

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

BỘ Y TẾ



TẠ ĐĂNG QUANG

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ
TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ
BỆNH GÚT MẠN TÍNH CỦA
VIÊN NANG CỨNG TAM DIỆU GIA VỊ
TRÊN THỰC NGHIỆM VÀ LÂM SÀNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2020

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

BỘ Y TẾ

TẠ ĐĂNG QUANG

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ
TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ
BỆNH GÚT MẠN TÍNH CỦA
VIÊN NANG CỨNG TAM DIỆU GIA VỊ
TRÊN THỰC NGHIỆM VÀ LÂM SÀNG**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 62.72.02.01

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Phạm Văn Trịnh

2. PGS.TS. Trần Việt Hùng

HÀ NỘI - 2020

LỜI CẢM ƠN

Đề Luận án này được hoàn thành, thay mặt nhóm nghiên cứu, em xin gửi lời cảm ơn chân thành tới:

Ban Giám hiệu, Phòng Quản lý và Đào tạo Sau Đại học Trường Đại học Y Hà Nội. PGS.TS Nguyễn Thị Thu Hà trưởng khoa Y học cổ truyền cùng toàn thể các thầy cô trong Khoa Y học cổ truyền, PGS.TS Nguyễn Thị Vân Anh trưởng bộ môn Dược lý, PGS.TS Hồ Thị Kim Thanh trưởng Bộ môn Y học gia đình Trường Đại học Y Hà Nội và PGS.TS Nguyễn Thùy Dương trưởng Bộ môn Dược lực Trường Đại học Dược Hà Nội là những người đã tận tình chỉ bảo, hướng dẫn và giúp đỡ em trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành đề tài.

Em xin chân thành cảm ơn Ban Giám đốc và tập thể Y Bác sĩ Khoa Khám bệnh Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi để em triển khai phần thử nghiệm lâm sàng của đề tài.

Em xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới hai thầy hướng dẫn, **PGS.TS Phạm Văn Trinh** và **PGS.TS Trần Việt Hùng** đã trực tiếp hướng dẫn em trong suốt thời gian học tập và viết luận án.

Em xin cảm ơn tới các thầy cô, các nhà khoa học trong và ngoài Hội đồng đã đóng góp những ý kiến quý báu để em hoàn thiện luận án này.

Tôi xin cảm ơn những bệnh nhân tham gia nghiên cứu, họ đã nhiệt tình, kiên trì và tuân thủ đầy đủ các nội quy của đề tài nhằm đảm bảo nghiên cứu tiến hành thuận lợi.

Xin cảm ơn gia đình, họ hàng và bạn bè, đồng nghiệp đã luôn động viên tinh thần tôi để thực hiện nghiên cứu này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

Tạ Đăng Quang

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Tạ Đăng Quang, nghiên cứu sinh Khóa 34, chuyên ngành Y học cổ truyền, Trường Đại học Y Hà Nội, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS. TS. Phạm Văn Trinh - Nguyên Phó trưởng khoa Y học cổ truyền/Trường Đại học Y Hà Nội và PGS. TS. Trần Việt Hùng – Viện trưởng viện kiểm nghiệm thuốc TPHCM.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và 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 tháng năm 2020

Người viết cam đoan

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ABCG2	ATP-Binding Cassette transporter isoform G2 (Chất vận chuyển phụ thuộc ATP)
ACR	American College of Rheumatology (Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ)
ALT	Alanin amino transferase
ARA	American Rheumatism Asscociation
AST	Aspartat amino transferase
ATP	Adenosintriphosphat
AU	Acid uric
BMI	Body mass index (Chỉ số khối cơ thể)
CMC-Na	Carboxymethyl cellulose Natri (Dẫn xuất cellulose với nhóm carboxymethyl)
COX-2	Cyclooxygenase-2 (Enzym phản ứng viêm)
EDTA	Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid (Dung dịch đệm)
EULAR	European League Against Rheumatism (Liên đoàn chống bệnh thấp khớp Châu Âu)
FDA	Food and Drug Administration (Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ)
GLUT9	Glucose transporter 9
HGPRT	Hypoxanthine-guanine Phosphor Ribosyl Transferase
hUAT	human uric acid transporter
IL	Interleukin
IL-1 β	Interleukin 1 Beta
LD	Lethal dose (liều gây chết)
LOX	Lyxxygenase
MRP4	human Multi-drug Resistance Protein 4

MSU	Monosodium urat
MYD88	Myeloid differentiation primary response 88 (Thụ thể tiếp nhận IL-1R)
NF _κ B	Nuclear factor kappa B (Yếu tố nhân kappa B)
NK	Natural killer
NO	Nitric oxyd
NOD	Nucleotide oligomerization domain
NLRP	NOD like receptors
NSAIDs	Nonsteroidal anti- inflammatory drugs (Thuốc chống viêm không chứa steroid)
NTP1	Sodium phosphate transport protein 1
OAT	Organic anion transporter (Kênh vận chuyển anion hữu cơ)
PGE2	Prostaglandin E2 (Chất trung gian gây viêm)
PRPP	Phospho Ribosyl Pyro Phosphate
SLC2A9	Solute Carrier Family 2 Member 9
SLC22A12	Solute Carrier Family 22 Member 12
SLC22A11	Solute Carrier Family 22 Member 11
TDGV	Tam Diệu Gia Vị
TNF- α	Tumor Necrosis factor alpha (Yếu tố hoại tử khối u dạng α)
TLR2	Toll – like receptors 2
UAT	Uric Acid Transporter
URAT	Urate transporter
VAS	Visual Analog Scale (Thang điểm cường độ đau dạng nhìn)
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)
XO	Xanthin oxydase
YHCT	Y học cổ truyền
YHHĐ	Y học hiện đại

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. QUAN ĐIỂM CỦA Y HỌC HIỆN ĐẠI VỀ BỆNH GÚT.....	3
1.1.1. Đại cương về bệnh gút.....	3
1.1.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh.....	3
1.1.3. Triệu chứng và tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh gút.....	8
1.1.4. Điều trị bệnh gút.....	10
1.2. QUAN ĐIỂM CỦA Y HỌC CỔ TRUYỀN VỀ BỆNH GÚT.....	14
1.2.1. Bệnh danh.....	14
1.2.2. Bệnh nguyên và cơ chế bệnh sinh.....	14
1.2.3. Chẩn đoán và điều trị theo thể bệnh YHCT.....	17
1.3. KẾT QUẢ MỘT SỐ NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ BỆNH GÚT (THỐNG PHONG) BẰNG Y HỌC CỔ TRUYỀN.....	20
1.3.1. Nghiên cứu thực nghiệm.....	20
1.3.2. Nghiên cứu lâm sàng.....	21
1.4. TỔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU.....	25
1.4.1. Xuất xứ bài thuốc.....	25
1.4.2. Công thức bài thuốc.....	26
1.4.3. Cơ sở xây dựng bài thuốc.....	27
1.4.4. Các vị thuốc trong bài thuốc nghiên cứu TDGV.....	28
CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	32
2.1. NGHIÊN CỨU THỰC NGHIỆM.....	32
2.1.1. Chất liệu nghiên cứu.....	32
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu.....	34

2.1.3. Phương pháp nghiên cứu	34
2.1.4. Phương pháp xử lý số liệu	42
2.2. NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG	43
2.2.1. Chất liệu nghiên cứu	43
2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	44
2.2.3. Đối tượng nghiên cứu	44
2.2.4. Phương pháp nghiên cứu	46
2.2.5. Phương pháp xử lý số liệu	51
2.2.6. Khía cạnh đạo đức của đề tài	52
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	54
3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG CỨNG TDGV TRÊN THỰC NGHIỆM	
54	
3.1.1. Độc tính cấp	54
3.1.2. Độc tính bán trường diễn	54
3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG HẠ ACID URIC, GIẢM ĐAU VÀ CHỐNG VIÊM CỦA VIÊN NANG CỨNG TDGV TRÊN THỰC NGHIỆM.....	62
3.2.1. Tác dụng hạ acid uric của viên nang cứng TDGV trên mô hình thực nghiệm gây tăng acid uric máu	62
3.2.2. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV trên mô hình thực nghiệm.....	65
3.2.3. Tác dụng chống viêm của viên nang cứng TDGV trên mô hình thực nghiệm.....	69
3.3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA VIÊN NANG CỨNG TDGV TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN GÚT MẠN TÍNH CÓ TĂNG ACID URIC MÁU	72

3.3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.....	72
3.3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng điều trị.....	78
3.2.4. Kết quả nghiên cứu tác dụng không mong muốn.....	86
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	89
4.1. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG CỨNG TDGV TRÊN THỰC NGHIỆM.....	89
4.1.1. Bàn luận về độc tính cấp.....	89
4.1.2. Bàn luận về độc tính bán trường diễn.....	90
4.2. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG HẠ ACID URIC, GIẢM ĐAU VÀ CHỐNG VIÊM CỦA VIÊN NANG CỨNG TDGV TRÊN THỰC NGHIỆM.....	96
4.2.1. Bàn luận về tác dụng hạ acid uric của viên nang cứng TDGV trên mô hình thực nghiệm.....	96
4.2.2. Bàn luận về tác dụng chống viêm cấp của viên nang cứng TDGV trên động vật thực nghiệm.....	102
4.2.3. Bàn luận về tác dụng giảm đau viên nang cứng TDGV trên mô hình thực nghiệm.....	106
4.3. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA VIÊN NANG CỨNG TDGV TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN GÚT MẠN TÍNH CÓ TĂNG ACID URIC MÁU.....	109
4.3.1. Bàn luận về đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu.....	109
4.3.2. Bàn luận về kết quả nghiên cứu tác dụng điều trị.....	116
4.3.3. Bàn luận về tác dụng không mong muốn.....	124
KẾT LUẬN.....	127
KIẾN NGHỊ.....	129
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ.....	130

LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN.....	130
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	131
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1: So sánh Allopurinol và Febuxostat	11
Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng TDGV.....	54
Bảng 3.2. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến thể trọng thỏ	55
Bảng 3.3. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến số lượng Hồng cầu, Bạch cầu và Tiểu cầu trong máu thỏ	56
Bảng 3.4. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến hàm lượng Hemoglobin và Hematocrit trong máu thỏ.....	57
Bảng 3.5. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến hoạt độ AST và ALT trong máu thỏ	58
Bảng 3.6. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến nồng độ Protein toàn phần trong máu thỏ.....	59
Bảng 3.7. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến nồng độ Bilirubin toàn phần trong máu thỏ.....	59
Bảng 3.8. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến nồng độ Creatinin trong máu thỏ	60
Bảng 3.9. Kết quả gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat trên động vật thực nghiệm ở mô hình (1).....	62
Bảng 3.10. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV lên nồng độ acid uric máu trên mô hình (1) gây tăng acid uric máu ở động vật thực nghiệm.....	62
Bảng 3.11. Kết quả gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat trên động vật thực nghiệm ở mô hình 2	63
Bảng 3.12. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến thể tích nước tiểu động vật thực nghiệm ở mô hình 2	63
Bảng 3.13. Tác dụng thải acid uric qua nước tiểu của viên nang cứng TDGV trên động vật thực nghiệm ở mô hình 2	64

Bảng 3.14. Khả năng ức chế enzym xanthin oxidase và giá trị IC ₅₀ của mẫu thử	64
Bảng 3.15. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV lên thời gian phản ứng với nhiệt độ ở động vật thực nghiệm.....	65
Bảng 3.16. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV bằng máy đo ngưỡng đau ở động vật thực nghiệm.....	66
Bảng 3.17. Tác dụng chống viêm cấp của viên nang cứng TDGV trên mô hình gây phù chân chuột nhắt.....	69
Bảng 3.18. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến thể tích dịch rỉ viêm	70
Bảng 3.19. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm.....	70
Bảng 3.20. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm.....	71
Bảng 3.21. Phân bố bệnh nhân theo giới	72
Bảng 3.22. Phân bố bệnh nhân theo thời gian mắc bệnh.....	73
Bảng 3.23. Phân bố bệnh nhân theo yếu tố nguy cơ.....	74
Bảng 3.24. Phân bố bệnh nhân theo chỉ số BMI.....	75
Bảng 3.25. Phân bố bệnh nhân theo tiền sử bản thân	76
Bảng 3.26. Phân bố bệnh nhân theo vị trí khớp đau	77
Bảng 3.27. Phân bố bệnh nhân theo triệu chứng Y học cổ truyền.....	77
Bảng 3.28. Acid uric máu trung bình sau 6 tuần điều trị của 2 nhóm	78
Bảng 3.29. Phân loại mức độ hạ acid uric máu sau 6 tuần điều trị.....	79
Bảng 3.30. So sánh tỉ lệ kết quả hạ acid uric máu sau 6 tuần điều trị	79
Bảng 3.31. So sánh tỉ lệ kết quả duy trì acid uric máu sau 4 tuần ngừng điều trị (T10) của hai nhóm	80
Bảng 3.32. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV qua điểm VAS trung bình tại các thời điểm điều trị.....	81

Bảng 3.33. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV qua chỉ số khớp đau trung bình tại các thời điểm điều trị.....	82
Bảng 3.34. Tỷ lệ bệnh nhân đau khớp lại sau 4 tuần dừng điều trị của 2 nhóm	84
Bảng 3.35. Thay đổi triệu chứng theo YHCT sau 3 tuần điều trị.....	85
Bảng 3.36. Thay đổi triệu chứng theo YHCT sau 6 tuần điều trị.....	86
Bảng 3.37. Sự thay đổi các chỉ số huyết học trước và sau điều trị của nhóm Nghiên cứu	87
Bảng 3.38. Sự thay đổi các chỉ số huyết học trước và sau điều trị của nhóm Chứng	87
Bảng 3.39. Sự thay đổi các chỉ số sinh hóa trước và sau điều trị của nhóm Nghiên cứu	88
Bảng 3.40. Sự thay đổi các chỉ số sinh hóa trước và sau điều trị của nhóm Chứng	88
Bảng 4.1. So sánh mức độ % giảm nồng độ acid uric máu của một số thuốc YHCT trên mô hình thực nghiệm	97
Bảng 4.2. So sánh khả năng ức chế XO của một số vị thuốc YHCT trên.....	99
Bảng 4.3. Nồng độ acid uric máu trước và sau điều trị của một số nghiên cứu lâm sàng.....	118

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV lên số cơn quặn đau	68
Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi	72
Biểu đồ 3.3. Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp	74
Biểu đồ 3.4. Phân bố tỉ lệ tiền sử các bệnh phối hợp.....	76
Biểu đồ 3.5. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV qua tỉ lệ bệnh nhân đau khớp tại các thời điểm nghiên cứu	83

DANH MỤC HÌNH – SƠ ĐỒ

Hình 1.1. Cơ chế bệnh sinh bệnh gút	4
Hình 1.2. Sơ đồ hoạt động của các chất vận chuyển acid uric	6
Hình 3.1. Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng, lô trị 1 và lô trị 2	61
Hình 3.2. Hình thái vi thể thận thỏ lô chứng, lô trị 1 và lô trị 2	61
Sơ đồ 2.1: Mô hình nghiên cứu.....	53

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gút (Gout) là một bệnh do rối loạn chuyển hóa các nhân purin có đặc điểm chính là tăng acid uric máu. Khi acid uric bị bão hòa ở ngoài màng tế bào, sẽ gây lắng đọng các tinh thể monosodium urat ở các mô. Tùy theo vị trí tinh thể urat bị tích lũy ở mô nào mà bệnh biểu hiện bởi một hoặc nhiều triệu chứng lâm sàng như viêm khớp và cạnh khớp cấp và/hoặc mạn tính, thường được gọi là viêm khớp do gút [1].

Bệnh có liên quan chủ yếu đến chế độ dinh dưỡng dư thừa. Theo Anne-Kathrin Tausche (2009) ít nhất 1% đến 2% người trưởng thành ở các nước phát triển bị mắc bệnh [2] và đang gia tăng ở các nước đang phát triển. Một loạt các yếu tố có thể lý giải cho tỷ lệ tăng này là tuổi thọ con người ngày càng cao, sự thay đổi trong thói quen ăn uống, sinh hoạt, số người béo phì và mắc hội chứng chuyển hóa tăng lên [3]. Tại Việt Nam, tỷ lệ viêm khớp do gút chiếm 10,6% các bệnh về khớp được điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp – Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 1996 - 2000 [4]. Nếu không được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời, bệnh tiến triển ngày càng nặng dẫn đến hủy hoại khớp ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân và là gánh nặng cho gia đình và xã hội [5].

Trong điều trị bệnh gút mạn tính, Y học hiện đại (YHHĐ) chú trọng sử dụng các thuốc hạ acid uric máu. Tuy nhiên, việc điều trị này cũng thường kéo dài nhiều tháng do đó để tránh khởi phát đợt cấp của bệnh, YHHĐ cũng thường kết hợp thuốc hạ acid uric máu với các nhóm thuốc chống viêm [6] [7]. Các thuốc này có tác dụng nhanh, hiệu quả tốt nhưng có nhiều tác dụng không mong muốn như: các thuốc chống viêm giảm đau gây kích ứng dạ dày [4], thuốc Colchicin gây tiêu chảy và các rối loạn tiêu hóa [8], Allopurinol là thuốc hạ acid uric được sử dụng phổ biến hiện nay, tuy nhiên thuốc có thể gây dị ứng thuốc với tỉ lệ cao ở người châu Á [9], [10].

Trong Y học cổ truyền (YHCT) không có bệnh danh bệnh gút, dựa trên những biểu hiện lâm sàng người ta có thể liên hệ với chứng “Thống phong” [11], [12], [13]. Đây là chứng bệnh được biết đến từ lâu, các thầy thuốc Y học cổ truyền đã đưa ra nhiều phương pháp cũng như vị thuốc và bài thuốc để điều trị bệnh đạt hiệu quả cao. Tam diệp thang là một bài thuốc cổ phương được sử dụng trong điều trị các chứng phong thấp nhiệt tó, tương đương với các tình trạng viêm khớp cấp tính của y học hiện đại. Bài thuốc cũng đã được chứng minh về tác dụng chống viêm rất tốt trên thực nghiệm [14].

Với mong muốn tìm một loại thuốc mới ít tác dụng không mong muốn mà lại có tác dụng điều trị, trên cơ sở kế thừa giá trị của bài thuốc cổ phương Tam diệp thang (Hoàng Bá, Thương truật, Ngưu tất) trong điều trị bệnh gút [15], kết hợp với các vị thuốc có tác dụng hạ acid uric máu, chống viêm, giảm đau đã được nghiên cứu trên thực nghiệm (Quế chi [16], [17], Dây đau xương [18], Thiên niên kiện [19], Trữ ma diệp, Râu ngô [20]) nhóm nghiên cứu chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu độc tính và tác dụng điều trị bệnh gút mạn tính của viên nang cứng Tam diệp gia vị (TDGV) với ba mục tiêu:

- 1. Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng TDGV trên thực nghiệm.***
- 2. Đánh giá tác dụng hạ acid uric, chống viêm và giảm đau của viên nang cứng TDGV trên thực nghiệm.***
- 3. Đánh giá tác dụng điều trị và tác dụng không mong muốn của viên nang cứng TDGV trong điều trị bệnh nhân gút mạn tính có tăng acid uric máu.***

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. QUAN ĐIỂM CỦA Y HỌC HIỆN ĐẠI VỀ BỆNH GÚT

1.1.1. Đại cương về bệnh gút

1.1.1.1. Định nghĩa

Bệnh gút (Gout) là một bệnh do rối loạn chuyển hóa các nhân purin có đặc điểm chính là tăng acid uric máu [4], và là một trong những bệnh được biết đến rất sớm, từ năm 2600 trước công nguyên [21]. Đây là bệnh do rối loạn chuyển hóa và là bệnh viêm khớp phổ biến nhất ở nam giới [22].

1.1.1.2. Dịch tễ học

Các nghiên cứu trên thế giới đều chỉ ra rằng bệnh gút ngày càng phổ biến, ở các nước tiên tiến tỉ lệ gia tăng nhanh chóng. Ở Châu Mỹ tỉ lệ mắc bệnh tại các nước được thống kê lần lượt là: Hoa Kỳ (3,9% năm 2008) [23], Canada (3,8% năm 2012) [24], Mexico (0,3% năm 2011) [25]. Ở Châu Âu bệnh cũng rất phổ biến với tỉ lệ mắc bệnh tại các quốc gia lần lượt là: Pháp (0,9% năm 2013) [26], tại Anh và Đức (1,4% trong giai đoạn 2000 – 2005) [27], tại Ý tỉ lệ này tăng từ 6,7/1000 dân cư lên 9,1/1000 dân cư trong 4 năm từ 2005-2009 [28]. Ở châu Úc, New Zealand (2,69% trong giai đoạn 2008-2009) [29], tại Úc (9,7% năm 2002) [30]. Tại Châu Á: Đài Loan (6,25% năm 2010) [31], Trung Quốc (1,1% trong giai đoạn 2000 -2014) [32].

Ở Việt Nam (2015), tại Khoa cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai, bệnh gút đứng thứ 4 trong 15 bệnh khớp nội trú thường gặp nhất (chiếm tỉ lệ 8%) [33].

1.1.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

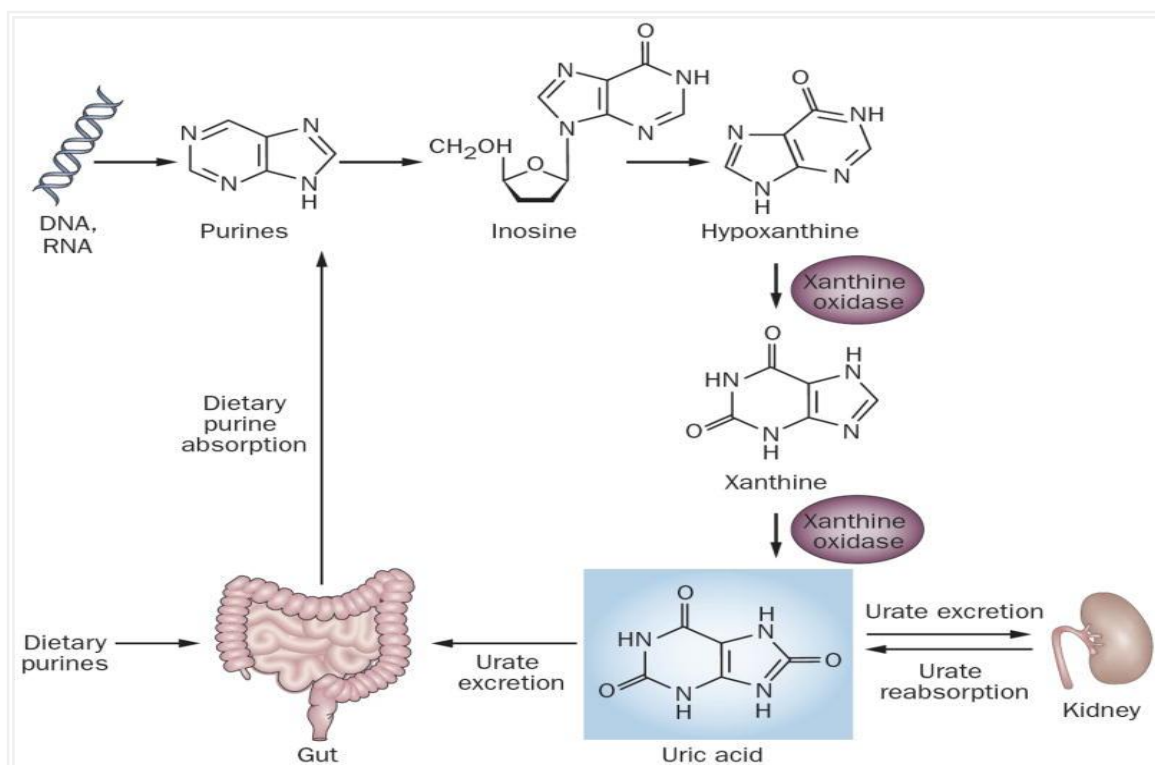
1.1.2.1. Nguyên nhân

Các nghiên cứu hiện nay đều chỉ ra rằng tăng acid uric máu và bệnh gút có mối liên quan chặt chẽ [1], [22], [34]. Tùy theo nguyên nhân gây ra bệnh,

bệnh gút được phân thành gút nguyên phát, gút thứ phát và gút do các bất thường về enzym.

Gút nguyên phát chiếm tỉ lệ > 95% trường hợp tăng acid uric máu và gút, nguyên nhân còn chưa rõ, có thể do nhiều yếu tố [34] như: dinh dưỡng (ăn nhiều đạm [34], uống nhiều rượu bia [35]...), gen và di truyền (1/3 bệnh nhân gút có cha mẹ bị bệnh gút [34]). Gút thứ phát chiếm tỉ lệ 2 – 5% các trường hợp gút. Hai nguyên nhân chính là suy thận mạn tính và sử dụng các thuốc lợi tiểu. Gút do bất thường về enzym là bệnh di truyền hiếm gặp do thiếu hụt toàn bộ hoặc một phần enzym Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT), hoặc tăng hoạt tính của enzym Phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) [34].

1.1.2.2. Cơ chế bệnh sinh



Hình 1.1. Cơ chế bệnh sinh bệnh gút [36]

Cơ chế bệnh sinh chính của bệnh gút là sự tích lũy acid uric ở mô, tạo nên các microtophi. Khi các hạt tophi tại sụn khớp bị vỡ sẽ khởi phát cơn gút

cấp; sự lắng đọng vi tinh thể cạnh khớp, trong màng hoạt dịch, trong mô sụn và mô xương sẽ dẫn đến bệnh xương khớp mạn tính do gút; sự có mặt vi tinh thể urat tại mô mềm, bao gân tạo nên hạt tophi, và cuối cùng, viêm thận kẽ (bệnh thận do gút) là do tinh thể urat lắng đọng tại tổ chức kẽ của thận. Acid uric niệu tăng và sự toan hóa nước tiểu dẫn đến sỏi tiết niệu trong bệnh gút [34]

❖ *Cơ chế gây bệnh mức độ phân tử trong bệnh gút*

Các nghiên cứu gần đây ở mức độ phân tử đã giải thích được phần nào về cơ chế bệnh sinh của bệnh gút. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng khả năng di truyền của gen gây tăng acid uric ở người là 63% [37]. Trong đó có 3 gen được nhiều nghiên cứu chứng minh là có liên quan tới bệnh gút.

SLC2A9

SLC2A9 (Solute Carrier Family 2 Member 9): tổng hợp ra protein Glucose transporter 9 (GLUT 9) được tìm thấy chủ yếu ở thận, đặc biệt là ống thận. Là một gen có vai trò nổi bật trong quá trình trao đổi chất. Vị trí tác dụng của SLC2A9 là tại thận, nơi nó thể hiện vai trò là một chất vận chuyển acid uric, ảnh hưởng đến nồng độ acid uric trong nước tiểu [38]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh ảnh hưởng của đường trong đồ uống đến chức năng của SLC2A9, làm tăng nguy cơ gây bệnh gút với những người sử dụng nhiều đồ uống này [39].

