

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**TRỊNH THỊ LỰA**

**NGHIÊN CỨU TÍNH AN TOÀN VÀ TÁC DỤNG  
CỦA VIÊN NANG CỨNG TD0019 TRONG  
ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG CỔ VAI CÁNҺ TAY  
DO THOÁT VỊ ĐĨA ĐỆM CỘT SỐNG CỔ**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2021**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**TRỊNH THỊ LỰA**

**NGHIÊN CỨU TÍNH AN TOÀN VÀ TÁC DỤNG  
CỦA VIÊN NANG CỨNG TD0019 TRONG  
ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG CỔ VAI CÁNH TAY  
DO THOÁT VỊ ĐĨA ĐỆM CỘT SỐNG CỔ**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 62720201

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Thị Thu Hà
2. PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh

**HÀ NỘI – 2021**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi tên là: Trịnh Thị Lụa, nghiên cứu sinh khoá 35 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. Nguyễn Thị Thu Hà và PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh.
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 nơi nghiên cứu.

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

*Hà Nội ngày 04 tháng 01 năm 2021*

**Người viết cam đoan**

**Trịnh Thị Lụa**

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ALT	Alanine Aminotransferase
AST	Aspartate Aminotransferase
EMG	Điện cơ đồ (Electromyography)
HCCVCT	Hội chứng cổ vai cánh tay
NC	Nghiên cứu
NDI	Neck Disability Index - Bộ câu hỏi NDI đánh giá hạn chế sinh hoạt hàng ngày do đau cổ
THCS	Thoái hóa cột sống
TNF $\alpha$	Yếu tố hoại tử u (tumor necrosis factor alfa)
TVĐ	Tâm vận động
TVĐĐ	Thoát vị đĩa đệm
TGMB	Thời gian mắc bệnh
VAS	Thang điểm đánh giá mức độ đau (Visual Analogue Scale)
WHO	Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization)
YHCT	Y học cổ truyền
YHHĐ	Y học hiện đại

# MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ.....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN.....</b>	<b>3</b>
1.1. Tổng quan về hội chứng cổ vai cánh tay theo Y học hiện đại .....	3
1.1.1. Cấu tạo giải phẫu, thần kinh, mạch máu vùng cổ và chức năng của cột sống .....	3
1.1.2. Dịch tễ học, nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của hội chứng cổ vai cánh tay .....	9
1.1.3. Chẩn đoán .....	12
1.1.4. Điều trị .....	16
1.1.5. Tiến triển, biến chứng, theo dõi .....	20
1.2. Đại cương về chứng Tý và bệnh danh của hội chứng cổ vai cánh tay theo Y học cổ truyền.....	21
1.2.1. Đại cương về chứng Tý.....	21
1.2.2. Nguyên nhân của chứng Tý theo Y học cổ truyền .....	23
1.2.3. Biện chứng luận trị.....	24
1.2.4. Các thể lâm sàng .....	25
1.3. Tổng quan các nghiên cứu điều trị hội chứng cổ vai cánh tay bằng Y học cổ truyền.....	32
1.3.1. Các nghiên cứu trên thế giới .....	32
1.3.2. Các nghiên cứu ở Việt Nam.....	35
1.4. Tổng quan về bài thuốc nghiên cứu .....	35
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>39</b>
2.1. Chất liệu nghiên cứu.....	39
2.1.1. Thuốc nghiên cứu.....	39
2.1.2. Bài tập cột sống cổ dành cho bệnh nhân nghiên cứu.....	41
2.1.3. Hóa chất dùng trong nghiên cứu thực nghiệm.....	41

2.1.4. Trang thiết bị dùng trong nghiên cứu thực nghiệm .....	41
2.2. Đối tượng nghiên cứu .....	41
2.2.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm.....	41
2.2.2. Nghiên cứu trên lâm sàng .....	42
2.3. Phương pháp nghiên cứu .....	44
2.3.1. Phương pháp nghiên cứu trên thực nghiệm .....	44
2.3.2. Phương pháp nghiên cứu trên lâm sàng.....	49
2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu .....	59
2.5. Xử lý số liệu .....	59
2.6. Đạo đức nghiên cứu.....	59
<b>Chương 3: KẾT QUẢ .....</b>	<b>60</b>
3.1. Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm .....	60
3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng TD0019....	60
3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang cứng TD0019 .....	61
3.1.3. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TD0019.....	71
3.1.4. Tác dụng chống viêm của viên nang cứng TD0019 .....	73
3.2. Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng .....	78
3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.....	78
3.2.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị của bệnh nhân nghiên cứu.....	80
3.2.3. Kết quả điều trị.....	84
3.2.4. Tác dụng không mong muốn .....	94
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>98</b>
4.1. Về độc tính và tác dụng của viên nang cứng TD0019 trên thực nghiệm..	98
4.1.1. Về độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nang cứng TD0019 trên thực nghiệm.....	98
4.1.2. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TD0019 trên thực nghiệm..	103

4.1.3. Tác dụng chống viêm của viên nang cứng TD0019 trên thực nghiệm.....	105
4.2. Về hiệu quả điều trị của viên nang cứng TD0019 trên bệnh nhân hội chứng cổ vai cánh tay do thoát vị đĩa đệm .....	109
4.2.1. Về đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu .....	109
4.2.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị của bệnh nhân nghiên cứu.....	112
4.2.3. Kết quả điều trị.....	116
4.2.4. Các tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị.....	126
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>128</b>
<b>KIẾN NGHỊ .....</b>	<b>130</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ</b>	
<b>CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Các triệu chứng thực thể trong hội chứng cổ vai cánh tay .....	14
Bảng 1.2.	Tác dụng của các vị thuốc trong thành phần của TD0019 .....	36
Bảng 2.1.	Thành phần, công thức cho 1 viên nang cứng .....	39
Bảng 2.2.	Thang điểm VAS .....	54
Bảng 2.3.	Tầm vận động cột sống cổ sinh lý và bệnh lý. ....	56
Bảng 2.4.	Mức độ hạn chế tầm vận động cột sống cổ .....	56
Bảng 2.5.	Đánh giá mức độ hạn chế sinh hoạt hàng ngày .....	58
Bảng 2.6.	Đánh giá kết quả điều trị chung .....	58
Bảng 3.1.	Kết quả nghiên cứu độc tính cấp theo liều của viên nang cứng TD0019 .....	60
Bảng 3.2.	Ảnh hưởng của viên nang cứng TD0019 đến thể trọng chuột ...	61
Bảng 3.3.	Ảnh hưởng của viên nang cứng TD0019 đến một số chỉ tiêu huyết học trong máu chuột .....	62
Bảng 3.4.	Ảnh hưởng của viên nang cứng TD0019 đến công thức bạch cầu trong máu chuột .....	63
Bảng 3.5.	Ảnh hưởng của viên nang cứng TD0019 đến chức năng gan chuột...	64
Bảng 3.6.	Ảnh hưởng của viên nang cứng TD0019 đến nồng độ creatinin trong máu chuột .....	65
Bảng 3.7.	Ảnh hưởng của TD0019 lên thời gian phản ứng với nhiệt độ....	71
Bảng 3.8.	Tác dụng giảm đau của TD0019 trên chuột nhắt trắng bằng máy đo ngưỡng đau .....	71
Bảng 3.9.	Ảnh hưởng của TD0019 lên số cơn quặn đau của chuột nhắt trắng .	72
Bảng 3.10.	Ảnh hưởng của TD0019 lên độ tăng thể tích chân chuột sau khi gây viêm chân chuột bằng carrageenin tại các thời điểm.....	73



Bảng 3.11.	Ảnh hưởng của TD0019 lên thể tích, số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm.....	74
Bảng 3.12.	Ảnh hưởng của TD0019 lên trọng lượng của u hạt.....	75
Bảng 3.13.	Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi.....	78
Bảng 3.14.	Phân bố bệnh nhân theo tiền sử .....	79
Bảng 3.15.	Phân bố bệnh nhân theo thời gian mắc bệnh .....	80
Bảng 3.16.	Mức độ đau theo thang điểm VAS trước điều trị .....	80
Bảng 3.17.	Mức độ hạn chế tầm vận động cột sống cổ trước điều trị .....	81
Bảng 3.18.	Tình trạng cơ cơ, hội chứng rễ, hội chứng động mạch sống nền trước điều trị.....	81
Bảng 3.19.	Mức độ hạn chế hoạt động theo thang điểm NDI trước điều trị ..	82
Bảng 3.20.	Vị trí và đặc điểm thoát vị đĩa đệm.....	82
Bảng 3.21.	Các tổn thương phối hợp trên phim X quang .....	83
Bảng 3.22.	Mức độ đau theo thang điểm VAS qua thời gian .....	84
Bảng 3.23.	Kết quả điều trị hội chứng rễ theo thời gian .....	86
Bảng 3.24.	Tình trạng cơ cứng cơ theo thời gian.....	87
Bảng 3.25.	Hội chứng động mạch sống nền theo thời gian .....	88
Bảng 3.26.	Mức độ hạn chế tầm vận động cột sống cổ theo thời gian .....	89
Bảng 3.27.	Hiệu quả giảm hạn chế sinh hoạt hàng ngày theo thang điểm NDI ..	92
Bảng 3.28.	Kết quả điều trị chung.....	94
Bảng 3.29.	Tổng hợp biến cố bất lợi.....	94
Bảng 3.30.	Liệt kê chi tiết các biến cố bất lợi gặp trong nghiên cứu.....	95
Bảng 3.31.	Thay đổi các chỉ số sinh tồn sau điều trị.....	96
Bảng 3.32.	Thay đổi các chỉ số xét nghiệm sau điều trị .....	97

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố bệnh nhân theo giới.....	79
Biểu đồ 3.2.	Điểm đau VAS theo thời gian .....	85
Biểu đồ 3.3.	Hiệu suất giảm điểm VAS theo thời gian.....	85
Biểu đồ 3.4.	Điểm tâm vận động cột sống cổ theo thời gian .....	90
Biểu đồ 3.5.	Hiệu suất giảm điểm TVĐ cột sống cổ theo thời gian .....	91
Biểu đồ 3.6.	Điểm NDI theo thời gian .....	93
Biểu đồ 3.7.	Hiệu suất giảm điểm NDI theo thời gian.....	93

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Các đốt sổng cổ.....	3
Hình 1.2.	Cấu tạo của đốt sổng cổ .....	4
Hình 1.3.	Hình ảnh giải phẫu đốt sổng và đĩa đệm .....	5
Hình 1.4.	Hình ảnh giải phẫu mặt ngang tủy sổng .....	6
Hình 1.5.	Đám rối thần kinh cánh tay.....	7
Hình 1.6.	Các nguyên nhân gây bệnh của Hội chứng cổ vai cánh tay .....	10
Hình 3.1.	Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (HE x 400) (chuột số 206)..	66
Hình 3.2.	Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 (HE x 400) (Chuột số 251)...	66
Hình 3.3.	Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 (HE x 400) (chuột số 239)...	67
Hình 3.4.	Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (HE x 400) (chuột số 203) ...	67
Hình 3.5.	Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1(HE x 400) (chuột số 256).....	68
Hình 3.6.	Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 (HE x 400) (chuột số 238)...	68
Hình 3.7.	Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (HE x 400) (chuột số 203)..	69
Hình 3.8.	Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 (HE x 400) (chuột số 255)...	69
Hình 3.9.	Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 (HE x 400) (chuột số 240)...	70
Hình 3.10.	Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 (HE x 400) (chuột số 251)...	70
Hình 3.11.	Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 (HE x 400) (chuột số 238)...	70
Hình 3.12.	Hình ảnh vi thể u hạt của lô đối chứng (HE x 400).....	76
Hình 3.13.	Hình ảnh vi thể u hạt của lô Methylprednisolon 10 mg/kg (HE x 400)...	76
Hình 3.14.	Hình ảnh vi thể u hạt của lô TD0019 0,82 g/kg (HE x 400) .....	77
Hình 3.15.	Hình ảnh vi thể u hạt của lô TD0019 2,46 g/kg (HE x 400) .....	77

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Hội chứng cổ vai cánh tay hay bệnh lý rễ tủy cổ, là một nhóm các triệu chứng lâm sàng liên quan đến các bệnh lý cột sống cổ có kèm theo các rối loạn chức năng rễ, dây thần kinh cột sống cổ và/hoặc tủy cổ, không liên quan tới bệnh lý viêm [1]. Biểu hiện lâm sàng thường gặp là đau vùng cổ, vai và một bên tay, kèm theo một số rối loạn cảm giác và/hoặc vận động tại vùng chi phối của rễ dây thần kinh cột sống cổ bị ảnh hưởng [1].

Nguyên nhân thường gặp nhất là do thoái hóa cột sống cổ với 70 - 80%, 20 - 25% là do thoát vị đĩa đệm cột sống cổ đơn thuần hoặc phối hợp với thoái hóa cột sống cổ.

Một nghiên cứu về dịch tễ học của hội chứng cổ vai cánh tay được thực hiện ở Rochester Minnesota (1976 - 1990) [2], các tác giả nhận thấy rằng tỷ lệ mắc hội chứng cổ vai cánh tay hàng năm là 107,3/100.000 cho nam giới và 63,5/100.000 cho phụ nữ, với độ tuổi thường gặp nhất là 50 – 54 tuổi [2]. Trong một nghiên cứu khác đã chỉ ra rằng có 80% bệnh nhân HCCVCT bị đau cổ và có xu hướng nặng lên theo thời gian. Những bệnh nhân bị đau tái phát sau lần đau đầu tiên thường có xu hướng đau thường xuyên. Đau cổ làm bệnh nhân bị hạn chế vận động cột sống cổ và ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Khoảng 90% các trường hợp mắc HCCVCT được điều trị bảo tồn bằng nội khoa [3]. Phương pháp điều trị nội khoa bao gồm sử dụng thuốc kháng viêm, thuốc giảm đau, thuốc giãn cơ, tiêm cạnh cột sống, vật lý trị liệu...[4]. Mục tiêu chính của các phương pháp điều trị bảo tồn là để giảm đau, cải thiện chức năng vận động và nâng cao chất lượng cuộc sống của người bệnh. Bên cạnh việc điều trị nội khoa bằng Y học hiện đại (YHHĐ), Y học cổ truyền (YHCT) cũng có các biện pháp đã được nghiên cứu chứng minh có hiệu quả trong điều trị và hỗ trợ điều trị HCCVCT bao gồm: châm cứu, xoa bóp bấm huyệt, thuốc có nguồn gốc từ thảo dược...

Hiện nay, việc điều trị các bệnh xương khớp mạn tính bằng các thuốc có nguồn gốc dược liệu là một xu hướng không chỉ ở Việt Nam mà còn ở các nước trên thế giới. Viên nang cứng TD0019 được xây dựng từ thành phần của bài thuốc Độc hoạt ký sinh thang kết hợp cao đậu tương lên men (nattokinase), cao hoa đào và Bạch liễn. Độc hoạt ký sinh thang là bài thuốc cổ phương trong cuốn “Bị cấp thiên kim yếu phương” của Tôn Tư Mạc đời nhà Đường. Đây là bài thuốc thường được dùng trong điều trị các bệnh lý cơ xương khớp với tác dụng khu phong, tán hàn, trừ thấp, hành khí hoạt huyết, hóa ứ, bổ can thận và bổ khí huyết. Thuốc được bào chế dưới dạng viên nang cứng từ cao khô của các loại dược liệu. Đây là cách bào chế mới khác với cách dùng thuốc cổ truyền trước đây. Cách bào chế này mang tính kế thừa, phát triển, hiện đại hóa YHCT trong chăm sóc sức khỏe. Tuy nhiên, khi thay đổi dạng bào chế và có thay đổi dạng phối ngũ của bài thuốc có thể làm thay đổi tính an toàn cũng như tác dụng của bài thuốc. Với mong muốn bổ sung một chế phẩm có nguồn gốc từ dược liệu được bào chế theo phương pháp hiện đại có hiệu quả trong điều trị Hội chứng cổ vai cánh tay, nghiên cứu được tiến hành với hai mục tiêu:

- 1. Xác định độc tính cấp, bán trường diễn, tác dụng giảm đau, chống viêm của viên nang cứng TD0019 trên động vật thực nghiệm.***
- 2. Đánh giá tác dụng điều trị và tác dụng không mong muốn của viên nang cứng TD0019 trên bệnh nhân hội chứng cổ vai cánh tay do thoát vị đĩa đệm cột sống cổ.***

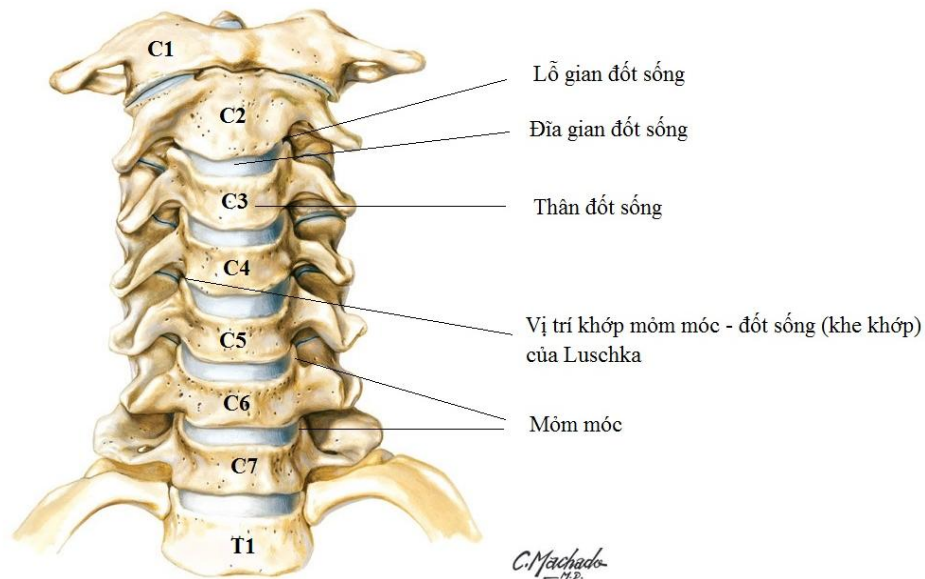
## Chương 1

### TỔNG QUAN

#### 1.1. Tổng quan về hội chứng cổ vai cánh tay theo Y học hiện đại

##### 1.1.1. Cấu tạo giải phẫu, thần kinh, mạch máu vùng cổ và chức năng của cột sống

###### 1.1.1.1. Cấu tạo giải phẫu, thần kinh, mạch máu vùng cổ



**Hình 1.1. Các đốt sống cổ [8]**

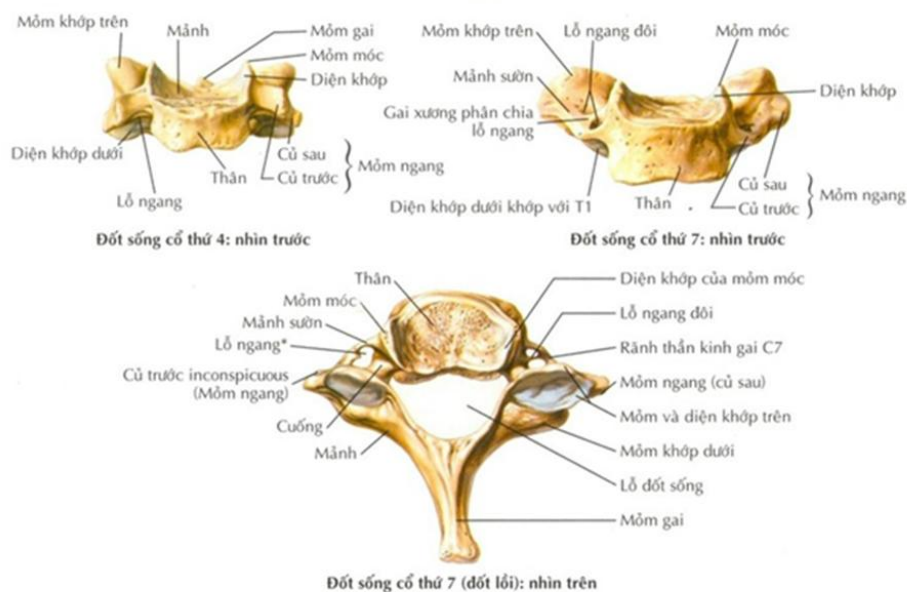
##### *Cấu tạo giải phẫu cột sống cổ*

Cột sống cổ cấu tạo bởi 7 đốt sống cổ kí hiệu từ C1 – C7, 5 đĩa đệm và 1 đĩa đệm chuyển đoạn, lỗ gian đốt sống, khớp đốt sống và dây chằng.

Các đốt sống cổ cong lồi ra trước. Mỗi đốt sống gồm thân đốt sống và cung đốt sống vây quanh lỗ đốt sống.

Thân đốt sống: có hình trụ dẹt, mặt trên và mặt dưới là các mặt gian đốt sống tiếp khớp với đốt sống kế cận qua đĩa gian đốt sống (đĩa đệm).

Cung đốt sống: ở phía sau thân đốt sống, cùng với thân đốt sống giới hạn nên lỗ gian đốt sống nơi mà các dây thần kinh sống và các mạch máu đi qua. Cung đốt sống tách ra một mòm gai, hai mòm ngang và bốn mòm khớp.



**Hình 1.2. Cấu tạo của đốt sống cổ [8]**

Các đốt sống cổ có chung đặc điểm là mỏm ngang dính vào thân và cuống cung đốt sống bằng hai rễ, giới hạn nên lỗ ngang, nơi có mạch đốt sống đi qua. Một số đốt sống cổ lại có đặc điểm riêng:

Đốt sống cổ I hay đốt đội: không có thân mà có cung trước, cung sau và hai khối bên, mỗi khối bên có mặt khớp trên tiếp khớp với lồi cầu xương chẩm và mặt khớp dưới tiếp khớp với đốt cổ II.

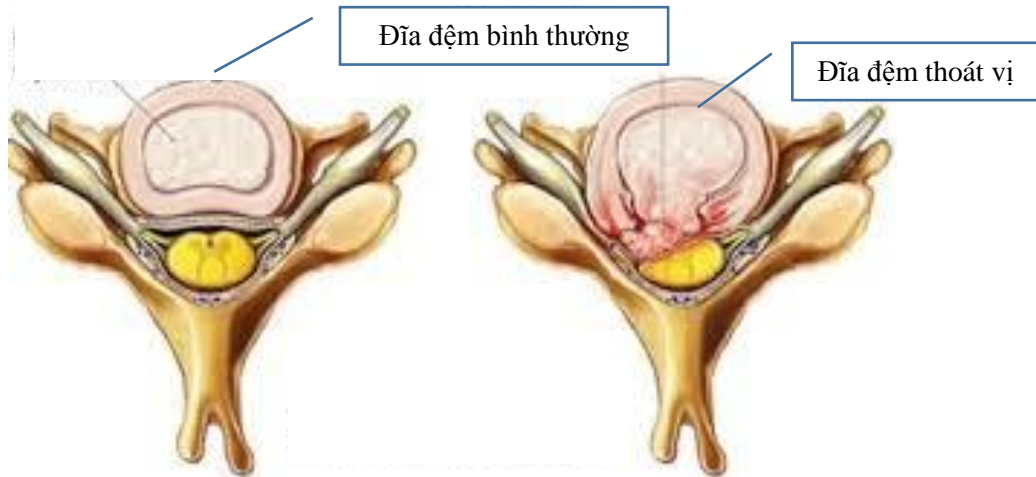
Đốt sống cổ II hay đốt trục: có một mỏm từ mặt trên của thân nhô lên gọi là răng đốt trục. Răng có một đỉnh và hai mặt khớp: mặt khớp trước tiếp khớp với cung trước đốt đội, mặt khớp sau tiếp khớp với dây chằng ngang.

Đốt cổ VII: có mỏm gai dài nhất trong các mỏm gai đốt sống cổ [8].

#### *Cấu tạo giải phẫu của đĩa đệm*

Đĩa gian đốt sống (đĩa đệm): là khớp sụn sori, đây là những khớp sụn bán động giữa các thân đốt sống. Các mặt trên và dưới của thân đốt sống đều lõm ở giữa, gồ cao ở xung quanh và được bọc bằng sụn. Những mặt của các thân đốt sống kề nhau được liên kết với nhau bằng đĩa gian đốt sống. Đĩa có hình thấu kính lồi hai mặt gồm hai phần: nhân tủy ở giữa và vòng sori ở xung

quanh. Vòng sợi cấu tạo bằng mô xơ sụn, dính chặt với bề mặt thân đốt sống. Nhân tủy là một khối chất nhầy có thể dịch chuyển trong vòng sợi dưới lực ép giữa hai thân đốt sống. Đĩa gian đốt sống cho phép một mức cử động nhỏ giữa hai thân đốt sống nhưng tầm cử động cộng gộp của cả cột sống hay đoạn cột sống thì lớn hơn rất nhiều.



**Hình 1.3. Hình ảnh giải phẫu đốt sống và đĩa đệm [8]**

### *Tủy sống*

Tủy sống nằm bên trong ống cột sống, được bao bọc bởi ba lớp màng: màng cứng ở ngoài cùng, ở giữa là màng nhện, màng trong cùng gọi là màng nuôi. Phía trên tủy sống giáp với hành tuỷ, còn bên dưới (khoảng từ đốt sống thắt lưng L1- 2), nó hẹp dần lại tạo thành phần đuôi.

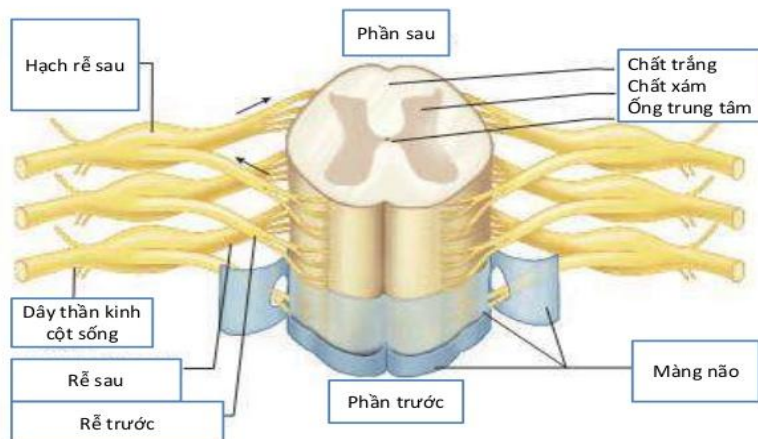
Tủy sống đoạn cổ gồm có 8 đốt có một chỗ phình gọi là phình cổ. Các đốt này có cấu tạo giống nhau, bao gồm:

*Chất xám:* Nằm bên trong chất trắng, có hình chữ H, được tạo bởi các thân và tua ngắn của các tế bào thần kinh.

*Chất trắng:* Nằm ở bên ngoài bao quanh chất xám, được tạo nên bởi các sợi trục của neuron tủy tạo thành các đường dẫn truyền xung động thần kinh đi lên não hoặc từ não đi xuống.



Tủy sống tham gia và thực hiện 3 chức năng chính là: phản xạ, dẫn truyền và chức năng dinh dưỡng.



Hình ảnh giải phẫu mặt ngang tủy sống

#### Hình 1.4. Hình ảnh giải phẫu mặt ngang tủy sống [8]

##### *Các thần kinh sống cổ*

Mặc dù chỉ có 7 đốt sống cổ nhưng lại có 8 đôi dây thần kinh sống cổ.

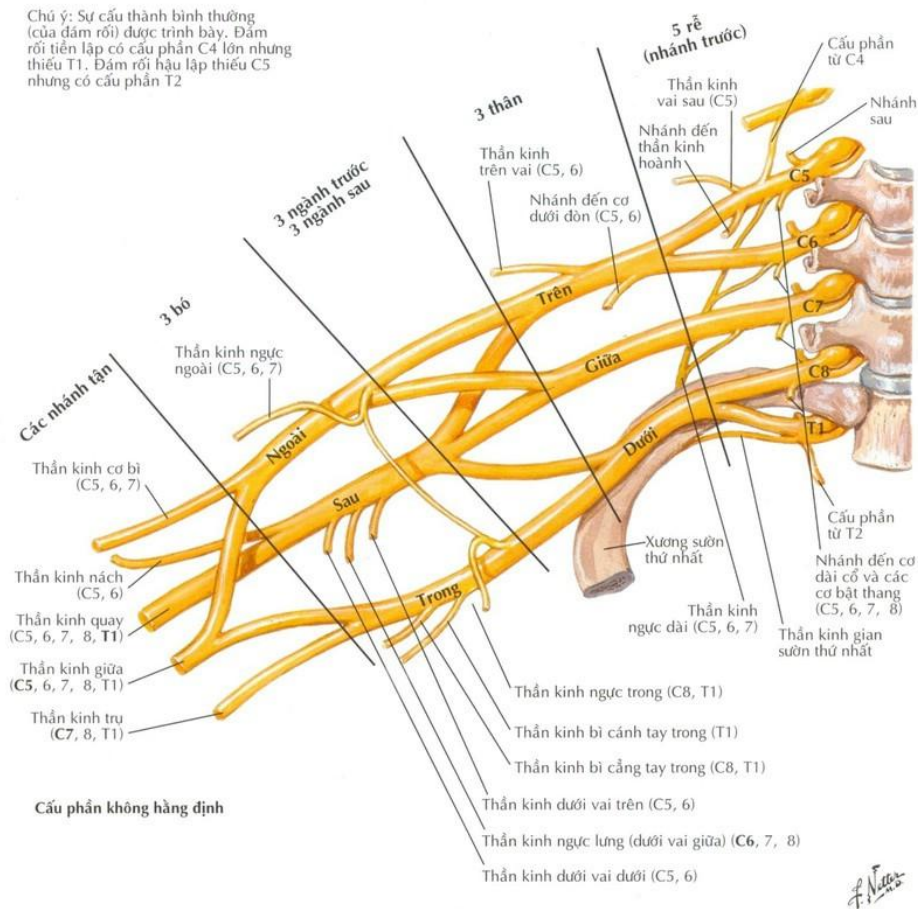
Mỗi thần kinh sống được tạo nên bởi sự kết hợp của hai rễ. Rễ trước hay rễ vận động do các sợi thần kinh đi tạo nên. Rễ sau hay rễ cảm giác do các sợi thần kinh đến tạo nên.

*Đám rối cổ:* do các nhánh trước của bốn thần kinh sống cổ đầu tiên tạo nên. Đám rối nằm ở ngang mức 4 đốt sống cổ trên cùng, dưới sự che phủ của cơ ức đòn chũm và tách ra các nhánh nông, các nhánh sâu.

Các nhánh nông: chi phối cảm giác cho da đầu vùng cằm (thần kinh cằm nhỏ: C2), da vùng sau tai và tuyến mang tai (thần kinh tai lớn: C2 – C3), da mặt trước của cổ (thần kinh ngang cổ: C2 – C3), da phần trên của ngực và vai (các thần kinh trên đòn: C3 – C4).

Các nhánh sâu: vận động cho các cơ ức đòn chũm và cơ thang.

Thần kinh hoành do các rễ từ các thần kinh sống cổ 3, 4 và 5 tạo nên. Nó đi xuống qua khoang ngực, ở trước cuống phổi để vận động cơ hoành [8].



**Hình 1.5. Đám rối thần kinh cánh tay [8]**

*Đám rối cánh tay và các thần kinh của chi trên:* do nhánh trước của bốn dây thần kinh sống cổ cuối cùng và phần lớn dây thần kinh sống ngực 1 tạo thành đám rối cánh tay. Các nhánh trước (gọi là các rễ) hợp lên các thân: các rễ của C5 và C6 hợp nên thân trên, rễ của C7 trở thành thân giữa, các rễ của C8 và D1 hợp nên thân dưới. Mỗi thân chia thành hai ngành trước và sau. Các ngành trước của thân trên và thân giữa tạo nên bó ngoài, ngành trước của thân dưới trở thành bó trong và ba ngành sau của ba thân tạo thành bó sau. Ba bó tách ra để tạo nên các nhánh chính (nhánh tận của đám rối): bó sau tách ra thần kinh nách và thần kinh quay; bó ngoài tách ra thần kinh cơ bì và rễ ngoài thần kinh giữa; bó trong tách ra thần kinh trụ, thần kinh cánh tay trong, thần

kinh bì căng tay trong và rễ trong thân kinh giữa. Ngoài các nhánh chi phối cho chi trên, các rễ, các thân và bó của đám rối cánh tay còn tách ra các nhánh nhỏ hơn, hay nhánh bên, chi phối cho các cơ quanh nách [8].

#### *Động mạch đốt sống*

Động mạch đốt sống xuất phát từ động mạch dưới đòn, chui qua các lỗ ở mỏm ngang các xương sống cổ từ C6 đến C1 để vào hộp sọ, hợp với động mạch bên đối diện tạo nên động mạch nền. Các nhánh của động mạch đốt sống và động mạch sống nền cấp máu cho tủy gai, hành não, cầu não, tiểu não và trung não.

Trong hội chứng cổ vai cánh tay do nguyên nhân đốt sống và đĩa đệm, động mạch đốt sống có thể bị chèn ép gây ra các biểu hiện của thiếu năng động mạch sống nền thường xuyên hoặc theo một số tư thế của đầu cổ [8].

#### *Các cơ vùng tam giác cổ sau*

Tam giác cổ sau được giới hạn ở trước bởi cơ ức đòn chũm, ở sau bởi bờ trước cơ thang và ở dưới bởi phần ba giữa xương đòn; sàn của nó được tạo bởi: cơ bán gai đầu, cơ gối đầu, cơ nâng vai và cơ bậc thang giữa. Các thành phần đi qua tam giác cổ sau bao gồm: thân kinh phụ, các nhánh của đám rối cổ, phần trên đòn của đám rối cánh tay, đoạn ngoài cơ bậc thang của động mạch dưới đòn, tĩnh mạch cảnh ngoài và các nhánh của nó. Khi có tình trạng hẹp các khe cơ bậc thang hay khe sườn đòn do xơ hóa cơ bậc thang, chấn thương có thể gây chèn ép thân kinh (chèn ép rễ thân kinh tạo nên dây trụ và một phần dây giữa) và mạch máu (động mạch dưới đòn) [8].

#### *1.1.1.2. Chức năng*

Cột sống cổ tham gia vào sự phối hợp của mắt, đầu, thân mình; đồng thời tham gia vào việc định hướng trong không gian và điều khiển tư thế. Cột sống cổ là nơi chịu sức nặng của đầu và bảo vệ tủy sống nằm trong ống sống.

Các đĩa đệm vùng cột sống cổ có nhiệm vụ nối các đốt sống, nhờ khả năng biến dạng và tính chịu nén ép mà phục vụ cho sự vận động của cột sống, giảm các chấn động lên cột sống, não và tủy [8].

### ***1.1.2. Dịch tễ học, nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của hội chứng cổ vai cánh tay***

#### ***1.1.2.1. Dịch tễ học***

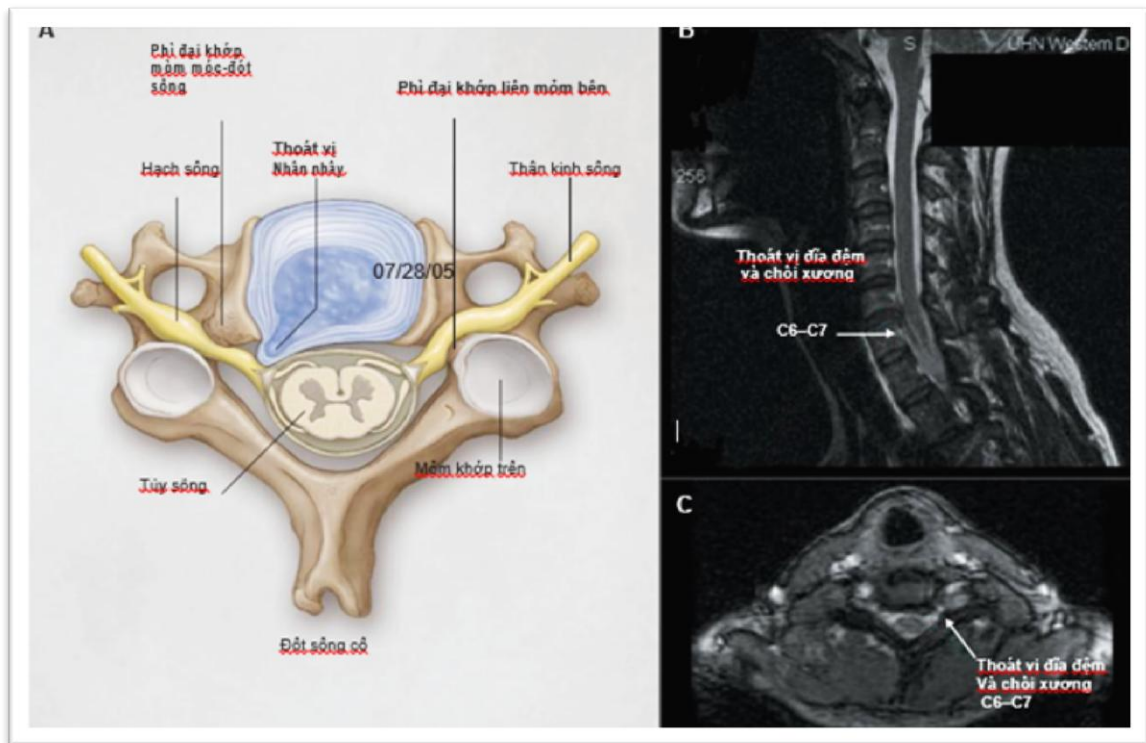
Nghiên cứu được trích dẫn rộng rãi nhất về dịch tễ học của hội chứng cổ vai cánh tay được thực hiện ở Rochester Minnesota (1976 - 1990) [2]. Các tác giả nhận thấy rằng tỷ lệ mắc hội chứng cổ vai cánh tay hàng năm là 107,3/100.000 cho nam giới và 63,5/100.000 cho phụ nữ, với độ tuổi thường gặp nhất là 50 – 54 tuổi. Trong nghiên cứu này cũng thấy rằng trong số 561 bệnh nhân bị hội chứng cổ vai cánh tay có 26% bệnh nhân phải điều trị phẫu thuật trong vòng 3 tháng (những bệnh nhân này có triệu chứng điển hình gồm: đau cổ gáy lan xuống tay, mất cảm giác, yếu cơ), số còn lại chỉ cần điều trị nội khoa. Một nghiên cứu gần đây của quân đội Hoa Kỳ (2012) cho thấy, tỷ lệ mắc hội chứng cổ vai cánh tay là 1,79/1000 người [9]. Tỷ lệ mắc hội chứng cổ vai cánh tay cao nhất ở nhóm tuổi 40 - 50 [2], [10]. Một nghiên cứu ở Silicy báo cáo tỷ lệ hiện mắc là 3,5 ca/1000 dân. Tiền sử gắng sức hoặc chấn thương trước đó chỉ chiếm 15%. Các yếu tố nguy cơ đối với hội chứng cổ vai cánh tay bao gồm: chủng tộc da trắng, hút thuốc lá và mắc các bệnh lý về cột sống từ trước [10],[11]. Các yếu tố nguy cơ khác bao gồm: nâng vật nặng, lái xe và chơi gôn [10]. Hội chứng cổ vai cánh tay do chấn thương tương đối thấp. Khoảng 30% bệnh nhân có triệu chứng đau khi ngồi, đi bộ hoặc đứng [2],[10].

Hiện nay, có rất ít dữ liệu về diễn biến tự nhiên của hội chứng cổ vai cánh tay. Khi theo dõi bệnh nhân đã được điều trị ổn định thấy rằng có 32% bệnh nhân bị tái phát (tái phát, được định nghĩa là tái xuất hiện các triệu chứng của bệnh lý thần kinh sau một khoảng thời gian không có triệu chứng ít nhất 6 tháng) trong thời gian nghiên cứu theo dõi trung bình là 4,9 năm. Tại

thời điểm kết thúc theo dõi thấy rằng: 90% bệnh nhân có kết quả bình thường hoặc chỉ bị mất khả năng nhẹ do hội chứng cổ vai cánh tay [2].

### 1.1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

Cơ chế bệnh sinh của Hội chứng cổ vai cánh tay có liên quan đến chèn ép rễ thần kinh cột sống cổ [12]. Nguyên nhân của sự chèn ép rễ thần kinh thường do thoát vị đĩa đệm và thoái hóa cột sống cổ. Các nghiên cứu dịch tễ học đã chỉ ra rằng rễ C7 (thoát vị C6 – C7) thường bị ảnh hưởng nhiều nhất, tiếp theo là rễ thần kinh C6 (thoát vị C5 – C6) và rễ C8 (thoát vị C7 – T1).



**Hình 1.6. Các nguyên nhân gây bệnh của Hội chứng cổ vai cánh tay [12]**

Hình A: Chèn ép lỗ đốt sống của thần kinh sống cổ do thoái hóa các khớp móm móc đốt sống và khớp liên móm bên, thoát vị đĩa đệm

Hình B, C: Phim chụp MRI, tín hiệu T2 mặt phẳng đứng dọc và mặt cắt ngang cho thấy hình ảnh thoát vị và chồi xương ở vị trí C6 – C7 bên trái, chèn ép rễ C7, không chèn ép tủy.

Sự chèn ép rễ thần kinh do thoát vị đĩa đệm cột sống cổ và thoái hóa cột sống cổ gây ra các triệu chứng đau theo hai cơ chế: Đau thụ cảm và đau thần kinh.

*Đau thụ cảm:* Nếu thoái hóa cột sống cổ gây tổn thương thần kinh về mặt cơ học thì thoát vị đĩa đệm có thể gây tổn thương dây thần kinh về cả mặt cơ học và hóa học. Về mặt cơ học: sự chèn ép của đĩa đệm lên rễ thần kinh có thể gây thiếu máu cục bộ và tổn thương thần kinh. Bên cạnh đó, các tác nhân hóa học xuất phát từ nhân nhầy bị thoát vị chèn ép vào thần kinh cũng đóng vai trò quan trọng trong việc kích hoạt các chất trung gian hóa học của phản ứng viêm. Thoái hóa đĩa đệm và thiếu máu cục bộ tại các dây thần kinh có thể kích thích làm tăng sản xuất các chất trung gian hóa học của phản ứng viêm như: yếu tố hoại tử u (TNF -  $\alpha$ ), interleukin - 6 (IL - 6) và các proteinase kim loại trong chất nền ngoại bào (MMPs) [13],[14]. Các yếu tố này làm tăng sự nhạy cảm và gây đau tại chỗ [14]. Sự chèn ép của đĩa đệm lên rễ thần kinh và các chất trung gian hóa học của phản ứng viêm sẽ tác động lên các thụ cảm thể có ở da, cơ, khớp... làm hoạt hóa trực tiếp các thụ thể đau, làm cho các thụ thể tăng cảm với các chất gây đau. Người ta còn thấy là chính các thụ thể cũng giải phóng ra những chất gây đau và chất P. Chất P (substance P) là một peptid được tạo thành từ 11 acid amin. Chất P có tác động trực tiếp đến các mạch máu, làm giãn mạch và giải phóng histamin từ những dưỡng bào (mastocyte), giải phóng serotonin từ tiểu cầu để làm tăng tính nhạy cảm của các thụ thể lân cận. Tất cả sẽ biểu hiện trên lâm sàng bằng giãn mạch, phù nề làm tăng cảm giác đau và kéo dài cảm giác này dù là sự kích thích lúc đầu không còn nữa.

*Đau thần kinh:* Cơ chế gây đau rễ thần kinh trong hội chứng cổ vai cánh tay chưa được hiểu rõ. Nếu thoát vị đĩa đệm chèn trực tiếp lên rễ thần kinh hoặc tủy sống thì thoái hóa cột sống thường gây giảm chiều cao của đĩa đệm làm tải trọng lên các khớp gian đốt sống và thân đốt sống tăng lên dẫn đến phì đại xương. Kết quả lỗ gian đốt sống hẹp lại chèn ép lên rễ thần kinh. Chèn ép rễ thần kinh không phải lúc nào cũng gây đau trừ khi hạch rễ sau/rễ lưng tủy sống cũng bị chèn ép [15],[16]. Tình trạng thiếu oxy của rễ thần kinh và hạch rễ sau tủy sống có thể làm trầm trọng thêm ảnh hưởng của sự chèn ép [17].

Bằng chứng từ thập kỷ qua cho thấy các chất trung gian viêm bao gồm: MMPs, prostaglandin E2, interleukin-6, và nitric oxide được giải phóng từ đĩa gian đốt sống (đĩa đệm) bị thoát vị [18],[19]. Những quan sát này là cơ chế cho việc sử dụng các thuốc chống viêm, giảm đau trong điều trị [20].

### **1.1.3. Chẩn đoán**

#### *1.1.3.1. Triệu chứng lâm sàng*

Hội chứng cổ vai cánh tay có thể có nhiều triệu chứng lâm sàng khác nhau tùy theo mức độ có các triệu chứng từ nhẹ đến nặng [21].

– Hội chứng cột sống cổ:

+ Đau vùng cổ gáy, có thể khởi phát cấp tính sau chấn thương, sau động tác vận động cổ quá mức, hoặc tự nhiên như sau khi ngủ dậy. Đau cũng có thể xuất hiện từ từ, âm ỉ, mạn tính.

+ Hạn chế vận động cột sống cổ, có thể kèm theo dấu hiệu vẹo cổ, hay gặp trong đau cột sống cổ cấp tính.

+ Điểm đau cột sống cổ khi ấn vào các gai sau, cạnh cột sống cổ tương ứng các rễ thần kinh.

– Hội chứng rễ thần kinh:

+ Đau vùng gáy lan lên vùng cằm và xuống vai hoặc cánh tay, bàn tay, biểu hiện lâm sàng là hội chứng vai gáy, hoặc hội chứng vai cánh tay. Đau thường tăng lên khi xoay đầu hoặc gập cổ về phía bên đau.

+ Rối loạn vận động, cảm giác kiểu rễ: Yếu cơ và rối loạn cảm giác như rất bông, kiến bò, tê bì ở vùng vai, cánh tay, hoặc ở bàn tay và các ngón tay.

+ Một số nghiệm pháp đánh giá tổn thương rễ thần kinh cổ:

Dấu hiệu chuông bấm: Ấn điểm cạnh sống tương ứng với lỗ tiếp hợp thấy đau xuất hiện từ cổ lan xuống vai và cánh tay.

Nghiệm pháp Spurling: Bệnh nhân ngồi hoặc nằm nghiêng đầu về bên đau, thầy thuốc dùng tay ép lên đỉnh đầu bệnh nhân, làm cho đau tăng lên.

Nghiệm pháp dạng vai: Bệnh nhân ngồi, cánh tay bên đau đưa lên trên đầu và ra sau, các triệu chứng sẽ giảm hoặc mất.

Nghiệm pháp kéo giãn cổ: Bệnh nhân nằm ngửa, thầy thuốc dùng tay giữ cằm và cổ, kéo từ từ theo trục dọc, làm giảm triệu chứng.

– Hội chứng túy cổ:

+ Do lỗi hoặc thoát vị đĩa đệm gây chèn ép túy cổ tiến triển trong một thời gian dài.

