

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



**ĐINH THỊ LAM**

**NGHIÊN CỨU TÍNH AN TOÀN,  
TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM, GIẢM ĐAU  
CỦA CAO XOA BÁCH XÀ TRÊN  
THỰC NGHIỆM VÀ LÂM SÀNG  
BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2017**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

**ĐINH THỊ LAM**

**NGHIÊN CỨU TÍNH AN TOÀN,  
TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM, GIẢM ĐAU  
CỦA CAO XOA BÁCH XÀ TRÊN  
THỰC NGHIỆM VÀ LÂM SÀNG  
BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 62720201

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Đỗ Thị Phương

2. PGS.TS. Nguyễn Trần Thị Giáng Hương

**HÀ NỘI - 2017**

## LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, tôi đã nhận được rất nhiều sự hỗ trợ, giúp đỡ của nhiều Thầy, Cô giáo, các bạn đồng nghiệp và các cơ quan, bệnh viện. Nhân dịp này, Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

- Ban giám hiệu, Phòng đào tạo Sau Đại học - Trường Đại học Y Hà Nội
- Khoa Y học cổ truyền - Trường Đại học Y Hà Nội.

Đã trang bị kiến thức, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt thời gian học tập tại trường.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc nhất tới PGS.TS. Đỗ Thị Phương - Nguyên trưởng khoa Y học cổ truyền trường Đại học Y Hà Nội; PGS.TS. Nguyễn Trần Thị Giáng Hương - Nguyên trưởng phòng đào tạo, Trường Đại học Y Hà Nội. Những người Thầy đã tận tình hướng dẫn và truyền đạt cho tôi những kiến thức và kinh nghiệm quý báu để tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn PGS.TS. Nguyễn Nhược Kim - Nguyên trưởng khoa Y học cổ truyền. PGS.TS. Nguyễn Thị Thu Hà - Trưởng khoa Y học cổ truyền. PGS.TS. Trần Thị Minh Hoa - Nguyên trưởng khoa cơ xương khớp - bệnh viện Bạch Mai, những người Thầy đã cho tôi nhiều đóng góp quý báu để cho tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám Đốc, phòng kế hoạch tổng hợp và toàn thể các bạn đồng nghiệp khoa Y học dân tộc - Bệnh viện Đa khoa Đống Đa, nơi tôi trực tiếp công tác đã nhiệt tình giúp đỡ tôi trong quá trình thu thập số liệu để tôi thực hiện đúng tiến độ của nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn Công ty Cổ phần Nam Dược đã hỗ trợ cho tôi tiến hành nghiên cứu này.

Tôi vô cùng biết ơn TS. Phạm Thị Vân Anh - trưởng Bộ môn Dược lý cùng toàn thể cán bộ Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội, đã tận tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình nghiên cứu thực nghiệm.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới các Thầy Cô trong Hội đồng thông qua đề cương và Hội đồng chấm luận án đã đóng góp những ý kiến rất quý báu để tôi hoàn thiện luận án này.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn vô hạn tới cha mẹ, chồng, con, bạn bè, đồng nghiệp và người thân đã động viên, chia sẻ, giúp đỡ và luôn sát cánh bên tôi, dành cho tôi những điều kiện thuận lợi nhất để tôi yên tâm thực hiện luận án này.

*Hà Nội, ngày 08 tháng 10 năm 2017*

**Đinh Thị Lam**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là: **Đinh Thị Lam**, nghiên cứu sinh khóa 33 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Đỗ Thị Phương và PGS.TS. Nguyễn Trần Thị Giáng Hương.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nghiên cứu.

Tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội*, ngày 08 tháng 10 năm 2017

**Người viết cam đoan**

*(Ký và ghi rõ họ tên)*

**Đinh Thị Lam**

## CHỮ VIẾT TẮT

ACR	: American college of Rheumatology (Hội Thấp khớp học Mỹ)
Anti-CCP	: Kháng Cyclic Citrullinated Peptide
ALT	: Alanintransaminase
AST	: Aspartat transaminase
BN	: Bệnh nhân
CRP	: C- reactionprotein (Protein phản ứng C)
ĐĐVN	: Dược điển Việt Nam
D0	: Ngày thứ nhất điều trị
D30	: Ngày thứ 30 của đợt điều trị
DAS	: Disease activityscore (chỉ số mức độ hoạt động bệnh)
DMARD's	: Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (Thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm)
EULAR	: European League Against Rheumatism (Liên đoàn chống Thấp khớp Châu Âu)
FDA	: U.S. Food and Drug Administration Cục Quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ
HAQ	: Health Assessment Questionnaire - Bộ câu hỏi đánh giá sức khỏe
RF	: Rheumatoidfactor (Yếu tố dạng thấp)
TĐML	: Tốc độ máu lắng
VKDT	: Viêm khớp dạng thấp
VAS	: Visual Analog Scale (Thang điểm đánh giá mức độ đau)
WHO	: World health Organization - Tổ chức Y tế Thế giới
YHCT	: Y học cổ truyền
YHHĐ	: Y học hiện đại

## MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....	3
1.1. BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI .....	3
1.1.1. Khái niệm.....	3
1.1.2. Nguyên nhân.....	3
1.1.3. Cơ chế bệnh sinh viêm khớp dạng thấp .....	4
1.1.4. Chẩn đoán .....	7
1.1.5. Các phương pháp điều trị .....	10
1.2. BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN ...	14
1.2.1. Khái niệm về VKDT (chứng tý) của YHCT.....	14
1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh bệnh VKDT theo YHCT .....	15
1.2.3. Phân thể lâm sàng và điều trị .....	17
1.3. TỔNG QUAN MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP DẠNG THẤP BẰNG THUỐC YHCT .....	23
1.3.1. Một số nghiên cứu điều trị VKDT bằng thuốc YHCT dùng trong ..	23
1.3.2. Một số nghiên cứu điều trị VKDT bằng thuốc YHCT dùng ngoài .	29
1.3.3. Một số nghiên cứu trên thực nghiệm và lâm sàng đánh giá tác dụng chống viêm, giảm đau của nọc rắn và của một số chế phẩm chứa nọc rắn. ....	31
1.4. TỔNG QUAN VỀ THUỐC NGHIÊN CỨU.....	34
1.4.1. Tổng quan về thuốc dùng ngoài: cao xoa Bách xà .....	34
1.4.2. Tổng quan bài thuốc uống trong .....	38
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	40
2.1. NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM.....	40
2.1.1. Chất liệu nghiên cứu trên thực nghiệm.....	40
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu.....	42
2.1.3. Địa điểm nghiên cứu .....	43
2.1.4. Phương pháp nghiên cứu.....	43
2.2. NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG .....	51

2.2.1. Chất liệu nghiên cứu.....	51
2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu .....	53
2.2.3. Đối tượng nghiên cứu .....	53
2.2.4. Phương pháp nghiên cứu trên lâm sàng .....	56
2.2.5. Phương pháp đánh giá kết quả nghiên cứu .....	60
2.2.6. Xử lý số liệu.....	61
2.2.7. Đạo đức nghiên cứu.....	62
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....	63
3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM .....	63
3.1.1. Độc tính cấp và bán trường diễn của cao xoa Bách xà.....	63
3.1.2. Kích ứng da của cao xoa Bách xà trên thực nghiệm .....	77
3.1.3. Tác dụng chống viêm, giảm đau của cao xoa Bách xà trên thực nghiệm ..	78
3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG.....	86
3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu .....	86
3.2.2. Hiệu quả điều trị .....	88
3.2.3. Tác dụng không mong muốn của cao xoa Bách xà .....	101
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	104
4.1. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM	104
4.1.1. Độc tính của cao xoa Bách xà .....	104
4.1.2. Tác dụng chống viêm, giảm đau của cao xoa Bách xà.....	114
4.2. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG....	121
4.2.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu .....	121
4.2.2. Bàn luận về hiệu quả điều trị trên lâm sàng.....	123
4.2.3. Bàn luận về tác dụng của cao xoa Bách xà .....	133
4.2.4. Tác dụng không mong muốn của cao xoa Bách xà .....	140
KẾT LUẬN .....	141
KIẾN NGHỊ .....	143
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ	
CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	



## DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1.	Thành phần của cao xoa Bách xà .....	40
Bảng 2.2.	Thành phần của cao xoa đối chứng .....	52
Bảng 3.1.	Mối tương quan liều lượng và tỷ lệ chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi tiêm dưới da cao Bách xà.....	63
Bảng 3.2.	Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến thể trọng thỏ.....	65
Bảng 3.3.	Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến số lượng hồng cầu trong máu thỏ .....	65
Bảng 3.4.	Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu thỏ .....	66
Bảng 3.5.	Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến hematocrit trong máu thỏ ....	67
Bảng 3.6.	Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu thỏ .....	67
Bảng 3.7.	Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến số lượng bạch cầu trong máu thỏ .....	68
Bảng 3.8.	Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến công thức bạch cầu trong máu thỏ .....	68
Bảng 3.9.	Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến số lượng tiểu cầu trong máu thỏ .....	69
Bảng 3.10.	Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến hoạt độ AST trong máu thỏ.	70
Bảng 3.11.	Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến hoạt độ ALT trong máu thỏ .	70
Bảng 3.12.	Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thỏ .....	71
Bảng 3.13.	Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến nồng độ albumin trong máu thỏ .....	71

Bảng 3.14.	Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến nồng độ cholesterol toàn phần trong máu thỏ .....	72
Bảng 3.15.	Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến nồng độ creatinin trong máu thỏ .....	72
Bảng 3.16.	Mức độ kích ứng da của cao xoa Bách xà trên thực nghiệm.....	77
Bảng 3.17:	Tác dụng chống viêm cấp của Cao xoa Bách xà trên mô hình gây phù chân chuột cống qua chỉ số độ phù chân chuột. ....	79
Bảng 3.18:	Tác dụng chống viêm cấp của Cao xoa Bách xà trên mô hình gây phù chân chuột cống qua chỉ số độ dày chân chuột.....	80
Bảng 3.19.	Khối lượng tai chuột và mức độ ức chế viêm của thuốc thử.....	81
Bảng 3.20:	Ảnh hưởng củacao xoa Bách xà lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng.....	82
Bảng 3.21.	Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà lên thời gian phản ứng đau ....	83
Bảng 3.22.	Tác dụng giảm đau của cao xoa Bách xà trên chuột nhắt trắng bằng máy rê kim .....	84
Bảng 3.23.	Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà lên thời gian phản ứng đau ....	85
Bảng 3.24:	Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu.....	86
Bảng 3.25.	Giai đoạn bệnh .....	86
Bảng 3.26.	Mức độ bệnh ở thời điểm trước điều trị.....	87
Bảng 3.27:	Hiệu quả cải thiện thời gian cứng khớp trung bình .....	88
Bảng 3.28:	Hiệu quả cải thiện số khớp đau trung bình .....	89
Bảng 3.29:	Cải thiện chỉ số Ritchie trung bình .....	90
Bảng 3.30:	Hiệu quả cải thiện mức độ đau trung bình theo đánh giá của BN bằng thang điểm VAS <sub>1</sub> .....	91
Bảng 3.31:	Hiệu quả cải thiện mức độ đau trung bình theo đánh giá của BN bằng thang điểm VAS <sub>2</sub> .....	92
Bảng 3.32:	Hiệu quả cải thiện mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của thầy thuốc bằng thang điểm VAS <sub>3</sub> .....	93

Bảng 3.33: Hiệu quả cải thiện số khớp sưng trung bình .....	94
Bảng 3.34: Hiệu quả cải thiện tốc độ máu lắng trung bình.....	95
Bảng 3.35: Hiệu quả cải thiện CRP trung bình của hai nhóm .....	96
Bảng 3.36: Hiệu quả cải thiện chức năng vận động trung bình được đánh giá theo bộ câu hỏi (HAQ).....	97
Bảng 3.37: Hiệu quả cải thiện chỉ số DAS 28 - CRP trung bình.....	98
Bảng 3.38: Tỷ lệ BN cải thiện chỉ số DAS 28 - CRP .....	98
Bảng 3.39: Tỷ lệ BN cải thiện $\geq 20\%$ các chỉ tiêu đánh giá theo ACR. ....	100
Bảng 3.40: Tỷ lệ BN cải thiện ACR 20%, 50% và 70% theo tiêu chuẩn ACR....	100
Bảng 3.41: Phân bố tần xuất xuất hiện tác dụng không mong muốn của hai nhóm BN .....	101
Bảng 3.42: Các thay đổi về huyết học trước và sau điều trị.....	102
Bảng 3.43: Các thay đổi về sinh hóa máu trước và sau điều trị.....	103

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Liều chết LD50 .....	64
Biểu đồ 3.2:	Tỷ lệ BN cải thiện $\geq 20\%$ thời gian cứng khớp buổi sáng .....	88
Biểu đồ 3.3:	Tỷ lệ BN cải thiện $\geq 20\%$ số khớp đau trung bình .....	89
Biểu đồ 3.4:	Tỷ lệ BN cải thiện $\geq 20\%$ chỉ số Ritchie trung bình .....	90
Biểu đồ 3.5:	Tỷ lệ BN cải thiện $\geq 20\%$ mức độ đau theo đánh giá của BN bằng thang điểm VAS <sub>1</sub> .....	91
Biểu đồ 3.6:	Tỷ lệ BN cải thiện $\geq 20\%$ mức độ đau theo đánh giá của BN bằng thang điểm VAS <sub>2</sub> .....	92
Biểu đồ 3.7:	Tỷ lệ BN cải thiện $\geq 20\%$ mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của thầy thuốc theo thang điểm VAS <sub>3</sub> .....	93
Biểu đồ 3.8:	Tỷ lệ BN cải thiện $\geq 20\%$ số khớp sưng trung bình .....	94
Biểu đồ 3.9:	Tỷ lệ BN cải thiện $\geq 20\%$ tốc độ máu lắng trung bình.....	95
Biểu đồ 3.10:	Tỷ lệ BN cải thiện $\geq 20\%$ CRP.....	96
Biểu đồ 3.11:	Tỷ lệ BN cải thiện $\geq 20\%$ chức năng vận động được đánh giá theo bộ câu hỏi HAQ .....	97
Biểu đồ 3.12:	Tỷ lệ BN cải thiện $\geq 20\%$ mức độ hoạt động bệnh theo EULAR dựa vào chỉ số DAS 28 - CRP.....	99

## DANH MỤC SƠ ĐỒ, ẢNH

Sơ đồ 1.1.	Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của VKDT theo YHHĐ.....	6
Sơ đồ 1.2.	Tóm tắt phác đồ điều trị VKDT .....	13
Sơ đồ 2.1.	Sơ đồ quy trình nghiên cứu.....	58
Ảnh 1.1:	Viêm khớp ngón gân.....	3
Ảnh 1.2:	Bàn tay gió thổi.....	3
Ảnh 1.3:	Hạt thấp dưới da.....	3
Ảnh 1.4.	Cao xoa Bách xà .....	41
Ảnh 3.1:	Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng (thỏ số 4) sau 4 tuần bôi thuốc (HE x 400). .....	73
Ảnh 3.2:	Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 1 (thỏ số 13) sau 4 tuần.....	74
Ảnh 3.3:	Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 2 (thỏ số 23) sau 4 tuần.....	74
Ảnh 3.4:	Hình thái vi thể thận thỏ lô chứng (thỏ số 4).....	75
Ảnh 3.5:	Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 1 (thỏ số 13) sau 4 tuần.....	75
Ảnh 3.6:	Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 2 (thỏ số 25) sau 4 tuần.....	76
Ảnh 3.7:	Hình thái vi thể da thỏ lô chứng (thỏ số 5).....	76
Ảnh 3.8:	Hình thái vi thể da thỏ lô trị 1 (thỏ số 15), sau 4 tuần bôi thuốc thử: Viêm da vừa - Trung bì xung huyết .....	77

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Viêm khớp dạng thấp (VKDT - Rheumatoid Arthritis, RA) là bệnh lý tự miễn điển hình, diễn biến mạn tính với các biểu hiện tại khớp, ngoài khớp và toàn thân ở nhiều mức độ khác nhau, diễn biến phức tạp [1],[2]. Bệnh để lại hậu quả nặng nề với 90% bệnh nhân (BN) tiến triển nặng và mất chức năng vận động trong vòng 20 năm [3]. Nếu không được chẩn đoán sớm, điều trị đúng và kịp thời, bệnh tiến triển ngày càng nặng dẫn đến huỷ hoại khớp, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của BN và là gánh nặng cho gia đình và xã hội [1]. VKDT gặp ở mọi quốc gia trên thế giới, bệnh chiếm khoảng 1% dân số [4],[5],[6]. Ở một số nước Châu Âu, bệnh chiếm tỷ lệ khoảng từ 0,5 - 1% dân số, còn ở Châu Á, bệnh chiếm khoảng từ 0,17% - 0,3% dân số [7]. Mục đích điều trị bệnh VKDT là nhằm kiểm soát quá trình miễn dịch và quá trình viêm khớp, phòng ngừa huỷ khớp, bảo vệ và duy trì chức năng chung của khớp để làm chậm hoặc ngừng tiến triển và có thể thay đổi diễn tiến tự nhiên của bệnh, do đó giúp cải thiện chất lượng sống cho người bệnh và tránh được các biến chứng của bệnh và của các thuốc điều trị gây ra [4],[8],[9].

Ngày nay sự ra đời các thuốc chống thấp khớp làm giảm nhẹ bệnh (Disease - modifying anti Rheumatic drugs: DMARDs), liệu pháp sinh học (Biological Therapy) đã tạo ra cuộc cách mạng trong điều trị VKDT với hiệu quả cao, tác dụng nhanh và dung nạp tốt. Tuy nhiên nhóm thuốc này vẫn gây ra một số tác dụng không mong muốn nghiêm trọng như: hạ bạch cầu, suy gan, suy thận, tổn thương phổi mạn tính... Chính vì vậy việc tìm ra các thuốc có hiệu quả cũng như an toàn cho bệnh nhân vẫn là mục tiêu của các nhà khoa học hiện nay.

Trong những năm gần đây công nghệ dược và bào chế của Y học cổ truyền (YHCT) đã có những bước phát triển vượt bậc, các chế phẩm YHCT dùng ngoài đã được đưa vào nghiên cứu, sản xuất và cung cấp phục vụ cho công tác điều trị.

Nọc rắn hổ mang là một vị thuốc quý. Kinh nghiệm dân gian từ lâu đã sử dụng nọc rắn trong điều trị một số bệnh lý về cơ xương khớp. Kết quả một số nghiên cứu về nọc rắn hổ mang cho thấy nọc rắn hổ mang có tác dụng tiêu viêm, giảm đau trên thực nghiệm [10],[11],[12].

Cao xoa Bách xà là một chế phẩm của YHCT do Công ty Nam Dược sản xuất, có thành phần: nọc rắn hổ mang khô, methyl salicylat, camphor, tinh dầu Bạc hà, Quế, menthol. Thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau và được chỉ định trong các bệnh lý cơ xương khớp, thần kinh. Tuy nhiên cho đến nay chưa có nghiên cứu nào về tác dụng dược lý cũng như tác dụng lâm sàng của chế phẩm cao xoa có thành phần là nọc rắn hổ mang kết hợp với một số dược chất trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp. Để có bằng chứng khoa học về tác dụng điều trị cũng như tính an toàn của chế phẩm, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đề tài với 2 mục tiêu:

- 1. Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn, kích ứng da và tác dụng chống viêm, giảm đau của cao xoa Bách xà trên thực nghiệm.*
- 2. Đánh giá tác dụng của cao xoa Bách xà kết hợp bài thuốc Quế chi thược dược tri mẫu thang trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp giai đoạn I, II (thể hàn nhiệt thác tạt).*

## Chương 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI

##### 1.1.1. Khái niệm

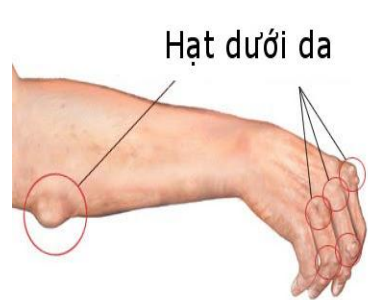
Viêm khớp dạng thấp là bệnh tự miễn dịch đặc trưng bởi quá trình viêm mạn tính các khớp, bệnh để lại hậu quả nặng nề, nếu không được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời sẽ dẫn tới tổn thương sụn khớp, hủy xương gây dính và biến dạng khớp [1],[2]. Bệnh diễn biến phức tạp với các biểu hiện tại khớp, ngoài khớp và toàn thân với nhiều mức độ khác nhau [4],[5].



**Ảnh 1.1:**  
Viêm khớp  
ngón gần



**Ảnh 1.2:**  
Bàn tay  
gió thổi



**Ảnh 1.3:**  
Hạt thấp  
dưới da

##### 1.1.2. Nguyên nhân

Nguyên nhân gây bệnh chưa rõ ràng, VKDT được coi là một bệnh tự miễn với sự tham gia của nhiều yếu tố như nhiễm khuẩn hoặc di truyền [3]. Tuy nhiên, hiện nay chưa có một tác nhân nhiễm khuẩn nào được xác minh chắc chắn [4],[6].

Tuổi, giới: Bệnh có liên quan rõ rệt đến giới tính và lứa tuổi. Trong bệnh VKDT, tỷ lệ nữ cao gấp 4 lần nam giới [13]. Tỷ lệ VKDT chiếm từ 70 - 80% là nữ và ở tuổi trung niên chiếm từ 60 - 70% [13],[14]. Hơn nữa



bệnh VKDT thường xuất hiện hoặc nặng hơn ở thời kỳ sau sinh đẻ, sau mãn kinh, chứng tỏ có vai trò của hormon giới tính [15].

### **1.1.3. Cơ chế bệnh sinh viêm khớp dạng thấp**

Sinh lý bệnh học của bệnh VKDT còn chưa rõ. Tuy nhiên các nghiên cứu cho thấy các phản ứng miễn dịch xảy ra ở màng hoạt dịch đóng vai trò cơ bản trong bệnh viêm khớp dạng thấp [5]. Kháng nguyên là tác nhân gây bệnh xâm nhập vào cơ thể gây khởi phát một chuỗi các phản ứng miễn dịch, trong đó các tế bào lympho T đóng vai trò then chốt. Các tế bào lympho T sau khi tiếp xúc với kháng nguyên được hoạt hoá (chủ yếu là TCD4) tiết ra cytokin [16]. Các cytokin do tế bào T tiết ra tác động lên các tế bào khác, trong đó có 3 loại tế bào chủ yếu: lympho B, đại thực bào và tế bào nội mô mạch máu màng hoạt dịch [4].

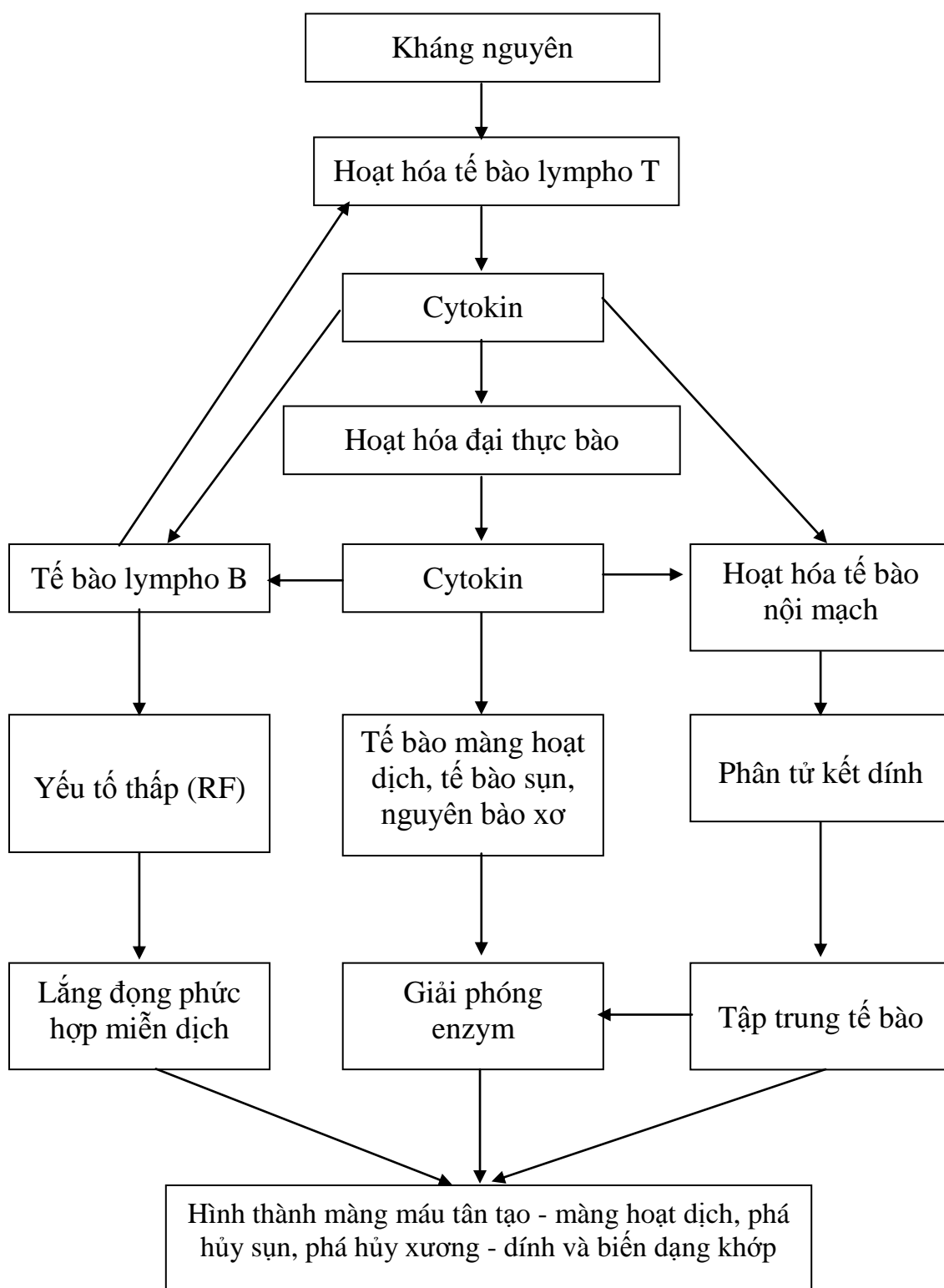
+ Các cytokin do tế bào T tiết ra sẽ hoạt hóa tế bào B sản xuất ra các yếu tố thấp có bản chất là immunoglobulin, từ đó tạo ra các phức hợp miễn dịch lắng đọng tại khớp. Tế bào lympho B tiết ra các tự kháng thể như yếu tố thấp (rheumatoid factor - RF), kháng thể đặc hiệu với cyclic citrulinated peptide (anti - CCP). Tế bào lympho B tại khớp viêm còn tiết cytokin gây viêm và trình diện nhiều loại peptid mang tính kháng nguyên đến tế bào T [6], làm cho tế bào T hoạt hóa tiết các cytokin gây viêm tạo nên một vòng xoắn bệnh lý. Đây chính là cơ sở cho việc điều trị VKDT nhằm đích tế bào B [17],[18],[19].

+ Các cytokin hoạt hoá đại thực bào tiết ra các cytokin khác gây kích thích các tế bào màng hoạt dịch, tế bào sụn, nguyên bào xơ tăng sinh xâm lấn vào sụn, tạo thành màng máu. Màng máu chính là màng hoạt dịch tăng sinh, chứa một u hạt viêm giàu tế bào, các tế bào cấu tạo nên màng này tiết ra các chất rất đặc biệt như osteopontin làm cho các tế bào màng hoạt dịch dễ bám dính, xâm lấn vào sụn và phá hủy, bào mòn sụn và phần xương sát sụn. Màng

máu - màng hoạt dịch (Pannus sinovial) còn chứa các tế bào tăng sinh theo kiểu đơn dòng và giải phóng ra các enzym collagenase, stromelysin, elastase...; chúng tác động trên nệm collagen và proteoglycan phá hủy cấu trúc trung tâm của sụn khớp. Một số cytokin như Interleukin 1 (IL- 1), Interleukin 6 (IL- 6), TNF $\alpha$ ..., tập trung cao độ tại màng hoạt dịch của BN VKDT, chúng là các peptid có phân tử lượng thấp đóng vai trò kích động, hoạt hóa các tế bào viêm và các tế bào nội mạc thành mạch, làm cho các tế bào này tiết ra các phân tử kết dính, gây hóa ứng động bạch cầu, tập trung các tế bào viêm tại khớp, giải phóng ra nhiều enzym làm hủy hoại sụn khớp và mô thứ phát. Các cytokin như: Interleukin 1, TNF $\alpha$ ..., còn kích hoạt các tế bào hủy xương (Hủy cốt bào) tăng hoạt động làm tiêu phân xương sát sụn. Các nghiên cứu gần đây cho thấy vai trò quan trọng của IL- 17 và tế bào sản xuất cytokin (TH17 - một nhóm dưới của tế bào TCD4). Các nghiên cứu về vai trò của IL- 17 trong VKDT gợi ý một hướng phát triển thuốc mới nhằm vào TH17 và IL- 17 trong điều trị VKDT trong tương lai [20],[21],[22].

Như vậy, VKDT là bệnh tự miễn do sự hình thành các phức hợp miễn dịch tại màng hoạt dịch khớp dẫn đến phản ứng viêm mạn tính tại khớp với sự hoạt hóa hàng loạt tế bào, trong đó có các tế bào TCD4, lympho B, đại thực bào, bạch cầu trung tính, nguyên bào sợi màng hoạt dịch... tại khớp viêm. Các tế bào tại khớp viêm tương tác với nhau thông qua các cytokin do các tế bào này tiết ra. Kết quả của sự tương tác giữa các tế bào tại khớp viêm gây tăng sinh màng hoạt dịch khớp, hoạt hóa hủy cốt bào gây phá hủy sụn khớp, đầu xương dưới sụn, dẫn đến xơ hóa, dính và biến dạng khớp. Cơ chế bệnh sinh VKDT được thể hiện dưới sơ đồ sau:

**Tóm tắt nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh VKDT theo sơ đồ sau**



**Sơ đồ 1.1. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của VKDT theo YHHĐ [1]**

#### **1.1.4. Chẩn đoán**

##### ***1.1.4.1. Chẩn đoán xác định***

Hiện nay áp dụng hai tiêu chuẩn để chẩn đoán VKDT là tiêu chuẩn của Hội thấp khớp học Hoa Kỳ năm 1987 (ACR 1987) [3],[5],[23] và tiêu chuẩn của liên đoàn chống thấp khớp Châu Âu 2010 (ACR/EULAR 2010 - American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) [24],[25]. Theo ACR 1987 bệnh nhân được chẩn đoán khi triệu chứng điển hình và thường ở giai đoạn muộn, trong khi đó tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010 có thể chẩn đoán bệnh ở những giai đoạn sớm, trước 6 tuần giúp việc điều trị đạt kết quả tốt [24].

- Chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn của hội thấp khớp học Hoa Kỳ năm 1987 (ACR 1987) [1],[3],[5].

1. Cứng khớp buổi sáng trên 1 giờ.
2. Viêm ít nhất 3 trong 14 khớp sau: ngón gàn, bàn ngón tay, cổ tay, khuỷu, gối, cổ chân, bàn ngón chân (2 bên).
3. Trong đó có ít nhất một khớp thuộc vị trí sau: ngón gàn, bàn ngón tay, cổ tay.
4. Có tính chất đối xứng.
5. Hạt dưới da.
6. Yếu tố dạng thấp huyết thanh RF dương tính.
7. X quang điển hình (hình bào mòn, mất chất khoáng đầu xương).

Thời gian diễn biến của bệnh ít nhất phải 6 tuần. Chẩn đoán xác định khi có 4/7 tiêu chuẩn [6],[23].

- Chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010 [24],[25].

<b>Các khớp liên quan</b>	<b>0-5 Điểm</b>
1 khớp lớn	0
2 - 10 khớp lớn	1
1 - 3 khớp nhỏ (có hoặc không có biểu hiện ở khớp lớn)	2
4 - 10 khớp nhỏ (có hoặc không có biểu hiện ở khớp lớn)	3
> 10 khớp (có ít nhất 1 khớp nhỏ)	5
<b>Xét nghiệm huyết thanh</b> (cần ít nhất 1 kết quả xét nghiệm)	<b>0- 3 Điểm</b>
RF và Anti CCP (âm tính)	0
RF và Anti CCP (dương tính thấp - gấp < 3 lần)	2
RF và Anti CCP (dương tính cao - gấp $\geq$ 3 lần)	3
<b>Phản ứng viêm cấp</b> (cần ít nhất 1 xét nghiệm)	<b>0-1 Điểm</b>
Protein phản ứng C và máu lắng bình thường	0
Protein phản ứng C hoặc máu lắng (tăng)	1
<b>Thời gian bị bệnh</b>	<b>0-1 Điểm</b>
< 6 tuần	0
$\geq$ 6 tuần	1
<b>Chẩn đoán khi có tổng số điểm <math>\geq</math> 6/10</b>	

#### ***1.1.4.2. Chẩn đoán phân biệt***

Cần phân biệt với một số bệnh lý sau: Thấp khớp cấp, lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì toàn thể, thoái hóa khớp, gút, hội chứng Pierrre Marie [4].

### ***1.1.4.3. Chẩn đoán giai đoạn bệnh VKDT theo hình ảnh chụp X - quang***

Steinbrocker dựa vào chức năng vận động và hình ảnh chụp X- quang chia thành bốn giai đoạn [4],[26].

- Giai đoạn I: tổn thương mới khu trú ở màng hoạt dịch, sưng đau chỉ ở phần mềm, hình ảnh trên phim X - quang xương khớp chưa có thay đổi, bệnh nhân còn vận động gần như bình thường.

- Giai đoạn II: tổn thương đã ảnh hưởng một phần đến đầu xương, sụn khớp. Trên phim X - quang có hình bào mòn, hẹp khe khớp. Khả năng vận động bị hạn chế ít, tay còn nắm được, chân đi lại được.

- Giai đoạn III: tổn thương nhiều ở đầu xương, sụn khớp, dính khớp một phần. Khả năng vận động còn ít, bệnh nhân chỉ còn tự phục vụ mình trong sinh hoạt, không đi lại được.

- Giai đoạn IV: dính và biến dạng khớp trầm trọng, tàn phế hoàn toàn.

### ***1.1.4.4. Các tiêu chuẩn đánh giá mức độ bệnh VKDT***

#### ***\* Tiêu chuẩn đánh giá đợt tiến triển bệnh VKDT***

Mục tiêu hiện nay là kiểm soát được các đợt tiến triển, bảo tồn chức năng khớp, tránh hủy khớp. Do vậy, xác định mức độ hoạt động trong đó có xác định đợt tiến triển của bệnh viêm khớp dạng thấp nhằm can thiệp tích cực dựa trên các thông số sau: xác định mức độ đau theo VAS (Visual Analog Scale), thời gian cứng khớp buổi sáng, số khớp sưng, số khớp đau, chỉ số Ritchie được xác định trên 28 khớp, tình trạng viêm trên xét nghiệm: tốc độ máu lắng (TĐML), protein C phản ứng (CRP) tăng cao trong đợt tiến triển.

Trên cơ sở các thông số trên, có hai tiêu chuẩn đánh giá đợt tiến triển thường được sử dụng nhiều nhất trên lâm sàng. Đó là tiêu chuẩn theo EULAR và theo DAS 28 [25],[27].

**\* Tiêu chuẩn đánh giá đợt tiến triển của bệnh VKDT theo ACR/EULAR 2010**

Có ít nhất ba khớp sưng và ít nhất một trong ba tiêu chí sau: chỉ số Ritchie từ 9 điểm trở lên, thời gian cứng khớp buổi sáng kéo dài từ 45 phút trở lên, tốc độ máu lắng giờ đầu từ 28mm trở lên.

**\* Điểm mức độ hoạt động của bệnh theo DAS 28 (DAS: Disease activity score)**

- Tính điểm DAS28 sử dụng CRP theo công thức:

$$\text{DAS28 - CRP} = 0,56 * \sqrt{\text{(số khớp đau)}} + 0,28 * \sqrt{\text{(số khớp sưng)}} + 0,014 * \text{VAS} + 0,36 * \text{Ln}(\text{CRP}+1) + 0,96$$

Chỉ số DAS 28- CRP được tính theo chương trình lập sẵn trên trang Web: <http://www.4s-dawn.com/DAS28/DAS28.html>.

Trong đó: VAS đánh giá của BN hoặc thầy thuốc; CRP: Protein C phản ứng.

Số khớp sưng, khớp đau được đánh giá trên 28 khớp bao gồm: khớp mỏm cùng vai, khớp khuỷu tay, cổ tay, bàn ngón tay, khớp ngón gân bàn tay, khớp gối. Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh như sau:

DAS 28 < 2,6: Bệnh không hoạt động.

$2,6 \leq \text{DAS 28} < 3,2$ : Hoạt động bệnh mức độ nhẹ.

$3,2 \leq \text{DAS 28} \leq 5,1$ : Hoạt động bệnh mức độ trung bình.

DAS 28 > 5,1: Bệnh hoạt động mạnh.

### **1.1.5. Các phương pháp điều trị**

#### **1.1.5.1. Mục đích, nguyên tắc điều trị**

**\* Mục đích**

Kiểm soát quá trình miễn dịch và quá trình viêm khớp, phòng ngừa hủy khớp, bảo vệ chức năng khớp, giảm thiểu tối đa các triệu chứng để BN có thể có cuộc sống bình thường. Tránh các biến chứng của bệnh và của các thuốc điều trị [4],[26]. Giáo dục, tư vấn BN, vật lý trị liệu và phục hồi chức năng cho BN.

\* **Nguyên tắc điều trị:** Điều trị toàn diện, tích cực, dài hạn và theo dõi thường xuyên.

#### ***1.1.5.2. Phương pháp điều trị dùng thuốc***

\* **Nguyên tắc điều trị:**

Kết hợp nhiều nhóm thuốc: thuốc điều trị triệu chứng (thuốc chống viêm, thuốc giảm đau và thuốc chống thấp khớp làm giảm nhẹ bệnh - DMARD's, thuốc là tác nhân sinh học, ngay từ giai đoạn đầu của bệnh) [1],[4]. Các thuốc điều trị có thể phải duy trì nhiều năm, thậm chí phải dùng thuốc suốt đời trên nguyên tắc số nhóm thuốc và liều thuốc tối thiểu có hiệu quả [28],[29]. Riêng corticoid thường chỉ sử dụng trong những đợt tiến triển [30].

\* **Quan điểm mới trong điều trị VKDT**

- **Các thuốc giảm đau:**

Sử dụng các thuốc giảm đau theo sơ đồ bậc thang của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO). Thường dùng thuốc giảm đau bậc 1 hoặc 2 [1].

- **Nhóm thuốc kháng viêm không steroid:** Có thể sử dụng các thuốc chống viêm ức chế chọn lọc COX2 như celecoxib, meloxicam, etoricoxib hoặc sử dụng các thuốc kháng viêm không ức chế chọn lọc như diclofenac [1],[4],[5].

- **Nhóm glucocorticoid:** Nguyên tắc: dùng liều tấn công, ngăn ngừa để tránh hủy khớp và tránh phụ thuộc thuốc. Đến khi đạt hiệu quả, giảm liều dần, thay thế bằng thuốc chống viêm không steroid [30].

- **Nhóm thuốc chống thấp khớp làm giảm nhẹ bệnh (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs - DMARDs):** Các thuốc chống thấp khớp làm giảm nhẹ bệnh là methotrexate, thuốc chống sốt rét tổng hợp hydroxychloroquin, sulfasalazin, cyclosporine A, được chỉ định ngay từ đầu, dù bệnh ở giai đoạn nào [1],[6].



Trong các thuốc làm giảm nhẹ bệnh thì methotrexat được sử dụng phổ biến [31]. Liều dùng từ 7,5 - 25mg/tuần, tiêm bắp hoặc uống. Thông thường khởi đầu bằng liều 7,5mg/tuần. Liều methotrexat có thể tăng hoặc giảm tùy hiệu quả điều trị. Đánh giá hiệu quả điều trị sau mỗi 1 - 4 tháng. Nếu không có hiệu quả nên đổi các thuốc khác trong nhóm hoặc phối hợp với các DMARDS như cloroquin hoặc salazopyrin [32].

- **Nhóm thuốc tác nhân sinh học:** Các tác nhân sinh học được chỉ định với những ca bệnh VKDT nặng, khó điều trị, ít đáp ứng với liệu pháp DMARDS [6]. Các tác nhân sinh học gồm thuốc có tác dụng kháng TNF $\alpha$ , thuốc ức chế tế bào B, thuốc ức chế lympho bào B, thuốc kháng interleukin 1 (IL- 1), thuốc ức chế các interleukin 6 (IL- 6) [7].

+ *Các thuốc kháng TNF $\alpha$ :* Các thuốc kháng TNF $\alpha$  được Cục quản lý thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (U.S. Food and Drug Administration - FDA) cấp phép bao gồm: etanercept (Enbrel), infliximab (Renicade), adalimumab (Humira) [33],[34],[35].

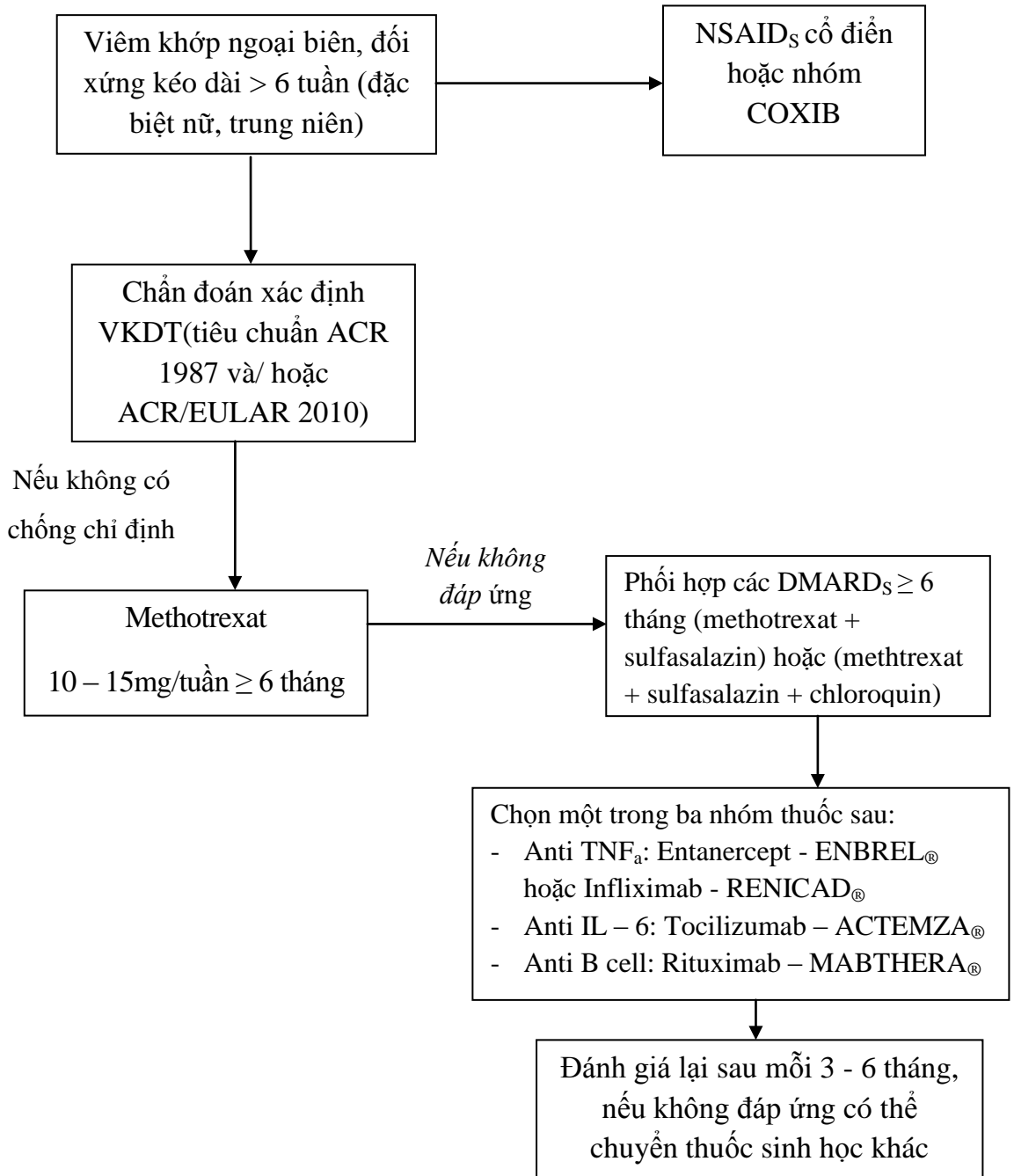
+ *Thuốc ức chế lympho bào B:* Thuốc ức chế lympho B được FDA thông qua đó là rituximab (MabThera, Rituxan) [1],[18].

+ *Thuốc ức chế tế bào T:* Các thuốc ức chế tế bào T được chỉ định cho bệnh nhân VKDT với những trường hợp bệnh nhân kháng với TNF $\alpha$ , abatacept và leflunomide được FDA thông qua cho phép sử dụng kết hợp với methotrexat trong điều trị VKDT [36],[37].

+ *Thuốc ức chế IL - 1 (Anakinra):* Đây là một kháng thể đơn dòng kháng lại thụ thể của IL- 1 [38],[39]. Có tác dụng chống viêm vừa phải trong VKDT và cũng có tác dụng làm thay đổi bệnh. Tác dụng phụ chủ yếu là phản ứng tại chỗ tiêm và có thể tăng nguy cơ nhiễm khuẩn [40],[41].

+ *Thuốc ức chế IL- 6:* IL- 6 là một cytokin đóng vai trò kích thích hoạt động của lympho bào B trong việc sản sinh ra các kháng thể và tham gia vào quá trình biệt hóa của tế bào lympho T [6]. Tocilizumab là một kháng thể đơn dòng kháng lại thụ thể IL- 6. Gần đây, Tocilizumab được cho là liệu pháp

sinh học với những bệnh VKDT nặng và không đáp ứng với các thuốc giảm đau, chống viêm, thuốc thấp khớp tác dụng chậm và thuốc ức chế TNF $\alpha$  [42], [43],[44]. Tóm lại, điều trị VKDT cần phối hợp nhiều nhóm thuốc, việc phối hợp các nhóm thuốc theo nguyên tắc sau:



**Sơ đồ 1.2. Tóm tắt phác đồ điều trị VKDT [1].**

### **1.1.5.3. Điều trị tại chỗ**

Có thể sử dụng một số kỹ thuật như: điều trị nội soi rửa khớp (khớp gối), tiêm cortison tại khớp, cắt bỏ màng hoạt dịch bằng cách dùng hóa chất (tiêm acid osmic nội khớp), sinh học tế bào gốc. Tuy nhiên hiện nay ít sử dụng có thể do các thuốc điều trị toàn thân tốt.