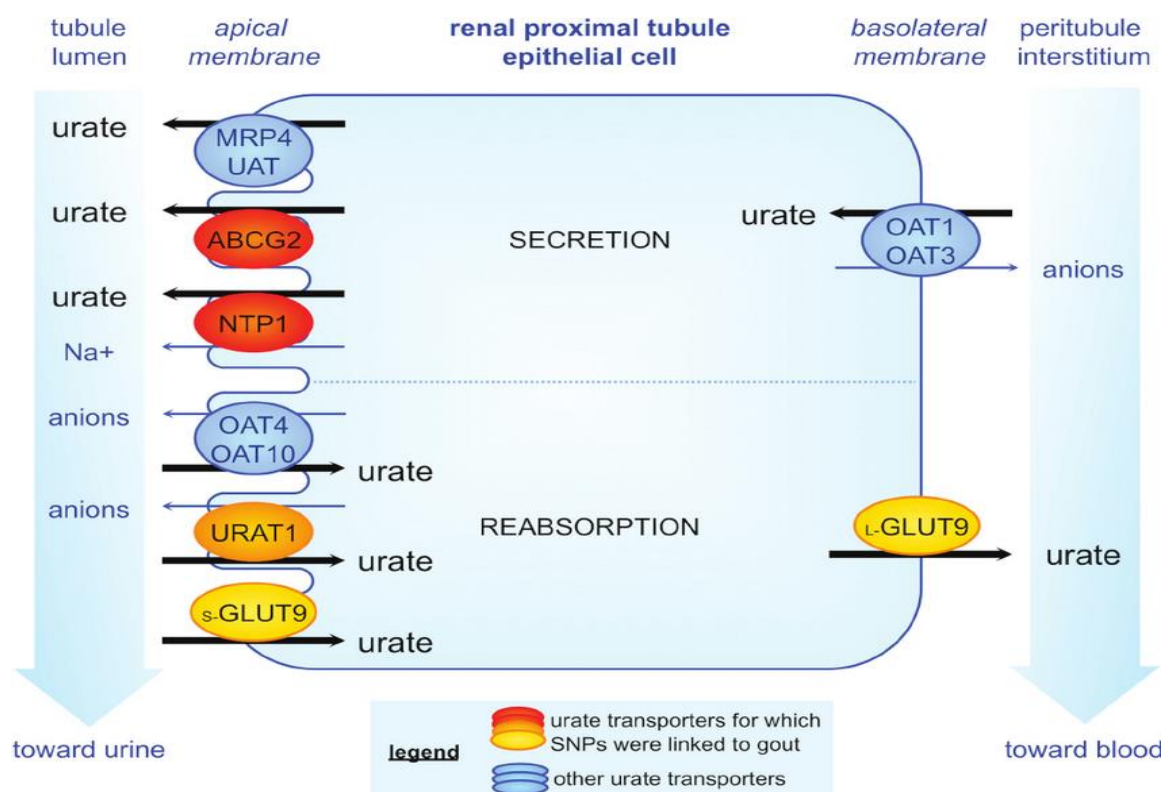
SLC22A12 và SLC22A11

Là hai gen nằm cùng nhau trên nhiễm sắc thể số 11, mã hóa hai chất vận chuyển acid uric tại ống thận lần lượt là OAT 4 (Organic anion transporter 4) và URAT 1 (Urate transporter 1). SLC22A12 được biểu hiện ở nhiều mô và nhiều giai đoạn của quá trình phát triển, trong khi SLC22A11 chỉ được biểu hiện ở thận và nhau thai. URAT1 là chất vận chuyển có ái lực cao với urat, trong khi OAT 4 có ái lực thấp với urat và tham gia vận chuyển nhiều anion hữu cơ khác. URAT1 và các OAT khác vận chuyển urat vào tế bào ống thận từ

phía đỉnh lòng ống. Trong tế bào, urat phải đi qua phía đáy bên nhờ kênh phụ thuộc điện thế hUAT (human uric acid transporter). Đây là cơ chế chính của quá trình tái hấp thu acid uric ở thận người. Đột biến gen URAT1 sẽ làm hạ acid uric máu di truyền. Các thuốc như probenecid, sulfinpyrazone, benzbromarone ức chế trực tiếp URAT1 ở phía đỉnh của tế bào ống thận (nên gọi là ức chế *cis*) sẽ có khả năng làm tăng thải acid uric. Ngược lại, các thuốc lợi tiểu, acid nicotinic... kích thích trao đổi anion và tái hấp thu urat (kích thích *trans*) [40].

ABCG2

ABCG2 (ATP-binding cassette transporter isoform G2) là một chất vận chuyển phụ thuộc ATP, có vai trò vận chuyển đào thải acid uric trong ruột và ống lượn gần của thận [41], [42]. Một nghiên cứu đã chỉ ra rằng, khi đột biến tại chỗ ABCG2 sẽ dẫn đến giảm 53% khả năng vận chuyển urat, làm nồng độ acid uric huyết thanh tăng, làm tăng nguy cơ bị bệnh gút [43].



Hình 1.2. Sơ đồ hoạt động của các chất vận chuyển acid uric [37]

❖ *Cơ chế miễn dịch trong bệnh gút*

Gút là phản ứng miễn dịch của hệ thống với các tinh thể monosodium urat (MSU) gây tổn thương các mô quanh khớp. Các tế bào miễn dịch bẩm sinh (bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, tế bào mast, bạch cầu trung tính) và các tế bào NK (natural killer) liên quan đến sinh bệnh học của viêm gút cấp tính. Toll – like receptors 2 (TLR2) có thể nhận ra các tinh thể MSU và TLR2 được cho là một yếu tố chi phối xác định mức độ viêm và quá trình phát triển của bệnh viêm khớp gút.

Tinh thể MSU tạo ra IL-1 β (là một cytokine quan trọng trong viêm do gút) thông qua kích hoạt nucleotide oligomerization domain (NOD)-like receptors (NLRP) và TLR2 / 4-MyD88. Ngoài ra, sự tương tác giữa các tinh thể MSU và các tế bào miễn dịch bẩm sinh như các đại thực bào, các tế bào NK, bạch cầu trung tính và các tế bào mast cũng tiết ra nhiều cytokine khác như IL-6, IL-8, TNF - α , CXCL8 và cyclo-oxygenase.

Webb R và các cộng sự là người đầu tiên quan sát thấy tinh thể của MSU có thể kích hoạt trực tiếp các tế bào T một cách độc lập với kháng nguyên ở bệnh nhân bị gút, do đó thực tế là sự lắng đọng các tinh thể MSU trong các mô liên kết trực tiếp dẫn đến viêm kết mạc và phá hủy xương.

Các tế bào B thúc đẩy quá trình kết tinh thông qua việc tạo ra các globulin miễn dịch gắn liền với tinh thể MSU và đẩy nhanh đáp ứng miễn dịch thích ứng trong bệnh gút. Hơn nữa, các nghiên cứu khác cũng cho thấy bệnh nhân mắc bệnh gút cũng có thể tạo ra kháng thể khi đối mặt với tinh thể MSU [44] .

❖ *Cơ chế hình thành hạt tôphi trong bệnh gút*

Các tinh thể MSU là những cấu trúc hình kim được các tế bào thực bào ở người bắt giữ và thực bào rất nhanh. Đây là pha thứ nhất khởi phát quá trình viêm của cơn gút cấp.

Các bạch cầu trung tính đã thực bào tinh thể MSU sẽ trải qua một dạng

chết tế bào đặc biệt được gọi là quá trình hình thành NET, có đặc trưng là sự hình thành bẫy bạch cầu trung tính ngoại bào. NETosis, viết tắt của sự hình thành bẫy bạch cầu trung tính ngoại bào, mô tả một quá trình chết tế bào đặc biệt, cho phép sự giải phóng ADN một cách nhanh chóng. Các ADN được phóng ra tạo nên một bẫy cho phép trung hòa các vi khuẩn cũng như các tín hiệu nguy hiểm khác như tinh thể MSU. Đồng thời với tập trung tăng cường của bạch cầu trung tính tới vị trí lắng đọng MSU, các bẫy bạch cầu trung tính ngoại bào (NETs) dày lên và tập hợp các tinh thể MSU dày đặc khi hình thành các bẫy bạch cầu trung tính ngưng kết (aggNETs).

Pha thứ hai là sự hình thành các hạt tophi bản chất là các mạng lưới ngưng kết của bẫy bạch cầu trung tính ngoại bào, phụ thuộc và mật độ cao các bạch cầu trung tính, và sự chết của chúng qua quá trình tạo thành bẫy bạch cầu trung tính ngoại bào, từ đó cho phép sự đóng gói chặt chẽ các tinh thể MSU, trung hòa và giáng hóa các chất cytokin tiền viêm và làm quá trình viêm thoái triển. Quá trình phân tử này miêu tả bức tranh lâm sàng của gút mạn tính có hạt tophi [45].

1.1.3. Triệu chứng và tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh gút

1.1.3.1. Triệu chứng bệnh gút

Tiến triển của bệnh gút diễn biến qua 4 giai đoạn: Tăng acid uric máu; Viêm gút cấp tính; Con gút giữa các đợt cấp tính; Bệnh gút mạn tính có hạt tophi [10].

❖ *Tăng acid uric máu không có triệu chứng*

Đó là trường hợp tăng acid uric máu nhưng không có triệu chứng của gút như viêm khớp hay sỏi urat thận. Hầu hết bệnh nhân tăng acid uric máu không có triệu chứng trong suốt cuộc đời [34].

❖ *Gút cấp tính*

Viêm một khớp gặp trong 85%-90% trường hợp khởi phát gút với khớp

bàn ngón chân cái thường gặp.

Con điển hình: thường xuất hiện tự phát, khởi phát đột ngột vào ban đêm

- Thường gặp ở các khớp ở chi dưới như: ngón chân cái, bàn ngón chân, gôi.
- Khớp đau dữ dội, bồng rát. Khám khớp sưng, nóng, đỏ, đau.
- Đáp ứng tốt với colchicine, các triệu chứng viêm thuyên giảm hoàn toàn sau 48 giờ.
- Con gút cấp có thể tự khỏi trong vòng 1 - 2 tuần hoặc không cần điều trị [3].

❖ ***Gút gian phát***

Là thời kỳ giữa các đợt viêm khớp. Hầu hết bệnh nhân bị đợt gút thứ hai sau 6 tháng đến 2 năm. Khoảng 62% bệnh nhân bị tái phát trong năm đầu. 16% trong thời gian từ 1 đến 2 năm, 11% từ 2 đến 5 năm, 4% từ 5 đến 10 năm và 7% không bị tái phát trong khoảng từ 10 năm trở lên [34].

❖ ***Gút mạn tính***

Sau khi cơn gút cấp kết thúc, giữa các đợt cấp hoàn toàn không có triệu chứng lâm sàng. Tùy theo tình trạng của mỗi bệnh nhân mà có thể có các cơn thưa vài tháng, thậm trí vài năm mới có một cơn. Đôi khi có các cơn liên tiếp, cơn càng mau, mức độ cơn càng trầm trọng. Tổn thương có thể ở khớp ban đầu, song thường gặp là tổn thương thêm các khớp khác: ngón chân cái bên đối diện, khớp bàn-ngón, khớp cổ chân, gôi. Các khớp ở bàn tay hiếm gặp ở giai đoạn gút cấp, song rất thường gặp ở giai đoạn gút mạn tính. Có thể tìm thấy tinh thể urat trong dịch khớp và phát hiện các tổn thương xương trên phim chụp Xquang. Cuối cùng, sau khoảng 10 đến 20 năm với các đợt gút cấp, bệnh nhân sẽ xuất hiện hạt tophi, bần thận do gút [1].

1.1.3.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Hiện nay có nhiều tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh gút đang được áp dụng trên thế giới như: Tiêu chuẩn Rome (1963), tiêu chuẩn Bennett – Wood (1968), tiêu chuẩn ACR (1977), tiêu chuẩn Mexico (2010), tiêu chuẩn Netherlands

(2010), tiêu chuẩn EULAR/ACR (2015). Tại Việt Nam hiện nay tiêu chuẩn Bennett – Wood (1968) đang được áp dụng khá phổ biến.

Tiêu chuẩn Bennett – Wood (1968):

A. Hoặc tìm thấy tinh thể urat trong dịch khớp hay hạt tôphi

B. Hoặc có ít nhất hai trong số các tiêu chuẩn sau:

+ Tiền sử hoặc hiện tại có ít nhất hai đợt sưng khớp với tính chất khởi phát đột ngột, sưng đau dữ dội và khởi hoàn toàn trong vòng 2 tuần

+ Tiền sử hoặc hiện tại có một đợt sưng khớp bàn ngón chân cái với tính chất như trên.

+ Có hạt tôphi

+ Đáp ứng tốt với colchicin (giảm viêm, giảm đau trong vòng 48 giờ trong tiền sử hoặc hiện tại).

Chẩn đoán xác định khi có tiêu chuẩn A hoặc 2 yếu tố của tiêu chuẩn B [11], [46], [47], [48].

1.1.3.3. Chẩn đoán phân biệt

Để xác định bệnh gút, việc chẩn đoán chủ yếu dựa vào các triệu chứng lâm sàng, acid uric máu, tiền sử bệnh, tiền sử gia đình. Trong thực tế lâm sàng, cần chẩn đoán phân biệt với một số bệnh như: Viêm khớp nhiễm khuẩn, viêm khớp phản ứng, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp giả gút, viêm mô tế bào, ngộ độc chì mạn tính ... [11].

1.1.4. Điều trị bệnh gút

Nguyên tắc điều trị

- Điều trị các đợt cấp
- Dự phòng cơn gút cấp
- Giảm nồng độ acid uric máu, ngăn chặn đợt cấp và lắng đọng tinh thể urat
- Phẫu thuật cắt bỏ hạt tôphi
- Giáo dục bệnh nhân về phòng và quản lý bệnh.

1.1.4.1. Điều trị gút cấp tính

- Gút cấp cần được điều trị ngay trong vòng 24 giờ khởi phát
- Thuốc hạ AU đang dùng thì cần được dùng tiếp trong cơn gút cấp
- NSAIDS, corticoid hoặc colchicin phù hợp cho lựa chọn đầu tiên trong gút cấp và phối hợp thuốc cho những trường hợp nặng và khó chữa
- Phương pháp điều trị kết hợp được chấp nhận bao gồm:
 - + Colchicin và NSAIDS
 - + Steroid đường uống (khi không đáp ứng NSAIDS) và colchicine
 - + Steroid trong tiêm với tất cả các phương thức khác [49] [50].

1.1.4.2. Điều trị gút mạn tính

Mục đích: tránh các cơn gút cấp, tránh tổn thương các tạng. Thường phải hạ acid uric máu dưới 60 mg/l (360 μ mol/l). Để đạt được mục tiêu cần thực hiện tốt chế độ ăn và chế độ dùng thuốc [51].

❖ Thuốc ức chế tổng hợp acid uric

Hiện nay, có hai thuốc ức chế tổng hợp acid uric được sử dụng trong điều trị bệnh gút là Allopuriol và Febuxostat [50].

Bảng 1.1: So sánh Allopurinol và Febuxostat

Allopurinol	Febuxostat (Uloric)
FDA công nhận năm 1966	FDA công nhận năm 2009
Ức chế xanthin oxydase (XO) có purin	Ức chế xanthin oxydase (XO) không có purin
Giảm sản xuất acid uric	Giảm sản xuất acid uric
Chuyển hóa qua thận	Chuyển hóa qua gan

Allopurinol là thuốc được chỉ định đầu tiên trong điều trị hạ acid uric máu, do Febuxostat gây tăng tỉ lệ bệnh lý về tim mạch và giá thành cao hơn nhiều so với Allopurinol [52].

Allopurinol: hấp thu qua đường uống khoảng 80%, đạt nồng độ tối đa

trong máu sau 30 – 60 phút. Allopurinol cũng bị chuyển hóa bởi XO thành aloxanthin, vẫn còn hoạt tính, vì thế tác dụng kéo dài, chỉ uống mỗi ngày một lần [51]. Tác dụng không mong muốn thường gặp của allopurinol là ngứa, ban đỏ ngoài da, mày đay... [53].

Liều dùng: 50-100 mg/ngày, sau đó tăng dần liều 50 – 100mg hai tuần/lần. Có thể dùng đến 200-400 mg/24 giờ. Allopurinol cần được dùng với liều thấp nhất có thể giảm urat huyết thanh xuống mức dưới 5-6 mg/dL. Liều thường dùng nhất là 300 mg/ngày. Tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân không đạt mục tiêu trên là 21% - 55%. Ở những đối tượng này cần dùng liều cao hơn (tối đa 800mg/ngày) [34].

Febuxostat: Hấp thu febuxostat nhanh với thời gian đạt Cmax khoảng 1 giờ. Sinh khả dụng febuxostat không bị ảnh hưởng bởi thức ăn hoặc antacid. Febuxostat tỷ lệ gắn protein máu cao, chủ yếu vị trí gắn diazepam. Thời gian bán thải khoảng 12 giờ và thải trừ chủ yếu qua gan bằng phản ứng glucuronidation [54]. Febuxostat được chỉ định cho bệnh nhân chống chỉ định dùng allopurinol hoặc không đáp ứng allopurinol [55]. Tác dụng phụ không mong muốn thường gặp là tăng men gan, đau khớp, buồn nôn, phát ban với ít nhất 1% bệnh nhân dùng thuốc có biểu hiện [56].

❖ Các thuốc tăng thải acid uric

Probenecid (Benemid), Sulfinpyrazon (Auran), Benzbromaron, Lesinurad

Cơ chế: các thuốc nhóm này có tác dụng ức chế tái hấp thu acid uric ở ống thận, tăng thải AU qua thận, tăng AU niệu, làm giảm AU máu [34].

Các thuốc nhóm này làm tăng bài tiết acid uric trong thận bằng cách ức chế quá trình tái hấp thu urat của enzym URAT 1 tại thận [57]. Việc tái hấp thu acid uric bị ức chế bởi cơ chế cạnh tranh của thuốc tăng thải acid uric với urat do có cấu trúc tương đồng [58].

Chỉ định: các trường hợp không dung nạp với các thuốc ức chế tổng hợp AU.

Chống chỉ định: gút có tổn thương thận hoặc tăng AU niệu (trên 600mg/24h), sỏi thận [34], [47].

❖ **Các thuốc tiêu acid uric:** Uricase, Pegloticase

Uricase là enzym tiêu urat, chuyển acid uric thành allatoine dễ hòa tan [59]. Pegloticase là chất giống uricase, được sử dụng tại Mỹ từ 4/2010 [34], [60]. Thuốc đã được chứng minh có khả năng làm giảm kích thước hạt tôphi trên bệnh nhân gút mạn tính [60]. Do các uricase có tính kháng nguyên nên có thể xuất hiện các kháng thể kháng lại thuốc, làm giảm tác dụng thuốc và các phản ứng do tiêm truyền khá thường gặp, bao gồm cả shock phản vệ [34].

❖ **Kiểm hóa nước tiểu**

Kiểm hóa niệu bằng các loại nước khoáng có kiềm hoặc nước kiềm natri bicarbonat 1,4 %: uống khoảng 250 – 500 ml mỗi ngày [34].

1.1.4.3. Các phương pháp điều trị khác

❖ **Phục hồi chức năng**

Trong cơn gút cấp tính, điều trị phục hồi bằng nhiệt lạnh trị liệu, điện phân trị liệu, siêu âm trị liệu, bất động khớp nhằm giảm đau, chống viêm.

Trong giai đoạn gút mạn tính thì vận động khớp nhẹ nhàng, giảm đau bằng dòng điện xoay chiều, xoa bóp các khớp, cơ [45].

❖ **Chế độ dinh dưỡng và vận động**

- Hạn chế thực phẩm giàu purine, phủ tạng động vật, cá hồi, sò điệp, thịt cừu, bê, dê, thịt hun khói.
- Tránh bia và rượu mạnh, lượng rượu vừa phải không liên quan với một đợt gút cấp.
- Chế độ ăn giảm béo, giảm các đồ uống có nhiều đường fructose để ngăn ngừa xơ vữa động mạch, giảm cân.
- Ăn nhiều rau xanh, uống nhiều nước và không nên ăn chay.
- Tránh các stress [50].

❖ **Điều trị ngoại khoa**

Phẫu thuật cắt bỏ hạt tôphi được chỉ định trong trường hợp gút kèm biến chứng loét, bội nhiễm hạt tôphi hoặc hạt tôphi kích thước lớn, ảnh hưởng đến vận động hoặc vì lý do thẩm mỹ. Khi phẫu thuật lưu ý cho dùng colchicin nhằm tránh khởi phát cơn gút cấp [10].

1.2. QUAN ĐIỂM CỦA Y HỌC CỔ TRUYỀN VỀ BỆNH GÚT

1.2.1. Bệnh danh

Theo YHCT, bệnh gút có tên là Thống phong [62] [63].

Tên gọi “Thống phong” ra đời từ thời Kim Nguyên. Cuốn sách đầu tiên bàn về thống phong là cuốn “Linh khu”. Trải qua một thời gian dài, các thầy thuốc phương Đông đều dựa trên cơ sở của phép biện chứng về chứng Tý để chữa thống phong.

Ngoài danh từ “Thống phong”, trong YHCT còn sử dụng nhiều bệnh danh khác để chỉ bệnh gút như: lịch tiết phong, bạch hồ lịch tiết phong, lịch tiết, tý chứng...YHCT xếp bệnh thống phong thuộc phạm trù chứng tý (Tý có nghĩa là bế tắc, không thông) [10].

1.2.2. Bệnh nguyên và cơ chế bệnh sinh

1.2.2.1. Cơ chế bệnh sinh

Trong chương “Tê thấp” sách Nam Dược thần hiệu, Tuệ Tĩnh đã viết “Nguyên nhân gây bệnh là do nguyên khí hư yếu; phong, hàn và thấp, ba khí xâm nhập vào mà sinh bệnh. Nếu phong thắng thì đau chạy khắp, gọi là phong tý hay hành tý. Hàn khí thắng thì đau nhức dữ dội, gọi là hàn tý hay thống tý. Thấp khí thắng thì đau nhức cố định một chỗ, tê dại, cầu không biết đau, gọi là thấp tý hay trước tý” [64].

1.2.2.2. Bệnh nguyên

Theo lý luận của Đông y, nguyên nhân gây bệnh của thống phong nằm trong ba phạm trù gây bệnh, đó là: nội nhân, ngoại nhân và bất nội ngoại nhân.

Nội nhân

Đó là khi nguyên khí suy kém, chính khí hư, tà khí (lục âm: phong, hàn, thử, thấp, táo và hỏa) nhân đó mà xâm nhập vào cơ thể gây ra bế tắc kinh mạch; khí huyết vận hành khó khăn, ngưng trệ; công năng của các tạng phủ bị suy giảm, đặc biệt là ba tạng: can, tỳ, thận làm nguồn cung cấp dinh dưỡng cho các cơ quan, tổ chức bị thiếu hụt; quá trình hóa – sinh – dịch – biến bị rối loạn; những chất mới cần thiết không được tạo ra; sản phẩm chuyển hóa không được bài trừ kịp thời, ứ đọng lại, trở thành yếu tố gây bệnh.

+ **Tạng thận** là “tiên thiên chi bản”, chủ về khí hóa, thủy dịch. Do vậy, khi thận khí bất túc hoặc bẩm phú không đầy đủ, chức năng khí hóa không hoàn toàn, các sản phẩm chuyển hóa của cơ thể không được kịp thời bài tiết ra ngoài sẽ ứ đọng lại, lâu ngày sinh ra đàm trọc gây bế tắc kinh mạch. Quan điểm này rất gần với nghiên cứu của y học hiện đại trong chuyển hóa purin. Có khoảng 600mg acid uric mà cơ thể đào thải ra ngoài mỗi ngày. Vì vậy chức năng thanh thải acid uric của thận suy giảm cũng là một nguyên nhân gây tăng acid uric máu.

+ Chứng thống phong do đàm trọc ứ đọng lâu ngày mà gây bệnh. **Tạng tỳ** là “hậu thiên chi bản”, có công năng chủ yếu là vận hóa đồ ăn, thức uống, thủy dịch, có nhiệm vụ thăng thanh, giáng trọc những chất tinh vi từ đồ ăn, thức uống được tỳ thăng lên phế, rồi chuyển hóa thành huyết dịch để đi nuôi cơ thể. Những chất cặn bã được đưa xuống dưới để bài tiết ra ngoài. Khi công năng của tỳ kiện vận, thì cơ thể sẽ được nuôi dưỡng đầy đủ. Khi tỳ khí suy kém, thì thủy cốc không được vận hóa hoàn toàn, thanh khí không thăng, trọc khí không giáng, chuyển hóa bị rối loạn “thanh trọc hỗn tạp” (Lý Đông Viên), sản phẩm dư thừa của chuyển hóa ứ đọng lại, sinh ra đàm ẩm. Đàm ẩm lắng đọng lâu dần trở thành trọc độc, gây bệnh cho cơ thể. YHHD cũng cho rằng, chức năng tiêu hóa, chuyển hóa có ý nghĩa sống còn đối với cơ thể. Rối loạn chuyển hóa purin

cũng có ý nghĩa tương đồng với chức năng vận hóa của tạng Tỳ trong YHCT. Sản phẩm thoái giáng cuối cùng của purin là acid uric, cũng có thể coi như chất đàm trọc.

+ **Tạng can** có vai trò cực kỳ quan trọng trong cơ thể con người. Vì thế, người xưa gọi can là: “Tướng quân chi quan”. Can có nhiệm vụ điều tiết tất cả mọi hoạt động của lục phủ, ngũ tạng, kinh mạch, khí huyết trong toàn thân; điều tiết quá trình hóa – sinh – dịch – biến và các hoạt động tinh thần, tình chí. Quan niệm của YHCT về chức năng của tạng can rất rộng, liên quan đến nhiều cơ quan của cơ thể sống. Nhiều tác giả nghiên cứu về tạng can đã nhận thấy có sự tương đồng giữa chức năng sơ tiết với chức năng của hệ thống thần kinh thể dịch, bao gồm cả thần kinh chức năng, thần kinh cao cấp và hệ thống nội tiết của cơ thể.

Ngoại nhân

Đó là sự tác động của ngoại cảnh, môi trường đến cơ thể sống. Trong chứng tý, 3 trong số 6 tà khí (phong, hàn, thấp) thường phối hợp với nhau, nhân lúc chính khí của cơ thể suy yếu (sức đề kháng giảm), tẩu lý sơ hở mà xâm nhập vào kinh mạch, phủ tạng để gây bệnh.

Phong tà: là nguyên nhân gây bệnh rất thường gặp và thường phối hợp với các tà khí khác như: hàn, thấp, táo, hỏa để gây ra các chứng bệnh trên lâm sàng. Đặc tính gây bệnh của phong là khởi phát nhanh, triệu chứng râm rộ, luôn biến hóa thay đổi. Trong các bệnh cơ khớp, nếu đau không có điểm cố định mà thường di chuyển, thay đổi sẽ được quy loại là “hành tý” – do phong thắng (phong tà đóng vai trò chính).

Hàn tà: gây bệnh khi qua cơ da xâm nhập vào, gọi là “thương hàn”, có khi nhập thẳng vào tạng phủ, gọi là “trúng hàn”. Đặc tính gây bệnh của hàn tà là ngưng trệ, co rút, đau đớn, làm cho khí huyết vận hành không thông. Trên lâm sàng, các chứng đau có đặc điểm như: đau cố định, không di chuyển; gặp lạnh

đau tăng lên; được chườm nóng thì đỡ, đều được quy là “thống tý do hàn thắng” (hàn tà đóng vai trò chính).

Thấp tà: thường xuất hiện trong môi trường khí hậu ẩm thấp (độ ẩm cao). Thấp tà gây bệnh thường là từ từ, lâu dài, với các đặc tính như: dính nhót, nặng, đục, làm tổn hại dương khí và cản trở khí cơ. Trên lâm sàng thường xuất hiện các triệu chứng như: người nặng nề, toàn thân ê ẩm, đau nhức, phù thũng, bệnh tình kéo dài, dai dẳng, chữa trị khó khăn, thường quy là “trước tý”, do thấp thắng (thấp đóng vai trò chính).