+ Biểu hiện sớm là dấu hiệu tê bì và mất sự khéo léo của hai bàn tay, teo cơ hai tay, đi lại khó khăn, nhanh mỏi. Giai đoạn muộn tùy vị trí tổn thương có thể thấy liệt trung ương tứ chi; liệt ngoại vi hai tay và liệt trung ương hai chân; rối loạn phản xạ đại tiểu tiện.

– Các triệu chứng khác:

+ Hội chứng động mạch sống nền: đau đầu vùng cằm, chóng mặt, ù tai, mờ mắt, đôi khi có giảm thị lực thoáng qua, mất thăng bằng, mệt mỏi.

+ Có thể có các rối loạn thần kinh thực vật: đau kèm theo ù tai, rối loạn thị lực, rối loạn vận mạch vùng cằm vai hoặc tay.

+ Khi có các triệu chứng toàn thân như sốt, rét run, vã mồ hôi vào ban đêm, sụt cân,... cần phải đặc biệt lưu ý loại trừ bệnh lý ác tính, nhiễm trùng.

Khai thác tiền sử đóng vai trò quan trọng trong việc chẩn đoán hội chứng cổ vai cánh tay. Khi khai thác tiền sử cần đặc biệt chú ý đến vị trí và các hình thái của triệu chứng đau, dị cảm, giảm cảm giác, giảm vận động. Trong hầu hết các trường hợp có thể chỉ cần dựa vào tiền sử để chẩn đoán hội chứng cổ vai cánh tay [22].

Khác với bệnh nhân bị đau cột sống cổ đơn thuần, bệnh nhân bị hội chứng cổ vai cánh tay thường có đau lan xuống cánh tay theo phân bố của rễ thần kinh. Tuy nhiên, ngay cả khi bệnh nhân không bị đau lan xuống cánh tay cũng không thể loại trừ chẩn đoán hội chứng cổ vai cánh tay. Bệnh nhân có thể mất cảm giác dọc theo vùng phân bố của rễ thần kinh hoặc yếu cơ dọc theo phân bố của tiết đoạn thần kinh tương ứng.



**Bảng 1.1. Các triệu chứng thực thể trong hội chứng cổ vai cánh tay [23]**

<b>Đĩa đệm</b>	<b>Rễ</b>	<b>Vị trí đau</b>	<b>Yếu cơ</b>	<b>Mất cảm giác</b>	<b>Mất phản xạ</b>
C4–C5	C5	Bờ trong xương vai, mặt trên ngoài cánh tay đến khuỷu tay	Cơ Delta, cơ trên gai, cơ dưới gai	Mặt trên ngoài cánh tay	Phản xạ cơ ngửa
C5–C6	C6	Mặt ngoài cẳng tay, ngón cái, ngón trỏ	Cơ nhị đầu, cơ cánh tay quay, cơ duỗi cổ tay	Ngón cái và ngón trỏ	Phản xạ Cơ nhị đầu cánh tay
C6–C7	C7	Bờ trong xương vai, mặt sau cánh tay, mặt sau cẳng tay, ngón ba	Cơ tam đầu, cơ gấp cổ tay, cơ duỗi các ngón tay	Mặt sau cẳng tay, ngón ba	Phản xạ cơ tam đầu cánh tay
C7–T1	C8	Vai, phía trụ của cẳng tay, ngón út	Cơ gấp ngón cái, cơ giạng, các cơ nội tại của bàn tay	Ngón út	

Theo Yoss và cộng sự thì việc giảm phản xạ gân xương ở bệnh nhân bị Hội chứng cổ vai cánh tay thường thấy ở những bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật (82%), giảm vận động (77%) và giảm cảm giác (65%) [24].

Có nhiều nghiệm pháp hỗ trợ chẩn đoán bệnh lý rễ tuỷ cổ bao gồm nghiệm pháp Spurling, nghiệm pháp dạng vai, nghiệm pháp Valsalva, kéo giãn cổ và nghiệm pháp Elveys căng giãn chi trên [22],[25]. Spurling test là nghiệm pháp hay được sử dụng nhất. Spurling test có nhiều biến thể khác nhau (ví dụ: ép lực lên trục cột sống cổ, chỉ xoay, hoặc xoay với cổ ưỡn) [12],[25],[26]. Trong lý thuyết, cả 3 nghiệm pháp đều làm hẹp lỗ gian đốt sống và gây ra triệu chứng của bệnh nhân.

#### 1.1.3.2. Cận lâm sàng

Để chẩn đoán nguyên nhân của hội chứng cổ vai cánh tay có thể dùng các phương pháp sau [21]:

– Chụp X - quang thường quy: Cần chụp tư thế thẳng, nghiêng và chếch 3/4. X- quang có thể phát hiện những tổn thương cột sống cổ do chấn thương, thoái hóa, hẹp lỗ tiếp hợp, giảm chiều cao đĩa đệm, xếp đốt sống do loãng xương, hủy xương do bệnh lý ác tính...

– Chụp cộng hưởng từ (MRI): MRI thường được chỉ định khi bệnh nhân đau kéo dài (> 4 - 6 tuần), đau ngày càng tăng, có tổn thương thần kinh tiến triển, có biểu hiện bệnh lý tủy cổ, hoặc các dấu hiệu cảnh báo gợi ý bệnh lý ác tính hay nhiễm trùng. Chụp MRI có thể đánh giá được mức độ thoái hóa, thoát vị đĩa đệm cũng như mức độ chèn ép lên rễ thần kinh và tủy sống.

– Chụp cắt lớp vi tính (CT Scan) đơn thuần hoặc kèm chụp tủy cản quang:

Chụp CT Scan đơn thuần có giá trị hạn chế trong đánh giá hội chứng cổ vai cánh tay [27], được chỉ định khi không có MRI hoặc chống chỉ định chụp MRI. Chụp CT Scan đơn thuần có giá trị trong phân biệt phạm vi của các gai xương, chèn ép lỗ đốt sống, hoặc có sự canxi hóa dây chằng dọc sau.

Chụp CT kèm chụp tủy cản quang (CT myelography) có độ chính xác tương đương [28] và có thể vượt trội hơn [29] so với MRI, tuy nhiên đây là thủ thuật xâm lấn vì thế MRI được ưa chuộng hơn trong hầu hết các trường hợp.

- Xạ hình xương với technetium và gallium rất hiếm khi được chỉ định, trừ những trường hợp nghi ngờ ung thư hoặc nhiễm trùng đa vị trí khi MRI không sẵn có hoặc không thể thực hiện được.

- Điện cơ đồ (EMG) hữu ích trong chẩn đoán phân biệt hội chứng chèn ép thần kinh ngoại vi với hội chứng cổ vai cánh tay. Tuy nhiên, khi phân tích kết quả EMG phải đặt trong hoàn cảnh lâm sàng nhất định vì EMG có thể cho kết quả dương tính giả hoặc âm tính giả [30]. Chỉ sử dụng EMG mà không có chẩn đoán hình ảnh sẽ khó định vị được tổn thương, chỉ có 42% những dấu hiệu trên EMG có tổn thương tương ứng khi phẫu thuật [31].

### *1.1.3.3. Chẩn đoán phân biệt*

Khi chẩn đoán một bệnh nhân có bệnh lý rễ tuỷ cổ cần kiểm tra các bệnh lý tại cơ vùng cổ. Những bệnh nhân có bệnh lý về cơ sẽ có các dấu hiệu của noron vận động trên gồm tăng phản xạ, thay đổi dáng đi, khó thực hiện các động tác chủ ý như viết chữ, cài khuy áo... Những bệnh lý khác có thể gây nhầm lẫn với bệnh lý rễ tuỷ cổ là các hội chứng chèn ép thần kinh ngoại vi (ví dụ: chèn ép thần kinh giữa, thần kinh trụ). Đôi khi bệnh nhân có biểu hiện của cả hai bệnh lý chèn ép thần kinh ngoại vi và bệnh lý rễ tuỷ cổ, còn gọi là hiện tượng “double crush”. Cuối cùng, cần phân biệt với bệnh lý của khớp vai vì những bệnh nhân đau dai vai thường có những biểu hiện giống bệnh lý rễ tuỷ cổ [12]. Trong trường hợp này, việc điều trị thử bằng tiêm nội khớp vai (tiêm nội khớp dưới mỏm cùng vai) có thể giúp ích trong việc chẩn đoán xác định. Những bệnh lý khác cần chẩn đoán phân biệt là đau có nguồn gốc từ tim, Zona thần kinh, hội chứng Parsonage-Turner, tổn thương sau mở giữa xương ức, các khối u trong, ngoài cột sống và hội chứng lối thoát ngực [26].

### *1.1.4. Điều trị*

#### *1.1.4.1. Nguyên tắc điều trị*

- Điều trị triệu chứng bệnh kết hợp với giải quyết nguyên nhân nếu có thể.
- Kết hợp điều trị thuốc với các biện pháp vật lý trị liệu, phục hồi chức năng và các biện pháp không dùng thuốc khác.
- Chỉ định điều trị ngoại khoa khi cần thiết.

#### *1.1.4.2. Điều trị cụ thể*

##### **Điều trị nội khoa**

Điều trị nội khoa đối với hội chứng cổ vai cánh tay bao gồm nhiều phương thức khác nhau: bất động, vật lý trị liệu, trị liệu bằng tay, dùng thuốc và tiêm corticoid cạnh cột sống cổ [12]. Nhiều tác giả báo cáo tới 90% bệnh nhân điều trị nội khoa có kết quả tốt. [32].

### ***Bất động***

Trong giai đoạn cấp, bệnh nhân đau nhiều hoặc sau chấn thương có thể bất động cổ trong thời gian ngắn [12],[33]. Đai cổ mềm là đủ để cố định, hạn chế di động và giảm kích thích thần kinh [33]. Tuy nhiên, có rất ít bằng chứng lâm sàng về hiệu quả của biện pháp này, cần thận trọng khi cố định thời gian dài trên 1- 2 tuần vì có thể dẫn đến suy giảm hoạt động và teo các cơ vùng cổ [12], [31].

### ***Vật lý trị liệu***

Vật lý trị liệu bao gồm kéo giãn cổ ngắt quãng [34], bất động [35], điều trị bằng sóng siêu âm và tia hồng ngoại [36].

Kéo giãn cổ có thể được xem như một phương thức vật lý trị liệu [31], [33]. Kéo giãn cổ được thực hiện bằng tay hoặc sử dụng máy có trọng lượng kéo tăng dần từ 5 - 12kg [37]. Cần thận trọng khi kéo giãn ở bệnh nhân có bệnh lý tuỷ sống [12].

Một vài nghiên cứu được thực hiện để đánh giá hiệu quả của kéo giãn cổ đơn thuần hoặc kết hợp với các bài tập khác thì đều không ủng hộ việc sử dụng phương pháp này một cách rộng rãi [34],[37],[38],[39].

Tập vận động cột sống cổ, vai, cánh tay với các bài tập thích hợp: các bài tập cần tập trung chủ yếu vào tăng cơ lực và sự dẻo dai của các cơ cổ [34].

### ***Các phương pháp điều trị thuốc:***

#### ***Thuốc giảm đau:***

Bệnh nhân hội chứng cổ vai cánh tay thường được điều trị bằng các thuốc giảm đau đường uống.

Trong các thuốc giảm đau, NSAIDs là loại được sử dụng nhiều nhất. NSAIDs vừa có tác dụng giảm đau, vừa có tác dụng chống viêm nên làm giảm quá trình viêm ở các rễ thần kinh [33].

Trong một số trường hợp có biểu hiện chèn ép rễ nặng và có tính chất cấp tính mà các thuốc khác ít hiệu quả, có thể xem xét dùng một đợt ngắn hạn corticosteroid đường uống trong 1 tuần [12].

Tùy mức độ đau, có thể dùng đơn thuần hoặc phối hợp các nhóm thuốc sau [21]:

- Thuốc giảm đau thông thường: paracetamol viên 0,5 - 0,65g x 2 - 4 viên/24h (không dùng quá 4g paracetamol/24h).

- Thuốc giảm đau dạng phối hợp: paracetamol kết hợp với một opiat nhẹ như codein hoặc tramadol: 2 - 4 viên/24h.

- Thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs): Lựa chọn một thuốc thích hợp tùy cơ địa bệnh nhân và các nguy cơ tác dụng phụ. Liều thường dùng: diclofenac 75 - 150 mg/ngày; piroxicam 20 mg/ngày; meloxicam 7,5 - 15 mg/ngày; celecoxib 100 - 200 mg/ngày; hoặc etoricoxib 30 - 60 mg/ngày. Để hạn chế tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa nên dùng nhóm ức chế chọn lọc COX-2 hoặc phối hợp với một thuốc ức chế bơm proton.

*Thuốc giãn cơ:*

- Thường dùng trong đợt đau cấp, đặc biệt khi có tình trạng co cứng cơ.

- Các thuốc thường dùng: eprisone 50 mg x 2 - 3 lần/ngày, hoặc tolperisone 50-150 mg x 2-3 lần/ngày), hoặc mephenesine 250 mg x 2 - 4 lần/ngày, hoặc diazepam [21].

*Các thuốc khác:*

- Thuốc giảm đau thần kinh: Có thể chỉ định khi có bệnh lý rễ thần kinh nặng hoặc dai dẳng, nên bắt đầu bằng liều thấp, sau đó tăng liều dần tùy theo đáp ứng điều trị: gabapentin 600 - 1200 mg/ngày, hoặc pregabalin 150 - 300 mg/ngày [21].

- Thuốc chống trầm cảm ba vòng (liều thấp): amitriptyline hoặc nortriptyline (10-25 mg/ngày) khi có biểu hiện đau thần kinh mạn tính hoặc khi có kèm rối loạn giấc ngủ [21].

- Vitamin nhóm B: viên 3B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>) hoặc dẫn chất B<sub>12</sub> mecobalamin (1000 -1500 µg/ngày) [21].

***Các phương pháp khác:***

Tiêm corticosteroid ngoài màng cứng hoặc tiêm khớp liên mồm sau cạnh cột sống cổ: được chỉ định và thực hiện tại các cơ sở chuyên khoa [21].

Tiêm cortcosteroid ngoài màng cứng là một phương pháp hỗ trợ cho các phương pháp điều trị không phẫu thuật đã đề cập phía trên.

Có rất ít bằng chứng ủng hộ việc tiêm steroid ngoài màng cứng thường quy. Trong một thử nghiệm so sánh giữa tiêm steroid vào khoang ngoài màng cứng và tiêm lidocain vào cơ tại chỗ tổn thương cho thấy có tới 68% bệnh nhân được tiêm steroid ngoài màng cứng giảm đau trong 12 tháng so với 11% bệnh nhân ở nhóm tiêm tại chỗ [40]. Một bài tổng quan về chủ đề này cũng cho thấy tiêm steroid ngoài màng cứng có thể cải thiện triệu chứng trong thời gian ngắn [41]. Những nghiên cứu khác so sánh giữa tiêm steroid ngoài màng cứng với các can thiệp khác như thuốc giảm đau đường uống, tiêm giảm đau tại chỗ, nhưng không có nghiên cứu nào so sánh với tiến triển tự nhiên của bệnh lý hội chứng cổ vai cánh tay [42],[43],[44],[45],[46]. Phần lớn các nghiên cứu này đều cho thấy tiêm steroid không có lợi ích gì vượt trội so với tiêm giảm đau tại chỗ [44].

Liên quan đến thủ thuật này có một số biến chứng từ nhẹ đến nghiêm trọng mặc dù hiếm gặp như: cường thần kinh phế vị tạm thời, thiếu hụt thần kinh thoáng qua, thiếu máu cục bộ thoáng qua, nhồi máu não, tổn thương tuỷ sống, mù vỏ não, gây tê tuỷ cổ cao, co giật, chảy máu, tử vong... [47].

Ngoài ra còn có các thủ thuật giảm đau can thiệp: Phong bế rễ thần kinh chọn lọc; điều trị đốt thần kinh cạnh hạch giao cảm cổ bằng sóng cao tần (radio frequency ablation, RFA) [21].

### **Điều trị ngoại khoa**

Không có sự nhất trí rõ ràng nào về chỉ định phẫu thuật ở bệnh nhân hội chứng cổ vai cánh tay [6],[21],[26]. Tuy nhiên, trên lâm sàng, các trường hợp đau nhiều mà điều trị nội khoa không hoặc ít có kết quả, xuất hiện các triệu chứng sau: thiếu hụt thần kinh tiến triển, có dấu hiệu của bệnh lý chèn ép tuỷ sống, gãy xương hay bất kì dấu hiệu nào của mất vững cột sống cổ, tổn thương dây chằng, tổn thương xương, hoặc dấu hiệu huỷ xương thì nên can thiệp phẫu thuật sớm [44].

Thời gian điều trị bảo tồn không cố định. Trong một bài tổng quan hệ thống, Wong và cộng sự (2014) thấy rằng hầu hết bệnh nhân cải thiện sau khoảng 4 - 6 tháng [11]. Trong nghiên cứu gần đây cũng cho thấy thời gian xuất hiện triệu chứng càng kéo dài thì kết quả sau phẫu thuật càng kém [45]. Các tác giả khác cũng có phát hiện tương tự [46]. Burneikiene và cộng sự cho thấy những bệnh nhân được giải ép trong vòng 6 tháng kể từ khi khởi phát triệu chứng đau cánh tay có cải thiện đáng kể [45]. Vì vậy thời gian điều trị bảo tồn được khuyến cáo là 6 tháng. Hiện nay, một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng đang được tiến hành để làm rõ các chỉ định phẫu thuật [47].

#### ***1.1.5. Tiến triển, biến chứng, theo dõi***

Cho đến nay vẫn chưa có một nghiên cứu chất lượng nào về tiến triển tự nhiên của hội chứng cổ vai cánh tay. Nghiên cứu dịch tễ học của Radhakrishnan và cộng sự (1994) cho thấy gần 90% bệnh nhân không có triệu chứng hoặc có triệu chứng rất nhẹ trong 4 năm theo dõi [2]. Nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho kết quả tương tự. Trong tài liệu “cổ điển” được trích dẫn từ năm 1963 cho thấy những bệnh nhân được theo dõi từ 2 - 19 năm, phần lớn không có triệu chứng (43%), triệu chứng nhẹ hoặc không liên tục (29%) [48].

Trong một bài tổng quan hệ thống gần đây đánh giá về hội chứng cổ vai cánh tay chưa điều trị kết luận rằng phần lớn bệnh nhân có cải thiện đáng kể các triệu chứng trong 4 - 6 tháng và thường duy trì được hơn 2 - 3 năm [10]. Nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng: những bệnh nhân phải điều trị phẫu thuật và những bệnh nhân có tiên lượng kém thường bị ảnh hưởng đến sức lao động và chất lượng cuộc sống [10].

Tiên lượng nhìn chung là tốt nếu được điều trị thích hợp. Điều trị nội khoa bảo tồn có hiệu quả trong 80 - 90% trường hợp. Đa số bệnh nhân sẽ hết các triệu chứng sau khi được điều trị bảo tồn và ở một số bệnh nhân các triệu chứng có thể hết một cách tự nhiên.

Một số bệnh nhân dù được điều trị vẫn có thể còn những di chứng như không hết hoàn toàn các triệu chứng, vận động cột sống cổ không trở về mức độ bình thường, mất độ ưỡn tự nhiên của cột sống cổ. Những trường hợp chèn ép rễ hoặc tủy cổ nặng có thể gây rối loạn nặng cảm giác và vận động.

Bệnh nhân cần được thăm khám định kỳ cho đến khi hết triệu chứng để đánh giá kết quả điều trị, điều chỉnh phương pháp điều trị nếu cần và phát hiện các tổn thương thần kinh tiến triển nặng thêm hoặc các triệu chứng nặng khác nếu có.

## **1.2. Đại cương về chứng Tý và bệnh danh của hội chứng cổ vai cánh tay theo Y học cổ truyền**

### **1.2.1. Đại cương về chứng Tý**

Tý có nghĩa là bế tắc, không thông. Chứng Tý là chứng kinh mạch bị ngoại tà vào làm bế tắc dẫn đến khí huyết vận hành bị trở ngại gây nên bì phu, cân, cốt, cơ nhục, khớp xương đau nhức ê ẩm, tê bì, nặng thì khớp sưng lên, co duỗi khó khăn [49],[50],[51].

Có hai nguyên nhân chính phối hợp với nhau gây nên bệnh: Một là do chính khí không đủ, rồi bị phong, hàn, thấp thừa cơ cùng xâm nhập vào kinh



lạc làm bế tắc kinh lạc, hoặc phong hàn thấp tà uất lâu hóa nhiệt, hoặc là kinh lạc có tích nhiệt, nay lại có phong hàn thấp tà xâm nhập. Trong hai nguyên nhân đó, nội nhân là cơ sở phát sinh của chứng Tý [49],[50],[51].

Sách đầu tiên nói về bệnh này là Nội kinh Tố vấn, thiên Tý luận làm cơ sở cho đời sau nhận thức rõ về bệnh Tý. Các sách về sau gọi là thấp tý, phong thấp, lịch tiết phong đều thuộc phạm vi chứng Tý [50].

Sách Chư bệnh nguyên hậu luận nói: “Tý là do ba thứ tà khí phong, hàn, thấp cùng xâm nhập vào hợp lại mà thành chứng Tý. Nguyên nhân là do chính khí hư, tấu lý mở ra cho nên bị tà khí xâm nhập” [50]. Về triệu chứng của chứng phong thấp tý thì nói: vì khí huyết hư thì bị phong thấp mà thành bệnh này. Trong sách Chứng nhân mạch trị đã trình bày rõ nguyên nhân, triệu chứng, cách chữa đối với các chứng phong tý, hàn tý, thấp tý, nhiệt tý [50].

Về cách chữa bệnh Tý, sách Y tông tất độc đã nêu ra nguyên tắc, cần phải biết rõ, chủ yếu, thứ yếu mà sử dụng các phép khu phong, trừ thấp, tán hàn: hành tý thì thêm thuốc bổ huyết, thông tý thì thêm thuốc bổ hỏa, trước tý thì thêm thuốc bổ tỳ khí. Trong sách Thiên kim yếu phương, Ngoại đài bí yếu đã thu nhận được nhiều phương thuốc chữa bệnh Tý như: Độc hoạt ký sinh thang. Trong sách Kim quỹ nói về chứng Lịch tiết đã nêu ra một loại bệnh trong chứng Tý và đã đưa ra hai phương thuốc là Quế chi thược dược tri mẫu thang và Ô đầu thang để chữa bệnh đau các khớp do phong thấp nhiệt và phong hàn thấp [52],[53].

Bệnh Tý kéo dài không khỏi, tà khí từ ngoài vào sâu, từ kinh lạc vào tạng phủ như Nội kinh gọi là: “Bệnh lâu không dứt thì chạy vào trong”. Cho nên bệnh này kéo dài ngoài chứng Tý ra còn thấy hiện tượng can thận yếu, khiến bệnh tình càng khó chữa [49].

Trong Y học cổ truyền không có bệnh danh Hội chứng cổ vai cánh tay nhưng căn cứ vào nguyên nhân thường gặp và biểu hiện của bệnh thì có thể

xếp vào chứng Tý, vị trí bệnh ở vùng vai gáy. Bệnh này có quan hệ mật thiết đến các kinh dương ở chi trên và can, thận (can chủ cân, thận chủ cốt).

### ***1.2.2. Nguyên nhân của chứng Tý theo Y học cổ truyền***

Chứng Tý phát sinh chủ yếu là vì chính khí không đủ, rồi bị cảm phong, hàn, thấp nhiệt mà gây nên, trong đó nội nhân là cơ sở phát sinh của chứng Tý “tà chi sở tấu, kỳ chính khí tất hư”, đó là vốn người hư yếu, chính khí không đủ, tấu lý không kín, sức bảo vệ ở ngoài không kiên cố là nhân tố nội tại gây nên chứng Tý. Vì dễ bị ngoại tà xâm nhập và sau khi bị cảm tà khí phong hàn, thấp nhiệt làm cho tắc trở ở cơ nhục, các khớp, kinh lạc mà hình thành chứng Tý [49],[50],[51].

Sách Linh khu nói: “Người thớ thịt thừa, thịt không rắn chắc hay bị bệnh Tý”. Sách Tế sinh phương nói: “Đều vì thân thể hư, tấu lý thừa hở, bị khí phong, hàn, thấp xâm nhập vào mà hình thành chứng Tý” [50].

Đối với Hội chứng cổ vai cánh tay, bệnh do một số nguyên nhân sau:

#### ***1.2.2.1. Tà khí phong hàn thấp xâm nhập***

Do ở chỗ ướt át, lội nước, dầm mưa, khí hậu biến đổi đột ngột, nóng lạnh thay đổi làm cho phong hàn thấp thừa cơ xâm nhập vào cơ thể, dồn vào kinh lạc, đọng ở các khớp, làm cho khí huyết tắc trở mà thành chứng Tý.

Vì tà khí có đặc điểm riêng nên khi xâm nhập vào cơ thể có biểu hiện lâm sàng khác nhau. Trong thiên Tý luận sách Tô vấn đã viết: “Ba thứ khí phong, hàn, thấp cùng xâm nhập vào hợp lại mà thành Tý” [52],[53].

Phong khí thăng thành hành tý, hàn khí thăng thành thông tý, thấp khí thăng thành trước tý. Vì phong khí vận hành và biến đổi luôn nên đau khi chạy chỗ này, chỗ khác nên thành hành tý; hàn khí thì ngưng kết, sáp trệ lại, làm cho khí huyết ngưng trệ, không thông, gây đau dữ dội, gọi là thông tý; thấp có tính dính bám, nặng nề cho nên làm cho da thịt các khớp tê bì, nặng nề, đau cố định một chỗ gọi là trước tý [49],[50],[53].

#### 1.2.2.2. Khí trệ huyết ứ

Do mang vác quá sức, vấp ngã, bị chấn thương làm tổn hại kinh mạch, khí huyết trở trệ không thông mà sinh đau nhức [50].

#### 1.2.2.3. Can thận hư

Do bẩm tố tiên thiên không đủ, lại thêm lao động nặng nhọc quá độ hoặc bệnh lâu ngày, người già yếu, phòng dục quá độ làm cho thận tinh suy tổn, thận hư không dưỡng được can mộc, can thận hư không nhu dưỡng được cân cốt mà sinh ra bệnh [50].

#### 1.2.3. Biện chứng luận trị

Nguyên nhân gây bệnh của chứng Tý bao gồm cả ngoại cảm và nội thương, khi biện chứng cần phân biệt rõ biểu, lý, hư, thực. Nếu bị cảm phong hàn, khí trệ huyết ứ thì chứng bệnh phát nhanh gấp, đau nhiều, bệnh thuộc thực, thuộc biểu, điều trị cần khu phong tán hàn hay hoạt huyết thông lạc. Nếu do can thận hư, thường mắc ở người cao tuổi, bệnh phát từ từ, phát đi phát lại nhiều lần thì cần tư bổ can thận [49],[50],[53].

Ở những bệnh nhân bị chứng Tý lâu ngày có thể xuất hiện ba cách biến hóa bệnh lý sau đây:

- Phong hàn thấp tý hoặc nhiệt tý lâu ngày không khỏi, khí huyết vận hành ngày càng không lưu lợi, huyết ứ, đờm trọc tắc trở kinh lạc.

- Bệnh lâu ngày làm cho khí huyết bị hao tổn, nhân đó mà xuất hiện triệu chứng khí huyết suy thiếu ở các mức độ khác nhau.

- Chứng Tý lâu ngày không khỏi, tà khí từ kinh lạc đi vào tạng phủ, trên lâm sàng xuất hiện thêm các triệu chứng của tạng phủ. Thiên Tý luận trong Tố vấn nói: “Ngũ tạng đều có hợp, bệnh lâu mà không hết thì tà kết hợp với chỗ hợp” [49],[50],[52],[53].

Biện luận về chứng Tý, trước hết cần biện luận rõ sự khác nhau giữa phong, hàn, thấp tý và nhiệt tý; nhiệt tý có đặc điểm là sung nóng, đỏ, đau; phong hàn thấp tý tuy các khớp cũng đau nhức, nhưng không sung nóng đỏ,

trong đó hành tý là đau di chuyển các khớp, thông tý là đau nhiều, đau cố định, trước tý là đau nhức mỏi, nặng nề. Bệnh tình kéo dài thì cần nhận xét xem có triệu chứng khí huyết suy tổn và tạng phủ suy hư hay không [49],[50].

Chứng Tý nói chung đều vì cảm phong hàn thấp nhiệt mà gây ra cho nên nguyên tắc cơ bản chữa bệnh này là: khu phong, tán hàn, trừ thấp, thanh nhiệt và thông lợi kinh lạc là chính, thời kỳ sau nên phối hợp với thuốc bổ ích chính khí [49],[50].

Về cách chữa chứng phong hàn thấp tý, cần căn cứ vào biểu hiện của bệnh mà có nhận định khái quát về nguyên nhân, vị trí, mức độ bệnh... Sách Y học tâm ngộ nói: “Chứng hành tý thì tán phong là chính, trừ hàn, trừ thấp là hỗ trợ và còn thêm vào thuốc bổ huyết: trị phong tiên trị huyết”. Chữa chứng thông tý thì tán hàn là chính, thêm thuốc sơ phong, táo thấp và kết hợp thuốc bổ hỏa. Chữa chứng trước tý thì táo thấp là chính, thêm thuốc trừ phong, tán hàn và thuốc kiện tỳ vì thổ vượng mới thắng được thấp, mà khí đủ thì hết chứng tê dại” [50].

Trong điều trị, Hải Thượng Lãn Ông cũng đề ra: “Chữa phong nên bổ huyết, chữa hàn nên bổ hỏa, chữa thấp nên kiện tỳ, tuy dùng thuốc phong thấp nhưng cần dùng thuốc bổ khí huyết để khống chế không cho bệnh tà chủ yếu vào hai kinh can thận bổ nguồn gốc của tinh huyết để tác dụng đến gân xương vì đó là bên trong có hư mà gây nên” [50].

#### **1.2.4. Các thể lâm sàng**

Theo Y học cổ truyền chứng Tý vùng vai gáy được chia thành các thể:

##### **1.2.4.1. Thể phong hàn**

+ Triệu chứng: Đau nhức vùng đầu, cổ, vai và ngực lưng, có điểm đau cố định ở cổ, có thể sờ thấy cơ cơ ở cổ vai gáy, cứng cổ, hạn chế vận động. Đau, tê và nhức tứ chi, có thể có cảm giác nặng và yếu hai chi trên, đau nặng đầu, thích ẩm, sợ lạnh, lưỡi nhợt, rêu trắng mỏng, mạch phù hoãn hoặc sáp.

+ Chẩn đoán nguyên nhân: Phong, hàn.

+ Pháp điều trị: Trừ phong, tán hàn, thông kinh hoạt lạc.

- Điều trị bằng thuốc:

Bài thuốc: “Quế chi gia Cát căn thang” gia giảm [54]:

Quế chi	6g	Bạch thược	4g	Đương quy	10g
Xuyên khung	8g	Tam thất	4g	Mộc qua	10g
Đại táo	12g	Sinh khương	4g	Cam thảo	4g
Cát căn	12g	Thương truật	10g		

*Gia giảm:*

Trong trường hợp bệnh nhân bị thiên về thấp với các triệu chứng: nặng đầu, chân tay nặng, đau khớp và tức ngực thay bài thuốc trên bằng bài Khương hoạt thăng thấp thang gia giảm:

Cát căn	12g	Khương hoạt	10g	Độc hoạt	10g
Quế chi	10g	Cảo bản	4g	Xuyên khung	6g
Phòng phong	12g	Uy linh tiên	12g	Thương truật	6g
Cam thảo	4g				

Trong trường hợp hàn thắng, bệnh nhân đau tăng khi gặp lạnh, cảm giác lạnh ở sau cổ, đau cổ nhiều, thay bằng bài thuốc Ô đầu thang gia vị

Cát căn	12g	Khương hoạt	10g	Bạch thược	10g
Sinh hoàng kỳ	10g	Ma hoàng	6g	Quế chi	6g
Cam thảo	4g	Tế tân	4g	Phụ tử	4g

Trong trường hợp phong thắng với triệu chứng đau di chuyển, sợ gió, thay bằng bài thuốc Phòng phong thang gia giảm:

Phòng phong	12g	Cát căn	12g	Uy linh tiên	10g
Khương hoạt	10g	Phục linh	10g	Đương quy	10g

Hoặc có thể dùng bài Quyên tý thang gia giảm (Bách nhất uyển phương)

Khương hoạt	12g	Khương hoàng	10g	Đương quy	12g
Hoàng kỳ	12g	Xích thược	12g	Phòng phong	12g
Cam thảo	6g	Đại táo	8g	Sinh khương	10g

Quyên tý thang (Y học tâm ngộ)

Khương hoạt	12g	Độc hoạt	6g	Quế tâm	4g
Cam thảo	4g	Đương quy	12g	Xuyên khung	6g
Hải phong đằng	8g	Tang chi	12g	Nhũ hương	4g
Mộc hương	6g	Tần giao	8g	Kê huyết đằng	16g

- Nếu phong thắng thêm Phòng phong, bội liều Khương hoạt.

- Nếu hàn thắng gia Xuyên ô chế, Tế tân.

- Nếu bệnh lâu ngày, dinh vệ đều hư, tự hãn, sợ gió thêm Hoàng kỳ, Đảng sâm, Bạch thược, Sinh khương và giảm liều Khương hoạt, Độc hoạt, Tần giao.

- Nếu phong hàn thấp tý kiêm huyết hư có thể dùng bài: Độc hoạt ký sinh thang gia giảm:

Độc hoạt	10g	Đỗ trọng	12g	Tang ký sinh	24g
Tần giao	12g	Tế tân	4g	Ngưu tất	10g
Quế chi	4g	Phòng phong	12g	Đảng sâm	12g
Đương quy	12g	Xuyên khung	8g	Cam thảo	6g
Bạch linh	10g	Bạch thược	10g	Thục địa	12g

Nếu phong hàn thấp kiêm khí huyết đều hư thì dùng bài trên thêm Hoàng kỳ hoặc dùng bài Tam tý thang [49].

• Điều trị không dùng thuốc:

- Châm tả và ôn điện châm các huyết: Hậu Khê (SI.3), Phong trì (GB.20), Đại chùy (GV.14), Liệt khuyết (Lu.7).

- Xoa bóp bấm huyết: Thực hiện các thủ thuật: xoa, xát, day, lăn, đấm, chạt, bóp, ấn, bấm huyết (các huyết như công thức điện châm), vận động cột sống cổ (cúi, ngửa, nghiêng, quay), phát điều hòa. Mỗi lần xoa bóp 15 – 20 phút. Ngày xoa bóp 1 lần. Một liệu trình kéo dài 20 – 30 ngày tùy theo mức độ bệnh.

- Nhĩ châm: vùng vai cánh tay H1, gáy A5, cột sống C4, vai C3, cổ C2.

- Thủy châm: các huyết Thiên trụ, Kiên trung du, Kiên tĩnh, Kiên trinh, Thiên tông, Ngoại quan [49],[50],[54].

#### 1.2.4.2. *Thể đàm thấp làm bế tắc kinh lạc*

+ Triệu chứng: Đau nhức vùng đầu, cổ, vai và ngực lưng, đau đầu chóng mặt, đau cảm giác nặng đầu, cơ thể nặng nề, không có sức lực, buồn nôn, ngực sườn đầy tức. Lưỡi nhợt, rêu trắng nhớt, mạch huyền hoạt [54].

+ Chẩn đoán nguyên nhân: Đàm thấp.

+ Pháp điều trị: Hóa đàm trừ thấp, hoạt huyết thông mạch.

- Điều trị bằng thuốc

Bài thuốc: “Phục linh hoàn” gia giảm [54].

Phục linh	12g	Trần bì	12g	Địa long	12g
Đờm nam tinh	10g	Bán hạ	10g	Bạch giới tử	10g
Ngũ vị tử	10g	Cát cánh	6g	Tam thất	3g

*Gia giảm:*

- Nếu bệnh nhân cùng mắc hàn thấp, gia Quế chi 8g, Khương hoạt 12g.
- Nếu bệnh nhân có chóng mặt gia Thiên ma, Bạch truật.
- Nếu bệnh nhân tức ngực gia Đan sâm, Giới bạch và Qua lâu bì.
- Nếu nhiệt đàm xâm phạm vào kinh Thái dương, thay bằng bài thuốc:

Nhị trần thang gia giảm [54]:

Bán hạ	12g	Hoàng cầm	12g	Phục linh	12g
Trần bì	06g	Hồng hoa	10g	Khương hoạt	8g
Cam thảo	6g	Sinh khương	6g		

Hoặc có thể dùng bài: Trừ thấp quyên tý thang [49].

Thương truật	8g	Bạch truật	12g	Phục linh	12g
Khương hoạt	8g	Trạch tả	8g	Trần bì	6g
Cam thảo	4g	Nước gừng	3 thìa	Trúc lịch	3 thìa

Nếu bệnh lâu ngày có thể dùng: Hoàng kỳ quế chi ngũ vật thang [49].

Hoàng kỳ	12g	Bạch thược	10g	Quế chi	06g
Sinh khương	6g	Đại táo	12g		

- Điều trị không dùng thuốc:

- Châm cứu: Châm tả các huyết: Hậu Khê (SI.3), Phong Trì (GB.20), Đại Chùy (GV.14), Âm Lăng Tuyền (Sp.9), Phong Long (St.40).

Xoa bóp bấm huyết, Nhĩ châm, Thủy châm tương tự thể phong hàn.

#### 1.2.4.3. Thể huyết ứ

+ Triệu chứng: Đau nhức, tê vùng đầu, cổ, vai và ngực lưng, tê, đau nhói cố định, đau tăng về đêm, ban ngày đỡ đau, đau cự án, co cứng cơ tại chỗ. Miệng khô, lưỡi tím, có thể có điểm ứ huyết, mạch huyền hoặc sáp.

Thể huyết ứ thường ít xuất hiện đơn thuần mà kết hợp với các thể lâm sàng khác của chứng Tý vùng vai gáy.

+ Chẩn đoán nguyên nhân: Huyết ứ.

+ Pháp điều trị: Hoạt huyết hóa ứ, thông kinh hoạt lạc chỉ thống.

- Điều trị bằng thuốc:

Bài thuốc “Đào hồng ẩm” gia giảm [54].

Đào nhân	9g	Hồng hoa	9g	Xuyên khung	9g
Đương quy	9g	Ngũ linh chi	9g	Chi thực	9g
Diên hồ sách	9g	Uy linh tiên	9g		

Gia giảm:

- Nếu có kèm triệu chứng của hàn, gia Quế chi 4g, Phụ tử chế 3g, Tế tân 3g.

- Nếu có kèm triệu chứng nhiệt, gia Bại tương thảo 12g, Đan bì 12g.

- Nếu có kèm khí hư gia Hoàng kỳ 18g.

- Nếu có kèm huyết hư gia Bạch thược 12g, Ngũ gia bì 12g, Tang ký sinh 12g, Cốt toái bổ 12g.

- Nếu khí trệ và huyết ứ kết hợp với khí hư thay bằng bài Ích khí hoạt huyết tán phong thang [54].

Cát căn	16g	Bạch thược	10g	Hoàng kỳ	16g
Sinh địa	12g	Đan sâm	12g	Hồng hoa	10g
Địa long	6g	Uy linh tiên	10g	Đảng sâm	12g
Hương phụ	12g	Thổ miết trùng	8g	Xuyên sơn giáp	10g



- Điều trị không dùng thuốc:

- Châm cứu: Châm các huyệt: Hậu Khê (SI.3), Thân mạch (Bl.62), Hợp cốc (LI.4), Tam âm giao (Sp.6), A thị huyệt.

- Xoa bóp bấm huyệt, Nhĩ châm, Thủy châm tương tự thể phong hàn.

#### 1.2.4.4. Thể khí huyết hư kèm huyết ứ

- + Triệu chứng: Đau đầu và cổ, hạn chế vận động vùng cổ và yếu tứ chi đặc biệt hai chi trên, tê vùng vai và cánh tay. Mệt mỏi, mất ngủ, hay mơ, ra mồ hôi trộm, hoa mắt chóng mặt, hồi hộp trống ngực, hơi thở ngắn, sắc mặt xanh. Rối loạn kinh nguyệt ở nữ. Lưỡi nhợt, rêu trắng mỏng, mạch tế nhược [54].

- + Chẩn đoán nguyên nhân: Khí huyết hư, huyết ứ.

- + Pháp điều trị: Bổ khí dưỡng huyết, thông kinh hóa ứ.

- Điều trị bằng thuốc:

Bài thuốc “Hoàng kỳ quế chi ngũ vật thang” gia vị [54]

Hoàng kỳ	18g	Kê huyết đằng	15g	Xích thược	12g
Bạch thược	12g	Quế chi	8g	Cát căn	8g
Sinh khương	6g	Đại táo	4 lát		

Gia giảm:

- Nếu kiêm phong thấp, gia thêm: Uy linh tiên 10g và Khương hoạt 10g.

- Nếu kiêm huyết ứ, gia thêm: Địa long 8g, Hồng hoa 8g, Nhũ hương 6g.

- Nếu kiêm thận hư, gia thêm: Ngũ gia bì 12g, Dâm dương hoắc 12g,

Cẩu tích 12g [54].

- Điều trị không dùng thuốc:

- Châm các huyệt: Túc tam lý (St.36), Đại chùy (GV.14), Cách du (Bl.17), Can du (Bl.18), Tỳ du (Bl.20), Tam âm giao (Sp.6), Hợp cốc (LI.4).

- Xoa bóp bấm huyệt, Nhĩ châm, Thủy châm tương tự thể phong hàn.

#### 1.2.4.5. *Thể can thận âm hư*

+ Triệu chứng: Thể can thận âm hư có triệu chứng chính là đau nhức vai gáy và ngực lưng, đau căng đầu, tê và yếu tứ chi, đau mỏi lưng gối, hoa mắt chóng mặt, nhìn mờ. Triều nhiệt, ra mồ hôi trộm. Miệng họng khô, lưỡi đỏ ít rêu, mạch tế sác [50],[54].

+ Chẩn đoán nguyên nhân: Can thận âm hư.

+ Pháp điều trị: Tư dưỡng can thận, hoạt huyết thông kinh lạc.

- Điều trị bằng thuốc

Bài thuốc “Hỗ tiềm hoàn” gia vị.

Ngưu tất	12g	Thục địa	12g	Đan sâm	12g
Đương quy	9g	Bạch thược	9g	Nấm tích dương	9g
Tri mẫu	9g	Hoàng bá	9g	Quy bản	9g
Thỏ ty tử	9g	Kê huyết đằng	9g		

Gia giảm: Nếu âm dương lưỡng hư với các triệu chứng chân tay lạnh, giảm hứng thú tình dục, đại tiện phân lỏng thì thay bằng bài thuốc Cách sự cảnh trừu bệnh phương [54]:

Thục địa	15g	Bồ hoàng	15g	Cốt toái bổ	15g
Kê huyết đằng	15g	Đan sâm	12g	Tang chi	16g
Mạch nha	12g	Nhục thung dung	12g	Quy vĩ	9g
Ngô công	6g				

- Nếu bệnh nhân có triệu chứng hoa mắt, chóng mặt, giảm thị lực gia thêm Thiên ma 12g, Câu đằng 12g.

- Nếu kết hợp với phong thấp, gia thêm: Uy linh tiên 10g, Cát căn 10g và Hy thiêm thảo 10g.

- Nếu kết hợp với huyết hư, gia thêm: A giao 9g.

- Nếu có loãng xương tăng liều Nấm tích dương và Thỏ ty tử, Cốt toái bổ 9g, Ngũ gia bì 9g, Tục đoạn 12g.

- Điều trị không dùng thuốc:

- Châm bổ các huyết: Thái khê (KI.3), Đại trử (Bl.11), Huyền chung (GB.39).
- Xoa bóp bấm huyết, Nhĩ châm, Thủy châm tương tự thể phong hàn.

\* Riêng đối với trường hợp Hội chứng cổ vai tay do Thoát vị đĩa đệm chủ yếu gặp thể Huyết ú đơn thuần hoặc Huyết ú kết hợp can thận hư, những trường hợp mắc lâu ngày có thể kèm theo khí huyết hư.

### **1.3. Tổng quan các nghiên cứu điều trị hội chứng cổ vai cánh tay bằng Y học cổ truyền**

#### ***1.3.1. Các nghiên cứu trên thế giới***

Liu J và cộng sự (2008) đã đánh giá hiệu quả của cốm Cảnh thống trong điều trị HCCVCT. Nghiên cứu được tiến hành trên 120 bệnh nhân có độ tuổi từ 21 – 60 (84 bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu và 36 bệnh nhân ở nhóm chứng). Nhóm nghiên cứu dùng cốm Cảnh thống 4g x 3 lần/ngày; nhóm chứng dùng placebo. Thời gian điều trị 28 ngày. Kết quả: cốm Cảnh thống có tác dụng giảm đau tốt hơn placebo trong điều trị HCCVCT [55].

Jin X và cộng sự (2008) đã tiến hành nghiên cứu trên 120 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm, mỗi nhóm 60 bệnh nhân. Nhóm nghiên cứu dùng cốm Cảnh thống 4g x 3 lần/ngày kết hợp với dexamethasone 10mg x 3 ngày đầu và dexamethasone 5mg x 3 ngày sau. Nhóm chứng chỉ dùng dexamethasone tương tự nhóm nghiên cứu. Thời gian nghiên cứu là 6 ngày. Kết luận chỉ ra rằng kết hợp Cảnh thống và dexamethasone có tác dụng giảm đau vượt trội so với dùng dexamethasone đơn thuần [56].

Liu S.F và cộng sự (2013) đã tiến hành nghiên cứu trên 160 bệnh nhân, được chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm, mỗi nhóm 80 bệnh nhân có độ tuổi từ 26 – 66 có thời gian mắc bệnh từ 3 tháng đến 5 năm. Nhóm nghiên cứu uống cốm Cảnh thống 4g x 1 lần/ngày x 14 ngày và Ibuprofen Codein 2 viên/lần x 2 lần/ngày x 5 ngày. Nhóm chứng uống Ibuprofen Codein 2 viên/lần x 2

lần/ngày x 5 ngày. Kết luận: Sự cải thiện về điểm số của VAS và NDI của nhóm nghiên cứu tốt hơn so với nhóm đối chứng [57].

Zhu L và cộng sự (2015) đã tiến hành đánh giá chất lượng của 3 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên và có đối chứng đánh giá hiệu quả của cốm Cảnh thông (một loại thuốc đã được cấp bằng sáng chế của Trung Quốc) trong điều trị HCCVCT. Cả ba nghiên cứu đều sử dụng thang điểm VAS và NDI để theo dõi hiệu quả điều trị [58].