### **1.1.5.4. Các phương pháp điều trị khác**

#### **\* Điều trị ngoại khoa:**

Được đặt ra cho những bệnh nhân VKDT mất chức năng do phá hủy khớp, đe dọa đứt gân. Tùy theo mức độ tổn thương mà áp dụng các hình thức phẫu thuật như cắt màng hoạt dịch, nối gân, thay khớp... các phẫu thuật chỉnh hình đối với các gân, cơ, khớp nhỏ ở bàn tay được triển khai. Thay khớp nhân tạo chủ yếu là khớp gối và khớp háng [45].

#### **\* Phục hồi chức năng:**

Những phương thức vật lý trị liệu ứng dụng trong điều trị VKDT thay đổi tùy khớp bị viêm và tình hình tiến triển của bệnh. Tập luyện, phục hồi chức năng, duy trì vận động thường xuyên trong suốt quá trình điều trị VKDT. Mục đích: chống dính, chống biến dạng khớp, chống lệch trục, chống teo cơ, phục hồi chức năng cầm nắm và đi lại [5],[46].

## **1.2. BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN**

### **1.2.1. Khái niệm về VKDT (chứng tý) của YHCT**

Theo YHCT, không có bệnh danh cụ thể của bệnh VKDT mà bệnh VKDT thuộc phạm vi chứng Tý của YHCT. Chứng Tý là chỉ tình trạng ngoại tà xâm phạm vào kinh mạch làm bế tắc dẫn đến khí huyết vận hành không thông với triệu chứng bì phu (da), cân cốt (gân xương), cơ nhục, khớp xương tê bì, đau tức ê ẩm, sưng, co duỗi khó khăn [47]. Khái niệm chứng Tý xuất hiện sớm nhất trong sách Hoàng đế nội kinh. Chủ yếu các ghi chép về chứng Tý được tìm thấy trong chương Tý luận [48].

### 1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh bệnh VKDT theo YHCT

Trong các tài liệu kinh điển, nguyên nhân gây chứng Tý bao gồm ngoại nhân, nội thương và bất nội ngoại nhân [49],[50].

#### \* Do ngoại nhân

Nhân lúc cơ thể suy yếu, các tà khí như: phong tà, hàn tà, thấp tà từ bên ngoài xâm phạm vào cơ biểu, kinh lạc làm tắc trở sự vận hành của khí huyết trong kinh mạch, làm gân cốt cơ bắp, khớp xương bị đau, co rút, tê bì, khớp co duỗi khó khăn và bị sưng, đều gọi chung là “Tý” [51],[52]. Tuệ Tĩnh (Thế kỷ 14), Hải Thượng Lãn Ông (Thế kỷ 18) cũng đã đề cập đến vấn đề này. Trong chương “tê thấp”, Tuệ Tĩnh đã viết: “Nguyên nhân gây bệnh là do nguyên khí hư yếu; phong, hàn và thấp, ba khí xâm nhập vào mà sinh bệnh. Nếu phong thắng thì đau chạy khắp, gọi là lịch tiết phong (phong tý). Hàn khí thắng thì đau nhức dữ dội, gọi là thống phong (hàn tý). Thấp khí thắng thì đau nhức cố định, tê dại, cầu không biết đau, gọi là trước tý (thấp tý) [53],[54].

Theo lý luận của YHCT hệ thống kinh lạc là con đường mà khí huyết, vận hành trong đó, cũng là con đường mà tà khí xâm nhập vào cơ thể [53]. Vậy 3 tà khí phong, hàn, thấp là gì và xâm phạm vào cơ thể gây bệnh như thế nào?

- **Phong:** Theo YHCT, phong có 2 loại là nội phong và ngoại phong. Phong gây ra chứng tý là ngoại phong. Phong hay phối hợp với các khí khác như hàn, thấp, nhiệt gây thành bệnh. Phong hay di động và biến hóa, bệnh do phong gây ra làm các khớp đau di chuyển.

- **Hàn:** Theo YHCT, có 2 loại hàn. Ngoại hàn do lạnh chủ khí về mùa đông, nội hàn là do dương khí của cơ thể kém làm công năng sinh nhiệt giảm sút gây ra bệnh. Hàn gây ra chứng tý là thuộc ngoại hàn. Hàn thường ngưng trệ làm co rút, bế tắc, co cứng cơ, co thắt mạch máu, sung huyết, đau mạnh ở các khớp, đau cố định.

- **Thấp:** Theo YHCT, có 2 loại thấp: ngoại thấp và nội thấp. thấp lưu trú ở khớp làm khớp sưng nề, đau, cơ thể nặng nề. Thấp thường kết hợp với phong, hàn và nhiệt để gây các chứng bệnh. Thấp thường bài tiết ra các chất đục (thấp trọc), thấp hay dính nhớt, khó chữa và bệnh do thấp hay tái phát [52],[55]. Mặt khác 3 tà khí phong, hàn, thấp lưu trú quá lâu ở kinh, lạc, cơ, khớp không được giải cũng hóa thành nhiệt và gây chứng nhiệt tý. Các chứng trạng trong chứng tý của YHCT cũng giống như triệu chứng sưng đau các khớp trong bệnh VKDT của Y học hiện đại (YHHĐ).

**\* Do nội thương:**

Do nguyên khí suy yếu, hoặc có sẵn khí huyết hư suy, hoặc do ốm lâu tổn thương khí huyết hoặc tuổi già thiên quý suy ảnh hưởng làm cho Can Thận hư, tà khí nhân cơ hội xâm nhập gây bệnh. Như mục Chư Tý Môn sách Tế Sinh Phương viết: *“Do thể trạng yếu, tẩu lý thua hỏ khiến cho nhiễm phải tà khí phong hàn thấp mà hình thành chứng tý”* [55]. Hải Thượng Lãn Ông cũng đã đề cập đến bệnh này, phát bệnh buổi sáng là do khí trệ dương hư, phát bệnh buổi chiều là do huyết nhiệt âm tổn [56]. Thận chủ cốt tàng chân âm, là nơi trú ngụ của nguyên dương lấy tiên thiên làm gốc, can chủ cân điều khiển toàn thân, cân, khớp. Bệnh Tý lâu ngày làm tổn thương phần âm dẫn đến thận thủy thiếu hụt. Thận thủy không dưỡng được can mộc, làm can mộc phong hỏa thiêu đốt âm tinh, cân cốt khớp, mạch lạc không được nuôi dưỡng, làm khớp đau, chi thể tê bì, cơ duỗi hạn chế, vận động khó khăn. Lưng là phủ của thận, thận âm bất túc tức là lưng mỏi, vô lực. Can thận âm hư, mạch lạc không vinh nhuận, huyết mạch bất thông, khí huyết ngưng trệ, khớp sưng, biến dạng. Ban ngày thuộc dương, ban đêm thuộc âm, tà nhập vào âm, chính tà tương tranh dẫn đến đau đêm nhiều, ngày đau nhẹ. Can thận âm hư sinh nội nhiệt dẫn đến ngũ tâm phiền nhiệt, gò má hồng, miệng khô táo. Thận thủy hư tổn, thủy không dưỡng được mộc mà gây hoa mắt, chóng mặt [57].

**\* Do bất nội ngoại nhân:**

Có nhiều tài liệu cho rằng chứng Tý hay gặp ở những người sống, làm việc lâu ở nơi thời tiết, khí hậu lạnh, ẩm. Tố Vấn cho rằng ngoài nguyên nhân ngoại nhân và nội nhân thì ẩm thực, lao động, thói quen sinh hoạt không điều độ cũng là nguyên nhân gây ra chứng Tý [48].

Ngoài các nguyên nhân trên trong các tài liệu phân loại nguyên nhân gây chứng Tý gần đây có đề cập đến vấn đề Đàm và Huyết ú [57],[58]. Đàm trọc, huyết ú tức là ú huyết cùng đàm thấp hồ kết mà thành, giao kết lưu lại làm tắc trở kinh lạc, khớp, cơ nhục dẫn đến cơ, nhục, khớp sưng phù, đau. Đàm ú lưu tại cơ phu, nhìn thấy cục hạt nổi lên, hoặc thấy ban ú. Nếu xâm nhập vào gân cốt dẫn đến khớp cứng, biến dạng. Đàm ú lâu ngày trở trệ, kinh mạch cơ phu không được nuôi dưỡng dẫn đến tê liệt [57].

Như vậy, nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của VKDT theo YHCT là do tiên thiên bất túc, can thận bị thiếu hụt, dinh vệ đều hư, nhiều lần bị cảm phong hàn thấp nhiệt tà dẫn tới khí huyết ngưng trệ, kinh lạc bị tắc trở làm sưng đau các khớp cục bộ hoặc toàn thân. Bệnh này lấy can thận hư làm gốc, thấp trệ, đàm ú làm ngọn và kèm thêm thấp nhiệt ú huyết, trong đó phong, hàn, thấp tà là nguyên nhân làm khởi phát bệnh hoặc làm bệnh tình nặng lên. Bệnh lâu ngày làm khí huyết hao tổn dẫn tới can, thận, đàm ú giao kết hình thành nên chính khí hư. Như vậy bệnh VKDT gốc là hư, ngọn là thực [57].

### **1.2.3. Phân thể lâm sàng và điều trị**

#### ***1.2.3.1. Phương pháp điều trị VKDT bằng thuốc YHCT***

Theo cách phân thể lâm sàng trước đây của chứng tý người ta chia chứng tý thành 2 thể lớn là phong hàn thấp tý và phong thấp nhiệt tý, dựa theo cách khám bệnh vọng, vấn, vấn, thiết của YHCT [47],[49],[59].

Ngày nay do sự gắn kết giữa YHCT với YHHĐ ngày càng chặt chẽ hơn và với nhiều năm từ kinh nghiệm lâm sàng, các thầy thuốc YHCT nhận thấy phân 2 thể lớn như trước đây, không thể đáp ứng được những hình thái lâm sàng rất phong phú, đa dạng về bệnh lý trong các bệnh khớp mạn tính của YHHĐ và sẽ có khó khăn trong đối chiếu liên hệ giữa YHCT và YHHĐ hay chẩn đoán và điều trị. Vì vậy, phân loại thể bệnh VKDT theo YHCT đã có những bổ sung mới [57],[60].

Theo tài liệu Phong thấp bệnh học trong Đông Y của các tác giả Vương Thừa Đức, Thẩm Phi An và Hồ Âm Kỳ, VKDT được chia ra các thể bệnh lâm sàng như: Phong thấp tý, Hàn thấp tý, Thấp nhiệt tý, Đàm ú tý, Khí huyết lưỡng hư, can thận bất túc và Ú huyết chứng [57].

Theo cuốn Trung Y Nội khoa, chứng Tý được phân thành 10 thể. Cách phân thể này được tác giả Nguyễn Nhược Kim biên dịch và giới thiệu trên tạp chí chuyên ngành về YHCT tại Việt Nam [61],[62],[63]. Hiện nay, phân loại này được nhiều thầy thuốc YHCT tại Việt Nam tham khảo.

#### \* **Thể phong thấp tý**

+ **Triệu chứng lâm sàng:** các khớp và cơ nhục đau mỏi, co duỗi khó khăn, cảm giác nặng nề. Đau có tính chất di chuyển và thường xảy ra ở các khớp nhỏ và nhỏ. Trong đợt tiến triển các khớp sưng đau, bì phu có cảm giác tê bì. Thời kỳ đầu có biểu hiện sợ gió, phát sốt, chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi mỏng trắng hay nhờn dính. Mạch phù hoãn hoặc nhu hoãn.

+ **Pháp điều trị:** Khu phong, trừ thấp, thông lạc, chỉ thống.

+ **Phương dược:** Bài Quyên tý thang (Y học tâm ngộ) gia giảm: tang chi 40g, tần giao 12g, độc hoạt 12g, khương hoạt 12g, đương quy 12g, hải phong đằng 40g, bắc mộc hương 6g, quế chi 10g, xuyên khung 10g, nhũ hương 6g, cam thảo 6g. Tất cả làm thang, sắc uống ngày 01 thang chia 2 lần. Một liệu trình điều trị từ 15 - 30 ngày.

**\* Thể hàn thấp tý**

+ **Triệu chứng lâm sàng:** Các khớp ở chi trên và chi dưới có cảm giác đau, lạnh và nặng nề. Tính chất đau thường cố định, ít di chuyển. Ngày đau nhẹ, về đêm đau nặng, thời tiết lạnh, ẩm đau tăng lên, chườm nóng đỡ đau. Chỗ đau ít sưng nề, tại khớp tổn thương thường không nóng đỏ, co duỗi khó khăn. Chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng nhờn, mạch huyền khẩn hay huyền hoãn.

+ **Pháp điều trị:** Ôn kinh, tán hàn, trừ thấp, thông lạc.

+ **Phương dược:** Bài thuốc Ô đầu thang (Kim quỹ yếu lược) gia vị: chế xuyên ô 12g, bạch thược 12g, bạch truật 12g, thương truật 16g, ma hoàng 12g, hoàng kỳ 12g, chích cam thảo 12g, đương quy 12g, khương hoàng 12g.

**\* Thể hàn nhiệt thác tỵ**

+ **Triệu chứng lâm sàng:** Các khớp và cơ nhục sưng, đau. Người cảm giác nóng nhưng tại chỗ khớp đau không nóng. Bệnh nhân cảm thấy sốt, nhưng đo nhiệt độ không cao. Các khớp co duỗi khó khăn, chườm ấm có cảm giác dễ chịu. Các khớp có thể cứng, biến dạng. Thân nhiệt về đêm có thể tăng, miệng khát, nhưng không thích uống nước. Lưỡi đỏ, rêu lưỡi trắng hay lưỡi nhợt, rêu lưỡi vàng. Mạch huyền sắc hoặc huyền khẩn.

+ **Pháp điều trị:** Ôn kinh, tán hàn, thanh nhiệt, trừ thấp.

+ **Phương dược:** Bài quế chi thược dược tri mẫu thang (Kim quỹ yếu lược): quế chi 8g, bạch thược 12g, chích cam thảo 8g, ma hoàng 8g, phụ tử chế 8g, bạch truật 12g, tri mẫu 12g, phòng phong 12g, sinh khương 4g.

**\* Thể thấp nhiệt tý**

+ **Triệu chứng lâm sàng:** Các khớp sưng, nóng, đỏ, đau. Người bệnh có cảm giác nặng nề, phát sốt, miệng khát, nhưng không thích uống nước, phiền táo, bất an. Các khớp co duỗi khó khăn, vận động, đi lại khó. Đại tiện thường táo, đôi khi có thể nát, nước tiểu vàng. Chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng nhờn. Mạch nhu sắc hay hoạt sắc.



+ **Pháp điều trị:** thanh nhiệt, trừ thấp, tuyên tỳ, thông lạc.

+ **Phương dược:** “Quyên tỳ thang” (Y học tâm ngộ) hợp với “Đương quy chỉ thống thang” (Kim quĩ yếu lược) gia giảm phòng kỷ 12g, xích tiêu đầu 12g, ý dĩ 16g, liên kiều 12g, hoàng cầm 10g, khổ sâm 12g, chi tử 10g, nhân trần 12g, hoạt thạch 12g, đương quy 12g, tần giao 10g, tri mẫu 10g, khương hoạt 16g.

\* **Thể nhiệt độc tỳ:**

+ **Triệu chứng lâm sàng:** Các khớp sưng, nóng, đỏ và đau dữ dội khi thăm khám. Toàn thân phát sốt, thích uống nước mát, chườm lạnh các khớp có cảm giác dễ chịu. Các khớp co duỗi khó khăn, khó vận động. Toàn thân sắc mặt đỏ, nước tiểu đỏ, đại tiện táo. Lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng hay vàng nhờn. Mạch hoạt sắc hay huyền sắc.

+ **Pháp điều trị:** Thanh nhiệt, giải độc, lương huyết, thông lạc.

+ **Phương dược:** Bài thuốc “Tê giác địa hoàng thang” (Thiên kim phương) gia giảm: thủy ngư giác 16g, liên kiều 12g, hoàng liên 10g, sinh địa 16g, nhân trần 16g, chi tử 12g, thăng ma 8g, phòng kỷ 16g, kim ngân hoa 16g. Tất cả làm thang sắc uống ngày 01 thang, chia 2 lần.

\* **Thể huyết ứ**

+ **Triệu chứng lâm sàng:** Các khớp đau nhiều, chỗ đau thường không di chuyển, đau kéo dài dai dẳng, chỗ đau cự án, tại chỗ sưng. Sắc mặt thường xám đen, bì phu khô. Không muốn uống nước. Mạch trầm, huyền hay tế sắc.

+ **Pháp điều trị:** Hoạt huyết, hóa ứ, dưỡng cân, thông lạc.

+ **Phương dược:** Bài thuốc “Thân thống trục ứ thang” (Y lâm cải thác) hợp với bài “Hoạt lạc giao linh đan” (Thiên kim phương) gia giảm: đào nhân 10g, hương phụ chế 8g, ngũ linh chi 16g, tần giao 10g, đương quy 12g, địa long 5g, một dược 8g, cam thảo 6g, ngư tát 12g, bạch thược 12g, hồng hoa 10g, mộc qua 16g, đan sâm 16g, kê huyết đằng 16g, xuyên khung 8g. Tất cả làm thành thang sắc uống ngày 01 thang chia 2 lần. Liệu trình điều trị từ 7 đến 10 ngày.

**\* Thể đàm trọc**

+ **Triệu chứng lâm sàng:** Các khớp sưng, tê, đau. Người bệnh thường hoa mắt chóng mặt, buồn nôn, khạc ra đờm dài trong, đầu mặt có cảm giác nặng sung phù. Ngực và bụng luôn có cảm giác đầy chướng. Ăn kém, tâm phiền. Mạch trầm, huyền, hoạt.

+ **Pháp điều trị:** Hóa đàm, hành khí, thông lạc, quyên tý.

+ **Phương dược:** “Bán hạ bạch truật thiên ma thang” (Hòa tễ cục phương) phối ngũ với bài “Dương hòa thang” (Ngoại khoa toàn sinh tập) gia giảm: bán hạ chế 12g, bào khương 4g, cam thảo 6g, lộc giác giao 16g, thực địa 12g, bạch giới tử 12g, ma hoàng 8g, phục linh 16g, quất hồng 8g, ý dĩ 16g, đại táo 12g. Tất cả làm thang sắc uống ngày 01 thang chia 2 lần. Liệu trình từ 10 - 15 ngày.

**\* Thể đàm ú**

+ **Triệu chứng lâm sàng:** Thể này thường thấy ở người bệnh đã mắc bệnh lâu ngày, cơ nhục và các khớp đau mỏi. Chỗ đau cố định không di chuyển. Các khớp sưng nề, teo cơ và cứng khớp, biến dạng khớp. Tay và chân có cảm giác tê bì và nặng nề. Sắc mặt sạm đen và có thể sung nề. Ngực đầy tức, chất lưỡi tím sẫm, rêu lưỡi trắng nhờn. Mạch huyền sắc.

+ **Pháp điều trị:** Hoạt huyết, hành ú, hóa đàm, thông lạc.

+ **Phương dược:** Bài thuốc “Song hợp tán” (Y phương khảo) gia giảm: đào nhân 12g, đương quy 10g, bạch giới tử 16g, bán hạ chế 12g, trúc lịch 8g, xuyên khung 10g, hồng hoa 12g, trần bì 10g, bạch thược 10g, phục linh 16g. Tất cả làm thang sắc uống, ngày 01 thang chia 2 lần.

**\* Thể khí âm lưỡng hư**

+ **Triệu chứng lâm sàng:** Các khớp đau, sung nề, co duỗi khó khăn, biến dạng, người gầy, sốt nhẹ, khí đoản, tâm phiền, dễ ra mồ hôi, cơ nhục đau

mỏi, sau khi vận động thì đau tăng lên. Kèm theo hoa mắt, chóng mặt, ăn ít, đại tiện nát. Miệng khát nhưng không muốn uống nước. Lưỡi bệu nhòn, chất lưỡi đỏ hoặc có những vết nứt. Rêu lưỡi trắng nhòn hay ít rêu. Mạch trầm tế hoặc tế nhược vô lực.

+ **Pháp điều trị:** Ích khí dưỡng âm, hoạt huyết thông lạc.

+ **Phương dược:** Bài thuốc “Sinh mạch tán” (Nội ngoại thương biện hắc luận) hợp phương với bài thuốc “Hoàng kỳ quế chi ngũ vật thang” (Kim quỹ yếu lược) gia giảm nhân sâm 10g, đương quy 12g, cam thảo 06g, mạch môn 10g, hoàng kỳ 16g, ngũ vị tử 12g, quế chi 08g đại táo 12g, bạch thược 12g. Tất cả làm thang, sắc uống, ngày 01 thang, chia 2 lần. Liệu trình điều trị 7 đến 10 ngày.

**\* Thể can thận lưỡng hư**

+ **Triệu chứng lâm sàng:** Chứng tý kéo dài, bệnh lâu khỏi. Cân cốt, cơ nhục và các khớp đau, sưng nề. Các khớp vận động khó khăn do cứng khớp, đặc biệt cứng khớp buổi sáng, biến dạng kết hợp với teo cơ. Người bệnh thích nghỉ ngơi, ngại vận động, tay chân không ấm, đau lưng, mỏi gối. Hoặc có cảm giác nóng trong xương, đạo hãn, tự hãn, miệng khát không thích uống nước. Chất lưỡi đỏ hoặc nhợt. Rêu lưỡi mỏng. Mạch trầm tế nhược, hoặc tế sắc.

+ **Pháp điều trị:** Tư bổ can thận.

+ **Phương dược:** Bài thuốc “Độc hoạt tang ký sinh thang” (Thiên kim phương) gia giảm: độc hoạt 12g, bạch thược 12g, phòng phong 12g, phục linh 12g, quế chi 08g, tần giao 10g, sinh địa 12g, ngưu tất 16g, đảng sâm 12g, đương quy 12g, tang ký sinh 16g, xuyên khung 08g, đỗ trọng 16g, cam thảo 06g, tế tân 06g. Tất cả làm thang, sắc uống, ngày 01 thang, chia 2 lần. Liệu trình điều trị 30 ngày.

### ***1.2.3.2. YHCT điều trị VKDT bằng phương pháp dùng thuốc***

Trong điều trị bệnh VKDT, ngoài phương pháp dùng thuốc để điều trị bệnh, còn sử dụng châm cứu và xoa bóp bấm huyệt phối hợp để tăng hiệu quả điều trị. Xoa bóp được thực hiện sớm liên tục ở tất cả các cơ cạnh khớp để chống teo cơ, lệch trục khớp, có tác dụng thông kinh hoạt lạc, chống viêm, giảm đau [55].

## **1.3. TỔNG QUAN MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP DẠNG THẤP BẰNG THUỐC YHCT**

### **1.3.1. Một số nghiên cứu điều trị VKDT bằng thuốc YHCT dùng trong**

#### ***1.3.1.1. Một số nghiên cứu trong nước***

Chế phẩm cao nước Thấp khớp II là một bài thuốc nghiệm phương do lương y Tổng Trần Luân công hiến. Thành phần bài thuốc gồm các vị thảo dược phục linh, cây xấu hổ, dây đau xương, kê huyết đằng, dây gắm, thiên niên kiện, hy thiêm, tục đoạn. Năm 1981, Tổng Trần Luân và cộng sự đã tiến hành đánh giá bước đầu tác dụng của bài thuốc trên 64 bệnh nhân VKDT tại Bệnh viện YHCT Trung ương. Kết quả cho thấy bài thuốc có hiệu quả giảm đau, chống viêm. Chế phẩm được sử dụng tại Bệnh viện YHCT Trung ương để điều trị VKDT và các chứng đau khớp khác [64]. Cao Thấp khớp II được minh chứng có tác dụng giảm đau trên mô hình thực nghiệm do nhóm nghiên cứu Nguyễn Quang Vinh, Đỗ Trung Đàm, Nguyễn Thị Dung tiến hành [65] và tiếp tục khẳng định tác dụng chống viêm, giảm đau trên bệnh nhân VKDT giai đoạn I và II, trong nghiên cứu do Phạm Quốc Toán tiến hành [66].

Đỗ Thị Phương và Phó Đức Thuận (năm 1986) đánh giá tác dụng của viên Hy đan (có thành phần gồm hy thiêm, ngũ gia bì và mã tiền chế) do Xí nghiệp Dược phẩm Thanh Hóa sản xuất. Nghiên cứu được thực hiện trên 60 bệnh nhân VKDT. Tỷ lệ đạt kết quả tốt là 80% và thuốc tác dụng tốt trên bệnh nhân VKDT giai đoạn I và II, thể phong thấp nhiệt tý [67].

Hoàng Bảo Châu và cộng sự (năm 1987) nghiên cứu tác dụng của bài Độc hoạt II (gốc là bài Độc hoạt tang ký sinh bỏ phòng phong, tế tân, tần giao, tang ký sinh, bạch linh, gia hy thiêm, thổ phục linh, hà thủ ô, kê huyết đằng, cốt toái, can khương và kim ngân). Kết quả nghiên cứu cho thấy, bài thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau trên bệnh nhân VKDT với tỷ lệ khá tốt là 75%. Bài thuốc có tác dụng tốt trên thể phong hàn thấp tý [68].

Nguyễn Thị Hằng và Phạm Văn Trịnh (năm 1997) nghiên cứu bài Độc hoạt tang ký sinh điều trị VKDT. Tỷ lệ đạt loại tốt và khá là 76,7%, bài thuốc có tác dụng tốt với VKDT giai đoạn I và II [69].

Nguyễn Văn Tâm, Trần Ngọc Ân (năm 2002) đánh giá tác dụng điều trị VKDT của viên nang “Phong tê thấp” (có thành phần gồm hà thủ ô, thổ phục linh, hy thiêm, thiên niên kiện, huyết giác, ké đầu ngựa và phòng kỷ) do xí nghiệp dược phẩm trung ương III sản xuất. Kết quả cho thấy, thuốc có tác dụng giảm đau, chống viêm, tỷ lệ đạt loại tốt và khá là 73,3% [70].

Trần Thị Hiên (năm 2004) đánh giá tác dụng điều trị VKDT trên lâm sàng của bài thuốc Xúc tý thang. Kết quả đạt loại khá và tốt là trên 75% [71].

Nguyễn Thị Lan Trang (năm 2004) đánh giá tác dụng của viên nang Thấp khớp trong điều trị VKDT. Kết quả cho thấy bài thuốc này có tác dụng điều trị tốt cho những bệnh nhân VKDT giai đoạn I - II [72].

Vũ Tuấn Anh (2008) nghiên cứu tác dụng của bài thuốc “Quyên tý thang gia giảm” trong điều trị VKDT, kết quả cho thấy, bài thuốc này có tác dụng điều trị cho những bệnh nhân VKDT giai đoạn I - II, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng khá và tốt là 93,7% [73].

Hoàng Thị Quế, Nguyễn Nhược Kim và Nguyễn Trần Thị Giáng Hương (năm 2008) đã tiến hành nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Tam tý thang gia giảm (độc hoạt, phòng phong, tần giao, bạch thược, xuyên khung, ngư tât, quế chi, cam thảo, đương quy, hoàng kỳ, tục đoạn, đảng sâm, phục linh, thực địa, tế

tân, đồ trọng) trong điều trị VKDT. Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm cho thấy, bài thuốc có tính an toàn cao, tác dụng giảm đau theo cơ chế trung ương và ngoại vi, có tác dụng chống viêm cấp và mạn tính [74].

Hoàng Thị Quế (2011) nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Tam tý thang, nghiên cứu được tiến hành trên 107 bệnh nhân VKDT với liệu trình 30 ngày điều trị cho thấy bài thuốc có tác dụng cải thiện về thời gian cứng khớp buổi sáng, số khớp sưng, đau, chỉ số Ritchie giảm có ý nghĩa sau điều trị. Tỷ lệ cải thiện theo ACR20, 50, 70 tương ứng là 87,27%, 56,36% và 9,09% [75].

Phạm Thanh Tùng (2015) nghiên cứu tác dụng của cao Hoàng kinh trong điều trị bệnh nhân VKDT giai đoạn 1, 2. Kết quả cho thấy, sau thời gian uống 30 ngày, chỉ số HAQ trung bình giảm  $5,00 \pm 2,72$  điểm, chỉ số DAS 28 đạt mức tốt 53,3% và trung bình đạt 40% ở nhóm nghiên cứu. Ở nhóm chứng dùng bài thuốc Quế chi thược dược tri mẫu thang, tỷ lệ cải thiện DAS 28 là 63% [76].

Đỗ Thị Phương, Đinh Thị Lam, Đào Thị Minh Châu, Nguyễn Mai Phương (2014) đã nghiên cứu thăm dò tác dụng của cao xoa Bách xà xoa ngoài kết hợp với bài thuốc uống trong Quế chi thược dược tri mẫu thang, trong điều trị VKDT giai đoạn I - II, nghiên cứu được tiến hành trên 30 BN được chẩn đoán là VKDT giai đoạn I - II. Kết quả sau 30 ngày điều trị cho thấy, cao xoa Bách xà có tác dụng giảm đau, chống viêm thông qua việc cải thiện các chỉ số nghiên cứu: số khớp đau, số khớp sưng, điểm đau VAS, chỉ số Ritchie, tốc độ máu lắng. Tỷ lệ cải thiện DAS 28 là 86% [77].

### ***1.3.1.2. Một số nghiên cứu ở nước ngoài***

Chu Kiến Giang, Trung Quốc (năm 1999) nghiên cứu sử dụng bài thuốc Tam tý thang kết hợp thể dục trị liệu trong điều trị bệnh nhân VKDT. Kết quả sau liệu trình 3 tháng, có 42,9% BN hết sưng đau khớp và vận động trở lại bình thường, TĐML được cải thiện rõ rệt [78].

Nguyễn Vĩnh Quốc, Trường Đại học Nam Kinh, Trung Quốc (2006) nghiên cứu tác dụng bài thuốc Tý thống thang gia giảm trên bệnh nhân VKDT giai đoạn hoạt động. Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu quả điều trị đạt tỷ lệ trên 90% [79].

Khuong Vĩ Châu (2007) tại Bệnh viện tỉnh Sơn Đông, Trung Quốc đã nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Thanh nhiệt thông tý thang, trên 57 bệnh nhân VKDT. Kết quả cho thấy hiệu quả điều trị đạt 91,2% [80].

Lý Tinh Tinh ở học viện Trung Y, Nam Kinh, Trung Quốc (2009) nghiên cứu bài thuốc Việt tý thang gia giảm trên 40 BN được chẩn đoán là VKDT. Kết quả cho thấy hiệu quả điều trị đạt tỷ lệ 90%. Bài thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau thông qua việc cải thiện các chỉ số nghiên cứu [81]...

Nhóm nghiên cứu của Dương Tân Linh, Tống Hiểu Lợi ở Thiểm Tây, Trung Quốc (2010) nghiên cứu tác dụng của một phương thuốc truyền thống (gồm: địa hoàng, đỗ trọng, ngưi tất, đương quy, độc hoạt, tang ký sinh, tế tân, quế tâm, tần cửu, phòng phong...) điều trị trên 68 bệnh nhân VKDT trong thời gian 30 ngày, kết quả điều trị đạt 96%, trong đó, có 55,8% hết hoàn toàn các triệu chứng, 41,2% đáp ứng tốt với điều trị và 2,9% không có hiệu quả [82].

Cùng thời gian này, Vĩ Quang Nghiệp (2010) ở Trung Quốc đã tiến hành nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Ô đầu thang gia giảm (gồm ô đầu chế, ma hoàng, hy thiêm thảo, bạch thược, cam thảo, hoàng kỳ, toàn yết, ngô công, bạch giới tử, bạch hoa xà, đương quy, quế chi, ngưi tất, tang ký sinh, nhũ hương, một dược, lạc thạch đằng, hải phong đằng) trên 70 BN được chẩn đoán VKDT. Sau 1 tháng điều trị có 7 BN đạt kết quả tốt, 15 khá, 20 trung bình, 8 kém, điều trị có hiệu quả chiếm 84% [83].

Một bài thuốc cổ phương được ứng dụng khá nhiều trong điều trị VKDT ở Trung Quốc trong những năm gần đây là bài Quế chi thược dược tri mẫu thang. Nhiều nghiên cứu trên lâm sàng được tiến hành nhằm đánh giá tác dụng của bài thuốc trong điều trị VKDT.

Lương Tú Xuân, Lương Tinh (2009) ở Viện Khoa học Trung Y tỉnh Cát Lâm, nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Quế chi thược dược tri mẫu thang, nghiên cứu được tiến hành trên 56 bệnh nhân VKDT với liệu trình 30 ngày. Kết quả nghiên cứu cho thấy, hiệu quả điều trị đạt 92,86% [84].

Điền Mã Liệt ở Bệnh viện Trung Y tỉnh Hồ Nam (2010) tiến hành nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Quế chi thược dược tri mẫu thang, nghiên cứu được tiến hành trên 100 bệnh nhân VKDT, chia 2 nhóm, nhóm nghiên cứu gồm 50 BN dùng bài Quế chi thược dược tri mẫu thang và nhóm chứng gồm 50 BN dùng thuốc chống viêm non - steroid, với liệu trình điều trị 30 ngày. Trên nhóm nghiên cứu Tác giả đã đưa ra kết luận: Quế chi thược dược tri mẫu thang có tác dụng kháng viêm giảm đau, ức chế miễn dịch thông qua cải thiện triệu chứng của VKDT, thúc đẩy lưu lượng tuần hoàn máu, cải thiện các chỉ số xét nghiệm [85].

Di Phụng Thúy, Triệu Tiểu Lạc ở Bệnh viện Nhân dân tỉnh Thiểm Tây, Trung Quốc (2007) nghiên cứu tác dụng của bài Quế chi thược dược tri mẫu thang trên 80 bệnh nhân VKDT, chia 2 nhóm, nhóm dùng bài thuốc Quế chi thược dược tri mẫu thang gồm 45 BN, nhóm đối chứng gồm 35 BN dùng phác đồ điều trị VKDT bằng thuốc tân dược. Kết quả cho thấy sau 2 tháng điều trị, tỷ lệ BN điều trị có hiệu quả đạt 88,9% ở nhóm nghiên cứu [86].

Lý Thụ Đông và Vương Diễm ở Bệnh viện Trung Y Đại An, thành phố Cát Lâm, Bệnh viện Trung Y thành phố Thường Xuân, Trung Quốc (2014) nghiên cứu được tiến hành trên 104 bệnh nhân VKDT, trong đó nhóm nghiên cứu có 52 BN dùng bài thuốc Quế chi thược dược tri mẫu thang và nhóm chứng có 52 BN dùng thuốc tân dược chống viêm, giảm đau thông thường. Kết quả sau điều trị 1 tháng thấy, hiệu quả điều trị ở nhóm dùng Quế chi thược dược tri mẫu thang đạt 96,15%, điểm chất lượng cuộc sống  $68,03 \pm 15,8$ , không có tác dụng phụ so với nhóm chứng (hiệu quả đạt 82,69%, chất lượng cuộc sống đạt  $63,14 \pm 15,3$  và có 11,54% có xuất hiện tác dụng phụ) [87].



Tào Hường Đông ở Bệnh viện Nhân dân Thường Thục số 1, Trung Quốc (2014) đã nghiên cứu hiệu quả điều trị trên lâm sàng của bài thuốc Quế chi thược dược tri mẫu thang gia giảm trong điều trị VKDT trên 100 bệnh nhân VKDT tại Bệnh viện, 50 BN nhóm nghiên cứu được điều trị bằng bài thuốc Quế chi thược dược tri mẫu thang gia giảm và 50 BN nhóm đối chứng sử dụng viên LEI GONG TENG DUO GAN PIAN. Kết quả: Nhóm nghiên cứu đạt hiệu quả 98,0%, đạt tỷ lệ cao hơn rõ rệt so với nhóm đối chứng là 86,0%, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) [88].

Tạ Khiết Huy ở Bệnh viện Nhân dân khu vực Giang Hải, thành phố Giang môn, Trung Quốc (2015) tiến hành nghiên cứu trên 96 bệnh nhân VKDT. Bệnh nhân được chia thành 2 nhóm: nhóm chứng và nhóm nghiên cứu, mỗi nhóm 48 BN. Nhóm chứng dùng phác đồ điều trị VKDT theo YHHĐ. Nhóm nghiên cứu cũng dùng phác đồ này và kết hợp thêm bài Quế chi thược dược tri mẫu thang. Sau 1 tháng điều trị, nhóm tác giả kết luận: Bài thuốc Quế chi thược dược tri mẫu thang có hiệu quả tốt trong điều trị bệnh nhân VKDT, đồng thời có tác dụng cải thiện chỉ số TĐML rõ rệt [89].

Kết quả những nghiên cứu lâm sàng nêu trên đã khẳng định, Quế chi thược dược tri mẫu thang có hiệu quả rõ rệt trong giảm đau, giảm sưng khớp, cải thiện vận động khớp, đồng thời cũng cải thiện một số chỉ số cận lâm sàng liên quan đến tình trạng viêm của bệnh lý VKDT.

Nhằm góp phần làm sáng tỏ cơ chế tác dụng của bài thuốc Quế chi thược dược tri mẫu thang trên bệnh nhân VKDT, nhóm nghiên cứu Hồ Vũ Phong, Du Tinh Hoa, Khê Phi Phi của Đại học Trung Y Dược Nam Kinh, Trung Quốc (2012) đã tiến hành nghiên cứu trên mô hình viêm khớp ở chuột. Nhóm nghiên cứu tạo ra mô hình chuột viêm khớp bằng Collagen Type 2. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Bài thuốc Quế chi thược dược tri mẫu thang có thể làm giảm các triệu chứng viêm theo cơ chế thông qua điều tiết sự hình thành các Cytokine như: IL- 1, IL- 6 và IL- 7 [90].

### 1.3.2. Một số nghiên cứu điều trị VKDT bằng thuốc YHCT dùng ngoài

VKDT là một bệnh lý tự miễn điển hình, diễn biến mạn tính và hay tái phát, lâu ngày có thể dẫn tới tàn phế, làm ảnh hưởng đến chất lượng sống cho BN. Bên cạnh việc dùng các thuốc uống trong để điều trị thì việc sử dụng các thuốc dùng ngoài với mục đích hỗ trợ điều trị cũng đang được các thầy thuốc lâm sàng quan tâm. Tuy nhiên những nghiên cứu về thuốc dùng ngoài trong điều trị bệnh lý khớp nói chung và VKDT nói riêng, hiện nay, còn rất khiêm tốn.

Năm 2008, nhóm nghiên cứu Lê Bách Quang, Hoàng Văn Lương, Nguyễn Hoàng Ngân của Học viện Quân y tiến hành nghiên cứu bào chế một loại kem bôi ngoài có thành phần từ dầu đà điều có tên là Osapain cream. Chế phẩm được nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm trên thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu cho thấy, Osapain cream có tác dụng giảm đau trên mô hình gây đung dập cơ trên chuột nhắt trắng và có tác dụng chống viêm trên mô hình gây phù tai chuột bằng Croton oil. Tác dụng chống viêm, giảm đau của Osapain cream tương đương với Voltaren [91].

Dựa trên kết quả thu được từ nghiên cứu thực nghiệm, chế phẩm được tiếp tục đánh giá tác dụng trên lâm sàng. Hoàng Thị Tần (2008), đã nghiên cứu trên 60 BN được chẩn đoán là VKDT giai đoạn I, II. Các BN được chia làm 2 nhóm, nhóm nghiên cứu dùng thuốc uống trong là bài Thấp khớp II và dùng Osapain cream bôi ngoài tại các khớp sưng đau, nhóm đối chứng dùng đơn thuần thuốc uống trong Thấp khớp II. Liệu trình điều trị 30 ngày. Kết quả cho thấy, tỷ lệ BN đạt kết quả tốt và khá ở nhóm bôi Osapain cream chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm chứng với  $p < 0,05$ , được thể hiện qua việc cải thiện tất cả các chỉ số VAS, Ritchie, thời gian cứng khớp buổi sáng, chỉ số Lee trung bình ở nhóm nghiên cứu đều cao hơn nhóm chứng. Thuốc bôi ngoài Osapain cream cũng không gây kích ứng da và tác dụng phụ khác trên lâm sàng [92].

Hữu Thị Chung (2009), nghiên cứu đề tài: “Đánh giá tác dụng hỗ trợ của nước khoáng - bùn khoáng Mỹ Lâm trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp”. Nghiên cứu được tiến hành trên 150 BN được chia làm 2 nhóm, nhóm nghiên cứu dùng thuốc corticoid với cloroquin, methotrexat và kết hợp với tắm bùn - tắm khoáng. Nhóm chứng dùng thuốc đơn thuần. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Nhóm nghiên cứu có hiệu quả cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng thông qua sự cải thiện các chỉ số như: thời gian cứng khớp buổi sáng, số khớp đau, sưng, chỉ số Ritchie, VAS, DAS 28 [93].

Từ năm 1994, chế phẩm còn đấp Boneal Cốt thông linh của Công ty Dược Diên Hồng, thành phố Côn Minh, tỉnh Vân Nam, Trung Quốc được nghiên cứu trên thực nghiệm và một số thử nghiệm lâm sàng tại các cơ sở y tế Trung Quốc. Kết quả cho thấy thuốc có tác dụng cải thiện tuần hoàn máu, giảm ứ huyết, giảm đau, chống viêm, giảm phù nề, cải thiện vi tuần hoàn [94]. Thuốc được cấp phép đưa vào thị trường Việt Nam từ đầu 2007 với chỉ định điều trị giảm đau, chống viêm và sưng trong các bệnh gai cột sống, bệnh khớp xương như viêm khớp, thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp.

Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu trên lâm sàng về tác dụng của chế phẩm tại Trung Quốc cũng như tại Việt Nam [95] chủ yếu tập trung đánh giá tác dụng của chế phẩm trên bệnh lý thoái hóa khớp.

Năm 2002, Nguyễn Quang Vinh nghiên cứu tác dụng giảm đau của cao dán Hero trên BN đau khớp nói chung. Kết quả cho thấy, cao dán có tác dụng giảm đau có ý nghĩa thống kê từ ngày thứ nhất đến ngày thứ năm, nhưng mức độ giảm rõ nhất ở ngày đầu tiên. Tác giả kết luận, có thể dùng cao dán này để hỗ trợ điều trị cho các BN đau khớp [96].

### **1.3.3. Một số nghiên cứu trên thực nghiệm và lâm sàng đánh giá tác dụng chống viêm, giảm đau của nọc rắn và của một số chế phẩm chứa nọc rắn.**

Đỗ Tất Lợi, Trần Văn Kiên và cộng sự (1976), đã nghiên cứu tác dụng chống viêm, giảm đau của thuốc xoa bóp có chứa nọc rắn thấy có tác dụng chống viêm, giảm đau [12].

Đặng Hồng Vân, Đào Văn Phan, Nguyễn Văn Ngọc và cộng sự (1981), đã nghiên cứu tác dụng dược lý và độc tính của nọc rắn và chế phẩm dùng trong chống viêm, giảm đau. Kết quả nghiên cứu cho thấy, nọc rắn hổ mang với liều không gây độc (300 đơn vị chuột /100g), có tác dụng giảm đau và tác dụng tương đương với aspirin. Chế phẩm có chứa nọc rắn hổ mang có tác dụng chống viêm, giảm đau trên thực nghiệm. Tuy nhiên khi dùng nọc rắn riêng với liều 300 đơn vị chuột /100g, hoặc chỉ dùng riêng phức chất (gồm methyl salicylat 6g, tinh dầu chổi 3gam, long não 3g, tá dược vừa đủ 100g) cũng không thấy có tác dụng chống viêm trên những mô hình thực nghiệm, nhưng khi dùng chung với phức chất thì tác dụng chống viêm đã xuất hiện [10].

Dựa trên cơ sở nghiên cứu trên, năm 1984, nhóm nghiên cứu Đặng Hồng Vân, Hoàng Ngọc Hùng, Đào Văn Phan và Trần Ngọc Ân đã đề xuất công thức bào chế thuốc mỡ có chứa nọc rắn hổ mang khô đặt tên là thuốc mỡ Cobratox, thành phần thuốc gồm có: nọc rắn hổ mang khô (400 đơn vị chuột), long não (3g), tinh dầu khuynh diệp (5g), methyl salicylat (6g) và tá dược vừa đủ 100g. Chế phẩm này được tiến hành thử nghiệm lâm sàng tại Khoa Khớp, Bệnh viện Bạch Mai. Đối tượng nghiên cứu là các BN đau cột sống có triệu chứng thực thể, các BN thấp khớp, viêm khớp. Phương pháp thử mù kép với thuốc mỡ dùng ở nhóm đối chứng có thành phần dược chất giống thuốc mỡ Cobratox nhưng không có nọc rắn hổ mang. Tất cả BN đều không dùng bất cứ loại thuốc chống viêm, giảm đau nào, chỉ dùng 10 viên đa sinh tố một ngày. Hàng ngày

xoa thuốc mỡ vào chỗ đau, chỗ viêm 2 lần (tối đa 10g thuốc mỡ trong một ngày). Thuốc mỡ do một nghiên cứu viên đánh dấu mà cả bác sỹ điều trị và BN đều không biết là thuốc mỡ Cobratox hay thuốc mỡ đối chứng. Tác dụng của thuốc trên BN được đánh giá trên 3 mức độ: tốt (BN khỏi ra viện mà không dùng thuốc nào khác), trung bình (triệu chứng viêm và đau giảm rõ, BN ra viện nhưng khả năng vận động còn hạn chế) và không có tác dụng (phải dùng thuốc khác điều trị). Kết quả cho thấy: Thuốc mỡ Cobratox có tác dụng tốt trên 33% BN, tác dụng trung bình trên 55% BN và 9% không có tác dụng. Trong khi thuốc mỡ đối chứng chỉ có tác dụng trung bình trên 33% BN còn 67% BN không có tác dụng. Thuốc mỡ Cobratox dùng khoảng 10g trong một ngày, trong 10 ngày liên tục không thấy tác dụng phụ và tai biến nào [97].

Trên cơ sở các kết quả nghiên cứu thu được, nhóm nghiên cứu Hoàng Ngọc Hùng, I.A. Amuraviov và V.A. Macarop, Trường Đại học Dược Flalchigorak Liên Xô cũ (1989), đã nghiên cứu tác dụng chống viêm của một số đơn thuốc mỡ chứa nọc rắn hổ mang, đó là thuốc mỡ N1.5 (gồm nọc rắn hổ mang khô 10 đơn vị chuột, long não, tinh dầu thông, NaCL 0,9%, chất nhũ hóa, vaselin, dimetyl sunfoxit, nước cất). Mỡ B5.3 (gồm nọc rắn hổ mang khô 10 đơn vị chuột, long não, tinh dầu thông, NaCL 0,9%, ancol béo cao, dầu vaselin, paraffin cứng, nipagin, nipasol, dimetyl sunfoxit, nước cất). Mỡ B1.9 (gồm nọc rắn hổ mang khô 10 đơn vị chuột, long não, tinh dầu thông, Tween 80, ancol béo cao, nipagin, nipasol, axit stearic, NaCL 0,9%, glixerin). Mỡ L.5 (gồm nọc rắn hổ mang khô 300 đơn vị chuột, long não, tinh dầu thông, NaCL 0,9%, axit salixilic, lanolin, vaselin, paraffin, nước cất). Các thuốc mỡ này được bào chế với hàm lượng nọc rắn hổ mang khô khác nhau tính theo đơn vị chuột, kết hợp với phức chất là long não và tinh dầu thông cùng với tá dược khác nhau ở mỗi đơn thuốc mỡ. Kết quả nghiên cứu cho

thấy: các thuốc mỡ N1.5, B1.9, B5.3 chỉ chứa liều nhỏ nọc rắn (10 đơn vị chuột trong 100g) nhưng có tác dụng giảm viêm rất rõ trên chân chuột nhất gây viêm bằng carrageenin. Như vậy, các thuốc mỡ chế tạo với các tá dược và dược chất được nghiên cứu cho phép giảm hàm lượng nọc rắn trong thuốc mỡ 30 lần (so với thuốc mỡ chế tạo với tá dược vaselin, lanolin). Điều đó không chỉ có ý nghĩa về mặt kinh tế mà còn giảm độc tính của thuốc nhưng hiệu lực điều trị vẫn đảm bảo [11].