Bất nội ngoại nhân

Đây là thói quen sinh hoạt như uống nhiều rượu bia, hút thuốc lá, ăn uống không vệ sinh, không điều độ; chế độ làm việc – nghỉ ngơi không hợp lý, trong đó chế độ ăn uống đóng một vai trò rất quan trọng đối với nguyên nhân gây bệnh thông phong. [11]

1.2.3. Chẩn đoán và điều trị theo thể bệnh YHCT

Thông phong được chia thành 4 thể: Thể phong thấp nhiệt; Thể phong hàn thấp; Thể đàm thấp ứ trệ và Thể khí huyết hư, can thận hư [65].

Thể phong thấp nhiệt chứng: tương đương với cơn gút cấp

Triệu chứng: Khớp sưng nóng đỏ đau phát bệnh cấp đột ngột. Một hoặc nhiều khớp. kèm phát sốt, sợ gió, miệng khát, phiền muộn bất an, ra mồ hôi, tiểu vàng, lưỡi đỏ, rêu vàng, mạch huyền hoạt sắc.

Pháp điều trị: Thanh nhiệt thông lạc, khu phong trừ thấp

Phương dược: Bạch hổ gia quế chi thang

Sinh thạch cao 30g; Tri mẫu 10g; Ngạnh mễ 10g; Cam thảo 6g; Quế chi 6g

Gia giảm:

Thêm thuốc lợi niệu thẩm thấp: Trư linh, xa tiền, trạch tả, ý dĩ, hoạt thạch.

Thấp trọc: kiện tỳ hóa thấp: Ý dĩ, thổ phục linh, kim tiền thảo.

Nhiệt thịnh: liên kiều, hoàng bá

Hao tôn tân dịch: sinh địa, huyền sâm, mạch môn đông

Sung nhiều: nhũ hương, một dược, tần giao, tang chi, địa long, toàn yết

Nóng phát hồng ban: mẫu đơn bì, sinh địa, xích thược

Chi dưới đau: mộc qua, ngưư tất, độc hoạt

Chi trên đau: khương hoạt, uy linh tiên, khương hoàng

Thể phong hàn thấp: tương đương với gút cấp/mạn hoặc tái phát

Triệu chứng: Các khớp sưng đau, không nóng đỏ, co duỗi khó khăn. Hạt dưới da và hạt tophi. Phong tà phát triển: đau khớp di chuyển, sợ gió và phát sốt. Hàn tà phát triển: đau khớp dữ dội, đau cố định. Thấp tà phát triển mạnh: khớp đau nặng, có điểm cố định, tê bì chân tay. Lưỡi có rêu trắng nhờn, mạch huyền khẩn hoặc nhu hoãn.

Pháp điều trị: Khu phong, tán hàn, trừ thấp thông kinh lạc

Phương dược: Ý dĩ nhân thang

Kương hoạt 12g; Độc hoạt 15g; Phòng phong 15g; Thương truật 10g; Đương quy 10g; Quế chi 10g; Ma hoàng 06g; Ý dĩ nhân 30g; Chế xuyên ô 06g; Sinh khương 06g; Cam thảo 06g.

Gia giảm:

Nếu có chứng phong thấp: Lợi niệu hóa thấp, kiện tỳ hóa trọc

Nếu phong tà thịnh: khương hoạt, độc hoạt, phòng phong. Khu phong thông lạc như: Hải phong đẳng, tần giao

Nếu hàn tà thịnh: thông kinh tán hàn như: chế phụ tử, chế thảo ô, tế tân

Nếu thấp tà thịnh: Thăng thấp thông lạc: gia Phòng kỷ, Tỳ giải, Mộc qua

Hạt dưới da hoặc hạt tophi: dùng khu đàm hóa thạch, thông lạc: Thiên nam tinh, Kim tiền thảo, Bạch cương tàm.

Phong không rõ, khớp đau lạnh nặng, sung nhiều: hàn thấp tý chứng, cần thông kinh tán hàn trừ thấp thông lạc: phụ tử thang, ý dĩ nhân thang, ô đầu thang gia giảm.

Thể đàm thấp ứ trệ: tương ứng gút mạn tính tái phát. Hạt tophi tăng kích thước. Các khớp biến dạng, cứng khớp

Triệu chứng: Khớp đau tái phát, dai dẳng, lúc nặng lúc nhẹ, cố định không di chuyển, sưng to, biến dạng, hạn chế vận động, hạt tophi chạm vào không đau hoặc màu tím, loét, chảy dịch. Mạch huyền hoặc trầm hoặt, trầm sắc. lưỡi bệu, rêu lưỡi trắng nhờn.

Pháp điều trị: Hoạt huyết hóa ứ, hóa đàm tán kết

Phương dược: Đào hồng ẩm hợp nhị trần thang

Đào nhân 10g; Hồng hoa 10g; Đương quy 15g; Phục linh 10g; Xuyên khung 10g; Uy linh tiên 10g; Chế bán hạ 6g; Trần bì 6g; Cam thảo 6g

Gia giảm:

Hạt dưới da: Thiên nam tinh, Bạch giới tử

Đau nhiều: Nhũ hương, Một dược, Diên hồ sách

Sưng nhiều: Phòng kỷ, thổ phục linh, hoạt thạch.

Lâu không đỡ: Toàn yết, Xuyên sơn giáp.

Lâu thể hư, sắc mặt không tươi, tinh thần mỏi mệt: Đẳng sâm, hoàng kỳ.

Thể khí huyết hư, can thận hư: tương đương gút mạn tính lâu ngày

Triệu chứng: Khớp đau tái phát lâu ngày không giảm khi nặng khi nhẹ. Khớp đau di động không cố định. Biến dạng, co cơ cứng khớp, cử động khó khăn. Lưng gối đau mỏi, gót chân đau. Thần lực không đủ, tâm khí đoản, sắc mặt ít tươi, mạch trầm tế huyền, vô lực. Lưỡi nhờn rêu trắng.

Pháp điều trị: Bổ khí huyết, bổ can thận, khu phong thắng thấp, thông kinh lạc chỉ thống.

Phương dược: Độc hoạt tang ký sinh thang

Đẳng sâm 10g; Phục linh 15g; Đương quy 10g; Bạch thược 15g; Thục địa 15g; Đỗ trọng 15g; Ngưu tất 15g; Nhục quế 6g; Tế tân 3g; Độc hoạt 10g; Tang ký sinh 30g; Phòng phong 10g; Tần giao 10g; Cam thảo 6g.

Gia giảm:

Đau lạnh: gia Phụ tử chế, Xuyên ô chế, Can khương

Eo lưng đau mỏi: gia Lộc giác giao, Tục đoạn, Bỏ cốt toái, Nhục thung dung, Phá cố chỉ.

Đau nặng, cơ da tê bì: gia Phòng kỉ, Ý dĩ nhân, Thương truật, Kê huyết đằng

Hạt dưới da: tiêu đàm tán kết [65].

1.3. KẾT QUẢ MỘT SỐ NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ BỆNH GÚT (THỐNG PHONG) BẰNG Y HỌC CỔ TRUYỀN

1.3.1. Nghiên cứu thực nghiệm

Theo thống kê các nghiên cứu hiện nay đều nhằm tìm hiểu cơ chế tác dụng ức chế enzym XO của các vị thuốc và bài thuốc thường được sử dụng trong điều trị chứng thống phong của YHCT.

1.3.1.1. Trên thế giới

Tại Trung Quốc, nghiên cứu của tác giả Kong LD (2000) và cộng sự tiến hành nghiên cứu các cây dược liệu có khả năng ức chế enzym XO tại Trung Quốc. Kết quả: có 69 mẫu trong tổng số 122 mẫu chiết xuất bằng methanol của các cây dược liệu có khả năng ức chế XO ở nồng độ 100 microg/ml, với 29 chất ức chế trên 50%. Trong đó hoạt chất được chiết bằng methanol mạnh nhất là của Quế chi - *Cinnamomum cassia* (Lauraceae) (IC50, 18 microg/ml), tiếp theo là Cúc hoa - *Chrysanthemum indicum* (Asteraceae) (IC50, 22 microg/ml) và lá của Cỏ giáp trạng - *Lycopus europaeus* (Lamiatae) (IC50, 26 microg/ml) [66].

Một số cây dược liệu khác tại Trung Quốc có tác dụng ức chế XO là: Trà xanh (*Camellia sinensis* O.Ktze (*Thea chinensis* Seem.)) [67], hạt nhãn (*Euphoria longama* Lamk [*Euphoria longama* (Lour.) Steud., *Nephelium longama* Lamk.]) [68], Kim ngân lá mốc (*Lonicera hypoglauca*) [69].

Tại Malaysia, việc nghiên cứu thảo dược có tác dụng điều trị gút cũng được tiến hành theo hướng tìm các cây thuốc có khả năng ức chế enzym XO và

đã thu được nhiều kết quả khả quan [70]:

STT	Tên cây thuốc	Bộ phận	Khả năng ức chế XO (%)
1	Khế (<i>Averrhoa carambola</i>)	Lá	20,73 ± 0,7
2	Đu đủ (<i>Carica papaya</i>)	Lá	79,28 ± 0,3
		Quả xanh	64,41 ± 0,2
		Vỏ quả xanh	75,52 ± 0,1
		Hoa	57,91 ± 0,9
3	Nhãn (<i>Dimocarpus longan malesianus</i>)	Lá	39,42 ± 0,3
4	Hồng xiêm (<i>Manilkara zapota</i>)	Lá	73,04 ± 2,7
		Vỏ	47,33 ± 1,6

1.3.1.2. Tại Việt Nam

Tại Việt Nam, cũng theo xu hướng chung trên thế giới, các nghiên cứu trong nước cũng tập trung nghiên cứu tìm các cây thuốc có khả năng ức chế XO.

Theo Hoàng Thị Thanh Thảo khi nghiên cứu 91 mẫu cao toàn phần các dược liệu được lựa chọn từ 212 mẫu cây thuốc thuộc dự án “Bảo tồn nguồn cây thuốc cổ truyền” của Viện Dược liệu có tác dụng hạ acid uric tại Việt Nam đã chỉ ra 4 dược liệu có tác dụng ức chế XO với IC₅₀ (µg/ml) mạnh nhất là: Chông chông (*Smilax perfoliata* Lour) 49,3; Mũi chông (*Clinacanthus nutans*) 30,4; Thiên niên kiện (*Homalomena occulta* Lour schott) 58,1; Mán đĩa (*Archidendron clyearia* (Jack.), I. Niels) 15,6 [71].

1.3.2. Nghiên cứu lâm sàng

1.3.2.1. Trên thế giới

Trong vài chục năm gần đây, trên cơ sở kết hợp giữa YHHĐ và YHCT, các thầy thuốc YHCT, đặc biệt ở Trung Quốc, đã tiến hành nghiên cứu nhiều

bài thuốc chữa thống phong.

Tác giả Triệu Tân Hồng (2008) nghiên cứu hiệu quả của viên nang Khu trọc kiện thận (Sơn từ cô 30g, Thương truật 15g, Tỳ giải 15g, Thổ phục linh 9g, Hoàng bá 9g, Ý dĩ nhân 18g, Ngưu tất 8g, Xa tiền tử 15g, Phòng kỷ 9g, Xích thực 9g, Huyền sâm 15g, Sinh cam thảo 30g) trong điều trị viêm khớp do gút. Nghiên cứu được thực hiện trên 168 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm: 116 bệnh nhân nhóm điều trị được uống 3 viên Khu trọc kiện thận 0,7g chia 3 lần/ngày; 52 bệnh nhân nhóm chứng được điều trị bằng viên Thông ích phong ninh (Allopurinol 100mg; Benzbromarone 20mg). Kết quả sau 2 tháng điều trị cho thấy sự khác biệt nồng độ acid uric trong máu trước và sau điều trị ở nhóm điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ cải thiện nồng độ acid uric máu ở nhóm điều trị là 91,3% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là 88,5% ($p < 0,05$). Như vậy viên nang Khu trọc kiện thận có tác dụng điều trị viêm khớp do gút và có hiệu quả tốt hơn viên Thông ích phong ninh [72].

Chung Hiếu Phong (2013) nghiên cứu hiệu quả điều trị của viên Hồ trượng thống phong (Hồ trượng, Khương hoạt, Nhân trần, Toàn quy, Hoàng bá, Thương truật, Xuyên ngưu tất, Phục linh, Trạch tả, Trư linh) trong điều trị viêm khớp cấp do gút. 130 bệnh nhân chia làm hai nhóm, nhóm điều trị gồm 65 bệnh nhân uống Hồ trượng thống phong ngày 01 viên, 65 bệnh nhân được điều trị bằng Dichlofenac Sodium ngày 01 viên. Kết quả nghiên cứu sau 14 ngày cho thấy mức độ cải thiện triệu chứng lâm sàng ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng lần lượt là 84,6% và 83,1%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Xét nghiệm IL-6, CRP, tốc độ máu lắng, Acid uric máu, ALT, Creatinin máu ở nhóm điều trị cải thiện so với nhóm chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). [73].

Qiu Renbin và cs (2008) nghiên cứu hiệu quả của thuốc sắc tứ diệp tán

gia giảm gồm Hoàng bá 15g, Thương truật 15g, Ý dĩ 30g, Ngưu tất 15g, Kim ngân hoa 30g, Thổ phục linh 30g, Tri mẫu 15g, Xích thực 10g, Uy linh tiên 15g, Miên tỳ giải 15g, Trạch tả 10g, Ô tiêu xà 15g sắc uống ngày 2 lần trên 60 bệnh nhân gút. Đối chứng với 60 bệnh nhân gút dùng Allopurinol 0,1g ngày 2 lần sáng - chiều. Kết quả nghiên cứu cho thấy Tứ diệu tán gia giảm cải thiện các triệu chứng 86,7% trường hợp cao hơn nhóm chứng 68,3% có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Nồng độ acid uric và CRP ở nhóm điều trị cải thiện tốt hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$ và $p < 0,01$) [74].

Vương Lan (2011) nghiên cứu hiệu quả của bài thuốc Quế chi thực dược tri mẫu thang gia giảm (Quế chi 20g, Bạch thực 15g, Ma hoàng 10g, Tri mẫu 10g, Sinh khương 10g, Bạch truật 15g, Phòng phong 10g, Cam thảo 6g, Phụ tử 15g) trong điều trị bệnh gút. Nghiên cứu thực hiện trên 46 bệnh nhân gút ở thời điểm sau giai đoạn cấp. Kết quả cho thấy có 35 bệnh nhân khỏi, 7 bệnh nhân cải thiện và 4 bệnh nhân không hiệu quả. Tỷ lệ có hiệu quả 91% [75].

Yan Gang Wang và cs (2014) nghiên cứu tác dụng của hỗn hợp chống gút Chuanhu (Kim Ngân Hoa, Cốt khí củ, Tỳ giải...) trong điều trị gút cấp. Nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi với Colchicin trên 176 bệnh nhân được uống thuốc trong 10 ngày và theo dõi sau 12 tuần. Kết quả cho thấy tỷ lệ tái phát ở nhóm dùng Chuanhu là 12,50% và nhóm dùng Colchicine là 14,77%. Chuanhu làm giảm nồng độ acid uric có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng Colchicine ($p < 0,05$). Nồng độ AST, ALT và creatinin của nhóm Colchicine cũng tăng nhiều hơn so với nhóm Chuanhu ($p < 0,05$). Như vậy, hỗn hợp chống gút Chuanhu có thể là lựa chọn ưu việt trong điều trị viêm khớp do gút cấp tính, tỷ lệ tác dụng phụ thấp hơn và bảo vệ thận và chức năng thận vượt trội so với colchicine. Cơ chế của hỗn hợp chống gút Chuanhu trong việc giảm tỷ lệ tái phát của viêm khớp gút cấp tính và giảm nồng độ acid uric, AST, ALT và creatinine cần được nghiên cứu thêm [76].

1.3.2.2. Tại Việt Nam

Các nghiên cứu trong nước cũng tiến hành đánh giá hiệu quả của các bài thuốc cổ phương, nghiệm phương gia giảm trên thực nghiệm và lâm sàng. Các kết quả thu được cũng rất khả quan, mở ra hướng mới trong việc ứng dụng YHCT vào điều trị bệnh gút.

Nguyễn Văn Ba và cs (2010) nghiên cứu tác dụng điều trị bệnh gút của bài “Tứ diệu định thống phong” trên 45 bệnh nhân tại Khoa YHCT – Bệnh viện Bạch Mai. Kết quả cho thấy thuốc có tác dụng giảm đau, giảm sưng và hạ acid uric máu trên lâm sàng (hiệu quả chung của thuốc đạt 91,1% trong đó có 28,9% bệnh nhân đạt nồng độ acid uric máu dưới 420 $\mu\text{mol/l}$). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị [77].

Hoàng Văn Bính và cs (2008) nghiên cứu tác dụng điều trị bệnh gút của bài “GLP hạ acid uric máu” trên 60 bệnh nhân tại Bệnh viện YHCT Hà Đông. Kết quả cho thấy thuốc có tác dụng giảm đau, giảm sưng và hạ acid uric máu trên cả hai nhóm bệnh nhân gút mạn và đợt cấp của gút mạn (hiệu quả chung của thuốc đạt 95% trong đó loại tốt 16,66%, khá 51,56%, trung bình 26,66% và kém 5%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị [78].

Đặng Thị Như Hoa và cs (2011) nghiên cứu tác dụng điều trị bệnh gút của “Cao vương tôn” trên 60 bệnh nhân tại Bệnh viện YHCT Yên Bái. Kết quả cho thấy thuốc có tác dụng giảm đau, giảm sưng khớp ở nhóm đợt cấp của gút mạn. Trên cả hai nhóm gút mạn (30 bệnh nhân) và đợt cấp của gút mạn (30 bệnh nhân), thuốc đều có tác dụng hạ acid uric máu (hiệu quả chung của bài thuốc là 88,83%, trong đó loại tốt chiếm 13,33%, loại khá 48,33%, loại trung bình 26,67% và loại kém 11,67%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị [79].

Nguyễn Minh Hà và cs (2011) nghiên cứu tác dụng điều trị bệnh gút của thuốc “Thống phong hoàn” trên 139 bệnh nhân và người có tăng acid uric máu

tại Viện YHCT Quân đội và Viện Quân y 103. Kết quả cho thấy “Thông phong hoàn” có tác dụng hạ acid uric máu trên bệnh nhân gút và nhóm đối tượng tăng acid uric máu đơn thuần (hiệu quả chung của bài thuốc là 94,6%, trong đó loại tốt chiếm 26,8%, loại khá 49,5%, loại trung bình 18,3% và loại kém 5,4%) [80].

Phạm Thị Lý và cs (2013) nghiên cứu điều trị bệnh gút của bài thuốc HPA trên 50 bệnh nhân tại Viện YHCT Quân đội và viện 103. Kết quả cho thấy thuốc có tác dụng giảm đau và hạ acid uric máu (hiệu quả chung của bài thuốc là 94%, trong đó loại tốt chiếm 32%, loại khá 44%, loại trung bình 18% và loại kém 6%). Sự khác biệt so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê [81].

Nguyễn Đình Thuyên và cs (2010) nghiên cứu tác dụng điều trị bệnh gút của bài thuốc Khô phục thang trên 33 bệnh nhân tại Viện YHCT Quân đội. Kết quả cho thấy thuốc có tác dụng giảm sưng đau khớp và hạ acid uric máu trên lâm sàng (hiệu quả chung của thuốc đạt 90,9%, trong đó loại tốt chiếm 66,7%, loại khá 15,1%, loại trung bình 9,1% và loại kém 9,1%). Sự khác biệt so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê [82].

Nguyễn Thị Tuyết Minh (2018) nghiên cứu tác dụng hỗ trợ của cốm tan Tứ diệu tán trên 120 bệnh nhân gút mạn tại Viện YHCT Quân đội. Kết quả sau 30 ngày điều trị số khớp sưng, số khớp đau trung bình giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị. Mức giảm nồng độ acid uric máu so với trước điều trị là $200,42 \pm 100,14 \mu\text{mol/l}$ (hiệu quả chung của bài thuốc đạt 98,33%, trong đó loại tốt chiếm 65%, loại khá 23,33%, loại trung bình 10%, loại kém 1,67%)[83].

1.4. TỔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU

1.4.1. Xuất xứ bài thuốc

Viên nang cứng TDGV có xuất xứ từ bài thuốc Tam diệu thang trong tác phẩm Y học chính truyền được nhóm nghiên cứu gia thêm 5 vị thuốc.

Bài thuốc Tam diệu thang (Xuất xứ: Y học chính truyền):

- Thành phần: Hoàng bá, Thương truật, Ngưu tất

- Tác dụng: Thanh nhiệt, táo thấp
- Chủ trị: thấp nhiệt hạ lưu, hai chân tê bì, hoặc nóng như lửa thiêu
- Một số kết quả nghiên cứu dược lý học hiện đại:
 - Phan Thị Thanh Hòa (2010) qua kết quả nghiên cứu thực nghiệm đã cho thấy Tam diệp thang có tác dụng chống viêm cấp rõ rệt trên chuột thực nghiệm, giảm mức độ phù do viêm đến 46%. Tác dụng chống viêm của phân đoạn n – buthanol tương đương với cao toàn phần ở cả 2 thời điểm 3 giờ và 4 giờ, chứng tỏ hoạt chất chống viêm chủ yếu ở phân đoạn n – buthanol [14].
 - Tam diệp thang cũng là bài thuốc được sử dụng rộng rãi trong điều trị bệnh gút và tình trạng tăng acid uric máu trong YHCT Trung Quốc. Qua kết quả nghiên cứu thực nghiệm cho thấy, Tam diệp thang thông qua tác dụng kép bao gồm ức chế enzym XO ở gan (giảm tổng hợp acid uric) và giảm mURAT 1 (giảm tái hấp thu và tăng cường đào thải acid uric qua đường tiết niệu) làm hạ acid uric máu trên chuột thực nghiệm [84].

1.4.2. Công thức bài thuốc

Hoàng bá (<i>Phellodendron amurense</i> Rupr.)	100mg	Dây đau xương (<i>Tinospora sinensis</i> Merr)	100mg
Thương truật (<i>Atractylodes lancea</i> (Thunb.))	100mg	Thiên niên kiện (<i>Homalomena aromatica</i> (Roxb))	40mg
Ngưu tất (<i>Achyranthes bidentata</i> Blume.)	40mg	Trừ ma diệp (<i>Boehmeria nivea</i> (L) Gaud.)	40mg
Râu ngô (<i>Stigmata Maydis</i>)	40mg	Quế chi (<i>Cinnamomum cassia</i> Blume)	40mg

Phụ gia vừa đủ 1 viên

Dạng bào chế: Viên nang cứng hàm lượng 500mg/viên

Liều dùng: Ngày uống 6 viên, chia 2 lần sáng – chiều sau khi ăn 30 phút.

Tác dụng: Thanh nhiệt, trừ thấp, lợi niệu.

Chỉ định: Thông phong thể đàm thấp úr trệ.

1.4.3. Cơ sở xây dựng bài thuốc

Cơ sở lý luận theo YHCT: Theo Tô Ván: “Thấp nhiệt không bài trừ thì gân lớn mềm ngán lại, gân nhỏ dẫn duỗi ra, mềm ngán lại thành co rút gây đau, dẫn duỗi ra thành tê bại”. Đó là chứng thấp nhiệt xâm hại vào trong, có thể dẫn đến tê đau. Bài thuốc cổ phương Tam diệu thang gồm các vị thuốc Thương truật, Hoàng bá, Ngưu tất. Đây là sự kết hợp từ bài Nhị diệu tán (Hoàng bá, Thương truật) gia thêm Ngưu tất. Hoàng bá đắng hàn thanh nhiệt trừ thấp, Thương truật đắng ẩm táo thấp, hai vị hợp lại có tác dụng thanh nhiệt trừ thấp; Ngưu tất có tác dụng hoạt huyết, chỉ thống. Để tăng thêm hiệu quả của bài thuốc, dựa trên kinh nghiệm điều trị bệnh gút trên lâm sàng, nhóm nghiên cứu gia thêm năm vị thuốc: Dây đau xương và Thiên niên kiện phát tán phong thấp, làm mạnh gân xương, Quế chi thông kinh lạc chỉ thống, dẫn thuốc đến các chi. Thấp thuộc tân dịch theo khí hóa mà tiết ra, lợi tiểu tiện là phương pháp trừ thấp tốt nhất. Do đó, để tăng hiệu quả trừ thấp, nhóm nghiên cứu đã gia thêm hai vị thuốc nam có tác dụng lợi niệu trừ thấp là Râu ngô và Trử ma diệp. Như vậy trong TDGV: Thương truật, Hoàng bá, Râu ngô, Trử ma diệp với tác dụng trừ thấp đóng vai trò làm quân dược. Do thấp thường phối hợp với phong tà để gây bệnh, Thiên niên kiện, Dây đau xương với tác dụng khu phong sẽ đóng vai trò làm thần. Ngưu tất với tác dụng hoạt huyết chỉ thống đóng vai trò làm tá. Quế chi làm sứ với mục đích dẫn thuốc, thông kinh lạc.

Cơ sở khoa học theo YHHD: Ngoài nghiên cứu về tác dụng chống viêm và hạ acid uric của bài Tam diệu thang như đã trình bày ở trên, các nghiên cứu dược lý học hiện đại cũng đều khẳng định, các vị thuốc YHCT cấu thành nên bài thuốc thông qua cơ chế ức chế enzym XO giúp giảm acid uric máu. Nghiên cứu của Kong LD và cs đã cho thấy tác dụng hạ acid uric máu trên thực nghiệm thông qua tác dụng ức chế enzym XO của bài thuốc Nhị diệu (Thương Truật,

Hoàng bá) tương đương với allopurinol [85]. Theo nghiên cứu của Hoàng Thị Thanh Thảo đã cho thấy Thiên niên kiện là một trong bốn dược liệu tiềm năng nhất có tác dụng hạ acid uric máu [71]. Nghiên cứu của Trần Minh Ngọc và cộng sự đã khẳng định hiệu quả của quế chi trong ức chế enzym XO từ đó có tác dụng hạ acid uric máu [16], [17]. Theo nghiên cứu của Xian YF và cs cho thấy Hoàng bá là vị thuốc có tác dụng chống viêm rất tốt thông qua cơ chế ức chế COX-2, Interleukin (IL) -1 β , IL-6, TNF- α ...[86]. Bên cạnh đó, Nguưu tât và Thiên niên kiện cũng được chứng minh có tác dụng chống viêm hiệu quả [87]. Trong YHCT để thanh nhiệt trừ thấp thường sử dụng các thuốc có tác dụng lợi niệu. Theo Đỗ Tất Lợi, Râu ngô và Trừ ma diệp có tác dụng lợi niệu [20]. Dây đau xương được sử dụng điều trị các chứng phong thấp mang lại nhiều hiệu quả. Việc kết hợp giữa bài thuốc cổ phương với các vị thuốc trên tạo nên viên nang cứng TDGV với tác dụng chung của bài thuốc.

1.4.4. Các vị thuốc trong bài thuốc nghiên cứu TDGV

Thương truật (*Atractylis lancea* (Thunb.))

Là thân rễ cây Thương truật (*Atractylodes lancea* DC.) hoặc một số loài khác, họ Cúc (Asteraceae).

- Tính vị quy kinh: Vị cay, đắng, tính ấm. Qui vào kinh tỳ, vị.
- Tác dụng: Trừ thấp, kiện tỳ, tán hàn giải biểu, trừ đàm.
- Ứng dụng: chữa đau khớp và đau các dây thần kinh do lạnh. Dùng với phòng phong, câu tích, độc hoạt. Trong trường hợp do đàm nhiệt dùng với thuốc thanh nhiệt, trừ thấp như Hoàng bá, Ý dĩ.