Lê Khởi Kiên, Hứa Ngạn Thân (2018) nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng đánh giá hiệu quả của phương pháp kết hợp châm cứu với cứu ngải, giác hơi, biêm thạch và cao dán ngoài) so sánh với châm cứu đơn thuần trên bệnh nhân bị thoát vị đĩa đệm cột sống cổ. Nghiên cứu được tiến hành trên 108 bệnh nhân phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm theo tỷ lệ 1:1, mỗi nhóm 54 bệnh nhân. Nhóm chứng chỉ dùng châm cứu đơn thuần. Nhóm nghiên cứu được dùng châm cứu kết hợp với các phương pháp: cứu ngải, giác hơi, cạo bằng biêm thạch và dùng cao dán ngoài (thành phần chủ yếu: Đương quy, Xuyên khung, Hồng hoa, Nhũ hương, Một dược), dán Đại chùy, Giáp tích, dán 6 – 8h/lần. Liệu trình: Trừ cạo bằng biêm thạch, giác hơi 3 ngày 1 lần (1 tuần 2 lần), những phương pháp khác ngày 1 lần. Thời gian điều trị là 14 ngày. Kết quả: Trong nhóm điều trị, 23 trường hợp hết triệu chứng, 16 trường hợp có hiệu quả rõ rệt, 12 trường hợp có hiệu quả và 3 trường hợp không có hiệu quả, tỷ lệ có hiệu quả là 94,4%. Có sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) [59].

Vương Đại Lực (2018) đã tiến hành nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng đánh giá hiệu quả của tác động cột sống kết hợp với bài Cát căn thang gia giảm trong điều trị Hội chứng cổ vai cánh tay. Nghiên cứu được tiến hành trên 157 bệnh nhân chia làm 2 nhóm, nhóm đối chứng (79 bệnh nhân) sử dụng tác động cột sống đơn thuần, nhóm nghiên cứu (78 bệnh

nhân) sử dụng tác động cột sống kết hợp Cát căn thang gia giảm (Cát căn 12g, Quế chi 12g, Bạch thược 10g, Sinh khương 10g, Kê huyết đằng 25g, Ma hoàng 9g, Chích cam thảo 6g, Đại táo 12 quả) khí huyết hư gia Hoàng kỳ, có kèm hàn thấp gia Phòng phong, Độc hoạt, can thận bất túc gia Đỗ trọng, Ngưu tất). Thời gian nghiên cứu là 10 ngày. Thang điểm đau VAS, các yếu tố viêm và các chất trung gian gây đau như: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, 5-HT, PEG2, NO được sử dụng để theo dõi kết quả điều trị. Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng thang điểm đau VAS, các yếu tố viêm và các chất trung gian gây đau đều giảm cho với nhóm chứng với  $p < 0,05$  và tỷ lệ bệnh nhân điều trị có hiệu quả ở nhóm nghiên cứu là 94,4% cao hơn so với nhóm chứng với 68,5% [60].

Lý Trung Sáng (2018) đã tiến hành thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng so sánh hiệu quả của vật lý trị liệu đơn thuần với vật lý trị liệu kết hợp điện châm trong điều trị thoát vị đĩa đệm cột sống cổ cấp. Nghiên cứu được tiến hành trên 100 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên làm hai nhóm theo tỷ lệ 1:1. Nhóm đối chứng được điều trị bằng máy sóng ngắn, nhóm nghiên cứu được dùng như nhóm đối chứng kết hợp với điện châm. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Điện châm kết hợp với vật lý trị liệu có tác dụng làm giảm đau, cải thiện chất lượng cuộc sống so với nhóm chứng. Tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu có kết quả là 96% cao hơn so với nhóm chứng với 80% [61].

Lưu Vĩnh Đào và cộng sự (2018) đã nghiên cứu tác dụng của điện châm kết hợp với bài thuốc Cảnh thư thang so với điện châm thông thường trong điều trị thoát vị đĩa đệm cột sống cổ. Nghiên cứu được thực hiện trên 60 người được chia làm hai nhóm. Nhóm nghiên cứu được dùng bài thuốc Cảnh thư thang (Cát căn 20g, Tang chi 10g, Quế chi 10g, Cẩu tích 10g, Ý dĩ nhân 15g, Đan sâm 10g, Đương quy 10g, Xuyên khung 10g, Bạch thược 10g, Hoàng kỳ 15g, Đảng sâm 10g, Can khương 10g, Ba kích thiên 10g, Phục linh 10g, Chích cam thảo 5g) ngày uống 01 thang và kết hợp điện châm.

Nhóm chứng chỉ dùng châm cứu. Thời gian điều trị là 20 ngày. Thang điểm VAS và Oswestry được dùng để theo dõi hiệu quả điều trị. Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng cả nhóm chứng và nhóm nghiên cứu đều giảm điểm VAS và Oswestry so với trước điều trị và nhóm nghiên cứu giảm nhiều hơn so với nhóm chứng với  $p < 0,05$  [62].

### **1.3.2. Các nghiên cứu ở Việt Nam**

Đặng Trúc Quỳnh (2014) nghiên cứu tác dụng của điện châm kết hợp với bài thuốc “Cát căn thang” điều trị 60 bệnh nhân bị đau vai gáy do thoái hóa cột sống cổ có kết quả giảm đau rõ rệt với thang điểm VAS trước điều trị là  $6,00 \pm 1,46$  điểm xuống  $1,37 \pm 1,16$  điểm sau điều trị. Đồng thời, cải thiện tầm vận động cột sống cổ với điểm hạn chế vận động trước điều trị từ  $11,70 \pm 5,45$  điểm xuống  $3,30 \pm 2,84$  điểm sau điều trị [63].

Mai Trung Dũng (2014) đánh giá tác dụng điều trị kết hợp tập con lăn Doctor 100 trên 30 bệnh nhân HCCVCT do thoái hóa cột sống cổ. Kết quả cho thấy điểm VAS trung bình giảm từ  $7,7 \pm 0,8$  xuống còn  $1,73 \pm 1,2$  điểm, nhóm chứng giảm từ  $7,6 \pm 0,77$  xuống  $3,2 \pm 1,3$  điểm với  $p < 0,05$  [64].

Hoàng Thị Thắng (2017), đánh giá tác dụng của viên hoàn TD0015 trong điều trị HCCVCT do thoái hóa cột sống cổ thấy: ở nhóm điện châm kết hợp TD0015 có điểm VAS trung bình giảm từ  $6,7 \pm 0,79$  xuống còn  $1,23 \pm 0,9$ ; điểm NDI giảm từ  $29,23 \pm 3,09$  xuống còn  $6,77 \pm 2,83$  cao hơn so với nhóm điện châm đơn thuần với  $p < 0,05$  [65].

### **1.4. Tổng quan về bài thuốc nghiên cứu**

Viên nang cứng TD0019 được xây dựng từ thành phần của bài thuốc Độc hoạt ký sinh thang kết hợp cao đậu tương lên men (nattokinase), cao hoa đào và Bạch liểu. Độc hoạt ký sinh thang là bài thuốc cổ phương trong cuốn “Bị cấp thiên kim yếu phương” của Tôn Tư Mạc đời nhà Đường, bài thuốc

gồm 15 vị: Đảng sâm, Bạch linh, Bạch thược, Cam thảo, Thục địa, Xuyên khung, Đương quy, Đỗ trọng, Độc hoạt, Tang ký sinh, Tần giao, Tế tân, Ngưu tất, Quế chi, Phòng phong. Trong bài thuốc này, Độc hoạt, Tế tân, Phòng phong, Tần giao phối hợp với nhau để có đủ sức mạnh khu phong trừ thấp. Tang ký sinh, Ngưu tất, Đỗ trọng phối hợp với nhau để nâng cao tác dụng bổ can thận, mạnh gân cốt, cơ bắp. Đảng sâm, Phục linh, Cam thảo phối hợp với nhau để bổ nguyên khí, tăng cường chính khí, tiêu diệt tà khí. Đương quy, Bạch thược, Xuyên khung phối hợp với nhau để dưỡng huyết, điều hòa doanh huyết, bổ can thận, ích khí huyết. Quế chi có tác dụng ôn tán hàn tà, thông lợi huyết mạch, có tác dụng tuyên tý chỉ thống, giảm đau. Nattokinase là một chế phẩm từ lâu đã được chứng minh có tác dụng làm tăng cường sự lưu thông của khí huyết, tăng tuần hoàn máu; Bạch liễu thường được dùng trong điều trị các bệnh lý cơ xương khớp, là tiền thân của aspirin, tuy nhiên không có các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa, Hoa đào đã được nghiên cứu có tác dụng chống viêm trên thực nghiệm. Sự kết hợp giữa Độc hoạt ký sinh thang và các thành phần này giúp cho bài thuốc có tác dụng ích bổ can thận, bổ khí huyết, khu phong, tán hàn, trừ thấp, hành khí hoạt huyết, hóa ứ. Bài thuốc này rất phù hợp với các bệnh nhân bị chứng Tý thuộc thể can thận hư kết hợp với huyết ứ.

Các vị thuốc trong thành phần của bài thuốc nghiên cứu (Phụ lục 1).

**Bảng 1.2. Tác dụng của các vị thuốc trong thành phần của TD0019**

Tên vị thuốc	Tác dụng theo YHCT	Tác dụng dược lý
<b>Đương quy</b> <i>Radix Angelicae sinensis</i>	Bổ huyết, hành huyết.	Ngăn chặn hình thành huyết khối, xơ vữa động mạch. [66],[67]. Tăng cường miễn dịch thông qua việc tăng cường hoạt động của các cytokine từ tế bào lách [68].
<b>Sinh địa</b> <i>Radix Rehmanniae</i>	Thanh nhiệt lương huyết.	Cường tim, lợi niệu, hoạt huyết, ức chế nấm ngoài da. [66],[67].

Tên vị thuốc	Tác dụng theo YHCT	Tác dụng dược lý
<b>Xuyên khung</b> <i>Rhizoma Ligusticum wallichii</i>	Hành khí, hoạt huyết, khu phong chi thống.	Điều trị các trường hợp đau thắt ngực, chống ngưng tập tiểu cầu, tăng cường tuần hoàn máu, chống ung thư [66],[67]. Ức chế Streptococcus và Candida albicans [69].
<b>Bạch thược</b> <i>Radix Paeoniae Alba</i>	Bổ huyết, liễm âm cầm mồ hôi, chữa các cơn đau nội tạng.	Hoạt chất paeoniflodin có trong bạch thược có tác dụng làm giảm sự co cơ, giảm đau, dịu đau, chống co giật, giảm huyết áp và giãn mạch [66],[67]. Tăng hoạt động của estrogen [70].
<b>Đảng sâm</b> <i>Radix Codonopsis</i>	Kiện tỳ khí, phế khí, dưỡng huyết, sinh tân, bổ trung ích khí.	Đảng sâm có thể nâng cao khả năng miễn dịch, giãn mạch ngoại biên, ức chế và giải ngưng liên kết tiểu cầu nên có tác dụng phòng và điều trị bệnh mạch vành, phòng ngừa đông máu [66],[67].
<b>Bạch linh</b> <i>Poria</i>	Lợi niệu thẩm thấp, kiện tỳ, an thần.	Tăng miễn dịch dịch thể, an thần, hạ đường huyết và hạ nhãn áp [66],[67].
<b>Cam thảo</b> <i>Radix Glycyrrhizae</i>	Bổ trung khí, dưỡng huyết nhuận phế, thanh nhiệt giải độc, chi thống	Isoliquiritin ức chế sự biến đổi cortisol thành cortison làm tăng cortisol huyết, ức chế tạo ra các tổ chức hạt. Thực nghiệm cho thấy Glycyrrhizin có tác dụng giảm độc cho hàng trăm chất độc [66],[67].
<b>Đỗ trọng</b> <i>Cortex Eucommiae</i>	Ôn bổ can thận, chữa đau lưng, phòng ngừa sảy thai	Tác dụng hạ huyết áp kéo dài [66],[67]. Bảo vệ kích thích tạo xương và ức chế hủy xương ở chuột tiếp xúc với chì, đo đó có khả năng ngăn ngừa hoặc điều trị loãng xương do phơi nhiễm chì [71].
<b>Độc hoạt</b> <i>Radix Angelicae pubescentis</i>	Trừ phong thấp, phong hàn	Có tác dụng chống viêm cấp tính [72]. Chất chiết từ rễ độc hoạt có tác dụng chống viêm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng [73].
<b>Tang ký sinh</b> <i>Loranthi Ramunlus</i>	Thông kinh hoạt lạc, bổ thận, an thai	Tác dụng giãn mạch, hạ huyết áp Chống ô xy hoá, bảo vệ tế bào thần kinh, chống độc tế bào thận, chống độc tế bào gan [74]. Thúc đẩy hiệu quả việc kích hoạt các đại thực bào, điều chỉnh các phản ứng miễn dịch [75].



<b>Tên vị thuốc</b>	<b>Tác dụng theo YHCT</b>	<b>Tác dụng dược lý</b>
<b>Tần giao</b> <i>Radix gentianae</i> <i>Macrophyllae</i>	Thanh hư nhiệt, trừ phong thấp, hoạt lạc thư cân, chỉ thống	Bất hoạt COX-2, giảm sự sản sinh PGE2. Có tác dụng chống viêm, giảm đau trên thực nghiệm [76],[77],[78].
<b>Ngưu tất</b> <i>Radix Archiranthis bidentata</i>	Hoạt huyết (dùng sống), bổ can thận, mạnh gân cốt (dùng chín).	Có tác dụng hạ huyết áp giảm cholesterol, lợi mật, lợi niệu, [66],[67]. Chống viêm cấp và mạn tính [79], [81], [82].Ức chế sự tiêu xương, chống loãng xương [80].
<b>Quế chi</b> <i>Ramulus Cinamomi</i>	Phát hãn giải cơ, ôn kinh, thông dương	Giãn mạch, giảm đau, giải cơ quắp [79]. Giảm tình trạng viêm thần kinh do lipopolysacarit ở tế bào vi khuẩn VB2 [83]
<b>Phòng phong</b> <i>Radix Saphoshnikovia divaricata</i>	Phát tán giải biểu, trừ phong thấp	Ức chế co thắt cơ trơn. Chống viêm theo cơ chế ức chế sự tổng hợp NO <sup>o</sup> trong quá trình viêm [84]. Có tác dụng dọn gốc tự do DPPH và superoxid [85].
<b>Tế tân</b> <i>Herba Asari</i>	Phát tán phong hàn, thông kinh hoạt lạc	Asarinin có trong Tế tân có tác dụng làm giảm IL – 2 và IFN gamma [86].
<b>Cao đậu tương lên men</b> <i>NattoKinase</i>	Hoạt huyết hóa ứ	Làm tan cục máu đông, hạ huyết áp và tăng cường lưu thông máu [87],[88].
<b>Bạch liễu</b> <i>salix alba extract</i>		Chống viêm, hạ sốt, giảm đau, làm se và cầm chảy máu trong. Tác dụng giảm đau, chống viêm do ức chế prostaglandin [89].
<b>Hoa đào</b> <i>Flos persicae</i>	Lợi niệu, hoạt huyết hóa ứ	Lợi tiểu, tăng cường lưu thông máu [66].

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Chất liệu nghiên cứu

##### 2.1.1. Thuốc nghiên cứu

\* *Thuốc nghiên cứu*: Viên nang cứng TD0019.

**Bảng 2.1. Thành phần, công thức cho 1 viên nang cứng**

STT	Thành phần	Hàm lượng (mg)
1	<i>Salix alba</i> (cao khô vỏ cây Bạch liễu)	250,0
2	Nattokinase (Cao đậu tương lên men)	167,0
3	Cao thuốc chiết xuất khô	180,0
	Tương đương với trọng lượng của:	
	<i>Sinh địa (Radix Rehmanniae)</i>	107,2
	<i>Bạch thược (Radix Paeoniae Alba)</i>	71,4
	<i>Đảng sâm (Radix Codonopsis)</i>	71,4
	<i>Đỗ trọng (Cortex Eucommiae)</i>	71,4
	<i>Đương quy (Radix Angelicae sinensis)</i>	71,4
	<i>Phục linh (Poria)</i>	71,4
	<i>Phòng phong (Radix Saphoshnikovia Divaricate)</i>	35,9
	<i>Tang ký kinh (Loranthi Ramunlus)</i>	35,9
	<i>Hoa đào (Flos persicae)</i>	35,9
	<i>Độc hoạt (Radix Angelicae pubescentis)</i>	35,9
	<i>Ngưu tất (Radix Archiranthis bidentata)</i>	35,9
	<i>Cam thảo (Radix Glycyrrhizae)</i>	18,0
	<i>Quế chi (Ramulus Cinamomi)</i>	18,0
	<i>Xuyên khung (Rhizoma Ligusticum wallichii)</i>	17,9
<i>Tần giao (Radix gentianae Macrophyllae)</i>	17,9	
<i>Tế tân (Herba Asari)</i>	9,0	
4	Sodium benzoate	1,28
5	Tá dược (calcium carbonate, talc, magnesium stearate)	

- Thuốc được bào chế dưới dạng viên nang cứng, cỡ nang số 0, đạt tiêu chuẩn cơ sở.

- Nơi sản xuất: Công ty cổ phần Sao Thái Dương



- Liều dùng trên người: uống 6 viên/ngày x 30 ngày.

Thuốc được pha trong dung môi là CMC 1% trước khi cho động vật thí nghiệm uống.

**\* Thuốc nhóm chứng:**

Giả dược của Viên nang cứng TD0019. Thuốc được đóng gói và làm bao bì giống hệt thuốc nghiên cứu. Thuốc có liều dùng như thuốc nghiên cứu.

**\* Phương pháp bảo đảm mù (che dấu nhóm điều trị)**

Trong nghiên cứu, TD0019 được bào chế dưới dạng viên nang cứng, Giả dược TD0019 sẽ được sản xuất gồm các tá dược không có hoạt tính và chất tạo màu để đảm bảo có hình dạng, màu sắc và mùi vị giống hệt thuốc nghiên cứu. Tuy nhiên hàm lượng trong mỗi viên thuốc không được hiển thị trên nhãn thuốc mà chỉ có mã số. Mã số này sẽ kết nối với hàm lượng thuốc và được lưu trữ bảo mật. Mã số này chỉ được mở ra nếu có biến cố bất lợi nghiêm trọng cần phải điều trị. Ngoài ra, mã số này chỉ được mở khi kết thúc nghiên cứu.

**2.1.2. Bài tập cột sống cổ dành cho bệnh nhân nghiên cứu:** (phụ lục 3).

**2.1.3. Hóa chất dùng trong nghiên cứu thực nghiệm**

- Aspirin, biệt dược Aspirin-100 viên nén bao tan trong ruột 100mg của Công ty Cổ phần Traphaco, Việt Nam.

- Codein phosphat do Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương cung cấp.

- Dung dịch acid acetic 1%.

- Methyl prednisolon (Medrol) viên nén 4mg của hãng Pfizer. Dung dịch carragenin 1%. Các hóa chất formaldehyd,... đủ tiêu chuẩn phòng thí nghiệm Trường Đại học Y Hà Nội.

- Nước muối sinh lý.

- Cồn 70 độ, dung dịch sát khuẩn betadine.

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

- Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

**2.1.4. Trang thiết bị dùng trong nghiên cứu thực nghiệm**

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

- Máy đo phản ứng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer 37450 của Ugo Basile (Italy)

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

- Kit định lượng protein của hãng Hospitex Diagnostics (Italy).

- Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LBlood Counter.

**2.2. Đối tượng nghiên cứu**

**2.2.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm**

\* Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*: Nghiên cứu độc tính cấp, tác dụng giảm đau, tác dụng chống viêm mạn tính.

\* Chuột cống trắng chủng *Wistar*: Nghiên cứu độc tính bán trường diễn, nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp.

*Tiêu chuẩn chọn động vật nghiên cứu:*

\* Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 – 22g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp: Nghiên cứu độc tính cấp, tác dụng giảm đau.

\* Chuột nhắt trắng, chủng *Swiss*, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng  $25 \pm 2$ g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp: Nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn tính.

\* Chuột cống trắng chủng *Wistar* cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 160 – 200g của Học viện Quân Y: Nghiên cứu độc tính bán trường diễn, nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp.

Động vật thực nghiệm được nuôi 3 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho từng loại (do Công ty liên doanh Guyomarc'h-VCN và Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương sản xuất).

Nghiên cứu được thực hiện tại phòng thí nghiệm của bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

## **2.2.2. Nghiên cứu trên lâm sàng**

### **2.2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn**

#### **\* Theo Y học hiện đại**

Bệnh nhân phải đạt TẤT CẢ các tiêu chuẩn sau sẽ được nhận vào nghiên cứu

- Bệnh nhân Nam hoặc Nữ, tuổi từ 18 trở lên tính tại thời điểm đăng ký tham gia nghiên cứu.

- Bệnh nhân được chẩn đoán “Hội chứng cổ - vai - cánh tay” do thoát vị đĩa đệm cột sống cổ theo Hướng dẫn Chẩn đoán và điều trị Bệnh về Cơ xương khớp của Bộ Y tế 2014 và Hội cột sống Bắc Mỹ [4] Bệnh nhân được chẩn đoán lần đầu hoặc đợt cấp của bệnh mạn tính:

+ Lâm sàng:

- Hội chứng cột sống cổ: đau và hạn chế vận động cột sống cổ.

- Hội chứng rễ thần kinh: đau vùng gáy lan lên vùng chẩm và xuống vai hoặc cánh tay, bàn tay; rối loạn vận động, cảm giác kiểu rễ: yếu cơ và rối loạn cảm giác như rát bỏng, kiến bò, tê bì ở vùng vai, cánh tay, hoặc ở bàn tay và các ngón tay. Nghiệm pháp Spurling (+), nghiệm pháp kéo giãn cột sống cổ (+), nghiệm pháp dạng vai (+), dấu hiệu bấm chuông (+).

- Hội chứng động mạch sống nền: đau đầu, chóng mặt, ù tai, mất thăng bằng, mệt mỏi.

- + Cận lâm sàng: MRI cột sống cổ có hình ảnh thoát vị đĩa đệm kèm theo hình ảnh thoái hóa cột sống cổ.

- Không có chống chỉ định với NSAIDs đường uống.

- Bệnh nhân đồng ý ký vào phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu.

**\* Theo Y học cổ truyền**

- Bệnh nhân được chẩn đoán Hội chứng cổ vai cánh tay theo YHHD thuộc thể Huyết ú kết hợp can thận hư theo YHCT.

*2.2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ*

Bệnh nhân có MỘT trong các tiêu chuẩn dưới đây sẽ được loại khỏi nghiên cứu:

- Bệnh nhân hội chứng cổ vai cánh tay có Hội chứng tủy cổ (+): teo cơ hai tay, đi lại khó khăn, nhanh mỏi hoặc liệt trung ương tứ chi; liệt ngoại vi hai tay và liệt trung ương hai chân; rối loạn phản xạ đại tiểu tiện.

- Bệnh nhân bị hội chứng cổ vai cánh tay do các nguyên nhân khác: chấn thương, khối u, nhiễm trùng, loãng xương, bệnh lý viêm cột sống, bệnh lý phần mềm cạnh cột sống...

- Bệnh nhân mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của viên nang cứng TD 0019 và NSAIDs.

- Phụ nữ mang thai và cho con bú.

- Bệnh nhân có chống chỉ định với chụp MRI cột sống cổ, XQ cột sống cổ.

- Bệnh nhân có chỉ định điều trị ngoại khoa.

- Có tiền sử thủng/loét đường tiêu hóa gần đây hoặc đang tiến triển.
- Suy gan nặng.
- Suy thận nặng chưa được thẩm phân.
- Chảy máu đường tiêu hóa rõ rệt, xuất huyết não gần đây hoặc các rối loạn gây xuất huyết toàn thân.
- Suy tim nặng không kiểm soát.

### **2.3. Phương pháp nghiên cứu**

#### **2.3.1. Phương pháp nghiên cứu trên thực nghiệm**

##### *2.3.1.1. Nghiên cứu độc tính trên thực nghiệm*

##### **\* Nghiên cứu độc tính cấp và xác định liều chết 50%:**

Theo hướng dẫn của WHO và Litchfield – Wilcoxon [90], [91].

##### - Cách tiến hành:

- + Chuột nhắt trắng trọng lượng  $20 \pm 2$ g được chia thành từng lô, mỗi lô 10 con, nhịn ăn 12 giờ trước khi uống thuốc, được uống nước đầy đủ.
- + Cho từng lô chuột uống thuốc thử với liều từ liều cao nhất không gây chết tới liều thấp nhất gây chết 100% chuột.
- Các chỉ tiêu theo dõi:
  - + Theo dõi số chuột chết trong 72 giờ đầu và tình trạng chung của chuột trong 7 ngày sau khi uống thuốc (ăn uống, hoạt động thần kinh, đi lại, leo trèo, bài tiết ...). Nếu chuột chết, mổ chuột đánh giá đại thể tổn thương các cơ quan.
  - + Xác định liều chết 50% ( $LD_{50}$ ) theo tỷ lệ chuột chết trong vòng 72 giờ đầu của từng lô sau khi uống thuốc.

##### **\* Nghiên cứu độc tính bán trường diễn:** theo hướng dẫn của WHO [90], [91].

##### - Cách tiến hành:

Chuột cống chủng Wistar được chia làm 3 lô, mỗi lô 12 - 15 con, mỗi con nhốt riêng một chuồng, được cho uống trong 3 tháng liền, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

- + Lô chứng: uống dung môi pha thuốc.
  - + Lô trị 1: uống thuốc thử liều thấp 0,82 g/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dự kiến trên người, tính theo hệ số 6).
  - + Lô trị 2: uống thuốc thử liều cao 2,46 g/kg/ngày (gấp 3 lần lô trị 1).
- Các chỉ tiêu theo dõi:
- + Tình trạng chung, thể trọng của chuột.
  - + Chức năng tạo máu: số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu.
  - + Chức năng gan: định lượng ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần.
  - + Chức năng lọc của cầu thận: định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.
  - + Thời điểm đánh giá: trước uống thuốc, sau 30 ngày uống thuốc, sau 60 ngày uống thuốc và sau 90 ngày uống thuốc thử.
  - + Mô bệnh học: tất cả chuột được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột ở mỗi lô. Đánh giá sau 90 ngày uống thuốc thử.

### 2.3.1.2. Nghiên cứu tác dụng giảm đau trên thực nghiệm

#### **\* Nghiên cứu tác dụng giảm đau của TD0019 bằng phương pháp mâm nóng (Hot plate)**

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (chứng sinh học): uống CMC 1% liều 0,2ml/10g/ngày.
- Lô 2: uống codein phosphat 20 mg/kg/ngày.
- Lô 3: uống TD0019 liều 0,82g/kg/ngày (liều tương đương 3viên/ngày).
- Lô 4: uống TD0019 liều 2,46g/kg/ngày (liều gấp 3 lần lô 3).

Chuột các lô được uống CMC 1% hoặc thuốc mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng, với thể tích 0,2 ml/10g/ngày trong 5 ngày liên tục.



Đo thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối cùng 1 giờ. Đặt chuột lên mâm nóng (hot plate) luôn duy trì ở nhiệt độ 56<sup>0</sup>C bằng hệ thống ổn nhiệt. Tính thời gian từ lúc đặt chuột lên mâm nóng đến khi chuột 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 [92],[93],[94].

**\* Nghiên cứu tác dụng giảm đau của TD0019 bằng máy đo ngưỡng đau**

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên và uống thuốc như phương pháp mâm nóng.

Đo thời gian phản ứng với đau của chuột và lực gây đau đối với chuột (sử dụng máy Dynamic Plantar Aesthesiometer 37450 của Ugo Basile) trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối cùng 1 giờ. So sánh thời gian phản ứng với kích thích đau trước và sau khi uống thuốc thử [95].

**\* Nghiên cứu tác dụng giảm đau của TD0019 bằng phương pháp gây quặn đau bằng acid acetic**

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên và uống thuốc tương tự hai mô hình trên, riêng lô 2 sử dụng thuốc đối chứng là aspirin 150 mg/kg/ngày.

Ngày cuối cùng, sau khi uống thuốc 1 giờ, tiêm vào ổ bụng mỗi chuột 0,2 ml dung dịch acid acetic 1%. Đếm số cơn quặn đau của từng chuột trong mỗi 5 phút cho đến phút thứ 30 sau khi tiêm acid acetic [92],[93],[94].

**2.3.1.3. Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp của TD0019**

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

- Cách tiến hành:

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô.

- Lô 1 (đối chứng, n= 10): uống nước cất, 0,2ml/10g/ngày.
- Lô 2 (n= 10): uống Aspirin liều 200mg/kg/ngày.
- Lô 3 (n=10): uống TD0019 liều thấp 0,41g/kg/ngày (liều tương đương 3 viên/ngày)

- Lô 4 (n=10): uống TD0019 liều cao 1,23g/kg/ngày (liều gấp 3 lần lô 3)

Chuột được uống thuốc 5 ngày liên tục trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm bằng cách tiêm carrageenin 1% (pha trong nước muối sinh lý) 0,05ml/chuột vào gan bàn chân sau, bên phải của chuột. [92],[96],[97].

- Chỉ tiêu theo dõi:

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 2 giờ ( $V_2$ ), 4 giờ ( $V_4$ ), 6 giờ ( $V_6$ ) và 24 giờ ( $V_{24}$ ).

Kết quả được tính theo công thức của Fontaine [92].

+ 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:  $V_0$  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 ( $I\%$ )

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

Trong đó:

$V_c$ : trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô đối chứng.

$V_t$ : trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô uống thuốc.

**\* Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng**

- Cách tiến hành:

Chuột cống trắng được bố trí thí nghiệm như trên. Chuột được uống thuốc hoặc dung môi trong 5 ngày liên tục trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc 1 giờ, gây viêm màng bụng bằng dung dịch carrageenin 0,05g pha với formaldehyd 1,4 ml, pha trong nước muối sinh lý 0,9% vừa

đủ 100ml. Tiêm vào khoang màng bụng với thể tích 2ml/ chuột. Sau 24 giờ gây viêm, mổ ổ bụng chuột hút dịch rỉ viêm [91].

- Chỉ tiêu theo dõi:

- + Đo thể tích dịch rỉ viêm.
- + Đếm số lượng bạch cầu/ml dịch rỉ viêm.
- + Định lượng protein trong dịch rỉ viêm.

#### 2.3.1.4. Phương pháp nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn của TD0019

##### **Gây viêm mạn (gây u hạt)**

- Cách tiến hành:

Chuột nhất trắng, được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con.

- + Lô 1: (đối chứng): uống nước cất, 0,2 ml/10 g.
- + Lô 2: uống methylprednisolon liều 10mg/kg.
- + Lô 3: uống Viên nang cứng TD0019 liều thấp 0,82 g/kg/ngày (liều tương đương 3 viên/ngày, tính theo hệ số 12 trên chuột nhất).
- + Lô 4: uống Viên nang cứng TD0019 liều cao 2,46 g/kg/ngày (gấp 3 lần lô 3).

Gây viêm mạn tính bằng cách cấy sợi amian trọng lượng 6 mg tiệt trùng (sấy 120°C trong 1 giờ) đã được tẩm carrageenin 1%, ở da gáy của mỗi chuột.

Sau khi cấy u hạt, các chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử liên tục trong 10 ngày. Ngày thứ 11 tiến hành giết chuột, lấy máu, bóc tách khối u hạt và cân tươi. Chọn ngẫu nhiên mỗi lô 3 khối u hạt để làm xét nghiệm giải phẫu bệnh vi thể. Các khối u hạt còn lại được sấy khô ở nhiệt độ 56°C trong 18 giờ [91],[95],[96],[97].

- Chỉ tiêu theo dõi:

- + Đo trọng lượng tươi, trọng lượng khô của u hạt
- + Làm xét nghiệm vi thể u hạt.

### 2.3.2. Phương pháp nghiên cứu trên lâm sàng

2.3.2.1. Phương pháp nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng.

#### 2.3.2.2. Cỡ mẫu

Mục tiêu nghiên cứu lâm sàng nhằm chứng minh sự vượt trội của Viên nang cứng TD0019 so với Giả dược. Theo nghiên cứu của Đặng Trúc Quỳnh [63] trên bệnh nhân đau vai gáy do thoái hóa cột sống cổ cho thấy điểm của “Độ hạn chế sinh hoạt hàng ngày do đau cổ - NDI” có giá trị trung bình là 20 điểm với độ lệch chuẩn là 5 điểm.

Với giả định nhóm chứng sẽ giảm được 17% tổng số điểm NDI sau thời gian điều trị 1 tháng và nhóm nghiên cứu giảm được ít nhất 30% tổng số điểm. Kiểm định được thực hiện với độ mạnh thống kê 80% ( $\beta=0.2$ ), và mức độ tin cậy 95% ( $\alpha=5\%$ ). Cỡ mẫu mỗi nhóm sẽ được tính theo công thức [98]:

$$n_1 = n_2 = \frac{2C}{(ES)^2}$$

Trong đó:

$$ES = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\delta_1}$$

$n_1; n_2$ : cỡ mẫu mỗi nhóm

$\mu_1$ : Chỉ số NDI trung bình của nhóm 1

$\mu_2$ : Chỉ số NDI trung bình của nhóm 2

$\delta_1$ : Độ lệch chuẩn của hai nhóm (giả thuyết  $\delta_1$  và  $\delta_2$  không khác nhau)

C: Hằng số, được xác định từ sai lầm loại I và sai lầm loại II. Hằng số C được tra trong bảng sau:

$\alpha =$	$\beta = 0.20$ (Power = 0.80)	$\beta = 0.10$ (Power = 0.90)	$\beta = 0.05$ (Power = 0.95)
0.10	6.15	8.53	10.79
0.05	7.85	10.51	13.00
0.01	13.33	16.74	19.84

Với  $\alpha = 0,05$ ,  $\beta = 0.20$  (Power = 0.80) ta có  $C = 7,85$

Ta có:  $\mu_1 = 14$ ;  $\mu_2 = 16,6$ ,  $\delta_1 = 5$

Thay vào công thức trên ta được cỡ mẫu của mỗi nhóm là

$$n_1 = n_2 = \frac{2 \times 7,85}{\left(\frac{14 - 16,6}{5}\right)^2} = 57,3$$

Làm tròn thành mỗi nhóm 60 bệnh nhân để đảm bảo được phân ngẫu nhiên theo block 4.

Các đối tượng nghiên cứu bỏ cuộc do không đáp ứng điều trị hoặc do tác dụng phụ của thuốc sẽ được coi là thất bại điều trị và không được tuyển bệnh thay thế. Trường hợp đối tượng nghiên cứu bỏ cuộc vì lý do khác, bệnh nhân sẽ được tuyển thay thế để đảm bảo số lượng dự kiến như ban đầu.

#### 2.3.2.3. Cách chia nhóm

Các đối tượng nghiên cứu sẽ được phân ngẫu nhiên theo block 4 vào một trong hai nhóm nghiên cứu theo tỷ lệ 1:1 sử dụng thuốc nghiên cứu TD0019 hoặc Giả dược Viên nang cứng TD0019. Để đảm bảo tính mù đôi, thuật giả dược sẽ được sử dụng trong nghiên cứu. Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn sẽ được phân vào một trong hai nhóm:

- Nhóm nghiên cứu: Viên nang cứng TD0019 x 30 ngày.
- Nhóm chứng: Giả dược viên nang cứng TD0019 x 30 ngày.

Do nghiên cứu mù đôi, Viên nang cứng TD0019 và Giả dược Viên nang cứng TD0019 đều giống nhau về hình thức bên ngoài, màu sắc bên trong cũng được làm giống nhau và nhãn thuốc cũng chỉ hiển thị mã số. Mã số này do bộ phận thống kê độc lập tạo ra và chỉ có cán bộ thống kê độc lập với nghiên cứu mới là người biết rõ mã số trên hộp thuốc tương ứng với thuốc hoạt chất hay giả dược. Mã số này chỉ được mở trong trường hợp có yêu cầu giải mã mù khẩn cấp theo yêu cầu của nghiên cứu viên và cũng sẽ được mở khi kết thúc nghiên cứu.

Việc phân ngẫu nhiên theo block 4 theo tỷ lệ 1:1 sẽ đảm bảo sự cân bằng giữa các nhóm từ đầu cho đến hết thời gian nghiên cứu. Việc phân ngẫu nhiên sẽ sử dụng các phong bì có mã định trước được giấu kín, bảo mật bên trong. Kết quả phân ngẫu nhiên sẽ được lưu trong bệnh án nghiên cứu của bệnh nhân.

#### 2.3.2.4. Quy trình nghiên cứu

- Bệnh nhân sau khi sàng lọc đạt được đầy đủ các tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu.

- Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm nghiên cứu.

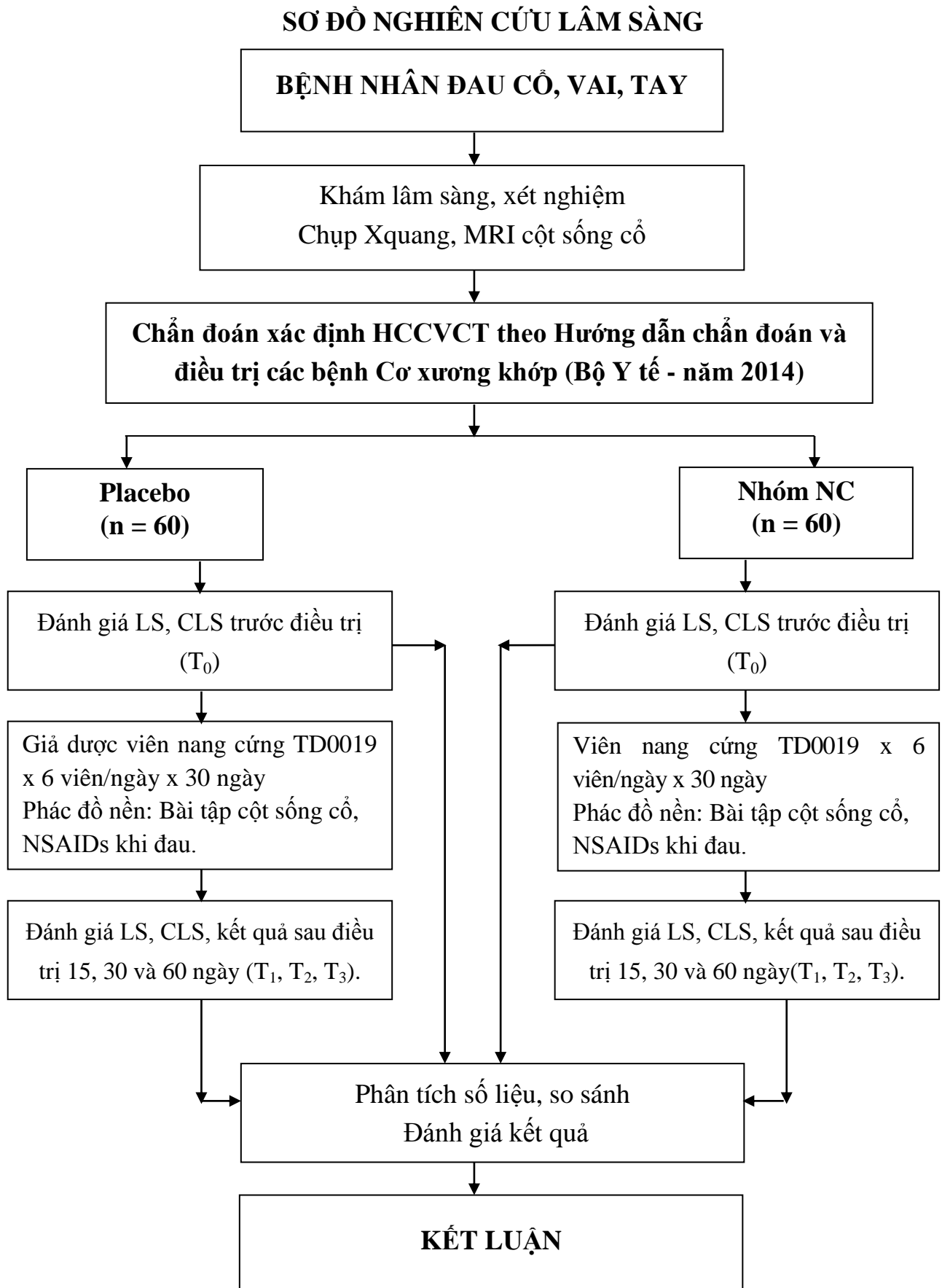
- Mã số đăng ký nghiên cứu (Mã số nhận dạng duy nhất) sẽ được cấp cho bệnh nhân tại thời điểm đăng ký và được sử dụng trong toàn bộ thời gian nghiên cứu và lưu trên các phiếu thu thập thông tin nghiên cứu (phụ lục 2).

- Bệnh nhân tham gia nghiên cứu sẽ được sử dụng Viên nang cứng TD0019 hoặc Giả dược, liều dùng dựa theo kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm. Ngoài ra, bệnh nhân vẫn được sử dụng NSAID (Meloxicam 7,5mg) đường uống trong trường hợp đau (việc dùng thuốc NSAID sẽ được ghi lại một cách chi tiết trong phiếu nghiên cứu vì đây là một hiệp biến quan trọng trong phân tích thống kê). Đồng thời bệnh nhân được hướng dẫn tránh các tư thế xấu và hướng dẫn bài tập dành cho bệnh nhân bị Hội chứng cổ vai cánh tay (phụ lục 3).

- Bệnh nhân được đánh giá các triệu chứng lâm sàng tại các thời điểm trước điều trị  $T_0$ , sau điều trị 15 ngày ( $T_1$ ), sau điều trị 30 ngày ( $T_2$ ) và sau khi dừng điều trị 1 tháng. Các xét nghiệm cận lâm sàng được tiến hành tại hai thời điểm  $T_0$  và  $T_1$ . Riêng chụp MRI và chụp XQ cột sống cổ chỉ được tiến hành tại thời điểm  $T_0$ .

- Các biến cố bất lợi được theo dõi trong suốt thời gian nghiên cứu.

- Đánh giá kết quả trước và sau điều trị của từng nhóm và so sánh giữa hai nhóm.



### 2.3.2.5. Các chỉ tiêu theo dõi

#### \* Các chỉ tiêu theo dõi triệu chứng lâm sàng theo YHHĐ trước và sau điều trị

- Triệu chứng toàn thân: Ý thức, mạch, huyết áp, nhịp thở, nhiệt độ.
- Triệu chứng cơ năng:
  - Mức độ đau của bệnh nhân: đánh giá theo thang điểm VAS.
  - Vị trí đau: vùng đỉnh, chẩm, cổ gáy, vai, tay, ngực.
- Triệu chứng thực thể:
  - Hội chứng cột sống cổ: co cứng cơ (4 vị trí): cổ, vai, ngang D6, xung quanh xương bả vai;
  - Tầm vận động cột sống cổ (6 động tác): cúi, ngửa, nghiêng trái, nghiêng phải, quay trái, quay phải;
  - Hội chứng rễ thần kinh: hội chứng vai gáy hoặc hội chứng vai cánh tay, rối loạn cảm giác (tê bì, bỏng rát, kiến bò) vùng vai, cánh tay, bàn tay, yếu cơ.
  - Hội chứng tủy cổ: tê bì và mất khéo léo hai bàn tay, teo cơ hai tay, đi lại khó khăn, nhanh mỏi, liệt ngoại vi hai tay và liệt trung ương hai chân, rối loạn phản xạ đại tiểu tiện.
  - Hội chứng động mạch sống nền: Đau đầu vùng chẩm, chóng mặt, ù tai, mờ mắt, đôi khi có giảm thị lực thoáng qua, mất thăng bằng, mệt mỏi.
  - Chỉ tiêu theo dõi mức độ hạn chế sinh hoạt hàng ngày do đau cổ của bệnh nhân trước và sau điều trị: Bộ câu hỏi Neck Disability Index (NDI) [99] (phụ lục 4).

#### \* Các chỉ tiêu cận lâm sàng để chẩn đoán trước điều trị:

- Hình ảnh thoát vị đĩa đệm trên phim MRI cột sống cổ
- Hình ảnh thoái hóa cột sống cổ trên phim X - quang cột sống cổ.

#### \* Các chỉ tiêu theo dõi tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị:

Theo dõi các tác dụng không mong muốn của Viên nang cứng TD0019 như: rối loạn tiêu hóa, dị ứng ngoài da, thay đổi chỉ số huyết học, chức năng



gan (AST, ALT, Billirubin toàn phần, Albumin), thận (ure, creatinin), glucose trên xét nghiệm.

**Số lượng viên thuốc meloxicam 7,5mg phải dùng kèm thêm trong quá trình điều trị.**

#### 2.3.2.6. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị

##### \* **Đánh giá hiệu quả giảm đau theo thang điểm VAS**

Mức độ đau chủ quan của bệnh nhân được lượng giá bằng thang VAS (Visual Analogue Scale). Thang VAS được chia thành 10 đoạn bằng nhau bởi 11 điểm từ 0 (hoàn toàn không đau) đến 10 (đau nghiêm trọng, không thể chịu được, có thể choáng ngất) [100]. Thang VAS được chia thành 6 mức độ sau:

**Bảng 2.2. Thang điểm VAS**

Điểm VAS	Mức độ	Điểm
VAS = 0 điểm	Hoàn toàn không đau	0 điểm
$0 < VAS \leq 2$ điểm	Đau nhẹ	1 điểm
$2 < VAS \leq 4$ điểm	Đau vừa	2 điểm
$4 < VAS \leq 6$ điểm	Đau nặng	3 điểm
$6 < VAS \leq 8$ điểm	Đau rất nặng	4 điểm
$8 < VAS \leq 10$ điểm	Đau nghiêm trọng không chịu được	5 điểm

Đánh giá và so sánh mức độ đau theo thang điểm VAS trước và sau điều trị của từng nhóm và giữa hai nhóm ở các thời điểm  $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ .

##### \* **Đánh giá, so sánh các triệu chứng lâm sàng sau điều trị của hai nhóm**

###### ➤ **Tầm vận động của cột sống cổ:**

Phương pháp đo TVĐ cột sống cổ dựa trên phương pháp đo TVĐ khớp do Viện hàn lâm các nhà phẫu thuật chỉnh hình của Mỹ đề ra [101]. Phương pháp này quy định mọi cử động khớp đều được đo từ vị trí khởi đầu Zero, trong đó vị trí Zero là tư thế thẳng của người được khám, gồm đầu thẳng, mắt

nhìn ra phía trước, hai chân thẳng, đầu gối không gập, hai bàn chân song song với nhau, bờ trong hai bàn chân áp sát vào nhau. Vị trí giải phẫu duỗi của chi và thân thể được quy ước  $0^0$ . TVĐ khớp được đo chủ động hoặc thụ động. Vận động chủ động là chuyển động khớp của bệnh nhân qua TVĐ góc quy định của khớp. Vận động thụ động là chuyển động khớp của người khám qua TVĐ quy định của khớp.

TVĐ khớp được đo bằng thước có gốc là mặt phẳng hình tròn, chia độ từ  $0^0 - 360^0$ , một cạnh di động và một cạnh cố định, dài 30cm. BN được ngồi thẳng, tựa lưng ngang vai, khớp gối và háng gập vuông góc, hai bàn chân đặt trên sàn nhà, hai tay xuôi khép sát dọc thân người. TVĐ của cột sống cổ được đo ở các động tác gập duỗi (cúi ngửa), nghiêng bên và quay.

**Đo độ gập duỗi:** người đo đứng phía bên bệnh nhân, hai cạnh của thước đi qua đỉnh đầu, người bệnh ở tư thế thẳng góc với mặt đất (đứng hay ngồi), lần lượt cúi ngửa cổ, cạnh cố định ở vị trí khởi điểm, cạnh di động theo hướng đi của đỉnh đầu. Bình thường gập có thể đạt đến cằm chạm vào ngực, duỗi đến mức ụ cằm nằm ngang.