Ngô Thị Kim, Nguyễn Tài Lương, Trương Thị Thu (1995) đã nghiên cứu tác dụng giảm đau của Norotoxin (được điều chế từ nọc rắn hổ mang) thấy: Norotoxin ở liều  $5.10^{-4}$  LD<sub>50</sub> trên chuột nhất trắng, có khả năng giảm cảm giác đau 3 lần so với nhóm chứng. Điều này rất có ý nghĩa vì trong ngoại khoa khi thuốc có tác dụng giảm đau hơn 2 lần, có thể xem xét để sử dụng trong phẫu thuật [98].

Hoàng Ngọc Anh, Đặng Trần Hoàng (2006) đã nghiên cứu các thành phần có hoạt tính sinh học trong nọc rắn hổ mang *naja naja*. Kết quả cho thấy, nọc rắn hổ mang chứa 7 thành phần có khối lượng phân tử khác nhau. Những thành phần này có hoạt tính enzym, độc tố, kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau [99].

Trên cơ sở nghiên cứu tác dụng của nọc rắn hổ mang, một số chế phẩm dùng ngoài có chứa nọc rắn đã được một số công ty dược ở Việt Nam sản xuất, ứng dụng trong điều trị bệnh lý cơ xương khớp, thần kinh như: Najatox của Công ty Cổ phần Hóa - Dược phẩm Mekophar, Cobratoxan (Cobratox) của Đông Dược Cửu Long, cao xoa Hồng Linh cốt do Công ty Cổ phần Dược phẩm Quảng Bình, cao xoa Bách xà do Công ty Nam Dược sản xuất, chế phẩm Nora của Xí nghiệp Dược phẩm Hà Nội.

## 1.4. TỔNG QUAN VỀ THUỐC NGHIÊN CỨU

### 1.4.1. Tổng quan về thuốc dùng ngoài: cao xoa Bách xà

**1.4.1.1. Nguồn gốc xuất xứ:** từ những kinh nghiệm trong dân gian sử dụng nọc rắn hổ mang trong điều trị các bệnh lý cơ xương khớp, qua những minh chứng về tác dụng chống viêm, giảm đau của nọc rắn hổ mang trên thực nghiệm cũng như trên lâm sàng [10],[11],[12], với nhiều công trình nghiên cứu khoa học ở trong nước cũng như trên thế giới đã giúp ngành công nghiệp dược đưa ra trên thị trường một số chế phẩm thuốc xoa ngoài với thành phần nọc rắn hổ mang và dược chất phối hợp rất khác nhau như cao xoa Najatox, Cobratox [97]... Từ năm 2012, Công ty Nam Dược đã nghiên cứu và tìm ra một công thức thuốc xoa ngoài có thành phần chính là nọc rắn hổ mang kết hợp với một số dược chất và lấy tên là cao xoa Bách xà.

### 1.4.1.2. Thành phần của cao xoa Bách xà

Methyl salicylat ( <i>Methylis salicylas</i> )	: 2,4g
Camphor ( <i>Camphora</i> )	: 2,1g
Tinh dầu Bạc hà ( <i>Oleum menthae arvensis</i> )	: 1,32g
Menthol ( <i>Metholum</i> )	: 0,72g
Tinh dầu Quế ( <i>Oleum cinnamomi</i> )	: 0,3g
Nọc rắn hổ mang khô ( <i>Venom Naja Naja</i> )	: 0,06mg
Tá dược vừa đủ 12g (vaselin, paraphin, nipagin, nipasol)	
Thuốc đạt tiêu chuẩn cơ sở (phụ lục 2).	

Chế phẩm dưới dạng cao xoa ngoài, đóng lọ 12g/lọ. Nguyên liệu của cao xoa Bách xà theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV (ĐĐVN).

\* **Công dụng:** Thông kinh hoạt lạc, khu phong, trừ thấp, tiêu viêm, chỉ thống.

**\* Chỉ định:**

- Những bệnh lý về cơ xương khớp: VKDT, thoái hóa khớp, viêm khớp cấp, đau do cơ cơ, đau lưng, đau vai gáy, thoái hóa cột sống.
- Bệnh lý thần kinh: đau thần kinh tọa, đau thần kinh cánh tay.
- Đau do chấn thương: bong gân, vết thương bầm tím.

**\* Chống chỉ định:** Các bệnh lý nhiễm khuẩn ngoài da, lở loét, dị ứng da; không bôi thuốc vào niêm mạc mắt, vết thương hở, trẻ em dưới 6 tuổi, phụ nữ có thai.

**1.4.1.3. Phân tích các thành phần trong chế phẩm cao xoa Bách xà.**

**\* Methyl salicylat [100].**

- **Công thức hóa học:**  $C_8H_8O_3$  là methyl 2- hydroxybenzoat.
- **Công dụng:** Có tác dụng chống viêm, giảm đau, thường được phối hợp với các loại tinh dầu khác, dùng làm thuốc bôi ngoài.

**\* Camphor [100].**

- **Công thức hóa học:**  $C_{10}H_{16}O$ .

Camphor là (IRS, 4SR) - 1,7,7- trimethylbicyclor [2.2.1] heptan - 2 - on, được chiết từ tinh dầu của cây long não - cinamomum camphora (linn) Nees et Eberm, họ Lauraceae (camphor thiên nhiên) hoặc được điều chế bằng tổng hợp hóa học.

- **Công dụng:** Thuốc kích thích da, giãn mạch, giảm đau, chống ngứa.

**\* Tinh dầu Bạc hà (*Oleum menthae*)[101].**

- Được lấy từ các bộ phận trên mặt đất của cây Bạc hà (*mentha arvensis* L) họ hoa môi (*lamiaceae*).

- **Thành phần hóa học:** Chủ yếu là các chất mentol  $C_{10}H_{18}O$  với tỷ lệ từ 40 - 50%, mentol  $C_{10}H_{18}O$  với tỷ lệ từ 10 - 20%.



- **Tác dụng dược lý:** Tinh dầu bạc hà bốc hơi rất nhanh gây cảm giác mát và tê tại chỗ, dùng trong một số trường hợp đau dây thần kinh, xoa bóp nơi sưng đau như đau xương khớp.

- **Tính chất:** là chất lỏng, trong, không màu hoặc màu vàng nhạt, mùi thơm đặc biệt, vị cay mát.

- **Công dụng:** Phát tán phong nhiệt, làm ra mồ hôi, lương huyết.

Có tác dụng hạ sốt, giảm se, các vết thâm mụn, giảm đau, xoa bóp nơi sưng đau như đau cơ, đau xương khớp.

**\* Tinh dầu quế (*Oleum Cinnamomi*) [101].**

- Được lấy từ vỏ thân hoặc vỏ cành quế (*cinnamomum cassia* Pres l) hoặc một số loài quế khác (*cinnamomum spp*) họ long não (*lauraceae*), bằng cách cất kéo hơi nước.

- **Tính chất:** Là chất lỏng trong, màu vàng đến nâu đỏ, mùi thơm, vị cay nóng rất đặc trưng, dễ tan trong ethanon 70% và acid acetic khan.

- **Thành phần hóa học:** Trong tinh dầu quế có tinh bột, chất nhầy, tanin, chất màu, đường, có khoảng 95% andehyt.

- **Tác dụng:** Phát hãn giải cơ, ôn kinh, thông dương. Tinh dầu quế được coi là vị thuốc có tác dụng kích thích làm tăng tuần hoàn máu lưu thông.

- **Công dụng:** chế cùng cao xoa để chữa các chứng đau về cơ bắp, chứng chuột rút, đau khớp xương, đau dây thần kinh, co cứng các cơ do lạnh.

**\* Nọc rắn hổ mang khô**

- **Thành phần của nọc rắn hổ mang khô:** rất phức tạp, gồm nhiều protein, enzym khác nhau, các enzym trong nọc rắn gồm proteinaza, hialuronidaza, I - aminooxidaza, colinesteaza, photpholipaza A, B, C, D và các photphataza. Các protein khác gồm các độc tố thần kinh, độc tố đối với tim, chất gây tiêu huyết, chất gây chảy máu, chất gây đông máu, các chất chống đông, các chất gây dị

ứng, kháng thể. Trong nọc rắn hổ mang còn chứa chất crotalotoxin C<sub>34</sub>H<sub>54</sub>O<sub>21</sub>, cobratoxin C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>10</sub>, alcaloit (monocrotalin) C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>C<sub>6</sub>N, ngoài ra trong nọc rắn còn có lượng rất cao chất kẽm [102],[103]. Từ thế kỷ XI, nọc rắn đã được sử dụng trong y học để làm thuốc chữa bệnh, nhưng đến thế kỷ XX các thử nghiệm khoa học mới khẳng định được nọc rắn hổ mang có khả năng chữa được nhiều bệnh. Khả năng gây mê và giảm đau của nọc rắn rất tốt vì có thể làm tê liệt đến một mức độ nhất định các dây thần kinh dẫn truyền cảm giác [103].

***- Tác dụng chữa bệnh của nọc rắn:***

Theo YHCT, rắn (không kể phủ tạng), có tính ấm, vị ngọt, tác động vào can kinh và tỳ kinh [104]. Nọc rắn hổ mang có tác dụng: khu phong, trừ thấp, tiêu viêm, chỉ thống [10]. Cho tới nay nọc rắn đã được sử dụng như một dược liệu quý hiếm. Thông dụng hơn cả, nọc rắn hổ mang được sử dụng để sản xuất một số loại thuốc xoa bóp ngoài da, có tác dụng điều trị đau dây thần kinh, viêm cơ, các bệnh lý về khớp [102].

Ở Việt Nam có khoảng 135 loài rắn, trong đó có 34 loài rắn độc, sống cả trên cạn và dưới nước. YHCT nước ta từ lâu dùng xương thịt, mật rắn làm thuốc nhưng không dùng nọc rắn làm thuốc. Để tận dụng nguồn nguyên liệu quý này, từ những năm 70 của thế kỷ 20, một số nhà khoa học đã bắt đầu nghiên cứu về nọc rắn nhằm hỗ trợ cho việc sử dụng hợp lý nguồn nguyên liệu vào sản xuất thuốc phục vụ cho nhu cầu chữa bệnh trong nước và xuất khẩu [105].

Nọc rắn là một nguyên liệu quý được nhiều nước khai thác sử dụng làm thuốc. Ở Pháp, người ta sử dụng một số enzym từ nọc rắn hổ đầu đồng *Agkistrodon halys* làm thuốc chữa ung thư vú. Hiện nay, người ta đang tập trung vào các Ribonuclease có hoạt tính cytotoxin nhằm tạo ra các chế phẩm dược cao cấp để sản xuất thuốc chữa ung thư [106]. Enzym từ nọc rắn hổ

mang làm thuốc chữa bệnh Parkinson và Alzheimer [107],[108]. Nghiên cứu về nọc độc của rắn lục *Bothrops jararaca*, các nhà khoa học đã phát hiện ra một loại Peptid có khả năng làm hạ huyết áp. Từ đó, họ đã sáng chế ra loại thuốc ức chế enzym chuyển đầu tiên: Thuốc captopril (Capoten) để điều trị bệnh tăng huyết áp [109]. Nọc của một số loài hổ lục hứa hẹn cho việc điều chế thuốc chống loãng xương và giảm khối u [110]. Nọc rắn dùng để sản xuất huyết thanh kháng nọc rắn, điều trị cho những BN bị rắn hổ mang cắn [111].

Có thể kể đến một số chế phẩm thuốc từ nọc rắn được dùng trong điều trị như Venostat (Rumani), Stipven (Anh), Lobetox (Liên Xô cũ) dùng để cầm máu; Cobratoxin, Viperalgine (Tiệp Khắc), Vipraxin và Vipratox (Cộng hòa dân chủ Đức cũ), Viprosal A, B (Liên Xô cũ) để làm thuốc giảm đau, chống viêm; Tocobra (Pháp) để làm giãn mao mạch, giảm đau trong trường hợp co thắt mao mạch. Bên cạnh đó, nọc rắn cũng được nghiên cứu dùng làm nguyên liệu để bào chế các thuốc dùng ngoài hỗ trợ giảm đau chống viêm trong bệnh viêm khớp, đau dây thần kinh, viêm cơ..., như chế phẩm thuốc mỡ Viproxan của Liên Xô cũ dùng bôi ngoài điều trị đau khớp, đau thần kinh, viêm cơ có tác dụng tốt [105].

**1.4.2. Tổng quan bài thuốc uống trong:** Quế chi thực dược tri mẫu thang [112]. Nguồn gốc: đây là bài thuốc cổ phương có nguồn gốc từ “Kim quỹ yếu lược” (Trương Trọng Cảnh).

***Thành phần bài thuốc:***

Quế chi 8g, chích cam thảo 8g, bạch truật 12g, phòng phong 12g, sinh khương: 4g, bạch thực 12g, ma hoàng 8g, tri mẫu 12g, phụ tử chế 8g.

***Tác dụng của bài thuốc:*** ôn kinh, tán hàn, thanh nhiệt trừ thấp.

***Chỉ định của bài thuốc:*** VKDT (chứng tý), thể hàn nhiệt thác tạp.

***Phân tích bài thuốc:***

Quế chi có tác dụng ôn thông huyết mạch.

Ma hoàng, phòng phong, phụ tử chế, bạch truật dùng để trừ phong, tán hàn, bài thấp.

Tri mẫu dùng để thanh nhiệt.

Trong bài có quế chi, phụ tử chế để ôn thông dương khí. Lại có bạch thược, tri mẫu có tác dụng hòa dinh. Như vậy thuốc hàn và thuốc nhiệt, âm dược và dương dược cũng sử dụng. Đồng thời có cam thảo để điều hòa các vị thuốc; sinh khương để giáng nghịch, chỉ nôn.

**1.4.3. Tổng quan về cao xoa đối chứng*****Thành phần cao xoa Đối chứng***

Methyl salicylat (*Methylis salicylas*) : 0,72g

Camphor (*Camphora*) : 0,36g

Tinh dầu chổi (*Baeckea frutescens L*): 0,36g

Tá dược vừa đủ (Vaselin, paraphin, nipagin, nipasol)

Chế phẩm dưới dạng cao xoa dùng ngoài, đóng lọ 12g/lọ. Nguyên liệu của cao xoa đối chứng theo tiêu chuẩn DĐVN IV, Do công ty Nam Dược sản xuất.

Thành phần cao xoa đối chứng đã được chứng minh trên thực nghiệm và nghiên cứu tiền lâm sàng trong nghiên cứu của Đặng Hồng Vân, năm 1981 [10]. Kết quả cho thấy, cao xoa đối chứng (còn gọi là phức chất) không có tác dụng chống viêm, giảm đau và không làm ảnh hưởng tới chức năng tạo máu, chức năng gan thận, cấu trúc da trên động vật thực nghiệm, không gây tác dụng không mong muốn trên lâm sàng. Tác giả đã chứng minh: phức chất (methyl salicylat, tinh dầu chổi, long não) là những thuốc kinh điển có tác dụng chống viêm, kích thích tuần hoàn tại chỗ. Tuy nhiên với nồng độ thấp như trong công thức thì chưa đủ xuất hiện tác dụng điều trị.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM

##### 2.1.1. Chất liệu nghiên cứu trên thực nghiệm

\* Cao xoa Bách xà có thành phần:

*Bảng 2.1. Thành phần của cao xoa Bách xà*

STT	Nguyên liệu	Tên khoa học	Hàm lượng	Tiêu chuẩn
1	Nọc rắn hổ mang khô	<i>Venom Naja Naja</i>	0,06mg	Đạt tiêu chuẩn cơ sở
2	Methyl salicylat	<i>Methylis salicylas</i>	2,4g	ĐĐVN IV
3	Camphor	<i>Camphora</i>	2,1g	ĐĐVN IV
4	Tinh dầu Bạc hà	<i>Oleum menthae arvensis</i>	1,32g	ĐĐVN IV
5	Menthol	<i>Metholum</i>	0,72g	ĐĐVN IV
6	Tinh dầu Quế	<i>Oleum cinnamomi</i>	0,3g	ĐĐVN IV
7	Vaselin	<i>Vaselinum album</i>	Vừa đủ 12g	Đạt tiêu chuẩn cơ sở
8	Paraphin	<i>Paraffinum</i>		
9	Nipagin	<i>Methylis parahydroxybenzoas</i>		
10	Nipasol	<i>Propylis parahydroxybenzoas</i>		

Chế phẩm dưới dạng cao xoa ngoài, đóng lọ 12g/lọ.

Do Công ty Nam Dược sản xuất.



*Ảnh 1.4. Cao xoa Bách xà*

- **Công dụng:** Thông kinh hoạt lạc, khu phong, trừ thấp, tiêu viêm, chỉ thống.

- **Chỉ định:** Những bệnh lý về cơ xương khớp: VKDT, thoái hóa khớp, viêm khớp cấp, đau do cơ cơ, đau lưng, đau vai gáy, thoái hóa cột sống, đau thần kinh tọa, đau thần kinh cánh tay, đau do chấn thương: bong gân, vết thương bầm tím.

- **Chống chỉ định:** Các bệnh lý nhiễm khuẩn ngoài da, lở loét, dị ứng da, không bôi thuốc vào niêm mạc mắt, vết thương hở, trẻ em dưới 6 tuổi, phụ nữ có thai.

- **Bào chế - sản xuất:** Tại Công ty Nam Dược, nguyên liệu của cao xoa Bách xà theo tiêu chuẩn DĐVN IV, quy trình sản xuất (phụ lục 1). Thuốc đạt tiêu chuẩn cơ sở sản xuất (phụ lục 2).

\* **Các hóa chất và thuốc dùng trên thực nghiệm:**

- Voltaren (diclofenac) dạng kem bôi 1% (Hãng sản xuất: Novartis).  
Eumovate (clobetason butyrate) dạng kem 5% (hãng sản xuất Glaxo smithkline).  
Carrageenin, natriclorid, dầu Croton, clobetason, dung môi aceton, Salonpas gel

(methyl salicylate và L- menthol) của hãng Hisamitsu, lidocain 2% dạng kem bôi của hãng Pymepharco.

- Kít định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu: ALT (alanin aminotransferase), AST (arpartat aminotransferase), bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, creatinin của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy Screen master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy).

- Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX - Diagnostics, định lượng trên máy Vet abc<sup>TM</sup> Animal Blood Counter.

**\* Phương tiện và máy móc dùng trong nghiên cứu:**

- Máy Hot plate model - DS37 của hãng Ugo - Basile (Italy).

- Máy đo phản ứng đau bằng phương pháp rê kim, sản xuất bởi Ugo-Basil - series 16881 (Italy).

- Máy đo phản ứng đau bằng phương pháp tail - flick, sản xuất bởi Ugo- Basile - series 16881 (Italy).

- Thước đo độ dày (Độ chính xác: 0,01mm): Insize 2132 - 20 của Insize, Áo.

- Máy đo viêm: Plethysmometer No7250 của hãng Ugo- Basile (Italy).

- Kính hiển vi quang học Olympus CH20 (Nhật), kính lúp.

- Thiết bị sinh thiết (biopsy punch) đường kính 7 mm.

- Cân điện tử (độ chính xác 0,001g) của Nhật.

- Máy xét nghiệm sinh hóa XC - 55 (Trung Quốc).

**2.1.2. Đối tượng nghiên cứu**

- Chuột nhắt trắng chủng Swiss, số lượng 370 con, cả hai giống khỏe mạnh, cân nặng từ 18 -22g, do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.

- Chuột cống trắng chủng Wistar trưởng thành, số lượng 40 con, cả hai giống đực và cái, cân nặng từ 180 - 210g, do Học viện Quân y cung cấp.

- Thỏ chủng Newzealand White, lông trắng, số lượng 33 con, trọng lượng từ 1,8 - 2,5kg, do Trung tâm chăn nuôi Dê và Thỏ Sơn Tây cung cấp.

### **2.1.3. Địa điểm nghiên cứu**

Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

### **2.1.4. Phương pháp nghiên cứu**

Thiết kế nghiên cứu thực nghiệm có đối chứng, quy trình thực nghiệm được tiến hành theo các bước sau:

#### ***2.1.4.1. Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn [113].***

##### **\* Nghiên cứu độc tính cấp**

Nghiên cứu độc tính cấp theo đường tiêm dưới da (đường gân nhất khi các chế phẩm dùng đường bôi ngoài da trên lâm sàng).

Xác định LD<sub>50</sub> của thuốc thử trên chuột nhắt trắng bằng đường tiêm dưới da gáy theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon, hướng dẫn của OECD và WHO [113],[114],[115].

Phương pháp pha cao xoa Bách xà để tiêm: cao xoa Bách xà được cho vào cốc thủy tinh loại 100 ml, sau đó cho ngâm cốc đựng thuốc vào trong nước ấm có nhiệt độ 50 độ C cho đến khi cao xoa Bách xà tan chảy hoàn toàn. Đợi nhiệt độ dung dịch còn khoảng 30-35 độ C, tiến hành tiêm dưới da gáy chuột.

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm. Các chuột nhắt trắng ở 9 lô được cạo lông da gáy với diện tích 1,5cm<sup>2</sup> (1 x 1,5). Từng lô chuột nhắt trắng, mỗi lô ít nhất 10 con, được tiêm dưới da gáy mẫu thuốc



nghiên cứu theo liều tăng dần. Tìm liều cao nhất không gây chết chuột (0%), liều thấp nhất gây chết chuột hoàn toàn (100%) và các liều trung gian. Chuột được tiêm dưới da thuốc thử ở sau gáy với liều tối đa có thể dung nạp được và tiêm với liều tăng dần. Liều tiêm được tính theo kg thể trọng chuột. Theo dõi tình trạng chung của chuột và số lượng chuột chết ở mỗi lô trong 72 giờ. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi tiêm thuốc của 2 mẫu nghiên cứu (ăn uống, hoạt động như đi lại, leo trèo, hoạt động bài tiết...). Trong quá trình theo dõi, nếu có chuột chết phải mổ xác để đánh giá tổn thương đại thể.

Từ đó vẽ được đồ thị biểu diễn mối tương quan tuyến tính giữa liều lượng và số chuột chết ở mỗi liều dùng để xác định  $LD_{50}$  của thuốc thử theo đường tiêm dưới da theo đồ thị  $y = ax$  (trong đó  $y$  là liều dùng,  $x$  là số chuột chết).

**\* Nghiên cứu độc tính bán trường diễn.**

**Chuẩn bị:** trước khi tiến hành nghiên cứu 24 giờ, thỏ được cạo sạch lông ở vùng lưng và hông ở 2 bên sườn, diện tích cạo lông ở lô chứng và lô trị 2 là 20% diện tích da thỏ ( $15\text{cm} \times 20\text{cm} = 300\text{cm}^2$ ), lô trị 1 là 10% diện tích da thỏ ( $12\text{cm} \times 12,5\text{cm} = 150\text{cm}^2$ ) chú ý khi cạo lông không được để da thỏ bị trầy xước, sau khi cạo lông, thỏ được để trong phòng thí nghiệm [113].

**Tiến hành:** Thỏ được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con, mỗi con nhốt riêng một chuồng.

- Lô chứng: bôi tá dược 1,5g/kg/lần, 2 lần/ngày.

- Lô trị 1: bôi cao xoa Bách xà liều 0,75g/kg/lần, 2 lần/ngày (liều tối thiểu theo quy định của OECD) [114].

- Lô trị 2: bôi cao xoa Bách xà liều 1,5g/kg/lần, 2 lần/ngày (gấp 2 lần lô trị 1).

Thỏ được bôi tá dược hoặc thuốc thử trong 4 tuần liền, mỗi ngày hai lần vào buổi sáng, chiều.

***Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:***

Tình trạng chung, thể trọng của thỏ. Đánh giá chức phận tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu... Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần. Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc bôi thuốc, sau 2 tuần bôi thuốc, sau 4 tuần bôi thuốc [113].

***Mô bệnh học:***

Sau 4 tuần bôi thuốc, thỏ được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc da và dưới da vùng bôi tá dược hoặc thuốc, vi thể gan, thận của 30% số thỏ ở mỗi lô. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Trung tâm phát hiện sớm Ung thư (do PGS.TS. Lê Đình Roanh đọc kết quả vi thể).

***2.1.4.2. Nghiên cứu kích ứng da.***

Mô hình nghiên cứu được thiết kế và tiến hành dựa trên hướng dẫn của OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development: Tổ chức Hợp tác và Phát triển Kinh tế) về việc đánh giá kích ứng da dành cho các sản phẩm dược phẩm và mỹ phẩm dùng ngoài da [114].

Quy trình nghiên cứu: Thỏ được nuôi trong lồng riêng, cho ăn bằng chế độ ăn riêng, giữ ở nhiệt độ phòng trong vòng 1 tuần trước khi tiến hành nghiên cứu. Trước ngày nghiên cứu 24 giờ, thỏ được cạo lông ở phần lưng và hông. Chia phần da cạo lông làm 2 phần, chọn mỗi phần có diện tích khoảng 6cm<sup>2</sup> (2,5cm x 2,5 cm) trên mỗi thỏ được sử dụng để bôi 0,5g chế phẩm nghiên cứu, phần da không bôi thuốc được sử dụng làm đối chứng: bôi tá

được 0,5g. Chỉ một nghiên cứu viên bôi thuốc đồng đều trên da thử cho cả phần bôi thuốc và phần bôi tá dược, thay găng sau mỗi lần bôi để hạn chế sai số. Đắp gạc (diện tích  $6\text{cm}^2$ ) lên cả hai phần bôi thuốc và phần dùng làm chứng. Lưng thử được băng (không băng chặt) lại bằng băng gạc. Sau 4 giờ, tháo bỏ tất cả băng gạc ra khỏi lưng thử và rửa sạch thuốc một cách nhẹ nhàng bằng nước sạch [116].

Đánh giá và tính điểm các chỉ số về ban đỏ (erythema), phù nề (oedema) tại thời điểm 1 giờ, 24, 48, 72 giờ sau khi loại bỏ thuốc. Nếu có tổn thương, theo dõi thử 14 ngày để đánh giá khả năng phục hồi. Khi tổn thương đã hồi phục thì ngừng theo dõi.

#### **2.1.4.3. Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp.**

Để đánh giá tác dụng chống viêm cấp có nhiều mô hình được áp dụng như: mô hình gây viêm bằng nhiệt, hóa học, vi khuẩn như mô hình gây viêm cấp bằng carrageenin được nhiều nhà khoa học trên thế giới áp dụng vì carrageenin gây được các phản ứng viêm gần giống như cơ chế bệnh sinh của viêm [117],[118].

\* **Gây phù chân chuột bằng carrageenin [119],[120].** Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con. Lô 1: (chứng sinh học): không tác động gì. Lô 2: bôi tá dược 0,2g/1 chân chuột. Lô 3: bôi Voltaren 0,2g/1 chân chuột. Lô 4: bôi Cao xoa Bách xà 0,2g/1 chân chuột. Chuột được bôi thuốc 5 lần trong 3 ngày liên tục. Ngày thứ 1, sau khi bôi thuốc thử trước 1 giờ, sau đó gây viêm bằng cách tiêm carrageenin 1% (pha trong nước muối sinh lý) 0,25 ml/chuột vào gan bàn chân sau, bên phải của chuột.

\* **Đo thể tích chân chuột** (đến khớp cổ chân) bằng dụng cụ chuyên biệt vào các thời điểm: trước khi gây viêm ( $V_0$ ); sau khi gây viêm 1 giờ ( $V_1$ ), 2 giờ ( $V_2$ ), 4 giờ ( $V_3$ ) và 6 giờ ( $V_4$ ), 24 giờ ( $V_5$ ), 30 giờ ( $V_6$ ) và 48 giờ ( $V_7$ ).

Kết quả đo thể tích được tính theo công thức của Fontaine.

+ Độ tăng thể tích chân của từng chuột được tính theo công thức:

$$\Delta V\% = \frac{V_t - V_0}{V_0} \times 100$$

Trong đó:  $\Delta V\%$  là độ tăng thể tích chân chuột

$V_0$  là thể tích chân chuột trước khi gây viêm

$V_t$  là thể tích chân chuột sau khi gây viêm

+ Tác dụng chống viêm của thuốc được đánh giá bằng khả năng ức chế phản ứng phù (I%).

$$I\% = \frac{\Delta \bar{V}_c\% - \Delta \bar{V}_t\%}{\Delta \bar{V}_0\%} \times 100$$

Trong đó:  $\Delta \bar{V}_c\%$ : trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô đối chứng

$\Delta \bar{V}_t\%$ : trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô bôi thuốc.

\* **Cách đo độ dày chân chuột:** một kỹ thuật viên giữ chuột cố định. Một người khác dùng thước đặt vào gan bàn chân chuột chỗ dày nhất, khi 2 mép của thước chạm chân chuột, màn hình điện tử sẽ hiện ra số đo tính theo đơn vị mm. Các thời điểm đo độ dày chân chuột giống như đo thể tích chân chuột. Cách tính % tăng độ dày tương tự như phân đo thể tích. Công thức:

$$\Delta D\% = \frac{D_t - D_0}{D_0} \times 100$$

Trong đó:  $\Delta D\%$  là độ tăng độ dày chân chuột

$D_0$  là độ dày chân chuột trước khi gây viêm

$D_t$  là độ dày chân chuột sau khi gây viêm

+ Tác dụng chống viêm của thuốc được đánh giá bằng khả năng ức chế phản ứng phù (I%).

$$I\% = \frac{\Delta\bar{D}_c\% - \Delta\bar{D}_t\%}{\Delta\bar{D}_0\%} \times 100$$

Trong đó:  $\Delta\bar{D}_c\%$  : trung bình độ tăng độ dày chân chuột ở lô đối chứng

$\Delta\bar{D}_t\%$  : trung bình độ tăng độ dày chân chuột ở lô bôi thuốc.

### \* Gây viêm tai bằng dầu croton.

60 chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 6 lô, mỗi lô 10 con, được gây mô hình và dùng thuốc như sau:

Lô 1 (Mô hình): Gây mô hình ở tai phải. Lô 2 (clobetason): Gây mô hình + Bôi clobetason liều 0,02g/lần 1 lần ở tai phải sau khi gây mô hình 1 giờ. Lô 3 (Bách xà 1 lần): gây mô hình + bôi thuốc Bách xà liều 0,02g/lần ở tai phải 1 lần tại thời điểm sau khi gây mô hình 1 giờ. Lô 4 (Tá dược 1 lần): gây mô hình + bôi thuốc tá dược liều 0,02g/lần ở tai phải 1 lần tại thời điểm sau khi gây mô hình 1 giờ. Lô 5 (Bách xà 3 lần): gây mô hình + bôi Bách xà liều 0,02g/lần ở tai phải tại thời điểm 2 ngày trước nghiên cứu, 1 lần/ngày và sau gây mô hình 1 giờ. Lô 6 (Tá dược 3 lần): n = 10: gây mô hình + bôi thuốc tá dược 0,02g/lần ở tai phải tại thời điểm 2 ngày trước nghiên cứu, 1 lần/ngày và sau gây mô hình 1 giờ [121],[122].

Ở tất cả các chuột, tai trái không gây mô hình và không bôi thuốc gì. Trước khi gây mô hình bằng dung dịch dầu croton (trong aceton), chuột được đo chiều dày tai ở tất cả các lô. Đo chiều dày tai tại vị trí sát đỉnh của tai cách xa chóp sụn vành tai. Chỉ một nghiên cứu viên tiến hành đo chiều dày tai để hạn chế sai số.

6 giờ sau khi gây mô hình, chuột được giết bằng cách làm chệch đột sống cổ, tai chuột được đo lại chiều dày, sau đó cắt ở phần trung tâm với đường kính 7mm bằng dụng cụ sinh thiết để đo cân nặng.

**Mức độ ức chế viêm ở mỗi lô được tính theo công thức (%):**

(KL tai phải - KL tai trái của nhóm mô hình) -

(KL tai phải - KL tai trái của nhóm bôi thuốc)

$$\frac{\text{---}}{\text{(KL tai phải - KL tai trái nhóm mô hình)}} \quad \times 100$$

(Công thức A) *Chú thích: KL - Khối lượng*

So sánh độ dày, khối lượng tai, mức độ ức chế viêm giữa các lô để đánh giá kết quả.

#### **2.1.4.4. Nghiên cứu tác dụng giảm đau**

**\* Nghiên cứu tác dụng giảm đau của Bách xà bằng phương pháp mâm nóng” (hot plate).**

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 6 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (Chứng sinh học): Không bôi gì vào 2 chân chuột.
- Lô 2 (Tá dược): Bôi tá dược vào toàn bộ 2 gan bàn chân chuột.
- Lô 3 (Chứng Salonpas): Bôi Salonpas Gel vào toàn bộ 2 gan bàn chân chuột.
- Lô 4 (Voltaren): Bôi Voltarel vào toàn bộ 2 gan bàn chân chuột.
- Lô 5 (Lidocain): Bôi lidocain vào toàn bộ 2 gan bàn chân chuột.
- Lô 6 (Cao Bách xà): Bôi cao Bách xà vào toàn bộ 2 gan bàn chân chuột.

Sau thời gian 30 phút kể từ lúc được bôi, chuột được đo phản ứng đau bằng phương pháp mâm nóng.

Phương pháp đo như sau: Đặt chuột lên mâm nóng (máy Hot plate), luôn duy trì ở nhiệt độ 56°C bằng hệ thống ổn nhiệt. Thời gian phản ứng với kích thích nhiệt được tính từ lúc đặt chuột lên mâm nóng đến khi chuột có phản xạ liếm chân sau. Loại bỏ những chuột phản ứng quá nhanh (trước 8 giây) hoặc

quá chậm (sau 30 giây). So sánh thời gian phản ứng với kích thích nhiệt trước và sau khi uống thuốc thử và so sánh giữa các lô chuột với nhau [123].

**\* Nghiên cứu tác dụng giảm đau của Bách xà bằng phương pháp tail - flick (vẫy đuôi):** Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con: - Lô 1 (Chứng sinh học): không bôi gì vào đuôi chuột.

- Lô 2 (Tá dược): bôi tá dược vào đuôi chuột.
- Lô 3 (Chứng Salonpas): bôi Salonpas Gel vào đuôi chuột.
- Lô 4 (Voltarel): bôi Voltarel vào đuôi chuột.
- Lô 5 (Cao Bách xà): bôi cao Bách xà vào đuôi chuột.

Đánh giá phản ứng đau của chuột tại thời điểm 30 phút sau khi bôi.

Phương pháp tail - flick để đo ngưỡng đau được thực hiện như sau: Cho chuột vào buồng đo, đợi khoảng 2 phút để chuột ổn định. Đưa đuôi chuột tiếp xúc với nguồn bức xạ nhiệt. Khoảng cách đo được xác định giống nhau cho mọi chuột là khoảng 2 - 3cm tính từ đầu mút đuôi chuột. Khi xuất hiện phản xạ vẫy đuôi, máy đo tự động xác định thời gian phản ứng của chuột với nguồn nhiệt.

**\* Nghiên cứu tác dụng giảm đau của Bách xà bằng phương pháp rê kim.** Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (Chứng sinh học): không bôi gì vào 2 chân chuột.
- Lô 2 (Tá dược): bôi tá dược vào toàn bộ 2 gan bàn chân chuột.
- Lô 3 (Chứng Salonpas): bôi salonpas Gel vào toàn bộ 2 gan bàn chân chuột.
- Lô 4 (Voltarel): bôi voltarel vào toàn bộ 2 gan bàn chân chuột.
- Lô 5 (Cao Bách xà): bôi cao Bách xà vào toàn bộ 2 gan bàn chân chuột.

Đánh giá phản ứng đau của chuột tại thời điểm 30 phút sau khi bôi.

***Phương pháp rê kim để đo ngưỡng đau được thực hiện như sau:***

Cho toàn bộ 10 chuột của một lô vào các buồng đo, đợi khoảng 5 phút trước khi để chuột ổn định. Rê kim (cảm ứng) sao cho đầu kim chạm vào giữa gan bàn chân chuột. Bấm nút để thực hiện việc đo, máy tự động đo thời gian phản ứng với đau của chân chuột [120].

***\* Nghiên cứu tác dụng giảm đau của Bách xà trên mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carrageenin.***

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 6 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (chứng sinh học): không gây phù viêm, không bôi gì.
- Lô 2 (mô hình): tiêm phù chân chuột, không bôi gì.
- Lô 3 (Tá dược): tiêm phù chân, bôi tá dược.
- Lô 4 (Chứng dương Voltaren): tiêm phù chân, bôi Voltaren.
- Lô 5 (Chứng dương Salonpas Gel): tiêm phù chân, bôi Salonpas.
- Lô 6 (Bách xà): tiêm phù chân, bôi Bách xà.

Chuột được tiêm phù viêm bằng cách tiêm 0,2mL dung dịch carrageenin 0,1%. Sau khi gây phù viêm 1 giờ 30 phút, chuột được bôi thuốc hoặc tá dược tương ứng với từng lô. 30 phút sau khi bôi thuốc, chuột được đo ngưỡng đau bằng phương pháp rê kim. Đánh giá phản ứng đau của chuột tại thời điểm 30 phút sau khi bôi [117],[118],[119].

## **2.2. NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG**

### **2.2.1. Chất liệu nghiên cứu**

**\* Thuốc nghiên cứu:** cao xoa Bách xà (thành phần, công dụng, chỉ định, chống chỉ định xem ở mục 1.4.1. Tổng quan về thuốc dùng ngoài). Dùng cho BN nhóm nghiên cứu.



\* **Thuốc so sánh:** cao xoa đối chứng, dùng cho BN nhóm chứng (xem ở mục 1.4.3 Tổng quan về cao xoa đối chứng).

**Bảng 2.2. Thành phần của cao xoa đối chứng**

STT	Nguyên liệu	Tên khoa học	Hàm lượng	Tiêu chuẩn
1	Methyl salicylat	<i>Methylis salicylas</i>	0,72g	ĐDVN IV
2	Camphor	<i>Camphora</i>	0,36g	ĐDVN IV
3	Tinh dầu Chổi	<i>Baeckea frutescens L</i>	0,36g	ĐDVN IV
4	Vaselin	<i>Vaselinum album</i>	Vừa đủ 12g	Đạt tiêu chuẩn cơ sở
5	Paraphin	<i>Paraffinum</i>		
6	Nipagin	<i>Methylis parahydroxybenzoas</i>		
7B	Nipasol	<i>Propylis parahydroxybenzoas</i>		

Do công ty Nam Dược sản xuất. Dùng cho BN nhóm chứng, đóng lọ 12g/lọ.

**Liều dùng - cách dùng:** Liều lượng và cách xoa cao xoa Bách xà và cao xoa đối chứng: xoa một lượng cao dày khoảng 0,1mm, phủ kín toàn bộ vị trí khớp sưng đau, chỉ bôi những khớp đang trong giai đoạn tiến triển, vị trí khớp đau, sưng được đánh giá trên 28 khớp: khớp móm cùng vai, khớp khuỷu tay, cổ tay, bàn ngón tay, khớp ngón gàn bàn tay, khớp gối. Sau đó dùng tay day và xoa bóp nhẹ nhàng (1 - 2 phút) cho cao xoa thấm hết vào da là được. Không xoa quá 2g thuốc trong một ngày cho 1 BN. Cách dùng như sau: BN được xoa cao xoa Bách xà hay cao xoa đối chứng, ngày 2 lần, sáng và chiều, xoa liên tục trong 5 ngày, nghỉ 2 ngày và lại tiếp tục liệu trình như trên đến

hết thời gian BN nằm điều trị nội trú tại bệnh viện là 30 ngày. Như vậy, tổng thời gian dùng cao xoa Bách xà hoặc cao xoa đôi chúng là 20 ngày.

\* **Thuốc uống trong:** bài thuốc Quế chi thược dược tri mẫu thang [112] như đã trình bày ở phần 1.4.2.

**Thành phần bài thuốc:** Quế chi 8g, chích cam thảo 8g, bạch truật 12g, phòng phong 12g, sinh khương 4g, bạch thược 12g, ma hoàng 8g, tri mẫu 12g, phụ tử chế 8g.

**Tác dụng của bài thuốc:** ôn kinh, tán hàn, thanh nhiệt, trừ thấp.

**Chỉ định của bài thuốc:** VKDT (chứng tý) thể hàn nhiệt thác tạp.

**Dạng bào chế và cách dùng:** các vị thuốc trong bài thuốc Quế chi thược dược tri mẫu thang được cung cấp tại Khoa Dược Bệnh viện Đa khoa Đống Đa, thuốc đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV [100]. Sau khi bào chế, các vị thuốc được đưa vào dây chuyền sắc thuốc đóng túi tự động của Hàn Quốc, mỗi thang sắc được 200ml nước thuốc, chia đều, đóng thành 2 túi, mỗi túi 100ml, ngày uống 2 lần (sáng - chiều) mỗi lần 1 túi.

### 2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu lâm sàng: bệnh nhân nghiên cứu được điều trị nội trú tại Khoa Y học dân tộc - Bệnh viện Đa khoa Đống Đa.

- Thời gian nghiên cứu: tiến hành nghiên cứu từ năm 2015 - 2016.

### 2.2.3. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 72 bệnh nhân VKDT giai đoạn I - II, mức độ hoạt động bệnh nhẹ và trung bình, thể hàn nhiệt thác tạp theo YHCT.

#### 2.2.3.1. Số lượng BN nghiên cứu

Đây là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II nên cỡ mẫu tính theo công thức nghiên cứu lâm sàng của tổ chức Y tế thế giới.

Dựa vào kết quả nghiên cứu bước đầu năm 2014 và kết quả nghiên cứu của Phạm Thanh Tùng, năm 2015 cho biết tỷ lệ BN cải thiện ở nhóm nghiên cứu là 86% và ở nhóm chứng là 63% [76],[77].

\* **Cỡ mẫu** được tính theo công thức sau:

$$n1 = n2 = \{ [Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{\alpha} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}] \}^2 / (P_1 - P_2)^2$$

n1: Cỡ mẫu nhóm nghiên cứu (NNC)

n2: Cỡ mẫu nhóm chứng (NĐC-1)

$Z_{1-\alpha/2}$ : Hệ số tin cậy 95% (=1,96)

$Z_{\alpha}$ : Lực mẫu (=1,645)

$P_1$ : tỷ lệ BN nhóm nghiên cứu đạt tốt, ước lượng là 86%

$P_2$ : Tỷ lệ BN nhóm chứng đạt tốt, ước lượng là 63%

$$P = P_1 + P_2 / 2$$

Kết quả tính toán cỡ mẫu nhóm  $n1 = n2 = 34$  BN, mỗi nhóm ít nhất là 34 BN. Trong nghiên cứu này chúng tôi lấy cỡ mẫu là 36 BN cho mỗi nhóm.

### 2.2.3.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

\* **Tiêu chuẩn lựa chọn BN theo YHHĐ**

+ **Chọn bệnh nhân VKDT theo tiêu chuẩn của Hội thấp khớp học Mỹ ACR 1987** [3],[5],[25], hiện nay vẫn được sử dụng rộng rãi trên toàn thế giới; trong đó nếu BN có ít nhất 4/7 tiêu chuẩn và các triệu chứng lâm sàng diễn biến kéo dài trên 6 tuần thì được chẩn đoán xác định VKDT.

1. Cứng khớp buổi sáng trên 1 giờ.
2. Viêm ít nhất 3 trong 14 khớp sau: ngón gàn, bàn ngón tay, cổ tay, khuỷu, gối, cổ chân, bàn ngón chân (2 bên).
3. Sung đau tối thiểu một trong 3 vị trí: khớp ngón gàn, bàn ngón tay, cổ tay.
4. Có tính chất đối xứng.
5. Hạt dưới da.
6. Yếu tố dạng thấp huyết thanh RF dương tính.
7. X quang điển hình (hình bào mòn, mất chất khoáng đầu xương).

**+ Chọn bệnh nhân VKDT giai đoạn I - II vào nghiên cứu**

(Chẩn đoán giai đoạn bệnh theo tiêu chuẩn của Steinbrocker: dựa vào chức năng vận động và hình ảnh trên phim X - quang).

- Giai đoạn I: tổn thương mới khu trú ở màng hoạt dịch, sưng đau chỉ ở phần mềm, hình ảnh trên phim X - quang xương khớp chưa có thay đổi, bệnh nhân còn vận động gần như bình thường.

- Giai đoạn II: tổn thương đã ảnh hưởng một phần đến đầu xương, sụn khớp. Trên phim X - quang có hình bào mòn, hẹp khe khớp. Khả năng vận động bị hạn chế ít, tay còn nắm được, chân đi lại được.

**+ Chọn bệnh nhân VKDT ở giai đoạn bệnh hoạt động:** Có ít nhất ba khớp sưng và ít nhất một trong ba tiêu chí sau: Chỉ số Ritchie từ 9 điểm trở lên, thời gian cứng khớp buổi sáng kéo dài từ 45 phút trở lên, tốc độ máu lắng giờ đầu từ 28mm trở lên.

**+ Chọn bệnh nhân VKDT thể hoạt động nhẹ và trung bình** theo công thức DAS 28: bệnh hoạt động mức độ nhẹ ( $2,6 \leq \text{DAS } 28 < 3,2$ ); bệnh hoạt động mức độ trung bình ( $3,2 \leq \text{DAS } 28 \leq 5,1$ ).

+ Chọn BN từ 18 tuổi trở lên, không phân biệt giới, nghề nghiệp, tình nguyện tham gia nghiên cứu.

**\* Tiêu chuẩn lựa chọn BN theo YHCT**

Chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn của YHHĐ như trên và phù hợp với chẩn đoán chứng Tý của YHCT. BN được thăm khám theo tứ chẩn: vọng, vấn, vấn, thiết và chọn những BN thuộc thể hàn nhiệt thác tạp để nghiên cứu [61],[62],[63]. Với triệu chứng lâm sàng: Các khớp và cơ nhục sưng, đau. Người cảm giác nóng nhưng tại chỗ khớp đau không nóng. Bệnh nhân cảm

thấy sốt, nhưng đo nhiệt độ không cao. Các khớp co duỗi khó khăn, chườm ấm có cảm giác dễ chịu. Các khớp có thể cứng, biến dạng. Thân nhiệt về đêm có thể tăng, miệng khát, nhưng không thích uống nước. Lưỡi đỏ, rêu lưỡi trắng hay lưỡi nhợt, rêu lưỡi vàng. Mạch huyền sắc hoặc huyền khẩn.