- Liều lượng: 4 – 6 g/ngày

- Tác dụng dược lý:

Tác dụng đối với đường huyết.

Tinh dầu có tác dụng an thần.

Thành phần giàu vitamin A nên có thể dùng để điều trị quáng gà [87].

Một số nghiên cứu đã chứng minh Thương truật có tác dụng trong điều trị hạ acid uric máu và viêm loét dạ dày [88].

Ngưu tất (*Achyranthes bidentata* Blume.)

Ngưu tất là rễ phơi khô của cây Ngưu tất (*Achyranthes bidentatae* Blume) họ Dền (*Amaranthaceae*).

- Tính vị quy kinh: Vị đắng chua, tính bình, quy vào kinh can thận.
- Tác dụng: Hoạt huyết, bổ can thận, mạnh gân cốt
- Ứng dụng lâm sàng:
- Hoạt huyết thông kinh, thư cân mạnh gân cốt, lợi niệu thông lâm
- Liều: 6 – 12g/ngày.
- Tác dụng dược lý:

Ngưu tất có tác dụng chống viêm, giảm đau. Dịch chiết cồn với liều 5g/kg chuột uống 5 ngày liền, có tác dụng chống viêm khớp thực nghiệm.

Saponin chiết từ ngưu tất cũng có tác dụng đó.

Ngưu tất có tác dụng hạ áp, hạ đường huyết, hạ cholesterol máu, lợi mật.

Tác dụng lợi niệu, kích thích tăng co bóp tử cung của chó và thỏ [87].

Thiên niên kiện (*Homalomena aromatica* (Roxb))

Thiên niên kiện là thân rễ cây Thiên niên kiện còn gọi là củ (*Homalomena occulta* (Lour) Schott.), họ Ráy (*Araceae*).

- Tính vị, qui kinh: Vị đắng, hơi ngọt, tính nóng. Qui vào kinh can, thận.
- Tác dụng: Trừ phong thấp, bổ thận.
- Ứng dụng: dùng chữa đau khớp, làm khỏe mạnh gân, xương.
- Liều lượng: 6 – 12g/ngày.
- Tác dụng dược lý:

Tăng cường miễn dịch của cơ thể

Kháng viêm cả đối với viêm cấp và mạn tính

Tác dụng an thần

Tác dụng giãn mạch, làm tăng lưu lượng máu động mạch vành và hạ huyết áp [87].

Theo nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Thanh Thảo (2013), Thiên niên kiện là một trong bốn dược liệu tiềm năng nhất có tác dụng hạ acid uric máu thông qua cơ chế ức chế enzym Xanthin Oxydase [19].

Hoàng bá (*Phellodendron amurense* Rupr.)

Hoàng bá là vỏ cây Hoàng bá (*Phellodendron amurense* Rupr.), họ Cam quýt (Rutaceae).

- Tính vị quy kinh: Vị đắng, tính lạnh. Quy vào kinh thận, bàng quang, tỳ.
- Tác dụng: Tả tướng hỏa, thanh thấp nhiệt
- Ứng dụng: Thanh nhiệt táo thấp, giải độc tiêu viêm
- Liều lượng: 6 – 12g/ngày, dùng sống hay sao
- Tác dụng dược lý:

Lợi niệu, hạ huyết áp.

Ngoài ra còn có tác dụng bảo vệ tiêu cầu, ức chế trực khuẩn lị [87].

Một số nghiên cứu đã chứng minh Hoàng bá có tác dụng chống viêm rất tốt [86] và cũng có tác dụng hạ acid uric máu [85].

Quế chi (*Cinnamomum cassia* Blume)

Quế chi là cành nhỏ của nhiều loại Quế: Quế Trung Quốc (*Cinnamomum cassia* Blume.), Quế Thanh Hóa (*Cinnamomum loureirii* Nees) thuộc họ Long não (Lauraceae).

- Tính vị quy kinh: Vị cay, ngọt, tính ấm. Quy vào kinh tâm, phế, bàng quang.
- Tác dụng: Phát hãn, giải cơ, ôn kinh, thông dương.
- Ứng dụng: Chữa cảm mạo phong hàn (biểu hư), chữa đau khớp, đau các dây thần kinh, co cứng các cơ do lạnh (khu hàn ôn lý). Thuốc có tác dụng trừ phong thấp, thông kinh lạc.

- Liều lượng: 4 – 12g/ngày [87].
- Tác dụng dược lý: theo một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng, quế có tác dụng chống viêm, ức chế men XO [16], [17].

Râu ngô (*Stigmata Maydis*)

Là vòi và núm phơi khô của hoa cây ngô (*Zea mays* L.) đã già và cho bấp. Râu ngô hái vào lúc thu hoạch ngô.

- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, tính bình vào kinh thận, bàng quang
- Tác dụng: tăng lượng nước tiểu từ 3 đến 5 lần
- Tăng sự bài tiết của mật
- Ứng dụng: viêm túi mật, viêm gan với hiện tượng trở ngại bài tiết mật.
- Dùng làm thuốc thông tiểu tiện, dùng trong các bệnh về tim, đau thận, tê thấp, sỏi thận [20].

Dây đau xương (*Tinospora sinensis* Merr)

Dùng toàn cây tươi hay phơi khô của các loại Dây đau xương (*Tinospora tomentosa* Miers và một số loài khác), họ Tiết dê (Menispermaceae).

- Tính vị quy kinh: chưa xác định
- Tác dụng: dùng để chữa phong thấp và đau nhức xương
- Liều lượng: 8 – 12g/ngày [87].

Trử ma diệp (lá cây gai) (*Boehmeria nivea* (L) Gaud.)

Trử ma diệp là lá của cây gai

- Tính vị quy kinh: vị ngọt, tính hàn, không độc.
- Tác dụng: tả nhiệt, tán ứ, thông lâm, thông tiểu tiện
- Ứng dụng: dùng làm thuốc lợi tiểu
- Liều lượng: 10 – 30g/ngày [20].

CHƯƠNG 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. NGHIÊN CỨU THỰC NGHIỆM

2.1.1. Chất liệu nghiên cứu

2.1.1.1. Thuốc nghiên cứu

- Tên thuốc: Viên nang cứng TDGV
- Thành phần:

Hoàng bá (<i>Phellodendron amurense</i> Rupr.)	100mg	Dây đau xương (<i>Tinospora sinensis</i> Merr)	100mg
Thương truật (<i>Atractylodes lancea</i> (Thunb.))	100mg	Thiên niên kiện (<i>Homalomena aromatica</i> (Roxb))	40mg
Ngưu tất (<i>Achyranthes bidentata</i> Blume.)	40mg	Trừ ma diệp (<i>Boehmeria nivea</i> (L) Gaud.)	40mg
Râu ngô (<i>Stigmata Maydis</i>)	40mg	Quế chi (<i>Cinnamomum cassia</i> Blume)	40mg

Tá dược vừa đủ 1 viên

- Dạng bào chế: viên nang cứng 500mg/viên
- Nơi sản xuất: Công ty CP Dược TW Mediplantex
- Quy trình sản xuất (Phụ lục 6).
- Tiêu chuẩn sản xuất: Đạt tiêu chuẩn cơ sở (Phụ lục 7).
- Liều dùng: Uống 3 viên/lần, ngày 2 lần (sáng-chiều) sau ăn 30 phút.

2.1.1.2. Thuốc đối chứng

- Tên thuốc: Allopurinol STADA® 300 mg

Dạng bào chế: Viên nén

Thành phần: Allopurinol 300mg; tá dược vừa đủ 1 viên

Nhà sản xuất: Công ty liên doanh TNHH Stada - Việt Nam

- Tên thuốc: Aspirin 100mg
Dạng bào chế: Viên bao tan trong ruột
Thành phần: Acid acetylsalicylic 100mg, tá dược vừa đủ
Nhà sản xuất: Công ty cổ phần Traphaco
- Tên thuốc: Codein phosphat
Dạng bào chế: thuốc bột
Thành phần: Codein phosphat
Nhà sản xuất: Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương

2.1.1.3. Hóa chất và phương tiện nghiên cứu trên thực nghiệm

❖ Hoá chất

- Oxonic acid potassium salt (Sigma-Aldrich, Đức)
- CMC-Na (Nhật Bản)
- Kit định lượng acid uric (Hungary)
- Nước muối sinh lý 0,9% (dạng tiêm truyền) - B.Braun Việt Nam.
- Kit định lượng protein của hãng Hospitex Diagnostics (Italy).
- XO từ sữa bò (0,8 U/mg protein, 13 mg protein/ml), xanthin \geq 99% (Sigma Aldrich).
- Quercetin (90,32%, chất chuẩn đối chiếu, Viện kiểm nghiệm thuốc TW).
- Na_2HPO_4 , KH_2PO_4 , HCl, NaOH, dimethyl sulfoxid (Merck).

❖ Phương tiện nghiên cứu

- Máy đo viêm Plethysmometer No 7250 - Ugo - Basile (Italy).
- Máy Hot plate model – DS37 - Ugo-Basile (Italy)
- Máy đo phản ứng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer 37450 - Ugo Basile (Italy).
- Máy sinh hóa bán tự động Erba -Ấn Độ.
- Máy xét nghiệm huyết học cho động vật Boule Exigo -Boule Medical AB

(Thụy Điển).

- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001g.
- Cân phân tích AY 220 (SHIMADZU).
- Máy đo pH (EUTECH).
- Hệ thống ELISA:máy đọc khay vi tinh thể (Biotek, Hoa Kỳ) và máy ủ lắc khay (Awareness, Hoa Kỳ).
- Đĩa UV 96 giếng đáy phẳng Costar 3635 (Corning).
- Micropipet đơn kênh và đa kênh các loại.

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu

- Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 20 ± 2 g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.
- Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 190 – 230g do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng – Hà Tây cung cấp.
- Thỏ chủng Newzealand White, lông trắng, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 2,0 – 2,5kg do Trung tâm G1 – Viện kiểm nghiệm thuốc Trung Ương cung cấp.

Động vật được nuôi dưỡng theo chế độ tiêu chuẩn tại phòng thí nghiệm từ 3 - 5 ngày trước khi thực hiện các nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu được ăn bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột và thỏ, uống nước tự do.

2.1.3. Phương pháp nghiên cứu

2.1.3.1. Phương pháp nghiên cứu trên thực nghiệm

❖ Phương pháp nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn trên thực nghiệm

Nghiên cứu được tiến hành tại Viện kiểm nghiệm thuốc Trung ương

Nghiên cứu độc tính cấp

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của Viên nang cứng TDGV trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Behrens [90], [91]. Chuột được nhịn ăn 15 giờ trước khi thí nghiệm, nước uống theo nhu cầu. Kiểm tra cân nặng trước khi thử nghiệm. Chuột đạt các yêu cầu về cân nặng được đưa vào thử nghiệm. Chuột được chia thành nhiều lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống thuốc thử với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột. Theo dõi tình trạng chung và số lượng chuột chết ở mỗi lô trong 72 giờ từ đó xác định LD₅₀ (nếu có). Tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc thử lần đầu.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang cứng TDGV trên thỏ theo hướng dẫn của WHO [92].

Thỏ được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con, mỗi con nhốt riêng một chuồng.

- Lô chứng: uống nước cất 5 ml/kg/ngày

- Lô trị 1: uống TDGV liều 240mg/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương trên người, tính theo hệ số 3).

- Lô trị 2: uống TDGV liều 720mg/kg/ngày (gấp 3 lần lô trị 1).

Tất cả các thỏ được uống nước cất hoặc TDGV trong 8 tuần liền, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

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

- Tình trạng chung và thể trọng của thỏ.

- Đánh giá chức phận tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

- Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số enzym và chất chuyển hóa trong máu: ALT, AST, bilirubin toàn phần và protein.

- Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết

thanh.

Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc, sau 4 tuần uống thuốc và sau 8 tuần uống thuốc.

- Mô bệnh học: Xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Bộ môn Giải phẫu bệnh Trường Đại học Y Hà Nội. Sau 8 tuần uống thuốc, mổ 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 mổ ở mỗi lô.

❖ **Nghiên cứu tác dụng hạ acid uric máu**

Nghiên cứu tác dụng hạ acid uric của viên nang cứng TDGV được thực hiện trên ba mô hình:

In vivo: Mô hình đánh giá tác dụng hạ acid uric máu (Mô hình 1) và mô hình đánh giá tác dụng thải trừ acid uric qua đường tiết niệu trên động vật gây tăng acid uric bằng kali oxonat (Mô hình 2) được thực hiện tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

In vitro: Mô hình đánh giá tác dụng ức chế tổng hợp acid uric được thực hiện tại Bộ môn Dược lực – Trường Đại học Dược Hà Nội.

• **Mô hình 1: Mô hình đánh giá tác dụng hạ acid uric máu**

Gây mô hình tăng acid uric máu trên chuột nhắt trắng bằng cách tiêm màng bụng một lần duy nhất hỗn dịch kali oxonat liều 500 mg/kg [93].

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (chứng sinh học): Uống nước cất
- Lô 2 (chứng bệnh): Uống nước cất + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.
- Lô 3 (chứng dương): Uống allopurinol liều 20 mg/kg + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.
- Lô 4 (TDGV liều thấp): Uống TDGV liều 0,72 g dược liệu/kg + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.

- Lô 5 (TDGV liều cao): Uống TDGV liều 2,16 g dược liệu/kg + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.

Chuột được uống dung môi pha thuốc (nước cất), thuốc đối chứng hoặc chế phẩm thử với cùng thể tích 0,2 ml/10g trọng lượng chuột vào một giờ nhất định hàng ngày trong vòng 5 ngày trước khi gây mô hình. Trước khi dùng nước cất hoặc thuốc thử 1,5 giờ, chuột không được ăn nhưng được uống nước bình thường. Ngày thứ năm của nghiên cứu, 1 giờ trước khi uống thuốc lần cuối, chuột ở các lô được tiêm màng bụng kali oxonat liều 500 mg/kg (lô chứng trắng được tiêm dung môi pha kali oxonat là CMC-Na 0,5%) với thể tích 0,1ml/10 g thể trọng chuột. Sau khi uống thuốc lần cuối 2 giờ, lấy máu động mạch cảnh định lượng nồng độ acid uric huyết thanh.

• **Mô hình 2: Mô hình đánh giá tác dụng tăng thải acid uric qua đường tiết niệu**

Gây mô hình tăng acid uric máu trên chuột nhắt trắng bằng cách tiêm màng bụng một lần duy nhất hỗn dịch kali oxonat liều 500 mg/kg [93].

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 12 con.

- Lô 1 (chứng sinh học): Uống nước cất 0,2 ml/10g.
- Lô 2 (chứng bệnh): Uống nước cất + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.
- Lô 3 (TDGV liều thấp): Uống TDGV liều 0,72 g dược liệu/kg + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.
- Lô 4 (TDGV liều cao): Uống TDGV liều 2,16 g dược liệu/kg + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.

Chuột được uống dung môi pha thuốc (nước cất), thuốc đối chứng hoặc chế phẩm thử với cùng thể tích 0,2 ml/10g trọng lượng chuột vào một giờ nhất định hàng ngày trong vòng 5 ngày trước khi gây mô hình. Trước khi dùng nước cất hoặc thuốc thử 1,5 giờ, chuột không được ăn nhưng được uống nước bình thường. Ngày thứ năm của nghiên cứu, 1 giờ trước khi uống thuốc lần cuối,

chuột ở các lô được tiêm màng bụng kali oxonat liều 500 mg/kg chuột nhất trắng (lô chứng trắng được tiêm dung môi pha kali oxonat là CMC-Na 0,5%) với thể tích 0,1 ml/10g thể trọng chuột. Sau khi uống thuốc lần cuối, chuột ở các lô được đưa vào trong lồng hứng nước tiểu riêng. Nước tiểu của từng chuột được thu trong khoảng thời gian 5 giờ [94], ly tâm lấy dịch trong để định lượng nồng độ acid uric và creatinin niệu. Vào thời điểm kết thúc thí nghiệm, lấy máu chuột ở tất cả các lô, ly tâm lấy huyết thanh để định lượng nồng độ acid uric và creatinin máu.

- **Mô hình đánh giá tác dụng ức chế enzym xanthin oxidase in vitro**

Đánh giá tác dụng ức chế xanthin oxidase của mẫu thử trên đĩa UV 96 giếng Costar 3635 theo quy trình được mô tả bởi Nguyen MT [95] và Duong NT [96].

- Trên mỗi đĩa UV 96 giếng Costar 3635 gồm có: giếng chứng, giếng đối chiếu (quercetin) và các giếng thử. Trong các giếng chứng/đối chiếu/thử được cho tương ứng gồm: 50 μ l dung dịch đệm/dung dịch quercetin/dung dịch thử, 35 μ l dung dịch đệm phosphat 70mM, pH= 7,5, 30 μ l dung dịch enzym (0,01U/ml trong dung dịch đệm phosphat 70mM, pH=7,5) được chuẩn bị ngay trước khi sử dụng. Sau khi ủ ở 25°C trong 15 phút, thêm 60 μ l xanthin 150 μ M, tiếp tục ủ ở 25°C trong 30 phút. Ngừng phản ứng bằng cách cho thêm 25 μ l HCl 1N, đo mật độ quang (OD) ở bước sóng 290nm. Song song với mỗi mẫu chứng, mẫu đối chiếu, mẫu thử có một mẫu trắng của chứng, mẫu trắng của đối chiếu, mẫu trắng của thử được tiến hành tương tự nhưng thay đổi trình tự cho enzym vào giếng (enzym được cho vào sau HCl 1N). Thí nghiệm được lặp lại 3 lần cho mỗi nồng độ.

- Tỷ lệ phần trăm ức chế (I) của mẫu thử tại một nồng độ nhất định được tính theo công thức sau:

$$I = \frac{\Delta OD_{\text{chúng}} - \Delta OD_{\text{thử}}}{\Delta OD_{\text{chúng}}} \times 100\%$$

(Trong đó: $\Delta OD_{\text{chúng}} = OD_{\text{chúng}} - OD_{\text{trắng chúng}}$; $\Delta OD_{\text{thử}} = OD_{\text{thử}} - OD_{\text{trắng thử}}$)

- Xác định nồng độ ức chế 50% hoạt độ xanthin oxidase (IC_{50}) và khoảng tin cậy 95% (95% CI) của mẫu thử, chất đối chiếu dựa trên tỷ lệ phần trăm ức chế tại các nồng độ khác nhau (5-6 nồng độ/mẫu), sử dụng phương pháp hồi quy phi tuyến với mô hình *log(inhibitor) vs. normalized response* trên phần mềm Graphpad Prism 5.

❖ **Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp**

Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp của viên nang cứng TDGV được thực hiện trên hai mô hình: Gây phù chân chuột bằng carrageenin và gây viêm màng bụng chuột. Các mô hình được thực hiện tại Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội.

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

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

- Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất 0,2 ml/10g.
- Lô 2 (Chứng dương): uống aspirin liều 400 mg/kg.
- Lô 3 (TDGV liều thấp): uống TDGV liều 0,72 g dược liệu/kg (*liều tương đương với liều dùng trên lâm sàng với hệ số quy đổi trên chuột nhắt là 12*).
- Lô 4 (TDGV liều cao): uống TDGV liều 2,16 g dược liệu/kg (*liều gấp 3 lần liều dùng trên lâm sàng*).

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) với thể tích 0,02 ml/chuột vào gan bàn chân sau, bên phải của chuột [97],[98],[99].

Đo thể tích chân chuột (đến khớp cổ chân) bằng máy đo viêm Plethysmometer No 7250 vào các thời điểm: trước khi gây viêm (V_0); sau khi

gây viêm 2 giờ (V2), 4 giờ (V4), 6 giờ (V6) và 24 giờ (V24). Kết quả được tính theo công thức của Fontaine.

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

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

Trong đó: V_0 là thể tích chân chuột trước khi gây viêm

V_t là thể tích chân chuột sau khi gây viêm

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

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

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

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

• Mô hình gây viêm màng bụng chuột

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô nghiên cứu như sau:

- Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất 0,2 ml/10g.
- Lô 2 (Chứng dương): uống aspirin liều 200 mg/kg.
- Lô 3 (TDGV liều thấp): uống TDGV liều 0,36 g dược liệu/kg (*liều tương đương với liều dùng trên lâm sàng với hệ số quy đổi trên chuột cống là 6*).
- Lô 4 (TDGV liều cao): uống TDGV liều 1,08 g dược liệu/kg (*liều gấp 3 lần liều dùng trên lâm sàng*).

Chuột được uống nước cất hoặc thuốc 7 ngày liền trước khi gây viêm. Ngày thứ 7, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm màng bụng chuột bằng dung dịch carrageenin 0,1 g + formaldehyd 1,4 ml, pha vừa đủ trong 100 ml nước muối sinh lý, với thể tích tiêm 1 ml/100g vào ổ bụng mỗi chuột. Sau gây

viêm 24 giờ, mở ổ bụng chuột hút dịch rỉ viêm, đo thể tích, đếm số lượng bạch cầu/ml dịch rỉ viêm và định lượng protein trong dịch rỉ viêm [97],[100].

❖ **Nghiên cứu tác dụng giảm đau**

Nghiên cứu tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV được thực hiện trên 3 mô hình: mô hình mâm nóng, mô hình đánh giá tác dụng giảm đau bằng máy đo ngưỡng đau và mô hình gây quặn đau bằng acid acetic. Các mô hình được thực hiện tại bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội.

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

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

- Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất liều 0,2 ml/10g/ngày.
- Lô 2: uống codein phosphat 20 mg/kg.
- Lô 3: uống TDGV liều 0,72 g dược liệu/kg/ngày (liều tương đương lâm sàng, hệ số quy đổi 12).
- Lô 4: uống TDGV liều 2,16 g dược liệu/kg/ngày.

Các chuột được uống nước 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 56⁰C 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 [97], [101].

• **Nghiên cứu tác dụng giảm đau bằng máy đo ngưỡng đau**

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

- Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất liều 0,2ml/10g/ngày
- Lô 2: uống aspirin 150 mg/kg
- Lô 3: uống TDGV liều 0,72 g dược liệu/kg/ngày.

- Lô 4: uống TDGV liều 2,16 g dược liệu/kg/ngày.

Chuột các lô được uống nước 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 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 [102].

• **Nghiên cứu tác dụng giảm đau bằng phương pháp gây quặn đau bằng acid acetic**

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

- Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất liều 0,2 ml/10g/ngày.
- Lô 2: uống aspirin 150 mg/kg.
- Lô 3: uống TDGV liều 0,72 g dược liệu/kg/ngày (liều tương đương lâm sàng, hệ số ngoại suy 12).
- Lô 4: uống TDGV liều 2,16 g dược liệu/kg/ngày.

Chuột các lô được uống nước hoặc thuốc mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng, với thể tích 0,2 ml/10g/ngày trong 5 ngày liên tục. 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. So sánh số cơn quặn đau của các lô nghiên cứu [97], [101].

2.1.4. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu thu được trong nghiên cứu thực nghiệm được thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 sử dụng test thống kê thích hợp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.2. NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

2.2.1. Chất liệu nghiên cứu

2.2.1.1. Thuốc nghiên cứu

- Tên thuốc: Viên nang cứng TDGV
- Thành phần:

Hoàng bá (<i>Phellodendron amurense</i> Rupr.)	100mg	Dây đau xương (<i>Tinospora sinensis</i> Merr)	100mg
Thương truật (<i>Atractylodes lancea</i> (Thunb.))	100mg	Thiên niên kiện (<i>Homalomena aromatica</i> (Roxb))	40mg
Ngưu tất (<i>Achyranthes bidentata</i> Blume.)	40mg	Trừ ma diệp (<i>Boehmeria nivea</i> (L) Gaud.)	40mg
Râu ngô (<i>Stigmata Maydis</i>)	40mg	Quế chi (<i>Cinnamomum cassia</i> Blume)	40mg

Tá dược vừa đủ 1 viên

- Dạng bào chế: viên nang cứng 500mg/viên
- Nơi sản xuất: Công ty CP Dược TW Mediplantex
- Quy trình sản xuất (Phụ lục 6).
- Tiêu chuẩn sản xuất: Đạt tiêu chuẩn cơ sở (Phụ lục 7).
- Liều dùng: Uống 3 viên/lần, ngày 2 lần (sáng-chiều) sau ăn 30 phút.

2.2.1.2. Thuốc đối chứng dùng trong nghiên cứu lâm sàng

Tên thuốc: Allopurinol 300mg

Dạng bào chế: Viên nén

Thành phần: mỗi viên nén chứa Allopurinol: 300mg; Tá dược vừa đủ 1 viên

Nhà sản xuất: Công ty cổ phần XNK Domesco Đồng Tháp

Liều dùng: Uống ngày 1 viên sau ăn

2.2.1.3. Placebo dùng trong nghiên cứu lâm sàng

Placebo 1:

- Dạng bào chế: dạng viên nén giống Allopurinol
- Hàm lượng: 300mg/viên
- Thành phần: tinh bột sắn, hương liệu, chất màu vừa đủ một viên thuốc
- Nơi sản xuất: Công ty cổ phần XNK Domesco Đồng Tháp
- Liều dùng: uống mỗi ngày 1 viên, sau ăn

Placebo 2:

- Dạng bào chế: viên nang cứng giống viên nang cứng TDGV
- Hàm lượng: 500mg/viên
- Thành phần: tinh bột sắn, hương liệu, chất màu vừa đủ một viên
- Nơi sản xuất: Công ty CP Dược TW Mediplantex
- Liều dùng: Uống mỗi ngày 6 viên, chia 2 lần, sau ăn

2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Khám bệnh – Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội.
- Thời gian nghiên cứu: từ 11/2018 đến 9/2019.

2.2.3. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 64 bệnh nhân được điều trị ngoại trú tại Khoa Khám bệnh – Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội trong thời gian từ 11/2018 đến 9/2019 đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ bệnh nhân nghiên cứu sau:

2.2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo YHHĐ: Bệnh nhân được chẩn đoán gút mạn tính theo Bennet và Wood (1968) và có tăng acid uric máu.

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán gút của Bennett và Wood 1968

- a. Hoặc tìm thấy tinh thể urat trong dịch khớp hay trong các hạt tô phi.
- b. Hoặc có ít nhất hai trong bốn yếu tố sau đây:

- Tiền sử hoặc hiện tại có ít nhất hai đợt sưng đau của một khớp với tính chất khởi phát đột ngột, sưng đau dữ dội, và khởi hoàn toàn trong vòng hai tuần.
- Tiền sử hoặc hiện tại có một đợt sưng đau khớp bàn ngón chân cái với các tính chất như trên.
- Có hạt tô phi.
- Đáp ứng tốt với colchicin (giảm viêm, giảm đau trong vòng 48 giờ) trong tiền sử hoặc hiện tại.

Chẩn đoán xác định khi có tiêu chuẩn a hoặc ít nhất 2 yếu tố của tiêu chuẩn b + Tiêu chuẩn tăng acid uric máu

- Nam giới: hàm lượng acid uric trong máu > 7,0 mg/l (420 $\mu\text{mol/l}$)
- Nữ giới: hàm lượng acid uric trong máu > 6,0 mg/l (360 $\mu\text{mol/l}$)
- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo YHCT: Bệnh nhân thuộc thể đàm thấp ú trệ:
 - + *Vọng*: Khớp sưng kéo dài, vận động chậm chạp không linh hoạt, lưỡi bệu, rêu trắng nhờn.
 - + *Vấn*: Hơi thở không hôi.
 - + *Vấn*: người mệt mỏi, tê bì, đau nhức các khớp, chỗ đau cố định không di chuyển. Các khớp tại chỗ có sưng nề. Hạn chế vận động các khớp, có biến dạng khớp. Ăn kém, đại tiện phân nát. Có cảm giác hoa mắt chóng mặt, nặng đầu.
 - + *Thiết*: Các khớp ấn đau, có thể có nóng đỏ hoặc không, mạch huyền hoạt.