**Đo độ nghiêng bên:** người đo đứng phía sau bệnh nhân, gốc thước đặt ở mỏm gai C7, cạnh cố định nằm ngang song song với mặt đất, cạnh di động trùng với trục đứng của thân. Góc đo được là góc tạo giữa cạnh cố định và cạnh di động đặt theo hướng đường nối từ điểm gốc C7 đến đỉnh đầu bệnh nhân.

**Đo cử động quay:** người đo đứng ở phía sau, gốc thước là giao điểm của đường nối đỉnh vành tai hai bên cắt đường giữa thân. Hai cạnh của thước chập lại đặt theo hướng nối đỉnh đầu đi qua đỉnh mũi. Khi bệnh nhân xoay đầu lần lượt sang từng bên, cạnh di động của thước xoay theo hướng đỉnh mũi trong khi cạnh cố định ở lại vị trí cũ.

Mức độ chính xác và yếu tố ảnh hưởng phụ thuộc vào trình độ và sự thận trọng của người đo, hiểu biết và sự hợp tác của đối tượng [102].

Bảng các giá trị TVĐ bình thường của các động tác cột sống cổ được trình bày trong bảng 2.3. Điểm vận động của 1 động tác bằng 0 khi TVĐ trong giới hạn bình thường; hạn chế từ  $1^0 - 5^0$  được tính 1 điểm,  $6^0 - 10^0$  được tính 2 điểm,  $11^0 - 15^0$  được tính 3 điểm, trên  $15^0$  được tính 4 điểm. Cách cho điểm chi tiết của từng động tác trong nghiên cứu của chúng tôi được trình bày trong bảng 2.3 và 2.4. Điểm tầm vận động chung được tính bằng tổng các điểm vận động cả 6 động tác cúi, ngửa, nghiêng phải, nghiêng trái, quay phải, quay trái.

**Bảng 2.3. Tầm vận động cột sống cổ sinh lý và bệnh lý [103].**

Tầm VD Động tác	Bình thường	Bệnh lý			
		Điểm	0	1	2
Cúi	$45^0 - 55^0$	$40^0 - 44^0$	$35^0 - 39^0$	$30^0 - 34^0$	$< 30^0$
Ngửa	$60^0 - 70^0$	$55^0 - 59^0$	$50^0 - 54^0$	$45^0 - 49^0$	$< 45^0$
Nghiêng phải	$40^0 - 50^0$	$35^0 - 39^0$	$30^0 - 34^0$	$25^0 - 29^0$	$< 25^0$
Nghiêng trái	$40^0 - 50^0$	$35^0 - 39^0$	$30^0 - 34^0$	$25^0 - 29^0$	$< 25^0$
Quay phải	$60^0 - 70^0$	$55^0 - 59^0$	$50^0 - 54^0$	$45^0 - 49^0$	$< 45^0$
Quay trái	$60^0 - 70^0$	$55^0 - 59^0$	$50^0 - 54^0$	$45^0 - 49^0$	$< 45^0$

**Bảng 2.4. Mức độ hạn chế tầm vận động cột sống cổ**

Mức độ	Điểm tầm vận động chung	Điểm quy đổi
Không hạn chế	0 điểm	0 điểm
Hạn chế ít	1 - 6 điểm	1 điểm
Hạn chế vừa	7 - 12 điểm	2 điểm
Hạn chế nhiều	13 - 18 điểm	3 điểm
Hạn chế rất nhiều	19 - 24 điểm	4 điểm

➤ **Tình trạng co cứng cơ**

Sự co cứng cơ được đánh giá ở 4 vị trí cổ, vai, ngang D6, xung quanh xương bả vai. Bệnh nhân không có co cứng cơ ở cả 4 vị trí được tính 0 điểm; có co cứng cơ ở tối thiểu 1 vị trí được tính 1 điểm.

➤ **Hội chứng rễ thần kinh**

Hội chứng rễ thần kinh được đánh giá bằng các triệu chứng tê lan xuống tay, xuống ngón tay, yếu cơ, hội chứng vai gáy hoặc hội chứng vai cánh tay. Bệnh nhân không có triệu chứng nào của hội chứng rễ được tính 0 điểm; có tối thiểu 1 triệu chứng được tính 1 điểm.

➤ **Hội chứng tủy cổ**

Hội chứng tủy cổ được đánh giá bằng các triệu chứng: giảm phản xạ gân xương, teo cơ hai tay, đi lại khó khăn nhanh mỏi, liệt 2 tay, liệt trung ương hai chân, rối loạn đại tiểu tiện. Bệnh nhân không có triệu chứng nào của hội chứng tủy cổ được tính 0 điểm, có tối thiểu 1 triệu chứng được tính 1 điểm.

➤ **Hội chứng động mạch sống nền**

Hội chứng động mạch sống nền được đánh giá bằng các triệu chứng: Đau đầu vùng chẩm, chóng mặt, ù tai, mờ mắt và đôi khi có giảm thị lực thoáng qua, mất thăng bằng. Bệnh nhân không có triệu chứng nào của hội chứng động mạch sống nền được tính 0 điểm, có tối thiểu 1 triệu chứng được tính 1 điểm.

**\* *Đánh giá mức độ cải thiện hạn chế sinh hoạt hàng ngày theo Bộ câu hỏi Neck Disability Index (NDI) [99].***

Bộ câu hỏi Neck Disability Index của tác giả Howard Vernon là một công cụ dùng để tự đánh giá mức độ hạn chế gây ra do đau cổ gáy hoặc các bệnh lý chấn thương cổ. Bộ câu hỏi NDI được công bố lần đầu vào năm 1991 và là bộ câu hỏi đầu tiên cho việc tự đánh giá mức độ hạn chế gây ra do đau cổ gáy, đã được dịch ra hơn 20 ngôn ngữ và được sử dụng rộng rãi trong

nghiên cứu điều trị. Bộ câu hỏi NDI gồm 10 mục (phụ lục 4), điểm tối đa là 50 điểm và được đánh giá như sau:

**Bảng 2.5. Đánh giá mức độ hạn chế sinh hoạt hàng ngày (NDI) [99].**

Điểm thô	Mức hạn chế	Điểm quy đổi
0 – 4	Không hạn chế	0 điểm
5 – 14	Hạn chế nhẹ	1 điểm
15 – 24	Hạn chế trung bình	2 điểm
25 – 34	Hạn chế nghiêm trọng	3 điểm
35 trở lên	Hoàn toàn hạn chế	4 điểm

Đánh giá mức độ hạn chế sinh hoạt hàng ngày của từng nhóm và so sánh hai nhóm ở các thời điểm  $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ .

**\* Đánh giá kết quả điều trị chung**

Nhóm nghiên cứu đã xây dựng thang đánh giá kết quả điều trị chung dựa vào tổng điểm của 7 chỉ số: Mức độ đau theo thang điểm VAS, mức độ hạn chế vận động cột sống cổ, tình trạng co cứng cơ, hội chứng rễ, hội chứng túy cổ, hội chứng động mạch sống nền và mức độ hạn chế sinh hoạt hàng ngày theo bộ câu hỏi NDI.

**Bảng 2.6. Đánh giá kết quả điều trị chung**

Điểm	Kết quả điều trị chung
0 - 4 điểm	Tốt
5 - 8 điểm	Khá
9- 12 điểm	Trung bình
13 - 17 điểm	Kém

**\* Đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc**

- Theo dõi sự xuất hiện các triệu chứng không mong muốn: Rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, đau đầu, chóng mặt, mất ngủ, mẩn ngứa...

- Đánh giá sự thay đổi trước và sau 30 ngày điều trị các thông số huyết học (số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố), các xét nghiệm chức năng gan (ALT, AST, Albumin, Cholesterol toàn phần, GGT), chức năng thận (ure máu, creatinin máu, protein niệu, hồng cầu niệu, bạch cầu niệu).

**2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

- Các nghiên cứu trên thực nghiệm được thực hiện tại Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2017 đến tháng 9/2017

- Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư.

- Nghiên cứu trên lâm sàng được thực hiện tại Khoa Nội – Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương từ tháng 9/2017 đến 12/2018.

**2.5. Xử lý số liệu**

Các số liệu thu thập được xử lý theo thuật toán thống kê Y sinh học bằng phần mềm Excel, R và SPSS 20.0.

**2.6. Đạo đức nghiên cứu**

Đề tài nghiên cứu này được thực hiện khi đã được sự đồng ý của Hội đồng khoa học, hội đồng đạo đức của Bệnh viện YHCT Trung ương, hội đồng đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội.

Các bệnh nhân 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. Bệnh nhân đồng ý ký vào bản thoả thuận nghiên cứu sau khi đọc kỹ và được giải thích đầy đủ. Bệnh nhân 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.

## Chương 3

### KẾT QUẢ

#### 3.1. Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm

##### 3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng TD0019

**Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp theo liều của viên nang cứng TD0019**

Lô chuột	n	Liều (ml/kg)	Liều (g/kg thể trọng)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	30	22,8	0	Không
Lô 2	10	45	34,26	0	Không
Lô 3	10	60	45,68	0	Không
Lô 4	10	75	57,1	0	Không

Chuột nhắt trắng được uống thuốc thử TD0019 từ liều thấp nhất 22,8g/kg thể trọng chuột (tương đương 20 viên/kg thể trọng chuột) đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều 57,1g/kg thể trọng chuột (50 viên/kg thể trọng chuột) tương đương 0,25 ml/10g, 3 lần trong 24 giờ dung dịch đậm đặc.

Theo dõi không có chuột nào chết, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần duy nhất và trong suốt 7 ngày.

Liều 57,1g/kg là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của thuốc thử TD0019 (nồng độ đặc nhất, thể tích uống tối đa, số lần uống tối đa trong 24 giờ).

### 3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang cứng TD0019

#### 3.1.2.1. Ảnh hưởng của viên nang cứng TD0019 tới tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột.

- *Tình trạng chung:* Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, phân khô.
- *Sự thay đổi thể trọng chuột:*

**Bảng 3.2. Ảnh hưởng của viên nang cứng TD0019 đến thể trọng chuột**

Thời gian	Trọng lượng (g)			P t- test Student
	Lô chứng n = 10	Lô trị 1 n = 10	Lô trị 2 n = 10	
<b>Trước uống thuốc</b>	234 ± 47,19	239 ± 14,30	238 ± 29,46	> 0,05
<b>Sau 30 ngày uống thuốc</b>	244 ± 29,98	248,5 ± 22,61	251,50 ± 28,09	> 0,05
<b>p (trước - sau)</b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Sau 60 ngày uống thuốc</b>	236 ± 33,73	231 ± 25,14	238 ± 37,36	> 0,05
<b>p (trước - sau)</b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Sau 90 ngày uống thuốc</b>	232 ± 18,74	230 ± 18,26	236 ± 45,75	> 0,05
<b>p (trước - sau)</b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 30 ngày nghiên cứu, trọng lượng chuột ở 2 lô uống viên nang cứng TD0019 và lô chứng sinh học đều tăng so với trước khi nghiên cứu, tuy nhiên mức tăng chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Sau 60 ngày và 90 ngày, trọng lượng của chuột ở cả lô chứng và 2 lô uống thuốc không tăng so với trước nghiên cứu, không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng chuột giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử ( $p > 0,05$ ).



## 3.1.2.2. Ảnh hưởng của viên nang cứng TD0019 tới chức năng tạo máu

**Bảng 3.3. Ảnh hưởng của viên nang cứng TD0019 đến một số chỉ tiêu huyết học trong máu chuột**

Chỉ tiêu	Nhóm NC	Trước uống thuốc	Sau uống thuốc ở ngày thứ			P <sub>trước - sau</sub>
			30	60	90	
<b>Số lượng hồng cầu (T/l)</b>	Lô chứng n = 10	8,13 ± 1,27	8,06 ± 0,83	8,14 ± 0,67	8,11 ± 0,89	>0,05
	Lô trị 1 n = 10	8,26 ± 0,64	8,45 ± 1,01	8,02 ± 0,98	8,48 ± 0,42	>0,05
	Lô trị 2 n = 10	8,29 ± 0,77	8,13 ± 0,55	8,39 ± 0,53	8,66 ± 0,66	>0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)</b>	Lô chứng n = 10	11,32 ± 1,16	11,52 ± 0,91	11,24 ± 0,33	11,82 ± 1,14	>0,05
	Lô trị 1 n = 10	11,57 ± 0,81	12,23 ± 1,17	11,14 ± 0,8	11,20 ± 0,86	>0,05
	Lô trị 2 n = 10	11,30 ± 1,10	11,7 ± 0,9	11,34 ± 0,77	11,55 ± 0,9	>0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Hematocrit (%)</b>	Lô chứng n = 10	39,71 ± 2,54	38,21 ± 2,76	37,9 ± 2,41	39,89 ± 2,90	>0,05
	Lô trị 1 n = 10	40,12 ± 1,90	40,46 ± 4,25	37,72 ± 3,43	38,63 ± 4,92	>0,05
	Lô trị 2 n = 10	37,41 ± 3,45	38,79 ± 3,19	37,32 ± 2,72	38,60 ± 2,78	>0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Tiểu cầu (G/l)</b>	Lô chứng n = 10	596,90±62,83	616,5 ±103,71	552,80±63,16	566,50±79,54	>0,05
	Lô trị 1 n = 10	604,70±103,09	629,20±126,71	530,10±82,21	598,70±76,77	>0,05
	Lô trị 2 n = 10	621,60±101,05	637,00 ± 92,57	581,10±98,82	593,3 ± 74,15	>0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống viên nang cứng TD0019, số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit và số lượng tiểu cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.4. Ảnh hưởng của viên nang cứng TD0019 đến công thức bạch cầu trong máu chuột**

Chỉ tiêu	Nhóm NC	Trước uống thuốc	Sau uống thuốc ở ngày thứ			P <sub>trước - sau</sub>
			30	60	90	
<b>Số lượng bạch cầu (G/l)</b>	Lô chứng n = 10	8,07 ± 1,87	8,60 ± 1,94	10,18 ± 2,02	9,31 ± 1,88	>0,05
	Lô trị 1 n = 10	7,74 ± 0,75	7,88 ± 1,45	9,12 ± 1,81	8,12 ± 1,24	>0,05
	Lô trị 2 n = 10	7,74 ± 0,54	7,36 ± 1,64	9,47 ± 2,37	8,84 ± 2,26	>0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Số lượng bạch cầu lympho (%)</b>	Lô chứng n = 10	89,10 ± 4,95	86,30 ± 5,03	89,70 ± 2,67	86,90 ± 5,93	>0,05
	Lô trị 1 n = 10	87,10 ± 4,41	83,20 ± 6,68	88,00 ± 6,20	85,00 ± 5,66	>0,05
	Lô trị 2 n = 10	87,40 ± 7,81	84,40 ± 7,79	90,90 ± 5,76	82,70 ± 5,44	>0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Số lượng bạch cầu trung tính (%)</b>	Lô chứng n = 10	10,90 ± 4,95	13,70 ± 5,03	10,30 ± 2,67	13,10 ± 5,93	>0,05
	Lô trị 1 n = 10	12,90 ± 4,41	16,80 ± 6,68	12,00 ± 6,20	15,00 ± 5,66	>0,05
	Lô trị 2 n = 10	12,60 ± 7,81	15,60 ± 7,79	9,10 ± 5,76	17,30 ± 5,44	>0,05
	P	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống viên nang cứng TD0019, số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

## 3.1.2.3. Ảnh hưởng của viên nang cứng TD0019 đến chức năng gan

**Bảng 3.5. Ảnh hưởng của viên nang cứng TD0019 đến chức năng gan chuột**

Chỉ tiêu	Nhóm NC	Trước uống thuốc	Sau uống thuốc ở ngày thứ			P <sub>trước - sau</sub>
			30	60	90	
<b>Hoạt độ AST (UI/l)</b>	Lô chứng n = 10	95,13 ± 19,08	82,89±15,58	82,5 ± 16,37	89,50± 3,31	>0,05
	Lô trị 1 n = 10	94,05 ± 20,24	94,59± 2,17	85,70± 7,70	86,6 ± 17,04	>0,05
	Lô trị 2 n = 10	92,61 ±17,75	93,87 ± 6,26	74,2 ± 16,92	87,4 ± 12,59	>0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Hoạt độ ALT (UI/l)</b>	Lô chứng n = 10	61,90 ± 18,13	55,10±10,86	58,7 ± 7,36	65,60±12,27	>0,05
	Lô trị 1 n = 10	69,70 ± 18,26	63,40 ± 8,86	63,80 ± 9,95	62,80±13,64	>0,05
	Lô trị 2 n = 10	62,70 ± 14,45	63,10 ± 8,77	53,90±10,92	56,80 ± 9,80	>0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Bilirubin toàn phần (mmol/l)</b>	Lô chứng n = 10	13,60 ± 0,69	13,37 ± 0,62	13,17 ± 0,35	13,46 ± 0,49	>0,05
	Lô trị 1 n = 10	13,46 ± 0,63	13,32 ± 0,61	13,52 ± 0,72	13,52 ± 0,39	>0,05
	Lô trị 2 n = 10	13,34 ± 0,67	13,49 ± 0,46	13,37 ± 0,57	13,52 ± 0,61	>0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Albumin (g/dl)</b>	Lô chứng n = 10	2,93 ± 0,28	2,84 ± 0,47	2,73 ± 0,34	2,63 ± 0,31	>0,05
	Lô trị 1 n = 10	2,92 ± 0,54	2,65 ± 0,30	2,77 ± 0,41	2,63 ± 0,43	>0,05
	Lô trị 2 n = 10	2,84 ± 0,44	2,69 ± 0,33	2,58 ± 0,50	2,48 ± 0,20	>0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Cholesterol (mmol/l)</b>	Lô chứng n = 10	1,41 ± 0,35	1,25 ± 0,20	1,36 ± 0,23	1,25 ± 0,26	>0,05
	Lô trị 1 n = 10	1,37 ± 0,25	1,20 ± 0,11	1,38 ± 0,15	1,30 ± 0,20	>0,05
	Lô trị 2 n = 10	1,48 ± 0,36	1,23 ± 0,20	1,31 ± 0,22	1,27 ± 0,19	>0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống viên nang cứng TD0019, hoạt độ AST, ALT, albumin, cholesterol toàn phần, bilirubin toàn phần trong máu

chuột cống trắng cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

*3.1.2.4. Ảnh hưởng của viên nang cứng TD0019 lên nồng độ creatinin trong máu chuột.*

**Bảng 3.6. Ảnh hưởng của viên nang cứng TD0019 đến nồng độ creatinin trong máu chuột**

Thời gian	Creatinin (mg/dl)			p (t- test Student)
	Lô chứng n = 10	Lô trị 1 n = 10	Lô trị 2 n = 10	
Trước uống thuốc	1,03 ± 0,08	1,07 ± 0,08	1,04 ± 0,07	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	1,06 ± 0,08	1,06 ± 0,08	1,06 ± 0,10	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	1,04 ± 0,10	1,02 ± 0,08	1,04 ± 0,10	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	1,07 ± 0,05	1,07 ± 0,11	1,04 ± 0,08	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống viên nang cứng TD0019, ở cả lô trị 1 và lô trị 2, nồng độ creatinin trong máu chuột cống trắng không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

*3.1.2.5. Thay đổi về mô bệnh học:*

\* Đại thể:

Trên tất cả các chuột cống trắng thực 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 chuột.

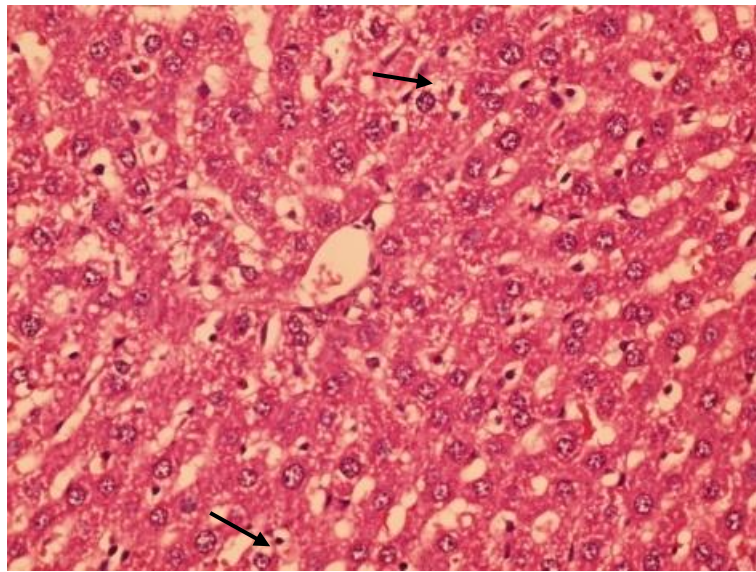
\* *Vi thể:*

- *Hình thái vi thể gan:*

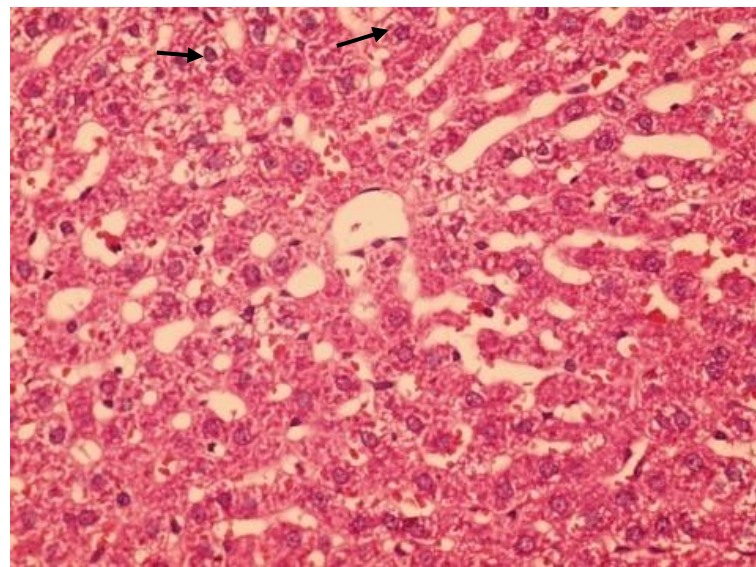
Ở cả lô chứng và hai lô trị:

+ 2/3 mẫu bệnh phẩm gan có hình ảnh thoái hóa nhẹ, tế bào gan có ít hốc sáng nhỏ.

+ 1/3 mẫu bệnh phẩm gan có cấu trúc thoái hóa vừa, bào tương tế bào có khá nhiều hốc sáng nhỏ.

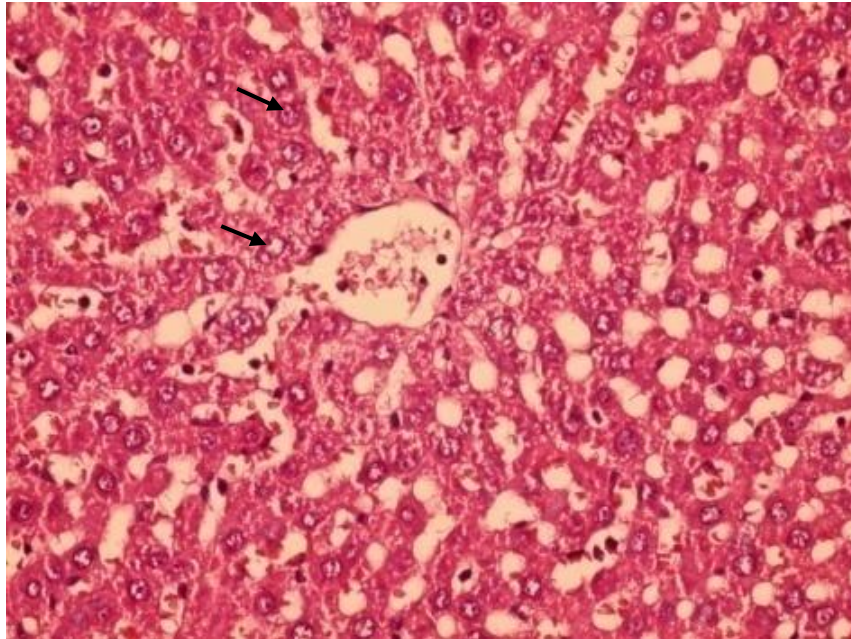


**Hình 3.1. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (HE x 400) (chuột số 206)**  
*Tế bào gan thoái hóa nhẹ*



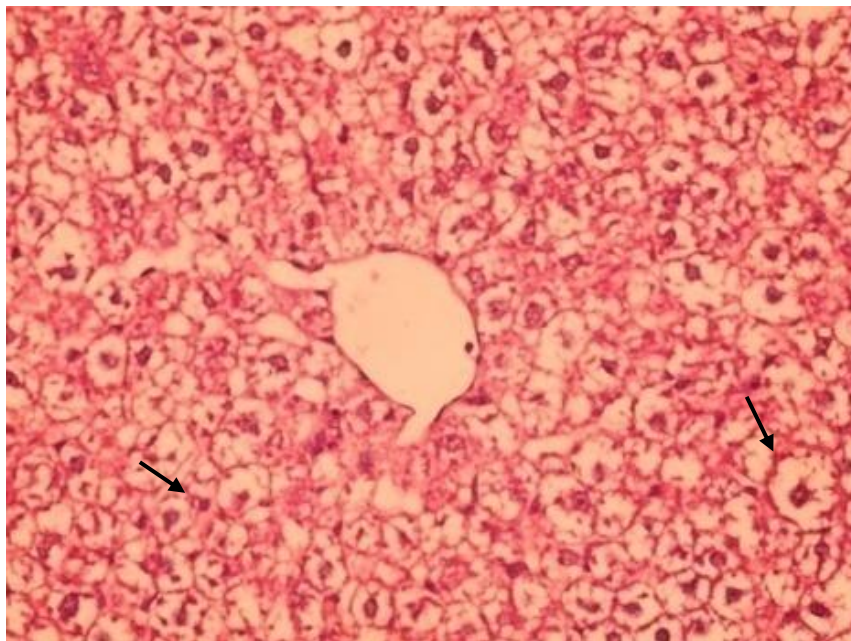
**Hình 3.2. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 (HE x 400) (Chuột số 251)**  
*Tế bào gan thoái hóa nhẹ*





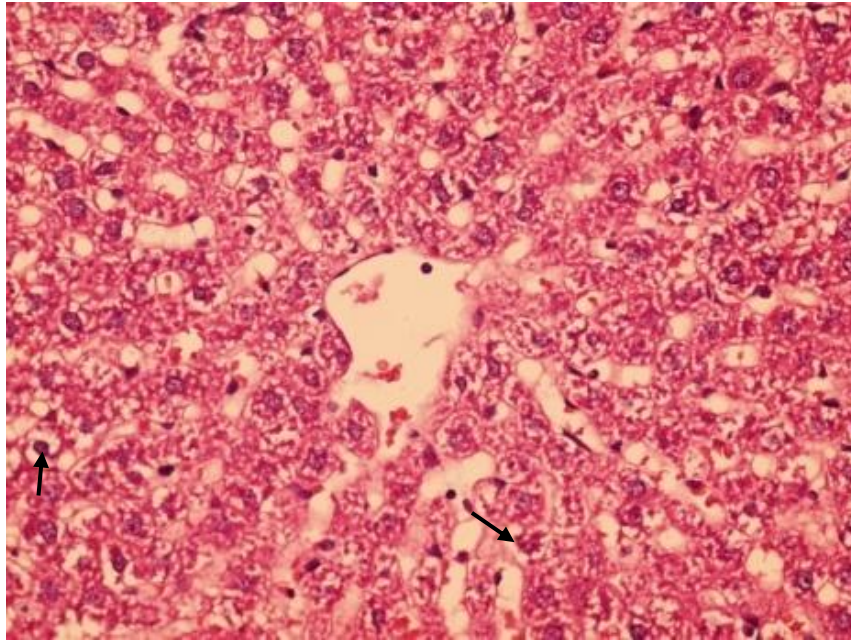
**Hình 3.3. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 (HE x 400) (chuột số 239)**

*Tế bào gan thoái hóa nhẹ*



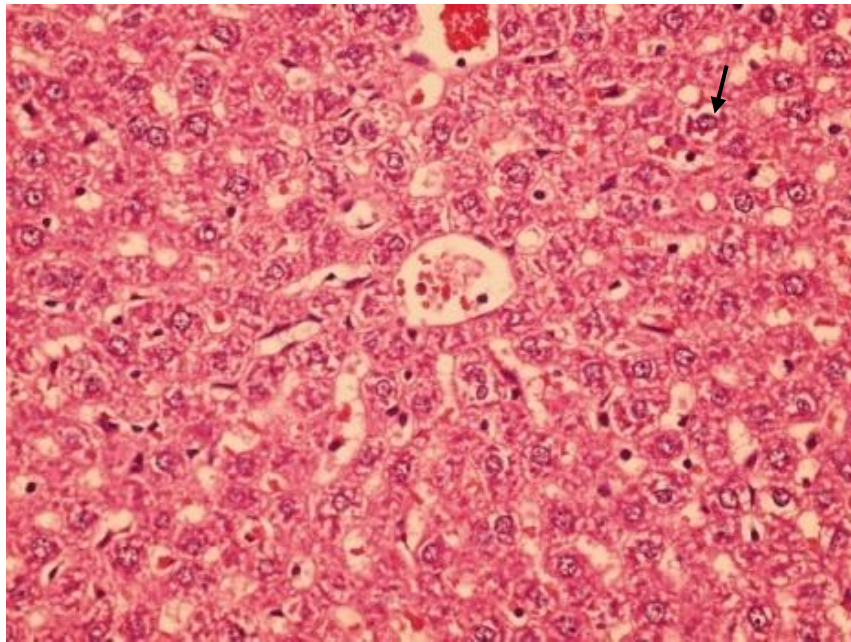
**Hình 3.4. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (HE x 400) (chuột số 203)**

*Tế bào gan thoái hóa vừa*



**Hình 3.5. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1(HE x 400) (chuột số 256)**

*Tế bào gan thoái hóa vừa*



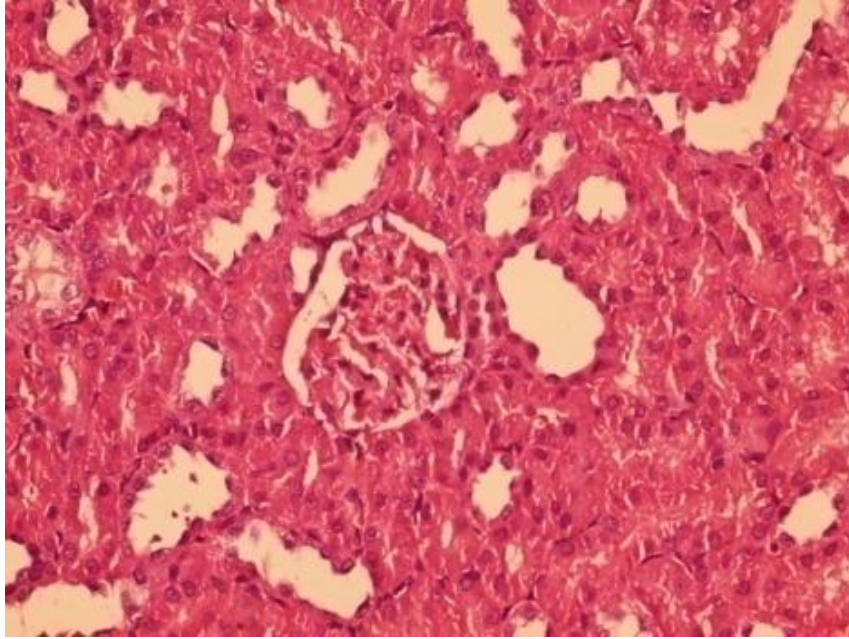
**Hình 3.6. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 (HE x 400) (chuột số 238)**

*Tế bào gan thoái hóa vừa*

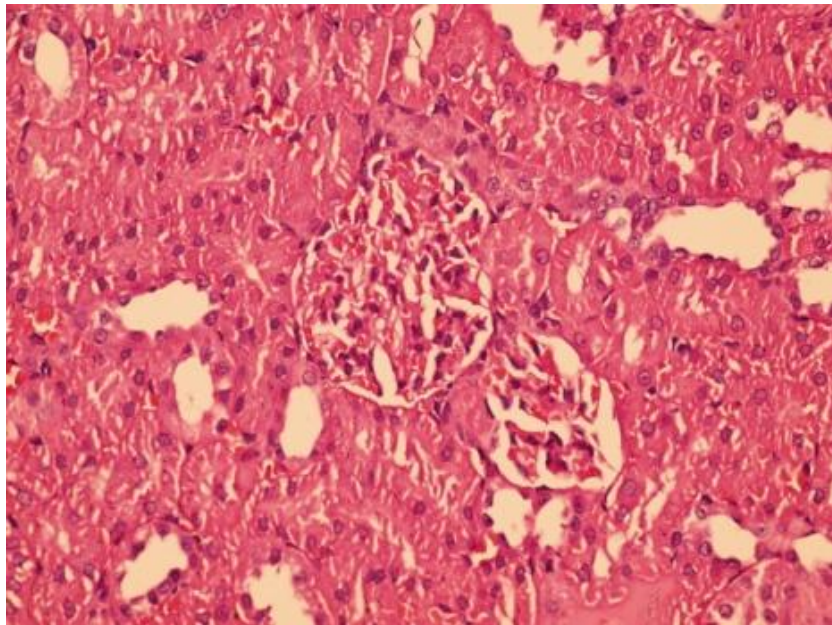


**- Hình thái vi thể thận:**

- + Lô chứng: 3/3 mẫu bệnh phẩm thận có cấu trúc bình thường
- + Lô trị 1 và lô trị 2: 2/3 mẫu bệnh phẩm thận có cấu trúc bình thường;  
1/3 mẫu bệnh phẩm thận có thoái hóa nhẹ tế bào ống lượn gần

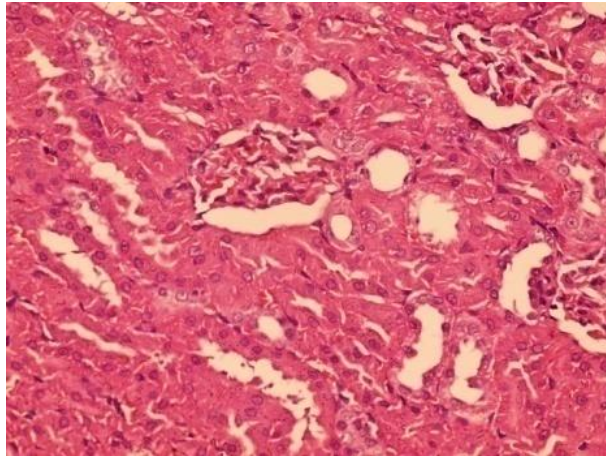


**Hình 3.7. Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (HE x 400) (chuột số 203)**  
*Thận bình thường*

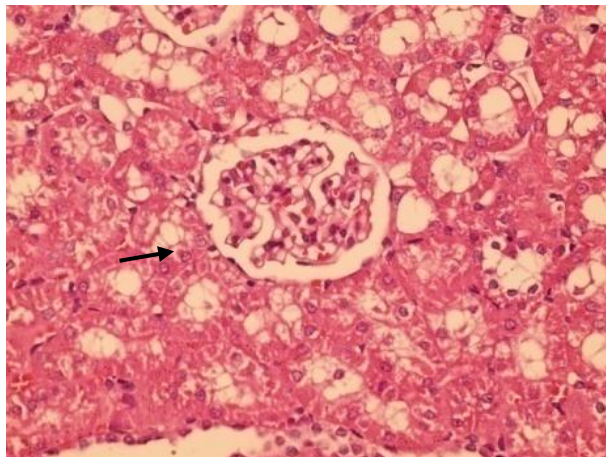


**Hình 3.8. Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 (HE x 400) (chuột số 255)**  
*Thận bình thường*

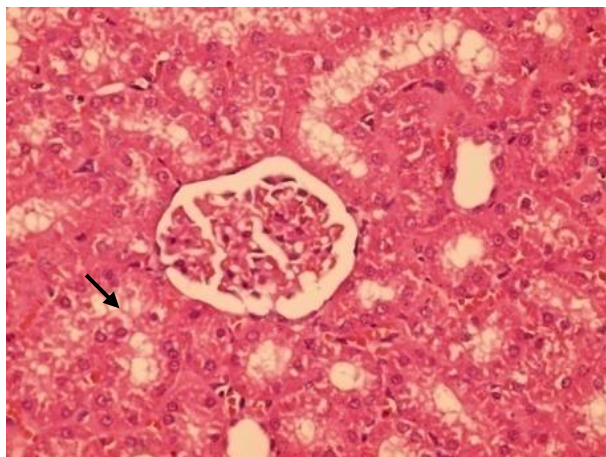




**Hình 3.9. Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 (HE x 400) (chuột số 240)**  
*Thận bình thường*



**Hình 3.10. Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 (HE x 400) (chuột số 251)**  
*Thận thoái hóa nhẹ*



**Hình 3.11. Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 (HE x 400) (chuột số 238)**  
*Thận thoái hóa nhẹ*

### 3.1.3. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TD0019.

#### 3.1.3.1. Tác dụng giảm đau của TD0019 bằng phương pháp mâm nóng

**Bảng 3.7. Ảnh hưởng của TD0019 lên thời gian phản ứng với nhiệt độ**

Lô chuột	n	Thời gian phản ứng với nhiệt độ		p
		Trước	Sau	
Chứng sinh học	10	10,04 ± 1,75	10,43 ± 2,17	> 0,05
Codein phosphat 20mg/kg	10	11,24 ± 1,36	14,68 ± 2,36***	< 0,001
TD0019 0,82 g/kg	10	10,92 ± 2,30	10,73 ± 1,82 <sup>+++</sup>	> 0,05
TD0019 2,46g/kg	10	11,67 ± 2,26	14,20 ± 1,70***	< 0,05

\*\*\*: Khác biệt so với lô chứng sinh học với  $p < 0,001$

<sup>+++</sup>: Khác biệt so với lô uống codein phosphat với  $p < 0,001$

- TD0019 liều 0,82 g/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục không làm thay đổi thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ).

- TD0019 liều 2,46 g/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục có tác dụng kéo dài thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$ ).

#### 3.1.3.2. Tác dụng giảm đau của TD0019 bằng máy đo ngưỡng đau

**Bảng 3.8. Tác dụng giảm đau của TD0019 trên chuột nhắt trắng bằng máy đo ngưỡng đau**

Lô chuột		Chứng sinh học	Codein phosphat 20mg/kg	TD0019 0,82g/kg	TD0019 2,46g/kg
Lực gây đau (g)	Trước	9,49 ± 0,86	9,29 ± 0,79	9,48 ± 0,90	9,23 ± 1,63
	Sau	9,68 ± 0,77	10,86 ± 1,49*	10,17 ± 0,94	11,34 ± 1,86*
	p		$p_{\text{trước-sau}} < 0,01$	$p_{\text{trước-sau}} > 0,05$	$p_{\text{trước-sau}} < 0,01$
Thời gian phản ứng với đau(s)	Trước	1,82 ± 0,18	1,78 ± 0,16	1,82 ± 0,19	1,77 ± 0,33
	Sau	1,86 ± 0,16	2,10 ± 0,31*	1,96 ± 0,20	2,20 ± 0,38*
	p		$p_{\text{trước-sau}} < 0,01$	$p_{\text{trước-sau}} > 0,05$	$p_{\text{trước-sau}} < 0,01$

\*: Khác biệt so với lô chứng sinh học với  $p < 0,05$

- TD0019 liều 0,82g/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục không làm thay đổi có ý nghĩa thống kê lực gây phản xạ đau và thời gian đáp ứng với đau của chuột so với trước khi uống thuốc và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

- TD0019 liều 2,46 g/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục làm tăng rõ rệt lực gây phản xạ đau và thời gian đáp ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước uống thuốc và so với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ ). Tác dụng của TD0019 liều 2,46g/kg/ngày tương đương với codein phosphat 20 mg/kg/ngày.

*3.1.3.3. Tác dụng giảm đau của TD0019 bằng phương pháp gây đau bằng acid acetic*

**Bảng 3.9. Ảnh hưởng của TD0019 lên số cơn quặn đau của chuột nhắt trắng**

Lô chuột	Số cơn quặn đau (số cơn/5 phút)					
	0-5 phút	> 5-10 phút	>10-15 phút	>15-20 phút	>20-25 phút	>25-30 phút
<b>Chứng sinh học</b>	5,30 ± 4,47	11,50 ± 3,75	12 ± 3,09	10,20 ± 3,39	6,40 ± 2,72	5,50 ± 2,01
<b>Aspirin 150 mg/kg</b>	1,20 ± 1,99*	3,40 ± 2,55***	4,80 ± 2,97***	6 ± 2,71**	3,80 ± 2,53*	3,3 ± 2,45*
<b>TD0019 0,82 g/kg</b>	2,30 ± 2,87	8,10 ± 5,28 <sup>+</sup>	9,90 ± 5,70 <sup>+</sup>	10,60 ± 5,95 <sup>+</sup>	6,30 ± 4,52	5,60 ± 4,30
<b>TD0019 2,46 g/kg</b>	1,20 ± 1,40*	6,50 ± 4,58*	9,60 ± 8,03	7,60 ± 6,33	5,20 ± 5,55	5,20 ± 4,32

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

<sup>+</sup> : Khác biệt so với lô uống aspirin-lô 2 với  $p < 0,05$

- TD0019 liều 0,82 g/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục không có tác dụng làm giảm số cơn quặn đau ở tất cả các thời điểm nghiên cứu so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

- TD0019 liều 2,46 g/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục có xu hướng làm giảm số cơn quặn đau ở tất cả các thời điểm nghiên cứu so với lô chứng, đặc biệt ở các thời điểm 0 - 5 phút và > 5 - 10 phút, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

### 3.1.4. Tác dụng chống viêm của viên nang cứng TD0019

3.1.4.1. Trên mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carrageenin trên chuột cống trắng

**Bảng 3.10. Ảnh hưởng của TD0019 lên độ tăng thể tích chân chuột sau khi gây viêm chân chuột bằng carrageenin tại các thời điểm**

Lô chuột		Đối chứng	Aspirin 200 mg/kg	TD0019 0,41 g/kg	TD0019 1,23 g/kg
Sau 2h	Độ phù %	64,21 ± 10,72	35,89 ± 12,39	47,15 ± 19,03	48,02 ± 16,12
	% ↓ phù		<b>44,11**</b>	<b>26,57*</b>	<b>25,21*</b>
Sau 4h	Độ phù %	85,86 ± 10,50	48,54 ± 23,84	59,24 ± 30,32	64,18 ± 16,02
	% ↓ phù		<b>43,47**</b>	<b>31,00*</b>	<b>25,25*</b>
Sau 6h	Độ phù %	78,58 ± 12,42	58,61 ± 18,82	59,14 ± 15,76	61,20 ± 17,84
	% ↓ phù		<b>25,41**</b>	<b>24,74*</b>	<b>22,12*</b>
Sau 24h	Độ phù %	32,76 ± 7,85	29,11 ± 12,83	25,07 ± 11,54	32,54 ± 16,89
	% ↓ phù		<b>11,14</b>	<b>23,47</b>	<b>0,67</b>

\*, \*\*: Khác biệt so với lô đối chứng với  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$

- Tại thời điểm sau gây viêm 2 giờ, 4 giờ và 6 giờ thuốc thử TD0019 liều 0,41 g/kg/ngày và 1,23 g/kg/ngày làm giảm rõ rệt độ phù chân chuột so với chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tác dụng của TD0019 ở cả 2 liều có tác dụng chống viêm cấp thông qua làm giảm phù tương đương aspirin liều 200 mg/kg.

- Tại thời điểm gây viêm 24 giờ, thuốc thử TD0019 liều 0,41 g/kg/ngày và 1,23 g/kg/ngày làm giảm độ phù chân chuột so với chứng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.4.2. Tác dụng chống viêm cấp của TD0019 trên mô hình gây viêm màng bụng trên chuột cống trắng

**Bảng 3.11. Ảnh hưởng của TD0019 lên thể tích, số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm**

Lô chuột	Đối chứng	Aspirin 200 mg/kg	TD0019 0,41 g/kg	TD0019 1,23 g/kg
V dịch rỉ viêm (ml/100g)	4,05 ± 0,93	2,25 ± 1,01*	3,91 ± 0,84 <sup>+</sup>	3,22 ± 1,01*, <sup>+</sup>
Bạch cầu (G/l)	6,38 ± 1,77	4,02 ± 0,82**	5,69 ± 0,72 <sup>+</sup>	4,69 ± 1,49*
Protein (mg/dl)	5,88 ± 1,69	4,42 ± 0,81*	4,76 ± 0,95	4,43 ± 0,87*

\*, \*\*: Khác biệt so với lô đối chứng với  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$

<sup>+</sup> : Khác biệt so với lô uống aspirin với  $p < 0,05$

- TD0019 liều 0,41 g/kg/ngày và 1,23 g/kg/ngày có tác dụng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm, làm giảm số lượng bạch cầu và giảm hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm, tuy nhiên chỉ ở liều 1,23 g/kg/ngày sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). TD0019 liều 1,23 g/kg/ngày có tác dụng chống viêm cấp thông qua làm giảm thể tích dịch rỉ viêm, giảm số lượng bạch cầu và giảm hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm, tác dụng này tương đương aspirin liều 200 mg/kg.

