .

* **Criteria to exclude patients out of research :**

- HP (-) negative by one of two methods : Test Urease and pathologic histology.
- Pregnant woman and breastfeeding mothers.
- Patients who suffer from stomach ulcer and cancer with complication due to ulcer such as: hole, bleeding, etc.
- Patients who are taking other drugs for duodenal ulcer.
- Patients who do not follow treatment process (stop taking drugs for more than 3 days, not doing endoscope after treatment)

2.3. RESEARCH METHODS

2.3.1. Experimental research

* ***Acute and subchronic toxicity research***

- *Acute toxicity* : identified on white mice orally as instructed by Ministry of Health and World Health Organization, Seven groups of white mice, 10 for each group, taking reagent at the highest dose without any death to the rats to the lowest with 100% death to the rats, constant volume for each time is 0.3ml/10g weight, taking 3 times/24 hours, 2 hours from the last to the next time.

Observe general conditions of rats and number of dead rats for each group for 72 hours (rats dying for the first 2 hours shall be operated to observe general conditions). Continue observing conditions of rats until the 7th day after taking reagent. Calculate LD₅₀ by Litchfield- Wilcoxon method.

- *Subchronic toxicity test:* experiment on rabbits at dose of 0.202g/kg (equivalent to on human with indicator 3) and dose of 1.010g/kg/day (5 times more than dose of group 1). The rabbits have drunk water or reagent for 4 continuous weeks, one time per day in the mornings. After 4 weeks, the rabbits stop taking drugs and are under observation to evaluate recovery (in case reagent has any toxicity) or slow toxicity of the drugs.

Observe weight, eating, sleeping, activities, digestion, hematology, biochemistry, liver, kidney at the time before taking drugs, 2-4 weeks after taking drugs and 2 weeks after stopping taking drugs. Observe general conditions, pathologic histology of liver and kidney 4 weeks after stopping taking drugs and 2 weeks after stopping taking drugs.

* ***Experimental anti-duodenal ulcer effect research***

- *Study on Anti-duodenal ulcer effect with ulcer induced by cysteamin:* 64 rats divided into 4 groups: group 1 (n=10) is group of distilled water rats without ulcer induced by taking cysteamin ; group 2 (n=18) is group of distilled water rats with ulcer induced by taking cysteamin ; group 3 (n=18) is group of rats taking standard drugs, Ranitidin 50mg/kg before inducing ulcer by taking cysteamin ; group 4 (n=18) is research group with rats taking HPmax at dose of 470mg/kg before inducing ulcer by taking cysteamin. Compare average ulcer indicator of each group to evaluate findings.

- *Study on effect of disabling HP in vitro* : Evaluate influence of HPmax on HP implemented by direct bacterial inhibition method, in specific environment.

- *Study on Anti-inflammation effect*

+ *Study on Anti-inflammation effect by swelling rats' legs with carragenin:*

White rats are divided into 4 groups, 10 for each group. Group 1 drinks distilled water, group 2 drinks aspégic at dose of 200 mg/kg/day; group 3 takes HPmax at dose of 560mg/kg /day; group 4 takes HPmax at dose of 1120/kg /day. The rats have drunk water or drugs for 5 continuous days before inducing ulcer. On the 5th day, after taking drugs for 1 hour, induce ulcer by carragenin 1% (mixed in physiological saline) 0.05ml/rat injected subcutaneously of sole of the back right leg. Measure volume of leg (to ankle) by special equipment and compare all groups.

+ *Study on Anti-inflammation effect by inducing peritoneal effusion*

The rats are divided into groups and take drugs as mentioned above. On the 5th day, after taking drugs for 1 hour, induce peritonitis by solutions including: 0.05g carragenin, 1.4 ml formaldehyd mixed in 100ml adequate physiological saline. Inject into peritoneal cavity with the above solution at volume 2ml for each rat. 24 hours after inducing inflammation, operate rats' abdomen, suck inflammatory exudate. Measure volume of inflammatory exudate, count number of white blood cells and quantify protein in inflammatory exudate.

+ *Study on Anti-chronic inflammation effect*

White rats are divided into 4 groups, 10 for each group. Group 1 drinks distilled water at dose of 0.2ml/10g/day, group 2 drinks prednisolon at dose of 5mg/kg/day; group 3 takes HPmax at dose of 840mg/kg/day; group 4 takes HPmax at dose of 1680mg/kg/day. Induce chronic inflammation by transplanting 6mg weight pasteurized carragenin soaked amiant fiber 1% into nuchal of each rat. After transplanting granulomas, the rats drink distilled water or drugs for 9 continuous days. 1 hour after the last dose, kill the rats, detach granuloma and dry at 56°C for 18 hours. Calculate weight of dried granulomas (after deducting weight of amiant).

- *Study on Pain relief effect*

+ *Study on Pain relief effect by hot tray*

White rats are divided into 4 groups, 10 for each group. Group 1 drinks distilled water at dose of 0.2ml/10g/day for 5 days; group 2 is injected peritoneum with morphin hydroclorid at dose of 10mg/kg once 30 minutes before measuring for the 2nd time; group 3 takes HPmax at dose of 840mg/kg/day; group 4 takes HPmax at dose of 1680mg/kg/day for 5 days. Measure rats' response time to temperature before and 1 hour after taking drugs for the last time or 30 minutes after injecting morphin hydroclorid, measure by putting rats on hot trays at 56°C by thermostatic systems.

+ *Study on Pain relief effect by inducing sting with acid acetic*

White rats are divided into 4 groups as above, group 2 drinks aspégic at dose of 100mg/kg once 1 hour before inducing pain. Rats of groups 1, 3 and 4 drink distilled water or reagent once per day in the morning for 5 continuous days. On the 4th day, 1 hour after drinking drugs, inject abdomen of each rat with 0.2 ml acid acetic 1%. Count numbers of stings of each rat in each 5 minutes until the 30th minute after injecting acid acetic.