[89]

2.2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Bệnh nhân có tăng acid uric thứ phát (bệnh ung thư, bệnh bạch cầu, suy thận, do dùng nhóm lợi tiểu cholorothiazid, chống lao: Ethambutol ...).
- Bệnh nhân nữ có thai hoặc cho con bú.
- Bệnh nhân có kèm các bệnh cấp tính khác: Viêm phổi, lao, suy gan, suy thận, nhồi máu cơ tim, xuất huyết não, tắc mạch não...

- Các bệnh nhân không hợp tác, bỏ điều trị 1 ngày, không thực hiện theo quy định, không làm đầy đủ xét nghiệm, bệnh nhân dùng thuốc khác (trừ Colchicin là thuốc bệnh nhân có thể sử dụng trong đợt cấp khi không đáp ứng với thuốc nghiên cứu).

- Các bệnh nhân gút mạn tính nhưng không tăng acid uric máu.
- Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với thuốc Allopurinol
- Bệnh nhân không thuộc thể thể đàm thấp ứ trệ theo YHCT.

2.2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.2.4.1. Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp thử nghiệm lâm sàng, so sánh trước - sau điều trị, có đối chứng và mù kép.

+ Người thực hiện:

Người phụ trách mã hóa bệnh nhân và phát thuốc hoạt động độc lập với nhóm nghiên cứu, thực hiện nhiệm vụ mã hóa bệnh nhân để đưa vào nghiên cứu. Không có mối liên hệ với Nghiên cứu viên và bệnh nhân. Chỉ mở mã nghiên cứu khi kết thúc toàn bộ quá trình điều trị và lượng giá.

Nhóm nghiên cứu gồm Nghiên cứu sinh và trợ lý. Nghiên cứu sinh là nghiên cứu viên chính phụ trách việc theo dõi bệnh nhân, lượng giá và xử lý số liệu theo các tiêu chuẩn mà nghiên cứu đã đề ra. Trợ lý là người phụ trách quản lý hồ sơ, hỗ trợ theo dõi bệnh nhân, hỗ trợ lượng giá và xử lý số liệu.

+ Cách tiến hành:

Bệnh nhân sau khi đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu sẽ được mã hóa và chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm gồm nhóm Nghiên cứu và nhóm Chứng. Cán bộ mã hóa sẽ chịu trách nhiệm chuyên thuốc cho Nghiên cứu viên, điều dưỡng viên theo từng nhóm tương ứng. Nghiên cứu viên, điều dưỡng viên và bệnh nhân không được biết về sự phân chia nhóm này. Khi nghiên cứu kết thúc, việc nhập các số liệu của từng bệnh nhân được thực hiện xong, cán bộ mã hóa sẽ công bố mã bệnh nhân của hai nhóm để nghiên cứu viên tiến hành xử lý số liệu.

2.2.4.2. Chọn cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu nghiên cứu

Đây là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II do đó dựa theo khuyến cáo của Bộ Y tế về cỡ mẫu dùng trong giai đoạn 2 của nghiên cứu lâm sàng đối với thuốc YHCT là từ 30 đến 50 bệnh nhân. Trong nghiên cứu này, 64 bệnh nhân điều trị ngoại trú tại Khoa khám bệnh - Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội là phù hợp với yêu cầu về số lượng bệnh nhân.

2.2.4.3. Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc bệnh gút mạn theo tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân và tiêu chuẩn loại trừ nêu trên. Sau đó, các bệnh nhân được chia vào hai nhóm, đảm bảo giữa hai nhóm có sự tương đồng về tuổi, giới, tiền sử bệnh, mức độ bệnh (số khớp đau, chỉ số acid uric máu), thể bệnh theo YHCT. Bệnh nhân được khai thác tiền sử, bệnh sử, thăm khám lâm sàng, làm xét nghiệm theo một mẫu bệnh án thống nhất (Phụ lục 2).

- Bệnh nhân bắt đầu uống thuốc từ ngày đầu tiên (T_0):

+ **Nhóm Nghiên cứu: sử dụng viên nang cứng TDGV** và placebo 1 (dạng viên nén giống Allopurinol) trong 6 tuần.

Cách sử dụng:

- Viên nang cứng TDGV: dạng viên nang 500mg.

Liều dùng: uống 06 viên mỗi ngày, chia 2 lần sáng - chiều, uống sau bữa ăn.

- Placebo 1: dạng viên nén 300mg (giống Allopurinol)

Liều dùng: uống 01 viên mỗi ngày, uống sau bữa ăn.

+ **Nhóm Chứng: sử dụng thuốc Allopurinol** và placebo 2 (dạng viên nang cứng giống viên nang TDGV) trong 6 tuần.

Cách sử dụng:

- Allopurinol: viên 300mg.

Liều dùng: uống 01 viên mỗi ngày, uống sau bữa ăn.

- Placebo 2 dạng viên nang cứng (giống viên nang cứng TDGV)

Liều dùng: uống 06 viên mỗi ngày, chia 2 lần sáng – chiều, uống sau bữa ăn.

- Tuần thứ 3 (T₃): Bệnh nhân được đánh giá các triệu chứng lâm sàng
- Tuần thứ 6 (T₆): Bệnh nhân được đánh giá lại các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng.

Trong thời gian nghiên cứu, bệnh nhân không dùng các loại thuốc khác ngoại trừ Dochicin (thành phần Colchicin 1mg, liều dùng 01 viên sau ăn sáng. Do Công ty cổ phần XNK Domesco Đồng Tháp sản xuất) trong trường hợp bệnh nhân đợt cấp và không đáp ứng với thuốc nghiên cứu.

- Sau khi kết thúc 6 tuần điều trị, tất cả các bệnh nhân đạt chỉ số acid uric trong mức giới hạn bình thường sẽ dừng điều trị và tiếp tục được theo dõi trong 4 tuần tiếp theo.

Sau 4 tuần dừng điều trị (T₁₀): bệnh nhân được đánh giá lại các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm acid uric máu.

- Trong quá trình điều trị, tất cả các bệnh nhân được hướng dẫn đầy đủ về chế độ dùng thuốc, chế độ ăn uống và sinh hoạt.

+ Chế độ ăn, uống: kiêng tuyệt đối các thức ăn, đồ uống giàu purin như rượu, các loại phủ tạng động vật, các loại thịt đỏ (chó, bê, trâu, dê) các loại hải sản (tôm, cua, cá béo), đậu hạt các loại, nấm khô, sô cô la, hạn chế các loại bia, các thức ăn có tương đối ít nhân purin như thịt bò, gà, vịt, cá (không quá 150g/ngày), rau dền, hoa quả chua. Bệnh nhân gút nên uống nhiều nước (2 lít/ngày, ăn nhiều rau xanh, ngũ cốc, hoa quả các loại).

+ Chế độ sinh hoạt và luyện tập: duy trì chế độ sinh hoạt và luyện tập điều độ, tránh căng thẳng, tránh quá sức, tập thể dục ít nhất 30 phút/ngày, tránh hoặc hạn chế tối đa sử dụng một số thuốc có thể gây tăng acid uric máu hy hypothiazit, lactic, pyrazynamid, aspirin.

2.2.4.4. Các chỉ tiêu theo dõi

Các chỉ tiêu lâm sàng được đánh giá ở các thời điểm là: ngày đầu tiên nhập viện, sau can thiệp 3 tuần (T_3), 6 tuần (T_6) và đánh giá lại sau khi ngừng thuốc 4 tuần (T_{10}).

Các chỉ số xét nghiệm huyết học và sinh hóa máu được đánh giá ở thời điểm ngày đầu tiên nhập viện (T_0), sau 6 tuần (T_6). Sau khi ngừng thuốc 4 tuần (T_{10}) bệnh nhân được đánh giá lại chỉ số acid uric máu.

- **Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu**

+ Tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, nghề nghiệp, yếu tố nguy cơ, BMI

+ Tiền sử: Tăng huyết áp, Rối loạn mỡ máu, Đái tháo đường.

- **Các chỉ tiêu lâm sàng**

+ **Triệu chứng lâm sàng theo YHHD**

- Mức độ đau khớp theo thang điểm VAS (Phụ lục 3).

- Tỷ lệ bệnh nhân đau khớp, số khớp đau, vị trí khớp đau.

+ **Triệu chứng lâm sàng theo YHCT**

Triệu chứng YHCT được đánh giá theo tứ chẩn tại T_0 , T_3 , T_6 gồm:

Vọng: khả năng vận động của bệnh nhân (chậm chạp không linh hoạt), chất lưỡi (lưỡi bệu, rêu trắng nhờn).

Vấn: Hơi thở không hôi.

Vấn: người mệt mỏi, tê bì, đau nhức các khớp, Các khớp tại chỗ có sưng nề.

Hạn chế vận động các khớp, có biến dạng khớp. Ăn kém, đại tiện phân nát.

Có cảm giác hoa mắt chóng mặt, nặng đầu.

Thiết: Mạch của bệnh nhân (hoạt hoặc mạch huyền hoạt)

+ **Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng**

Theo dõi liên tục các triệu chứng đau đầu, buồn nôn, phù ngoại biên, mắt ngứa, rối loạn đại tiện....

- **Các chỉ tiêu cận lâm sàng**

Xét nghiệm được thực hiện tại khoa Xét nghiệm - Bệnh viện Đa khoa YHCT Hà Nội.

Xét nghiệm đánh giá tác dụng điều trị của thuốc: Acid uric ($\mu\text{mol/l}$)

Xét nghiệm theo dõi các tác dụng không mong muốn của thuốc:

+ Sinh hóa máu:

Glucose (mmol/l), creatinin ($\mu\text{mol/l}$), AST(UI/l), ALT (UI/l).

+ Công thức máu: Hồng cầu (T/l), Hb (g/l), Bạch cầu (G/l), Tiểu cầu (G/l).

2.2.4.5. Phương pháp đánh giá tác dụng điều trị

- **Đánh giá theo YHHD**

- *Đánh giá hiệu quả giảm đau theo VAS tại thời điểm T_0 , T_6 , T_{10} :*

+ So sánh và đánh giá kết quả trước và sau điều trị của từng nhóm.

+ So sánh và đánh giá kết quả sau điều trị của hai nhóm.

- *Đánh giá số lượng khớp đau của hai nhóm:* dựa vào số lượng khớp đau trung bình tại các thời điểm theo dõi điều trị.

- *Đánh giá tỷ lệ bệnh nhân đau khớp của hai nhóm tại các thời điểm theo dõi điều trị T_0 , T_3 , T_6 , T_{10} .*

- *Đánh giá chỉ số acid uric máu tại thời điểm T_0 , T_6 , T_{10}*

+ So sánh giá trị trung bình nồng độ acid uric máu của nhóm Nghiên cứu và nhóm Chứng sau điều trị 6 tuần và sau ngừng thuốc 4 tuần. So sánh sự khác nhau giữa 2 nhóm.

+ Phân loại hiệu quả cải thiện chỉ số acid uric máu:

- ✓ Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số acid uric máu tăng, có hạ acid uric và chỉ số acid uric trở về giá trị bình thường sau điều trị 6 tuần.

- ✓ Tỷ lệ bệnh nhân duy trì được chỉ số acid uric máu bình thường sau 4 tuần dừng điều trị (T_{10}).

- ✓ Mức độ hạ acid uric máu: theo Nguyễn Minh Hà [103]:

Tốt: nồng độ acid uric máu giảm $\geq 30\%$

Khá: nồng độ acid uric máu giảm 15-30%

Trung bình: nồng độ acid uric máu giảm < 15%

Kém: nồng độ acid uric máu không giảm hoặc tăng.

- **Đánh giá theo YHCT**

Đánh giá các triệu chứng của đàm thấp ứ trệ trước và sau điều trị.

- So sánh tỉ lệ các triệu chứng trước và sau điều trị của từng nhóm
- So sánh tỉ lệ trước và sau điều trị của hai nhóm

- **Đánh giá các tác dụng không mong muốn**

- Đánh giá trên lâm sàng: loại tác dụng, thời điểm xuất hiện, tần suất.
- Đánh giá trên cận lâm sàng: đánh giá sự thay đổi các chỉ số sinh hóa và huyết học trước và sau điều trị

2.2.5. Phương pháp xử lý số liệu

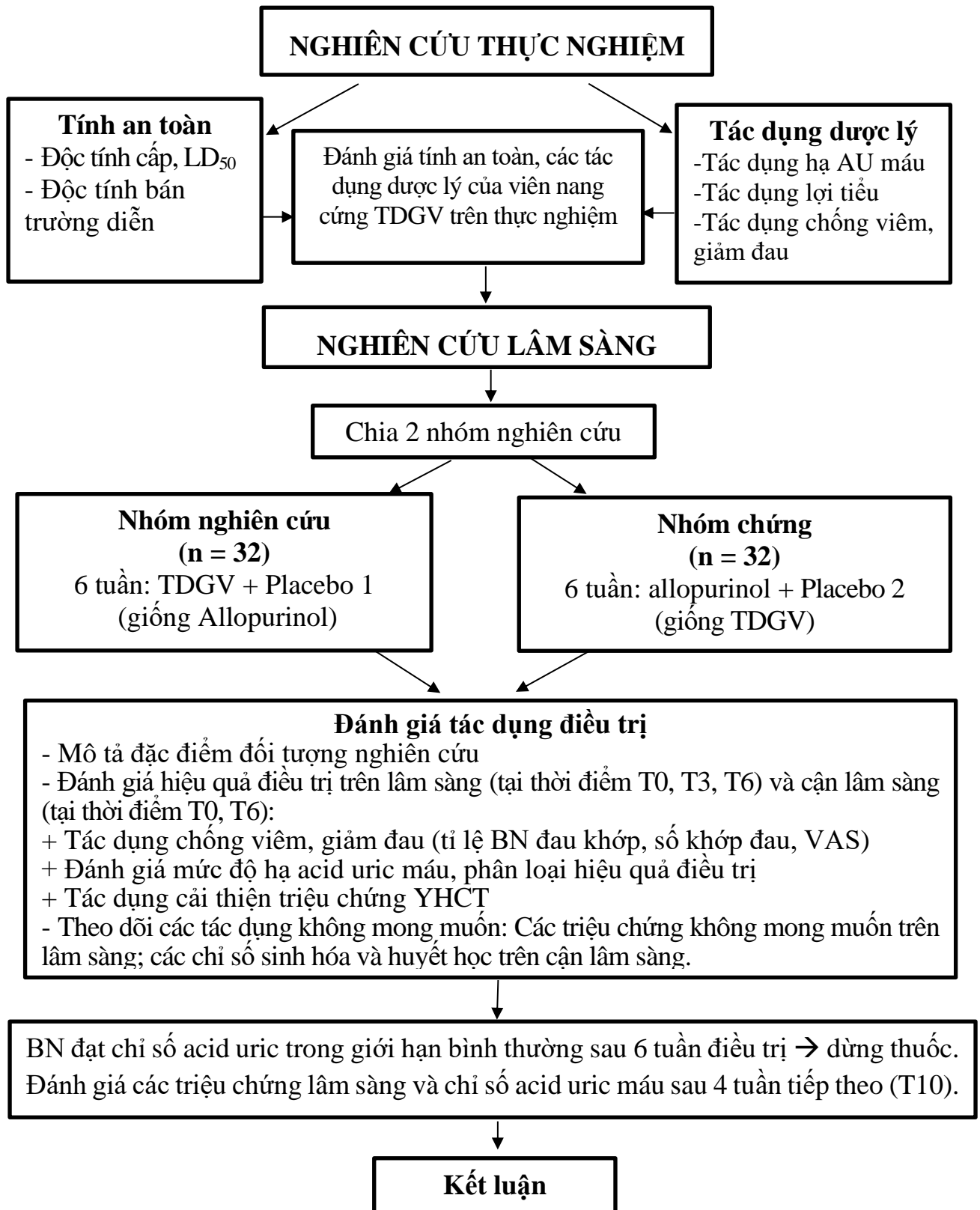
- Số liệu thu được trong nghiên cứu được xử lý, phân tích sử dụng phần mềm SPSS 22.0.

- Sử dụng thuật toán: thống kê mô tả và suy luận

- Tính tỉ lệ phần trăm (%).
- Tính trung bình thực nghiệm (\bar{X}).
- Tính độ lệch chuẩn thực nghiệm (SD).
- Student – T test: So sánh sự khác nhau giữa hai giá trị trung bình.
- Student – T test: So sánh hai giá trị trung bình của từng nhóm trước và sau điều trị.
- Kiểm định X^2 : So sánh sự khác nhau giữa các tỉ lệ (%).
 - ✓ Với $p \geq 0,05$ sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.
 - ✓ Với $p < 0,05$ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

2.2.6. Khía cạnh đạo đức của đề tài

- Nghiên cứu được chấp thuận thực hiện trên lâm sàng bởi Hội đồng đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học Trường Đại học Y Hà Nội và Hội đồng Khoa học Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội (Phụ lục 10).
- Các BN trong nghiên cứu đều được giải thích rõ về mục đích nghiên cứu, biết được trách nhiệm và quyền lợi cụ thể của mình, tự nguyện tham gia và hợp tác chấp hành đầy đủ các qui định trong quá trình nghiên cứu.
- Các BN trong nghiên cứu được miễn phí xét nghiệm, thuốc điều trị, chăm sóc và tư vấn trong suốt quá trình tham gia đề tài.
- BN có quyền rút ra khỏi nghiên cứu bất kỳ thời điểm nào.
- Nghiên cứu nhằm mục đích chăm sóc và bảo vệ sức khỏe cho cộng đồng, ngoài ra không có mục đích nào khác.
- Trong quá trình điều trị bằng thuốc nghiên cứu, nếu bệnh nhân không đáp ứng điều trị hoặc có nguyện vọng, sẽ được chuyển sang điều trị theo phác đồ của Y học hiện đại.
- Nếu bệnh nặng hoặc xuất hiện các tác dụng không mong muốn sẽ được điều trị bằng phương pháp phù hợp.



Sơ đồ 2.1: Mô hình nghiên cứu

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG CỨNG TDGV TRÊN THỰC NGHIỆM

3.1.1. Độc tính cấp

Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng TDGV

Nhóm	Số chuột thử	Thể tích uống (ml hỗn dịch/ 100 g thể trọng)	Liều tương ứng (g TDGV /kg thể trọng)	Số chuột chết
Nhóm 1	10	2,5	10,0	0
Nhóm 2	10	2,5	12,5	0
Nhóm 3	10	2,5	15,0	0
Nhóm 4	10	2,5	17,5	0
Nhóm 5	10	2,5	20,0	0

Nhận xét: Theo số liệu bảng 3.1, các lô chuột uống thuốc thử theo liều tăng dần từ 10,0g/kg đến 20,0g/kg (gấp 21 lần liều dùng bình thường trên lâm sàng). Không nhận thấy biểu hiện ngộ độc nào trên chuột thí nghiệm trong thời gian theo dõi, chuột hoạt động bình thường, các biểu hiện sinh lý bình thường. Sau 72 giờ, các lô thí nghiệm đều không có chuột chết. Vì vậy chưa xác định được LD₅₀ của TDGV.

3.1.2. Độc tính bán trường diễn

3.1.2.1. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV tới tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của thỏ

Tình trạng chung: Trong thời gian thí nghiệm, tất cả các thỏ đều hoạt động bình thường, ăn uống tốt, phân khô, lông mượt. Không có hiện tượng rụng lông hoặc lông bị khô cứng.

Thể trọng thỏ**Bảng 3.2. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến thể trọng thỏ**

Thời gian	Lô chứng (kg)	Lô trị 1 (kg)	Lô trị 2 (kg)	p
Trước uống thuốc	2,07 ± 0,06	2,05 ± 0,05	2,08 ± 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	2,18 ± 0,05	2,17 ± 0,07	2,18 ± 0,04	> 0,05
p (trước – sau)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	2,34 ± 0,09	2,29 ± 0,05	2,34 ± 0,03	> 0,05
p (trước – sau)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần và 8 tuần uống viên nang cứng TDGV, trọng lượng thỏ ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước nghiên cứu. Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng thỏ giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử tại cùng thời điểm ($p > 0,05$).

3.1.2.2. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến chức năng tạo máu

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến số lượng Hồng cầu, Bạch cầu và Tiểu cầu trong máu thử

Chỉ số nghiên cứu	Thời điểm nghiên cứu	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1(n=10) (Liều 240mg/kg)	Lô trị 2(n=10) (Liều 720mg/kg)	P
Hồng cầu (T/l)	Trước uống	5,52 ± 0,30	5,62 ± 0,48	5,66 ± 0,61	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	5,47 ± 0,30	5,62 ± 0,47	5,39 ± 0,92	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	5,30 ± 0,48	5,46 ± 0,41	5,66 ± 0,70	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Bạch cầu (G/l)	Trước uống	9,6 ± 2,3	8,1 ± 1,9	8,0 ± 1,7	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	9,5 ± 1,9	8,4 ± 1,3	7,9 ± 1,6	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	9,8 ± 1,7	8,6 ± 1,5	8,1 ± 1,9	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Tiểu cầu (G/l)	Trước uống	459,10 ± 86,20	501,00 ± 78,16	515,40 ± 82,00	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	462,10 ± 56,08	512,10 ± 79,32	522,20 ± 71,12	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	461,10 ± 62,14	498,30 ± 64,24	531,00 ± 90,92	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần và 8 tuần uống TDGV, số lượng Hồng cầu, Bạch cầu và Tiểu cầu trong máu thỏ ở lô trị 1 và lô trị 2 thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc ($p > 0,05$). Không có sự khác biệt về số lượng hồng cầu, Bạch cầu và Tiểu cầu trong máu thỏ giữa lô chứng và lô dùng thuốc tại cùng thời điểm ($p > 0,05$).

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến hàm lượng Hemoglobin và Hematocrit trong máu thỏ

Chỉ số nghiên cứu	Thời điểm nghiên cứu	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1(n=10) (Liều 240mg/kg)	Lô trị 2(n=10) (Liều 720mg/kg)	p
Hemoglobin (g/dL)	Trước uống	11,9 ± 0,9	11,7 ± 1	11,2 ± 1,5	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	11,4 ± 0,8	11,5 ± 1	11,4 ± 1,9	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	11,7 ± 0,5	11,4 ± 1,4	11,7 ± 1,8	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hematocrit (%)	Trước uống	35,8 ± 2,6	35,1 ± 2,6	36 ± 3,5	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	36,3 ± 2,4	34,9 ± 2,7	34,4 ± 2,8	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	36,8 ± 3,5	34,8 ± 2,7	34,7 ± 3,1	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần và 8 tuần uống TDGV, hàm lượng Hemoglobin và Hematocrit trong máu thỏ ở lô trị 1 và lô trị 2 thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc ($p > 0,05$). Không có sự khác biệt về lượng Hemoglobin và Hematocrit trong máu thỏ giữa lô chứng và lô dùng thuốc tại cùng thời điểm ($p > 0,05$).

3.1.2.3. Ảnh hưởng của Viên nang cứng TDGV đến chức năng gan thận thỏ

- *Chức năng gan*

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến hoạt độ AST và ALT trong máu thỏ

Chỉ số nghiên cứu	Thời điểm nghiên cứu	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1(n=10) (Liều 240mg/kg)	Lô trị 2(n=10) (Liều 720mg/kg)	p
AST (UI/l)	Trước uống	26,6 ± 3,3	27,5 ± 4,0	26,2 ± 3,6	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	26,9 ± 3,1	26,8 ± 3,2	26,7 ± 3,0	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	27,1 ± 2,3	26,8 ± 2,8	26,6 ± 3,1	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
ALT (UI/l)	Trước uống	67,2 ± 6,9	67,4 ± 6,9	68,7 ± 6,1	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	67,1 ± 6,0	66,9 ± 6,2	69,3 ± 6,5	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	65,1 ± 6,5	67,6 ± 6,6	69,2 ± 3,7	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần và 8 tuần uống TDGV, hoạt độ AST và ALT trong máu thỏ ở lô trị 1 và lô trị 2 thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc ($p > 0,05$). Không có sự khác biệt về hoạt độ AST và ALT trong máu thỏ giữa lô chứng và lô dùng thuốc tại cùng thời điểm ($p > 0,05$).

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến nồng độ Protein toàn phần trong máu thỏ

Thời gian	Nồng độ protein toàn phần (g/l)			P
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1(n=10) (Liều 240mg/kg)	Lô trị 2(n=10) (Liều 720mg/kg)	
Trước uống thuốc	56,8 ± 2,3	56,4 ± 2,1	57,8 ± 1,9	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	57,0 ± 2,2	56,9 ± 2,3	56,4 ± 2,1	> 0,05
P (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	57,2 ± 2,5	56,7 ± 2,2	57,1 ± 1,5	> 0,05
P (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần và 8 tuần uống TDGV, nồng độ protein toàn phần trong máu thỏ ở lô trị 1 và lô trị 2 thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc ($p > 0,05$). Không có sự khác biệt về nồng độ protein toàn phần trong máu thỏ giữa lô chứng và lô dùng thuốc tại cùng thời điểm ($p > 0,05$).

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến nồng độ Bilirubin toàn phần trong máu thỏ

Thời gian	Nồng độ bilirubin toàn phần ($\mu\text{mol/l}$)			p
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1(n=10) (Liều 240mg/kg)	Lô trị 2(n=10) (Liều 720mg/kg)	
Trước uống thuốc	2,1 ± 0,4	2,1 ± 0,3	2,0 ± 0,3	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	2,1 ± 0,3	2,0 ± 0,2	2,1 ± 0,3	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,2	2,1 ± 0,4	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần và 8 tuần uống TDGV, nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thỏ ở lô trị 1 và lô trị 2 thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc ($p > 0,05$). Không có sự khác biệt về nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thỏ giữa lô chứng và lô dùng thuốc tại cùng thời điểm ($p > 0,05$).

- **Chức năng thận**

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến nồng độ Creatinin trong máu thỏ

Thời gian	Nồng độ creatinin ($\mu\text{mol/l}$)			P
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1(n=10) (Liều 240mg/kg)	Lô trị 2(n=10) (Liều 720mg/kg)	
Trước uống thuốc	84,2 \pm 8,5	83 \pm 7,7	83,5 \pm 4,9	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	82,4 \pm 10,1	81,2 \pm 7,7	82,7 \pm 4,5	> 0,05
P (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	82,0 \pm 7,0	81,4 \pm 7,1	82,9 \pm 5,3	> 0,05
P (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần và 8 tuần uống TDGV, nồng độ creatinin trong máu thỏ ở lô trị 1 và lô trị 2 thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc ($p > 0,05$). Không có sự khác biệt về nồng độ creatinin trong máu thỏ giữa lô chứng và lô dùng thuốc tại cùng thời điểm ($p > 0,05$).

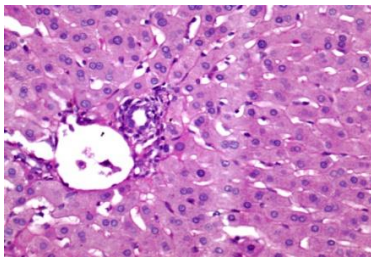
Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV tới hình ảnh vi thể gan, thận

Quan sát đại thể:

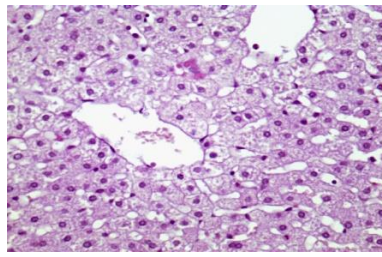
Không nhận thấy có biểu hiện khác thường về hình dạng bên ngoài, màu sắc các tổ chức tim, gan, thận, phổi, dạ dày, ruột của các thỏ nhóm thử so với nhóm chứng sau thí nghiệm.