3.1.4.3. Tác dụng chống viêm mạn của TD0019 trên mô hình gâu u hạt.

**Bảng 3.12. Ảnh hưởng của TD0019 lên trọng lượng của u hạt**

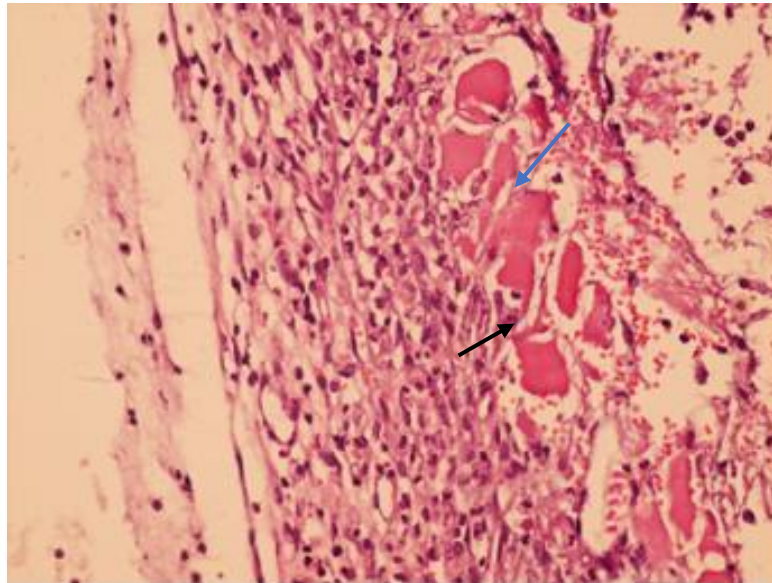
Lô chuột	Trọng lượng u tươi (mg)	% giảm trọng lượng tươi	Trọng lượng u sấy khô (mg)	% giảm trọng lượng khô
<b>Đối chứng</b>	81,42 ± 18,95		13,61 ± 4,07	
<b>Methylprednisolon 10 mg/kg</b>	57,10 ± 20,09	29,87*	9,65 ± 2,17	29,10*
<b>TD0019 0,82 g/kg</b>	67,79 ± 16,24	16,74	11,65 ± 3,05	14,40
<b>TD0019 2,46 g/kg</b>	63,78 ± 16,52	21,67*	9,57 ± 3,97	29,68*

\*: Khác biệt so với lô đối chứng với  $p < 0,05$

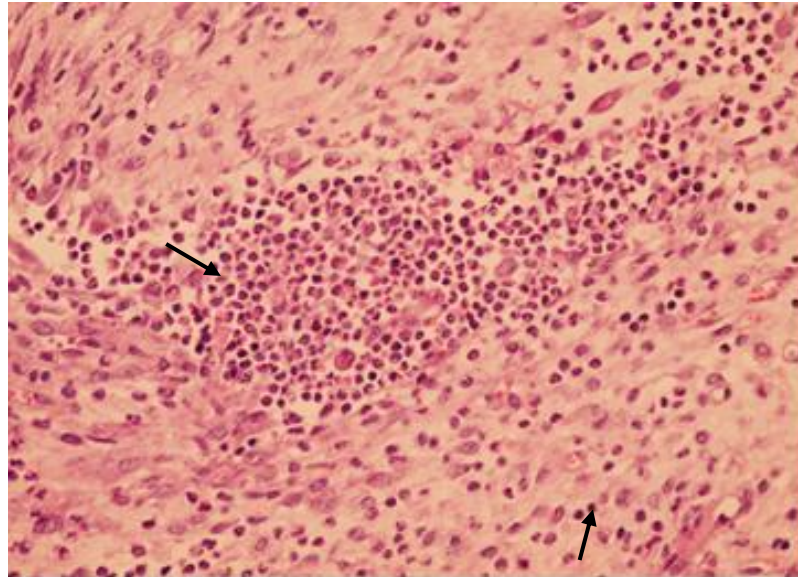
- TD0019 liều 0,82 g/kg/ngày có xu hướng làm giảm trọng lượng u hạt sau khi sấy khô so với lô chứng, nhưng tác dụng này chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- TD0019 liều cao 2,46 g/kg/ngày có tác dụng làm giảm trọng lượng khối u hạt rõ rệt so với lô chứng, tác dụng này tương đương so với methylprednisolon liều 10 mg/kg ( $p < 0,05$ ).

*Kết quả Giải phẫu bệnh u hạt trong viêm mạn (HE x 400).*



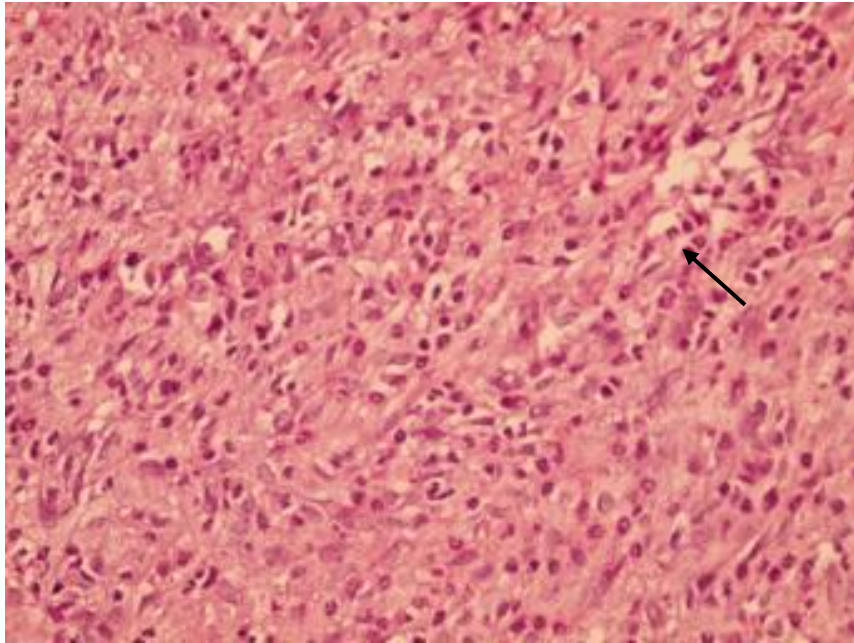
**Hình 3.12. Hình ảnh vi thể u hạt của lô đối chứng (HE x 400)**  
*Vùng hoại tử trung tâm rộng, nhiều bạch cầu đa nhân thoái hóa*



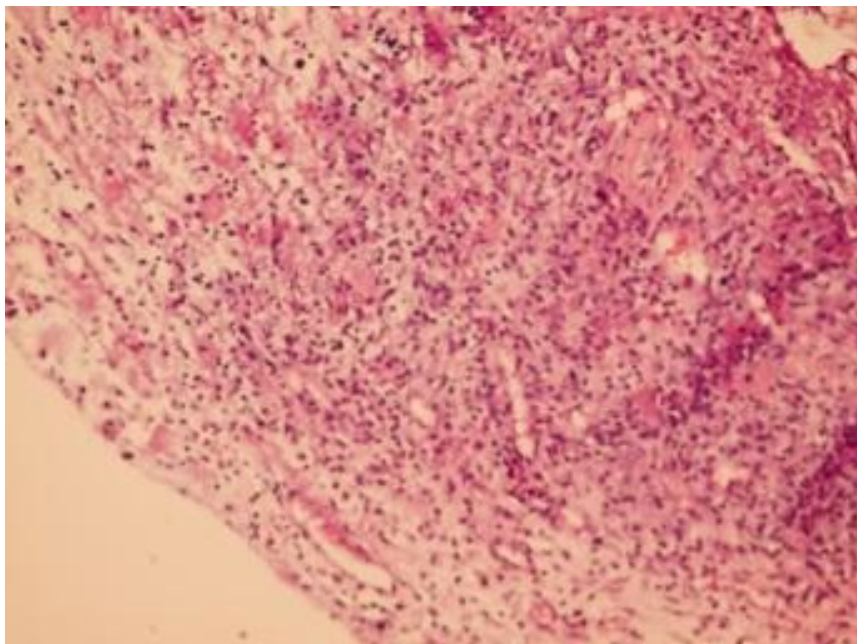
**Hình 3.13. Hình ảnh vi thể u hạt của lô Methylprednisolon 10 mg/kg**  
**(HE x 400)**

*Vùng trong có nhiều bạch cầu đa nhân, vùng ngoài có ít lym pho bào*





**Hình 3.14. Hình ảnh vi thể u hạt của lô TD0019 0,82 g/kg (HE x 400)**  
*Vùng gần ổ hoại tử có nhiều bạch cầu đa nhân, không có lympho bào*



**Hình 3.15. Hình ảnh vi thể u hạt của lô TD0019 2,46 g/kg (HE x 400)**  
*Vùng gần ổ hoại tử có nhiều bạch cầu đa nhân, ít lympho bào*



### 3.2. Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng

Từ tháng 10/2017 đến tháng 8/2018, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu được trên 120 bệnh nhân, thời gian theo dõi là 60 ngày.

- Tại thời điểm T<sub>1</sub>: Nhóm placebo có 3 bệnh nhân bỏ cuộc, nhóm nghiên cứu có 1 bệnh nhân bỏ cuộc.
- Tại thời điểm T<sub>2</sub>: Nhóm placebo có thêm 3 bệnh nhân bỏ cuộc, nhóm nghiên cứu có thêm 1 bệnh nhân bỏ cuộc.
- Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu T<sub>3</sub>: nhóm nghiên cứu có thêm 1 bệnh nhân bỏ cuộc. Tổng cộng có 6 bệnh nhân trong nhóm chứng và 3 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu bỏ cuộc.

Trong thời gian tiến hành nghiên cứu không có bệnh nhân nào ở nhóm chứng và nhóm nghiên cứu phải sử dụng thêm thuốc NSAIDs.

#### 3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

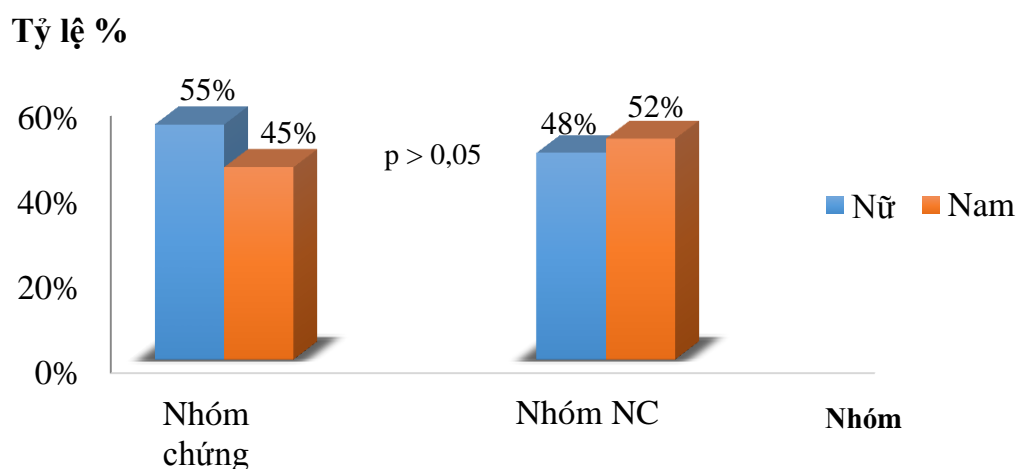
##### 3.2.1.1. Đặc điểm về tuổi của bệnh nhân

**Bảng 3.13. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi**

<b>Nhóm tuổi (năm)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Nhóm NC (n=60)</b>	<b>Tổng (n=120)</b>	<b>p</b>
≤50	14 (23,3)	12 (20,0)	26 (21,7)	> 0,05
51- 60	20 (33,3)	18 (30,0)	38 (31,7)	
61 - 70	20 (33,3)	16 (26,7)	36 (30,0)	
> 70	6 (10,0)	14 (23,3)	20 (16,7)	
<b>Tuổi (năm), <math>\bar{X} \pm SD</math></b>	<b>58,5 ± 12,9</b>	<b>60,1 ± 12,4</b>	<b>59,3 ± 12,6</b>	<b>&gt; 0,05</b>

Hai nhóm nghiên cứu không khác biệt về độ tuổi, với tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 60,1 ± 12,4 tuổi và nhóm chứng là 58,5 ± 12,9 tuổi.

### 3.2.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới



**Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới**

- Tỷ lệ nam và nữ của hai nhóm tương đương nhau.
- Không có sự khác biệt về giới giữa hai nhóm với  $p > 0,05$ .

### 3.2.1.3. Phân bố bệnh nhân theo tiền sử, thời gian mắc bệnh

**Bảng 3.14. Phân bố bệnh nhân theo tiền sử**

Tiền sử	Placebo (n=60)	Nhóm NC (n=60)	Tổng (n=120)	P
Thoái hóa cột sống	18 (30,0)	13 (21,7)	31 (25,8)	> 0,05
Thoát vị đĩa đệm	1 (1,7)	3 (5,0)	4 (3,3)	
Bệnh khác	30 (50,0)	34 (56,7)	64 (53,3)	

Tiền sử bệnh về thoái hóa cột sống, thoát vị đĩa đệm và các bệnh khác tương đương ở hai nhóm nghiên cứu với  $p > 0,05$ . Nhóm nghiên cứu có tỷ lệ thoái hóa cột sống, thoát vị đĩa đệm, và bệnh khác lần lượt là 21,7%; 5% và 56,7%; và nhóm chứng có các tỷ lệ lần lượt là 30%; 1,7%; và 50%.

**Bảng 3.15. Phân bố bệnh nhân theo thời gian mắc bệnh**

TGMB \ Nhóm	Placebo		Nhóm NC		p
	n	%	n	%	
≤ 1 năm	2	3,33%	7	11,67%	> 0,05
1 – 3 năm	28	46,67%	19	31,67%	
3 – 6 năm	15	25%	19	31,67%	
≥ 6 năm	15	25%	15	25%	
$\bar{X} \pm SD$	4,4 ± 3,3		4,8 ± 4,3		> 0,05

Nhóm nghiên cứu có thời gian mắc bệnh lâu hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.2.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị của bệnh nhân nghiên cứu

#### 3.2.2.1. Mức độ đau theo thang điểm VAS trước điều trị

**Bảng 3.16. Mức độ đau theo thang điểm VAS trước điều trị**

Đặc tính	Placebo (n=60)	Nhóm NC (n=60)	Tổng (n=120)	p
Không/ đau nhẹ	4 (6,7)	7 (11,7)	11 (9,2)	> 0,05
Đau vừa	30 (50,0)	22 (36,7)	52 (43,3)	
Đau nặng	26 (43,3)	31 (51,7)	57 (47,5)	
VAS trung bình	4,6 ± 1,4	4,9 ± 1,7		> 0,05

- Nhóm nghiên cứu có tỷ lệ bệnh nhân đau nặng cao hơn nhóm chứng (51,7% so với 43,3%).

- Điểm VAS trung bình của nhóm nghiên cứu cao so với nhóm chứng.

- Tuy nhiên, không có sự khác biệt về mức độ đau theo thang điểm VAS và điểm VAS trung bình giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu với  $p > 0,05$ .

### 3.2.2.2. Tâm vận động cột sống cổ trước điều trị

**Bảng 3.17. Mức độ hạn chế tâm vận động cột sống cổ trước điều trị**

<b>Độ hạn chế vận động To</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Nhóm NC (n=60)</b>	<b>Tổng (n=120)</b>	<b>p</b>
Không/ hạn chế ít	28 (46,7)	28 (46,7)	56	> 0,05
Hạn chế vừa	24 (40,0)	17 (28,3)	41	
Hạn chế nhiều	8 (13,3)	15 (25,0)	23	
Điểm TVĐ ( $\bar{X} \pm SD$ )	7,6 $\pm$ 5,0	8,1 $\pm$ 5,1		> 0,05

- Bệnh nhân nghiên cứu ở cả hai nhóm đều có mức hạn chế vận động cổ vừa và hạn chế ít, nhóm nghiên cứu có tỷ lệ bệnh nhân hạn chế tâm vận động cột sống cổ nhiều hơn nhóm chứng (25% so với 13,3%).

- Nhóm nghiên cứu có điểm hạn chế vận động trung bình cao hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.2.2.3. Tình trạng cơ cơ, hội chứng rễ, hội chứng động mạch sống nền của bệnh nhân nghiên cứu trước điều trị

**Bảng 3.18. Tình trạng cơ cơ, hội chứng rễ, hội chứng động mạch sống nền trước điều trị**

<b>Đặc tính</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Nhóm NC (n=60)</b>	<b>Tổng (n=120)</b>	<b>p</b>
Tình trạng cơ cứng cơ	60 (100,0)	59 (98,3)	119	> 0,05
Hội chứng rễ	58 (96,7)	59 (98,3)	120	> 0,05
Hội chứng động mạch sống nền	60 (100,0)	59 (98,3)	119	> 0,05

- Bệnh nhân ở hai nhóm nghiên cứu có tình trạng cơ cứng cơ, hội chứng rễ và hội chứng động mạch sống nền với tỷ lệ tương đương nhau, không có bệnh nhân nào ở hai nhóm có hội chứng tủy cổ.

- Không có sự khác biệt về tình trạng cơ cứng cơ, hội chứng rễ và hội chứng động mạch sống nền ở 2 nhóm với  $p > 0,05$ .

3.2.2.4. *Mức độ ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống theo thang điểm NDI trước điều trị.*

**Bảng 3.19. Mức độ hạn chế hoạt động theo thang điểm NDI trước điều trị**

Đặc tính	Placebo (n=60)	Nhóm NC (n=60)	Tổng (n=120)	p
Không/ hạn chế nhẹ ( $\leq 14$ đ)	30 (50,0)	26 (43,3)	56 (46,7)	> 0,05
Hạn chế trung bình (15 –24đ)	24 (40,0)	28 (46,7)	52 (43,3)	
Hạn chế nghiêm trọng ( $\geq 25$ đ)	6 (10,0)	6 (10,0)	12 (10,0)	
Điểm NDI $\bar{X} \pm SD$	15,6 $\pm$ 6,2	16,1 $\pm$ 7,0		> 0,05

Ở cả hai nhóm, bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu có mức độ hạn chế hoạt động mức độ trung bình và nhẹ, mỗi nhóm chỉ có 10% có mức độ hạn chế nghiêm trọng. Không có sự khác biệt về mức độ hạn chế hoạt động giữa hai nhóm với  $p > 0,05$ .

3.2.2.5. *Kết quả chẩn đoán hình ảnh của bệnh nhân trước điều trị.*

**Bảng 3.20. Vị trí và đặc điểm thoát vị đĩa đệm**

Đặc tính	Placebo (n=60)	Nhóm NC (n=60)	Tổng (n=120)	p
Vị trí của đĩa đệm tổn thương trên phim MRI cột sống cổ				
C3-C4	39 (68,4)	45 (76,3)	84 (70)	> 0,05
C4-C5	54 (94,7)	55 (93,2)	109 (90,8)	> 0,05
C5-C6	46 (80,7)	49 (83,1)	95 (79,2)	> 0,05
C6-C7	12 (21,1)	16 (27,1)	28 (23,3)	> 0,05
Số lượng đĩa đệm bị thoát vị				
1 đĩa đệm	5 (8,3)	1 (1,7)	6 (5,0)	>0,05
2 đĩa đệm	25 (41,7)	20 (33,3)	45 (37,5)	
3 đĩa đệm	24 (40,0)	32 (53,3)	56 (46,7)	
4 đĩa đệm	6 (10,0)	7 (11,7)	13 (10,8)	

- Không có sự khác biệt về vị trí đĩa đệm bị tổn thương và số lượng đĩa đệm bị thoát vị trên phim MRI với  $p > 0,05$
- Trong nghiên cứu chủ yếu gặp bệnh nhân bị thoát vị đa tầng.

**Bảng 3.21. Các tổn thương phổi hợp trên phim X quang**

<b>Đặc tính</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Nhóm NC (n=60)</b>	<b>Tổng (n=120)</b>	<b>p</b>
<b>Xquang cột sống cổ</b>				
Hẹp lỗ liên hợp	49 (81,7)	45 (75,0)	94 (78,3)	> 0,05
<b>Vị trí đốt sống có thoái hóa</b>				
C2	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (0,8)	> 0,05
C3	34 (61,8)	30 (54,5)	64 (53,3)	> 0,05
C4	51 (92,7)	49 (89,1)	100 (83,3)	> 0,05
C5	52 (94,5)	53 (96,4)	105 (87,5)	> 0,05
C6	47 (85,5)	49 (89,1)	96 (80)	> 0,05
C7	27 (49,1)	31 (56,4)	58 (48,3)	> 0,05

Không có sự khác biệt về vị trí đốt sống và tình trạng hẹp lỗ liên hợp giữa hai nhóm với  $p > 0,05$ .

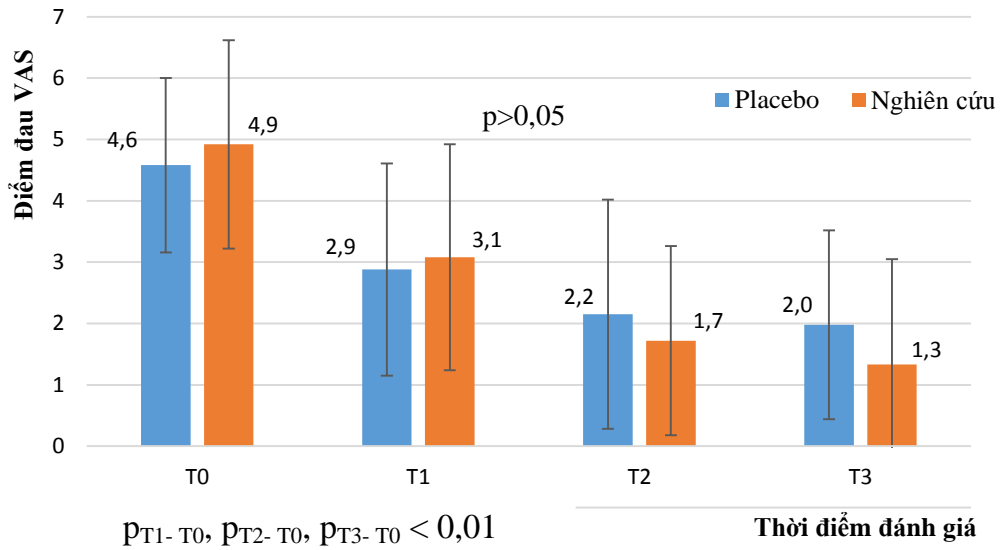
### 3.2.3. Kết quả điều trị

#### 3.2.3.1. Mức độ đau theo thang điểm VAS qua thời gian theo dõi

**Bảng 3.22. Mức độ đau theo thang điểm VAS qua thời gian**

Mức độ đau theo VAS		Placebo	Nhóm NC	Tổng	p
<b>T<sub>0</sub></b>	Số bệnh nhân	60	60	120	> 0,05
	Không/ đau nhẹ	4 (6,7)	7 (11,7)	11 (9,2)	
	Đau vừa	30 (50,0)	22 (36,7)	52 (43,3)	
	Đau nặng	26 (43,3)	31 (51,7)	57 (47,5)	
<b>T<sub>1</sub></b>	Số bệnh nhân	57	59	116	> 0,05
	Không/ đau nhẹ	28 (49,1)	25 (42,4)	53 (45,7)	
	Đau vừa	20 (35,1)	24 (40,7)	44 (37,9)	
	Đau nặng	9 (15,8)	10 (16,9)	19 (16,4)	
<b>T<sub>2</sub></b>	Số bệnh nhân	54	58	112	> 0,05
	Không/ đau nhẹ	35 (64,8)	43 (74,1)	78 (69,6)	
	Đau vừa	12 (22,2)	12 (20,7)	24 (21,4)	
	Đau nặng	7 (13,0)	3 (5,2)	10 (8,9)	
<b>T<sub>3</sub></b>	Số bệnh nhân	54	57	111	> 0,05
	Không/ đau nhẹ	36 (66,7)	44 (77,2)	80 (72,1)	
	Đau vừa	14 (25,9)	10 (17,5)	24 (21,6)	
	Đau nặng	4 (7,4)	3 (5,3)	7 (6,3)	
<b>P<sub>T1-T0</sub>, P<sub>T2-T0</sub>, P<sub>T3-T0</sub></b>		<i>&lt; 0,001</i>	<i>&lt; 0,001</i>		

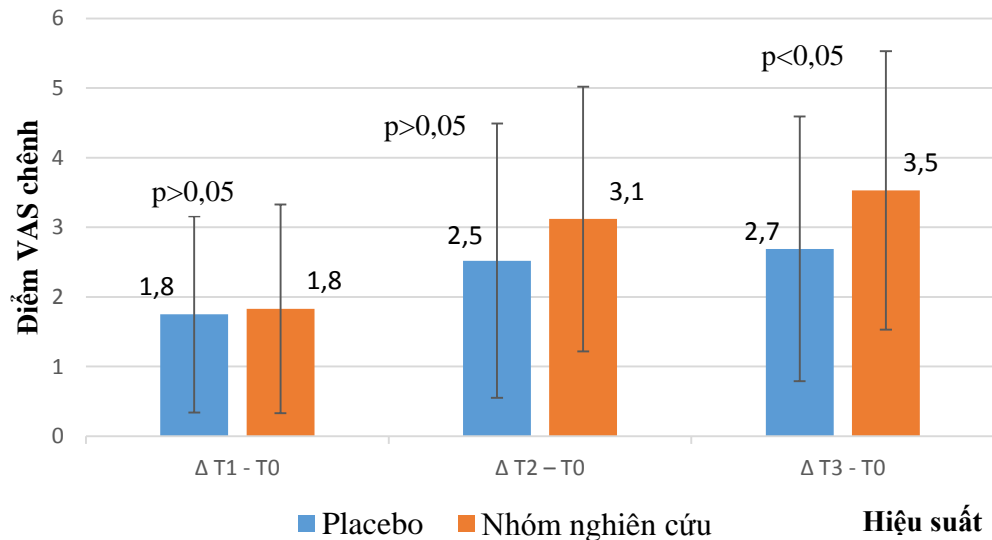
- Trước điều trị (T<sub>0</sub>), mức độ đau theo thang điểm VAS ở hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê.
- Sau điều trị 1 tháng (T<sub>2</sub>) và sau dừng điều trị 1 tháng (T<sub>3</sub>), nhóm nghiên cứu có tỷ lệ không đau hoặc đau nhẹ cao hơn nhóm chứng. Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



**Biểu đồ 3.2. Điểm đau VAS theo thời gian**

- Ở cả nhóm chứng và nhóm nghiên cứu điểm đau VAS đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với  $p < 0,01$ .

- Tại thời điểm  $T_2$  và  $T_3$ , nhóm nghiên cứu có điểm đau VAS trung bình thấp hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên, sự khác biệt về chỉ số VAS tại các thời điểm này chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



**Biểu đồ 3.3. Hiệu suất giảm điểm VAS theo thời gian**



- Khi tính điểm chênh lệch về hiệu quả giảm đau, tại các thời điểm T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, nhóm nghiên cứu có hiệu suất giảm điểm cao hơn nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Riêng tại thời điểm T<sub>3</sub>, sau dùng điều trị 1 tháng thì nhóm nghiên cứu có hiệu suất giảm điểm đau VAS tốt hơn so với nhóm chứng với  $p < 0,05$ .

### 3.2.3.2. Hội chứng rã sau điều trị

**Bảng 3.23. Kết quả điều trị hội chứng rã theo thời gian**

Thời điểm	Placebo n (%)	Nhóm NC n (%)	Tổng n (%)	P
T <sub>0</sub>	58 (96,7)	59(98,3)	120 (100)	> 0,05
T <sub>1</sub> <sup>a</sup>	45 (78,9)**	49 (83,1)*	94 (81,0)	> 0,05
T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	34 (63,0)***	33 (56,9)***	67 (59,8)	> 0,05
T <sub>3</sub> <sup>c</sup>	27 (50,0)***	31 (54,4)***	58 (52,3)	> 0,05
<b>Cải thiện hội chứng rã</b>				
T <sub>0</sub> -T <sub>1</sub> <sup>a</sup>	12 (21,1)	10 (16,9)	22 (19,0)	> 0,05
T <sub>0</sub> -T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	20 (37,0)	25 (43,1)	45 (40,2)	> 0,05
T <sub>0</sub> -T <sub>3</sub> <sup>c</sup>	27 (50,0)	26 (45,6)	53 (47,7)	> 0,05

Giá trị p khi so sánh từng mốc thời điểm T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> với T<sub>0</sub>: \*\*\* < 0,001 < \*\* < 0,01 < \* < 0,05

<sup>a</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=116), Placebo (n=57), Nhóm NC (n=59)

<sup>b</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=112), Placebo (n=54), Nhóm NC (n=58)

<sup>c</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=111), Placebo (n=54), Nhóm NC (n=57))

Hội chứng rã cũng gặp ở hầu hết bệnh nhân trước điều trị (T<sub>0</sub>). Tỷ lệ bệnh nhân có hội chứng rã giảm dần ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng khi so sánh với thời điểm T<sub>0</sub> với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, không có sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân có hội chứng rã tại các thời điểm giữa hai nhóm với  $p > 0,05$ .

Hiệu suất cải thiện hội chứng rã ở nhóm nghiên cứu có xu hướng tốt hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

## 3.2.3.4. Tình trạng cơ cứng cơ sau điều trị

**Bảng 3.24. Tình trạng cơ cứng cơ theo thời gian**

<b>Thời điểm</b>	<b>Placebo n (%)</b>	<b>Nhóm NC n (%)</b>	<b>Tổng n (%)</b>	<b>p</b>
T <sub>0</sub>	60 (100,0)	59 (98,3)	119 (99,2)	> 0,05
T <sub>1</sub> <sup>a</sup>	54 (94,7)*	48 (81,4)*	102 (87,9)	> 0,05
T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	42 (77,8)***	37 (63,8)***	79 (70,5)	> 0,05
T <sub>3</sub> <sup>c</sup>	35 (64,8)***	32 (57,1)***	67 (60,9)	> 0,05
<b>Cải thiện cơ cứng cơ</b>				
T <sub>0</sub> -T <sub>1</sub> <sup>a</sup>	3 (5,3)	10 (16,9)	13 (11,2)	> 0,05
T <sub>0</sub> -T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	12 (22,2)	20 (34,5)	32 (28,6)	> 0,05
T <sub>0</sub> -T <sub>3</sub> <sup>c</sup>	19 (35,2)	24 (42,1)	43 (38,7)	> 0,05

Giá trị p khi so sánh từng mốc thời điểm T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> với T<sub>0</sub>: \*\*\* < 0,001 < \*\* < 0,01 < \* < 0,05

<sup>a</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=116), Placebo (n=57), Nhóm NC (n=59)

<sup>b</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=112), Placebo (n=54), Nhóm NC (n=58)

<sup>c</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=111), Placebo (n=54), Nhóm NC (n=57)

Tình trạng cơ cứng cơ gặp ở gần như toàn bộ các bệnh nhân vào thời điểm trước điều trị (T<sub>0</sub>), tỷ lệ này giảm dần qua thời gian ở cả hai nhóm khi so sánh với thời điểm T<sub>0</sub> với p < 0,05.

Tại thời điểm T<sub>3</sub> nhóm nghiên cứu có tỷ lệ bệnh nhân cơ cứng ít hơn so với nhóm chứng Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

Hiệu suất cải thiện cơ cứng cơ ở nhóm nghiên cứu có xu hướng tốt hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

## 3.2.3.5. Hội chứng động mạch sống nền sau điều trị.

**Bảng 3.25. Hội chứng động mạch sống nền theo thời gian**

<b>Thời điểm</b>	<b>Placebo n (%)</b>	<b>Nhóm NC n (%)</b>	<b>Tổng n (%)</b>	<b>p</b>
T <sub>0</sub>	60 (100,0)	59 (98,3)	119 (99,2)	> 0,05
T <sub>1</sub> <sup>a</sup>	47 (82,5) **	46 (78,0)**	93 (80,2)	> 0,05
T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	37 (68,5) ***	34 (58,6)***	71 (63,4)	> 0,05
T <sub>3</sub> <sup>c</sup>	32 (59,3)***	24 (42,1)***	56 (50,5)	> 0,05
<b>Cải thiện hội chứng động mạch sống nền</b>				
T <sub>1</sub> -T <sub>0</sub> <sup>a</sup>	10 (17,5)	13 (22,0)	23 (19,8)	> 0,05
T <sub>2</sub> -T <sub>0</sub> <sup>b</sup>	17 (31,5)	23 (39,7)	40 (35,7)	> 0,05
T <sub>3</sub> -T <sub>0</sub> <sup>c</sup>	22 (40,7)	32 (56,1)	54 (48,6)	> 0,05

*Kết quả trình bày theo tần số và tỉ lệ phần trăm*

<sup>a</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=116), Placebo (n=57), Nhóm 1 liều (n=59)

<sup>b</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=112), Placebo (n=54), Nhóm 1 liều (n=58)

<sup>c</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=111), Placebo (n=54), Nhóm 1 liều (n=57)

Hội chứng động mạch sống nền gặp ở hầu hết bệnh nhân ở thời điểm trước điều trị (T<sub>0</sub>) và giảm dần sau điều trị. Nhóm chứng giảm ít hơn so với nhóm nghiên cứu tại các thời điểm, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

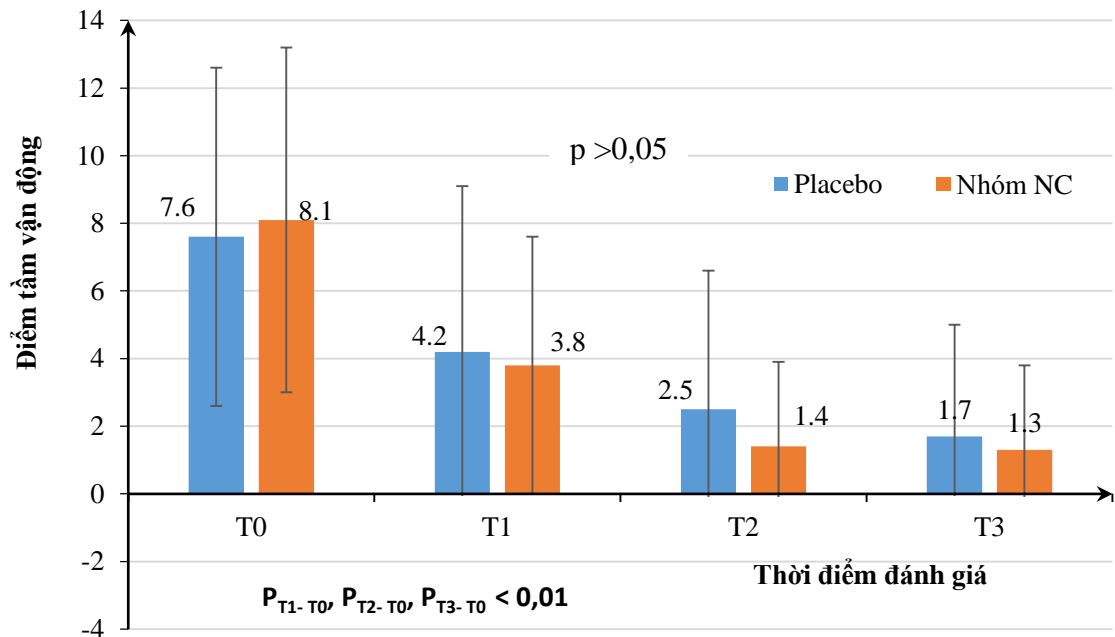
Hiệu suất cải thiện hội chứng động mạch sống nền ở nhóm nghiên cứu có xu hướng tốt hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

## 3.2.3.6. Tâm vận động cột sống cổ sau điều trị

**Bảng 3.26. Mức độ hạn chế tâm vận động cột sống cổ theo thời gian**

Thời điểm	Placebo	Nhóm NC	Tổng	p
<b>Độ hạn chế vận động T<sub>0</sub></b>				> 0,05
Số bệnh nhân	60	60	120	
Không/ hạn chế ít	28 (46,7)	28 (46,7)	56 (46,7)	
Hạn chế vừa	24 (40,0)	17 (28,3)	41 (34,2)	
Hạn chế nhiều	8 (13,3)	15 (25,0)	23 (19,2)	
<b>Độ hạn chế vận động T<sub>1</sub></b>	***	***		> 0,05
Số bệnh nhân	57	59	116	
Không/ hạn chế ít	45 (78,9)	46 (78,0)	91 (78,4)	
Hạn chế vừa	9 (15,8)	10 (16,9)	19 (16,4)	
Hạn chế nhiều	3 (5,3)	3 (5,1)	6 (5,2)	
<b>Độ hạn chế vận động T<sub>2</sub></b>	***	***		> 0,05
Số bệnh nhân	54	58	112	
Không/ hạn chế ít	47 (87,0)	52 (89,7)	99 (88,4)	
Hạn chế vừa	5 (9,3)	6 (10,3)	11 (9,8)	
Hạn chế nhiều	2 (3,7)	0 (0,0)	2 (1,8)	
<b>Độ hạn chế vận động T<sub>3</sub></b>	***	***		> 0,05
Số bệnh nhân	54	57	111	
Không/ hạn chế ít	50 (92,6)	51 (89,5)	101 (91,0)	
Hạn chế vừa	3 (5,6)	5 (8,8)	8 (7,2)	
Hạn chế nhiều	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,9)	

Không có sự khác biệt về mức độ hạn chế TVĐ cột sống cổ giữa hai nhóm tại các thời điểm theo dõi với  $p > 0,05$ .

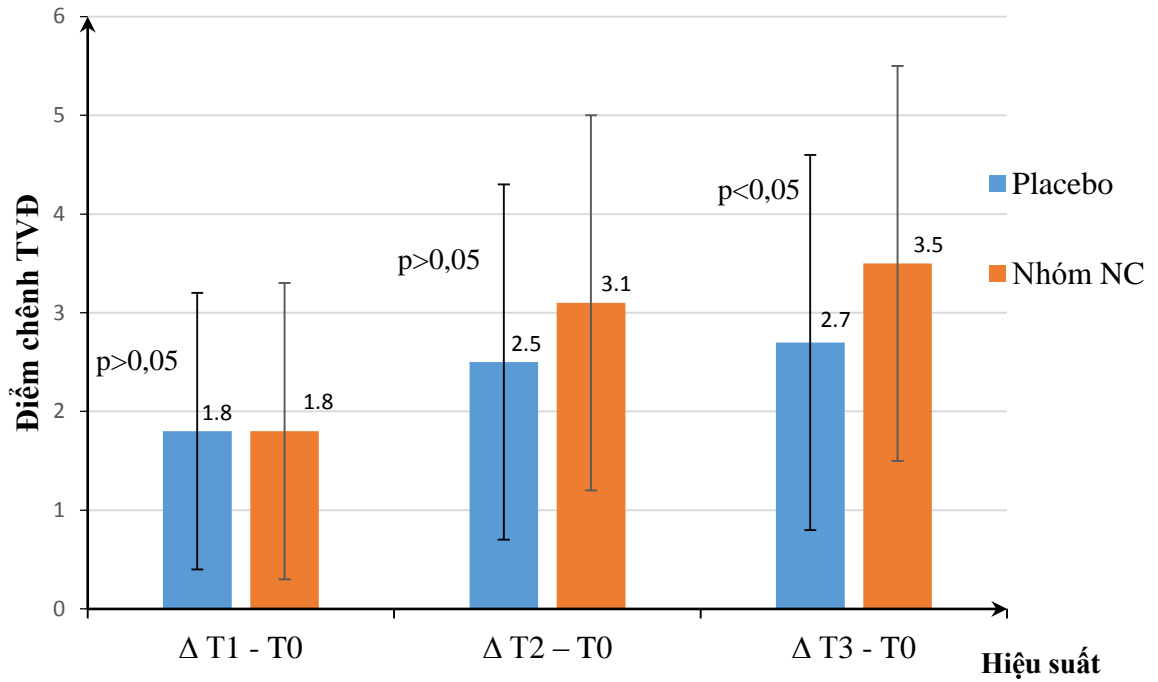


**Biểu đồ 3.4. Điểm tâm vận động cột sống cổ theo thời gian**

- Tầm vận động cột sống cổ của các bệnh nhân ở hai nhóm ở các thời điểm T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> đều tăng có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước điều trị với  $p < 0,01$ .

- Tầm vận động cột sống cổ của các bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu có xu hướng hồi phục cao hơn so với nhóm chứng tại các thời điểm đánh giá.

- Điểm tâm vận động trung bình của nhóm nghiên cứu thấp hơn nhóm chứng ở tất cả các thời điểm đánh giá. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



**Biểu đồ 3.5. Hiệu suất giảm điểm TVĐ cột sống cổ theo thời gian**

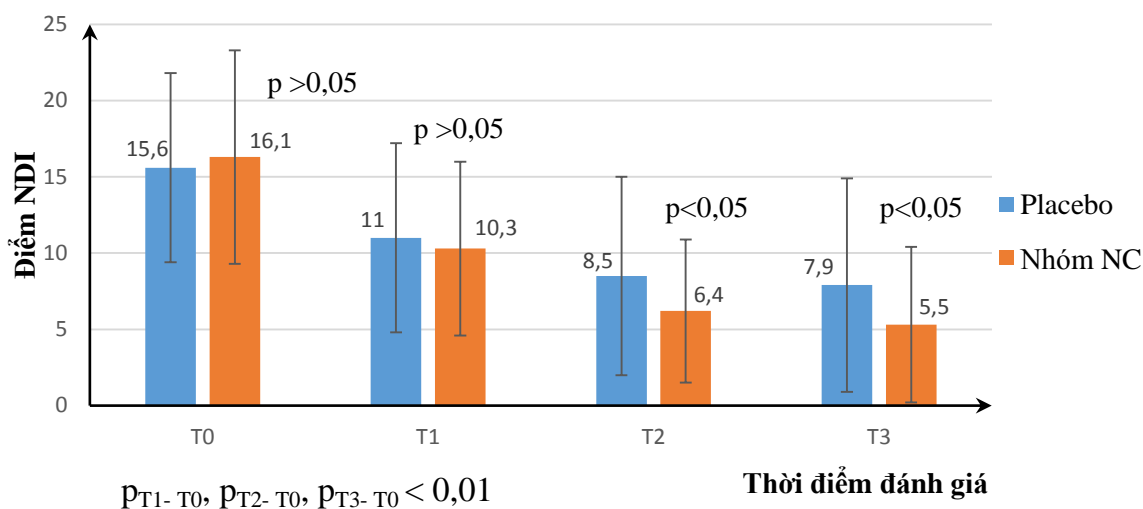
- Hiệu suất giảm điểm tầm vận động cột sống cổ của nhóm nghiên cứu tốt hơn so với nhóm chứng tại các thời điểm đánh giá, tuy nhiên chỉ tại thời điểm  $T_3$  sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

## 3.2.3.7. Thang điểm NDI qua thời gian theo dõi

**Bảng 3.27. Hiệu quả giảm hạn chế sinh hoạt hàng ngày theo thang điểm NDI**

Đặc tính	Placebo	Nhóm NC	Tổng	p
<b>Mức độ hạn chế hoạt động T<sub>0</sub></b>				> 0,05
Số bệnh nhân	60	60	120	
Không/ hạn chế nhẹ ( $\leq 14đ$ )	30 (50,0)	26 (43,3)	56 (46,7)	
Hạn chế trung bình (15 – 24đ)	24 (40,0)	28 (46,7)	52 (43,3)	
Hạn chế nghiêm trọng ( $\geq 25đ$ )	6 (10,0)	6 (10,0)	12 (10,0)	
<b>Mức độ hạn chế hoạt động T<sub>1</sub></b>	***	***		> 0,05
Số bệnh nhân	57	59	116	
Không/ hạn chế nhẹ ( $\leq 14đ$ )	44 (77,2)	43 (72,9)	87 (75,0)	
Hạn chế trung bình (15 – 24đ)	11 (19,3)	16 (27,1)	27 (23,3)	
Hạn chế nghiêm trọng ( $\geq 25đ$ )	2 (3,5)	0 (0,0)	2 (1,7)	
<b>Mức độ hạn chế hoạt động T<sub>2</sub></b>	***	***		> 0,05
Số bệnh nhân	54	58	112	
Không/ hạn chế nhẹ ( $\leq 14đ$ )	45 (83,3)	54 (93,1)	99 (88,4)	
Hạn chế trung bình (15–24đ)	8 (14,8)	4 (6,9)	12 (10,7)	
Hạn chế nghiêm trọng ( $\geq 25đ$ )	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,9)	
<b>Mức độ hạn chế hoạt động T<sub>3</sub></b>	***	***		> 0,05
Số bệnh nhân	54	57	111	
Không/ hạn chế nhẹ ( $\leq 14đ$ )	46 (85,2)	51 (89,5)	97 (87,4)	
Hạn chế trung bình (15 – 24đ)	7 (13,0)	6 (10,5)	13 (11,7)	
Hạn chế nghiêm trọng ( $\geq 25đ$ )	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,9)	

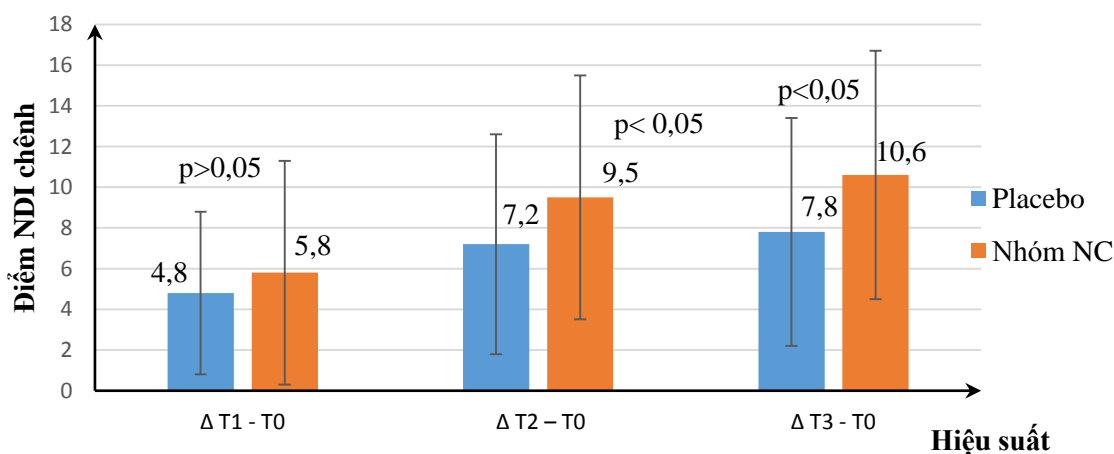
Giá trị p khi so sánh từng mốc thời điểm T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> với T<sub>0</sub>: \*\*\* < 0,001 < \*\* < 0,01 < \* < 0,05



**Biểu đồ 3.6. Điểm NDI theo thời gian**

- Mức độ hạn chế hoạt động theo thang điểm NDI tại các thời điểm  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$  ở nhóm nghiên cứu đều tốt hơn nhóm chứng, tỷ lệ bệnh nhân không hạn chế hoặc có mức độ hạn chế nhẹ cao hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

- Về điểm số trung bình theo bộ câu hỏi NDI tại thời điểm  $T_2$  và  $T_3$  ở nhóm nghiên cứu thấp hơn so với nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



**Biểu đồ 3.7. Hiệu suất giảm điểm NDI theo thời gian**

- Hiệu suất giảm điểm NDI của nhóm nghiên cứu tốt hơn so với nhóm chứng tại các thời điểm đánh giá, tuy nhiên chỉ tại thời điểm  $T_2$ ,  $T_3$  sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



## 3.2.3.8. Kết quả điều trị chung

**Bảng 3.28. Kết quả điều trị chung**

<b>Đáp ứng điều trị</b>	<b>Placebo</b> (n=54)	<b>Nhóm NC</b> (n=57)	<b>Tổng</b> (n=111)	<b>OR</b>	<b>p</b>
Đáp ứng kém và trung bình	17 (31,6)	8 (14)	25 (22,5)	2,81	< 0,05
Đáp ứng khá và tốt	37 (68,5)	49 (86)	86 (76,5)		

- Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng tốt và khá của nhóm nghiên cứu cao hơn so với nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ ,  $OR = 2,81$ .