### **2.2.3.3. Tiêu chuẩn loại trừ**

- BN mắc các bệnh nhiễm khuẩn ngoài da, vết thương trên da, lở loét da, viêm da dị ứng hoặc da dễ bị kích ứng, BN bị rối loạn cảm giác. BN < 18 tuổi. BN có kèm các bệnh mạn tính về tim mạch, suy gan, thận, bệnh truyền nhiễm, bệnh của cơ quan tạo máu, ung thư, phụ nữ có thai.

- BN không tuân thủ quy trình và phác đồ điều trị, BN đang dùng thuốc chống viêm, giảm đau của YHHĐ và đang dùng các thuốc điều trị cơ bản, bỏ thuốc  $\geq 3$  ngày liên tiếp. BN không làm đầy đủ các xét nghiệm.

### **2.2.4. Phương pháp nghiên cứu trên lâm sàng**

#### **2.2.4.1. Thiết kế nghiên cứu**

Theo phương pháp tiền cứu, can thiệp lâm sàng, có đối chứng, mù kép.

#### **2.2.4.2. Quy trình nghiên cứu**

\* **Cách tiến hành:** Các bệnh nhân VKDT sau khi được khám, đủ tiêu chuẩn sẽ được lựa chọn vào nghiên cứu. Một nghiên cứu viên độc lập sẽ tiến hành phân nhóm BN vào 2 nhóm đảm bảo tính tương đồng về tuổi, giới, giai đoạn bệnh, mức độ hoạt động bệnh trước khi tiến hành nghiên cứu và tiến hành dán nhãn, mã hóa cho mỗi BN trên bệnh án nghiên cứu. Tất cả BN và nghiên cứu viên trực tiếp điều trị cho BN đều không biết được đâu là nhóm nghiên cứu và đâu là nhóm chứng. Dạng trình bày của thuốc nghiên cứu và thuốc đối chứng là như nhau về cảm quan, mùi...

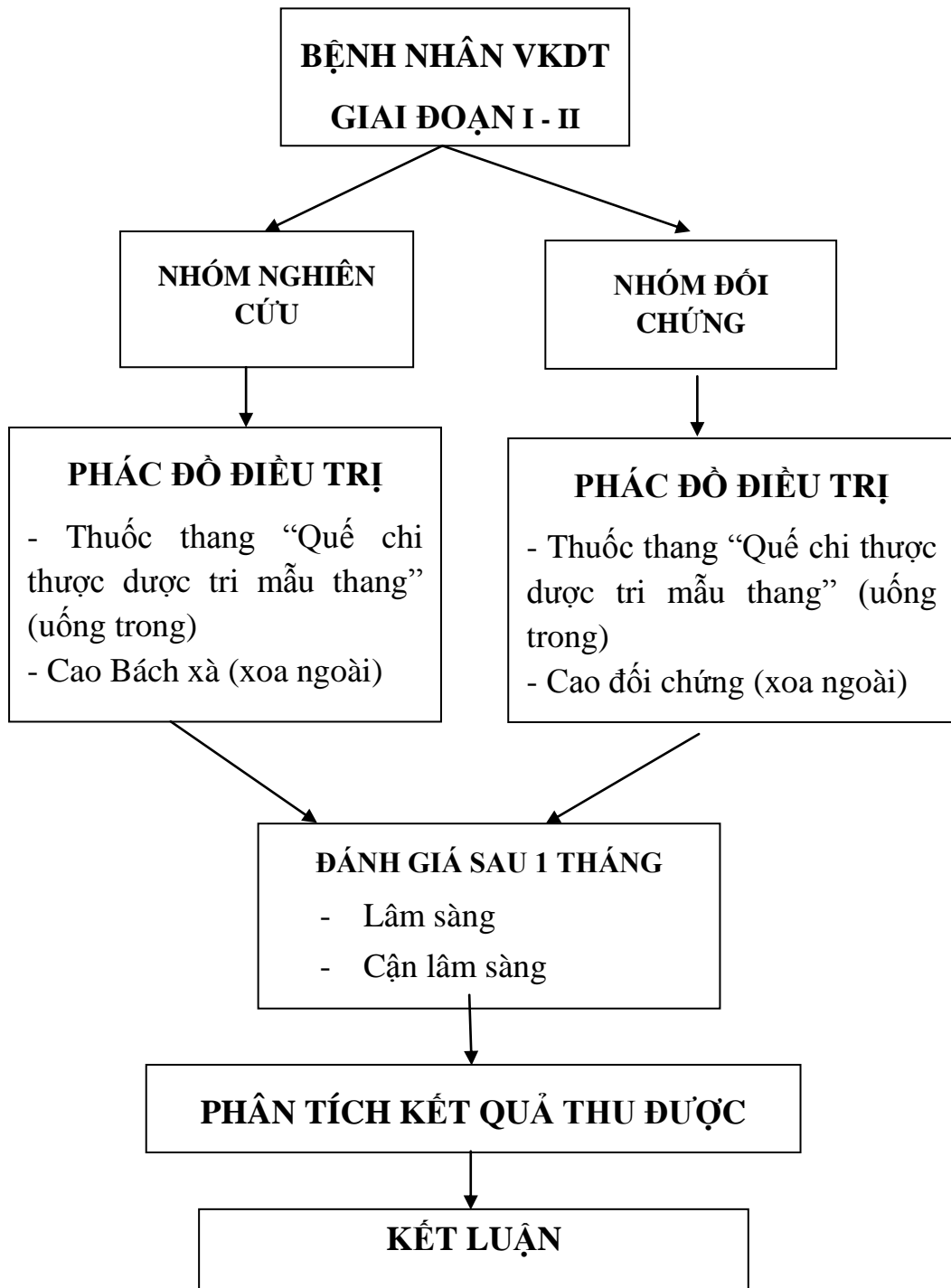
- Nhóm 1: Nhóm nghiên cứu gồm 36 BN uống bài thuốc Quế chi thực được tri mẫu thang, uống trong 30 ngày và dùng cao xoa Bách xà xoa ngoài, ngày xoa 2 lần (8 giờ, 17 giờ) xoa 20 ngày với liệu trình 5 ngày, nghỉ 2 ngày và lại tiếp tục dùng theo liệu trình trên cho đến hết 30 ngày điều trị nội trú tại bệnh viện.

- Nhóm 2: Nhóm đối chứng gồm 36 BN uống bài thuốc Quế chi thực được tri mẫu thang, uống trong 30 ngày và dùng cao xoa đối chứng xoa ngoài, ngày xoa 2 lần (8 giờ, 17 giờ) và xoa 20 ngày với liệu trình 5 ngày, nghỉ 2 ngày và lại tiếp tục dùng theo liệu trình trên cho đến hết 30 ngày điều trị nội trú tại bệnh viện.

\* **Nội dung nghiên cứu:** lập bệnh án theo một mẫu thống nhất, BN được thăm khám tỉ mỉ: đo mạch, nhiệt độ, huyết áp, chiều cao, cân nặng trước và sau khi nghiên cứu, khám lâm sàng và làm các xét nghiệm theo yêu cầu của nghiên cứu cho mỗi BN. Các xét nghiệm được làm 2 lần trước và sau điều trị, riêng chụp X- quang và xét nghiệm tìm yếu tố dạng thấp chỉ làm 1 lần trước điều trị.

Theo dõi, đánh giá, ghi vào bệnh án nghiên cứu tất cả các chỉ tiêu nghiên cứu ở các thời điểm: trước, trong và sau điều trị. Theo dõi hàng ngày các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng, liên tục trong suốt thời gian nghiên cứu. Kết thúc quá trình nghiên cứu, khi đó mới tiến hành mở nhãn và nhập số liệu, xử lý số liệu và báo cáo kết quả.

Quy trình nghiên cứu trên lâm sàng được thể hiện bằng sơ đồ sau:



*Sơ đồ 2.1. Sơ đồ quy trình nghiên cứu*

### 2.2.4.3. Các chỉ tiêu theo dõi

#### \* Các chỉ tiêu theo dõi trên lâm sàng

**Các chỉ tiêu sau được đánh giá trước ( $D_0$ ), sau 30 ngày ( $D_{30}$ ) điều trị**

- *Mức độ đau và mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm VAS:*

Mức độ đau theo chủ quan của người bệnh được theo dõi theo thang điểm VAS<sub>1</sub>, mức độ hoạt động bệnh theo chủ quan của người bệnh và thầy thuốc được theo dõi theo thang điểm VAS<sub>2</sub> và VAS<sub>3</sub> (phụ lục 3).

Trên một đoạn thẳng dài 10cm có đánh số từ 0 tới 10. Tại điểm 0 ứng với mức không đau, tại điểm 10 ứng với mức đau nhất. Chia mức độ đau theo cách đánh giá bằng thang điểm VAS thành 3 mức độ, từ 1 - 4 đau nhẹ; từ 5 - 6 đau vừa; từ 7 - 10 đau nặng.

- *Thời gian cứng khớp buổi sáng:* Là thời gian tính từ khi BN mới thức dậy buổi sáng chưa nắm được chặt tay cho đến lúc BN có thể nắm được chặt tay (tính bằng phút).

- *Xác định tổng số khớp sưng, khớp đau, chỉ số 28 khớp sưng, 28 khớp đau (phụ lục 4)*

- *Chỉ số Ritchie:* Thầy thuốc dùng que đầu tù ấn lên trên diện khớp của BN với lực vừa phải. Cách đánh giá: không có cảm giác đau khi đè ép (0 điểm); có cảm giác đau ít (1 điểm); đau phải nhắm mắt (2 điểm); đau phải co rút chi lại, gạt tay người khám (3 điểm). Tổng cộng có 26 vị trí (phụ lục 4).

- *Chức năng vận động:* Được đánh giá bằng bộ câu hỏi đánh giá sức khỏe, gồm 8 bộ (Health Assessment Questionnaire - HAQ) (phụ lục 5)

- *Mức độ hoạt động của bệnh theo DAS 28*

+ DAS < 2,6: bệnh không hoạt động



+  $2,6 \leq DAS \leq 3,2$ : bệnh hoạt động nhẹ

+  $3,2 \leq DAS \leq 5,1$ : bệnh hoạt động trung bình

+  $DAS > 5,1$ : bệnh hoạt động mạnh

\* **Các chỉ tiêu theo dõi trên cận lâm sàng:** Được tiến hành ở thời điểm  $D_0$ ,  $D_{30}$  của đợt điều trị: công thức máu, glucose máu, ure, creatinin, ALT, AST, cholesterol, triglycerit, TĐML, CRP.

\* **Nơi xét nghiệm:** Các xét nghiệm trên được làm tại Bệnh viện Đa khoa Đồng Đa.

## 2.2.5. Phương pháp đánh giá kết quả nghiên cứu

### 2.2.5.1. Đánh giá hiệu quả điều trị

\* **Đánh giá mức cải thiện hoạt động bệnh theo tiêu chuẩn của Hội Thấp khớp học Mỹ:** Trong đó cải thiện của 5 trong 7 tiêu chuẩn sau đây được coi là có cải thiện bệnh (2 tiêu chuẩn đầu tiên là bắt buộc) [3],[5],[25]:

- 1) Số khớp sưng.
- 2) Số khớp đau.
- 3) Tốc độ máu lắng (TĐML)
- 4) Đánh giá đau của bệnh nhân (VAS<sub>1</sub>).
- 5) Đánh giá toàn diện của bệnh nhân về hoạt động bệnh (VAS<sub>2</sub>)
- 6) Đánh giá toàn diện của thầy thuốc về hoạt động bệnh (VAS<sub>3</sub>).
- 7) Đánh giá chức năng vận động của bệnh nhân bằng chỉ số HAQ

Mức cải thiện 20% bệnh theo tiêu chuẩn ACR (gọi tắt là cải thiện ACR20) là mốc để đánh giá có đáp ứng với điều trị hay không. Ngoài ra còn đánh giá mức cải thiện 50% (ACR50), cải thiện 70% (ACR70). Điều kiện cần thiết của tiêu chuẩn ACR là: các giá trị của 7 tiêu chuẩn trên trước điều trị  $> 0$ .

**\* Đánh giá mức cải thiện hoạt động bệnh theo tiêu chuẩn Châu Âu (EULAR-2000):** Cách đánh giá dựa vào hiệu số DAS 28 trước và sau điều trị:

Hiệu số  $< 0,6$ : bệnh không cải thiện,  $1,2 > \text{hiệu số} \geq 0,6$ : bệnh cải thiện trung bình, hiệu số  $\geq 1,2$ : bệnh cải thiện tốt.

**So sánh kết quả:** So sánh mức độ hoạt động bệnh và mức độ cải thiện bệnh của mỗi nhóm trước và sau điều trị và so sánh kết quả điều trị giữa hai nhóm với nhau.

Các cách đánh giá trên cho thấy: đánh giá theo tiêu chuẩn ACR sẽ cho biết số BN đáp ứng và số BN không đáp ứng với điều trị, đánh giá theo tiêu chuẩn EULAR cho biết một cách rõ ràng hơn số BN đáp ứng tốt, trung bình và số BN không đáp ứng.

#### **2.2.5.2. Theo dõi tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và xét nghiệm**

Theo dõi tác dụng không mong muốn trên lâm sàng: Sẩn ngứa, dị ứng, bông rớt, loét, buồn nôn, đau bụng, đi ngoài, phù ngoại biên, mệt mỏi, đau đầu, chóng mặt và các biểu hiện khác như mạch, huyết áp...

Theo dõi tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng: số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố và các xét nghiệm về chức năng gan, thận như ure, creatinin, AST, ALT, glucose, cholesterol, triglycerid, TDML, CRP.

#### **2.2.6. Xử lý số liệu**

Các số liệu thu thập được xử lý theo thuật toán thống kê Y sinh học, sử dụng phần mềm SPSS 18.0.

So sánh giữa các tỷ lệ bằng kiểm định  $\chi^2$ . So sánh các giá trị trung bình bằng thuật toán Student - T test, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### **2.2.7. Đạo đức nghiên cứu**

- Đề tài được thông qua Hội đồng Đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội, được sự đồng ý của Phòng Quản lý Sau Đại học - Trường Đại học Y Hà Nội, Bệnh viện Đa khoa Đống Đa.

- Cao xoa Bách Xà và cao xoa đôi chứng được bào chế tại Công ty Nam Dược, thuốc đạt tiêu chuẩn cơ sở. Được nghiên cứu đầy đủ về tiền lâm sàng trước khi tiến hành nghiên cứu trên bệnh nhân theo đúng quy trình thử nghiệm lâm sàng do Bộ Y tế quy định.

- Các thông tin của đối tượng nghiên cứu được đảm bảo bí mật.

- Các BN trong nghiên cứu đều được giải thích rõ về mục đích nghiên cứu, biết được trách nhiệm và quyền lợi cụ thể của mình, tự nguyện tham gia và hợp tác chấp hành đầy đủ các quy định trong quá trình nghiên cứu. BN có quyền rút ra khỏi nghiên cứu bất kỳ thời điểm nào. Nghiên cứu nhằm mục đích chăm sóc và bảo vệ sức khỏe cho cộng đồng. Ngoài ra không có mục đích nào khác. Nếu trong quá trình nghiên cứu BN không đỡ hoặc nặng hơn hoặc xuất hiện các tác dụng không mong muốn trầm trọng thì sẽ ngừng nghiên cứu và được điều trị bằng phương pháp phù hợp.

## Chương 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM

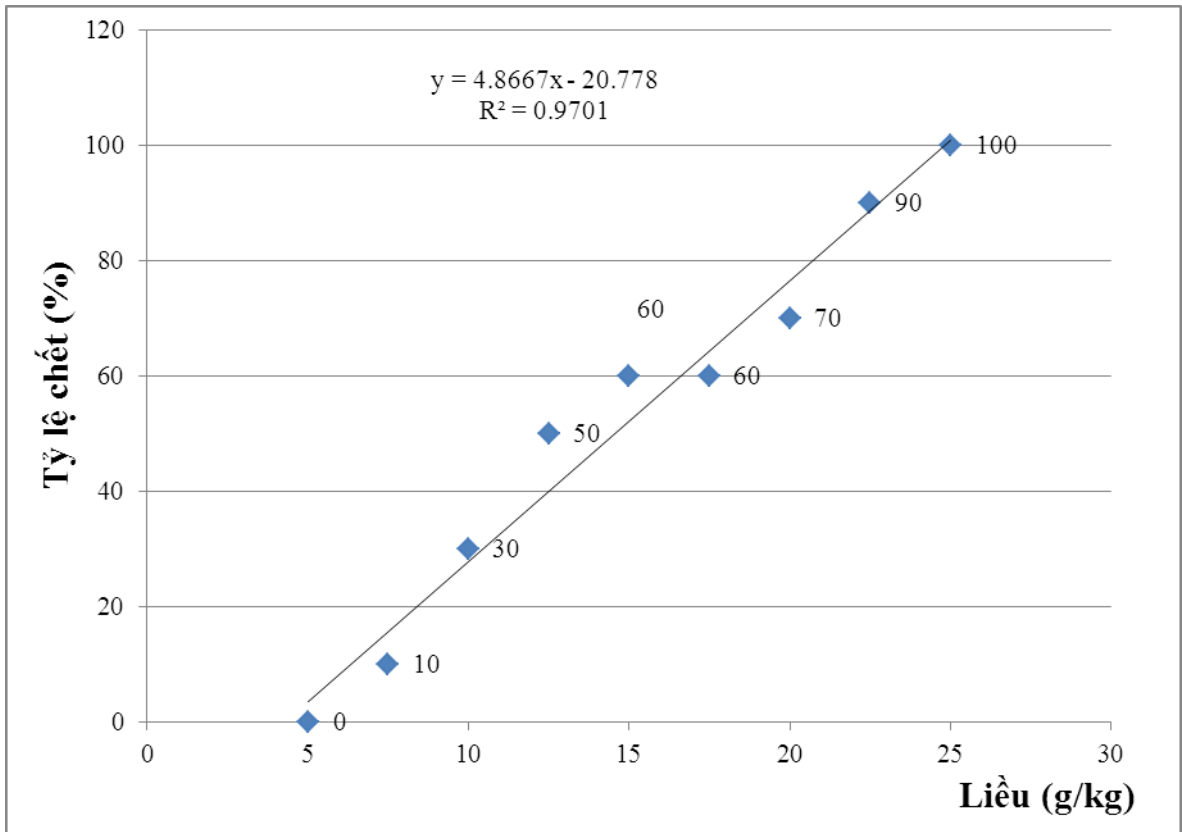
##### 3.1.1. Độc tính cấp và bán trường diễn của cao xoa Bách xà

###### 3.1.1.1. Độc tính cấp

*Bảng 3.1. Mối tương quan liều lượng và tỷ lệ chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi tiêm dưới da cao Bách xà*

Lô chuột	Số chuột/lô (con)	Thể tích tiêm (ml/kg)	Liều dược chất (g/kg)	Tỷ lệ chết (%)
Lô 1	10	5	5	0
Lô 2	10	7,5	7,5	10
Lô 3	10	10	10	30
Lô 4	10	12,5	12,5	50
Lô 5	10	15	15	60
Lô 6	10	17,5	17,5	60
Lô 7	10	20	20	70
Lô 8	10	22,5	22,5	90
Lô 9	10	25	25	100

*Số liệu tại bảng 3.1. cho thấy:* Cao xoa Bách xà không có độc tính cấp ở liều 5g/kg đường tiêm dưới da trên chuột nhắt trắng. Các chuột tiêm dưới da cao Bách xà liều từ 7,5ml/kg trở lên xuất hiện chuột chết. Trước khi chết, chuột có biểu hiện khó thở, tím tái, không đi lại được, trương lực cơ giảm. Sau 72 giờ không có chuột chết ở lô 1 đến lô 8 với liều tiêm dưới da cao xoa Bách xà từ 5ml/kg - 22,5ml/kg, các chuột sống sót khỏe trở lại bình thường.



***Biểu đồ 3.1: Liều chết LD50***

- Kết quả về tỷ lệ chuột chết của từng lô trong vòng 72 giờ sau tiêm cao Bách xà lần đầu được thể hiện rõ trong bảng 3.1. Từ đó vẽ đồ thị biểu diễn mối tương quan tuyến tính giữa liều lượng và số chuột chết ở mỗi liều (biểu đồ 3.1), từ đó xác định được liều chết 50%: LD50 = 14,543 (16,311 - 11,007) g/kg.

### ***3.1.1.2. Độc tính bán trường diễn***

#### **\* Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của thỏ:**

+ ***Tình trạng chung:*** Trong thời gian thí nghiệm, thỏ ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô thỏ trong suốt thời gian nghiên cứu.

+ **Sự thay đổi thể trọng thỏ:**

*Bảng 3.2. Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến thể trọng thỏ*

Thời gian	Lô chứng (n = 10)		Lô trị 1 (n = 10)		Lô trị 2 (n = 10)		p so với chứng
	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	
Trước bôi thuốc (1)	1,94 ± 0,25		2,04 ± 0,19		1,91 ± 0,17		> 0,05
Sau 2 tuần bôi thuốc (2)	2,27 ± 0,20	17,67 ± 6,92	2,34 ± 0,18	15,07 ± 7,71	2,17 ± 0,16	13,84 ± 5,02	> 0,05
p <sub>(1-2)</sub>	< 0,05		< 0,05		< 0,05		
Sau 4 tuần bôi thuốc (3)	2,50 ± 0,13	30,05 ± 12,86	2,59 ± 0,28	27,21 ± 11,60	2,48 ± 0,18	30,61 ± 13,20	> 0,05
p <sub>(1-3)</sub>	< 0,05		< 0,05		< 0,05		

**Số liệu bảng 3.3. cho thấy:** sau 2 tuần và 4 tuần bôi tá dược và thuốc thử, trọng lượng thỏ ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước khi nghiên cứu. Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng thỏ giữa lô chứng và các lô bôi thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

\* **Đánh giá chức năng tạo máu:**

*Bảng 3.3. Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến số lượng hồng cầu trong máu thỏ*

Thời gian	Số lượng hồng cầu (triệu/mm <sup>3</sup> )			p so với chứng
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước bôi thuốc (1)	5,59 ± 0,30	5,68 ± 0,68	5,51 ± 0,26	> 0,05
Sau 2 tuần bôi thuốc (2)	5,16 ± 0,62	5,56 ± 0,48	5,48 ± 0,27	> 0,05
p <sub>(1-2)</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần bôi thuốc (3)	5,93 ± 1,00	6,21 ± 0,48	5,85 ± 0,31	> 0,05
p <sub>(1-3)</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Theo số liệu bảng 3.3 cho thấy:** Sau 2 tuần và 4 tuần bôi cao xoa Bách xà, số lượng hồng cầu trong máu thỏ cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh ở các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.4. Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu thỏ**

Thời gian	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)			p so với chứng
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước bôi thuốc (1)	12,85 ± 0,62	12,91 ± 1,16	12,65 ± 0,55	> 0,05
Sau 2 tuần bôi thuốc (2)	12,45 ± 0,67	12,48 ± 1,30	12,41 ± 0,50	> 0,05
$p_{(1-2)}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần bôi thuốc (3)	12,16 ± 1,24	13,04 ± 0,76	12,81 ± 0,71	> 0,05
$p_{(1-3)}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Số liệu tại bảng 3.4. cho thấy:** Sau 2 tuần và 4 tuần bôi cao xoa Bách xà, hàm lượng huyết sắc tố trong máu thỏ cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh với các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

*Bảng 3.5. Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến hematocrit trong máu thỏ*

Thời gian	Hematocrit (%)			p so với chứng
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước bôi thuốc (1)	37,56 ± 1,49	38,39 ± 4,05	37,11 ± 1,94	> 0,05
Sau 2 tuần bôi thuốc (2)	36,47 ± 1,70	37,05 ± 2,91	36,03 ± 1,38	> 0,05
p <sub>(1-2)</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần bôi thuốc (3)	36,69 ± 4,80	41,12 ± 3,06	38,09 ± 1,43	> 0,05
p <sub>(1-3)</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Số liệu bảng 3.5. cho thấy:** Sau 2 tuần và 4 tuần bôi cao xoa Bách xà, tỷ lệ hematocrit trong máu thỏ cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh với các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử (p > 0,05).

*Bảng 3.6. Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu thỏ*

Thời gian	Thể tích trung bình hồng cầu (fl)			p so với chứng
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước bôi thuốc (1)	67,70 ± 1,34	67,10 ± 1,79	67,10 ± 1,73	> 0,05
Sau 2 tuần bôi thuốc (2)	67,30 ± 1,57	67,10 ± 2,28	66,10 ± 1,85	> 0,05
p <sub>(1-2)</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần bôi thuốc (3)	65,67 ± 2,74	66,20 ± 2,04	65,80 ± 2,39	> 0,05
p <sub>(1-3)</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Theo số liệu bảng 3.6. cho thấy:** Sau 2 tuần và 4 tuần bôi cao xoa Bách xà, thể tích trung bình hồng cầu trong máu thỏ cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh với các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử (p > 0,05).





**Theo số liệu của bảng 3.8. cho thấy:** Sau 2 tuần và 4 tuần bôi cao xoa Bách xà, công thức bạch cầu trong máu thỏ ở lô trị 1 và lô trị 2 đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi bôi thuốc ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.9. Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến số lượng tiểu cầu trong máu thỏ**

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/L)			p so với chứng
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước bôi thuốc (1)	318,70 ± 118,07	334,20 ± 122,80	386,40 ± 67,52	> 0,05
Sau 2 tuần bôi thuốc (2)	407,30 ± 70,74	438,70 ± 90,00	442,20 ± 81,92	> 0,05
p <sub>(1-2)</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần bôi thuốc (3)	377,11 ± 116,27	329,30 ± 70,32	344,10 ± 58,70	> 0,05
p <sub>(1-3)</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Số liệu bảng 3.9. cho thấy:** số lượng tiểu cầu trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

**\* Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan**

*Bảng 3.10. Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến hoạt độ AST trong máu thỏ.*

Thời gian	Hoạt độ AST trong máu thỏ (U/L)			p so với chứng
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước bôi thuốc (1)	39,7 ± 5,40	38,10 ± 10,64	35,80 ± 5,63	> 0,05
Sau 2 tuần bôi thuốc (2)	38,30 ± 11,45	38,40 ± 10,86	32,20 ± 2,53	> 0,05
p <sub>(1-3)</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần bôi thuốc (3)	34,44 ± 4,95	33,60 ± 6,02	34,30 ± 5,89	> 0,05
p <sub>(1-3)</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

*Theo số liệu bảng 3.10. cho thấy:* sau 2 tuần và 4 tuần bôi cao xoa Bách xà, hoạt độ AST trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử (p > 0,05).

*Bảng 3.11. Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến hoạt độ ALT trong máu thỏ*

Thời gian	Hoạt độ ALT trong máu thỏ (U/L)			p so với chứng
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước bôi thuốc (1)	59,00 ± 5,66	57,90 ± 6,84	54,90 ± 2,60	> 0,05
Sau 2 tuần bôi thuốc (2)	59,00 ± 6,06	60,20 ± 7,25	54,90 ± 2,56	> 0,05
p <sub>(1-2)</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần bôi thuốc (3)	57,11 ± 3,92	56,60 ± 5,32	56,10 ± 4,38	> 0,05
p <sub>(1-3)</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Theo số liệu bảng 3.11 cho thấy:** sau 2 tuần và 4 tuần bôi cao xoa Bách xà, hoạt độ ALT trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.12. Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thỏ**

Thời gian	Bilirubin toàn phần (mmol/l)			p so với chứng
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước bôi thuốc (1)	12,23 ± 0,34	12,20 ± 0,23	12,25 ± 0,33	> 0,05
Sau 2 tuần bôi thuốc (2)	12,13 ± 0,42	12,16 ± 0,30	12,17 ± 0,35	> 0,05
$p_{(1-2)}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần bôi thuốc (3)	12,12 ± 0,32	12,28 ± 0,29	12,15 ± 0,28	> 0,05
$p_{(1-3)}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Số liệu bảng 3.12 cho thấy:** Sau 2 tuần và 4 tuần bôi cao xoa Bách xà, nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.13. Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến nồng độ albumin trong máu thỏ**

Thời gian	Albumin (g/dl)			p so với chứng
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước bôi thuốc (1)	4,66 ± 0,15	4,77 ± 0,20	4,68 ± 0,16	> 0,05
Sau 2 tuần bôi thuốc (2)	4,76 ± 0,19	4,66 ± 0,18	4,72 ± 0,18	> 0,05
$p_{(1-2)}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần bôi thuốc (3)	4,73 ± 0,12	4,73 ± 0,17	4,70 ± 0,14	> 0,05
$p_{(1-3)}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Số liệu tại bảng 3.13 cho thấy:** Sau 2 tuần và 4 tuần bôi cao xoa Bách xà, nồng độ albumin trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

*Bảng 3.14. Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến nồng độ cholesterol toàn phần trong máu thỏ*

Thời gian	Cholesterol toàn phần (mmol/l)			p so với chứng
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước bôi thuốc (1)	2,07 ± 0,30	1,98 ± 0,34	2,04 ± 0,16	> 0,05
Sau 2 tuần bôi thuốc (2)	2,04 ± 0,33	2,00 ± 0,24	1,91 ± 0,18	> 0,05
$p_{(1-2)}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần bôi thuốc (3)	2,07 ± 0,22	1,94 ± 0,12	1,93 ± 0,12	> 0,05
$p_{(1-3)}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

*Theo số liệu của bảng 3.14:* Sau 2 tuần và 4 tuần bôi cao xoa Bách xà, nồng độ cholesterol toàn phần trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

**\* Đánh giá chức năng thận**

*Bảng 3.15. Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến nồng độ creatinin trong máu thỏ*

Thời gian	Creatinin (mg/dl)			p so với chứng
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước bôi thuốc (1)	1,04 ± 0,05	1,06 ± 0,05	1,06 ± 0,05	> 0,05
Sau 2 tuần bôi thuốc (2)	1,05 ± 0,05	1,06 ± 0,05	1,05 ± 0,05	> 0,05
$p_{(1-2)}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần bôi thuốc (3)	1,06 ± 0,05	1,04 ± 0,05	1,05 ± 0,05	> 0,05
$p_{(1-3)}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

*Theo số liệu của bảng 3.2:* Sau 2 tuần và 4 tuần bôi cao xoa Bách xà, nồng độ creatinin trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

\* **Thay đổi về mô bệnh học:** Sau 4 tuần bôi thuốc

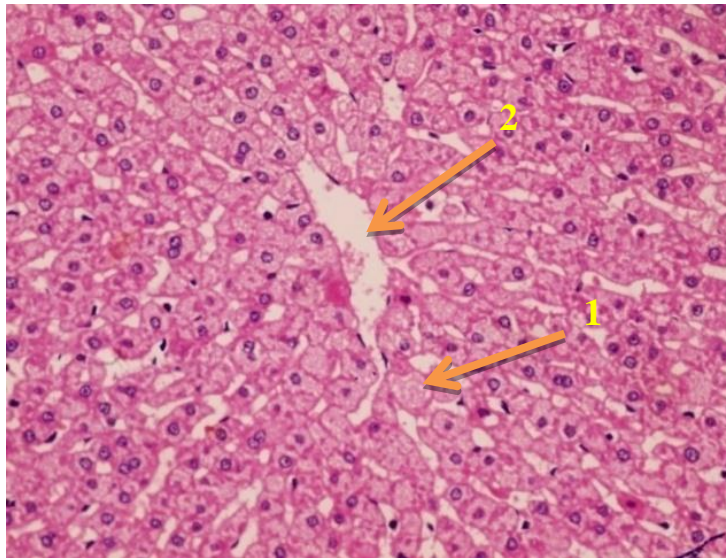
+ **Đại thể:** Trên tất cả các thử nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của thử.

+ **Vi thể:** Hình thái vi thể gan: sau 4 tuần bôi cao xoa Bách xà hình ảnh vi thể gan thử không có sự thay đổi bệnh lý nào so với trước điều trị.

+ Lô chứng (bôi tá dược liều 1,5g/kg/lần, 2 lần/ngày): Hình ảnh gan bình thường, có một số vị trí thoái hóa nhẹ.

+ Lô trị 1 (bôi cao xoa Bách xà liều 0,75g/kg/lần, 2 lần/ngày): Hình ảnh gan bình thường, một vài vị trí bị thoái hóa nhẹ.

+ Lô trị 2 (bôi cao xoa Bách xà liều 1,5g/kg/lần, 2 lần/ngày): Hình ảnh gan bình thường, có một số vị trí thoái hóa nhẹ.

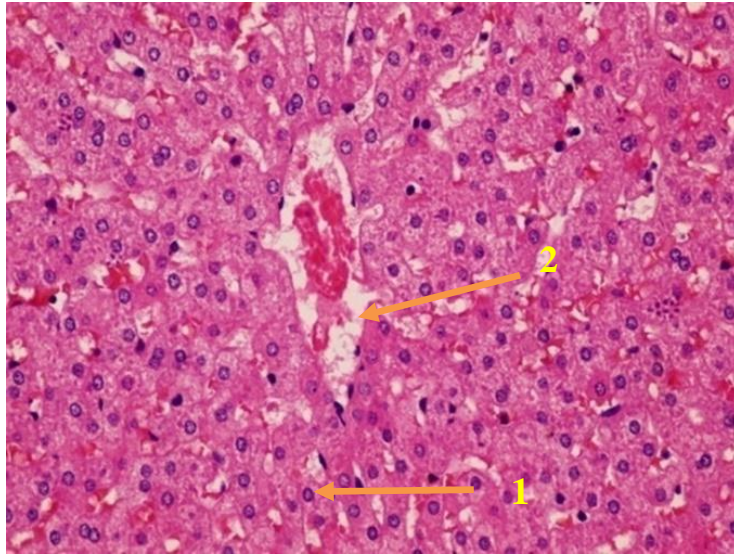


**Ảnh 3.1:** Hình thái vi thể gan thử lô chứng (thử số 4) sau 4 tuần (HE x 400).

1. Tế bào gan thoái hóa nhẹ tại lô chứng (thử số 4)

2. Tĩnh mạch trung tâm tiêu thụ.

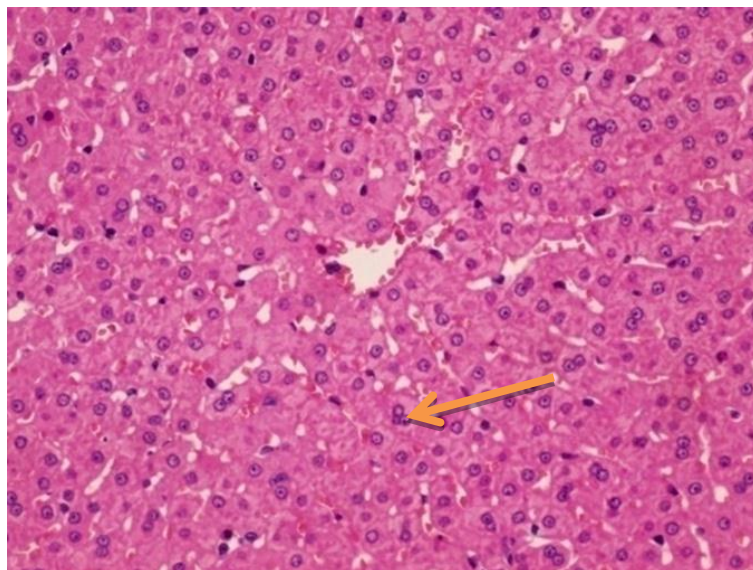
HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần



**Ảnh 3.2:** Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 1 (thỏ số 13) sau 4 tuần (HE x 400)

1. Tế bào gan bình thường 2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy

HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - eosin, độ phóng đại 400 lần



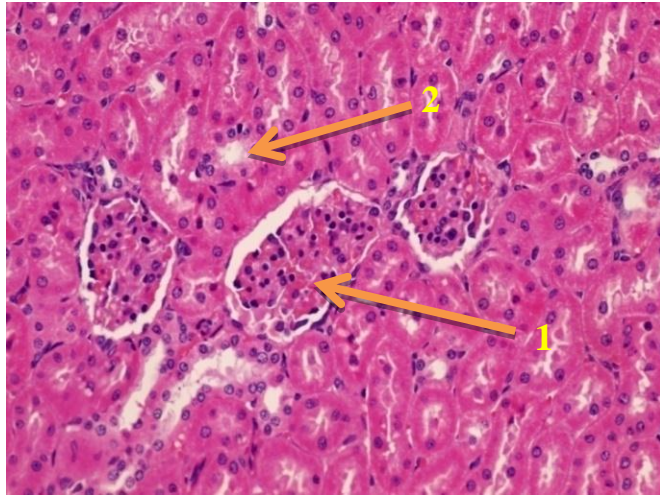
**Ảnh 3.3:** Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 2 (thỏ số 23) sau 4 tuần (HE x 400)

Tế bào gan bình thường

HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - eosin, độ phóng đại 400 lần

**- Hình thái vi thể thận: 100% các mẫu bệnh phẩm trong giới hạn bình thường**

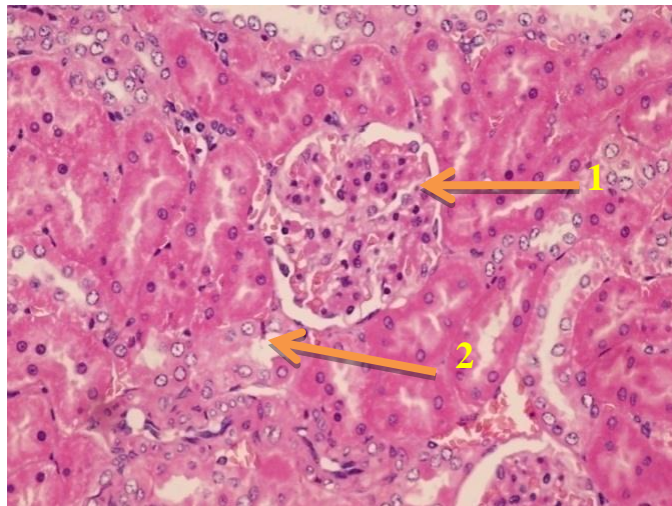
- + Lô chứng: hình ảnh thận bình thường
- + Lô trị 1: hình ảnh thận bình thường
- + Lô trị 2: hình ảnh thận bình thường



**Ảnh 3.4:** Hình thái vi thể thận thỏ lô chứng (thỏ số 4) (HE x 400):

1. Tiểu cầu hận bình thường 2. Ống thận bình thường

HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - eosin, độ phóng đại 400 lần

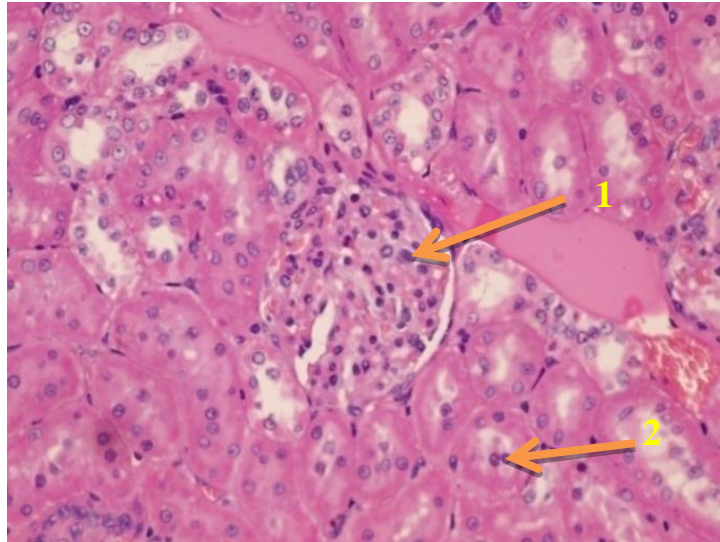


**Ảnh 3.5:** Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 1 (thỏ số 13) sau 4 tuần (HE x 400)

1. Tiểu cầu thận bình thường 2. Ống thận bình thường

HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - eosin, độ phóng đại 400 lần





**Ảnh 3.6:** Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 2 (thỏ số 25) sau 4 tuần (HE x 400):

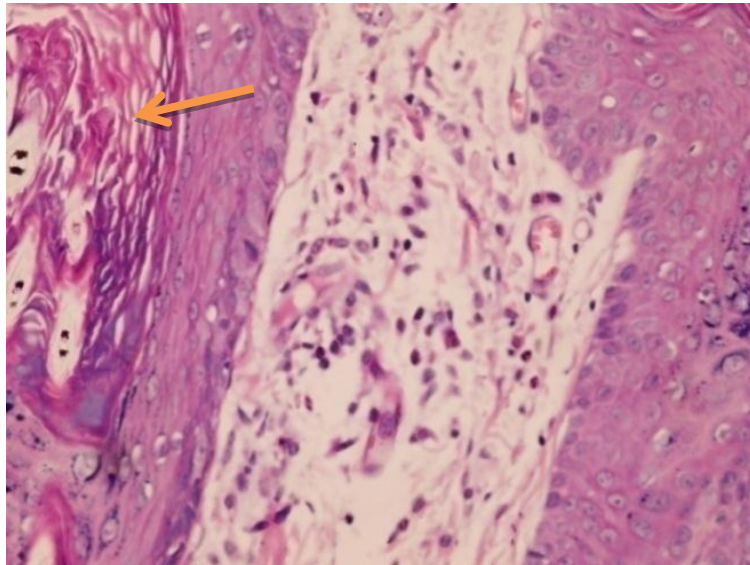
1. Tiểu cầu thận bình thường 2. Ống thận bình thường

Nhuộm Hematoxylin - eosin, độ phóng đại 400 lần

- **Hình thái vi thể da và tổ chức dưới da thỏ vùng bôi tá dược hoặc thuốc:**

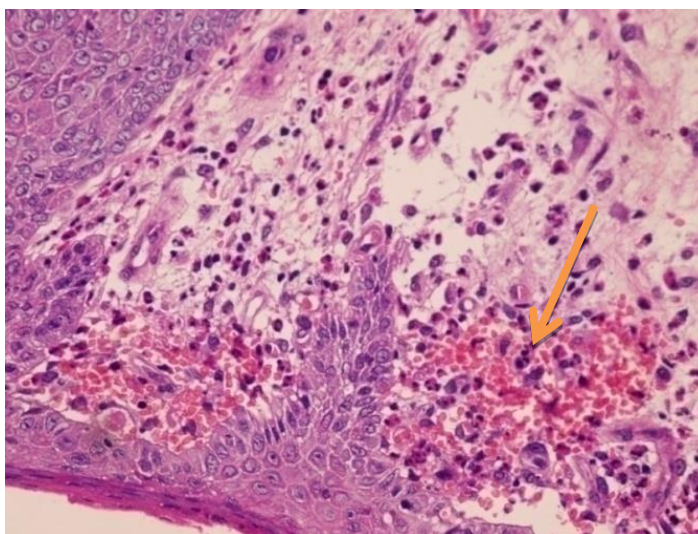
+ Lô chứng: da và tổ chức dưới da có tình trạng viêm da nhẹ.

+ Lô trị 1: da và tổ chức dưới da có tình trạng viêm da nhẹ đến vừa.



**Ảnh 3.7:** Hình thái vi thể da thỏ lô chứng (thỏ số 5) (HE x 400)

Viêm da nhẹ



**Ảnh 3.8:** Hình thái vi thể da thỏ lô trị 1 (thỏ số 15), sau 4 tuần bôi thuốc thử (HE x 400): Viêm da vừa - Trung bì xung huyết

### 3.1.2. Kích ứng da của cao xoa Bách xà trên thực nghiệm

**Bảng 3.16.** Mức độ kích ứng da của cao xoa Bách xà trên thực nghiệm

Thỏ	Thời điểm															
	1 giờ		24 giờ				48 giờ				72 giờ					
	Ban đỏ		Phù nề		Ban đỏ		Phù nề		Ban đỏ		Phù nề		Ban đỏ		Phù nề	
	CP	Ch	CP	Ch	CP	Ch	CP	Ch	CP	Ch	CP	Ch	CP	Ch	CP	Ch
Thỏ 1	2	0	2	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Thỏ 2	2	0	2	0	2	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0
Thỏ 3	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trung bình	<b>1,7</b>	<b>0</b>	<b>1,3</b>	<b>0</b>	<b>1,7</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1,0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1,0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

*Chú thích:* CP: chế phẩm (thuốc thử); Ch: Chứng (tá dược để bào chế thuốc thử)

**Số liệu tại bảng 3.16 cho thấy:** tại thời điểm 1 giờ sau khi loại bỏ thuốc thử, tổng điểm kích ứng là  $1,7 + 1,3 = 3,0$ , được xếp vào mức độ kích ứng vừa. Thời điểm 24 giờ: Tổng điểm kích ứng là 1,7: được xếp vào mức độ kích ứng nhẹ. Thời điểm 48 giờ: Tổng điểm kích ứng là 1,0: Thuộc mức độ kích ứng nhẹ. Thời điểm 72 giờ: Tổng điểm kích ứng là 1,0: Thuộc mức độ kích ứng da nhẹ. Ở phần da dùng làm chứng (bôi tá dược) cho thấy, tại tất cả các thời điểm đều không có biểu hiện kích ứng.

\* Vì sau 72 giờ (3 ngày), thỏ số 1 và số 2 vẫn còn có biểu hiện ban đỏ, do đó 2 thỏ này được theo dõi tiếp trong vòng 14 ngày như theo hướng dẫn của OECD. Kết quả cho thấy: Thỏ số 1: Tình trạng ban đỏ giảm dần và phục hồi hoàn toàn vào ngày thứ 5, thỏ số 2: Tình trạng ban đỏ giảm dần và phục hồi hoàn toàn vào ngày thứ 6. Vì các thỏ đã phục hồi hoàn toàn sau 6 ngày nên không tiếp tục tiến hành theo dõi đủ 14 ngày và không làm xét nghiệm giải phẫu bệnh để đánh giá tổn thương.

### **3.1.3. Tác dụng chống viêm, giảm đau của cao xoa Bách xà trên thực nghiệm**

#### **3.1.3.1. Tác dụng chống viêm cấp của cao xoa Bách xà**

**\* Tác dụng chống viêm cấp của cao xoa Bách xà trên mô hình gây phù chân chuột cống bằng carrageenin.**

Tác dụng chống viêm cấp của cao xoa Bách xà trên mô hình gây phù viêm chân chuột cống bằng carrageenin được thể hiện thông qua khả năng làm giảm độ phù và độ dày chân chuột.