Quan sát vi thể:

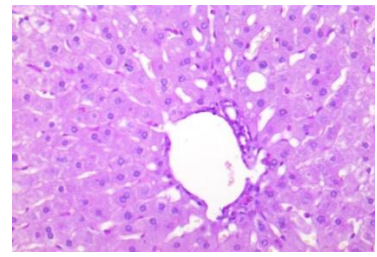
- Hình thái vi thể gan
 - Lô chứng: hình ảnh gan bình thường
 - Lô trị 1 (uống TDGV liều tương đương liều điều trị trên lâm sàng): hình ảnh gan bình thường
 - Lô trị 2 (uống TDGV liều gấp 3 lần liều điều trị trên lâm sàng): hình ảnh gan bình thường.



Hình thái vi thể gan thỏ
lô chứng (HE x 400)
Gan bình thường



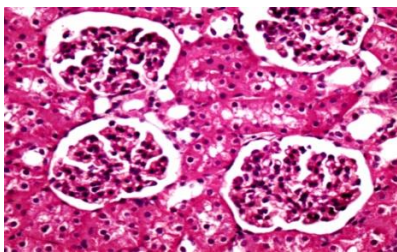
Hình thái vi thể gan thỏ
lô trị 1 (HE x 400)
Gan bình thường



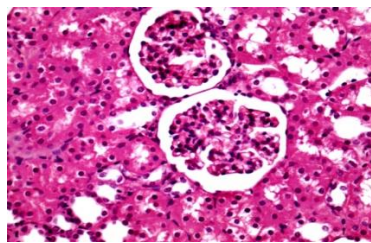
Hình thái vi thể gan thỏ
lô trị 2 (HE x 400)
Gan bình thường

Hình 3.1. Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng, lô trị 1 và lô trị 2

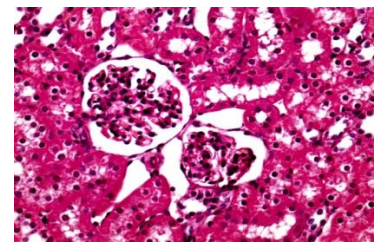
- Hình thái vi thể thận:
 - Lô chứng: hình ảnh thận bình thường
 - Lô trị 1 (uống TDGV liều tương đương liều điều trị trên lâm sàng): hình ảnh thận bình thường
 - Lô trị 2 (uống TDGV liều gấp 3 lần liều điều trị trên lâm sàng): hình ảnh thận bình thường.



Hình thái vi thể thận thỏ
lô chứng (HE x 400)
Thận bình thường



Hình thái vi thể thận thỏ
lô trị 1 (HE x 400)
Thận bình thường



Hình thái vi thể thận
thỏ
lô trị 2 (HE x 400)
Thận bình thường

Hình 3.2. Hình thái vi thể thận thỏ lô chứng, lô trị 1 và lô trị 2

3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG HẠ ACID URIC, GIẢM ĐAU VÀ CHỐNG VIÊM CỦA VIÊN NANG CỨNG TDGV TRÊN THỰC NGHIỆM

3.2.1. Tác dụng hạ acid uric của viên nang cứng TDGV trên mô hình thực nghiệm gây tăng acid uric máu

- Tác dụng hạ acid uric máu

Bảng 3.9. Kết quả gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat trên động vật thực nghiệm ở mô hình (1)

Lô nghiên cứu	n	Nồng độ acid uric (mg/dL)
Lô 1 (chứng sinh học)	10	0,71 ± 0,10
Lô 2 (chứng bệnh)	10	1,18 ± 0,18***

*** $p < 0,001$ so với lô chứng trắng (Student's t-test)

Nhận xét: Kết quả bảng 3.9 cho thấy nồng độ acid uric của lô chứng bệnh tăng cao có ý nghĩa thống kê so với lô chứng trắng ($p \leq 0,001$).

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV lên nồng độ acid uric máu trên mô hình (1) gây tăng acid uric máu ở động vật thực nghiệm

Lô nghiên cứu	n	Acid uric (mg/dL)	Mức giảm so với lô mô hình
Chứng bệnh	10	1,18 ± 0,18	
Allopurinol 20 mg/kg	10	0,69 ± 0,18 ^{△△△}	41,52%
TDGV liều thấp	10	0,82 ± 0,14 ^{△△△}	30,51%
TDGV liều gấp 3	10	0,99 ± 0,14 [△]	16,10%

[△] $p < 0,05$; ^{△△△} $p < 0,001$ so với lô chứng bệnh (Student's t-test)

Nhận xét: Kết quả bảng 3.10 cho thấy viên nang cứng TDGV ở cả 2 liều làm giảm rõ rệt nồng độ acid uric máu so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và $p < 0,05$.

- Tác dụng tăng thải acid uric máu của viên nang cứng TDGV qua nước tiểu ở mô hình thực nghiệm gây tăng acid uric máu

Bảng 3.11. Kết quả gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat trên động vật thực nghiệm ở mô hình 2

Lô nghiên cứu	n	Nồng độ acid uric (mg/dL)
Lô 1 (chứng sinh học)	12	1,05 ± 0,28
Lô 2 (chứng bệnh)	12	3,01 ± 0,32***

*** $p < 0,001$ so với lô chứng trắng (Student's t-test)

Nhận xét: Kết quả bảng 3.11 cho thấy nồng độ acid uric của lô chứng bệnh tăng cao rõ rệt so với lô chứng trắng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,001$.

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến thể tích nước tiểu động vật thực nghiệm ở mô hình 2

Lô nghiên cứu	n	Thể tích nước tiểu (ml)
Lô 1 (Chứng sinh học)	12	1,70 ± 0,44
Lô 2 (Chứng bệnh)	12	2,20 ± 0,45*
Lô 3 (TDGV liều thấp)	12	2,46 ± 0,68**
Lô 4 (TDGV liều gấp 3)	12	2,10 ± 0,62

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

Nhận xét: Kết quả bảng 3.12 cho thấy

- Thể tích nước tiểu ở lô mô hình tăng cao hơn rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$)
- Thể tích nước tiểu ở các lô uống TDGV không có sự khác biệt so với lô mô hình ($p > 0,05$)

Bảng 3.13. Tác dụng tăng thải acid uric qua nước tiểu của viên nang cứng TDGV trên động vật thực nghiệm ở mô hình 2

Lô nghiên cứu	n	Nồng độ acid uric niệu (mg/dL)
Lô 1 (Chứng sinh học)	12	1,92 ± 0,54
Lô 2 (Chứng bệnh)	12	2,18 ± 0,41
Lô 3 (TDGV liều thấp)	12	0,73 ± 0,20 ^{ΔΔ}
Lô 4 (TDGV liều gấp 3)	12	0,63 ± 0,15 ^{ΔΔΔ}

^Δp<0,05; ^{ΔΔ}p<0,001 so với lô chứng bệnh (Student's t-test)

Nhận xét: TDGV ở cả 2 liều làm giảm rõ rệt nồng độ acid uric trong nước tiểu so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.

• **Tác dụng ức chế enzym xanthin oxidase của viên nang cứng TDGV trên in vitro**

Giá trị IC₅₀ xác định bằng cách đánh giá tác dụng ức chế enzym XO tại dải nồng độ 3-300 μg/ml đối với mẫu thử và 0,3-30 μg/ml đối với chất đối chiếu.

Bảng 3.14. Khả năng ức chế enzym xanthin oxidase và giá trị IC₅₀

Nồng độ (μg/ml)	Phần trăm ức chế (I%)	
	Mẫu thử	Quercetin
300	103,56	
100	89,18	
50	77,40	
30	64,66	92,79
10	29,18	88,29
5		76,83
3	2.60	50,45
1		19,69

Nồng độ ($\mu\text{g/ml}$)	Phần trăm ức chế (I%)	
	Mẫu thử	Quercetin
0.3		-
IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	17,34	1,53
95% CI	13,59 – 21,94	0,55 – 3,53

Nhận xét: Viên nang cứng TDGV có tác dụng ức chế Xanthin oxidase khá tốt với IC₅₀ là 17,34 (13,59 – 21,94) $\mu\text{g/ml}$.

3.2.2. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV trên mô hình thực nghiệm

3.2.2.1. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV bằng phương pháp mâm nóng

Bảng 3.15. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV lên thời gian phản ứng với nhiệt độ ở động vật thực nghiệm

Lô chuột\	n	Thời gian phản ứng với nhiệt độ		P _{trước-sau}
		Trước	Sau	
Lô 1 (Chứng sinh học)	10	22,60 ± 4,88	20,94 ± 4,93	> 0,05
Lô 2 (Codein 20 mg/kg)	10	22,50 ± 2,49	26,73 ± 3,47**	< 0,05
Lô 3 (TDGV 0,72 g/kg/ngày)	10	21,89 ± 3,90	20,10 ± 4,28	> 0,05
Lô 4 (TDGV 2,16 g/kg/ngày)	10	23,00 ± 3,87 p ₄₋₃ > 0,05	23,04 ± 3,74 p ₄₋₃ > 0,05	> 0,05

** p < 0,01 so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

Nhận xét: Codein có tác dụng kéo dài thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước khi uống codein ($p < 0,05$) và so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$).

Viên nang cứng TDGV ở cả hai mức liều nghiên cứu đều chưa thể hiện tác dụng kéo dài thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhất trắng so với trước khi uống thuốc và so với lô chứng ($p > 0,05$).

3.2.2.2. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV bằng máy đo ngưỡng đau ở động vật thực nghiệm

Bảng 3.16. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV bằng máy đo ngưỡng đau ở động vật thực nghiệm

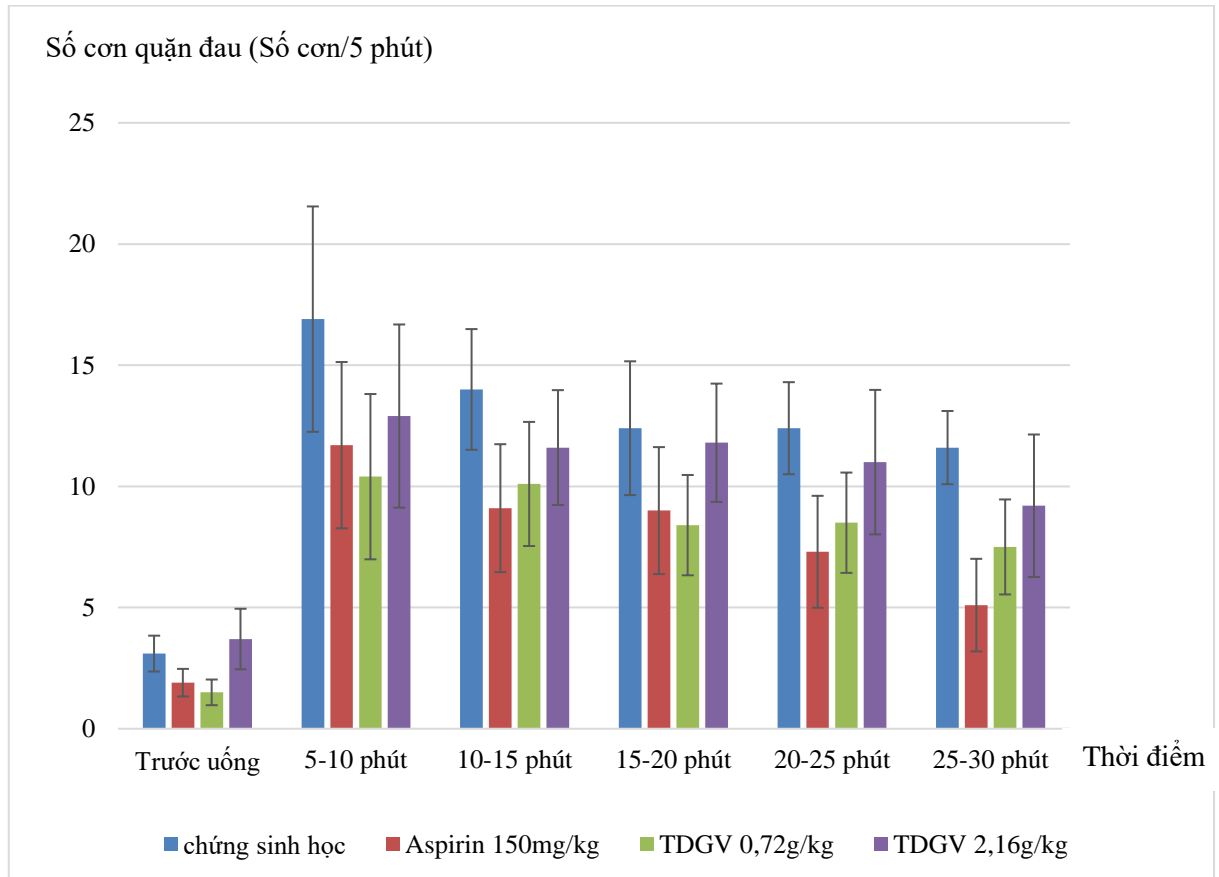
Lô chuột	n	Lực gây đau trên máy đo ngưỡng đau (gam)		Thời gian phản ứng đau (giây)	
		Trước	Sau	Trước	Sau
Lô 1 (Chứng sinh học)	10	8,84 ± 1,79	8,09 ± 1,46	5,08 ± 1,10	4,88 ± 1,20
Lô 2 (Aspirin 150 mg/kg)	10	8,51 ± 1,14	9,76 ± 1,27* $p_{\text{trước-sau}} < 0,05$	4,92 ± 0,64	6,22 ± 0,75** $p_{\text{trước-sau}} < 0,01$
Lô 3 (TDGV 0,72 g/kg)	10	8,56 ± 1,32	10,66 ± 2,37** $p_{\text{trước-sau}} < 0,05$	4,92 ± 0,80	6,19 ± 1,39* $p_{\text{trước-sau}} < 0,05$
Lô 4 (TDGV 2,16 g/kg)	10	8,93 ± 1,44	10,35 ± 1,76** $p_{\text{trước-sau}} > 0,05$ $p_{4-3} > 0,05$	5,13 ± 1,11	5,89 ± 1,15 $p_{\text{trước-sau}} > 0,05$ $p_{4-3} > 0,05$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

Nhận xét:

- Aspirin có tác dụng làm tăng rõ rệt lực gây phản xạ đau và thời gian đáp ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột so với lô chứng sinh học và so với thời điểm trước khi uống aspirin ($p < 0,05$).
- Viên nang cứng TDGV liều 0,72 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 ($p < 0,05$).
- Viên nang cứng TDGV liều 2,16 g/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục:
 - + Lực gây phản xạ đau: có xu hướng làm tăng lực gây phản xạ đau và kéo dài thời gian đáp ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột khi so sánh với thời điểm trước uống thuốc, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh học khi đánh giá tại cùng thời điểm sau 5 ngày uống thuốc ($p < 0,01$).
 - + Thời gian đáp ứng với đau: có xu hướng kéo dài thời gian đáp ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột khi so với thời điểm trước uống thuốc và so với lô chứng sinh học, sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.2.3. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV bằng phương pháp gây đau quận bằng acid acetic ở động vật thực nghiệm



Biểu đồ 3.1. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV lên số cơn quận đau

- Aspirin liều 150 mg/kg có tác dụng làm giảm số cơn quận đau ở tất cả các thời điểm nghiên cứu ($p < 0,05$ hoặc $p < 0,001$).
- Viên nang cứng TDGV liều 0,72 g/kg uống trong 5 ngày liên tục làm giảm rõ rệt số cơn quận đau tại tất cả các thời điểm nghiên cứu khi so sánh với lô chứng ($p < 0,01$ hoặc $p < 0,001$).
- Viên nang cứng TDGV liều 2,16 g/kg có xu hướng làm giảm số cơn quận đau tại tất cả các thời điểm nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng tại các thời điểm 5-10 phút, 10-15 phút, và 25-30 phút của nghiên cứu ($p < 0,05$).

3.2.3. Tác dụng chống viêm của viên nang cứng TDGV trên mô hình thực nghiệm

3.2.3.1. Tác dụng chống viêm của viên nang cứng TDGV trên mô hình gây phù chân chuột

Bảng 3.17. Tác dụng chống viêm cấp của viên nang cứng TDGV trên mô hình gây phù chân chuột nhắt

Lô nghiên cứu	Sau 2 giờ (V ₁)		Sau 4 giờ (V ₂)		Sau 6 giờ (V ₃)		Sau 24 giờ (V ₄)	
	Độ phù (%)	% giảm phù	Độ phù (%)	% giảm phù	Độ phù (%)	% giảm phù	Độ phù (%)	% giảm phù
Chứng sinh học	31,56 ± 8,51		48,23 ± 12,74		41,67 ± 11,79		21,25 ± 2,33	
Aspirin 400 mg/kg	22,50 ± 6,71*	28,71	35,45 ± 11,31*	26,51	25,74 ± 7,30***	38,22	18,09 ± 3,59*	14,88
TDGV 0,72 g/kg	39,51 ± 12,15	- 25,20	54,65 ± 11,35	-13,30	40,08 ± 11,72	3,82	22,95 ± 6,73	-8,00
TDGV 2,16 g/kg	35,79 ± 11,77	- 13,41	44,42 ± 13,50	7,92	27,67 ± 7,31**	33,60	16,23 ± 4,01**	23,60

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô mô hình (Student's *t*-test)

Nhận xét:

- Aspirin liều 400 mg/kg có tác dụng chống viêm rõ rệt, thể hiện ở tác dụng làm giảm rõ thể tích phù chân chuột ở tất cả các thời điểm sau 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 24 giờ sau khi gây viêm cấp so với lô mô hình ($p < 0,05$).
- Thể tích chân chuột ở lô uống viên nang cứng TDGV liều thấp chưa có sự khác biệt so với lô mô hình ở tất cả các thời điểm đo ($p > 0,05$).
- Viên nang cứng TDGV liều cao thể hiện tác dụng chống viêm rõ rệt, thuốc thử có xu hướng làm giảm thể tích phù chân chuột từ thời điểm sau 4 giờ gây viêm cấp, và mức giảm là có ý nghĩa thống kê tại các thời điểm sau 6 giờ và 24 giờ sau khi gây viêm cấp so với lô mô hình ($p < 0,05$).

3.2.3.2. Tác dụng chống viêm của viên nang cứng TDGV trên mô hình gây viêm màng bụng ở chuột

Bảng 3.18. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến thể tích dịch rỉ viêm

Lô nghiên cứu	n	Thể tích dịch rỉ viêm (ml/100g)
Lô 1: Chứng sinh học	6	2,30 ± 0,46
Lô 2: Aspirin 200 mg/kg/ngày	11	1,12 ± 0,33***
Lô 3: TDGV 0,36 g/kg	9	1,75 ± 0,33*+++
Lô 4: TDGV 1,08 g/kg	10	1,86 ± 0,35*+++

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ so với lô mô hình (Student's t-test)

+++ $p < 0,001$ so với lô aspirin (Student's t-test)

Nhận xét: Aspirin và viên nang cứng TDGV ở cả hai mức liều nghiên cứu thể hiện tác dụng chống viêm rõ rệt với thể tích dịch rỉ viêm giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

Bảng 3.19. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm

Lô nghiên cứu	n	Số lượng bạch cầu ($10^3/\text{mm}^3$)
Lô 1: Chứng sinh học	6	13,82 ± 3,47
Lô 2: Aspirin 200 mg/kg/ngày	11	8,97 ± 2,64**
Lô 3: TDGV 0,36 g/kg	9	7,88 ± 1,68***
Lô 4: TDGV 1,08 g/kg	10	9,33 ± 2,13

** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô mô hình (Student's t-test)

Nhận xét: Aspirin và viên nang cứng TDGV ở cả hai mức liều nghiên cứu thể hiện tác dụng chống viêm rõ rệt với số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

**Bảng 3.20. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV
đến hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm**

Lô nghiên cứu	n	Hàm lượng protein (g/dL)
Lô 1: Chứng sinh học	6	8,88 ± 0,76
Lô 2: Aspirin 200 mg/kg/ngày	11	8,24 ± 0,40*
Lô 3: TDGV 0,36 g/kg	9	7,44 ± 1,05**+
Lô 4: TDGV 1,08 g/kg	10	7,08 ± 1,10***++

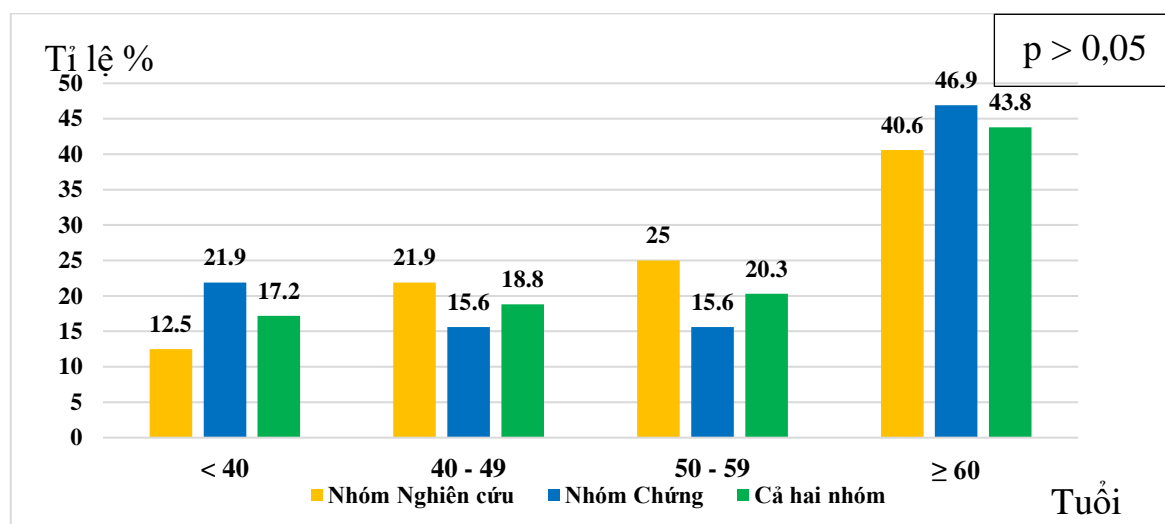
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ so với lô mô hình (Student's *t*-test)

+ $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$ so với lô aspirin (Student's *t*-test)

Kết quả ở bảng 3.20 cho thấy, aspirin và viên nang cứng TDGV ở cả hai mức liều nghiên cứu thể hiện tác dụng chống viêm rõ rệt với hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$). Viên nang cứng TDGV ở cả hai liều thể hiện tác dụng làm giảm hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm tốt hơn aspirin liều 200 mg/kg ($p < 0,05$ và $p < 0,01$).

3.3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA VIÊN NANG CỨNG TDGV TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN GÚT MẠN TÍNH CÓ TĂNG ACID URIC MÁU

3.3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhận xét: Tuổi trung bình của nghiên cứu: $53,73 \pm 13,82$. Tuổi thấp nhất là 25, tuổi cao nhất là 88. Tuổi trung bình của nhóm Nghiên cứu: $53,75 \pm 13,3$. Tuổi trung bình của nhóm Chứng: $53,72 \pm 14,53$. Tỷ lệ bệnh nhân gút tập trung cao nhất ở độ tuổi trên 60 chiếm 43,8% (28/64 bệnh nhân). Không có sự khác biệt về tỉ lệ thành phần nhóm tuổi và tuổi trung bình ở 2 nhóm ($p > 0,05$).

Bảng 3.21. Phân bố bệnh nhân theo giới

Nhóm \ Giới	Nhóm Nghiên cứu(1) (n=32)		Nhóm Chứng (2) (n=32)		Cả 2 nhóm (n= 64)	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ %
Nam	30	93,75	30	93,75	60	93,75
Nữ	02	6,25	02	6,25	04	6,25
p ₁₋₂	=1					

Nhận xét:

Tỷ lệ nam giới mắc bệnh nhóm Nghiên cứu và nhóm Chứng đều là: 93,75% và tỉ lệ nữ giới mắc bệnh ở cả hai nhóm đều là 6,25%.

Không có sự khác biệt về giới ở 2 nhóm ($p = 1$).

Bảng 3.22. Phân bố bệnh nhân theo thời gian mắc bệnh

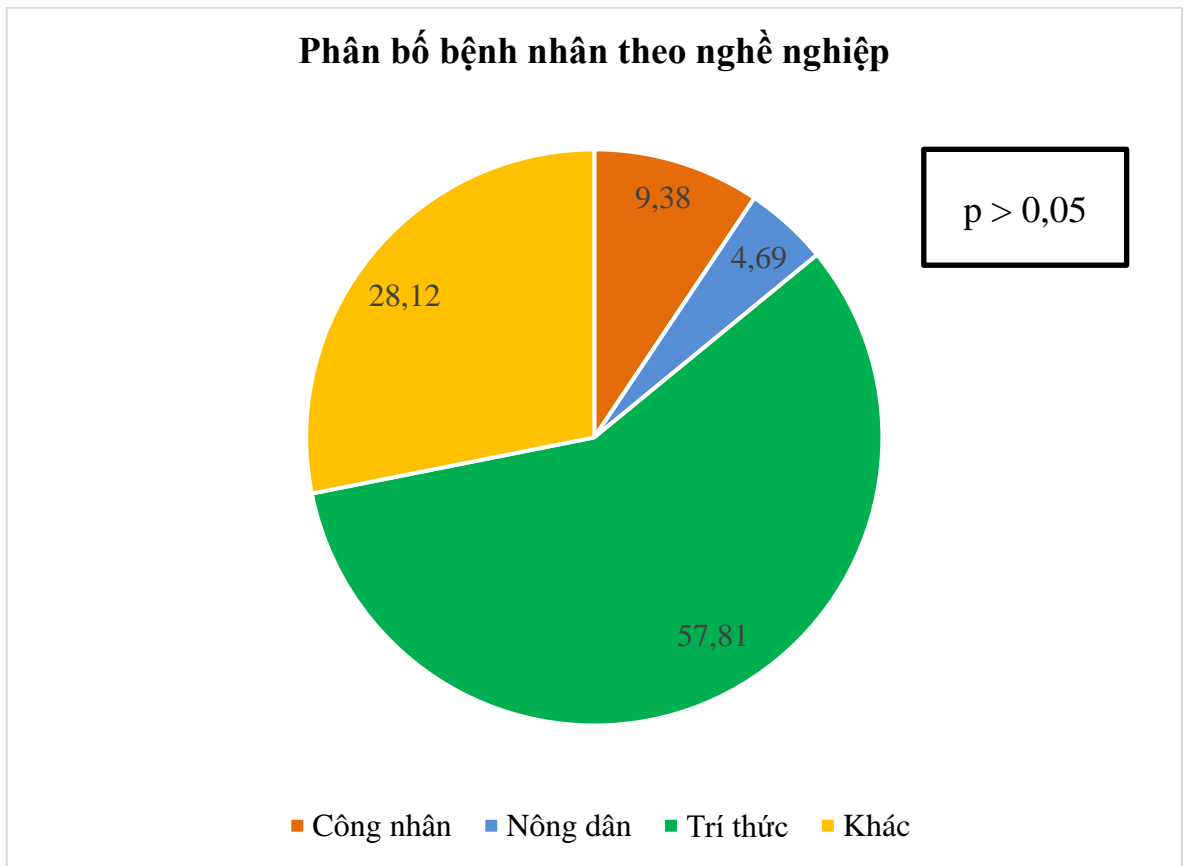
Nhóm Thời gian	Nhóm Nghiên cứu(1) (n=32)		Nhóm Chứng (2) (n=32)		Cả 2 nhóm (n= 64)	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ %
1-5 năm	15	46,88	17	53,12	32	50
5-10 năm	9	28,12	6	18,75	15	23,44
≥10 năm	8	25	9	28,13	17	26,56
Trung bình	7,22 ± 5,93		7,44 ± 6,19		7,33 ± 6,02	
p ₁₋₂	p > 0,05					

Nhận xét:

Thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm Nghiên cứu là: 7,22 ± 5,93 năm. Thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm Chứng là: 7,44 ± 6,19 năm. Thời gian mắc bệnh trung bình của cả 2 nhóm là: 7,33 ± 6,02 năm.