## 3.2.4. Tác dụng không mong muốn

**Bảng 3.29. Tổng hợp biến cố bất lợi**

<b>Biến cố bất lợi</b>	<b>Placebo</b>	<b>Nhóm NC</b>	<b>Tổng</b>	<b>p</b>
T <sub>0</sub>	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,8)	> 0,05
T <sub>1</sub> <sup>a</sup>	3 (5,3)	2 (3,4)	5 (4,3)	> 0,05
T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	2 (3,7)	2 (3,4)	4 (3,6)	> 0,05
T <sub>3</sub> <sup>c</sup>	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (0,9)	> 0,05

Kết quả trình bày theo tần số và tỉ lệ phần trăm

<sup>a</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=116), Placebo (n=57), Nhóm NC (n=59)

<sup>b</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=112), Placebo (n=54), Nhóm NC (n=58)

<sup>c</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=111), Placebo (n=54), Nhóm NC (n=57)

- Tỷ lệ gặp các biến cố bất lợi rất thấp tại các thời điểm đánh giá là rất thấp. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.30. Liệt kê chi tiết các biến cố bất lợi gặp trong nghiên cứu**

<b>Đặc tính</b>	<b>Placebo</b>	<b>Nhóm NC</b>	<b>Tổng</b>	<b>p</b>
<b>Biến cố bất lợi tại T<sub>0</sub></b>				> 0,05
Rối loạn tiêu hóa*	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (1,7)	
<b>Biến cố bất lợi tại T<sub>1</sub><sup>a</sup></b>				> 0,05
Rối loạn tiêu hóa	0 (0,0)	2 (3,3)	2 (1,7)	
Tăng độ đau	2 (3,3)	2 (3,3)	4 (3,4)	
Nóng bừng	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (0,9)	
Chóng mặt	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (1,7)	
<b>Biến cố bất lợi tại T<sub>2</sub><sup>b</sup></b>				> 0,05
Rối loạn tiêu hóa	1(0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	
Tăng độ đau	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (1,8)	
<b>Biến cố bất lợi tại T<sub>3</sub><sup>c</sup></b>				> 0,05
Tăng độ đau	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,9)	

*Kết quả trình bày theo tần số và tỉ lệ phần trăm*

*\*Cồn cào, buồn nôn, đau bụng*

*<sup>a</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=116), Placebo (n=57), Nhóm NC (n=59)*

*<sup>b</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=112), Placebo (n=54), Nhóm NC (n=58)*

*<sup>c</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=111), Placebo (n=54), Nhóm NC (n=57)*

- Tăng độ đau, rối loạn tiêu hóa, chóng mặt là các biến cố gặp ở cả hai nhóm với tỷ lệ như nhau.

**Bảng 3.31. Thay đổi các chỉ số sinh tồn sau điều trị**

<b>Đặc tính</b>	<b>Placebo</b>	<b>Nhóm NC</b>	<b>Tổng</b>	<b>p</b>
<b>Nhịp tim (lần/phút)</b>				
T <sub>0</sub>	75,0 ± 5,6	74,3 ± 6,5	74,7 ± 6,1	> 0,05
T <sub>1</sub> <sup>a</sup>	74,0 ± 5,5	73,9 ± 5,9	74,0 ± 5,7	> 0,05
T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	73,9 ± 4,7	73,7 ± 5,3	73,8 ± 5,0	> 0,05
T <sub>3</sub> <sup>c</sup>	73,9 ± 4,5	73,5 ± 4,7	73,7 ± 4,6	> 0,05
<b>Huyết áp tâm thu (mmHg)</b>				
T <sub>0</sub>	119,3 ± 11,0	117,4 ± 13,7	118,4 ± 12,4	> 0,05
T <sub>1</sub> <sup>a</sup>	118,8 ± 10,0	116,8 ± 12,1	117,8 ± 11,1	> 0,05
T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	118,8 ± 9,8	117,4 ± 11,5	118,1 ± 10,7	> 0,05
T <sub>3</sub> <sup>c</sup>	118,5 ± 9,0	116,8 ± 11,8	117,7 ± 10,5	> 0,05
<b>Huyết áp tâm trương (mmHg)</b>				
T <sub>0</sub>	73,0 ± 6,7	73,1 ± 9,4	73,0 ± 8,2	> 0,05
T <sub>1</sub> <sup>a</sup>	72,8 ± 6,7	72,9 ± 8,0	72,9 ± 7,4	> 0,05
T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	73,1 ± 6,9	72,5 ± 7,3	72,8 ± 7,1	> 0,05
T <sub>3</sub> <sup>c</sup>	72,8 ± 6,6	72,5 ± 7,6	72,7 ± 7,1	> 0,05

*Kết quả trình bày theo trung bình ± độ lệch chuẩn*

*Kiểm định so sánh các chỉ số ở nội bộ từng nhóm theo thời gian đều cho p > 0,05*

<sup>a</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=116), Placebo (n=57), Nhóm NC (n=59)

<sup>b</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=112), Placebo (n=54), Nhóm NC (n=58)

<sup>c</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=111), Placebo (n=54), Nhóm NC (n=57)

- Sự thay đổi các chỉ số sinh tồn giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**Bảng 3.32. Thay đổi các chỉ số xét nghiệm sau điều trị**

Đặc tính		Placebo	Nhóm NC	Tổng	p
Hồng cầu (G/dL)	T <sub>0</sub>	4,7 ± 0,4	4,8 ± 0,5	4,8 ± 0,5	> 0,05
	T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	4,7 ± 0,6	4,8 ± 0,5	4,9 ± 0,5	> 0,05
Bạch cầu (G/L)	T <sub>0</sub>	6,8 ± 1,6	7,0 ± 1,7	7,2 ± 1,8	> 0,05
	T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	7,1 ± 2,0	7,0 ± 1,8	7,0 ± 1,6	> 0,05
Tiểu cầu (G/L)	T <sub>0</sub>	241,0 ± 65,5	243,6 ± 59,2	246,2 ± 52,6	> 0,05
	T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	254,2 ± 54,8	252,8 ± 49,0	251,6 ± 43,4	> 0,05
Hemoglobin (g/dL)	T <sub>0</sub>	14,5 ± 1,3	14,5 ± 1,4	14,5 ± 1,4	> 0,05
	T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	14,3 ± 1,4	14,4 ± 1,3	14,4 ± 1,3	> 0,05
AST (U/L)	T <sub>0</sub>	30,6 ± 9,1	30,3 ± 8,5	30,0 ± 8,0	> 0,05
	T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	31,2 ± 6,3	30,4 ± 6,1	29,7 ± 5,9	> 0,05
ALT (U/L)	T <sub>0</sub>	45,4 ± 13,4	44,6 ± 11,0	43,9 ± 8,1	> 0,05
	T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	43,5 ± 9,9	43,1 ± 8,3	42,7 ± 6,6	> 0,05
GGT (U/L)	T <sub>0</sub>	31,9 ± 23,9	33,6 ± 26,5	35,4 ± 29,0	> 0,05
	T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	30,4 ± 24,1	33,9 ± 28,3	37,1 ± 31,6	> 0,05
Bilirubin (mmol/L)	T <sub>0</sub>	17,7 ± 6,1	18,1 ± 5,8	18,5 ± 5,6	> 0,05
	T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	14,6 ± 4,1	15,5 ± 4,5	16,3 ± 4,7	> 0,05
Creatinine (µmol/L)	T <sub>0</sub>	72,1 ± 20,3	71,7 ± 20,6	71,4 ± 21,2	> 0,05
	T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	73,7 ± 20,9	73,4 ± 19,6	73,1 ± 18,4	> 0,05
Albumin (g/L)	T <sub>0</sub>	38,6 ± 2,5	38,5 ± 2,2	38,3 ± 2,0	> 0,05
	T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	38,1 ± 2,6	38,1 ± 2,5	38,0 ± 2,4	> 0,05
Cholesterol (mmol/L)	T <sub>0</sub>	5,1 ± 0,9	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	> 0,05
	T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	4,9 ± 1,0	5,0 ± 1,1	5,2 ± 1,2	> 0,05
Glucose (mmol/L)	T <sub>0</sub>	5,7 ± 2,5	5,7 ± 2,0	5,6 ± 1,4	> 0,05
	T <sub>2</sub> <sup>b</sup>	5,5 ± 1,1	5,5 ± 1,4	5,6 ± 1,7	> 0,05

*Kết quả trình bày theo trung bình ± độ lệch chuẩn*

*Kiểm định so sánh các chỉ số ở nội bộ từng nhóm theo thời gian đều cho p > 0,05*

*<sup>b</sup>Số bệnh nhân: Tổng cộng (N=112), Placebo (n=54), Nhóm NC (n=58)*

- Sự thay đổi các chỉ số huyết học, sinh hóa giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. Về độc tính và tác dụng của viên nang cứng TD0019 trên thực nghiệm**

##### **4.1.1. Về độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nang cứng TD0019 trên thực nghiệm**

Y học cổ truyền có hai phương pháp chữa bệnh chính, đó là dùng thuốc và không dùng thuốc. Trong đó, phương pháp chữa bệnh dùng thuốc là phương pháp thường được các thầy thuốc lâm sàng áp dụng trong quá trình điều trị. Thuốc Y học cổ truyền thường được sử dụng dưới dạng thuốc thang, hoàn, tán, cốm... Đây là các dạng bào chế cổ điển được truyền lại từ thế hệ này sang thế hệ khác. Các chế phẩm thường được xây dựng trên cơ sở là các bài thuốc cổ phương đã được ông cha ta áp dụng hàng ngàn năm và đã mang lại những hiệu quả nhất định. Điều này được ghi lại trong các y văn cổ còn được truyền lại tới ngày nay. Viên nang cứng TD0019 được xây dựng dựa trên bài thuốc cổ phương Độc hoạt ký sinh thang trong cuốn Bị cấp thiên kim yếu phương kết hợp với cao đậu tương lên men và cao khô vỏ cây bạch liễu. Thuốc được bào chế dưới dạng nang cứng từ cao khô của các loại dược liệu. Đây là cách bào chế mới khác với các cách dùng thuốc cổ truyền trước đây đó là dưới dạng thang, hoàn... Cách bào chế này mang tính kế thừa, phát triển, hiện đại hóa Y học cổ truyền để từng bước nâng cao vai trò của nền Y học cổ truyền trong chăm sóc sức khỏe. Tuy nhiên, khi thay đổi dạng bào chế và có thay đổi sự phối ngũ của bài thuốc có thể làm thay đổi tính an toàn cũng như tác dụng của bài thuốc. Vì vậy, việc nghiên cứu độc tính của chế phẩm là một việc làm cần thiết và đóng vai trò chủ đạo trước khi đưa vào sử dụng trên

người. Trong đó, nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn thường được tiến hành trước khi thử thuốc trên người.

#### *4.1.1.1. Về độc tính cấp của viên nang cứng TD0019 trên thực nghiệm*

Độc tính cấp là những tác dụng không mong muốn xảy ra trong vòng 24 h sau khi uống thuốc hoặc một chất. Động vật thực nghiệm được dùng thuốc thử trong vòng 24 h và được quan sát trong một tuần để xác định các triệu chứng bất thường do ngộ độc (nếu có). Các nghiên cứu độc tính cấp thường được thiết kế để xác định LD<sub>50</sub> của thuốc thử (LD<sub>50</sub> là liều gây chết 50% số động vật thực nghiệm). Dựa trên kết quả từ độc tính cấp và LD<sub>50</sub> có thể xác định được cơ quan đích có thể bị độc bởi thuốc thử, định hướng liều cho nghiên cứu tiếp theo và phân loại thuốc thử về độc tính.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nghiên cứu độc tính cấp được thực hiện trên chuột nhắt trắng theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon tại Bộ môn Dược Lý, Trường Đại học Y Hà Nội [89],[90]. Đây là phương pháp kinh điển được sử dụng để thử độc tính cấp của thuốc.

Chuột được uống từ liều thấp nhất đến liều cao nhất có thể được (nồng độ đậm đặc nhất, thể tích tối đa cho phép 0,25ml/10g và tối đa 3 lần uống/24h) là 57,1g/kg thể trọng chuột nhưng không có chuột nào chết và không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 sau uống thuốc liều duy nhất và trong suốt 7 ngày. Vì vậy, chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng của thuốc thử TD0019 theo đường uống.

Liều dự kiến dùng trên người của viên nang cứng TD0019 là 6,852g/ngày (6 viên/ngày) tương đương 0,137g/kg/ngày. Chuyển sang liều có tác dụng tương đương trên chuột nhắt trắng là 1,644g/kg/ngày (tính theo hệ số 12). Như vậy, liều viên nang cứng TD0019 cao nhất dùng trên chuột là

57,1g/kg (gấp 34 lần liều dự kiến dùng trên người) nhưng không gây chết chuột và không có biểu hiện độc tính cấp. Vậy theo WHO, thuốc thử TD0019 là thuốc thử nguồn gốc dược liệu có tính an toàn.

#### *4.1.1.2. Về độc tính bán trường diễn*

Thuốc YHCT thường được bào chế từ các dược liệu nên đa số tác dụng của thuốc thường khá muộn. Bệnh nhân thường phải dùng thời gian dài thuốc mới phát huy tác dụng. Do đó, việc nghiên cứu độc tính bán trường diễn là cần thiết, đặc biệt với TD0019 là một thuốc được xây dựng trên nền của bài cổ phương nhưng đã được gia giảm và phối ngũ với một số vị dược liệu và bào chế theo phương pháp hiện đại.

Độc tính là mức độ mà một chất có thể gây hại cho người hoặc động vật. Độc tính có thể tác động lên một tế bào (độc tế bào), một cơ quan (ví dụ như độc tính cho thận hoặc gan) hoặc toàn bộ sinh vật. Để xác định sự an toàn của thuốc và các chế phẩm có nguồn gốc từ dược liệu, tùy theo tác dụng của thuốc mà việc đánh giá độc tính sẽ được tiến hành trên các mô hình động vật thí nghiệm khác nhau để dự đoán độc tính, đưa ra hướng dẫn lựa chọn liều điều trị an toàn trên người và có thể chỉ ra sự cần thiết phải nghiên cứu dài hơn [89],[104].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, TD0019 được dự định dùng trên người theo đường uống với liều lượng 6 viên/ngày, trong thời gian 30 ngày. Theo “Hướng dẫn Thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu” ban hành kèm theo Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/10/2015, để xác định độc tính bán trường diễn của một thuốc từ dược liệu thì thời gian để thử thuốc trên động vật được tính dựa theo thời gian dự kiến dùng trên người và thông thường thời gian thử thuốc gấp 3 – 4 lần thời gian

dùng trên người. Trong nghiên cứu này chúng tôi thử trên động vật thực nghiệm 90 ngày (gấp 3 lần thời gian dùng trên người). TD0019 được dùng trên người với liều lượng 6 viên/ngày tương đương 6,852g/ngày và tương ứng với 0,137g/kg/ngày. Theo quy định về liều tương đương giữa liều dùng trên người và liều cho chuột cống trắng thì liều dùng trên chuột cống trắng là 0,82g/kg (gấp 6 lần liều trên người). Như vậy, nghiên cứu bán trường diễn của chúng tôi đã đảm bảo theo yêu cầu của Bộ y tế.

*Sự thay đổi trọng lượng:*

Sự thay đổi trọng lượng cơ thể đóng vai trò là một dấu hiệu nhạy cảm về tình trạng sức khỏe chung của động vật [105]. Tất cả động vật thí nghiệm ở lô chứng và lô điều trị bằng viên nang cứng TD0019 đã được theo dõi cân nặng trong suốt thời gian nghiên cứu. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về thể trọng của chuột giữa nhóm chứng, nhóm nghiên cứu khi so sánh với lô chứng sinh học. Có thể nói rằng TD0019 không ảnh hưởng tới quá trình trao đổi chất bình thường của động vật thực nghiệm.

*Ảnh hưởng của TD0019 lên cơ quan tạo máu:*

Hệ thống tạo máu là một trong những mục tiêu nhạy cảm nhất của các hợp chất độc hại và là một chỉ số quan trọng về tình trạng sinh lý, bệnh lý ở người và động vật [89],[104].

Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày sau điều trị, không có sự khác biệt đáng kể về tổng số tế bào hồng cầu, hematocrit, nồng độ hemoglobin, số lượng tiểu cầu, tổng số bạch cầu và chênh lệch bạch cầu giữa các nhóm được điều trị TD0019 với nhóm đối chứng, do đó có thể kết luận được rằng việc sử dụng viên nang cứng TD0019 không ảnh hưởng đến các chỉ số huyết học và quá trình tạo máu.



*Ảnh hưởng của TD0019 lên gan, thận:*

Nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc lên thận và gan đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá độc tính của thuốc vì cả hai cơ quan này rất cần thiết cho hoạt động sống của một sinh vật.

Gan tổng hợp toàn bộ lượng albumin của cơ thể và một phần globulin. Đồng thời tế bào gan tổng hợp cholesterol để sản xuất muối mật. Nồng độ bilirubin trong máu phản ánh chức năng bài tiết và chuyển hóa mật của gan. Khi chức năng gan bị ảnh hưởng sẽ làm biến đổi các thành phần trên. Khi gan bị tổn thương sẽ giải phóng ra aspartate amino transferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) và làm tăng nồng độ hai chỉ số này trong huyết tương [89]. Kết quả nghiên cứu từ bảng 3.5 cho thấy chỉ số AST và ALT thay đổi không đáng kể và không có sự khác biệt so với lô chứng với  $p > 0,05$ , bên cạnh đó các chỉ số như Albumin, cholesterol, bilirubin toàn phần cũng không có sự khác biệt so với lô chứng. Như vậy, TD0019 ở các liều thử đều không có ảnh hưởng đến chức năng gan và không làm tổn thương tế bào gan.

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể. Nồng độ creatinine được sử dụng để theo dõi và đánh giá chức năng thận vì 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 [104]. Theo bảng 3.6, không có sự khác biệt về nồng độ creatinin giữa các lô trị và so với lô đối chứng ( $p > 0,05$ ). Do đó, TD0019 không ảnh hưởng tới chức năng thận.

*Ảnh hưởng của TD0019 lên cấu trúc đại thể và vi thể của gan, thận:*

Theo hướng dẫn của WHO, khi đánh giá độc tính bán trường diễn thì giải phẫu đại thể và vi thể gan, thận là hai chỉ tiêu bắt buộc cần được thực hiện. Mặt khác, xét nghiệm giải phẫu bệnh vi thể còn cho thấy sự thay đổi cấu

trúc tế bào khi nhìn dưới kính hiển vi điện tử, cung cấp thêm thông tin liên quan đến độc tính trên gan, thận và là tiêu chuẩn vàng trong việc đánh giá tổn thương lên hai cơ quan đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa và thải trừ thuốc.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng không có sự khác biệt đáng kể trong kết quả mô bệnh học gan và thận giữa nhóm điều trị TD0019 và nhóm đối chứng.

Nhìn chung, các kết quả của nghiên cứu này chỉ ra rằng không có sự khác biệt đáng kể nào giữa các chỉ số huyết học, các chỉ số sinh hóa và quan sát mô bệnh học của các mô gan và thận giữa các nhóm được điều trị TD0019 và nhóm đối chứng.

#### ***4.1.2. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TD0019 trên thực nghiệm.***

Đau là một triệu chứng của nhiều bệnh và cần điều trị với các thuốc giảm đau. Vị trí của receptor đau ở da, mô là những đầu tự do của dây thần kinh. Các kích thích lên receptor đau là các kích thích cơ học, nhiệt, hóa học. Hầu hết các receptor đau tiếp nhận mọi loại kích thích, tuy nhiên cũng có receptor nhạy cảm hơn với một kích thích nhất định. Thuốc giảm đau ngoại biên sẽ ngăn chặn sự hình thành các xung tại receptor đau. Thuốc giảm đau trung ương sẽ ức chế sự dẫn truyền các xung tín hiệu đau trong hệ thống thần kinh trung ương [107].

Đau thường liên quan đến viêm, các kích thích gây đau làm tăng giải phóng các hoạt chất trung gian của viêm như prostaglandin, bradykinin, histamin, yếu tố tăng trưởng,... [108]. Tác dụng giảm đau của TD0019 được thực hiện trên 3 mô hình: Mô hình mâm nóng và mô hình sử dụng máy đo ngưỡng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer để đánh giá tác dụng giảm đau trung ương và 1 mô hình giảm đau ngoại vi (mô hình gây quặn đau bằng acid acetic).

#### *4.1.2.1. Tác dụng giảm đau của TD0019 bằng phương pháp hâm nóng*

Mô hình hâm nóng đánh giá tính hiệu quả của chất thử nghiệm trong đáp ứng với đau do sức nóng [109]. Trong mô hình hâm nóng codein phosphat 20 mg/kg được dùng làm thuốc đối chứng. Kết quả nghiên cứu cho thấy TD0019 liều 2,46 g/kg/ngày có tác dụng kéo dài thời gian phản ứng với nhiệt độ so với trước khi uống thuốc ( $p < 0,05$ ) và so với lô chứng ( $p < 0,001$ ) và tác dụng này tương đương với tác dụng của codein phosphate 20 mg/kg. Tuy nhiên, TD0019 liều 0,82 g/kg/ngày chưa có tác dụng giảm đau này.

#### *4.1.2.2. Tác dụng giảm đau của TD0019 bằng máy đo ngưỡng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer*

Phương pháp gây đau bằng máy đo ngưỡng đau trên bàn chân chuột nhắt trắng được thực hiện bằng tác dụng một lực tăng dần lên bàn chân phải của chuột. Khi đạt ngưỡng gây đau, chuột phản ứng lại bằng cách rút chân khỏi vị trí gây đau. Đây là phương pháp gây đau bằng kích thích cơ học.

Tương tự, trên mô hình sử dụng máy đo ngưỡng đau cho thấy TD0019 liều 2,46 g/kg/ngày có tác dụng tăng rõ rệt lực gây phản xạ đau, tăng thời gian đáp ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước uống thuốc ( $p < 0,01$ ) và so với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ ). Tác dụng của TD0019 liều 2,46 g/kg/ngày tương đương với codein phosphat 20 mg/kg/ngày.

#### *4.1.2.3. Tác dụng giảm đau của TD0019 bằng phương pháp gây đau bằng acid acetic*

Cơ chế tác dụng của thuốc giảm đau ngoại biên được biết rõ là ức chế enzym cyclooxygenase làm giảm sinh tổng hợp prostaglandin. Trong mô hình này chuột được gây đau bằng cách tiêm acid acetic vào khoang màng bụng và

gây nên những cơn đau quặn bụng điển hình. Một cơn quặn đau điển hình thể hiện ở động tác hóp bụng và duỗi ít nhất một chân sau của chuột [107]; aspirin 200mg/kg được sử dụng làm thuốc đối chứng. Kết quả cho thấy TD0019 liều 2,46g/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục có xu hướng làm giảm số cơn quặn đau ở tất cả các thời điểm nghiên cứu so với lô chứng, đặc biệt ở các thời điểm 0 - 5 phút và > 5 - 10 phút, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, liều 1,23g/kg/ngày chưa thấy có tác dụng giảm đau này.

Như vậy, từ ba mô hình trên cho thấy TD0019 liều 2,46g/kg/ngày có tác dụng giảm đau ngoại vi và tác dụng giảm đau trung ương.

Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thực nghiệm của một số vị thuốc có trong thành phần của viên nang cứng TD0019 như: paeoniflodin có trong Bạch thược có tác dụng làm giảm sự co cơ, ức chế co cơ trơn dạ dày, ruột và tử cung của chuột cống; giảm đau, dịu đau, chống co giật, giảm huyết áp và giãn mạch [66],[67]; Tang ký sinh dạng cao lỏng có tác dụng làm giảm nhu động, giảm trương lực cơ trơn; cao chiết Tần giao liều 100, 200 và 400 mg/kg tăng thời gian cảm thụ đau của chuột trong mô hình gây đau bằng mâm nóng; riêng ở liều 15 ml/kg cao chiết Tần giao tác dụng giảm đau cao hơn aspirin (100 mg/kg) [76].

#### ***4.1.3. Tác dụng chống viêm của viên nang cứng TD0019 trên thực nghiệm.***

##### ***4.1.3.1. Tác dụng chống viêm cấp của viên nang cứng TD0019***

Phản ứng viêm với các biểu hiện đặc trưng gồm sưng, nóng, đỏ, đau, có thể được khởi động bởi nhiều yếu tố kích thích khác nhau như nhiễm khuẩn, thiếu máu cục bộ, tương tác kháng nguyên - kháng thể, tác nhân hóa học, nhiệt độ hay các chấn thương cơ học. Đáp ứng viêm được chia thành 3 pha

với các cơ chế khác nhau: viêm cấp, bán cấp và viêm mạn, từ đó có các mô hình thực nghiệm đánh giá các pha của quá trình viêm tương ứng.

Quá trình viêm cấp gồm có 4 triệu chứng điển hình là sưng, nóng, đỏ và đau. Quá trình sưng (phù) là thước đo hiệu quả để đánh giá quá trình viêm trên mô hình gây viêm cấp thực nghiệm. Tác dụng chống viêm cấp của TD0019 được thực hiện trên: mô hình gây phù chân chuột bằng carragenin và mô hình gây viêm màng bụng.

Mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin là mô hình được sử dụng phổ biến nhất để sàng lọc thuốc chống viêm vì carrageenin gây được các phản ứng viêm gần giống như cơ chế bệnh sinh của viêm [110]. Carrageenin là 1 polysaccharid có nguồn gốc từ các loài tảo. Khi tiêm carrageenin vào gan bàn chân chuột và màng bụng sẽ khởi động quá trình viêm cấp, bản chất của quá trình này là sự đáp ứng của các tế bào miễn dịch mà chủ yếu là các bạch cầu đa nhân trung tính, dẫn đến quá trình giãn mạch, bạch cầu xuyên mạch, tăng tiết các chất trung gian hoá học như prostaglandin, histamin, leucotrien... [111]. Mặt khác, quá trình viêm cấp do kháng nguyên là các polysaccarid, còn có sự tham gia của đáp ứng miễn dịch thể do các lympho bào B đảm nhận. Các kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức như polysaccarid khi vào cơ thể sẽ được các lympho bào B nhận diện và tự sản xuất kháng thể đặc hiệu mà không cần sự giúp đỡ của các lympho bào T [112].

Trong cả hai mô hình này, aspirin là một thuốc giảm đau chống viêm được sử dụng làm thuốc chứng dương trong các mô hình này.

Kết quả cho thấy, tại thời điểm sau gây viêm 2 giờ, 4 giờ và 6 giờ, TD0019 ở cả hai mức liều 0,41 g/kg/ngày và 1,23 g/kg/ngày đều có tác dụng làm giảm rõ rệt độ phù chân chuột so với chứng, sự khác biệt có ý nghĩa

thống kê ( $p < 0,05$ ). Tác dụng của TD0019 ở cả 2 liều có tác dụng chống viêm cấp thông qua làm giảm phù tương đương aspirin liều 200 mg/kg.

Trên mô hình gây viêm màng bụng bằng carrageenin và formaldehyd chỉ có TD0019 liều 1,23 g/kg có tác dụng làm giảm rõ rệt thể tích dịch rỉ viêm ( $p < 0,05$ ), giảm bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm ( $p < 0,05$ ). Như vậy, TD0019 ở hai mức liều thử có tác dụng chống viêm cấp.

#### *4.1.3.2. Tác dụng chống viêm mạn*

Tác dụng chống viêm mạn được nghiên cứu bằng cách cấy amian đã nhúng carrageenin vào dưới da gáy chuột. Amian là một silicat chất khoáng chứa sắt, magnesium và calci. Amian là một vật lạ không có khả năng tiêu khi đưa vào cơ thể. Carrageenin có bản chất là polysaccharid, có khả năng kích thích quá trình viêm. Mô hình gây u hạt bằng amian được sử dụng để đánh giá tác dụng của thuốc trên quá trình chống viêm mạn. Cấy amian đã nhúng carrageenin vào dưới da chuột sẽ kích thích quá trình viêm mạnh hơn chỉ cấy amiant đơn thuần. Khi đó cơ thể sẽ phản ứng viêm bằng cách tập trung nhiều tế bào, tạo ra mô bào lưới, nguyên bào sợi bao quanh vật lạ, tạo nên hình ảnh u hạt của mô hình viêm mạn trên thực nghiệm. Mô hình gây u hạt bằng amian được sử dụng để đánh giá tác dụng của thuốc trên quá trình chống viêm mạn. Thuốc có tác dụng chống viêm mạn sẽ ức chế sự tạo thành u hạt, làm giảm khối lượng u hạt tạo thành so với nhóm chứng không dùng thuốc. Thông qua việc so sánh trọng lượng u hạt giữa các lô uống thuốc và lô đối chứng, có thể đánh giá được thuốc có tác dụng chống viêm mạn hay không. Trọng lượng ướt của u hạt liên quan đến dịch rỉ viêm và trọng lượng khô của u hạt liên quan đến số lượng các mô của u hạt [113].

Trong mô hình gây u hạt, methylprednisolone được dùng làm thuốc đối chứng. Kết quả cho thấy TD0019 ở liều 0,82 g/kg/ngày có xu hướng chống viêm mạn và liều 2,46 g/kg/ngày có tác dụng chống viêm mạn rõ rệt trên mô hình gây u hạt ở chuột nhắt trắng, tác dụng này tương đương methylprednisolon liều 10 mg/kg/ngày.

Các kết quả thu được cho thấy TD0019 có tác dụng chống viêm và giảm đau trên thực nghiệm. Hiện nay, trên thế giới đã có các báo cáo về tác dụng chống viêm và giảm đau của các thành phần trong TD0019. He DY và Dai SM (2011) đã tập hợp các tác dụng chống viêm và giảm đau của Bạch thược *in vitro* và *in vivo* [114]. Theo nghiên cứu của Silva J (2003), Bạch liễu thể hiện tác dụng giảm đau cả trung ương và ngoại vi. Bên cạnh đó, Bạch liễu ức chế sự phù chân chuột cống gây ra bởi carrageenin và dextran, sự di tản bạch cầu trung tính trong khoang màng bụng và tính thấm thành mạch [115]. Phục linh được sử dụng rộng rãi trong điều trị chống viêm và giảm đau. Chiết xuất ethanol của Phục linh được chứng minh làm giảm sản xuất các chất trung gian viêm bằng việc ức chế con đường dẫn truyền NF- $\kappa$ B trong các đại thực bào RAW 264.7 bị kích thích bởi lipopolysaccharid [116]. Liao JC (2012) đã báo cáo về tác dụng chống viêm của Quế chi trong *in vivo* và *in vitro* [117]. Tác dụng giảm đau và chống viêm của Tế tân, hoa Đào cũng được nhắc đến trong nhiều y văn [118],[119]; Tang ký sinh dạng cao lỏng có tác dụng làm giảm nhu động, giảm trương lực cơ trơn [66],[67]. Theo Jia N (2012), cao chiết Tần giao liều 100, 200 và 400 mg/kg tăng thời gian cảm thụ đau của chuột trong mô hình gây đau bằng mâm nóng; riêng ở liều 15 ml/kg cao chiết Tần giao tác dụng giảm đau cao hơn aspirin (100 mg/kg) [76]. Ngoài ra, theo Tan et al. (1996), cao chiết Tần giao ức chế hiệu quả hoạt động

phiên mã của NF- $\kappa$ B và sự chuyển vị hạt nhân của tiểu đơn vị p65 và p50 gây ra bởi LPS, biểu hiện ở tế bào HEK 293, ở nồng độ thấp (5-20  $\mu$ g/ml), từ đó bất hoạt COX-2, giảm sự sản sinh PGE2 [78]. Phòng phong có tác dụng chống viêm theo cơ chế ức chế sự tổng hợp NO<sup>o</sup> trong quá trình viêm [84]. Nguưu tất có tác dụng chống viêm rõ rệt đối với giai đoạn cấp tính và mạn tính của phản ứng viêm trên thực nghiệm [79].

Bên cạnh đó, viên nang cứng TD0019 có thành phần là bài thuốc Độc hoạt ký sinh thang kết hợp với cao khô vỏ cây Bạch liễu, cao Hoa đào và Nattokinase. Đây là một bài thuốc cổ phương đã được sử dụng rộng rãi trong điều trị các bệnh lý cơ xương khớp như: thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp, loãng xương, giảm đau trong điều trị ung thư di căn xương... Các nghiên cứu trên thực nghiệm đã chỉ ra rằng Độc hoạt ký sinh thang có tác dụng làm ức chế mức độ nghiêm trọng của phản ứng viêm và thúc đẩy quá trình tạo lympho và chức năng dẫn lưu bạch huyết trên chuột được gây mô hình viêm khớp dạng thấp bằng cách biến đổi gen [120]. Theo Zongchao Liu, Độc hoạt ký sinh thang có thể ức chế việc tạo ra các chất trung gian gây viêm thông qua việc nhắm mục tiêu phối hợp vào nhiều phân tử trong con đường SDF-1/CXCR4 /NF-  $\kappa$ B [121].

## **4.2. Về hiệu quả điều trị của viên nang cứng TD0019 trên bệnh nhân hội chứng cổ vai cánh tay do thoát vị đĩa đệm**

### **4.2.1. Về đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu**

#### **4.2.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới**

##### *Đặc điểm về tuổi:*

Các bệnh lý cơ xương khớp thường có xu thế tăng theo tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân ở nhóm tuổi 51 – 60 chiếm tỷ lệ cao



nhất với 31,7% và nhóm tuổi 61 – 70 là 30%, nhóm tuổi > 70 tuổi là 16,7% và nhóm tuổi  $\leq 50$  chiếm tỷ lệ 21,7%. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là  $60,1 \pm 12,4$  của nhóm chứng là  $58,5 \pm 12,9$ . Không có sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân ở các nhóm tuổi ở hai nhóm với  $p > 0,05$ . Bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 18 và cao nhất là 90 tuổi.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng Đặng Trúc Quỳnh (2014) khi kết hợp Cát căn thang với điện châm điều trị đau vai gáy do thoái hóa cột sống cổ với  $60,47 \pm 10,72$  (nhóm nghiên cứu) và  $60,33 \pm 9,23$  (nhóm chứng), và nhóm tuổi > 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất [63]. Kết quả này cũng phù hợp với Nguyễn Tuyết Trang (2013) về cây chỉ Catgut ở bệnh nhân đau vai gáy do THCSC: tuổi trung bình của các bệnh nhân là  $61,9 \pm 9,4$  tuổi; bệnh nhân > 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 53,3% [122], Nguyễn Hoài Linh (2016) tuổi trung bình của bệnh nhân là  $60,27 \pm 12,68$  [123].

Theo lý luận YHCT, can chủ cân, thận chủ cốt tủy. Nữ giới 35 tuổi, nam giới khoảng 40 tuổi thận khí suy dần, tinh khí ngày càng giảm sút, tinh hoa của ngũ tạng lục phủ ngày càng suy tổn. Đến khi nữ giới 49 tuổi, nam giới 64 tuổi thì thiên quý kiệt, tinh hư, tủy ít, thận tinh không đủ không nuôi dưỡng được can huyết, can huyết hư không nuôi dưỡng được cân, thận tinh hư không chủ được cốt tủy dẫn đến xương cốt yếu, cử động khó khăn. Vì vậy, ở lứa tuổi từ 60 trở lên, chính khí đã suy giảm, vệ khí không còn vững chắc, chức năng hai tạng can và thận suy giảm nên cân cốt không được nhu nhuận, dễ gây nên các bệnh về chứng Tý, tương ứng các bệnh lý xương khớp mạn tính của YHHĐ. Liên hệ với YHHĐ, thoái hóa là quá trình tự nhiên của cơ thể, tuổi càng cao thì tỷ lệ các bệnh liên quan đến xương khớp như thoái hóa

khớp, thoái hóa cột sống, loãng xương... càng tăng. Chính điều này lý giải số lượng bệnh nhân cao tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ chủ yếu.

*Phân bố bệnh nhân theo giới:*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm chứng và nhóm nghiên cứu có tỷ lệ bệnh nhân nam và nữ tương đương nhau, không có sự khác biệt về tỷ lệ nam và nữ giữa hai nhóm nghiên cứu với  $p > 0,05$ . Tỷ lệ nam/nữ ở nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của tác giả Minanta Sharmin khi mô tả đặc điểm ở bệnh nhân bị thoái hóa cột sống với 51% nam và 49% nữ [124]. Kết quả này có cao hơn các tác giả Blossfeldt (nữ 74%, nam 26%) [125], Nguyễn Thị Thắm (nữ 69%, nam 31%) [126], Đặng Trúc Quỳnh với tỉ lệ nam/nữ bằng  $\frac{1}{2}$  [63].

Sự khác biệt này có thể do địa điểm nghiên cứu và mỗi nghiên cứu đều có cỡ mẫu nhỏ chưa đủ để mang tính đại diện.

*4.2.1.2. Tiền sử và thời gian mắc bệnh của đối tượng nghiên cứu*

*Tiền sử của đối tượng nghiên cứu:*

Các bệnh nhân thuộc hai nhóm nghiên cứu có tiền sử được chẩn đoán thoái hóa cột sống cao nhất với 21,7% ở nhóm nghiên cứu và 30% ở nhóm chứng. Riêng ở nhóm NC có 5 % bệnh nhân đã từng được chẩn đoán thoát vị đĩa đệm. Không có sự khác biệt về tiền sử giữa hai nhóm nghiên cứu với  $p > 0,05$ . Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân có độ tuổi trung bình cao hơn, do đó kết quả của chúng tôi chủ yếu gặp các bệnh nhân bị thoái hóa cột sống cổ, mặt khác giá thành của phim MRI cao nên ít có bệnh nhân được chụp để chẩn đoán.

*Phân bố bệnh nhân theo thời gian mắc bệnh:*

Bệnh nhân ở hai nhóm nghiên cứu và nhóm chứng chủ yếu gặp bệnh nhân có thời gian mắc bệnh từ 1 – 3 năm và từ 3 – 6 năm với tỷ lệ cao nhất với 46,47% và 31,67%. Trong khi đó tỉ lệ bệnh nhân có thời gian mắc bệnh < 1 năm chiếm tỷ lệ thấp nhất với 3,33% ở nhóm chứng và 11,67% ở nhóm nghiên cứu. Tuy nhiên không có sự khác biệt về thời gian mắc bệnh giữa hai nhóm với  $p > 0,05$ .

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có cao hơn các tác giả Nguyễn Tuyết Trang chủ yếu gặp bệnh nhân đau > 1 tháng với 73% [122], Đặng Trúc Quỳnh bệnh nhân chủ yếu đau < 1 tháng (với 78,3%)[63]. Sự khác biệt này là do đặc điểm lựa chọn bệnh nhân, địa điểm và thời gian tiến hành nghiên cứu của các tác giả khác nhau.

Thời gian mắc bệnh kéo dài cũng là một đặc điểm của HCCVCT vì đây là một bệnh mạn tính, có tính chất kéo dài và xen kẽ từng đợt cấp thường xảy ra khi có những thay đổi về thời tiết hay sang chấn.

*4.2.1.3. Chỉ số khối cơ thể*

***4.2.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị của bệnh nhân nghiên cứu***

*4.2.2.1. Đặc điểm lâm sàng trước điều trị của bệnh nhân nghiên cứu*

*\* Mức độ đau theo thang điểm VAS:*

Trong các bệnh lý cơ xương khớp, đau là triệu chứng thường gặp và là nguyên nhân chính khiến các bệnh nhân phải đi khám. Trong HCCVCT đau liên quan đến chèn ép rễ thần kinh do làm làm hẹp lỗ tiếp hợp hay chèn ép trực tiếp vào rễ thần kinh [8]. Sự chèn ép rễ thần kinh do thoát vị đĩa đệm cột

sống cổ và thoái hóa cột sống cổ gây ra các triệu chứng đau theo hai cơ chế: Đau thụ cảm và đau thần kinh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu gặp bệnh nhân đau vừa và đau nặng. Theo bảng 3.17, nhóm chứng có tỷ lệ bệnh nhân đau mức độ vừa cao hơn mức độ nặng (50% so với 43,3%), nhóm nghiên cứu có tỷ lệ bệnh nhân đau mức độ nặng cao hơn so với mức độ vừa (47,5% so với 43,3%), nhóm nghiên cứu cũng có tổng điểm VAS trung bình cao hơn so với nhóm chứng ( $4,9 \pm 1,7$  so với  $4,6 \pm 1,4$ ). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Kết quả của chúng tôi có thấp hơn so với Nguyễn Tuyết Trang là  $6,06 \pm 1,24$  điểm [122], Đặng Trúc Quỳnh  $5,93 \pm 1,41$  [63] và Hoàng Thị Thắng với  $6,73 \pm 0,78$  ở nhóm chứng và  $6,7 \pm 0,79$  ở nhóm nghiên cứu [64]. Sự khác biệt này có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi các bệnh nhân có tuổi trung bình cao hơn, thời gian mắc bệnh kéo dài, bệnh nhân thường đã điều trị nhiều nơi trước khi đến với YHCT. Mặt khác, trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng là các bệnh nhân được điều trị ngoại trú do đó mức độ đau trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu trên.

*\* Phân bố bệnh nhân theo hội chứng rễ thần kinh trước điều trị:*

Trong HCCVCT, hội chứng rễ thần kinh bao gồm các triệu chứng: Đau vùng gáy lan lên vùng cằm và xuống vai hoặc cánh tay, yếu cơ và rối loạn cảm giác như rát bỏng, kiến bò, tê bì ở vùng vai, cánh tay, hoặc ở bàn tay và các ngón. Trong nghiên cứu của chúng tôi hầu hết các bệnh nhân có biểu hiện của hội chứng rễ với hai triệu chứng thường gặp là đau lan theo đường đi của rễ thần kinh và rối loạn cảm giác. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Hoàng Thị Thắng với 100% bệnh nhân có hội chứng rễ.

*\* Phân bố bệnh nhân theo tình trạng cơ cơ và hội chứng động mạch sống nền:*

Đau trong hội chứng cổ vai cánh tay thường kèm theo tình trạng cơ cơ. Trong nghiên cứu của chúng tôi 100% bệnh nhân ở nhóm chứng và 98,3% bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu có tình trạng cơ cơ đi kèm với hội chứng động mạch sống nền. Hầu hết các bệnh nhân có các triệu chứng như: co cứng cơ vùng cổ, vai, ngang D6 và quanh xương bả. Bên cạnh đó hầu hết các bệnh nhân có các triệu chứng của hội chứng động mạch sống nền như đau đầu vùng chẩm, chóng mặt, ù tai, đôi khi có giảm thị lực thoáng qua.

*\* Mức độ hạn chế tầm vận động cột sống cổ trước điều trị:*

Hạn chế tầm vận động cột sống cổ là hậu quả từ đau, co cứng cơ, các tổn thương của xương khớp như hẹp khe khớp, gai xương.

Theo bảng 3.17, mức độ hạn chế tầm vận động cột sống cổ của cả hai nhóm chủ yếu ở mức độ vừa và mức độ ít, riêng nhóm nghiên cứu có mức độ hạn chế nhiều và điểm trung bình tầm vận động cao hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Điều này cũng phù hợp với kết quả theo thang điểm VAS khi bệnh nhân chủ yếu thuộc nhóm đau vừa và có thời gian mắc bệnh kéo dài.

*\* Mức độ hạn chế hoạt động theo thang điểm NDI trước điều trị:*

Theo bảng 3.20, trước điều trị nhóm chứng có điểm NDI trung bình thấp hơn nhóm nghiên cứu  $15,6 \pm 6,2$  so với  $16,1 \pm 7,0$ , bệnh nhân ở hai nhóm chủ yếu thuộc nhóm hạn chế nhẹ và hạn chế trung bình. Chỉ có 10 % bệnh nhân mỗi nhóm thuộc nhóm hạn chế nghiêm trọng. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với Đặng Trúc Quỳnh với điểm NDI trung bình trước điều trị là  $17,93 \pm 4,57$  điểm ở nhóm chứng và  $19,83 \pm 5,95$  điểm ở nhóm nghiên cứu [63]. Sự khác biệt này là do bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi

có mức độ đau ít hơn do đó mức độ ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống theo bộ câu hỏi NDI thấp hơn.

#### 4.2.2.2. Đặc điểm chẩn đoán hình ảnh của bệnh nhân nghiên cứu

Theo bảng, có 78,3% các trường hợp trong toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu có hình ảnh hẹp lỗ liên hợp, tỷ lệ này tương đương ở hai nhóm nghiên cứu. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Mai Trung Dũng (2015) với 76,7% bệnh nhân có hẹp lỗ tiếp hợp [64], Hoàng Thị Thắng với 83,3% bệnh nhân ở nhóm chứng và 76,7% bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu [65]. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Hoài Linh với 60% bệnh nhân có hẹp lỗ tiếp hợp [123], Đặng Trúc Quỳnh (50% hẹp lỗ tiếp hợp) [63]. Khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi cao hơn, thời gian mắc bệnh kéo dài hơn do đó tỷ lệ bệnh nhân bị hẹp lỗ tiếp hợp cao hơn các nghiên cứu khác. Mặt khác, nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu của Hoàng Thị Thắng, Mai Trung Dũng đều lựa chọn trên đối tượng bị hội chứng cổ vai cánh tay có liên quan đến sự xuất hiện gai xương, hẹp khe khớp dẫn tới làm hẹp lỗ tiếp hợp gây chèn ép vào rễ thần kinh dẫn đến hiện tượng đau dọc theo đường đi của dây thần kinh. Vì vậy trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân có hẹp lỗ tiếp hợp cao hơn.

Vị trí đốt sống bị thoái hóa gặp nhiều nhất ở đốt sống cổ C4, C5 và C6 với tỷ lệ lần lượt 83,3%, 87,5% và 80% của toàn bộ mẫu nghiên cứu. Các vị trí đốt sống C3 và C7 có tỷ lệ hình ảnh thoái hóa lần lượt là 53,3% và 48,3%. Ít gặp hình ảnh thoái hóa ở đốt sống C2 (1,2%). Hai nhóm nghiên cứu có tỷ lệ hình ảnh thoái hóa tương đương nhau ở đốt sống C2, C3, C4, và C5. Riêng đốt sống C6 và C7 có tỷ lệ cao hơn ở nhóm nghiên cứu với  $p < 0,05$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Đặng Trúc Quỳnh với tỷ lệ bệnh nhân bị tổn thương các đốt C4, C5 và C6 lần lượt là 75%,

88,3% và 81,7% [63]. Điều này có thể lý giải do cấu tạo của cột sống cổ thì vị trí C5 - 6 là nơi chịu trọng lực nhiều nhất và tầm vận động rộng hơn các đốt khác nên tỉ lệ tổn thương thường cao nhất.

Các nghiên cứu trên thế giới cũng chỉ ra, sau 65 tuổi, tỷ lệ dân số có hình ảnh THCSC trên phim X - quang lên tới 75 – 80% [127],[128]. Tuy nhiên mức độ tổn thương trên X - quang lại không tương ứng với mức độ triệu chứng trên lâm sàng. Điều này là do gai xương ở đốt sống cổ tùy theo vị trí mà có chèn ép vào rễ thần kinh hay động mạch đốt sống hay không. Vì vậy, thường có một tỷ lệ không nhỏ các bệnh nhân không có triệu chứng, bệnh diễn biến từ từ và chỉ được chẩn đoán và bắt đầu điều trị khi có cơn đau cấp do sai tư thế hoặc gặp lạnh...

Các đặc điểm về hình ảnh MRI cột sống cổ không có khác biệt đáng kể ở hai nhóm nghiên cứu. Vị trí đĩa đệm tổn thương cũng tương ứng với vị trí đốt sống có hình ảnh thoái hóa trên X - quang cột sống cổ. Các đĩa đệm ở vị trí C3 - C4, C4 - C5, và C5 - C6 có tỷ lệ tổn thương cao nhất, lần lượt là 70%, 90,8% và 79,2%. Đĩa đệm ở vị trí C6 - C7 có tỷ lệ tổn thương thấp với 23,3%. Trong đó, hầu hết các bệnh nhân đều bị thoát vị đa tầng, chỉ có một số lượng nhỏ bệnh nhân tổn thương 1 tầng đĩa đệm (5%). Điều này cũng phù hợp với tuổi của bệnh nhân trong nghiên cứu khá cao, thời gian mắc bệnh kéo dài do đó tỷ lệ mắc thoát vị đĩa đệm đa tầng là chủ yếu.