**+ Độ phù chân chuột**

*Bảng 3.17: Tác dụng chống viêm cấp của Cao xoa Bách xà trên mô hình gây phù chân chuột cống qua chỉ số độ phù chân chuột.*

Lô	n	Độ phù (%)						
		Sau 1 giờ	Sau 2 giờ	Sau 4 giờ	Sau 6 giờ	Sau 24 giờ	Sau 30 giờ	Sau 48 giờ
Lô 1 Chứng sinh học	10	15,22 ± 4,19	36,96 ± 12,13	48,35 ± 10,12	28,65 ± 11,34	14,86 ± 9,57	17,54 ± 9,89	16,30 ± 6,73
Lô 2 Bôi tá dược 0,2g/1chân	10	15,69 ± 6,55 $P_{2-1}$ >0,05	31,97 ± 10,58 $P_{2-1}$ >0,05	40,88 ± 12,28 $P_{2-1}$ >0,05	21,26 ± 6,96 $P_{2-1}$ >0,05	13,88 ± 6,85 $P_{2-1}$ >0,05	12,60 ± 6,55 $P_{2-1}$ >0,05	10,72 ± 4,87 $P_{2-1}$ >0,05
Lô 3: Bôi Voltaren 0,2g/1 chân	10	4,49 ± 1,71 $P_{3-1}$ <0,001	7,18 ± 3,75 $P_{3-1}$ <0,001	23,79 ± 10,58 $P_{3-1}$ <0,001	9,47 ± 4,17 $P_{3-1}$ <0,001	6,47 ± 2,19 $P_{3-1}$ <0,001	5,02 ± 2,12 $P_{3-1}$ <0,001	2,57 ± 1,28 $P_{3-1}$ <0,001
Lô 4: Bôi Cao xoa Bách xà 0,2g/1 chân	10	11,01 ± 3,45 $P_{4-1}$ <0,05	15,07 ± 4,57 $P_{4-1}$ <0,05	26,16 ± 8,96 $P_{4-1}$ <0,05	12,43 ± 4,27 $P_{4-1}$ <0,05	8,71 ± 3,27 $P_{4-1}$ <0,05	7,23 ± 3,27 $P_{4-1}$ <0,05	5,78 ± 2,13 $P_{4-1}$ <0,05

*Theo số liệu tại bảng 3.2. cho thấy:* Mức độ tăng thể tích chân chuột tại tất cả các thời điểm sau khi gây viêm nhỏ nhất là của nhóm bôi Voltaren (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng, với  $p < 0,001$ ). Nhóm bôi Bách xà có mức độ tăng thể tích chân chuột thấp hơn rõ rệt so với lô chứng (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ ) ở tất cả các thời điểm nghiên cứu. Nhóm bôi tá dược của cao xoa Bách xà có thay đổi mức độ tăng thể tích chân chuột, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng sinh học (với  $p > 0,05$ ).

+ **Độ dày chân chuột**

**Bảng 3.18: Tác dụng chống viêm cấp của Cao xoa Bách xà trên mô hình gây phù chân chuột công qua chỉ số độ dày chân chuột**

Lô	n	Độ dày (%)						
		Sau 1 giờ	Sau 2 giờ	Sau 4 giờ	Sau 6 giờ	Sau 24 giờ	Sau 30 giờ	Sau 48 giờ
Lô 1 Chứng sinh học	10	86,77 ± 14,84	98,67 ± 14,58	109,34 ± 13,56	91,70 ± 11,80	70,00 ± 9,02	61,56 ± 7,84	31,79 ± 12,45
Lô 2 Bôi tá dược 0,2g/1chân	10	74,94 ± 24,03 <i>p</i> <sub>2-1</sub> >0,05	96,17 ± 20,34 <i>p</i> <sub>2-1</sub> >0,05	98,83 ± 18,80 <i>p</i> <sub>2-1</sub> >0,05	85,43 ± 19,56 <i>p</i> <sub>2-1</sub> >0,05	67,46 ± 12,30 <i>p</i> <sub>2-1</sub> >0,05	51,44 ± 12,40 <i>p</i> <sub>2-1</sub> >0,05	24,23 ± 8,16 <i>p</i> <sub>2-1</sub> >0,05
Lô 3: Bôi Voltaren 0,2g/1 chân	10	58,80 ± 18,16 <i>p</i> <sub>3-1</sub> <0,05	62,14 ± 17,72 <i>p</i> <sub>3-1</sub> <0,05	69,26 ± 17,11 <i>p</i> <sub>3-1</sub> <0,05	59,34 ± 18,26 <i>p</i> <sub>3-1</sub> <0,05	50,35 ± 20,40 <i>p</i> <sub>3-1</sub> <0,05	40,80 ± 17,75 <i>p</i> <sub>3-1</sub> <0,05	16,71 ± 8,80 <i>p</i> <sub>3-1</sub> <0,05
Lô 4 : Bôi Cao xoa Bách xà 0,2g/1 chân	10	81,79 ± 22,91 <i>p</i> <sub>4-1</sub> <0,05	83,78 ± 18,37 <i>p</i> <sub>4-1</sub> <0,05	90,25 ± 17,11 <i>p</i> <sub>4-1</sub> <0,05	81,43 ± 16,91 <i>p</i> <sub>4-1</sub> <0,05	58,43 ± 10,5 <i>p</i> <sub>4-1</sub> <0,05	46,23 ± 11,95 <i>p</i> <sub>4-1</sub> <0,05	17,76 ± 6,4 <i>p</i> <sub>4-1</sub> <0,05

**Số liệu tại bảng 3.18 cho thấy:** mức độ tăng độ dày chân chuột tại tất cả các thời điểm sau khi gây viêm nhỏ nhất là của nhóm bôi Voltaren (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng,  $p < 0,05$ ). Nhóm bôi Bách xà có mức độ tăng thấp hơn rõ rệt so với lô chứng ( $p < 0,05$ ) ở tất cả các thời điểm nghiên cứu. Nhóm bôi tá dược của cao xoa Bách xà có sự thay đổi mức độ tăng độ dày chân chuột, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê (với  $p > 0,05$ ).

**Như vậy:** Cả 2 chỉ số về độ phù chân chuột và độ dày chân chuột đều cho kết quả tương đồng: giảm thể tích chân chuột, giảm độ dày chân chuột của lô bôi Voltaren và cao xoa Bách xà. Như vậy, cao xoa Bách xà có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm bằng carrageenin chân chuột công trắng.

**\* Tác dụng chống viêm cấp của cao xoa Bách xà trên mô hình gây viêm tai chuột bằng dầu Croton.**

*Bảng 3.19. Khối lượng tai chuột và mức độ ức chế viêm của thuốc thử*

Lô	N	Khối lượng tai chuột ( $\bar{X} \pm SD$ , $\mu\text{g}$ )		Mức độ ức chế viêm (%)
		Trái	Phải	
Lô mô hình	10	12,40 $\pm$ 1,51	26,70 $\pm$ 1,95 <sup>+++</sup>	
Lô chứng dương clobetason 0,05%	10	11,50 $\pm$ 0,85	<b>21,80 <math>\pm</math> 4,54<sup>**</sup></b>	<b>27,97</b>
Lô Bách xà 1 lần	10	11,80 $\pm$ 1,55	28,30 $\pm$ 4,69	- 15,38
Lô tá dược 1 lần	10	11,20 $\pm$ 0,79	27,00 $\pm$ 2,79	- 10,49
Lô Bách xà 3 lần	10	11,50 $\pm$ 1,58	29,20 $\pm$ 4,39	- 23,78
Lô tá dược 3 lần	10	11,80 $\pm$ 1,03	26,70 $\pm$ 2,91	- 4,20

*Chú thích: +++: Khác biệt so với tai bên trái, test t - Student,  $p < 0,001$*

*\*\* : Khác biệt so với lô mô hình, test t - Student,  $p < 0,01$*

**Số liệu tại bảng 3.19. cho thấy:** Ở lô mô hình, khối lượng tai phải tăng rõ rệt so với tai bên trái, điều đó chứng tỏ tác dụng gây viêm cấp (phù nề) của dầu croton. Ở lô bôi clobetason, khối lượng tai giảm rõ rệt so với lô mô hình ( $p < 0,01$ ), mức độ ức chế viêm của clobetason là 27,79%, điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đó cho thấy, corticoid có tác dụng mạnh trên mô hình gây viêm cấp bằng dầu croton [121],[122]. Ở lô bôi cao Bách xà 1 lần và 3 lần, cân nặng tai có xu hướng tăng cao hơn lô mô hình với mức độ gia tăng tương ứng là 15,38% và 23,78%, tuy nhiên cân nặng trung bình ở 2 lô bôi thuốc khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ). Ở lô bôi tá dược 1 lần và 3 lần, cân nặng tai trung bình không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình.

### 3.1.3.2. Tác dụng giảm đau

\* *Nghiên cứu tác dụng giảm đau của cao xoa Bách xà bằng phương pháp mâm nóng (hot plate)*

*Bảng 3.20: Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng*

<b>Lô chuột</b>	<b>n</b>	<b>Thời gian phản ứng đau (giây)</b> $\bar{X} \pm SD$	<b>p so với nhóm chứng sinh học</b>
<b>Lô 1</b> (chứng sinh học)	10	11,30 ± 2,50	
<b>Lô 2</b> (Tá dược)	10	12,51 ± 2,83	> 0,05
<b>Lô 3</b> (Salonpas gel)	10	13,05 ± 2,22	> 0,05
<b>Lô 4</b> (Voltaren)	10	11,04 ± 2,70	> 0,05
<b>Lô 5</b> (Lidocain)	10	11,23 ± 2,48	> 0,05
<b>Lô 6</b> (Bách xà)	10	12,36 ± 3,95	> 0,05

*Theo số liệu tại bảng 3.20:* Các thuốc đối chứng đều không cho thấy tác dụng kéo dài thời gian xuất hiện đáp ứng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Cao xoa Bách xà cũng không làm kéo dài có ý nghĩa thống kê thời gian xuất hiện đáp ứng đau.

**\* Nghiên cứu tác dụng giảm đau của cao xoa Bách xà bằng phương pháp tail - flick (vẫy đuôi)**

*Bảng 3.21. Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà lên thời gian phản ứng đau*

<b>Lô chuột</b>	<b>N</b>	<b>Thời gian phản ứng đau (giây)</b> ( $\bar{X} \pm SD$ )	<b>p so với nhóm chứng sinh học</b>
<b>Lô 1</b> (chứng sinh học)	10	3,72 ± 0,64	
<b>Lô 2</b> (Tá dược)	10	3,36 ± 0,69	> 0,05
<b>Lô 3</b> (Salonpas gel)	10	4,53 ± 1,92	> 0,05
<b>Lô 4</b> (Voltaren)	10	4,30 ± 0,57	<b>&lt; 0,05</b>
<b>Lô 5</b> Cao xoa Bách Xà)	10	3,83 ± 1,09	> 0,05

**Số liệu tại bảng 3.21. cho thấy:** Thời gian đáp ứng ở lô tá dược không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học. Thuốc đối chứng Salonpas và Voltaren đều làm kéo dài thời gian đáp ứng so với lô chứng sinh học, tuy nhiên chỉ ở lô bôi Voltaren sự khác biệt mới có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Ở lô bôi cao xoa Bách xà, thời gian đáp ứng không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học.



**\* Nghiên cứu tác dụng giảm đau của cao xoa Bách xà bằng phương pháp rê kim**

*Bảng 3.22. Tác dụng giảm đau của cao xoa Bách xà trên chuột nhắt trắng bằng máy rê kim*

<b>Lô chuột</b>	<b>N</b>	<b>Thời gian phản ứng đau (giây)</b> $\bar{X} \pm SD$	<b>p so với nhóm chứng sinh học</b>
<b>Lô 1</b> (chứng sinh học)	10	1,46 ± 0,40	
<b>Lô 2</b> (Tá dược)	10	1,76 ± 0,22	> 0,05
<b>Lô 3</b> (Salonpas gel)	10	2,15 ± 0,66	< <b>0,05</b>
<b>Lô 4</b> (Voltaren)	10	1,60 ± 0,17	> 0,05
<b>Lô 5</b> (Cao xoa Bách Xà)	10	2,40 ± 0,60	< <b>0,001</b>

**Số liệu tại bảng 3.22. cho thấy:** Tá dược mặc dù làm kéo dài thời gian phản ứng đau, tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học. Salonpas gel làm kéo dài có ý nghĩa thống kê thời gian phản ứng đau của chuột so với lô chứng sinh học. Voltaren làm kéo dài thời gian phản ứng đau nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học. Cao xoa Bách xà làm kéo dài rõ rệt thời gian phản ứng đau so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

**\* Nghiên cứu tác dụng giảm đau của cao xoa Bách xà trên mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carrageenin**

*Bảng 3.23. Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà lên thời gian phản ứng đau*

Lô chuột	n	Thời gian phản ứng đau (giây) ( $\bar{X} \pm SD$ )
<b>Lô 1</b> (chứng sinh học)	10	1,49 ± 0,21
<b>Lô 2</b> (Mô hình)	10	1,59 ± 0,28
p <sub>2-1</sub>		> 0,05
<b>Lô 3</b> (Tá dược)	10	1,53 ± 0,38
p <sub>3-2</sub>		> 0,05
<b>Lô 4</b> (Salonpas gel)	10	1,56 ± 0,27
p <sub>4-2</sub>		> 0,05
<b>Lô 5</b> (Voltaren)	10	2,00 ± 0,40
p <sub>5-2</sub>		< <b>0,05</b>
<b>Lô 6</b> (Cao xoa Bách Xà)	10	1,88 ± 0,33
p <sub>6-2</sub>		< <b>0,05</b>

**Theo số liệu tại bảng 3.23:** Tại lô mô hình, thời gian đáp ứng đau kéo dài hơn so với lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Salonpas gel không làm thay đổi có ý nghĩa thống kê thời gian đáp ứng so với lô mô hình. Voltaren làm kéo dài có ý nghĩa thống kê thời gian đáp ứng đau so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ). Cao xoa Bách xà làm kéo dài thời gian đáp ứng đau so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

## 3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG

### 3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

#### 3.2.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.24: Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm nghiên cứu	Nhóm chứng	p
Tuổi trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )		68,75 $\pm$ 8,97	68,83 $\pm$ 7,26	> 0,05
Giới	Nam	5 (13,89)	3 (8,33)	> 0,05
	Nữ	31 (86,11)	33 (91,67)	
Nghề nghiệp	Lao động chân tay	28 (77,81)	29 (80,64)	> 0,05
	Lao động trí óc	8 (22,26)	7 (19,45)	
Chiều cao trung bình (mét)		1,54 $\pm$ 0,12	1,55 $\pm$ 0,14	> 0,05
Cân nặng trung bình (kg)		53,91 $\pm$ 8,32	52,76 $\pm$ 11,45	> 0,05

Số liệu tại bảng 3.24. cho thấy: Không có sự khác biệt về tuổi, giới, nghề nghiệp, chiều cao, cân nặng giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

Bảng 3.25. Giai đoạn bệnh

Đặc điểm		Nhóm nghiên cứu (n = 36)		Nhóm chứng (n = 36)		p
Thời gian mắc bệnh trung bình (năm)		7,91 $\pm$ 4,89		10,45 $\pm$ 8,59		> 0,05
Giai đoạn bệnh theo Steinbrocker		n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
	I	2	5,56	3	8,33	> 0,05
	II	34	94,44	33	91,67	
	Tổng	36	100	36	100	

Số liệu tại bảng 3.25. cho thấy: Không có sự khác biệt về thời gian mắc bệnh trung bình và giai đoạn bệnh giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.1.2. Mức độ bệnh ở thời điểm trước điều trị

Bảng 3.26. Mức độ bệnh ở thời điểm trước điều trị

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
Thời gian cứng khớp buổi sáng (phút)	69,72 ± 15,44	64,44 ± 11,51	> 0,05
Số khớp sưng	8,05 ± 2,27	8,25 ± 3,02	> 0,05
Số khớp đau	8,80 ± 1,54	9,80 ± 3,19	> 0,05
Chỉ số Ritchie (điểm)	15,19 ± 2,08	15,75 ± 1,83	> 0,05
HAQ (điểm)	2,31 ± 0,26	2,30 ± 0,28	> 0,05
DAS 28 - CRP (điểm)	4,79 ± 0,34	4,80 ± 0,51	> 0,05
TĐLM (mm)	42,39 ± 13,79	39,92 ± 10,44	> 0,05
VAS <sub>1</sub> (điểm)	6,55 ± 0,84	6,50 ± 0,74	> 0,05
VAS <sub>2</sub> (điểm)	6,64 ± 0,83	6,77 ± 0,68	> 0,05
VAS <sub>3</sub> (điểm)	6,53 ± 0,77	6,61 ± 0,64	> 0,05

*Theo số liệu của bảng 3.26:* Mức độ bệnh của hai nhóm trước nghiên cứu, như: thời gian cứng khớp buổi sáng, chỉ số khớp sưng, khớp đau, chỉ số Ritchie, HAQ, DAS 28 - CRP, TĐML, VAS<sub>1</sub>, VAS<sub>2</sub>, VAS<sub>3</sub>, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.2. Hiệu quả điều trị

#### 3.2.2.1. Tác dụng giảm đau

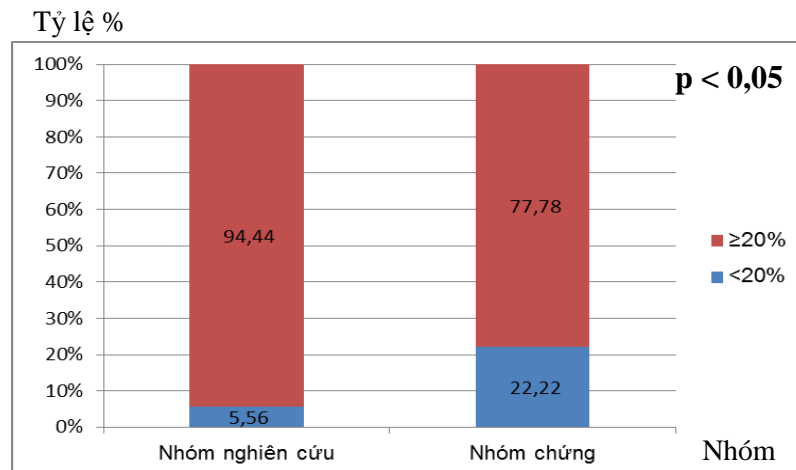
##### \* Cải thiện thời gian cứng khớp buổi sáng

Bảng 3.27: Hiệu quả cải thiện thời gian cứng khớp trung bình

Thời gian cứng khớp buổi sáng (phút)	Nhóm nghiên cứu (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	69,72 ± 15,44	64,44 ± 11,51	> 0,05
D <sub>30</sub>	15,47 ± 14,29	42,69 ± 13,41	< 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	-54,25 ± 18,59	-21,75 ± 9,34	< 0,05
p(D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	< 0,05	

Số liệu tại bảng 3.27. cho thấy: Thời gian cứng khớp buổi sáng ở cả 2 nhóm sau điều trị đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ), mức độ giảm thời gian cứng khớp buổi sáng của nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

##### \* Tỷ lệ BN cải thiện $\geq 20\%$ thời gian cứng khớp buổi sáng



Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  thời gian cứng khớp buổi sáng

Số liệu tại biểu đồ 3.2. cho thấy: Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  thời gian cứng khớp buổi sáng ở nhóm nghiên cứu là 94,44%, cao hơn so với nhóm chứng là 77,78%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ( $p < 0,05$ ).

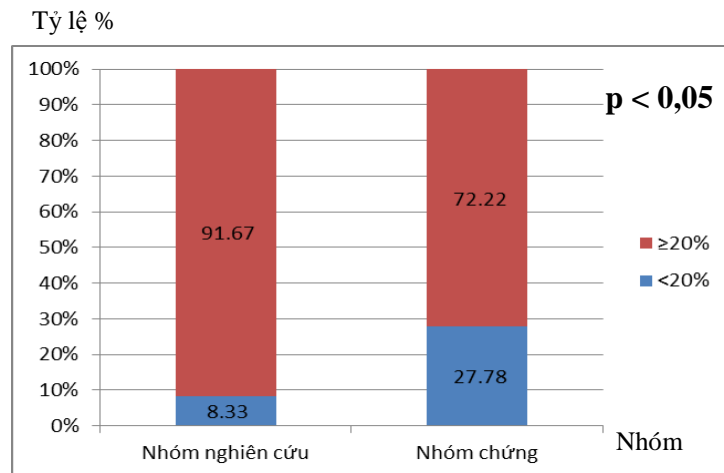
**\* Cải thiện số khớp đau trung bình**

*Bảng 3.28: Hiệu quả cải thiện số khớp đau trung bình*

Số khớp đau trung bình	Nhóm nghiên cứu (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	8,80 ± 1,54	9,80 ± 3,19	> 0,05
D <sub>30</sub>	5,30 ± 1,60	6,91 ± 3,28	< 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	-3,50 ± 1,90	-2,89 ± 2,07	< 0,05
p(D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	< 0,05	

*Theo số liệu tại bảng 3.28:* Sau điều trị, số khớp đau trung bình của 2 nhóm giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên nhóm nghiên cứu có số khớp đau trung bình giảm nhiều hơn so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

**\* Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  số khớp đau trung bình**



*Biểu đồ 3.3: Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  số khớp đau trung bình*

*Số liệu tại biểu đồ 3.3. cho thấy:* Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  số khớp đau trung bình của nhóm nghiên cứu là 91,67% cao hơn so với nhóm chứng là 72,22%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

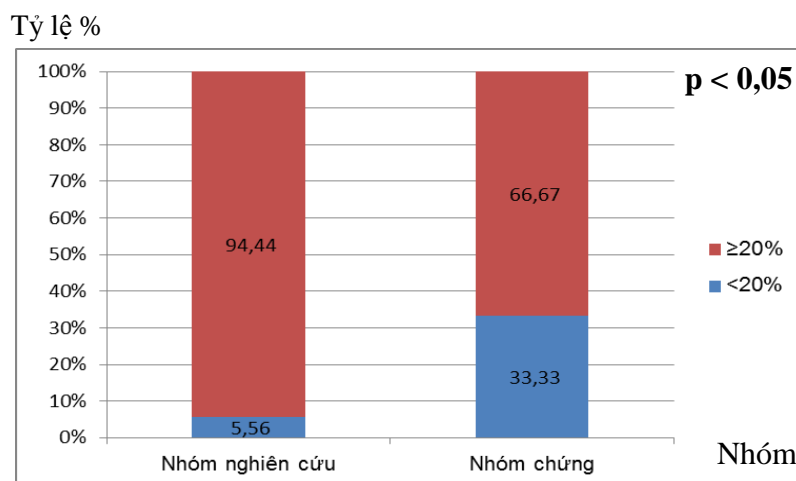
**\* Cải thiện chỉ số Ritchie trung bình**

*Bảng 3.29: Cải thiện chỉ số Ritchie trung bình*

Chỉ số Ritchie (điểm)	Nhóm nghiên cứu (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	15,19 ± 2,08	15,75 ± 1,83	> 0,05
D <sub>30</sub>	5,92 ± 3,79	10,36 ± 3,26	< 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	-9,28 ± 4,05	-5,39 ± 3,88	< 0,05
p(D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	< 0,05	

*Theo số liệu tại bảng 3.29. cho thấy:* Sau điều trị, chỉ số Ritchie trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ), mức cải thiện ở nhóm nghiên cứu cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**\* Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  chỉ số Ritchie trung bình**



*Biểu đồ 3.4: Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  chỉ số Ritchie trung bình*

*Theo số liệu của biểu đồ 3.4:* Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  chỉ số Ritchie trung bình của nhóm nghiên cứu là 94,44%, cao hơn so với nhóm chứng là 66,67%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

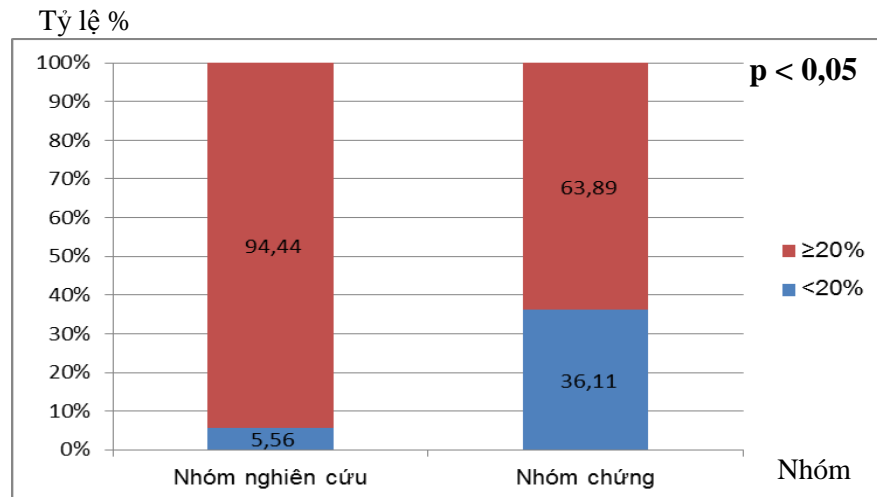
**\* Cải thiện mức độ đau trung bình theo thang điểm VAS<sub>1</sub>**

*Bảng 3.30: Hiệu quả cải thiện mức độ đau trung bình theo đánh giá của BN bằng thang điểm VAS<sub>1</sub>*

VAS <sub>1</sub>	Nhóm nghiên cứu (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	6,56 ± 0,84	6,50 ± 0,74	> 0,05
D <sub>30</sub>	3,08 ± 1,13	4,75 ± 1,00	< 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	-3,47 ± 1,34	-1,75 ± 1,36	< 0,05
p(D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	< 0,05	

**Số liệu tại bảng 3.30. cho thấy:** Sau điều trị, mức độ đau trung bình theo đánh giá của BN bằng thang điểm VAS<sub>1</sub> của 2 nhóm giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ); nhóm nghiên cứu có mức cải thiện cao hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**\* Tỷ lệ BN cải thiện mức độ đau theo đánh giá của BN bằng thang điểm VAS<sub>1</sub>**



*Biểu đồ 3.5: Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  mức độ đau theo đánh giá của BN bằng thang điểm VAS<sub>1</sub>*

**Theo số liệu của biểu đồ 3.5:** Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  mức độ đau theo đánh giá của BN bằng thang điểm VAS<sub>1</sub> của nhóm nghiên cứu là 94,44%, cao hơn so với nhóm chứng (63,89%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).



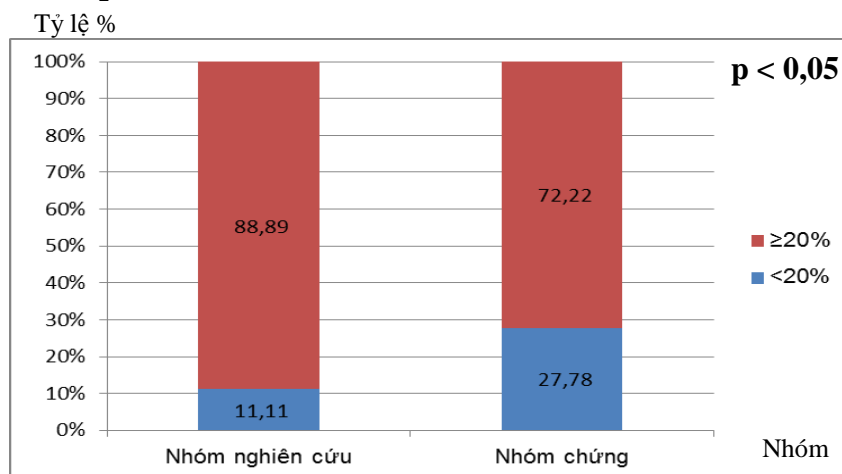
**\* Cải thiện mức độ đau trung bình theo thang điểm VAS<sub>2</sub>**

*Bảng 3.31: Hiệu quả cải thiện mức độ đau trung bình theo đánh giá của BN bằng thang điểm VAS<sub>2</sub>.*

VAS <sub>2</sub>	Nhóm nghiên cứu (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	6,64 ± 0,83	6,77 ± 0,68	> 0,05
D <sub>30</sub>	2,92 ± 1,23	4,78 ± 0,93	< 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	-3,72 ± 1,59	-2,00 ± 1,24	< 0,05
p(D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	< 0,05	

**Số liệu tại bảng 3.31. cho thấy:** Có sự cải thiện rõ rệt về điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh của BN bằng thang điểm VAS<sub>2</sub> sau điều trị ở cả 2 nhóm (p < 0,05), mức độ cải thiện ở nhóm nghiên cứu cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

**\* Tỷ lệ BN cải thiện mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của BN bằng thang điểm VAS<sub>2</sub>**



**Biểu đồ 3.6: Tỷ lệ BN cải thiện ≥ 20% mức độ đau theo đánh giá của BN bằng thang điểm VAS<sub>2</sub>**

**Theo số liệu tại biểu đồ 3.6.:** Sau điều trị, tỷ lệ BN cải thiện ≥ 20% mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của BN bằng thang điểm VAS<sub>2</sub> của nhóm nghiên cứu (88,89%), cao hơn so với nhóm chứng (72,22%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

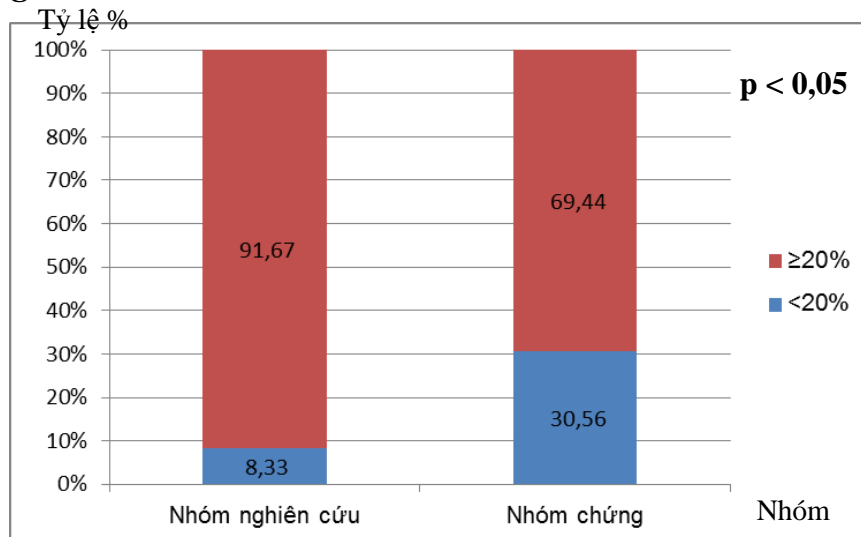
**\* Cải thiện mức độ đau trung bình theo thang điểm VAS<sub>3</sub>**

*Bảng 3.32: Hiệu quả cải thiện mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của thầy thuốc bằng thang điểm VAS<sub>3</sub>*

VAS <sub>3</sub>	Nhóm nghiên cứu (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	6,53 ± 0,77	6,61 ± 0,64	> 0,05
D <sub>30</sub>	2,92 ± 1,29	4,69 ± 0,95	< 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	-3,61 ± 1,44	-1,92 ± 1,23	< 0,05
p(D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	< 0,05	

**Số liệu tại bảng 3.32. cho thấy:** Sau điều trị, mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của thầy thuốc bằng thang điểm VAS<sub>3</sub> ở cả 2 nhóm có sự cải thiện rõ rệt (p < 0,05), mức độ cải thiện ở nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

**\* Tỷ lệ BN cải thiện mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của Thầy thuốc bằng thang điểm VAS<sub>3</sub>**



**Biểu đồ 3.7: Tỷ lệ BN cải thiện ≥ 20% mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của thầy thuốc theo thang điểm VAS<sub>3</sub>**

**Theo số liệu của biểu đồ 3.7:** Tỷ lệ BN cải thiện ≥ 20% mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của thầy thuốc bằng thang điểm VAS<sub>3</sub> ở nhóm nghiên cứu là 91,67%, của nhóm chứng là 69,44%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

### 3.2.2.2. Tác dụng chống viêm

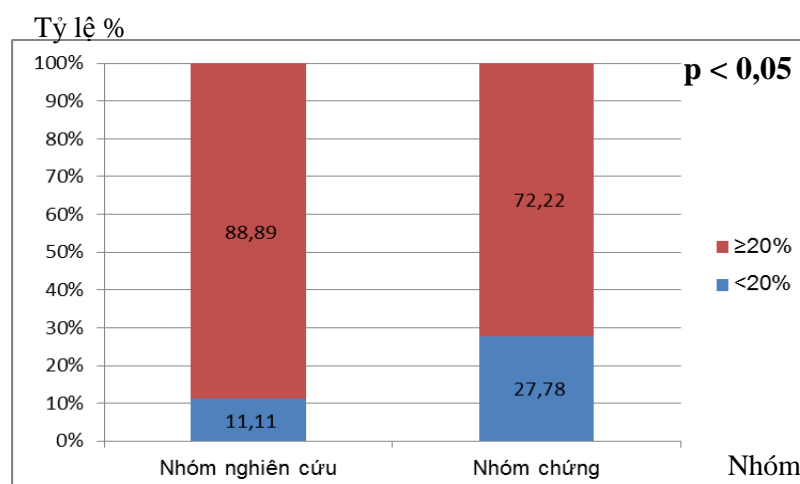
#### \* Cải thiện số khớp sưng trung bình

Bảng 3.33: Hiệu quả cải thiện số khớp sưng trung bình

Số khớp sưng trung bình	Nhóm nghiên cứu (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	8,05 ± 2,27	8,25 ± 3,02	> 0,05
D <sub>30</sub>	2,50 ± 2,06	5,14 ± 2,13	< 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	-5,55 ± 2,28	-3,11 ± 2,47	< 0,05
p(D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	< 0,05	

Số liệu tại bảng 3.33. cho thấy: Có sự cải thiện rõ rệt số khớp sưng trung bình ở cả 2 nhóm sau 1 tháng điều trị, tuy nhiên nhóm nghiên cứu có mức giảm số khớp sưng nhiều hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

#### \* Tỷ lệ cải thiện $\geq 20\%$ số khớp sưng



Biểu đồ 3.8: Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  số khớp sưng trung bình

Theo số liệu tại biểu đồ 3.8: Tỷ lệ BN cải thiện số khớp sưng trung bình ở nhóm nghiên cứu (88,89%), cao hơn nhóm chứng (72,22%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

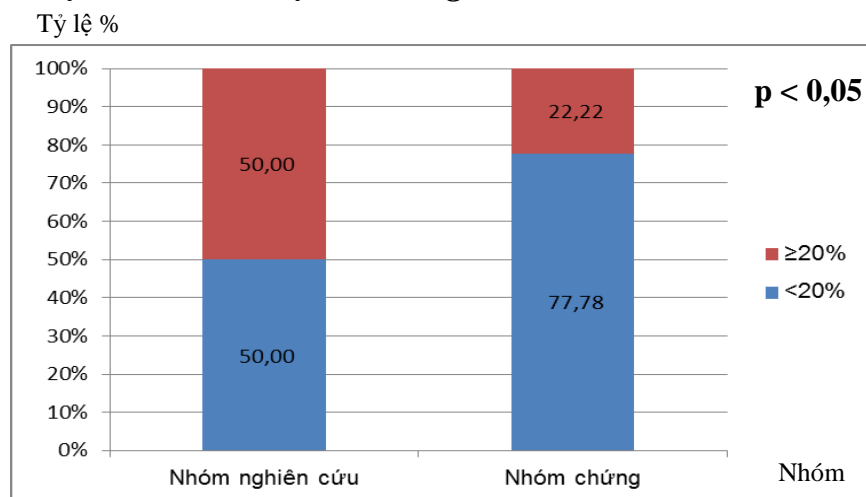
**\* Cải thiện tốc độ máu lắng trung bình**

*Bảng 3.34: Hiệu quả cải thiện tốc độ máu lắng trung bình*

Máu lắng giờ đầu trung bình (mm/giờ)	Nhóm nghiên cứu (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	42,39 ± 13,79	39,92 ± 10,44	> 0,05
D <sub>30</sub>	35,83 ± 16,02	40,67 ± 13,15	> 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	-6,56 ± 16,13	0,75 ± 10,90	<b>&lt; 0,05</b>
p(D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	<b>&lt; 0,05</b>	> 0,05	

*Số liệu tại bảng 3.34. cho thấy:* Sau điều trị, TĐML trung bình của nhóm nghiên cứu giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, với  $p < 0,05$ . TĐML trung bình của nhóm chứng sau điều trị không khác biệt so với trước điều trị ( $p > 0,05$ ).

**\* Tỷ lệ cải thiện  $\geq 20\%$  tốc độ máu lắng**



*Biểu đồ 3.9: Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  tốc độ máu lắng trung bình*

*Theo số liệu tại biểu đồ 3.9:* Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  TĐML của nhóm nghiên cứu là 50,00%, cao hơn nhóm chứng (22,22%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

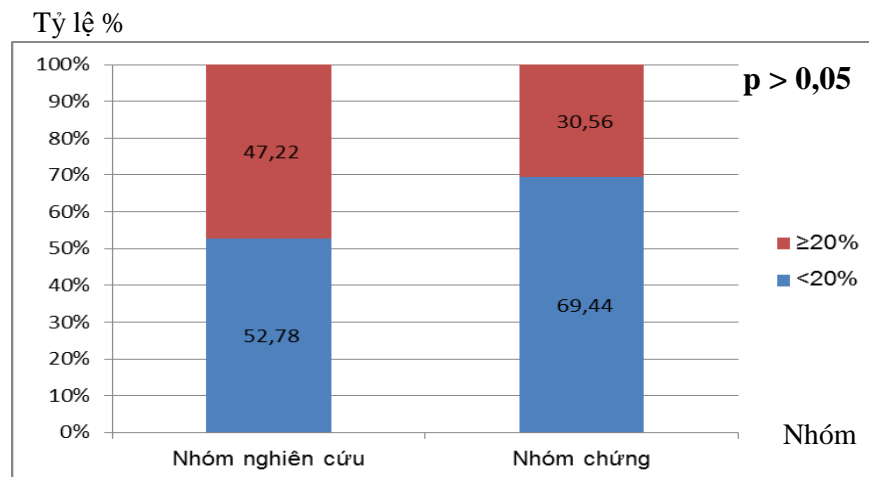
**\* Cải thiện Protein phản ứng C trung bình**

*Bảng 3.35: Hiệu quả cải thiện CRP trung bình của hai nhóm*

CRP trung bình (mg/dl)	Nhóm nghiên cứu (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	10,46 ± 22,41	4,25 ± 6,62	> 0,05
D <sub>30</sub>	4,03 ± 5,37	5,98 ± 10,61	> 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	-6,42 ± 20,83	1,74 ± 6,26	< 0,05
p(D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	> 0,05	> 0,05	

*Số liệu tại bảng 3.35. cho thấy:* Sau điều trị, CRP trung bình của cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều chưa có sự thay đổi ở mức có ý nghĩa thống kê.

**\* Tỷ lệ cải thiện  $\geq 20\%$  protein phản ứng C**



*Biểu đồ 3.10: Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  CRP*

*Theo số liệu tại biểu đồ 3.10:* Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  CRP trung bình của nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.2.3. Tác dụng cải thiện mức độ hoạt động bệnh

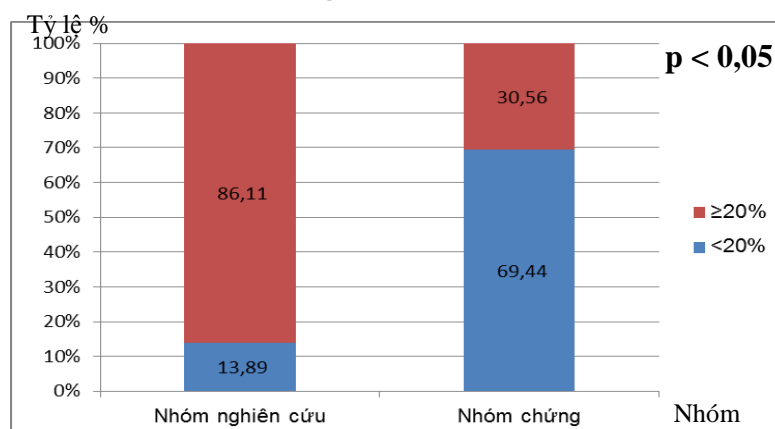
#### \* Cải thiện chức năng vận động theo HAQ trung bình

Bảng 3.36: Hiệu quả cải thiện chức năng vận động trung bình được đánh giá theo bộ câu hỏi (HAQ)

HAQ	Nhóm nghiên cứu (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	2,31 ± 0,25	2,30 ± 0,28	> 0,05
D <sub>30</sub>	1,51 ± 0,17	1,95 ± 0,20	< 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	-0,79 ± 0,29	-0,35 ± 0,18	< 0,05
p(D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	< 0,05	

Số liệu tại bảng 3.36. cho thấy: Sau điều trị, chức năng vận động trung bình được đánh giá theo bộ câu hỏi HAQ của cả 2 nhóm đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, mức giảm của nhóm nghiên cứu cao hơn so với nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

#### \* Tỷ lệ cải thiện $\geq 20\%$ chức năng vận động theo HAQ



Biểu đồ 3.11: Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  chức năng vận động được đánh giá theo bộ câu hỏi HAQ

Theo số liệu của biểu đồ 3.11: Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  chức năng vận động đánh giá theo bộ câu hỏi HAQ của nhóm nghiên cứu là 86,11%, cao hơn nhóm chứng (30,56%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**\* Cải thiện bệnh theo tiêu chuẩn EULAR**

**+ Cải thiện hoạt động bệnh theo EULAR dựa vào chỉ số DAS 28 sử dụng CRP**

*Bảng 3.37: Hiệu quả cải thiện chỉ số DAS 28 - CRP trung bình*

<b>Chỉ số DAS 28 - CRP</b>	<b>Nhóm nghiên cứu (n = 36) (<math>\bar{X} \pm SD</math>)</b>	<b>Nhóm chứng (n = 36) (<math>\bar{X} \pm SD</math>)</b>	<b>p</b>
D <sub>0</sub>	4,79 ± 0,34	4,80 ± 0,51	> 0,05
D <sub>30</sub>	2,76 ± 0,63	4,18 ± 0,68	< 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	-2,03 ± 0,63	-0,61 ± 0,52	< 0,05
P (D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	< 0,05	

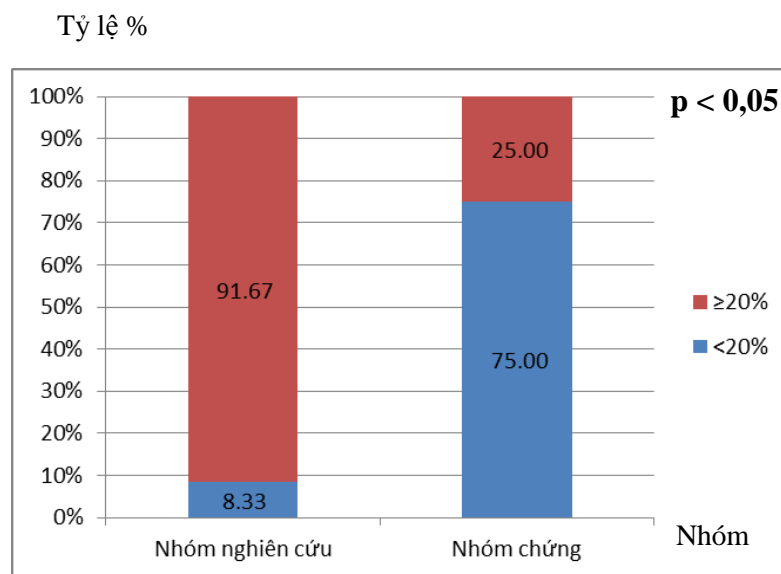
*Số liệu tại bảng 3.37 cho thấy:* Sau điều trị, chỉ số DAS 28 - CRP trung bình của 2 nhóm đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, với  $p < 0,05$ . Nhưng hiệu quả cải thiện ở nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng, với  $p < 0,05$ .

*Bảng 3.38: Tỷ lệ BN cải thiện chỉ số DAS 28 - CRP*

<b>Chỉ số</b>		<b>CẢI THIẾN DAS 28</b>		
		<b>Cải thiện tốt</b>	<b>Cải thiện trung bình</b>	<b>Không cải thiện</b>
Nhóm nghiên cứu	n	32	1	3
	%	88,89	2,78	8,33
Nhóm chứng	n	5	17	14
	%	13,89	47,22	38,89
<b>p &lt; 0,001</b>				

**Theo số liệu bảng 3.38.:** Tỷ lệ BN không cải thiện chỉ số DAS 28 - CRP ở nhóm nghiên cứu là 8,33%, thấp hơn nhiều so với nhóm chứng là 38,89% ( $p < 0,05$ ). Như vậy, tỷ lệ BN có cải thiện chỉ số DAS 28 - CRP ở nhóm nghiên cứu cao hơn so với nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**+ Mức độ cải thiện hoạt động bệnh theo EULAR dựa vào chỉ số DAS 28 – CRP**



**Biểu đồ 3.12:** Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  mức độ hoạt động bệnh theo EULAR dựa vào chỉ số DAS 28 - CRP

**Theo số liệu tại biểu đồ 3.12:** Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  mức độ cải thiện hoạt động bệnh theo EULAR dựa vào chỉ số DAS 28 - CRP của nhóm nghiên cứu là 91,67%, cao hơn nhóm chứng (25%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).



**\* Đánh giá cải thiện bệnh theo tiêu chuẩn ACR**

*Bảng 3.39: Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  các chỉ tiêu đánh giá theo ACR.*

Chỉ tiêu	Nhóm nghiên cứu (n = 36)		Nhóm chứng (n = 36)		p
	BN	%	BN	%	
Số khớp đau	33	91,67	26	72,22	< 0,05
Số khớp sưng	32	88,89	26	72,22	< 0,05
VAS <sub>1</sub>	34	94,44	23	63,89	< 0,05
VAS <sub>2</sub>	32	88,89	26	72,22	< 0,05
VAS <sub>3</sub>	33	91,67	25	69,44	< 0,05
HAQ	31	86,11	11	30,56	< 0,05
TĐLM	18	50,00	8	22,22	< 0,05

*Số liệu tại bảng 3.39. cho thấy:* Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  các chỉ tiêu đánh giá theo ACR ở nhóm nghiên cứu đều cao hơn nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,05$ .

*Bảng 3.40: Tỷ lệ BN cải thiện ACR 20%, 50% và 70% theo tiêu chuẩn ACR*

Đánh giá	Nhóm nghiên cứu (n = 36)		Nhóm chứng (n = 36)		p
	BN	%	BN	%	
Không cải thiện	3	8,33	15	41,67	< 0,05
Cải thiện ACR 20	33	91,67	21	58,33	
Cải thiện ACR 50	12	33,33	0	0	
Cải thiện ACR 70	0	0	0	0	

**Số liệu tại bảng 3.40. cho thấy:** Tỷ lệ BN ở nhóm nghiên cứu cải thiện theo tiêu chuẩn ACR lần lượt là: ACR 20 là 91,67%, ACR 50 là 33,33%, ACR 70 là 0%, cao hơn nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Trong đó, ở nhóm chứng, không có BN nào đạt mức cải thiện ACR 50 và ACR 70.