- *Study on Acid neutralization effect:* Acid neutralization is identified by HCl 0,1M (ml) added into antacid solution without any reduction of pH lower than 3.0.

2.3.2. Clinical research

Clinical study compares before-after and syndrome groups.

Research is implemented on 85 duodenal ulcer patients of both genders who have been adapted all research criteria.

* **Drugs and usage:**

- Research group : Patients take HPmax capsules, 3 capsules one after eating his/her fill, twice a day. Treatment progress is lasting 30 days

- Control group :

+ Omeprazol 20mg, 1 capsule for each time, twice a day and 30 minutes before eating. Treatment progress is lasting 30 days.

+ Amoxicillin 500mg, 1g for each time, twice a day. Treatment progress is lasting 14 days.

+ Clarithromycin 250mg, 500mg for each time, twice a day, Treatment progress is lasting 14 days.

* **Content:**

- Patients have been examined clinically according to modern and traditional medicine, Endoscope to evaluate conditions of ulcers and biopsy of stomach, to diagnose HP and pathologic histology.

- Patients for research do not use other drugs and follow instructions during treatment.

* **Evaluation:**

- Subjective symptoms (pain, eructation, heartburn, etc.) are evaluated at the time : pre-treatment (T0), week 1 (T1), week 2 (T2), week 3 (T3), week 4 (T4). Free of pain in T1 – type A, free of pain in T2, T3 – type B, free of pain in T4 – type C.

- Ulcer's condition after 4 weeks of treatment : Cicatrization (type A) ; shrunk ulcer (type B) ; unchanged ulcer (type C).

- Ratio of disability of HP after treatment : HP(-) both methods (type A) ; HP (-) one of two methods (type B) ; HP(+) both methods (type C).

2.4. DATA ANALYSIS

- Data are analyzed by biostatistics on the computer with support of software. Apply EPI-INFO 6.04 software to enter and analyze by Stata 12.0.

- Applied algorithms:
- + Average: (\bar{X}), standard deviation (SD)
- + Percentage (%)
- + Compare 2 average numbers in the same group at different times by pair comparison.
- + Compare 2 average numbers of 2 group at the same time by Student-T-test and ratio according to algorithm χ^2 .

CHAPTER 3: RESEARCH FINDINGS

3.1. EXPERIMENTAL RESEARCH FINDINGS

3.1.1. Research findings of acute toxicity (LD₅₀)

The maximum tolerated dose of 25.2g/kg on body weight of mice, 31,2 times higher than that on human body, and there is no expression of acute toxicity and LD50 has not still found.

3.1.2. The research results of subchronic toxicity

With the dose of 0,202g/kg/day (equivalent to that on human body, calculated by coefficient of 3) and the dose of 1,010/kg/day (5 times higher than that on human body) and continuously drunk in 4 weeks, there is not any changes in hematology ratio, serum biochemistry and histopathology of rabbit's liver and kidney.

3.1.3. Research findings on effectiveness against duodenal ulcer

Table 3: Effect of HPmax on duodenal ulcer ratio

Group	Alive mice	Group of ulcer TB (N)	Average degree of ulcer (S)	Average ulcer area (mm ²)	Ulcer ratio (I)
Group 1: Control group (n = 10)	10	0	0	0	0
Group 2: Model (n = 18)	13	2,1 ± 0,6	1,7 ± 0,6	16,4 ± 12,7	5,4 ± 1,9
Group 3: Ranitidin (n = 18)	14	1,1 ± 0,9*	1,3 ± 1,0	10,3 ± 10,2	3,4 ± 2,5*
Group 4: HPmax (n = 18)	11	1,9 ± 0,5	1,5 ± 0,6	12,8 ± 5,9	4,6 ± 1,4

- Different from biological control group (group 1) *: $p \leq 0,05$; **: $p \leq 0,01$; ***: $p \leq 0,001$

- Different from group of model (group 2) Δ : $p \leq 0,05$; $\Delta\Delta$: $p \leq 0,01$; $\Delta\Delta\Delta$: $p \leq 0,001$

Comment: The number of ulcer group, ulcer degree, average are and ulcer ratio are in decrease compared with the model group; however, the difference has not made statistic significance ($p < 0,05$).

3.1.4 Effect on killing HP

Table 3.2: Effect on killing HP of HPmax

Concentration of HPmax solution (g/mL)	Quantity	Diameter of sterile loop (mm)
1,7	10	5,5 ± 0,97
3,3	10	6,7 ± 2,16
5,0	10	11 ± 3,02
6,7	10	12,8 ± 4,63

Comment: HPmax's ability to kill HP is apt with the concentration of Hpmx in vitro.

3.1.5. Effect on anti-inflammatory

Table 3.3: Effect of HPmax on volume increase of mouse leg after inflammation

Group	n	Volume increase of mouse leg (%)			
		After 2 hours	After 4 hours	After 6 hours	After 24 hours
Group 1 (Control)	10	42,23 ± 8,80	47,34 ± 9,45	46,91 ± 8,72	4,78 ± 2,42
Group 2 (drink Aspheric 200mg/kg/day)	10	21,22 ± 9,54**	38,64 ± 6,46*	36,67 ± 8,67*	2,57 ± 1,95*
I%		49,75	18,39	21,82	46,16
Group 3 (drink HPmax 560mg/kg/day)	10	40,02 ± 9,13 $\Delta\Delta$	46,58 ± 9,25 Δ	44,89 ± 7,69 Δ	4,91 ± 2,35 Δ
Group 4 (drink HPmax 1120mg/kg/day)	10	40,31 ± 7,93 $\Delta\Delta$	47,72 ± 9,73 Δ	45,75 ± 10,14 Δ	4,99 ± 2,33 Δ

Comment: The result shows that both doses 560mg/kg/day and 112mg/kg/day drunk in 5 consecutive days did not make any changes in volume increase of mouse leg compared with control group ($p > 0,05$) at time of study. Thus, HPmax has no ability to control edema reaction (I%).