### **4.2.3. Kết quả điều trị**

#### **4.2.3.1. Hiệu quả giảm đau theo thang điểm VAS**

Tại các thời điểm T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> các mức độ đau của bệnh nhân ở cả hai nhóm đều được cải thiện theo xu hướng giảm dần mức độ đau so với trước điều trị với  $p < 0,01$ . Nhóm nghiên cứu có xu hướng cải thiện mức độ đau

tốt hơn so với nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Khi xét điểm đau VAS trung bình thấy rằng tại các thời điểm  $T_1, T_2, T_3$ , ở nhóm nghiên cứu cũng thấp hơn nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, khi xét về hiệu suất giảm điểm đau VAS thấy rằng, ở cả hai nhóm số điểm VAS giảm tăng theo thời gian ở cả hai nhóm, nhóm nghiên cứu có hiệu suất giảm điểm đau VAS cao hơn so với nhóm chứng; Tại thời điểm  $T_3$ , hiệu suất giảm điểm đau VAS ở nhóm nghiên cứu cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tác dụng giảm đau của nhóm nghiên cứu tốt hơn nhóm sử dụng bài tập đơn thuần tại thời điểm  $T_3$ . Điều này có thể thấy TD0019 có tác dụng đến muộn và kéo dài.

Theo lý luận y học cổ truyền, hội chứng cổ vai cánh tay do thoát vị đĩa đệm kết hợp với thoái hóa cột sống cổ thuộc phạm vi chứng Tỷ của YHCT. “Đau” là triệu chứng điển hình của chứng Tỷ với nguyên lý “thông bất thông, thông bất thống”. Theo YHCT, HCCVCT do TVĐĐ cột sống cổ thường do nguyên nhân huyết ứ kết hợp với can thận hư làm khí huyết trong kinh lạc bị vận hành trở ngại gây đau. Mặt khác, do can thận hư mà ba thứ khí: phong, hàn, thấp thừa cơ xâm nhập. Bệnh lâu ngày làm ảnh hưởng tới khí huyết dẫn tới khí huyết hư, khí trệ huyết ứ, trên lâm sàng bệnh nhân thường kèm theo đau đầu, tê bì tay, hạn chế vận động cổ gáy... gây ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày. Nhóm nghiên cứu sử dụng viên nang cứng TD0019 được xây dựng từ thành phần bài thuốc phương Độc hoạt ký sinh thang kết hợp với cao khô vỏ cây Bạch liễu và Cao đậu tương lên men (Nattokinase). Trong bài thuốc này, Độc hoạt, Tang ký sinh có tác dụng khu phong trừ thấp dưỡng huyết hòa vinh, hoạt lạc thông tỳ; Thực địa, Ngưu tất, Đỗ trọng, Tang ký sinh có tác dụng bổ ích can thận làm mạnh khỏe gân xương. Đương quy, Bạch



thược, Xuyên khung hòa dinh, dưỡng huyết, hoạt huyết. Đảng sâm, Phục linh, Cam thảo ích khí kiện tỳ có tác dụng hỗ trợ trừ phong thấp, Quế chi có tác dụng ôn can kinh, Tần giao, Phòng phong phát tán phong hàn thấp, kết hợp cùng với Bạch liễn là một vị thuốc thường được dùng trong điều trị các bệnh cơ xương khớp mạn tính và Cao đậu tương lên men có tác dụng làm tăng cường sự lưu thông của huyết mạch. Sự kết hợp này tạo thành một bài thuốc có tác dụng vừa trị tiêu bản vừa phù chính khu tà, là một bài thuốc thường được dùng để điều trị các chứng phong hàn thấp tý kèm can thận hư, mệnh môn hỏa hư, khí huyết lưỡng hư, khí trệ huyết ứ. Bài thuốc rất thích hợp để điều trị chứng Tý.

Mặt khác, theo YHHĐ, cơ chế bệnh sinh của HCCVCT có liên quan đến chèn ép rễ thần kinh cột sống cổ mà nguyên nhân thường do thoát vị đĩa đệm và thoái hóa cột sống cổ. Chính sự chèn ép này gây ra triệu chứng đau theo hai cơ chế: đau thụ cảm và đau thần kinh. Trong thành phần của viên nang cứng TD0019 có rất nhiều vị dược liệu đã được nghiên cứu chứng minh có tác dụng giảm đau trên thực nghiệm như: Bạch thược [117], Tần giao [76], Độc hoạt [99]. Nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh TD0019 có tác dụng giảm đau theo hai cơ chế trung ương và ngoại vi. Chính điều này chứng minh sự phù hợp của TD0019 trong điều trị làm giảm đau trên bệnh nhân HCCVCT.

#### 4.2.3.2. Hội chứng rễ sau điều trị

Hội chứng rễ trong HCCVCT là do hậu quả của việc chèn ép rễ thần kinh gây ra các triệu chứng đau/rối loạn cảm giác dọc theo đường đi của rễ thần kinh. Trước điều trị, hội chứng rễ gặp ở 100% bệnh nhân ở cả hai nhóm. Sau điều trị, tại tất cả các thời điểm  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ , tỷ lệ bệnh nhân có hội chứng rễ đều giảm so với trước điều trị. Tại thời điểm  $T_1$  và  $T_2$ , nhóm nghiên cứu có tỷ lệ bệnh nhân có hội chứng rễ thấp hơn nhóm nghiên cứu và kết thúc nghiên

cứu nhóm chứng còn 50% trong khi nhóm nghiên cứu là 54,5%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Kết quả của chúng tôi có thấp hơn tác giả Hoàng Thị Thắng với 43,3% bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu còn hội chứng rết tại thời điểm kết thúc. Theo lý luận của YHCT, đối với HCCVCT do thoát vị đĩa đệm cột sống cổ, các triệu chứng đau lan theo đường đi của rễ thần kinh, rối loạn cảm giác thường do huyết ứ làm bế tắc kinh lạc khiến cho khí huyết vận hành không thông mà gây ra. Bên cạnh đó, bệnh thường đi kèm với can thận hư nên dễ có các yếu tố như phong, hàn, thấp thừa cơ xâm phạm. Đặc tính của phong là đau di chuyển nên bệnh nhân thường đau lan theo đường đi của kinh lạc, hàn làm cân cơ co cứng, thấp ứ trệ tại khớp xương cân mạch làm cho tay cử động khó khăn, tê bì, rối loạn cảm giác. Bệnh lâu ngày có thể dẫn đến khí huyết hư không nuôi dưỡng được cân mạch có thể dẫn tới teo cơ, hạn chế vận động. Viên nang cứng TD0019 có tác dụng bổ can thận, khu phong trừ thấp, bổ khí huyết, hoạt huyết, vừa phù chính, vừa trừ tà để điều trị các triệu chứng của hội chứng rết áp dụng theo nguyên tắc của y học cổ truyền “Trị phong tiên trị huyết, huyết hành phong tự diệt”. Bên cạnh đó, theo YHHD, Xuyên khung đã được nghiên cứu trên thực nghiệm có chức năng chống ngưng tập tiểu cầu, tăng cường tuần hoàn máu. Butylidenephthalide chiết từ Xuyên khung cũng được nghiên cứu chứng minh có tác dụng trong việc làm giảm sự sản xuất các NO, TNF -  $\alpha$  và IL -  $1\beta$  [69]. Chính điều này góp phần làm giảm ảnh hưởng của việc chèn ép lên rễ thần kinh do tác dụng làm tăng tuần hoàn và giảm các yếu tố trung gian hóa học của phản ứng viêm từ đó giảm tác dụng kích thích lên các receptor nhận cảm cảm giác. Tuy nhiên, các triệu chứng của hội chứng rết thường giảm ít do thường có tổn thương thực thể của rễ thần kinh nên các triệu chứng khó hồi phục.

#### 4.2.3.3. Tình trạng co cứng cơ và hội chứng động mạch sống nền sau điều trị

Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, hầu hết các bệnh nhân đều có tình trạng co cứng cơ với các vị trí thường gặp là co cứng cơ vùng vai, gáy và quanh xương bả vai. Tại các thời điểm theo dõi tình trạng co cơ ở hai nhóm đều giảm so với thời điểm  $T_0$  với  $p < 0,05$ . Trong đó, nhóm nghiên cứu có tỷ lệ bệnh nhân còn co cứng cơ tại tất cả các thời điểm theo dõi đều thấp hơn so với nhóm chứng. Tại thời điểm  $T_3$  nhóm nghiên cứu còn 57,1% và nhóm chứng còn 64,8% các trường hợp còn tình trạng co cứng cơ. Kết quả của chúng tôi cũng khá tương đồng với các tác giả Đặng Trúc Quỳnh (với 53,3% ở nhóm nghiên cứu) [63] và Hoàng Thị Thắng (với 50% ở nhóm nghiên cứu) [65].

Khi tính hiệu số cải thiện tình trạng co cơ của từng thời điểm so với  $T_0$  thì nhóm nghiên cứu có xu hướng giảm nhiều hơn so với nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Tương tự với tình trạng co cơ, hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu đều có các triệu chứng của hội chứng động mạch sống nền như: đau đầu vùng chẩm, chóng mặt, ù tai, đôi khi có giảm thị lực thoáng qua, mất thăng bằng... Sau điều trị, tại các thời điểm theo dõi, nhóm nghiên cứu có tỷ lệ bệnh nhân còn một trong các triệu chứng của hội chứng động mạch sống nền thấp hơn so với nhóm chứng (tại  $T_3$  là 42,1% so với 59,3%) và hiệu suất giảm các triệu chứng của động mạch sống nền ở nhóm nghiên cứu cũng tốt hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Cơ chế bệnh sinh của hội chứng cổ vai cánh tay liên quan đến chèn ép rễ thần kinh do làm hẹp lỗ tiếp hợp hay chèn ép trực tiếp vào rễ thần kinh [12]. Chính điều này có thể kích thích làm tăng sản xuất các chất trung gian hóa học của phản ứng viêm như: yếu tố hoại tử u (TNF -  $\alpha$ ), interleukin - 6 (IL - 6) và các proteinase kim loại trong chất nền ngoại bào (MMPs) [13]. Các

yếu tố này làm tăng sự nhạy cảm, gây đau tại chỗ cũng như tình trạng co cơ vùng lân cận và các triệu chứng thay đổi cảm giác, vận động tại vùng chi phối của rễ dây thần kinh cột sống cổ bị ảnh hưởng. TD0019 được xây dựng từ bài thuốc cổ phương Độc hoạt ký sinh thang kết hợp với Nattokinase và Bạch liểu. Thành phần của bài thuốc gồm các vị thuốc đã được nghiên cứu chứng minh có tác dụng chống viêm giảm đau trên thực nghiệm như: Ngưu tất, Phòng phong, Độc hoạt, salix alba extract, Tang ký sinh, Tần giao, Đương quy, Xuyên khung...[73],[129],[130]. Trong số các dược liệu này có những dược liệu có tác dụng giảm đau theo cả cơ chế trung ương và ngoại vi, hầu hết các vị dược liệu này có cơ chế chống viêm liên quan đến ức chế COX, ức chế sản phẩm trung gian gây viêm của bạch cầu, đại thực bào do đó thuốc có tác dụng giảm đau rõ. Bên cạnh đó, trong thành phần của bài thuốc còn có một số các vị thuốc có tác dụng làm tăng tuần hoàn tại chỗ như: Xuyên khung, Đương quy, nattokinase [69],[131],[132]. Sự kết hợp của các vị thuốc này đã làm giảm viêm tại chỗ, giãn mạch từ đó làm giảm đau, giãn cơ. Nhờ tác dụng làm giãn mạch, giãn cơ và giảm viêm làm giảm việc chèn ép lên rễ của các dây thần kinh cũng như tăng tuần hoàn tại thần kinh bị chèn ép, tăng tuần hoàn của động mạch ống sống nên các triệu chứng của hội chứng rễ cũng như các triệu chứng của hội chứng động mạch sống nền đều giảm. Tại các thời điểm theo dõi, tác dụng làm giảm triệu chứng co cơ và các triệu chứng của hội chứng động mạch sống nền đều có xu hướng tốt hơn ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng và cũng tương tự như tác dụng giảm điểm đau VAS, các tác dụng này đều có xu hướng tốt hơn tại thời điểm T<sub>2</sub> và T<sub>3</sub>. Điều này chứng tỏ thời gian có tác dụng của các thuốc YHCT thường đến muộn và duy trì tốt.

#### 4.2.3.4. Tác dụng cải thiện tầm vận động cột sống cổ

Tầm vận động cột sống cổ là một trong những tiêu chí quan trọng để đánh giá hiệu quả điều trị. Tầm vận động cổ trong HCCVCT thường bị hạn chế do đau, do hiện tượng cơ cứng cơ, giảm độ đàn hồi của các bao khớp và các dây chằng, hẹp khe khớp...

Chih-hsiu Cheng và cộng sự (2015) [133] đã tiến hành một nghiên cứu tổng quan về các bài tập cho bệnh nhân HCCVCT cho thấy có 6/11 nghiên cứu chứng minh rằng các bài tập cột sống cổ với các động tác: cúi, ngửa, quay phải, quay trái, co rút vai... có tác dụng làm tăng sức mạnh của cơ vùng cổ, vai, và làm giãn cơ vùng cổ, ngực. Kết quả của các nghiên cứu này chỉ ra rằng các bài tập có tác dụng làm giảm đau và giảm mức độ hạn chế sinh hoạt hàng ngày do đau cổ. Nhờ tác dụng giảm đau và giãn cơ của các bài tập do đó tầm vận động cột sống cổ của bệnh nhân sẽ được phục hồi [133]. Sự kết hợp của bài tập cột sống cổ và TD0019 đã làm tầm vận động cột sống cổ của người bệnh được cải thiện khá tốt. Sau điều trị, ở cả hai nhóm tầm vận động cột sống cổ được cải thiện so với trước điều trị ở cả 6 động tác: Cúi, ngửa, nghiêng phải, nghiêng trái quay phải, quay trái. Mức độ hạn chế tầm vận động cột sống cổ ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị.

Điểm trung bình về mức độ hạn chế tầm vận động cột sống cổ ở nhóm nghiên cứu có xu hướng thấp hơn so với nhóm chứng ở tất cả các thời điểm đánh giá. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về mức độ hạn chế tầm vận động cột sống cổ cũng như điểm trung bình của tầm vận động cột sống cổ giữa 2 nhóm với  $p > 0,05$ .

Hiệu suất giảm điểm tầm vận động của nhóm nghiên cứu cao hơn so với nhóm chứng và tại thời điểm  $T_3$  sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với

$p < 0,05$ . Như vậy, sự kết hợp của bài tập cột sống cổ với TD0019 có xu hướng làm tăng tầm vận động cột sống cổ ở bệnh nhân bị HCCVCT. Điều này cũng phù hợp với sự cải thiện các triệu chứng đau và mức độ co cứng cơ.

#### 4.2.3.5. *Hiệu quả giảm hạn chế sinh hoạt hàng ngày theo thang điểm NDI*

Thang điểm NDI gồm có 10 mục đánh giá sự ảnh hưởng của đau cổ lên các hoạt động sinh hoạt hàng ngày như: cường độ đau, đau đầu, đọc sách báo, nâng vật nặng, lái xe, các hoạt động giải trí, giấc ngủ... Kết quả nghiên cứu cho thấy, tại tất cả các thời điểm theo dõi chỉ số NDI của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều giảm có ý nghĩa thống kê so với thời điểm  $T_0$ . Tại thời điểm  $T_2$  và  $T_3$  nhóm nghiên cứu có tỷ lệ bệnh nhân ở mức độ hạn chế nhẹ và không hạn chế cao hơn so với nhóm chứng và không có bệnh nhân nào hạn chế nghiêm trọng. Tuy nhiên, sự khác biệt về mức độ hạn chế giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Tại thời điểm  $T_2$ ,  $T_3$ , điểm NDI trung bình của nhóm nghiên cứu lần lượt là  $6,4 \pm 4,7$  và  $5,5 \pm 5,1$  thấp hơn so với nhóm chứng ( $8,5 \pm 6,5$  và  $7,9 \pm 7$ ) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tại hai thời điểm  $T_2$ ,  $T_3$ , hiệu suất giảm điểm NDI ở nhóm nghiên cứu cũng cao hơn nhóm chứng với  $p < 0,05$ . Kết quả của chúng tôi có điểm NDI sau điều trị thấp hơn và mức độ hạn chế sinh hoạt hàng ngày theo thang điểm NDI ở mức không/hạn chế nhẹ cao hơn so với nghiên cứu của Hoàng Thị Thắng với điểm NDI trung bình là  $6,77 \pm 2,83$  và 70 % bệnh nhân hạn chế nhẹ [65]. Kết quả của chúng tôi cũng thấp hơn so với Đặng Trúc Quỳnh với điểm NDI  $8,93 \pm 2,46$  tại thời điểm kết thúc nghiên cứu [63]. Điều này có thể lý giải do nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên đối tượng điều trị ngoại trú, có mức độ bệnh trước điều trị nhẹ hơn và mức độ hạn chế sinh hoạt hàng ngày thấp hơn so với nghiên cứu của các tác giả trên do đó kết quả của chúng tôi có cao hơn.

Như vậy, TD0019 thông qua việc làm giảm đau, giảm tình trạng co cứng cơ, giảm các triệu chứng của hội chứng rết và hội chứng động mạch sống nên đã góp phần làm cải thiện các hoạt động cá nhân hàng ngày (đọc sách, ngủ, khả năng tự chăm sóc bản thân, cầm nắm đồ vật, tham gia các hoạt động giải trí...) góp phần làm nâng cao chất lượng cuộc sống của người bệnh, hạn chế các ảnh hưởng đến cuộc sống của bệnh nhân bị hội chứng cổ vai cánh tay. Nhóm nghiên cứu có hiệu quả giảm đau theo thang điểm VAS tốt hơn, có xu hướng làm cải thiện tình trạng co cứng, giảm các triệu chứng của hội chứng rết, hội chứng động mạch sống nên cũng như tầm vận động cột sống cổ tốt hơn so với nhóm chứng, vì vậy mà các chức năng sinh hoạt hàng ngày được cải thiện tốt hơn.

#### 4.2.3.6. Kết quả điều trị chung

Nhìn chung, hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu đều có đáp ứng trung bình hoặc khá/tốt, chỉ có 2 bệnh nhân không đáp ứng hoặc đáp ứng kém. Khi so sánh hai nhóm nghiên cứu về mức độ đáp ứng điều trị cho thấy nhóm nghiên cứu có tỷ lệ đáp ứng khá/tốt cao hơn nhóm chứng. Tỷ lệ đáp ứng tốt và khá của nhóm nghiên cứu là 86% trong khi tỷ lệ này ở nhóm chứng là 68,5%. Sự khác biệt có chưa ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Như vậy, sự kết hợp giữa viên nang cứng TD0019 có tác dụng bổ can thận, hoạt huyết, hóa ứ, khu phong trừ thấp với các bài tập cột sống cổ ở nhóm nghiên cứu đã giúp người bệnh giảm đau, giảm co cứng cơ, cải thiện tầm vận động cột sống cổ, cải thiện các triệu chứng của hội chứng rết và hội chứng động mạch sống nên, cải thiện các chức năng sinh hoạt hàng ngày. Do đó kết quả của nhóm nghiên cứu có tỷ lệ tốt và khá cao hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên, có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu này chưa đủ lớn, mặt khác có thể do tác dụng của các thuốc y học cổ truyền thường đến muộn hơn nên mới thấy được sự khác biệt

rõ rệt ở thang điểm VAS ở thời điểm  $T_3$ , hiệu suất giảm điểm tâm vận động cột sống cổ ở thời điểm  $T_3$  và thang điểm NDI ở thời điểm  $T_2, T_3$ , còn đối với các chỉ tiêu khác mới thấy được xu hướng tốt hơn ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng. Vì vậy hiệu quả điều trị chung trong nghiên cứu này của chúng tôi có xu hướng tốt hơn nhóm nghiên cứu với sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Từ kết quả nghiên cứu này sẽ gợi ý một nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân lớn hơn, điều trị thuốc trong thời gian kéo dài hơn để thấy rõ được hiệu quả của thuốc nghiên cứu.

#### *4.2.3.7. Về bệnh nhân bỏ cuộc trong thời gian tham gia nghiên cứu*

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp: Thử nghiệm lâm sàng mở, ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng. Tất cả các bệnh nhân khi tham gia vào nghiên cứu đều được giải thích đầy đủ về phương pháp nghiên cứu, mục đích nghiên cứu cũng như mọi quyền lợi và trách nhiệm cụ thể của mình, tự nguyện tham gia và đồng ý ký vào bản thỏa thuận nghiên cứu. Khi đối tượng tham gia nghiên cứu bỏ cuộc đều được phỏng vấn về lý do không tiếp tục tham gia nghiên cứu. Các lý do này được lưu trong hồ sơ nghiên cứu. Để đảm bảo tính khách quan và khoa học của kết quả nghiên cứu, bệnh nhân nghiên cứu bỏ cuộc tại thời điểm nào thì số liệu nghiên cứu được tính đến thời điểm đó. Các bệnh nhân bỏ cuộc trong nghiên cứu hầu hết vì lý do cá nhân như: đi công tác, có việc gia đình, việc cá nhân... Những lý do này đều không liên quan đến các biến cố bất lợi hay biến cố bất lợi nghiêm trọng của thuốc nghiên cứu, do đó trong quá trình nghiên cứu không phải giải mã mù khẩn cấp. Các bệnh nhân bỏ cuộc chỉ được xác nhận ở nhóm placebo hay nhóm nghiên cứu khi kết thúc lần khám tại  $T_3$  của bệnh nhân cuối cùng. Tổng số bệnh nhân bỏ cuộc khi tham gia nghiên cứu là 9/120 (7,5%).



#### **4.2.4. Các tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị**

##### **4.2.4.1. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng**

Do nghiên cứu là ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng nên trong quá trình nghiên cứu toàn bộ các diễn biến về sự thay đổi các triệu chứng của người bệnh cũng như các biến cố đều được ghi lại một cách khách quan. Toàn bộ thông tin của người bệnh được mã hóa cho đến khi kết thúc nghiên cứu thì mã của bệnh nhân được mở để ghi nhận, tổng hợp các thông tin liên quan đến hiệu quả điều trị cũng như các biến cố bất lợi đã xảy ra trong quá trình nghiên cứu.

Kết quả cho thấy, ở nhóm nghiên cứu, tại thời điểm T<sub>1</sub> có 2 bệnh nhân có triệu chứng: cồn cào, buồn nôn, đau bụng sau khi uống thuốc, triệu chứng này xảy ra khi cả hai bệnh nhân uống thuốc lúc đói, sau đó bệnh nhân chuyển sang uống sau ăn thì các triệu chứng này hết. Cũng tại thời điểm T<sub>1</sub> có 1 bệnh nhân có triệu chứng nóng bừng mặt xảy ra sau khi uống thuốc khoảng 15 – 30 phút sau khoảng 1h thì các triệu chứng này hết. Triệu chứng nóng bừng mặt xảy ra trong 3 ngày đầu, các ngày sau triệu chứng này không còn. Có 2 bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu có triệu chứng đau tăng lên sau khi uống thuốc. Tuy nhiên, sau khoảng 5 ngày mức độ đau giảm dần và sau 1 tuần các triệu chứng ở bệnh nhân này đỡ rất nhanh. Ở nhóm chứng cũng có 2 bệnh nhân đau tăng sau khi uống thuốc và 1 bệnh nhân chóng mặt. Tuy nhiên mức độ đau tăng vừa phải, bệnh nhân không cần dùng thuốc giảm đau, sau 5 ngày các triệu chứng được cải thiện. Không có sự khác biệt về tần suất xuất hiện các biến cố bất lợi tại thời điểm T<sub>1</sub> với  $p < 0,05$ .

Tại thời điểm T<sub>2</sub>: nhóm nghiên cứu có 1 bệnh nhân tăng độ đau, không còn bệnh nhân nào bị rối loạn tiêu hóa. Không có sự khác biệt với nhóm chứng với  $p > 0,05$ .

Tại thời điểm T<sub>3</sub> chỉ có 1 bệnh nhân ở nhóm chứng đau tăng.

Tại tất cả các thời điểm đánh giá, sự thay đổi các chỉ số sinh tồn so với trước điều trị không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Như vậy, các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng của TD0019 rất ít và nhẹ, các triệu chứng tự hết và không phải can thiệp bằng thuốc.

#### *4.2.4.2. Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng*

Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị trung bình của các chỉ số huyết học và một số chỉ số sinh hóa như: ure, creatinin, AST, ALT, Billirubin toàn phần, GGT, Glucose... trong xét nghiệm máu của bệnh nhân nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Như vậy, việc dùng bài thuốc TD0019 trong nghiên cứu của chúng tôi không ảnh hưởng đến chức năng tạo máu, đường máu, chức năng gan, thận trong xét nghiệm sinh hóa máu.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu độc tính, tác dụng dược lý trên thực nghiệm và nghiên cứu lâm sàng trên 120 bệnh nhân bị hội chứng cổ vai cánh tay do thoát vị đĩa đệm, chúng tôi xin đưa ra kết luận sau:

### **1. Độc tính cấp, bán trường diễn, tác dụng giảm đau, chống viêm của viên nang cứng TD0019 trên động vật thực nghiệm.**

- Viên nang cứng TD0019 không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 57,1g/kg/ngày (gấp 34 lần liều tối đa dự định dùng trên người). Chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng của thuốc thử TD0019 theo đường uống.

- Viên nang cứng TD0019 không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng khi cho chuột uống liều 0,82g/kg/ngày (liều tương đương liều dùng trên người) và liều cao gấp 3 lần (2,46g/kg/ngày) trong 90 ngày liên tục.

- Về tác dụng giảm đau:

+ TD0019 liều dùng 0,82g/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục chưa có tác dụng giảm đau khi nghiên cứu trên cả 3 mô hình: mô hình mâm nóng, mô hình dùng máy đo ngưỡng đau và trên mô hình gây đau bằng acid acetic trên chuột nhắt trắng.

+ TD0019 liều dùng 2,46g/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục có tác dụng giảm đau khi nghiên cứu trên mô hình mâm nóng, mô hình dùng máy đo ngưỡng đau và trên mô hình gây đau bằng acid acetic trên chuột nhắt trắng.

- Về tác dụng chống viêm:

+ TD0019 liều 0,41g/kg/ngày và 1,23g/kg/ngày có tác dụng chống viêm cấp trên chuột cống khi uống liên tục 5 ngày.

+ TD0019 liều 2,46g/kg/ngày có tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây u hạt thực nghiệm ở chuột nhắt trắng khi uống liên tục 10 ngày.

## **2. Tác dụng điều trị và tác dụng không mong muốn của viên nang cứng TD0019 trên bệnh nhân hội chứng cổ vai cánh tay do thoát vị đĩa đệm cột sống cổ.**

### **• Tác dụng điều trị:**

- Hiệu quả giảm đau theo VAS: Nhóm nghiên cứu có điểm đau VAS trung bình giảm từ  $4,9 \pm 1,7$  điểm xuống  $1,3 \pm 1,8$  điểm; thấp hơn so với nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Tại thời điểm T<sub>3</sub>, nhóm nghiên cứu có hiệu suất giảm điểm đau VAS tốt hơn so với nhóm chứng với  $p < 0,05$ .

- Hiệu quả điều trị co cứng cơ, hội chứng rễ, hội chứng động mạch sống nền của nhóm nghiên cứu có xu hướng tốt hơn nhóm chứng tại tất cả các thời điểm đánh giá, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

- Hiệu quả cải thiện TVĐ cột sống cổ: điểm hạn chế vận động cột sống cổ của nhóm nghiên cứu giảm từ  $8,1 \pm 5,1$  điểm xuống  $1,3 \pm 2,5$  điểm tại thời điểm T<sub>3</sub>; hiệu suất giảm điểm TVĐ ở nhóm nghiên cứu tại ba thời điểm cao hơn nhóm chứng và tại T<sub>3</sub> sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- Hiệu quả giảm hạn chế sinh hoạt hàng ngày: tại các thời điểm đánh giá, nhóm nghiên cứu có NDI trung bình thấp hơn và hiệu suất giảm điểm NDI cao hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  tại T<sub>2</sub> và T<sub>3</sub>.

- Nhóm nghiên cứu có khả năng đáp ứng khá và tốt gấp gần 3 lần nhóm chứng với  $p < 0,05$  và OR=2,81.

### **• Tác dụng không mong muốn:**

- Tác dụng không mong muốn của TD0019 rất ít và nhẹ (cồn cào, đau bụng, chóng mặt) gặp ở 2/60 bệnh nhân.

- TD0019 trong nghiên cứu của chúng tôi không ảnh hưởng đến chức năng tạo máu; đường máu; chức năng gan, thận trong xét nghiệm sinh hóa máu.

## **KIẾN NGHỊ**

- Mở rộng nghiên cứu tác dụng của TD0019 trên các thể lâm sàng YHCT khác của hội chứng cổ vai cánh tay để đánh giá tác dụng của thuốc.
- Nghiên cứu tác dụng của thuốc TD0019 với thời gian dùng thuốc kéo dài hơn, trên số lượng bệnh nhân lớn hơn để thấy được sự khác biệt rõ rệt của TD0019 trong điều trị hội chứng cổ vai cánh tay.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Trinh Thi Lua, Nguyen Thi Thu Ha, Dinh Thi Thu Hang, Pham Thi Van Anh (2019). Evaluation of acute and subchronic toxicities of TD0019 hard capsules in experimental animals, *Journal of Medical Research* (124) 8 – 2019.
2. Trịnh Thị Lua, Nguyễn Thị Thu Hà, Đinh Thị Thu Hằng, Phạm Thị Vân Anh (2019). Tác dụng giảm đau và chống viêm của viên nang cứng TD0019 trên thực nghiệm. *Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam*, số 62.
3. Nguyen Thi Thu Ha, Nguyen Lam Vuong, Trinh Thi Lua, Nguyen Thi Minh Trang, Duong Trong Nghia, Ha Thi Viet Nga, Pham Thi Van Anh, Thai Thanh Truc, Do Van Dung (2020). Vietnamese herbal medicine (TD0019) in the treatment of cervical radiculopathy: a double blind phase – 2 randomized controlled trial, *European Journal of Integrative Medicine*, 36 (2020) 101060.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bogduk N, (2003). The anatomy and pathophysiology of neck pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 14:455-72.
2. Radhakrishnan K, Litchy WJ, O'Fallon WM, et al (1994). Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990. *Brain*, 117 (Pt2): 325–35.
3. Saal JS, Saal JA, Yurth EF, (1996). Nonoperative management of herniated cervical intervertebral disc with radiculopathy. *Spine (PhilaPa 1976)*, 21:1877–83.
4. Bono CM, Ghiselli G, Gilbert TJ, et al (2011). North American Spine Society. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of cervical radiculopathy from degenerative disorders. *Spine J*, 11(1):64-72. .
5. Liu ZC, Jiang Y, Huang CY, et al (2018). Mechanism of Duhuo Jisheng decoction in delaying degeneration of nucleus pulposus cells in human intervertebral disc. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 43(13):2764-2769.
6. Shara M, Stohs SJ (2015). Efficacy and Safety of White Willow Bark (*Salix alba*) Extracts. *Phytother Res*, 29(8):1112-6.
7. Kurosawa Y et al (2015). A single-dose of oral nattokinase potentiates thrombolysis and anti-coagulation profiles. *Sci Rep*, 5:11601.
8. Nguyễn Văn Huy (2006), *Giải phẫu người*, Nhà xuất bản Y học, trang 388 – 401.
9. Schoenfeld AJ, George AA, Bader JO, et al (2012). Incidence and epidemiology of cervical radiculopathy in the United States military: 2000 to 2009. *J Spinal Disord Tech*, 25: 17–22. 3.

10. Kelsey JL, Githens PB, Walter SD, et al (1984). An epidemiological study of acute prolapsed cervical intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am*, 66: 907–14.
11. WongJJ, CoteP, QuesneleJJ, et al (2014). The course and prognostic factors of symptomatic cervical disc herniation with radiculopathy: a systematic review of the literature. *Spine J*, 14: 1781–9.
12. Rhee JM, Yoon T, Riew KD (2007). Cervical radiculopathy. *J Am Acad Orthop Surg*, 15: 486–94. 7.
13. Kang JD, Stefanovic-Racic M, McIntyre LA, et al (1997). Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation. Contributions of nitric oxide, interleukins, prostaglandin E2, and matrix metallo proteinases. *Spine (Phila Pa 1976)*, 22:1065–73. 8.
14. Van Boxem K, Huntoon M, Van Zundert J, et al (2014). Pulsed radio frequency: a review of the basic science as applied to the pathophysiology of radicular pain: a call for clinical translation. *Reg Anesth Pain Med*, 39(2):149-59.
15. Howe JF, Loeser JD, Calvin WH (1977). Mechanosensitivity of dorsal root ganglia and chronically injured axons: a physiological basis for the radicular pain of nerve root compression. *Pain*, 3:25-41.
16. Song XJ, Hu SJ, Greenquist KW, et al (1999). Mechanical and thermal hyperalgesia and ectopic neuronal discharge after chronic compression of dorsal root ganglia. *J Neurophysiol*, 82:3347-58.
17. Sugawara O, Atsuta Y, Iwahara T, et al (1996). The effects of mechanical compression and hypoxia on nerve root and dorsal root ganglia: an analysis of ectopic firing using an in vitro model. *Spine*, 21: 2089-94.



18. Kang JD, Georgescu HI, McIntyre-Larkin L, et al (1995). Herniated cervical intervertebral discs spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6 and prostaglandin E2. *Spine*, 20: 2373-8.
19. Furusawa N, Baba H, Miyoshi N, et al (2001). Herniation of cervical intervertebral disc: immunohistochemical examination and measurement of nitric oxide production. *Spine*, 26:1110-6.
20. Miyamoto H, Saura R, Doita M, et al (2002). The role of cyclooxygenase-2 in lumbar disc herniation. *Spine*, 27: 2477-83.
21. Bộ Y tế (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp. (Ban hành kèm theo Quyết định số 361/QĐ-BYT Ngày 25 tháng 01 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế).
22. Wainner RS, Gill H (2000). Diagnosis and nonoperative management of cervical radiculopathy. *J Orthop Sports Phys Ther*, 30: 728–44.
23. Simon Carette, M.Phil, and Michael G (2005). Fehlings, Cervical Radiculopathy. *N Engl J Med*, 353: 392-9.
24. Yoss RE, Corbin KB, Maccarty CS, et al (1957)). Significance of symptoms and signs in localization of involved root in cervical disk protrusion. *Neurology*, 7: 673–83.
25. Rubinstein SM, Pool JJ, van Tulder MW, et al (2007). A systematic review of the diagnostic accuracy of provocative tests of the neck for diagnosing cervical radiculopathy. *Eur Spine J*, 16: 307–19.
26. EubanksJD (2010).Cervical radiculopathy: nonoperative management of neck pain and radicular symptoms. *Am Fam Physician*, 81: 33–40.
27. Scotti G, Scialfa G, Pieralli S, et al (1983). Myelopathy and radiculopathy due to cervical spondylosis: myelographic-CT correlations. *AJNR Am J Neuroradiol*, 4:601-3.

28. Larsson EM, Holtas S, Cronqvist S, Brandt L (1989). Comparison of myelography, CT myelography and magnetic resonance imaging in cervical spondylosis and disk herniation: pre- and postoperative findings. *Acta Radiol*, 30:233-9.
29. Modic MT, Masaryk TJ, Mulopulos GP, et al (1986). Cervical radiculopathy: prospective evaluation with surface coil MR imaging, CT with metrizamide, and metrizamide myelography. *Radiology*, 161: 753-9.
30. Alrawi MF, Khalil NM, Mitchell P, et al (2007). The value of neurophysiological and imaging studies in predicting outcome in the surgical treatment of cervical radiculopathy. *Eur Spine J*, 16: 495–500.
31. Caridi JM, Pumberger M, Hughes AP. Cervical radiculopathy: a review. *HSS J*. 2011; 7: 65–72.
32. Saal JS, Saal JA, Yurth EF et al (1996). Nonoperative management of herniated cervical intervertebral disc with radiculopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*, 21: 1877–83.
33. Dreyer SJ, Boden SD (1998). Nonoperative treatment of neck and arm pain. *Spine (Phila Pa 1976)*, 23:2746–54. 22.
34. Cheng CH, Tsai LC, Chung HC, et al (2015). Exercise training for nonoperative and post-operative patient with cervical radiculopathy: a literature review. *J Phys Ther Sci*, 27: 3011–8. 23.
35. Kuijper B, Tans JT, Beelen A, et al (2009). Cervical collar or physiotherapy versus wait and see policy for recent onset cervical radiculopathy: randomised trial. *BMJ*, 339: b3883. 24.
36. Diab AA, Moustafa IM (2012). The efficacy of forward head correction on nerve root function and pain in cervical spondylotic radiculopathy: a randomized trial. *Clin Rehabil*, 26:351–61. 25.

37. Jellad A, Ben Salah Z, Boudokhane S, et al (2009). The value of intermittent cervical traction in recent cervical radiculopathy. *Ann Phys Rehabil Med*, 52: 638–52.
38. Fritz JM, Thackeray A, Brennan GP, et al (2014). Exercise only, exercise with mechanical traction, or exercise with over-door traction for patients with cervical radiculopathy, with or without consideration of status on a previously described subgrouping rule: a randomized clinical trial. *J Orthop Sports Phys Ther*, 44:45–57. 27.
39. Young IA, Michener LA, Cleland JA, et al (2009). Manual therapy, exercise, and traction for patients with cervical radiculopathy: a randomized clinical trial. *Phys Ther*, 89: 632–42.
40. Stav A, Ovadia L, Sternberg A, et al (1993). Cervical epidural steroid injection for cervicobrachialgia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 37:562–6.
41. Carragee EJ, Hurwitz EL, Cheng I, et al (2009). Treatment of neck pain: injections and surgical interventions: results of the bone and joint decade 2000–2010 task force on neck pain and its associated disorders. *J Manip Physiol Ther*, 32:176.
42. Manchikanti L, Nampiaparampil DE, Candido KD, et al (2015). Do cervical epidural injections provide long-term relief in neck and upper extremity pain? A systematic review. *Pain Physician*, 18: 39–60.
43. Manchikanti L, Cash KA, Pampati V, et al (2013). A randomized, double-blind, active control trial of fluoroscopic cervical interlaminar epidural injections in chronic pain of cervical disc herniation: results of a 2-year follow-up. *Pain Physician*, 16: 465–78.
44. Diwan S, Manchikanti L, Benyamin RM, et al (2012). Effectiveness of cervical epidural injections in the management of chronic neck and upper extremity pain. *Pain Physician*, 15: 405.

45. Manchikanti L, Malla Y, Cash KA, et al (2012). Fluoroscopic cervical interlaminar epidural injections in managing chronic pain of cervical postsurgery syndrome: preliminary results of a randomized, double-blind, active control trial. *Pain Physician*, 15:13–25.
46. Castagnera L, Maurette P, Pointillart V, et al (1994). Long-term results of cervical epidural steroid injection with and without morphine in chronic cervical radicular pain. *Pain*, 58: 239 – 43.
47. Benny B, Azari P, Briones D (2010). Complications of cervical transforaminal epidural steroid injections. *Am J Phys Med Rehabil*, 89:601–7.
48. Church EW, Halpern CH, Faught RW, et al (2014). Cervical laminoforaminotomy for radiculopathy: symptomatic and functional outcomes in a large cohort with long-term follow-up. *Surg Neurol Int*, 5:536.
49. Hoàng Bảo Châu (2006), Nội khoa học cổ truyền, *Chứng tý*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 528 – 538.
50. Trần Thúy, Vũ Nam (2006), Chuyên đề nội khoa y học cổ truyền, *Chứng tý, Đau vai gáy*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 478 – 486, 514 – 517.
51. Hoàng Bảo Châu (2016), Nội dung cơ bản của nội kinh, *Chứng tý*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 233- 237.
52. Hoàng Bảo Châu (2009), Tân biên Kim quỹ yếu lược phương luận, *Trúng phong, Lịch tiết, Mạch chứng trị*, Nhà xuất bản Văn hóa – Thông tin, tr 73 – 133.
53. Hoàng Bảo Châu (2012), Kim quỹ yếu lược, *Trúng phong, Lịch tiết*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 39 – 43.

54. Bob Flaws & Philippe Sionneau (2011), Cervical spondylosis, *The treatment of modern western medical diseases with chinese medicine*, second edition, Blue poppy press, 121 – 128.
55. Liu J. M., Zhang J (2008). The clinical observation of Jingtong granule for the treatment of cervical radiculopathy. *Zhong Yi Zheng Gu*, 20(6):11–13.
56. Jin X. H., Niu H. F., Li H (2008). The clinical observation of Jingtong granule for the treatment of cervical radiculopathy in acute phase. *Zhong Yi Zheng Gu*, 20(10):15–16.
57. Liu S. F., Chen Y., Wan R. J., Xu M. M (2013). The clinical observation of Jingtong granule for treating cervical radiculopathy. *Zhongguo Zhong Yi Ji Zheng*, 22(11):1967–1968.
58. Zhu L et al (2015) Jingtong Granule: A Chinese Patent Medicine for Cervical Radiculopathy, *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015:158453.
59. 黎启娇, 许彦臣 (2018), 中医外治颈椎间盘突出症 54 例临床观察, *CJGMCM* January 2018. Vol 33.2, 235 – 236.
60. 王大力 (2018), 加味葛根汤联合正脊手法治疗颈椎间盘突出症 疗效及对患者血清细胞炎性因子、疼痛介质的影响, *中国实验方剂学杂志*, Vol 24, No 9, 179 – 183.
61. 李忠爽 (2018), 电针联合物理疗法治疗急性颈椎间盘突出症临床观察, *中国中医急症, JETCM*. May 2018, Vol. 27, No.5, 893 – 894.
62. 刘永涛 (2018), 电针配合“颈舒汤”治疗颈椎间盘突出症的临床观察, *期 Inner Mongolia Journal of Traditional Chinese Medicine* Vol.37 No.4, 87 – 88.
63. Đặng Trúc Quỳnh và cộng sự (2016), *Tác dụng giảm đau và cải thiện tầm vận động cột sống cổ của bài thuốc “Cát căn thang” kết hợp điện châm trên bệnh nhân đau vai gáy do thoái hóa cột sống cổ*. Tạp chí nghiên cứu Y học, 103 (5) – 2016, p 48 – 55.

64. Mai Trung Dũng (2014), Đánh giá kết quả điều trị kết hợp con lăn Doctor 100 trên bệnh nhân hội chứng cổ vai cánh tay do thoái hóa cột sống cổ, Luận văn Bác sĩ chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội.
65. Hoàng Thị Thắng (2016), Đánh giá tác dụng của viên hoàn TD0015 trong điều trị Hội chứng cổ vai cánh tay do thoái hóa cột sống cổ, Luận văn bác sĩ chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội.
66. Đỗ Tất Lợi (2004), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, 48 – 49, 55 – 59, 706 -707...
67. Nguyễn Nhược Kim, Hoàng Minh Chung (2009), *Dược học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, 40,105 – 106, 121,...
68. Yi-Chian Wu and Ching-Liang Hsieh (2011), Pharmacological effects of Radix Angelica Sinensis (Danggui) on cerebral infarction, *Chinese Medicine*, 6:32.
69. Nam KN, Kim KP, Cho KH, et al (2013), Prevention of inflammation-mediated neurotoxicity by butylidenephthalide and its role in microglial activation, *Cell Biochem Funct*, 31(8):707-12.
70. Xu Y, Li X, Chen T, et al (2019). Radix Paeoniae Alba increases serum estrogen level and up-regulates estrogen receptor expression in uterus and vagina of immature/ovariectomized mice. *Phytother Res*, 33(1):117-129.
71. Qi S, Zheng H, Chen C, et al (2018). Du-Zhong (Eucommia ulmoides Oliv.) Cortex Extract Alleviates Lead Acetate-Induced Bone Loss in Rats, *Biol Trace Elem Res*, 187(1):172-180.
72. Fan L, Li L, He HF (2009). Anti-inflammatory, analgesic pharmacological research of the volatile oil from Radix Angelicae Pubescentis. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, (02):133–134.

73. Xiaorong Li, Jiangning Wang and Leu Gao (2013). Anti-Inflammatory and Analgesic activity of *R.A.P. (Radix Angelicae Pubescentis)* Ethanol Extracts. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 10(3): 422-426.
74. Moghadamtousi SZ, Kamarudin MN, Chan CK, et al (2014). Phytochemistry and biology of *Loranthus parasiticus* Merr, a commonly used herbal medicine. *Am J Chin Med*, 42(1):23-35.
75. Shin HY, Chang IA, Zhang WJ, et al (2009). Immune stimulatory effects of *Loranthi ramulus* on macrophages through the increase of NO and TNF-alpha. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 31(3):370-376.
76. Jia N, Li Y, Wu Y, et al (2012). Comparison of the anti-inflammatory and analgesic effects of *Gentiana macrophylla* Pall. and *Gentiana straminea* Maxim., and identification of their active constituents. *J Ethnopharmacol*, 144(3):638-645.
77. Recio MC, Giner RM, Máñez S, et al (1994). Structural considerations on the iridoids as anti-inflammatory agents. *Planta Medica*, 60(3), 232–234.
78. Tan RX, Wolfender JL, Zhang LX, et al (1996). Acyl secoiridoids and antifungal constituents from *Gentiana macrophylla*. *Phytochemistry*. 42(5):1305-1313.
79. Viện Dược liệu (2006). *Cây thuốc và động vật làm thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, Tập I, II, 158, 326, 739,743, 800 (I), 526 (II)...
80. He CC, Hui RR, Tezuka Y, Kadota S, Li JX (2010). Osteoprotective effect of extract from *Achyranthes bidentata* in ovariectomized rats. *J Ethnopharmacol*, 127(2):229-34
81. Vũ Văn Điền, Lê Kim Loan, Vũ Thị Trâm, Nguyễn Thùy Dương (2009), “Nghiên cứu tác dụng chống viêm đa khớp của vị thuốc ngưu tất (*Radix achyranthis bidentatae*)”, *Tạp chí Dược liệu*, tập 14(3), tr. 166-69

82. Phạm Kim Mãn (1990), *Nghiên cứu Saponin và Sapogenin trong một số cây thuốc Việt Nam*, Luận án phó tiến sĩ, Viện Dược liệu, Hà Nội
83. Yang H, Cheng X, Yang YL et al (2017). Ramulus Cinnamomi extract attenuates neuro inflammatory responses via down regulating TLR4/MyD88 signaling pathway in BV2 cells. *Neural Regen Res*, 12(11):1860-1864.
84. Okuyama E, Hasegawa T, Matsushita T et al (2001). Analgesic components of saposchnikovia root (*Saposhnikovia divaricata*). *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 49(2), pp. 154-60.
85. Kirby AJ, Schmidt RJ (1996). The antioxidant activity of Chinese herbs for eczema and of placebo herbs I. *Journal of Ethnopharmacology*, 56(2), pp.103- 08.
86. Zhang L, Yu B, Yang B, Zhang G (2009). Antirejection effect of Herba Asari extract in rats after cardiac allograft implantation. *Transplant Proc*, 41(10):4328-4331.
87. Chang YY, Liu JS, Lai SL, Wu HS, Lan MY (2008). Cerebellar hemorrhage provoked by combined use of nattokinase and aspirin in a patient with cerebral microbleeds. *Intern. Med.* 47 (5): 467–9.
88. Ji Young KIM, Si Nae GUM, Jean Kyung PAIK et al (2008). Effect of Nattokinase on Blood Pressure: A Randomized, Controlled Trial, *Hypertens Res* Vol. 31, No. 8 (2008), 1583 – 1588.
89. Shara M, Stohs SJ (2015), Efficacy and Safety of White Willow Bark (*Salix alba*) Extracts, *The Phytother Res*, 29(8):1112-6.
90. OECD (2008), *Guidelines for the testing of chemicals repeated dose oral toxicity study in rodents*, Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assesment, No 407.