### 3.2.3. Tác dụng không mong muốn của cao xoa Bách xà

#### 3.2.3.1. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

*Bảng 3.41: Phân bố tần xuất xuất hiện tác dụng không mong muốn của hai nhóm BN*

Triệu chứng \ Nhóm	Sẩn ngứa		Nóng rát		Buồn nôn		Đau đầu		Đau bụng		Tiêu chảy		Đỏ da	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nhóm nghiên cứu	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,78	1	2,78	1	2,78
Nhóm chứng	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,78	1	2,78	0	0

**Số liệu tại bảng 3.41. cho thấy:** Sau điều trị, cả 2 nhóm BN, tác dụng không mong muốn là không đáng kể, không có BN nào phải bỏ thuốc, nhóm nghiên cứu có 1 BN xuất hiện đỏ da mức độ nhẹ (chiếm tỷ lệ 2,78%) ở ngày thứ 3 điều trị và cả 2 nhóm đều có 1 BN (chiếm tỷ lệ 2,78%) có triệu chứng đau bụng, tiêu chảy mức độ nhẹ ở ngày thứ 10, thứ 12 của quá trình điều trị; sau 1 ngày các triệu chứng tự hết.

### 3.2.3.2. Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng

#### + Thay đổi chỉ số huyết học

Bảng 3.42: Các thay đổi về huyết học trước và sau điều trị.

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )		p	Nhóm chứng (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )		p
	D <sub>0</sub>	D <sub>30</sub>		D <sub>0</sub>	D <sub>30</sub>	
Hồng cầu (T/L)	4,43 ± 0,45	4,40 ± 0,48	> 0,05	4,38 ± 0,31	4,33 ± 0,30	> 0,05
Hemoglobin (g/l)	124,53 ± 12,04	126,42 ± 12,12	> 0,05	130,80 ± 37,10	123,25 ± 11,86	> 0,05
Bạch cầu (G/L)	6,59 ± 1,62	6,46 ± 1,84	> 0,05	5,86 ± 1,41	6,23 ± 1,60	> 0,05
Tiểu cầu (G/L)	260,69 ± 59,21	257,22 ± 70,13	> 0,05	259,26 ± 72,90	273,31 ± 83,91	> 0,05

**Theo số liệu tại bảng 3.42:** sau điều trị, các chỉ số trung bình hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu ở cả 2 nhóm thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so sánh giữa 2 nhóm ( $p > 0,05$ ). Trong tổng số 72 BN ở 2 nhóm nghiên cứu và nhóm chứng, sau liệu trình điều trị 30 ngày, cả 2 nhóm đều không có trường hợp nào có biến đổi bất thường về chỉ số huyết học.

+ *Thay đổi chỉ số sinh hóa*

*Bảng 3.43: Các thay đổi về sinh hóa máu trước và sau điều trị*

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )		p	Nhóm chứng (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )		p
	D <sub>0</sub>	D <sub>30</sub>		D <sub>0</sub>	D <sub>30</sub>	
Ure (mmol/l)	5,43 ± 1,55	5,52 ± 1,71	> 0,05	5,39 ± 1,45	5,64 ± 4,09	> 0,05
Creatinin ( $\mu$ mol/l)	75,48 ± 16,92	74,94 ± 16,08	> 0,05	72,66 ± 17,25	70,56 ± 16,71	> 0,05
Glucose máu (mmol/l)	5,02 ± 1,62	5,25 ± 1,63	> 0,05	5,22 ± 2,06	4,76 ± 1,06	> 0,05
ALT (U/L)	24,04 ± 21,13	23,8 ± 15,66	> 0,05	22,51 ± 17,83	26,10 ± 24,26	> 0,05
AST (U/L)	27,84 ± 21,49	27,86 ± 16,02	> 0,05	27,21 ± 9,52	28,81 ± 10,84	> 0,05
Cholesterol (mmol/l)	5,25 ± 1,12	5,36 ± 1,24	> 0,05	5,11 ± 1,01	5,21 ± 1,01	> 0,05
Triglycerit (mmol/l)	1,77 ± 1,04	2,19 ± 2,18	> 0,05	1,89 ± 1,22	2,05 ± 1,68	> 0,05

*Số liệu tại bảng 3.43 cho thấy:* Sau điều trị, một số chỉ số sinh hóa trung bình như glucose máu, ure, creatinin, ALT, AST, cholesterol, triglycerid ở cả 2 nhóm thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ( $p > 0,05$ ). Trong tổng số 72 BN ở 2 nhóm nghiên cứu và nhóm chứng, sau liệu trình điều trị 30 ngày, cả 2 nhóm đều không có trường hợp nào có biến đổi bất thường về chỉ số sinh hóa.

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM

##### 4.1.1. Độc tính của cao xoa Bách xà

###### 4.1.1.1. Độc tính cấp

Muốn áp dụng một loại thuốc mới vào điều trị cho cộng đồng, trước tiên cần phải xác định tính an toàn của thuốc. Cao xoa Bách xà là chế phẩm bôi ngoài da, dùng để giảm đau, chống viêm trong các bệnh lý cơ xương khớp, bệnh lý thần kinh. Để có cơ sở khoa học khi sử dụng chế phẩm dưới dạng cao xoa trong điều trị, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và đánh giá khả năng gây kích ứng da của chế phẩm nhằm đánh giá tính an toàn đồng thời nghiên cứu tác dụng dược lý (tác dụng chống viêm, giảm đau) trên thực nghiệm [113].

Nghiên cứu độc tính cấp trên chuột nhắt trắng được thực hiện theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon, hướng dẫn của OECD và WHO [113], [114],[115], tại Bộ môn Dược Lý, Trường Đại học Y Hà Nội. Nghiên cứu được tiến hành theo đường tiêm dưới da (đây là đường gần nhất khi các chế phẩm dùng đường bôi ngoài da trên lâm sàng).

Kết quả về tỷ lệ chuột chết của từng lô trong vòng 72 giờ sau tiêm cao xoa Bách xà lần đầu được thể hiện rõ trong bảng 3.1. Từ đó vẽ đồ thị biểu diễn mối tương quan tuyến tính giữa liều lượng và số chuột chết ở mỗi liều (biểu đồ 3.1). Kết quả là đã xác định được liều chết 50%:  $LD_{50} = 14,543$  (16,311 - 11,007) g/kg. Kết quả này cho thấy: Cao xoa Bách xà không có độc tính cấp ở liều 5g/kg đường tiêm dưới da trên chuột nhắt trắng và dùng an toàn trong 72 giờ. Do đó có thể dùng cao xoa Bách Xà trong các bệnh lý mạn tính. Năm 1989, Hoàng Ngọc Hùng, I.A. Amuraviov và V.A. Macarop tại

Trường Đại học Dược Flalchigorak, Liên Xô cũ đã nghiên cứu tác dụng chống viêm của một số đơn thuốc mỡ chứa nọc rắn hổ mang. Các thuốc mỡ này được bào chế với hàm lượng nọc rắn hổ mang khô khác nhau tính theo đơn vị chuột, kết hợp với phức chất là long não và tinh dầu thông, cùng với tá dược khác nhau ở mỗi đơn thuốc mỡ. Kết quả nghiên cứu cho thấy: các thuốc mỡ N1.5, B1.9, B5.3 tuy chứa liều nhỏ nọc rắn (10 đơn vị chuột trong 100g) nhưng có tác dụng giảm viêm rất rõ trên chân chuột nhất gây viêm bằng carrageenin. Như vậy, các thuốc mỡ chế tạo với các tá dược và dược chất được nghiên cứu cho phép giảm hàm lượng nọc rắn trong thuốc mỡ 30 lần (so với thuốc mỡ chế tạo với tá dược vaselin, lanolin). Điều đó không chỉ có ý nghĩa về mặt kinh tế mà còn giảm độc tính của thuốc nhưng hiệu lực điều trị vẫn đảm bảo [11].

Từ kết quả nghiên cứu độc tính cấp và để tiếp tục xác định tính an toàn của thuốc, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu tiếp độc tính bán trường diễn của cao xoa Bách xà trên thực nghiệm.

#### ***4.1.1.2. Độc tính bán trường diễn của cao xoa Bách xà***

Cao xoa Bách xà là chế phẩm dùng theo đường bôi ngoài da, vì vậy ngoài đánh giá khả năng gây kích ứng da khi dùng tại chỗ, sau khi tiếp xúc một lần với thuốc, cần đồng thời xem xét khả năng thuốc có thể gây độc toàn thân khi dùng tại chỗ với liều lặp lại kéo dài trong nhiều ngày. Điểm này đặc biệt quan trọng với các bệnh mạn tính, tiến triển như viêm khớp dạng thấp. Độc tính bán trường diễn theo đường bôi ngoài da của cao xoa Bách xà được tiến hành theo hướng dẫn của OECD và WHO [113],[114].

Động vật thực nghiệm được lựa chọn để tiến hành nghiên cứu đánh giá độc tính bán trường diễn đường bôi da có thể là thỏ hoặc chuột cống. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn thỏ vì da thỏ mỏng, diện tích da lớn nên có thể tạo được vùng da bôi thuốc thử có diện tích đủ lớn để quan sát các dấu

hiệu tại chỗ trên da như ban đỏ, phù nề, xung huyết, teo nang lông, bội nhiễm... là những độc tính trên da có thể xuất hiện. Thời gian quy định bắt buộc: 24 giờ trước khi bôi thuốc thử, lông thỏ phải được cạo nhẵn ở vùng lưng để tạo một diện tích bôi thuốc ít nhất là 10% diện tích cơ thể theo khuyến cáo của OECD về diện tích da tiếp xúc với thuốc thử [113],[114]. Diện tích càng lớn càng có giá trị. Trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn, chúng tôi dùng 2 mức diện tích là 10% và 20% diện tích cơ thể thỏ. Khi cắt bỏ lông thỏ phải tránh tạo các tổn thương trên da, chỉ các vùng da nguyên vẹn mới được sử dụng để bôi thuốc nghiên cứu độc tính bán trường diễn [113],[114]. Thỏ được bôi cao xoa Bách xà với liều 0,75g/kg/lần trên 10% diện tích da và liều 1,5g/kg/lần trên 20% diện tích da, liên tục trong 4 tuần và liên tục 7 ngày trong tuần. Trong suốt thời gian nghiên cứu, tình trạng chung, thể trọng, chức năng tạo máu, mức độ hủy hoại tế bào gan, chức năng thận và vi thể gan, thận và cấu trúc da được bôi thuốc thử của thỏ sẽ được đánh giá để xác định khả năng gây kích ứng, độc tính tại chỗ trên da và độc tính bán trường diễn theo đường bôi ngoài da của cao xoa Bách xà.

***\* Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến tình trạng chung và thể trọng của thỏ:***

Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của thỏ phản ánh chung về cơ thể và là những chỉ số bắt buộc phải được đánh giá trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn. Trong suốt thời gian nghiên cứu, thỏ ở cả 3 lô (lô bôi tá dược và 2 lô trị) đều ăn uống bình thường, mắt sáng, lông mượt, hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, phân khô. Kết quả bảng 3.2 cho thấy: Cân nặng của thỏ ở cả 3 lô đều tăng so với trước nghiên cứu, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 lô trị so với lô bôi tá dược ở các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử. Như vậy, cao xoa Bách xà không ảnh hưởng xấu tới tình trạng chung và mức độ thay đổi thể trọng của thỏ khi bôi thuốc liên tục trong 4 tuần.

**\* Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến hệ thống tạo máu:**

Máu là một cơ quan quan trọng vì máu liên quan mật thiết với mọi bộ phận trong cơ thể. Về mặt bệnh lý, nếu thuốc có ảnh hưởng tới cơ quan tạo máu thì các thành phần của máu sẽ thay đổi trước tiên bởi máu chịu ảnh hưởng của tất cả các tổ chức trong cơ thể cũng như phản ánh tình trạng riêng của cơ quan tạo máu [115]. Tế bào máu không phải là cơ quan chịu trách nhiệm chuyển hóa và thải trừ thuốc nhưng các tế bào máu, tế bào tủy xương tạo máu là những tế bào nhân lên nhanh nhất trong cơ thể nên rất nhạy cảm với các độc tính do thuốc gây ra. Độc tính trên máu thường biểu hiện như giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, suy tủy xương nếu thuốc có độc tính lên quá trình nhân chia tế bào. Đây là những độc tính nghiêm trọng. Theo hướng dẫn của WHO, đánh giá độc tính bán trường diễn của một thuốc YHCT nên kiểm tra đầy đủ các chỉ số [113]. Vì vậy, chúng tôi xác định số lượng hồng cầu, lượng huyết sắc tố, thể tích trung bình hồng cầu, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu trong máu thỏ.

Huyết sắc tố trong hồng cầu giữ vai trò quan trọng, chúng có nhiệm vụ nhận oxy từ phổi đưa tới cơ quan trong cơ thể và lấy  $\text{CO}_2$  tại các tế bào khi qua các mao mạch thải qua phổi. Định lượng huyết sắc tố sẽ biết được chức năng của hồng cầu.

Thể tích trung bình hồng cầu phản ánh tình trạng thiếu máu trong cơ thể. hematocrit là tỷ lệ phần trăm giữa khối hồng cầu và máu toàn phần. Nếu thuốc làm giảm số lượng hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit sẽ gây nên tình trạng thiếu máu.

Số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu trong máu ngoại vi phản ánh chức năng bảo vệ của cơ thể và một phần chức năng của cơ quan tạo máu.



Tiểu cầu có nhiệm vụ chính tham gia vào cơ chế đông - cầm máu. Đánh giá số lượng tiểu cầu sau dùng thuốc, gián tiếp đánh giá sự ảnh hưởng của thuốc lên chức năng tạo máu, huyết học.

Kết quả từ bảng 3.3 đến bảng 3.9 đã mô tả ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến chức năng tạo máu của thỏ: số lượng hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu cho thấy, sau 4 tuần bôi thuốc, các chỉ số trên của thỏ ở cả 2 lô trị đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước bôi thuốc và so với lô bôi tá dược ở các thời điểm trước và sau thí nghiệm.

*Có thể thấy: cao xoa Bách xà ở cả 2 liều không gây ảnh hưởng xấu tới cơ quan tạo máu của thỏ tại các thời điểm 2 tuần và 4 tuần bôi thuốc liên tục.*

**\* Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến chức năng gan:**

Trong cơ thể, gan là cơ quan cửa ngõ của cơ thể, có vai trò rất quan trọng trong cơ thể, đảm nhận nhiều chức năng phức tạp, đặc biệt là các quá trình chuyển hóa. Khi đưa thuốc vào cơ thể có thể gây độc cho gan, làm ảnh hưởng đến chức năng gan. Vì vậy, khi đánh giá độc tính của thuốc thì nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan là rất cần thiết [113],[115].

Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, người ta thường định lượng nồng độ các enzym có nguồn gốc tại gan trong huyết thanh. Sự tăng nồng độ các enzym này thường gắn liền với độc tính của thuốc do sự hủy hoại tế bào gan. ALT là enzym có nhiều nhất ở gan, khu trú trong bào tương của tế bào nhu mô gan. ALT đặc trưng cho tế bào gan, nằm nhiều trong bào tương của các tế bào gan. Khi tổn thương hủy hoại tế bào gan, thậm chí chỉ cần thay đổi tính thấm của màng tế bào gan, hoạt độ ALT đã tăng cao. Khác với ALT, AST không những có ở gan mà còn có ở các cơ quan khác (tim, cơ xương...). Trong tế bào gan, AST cũng chủ yếu ở trong ty thể, chỉ 1/3 khu trú ở bào tương của tế bào. Khi tổn thương tế bào gan ở mức độ dưới tế bào, AST trong ty thể mới được giải phóng ra ngoài. Vì vậy, trong tổn thương gan, hoạt độ ALT luôn tăng cao hơn AST [115].

Sự tăng nồng độ các enzym này thường gắn liền với độc tính của thuốc do có sự hủy hoại tế bào gan. Kết quả ở bảng 3.10 và 3.11 cho thấy, sau 2 tuần và 4 tuần, nồng độ hai enzym này thay đổi không đáng kể ở 2 lô trị so với trước thí nghiệm và so với lô bôi tá dược ở các thời điểm trước và sau thí nghiệm. Điều đó chứng tỏ, cao xoa Bách xà ở cả hai liều nghiên cứu không gây tổn thương tế bào gan của thỏ sau 4 tuần bôi thuốc liên tục liều lặp lại.

Gan có chức năng chuyển hóa protid, lipid, tạo mật... thông qua các enzym chuyển hóa phong phú. Gan tạo ra mật, bài tiết mật vào tá tràng, tham gia vào quá trình tiêu hoá. Xét nghiệm bilirubin trong máu để thăm dò chức năng bài tiết và chuyển hoá mật của gan thường chính xác và dễ thực hiện. Bilirubin là sản phẩm thoái hóa của hemoglobin ở lưới nội mạc võng mô như gan, lách, tủy xương.

Bilirubin toàn phần huyết thanh gồm bilirubin gián tiếp và bilirubin trực tiếp [113].

Bilirubin gián tiếp không tan trong nước, liên kết với albumin, hoặc  $\alpha_1$ -globulin, là dạng vận chuyển của bilirubin trong máu, nồng độ thường ít thay đổi, ít liên quan đến độc tính của thuốc gây ra với tế bào gan. Bilirubin trực tiếp còn gọi là bilirubin liên hợp (liên hợp với acid glucuronic), liên quan đến chức năng gan và độc tính của thuốc trên tế bào gan [115]. Khi chức năng gan thay đổi do độc tính của thuốc lên tế bào gan sẽ làm thay đổi nồng độ bilirubin liên hợp trong huyết thanh, dẫn đến thay đổi nồng độ bilirubin toàn phần. Vì vậy, có thể dùng xét nghiệm bilirubin toàn phần để đánh giá chức năng tế bào gan. Nếu thuốc gây tổn thương gan, dẫn đến làm giảm chuyển hóa bilirubin thành bilirubin liên hợp (trực tiếp) nên bilirubin toàn phần tăng cao trong máu nhưng bilirubin liên hợp giảm. Các kết quả ở bảng 3.12 cho thấy nồng độ bilirubin toàn phần trong huyết thanh của cả 2 lô trị sau 4 tuần bôi thuốc thử liên tục đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so

với thời điểm trước bôi thuốc và ở 2 lô trị so với lô bôi tá dược ở các thời điểm nghiên cứu. Như vậy, cao xoa Bách xà ở cả hai liều, trên diện tích 10% và 20% diện tích cơ thể đều không ảnh hưởng đến chức năng chuyển hóa và tạo mật của tế bào gan.

Gan là cơ quan chính và gần như duy nhất tổng hợp albumin. Một trong những nguyên nhân gây giảm nồng độ albumin trong máu là suy giảm chức năng gan nên tế bào gan không tổng hợp được albumin. Định lượng nồng độ albumin huyết thanh có vai trò trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh gan. Giá trị xét nghiệm albumin có giá trị hơn protein toàn phần [113],[115]. Kết quả bảng 3.13 cho thấy nồng độ albumin máu thỏ ở cả 2 lô trị không có sự khác biệt so với lô bôi tá dược ở các thời điểm thí nghiệm và sau 2 tuần, 4 tuần so với trước dùng thuốc ở cả ba lô nghiên cứu. Điều đó chứng tỏ cao xoa Bách xà ở cả 2 liều khi tiếp xúc với 10% và 20% diện tích cơ thể không ảnh hưởng tới khả năng tổng hợp albumin của gan.

Một trong những chức năng quan trọng của gan là tổng hợp và chuyển hóa lipid. Cholesterol là một phần của mật, được gan tổng hợp, ester hóa và thải ra ngoài. Vì vậy có thể dùng xét nghiệm định lượng nồng độ cholesterol toàn phần trong máu để đánh giá chức năng chuyển hóa lipid của gan. Kết quả bảng 3.14 cho thấy nồng độ cholesterol toàn phần trong huyết thanh của cả 2 lô trị sau 4 tuần bôi thuốc đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước bôi thuốc và ở 2 lô trị so với lô bôi tá dược ở các thời điểm nghiên cứu. Như vậy, cao xoa Bách xà ở cả hai liều đều không ảnh hưởng đến chức năng chuyển hóa lipid của gan.

Như vậy chức năng gan của thỏ không bị giảm hay thay đổi khác biệt sau khi thỏ bị tiếp xúc với cao xoa Bách xà liên tục trong 4 tuần. Nói cách khác cao xoa Bách xà không gây độc tính bán trường diễn trên gan, cơ quan chuyển hóa thuốc quan trọng nhất của cơ thể.

***\* Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà đến chức năng thận***

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể. Nhu mô thận rất dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh [113],[115]. Thận dễ bị ngộ độc hơn các mô khác trong cơ thể vì thận là nơi có nhiều máu qua nhất. Vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể, phần lớn thuốc được đào thải qua thận, thuốc có thể gây độc, làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận.

Đánh giá chức năng thận sau khi dùng thuốc, thường dùng xét nghiệm định lượng creatinin máu. Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm hơn ure. Creatinin máu là chỉ tiêu tin cậy và quan trọng hơn ure máu, được dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận [115]. Kết quả bảng 3.15 cho thấy nồng độ creatinin trong máu thỏ sau dùng cao xoa Bách xà ở cả hai liều, trên diện tích tiếp xúc 10% và 20% diện tích cơ thể không có sự thay đổi khác biệt với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

Như vậy chức năng thận thỏ không bị giảm hay thay đổi khác biệt sau khi thỏ bị tiếp xúc với cao xoa Bách xà liên tục trong 4 tuần. Nói cách khác cao xoa Bách xà không gây độc tính bán trường diễn trên thận.

***\* Ảnh hưởng của cao xoa Bách xà lên cấu trúc đại thể và vi thể gan thận thỏ***

Giải phẫu đại thể và vi thể gan thận là chỉ số bắt buộc khi đánh giá độc tính bán trường diễn theo hướng dẫn của WHO [113]. Hơn nữa xét nghiệm vi thể là tiêu chuẩn vàng để đánh giá tổn thương hai cơ quan chính chịu trách nhiệm chuyển hóa và thải trừ thuốc. Xét nghiệm vi thể có giá trị hơn các xét nghiệm sinh hóa vì xuất hiện sớm, đặc hiệu và rõ ràng ngay khi chức năng của gan và thận còn bù trừ (tức là khi xét nghiệm sinh hóa máu không thay

đôi rõ rệt). Theo hướng dẫn của WHO, với các nghiên cứu bán trường diễn, khi kết thúc nghiên cứu phải có ít nhất 30% số động vật trong từng lô được ngẫu nhiên xác định vi thể gan và thận [113].

**Đại thể:** trên tất cả các thử thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về cấu trúc đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hóa của thỏ.

**Vi thể:** với kết quả vi thể gan (ảnh 3.1; 3.2; 3.3) cho thấy gan ở cả 3 lô đều có hình ảnh tế bào gan bình thường, không có hình ảnh xâm nhập các tế bào viêm, tĩnh mạch trung tâm không sung huyết. Kết quả này phù hợp với xét nghiệm đánh giá chức năng gan và mức độ hủy hoại tế bào gan, đặc biệt là nồng độ AST và ALT ở 2 lô bôi thuốc cao xoa Bách xà.

Các kết quả cấu trúc vi thể thận của thỏ (ảnh 3.4; 3.5; 3.6) cũng cho thấy tất cả các mẫu bệnh phẩm đều có hình ảnh cầu thận, ống thận và mô thận kẽ bình thường. Không có xung huyết, không có xâm nhập viêm hoặc các thay đổi cấu trúc như thoái hóa, hoại tử.... Từ đó cho thấy cao xoa Bách xà không làm ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng thận của thỏ sau khi tiếp xúc với 10% và 20% diện tích da, trong 4 tuần liên tục.

Khi dùng đường bôi da cần phải làm thêm xét nghiệm vi thể trên da. Da có thể không bị kích ứng nhưng da thỏ nơi tiếp xúc với thuốc thử có thể bị thay đổi cấu trúc, xâm nhập viêm... Trên tất cả các thử nghiệm cứu, hình ảnh vi thể da không có sự khác biệt giữa lô bôi tá dược và lô bôi cao xoa Bách xà. Không tìm thấy xâm nhập viêm hoặc các biến đổi cấu trúc da sau khi tiếp xúc với cao xoa Bách xà ở 10% và 20% diện tích, trong 4 tuần liên tục.

*\* Như vậy: các kết quả nghiên cứu thực nghiệm về độc tính cấp và bán trường diễn trên súc vật thực nghiệm đã chứng tỏ cao xoa Bách xà không gây ảnh hưởng tới tình trạng chung của thỏ, không làm thay đổi các chỉ số về sự gia tăng trọng lượng cơ thể, các chỉ số đánh giá chức năng tạo máu, chức*

*năng gan, chức năng thận. Cao xoa Bách xà không gây tổn thương cấu trúc của thận và cấu trúc gan. Do đó cao xoa Bách xà chưa thể hiện độc tính bán trường diễn trên thỏ theo đường bôi ngoài da. Tuy nhiên để đánh giá độc tính của một thuốc hoặc một sản phẩm cần phải nghiên cứu trên nhiều loại động vật với nhiều liều lượng khác nhau và thời gian kéo dài mới có thể kết luận chính xác.*

#### **4.1.1.3. Khả năng gây kích ứng da của cao xoa Bách xà**

Cao xoa Bách xà là chế phẩm dùng theo đường bôi ngoài da, vì vậy cần được tiến hành đánh giá khả năng gây kích ứng da khi dùng tại chỗ. Khả năng gây kích ứng da của cao xoa Bách xà được đánh giá theo hướng dẫn của OECD và ISO 10993-10 [114],[116].

Trong nghiên cứu đánh giá kích ứng da thường được khuyến cáo nên tiến hành trên da thỏ. Da thỏ mỏng và nhạy cảm nhất trong các loài động vật, mỏng và dễ kích ứng hơn da người [114],[116].

Chỉ số kích ứng được tính điểm nên có thể đánh giá chính xác và thỏa đáng hơn với chỉ số về ban đỏ (erythema), phù nề (oedema) tại các thời điểm nghiên cứu theo quy định sau khi loại bỏ mẫu thử. Nếu có tổn thương, theo dõi thỏ 14 ngày để đánh giá khả năng phục hồi. Khi tổn thương đã hồi phục thì ngừng theo dõi [114],[116].

Khả năng gây kích ứng da của cao xoa Bách xà được tiến hành bằng cách bôi mẫu thuốc thử 0,5mL lên da thỏ (đây là quy định bắt buộc về liều lượng khi làm nghiên cứu kích ứng của OECD) [114]. Sau 24 giờ bôi thuốc, các vùng da bôi mẫu thuốc thử đều xuất hiện những ban đỏ dễ nhận thấy. Kết quả nghiên cứu cho thấy chế phẩm cao xoa Bách xà với hàm lượng 0,5g bôi trên da thỏ diện tích 2,5cm<sup>2</sup>: gây kích ứng mức độ vừa tại thời điểm 1 giờ sau khi loại bỏ thuốc, kích ứng mức độ nhẹ tại các thời điểm 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ. Thời gian phục hồi tổn thương hoàn toàn là sau tối đa 6 ngày. Chỉ số kích

ứng trên da thử số 2 là 2, dựa vào bảng phân loại kích ứng da ở bảng 3.16, cao xoa Bách xà với liều 0,5mL gây kích ứng da mức độ nhẹ đến vừa tùy thời điểm. Các kích ứng tự khỏi hoàn toàn sau 6 ngày. Như vậy theo hướng dẫn OECD, cao xoa Bách xà được phép sử dụng bôi ngoài da [114],[116].

#### **4.1.2. Tác dụng chống viêm, giảm đau của cao xoa Bách xà**

##### ***4.1.2.1. Tác dụng chống viêm cấp tại chỗ của cao xoa Bách xà trên thực nghiệm***

##### ***\* Tác dụng chống viêm cấp tại chỗ của cao xoa Bách xà trên mô hình gây phù chân chuột cống***

Viêm là phản ứng tự vệ và thích nghi của cơ thể nhằm loại trừ các vật lạ (kháng nguyên) khi chúng xâm nhập vào cơ thể. Các chất trong phản ứng viêm có thể gây nguy hại cho cơ thể, gây rối loạn chuyển hóa, tổn thương các tổ chức, rối loạn nhiều chức phận của cơ thể [117]. Viêm có biểu hiện lâm sàng: sưng, nóng, đỏ, đau và kèm theo rối loạn chức năng của các cơ quan bị viêm. Tùy theo loại viêm cấp, bán cấp hay viêm mạn mà tiến triển và biểu hiện các triệu chứng ở mức độ khác nhau. Dựa trên cơ sở sinh lý bệnh của quá trình viêm, tác dụng chống viêm cấp của cao xoa Bách Xà được đánh giá trên các mô hình gây viêm cấp. Tình trạng viêm cấp được đặc trưng bởi các triệu chứng cổ điển: nóng, đỏ, sưng và đau. Đánh giá mức độ phù (sưng) là một chỉ số nghiên cứu rất hữu ích trong các mô hình gây viêm cấp tại chỗ trên thực nghiệm. Hai mô hình thực nghiệm được lựa chọn để đánh giá tác dụng chống viêm cấp của cao xoa Bách xà là mô hình gây phù chân chuột cống bằng carrageenin [118],[119],[120] và mô hình gây viêm tai chuột nhắt bằng dầu croton[121],[122].

Trong các mô hình thực nghiệm được sử dụng để sàng lọc các loại thuốc chống viêm, mô hình gây phù chân sau của chuột bằng cách tiêm một chất có khả năng gây viêm (chất kích ứng) là một trong những mô hình được sử dụng

phổ biến nhất. Carrageenin là một polysaccharid được sulfat hóa có nguồn gốc từ một số loài tảo [118]. Tiêm carrageenin vào gan bàn chân sau của chuột sẽ xuất hiện rất nhanh hiện tượng tăng tính thấm thành mạch, hình thành dịch rỉ viêm và bạch cầu thoát mạch, chủ yếu là bạch cầu trung tính, vào mô viêm [117]. Trong suốt quá trình viêm do carrageenin gây ra, có sự giải phóng lần lượt các chất trung gian hóa học của quá trình viêm, như histamin, 5-hydroxytriptamin, bradykinin, và cuối cùng là các prostaglandin. Các bạch cầu trung tính di chuyển vào mô viêm sẽ giải phóng vào khoảng gian bào các gốc tự do oxygen gây độc (như  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$  và  $OH^-$ ), các gốc oxygen này sẽ phản ứng với nitơ oxid hình thành các gốc tự do phản ứng (như  $ONOO^-$ ,  $NO_2^-$  và  $NO_3^-$ ) làm tăng cường và khuếch đại phản ứng viêm. Đánh giá tình trạng viêm tại chân sau của chuột cống sau khi tiêm carrageenin thông qua đo thể tích chân chuột và độ dày chân chuột, kết quả nghiên cứu ở bảng 3.17; 3.18 cho thấy, bôi 5 lần cao xoa Bách xà vào gan bàn chân sau của chuột với liều lượng 0,2 gam/lần có tác dụng ức chế viêm trên mô hình viêm cấp tại chỗ chân chuột cống trắng bằng carrageenin, thể hiện ở tác dụng làm giảm thể tích và độ dày của chân chuột cống ở tất cả các thời điểm nghiên cứu. Tác dụng chống viêm cấp tại chỗ của cao xoa Bách xà, với thành phần chính là nọc rắn hổ mang, trên mô hình nghiên cứu này là tương đương với diclofenac. Năm 1989, Hoàng Ngọc Hùng, I.V Muraviov và cộng sự đã nghiên cứu tác dụng chống viêm trên mô hình gây viêm bằng Carrageenin của một số đơn thuốc mỡ có thành phần chứa nọc rắn hổ mang kết hợp với thành phần dược chất tương tự như của cao xoa bách xà. Kết quả cho thấy rằng: các đơn thuốc mỡ chứa nọc rắn hổ mang thậm chí với hàm lượng thấp hơn nhiều (10 đơn vị chuột/100g) đều có tác dụng chống viêm thực nghiệm. Như vậy kết quả trong nghiên cứu này một lần nữa khẳng định tác dụng chống viêm của thuốc



mỡ kết hợp với một số tinh dầu hàm lượng thấp tương tự như kết quả nghiên cứu của Hoàng Ngọc Hùng và CS [11].

**\* Tác dụng chống viêm cấp của cao xoa Bách xà trên mô hình gây viêm tai bằng dầu Croton.**

Dầu croton, một chất gây viêm được chiết xuất từ cây Ba đậu (*Croton tiglium* L.), thuộc họ Thầu dầu Euphorbiaceae, là một chất gây kích ứng mạnh trên da. Hoạt chất chính của dầu croton là các phorbol ester, với phorbol ester chủ yếu là 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate [121],[122]. Bôi dầu croton hoặc 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate trên da sẽ thúc đẩy hình thành một phản ứng viêm cấp được đặc trưng bởi tình trạng giãn mạch, sự xâm nhập của các bạch cầu đa nhân vào các mô và hình thành phù. Cơ chế gây kích ứng da của dầu croton được giải thích thông qua phospholipase A2 [122]. Dầu croton hoạt hóa protein kinase C, làm tăng hoạt tính của phospholipase A2 dẫn tới tăng tạo acid arachidonic và sau đó là các yếu tố liên quan tới quá trình viêm như leucotrien và prostaglandin [124],[125]. Bên cạnh đó, protein kinase C còn làm tăng bài tiết và hoạt tính của một số chất trung gian miễn dịch như các cytokin và chemokin có tác dụng làm tăng và duy trì các đáp ứng viêm trên da [121],[126]. Cơ chế gây kích ứng da của dầu croton có sự tham gia hoạt hóa của hai hệ enzym là cyclooxygenase và lipoxigenase [125]. clobetason (một loại corticoid) được sử dụng để làm thuốc đối chứng dương. Corticoid ức chế hoạt động của hai hệ enzym trên, vì vậy có thể làm giảm quá trình viêm do dầu croton gây ra. Corticoid đã được chứng minh là thuốc có tác dụng mạnh nhất trên mô hình viêm cấp bằng dầu croton [121]. Từ kết quả bảng 3.19 cho thấy, clobetason có tác dụng chống viêm cấp rõ rệt gây ra bởi dầu croton. Cao xoa Bách xà và tá dược bào chế cao xoa Bách xà với liều 0,02 gam/lần bôi 1 lần và 3 lần đều không thể hiện tác dụng ức chế viêm trên mô hình gây viêm tai chuột bằng dầu croton.

Như vậy cùng trên mô hình viêm cấp nhưng dùng tác nhân khác nhau kết quả của cao xoa Bách xà cũng khác nhau. Trên mô hình gây phù chân chuột cống thì tác nhân gây viêm là carrageenin, khi tiêm vào gan bàn chân chuột sẽ giải phóng ra các chất trung gian hóa học của quá trình viêm, cao xoa Bách xà có tác dụng giảm viêm có lẽ do ức chế quá trình giải phóng ra các chất trung gian hóa học gây viêm. Với mô hình dùng dầu croton, một chất gây viêm mạnh là do tăng tạo acid arachidonic và sau đó là các yếu tố liên quan đến quá trình viêm như leucotrien, prostaglandin và có sự tham gia của 2 enzym là cyclooxygenase và lipoxygenase. Tuy nhiên do thời gian gây mô hình và theo dõi ngắn, diễn biến nhanh trong 6 giờ thường phù hợp với các corticoid tác dụng nhanh mạnh như clobetason. Nên cao xoa Bách xà chưa thể hiện được tác dụng. Tuy nhiên, với mục đích hướng tới giảm viêm trong bệnh mạn tính, tiến triển như các bệnh xương khớp, tác dụng chậm nhưng kéo dài có thể là ưu thế hơn tác dụng nhanh, mạnh nhưng ngắn.

#### ***4.1.2.2. Tác dụng giảm đau của cao xoa Bách xà***

Trong các bệnh lý xương khớp có viêm dẫn đến đau, triệu chứng viêm và đau thường đi liền với nhau. Tuy nhiên đau có thể do hậu quả của viêm nhưng cũng có thể do tổn thương biến dạng khớp, hẹp khe khớp, tổn thương sụn, bao hoạt dịch...

Tác dụng giảm đau của cao xoa Bách xà được đánh giá trên các mô hình gây đau bằng nhiều tác nhân khác nhau: tác nhân nhiệt độ (mô hình mâm nóng và tail-flick), tác nhân cơ học (phương pháp rê kim) và tác nhân hóa học (mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carrageenin) [118],[123]. Để tìm hiểu cơ chế tác dụng giảm đau của cao xoa Bách xà, hai mô hình giảm đau trung ương và ngoại biên đã được tiến hành.

**\* Tác dụng giảm đau trung ương:** được nghiên cứu trên 2 mô hình là mô hình mâm nóng và mô hình tail - flick (vẩy đuôi).

**- Mô hình mâm nóng**

Mô hình mâm nóng được sử dụng phổ biến để đánh giá tác dụng giảm đau trung ương của thuốc. Bàn chân của chuột nhắt rất nhạy cảm với nhiệt độ mà ở nhiệt độ đó vẫn chưa gây tổn thương da. Đáp ứng của chuột bao gồm: động tác nhảy lên, rút bàn chân và liếm bàn chân. Thuốc giảm đau trung ương có khả năng kéo dài thời gian xuất hiện những đáp ứng này của động vật nghiên cứu [123]. Điều này được thể hiện rõ qua kết quả nghiên cứu ở bảng 3.20, các thuốc đối chứng, bao gồm methyl salicylat, diclofenac và lidocain, là các thuốc giảm đau ngoại vi đều không làm kéo dài có ý nghĩa thống kê thời gian xuất hiện đáp ứng đau so với lô chứng sinh học. Cao xoa Bách xà được bôi 30 phút trước khi đo phản ứng đau cũng không cho thấy tác dụng kéo dài thời gian xuất hiện đáp ứng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học.

**- Mô hình tail- flick**

Mô hình tail-flick cũng là một phương pháp nghiên cứu khác sử dụng tác nhân nhiệt độ để đánh giá tác dụng giảm đau trung ương của một thuốc. Ban đầu, phương pháp này được phát triển bởi Schumacher và cộng sự (1940), Wolff và cộng sự (1940) nhằm xác định ngưỡng đau với bức xạ nhiệt và đánh giá tác dụng giảm đau của các opioat. Sau đó, các nhà khoa học đã sử dụng phương pháp này để đánh giá sự thay đổi mức độ nhạy cảm của đuôi chuột với các stress nhiệt sau khi cho chuột dùng thuốc thử. Test này phù hợp để phân biệt thuốc giảm đau giống morphin tác dụng trên thần kinh trung ương và thuốc giảm đau không opioat [120],[123].

Quan sát kỹ các phản ứng của chuột đối với bức xạ nhiệt sẽ giúp đưa ra các đánh giá về ảnh hưởng của thuốc đến hoạt động của não. Động tác kéo đuôi và quay đầu lại của chuột khi tiếp xúc với bức xạ nhiệt có thể được coi như là một hiện tượng phức tạp được xử lý thông qua hoạt động của não.

Ngược lại, nếu chuột chỉ xuất hiện động tác kéo đuôi đơn giản thì đây có thể chỉ là một phản xạ tủy. Kết quả nghiên cứu về tác dụng giảm đau của cao xoa Bách xà trên mô hình tail-flick ở bảng 3.21 cho thấy, thời gian đáp ứng ở lô bôi cao xoa Bách xà không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học (bảng 2). Như vậy, qua hai mô hình mâm nóng và tail - flick có thể thấy cao xoa Bách xà không thể hiện tác dụng giảm đau trung ương trong nghiên cứu này.

**\* Tác dụng giảm đau ngoại biên:**

**- Phương pháp rê kim**

Phương pháp rê kim sử dụng tác nhân cơ học (đầu kim) tác động vào gan bàn chân chuột với lực gây đau tối đa là 5g (để tránh gây tổn thương mô) và tốc độ lực là 0,5g/giây, chuột sẽ phản ứng bằng cách rút gan bàn chân ra khỏi đầu kim. Thời gian phản ứng đau của từng chuột được ghi lại. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.22 cho thấy, cao xoa Bách xà làm kéo dài rõ rệt thời gian phản ứng đau so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$ ). So sánh thời gian phản ứng đau ở lô chuột bôi cao xoa Bách xà với lô chuột bôi Salonpas gel có hoạt chất chính là methyl salicylat, đây cũng là một thành phần có mặt trong cao xoa Bách xà, nhận thấy, thời gian phản ứng đau ở lô bôi cao xoa Bách xà có xu hướng kéo dài hơn lô bôi Salonpas gel. Điều này cho thấy, có thể thành phần nọc rắn hổ mang trong cao xoa Bách xà đã tác động làm tăng cường tác dụng giảm đau. Trên mô hình này, tác nhân gây đau là tác nhân cơ học, khi dùng cao xoa Bách xà bôi tại gan bàn chân chuột thấy cao xoa Bách xà có tác dụng kéo dài rõ rệt thời gian phản ứng đau. Chứng tỏ cao xoa Bách xà có tác dụng giảm đau đối với các tổn thương do các tác nhân cơ học gây ra, Từ kết quả này có thể giúp chúng tôi đưa ra một định hướng trong tương lai, để có thể mở rộng chỉ định điều trị của cao xoa Bách xà không những trong bệnh

VKDT mà có thể chỉ định cho những bệnh lý đau do các tổn thương đung dập phần mềm hoặc các bệnh lý về chấn thương kín.

**- Mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carrageenin**

Đau thường có liên quan đến viêm. Quá trình viêm gây tổn thương các mô, kích thích giải phóng các chất trung gian gây viêm (prostaglandin, bradykinin, histamin, v.v...), các chất trung gian gây viêm này có thể kích thích đầu tận cùng thần kinh cảm giác, và làm tăng nhạy cảm của các receptor nhận cảm cảm giác với các tác nhân gây đau [117],[118],[123]. Vì vậy, mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carrageenin có thể được sử dụng để đánh giá tác dụng giảm đau của một thuốc.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.23 cho thấy, cao xoa Bách xà có tác dụng giảm đau trên mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carrageenin, thể hiện ở khả năng kéo dài thời gian phản ứng đau khi dùng tác nhân cơ học (đầu kim) tác động vào gan bàn chân chuột. Đồng thời, khi so sánh với lô bôi Salonpas gel (methyl salicylat), lô bôi cao xoa Bách xà cũng có thời gian phản ứng đau kéo dài hơn. Kết quả nghiên cứu trong mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carrageenin tương đồng với kết quả nghiên cứu trong phương pháp rê kim.

Một số nghiên cứu thực nghiệm trên thế giới cũng đã chỉ ra tác dụng giảm đau của nọc rắn trong các mô hình gây đau bằng các tác nhân gây viêm. Rual Y và cộng sự (2013) đánh giá tác dụng giảm đau của nọc rắn *Naja naja atra* trên mô hình gây đau bằng formaldehyd [127]. Các nhà nghiên cứu tiêm dưới da gan bàn chân sau bên phải của chuột cống dung dịch formaldehyd để gây viêm, sau đó dựa vào thời gian liếm chân sau của chuột để đánh giá tác dụng giảm đau của nọc rắn. Kết quả các nghiên cứu này đều cho thấy tác dụng giảm đau của nọc rắn, thể hiện ở khả năng làm giảm thời gian liếm chân sau của chuột. Như vậy, nọc rắn thể hiện tác dụng giảm đau tốt trên các mô hình gây đau bằng các tác nhân gây viêm như carrageenin, formaldehyd.

*\* Như vậy: bước đầu nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm của cao xoa Bách xà cho thấy, cao xoa Bách xà không thể hiện tác dụng giảm đau trung ương trong nghiên cứu này nhưng có tác dụng giảm đau ngoại biên trên mô hình rê kim và mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carrageenin. Cao xoa Bách xà có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột cấp bằng carrageenin.*

## **4.2. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG**

### **4.2.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu**

#### **4.2.1.1. Tuổi, giới**

Kết quả bảng 3.24 cho thấy các đặc điểm về tuổi, giới, nghề nghiệp, chiều cao, cân nặng của 2 nhóm trước nghiên cứu là tương đồng ( $p > 0,05$ ). Hơn 3/4 BN là nữ tuổi trung niên. Độ tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là 68,75, tuổi từ 50 tuổi trở lên chiếm đa số, trong đó nhóm trên 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao.

Tại Mỹ, theo Mac Duffic, tỷ lệ VKDT chiếm từ 0,5 - 1% quần thể dân cư từ 20 - 80 tuổi; ở nhóm tuổi từ 55 - 75, tỷ lệ này là 4,5% [128].

Theo nghiên cứu của Joel M. Kremer và cộng sự (nghiên cứu LITHE) thì tỷ lệ nữ giới của nhóm nghiên cứu là 82%, ở nhóm chứng là 83% [129].

Theo thống kê từ năm 1991 - 1995, tại Khoa Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai, VKDT chiếm 20,7% và từ năm 1996 - 2000, VKDT chiếm 22,9% trong các bệnh khớp, trong đó chủ yếu là nữ giới (92,3%), lứa tuổi chiếm đa số là từ 36 - 65 tuổi (72,6%) [130].

Theo Y văn kinh điển: VKDT là bệnh mạn tính gặp chủ yếu ở nữ tuổi trung niên [1],[6].

Như vậy, đặc điểm về giới của 2 nhóm BN trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như Y văn kinh điển và kết quả một số nghiên cứu khác tại Việt Nam và trên thế giới. Tuy nhiên tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu

của chúng tôi cao hơn một số nghiên cứu khác. Điều này có thể do trong khuôn khổ nghiên cứu của chúng tôi cũng mới chỉ triển khai trên phạm vi cỡ mẫu chưa đủ lớn, do đó chưa đủ kết luận về mặt dịch tễ, hơn nữa trong nghiên cứu của chúng tôi, BN đến điều trị tại khoa YHCT với thời gian điều trị là 30 ngày nội trú tại bệnh viện, mà những BN trong độ tuổi lao động (< 60 tuổi) có thể do nhiều lý do khác nhau như khó thu xếp công việc trong một thời gian tương đối dài. Mặt khác, tỷ lệ BN mắc bệnh ở giai đoạn 2 trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm đa số (94,44% ở nhóm nghiên cứu và 91,67% ở nhóm chứng), thời gian mắc bệnh từ 8 đến 10 năm, điều này phần nào cũng ảnh hưởng đến tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi.

#### **4.2.1.2. Một số đặc điểm bệnh lý**

##### **\* Thời gian mắc bệnh**

Kết quả bảng 3.25 cho thấy, thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm nghiên cứu là  $7,91 \pm 4,89$  (năm), nhóm chứng là  $10,45 \pm 8,59$  (năm). Thời gian mắc bệnh của 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Thời gian mắc bệnh của các BN trong nghiên cứu giao động lớn vì VKDT là bệnh mạn tính, diễn biến kéo dài, BN phải vào viện nhiều lần theo đợt tiến triển của bệnh. Có những BN vào viện lần đầu, có những BN vào viện trong những đợt cấp của bệnh đã kéo dài nhiều năm.

##### **\* Giai đoạn bệnh**

Bảng 3.25 cho thấy tỷ lệ BN mắc bệnh ở giai đoạn I của nhóm nghiên cứu là 5,56%, nhóm chứng là 8,33%, và BN mắc bệnh ở giai đoạn II ở nhóm nghiên cứu là 94,44, nhóm chứng là 91,67% (theo tiêu chuẩn phân loại của Steinbroker). Không có sự khác biệt về giai đoạn bệnh giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng với  $p > 0,05$ . Sở dĩ chúng tôi chọn BN ở giai đoạn I, II vì ở giai đoạn này, chức năng vận động của BN chưa bị ảnh hưởng nhiều, chưa có dính khớp nặng, nên thuận tiện cho việc đánh giá kết quả.