Table 3.4: Affect of HPmax on volume of inflammatory exudates, leukocyte, and protein degree in inflammatory exudates

Group	n	Volume of inflammatory exudates (ml)	No. of leukocyte (G/l)	Concentration of protein (mg/dl)
Group 1 (Control)	10	4,03 ± 0,81	5,02 ± 0,45	19,26 ± 4,81
Group 2 (drink Aspégic 200mg/kg/day)	10	2,94 ± 0,83*	4,66 ± 0,17*	12,84 ± 3,08**
Group 3 (drink HPmax 560mg/kg/day)	10	3,00 ± 1,03** ΔΔ	5,40 ± 0,73 ΔΔ	19,01 ± 6,42 Δ
Drink 4 (drink HPmax 1120mg/kg/day)	10	1,42 ± 1,17*** ΔΔ	4,90 ± 0,20 ΔΔ	19,33 ± 5,98 ΔΔ

Comment: HPmax at both doses of 560mg/kg/day and 1120mg/kg/day drunk in 5 consecutive days makes volume of inflammatory exudates significantly reduced against control group ($p < 0,01$ and $p < 0,001$), but both changes in numbers of leukocyte and concentration of protein in inflammatory exudates (p against $p > 0,05$)

Table 3.5: Affect of HPmax on weight of granuloma

Group	Weight of cured granuloma (mg)	p against group 1
Group 1 (control n=10)	13,00 ± 3,37	
Group 2 (n=10) (take prednisolon 5mg/kg)	8,10 ± 4,38	< 0,05
Group 3 (n=10) (take HPmax 840mg/kg/day)	10,30 ± 3,56	< 0,05
Group 4 (n=10) (take HPmax 1680mg/kg/day)	9,78 ± 3,99	< 0,05

Comment: HPmax both doses of 840mg/kg.day and 1680mg/kg/day drunk in 9 consecutive days make weight of granuloma reduced and create statistic significance compared with control group ($p < 0,05$)

3.1.6. Research result on analgesic

Table 3.6: Effect on analgesic by hot tray method

Group	n	Time to response to heat (second)		p Before-after
		Before	Afte	
Group 1 (control)	10	23,61 ± 6,57	23,95 ± 7,63	> 0,05
Group 2 (inject morphin hydroclorid 10mg/kg)	10	23,67 ± 4,35	33,03 ± 7,59*	< 0,01
Group 3 (take HPmax 840mg/kg/day)	10	23,98 ± 7,84	24,41 ± 8,44	> 0,05
Group 4 (take HPmax 1680mg/kg/day)	10	23,83 ± 6,94	24,36 ± 4,70	> 0,05

Comment: HPmax with the dose of 840mg/kg and 1680mg/kg does not have influence on analgesic on hot tray model ($p > 0,05$).

Table 3.7: Analgesic effect by causing cramps with acetic acid

Group	n	Number of cramps (times/ 5 minutes)					
		0 - 5 minutes	> 5 - 10 minutes	> 10 - 15 minutes	> 15 - 20 minutes	> 20 - 25 minutes	> 25 - 30 minutes
Group 1 (control)	10	5,60 ± 2,46	15,60 ± 5,04	16,30 ± 5,91	14,40 ± 5,83	10,80 ± 4,37	8,00 ± 3,83
Group 2 (take aspégic 100 mg/kg)	10	2,50 ± 1,51**	9,90 ± 2,23**	11,00 ± 2,83*	9,40 ± 2,37*	6,70 ± 2,36*	4,80 ± 2,39*
Group 3 (take HPmax 840mg/kg/day)	10	6,10 ± 2,96 $\Delta\Delta$	15,50 ± 4,67 $\Delta\Delta$	11,00 ± 4,68*	9,30 ± 3,92**	5,60 ± 2,41**	4,30 ± 2,36*
Group 4 (take HPmax 1680mg/kg/day)	10	5,82 ± 1,66 $\Delta\Delta$	15,55 ± 5,37 $\Delta\Delta$	11,18 ± 3,60*	9,09 ± 3,39*	6,18 ± 2,89**	4,73 ± 2,97*

Comment: The result shows that at the time of over 10 minutes to 30 minutes, HPmax at both doses of 840mg/kg/day and 1680mg/kg/day are effective in reducing the number of cramps clearly against control group ($p < 0,05$); this effect is equivalent to aspegic (p compared with the group taking aspegic $> 0,05$).

3.1.7 Result on neutralizing acid

Table 3.8: Effect on neutralizing acid of HPmax

Pipe	MI HCl 0,1M	pH				
		15 minutes	30 minutes	1 hour	2 hours	3 hours
1	0,5	4,40	4,41	4,40	4,43	4,46
2	1,0	4,22	4,30	4,31	4,31	4,34
3	1,5	3,90	3,91	3,92	3,95	3,95
4	2,0	3,55	3,57	3,57	3,65	3,65
5	2,5	3,31	3,38	3,40	3,42	3,43
6	3,0	3,00	3,20	3,19	3,20	3,24

Comment: Effect on neutralizing acid of HPmax is effective soon after 15 minutes and then PH takes a very slight increase within 3 hours. HPmax has effect on maintaining pH ≥ 3 or at least 3 hours.