91. World Health Organization (2007). *Guidelines for Assessing Quality of Herbal Medicines With Reference to Contaminants and Residues*. World Health Organization, Geneva.
92. Vogel HG (2012), Chapter H: Analgesic, Anti-Inflammatory, and Anti-Pyretic Activity, *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, 4<sup>th</sup> edition, Springer, 983-1116.
93. Mishra D, Ghosh G, Kumar PS et al (2011). An experimental study of analgesic activity of selective COX-2 inhibitor with conventional NSAIDs. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 4(1), 78-81.
94. Ezeja MI, Omeh YS, Ezeigbo II, et al (2011). Evaluation of the Analgesic Activity of the Methanolic Stem Bark Extract of *Dialium Guineense* (Wild), *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 1(1), 55-62.
95. Funai Y, Pickering AE, Uta D et al (2014). Systemic dexmedetomidine augments inhibitory synaptic transmission in the superficial dorsal horn through activation of descending noradrenergic control: an in vivo patch-clamp analysis of analgesic mechanisms. *Pain*, 155(3), 617–628.
96. Kyoung Soo Kim, Hae In Rhee, Eun Kyung (2008). Anti-inflammatory effects of Radix Gentianae Macrophyllae(Qinjiao), Rhizoma Coptidis (Huanglian) and Citri Unshiu Pericarpium(Wenzhou migan) in animal models. *Chinese Medicine*, 3:10.
97. Mitul Patel (2012). In vivo animal models in preclinical evaluation of anti inflammatory activity- a review. *International journal of pharmaceutical research and allied sciences*, Vol 1, Issue 2, 01-05.
98. Hair JF, Anderson RE, et al (1998). *Multivariate data analysis*, 5th Ed. New Jersey: *Prentice Hall*.

99. Vernon H (1991). The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. *The Journal of Musculoskeletal Pain*, 14(7):409-15.
100. Victoria Quality Council (2007). Acute pain management measurement toolkit, *Rural and Regional Health and Aged Care Services Division*, Victorian Government Department of Human Services, Melbourne, Victoria, Australia, 7-11.
101. American Academy of Orthopaedic Surgeons (1965). Joint motion method of measuring and recording, 86-87.
102. Nguyễn Xuân Nghiên (2008). *Phục hồi chức năng*, Nhà xuất bản Y học, 19-23.
103. Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Hà Nội (2007), Nội khoa cơ sở tập I, Nhà xuất bản Y học, 433.
104. 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*.
105. HU Cun-hua, Huang Yu-shan, Wang Xia, et al (2015). A toxicity comparative study of eucommia ulmoides seed and bark. *Journal of Jingtangshan University (Natural Science)*, 01.
106. Kouame K, Peter AI, Akang EN, et al (2018). Effect of long-term administration of Cinnamomum cassia silver nanoparticles on organs (kidneys and liver) of Sprague-Dawley rats. *Turk J Biol*, 42(6), 498–505.
107. Gerhard Vogel H (2008). Drug discovery and evaluation Pharmacological assays, Chapter H: analgesic, anti-inflammatory, anti-pyretic activity, *Springer*, p669-774.
108. Marchand F, Perretti M, McMahon SB (2005). Role of the immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*, 6(7):521-532.
109. Franz J. Hock. Chapter H (2015). Analgesic, anti-inflammatory, anti-pyretic activity. Drug Discovery and Evaluation. *Pharmacological Assays*, Springer 2015.

110. Đỗ Trung Đàm (1997). Đánh giá mô hình gây phù thực nghiệm bằng cao lạnh và carageenin để nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp của thuốc. *Tạp chí Dược học*, 255, 18 - 21.
111. Giraldelo CM, Zappellini A, Muscará MN, et al (1994). Effect of arginine analogues on rat hind paw oedema and mast cell activation in vitro. *Eur J Pharmacol*, 257(1-2): 87-93.
112. Winter C.A., Risley E.A and Nuss G.W (1962). Carrageenin induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti inflammatory drug. *Proc, exp. Biol. NJ*, 111, 544 - 574.
113. Asnakech Alemu A, Tamiru W, Nedi T, et al (2018). Analgesic and Anti-Inflammatory Effects of 80% Methanol Extract of *Leonotis ocyimifolia* (Burm.f.) Iwarsson Leaves in Rodent Models. *Evid Based Complement Alternat Med*, 1614793.
114. He DY and Dai SM (2011). Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Paeonia lactiflora* pall., a traditional chinese herbal medicine. *Front Pharmacol*; 2:10.
115. Silva J, Abebe W, Sousa SM, et al (2003). Analgesic and anti-inflammatory effects of essential oils of *Eucalyptus*. *J Ethnopharmacol*, 89(2-3):277-83.
116. Jeong JW, Lee HH, Han MH, et al (2014). Ethanol extract of *Poria cocos* reduces the production of inflammatory mediators by suppressing the NF-kappaB signaling pathway in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *BMC Complement Altern Med*, 14:101.
117. Jung-Chun Liao, Jeng-Shyan Deng, Chuan-Sung Chiu, et al (2012). Anti-Inflammatory Activities of *Cinnamomum cassia* Constituents In Vitro and In Vivo. *Evid Based Complement Alternat Med*; 2012: 429320.
118. Kim SJ, Gao Zhang C and Taek Lim J (2003). Mechanism of anti-nociceptive effects of *Asarum sieboldii* Miq. radix: potential role of

- bradykinin, histamine and opioid receptor-mediated pathways. *J Ethnopharmacol*, 88(1):5-9.
119. Gasparotto J, Somensi N, Bortolin RC et al (2014). Effects of different products of peach (*Prunus persica* L. Batsch) from a variety developed in southern Brazil on oxidative stress and inflammatory parameters in vitro and ex vivo. *J Clin Biochem Nutr*, 55(2): 110–119.
  120. Yan Chen, Jinlong Li, Qiang Li, et al (2016), Du-Huo-Ji-Sheng-Tang Attenuates Inflammation of TNF-Tg Mice Related to Promoting Lymphatic Drainage Function, *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Volume Article ID 7067691, 12 pages.
  121. Zong-chao LIU et al (2018). Duhuo Jisheng Decoction inhibits SDF-1-induced inflammation and matrix degradation in human degenerative nucleus pulposus cells in vitro through the CXCR4/NF- $\kappa$ B pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*, 39: 912–922
  122. Nguyễn Tuyết Trang (2013), *Đánh giá tác dụng điều trị đau vai gáy do thoái hoá cột sống cổ (thể phong hàn thấp tý) bằng phương pháp cấy chỉ Catgut vào huyết*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.
  123. Nguyễn Hoài Linh (2016). *Đánh giá tác dụng điều trị của bài Quyên tý thang kết hợp liệu pháp kinh cân trên bệnh nhân đau vai gáy do thoái hóa cột sống cổ*. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Đại học Y Hà Nội
  124. Minanta Sharmin (2012). *Characteristics of neck pain among cervical spondylosis patients attended at CRP*, Bangladesh Health professions Institute, Bangladesh.
  125. Blossfeldt P. (2004). Acupuncture for chronic neck pain – a cohort study in an NHS pain clinic. *Acupunct. Med.*, 22(3), 146-151.

126. Nguyễn Thị Thắm (2008). *Đánh giá hiệu quả điều trị đau cổ vai gáy trong thoái hóa cột sống cổ bằng một số phương pháp vật lý kết hợp vận động trị liệu*. Trường Đại học Y Hà Nội.
127. Raj D. Rao, Bradford L. Currier et al (2007). Degenerative Cervical Spondylosis: Clinical Syndromes, Pathogenesis, and Management. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 89:1360-78. (12)
128. Childs JD, Cleland JA, Elliot JM, et al (2008). Neck pain: Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical therapy*, 38(89):A1-A34.
129. Chun JM et al (2016). Anti-Inflammatory and Antiosteoarthritis Effects of Saposhnikovia divaricata ethanol Extract: In Vitro and In Vivo Studies. *Evid Based Complement Alternat Med*.1984238.
130. Li LL et al (2016), Antirheumatic substance and meridian tropism of Loranthus parasiticus based on "syndrome-efficacy-analysis of biological samples, *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 41(10):1933-1939.
131. Pu ZH, Liu J, Peng C, et al (2019). Nucleoside alkaloids with anti-platelet aggregation activity from the rhizomes of *Ligusticum striatum*. *Nat Prod Res*, 33(10):1399-1405.
132. Yuan Z, Zhong L, Hua Y, et al (2019). Metabolomics study on promoting blood circulation and ameliorating blood stasis: Investigating the mechanism of *Angelica sinensis* and its processed products. *Biomed Chromatogr*, 33(4):e4457.
133. Chih-Hsiu Cheng et al (2015). Exercise training for non-operative and post-operative patient with cervical radiculopathy: a literature review, *J Phys Ther Sci*, 27(9): 3011–3018.

## PHỤ LỤC 1

### CÁC VỊ THUỐC TRONG BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU

#### 1. Đương quy (*Radix Angelicae sinensis*)

Đương quy là rễ phơi khô của cây Đương quy *Angelicae sinensis* (Oliv.) Diel. họ Hoa tán (Umbelliferae).

*Tác dụng:* bổ huyết, hành huyết.

*Nghiên cứu dược lý:* Trên động vật, thành phần tinh dầu của đương quy gây ức chế tử cung, giảm co bóp tử cung. Dịch chiết ethanol hoặc nước (không có tinh dầu) có tác dụng kích thích tử cung, tăng co bóp. Dịch chiết nước có tác dụng trên tim mạch: ức chế tim cô lập, tăng lưu lượng mạch vành, giảm tiêu thụ oxy ở cơ tim, huyết áp, chống tạo thành huyết khối và ngăn chặn xơ vữa động mạch; ngăn chặn và phòng sự giảm glycogen ở gan; phòng ngừa chứng thiếu vitamin E; có dấu hiệu ức chế khả năng sinh kháng thể (cả miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể), bệnh tan máu sơ sinh (miễn dịch tự miễn). Tăng tế bào thực bào, đại thực bào và tế bào lưới nội mô, làm mạnh miễn dịch không đặc hiệu [66], [67].

Dịch chiết từ đương quy có vai trò làm tăng cường miễn dịch thông qua việc tăng cường hoạt động của các cytokine từ tế bào lách: làm tăng sản xuất IL – 6, Interferon -  $\gamma$  của các đại thực bào đã được hoạt hóa, giúp đỡ tế bào T và natural kill cells [68].

#### 2. Sinh địa (*Radix Rehmanniae*)

Sinh địa là củ tươi hay phơi khô của cây sinh địa (*Rehmannia glutinosa* Gaertn) thuộc họ mễ mễ (Scrophulariaceae).

*Tác dụng:* thanh nhiệt lương huyết. Trị sốt cao kéo dài, ho lâu ngày, táo bón dạng nhiệt, giải độc cơ thể, an thai do bị nhiễm trùng gây động thai.

*Tác dụng dược lý:*

- Sinh địa có tác dụng cầm máu do thúc đẩy sự ngưng kết của tiểu cầu, đẩy mạnh quá trình đông máu.

- Sinh địa có tác dụng cường tim tác động chủ yếu vào cơ tim.

- Vị thuốc này còn có tác dụng lợi niệu, hạ đường huyết rất tốt, do chất catapol là một trong những iridoid có trong Sinh địa.

- Sinh địa còn có tác dụng ức chế nấm ngoài da [66], [67].

### **3. Xuyên khung (*Rhizoma Ligusticum wallichii*)**

Xuyên khung là thân rễ phơi khô của cây Xuyên khung (*Ligusticum wallichii* Franch) họ Hoa tán (Apiaceae).

*Tác dụng:* Hành khí, hoạt huyết, khu phong chỉ thống.

*Nghiên cứu dược lý:*

- Nước sắc Xuyên khung kéo dài giấc ngủ, của chuột khi dùng kèm với thuốc ngủ bacbituric đối kháng với cafein. Liều nhỏ tinh dầu xuyên khung có tác dụng ức chế hoạt động não, hưng phấn trung khu hô hấp, trung khu phản xạ ở tuỷ sống, làm tăng huyết áp. Tuy nhiên nếu dùng liều cao của tinh dầu này sẽ làm não tê liệt, huyết áp hạ, hô hấp khó khăn.

- Xuyên khung có tác dụng ức chế Streptococcus và Candida albicans [66], [67].

- Butylidenephthalide là một hoạt chất chính của Xuyên khung đã được nghiên cứu chứng minh có hiệu quả trong việc điều trị các trường hợp đau thắt ngực, chống ngưng tập tiểu cầu, tăng cường tuần hoàn máu, chống ung thư. Trên chuột, Butylidenephthalide cũng được nghiên cứu chứng minh tác dụng trong việc làm giảm sự sản xuất các NO, TNF –  $\alpha$  và IL - 1 $\beta$  tại các tế bào thần kinh đệm đã được hoạt hóa (có vai trò như đại thực bào tại thần kinh trung ương) [69].

#### **4. Bạch thược (*Radix Paeoniae Alba*)**

Bạch thược là rễ cạo bỏ vỏ ngoài của cây Thược dược (*Paeonia lactiflora* Pall.) họ Hoàng liên (Ranunculaceae).

*Tác dụng:* bổ huyết, liễm âm cầm mồ hôi, chữa các cơn đau nội tạng.

*Nghiên cứu dược lý:*

- Dịch chiết bạch thược có tác dụng kháng khuẩn (tác dụng lên *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, virus ecpet, một số nấm và đặc biệt lên *Shigella shigae*. Hoạt chất paeoniflodin có trong bạch thược có tác dụng làm giảm sự co cơ, ức chế co cơ trơn dạ dày, ruột và tử cung của chuột cống; giảm đau, dịu đau, chống co giật, giảm huyết áp và giãn mạch [66], [67].

- Trên thực nghiệm Bạch thược được chứng minh làm tăng hoạt động của estrogen thông qua việc làm thúc đẩy sự phát triển của tử cung và âm đạo ở chuột chưa trưởng thành và đảo ngược tình trạng teo tử cung và âm đạo ở chuột gây mô hình suy buồng trứng [70].

#### **5. Đẳng sâm (*Radix Codonopsis*)**

Đẳng sâm là rễ củ cây Đẳng sâm. Có một số loài mang tên đẳng sâm được dùng làm thuốc như: (*Codonopsis pilosula* Nannf.; *C. Tangshen* Oliv.) và (*Codonopsis javanica* (BL.) Hook.f. có ở Việt Nam) đều thuộc họ Hoa chuông (Campanulaceae).

*Tác dụng:* kiện tỳ khí, phế khí, dưỡng huyết, sinh tân, bổ trung ích khí.

*Nghiên cứu dược lý:*

- Đẳng sâm có thể nâng cao khả năng miễn dịch, khả năng chịu đựng và thích nghi ở nhiệt độ cao và nhiệt độ thấp. Có tác dụng làm lành vết loét và tổn thương của niêm mạc dạ dày, điều hoà hoạt động của đường tiêu hoá, làm mạnh cơ tim bị viêm. Giãn mạch ngoại biên, tăng cường tuần hoàn máu não, chi dưới và các cơ quan nội tạng. Dịch chiết nước có tác dụng ức chế và giải



ngung liên kết tiểu cầu nên có tác dụng phòng và điều trị bệnh mạch vành tim, phòng ngừa đông máu.

- Dịch chiết đẳng sâm Việt Nam chế có tác dụng tăng thời gian bơi của chuột tốt hơn dạng sống [66], [67].

## **6. Bạch linh (*Poria*)**

Là loại nấm cây Thông (*Poria cocos* Wolf.) thuộc họ Nấm lỗ (Polyporaceae) mọc ở đầu rễ hay bên rễ cây thông.

*Tác dụng:* lợi niệu thẩm thấp, kiện tỳ, an thần.

*Nghiên cứu dược lý:* Phục linh còn có tác dụng làm chậm và kéo dài thời gian đi tiểu, tăng bài tiết Na, K, P và các chất điện giải khác. Tăng miễn dịch dịch thể, an thần, hạ đường huyết và hạ nhãn áp. Hiện nay ở Trung Quốc, được phối hợp sử dụng rộng rãi trong lâm sàng để điều trị ung thư [66], [67].

## **7. Cam thảo (*Radix Glycyrrhizae*)**

Cam thảo là rễ cây Cam thảo (*Glycyrrhiza uralensis* Fish.; *Glycyrrhiza glabra* L.; *Glycyrrhiza inflata* Bat.) họ Đậu (Fabaceae).

*Tác dụng:* bổ trung khí, dưỡng huyết nhuận phế chỉ ho, thanh nhiệt giải độc, hoà hoãn giảm đau.

*Nghiên cứu dược lý:*

- Một số thành phần hoá học trong cam thảo có tác dụng sinh học như: chất miễn dịch LX có tác dụng kéo dài thời gian sống của các mô ghép, ức chế sản sinh ra kháng thể. Isoliquiritin ức chế sự biến đổi cortisol thành cortison làm tăng cortisol huyết, ức chế tạo ra các tổ chức hạt. Chất FM 100 có tác dụng kháng loét dạ dày rõ rệt. Thực nghiệm cho thấy Glycyrrhizin có tác dụng giảm độc cho hàng trăm chất độc (strychnin, nọc rắn, As, độc tố bạch hầu, uốn ván...) tuy nhiên nó có thể gây hư hại thận ở người nhiều tuổi có mắc cảm với cam thảo.

- Cam thảo được sử dụng hỗ trợ trong điều trị thuốc độc phospho và phòng ngừa biến chứng. Điều trị nhiễm trùng viêm gan B [66], [67].

## **8. Đỗ trọng** (*Cortex Eucommiae*)

Đỗ trọng là vỏ thân phơi khô của cây Đỗ trọng (*Eucommia ulmoides* Oliv.) họ Đỗ Trọng (*Eucommiaceae*).

Tác dụng: ôn bổ can thận làm khoẻ mạnh gân xương, có tác dụng chữa đau lưng và phòng ngừa sảy thai.

*Nghiên cứu dược lý:*

- Cao và dịch chiết đỗ trọng có tác dụng hạ huyết áp lâu bền và tác dụng của dạng dịch chiết mạnh hơn dạng cồn thuốc. Dạng sao mạnh hơn dạng sống. [66], [67].

- Chiết xuất vỏ Đỗ trọng có tác dụng bảo vệ kích thích tạo xương và ức chế hủy xương ở chuột tiếp xúc với chì, do đó có khả năng ngăn ngừa hoặc điều trị loãng xương do phơi nhiễm chì [71].

## **9. Độc hoạt** (*Radix Angelicae pubescentis*)

Độc hoạt là rễ phơi khô của cây Độc hoạt (*Angelica pubescens* Maxim.) họ Hoa tán (*Umbelliferae*).

Tác dụng: trừ phong thấp, phong hàn [66], [67].

*Nghiên cứu dược lý:*

- *Tác dụng chống viêm:* Trong tất cả các mô hình chống viêm đều cho thấy chất chiết từ rễ độc hoạt có tác dụng chống viêm cấp tính [72].

- *Tác dụng chống dị ứng:* Tác dụng chống dị ứng, chất chiết từ rễ độc hoạt có tác dụng chống viêm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng [7373].

## **10. Tang ký sinh** (*Loranthi Ramunlus*)

Tang ký sinh dùng toàn cây tầm gửi cây Dâu (*Loranthus parasiticus* L.) họ Loranthaceae.

Tác dụng: thông kinh hoạt lạc, bổ thận, an thai [66], [67].

*Nghiên cứu dược lý:*

- Tang ký sinh dưới dạng cao lỏng liều 2g/kg, có tác dụng gây hạ huyết áp trên chó gây mê, gây giãn mạch ngoại biên trong thí nghiệm invitro, làm giảm nhu động và trương lực cơ trơn ruột thỏ cô lập, kéo dài thời gian giấc ngủ gây bởi hexobarbital [66], [67].

- Các thuốc sử dụng chiết xuất từ Tang ký sinh được sử dụng hiệu quả trong điều trị cũng như hỗ trợ một số bệnh lý dựa trên khả năng chống ô xy hoá, bảo vệ tế bào thần kinh, chống độc tế bào thận, chống độc tế bào gan [74].

- Tang ký sinh có thể thúc đẩy hiệu quả việc kích hoạt các đại thực bào, điều chỉnh các phản ứng miễn dịch [75].

### **11. Tần giao (*Radix gentianae Macrophyllae*)**

Tần giao là rễ phơi khô của cây Tần giao (*Gentiana macrophylla* Pall.) họ Long đởm (Gentianaceae).

Tác dụng: thanh hư nhiệt, trừ phong thấp, hoạt lạc thư cân, chỉ thống [66], [67].

*Nghiên cứu dược lý:*

- *Chống viêm, giảm đau*

+ Thử nghiệm cao chiết Tần giao trên bốn mô hình gây viêm và gây đau: với liều uống 100-400 mg/kg, cao chiết Tần giao có tác dụng giảm phù chân chuột đực, tăng thời gian cảm thụ đau, riêng ở liều 15 ml/kg cao chiết Tần giao tác dụng giảm đau cao hơn aspirin (100 mg/kg) ( $p < 0,05$ ) [76].

+ Hợp chất acid loganic được chứng minh là có tác dụng chống viêm trên cả mô hình gây phù chân chuột bằng carageenen và phù tai chuột bằng tetradecanephorbol ester [77].

- *Chống viêm, tác dụng lên hệ miễn dịch*

+ Cao chiết ức chế hiệu quả hoạt động phiên mã của NF- $\kappa$ B và sự chuyển vị hạt nhân của tiểu đơn vị p65 và p50 gây ra bởi LPS, biểu hiện ở tế bào HEK 293, ở nồng độ thấp (5-20  $\mu$ g/ml), từ đó bất hoạt COX-2, giảm sự sản sinh PGE2 [78].

## 12. Tế tân (*Herba Asari*)

Tế tân là rễ cây Tế tân (*Asarum heterotropoides* F. Chum var. *mandshuricum* (Maxim.) Kitago, thuộc họ Mã đầu linh (Aristolochiaceae).

Tác dụng: phát tán phong hàn; thông kinh hoạt lạc; [66], [67].

*Nghiên cứu dược lý:* Asarinin có trong Tế tân có tác dụng làm giảm IL – 2 và IFN gamma trên chuột cấy ghép mô tim và kéo dài thời gian sống của mô cấy ghép [134].

## 13. Ngưu tất (*Radix Archiranthis bidentata*)

Ngưu tất là rễ phơi khô của cây Ngưu tất (*Achyranthes bidentata* Blum.) thuộc họ Dền (Amaranthaceae).

*Tác dụng:* hoạt huyết (dùng sống), bổ can thận, mạnh gân cốt (dùng chín). -

*Nghiên cứu dược lý:*

- Ngưu tất có tác dụng hạ huyết áp, hạ đường huyết, giảm cholesterol, lợi mật, tác dụng lợi niệu, kích thích tăng co bóp tử cung của chó và thỏ [66], [67].

- Chống viêm rõ rệt đối với giai đoạn cấp tính và mạn tính của phản ứng viêm trên thực nghiệm [79].

- Rễ ngưu tất có tác dụng làm giảm cholesterol máu ở thỏ đã gây tăng cholesterol máu thực nghiệm; gây hạ huyết áp rõ rệt trên mèo, mức độ hạ áp từ từ, thời gian tác dụng kéo dài [79].

- Ức chế sự tiêu xương, chống loãng xương [80].

- Tác dụng chống viêm đa khớp với dịch chiết ethanol, với liều 5g/kg chuột, uống 5 ngày liên, có tác dụng chống viêm khớp thực nghiệm [81]. Với tác dụng chống thấp khớp: Phạm Kim Mãn đã chứng minh được saponin và acid oleanolic (genin của nó) có tác dụng chống viêm chữa thấp khớp, tác dụng theo kiểu giảm miễn dịch và chống viêm dị ứng của dược liệu Ngưu tất [82].

#### **14. Quế chi** (*Ramulus Cinamomi*)

Quế chi là cành nhỏ của nhiều loại quế: quế Trung quốc (*Cinamomum cassia* Blume.) Quế Thanh Hoá (*Cinamomum loureirii* Nees.) thuộc họ Long não (Lauraceae).

*Tác dụng:* phát hãn giải cơ, ôn kinh, thông dương [66], [67].

*Nghiên cứu dược lý:*

- Quế chi có khả năng kích thích tuyến mồ hôi bài tiết, giãn mạch [79].
- Tác dụng giảm đau, giải co quắp [79].
- Tác dụng kháng khuẩn, quế chi ức chế hoạt động của một số vi khuẩn đường ruột như *ly* trực khuẩn. Ức chế hoạt động của men và vi khuẩn sinh hơi, ức chế virus bệnh cúm [79].
- Dịch chiết xuất của quế chi làm giảm tình trạng viêm thần kinh do lipopolysaccharit ở tế bào vi khuẩn VB2 [83]. Đồng thời có tính kháng vi-rút herpes simplex typ1, ức chế virus hợp bào hô hấp.

#### **15. Phòng phong** (*Radix Saphoshnikovia divaricata*)

Phòng phong là rễ phơi khô của cây Phòng phong (*Saphoshnikovia divaricata* (Lurcz)) họ Hoa tán (Umbelliferae).

*Tác dụng:* phát tán giải biểu, trừ phong thấp [66], [67].

*Nghiên cứu dược lý:*

- *Kháng histamin:* Phòng phong có tác dụng đối kháng với histamin và acetylcholin thể hiện qua tác dụng ức chế co thắt cơ trơn ruột cô lập chuột lang gây bởi histamin và acetylcholin [7979].
- *Chống viêm:* Phòng phong có tác dụng chống viêm theo cơ chế ức chế sự tổng hợp NO<sup>o</sup> trong quá trình viêm [84].
- *Chống oxy hóa:* cao chiết Phòng phong có tác dụng dọn gốc tự do DPPH và superoxid, được dùng để điều trị bệnh dị ứng eczema mạn tính [85].

## 16. Cao đậu tương lên men (*Nattokinase*)

*Nghiên cứu dược lý:*

- Làm tan cục máu đông: Chiết xuất đậu tương lên men làm tan cục máu đông bằng cách làm tan sợi fibrin (chất sợi buộc các tiểu cầu vón kết lại với nhau hình thành cục máu đông). Nattokinase hoạt động mạnh gấp 4 lần plasmin nội sinh (loại enzyme duy nhất trong cơ thể làm nhiệm vụ phá tan sợi fibrin) với cơ chế tương tự như plasmin này

- Huyết áp: Nattokinase làm giảm huyết áp bằng cách ức chế enzyme chuyển đổi angiotensin (ACE). ACE khiến mạch máu bị hẹp lại và huyết áp tăng cao. Nattokinase có khả năng ức chế ACE, ngăn cản dày nội mạc mạch.

- Tăng cường lưu thông máu: Nattokinase trợ giúp máu lưu thông bằng cách hỗ trợ bù trừ trong tuần hoàn. Nó cũng được chứng minh là có tác dụng ngăn chặn xơ vữa mạch [86], [87].

## 17. Bạch liễu *Salix alba* (salicaceae)

- Bộ phận dùng: Vỏ cây liễu trắng 2 – 5 tuổi.

- Thành phần hóa học chính: Phenolic glycosides (11%), tannins (chiếm 20%), flavonoids.

- Tác dụng chính: chống viêm, hạ sốt, giảm đau, làm se và cầm chảy máu trong. Trị viêm khớp, đau khớp, hạ sốt, giảm đau đầu, giảm ra mồ hôi trộm, cầm máu.

- Nghiên cứu: Có rất ít nghiên cứu về toàn bộ cây liễu trắng nhưng acid salicylic, thành phần hoạt tính chính của cây lần đầu được tách ra vào năm 1838. Đây từng là nguyên mẫu đầu tiên của thuốc aspirin. Acid salicylic có tác dụng giảm đau, chống viêm do ức chế prostaglandin. Chất này không gây có tác dụng chống đông và không gây kích ứng dạ dày (một tác dụng phụ thường thấy khi dùng aspirin).

Hiện nay vỏ cây liễu trắng thường được chế dưới dạng cao khô để sử dụng trong dược liệu và mỹ phẩm [88].

## 18. Hoa đào (*Flos persicae*)

- Bộ phận dùng: Hoa (bảo quản trong vòng 1 năm)

- Tác dụng: Nhuận tràng, thông tiểu tiện, chữa phù thũng [66].

## **QUY TRÌNH BÀO CHẾ (PHO TO)**

**PHIẾU KIỂM NGHIỆM THÀNH PHẨM (photo)**



**GIẤY CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC (PHOTO)**

**PHỤ LỤC 2**  
**MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**

Nhóm .....

Số BA:

Mã bệnh nhân:

**I. Hành chính:**

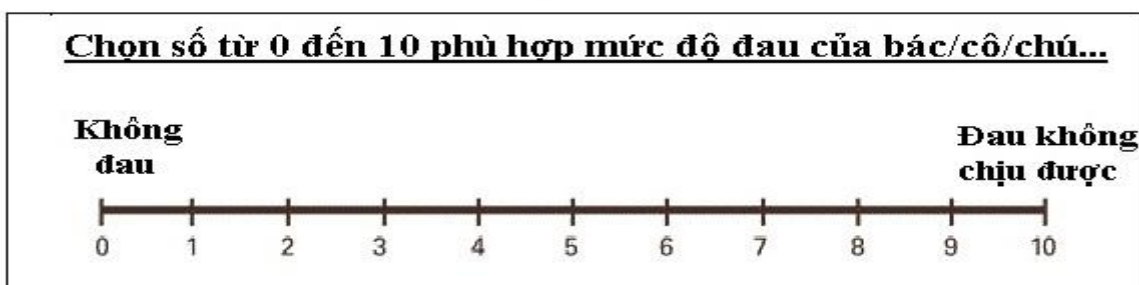
1. Họ và tên:.....2. Tuổi:.....  
3. Giới: Nam  Nữ  4. Nghề nghiệp:.....  
5. Địa chỉ:.....  
6. Ngày vào viện:.....  
7. Ngày ra viện:.....

**II. Chuyên môn:**

**A- Y học hiện đại:**

1. Lý do vào viện:.....  
2. Bệnh sử:  
- Thời gian đau:.....  
- Yếu tố khởi phát đau: Không  Có .....  
- Vị trí đau:.....  
- VAS .....

**VISUAL ANALOGUE SCALE (VAS)**



- Hướng lan:.....  
- Tư thế chống đau: Không  Có .....  
- Đã từng điều trị: YHHĐ  YHCT   
3. Tiền sử: THCS cổ  TVĐĐ cột sống cổ  Khác   
4. Khám lâm sàng:

4.1. Hội chứng cột sống:

4.2. Hội chứng chèn ép rễ:

4.3. Các hội chứng khác:

- HC chèn ép tuỷ:
- HC động mạch sống nền:
- Dấu hiệu Spurling
- Dấu hiệu Lhermitte

5. Cận lâm sàng:

6. Chẩn đoán YHHD: .....

B- Y học cổ truyền

D- Tứ chẩn:

Tình trạng bệnh nhân		Mô tả
Vọng chẩn	- Thân	
	- Sắc	
	- Hình thái	
	- Mắt, mũi môi	
	- Lưỡi: Chất lưỡi Rêu lưỡi	
	- Bộ phận bị bệnh	
	- Dáng đi, tư thế	
Văn chẩn	- Tiếng nói	
	- Hơi thở	
	- Ho, nôn, nấc	
	- Chất thải	

Tình trạng bệnh nhân		Mô tả
Vấn chẩn	- Hàn nhiệt	
	- Mồ hôi	
	- Âm thực	
	- Đại tiểu tiện	
	- Đầu, thân, CXK	
	- Ngực, bụng	
	- Ngũ quan	
	- Ngủ	
	- Nữ: KN, khí hư	
	- Cự bệnh	
	- Nguyên nhân	
Thiết chẩn	- Xúc chẩn:	
	- Phức chẩn	
	- Mạch chẩn	

## 2. Chẩn đoán:

- Chẩn đoán bát cương:
- Chẩn đoán tạng phủ:
- Chẩn đoán nguyên nhân:
- Chẩn đoán thể bệnh:

C- Đánh giá kết quả:

TT	Triệu chứng		T0	T1	T2	T3
1	Mức độ đau	VAS				
2	Vị trí đau	Đỉnh				
		Chả				
		Cổ gáy				
		Vai				
		Tay				
		Ngực				
3	Co cứng cơ vùng	Cổ				
		Vai				
		Ngang D6				
		X/q bả vai				
4	Khoảng cách	Cằm – ngực				
		Chả – tường				
5	Tầm vận động CS cổ	Cúi				
		Ngửa				
		Nghiêng T				
		Nghiêng P				
		Quay T				
		Quay P				
6	Đau/tê lan theo đường đi của rễ TK	Xuống tay				
		Xuống ngón tay				
7	Rối loạn cảm giác	Không				
		Có				
8	Teo cơ	Không				
		Có				
9	Giảm phản xạ gân xương	Không				
		Có				
10	Mức độ hạn chế sinh hoạt hàng ngày	NDI				

TT	Triệu chứng		T0	T1	T2	T3
13	X – quang CS cổ	Gai xương		<input type="checkbox"/>		
		Hẹp khe khớp		<input type="checkbox"/>		
		Hẹp lỗ tiếp hợp		<input type="checkbox"/>		
		Mất đường cong sinh lý		<input type="checkbox"/>		
14	MRI CS cổ					
15	Tổng điểm					

D- Theo dõi tác dụng không mong muốn

Buồn nôn, nôn	<input type="checkbox"/>	Đi ngoài phân lỏng	<input type="checkbox"/>
Đau bụng	<input type="checkbox"/>	Dị ứng ngoài da	<input type="checkbox"/>
Khác (ghi rõ)			

Chỉ số	Trước điều trị	Sau điều trị
Hồng cầu		
Bạch cầu		
Bạch cầu trung tính		
Ure (mmol/L)		
Creatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )		
AST (U/L - 37 <sup>0</sup> C)		
ALT (U/L - 37 <sup>0</sup> C)		
Glucose (mmol/l)		
Billirubin toàn phần (mg/dl)		
Albumin (g/l)		
Cholesterol toàn phần (mmol/l)		

- Kết quả điều trị

- Tổng điểm:

- Xếp loại:

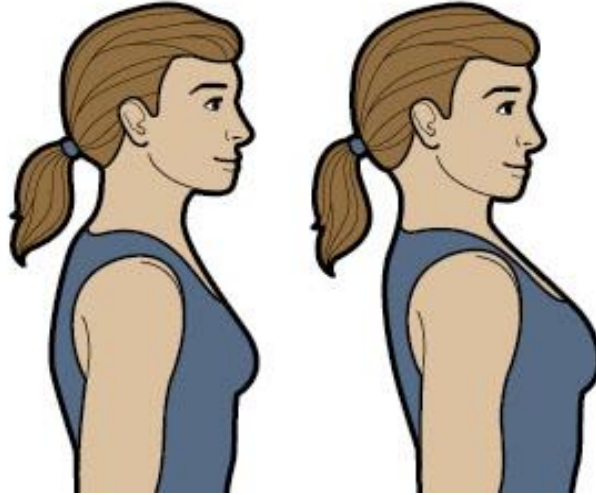
Ngày tháng năm

Bác sỹ điều trị

### PHỤ LỤC 3

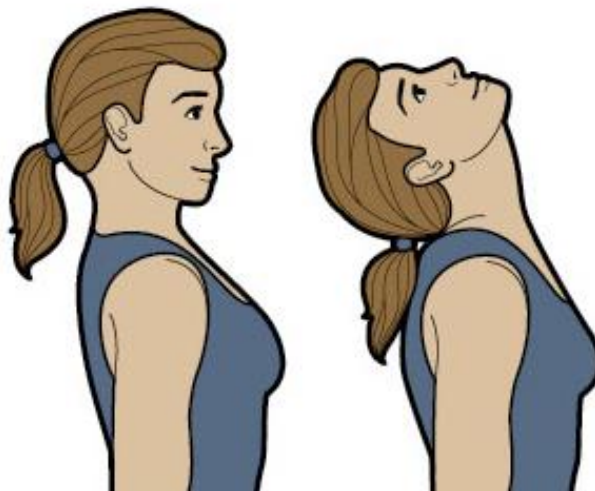
## BÀI TẬP DÀNH CHO BỆNH NHÂN HCCVCT

### BÀI TẬP 1: CO RÚT CỔ



Trong khi nằm ngửa hoặc ngồi trên ghế, di chuyển đầu thẳng về phía sau trong khi mắt vẫn nhìn thẳng về phía trước rồi trở về tư thế ban đầu. Lặp lại 10 lần

### BÀI TẬP 2: NGỬA CỔ RA SAU



Bắt đầu ở tư thế ngồi, đưa cổ về phía sau (như động tác trên), từ từ di chuyển đầu lên và ngửa cổ ra sau đến mức độ cảm thấy thoải mái rồi trở về tư thế ban đầu. Lặp lại 10 lần. Làm bài tập này một lần nữa vào cuối mỗi động tác hoặc sau mỗi động tác bạn làm bài tập này 2 lần.

### **BÀI TẬP 3: NGHIÊNG ĐẦU**



Bắt đầu ở tư thế ngồi, đưa cổ về phía sau như bài tập 1, bàn tay phải đặt trên đỉnh đầu, sau đó nhẹ nhàng nghiêng cổ về bên phải theo hướng từ tai phải đến vai phải đến khi bạn cảm thấy căng cơ ở cổ bên trái thì dừng lại. Đưa cổ về vị trí ban đầu. Lặp lại ở bên đối diện. Mỗi bên làm 5 lần.

### **BÀI TẬP 4: XOAY CỔ**



Bắt đầu ở tư thế ngồi, đưa cổ về phía sau như bài tập 1, sau đó nhẹ nhàng quay đầu về bên phải sao cho đầu mũi hướng qua vai. Quay trở lại tư thế ban đầu. Lặp lại 5 lần mỗi bên (trái và phải).

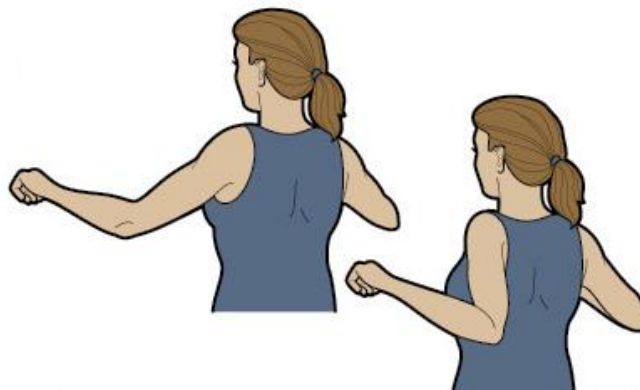


## BÀI TẬP 5: CÚI ĐẦU



Bắt đầu ở tư thế ngồi, đưa cổ về phía sau như bài tập 1. Đan hai tay phía sau đầu và nhẹ nhàng kéo đầu xuống sao cho cảm hướng về phía ngực. Dừng lại khi cảm thấy căng cơ ở phía sau cổ. Quay trở lại tư thế ban đầu. Lặp lại 5 lần.

## BÀI TẬP 6: KÉO XƯƠNG BẢ VAI



Tư thế ngồi, nâng cánh tay lên ở tư thế cẳng tay vuông góc với cánh tay. Thả lỏng vai và cổ. Cánh tay và cổ được giữ nguyên tư thế, từ từ đưa tay về phía sau để siết chặt phần cơ giữa hai xương bả vai để hai xương bả vai gần nhau hơn. Lặp lại 5 lần.

## PHỤ LỤC 4

### ĐỘ HẠN CHẾ HOẠT ĐỘNG SINH HOẠT HÀNG NGÀY DO ĐAU CỔ (THE NECK DISABILITY INDEX - NDI)

<i>Phần</i>	Nội dung	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
<i>Phần 1: CUỒN G ĐỘ ĐAU</i>	<p>A Hiện tại tôi không đau.</p> <p>B Hiện tại đau rất nhẹ.</p> <p>C Hiện tại đau vừa phải.</p> <p>D Hiện tại đau khá nặng.</p> <p>E Hiện tại đau rất nặng.</p> <p>F Hiện tại đau không thể tưởng tượng được.</p>				
<i>Phần 2: SINH HOẠT CÁ NHÂN (Tắm, Mặc quần áo,...)</i>	<p>A Tôi có thể tự chăm sóc bản thân mà không gây đau thêm.</p> <p>B Tôi chăm sóc bản thân bình thường, nhưng gây đau thêm.</p> <p>C Tôi bị đau khi chăm sóc bản thân, phải làm chậm và cẩn thận.</p> <p>D Tôi cần sự giúp đỡ, nhưng tự làm được hầu hết việc chăm sóc bản thân.</p> <p>E Tôi cần giúp đỡ trong hầu hết việc chăm sóc mình.</p> <p>F Tôi không tự mặc quần áo được, phải ở trên giường.</p>				
<i>Phần 3: NÂNG ĐỒ VẬT</i>	<p>A Tôi có thể nâng vật nặng mà không bị đau thêm.</p> <p>B Tôi có thể nâng vật nặng, nhưng bị đau thêm.</p> <p>C Đau làm tôi không nâng được vật nặng từ dưới sàn nhà lên, nhưng có thể nâng nếu vật ở vị trí thuận lợi (ví dụ: trên bàn...).</p> <p>D Đau làm tôi không nâng được vật nặng, nhưng tôi có thể nâng vật nhẹ và vừa nếu vật ở vị trí thuận lợi.</p> <p>E Tôi có thể nâng vật rất nhẹ.</p> <p>F Tôi không nâng hay mang vác được bất cứ vật gì.</p>				
<i>Phần 4: ĐỌC (Sách, báo,...)</i>	<p>A Tôi có thể đọc lâu bao lâu mình muốn mà không bị đau cổ.</p> <p>B Tôi có thể đọc bao lâu mình muốn nhưng đau nhẹ ở cổ.</p>				

<i>Phần</i>	Nội dung	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
	<p>C Tôi có thể đọc bao lâu mình muốn nhưng đau vừa phải ở cổ.</p> <p>D Tôi không thể đọc bao lâu mình muốn vì đau vừa phải ở cổ.</p> <p>E Tôi không thể đọc bao lâu mình muốn vì đau nặng ở cổ.</p> <p>F Tôi không thể đọc được bất cứ thứ gì.</p>				
<i>Phần 5: ĐAU ĐẦU</i>	<p>A Tôi không bị đau đầu.</p> <p>B Tôi bị đau đầu nhẹ nhưng không thường xuyên.</p> <p>C Tôi bị đau đầu vừa phải nhưng không thường xuyên.</p> <p>D Tôi bị đau đầu vừa phải nhưng thường xuyên.</p> <p>E Tôi bị đau đầu nặng thường xuyên.</p> <p>F Hầu như lúc nào tôi cũng bị đau đầu.</p>				
<i>Phần 6: KHẢ NĂNG TẬP TRUNG CHÚ Ý</i>	<p>A Tôi có thể dễ dàng tập trung chú ý hoàn toàn khi muốn.</p> <p>B Tôi thấy hơi khó khăn để tập trung chú ý hoàn toàn khi muốn.</p> <p>C Tôi thấy khá khó khăn để tập trung chú ý khi muốn.</p> <p>D Tôi rất khó khăn để tập trung chú ý khi muốn.</p> <p>E Tôi thấy cực kỳ khó khăn để tập trung chú ý khi muốn.</p> <p>F Tôi không thể tập trung chú ý được.</p>				
<i>Phần 7: LÀM VIỆC</i>	<p>A Tôi có thể làm nhiều công việc như tôi mong muốn.</p> <p>B Tôi chỉ có thể làm được những công việc thường lệ của mình.</p> <p>C Tôi chỉ có thể làm được hầu hết những công việc thường lệ của mình.</p> <p>D Tôi không thể làm được công việc thường lệ của mình.</p> <p>E Tôi hầu như không làm được việc gì.</p> <p>F Tôi không thể làm được việc gì.</p>				

<i>Phần</i>	Nội dung	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
<i>Phần 8:</i> <b>LÁI XE</b>	<p>A Tôi có thể lái xe mà không bị đau.</p> <p>B Tôi có thể lái xe bao lâu mà mình muốn nhưng đau cổ nhẹ.</p> <p>C Tôi có thể lái xe bao lâu mà mình muốn nhưng đau cổ vừa phải.</p> <p>D Tôi không thể lái xe bao lâu như mình muốn vì đau cổ vừa phải.</p> <p>E Tôi hầu như không lái xe được vì đau cổ nặng.</p> <p>F Tôi không thể lái được xe.</p>				
<i>Phần 9:</i> <b>NGỦ</b>	<p>A Tôi không có vấn đề gì bất thường về ngủ.</p> <p>B Giấc ngủ của tôi bị rối loạn ít (ít hơn 1 tiếng mất ngủ).</p> <p>C Giấc ngủ của tôi bị rối loạn nhẹ (1-2 tiếng mất ngủ).</p> <p>D Giấc ngủ của tôi bị rối loạn vừa phải (2-3 tiếng mất ngủ).</p> <p>E Giấc ngủ của tôi bị rối loạn nặng (3-5 tiếng mất ngủ).</p> <p>F Giấc ngủ của tôi bị rối loạn hoàn toàn (5-7 tiếng mất ngủ).</p>				
<i>Phần 10:</i> <b>HOẠT ĐỘNG GIẢI TRÍ</b>	<p>A Tôi có thể tham gia tất cả các hoạt động giải trí mà không bị đau cổ.</p> <p>B Tôi có thể tham gia tất cả các hoạt động giải trí nhưng hơi đau cổ.</p> <p>C Tôi có thể tham gia hầu hết, nhưng không phải tất cả các hoạt động giải trí vì đau cổ.</p> <p>D Tôi chỉ có thể tham gia 1 số các hoạt động giải trí vì đau cổ.</p> <p>E Tôi hầu như không tham gia các hoạt động giải trí vì đau cổ.</p> <p>F Tôi không thể tham gia được bất kỳ hoạt động giải trí nào.</p>				

## **DANH SÁCH BỆNH NHÂN (PHOTO)**