**\* Mức độ bệnh ở 2 nhóm BN trước khi nghiên cứu**

Bảng 3.26 cho thấy: mức độ bệnh của 2 nhóm ở thời điểm trước nghiên cứu đều ở giai đoạn bệnh hoạt động với mức độ nhẹ và vừa. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm.

Như vậy, với các kết quả như trình bày ở các bảng 3.24; 3.25; 3.26, có thể nhận thấy, có sự tương đồng cao về đặc điểm bệnh nhân giữa 2 nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Điều này rất quan trọng cho một nghiên cứu có đối chứng, giúp việc so sánh và đánh giá được khách quan tác dụng của thuốc điều trị.

**4.2.2. Bàn luận về hiệu quả điều trị trên lâm sàng**

VKDT với biểu hiện chủ yếu là đau và viêm - đây cũng là triệu chứng khiến người bệnh vào viện. Các nghiên cứu về YHCT hiện nay đều tập trung vào việc nghiên cứu và đánh giá hiệu quả điều trị các triệu chứng này của bệnh VKDT. Trong nghiên cứu này, chúng tôi theo dõi và đánh giá tác dụng giảm đau, chống viêm và tác dụng cải thiện triệu chứng của bệnh trên các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng.

**4.2.2.1. Tác dụng giảm đau**

**\* Cải thiện thời gian cứng khớp trung bình**

Cứng khớp buổi sáng là biểu hiện hạn chế vận động của khớp. Thời gian cứng khớp buổi sáng thường được tính từ khi bắt đầu ngủ dậy cho đến khi hết cảm giác khó vận động của khớp. Kết quả bảng 3.27 cho thấy thời gian cứng khớp trung bình trước điều trị của nhóm nghiên cứu là  $69,72 \pm 15,44$  phút, của nhóm chứng là  $64,44 \pm 11,51$  phút. Sau điều trị, mức độ cải thiện trung bình của nhóm nghiên cứu là  $- 54,25 \pm 18,59$  phút, nhóm chứng là  $- 21,75 \pm 9,34$  phút. Biểu đồ 3.2 cho thấy tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  thời gian cứng khớp buổi sáng ở nhóm nghiên cứu là 94,44%, nhóm chứng là 77,78%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Như vậy, sau điều trị, cả nhóm



ngiên cứu và nhóm chứng đều có hiệu quả làm giảm thời gian cứng khớp buổi sáng. Tuy nhiên, mức giảm thời gian cứng khớp buổi sáng của nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng.

Theo nghiên cứu của tác giả Hữu Thị Chung, đánh giá tác dụng hỗ trợ của nước khoáng, bùn khoáng Mỹ Lâm trong điều trị bệnh VKDT, thời gian cứng khớp buổi sáng trung bình của nhóm nghiên cứu trước điều trị là  $154,6 \pm 334,1$  phút, sau 4 tuần điều trị là  $68,8 \pm 201,6$  phút [93]. Còn theo nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Tần, năm 2008, đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị của Osapain cream (với thành phần chính là dầu đà điều) trên bệnh nhân VKDT giai đoạn I - II, thời gian cứng khớp buổi sáng trung bình của nhóm nghiên cứu trước điều trị là  $64,97 \pm 4,73$  phút, sau 4 tuần điều trị là  $11,87 \pm 9,97$  phút [92]. Như vậy, mức độ cải thiện thời gian cứng khớp buổi sáng trung bình ở các nghiên cứu là rất khác nhau. Điều này có thể do tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu là khác nhau. Theo nghiên cứu của tác giả Hữu Thị Chung có 61% BN nghiên cứu nằm ở giai đoạn II và III. Còn đối tượng nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Tần chủ yếu là BN mắc bệnh ở giai đoạn II, chiếm 73,33%. BN ở giai đoạn I là 26,67% [92]. Trong nghiên cứu của chúng tôi BN mắc bệnh ở giai đoạn II chiếm 94,44%, giai đoạn I là 5,56%. Theo diễn biến bệnh VKDT, nếu bệnh ở mức độ bệnh càng nặng thì thời gian cứng khớp buổi sáng càng tăng. Mặc dù mức độ cải thiện triệu chứng cứng khớp buổi sáng có khác nhau ở các nghiên cứu nhưng có thể thấy, các liệu pháp dùng ngoài như tắm bùn hoặc dùng kem bôi ngoài trên các khớp sưng đều có tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng này.

### **\* Cải thiện số khớp đau**

Bản chất của viêm khớp trong VKDT là tình trạng viêm không đặc hiệu của màng hoạt dịch, được biểu hiện trên lâm sàng là triệu chứng sưng đau các khớp, trong đó đau là triệu chứng chính khiến BN vào viện. Bệnh kéo dài và diễn biến thành từng đợt. Giai đoạn sớm của bệnh, tổn thương mới khu trú ở màng hoạt dịch, trên lâm sàng chỉ có dấu hiệu sưng đau khớp. Ở giai đoạn muộn, màng hoạt dịch xâm lấn và phá hủy đầu xương, sụn khớp, lâm sàng có thêm dấu hiệu dính và biến dạng khớp [131]. Đau trong bệnh VKDT thường biểu hiện trong giai đoạn tiến triển của bệnh. Số lượng khớp đau càng nhiều, là biểu hiện bệnh hoạt động càng mạnh. Tuy nhiên ở các thời điểm khác nhau, số lượng khớp đau khác nhau. Thời gian mắc bệnh càng dài thì số lượng khớp đau càng nhiều [132].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.28 cho thấy: Số khớp đau trung bình ở thời điểm trước nghiên cứu của 2 nhóm là không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ), nhóm nghiên cứu là  $8,80 \pm 1,54$  khớp, nhóm chứng là  $9,80 \pm 3,19$  khớp. Sau điều trị, số khớp đau trung bình của cả 2 nhóm đều giảm, nhóm nghiên cứu là  $5,30 \pm 1,60$  khớp, nhóm chứng là  $6,91 \pm 3,28$  khớp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Biểu đồ 3.3 cho thấy: Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  số khớp đau trung bình của nhóm nghiên cứu là 91,67%, nhóm chứng là 72,22%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### **\* Cải thiện chỉ số Ritchie**

Chỉ số Ritchie đã được sử dụng trên lâm sàng từ năm 1968 để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh VKDT.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.29 cho thấy: Sau điều trị, chỉ số Ritchie trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều giảm có ý

nghĩa thống kê so với trước điều trị. Tuy nhiên, mức giảm của nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Biểu đồ 3.4 cũng cho thấy tỷ lệ cải thiện  $\geq 20\%$  chỉ số Ritchie trung bình của nhóm nghiên cứu là 94,44%, nhóm chứng là 66,67%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Mức cải thiện trung bình sau điều trị của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu khác: Như kết quả nghiên cứu năm 2008 của Hoàng Thị Tần dùng Osapain cream (có thành phần chính là dầu đà điều) trong điều trị VKDT làm giảm chỉ số Ritchie từ  $15,43 \pm 3,67$  xuống  $5,77 \pm 2,90$  [92].

#### **\* Cải thiện mức độ đau qua các chỉ số VAS**

Sử dụng thang điểm  $VAS_1$  là thang điểm đánh giá cường độ đau theo cảm giác chủ quan của BN tại thời điểm nghiên cứu được lượng hóa. Thang điểm VAS là một công cụ đơn giản để đo lường mức độ đau được áp dụng từ nhiều năm nay. Thang điểm VAS là một chỉ số trong công thức DAS 28, vì vậy thang điểm VAS góp phần đánh giá mức độ hoạt động của bệnh, cũng như theo dõi đáp ứng điều trị. Mức độ đau phụ thuộc vào tình trạng viêm khớp ở các thời điểm nghiên cứu khác nhau đối với mỗi BN. Ngoài thang điểm  $VAS_1$  trong nghiên cứu của chúng tôi, còn lượng giá  $VAS_2$  (BN lượng giá về mức độ hoạt động bệnh) và  $VAS_3$  (thầy thuốc lượng giá về mức độ hoạt động bệnh) mà một số nghiên cứu trước đây không đánh giá.  $VAS_2$ ,  $VAS_3$  làm tăng tính khách quan khi lượng giá bằng thang điểm VAS.

Kết quả bảng 3.30, 3.31; 3.32 cho thấy, điểm trung bình  $VAS_1$ ,  $VAS_2$ ,  $VAS_3$  của cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, mức giảm của nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Theo kết quả ở các biểu đồ 3.5, 3.6, 3.7, tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  các chỉ số  $VAS_1$ ,  $VAS_2$ ,  $VAS_3$  của nhóm nghiên cứu lần lượt là 94,44% ( $VAS_1$ ), 88,99% ( $VAS_2$ ), 91,67% ( $VAS_3$ ), các tỷ lệ này ở nhóm chứng lần lượt là: 63,89% ( $VAS_1$ ), 72,22% ( $VAS_2$ ), 69,44% ( $VAS_3$ ). Mức độ cải thiện  $\geq 20\%$  các chỉ số VAS ở nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Mức cải thiện đau theo thang điểm VAS sau điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả khác: Như kết quả nghiên cứu của Hoàng Thị Tần dùng Osapain cream trong điều trị VKDT làm giảm chỉ số VAS trung bình từ  $7,33 \pm 0,88$  xuống  $2,10 \pm 1,49$ . Kết quả nghiên cứu của Hữu Thị Chung, đắp bùn khoáng Mỹ Lâm trong điều trị VKDT đã làm giảm chỉ số VAS trung bình từ  $5,22 \pm 1,88$  xuống  $3,94 \pm 1,98$ .

Các kết quả nghiên cứu từ bảng 3.27 đến bảng 3.32 cho thấy rõ ràng rằng, hiệu quả giảm đau ở nhóm nghiên cứu dùng cao xoa Bách xà kết hợp bài thuốc Quế chi thực dược tri mẫu thang cao hơn nhóm chứng dùng Quế chi thực dược tri mẫu thang kết hợp với cao xoa đối chứng có ý nghĩa thống kê. Các kết quả này chứng tỏ, cao xoa bách xà có tác dụng giảm đau trên lâm sàng bệnh VKDT.

Tác dụng giảm đau của cao xoa Bách xà trên lâm sàng cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm. Theo kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm của chúng tôi ở bảng 3.22; 3.23, tác dụng giảm đau của cao xoa Bách xà được thể hiện trên mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carrageenin, thể hiện ở khả năng kéo dài thời gian phản ứng đau khi dùng tác nhân cơ học (đầu kim) tác động vào gan bàn chân chuột. Đồng thời, khi so sánh với lô bôi Salonpas gel (methyl salicylat), lô bôi cao xoa Bách xà cũng có thời gian phản ứng đau kéo dài hơn. Kết quả nghiên cứu trong mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carrageenin tương đồng với kết quả nghiên cứu trong phương pháp rê kim.

#### **4.2.2.2. Tác dụng chống viêm**

##### **\* Cải thiện số khớp sưng**

Bảng 3.33 cho thấy, số khớp sưng trung bình của 2 nhóm giảm có ý nghĩa thống kê sau 30 ngày điều trị. Tuy nhiên, mức giảm của nhóm nghiên cứu nhiều hơn nhóm chứng. Mức cải thiện trung bình của nhóm nghiên cứu là  $5,55 \pm 2,28$  (khớp), nhiều hơn nhóm chứng  $3,11 \pm 2,47$  (khớp). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Biểu đồ 3.8 cho thấy, tỷ lệ cải thiện  $\geq 20\%$  số khớp sưng trung bình của nhóm nghiên cứu là 88,89%, nhóm chứng là 72,22%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Như vậy, cao xoa Bách xà đã cải thiện bệnh rõ rệt vì làm giảm đáng kể số khớp sưng và số khớp đau sau điều trị với  $p < 0,05$ .

Kết quả giảm sưng trên lâm sàng phù hợp với kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm ở trong và ngoài nước. Nghiên cứu trên thực nghiệm của chúng tôi cho thấy, cao xoa Bách xà có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù viêm chân chuột cống bằng carrageenin, thể hiện ở tác dụng làm giảm thể tích và độ dày chân chuột ở tất cả các thời điểm nghiên cứu.

Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  số khớp sưng trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Hữu Thị Chung năm 2009, đắp bùn khoáng và tắm nước khoáng Mỹ Lâm trong điều trị VKDT là 80%.

##### **\* Mức độ cải thiện các chỉ số viêm trên cận lâm sàng**

IL- 6 là một cytokin tiền viêm tạo bởi nhiều loại tế bào khác nhau bao gồm tế bào T, tế bào B, tế bào bạch cầu, bạch cầu đơn nhân và nguyên bào sợi, IL- 6 hoạt hóa các tế bào viêm như đại thực bào và bạch cầu trung tính từ đó kích hoạt các phản ứng viêm, gây hủy hoại sụn khớp [133]. Trong các bệnh khớp nói chung và VKDT nói riêng có hội chứng viêm sinh học do xuất hiện các protein của quá trình viêm. Hội chứng viêm sinh học biểu hiện bằng TĐML và CRP [134].

### **- Tốc độ máu lắng**

Khi TĐML giờ đầu cộng 1/2 giờ thứ 2 chia 2 lớn hơn 10mm thì được đánh giá là đang có tình trạng viêm. TĐML rất có ý nghĩa để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh và theo dõi hiệu quả điều trị. Khi tình trạng viêm càng nặng thì TĐML càng tăng, ngược lại khi tình trạng viêm được cải thiện thì TĐML cũng được cải thiện theo. Theo hội khớp học Châu Âu (EULAR), TĐML giờ đầu từ 28mm trở lên là 1 trong 3 yếu tố của tiêu chuẩn chẩn đoán giai đoạn tiến triển bệnh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi được thể hiện qua bảng 3.34. Kết quả cho thấy, sau điều trị, TĐML trung bình ở nhóm nghiên cứu giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). TĐML của nhóm chúng sau điều trị có xu hướng tăng hơn. Có sự khác biệt về mức cải thiện TĐML giữa 2 nhóm sau điều trị ( $p < 0,05$ ). Ngoài ra, để đánh giá mức độ cải thiện bệnh theo ACR thì chúng tôi còn đánh giá mức độ cải thiện trên 20% được coi là đáp ứng với điều trị. Biểu đồ 3.9 cho thấy có 50% số BN ở nhóm nghiên cứu và 22,22% BN ở nhóm chúng có cải thiện TĐML. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Như vậy, tác dụng chống viêm của cao xoa Bách xà có xu hướng mạnh hơn nhóm chúng.

Theo nghiên cứu của tác giả Hữu Thị Chung, năm 2009, mức cải thiện TĐML sau điều trị là  $33,6 \pm 13,3$ mm xuống còn  $22,6 \pm 10,9$ mm [93]. Như vậy: TĐML trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi giảm chậm hơn các nghiên cứu khác. Điều này có thể là do, trong nghiên cứu của chúng tôi, bài thuốc uống trong dùng cho cả 2 nhóm là bài Quế chi thực được tri mẫu thang và thuốc nghiên cứu là cao xoa Bách xà cũng là một chế phẩm YHCT; còn nghiên cứu của Hữu Thị Chung, thuốc nền cho cả 2 nhóm là prednisolon, Methotrexat, cloroquin, đây là những thuốc chống viêm, ức chế miễn dịch mạnh, do đó sau điều trị mức giảm TĐML cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

**- Protein- C phản ứng(CRP) [134].**

Bên cạnh tốc độ máu lắng, CRP cũng là chỉ số quan trọng để đánh giá mức độ viêm trên lâm sàng và tiên lượng điều trị. Nếu các triệu chứng lâm sàng giảm đi nhưng CRP vẫn tăng thì người bệnh vẫn cần phải tiếp tục điều trị.

Bảng 3.35 cho thấy: Sau điều trị, CRP trung bình của nhóm nghiên cứu giảm hơn so với trước điều trị, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). CRP trung bình của nhóm chứng sau điều trị, thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ cải thiện CRP giữa 2 nhóm ( $p < 0,05$ ). Biểu đồ 3.10 cho thấy tỷ lệ BN cải thiện trên 20% CRP trung bình ở nhóm nghiên cứu là 47,22%, ở nhóm chứng là 30,56%. Tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Như vậy, có thể khẳng định cao xoa Bách xà có tác dụng chống viêm trên lâm sàng và cận lâm sàng. Tác dụng chống viêm này cũng phù hợp với các kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm như đã trình bày trong chương 3 mục 3.1.3.1: cao xoa Bách xà có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột cống. Theo kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm của chúng tôi ở bảng 3.17; 3.18 cho thấy, cao xoa Bách xà có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột cống bằng carageenin, thể hiện ở tác dụng làm giảm thể tích và độ dày của chân chuột cống ở tất cả các thời điểm nghiên cứu.

**4.2.2.3. Tác dụng làm giảm tình trạng hoạt động của bệnh**

**\* Cải thiện chức năng vận động trung bình đánh giá theo bộ câu hỏi (HAQ)**

Bộ câu hỏi HAQ gồm có 8 bộ, và điểm trung bình là tổng điểm của từng bộ chia trung bình. Đây là bộ câu hỏi đánh giá chức năng vận động đầu tiên và trở thành một công cụ hữu ích trong rất nhiều lĩnh vực bệnh tật khác nhau nhất là các bệnh về xương khớp như VKDT, viêm cột sống dính khớp... Thang

điểm này có độ nhạy cao trong đánh giá sự thay đổi của mức độ hoạt động bệnh do có tương quan chặt chẽ với các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.

Kết quả bảng 3.36 cho thấy, sau điều trị, mức độ cải thiện chức năng vận động ở cả 2 nhóm đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Trong đó, ở nhóm nghiên cứu, mức cải thiện trung bình sau 30 ngày điều trị là  $-0,79 \pm 0,29$  điểm. Trong nghiên cứu của tác giả Hữu Thị Chung (2009), sử dụng bùn khoáng Mỹ Lâm trong điều trị VKDT có chỉ số cải thiện trung bình (sau - trước) là  $-0,5 \pm 0,60$  điểm [93]. Mức cải thiện ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả của Hữu Thị Chung.

**\* Cải thiện bệnh theo tiêu chuẩn Châu Âu (chỉ số DAS 28 - CRP)**

DAS 28 là chỉ số được sử dụng thường quy trong nghiên cứu lâm sàng nhằm đánh giá mức độ hoạt động của bệnh và mức độ cải thiện diễn tiến của bệnh VKDT [135]. Có thể tính DAS 28 theo CRP hoặc TĐLM. Tuy nhiên, áp dụng công thức DAS 28 - CRP để đánh giá mức độ hoạt động bệnh có ý nghĩa hơn so với DAS 28 - TĐML [136]. Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng DAS 28 - CRP. Đây là công thức được Hội thấp khớp học Châu Âu khuyến cáo sử dụng dựa vào hiệu số DAS 28 - CRP trước và sau điều trị. Mức độ cải thiện DAS 28 - CRP phụ thuộc vào mức độ cải thiện số khớp sưng, đau,  $VAS_1$ , CRP.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.37 cho thấy chỉ số DAS 28 - CRP trung bình của 2 nhóm đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, tuy nhiên mức giảm của nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng ( $p < 0,05$ ). Trước điều trị, ở nhóm nghiên cứu là  $4,79 \pm 0,34$ , sau điều trị là  $2,76 \pm 0,63$ , đạt mức độ giảm là  $2,03 \pm 0,63$ , tương đương với mức độ bệnh cải thiện tốt theo tiêu chuẩn EULAR, mức giảm sau điều trị so với trước điều trị có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ), và mức giảm ở nhóm chứng là  $0,61 \pm 0,52$ , tương đương mức độ bệnh cải



thiện trung bình. Kết quả bảng 3.38 cho thấy tỷ lệ BN cải thiện tốt ở nhóm nghiên cứu là 88,89%, ở nhóm chứng là 13,89%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Như vậy, căn cứ vào cách đánh giá mức cải thiện bệnh theo tiêu chuẩn EULAR dựa vào hiệu số DAS 28 - CRP trước và sau điều trị: nếu hiệu số  $< 0,6$ : bệnh không cải thiện;  $1,2 \geq$  hiệu số  $\geq 0,6$ : bệnh cải thiện trung bình; hiệu số  $\geq 1,2$ : bệnh cải thiện tốt. Đối chiếu theo tiêu chuẩn trên thì nhóm nghiên cứu của chúng tôi có 91,67% tỷ lệ BN cải thiện DAS 28 - CRP, trong đó có 88,89% ở mức độ tốt, nhóm chứng có tỷ lệ BN cải thiện DAS 28 - CRP là 61,11%, trong đó có 13,89 ở mức độ tốt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Trong nghiên cứu của tác giả Hữu Thị Chung (2009), sử dụng bunion Mỹ Lâm trong điều trị VKDT có chỉ số DAS 28 cải thiện trung bình (sau - trước) là  $- 1,1 \pm 1,1$  [93]. Nghiên cứu của Hoàng Thị Quế (2011), nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Tam tý thang có tỷ lệ BN cải thiện DAS 28 ở nhóm nghiên cứu là 85,46% và nhóm chứng là 69,23% [83]. Mức cải thiện ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi có phần cao so với kết quả của Hữu Thị Chung và Hoàng Thị Quế.

**\* *Cải thiện bệnh theo tiêu chuẩn ACR.***

Các nghiên cứu thử nghiệm thuốc trên bệnh nhân VKDT thường sử dụng tiêu chuẩn ACR để đánh giá, có 3 mức độ được dùng để đánh giá sự cải thiện bệnh là: (ACR20, ACR50, ACR70), tức là cải thiện  $\geq 20\%$ ,  $\geq 50\%$ ;  $\geq 70\%$  của 5 trong 7 tiêu chuẩn (số khớp sưng, số khớp đau, HAQ, VAS<sub>1</sub>, VAS<sub>2</sub>, VAS<sub>3</sub> TĐML) [137]. Do VKDT là một bệnh tự miễn, mạn tính, dai dẳng, khó chữa, nên đối với các thử nghiệm lâm sàng về VKDT, thì mức cải thiện 20% là ngưỡng được ACR sử dụng để đánh giá xem BN có đáp ứng với thuốc hay một phương pháp điều trị hay không. Đây là phương pháp đánh giá

kết quả tương đối chặt chẽ và ưu việt, vì đánh giá cuối cùng của một nghiên cứu đối với một phương pháp điều trị là đánh giá xem phương pháp đó có lợi ích cải thiện bệnh hay không và có bao nhiêu BN được cải thiện.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.39 đã tổng hợp lại các kết quả cải thiện  $\geq 20\%$  của các chỉ tiêu đánh giá. Tỷ lệ BN cải thiện  $\geq 20\%$  ở hầu hết các chỉ tiêu đánh giá ở nhóm nghiên cứu đều cao hơn nhóm chứng ( $p < 0,05$ ). Bảng 3.40 cho thấy tỷ lệ cải thiện theo các mức ACR20, ACR50 ở nhóm nghiên cứu lần lượt là 91,67%, 33,33%. Mức cải thiện này có phần cao hơn so với nghiên cứu của Hữu Thị Chung và các tỷ lệ này lần lượt là 65,3%, 25,3%.

Như vậy, có thể thấy, với liệu trình điều trị 1 tháng, cùng các hiệu quả cải thiện rõ rệt (ở mức có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ ) trên các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động của bệnh VKDT, bao gồm chỉ số chức năng vận động HAQ, chỉ số DAS 28 - CRP và chỉ số ACR20, ACR50, mà nhóm nghiên cứu đạt được, có thể khẳng định, khi dùng cao xoa Bách xà xoa ngoài kết hợp với bài thuốc Quế chi thực dược tri mẫu thang uống trong, có thể mang lại hiệu quả điều trị tốt tương đương so với phác đồ điều trị bằng thuốc tân dược chống viêm giảm đau và thuốc tác dụng chậm kết hợp với tắm nước khoáng - bùn khoáng.

#### **4.2.3. Bàn luận về tác dụng của cao xoa Bách xà**

Với thiết kế nghiên cứu như đã trình bày ở chương II, đây là thiết kế nghiên cứu can thiệp lâm sàng, có đối chứng, mù kép. Trong đó nhóm nghiên cứu dùng Quế chi thực dược tri mẫu thang uống trong + cao xoa bách xà xoa ngoài và nhóm chứng dùng Quế chi thực dược tri mẫu thang uống trong + cao xoa đối chứng xoa ngoài. Kết quả điều trị là tác dụng hiệp đồng của thuốc uống trong (bài thuốc Quế chi thực dược tri mẫu thang) với thuốc xoa ngoài là cao xoa Bách xà. Để làm sáng tỏ tác dụng của cao xoa

Bách xà cũng như bài thuốc Quế chi thược dược tri mẫu thang, chúng tôi sẽ đi sâu phân tích tác dụng điều trị của từng loại thuốc sử dụng trong nghiên cứu.

**\* Tác dụng của bài Quế chi thược dược tri mẫu thang**

Bài thuốc “Quế chi thược dược tri mẫu thang” có nguồn gốc từ Kim quỹ yếu lược (Trương Trọng Cảnh). Theo YHCT, Quế chi trong bài có tác dụng ôn thông huyết mạch; ma hoàng, phòng phong, phụ tử chế, bạch truật dùng để trừ phong, tán hàn, bài thấp; tri mẫu dùng để thanh nhiệt. Trong bài có quế chi, phụ tử chế để ôn thông dương khí; có bạch thược, tri mẫu hòa dinh. Như vậy thuốc hàn và thuốc nhiệt, âm dược và dương dược cũng đã được sử dụng. Đồng thời có cam thảo để điều hòa các vị thuốc, sinh khương để giáng nghịch, chỉ nôn [112]. Tác dụng chung của cả bài là thông dương, hành tỳ, khu phong, trừ thấp, hòa dinh, chỉ thống [112].

Trong những năm gần đây, tại Trung Quốc, một số Nhà khoa học đã tập trung nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Quế chi thược dược tri mẫu thang, trong điều trị bệnh VKDT thể hàn nhiệt thác tạp [138],[139]. Các tác giả, đã lý giải rằng, bệnh VKDT là bệnh mạn tính, dai dẳng, nguyên nhân thường do phong, hàn, thấp tỳ xâm phạm vào cơ biểu, kinh lạc, làm tắc trở sự vận hành của khí huyết, làm gân cốt, cơ bắp, xương khớp bị đau, sưng, khớp co duỗi khó khăn. Bệnh lâu ngày chuyển sang giai đoạn hóa nhiệt, cơ thể đau mỗi các khớp sưng đau sờ nóng, nhưng toàn thân phát sốt không rõ ràng. Với chứng tỳ, khi phong hàn thấp ứ trên kinh lạc lâu ngày mà không giải, hàn lâu ngày hóa hỏa, nên ngoài biểu hiện tình trạng đau cố định nhiều khớp, còn kèm theo sưng, nóng và đỏ, đó là tình trạng của nhiệt. Như vậy, bài thuốc Quế chi thược dược tri mẫu thang phù hợp để điều trị chứng tỳ thể hàn nhiệt thác tạp. Do các vị thuốc trong bài thuốc phối ngũ với nhau nên biểu lý được song giải, có thể ôn tân mà không làm tổn thương tân dịch, dưỡng âm mà không làm tổn thương dương khí, hàn nhiệt cùng được điều hòa [112].

Kết quả một số nghiên cứu về dược lý hiện đại gần đây đối với 1 số vị trong thành phần bài thuốc cho thấy: bạch thực có tác dụng kháng cholinergic nên có tác dụng giảm đau. Bạch truật có khả năng chống viêm rõ rệt trong giai đoạn viêm cấp, ức chế miễn dịch nhờ tác dụng gây teo tuyến ức trên chuột, phòng phong qua nghiên cứu có tác dụng kháng histamine và anticholinergic nên có tác dụng ức chế miễn dịch. Phụ tử có tác dụng giảm đau trung ương, chống viêm thông qua kích thích tuyến thượng thận tiết ra corticoid nội sinh [140]. Chính sự phối hợp các vị thuốc đã tạo nên hiệu quả giảm đau của bài thuốc.

Năm 2012, Hồ Vũ Phong, Dư Tinh Hoa, Khê Phi Phi của Đại học Trung Y Dược Nam Kinh, đã tiến hành nghiên cứu trên mô hình viêm khớp ở chuột. Nhóm nghiên cứu tạo ra mô hình chuột viêm khớp bằng Collagen Type II, phân ngẫu nhiên thành nhóm chứng, nhóm *Trypterygium glycoside*, và nhóm Quế chi thực dược tri mẫu thang liều cao, trung bình, thấp, chọn 10 con chuột bình thường làm nhóm trắng đối chiếu. Cho từng nhóm chuột dùng thuốc, sau đó so sánh giữa các nhóm dựa trên độ sưng khớp, thay đổi về giải phẫu bệnh, nồng độ các Cytokine IL- 1, IL- 6, và IL- 7 trong dịch khớp. Kết quả: thang điểm đánh giá về hoạt động khớp, thể tích chi, độ sưng khớp, giải phẫu bệnh lý đều cao hơn so với nhóm trắng; sau 16 ngày điều trị, nhóm chuột sử dụng Quế chi thực dược tri mẫu thang có các chỉ số giảm hẳn so với nhóm chứng ( $p < 0,01$ ). Nồng độ IL- 1, IL- 6 và IL- 7 trong khớp của những con chuột làm thí nghiệm cao hơn hẳn so với chuột ở nhóm trắng ( $p < 0,01$ ), sau khi điều trị bằng Quế chi thực dược tri mẫu thang với nồng độ cao, trung bình, các nhóm chuột này đều cho những chỉ số thấp hơn hẳn so với nhóm chứng ( $p < 0,01$  hoặc  $p < 0,05$ ). Kết luận: Quế chi thực dược tri mẫu thang có thể làm giảm các triệu chứng viêm trên mẫu động vật thí nghiệm thông qua điều tiết sự hình thành các cytokine [90].

Các kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm và lâm sàng đã góp phần làm sáng tỏ cơ chế tác dụng của Quế chi thực dược tri mẫu thang trong điều trị VKDT, lý giải hiệu quả mà bài thuốc mang lại trong điều trị trên lâm sàng.

Do bệnh VKDT là bệnh lý tự miễn, diễn biến bệnh mạn tính và hay tái phát. Nếu không được điều trị kịp thời sẽ dẫn đến hủy khớp. Việc điều trị phải kết hợp nhiều phương pháp như dùng thuốc (bao gồm thuốc uống trong và thuốc dùng ngoài như xoa, đắp, chườm...), kết hợp với vật lý trị liệu, Phục hồi chức năng để phòng ngừa cứng khớp, biến dạng khớp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phương pháp nghiên cứu là can thiệp điều trị có đối chứng, với mục đích đảm bảo Y đức trong nghiên cứu, chúng tôi đã dùng bài thuốc Quế chi thực dược tri mẫu thang, dạng sắc uống, như bài thuốc nền để sử dụng cho cả 2 nhóm nghiên cứu. Bài thuốc đã được chứng minh tác dụng điều trị trên bệnh nhân VKDT qua các nghiên cứu ở trong nước cũng như trên Thế giới và phù hợp với thể hàn nhiệt thác tạp, đây là thể bệnh thường gặp trong bệnh VKDT, với các biểu hiện khớp sưng, đau, sờ nóng, biến dạng, cứng khớp, chườm ấm thấy dễ chịu, khát nước nhưng không muốn uống nước. Vì đây là thể bệnh hay gặp nhất, nên chúng tôi đã chọn chủ đích thể này để nghiên cứu. Do đó khi đánh giá hiệu quả của cao xoa Bách xà trên bệnh nhân VKDT trong nghiên cứu của chúng tôi, chính là việc đánh giá tác dụng điều trị trên thể bệnh hàn nhiệt thác tạp của YHCT, thông qua việc cải thiện chỉ số DAS 28 - CRP.

Vậy còn vai trò của cao xoa Bách xà trong nghiên cứu của chúng tôi như thế nào?

**\* Tác dụng của cao xoa Bách xà trong điều trị:**

Như đã trình bày ở mục 3.2.2, kết quả đánh giá về hiệu quả điều trị VKDT trên lâm sàng được mô tả trên 3 nhóm chỉ số là hiệu quả giảm đau khớp, hiệu quả giảm viêm khớp và hiệu quả làm giảm mức độ hoạt động của bệnh.

- **Tác dụng giảm đau:**

Kết quả cải thiện triệu chứng đau được trình bày trong các bảng từ bảng 3.27 đến 3.32 và biểu đồ từ 3.2 đến 3.7 cho thấy cải thiện trung bình triệu chứng đau ở tất cả các chỉ số như thời gian cứng khớp buổi sáng, số khớp đau trung bình, điểm trung bình Ritchie, điểm trung bình VAS<sub>1</sub>, VAS<sub>2</sub>, VAS<sub>3</sub> và mức cải thiện  $\geq 20\%$  của các chỉ số này ở nhóm nghiên cứu đều cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ). Điều này chứng tỏ cao xoa bách xà có tác dụng tốt trong cải thiện triệu chứng đau khớp trên bệnh nhân VKDT.

- **Tác dụng giảm viêm:**

Kết quả cải thiện triệu chứng viêm được trình bày trong các bảng từ bảng 3.33 đến 3.35 và biểu đồ từ 3.8 đến 3.10 cho thấy cải thiện trung bình các triệu chứng viêm ở tất cả các chỉ số như số khớp sưng trung bình, TĐML, CRP trung bình và mức cải thiện  $\geq 20\%$  của các chỉ số này ở nhóm nghiên cứu đều cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ). Điều này chứng tỏ cao xoa bách xà có tác dụng tốt trong cải thiện triệu chứng viêm khớp trên bệnh nhân VKDT.

- **Tác dụng làm giảm mức độ hoạt động của bệnh**

Kết quả bảng 3.36 đến bảng 3.40 và biểu đồ 3.11; 3.12 cho thấy, mức cải thiện trung bình chức năng vận động theo HAQ, cải thiện bệnh theo EULAR qua chỉ số DAS 28 - CRP và cải thiện bệnh theo tiêu chuẩn ACR và mức cải thiện  $\geq 20\%$  của các chỉ số này ở nhóm nghiên cứu đều cao hơn so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

Kết quả cải thiện các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng liên quan đến tình trạng đau và viêm khớp ở nhóm nghiên cứu cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, như đã trình bày ở trên, cho phép khẳng định vai trò quan trọng của cao xoa Bách xà trong việc mang lại hiệu quả điều trị này. Các kết quả thu được trên lâm sàng phù hợp với kết quả nghiên cứu trên thực

nghiêm: cao xoa Bách xà có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carrageenin, thể hiện ở tác dụng làm giảm thể tích và độ dày chân chuột công ở tất cả các thời điểm nghiên cứu. Cao xoa có tác dụng giảm đau rõ rệt thể hiện bằng việc kéo dài thời gian xuất hiện phản xạ co chân trên máy đo đau bằng phương pháp rê kim và trên mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carrageenin.

Trong thành phần cao xoa Bách xà lại bao gồm nọc rắn và một số thành phần dược chất khác như methyl salicylat, tinh dầu long não, tinh dầu bạc hà và tinh dầu quế. Trước hết xem xét về tác dụng của nọc rắn hổ mang:

Theo nghiên cứu của Ngô Thị Kim, Nguyễn Tài Lương, Trương Thị Thu (1995) về hoạt chất Norotoxin (một hoạt chất được điều chế từ nọc rắn hổ mang) thấy, Norotoxin ở liều  $5.10^{-4}$  LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng có khả năng giảm đau 3 lần so với nhóm chứng [98].

Nghiên cứu của Ruan Y. và cộng sự (2013), tiến hành nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp của Neurotoxin - Nna (NT), một peptid có mặt trong nọc rắn *Naja naja atra*, trên mô hình gây viêm màng bụng chuột công bằng dung dịch carrageenin [127], kết quả nghiên cứu cho thấy, NT làm giảm nồng độ của TNF -  $\alpha$  và IL- 1 $\beta$ , làm giảm trạng thái chống oxy hóa toàn phần, ức chế mạnh sự hoạt hóa NF - kappaB, sự sản xuất IL- 1 $\beta$ , TNF -  $\alpha$ , iNOS và CAM - 1, đồng thời ức chế sự xâm nhập của các tế bào đa nhân.

Theo một số nghiên cứu trên thực nghiệm, nọc rắn hổ mang với liều không gây độc dao động từ 10 - 300 đơn vị chuột có tác dụng giảm đau và chống viêm. Tuy nhiên, nếu dùng riêng nọc rắn hay dùng riêng các thành phần dược chất đi kèm (tinh dầu thông, chổi, quế, bạc hà, methyl salicylat) đều không xuất hiện tác dụng chống viêm, nhưng khi kết hợp nọc rắn với các thành phần dược chất đi kèm thì tác dụng chống viêm xuất hiện. Đặng Hồng Vân, Đào Văn Phan, Nguyễn Văn Ngọc và cộng sự (1981), đã nghiên cứu tác dụng dược lý và độc

tính của nọc rắn và chế phẩm dùng trong chống viêm, giảm đau. Nghiên cứu được tiến hành trên 5 nhóm chuột với 5 mẫu thuốc khác nhau: nhóm 1 bôi tá dược (vaselin, lanolin, paraphin, nước cất, chất bảo quản: nipasol, nipagin) dùng làm chứng, nhóm 2 bôi tá dược cùng phức chất (methyl salicylat, long não, tinh dầu chổi), nhóm 3 bôi tá dược + nọc rắn 300 đơn vị chuột/100g, nhóm 4 bôi tá dược + phức chất + nọc rắn 300 đơn vị chuột/100g, kết quả nghiên cứu cho thấy, nọc rắn hổ mang với liều không gây độc (300 đơn vị chuột/100g) có tác dụng giảm đau và tác dụng tương đương với aspirin. Chế phẩm có chứa nọc rắn hổ mang có tác dụng chống viêm, giảm đau trên thực nghiệm. Tuy nhiên, khi dùng nọc rắn riêng với liều 300 đơn vị chuột/100g, hoặc chỉ dùng riêng phức chất, cũng không thấy có tác dụng chống viêm trên những mô hình thực nghiệm; nhưng khi dùng chung với phức chất (methyl salicylat, tinh dầu chổi, long não), tác dụng chống viêm đã xuất hiện [10].

Như vậy có thể khẳng định, nọc rắn hổ mang trong chế phẩm cao xoa Bách xà có tác dụng giảm đau, chống viêm, qua đó góp phần tạo nên tác dụng giảm đau chống viêm của chế phẩm cao xoa này.

Thông thường, các chế phẩm thuốc dùng ngoài có chứa nọc rắn hiện nay ở trong nước và ngoài nước, trong đó bao gồm cả cao xoa Bách xà, bên cạnh nọc rắn là thành phần chính, đều có thêm thành phần dược chất gồm các tinh dầu như long não, chổi, khuynh diệp, thông, quế và một số chế phẩm còn có cả thành phần methyl salicylat... Mặc dù các thành phần này, theo y văn kinh điển, có tác dụng giảm đau, chống viêm, nhưng các nghiên cứu thực nghiệm đã chỉ ra là các thành phần này thường được dùng với hàm lượng rất thấp, chưa đủ phát huy tác dụng chống viêm, giảm đau mà chỉ nhằm mục đích là chất dẫn với tác dụng làm mềm da, giãn mao mạch, tạo điều kiện cho nọc rắn ngấm vào trong dễ dàng và phát huy tác dụng [10].



#### **4.2.4. Tác dụng không mong muốn của cao xoa Bách xà**

##### **4.2.4.1. Trên lâm sàng**

Kết quả bảng 3.41 cho thấy, qua nghiên cứu 30 ngày trên 72 bệnh nhân VKDT được chia làm 2 nhóm chúng tôi thấy: Cả 2 nhóm, tác dụng không mong muốn là không đáng kể, không có BN nào phải bỏ thuốc, nhóm nghiên cứu có 1 BN (chiếm tỷ lệ 2,78%) có triệu chứng đỏ da nhẹ ở ngày thứ 3 của quá trình điều trị và cả 2 nhóm đều có 1 BN (chiếm tỷ lệ 2,78%) có triệu chứng đau bụng, tiêu chảy mức độ nhẹ ở ngày thứ 10 và 12 của quá trình điều trị, sau 1 ngày tự khỏi và khi khai thác kỹ thì lý do đều liên quan đến ăn uống. Như vậy, chưa thấy tác dụng không mong muốn của cao xoa Bách xà trên lâm sàng trong thời gian nghiên cứu của đề tài.

##### **4.3.4.2. Trên cận lâm sàng**

Kết quả bảng 3.42 và 3.43 cho thấy, một số chỉ số huyết học như hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin và một số chỉ số sinh hóa như ure, creatinin, glucose, AST, ALT, cholesterol, triglycerid ở cả 2 nhóm đều nằm trong giới hạn bình thường sau điều trị và thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p > 0,05$ ). Như vậy, chưa thấy cao xoa Bách xà ảnh hưởng đến các chỉ số cận lâm sàng trên bệnh nhân VKDT.

Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm, khi bôi cao xoa Bách xà với liều 0,75g/kg/lần, 2 lần/ngày (ở lô trị 1) và 1,5g/kg/lần, 2 lần/ngày (lô trị 2). Một số chỉ số về huyết học, sinh hóa, cũng như cấu trúc đại thể và vi thể gan thận thỏ sau điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so với nhóm chứng ( $p > 0,05$ ).

## KẾT LUẬN

**1. Cao xoa Bách xà không có độc tính cấp ở liều 5g/kg đường tiêm dưới da trên chuột nhắt trắng và với liều từ 7,5g/kg trở lên đã xác định được liều chết 50% (LD<sub>50</sub>). Chưa xác định được độc tính bán trường diễn trên thỏ theo đường bôi ngoài da. Cao xoa Bách xà có khả năng gây kích ứng da ở mức độ nhẹ và vừa. Cao xoa Bách xà có tác dụng giảm đau theo cơ chế giảm đau ngoại vi và có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carrageenin.**

- Trên chuột nhắt trắng, với liều từ 7,5g/kg trở lên đã xác định được liều chết 50% (LD<sub>50</sub>) = 14,543 (16,311 - 11,007) g/kg.

- Cao xoa Bách xà với liều 0,75g/kg/lần, 2 lần/ngày bôi liên tục trong 4 tuần chưa thấy biến đổi các chỉ số cân nặng, tình trạng chung, huyết học, hóa sinh và không thấy biến đổi hình thái đại thể và vi thể gan thận thỏ so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

- Cao xoa Bách xà với liều 0,5g bôi trên da thỏ diện tích 2,5cm<sup>2</sup> gây kích ứng da mức độ nhẹ đến vừa, tùy thời điểm. Các kích ứng tự khỏi hoàn toàn sau 6 ngày.

- Cao xoa Bách xà có tác dụng ức chế viêm trên mô hình viêm cấp tại chỗ chân chuột cống trắng bằng carrageenin ( $p < 0,05$ ). Tác dụng này tương đương với Voltaren.

- Cao xoa Bách xà bôi có tác dụng giảm đau rõ rệt trên mô hình rê kim và mô hình gây phù viêm bằng carrageenin ( $p < 0,05$ ).

**2. Cao xoa Bách xà xoa ngoài kết hợp với bài thuốc uống trong Quế chi thực dược tri mẫu thang có tác dụng tốt trong điều trị bệnh VKDT giai đoạn I, II, mức độ hoạt động bệnh nhẹ và trung bình trên lâm sàng (thể hàn nhiệt thác tạt).**

- Thời gian cứng khớp buổi sáng, số khớp đau trung bình, chỉ số Ritchie, VAS<sub>1</sub>, VAS<sub>2</sub>, VAS<sub>3</sub> sau điều trị đều giảm rõ rệt so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ).

- Số khớp sưng, TĐML trung bình của nhóm nghiên cứu sau điều trị đều giảm rõ rệt so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ).

- Mức độ hoạt động bệnh sau điều trị cải thiện tốt: cải thiện chỉ số HAQ trung bình là  $0,79 \pm 0,29$ , chỉ số DAS 28 - CRP trung bình là  $2,03 \pm 0,63$ , chỉ số ACR20 là 91,67%, chỉ số ACR50 là 33,33%.

Mức cải thiện các chỉ số trên đều cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Chưa thấy tác dụng không mong muốn của cao xoa Bách xà trên lâm sàng và cận lâm sàng trong 30 ngày điều trị bệnh nhân VKDT.

## **KIẾN NGHỊ**

Bước đầu nghiên cứu trên lâm sàng cho thấy cao xoa Bách xà sử dụng an toàn, tiện lợi và có hiệu quả điều trị tốt trên bệnh nhân VKDT giai đoạn I, II, mức độ nhẹ và trung bình trên lâm sàng. Vì vậy, nên được triển khai nghiên cứu với số lượng BN lớn hơn, thời gian nghiên cứu dài hơn.

Cần tiếp tục triển khai nghiên cứu, áp dụng điều trị trên một số bệnh lý khác trong nhóm bệnh lý cơ xương khớp và thần kinh.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. **Đình Thị Lam, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, Đỗ Thị Phương, Phạm Thị Vân Anh, Mai Phương Thanh (2016).** Độc tính bán trường diễn của Cao xoa Bách xà trên độc vật thực nghiệm, *Tạp chí nghiên cứu Y học*, tập 99, số 1, 32 - 39.
2. **Đình Thị Lam, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, Đỗ Thị Phương, Phạm Thị Vân Anh (2016).** Xác định độc tính cấp và đánh giá khả năng gây kích ứng da của Cao xoa Bách xà trên động vật thực nghiệm, *Tạp chí Y Dược học cổ truyền Việt Nam*, số 49, 50 - 55.
3. **Lam Dinh Thi, Huong Nguyen Tran Thi Giang, Phuong Do Thi, Anh Pham Thi Van, Thanh Mai Phuong (2016).** Investigation of the anti - inflammatory and analgesic activities of Bach xa balm, *Viet Nam journal of medicin & pharmacy*, 11 (2), 28 - 36.
4. **Đình Thị Lam, Đỗ Thị Phương, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương (2017).** Tác dụng của Cao xoa Bách xà trong hỗ trợ điều trị bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, *Tạp chí Y học thực hành*, số 6, 139 - 141.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Ngọc Ân, Nguyễn Thị Ngọc Lan (2013). Viêm khớp dạng thấp, *Phác đồ chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp thường gặp*. Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, 9-20.
2. Nguyễn Quốc Anh, Ngô Quý Châu (2011). Viêm khớp dạng thấp. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa*, Nhà xuất bản y học, 609-613.
3. Trần Ngọc Ân, Hellmann David B (2001). Viêm khớp dạng thấp, *các bệnh cơ xương khớp, chẩn đoán và điều trị Y học hiện đại*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tập 1. 1182 - 1192.
4. Nguyễn Thị Ngọc Lan (2012). Viêm khớp dạng thấp. *Bệnh học cơ xương khớp nội khoa*. Nhà Xuất bản Giáo dục Việt Nam, Hà Nội, 9-35.
5. Maxine A. Papadakis and Stephen J. McPhee (2015). Rheumatoid arthritis, *Current medical Diagnosis and treatment*. Mc Graw Hill, 826 - 831.
6. Maxine A. Papadakis and Stephen J. McPhee (2015). Rheumatoid arthritis, *Current medical Diagnosis and treatment*, Mc Graw Hill, 816 - 819.
7. Ngô Quý Châu (2012). Viêm khớp dạng thấp. *Bệnh học nội khoa tập 2*. Nhà xuất bản Y học, 105 -120.
8. Singh JA. et al (2012). Update of 2008 American College of Rheumatology Recommendation for the use of Disease Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*, vol 64, No 5, 625 - 639.
9. Smolen JS, Landewe R et al (2010). EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease - modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, 10, 1-12.
10. Đặng Hồng Vân, Đào Văn Phan, Nguyễn Văn Ngọc và cộng sự (1981). Tác dụng dược lý và độc tính của nọc rắn và chế phẩm dùng trong chống viêm, giảm đau. *Tạp chí dược học*, 5,13-18.