Table 3.9: Neutralizing effect on acid of Maalox

Pipe	MI HCl 0,1M	pH				
		15 minutes	30 minutes	1 hour	2 hours	3 hours
1	5	4,35	6,50	7,34	7,53	7,57
2	15	4,20	No continuous measurement			
3	20	4,10				
4	25	3,70				
5	28	3,02	4,94	5,69	6,22	7,14

Comment: Effect on neutralizing acid takes effects right after 15 minutes and then pH continues to increase in 3 hours of measurement

Thus, acid neutralizing effect of HPmax is equivalent to 10,7% against Maalox

3.2. CLINICAL RESEARCH FINDINGS

3.2.1. General characteristics of studied patients

3.2.1.1. Classification of patients in accordance with age and sex

Table 3.10: Classification under age

Age group	Group 1 (Use HPmax)		Group 2 (Use OAC)		Total for 2 groups	
	n	%	n	%	N	%
18 – 29	3	7,1	3	6,9	6	7,0
30 -39	10	23,8	11	25,6	21	24,7
40 – 49	15	35,7	16	37,3	31	36,5
50 – 59	9	21,5	8	18,6	17	20,0
60 – 70	5	11,9	5	11,6	10	11,8
Total	42	100	43	100	85	100

$p > 0,05$

Comment: The number of patients in the group of 40-49 accounted for the highest percentage in 2 groups. There is no difference in statistic significance on average age, age classification ratio of 2 groups ($p > 0,05$)

Table 3.11: Patient classification under by sex

Sex	Group 1 (Use HPmax)		Group 2 (Use OAC)		Total for 2 groups	
	n	%	n	%	N	%
Female	28	66,7	27	62,8	53	64,7
Male	14	33,3	16	37,2	32	35,3
Total	42	100	43	100	85	100
$p > 0,05$						

Comment: The ratio of male > that of female and the difference between 2 group does not make statistic significance.

3.2.1.2 Clinical symptoms of two groups of patients

Table 3.12: Clinical symptoms of studied patients

Clinical symptoms	Group 1 (Use HPmax) n=42		Group 2 (Use OAC) n=43		Total for 2 groups n=85		p(1-2)
	n	%	n	%	n	%	
Epigastric pain	42	100	43	100	85	100	>0,05
* Pain at hungry	25	59,5	26	60,5	51	60,0	
* Pain at eating full	2	4,8	2	4,6	4	4,8	
* Pain at eating full + hungry	15	35,7	15	34,9	30	35,2	
Belching, heartburn	42	100	43	100	85	100	>0,05
Nausea and vomiting	7	16,7	7	16,3	14	16,5	>0,05
Slow in digestion	28	66,7	31	72,0	59	69,4	>0,05

Comment: The statistically difference in clinical symptoms of 2 groups of studied patients ($p > 0,05$).

3.2.1.3. Endoscopy characteristics of 2 groups of patients with duodenal ulcer

Table 3.13: Endoscopy characteristics of 2 groups of studied patients

Endoscopic characteristic	Group 1 (Use HPmax)		Group 2 (Use OAC)		Total for 2 groups		p(1-2)
	n	%	n	%	N	%	
Position of ulcer	(n=42)		n=43		n=85		>0,05
* Front	38	90,4	38	88,4	76	89,4	
duodenal bulb	2	4,8	3	6,9	5	5,9	
* Behind	2	4,8	2	4,7	4	4,7	
duodenal bulb							
* Front +behind							
No. of ulcer							>0,05
* 1 ulcer	40	95,2	41	95,3	81	95,3	
* 2 ulcers	2	4,8	2	4,7	4	4,7	
Ulcer size (diameter)	(n =44)		(n =45)		(n=89)		>0,05
0,5 – 1,0 cm	36	81,8	37	82,2	73	82,0	
1,1 -1,5 cm	7	15,9	7	15,6	14	15,7	
> 1,5 cm	1	2,3	1/	2,2	2	2,3	

Comment: The ratio is one ulcer with the diameter of 0,05-1 cm appeared on the front of duodenal bulb mainly. There is no statistic difference in endoscopic characteristics of 2 studied groups ($p>0,05$).

3.2.1.4 Helicobacter pylori infection degree in 2 groups of patients

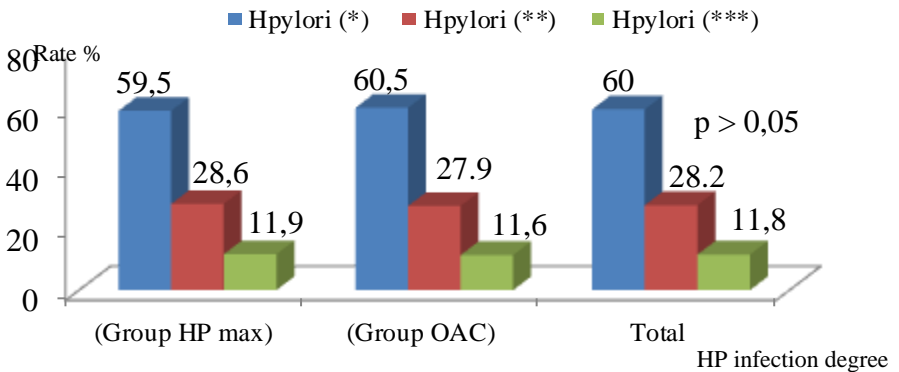


Chart 3.2: HP infection degree in 2 groups of patients

Comment: HP infection degree of 2 groups of patients: We can see from the result that rate of HP infection degree of 2 groups of patients is quite slight, without difference in HP infection rate between 2 studied groups ($p>0,05$).

3.2.2. Result of clinical treatment

3.2.2.1 Result in improving the pain symptoms after treatment between 2 groups of patients

Table 3.4: The rate of pain stopping according to the treatment classification result of 2 groups of patients

Time to stop to pain	Group 1 (Use HPmax)		Group 2 (Use OAC)		p(1-2)
	n	%	n	%	
Type A (= < 7 days)	14	33,3	10	23,3	>0,05
Type B (8 – 21 days)	26	61,9	26	60,4	
Type C (> 21 days)	2	4,8	7	16,3	
Total	42	100	43	100	

Comment: It can be seen from the result that the rate of pain stopping, type A of group using HPmax is 33.3% higher than that using OAC, 23.3%; however, this difference does not make statistic meaning ($p>0,05$).