Thời gian mắc bệnh gút từ 1 – 5 năm chiếm tỷ lệ cao nhất : 50% (32 /64 bệnh nhân).

Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về thời gian mắc bệnh ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.3. Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp

Nhận xét: Bệnh nhân mắc bệnh gút trong nhóm nghề nghiệp là trí thức chiếm tỷ lệ cao nhất 57,81%. Không có sự khác biệt về nghề nghiệp giữa 2 nhóm với $p > 0,05$.

Bảng 3.23. Phân bố bệnh nhân theo yếu tố nguy cơ

Nhóm	Nhóm Nghiên Cứu(1) (n=32)		Nhóm Chứng(2) (n=32)		Cả 2 nhóm (n=64)	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ %
Uống rượu	21	65,63	18	56,25	39	60,94
Hút thuốc lá	9	28,13	13	40,63	22	34,38
Ăn nhiều đạm	26	81,25	24	75	50	78,13
p ₁₋₂	> 0,05					

Nhận xét: Ăn nhiều đạm là yếu tố nguy cơ chiếm tỷ lệ cao nhất 78,13% (50 bệnh nhân). Qua đó ta thấy chế độ ăn nhiều đạm là yếu tố thuận lợi hàng đầu gây nên bệnh gút. Tiếp đến là yếu tố nguy cơ do uống rượu, chiếm tỉ lệ 60,94% và hút thuốc lá chiếm tỉ lệ 34,38%. Không có khác biệt giữa hai nhóm về các yếu tố nguy cơ gây bệnh ($p > 0,05$).

Bảng 3.24. Phân bố bệnh nhân theo chỉ số BMI

Nhóm Mức độ	Nhóm Nghiên cứu(1) (n=32)		Nhóm Chứng(2) (n=32)		Cả 2 nhóm (n=64)	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ %
Bình thường	8	25	7	21,88	15	23,44
Tiền béo phì	11	34,38	11	34,38	22	34,38
Béo phì độ I	11	34,38	13	40,63	24	37,5
Béo phì độ II	2	6,24	1	3,11	3	4,68
Trung bình	24,89 ± 2,80		24,66 ± 2,50		24,77 ± 2,64	
p ₁₋₂	> 0,05					

Nhận xét:

Chỉ số BMI trung bình của nhóm Nghiên cứu là: 24,89 ± 2,80.

Chỉ số BMI trung bình của nhóm Chứng là: 24,66 ± 2,50

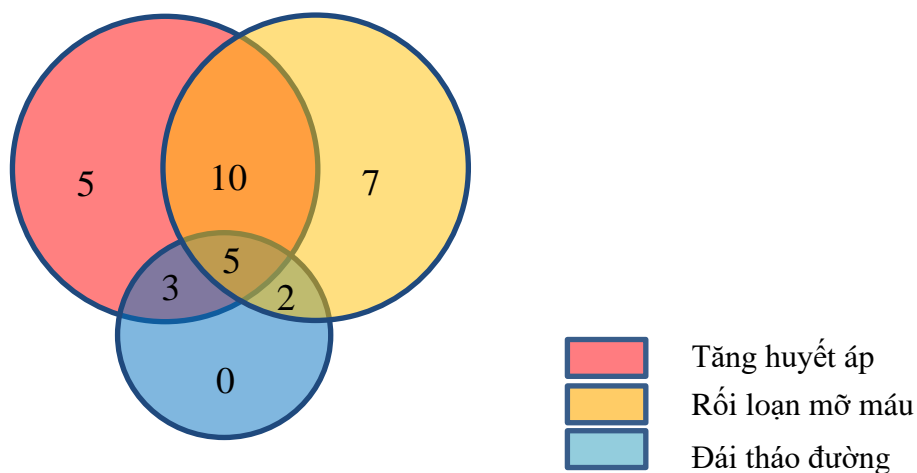
Chỉ số BMI trung bình của cả 2 nhóm là: 24,77 ± 2,64

Tỉ lệ bệnh nhân béo phì độ I chiếm tỉ lệ cao nhất là 37,5%. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tỉ lệ BMI ($p > 0,05$).

Bảng 3.25. Phân bố bệnh nhân theo tiền sử bản thân

Tiền sử \ Nhóm	Nhóm Nghiên Cứu (n=32)		Nhóm Chứng (n=32)		Cả 2 nhóm (n=64)	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ %
Chỉ mắc gút	12	37,5	10	31,3	22	34,38
Bệnh phối hợp	20	62,5	22	68,7	42	65,62
Tổng	32	100	32	100	64	100
p ₁₋₂	> 0,05					

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu đều có tiền sử mắc kèm một bệnh khác ngoài bệnh gút. Tỷ lệ này ở cả hai nhóm là 65,62% trong khi tỷ lệ chỉ mắc bệnh gút là 34,38%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tiền sử mắc bệnh giữa hai nhóm với $p > 0,05$.

**Biểu đồ 3.4. Phân bố tỷ lệ tiền sử các bệnh phối hợp**

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh Tăng huyết áp phối hợp với rối loạn mỡ máu chiếm số lượng cao nhất là 15 bệnh nhân. Có 5 bệnh nhân mắc đồng thời cả 3 bệnh. Nhóm bệnh nhân có bệnh lý Đái tháo đường chiếm tỷ lệ thấp hơn hai bệnh còn lại.

Bảng 3.26. Phân bố bệnh nhân theo vị trí khớp đau

Nhóm Vị trí khớp đau	Nhóm Nghiên cứu (1) (n=32)		Nhóm Chứng (2) (n=32)		Cả 2 nhóm (n=64)	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ %
Khớp bàn ngón chân cái	11	34,38	10	31,25	21	32,81
Khớp chi dưới	11	34,38	8	25	19	29,69
Khớp chi trên	3	9,37	6	18,75	9	14,06
Không đau	7	21,87	8	25	15	23,44
p ₁₋₂	p > 0,05					

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân đau đơn thuần ngón chân cái ở cả hai nhóm chiếm tỷ lệ cao nhất là 32,81%. Tỷ lệ bệnh nhân đau các khớp chi dưới chiếm tỷ lệ cao thứ hai ở cả hai nhóm là 29,69%. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về vị trí khớp đau với $p > 0,05$.

Bảng 3.27. Phân bố bệnh nhân theo triệu chứng Y học cổ truyền

Nhóm Triệu chứng	Nhóm Nghiên cứu (1) (n=32)		Nhóm Chứng (2) (n=32)		p
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
Lưỡi bệu, nhót	19	59,38	17	53,13	> 0,05
Khớp vận động khó	14	43,75	16	50	> 0,05
Các khớp đau tức	25	78,13	26	81,25	> 0,05
Tê bì khớp	17	53,13	19	59,38	> 0,05

Mệt mỏi	24	75	27	84,36	> 0,05
Nặng đầu	18	56,25	14	43,75	> 0,05
Ăn không ngon miệng	15	46,88	13	40,63	> 0,05
Đại tiện phân nát	24	81,25	21	65,63	> 0,05
Mạch hoạt hoặc huyền hoạt	25	78,13	23	71,88	> 0,05

Nhận xét: Trước điều trị, một số triệu chứng thể hiện tình trạng đàm thấp ú trệ theo YHCT trong nghiên cứu của chúng tôi thường gặp nhất là đau tức các khớp, tình trạng mệt mỏi, đại tiện phân nát và mạch hoạt/hoặc huyền hoạt. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về triệu chứng YHCT với $p > 0,05$.

3.3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng điều trị

3.3.2.1. Tác dụng hạ acid uric máu của viên nang cứng TDGV

Bảng 3.28. Acid uric máu trung bình sau 6 tuần điều trị của 2 nhóm

Acid uric máu trung bình Thời điểm	Nhóm Nghiên cứu(1) (n=32) ($\bar{X}_1 \pm SD$)	Nhóm Chứng(2) (n=32) ($\bar{X}_2 \pm SD$)	p_{1-2}
T ₀ (a)	503,28 ± 50,31	526,65 ± 67,96	> 0,05
T ₆ (b)	403,34 ± 64,35	357,57 ± 90,65	< 0,05
Chênh lệch	99,94 ± 62,47	169,08 ± 72,31	
P _{a-b}	< 0,001	< 0,001	

Nhận xét: Tại thời điểm trước điều trị, không có sự khác biệt về chỉ số acid uric máu trung bình giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng với $p > 0,05$.

Sau 6 tuần điều trị, acid uric máu trung bình của từng nhóm đều giảm so với trước điều trị, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Sau 6 tuần điều trị, acid uric máu trung bình của nhóm chứng giảm nhiều

hơn so với nhóm nghiên cứu. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.29. Phân loại mức độ hạ acid uric máu sau 6 tuần điều trị

Nhóm Mức độ	Nhóm Nghiên cứu (1) (n=32)		Nhóm chứng (2) (n=32)		p
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
Tốt	5	15,63	20	62,5	< 0,01
Khá	18	56,25	7	21,87	
Trung bình	8	25	5	15,63	
Kém	1	3,12	0	-	
Tổng	32	100	32	100	

Nhận xét: Sau 6 tuần điều trị nhóm nghiên cứu có kết quả hạ acid uric máu đạt loại khá chiếm tỉ lệ cao nhất là 56,25%, và có 3,12% kết quả kém. Nhóm chứng có kết quả hạ acid uric máu đạt loại tốt chiếm tỉ lệ cao nhất là 62,5% và không có bệnh nhân nào đạt kết quả kém. Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.30. So sánh tỉ lệ kết quả hạ acid uric máu sau 6 tuần điều trị

Nhóm Hạ acid uric	Nhóm Nghiên Cứu (1) (n=32)		Nhóm Chứng (2) (n=32)		p
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
Hạ đạt chuẩn	21	65,63	23	71,87	> 0,05
Có hạ acid uric	10	31,25	9	28,13	
Tăng	1	3,12	0	-	
Tổng	32	100	32	100	

Nhận xét: Sau 6 tuần điều trị không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tỉ lệ hạ acid uric máu với $p > 0,05$.

- Nhóm nghiên cứu: 31 bệnh nhân hạ acid uric máu (chiếm 96,88%) so với trước điều trị, trong đó có 21 bệnh nhân có chỉ số acid uric máu đạt chuẩn sau điều trị. Có 1 bệnh nhân có chỉ số acid uric máu tăng so với trước điều trị (bệnh nhân này hiện đang điều trị allopurinol trước khi tham gia đề tài).

- Nhóm chứng: Tất cả bệnh nhân đều hạ acid uric máu so với trước điều trị, trong đó có 23 bệnh nhân có chỉ số acid uric máu đạt chuẩn sau điều trị.

- 21 bệnh nhân nhóm nghiên cứu và 23 bệnh nhân nhóm chứng có chỉ số acid uric máu đạt chuẩn sẽ ngừng điều trị và tiếp tục được theo dõi trong 4 tuần tiếp theo (T10).

Bảng 3.31. So sánh tỉ lệ kết quả duy trì acid uric máu sau 4 tuần ngừng điều trị (T10) của hai nhóm

Nhóm	Nhóm Nghiên Cứu (1) (n=21)		Nhóm Chứng(2) (n=23)		p
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
Acid uric máu Đạt chuẩn	17	80,95	19	82,61	> 0,05
Không đạt chuẩn	04	19,05	04	17,39	
Tổng	21	100	23	100	

Nhận xét:

Sau 4 tuần dừng điều trị:

Nhóm nghiên cứu: 17 bệnh nhân (chiếm 80,95%) vẫn duy trì được chỉ số acid uric đạt chuẩn, và có 4 bệnh nhân (chiếm 19,05%) không đạt chuẩn.

Nhóm chứng: 19 bệnh nhân (chiếm 82,61%) vẫn duy trì được chỉ số acid uric đạt chuẩn và có 4 bệnh nhân (chiếm 17,39%) không đạt chuẩn.

3.3.2.2. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV

Bảng 3.32. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV qua điểm VAS trung bình tại các thời điểm điều trị

Nhóm Thời điểm VAS	Nhóm Nghiên cứu (1) (n= 32)	Nhóm Chứng (2) (n=32)	p ₁₋₂
	$\bar{X}_1 \pm SD$	$\bar{X}_2 \pm SD$	
T0	3,13 ± 1,76	2,91 ± 1,51	>0,05
T3	0,44 ± 0,76	0,97 ± 0,97	<0,05
T6	0	0,03 ± 0,18	>0,05
Điểm chênh trung bình Δ_{0-3}	2,69 ± 1,55	1,94 ± 1,08	<0,05
Điểm chênh trung bình Δ_{3-6}	0,44 ± 0,80	0,94 ± 0,95	<0,05
Điểm chênh trung bình Δ_{0-6}	3,09 ± 1,75	2,88 ± 1,52	>0,05
p₀₋₃	<0,01	<0,01	
p₃₋₆			
p₀₋₆			

Nhận xét:

Trước điều trị, điểm VAS trung bình giữa hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- Sau điều trị, tại các thời điểm T3 và T6, điểm VAS trung bình của từng nhóm so với trước điều trị đều giảm, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Sau 3 tuần điều trị điểm VAS trung bình của nhóm Nghiên cứu là $0,44 \pm 0,76$ điểm thấp hơn so với điểm VAS trung bình của nhóm Chứng là $0,97 \pm 0,97$ điểm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

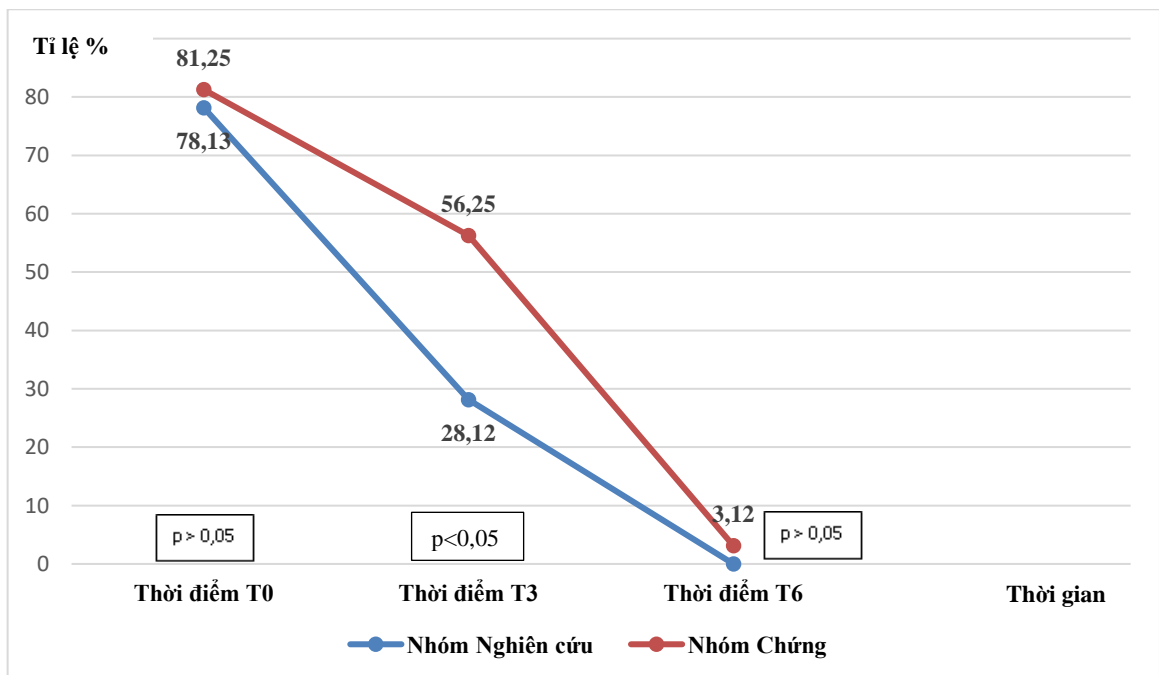
- Sau 6 tuần điều trị, nhóm nghiên cứu không còn bệnh nhân nào có biểu hiện đau khớp (VAS = 0). Điểm VAS trung bình của nhóm nghiên cứu có xu hướng thấp hơn so với nhóm Chứng (VAS trung bình là $0,03 \pm 0,18$), sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.33. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV qua chỉ số khớp đau trung bình tại các thời điểm điều trị

Thời điểm, Số khớp đau	Nhóm	Nhóm Nghiên cứu (1) (n= 32)	Nhóm Chứng (2) (n=32)	p ₁₋₂
		$\bar{X}_1 \pm SD$	$\bar{X}_2 \pm SD$	
T0		$2,47 \pm 3,20$	$2,28 \pm 2,25$	>0,05
T3		$0,34 \pm 0,62$	$1,13 \pm 1,36$	<0,05
T6		0	$0,03 \pm 0,18$	>0,05
Độ chênh trung bình Δ_{0-3}		$2,13 \pm 3,18$	$1,16 \pm 1,61$	>0,05
Độ chênh trung bình Δ_{3-6}		$0,31 \pm 0,59$	$1,09 \pm 1,38$	<0,01
Độ chênh trung bình Δ_{0-6}		$2,47 \pm 3,20$	$2,25 \pm 2,27$	>0,05
p ₀₋₃		<0,01	<0,01	
p ₃₋₆				
p ₀₋₆				

Nhận xét:

- Trước điều trị, số lượng khớp đau trung bình giữa hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- Sau 3 tuần điều trị, số khớp đau trung bình của nhóm nghiên cứu dùng TDGV là $0,34 \pm 0,62$, kết quả ở nhóm Chứng dùng Allopurinol là $1,13 \pm 1,36$. Như vậy nhóm nghiên cứu đã giảm số khớp đau tốt hơn so với nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).
- Sau 6 tuần điều trị, số khớp đau trung bình của nhóm nghiên cứu có xu hướng thấp hơn so với nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- Sau điều trị, tại các thời điểm T3 và T6, số khớp đau trung bình của từng nhóm so với trước điều trị đều giảm, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.



Biểu đồ 3.5. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV qua tỉ lệ bệnh nhân đau khớp tại các thời điểm nghiên cứu

Nhận xét:

-Trước điều trị, 25 bệnh nhân nhóm nghiên cứu có biểu hiện đau khớp chiếm 78,13%, 26 bệnh nhân nhóm chứng đau khớp chiếm 81,25%. Không có sự khác biệt về số tỉ lệ bệnh nhân bị đau khớp trước điều trị ở hai nhóm với $p > 0,05$.

-Sau 3 tuần điều trị, ở nhóm nghiên cứu có 9 bệnh nhân còn đau khớp (chiếm 28,12%), kết quả này thấp hơn so với nhóm chứng là 18 bệnh nhân (chiếm 56,25%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

-Sau 6 tuần điều trị, ở nhóm nghiên cứu không còn bệnh nhân nào đau khớp. Kết quả này ở nhóm chứng là 1 bệnh nhân (chiếm 3,12%). Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.34. Tỷ lệ bệnh nhân đau khớp lại sau 4 tuần dừng điều trị của 2 nhóm

Nhóm Đau	Nhóm Nghiên Cứu (1) (n=21)		Nhóm Chứng (2) (n=23)		p
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
Có đau	02	9,52	04	17,39	> 0,05
Không đau	19	90,48	19	82,61	
Tổng	21	100	23	100	

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân ngừng sử dụng thuốc ở cả hai nhóm (những bệnh nhân đạt kết quả điều trị hạ acid uric máu sau 6 tuần điều trị và không phải chuyển điều trị vì bất kì lý do nào). Ở cả hai nhóm, tình trạng đau của bệnh nhân chỉ ở mức rất ít, thường là cảm giác tức nhẹ ở khớp, trong đó ở nhóm nghiên cứu có 2 bệnh nhân xuất hiện đau lại (cả hai bệnh nhân đều có tình trạng tăng acid uric vượt chuẩn sau điều trị). Kết quả này ở nhóm chứng là 4 bệnh nhân (trong đó có 3 bệnh nhân có tình trạng acid uric tăng vượt ngưỡng sau điều trị).

3.3.2.3. Tác dụng theo YHCT của viên nang cứng TDGV

Bảng 3.35. Thay đổi triệu chứng theo YHCT sau 3 tuần điều trị

Triệu chứng	Nhóm Nghiên cứu (1) (n = 32)			Nhóm Chứng (2) (n = 32)			p _(a-b)
	T ₀	T _{3(a)}	p _(T0-T3)	T ₀	T _{3(b)}	p _(T0-T3)	
Luỗi bệu, nhót	19	11	< 0,05	16	8	> 0,05	> 0,05
Khớp vận động khó	14	6	< 0,05	16	5	> 0,05	> 0,05
Khớp đau tức	25	9	< 0,05	26	18	< 0,05	< 0,05
Tê bì khớp	17	10	< 0,05	19	14	< 0,05	> 0,05
Mệt mỏi	24	13	< 0,05	27	11	> 0,05	> 0,05
Nặng đầu	18	8	< 0,05	14	6	< 0,05	> 0,05
Ăn không ngon miệng	15	6	< 0,05	13	7	< 0,05	> 0,05
Đại tiện phân nát	24	14	> 0,05	21	19	> 0,05	> 0,05
Mạch hoạt hoặc huyền hoạt	25	18	> 0,05	23	15	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

Sau 3 tuần điều trị, phần lớn triệu chứng YHCT ở cả hai nhóm đều cải thiện có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị (< 0,05). Một số triệu chứng như tình trạng đại tiện, tình trạng mạch ... đều có xu hướng cải thiện tốt hơn so với trước điều trị. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về sự cải thiện các triệu chứng YHCT ngoại trừ triệu chứng đau nhức khớp, nhóm nghiên cứu thể hiện tác dụng tốt hơn so với nhóm chứng (p < 0,05).

Bảng 3.36. Thay đổi triệu chứng theo YHCT sau 6 tuần điều trị

Triệu chứng	Nhóm Nghiên cứu			Nhóm Chứng			P _(a-b)
	T3	T6 _(a)	P _(T3-T6)	T3	T6 _(b)	P _(T3-T6)	
Luỡi bệu, nhót	11	5	< 0,05	8	3	< 0,05	> 0,05
Khớp vận động khó	6	4	< 0,05	5	3	< 0,05	> 0,05
Khớp đau tức	9	0	> 0,05	18	1	> 0,05	> 0,05
Tê bì khớp	10	6	< 0,05	14	7	> 0,05	> 0,05
Mệt mỏi	13	3	> 0,05	11	6	< 0,05	> 0,05
Nặng đầu	8	3	< 0,05	6	2	< 0,05	> 0,05
Ăn không ngon miệng	6	4	> 0,05	7	5	> 0,05	> 0,05
Đại tiện phân nát	14	9	> 0,05	19	8	> 0,05	> 0,05
Mạch hoạt hoặc huyền hoạt	18	10	< 0,05	15	8	< 0,05	> 0,05

Nhận xét:

Sau 6 tuần điều trị, tất cả các triệu chứng đều cải thiện. Trong đó, hầu hết các triệu chứng đều giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ngoại trừ tình trạng ăn không ngon miệng, và đại tiện phân nát là có xu hướng giảm so với thời điểm sau 3 tuần điều trị ($p > 0,05$).

3.2.4. Kết quả nghiên cứu tác dụng không mong muốn**3.3.3.1. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng**

Trong thời gian tham gia điều trị, ở cả nhóm Nghiên cứu và nhóm chứng chưa phát hiện các triệu chứng không mong muốn trên lâm sàng.

3.3.3.2. Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng

Bảng 3.37. Sự thay đổi các chỉ số huyết học trước và sau điều trị của nhóm Nghiên cứu

Chỉ số	Nhóm Nghiên Cứu (n = 32)		p ₀₋₆
	$(\bar{X} \pm SD)$		
	T ₀	T ₆	
Hồng cầu (T/l)	4,88 ± 0,49	4,82 ± 0,44	> 0,05
Hemoglobin (g/l)	146,41 ± 11,22	141,09 ± 12,24	< 0,05
Bạch cầu (G/l)	7,88 ± 3,76	7,50 ± 2,19	> 0,05
Tiểu cầu (G/l)	229,69 ± 50,40	225,84 ± 56,46	> 0,05

Nhận xét: Sau điều trị 6 tuần, sự thay đổi các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu của nhóm nghiên cứu so với trước điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Chỉ số hemoglobin sau điều trị giảm so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tuy nhiên các chỉ số đều nằm trong giới hạn bình thường.

Bảng 3.38. Sự thay đổi các chỉ số huyết học trước và sau điều trị của nhóm Chứng

Chỉ số	Nhóm Chứng (n = 32)		p ₀₋₆
	$(\bar{X} \pm SD)$		
	T ₀	T ₆	
Hồng cầu (T/l)	4,89 ± 0,60	4,96 ± 0,57	> 0,05
Hemoglobin (g/l)	141,78 ± 11,92	145,66 ± 13,61	> 0,05
Bạch cầu (G/l)	8,39 ± 2,40	7,68 ± 1,67	> 0,05
Tiểu cầu (G/l)	232,44 ± 63,30	231,75 ± 63,15	> 0,05

Nhận xét: Sau điều trị 6 tuần, sự thay đổi các chỉ số hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu và tiểu cầu của nhóm chứng so với trước điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.39. Sự thay đổi các chỉ số sinh hóa trước và sau điều trị của nhóm Nghiên cứu

Chỉ số	Nhóm Nghiên Cứu (n = 32) $(\bar{X} \pm SD)$		p ₀₋₆
	T ₀	T ₆	
Glucose máu (mmol/l)	5,99 ± 1,37	5,86 ± 1,37	> 0,05
Creatinin (μmol/l)	88,26 ± 11,78	83,19 ± 14,58	> 0,05
AST (U/l)	32,34 ± 9,53	30,38 ± 7,23	> 0,05
ALT (U/l)	41,22 ± 20,02	35,74 ± 14,02	> 0,05

Nhận xét: Sau điều trị 6 tuần, sự thay đổi các chỉ số Glucose, Creatinin, AST và ALT của nhóm nghiên cứu so với trước điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.40. Sự thay đổi các chỉ số sinh hóa trước và sau điều trị của nhóm Chứng

Chỉ số	Nhóm Chứng (n = 32) $(\bar{X} \pm SD)$		p ₀₋₆
	T ₀	T ₆	
Glucose máu (mmol/l)	5,68 ± 1,13	5,44 ± 0,81	> 0,05
Creatinin (μmol/l)	83,56 ± 12,98	83,66 ± 13,67	> 0,05
AST (U/l)	29,05 ± 8,04	28,96 ± 9,28	> 0,05
ALT (U/l)	34,11 ± 13,69	34,01 ± 17,46	> 0,05

Nhận xét: Sau điều trị 6 tuần, sự thay đổi các chỉ số Glucose, Creatinin, AST và ALT của nhóm Chứng so với trước điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG CỨNG TDGV TRÊN THỰC NGHIỆM

Viên nang cứng TDGV được xây dựng công thức từ bài thuốc cổ phương Tam diệu thang gia thêm các vị thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ acid uric máu. So với bài thuốc cổ phương ban đầu, bài thuốc mới đã gia thêm những các vị thuốc khác, bên cạnh đó dạng bào chế cũng đã chuyển từ thang sắc uống sang dạng viên nang cứng, do đó việc nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn là yêu cầu bắt buộc để đánh giá tính an toàn của thuốc cũng như tạo cơ sở để tiến hành các nghiên cứu tiếp theo trên thực nghiệm và lâm sàng.