11. Hoàng Ngọc Hùng, Muraviov L. A al Macarop V.A (1989). Tác dụng chống viêm của một số đơn thuốc mỡ chứa nọc rắn hổ mang. *Tạp chí dược học*, 2, 21- 22.
12. Đỗ Tất Lợi, Trần Văn Kiên và cộng sự (1976). Tác dụng của thuốc xoa bóp có chứa nọc rắn trong điều trị bệnh khớp. *Dược học số 6*, 22- 26.
13. Singh, Jasvinder A; Cameron, et al (2015). Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 386, 258-265.
14. Trần Ngọc Ân (2004). Bệnh viêm khớp dạng thấp. *Bài giảng Bệnh học Nội khoa, tập 2*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 82-83.
15. Andrew B. Lemmey, Srinivasa Rao Elamanchi, Samuele M. Marcora, et al (2013). Efficacy of Nandrolone Decanoate in Treating Rheumatoid Cachexia in Male Rheumatoid Arthritis Patients. *Innovative Rheumatology J.* (10), 5772- 36.
16. Lê Anh Thư (2007). *Viêm khớp dạng thấp*. Nhà xuất bản Y học, 23 - 99.
17. Furst DE, Emery P (2014). Rheumatoid arthritis pathophysiology: update on emerging cytokine and cytokine - associated cell targets. *Rheumatology*, 53(9), 1560-9.
18. Edwards, JC, Szczepanski, L, Szechinski, J, et al (2004). Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis, *N Engl J Med*, 350, 2572.
19. Brenner D, Blaser H, Mak TW (2015). Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die. *Nat Rev Immunol*. 15 (6), 362-74.
20. Ankoor Shah; E. William St. Clair (2016). *Rheumatoid Arthritis*. 19<sup>th</sup>, chapter 380, 1892- 1938.

21. Zhang Y, Li Y, Lv TT, Yin ZJ, Wang XB(2015). Elevated circulating Th17 and follicularhelper CD4 + T cell sinpatients with rheumatoid arthritis. *APMIS*.
22. Frleta M, Siebert S, McInnes IB (2014). The interleukin-17 pathway in psoriasis and psoriatic arthritis: disease pathogenesis and possibilities of treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 16(4):414-21.
23. Arnett, F.C. et al. (1988). The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 31(3), 315 - 24.
24. Schneider, M. and K. Kruger (2013). Rheumatoid arthritis - early diagnosis and disease manangement. *Dtsch Arztebl Int*. 110 (27- 28), 477- 84.
25. Jonathan Kayand KatherineS. Upchurch (2012). ACR/EULAR2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology*,51:VI 5-VI 9.
26. Trần Ngọc Ân (2009).Viêm khớp dạng thấp, *Bệnh thấp khớp*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 85 - 100.
27. Fransen, J. and P.L.van Riel (2009). The Disease Activity Score and the EULAR respon secriteria. *Rheum Dis Clin North Am*, 35(4),745- 757.
28. Bộ môn Nội (2007). Điều trị viêm khớp dạng thấp. *Điều trị học nội khoa tập 1*. Nhà xuất bảnY học, Hà Nội, 247-278.
29. Ankoor Shah; E. William St. Clair (2013). *Rheumatoid Arthritis*. Harison's Principles of internal Medicine, Edition 18<sup>th</sup>, Chapter 321.
30. Townsend H.B, Sang K.G (2004). "Glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: benefits, mechanism and risks". *Clin Exp Rheumatol*; 22(suppl.35): S77-S82.
31. Lopez-Olivo, MA (2014). Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (6): Art.
32. Harris E.D (1993). Rheumatoid arthritis. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Textbook of Rheumatology*, 1, 833 - 873.



33. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I (2015). Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev*, 67(2), 280-309.
34. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al (2013). The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum*, 1136- 50.
35. Pelagatti MA, Meini A, Caorsi R, et al (2011). Long-term clinical profile of children with the low - penetrance R92Q mutation of the TNF R51A gene. *Arthritis Rheum*, 63:1141-50.
36. Wright PB, Mc Entegart A, McCarey D, et al (2016). Ankylosing spondylitis patients display altered dendritic cell and T cell populations that implicate pathogenic roles for the IL - 23 cytokine axis and intestinal inflammation. *Rheumatology*, 55(1), 120-32.
37. Erik Lubberts and Wim B. van den Berg (2013). *Cytokines in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis and Collagen - Induced Arthritis*. Landes Bioscience
38. Gerd R. Burmester, Eugen Feist, Thomas Dörner (2014). Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, (10), 77-88.
39. Patterson H, Nibbs R, McInnes I, Siebert S (2014). Protein kinase inhibitors in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 176(1),1-10.
40. Nguyễn Đăng Dũng, Lê Văn Đông, Phạm Mạnh Hùng (2011). Miễn dịch học trong điều trị viêm khớp dạng thấp. *Tạp chí Thông tin y Dược*, Bộ Y tế, 2-7.

41. Goldbach, Mansky R (2012). Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: update on monogenic autoinflammatory diseases: the role of interleukin IL-1 and an emerging role for cytokines beyond IL - 1. *Clin Exp Immunol.* 167(3), 391-404.
42. Zhou SM, Fernandez-Gutierrez F, Kennedy J (2016). Defining Disease Phenotypes in Primary Care Electronic Health Records by a Machine Learning Approach: A Case Study in Identifying Rheumatoid Arthritis. *PLoS One.* 2;11-15.
43. Ricardo A. G. Russo<sup>1</sup> and Paul A. Brogan (2014). Monogenic autoinflammatory diseases. *Rheumatology*, (53),1927-1939.
44. Genovese MC (2008). Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*, 58(10), 2968 - 80.
45. Norris S H (1990). Surgery for the Rheumatoid Wrist and hand, *annals of the Rheumatic Diseases*, 49, 863 - 870.
46. Kronisch C, McLernon DJ, Dale J, et al (2016). Brief Report: Predicting Functional Disability: One - Year Results From the Scottish Early Rheumatoid Arthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol.* 68 (7),1596 - 602.
47. Trường Đại học Y Hà Nội, Khoa Y học cổ truyền (2006). Chứng Tý. *Chuyên đề nội khoa Y học cổ truyền*. Nhà xuất bản Y học, 486-495.
48. 王冰(1963年). 黄帝内 素, 人民生出版社, 240  
Vương Băng (1963). *Hoàng đế tổ vấn nội kinh*, nhà xuất bản Vệ sinh nhân dân, 240.
49. Hoàng Bảo Châu (1997). Chứng Tý. *Nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 574-585.

50. Nguyễn Nhược Kim (2011). *Lý luận Y học cổ truyền*. Nhà xuất bản Giáo dục, 88- 99.
51. Viện nghiên cứu Y học dân tộc Thượng Hải (2000), chữa bệnh nội khoa bằng YHCT Trung Quốc, nhà xuất bản Thanh Hóa, 299 - 304.
52. Trường Đại học Y Hà Nội, Khoa Y học cổ truyền (2005). Các bệnh về khớp. *Bài giảng Y học cổ truyền*, nhà xuất bản Y học, tập 2, 160-167.
53. Trần Thúy (1994). Nam dược thần hiệu, *Giáo trình Tuệ Tĩnh*, tập 1, Bộ môn YHCT, Trường Đại học Y Hà Nội, 30-50, 153.
54. Hoàng Bảo Châu (1997). *Lý luận cơ bản YHCT*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 79-155.
55. Viện nghiên cứu Trung Y(1996). Chứng tứ chi đau nhức. *Chẩn đoán phân biệt chứng trạng trong Đông y*. Nhà xuất bản Mũi Cà Mau, 691- 708.
56. Hải thượng Lãn Ông (2008). *Y trung quan kiện*. Nhà xuất bản Y học, 2, 13.
57. 页.王承德, 沈丕安, 胡荫奇 (2009). 风湿病学实用中医, 人民卫生出版社, 299 - 407 页.  
Vương Thừa Đức, Thẩm Phi An, Hồ Âm Kỳ (2009). *Phong thấp bệnh học trong Đông y*, Nhà xuất bản Vệ sinh nhân dân, 299 - 407.
58. Nguyễn Nhược Kim (2015). *Vai trò của YHCT kết hợp với YHHD trong điều trị một số bệnh xương khớp mạn tính*. Nhà xuất bản Y học, 23 - 49.
59. 田德禄主编 (2008 年). 痹症, 中医内科, 人民卫生出版社, 368 - 373.  
Điền Đức Lộc (2008). *Chứng tý Nội khoa Y học cổ truyền*. Nhà xuất bản Vệ sinh Nhân dân, 368-373.
60. 姜泉, 蒋红 (2007 年第). 475 例类风湿关节炎患者中医临床证候分析. 中医杂志 48 卷第 3 期, 253 - 254 页.  
Khương Tuyền, Tưởng Hồng (2007). Phân tích chứng hậu YHCT của 475 bệnh nhân VKDT. *Tạp chí Trung Y*, Quyển 48, Kỳ 3, 253- 254.

61. Nguyễn Nhược Kim (2013). Phân thể lâm sàng - Biện chứng luận trị trong điều trị chứng Tý của YHCT. *Tạp chí Đông Y Việt Nam*, 474, 22-24.
62. Nguyễn Nhược Kim (2013). Phân thể lâm sàng - Biện chứng luận trị trong điều trị chứng Tý của YHCT. *Tạp chí Đông Y Việt Nam*, 475, 24-26.
63. Nguyễn Nhược Kim (2013). Phân thể lâm sàng - Biện chứng luận trị trong điều trị chứng Tý của YHCT. *Tạp chí Đông Y Việt Nam*, 476, 21-23.
64. Tống Trần Luân (1981). Kết quả điều trị 64 ca VKDT bằng bài thuốc thấp khớp II, *Thông tin Đông y số 31*, 11-14.
65. Nguyễn Quang Vinh, Đỗ Trung Đàm, Nguyễn Thị Dung (1999). Tác dụng giảm đau của cao thấp khớp II trên mô hình gây đau thực nghiệm bằng acid acetic, *Tạp chí Dược học số 4*, 119-120.
66. Phạm Quốc Toán (1997). *Đánh giá tác dụng bài thuốc Thấp khớp II điều trị VKDT giai đoạn I,II*, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội.
67. Đỗ Thị Phương, Phó Đức Thuận (1986). Nhận xét bước đầu về hiệu lực và an toàn của chế phẩm Hy Đan, *Tạp chí Dược học năm 1989, tập 195, số 4*, 22-25.
68. Hoàng Bảo Châu và cộng sự (1987). Đánh giá tác dụng giảm đau chống viêm của bài Độc hoạt II trong một số bệnh về khớp, *Thông tin YHCT Việt Nam*, số 6, 30 - 35.
69. Nguyễn Thị Hằng, Phạm Văn Trinh (2007). Nghiên cứu tác dụng lâm sàng của bài Độc hoạt tang ký sinh thang điều trị VKDT, *Tạp chí Y học thực hành*, số 3, 15 - 20.
70. Nguyễn Văn Tâm (2002). *Đánh giá tác dụng điều trị của viên nang Phong tê thấp trong bệnh VKDT*, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội.
71. Trần Thị Hiên (2004). *Đánh giá tác dụng bài thuốc Xúc tỷ thang trong điều trị bệnh VKDT*, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội.

72. Nguyễn Thị Lan Trang (2004). *Đánh giá tác dụng điều trị của viên nang Thấp khớp trong bệnh VKDT*, Luận văn tốt nghiệp Thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
73. Vũ Tuấn Anh (2008). *Đánh giá tác dụng của bài thuốc Quyên tý thang gia giảm trong điều trị VKDT*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ CK II, Trường Đại học Y Hà Nội.
74. Hoàng Thị Quế, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, Phạm Thị Vân Anh (2008). Nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm cấp của cao lỏng tam tý thang gia giảm VK2 trên thực nghiệm. *Tạp chí nghiên cứu Y học, Bộ Y tế*, tập 55 (3), 68 - 73.
75. Hoàng Thị Quế (2011). *Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc tam tý thang gia giảm trong điều trị VKDT*, Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
76. Đỗ Thị Phương, Đinh Thị Lam, Đào Thị Minh Châu, Nguyễn Mai Phương (2014). *Đánh giá tác dụng của cao xoa Bách xà trong hỗ trợ điều trị bệnh nhân viêm khớp dạng thấp*, Đề tài nghiên cứu cấp cơ sở, Bệnh viện đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội.
77. Phạm Thanh Tùng (2015). *Đánh giá tác dụng của cao Hoàng kinh trong điều trị viêm khớp dạng thấp giai đoạn I,II*, Luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
78. 朱建江、郭伟勇、钱海清 (1999); 三痹汤配合体育行为治疗类风湿性关节炎对照观察。中国中西医结合杂志，第19卷第10期：588  
Chu Kiến Giang (1999). *Đánh giá tác dụng bài thuốc Tam tý thang kết hợp thể dục trị liệu trong điều trị bệnh nhân viêm khớp thể phong nhiệt thấp tý*, *Tạp chí Đông Tây y kết hợp Trung Quốc* quyển 19, kỳ 10, 588.

79. Nguyễn Vĩnh Quốc (2006). *Nghiên cứu bài thuốc Tỷ thống thang gia giảm điều trị lâm sàng viêm khớp dạng thấp giai đoạn hoạt động*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Nam kinh Trung Quốc.
80. 姜伟洲(2007),清热通痹汤治疗老年类风湿关节炎的临床研究, 山东中医药大学.
- Khương Vĩ Châu (2007). Nghiên cứu lâm sàng bài thuốc Thanh nhiệt thông tỷ thang trong điều trị viêm khớp thể phong thấp nhiệt, *Tạp chí Trung y dược Sơn Đông*.
81. Lý Tinh Tinh (2009). Đánh giá tác dụng của bài thuốc Việt tỷ thang trong điều trị viêm khớp thể phong thấp nhiệt, *Tạp chí Trung y dược Nam Kinh*, Quyển 6, kỳ 1.
82. 杨新玲, 宋晓莉 (2010); 独活寄生汤治疗类风湿性关节炎68例, *陕西中医*, 第31卷第4期, 439页。
- Dương Tân Linh, Tống Hiểu Lợi (2010). Đánh giá tác dụng của bài thuốc Độc hoạt tang ký sinh trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp. *Tạp chí Trung y*, Thiểm Tây, Trung Quốc, Quyển 31, Kỳ 4, 439.
83. 韦光业(2010年3月).中医药治疗类风湿关节炎 120 例的疗效观察, *中医中药*, 23 卷第 3 期, 136-137 页。
- Vĩ Quang Nghiệp (2010). Trung y điều trị 120 bệnh nhân VKDT. *Tạp chí Trung y Trung dược*, Quyển 23, Kỳ 3, 136 - 137.
84. 梁秀春梁晶, (2009). 桂枝芍药知母汤治疗类风湿性关节炎56例, *中国中医急症*, 2009 年03 期。页码: 457-458
- Lương Tú Xuân, Lương Tinh (2009). Điều trị 56 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp bằng Qué chi thực dược tri mẫu thang, *Tạp chí Trung Y Cấp chứng*, số 3, năm 2009, 457 - 458.
85. Điền Mã Liệt (2010). Đánh giá hiệu quả lâm sàng của bài thuốc Qué chi thực dược tri mẫu thang trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp, *Tạp chí Trung Y dược Hồ Nam*, Số 6, năm 2011.

86. Di Phụng Thúy, Triệu Tiểu Lạc (2007). Đánh giá hiệu quả điều trị của Quế chi thực dược tri mẫu thang trên bệnh nhân Viêm khớp dạng thấp, *Tạp chí Trung Y dược Thiểm tây*, số 6 năm 2007.
87. 李树东, 王艳 (2014). 桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎临床研究, *中外医疗*, 2014年25期。页码: 147-148
- Lý Thụ Đông, Vương Diễm (2014). Nghiên cứu hiệu quả điều trị VKDT trên lâm sàng của quế chi thực dược tri mẫu thang, *tạp chí Đông Tây Y kết hợp*, Kỳ 25, năm 2014, 147 - 148.
88. 曹向东 (2014). 桂枝芍药知母汤加减治疗类风湿性关节炎的临床疗效观察, *内蒙古中医药*, 2014年35期, 页码: 28-29
- Tào Hương Đông (2014). Quan sát hiệu quả điều trị VKDT trên lâm sàng của quế chi thực dược tri mẫu thang, *Tạp chí Trung y dược Nội Môn Cổ*, Kỳ 35 năm 2014, 28 -29..
89. 谢洁辉 (2016), 桂枝芍药知母汤加减治疗类风湿性关节炎的疗效及ESR、CCP变化分析, 2016年09期, 页码: 54-55
- Tạ Khiết Huy (2016). Phân tích sự biến đổi của ESP, CCP, và hiệu quả điều trị viêm khớp dạng thấp của phương thuốc quế chi thực dược chi mẫu thang, *Tạp chí đông tây y kết hợp, Thẩm Quyển*, số 6, năm 2016, 54 - 55.
90. 胡雨峰, 俞晶华, 奚飞飞 (2012). 桂枝芍药知母汤对CIA大鼠关节炎的作用及其机制研究, *江苏中医药*. 2015年11期, 页码: 76 - 82
- Hồ Vũ Phong, Dư Tinh Hoa, Khê Phi Phi (2012). Nghiên cứu cơ chế tác dụng của quế chi thực dược tri mẫu thang trên mô hình chuột viêm khớp CIA, *tạp chí Trung y dược Giang Tô*, kỳ 11, năm 2015, 76 - 82.
91. Lê Bách Quang, Hoàng Văn Lương, Nguyễn Hoàng Ngân (2008), Đánh giá tác dụng giảm đau, chống viêm của kem Osapain trên thực nghiệm, *Tạp chí kiểm nghiệm thuốc*, Số 3A.2008, 123 - 126.

92. Hoàng Thị Tần (2008). *Đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị của Osapain cream trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp giai đoạn I, II*. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
93. Hữu Thị Chung (2009). Đánh giá tác dụng của nước khoáng và bùn khoáng Mỹ lâm trong điều trị VKDT. *Tạp chí Nội khoa*, 4, 27 - 31.
94. Yang Rongming (1995). Brief clinical trial summary of Boneal TM tincture. *Original material kept in Kunming Dianhong Medical Co.,Ltd*
95. Trần Thanh Luận, Trần Thị Hồng Phương, Đỗ Thị Phương (2016). Đánh giá tác dụng của cồn thuốc Boneal Cốt thống linh trong hỗ trợ điều trị thoái hóa khớp gối, *Tạp chí Y học thực hành*, số 994 tháng 1/2016, 161-164.
96. Nguyễn Quang Vinh (2002). Đánh giá tác dụng giảm đau của cao dán Hero trên bệnh nhân đau khớp, *Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học*, viện YHCT Việt Nam.
97. Đặng Hồng Vân, Đào Văn Phan, Hoàng Ngọc Hùng và cộng sự (1984). Nghiên cứu nọc rắn hổ mang Việt Nam dùng làm thuốc. *Tạp chí Dược học số 3*, 16 - 23.
98. Ngô Thị Kim, Nguyễn Tài Lương, Trương Thị Thu (1995). Nghiên cứu tác dụng giảm đau của nọc rắn hổ mang. *Kỷ yếu- Annual Report*. Trung tâm khoa học tự nhiên và công nghệ Quốc gia - viện công nghệ sinh học. Nhà xuất bản khoa học tự nhiên, 123 - 127.
99. Hoàng Ngọc Anh, Đặng Trần Hoàng, Trương Nam Hải (2006). Nghiên cứu các thành phần có hoạt tính sinh học trong nọc rắn hổ mang Naja Naja. *Tạp chí Dược liệu*, tập 11, số 5/2006, 198 - 201.
100. Bộ Y tế (2009). *Dược điển Việt Nam IV*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 328 - 30; 357-58.
101. Đỗ Tất Lợi (2005). *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học. 366-368, 595- 598, 614-618, 666- 668, 768, 858- 868, 878- 881, 988- 995.



102. Trần Đình Toại, Châu Văn Minh (2009). *Các hoạt chất sinh học trong nọc rắn độc*, Nhà xuất bản khoa học tự nhiên và công nghệ, 10 -71.
103. Nguyễn Thị Vĩnh (1996). *Nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật enzyme trong chế biến rượu Tam Xà*. Luận án phó tiến sỹ khoa học sinh học, 10.
104. Viện Dược liệu (2006), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, Nhà xuất bản khoa học kỹ thuật, 943 - 945.
105. Đặng Hồng Vân, Hoàng Ngọc Hùng (1983). Góp phần nghiên cứu nọc rắn hổ mang Việt Nam dùng làm thuốc, *tạp chí Dược học số 5*, 11 - 13.
106. Lee F.S., Shapiro R. and Vallee B. L. (1989). Tight - binding inhibition of angiogenin and ribonuclease A by placental ribonuclease inhibitor. *Biochemistry*, 28, 225 - 230. [Pubmed].
107. Recanatini M., Cavalli A. (2002), Acetylcholinesterase inhibitors in the context of therapeutic strategies to combat Alzheimer's disease, *Expert Opin. Ther. Pat. (Review)* 12, 1853-65.
108. Recanatini M., Valenti P. (2004). Acetylcholinesterase inhibitors as a starting point towards improved Alzheimer's disease therapeutics, *Curr. Pharm. Des. (Review)* 10 3157-3166.
109. Bretscher L.E., Abel,R.L. and Raines,R.T. (2000). A ribonuclease A variant with low catalytic activity but high cytotoxicity. *J. Biol. Chem.*, 275, 9893-9896. [PubMed].
110. James A. Duke, Mary Jo Bogenschutz- Godwin, Judi duCellier, Peggy- Ann k.Duke (2002). Handbook of Medicinal Herbs, *Crc press*, page 303.
111. Trịnh Xuân Kiêm, Thái Danh Tuyên (2011). Chế tạo thành công kháng nguyên nọc rắn hổ đất- hổ mang tại Việt Nam, *Tạp chí Y học Việt Nam*, tháng 7, số 1/ 2011.
112. Nguyễn Nhược Kim (2009). *Phương tế học, sách đào tạo Bác sỹ chuyên khoa Y học cổ truyền*. Nhà xuất bản Y học, 68 - 69.

113. World Health Organization (2000). *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.
114. Organisation for Economic Co-operation and Development (1981). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Test No. 410: *Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-day Study*.
115. Hanan Ghantous, Aristidis M. Tsatsakis, Wojciech Wąsowicz (2017). *Toxicology and Pharmacology*. 8th World Congress on Communing Toxicology & Pharmacology Investigations for Human Health.
116. Ana Gallegos Saliner, Grace Patlewicz & Andrew P. Worth (2007). *Review of Literature- Based Models for Skin and Eye Irritation and Corrosion*. European Communities.
117. Bộ môn Miễn dịch - Sinh lý bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội (2008). *Sinh lý bệnh quá trình viêm, Sinh lý bệnh học*. Nhà xuất bản Y học, 209 - 230.
118. Necas, L. Bartosikova (2013). Carrageenan: a review. *Veterinarni Medicina*, 58 (4): 187-205.
119. Miri A, Sharifi-Rad J, Tabrizian K, Nasiri AA. (2015). Antinociceptive and Anti - Inflammatory Activities of *Teucrium persicum* Boiss. Extract in Mice. *Scientifica*. 2827-33.
120. Ghanshyam D., Trilochan S., Amit R (2015). Animal Models for Inflammation: A Review. *Asian J. Pharm. Res*, (3) 207-212.
121. Satyam.S; Bairy. K; Musharraf. S et al (2014). Inhibition of croton oil-induced oedema in rat ear skin by topical nicotinamid gel. *Archives*, 3, 22-25.
122. Ezequiel Paulo Viriato, Erica Silva Bianchetti, Kelém Costa dos Santos et al (2009). Study of high dilutions of copaiba oil on inflammatory process. *Int J High Dilution Res*, 8(26): 9-14.

123. Hans G. Vogel, Wolfgang H. Vogel (2013). Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays. *Pain in inflamed tissue test*.
124. S.Parasuraman (2011). *Toxicological screening*. J Pharmacol Pharmacother. 2(2): 74-79.
125. Nile SH, Park SW (2013). Optimized methods for in vitro and in vivo anti - inflammatory assays and its applications in herbal and synthetic drug analysis. *Mini Rev Med Chem*. 13(1): 95-100.
126. Kalpesh R., Chandragouda R (2017). Anti-inflammatory activity of bartogenic acid containing fraction of fruits of *Barringtonia racemosa* Roxb in acute and chronic animal models of inflammation. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 86 - 93.
127. Ruan Y, Yao L, Zhang B et al (2013). Anti-inflammatory effects of Neurotoxin - Nna, a peptide separated from the venom of *Naja naja atra*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **13**:86.
128. Harris E.D (1993). Rheumatoid arthritis. *Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis*, Textbook of Rheumatology, 1, 833 - 873.
129. Kremer J M, Blanco R, Brzosko M et al (2011). Tocilizumab inhibits structural joint damage in Rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexat: results from the double - blind treatment phase of a randomized placebo - controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Athritis Rheum*, 63(3), 609 - 21.
130. Nguyễn Vĩnh Ngọc, Trần Ngọc Ân, Nguyễn Thu Hiền (2002). Đánh giá tình hình bệnh khớp tại khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai trong 10 năm (1991 - 2000). *Công trình nghiên cứu khoa học 2001-2002*, Tập 1, Nhà xuất bản Y học, 348 - 360.

131. Nguyễn Thị Ngọc Lan (2010). *Bệnh học cơ xương khớp nội khoa*, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, Hà Nội, 9- 35.
132. Durez Pm Malghem J, Corluy L, Depresseux g, Lauwerys B.R, Westhoven R, Luy ten F.P, Nzeuseu Toukap A Haussiau F.A, Verchueren P (2007). Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexat alone, methotrexat in combination with infliximab, and methotrexat in combination with intravenous pulse methylprednisolon. *Arthritis Rheum* 2007, 56(12): 3919 - 27 (ISSN: 0004 - 3591).
133. Dayer, J.M. and E. Choy (2010). Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin - 6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*, 49 (1), 15 -24.
134. Otternes I.G (1994). the value of C reactive protein measurement in Rheumatoid arthritis. *Saunders W. B.Company*, 1994, 91 - 104.
135. Fransen, J. and P.I. van Riel (2009). The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am.* 35(4): p 745 - 57, vii - viii.
136. Matsui, T., et al (2007), Disease Activity Score 28 (DAS28) using C reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis*, 66(9): p. 1221 - 6.
137. American College of Rheumatology (ACR) Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines (1996). Guidelines for the management of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 39, 712 - 722.

138. 李焘 (2016). 桂枝芍药知母汤加减方治疗类风湿关节炎寒热错杂证的疗效, 北方药学, 2016年09期, 页码: 98-99
- Lý Đào (2016). Tác dụng điều trị của bài thuốc Quế chi thược dược chi mẫu thang trong điều trị VKDT thể hàn nhiệt thác tạp, *Tạp chí Bắc Phương Dược Học*, Kỳ 09, năm 2016, 98 - 99.
139. 王丹, 杨月, 胡建东, 马庆宇, 薛鸾 (2012). 桂枝芍药知母汤对类风湿关节炎临床增效的超声影像学研究。新中医, 2012年12期, 页码: 56-58
- Vương Đan, Dương Nguyệt, Hồ Kiến Đông, Mã Khánh Vũ, Tiết Loan (2012). Nghiên cứu hiệu quả của bài thuốc Quế chi thược dược tri mẫu thang điều trị VKDT trên hình ảnh siêu âm, *Tạp chí Tân Trung y*, Kỳ 12 năm 2012, 56 - 58.
140. Trần Văn Kỳ (2005). *Dược học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, 321 - 328, 702 -709.

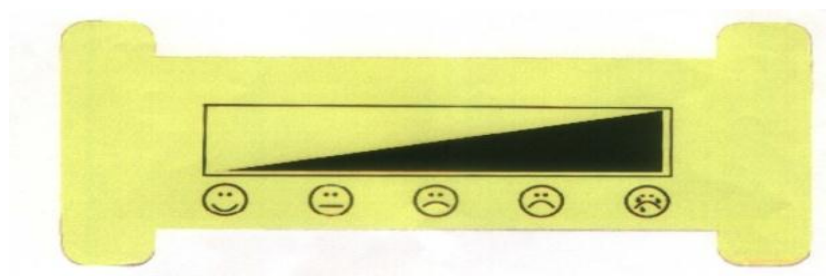
## **PHỤ LỤC 1**

### **QUY TRÌNH BÀO CHẾ CAO XOA BÁCH XÀ VÀ CAO XOA ĐỐI CHỨNG**

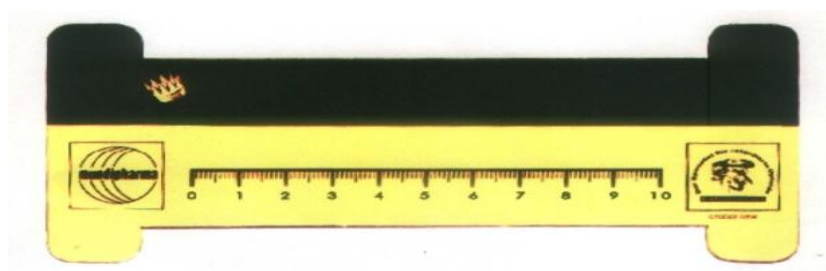
## **PHỤ LỤC 2**

### **TIÊU CHUẨN CƠ SỞ CAO XOA BÁCH XÀ**

**PHỤ LỤC 3**  
**MỨC ĐỘ ĐAU VÀ MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG BỆNH THEO**  
**THANG ĐIỂM VAS**



**Hình 1: Mặt trước của thước**



**Hình 2: Mặt sau của thước**

**1. Đánh giá mức độ đau của bệnh nhân (VAS<sub>1</sub>)**

Mức 0: bình thường

Mức 10: Bệnh nhân cảm thấy đau nhất

**2. Đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân (VAS<sub>2</sub>)**

Mức 0: Bình thường

Mức 10: Bệnh nhân cảm thấy bệnh hoạt động mạnh nhất

**3. Đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo bác sĩ (VAS<sub>3</sub>)**

Mức 0: Bình thường

Mức 10: Mức bác sĩ đánh giá bệnh hoạt động mạnh nhất.



## PHỤ LỤC 4

### CHỈ SỐ KHỚP RITCHIE (RITCHIE ARTICULAR INDEX)

**1. Kỹ thuật:** Thầy thuốc dùng đầu ngón tay cái của mình ấn lên trên diện khớp của bệnh nhân với lực vừa phải rồi cho điểm.

**2. Cách tính điểm:**

- Không có cảm giác đau khi đè ép: 0 điểm
- Có cảm giác đau ít: 1 điểm
- Đau phải nhăn mặt (trung bình): 2 điểm
- Đau phải rút chi lại: 3 điểm

**3. Các vị trí khớp được đánh giá**

- Cột sống cổ (1 vị trí)
- 1 hay 2 khớp thái dương hàm
- 1 hay 2 khớp ức đòn
- 1 hay 2 khớp mỏm cùng vai
- Khớp vai mỗi bên (2 vị trí)
- Khớp khuỷu mỗi bên
- Khớp cổ tay mỗi bên
- Những khớp bàn ngón tay mỗi bên
- Khớp ngón gàn mỗi bên
- Khớp háng mỗi bên
- Khớp gối mỗi bên
- Khớp cổ chân mỗi bên
- Khớp mắt cá trong mỗi bên
- Khớp giữa khối xương cổ chân với các xương bàn chân 2 bên
- Các khớp bàn ngón chân 2 bên

## PHỤ LỤC 5

### BỘ CÂU HỎI ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG VẬN ĐỘNG HAQ (FUNCTIONAL INDEX OF HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE)

**Gồm 8 bộ câu hỏi**

#### **1. Mặc trang phục, chải tóc**

- Có tự mặc quần áo, buộc dây giày, cài cúc áo được không?
- Có gội đầu, chải tóc được không?

#### **2. Ngồi xuống, đứng lên**

- Có đứng lên từ đang ngồi ghé tựa không?
- Có ngồi xuống giường và đứng lên ra khỏi giường không?

#### **3. Ăn uống**

- Có cắt thịt được không?
- Có bê được bát cơm đầy đưa tới miệng được không?
- Có mở được nắp hộp sữa mới được không?

#### **4. Đi bộ**

- Có đi dạo ở bên ngoài một mặt phẳng không?
- Có lên được bậc cầu thang không?

#### **5. Vệ sinh**

- Có tắm rửa và lau khô người được không?
- Có mang được một thùng nước tắm không?
- Có vào và ra khỏi toilet được không?

#### **6. Với**

- Có vươn lên để lấy được một vật nặng 0,5kg (chẳng hạn lọ đường) ở phía trên đầu được không?
- Có cúi xuống để nhặt quần áo trên nền nhà được không?

## **7. Chăm nẵm**

- Có mở được xe ô tô con không?
- Có mở được chai, lọ, bình cũ không?
- Có mở và đóng vòi nước được không?

## **8. Hoạt động**

- Có thể làm việc vặt và chặ búa được không?
- Có thể vào và đi ra khỏi xe ô tô con không?
- Có thể làm việc vặt như hút bụi vệ sinh hoặc dọn dẹp vườn sân không?

### ***Cách đánh giá***

- 0 điểm: làm không khó khăn gì
  - 1 điểm: có khó khăn ít
  - 2 điểm: có khó khăn nhiều
  - 3 điểm: không thể làm được
- Ở trường hợp cần phải có người hoặc thiết bị hỗ trợ mới thực hiện được thì xếp vào mức khó khăn nhiều.

- Lấy số điểm cao nhất của một câu hỏi trong số mỗi bộ câu hỏi trên. Cộng điểm của các câu hỏi có điểm cao nhất, chia trung bình cho số bộ câu hỏi được đánh giá (ít nhất phải đánh giá được 6 bộ).

## PHỤ LỤC 6

### BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Bệnh viện.....

(nhóm.....)

Số vào viện:

Khoa:

#### I. Hành chính

1. Họ tên bệnh nhân:..... Tuổi:... Giới: 1.Nữ  2.Nam

2. Nghề nghiệp: 1. Lao động trí óc  2. Lao động chân tay , trong..năm

3. Địa chỉ: số nhà..... thôn (phố)..... Xã (phường).

Huyện (Q.T)..... Tỉnh (T.P).....

4. Địa chỉ liên lạc:..... Số điện thoại:.....

5. Ngày vào viện.....Ngày ra viện.....

#### II. Lý do vào viện

1. Đau khớp:

2. Sưng khớp

3. Hạn chế vận động khớp

4. Lý do khác:.....

#### III. Tiền sử

1. Thời gian mắc bệnh:

2. Các thuốc đã dùng:

3. Các thuốc đang dùng:

4. Gia đình có người mắc bệnh VKDT không? 1.Có  ; 2.Không

5. Các bệnh đã mắc: 1. Có  ; 2.Không  Bệnh gì:

#### IV. Khám lâm sàng

A. Theo YHHĐ

##### 1. Toàn thân:

Chiều cao: m. Mạch: ck/phút. Nhịp thở: ck/phút.

Cân nặng: g. Nhiệt độ: °C      Huyết áp: mmHg.

Chỉ số BMI =      (Gầy: < 18,5; Bình thường: 18,5 - 23; Béo: > 23)

- Thời gian cứng khớp buổi sáng (phút)

Thời điểm NC	D <sub>0</sub>	D <sub>10</sub>	D <sub>20</sub>	D <sub>30</sub>
Thời gian cứng khớp buổi sáng/ phút				

- Vị trí khớp sưng đau đầu tiên;

- Sưng đau có tính chất đối xứng không: Có  Không

- Hạt dưới da: Có  Không

- Số khớp biến dạng:

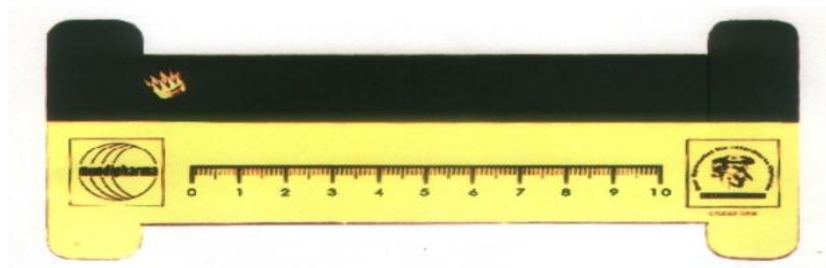
## ***2. Triệu chứng cơ năng***

\* Mức độ đau theo VAS

- Thước đo:



**Hình 1: mặt trước của thước**



**Hình 2: mặt sau của thước**

Cách đánh giá:

+ **Đánh giá mức độ đau của bệnh nhân (VAS<sub>1</sub>)**

- Mức 0: bình thường
- Mức 10: bệnh nhân cảm thấy đau nhất.

+ **Đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân (VAS<sub>2</sub>)**

- Mức 0: bình thường
- Mức 10: bệnh nhân cảm thấy bệnh hoạt động mạnh nhất

+ **Đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo bác sĩ (VAS<sub>3</sub>)**

- Mức 0: bình thường
- Mức 10: mức bác sĩ đánh giá bệnh hoạt động mạnh nhất.
- Mức độ đau của bệnh nhân (VAS<sub>1</sub>)

Thời điểm NC	<b>D<sub>0</sub></b>	<b>D<sub>10</sub></b>	<b>D<sub>20</sub></b>	<b>D<sub>30</sub></b>
Thang điểm VAS <sub>1</sub>				

- Mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân(VAS<sub>2</sub>)

Thời điểm NC	<b>D<sub>0</sub></b>	<b>D<sub>10</sub></b>	<b>D<sub>20</sub></b>	<b>D<sub>30</sub></b>
Thang điểm VAS <sub>2</sub>				

- Mức độ hoạt động bệnh theo bác sĩ (VAS<sub>3</sub>)

Thời điểm NC	<b>D<sub>0</sub></b>	<b>D<sub>10</sub></b>	<b>D<sub>20</sub></b>	<b>D<sub>30</sub></b>
Thang điểm VAS <sub>3</sub>				

- **Chỉ số Ritchie**

**Cách làm:** dùng que gỗ đầu tù ấn vào vùng khớp đau cùng một áp lực ( $\approx$  1kg lực)

**Cách tính điểm:** Không đau: 0 điểm; Đau ít: 1 điểm; Đau vừa (đau phải nhắm mắt): 2 điểm; Đau nhiều: 3 điểm (rệt chi)

Vị trí khớp	Điểm				Vị trí khớp	Điểm			
	D0	D10	D20	D30		D0	D10	D20	D30
Cột sống cổ (1 vị trí)					2 khớp háng				
2 khớp thái Dương hàm					2 khớp gối				
2 khớp mỏm Cùng vai					2 khớp cổ chân				
2 khớp vai					2 khớp sên gót				
2 khớp khuỷu					2 khớp sên hộp				
2 khớp cổ tay					10 khớp bàn Ngón chân				
10 khớp bàn Ngón tay					10 khớp ngón Tay găng				
<b>TỔNG ĐIỂM</b>					<b>TỔNG ĐIỂM</b>				

- **Chức năng vận động theo HAQ**

• **Cách đánh giá:**

- 0 điểm: làm không khó khăn gì
- 1 điểm: có khó khăn ít
- 2 điểm: có khó khăn nhiều
- 3 điểm: không thể làm được

\* Trường hợp cần phải có người hoặc thiết bị trợ giúp mới thực hiện được thì xếp vào mức khó khăn nhiều.

\* Lấy số điểm cao nhất của một câu hỏi trong số mỗi bộ câu hỏi trên, cộng điểm của các câu hỏi có điểm cao nhất, chia trung bình cho số bộ câu hỏi được đánh giá (ít nhất phải đánh giá được 6 bộ)

Vị trí khớp	Điểm			
	D <sub>0</sub>	D <sub>10</sub>	D <sub>20</sub>	D <sub>30</sub>
1. Mặc trang phục, chải tóc - Có tự mặc quần áo, buộc dây giày, cài cúc áo được không? - Có gội đầu, chải tóc được không? 2. Ngồi xuống, đứng lên - Có đứng lên được từ đang ngồi ghé tựa không? - Có ngồi xuống giường và đứng lên ra khỏi giường được không?				

<p>3. Ăn uống</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Có cắt thịt được không?</li> <li>- Có bê được bát cơm đầy đưa tới miệng được không?</li> <li>- Có mở nắp hộp sữa mới được không?</li> </ul> <p>4. Đi bộ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Có đi dạo được ở bên ngoài một mặt phẳng không?</li> <li>- Có lên được bậc cầu thang không?</li> </ul> <p>5. Vệ sinh</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Có tắm rửa và lau khô người được không?</li> <li>- Có mang được một thùng nước tắm không?</li> <li>- Có vào và ra khỏi toilet được không?</li> </ul> <p>6. Vội</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Có vươn lên để lấy một vật nặng 0.5kg (chẳng hạn lọ đường) ở phía trên đầu được không?</li> <li>- Có cúi xuống để nhặt quần áo trên nền nhà được không?</li> </ul> <p>7. Cầm nắm</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Có mở được cửa xe car không?</li> <li>- Có mở được chai, lọ, bình cũ không?</li> <li>- Có mở và đóng được vòi nước không?</li> </ul> <p>8. Hoạt động</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Có thể chạy việc vặt và chợp búa được không?</li> <li>- Có thể vào và đi ra khỏi xe car được không?</li> <li>- Có thể làm việc vặt như hút bụi vệ sinh hoặc dọn dẹp vườn, sân, bãi không?</li> </ul>				
<b>TỔNG ĐIỂM</b>				



**- Mức độ hoạt động bệnh theo DAS<sub>28</sub>**

**• Cách tính điểm:**

Không đau/sưng: 0 điểm; Đau/sưng: 1 điểm

Vị trí khớp	Điểm đau			
	D <sub>0</sub>	D <sub>10</sub>	D <sub>20</sub>	D <sub>30</sub>
- 2 khớp vai - 2 khớp khuỷu - 2 khớp cổ tay - 10 khớp bàn ngón tay - 10 khớp ngón tay gần - 2 khớp gối				

Vị trí khớp	Điểm sưng			
	D <sub>0</sub>	D <sub>10</sub>	D <sub>20</sub>	D <sub>30</sub>
- 2 khớp vai - 2 khớp khuỷu - 2 khớp cổ tay - 10 khớp bàn ngón tay - 10 khớp ngón tay gần - 2 khớp gối				

- Số khớp đau:

Thời điểm NC	D <sub>0</sub>	D <sub>10</sub>	D <sub>20</sub>	D <sub>30</sub>
Số khớp đau				

- Số khớp sưng:

Thời điểm NC	D <sub>0</sub>	D <sub>10</sub>	D <sub>20</sub>	D <sub>30</sub>
Số khớp sưng				

### 3. Khám các bộ phận khác

	Bình thường	Bệnh lý
Tuần hoàn <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hô hấp <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiêu hóa <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiết niệu <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thần kinh <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Các cơ quan khác <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 4. Cận lâm sàng

Các chỉ số	Trước điều trị	Sau điều trị
1. Huyết học		
-Số lượng HC (T/L)		
-Huyết sắc tố (g/dl)		
-Số lượng BC (G/L)		
- Số lượng tiểu cầu (G/L)		
-Máu lắng: 1 giờ (mm/h):		
2 giờ:		
2. RF (u/l)		
3. CRP (mg/dl)		
4. Chức năng gan		
- AST (u/l)		
- ALT (u/l)		
5. Glucose máu (mmol/l)		
6. Cholesterol máu (mmol/l)		
7. Lipid máu (mmol/l)		
8. Chức năng thận		
-Urê máu (mmol/l)		
-Creatinin (mcmol/l)		
9. Tổng phân tích nước tiểu		
Tế bào niệu		
Protein niệu		
10. X quang (mức độ tổn thương)		
- Chụp tim phổi		
- Chụp bàn tay 2 bên		

- Tính DAS 28:

\* Tính DAS 28 - CRP

Thời điểm NC	D <sub>0</sub>	D <sub>30</sub>
DAS 28 - CRP		

## B. Theo YHCT

### 1. Khám:

- Thần Tỉnh táo, tiếp xúc tốt  Mệt mỏi
- Sắc Tươi nhuận  Xanh  Đen  Vàng  Đỏ  Trắng
- Chất Lưỡi Bình thường  Nhợt  Đỏ  Bệu  Gầy
- Rêu lưỡi Bình thường  Vàng  Trắng  Khô  Dính
- Miệng, họng: Bình thường  Khô háo khát
- Ăn uống: Thích mát  Thích nóng
- Đại tiện: Bình thường  Táo  Nát
- Tiểu tiện: Bình thường  Vàng ít  Trong dài  Buốt rắt
- Cảm giác: Đau lưng  Mỏi gối  Nhức trong xương
- Khớp : Đau  Sưng  Nóng  Đỏ  Cứng khớp  Di chuyển
- Đầu mặt: Đau đầu  Chóng mặt, hoa mắt  ù tai
- Mạch: 1. Phù 2. Trầm 3. Trì 4. Sác 5. Hoãn  
6. Huyền 7. Tế 8. Hoạt 9. Có lực 10. Vô lực

### 2. Thuốc điều trị

Nhóm I: BT Quế chi thực dược tri mẫu thang + Cao xoa Bách Xà

Nhóm II: BT Quế chi thực dược tri mẫu thang + Cao xoa đối chứng bồi ngoài (tá dược trơn)

### 3. Tác dụng phụ

Sẩn ngứa  Đau bụng  Buồn nôn, nôn

Bỏng rát tại chỗ  Tiêu chảy

Loét

Đỏ da

Triệu chứng khác:.....

### 4. CHẨN ĐOÁN

1. Chẩn đoán theo YHHD:

2. Chẩn đoán theo YHCT:

- Bệnh danh: *Chứng tý*

- Bát cương: 1. Biểu 2. Lý 3. Hư 4. Thực 5. Hàn 6. Nhiệt

- Tạng phủ: 1. Can 2. Tâm 3. Tỳ 4. Phế 5. Thận

- Nguyên nhân: 1. Nội nhân 2. Ngoại nhân 3. Bất nội ngoại nhân

- Chẩn đoán thể bệnh:

1. Thể hàn nhiệt thác tạp

**BÁC SĨ ĐIỀU TRỊ**