3.2.2.2 Result of killing *Helicobacter pylori* after 4 weeks of treatment of 2 groups

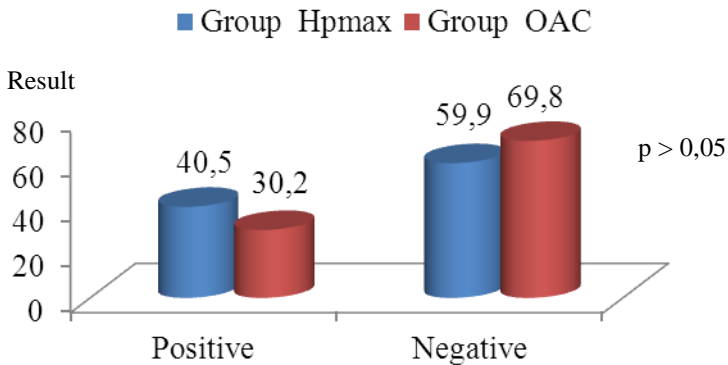


Chart 3.5: Result of killing HP after 4 weeks of treatment of 2 groups

Comment: Showed in Chart 3.5 that rate of killing HP of group using HPmax is 59.5% lower than that using OAC, 69.8% and this difference also does

not make statistic meaning ($p>0,05$).

3.2.2.3. Result of gastritis decrease after treatment of 2 groups of patients

Table 3.15: Result of gastritis decrease after treatment of 2 groups of patients

Active level	Group 1 (Use HPmax)				Group 2 (Use OAC)			
	T0		T4		T0		T4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
No activeness	0		6	14,3	0		10	23,3
Light activeness	4	9,5	17	40,5	4	9,3	19	44,2
Average activeness	20	47,6	15	35,7	21	48,8	12	27,9
Strong activeness	18	42,9	4	9,5	18	41,9	2	4,6
Total	42	100	42	100	43	100	43	100
Comparison of before and after treatment	$< 0,001$				$< 0,001$			

Comment: The active level of gastritis in each group after treatment has a significant reduction against $p<0,001$; but there is no statistic meaning between 2 groups

3.2.2.4. Result in healing of 2 groups of patients

Table 3.16: Result in ulcer healing after 4 weeks of treatment

Result of ulcer of duodenal bulb after 4 weeks of treatment	Group 1 (Use HPmax) (n = 44)		Group 2 (Use OAC) (n = 45)		p
	n	%	n	%	
Type A (healing)	30	68,2	32	71,1	$> 0,05$
Type B (in miniature)	12	27,3	11	24,4	
Type C (unchanged)	2	4,5	2	4,5	
Total	44	100	45	100	

Comment: The healing rate of ulcer of duodenal bulb in group 1 is 30 patients accounting for 68.2% (type A), lower than group 2 32 patients accounting for 71.1% (type A), but there is no statistic meaning with $p>0,05$.

3.2.3. Result according to traditional classification of groups using HPmax

Table 3.17: Ratio of patients without pain in line with traditional classification

Time to stop the pain (days)	Type of illness			p (1-2)
	Deficient and cold Spleen stomach	Stagnated liver qi affected to stomach	Total	
Type A (≤ 7 days)	6 (27,3%)	8 (40,0%)	14 (33,3%)	$>0,05$
Type B (8–21 days)	14 (63,6%)	11 (55,0%)	25 (59,5%)	
Type C (> 21 days)	2 (9,1%)	1 (5%)	3 (7,2%)	
Total	22 (100,0%)	20(100,0%)	42(100,0%)	

*Comment:*The rate of stopping the pain between deficient and cold spleen stomach and stagnated liver qi affected to stomach in groups using HPmax is not different from statistic meaning ($p>0,05$).

3.2.3.2. The rate of killing HP according to traditional classification of group using HPmax

Table 3.18: The rate of killing HP according to traditional classification

Type of illness	HP(+) Before treatment	HP after treatment		p
		Negative	Positive	
Deficient and cold Spleen stomach	22 (52,4%)	12 (54,5%)	10 (45,5%)	>0,05
Stagnated Liver qi affected to stomach	20 (47,6%)	13 (65,0%)	7 (35,0%)	
Total	42 100%	25 59,5%	17 40,5%	

Comment: The rate of HP cleaning at stagnated liver qi affected to stomach is 65,0% higher than that at deficient and cold spleen stomach 54,5%; but there is no statistic meaning with $p>0,05$.

3.2.3.2. Healing result of 2 traditional groups using HPmax

Table 3.19: Healing result according to traditional classification

Group Result	Deficient and cold spleen stomach n=23		Stagnated liver qi affected to stomach n=21		Total n=44		p (1-2)
	n	%	n	%	n	%	
Type A (healing)	16	69,6	14	66,7	30	68,2	> 0,05
Type B (in miniature)	6	26,0	6	28,6	12	27,3	
Type C (unchanged)	1	4,4	1	4,7	2	4,5	

Comment: The healing rate between 2 groups (stagnated liver qi affected to stomach and deficient and cold spleen stomach) using HPmax is similar ($p>0,05$).

3.2.4. Unexpected effects of 2 groups

Table 3.20: Unexpected effects of medicine

Side effects	Group 1 (Use HPmax) n=42		Group 2 (Use OAC) n=43		p
	n	%	n	%	
Nausea	2	4,8	2	4,6	>0,05
Anorexia	1	2,4	1	2,3	
Diarrhea	1	2,4	1	2,3	
Headache	1	2,4	1	2,3	

Comment: The result shows that there is no difference ($p>0,05$) in side effects of 2 studied groups, the rate of side effects is slow with light unexpected effects, vanishing by its self within 2-3 days and there has no patient abandoned therapy.

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. FINDINGS ON SAFETY OF HPmax MEDICAL PREPARATION

4.1.1. Acute toxicity

The maximum tolerated dose is 25,2/kg of mice body weight 31,2 times as high as that on human body, there is no expression of acute toxicity and LD50 has still not determined. From above research findings we can come to a conclusion that HPmax medical preparation does not cause acute toxicity for experimental animals.

4.1.2. Subchronic toxicity

HPmax with the dose of 0,202g/kg (a dose with similar effects on human calculated by coeeficency of 3) and the dose of 1,010g/kg (5 times as much as that of treated group 1) drunk continuously in 4 weeks and then followed up after 2 weeks of stopping drinking do not affect to the development of rabbit. The haematological parameters, serum biochemistry, general images, pathologic histology of liver and rabbit's kidney. This result shows that HPmax has safe effects.

4.1.3. Clinical side effects

From clinical results, we can make a summary that both regimes HPmax and OAC have some side effects but no heavy complication, there are no patient stopping taking drugs. These side effects occur in a short time and disappear within 2-3 days without treatment.

Based on researching acute toxicity and subchronic toxicity and then putting them into clinical researches, we can see that HPmax medical preparation is safe with wide range of safety.

4.2. SOME GENERAL CHARACTERISTICS OF 2 GROUPS OF PATIENTS

4.2.1 Characteristics of age and sex

It can be found in the studies that: middle-aged patients are likely to get ulcer duodenal bulb than other groups. And from that result we can see that: middle age of group using HPmax and OAC is $45, 2 \pm 12,3$ and $46,3 \pm 11,8$ respectively ($p>0,05$). This result is also consistent with the internal and external findings.

Ta Long and his research on gastroduodenal endoscope of 5808 patients showed that: gastroduodenal ulcer is common in middle-aged patients and average age of patients with gastroduodenal ulcer in male and female is $49,0 \pm 11,2$ and $41,8 \pm 13,1$ respectively.

- Classification of illness under sex: Result shown in our studies shows that male have a higher proportion than that of female and this result is in compliance with studies in and outside of the country. The studies of Lai KC and cs presented that ulcer rate of duodenal bulb at male/male is 2,7. In Vietnam, through Phan Quoc Hoan studies we can see this rate is 2,8 and Ta Long is 2,7. Thus, the

number of male suffering from duodenal bulb ulcer is higher than female. For the explanations of this issue, the authors said that male often have inappropriate activities (alcohol consumption, smoking...) easily leading to duodenal bulb ulcer.

4.2.2 Characteristics of clinical symptoms

Clinical symptoms of patients with duodenal bulb ulcer are not typical or unclear (asymptomatic); the common symptoms as epigastric pain, belching, heartburn, slow in digestion... accounting for a high proportion of 2 groups in which rate of belching, heartburn and epigastric pain accounts for 100% and the difference does not make a statistic meaning ($p > 0,05$) to the clinical symptoms of 2 groups. This result is line with other results of other studies. Studies of Nguyen Thi Xuyen on patients with duodenal bulb ulcer using regimen LAM (Lansoprazol + Amoxicilin + Metronidazol) and RAM (Ranitidin + Amoxicilin + Metronidazol) showed that: 100% of patients has a dull epigastric pain. Rate of belching and heartburn of patients using LAM regimen is 96,2% and RAM is 98,1%.

4.2.3 Endoscopic characteristics

The result showed that: the number of patient within group 1 (using HPmax) has expression of duodenal bulb ulcer in the front, one ulcer with the diameter of 0,5-1,0 cm accounting for 90,4%; 95,2% and 81,8% respectively. The number of patients within group 2 (using OAC) is 88,4%; 95,3% and 82,2% respectively. The difference does not make statistic meaning in endoscopic characteristic between group 1 and 2 ($p > 0,05$).

Our research findings are similar to the studies of other authors. The study of Pham Thi Lan Huong also showed that the ratio of patients within 01 duodenal bulb ulcer accounts for 89%; ulcer appearing in the front of duodenal bulb accounts for 70,7% and the number of ulcer with diameter of 0,5-1,0 cm accounts for 59,8%. The study of Nguyen Thi Tuyet Lan on 40 patients with duodenal bulb ulcer and injected with *Helicobacter pylori* showed that: 87,5% of patients had one ulcer and ulcer with diameter < 1 accounts for 57,5%.

4.3. EFFECTS OF HPmax MEDICAL PREPARATION

4.3.1. Anti-inflammatory effects

+ *Experimental effect*

- Acute anti-inflammatory effect of Hpmax is compared with an aspirin with the dose of 200mg/kg, this is a non-steroid anti-inflammatory drug that has acute anti-inflammatory effect. HPmax with both doses of 560mg/kg/day and 1120mg/kg/day significantly reduces volume of inflammatory exudates in comparison with control batch ($p < 0.01$ and $p < 0.001$), but does not change the number of white blood cell and protein content in inflammatory exudates (p compared to the control group > 0.05).

- Chronic anti-inflammatory effect: taking 9 consecutive days of HPmax with both doses of 840mg/kg/day and 1680mg/kg/day will reduce particle tumor's weight significantly compared to control group ($p < 0.05$).

+ *Clinical effect*

Although inflammation criteria is not a clinical research target of the topic, but inflammation is one of the motivating factors of the formation, progression of ulcers, a stimulus causes clinical pain. Through biopsy endoscopy to diagnose the presence of HP before and after treatment, we also evaluate preliminarily the effect of improvement of gastric mucosa inflammation to explain certain part of mechanism of clinical pain as well as the ulcer healing on endoscopy.

All the patients in the two study groups have an inflammation of gastric antral membranes with different activity level, and the difference is not statistically significant ($p > 0.05$) on the level of inflammation of antral membranes between the two study groups. After treatment, the activity level of gastritis in each group has is markedly reduced expression with value $p < 0.001$. But the difference is not statistically significant between the two study groups ($p > 0.05$).

+ *Explaining the mechanism of inflammation reduction of HPmax medical preparation.*

Components of HPmax include: Ampelopsis Cantonensis Planch, Hedyotis Capitellata, Ardisia Silvestris.

Ampelopsis Cantonensis Planch is sweet, tasteless, has properties of cooling, antipyretic, detoxification, coldness block, rheumatism eradication, anti-inflammatory, analgesic.

Ardisia Silvestris has effect of acute anti-inflammatory, reducing markedly the rat's leg edema, and anti-inflammatory effect of Ardisia Silvestris is approximately 2/3 anti-inflammatory effect of an Analgin dose of 100mg/kg of weight. Hedyotis Capitellata has also acute anti-inflammatory effect on model causing rat's leg edema in both decoction of stems and leaves (2:1) and alkaloid.

The results of experimental studies have come up with clear scientific evidences about anti-inflammatory effect of drugs in the components of HPmax as well as product's effect, and the combination of herbs in the product has brought effects of overall remedy when using remedy to reduce inflammation process to improve the clinical and nonclinical symptoms in the treatment of duodenal ulcer in clinical.

4.3.2 Analgesic effect

+ *Experimental effect*

Research analgesic effect of HPmax on model of causing sting with agent as acetic acid, the result shows that, at the moment over 10 minutes to 30 minutes, HPmax of both doses of 840mg/kg/day and 1680mg/kg/day has effect in reducing the number of the distinct stings compared to control batch ($p < 0.05$); this analgesic effect is equivalent to aspegic.

+ *Clinical effect*

Epigastric pain is one of the symptoms that the patients with duodenal ulcer are often interested. The pain affects morale and working capacity of the patients. So patients want to cut the pain as quick as possible. The results show: The number

of patients with time of pain cutting before 7 days (type A) in group 1 is 33.3%, higher than the group 2 of 23.3%, but this difference is not really statistically significant ($p>0.05$). The percentage of patients free of pain after 3 weeks of treatment (type A+B) of group HPmax is 95.2%, group OAC is 83.7%, the difference is not statistically significant ($p>0.05$). This result is consistent with several other researches: in Vu Nam's research, group using *Ampelopsis Cantoniensis* Planch that reduces the pain after 3 weeks is 93%, in Nguyen Thi Tuyet Lan's research, with the group using *Ampelopsis Cantoniensis* Planch in conjunction with medicine regime, this percentage is 95%.

+ *Explaining the mechanism of analgesic effect of HPmax medical preparation* *Ampelopsis Cantoniensis* Planch experimentally shows to reduce the pain with agent as acetic acid. Research of *Hedyotis Capitellata* on model of causing pain by the heat shows that *Hedyotis Capitellata* has analgesic effect in both types as alkaloid and dry medicine. Research of *Ardisia Silvestris* on model of causing pain by injecting acetic acid to rat's peritoneum. The result shows that solution extracted from *Ardisia Silvestris* with percentage of 1:1 has distinctly analgesic effect.

So, analgesic effect of HPmax is the resonance of analgesic effect off 3 medicines themselves, in addition many authors have agreed that inflammatory reduction will lead to pain reduction, HPmax has effect of inflammatory reduction as stated above. So, analgesic effect of HPmax also has contribution of inflammatory reduction effect.

4.3.3. Effect of killing HP

+ *Experimental effect*

Research on effects of HP elimination *in vitro* of HPmax is done by diffusing on agar, measuring aseptic diameter and calculating inhibitory concentration of medicine. Initial results show that: HPmax solution has effect of HP elimination depending on the concentration. The higher the concentration is, the stronger the HP inhibitory effect is.

+ *Clinical effect*

Clinical results show that the percentage of HP elimination in group 1 (use HPmax) reaches 59.5%, almost equivalent to result of HP elimination in group 2 (use OAC), reaches 69.8%. This study result shows that HPmax is a value medicine in HP elimination – an important factor in the pathogenesis of duodenal and gastric ulcer. Our study result is higher than Vu Nam's study result using mere *Ampelopsis Cantoniensis* Planch as 42.5, and lower than Nguyen Thi Tuyet Lan's study result using *Ampelopsis Cantoniensis* Planch + 2 antibiotic medicines with effect of HP elimination is 28/40 patients (70%).

+ *Explaining HP elimination effect of HPmax*

Ampelopsis Cantoniensis Planch has effect of obvious inhibition of certain bacteria as: *Bacellins punmilus*, *Bacillus subtilis*, *E.Coi B16*. In addition, the

authors also found that flavonoid solution has anti-bacterial effect nearly equivalent compared to antibiotics (ampicillin, erythromycin, tetracycline). Decoction from stems and leaves of *Hedyotis Capitellata* (2:1), decoction from root (2:1) has effect to inhibit 5 species of bacteria Gr(+), 5 species of Gr(-), and has ability to inhibit HP *in vitro*, HP bacteria show the sensitivity in the minimum concentration of 100 µg (according to standard of aseptic loop diameter of control antibiotics as amoxicillin 30 µg >18mm). Liquid glue of *Hedyotis Capitellata* 1:1 and full extracted solution sample flavonoid of *Hedyotis Capitellata* have inhibitory effect of bacteria inhibition for bacterium Gr(+) and *Bucillus Sub*.

HPmax has effect of HP elimination due to bactericidal effect of components of the product, and on the other hand, HPmax has Alkaloids and mucus which supports the HP inhibitory effect.

4.3.3 Effects of anti-ulcer and ulcer healing of HPmax

+ Experimental effect

Research of duodenal ulcer against is performed on model of causing duodenal ulcer by cysteamin. This is a model performed in the first time in Vietnam. Research on experimental model HPmax product with a dose of 470,0 mg glue/ kg/day (*dose equivalent to expected dose on human*), the results show that the number of ulcers, average area of ulcers and ulcer indicator were decreased in comparison with the model batch.

Research carried out on the capacity of acid neutralization of HPmax *in vitro*. Results showed that the effect of acid neutralization of HPmax is 10.7 % compared with Maalox. The effect of acid neutralization of HPmax reached nearly maximum in the first 15 minutes and maintained for at least 3 hours while the effect of acid neutralization of Maalox gradually increased in 3 hours.

+ Clinical effect

Study results show: Percentage of scar healing, ulcer shrink, ulcer preservation of the group using HPmax and the group using OAC, respectively is: 68.2%, 27.3%, 4.5% and 71.1%, 24.4%, 4.5%. This study result shows that HPmax is a medicine with effect of ulcer healing equivalent to using regime of OAC ($p > 0.05$). This result is lower Vu Nam's result when studying *Ampelopsis Cantoniensis Planch* to treat duodenal and gastric ulcer as (79.5%). This can be explained because in Vu Nam's research, there are patients with HP (-). Our result is equivalent to Ta Long's researches using OAM regime 73.9%, Le Ngoc Quynh uses FAM regime as 63.8%.

+ Explaining the scar healing effect of HPmax

- *Ampelopsis Cantoniensis Planch*: has capacity to inhibit the ulcer in experimental research. *Ampelopsis Cantoniensis Planch* has capacity to reduce acid HCL concentration (*in vitro*) and gastric acid in mice, capacity of neutralizing acid. The stronger the concentration of extracted solution of *Ampelopsis Cantoniensis Planch* is, the greater the capacity of acid HCL neutralization is. Full alkaloids of

Hedyotis Capitellata and decoction of stems and leaves (2:1) decrease ulcerated indicator and volume of gastric juice, Ardisia Silvestris has capacity to inhibit gastric ulcer on model causing ulcer by pylorus ligation in rats and reducing volume of gastric juice and full acid concentration compared to control batch. Thus, anti-ulcer effect of HPmax can be explained by the effect of anti-ulcer, acid neutralization of the medicines in the remedy.

4.2.6 The effects of HPmax according traditional medical classification

HPmax gives result of stopping pain <7 days (type A) of deficient and cold spleen stomach as 27.3 % which is lower than group of stagnated liver qi affected to stomach with result 40%; result of HP elimination in group of deficient and cold spleen stomach (type A) is 54.5%, lower than group of stagnated liver qi affected to stomach type as 65%, scar healing result of deficient and cold spleen stomach (type A) is 69.6% while in group of stagnated liver qi affected to stomach type is 66.7%, the difference is not statistically significant ($p>0.05$). These results show that HPmax has effect to stagnated liver qi affected to stomach type that is higher than deficient and cold spleen stomach type. So, can HPmax with cool feature be used to treat liver qi stagnated stomach type? In terms of overall and comparison of the two types' result shows that although there are differences, but those differences are not statistically significant ($p>0.05$), it means HPmax has effect on both types. Has HPmax got cool feature according to traditional medicine? Although some components of HPmax have cool feature, antipyretic but through the production process, the feature and taste of the product can change. This issue should be studied in both aspects in terms of preparing production and clinical using in order to have exact answers.

CONCLUSION

1. HPmax is not toxic to experimental animals:

- HPmax is not toxic to experimental animals when researching acute toxicity, LD₅₀ has been identified
- HPmax does not change indicators of, hematological, serum biochemical microscopic and macroscopic image and structure of liver and kidneys of experimental animals 4 weeks after taking drugs and 2 weeks after stopping taking drugs.

2. HPmax has some biological effects towards duodenal ulcer treatment and HP disability on experimental animals

- HPmax is effective against duodenal ulcer with ulcer caused by cysteamine; relieves pain of sting caused by intraperitoneal injection of acetic acid at both doses of 840mg/kg/day and 1680mg/kg/day; reduces volume of inflammatory exudate of peritonitis on white rats at dose of 560mg/kg and against chronic inflammation at dose of 840mg/kg; neutralizes acid equal to 10.7% of Maalox effect.
- HPmax is able to disable HP *in vitro* at dose of 6.7g/ml with creating

aseptic round with diameter: 12.8 ± 4.63 mm.

3. Effect of HPmax in clinical treating active HP associated duodenal ulcer :

- HPmax is effective to relieve pain, disable HP and cicatrize patients suffering from active HP associated duodenal ulcer as follows:

+ HPmax stops pain with results as 33.3% for good type, 61.9%, of average type 4.8% of bad type while the results in control group using OAC are 23.3%, 60.4% and 16.3% in turn.

+ HPmax disables *Helicobacter pylori* with result of 59.5% in comparison with control group using OAC with 69.8%

+ HPmax cicatrizes with results as 68.2%, of good type 27.3%, of average type 4.5% of bad type, while results in control group using OAC are 71.1%, 24.4% and 4.5% in turn.

+ *Results of group using HPmax is equivalent to group using OAC ($p > 0.05$).*

- Effect of HPmax according to illness classification of traditional medicine:

+ Pain relief for stagnated liver qi affected stomach: results gained as 40.0%, of good type 55.0% of average type, 5% of bad type in comparison with deficient and cold spleen stomach the results are 27.3%, 68.2% and 4.5% in turn

+ HP disability for stagnated liver qi affected stomach achieved 65%, higher than result of deficient and cold spleen stomach which is 54.5%.

+ Cicatrization of ulcer for stagnated liver qi affected to stomach: results achieved as 66.7%, of good type is 28.6% of average type 4.7% of bad type in comparison with deficient and cold spleen stomach such results are 69.6%, 26% and 4.4% in turn

+ HPmax tends to give better results on the type of stagnated liver qi affected to stomach than the type of deficient and cold spleen stomach, However difference has no statistic significance ($p > 0.05$).

- HPmax has some unexpected effects clinically such as nausea 4.8%, loss of appetite, diarrhea 2.4%. All side effects are mild and over after 2-3 days.

RECOMMENDATIONS

With experimental and clinical results of HPmax towards treatment of active HP associated gastroduodenal ulcer, we recommend:

- To continue researching on using HPmax in combination with modern medicines in treatment of patients suffering active HP associated gastroduodenal ulcer in order to improve treatment effect in clinical.

- To implement clinical research with bigger samples and research on recurrence after treatment for getting more accurate conclusions about HPmax's effect.