4.1.1. Bàn luận về độc tính cấp

Nghiên cứu độc tính cấp được tiến hành trên đối tượng chuột nhắt trắng chủng swiss theo phương pháp Behrens [90], [91], phương pháp này dùng trị số tích lũy, với quan niệm là: một con vật đã chết ở một liều nào đó, thì cũng sẽ chết ở liều lớn hơn, cũng như một con vật sống ở một liều nào đó thì cũng sống ở liều nhỏ hơn [91]. Trong nghiên cứu này, chuột nhắt đã được cho uống cao thuốc TDGV (thể tích mỗi lần cho chuột uống 0,25ml/10g chuột, ngày uống 3 lần, cách nhau 3 giờ) theo liều tăng dần từ 10g/kg đến 20g/kg (gấp 21 lần liều dùng trên lâm sàng), là liều pha đặc nhất có thể cho chuột uống. Qua bảng 3.1 ta thấy, sau khi cho chuột uống TDGV, không có chuột chết trong vòng 72 giờ đầu và trong suốt 7 ngày. Bên cạnh đó, cũng không phát hiện các bất thường trên chuột nghiên cứu: chuột lông mượt, ăn uống, vận động bình thường ... Như vậy, chuột đã được uống lượng thuốc tối đa có thể dung nạp được, tương đương 20 g dược liệu/kg thể trọng chuột không có chuột nào chết nên không xác định được liều gây chết (lethal dose - LD) và liều chết năm mươi phần trăm

(LD₅₀). Thuốc TDGV được bào chế từ bài thuốc cổ phương Tam diệu thang gia thêm 5 vị thuốc Quế chi, Dây đau xương, Thiên niên kiện, Trừ ma diệp, Râu ngô đều là các vị thuốc được sử dụng thường xuyên trong các bài thuốc Y học cổ truyền cũng như theo kinh nghiệm dân gian hoặc có thể được sử dụng trong chế biến thực phẩm như vị trừ ma diệp (là nguyên liệu chính trong làm bánh gai) qua đó có thể thấy được tính an toàn của sản phẩm. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới về tính an toàn của các vị thuốc trong sản phẩm nghiên cứu. Râu ngô đã được nghiên cứu và chứng minh có độ an toàn rất cao [104] và có thể được sử dụng như một chất tạo ra các hương vị của thực phẩm [105]. Thương truật được nghiên cứu chứng minh độ an toàn trong một phạm vi rộng của liều dùng (1000 – 5000mg/kg trọng lượng cơ thể chuột nghiên cứu) [106]. Dây đau xương là vị thuốc được sử dụng trong điều trị các bệnh lý xương khớp từ nhiều thế kỉ trước, và cũng chưa có báo cáo nào về tác dụng không mong muốn được phát hiện trong các nghiên cứu đã được thực hiện [107].

4.1.2. Bàn luận về độc tính bán trường diễn

Gút là một bệnh mạn tính, thời gian phải sử dụng thuốc trong một đợt điều trị cũng khá dài. Bên cạnh đó, với các sản phẩm thuốc y học cổ truyền sử dụng trong điều trị các bệnh lý cơ xương khớp cũng có đặc điểm là dùng thời gian dài mới có tác dụng vì vậy việc nghiên cứu độc tính bán trường diễn của sản phẩm là rất cần thiết để tạo cơ sở khoa học trong khuyến cáo người bệnh trên lâm sàng. Theo quy định thời gian thử nghiệm độc tính bán trường diễn ít nhất phải bằng thời gian sử dụng thuốc trên lâm sàng. Viên nang cứng TDGV được khuyến cáo sử dụng trên người trong một đợt điều trị là 6 tuần, do đó chúng tôi tiến hành thử độc tính bán trường diễn trên động vật là 8 tuần. Thời gian thử nghiệm này cũng phù hợp với hướng dẫn thử nghiệm lâm sàng và tiền

lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu của Cục khoa học công nghệ và đào tạo – Bộ Y tế [108].

Dựa trên liều thông dụng dự kiến sử dụng trên người sẽ tính được liều thử nghiệm trên động vật thực nghiệm. Liều trên người ở đây là liều theo kilôgam trọng lượng cơ thể trung bình (50 kg) theo quy ước chung của Hiệp hội Dược học quốc tế. Với viên nang cứng TDGV, chúng tôi dựa trên dự kiến dùng trên người liều 6-8 viên/ngày, mỗi viên chứa 500 mg cao khô (tương đương 4000 mg cao khô/ngày) như vậy mức liều có thể sử dụng tối đa tương ứng với 80mg dược liệu/1kg. Chúng tôi sử dụng nguyên tắc ngoại suy liều với hệ số ngoại suy trên thỏ là 3 để xác định liều dùng trên động vật thực nghiệm, thì liều ngoại suy trên thỏ là 240mg/kg thỏ.

Trong nghiên cứu này, thỏ được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con: Lô chứng – uống nước cất với liều 5ml/kg/ngày; Lô trị 1 – uống cao khô TDGV với liều 240mg/kg/ngày (là liều có thể dùng tối đa trên người tính theo hệ số quy đổi 3); Lô trị 2 – uống cao khô TDGV với liều 720mg/kg/ngày (gấp 3 lần liều sử dụng trên người). Thỏ được cho uống dung môi hoặc thuốc thử trong vòng 8 tuần liên, mỗi ngày một lần vào buổi sáng. Sau 8 tuần uống thuốc, thỏ được ngừng uống thuốc và theo dõi, đánh giá khả năng gây ra độc tính của thuốc nghiên cứu.

Theo WHO, tình trạng chung, trọng lượng cơ thể và các chỉ số huyết học, sinh hóa máu là những xét nghiệm bắt buộc khi đánh giá độc tính của thuốc thử. Nếu thuốc có độc tính sẽ ảnh hưởng đến tình trạng toàn thân, hình thái và một số cơ quan trong cơ thể như cơ quan tạo máu và chức năng gan thận của động vật thí nghiệm.

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

Thay đổi thể trọng ở thỏ:

Kết quả bảng 3.2 cho thấy sau 4 và 8 tuần uống TDGV, trọng lượng thỏ đều tăng so với trước nghiên cứu ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng thỏ giữa lô thỏ dùng nước cất và 2 lô thỏ dùng TDGV ($p > 0,05$). Các thỏ trong thí nghiệm đều phát triển tốt, tăng cân đều do thỏ đang trong độ tuổi trưởng thành. Qua đó có thể thấy thuốc nghiên cứu không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung và trọng lượng của thỏ.

Ảnh hưởng của TDGV đến cơ quan tạo máu:

Số lượng và chất lượng các tế bào máu phản ánh tình trạng của cơ quan tạo máu. Nếu thuốc tác động đến cơ quan tạo máu, sẽ làm thay đổi số lượng và chất lượng các tế bào máu.

Qua bảng 3.3 và 3.4 cho thấy sau 4 tuần và 8 tuần uống TDGV, các chỉ số huyết học ở cả hai lô trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so với lô chứng ở cùng thời điểm. Như vậy TDGV không gây độc tính trên cơ quan tạo máu.

Theo Nguyễn Thị Tuyết Minh, nghiên cứu độc tính của cốm tan Tứ diệu tán (gồm 4 vị thuốc Thương truật, Hoàng bá, Ngưu tất, Ý dĩ) cho thấy số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, chỉ số hematocrit ở lô uống Tứ diệu tán liều 5,4g/kg (là liều gấp 3 liều điều trị trên lâm sàng) có xu hướng giảm dần trong thời gian uống thuốc (mặc dù giá trị vẫn nằm trong giới hạn bình thường), sau 8 tuần mức giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p < 0,05$) [83], Theo tác giả khuynh hướng giảm số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, chỉ số hematocrit có thể do tác dụng của saponin trong rễ Ngưu tất [109], Saponin khi sử dụng ở liều cao và trong thời gian dài có thể gây vỡ hồng cầu, ảnh hưởng tới hàm lượng huyết sắc tố và hematocrit. Ở nghiên cứu của chúng tôi không có sự thay đổi các giá trị huyết học có thể do hàm lượng Ngưu tất trong TDGV (0,04g

Ngưu tất/viên 0,5g) chiếm tỉ lệ ít hơn so với Cóm Tứ diệu tán (1,13g Ngưu tất/7,5g côm) và hàm lượng trong một lần sử dụng cũng ít hơn nên chưa xuất hiện các biểu hiện trên. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của He X và cộng sự (2017), ngưu tất dường như không độc ở liều thông thường [110].

Ảnh hưởng của TDGV đến chức năng gan

Trong cơ thể gan là cơ quan có chức năng phức tạp và quan trọng trong tiêu hóa, hấp thu, chuyển hóa các chất cũng như khử độc và đào thải các chất ra khỏi cơ thể. Gan đảm nhận nhiều chức năng chuyển hóa quan trọng của cơ thể nhờ có một hệ thống enzym rất hoàn chỉnh và có nhiều enzym mà các tổ chức khác không có. Chuyển hóa hóa sinh xảy ra ở gan rất mạnh, phong phú, phức tạp. Nói đến hoạt động hóa sinh của gan là nói đến hầu hết các hoạt động hóa sinh trong tế bào. Do đảm nhận nhiều chức năng chuyển hóa là cửa ngõ của các chất vào cơ thể qua bộ máy tiêu hóa, nên gan là một cơ quan dễ bị nhiễm bệnh [111]. Đối với thuốc, gan là nơi chuyển hóa chính, chứa hầu hết các enzym tham gia chuyển hóa thuốc [51]. Do đó khi đưa thuốc vào cơ thể có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng đến chức năng gan. Vì vậy, khi đánh giá độc tính của thuốc thì nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan là rất cần thiết.

Qua bảng 3.5 ta thấy, sau uống TDGV 4 tuần và 8 tuần, hoạt độ hai enzym AST (aspartat amino transferase) và ALT (alanin amino transferase) trong máu thỏ ở lô trị 1 và lô trị 2 thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc ($p > 0,05$) đồng thời cũng không có sự khác biệt khi so sánh hoạt độ AST và ALT giữa lô chứng và lô trị trong cùng một thời điểm ($p > 0,05$). Các enzym gan đóng một vai trò quan trọng trong việc đánh giá hủy hoại gan vì tổn thương gan dẫn đến sự phá hủy tế bào giải phóng các enzym từ tế bào vào tuần hoàn. Hai enzym ALT và AST được sử dụng rộng rãi để đánh giá sự tổn thương của tế bào gan [111]. Khi tổn thương tế bào gan giải phóng ra enzym vào trong huyết thanh, do vậy nồng độ ALT

và AST sẽ tăng cao. Qua kết quả trên có thể thấy TDGV không gây tổn thương tế bào gan trên động vật thực nghiệm ở cả hai mức liều nghiên cứu.

Gan là cơ quan tham gia quá trình thoái hóa hemoglobin tạo thành bilirubin tự do và đặc biệt là bilirubin liên hợp (được gọi là sắc tố mật) để đào thải qua mật hoặc qua nước tiểu. Nồng độ bilirubin trong huyết tương là kết quả của sự cân bằng quá trình sản sinh bilirubin từ thoái hóa hemoglobin và khả năng thanh lọc của gan đối với bilirubin huyết tương. Do đó, xét nghiệm định lượng nồng độ bilirubin trong huyết thanh để thăm dò chức năng bài tiết và chuyển hóa mật của gan. Bên cạnh đó, chức năng gan bình thường là rất cần thiết để tổng hợp các protetin huyết thanh (trừ các globulin miễn dịch). Do đó việc định lượng các protein huyết thanh có thể được sử dụng để đánh giá khả năng tổng hợp chất của gan. Mặc dù các xét nghiệm này không nhạy cảm với các tổn thương gan nhẹ [111]. Trong nghiên cứu của chúng tôi qua bảng 3.6 và 3.7, sau 4 tuần và 8 tuần uống TDGV, ở cả lô trị 1 và lô trị 2 nồng độ bilirubin và protein không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau thí nghiệm thuốc thử ($p > 0,05$). Như vậy TDGV cũng không làm ảnh hưởng đến chức năng chuyển hóa và chức năng bài tiết của gan.

Theo một nghiên cứu của Yun và cộng sự (2018) về ảnh hưởng của quế khi dùng liều rất cao (2000mg/kg động vật thực nghiệm) và trong 13 tuần liên tục bằng đường uống đã quan sát thấy các ảnh hưởng lên chức năng gan và thận [112]. Trong TDGV, quế chỉ được dùng với liều thấp nên không ảnh hưởng đến chức năng gan thận. Bên cạnh đó, oroxylin-B trong Hoàng bá và atractylon, β -eudesmol trong Thương truật được chứng minh có tác dụng bảo vệ tế bào gan [113], [114].

Ảnh hưởng của TDGV lên chức năng thận của thỏ

Trong quá trình thải trừ của thuốc, thuốc được thải trừ nguyên dạng hoặc dưới dạng đã chuyển hóa và trong quá trình thải trừ vẫn có thể gây ra tác dụng dược lý hoặc gây độc đối với nơi thải trừ. Thải trừ qua thận là đường thải trừ quan trọng nhất. Khoảng 90% thuốc thải trừ qua đường này. Thông thường phần không liên kết với protein huyết tương của các chất tan trong

nước được thải trừ qua thận theo cơ chế lọc qua cầu thận, tái hấp thu ở ống thận và bài tiết qua ống thận [115]. Creatinin nội sinh là chất có nguồn gốc từ creatinin của cơ, do cầu thận lọc. Bình thường thì lượng do ống thận bài tiết rất nhỏ. Do vậy đo độ thanh thải creatinin là một phương pháp đơn giản và đáng tin cậy để đánh giá sự lọc của cầu thận [116]. Qua bảng 3.8 ta thấy, sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc, ở cả lô trị 1 (liều 240mg dược liệu/kg) và lô trị 2 (liều 720mg dược liệu/kg) nồng độ creatinin trong máu thỏ 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 ($p > 0,05$). Chứng tỏ TDGV không làm ảnh hưởng đến chức năng thận.

Ảnh hưởng của TDGV lên cấu trúc đại thể và vi thể gan thận thỏ

Khi đánh giá độc tính bán trường diễn theo hướng dẫn của WHO, giải phẫu đại thể và vi thể gan thận là chỉ số bắt buộc. Hơn nữa xét nghiệm vi thể là tiêu chuẩn vàng để đánh giá mức độ tổn thương của 2 cơ quan chính chịu trách nhiệm chuyển hóa và thải trừ thuốc.

Kết quả giải phẫu đại thể thỏ ở cả 3 lô nghiên cứu cho thấy không có sự thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, gan, phổi, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hóa.

Qua hình 3.1 ta thấy các hình ảnh vi thể của gan thỏ ở lô chứng và các lô trị sau 8 tuần uống thuốc, cấu trúc gan ở các lô đều bình thường, không thấy hình ảnh hoại tử, tổn thương tế bào gan

Qua hình 3.2 ta thấy các hình ảnh vi thể của thận ở lô chứng và các lô trị sau 8 tuần uống thuốc đều bình thường, cấu trúc ống thận, các vùng chức năng thận bình thường.

Như vậy, với việc sử dụng liều tương đương liều dùng trên lâm sàng và gáp 3 lần liều dùng trên lâm sàng, TDGV không làm tổn thương hình ảnh vi thể gan và thận thỏ nghiên cứu sau 8 tuần uống thuốc. Kết quả này phù hợp với

các xét nghiệm chức năng gan, thận thỏ và cũng phù hợp với các phân tích ở trên về tính an toàn của các vị thuốc sử dụng trong TDGV. Các vị thuốc được sử dụng trong sản phẩm viên nang cứng TDGV đều là các vị thuốc được sử dụng khá phổ biến trong nhiều bài thuốc khác, và không nằm trong danh mục dược liệu độc làm thuốc có nguồn nguồn gốc từ thực vật [117].

Như vậy, TDGV không gây tổn thương cấu trúc gan và thận của thỏ thực nghiệm. Kết quả này tạo cơ sở khoa học để tiến hành các nghiên cứu dược lý cũng như lâm sàng tiếp theo.

4.2. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG HẠ ACID URIC, GIẢM ĐAU VÀ CHỐNG VIÊM CỦA VIÊN NANG CỨNG TDGV TRÊN THỰC NGHIỆM

4.2.1. Bàn luận về tác dụng hạ acid uric của viên nang cứng TDGV trên mô hình thực nghiệm

Hiện nay, các thuốc hạ acid uric máu được chia thành ba nhóm cơ chế chính: thuốc ức chế tổng hợp acid uric (ức chế enzym XO), thuốc tăng thải trừ acid uric qua thận và nhóm thuốc tiêu acid uric [118]. Tuy nhiên, nhóm thuốc tiêu acid uric có bản chất giống enzym uricase (là một enzym không có ở người) được ở tổng hợp ở dạng thuốc tiêm tĩnh mạch và trên lâm sàng đã phát hiện gây nhiều tác dụng phụ khi sử dụng [34], [119] nên không phù hợp với dạng thuốc nghiên cứu cũng như kết quả thử nghiệm độc tính của chúng tôi. Nên chúng tôi tập trung lựa chọn các mô hình dựa trên nguyên lý ức chế enzym XO và tăng thải acid uric qua thận để tìm hiểu cơ chế tác dụng hạ acid uric máu của viên nang cứng TDGV.

Tác dụng hạ acid uric máu trên mô hình gây tăng acid uric bằng Kali oxonat

Enzym uricase có ở hầu hết các loài động vật có vú, có vai trò chuyển hóa acid uric thành allantoin một dạng dễ tan hơn và đào thải ra ngoài qua thận. Chính việc thiếu hụt enzym uricase dẫn đến nồng độ acid uric trong máu người

cao hơn so với các động vật có vú khác [120]. Do đó, ức chế uricase là một phương pháp hiệu quả và được dùng phổ biến để gây tăng acid uric máu trên động vật.

Gây tăng acid uric trên động vật thí nghiệm bằng chất ức chế uricase như kali oxonat được Starvic và cộng sự giới thiệu từ khá lâu. Sau khi tiêm kali oxonat vào màng bụng chuột sẽ gây tăng acid uric máu nhanh trong thời gian ngắn. Nồng độ acid uric máu đạt đỉnh tại thời điểm hai giờ sau khi tiêm và tiếp đó giảm dần, đến giờ thứ tám thì trở về gần như bình thường. Mô hình gây tăng cấp acid uric bằng kali oxonat được các nhà nghiên cứu sử dụng rất phổ biến để đánh giá tác dụng hạ acid uric của thuốc [121].

Qua bảng 3.10 ta thấy TDGV có tác dụng làm giảm nồng độ acid uric máu so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ ở liều 240mg/kg và $p < 0,05$ ở liều 720mg/kg. Thuốc đối chứng Allopurinol cũng thể hiện tác dụng hạ acid uric máu tốt hơn so với lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Như vậy, TDGV chỉ cần sử dụng liều trên lâm sàng đã có tác dụng hạ acid uric máu trên thực nghiệm.

So sánh tác dụng hạ acid uric máu của TDGV với các nghiên cứu sử dụng cùng mô hình thực nghiệm ta có bảng số liệu 4.1 với kết quả như sau:

Bảng 4.1. So sánh mức độ % giảm nồng độ acid uric máu của một số thuốc YHCT trên mô hình thực nghiệm

Thuốc nghiên cứu	Lô uống allopurinol	Lô trị liều thấp	Lô trị liều cao
Cao toàn phần Hy thêm [121]	46,4%	22,8%	30,0%
Cóm tan Tứ diệp tán [83]	76,7%	67,6%	69,9%
Tạ Đăng Quang	41,52%	30,51%	16,10%

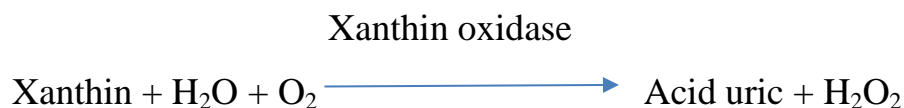
Đây là các nghiên cứu được thiết kế tương đồng về động vật nghiên cứu, thuốc đối chứng, phương pháp gây tăng acid uric máu trên thực nghiệm. Chúng tôi nhận thấy, viên nang cứng TDGV có tác dụng hạ acid uric máu tốt khi so sánh với các kết quả nghiên cứu khác.

Với mô hình đánh giá tác dụng hạ acid uric máu trên chuột được gây tăng acid uric cấp bằng kali oxonat này, có thể khẳng định TDGV có tác dụng hạ acid uric máu. Tuy nhiên, để tìm hiểu rõ hơn về cơ chế tác dụng của thuốc, chúng tôi tiếp tục tiến hành nghiên cứu trên các mô hình theo hai cơ chế: ức chế enzym XO (in vitro) và tăng đào thải acid uric qua nước tiểu (in vivo).

Tác dụng ức chế enzym XO trên in vitro

Chúng tôi sử dụng phương pháp đo quang để nghiên cứu tác dụng ức chế enzym XO trên in vitro.

Phương pháp đo quang dựa trên định lượng acid uric. Nguyên tắc định lượng dựa trên phản ứng sau:



Hoạt độ XO được xác định thông qua lượng acid uric tạo thành được đo ở bước sóng 290nm ở 25⁰C hoặc 37⁰C, pH 7,7 hoặc 8,0 [121].

Qua bảng 3.14 ta thấy TDGV thể hiện tác dụng ức chế enzym XO với IC₅₀ là 17,24 (13,59 – 21,94) µg/ml.

So sánh với nghiên cứu ức chế enzym XO trên in vitro cứu ở các thuốc YHCT khác ta có kết quả thể hiện ở bảng 4.2:

**Bảng 4.2. So sánh khả năng ức chế XO của một số vị thuốc YHCT trên
In vitro**

STT	Tên cây thuốc	IC ₅₀	Ghi chú
1	Cây nở ngày đất (<i>Gomphrena celosoides</i> Mart.)	81,59 ± 0,21 µg/ml (phân đoạn EtOAc)	[122]
2	Cần tây (<i>Apium graveolens</i> L.) Hạt Bộ phận trên mặt đất	50 µg/ml 100 µg/ml	[123]
3	Cây dâu tằm (<i>Morus alba</i> L.) Lá (phân đoạn EtOAc) Vỏ rễ (phân đoạn EtOAc)	27,76 µg/ml 16,49 µg/ml	[124]
4	Quế chi (<i>Cinnamomum Cassia</i> (L.) J. PRESL) phân đoạn dịch chiết n-hexan	12,2 µg/ml	[17]
5	Lá Đại bi (<i>Blumea Balsamifera</i> L. (DC), Asteraceae) Cao cồn Cao nước	170,7 µg/ml 170,5 µg/ml	[125]
6	Tang chi (<i>Ramulus Mori</i>) Cao chiết ethanol 80%	26,51 µg/ml	[126]
7	Mán đũa (<i>Archidendron clyearia</i> (Jack.), I. Niels)	15,6	[71]
8	Thiên niên kiện (<i>Homalomena occulta</i> Lour schott)	58,1	[71]
9	Viên nang cứng TDGV	17,24	

Trong các nghiên cứu đã công bố, các dược liệu có IC₅₀ dưới 100 µg/ml được coi là có tiềm năng và IC₅₀ của dược liệu có tiềm năng cũng thường cao gấp 60 – 600 lần so với allopurinol [71]. Khi so sánh với các kết quả từ các nghiên cứu về tác dụng ức chế enzym xanthin oxidase của các thuốc y học cổ truyền trước đó, ta thấy TDGV thể hiện hiệu quả tác dụng rất cao. Có thể do

trong thành phần TDGV có các vị thuốc có khả năng ức chế XO đã được đề cập đến ở các nghiên cứu trước đó như Quế chi [16] [17], Hoàng bá [85], Thiên niên kiện [71] nên khi được phối hợp với nhau ở tỉ lệ phù hợp đã có tác dụng hiệp đồng tăng cường trong ức chế enzym XO.

Nghiên cứu của Kong L.D trên mô hình gây tăng acid uric máu cấp bằng kali oxonat cho thấy, Thương truật tuy không có tác dụng hạ acid uric máu, nhưng khi được sử dụng cùng với Hoàng bá, Thương truật sẽ làm tăng tác dụng ức chế enzym XO của Hoàng bá [85].

Gần đây, theo nghiên cứu của Jiang TW và cộng sự, râu ngô có tác dụng ức chế enzym XO, và đạt tác dụng mạnh nhất ở dịch chiết ethanol [127].

Mỗi vị thuốc YHCT thường được sử dụng trong điều trị nhiều bệnh lý khác nhau tùy theo vai trò được sử dụng trong bài thuốc là quân, thần, tá hay sứ.

Các nghiên cứu dược lý hiện đại đều chỉ ra rằng, dịch chiết phân đoạn của dược liệu có tác dụng tốt hơn cao toàn phần và tùy mục đích nghiên cứu cũng như ứng dụng trên lâm sàng khác nhau sẽ lựa chọn các phân đoạn khác nhau. Đã có rất nhiều nghiên cứu về hóa sinh của quế trong đó hơn 160 thành phần đã được phân lập, thể hiện trên nhiều tác dụng như chống viêm, giảm đau, điều trị đái tháo đường và điều trị béo phì... [128]. Theo nghiên cứu của Trần Minh Ngọc và cộng sự, dịch chiết methanol của quế chi cho thấy tác dụng ức chế XO rất tốt. Qua đó, chúng tôi nhận thấy việc sử dụng các dịch chiết của dược liệu theo các phân đoạn phù hợp với mục đích của điều trị có thể sẽ cho hiệu quả tốt hơn việc sử dụng cao toàn phần như hiện nay. Đó sẽ là hướng nghiên cứu tiếp theo của chúng tôi trong tương lai.

Tác dụng tăng thải acid uric trên mô hình gây tăng acid uric bằng kali oxonat

Nghiên cứu tác dụng tăng thải trừ acid uric in-vivo có thể được tiến hành trên động vật như chuột, chó đốm *Dalmatian* hoặc khỉ *Cebus*. Mặc dù loài chuột

thải trừ acid uric qua cả gan và thận nhưng chúng có hệ thống tái hấp thu acid uric ở ống thận giống như ở người nên thường được chọn nghiên cứu tác dụng của thuốc trên thải trừ acid uric [121].

Trong mô hình nghiên cứu của chúng tôi, chuột được gây tăng acid uric bằng kali oxonat. Qua bảng 3.13 ta thấy TDGV ở cả hai liều đều làm giảm rõ rệt nồng độ acid uric trong nước tiểu khi so sánh với lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và $p < 0,05$ tương ứng với mức liều 240mg/kg và 720mg/kg.

Acid uric là sản phẩm được tổng hợp chủ yếu từ gan, ruột và các mô khác như cơ, thận và nội mô mạch máu và được đào thải phần lớn qua đường tiết niệu [129]. Kết quả từ bảng 3.10 kết hợp cùng với tác dụng ức chế enzym XO đã được thể hiện ở bảng 3.14 có thể thấy TDGV có tác dụng làm giảm tổng hợp acid uric máu dẫn đến giảm lượng acid uric được đào thải qua nước tiểu.

Enzym XO là một enzym quan trọng xúc tác cho quá trình hydroxyl hóa hypoxanthin thành xanthin và xanthin thành acid uric và được đào thải qua thận [130], nên khi enzym này bị ức chế sẽ làm tăng các tiền chất của acid uric là Hypoxanthin và xanthin là các chất dễ hòa tan trong nước.

Theo YHCT, tạng tỳ là “hậu thiên chi bản”, có công năng chủ yếu là vận hóa đồ ăn, thức uống, thủy dịch. Khi tỳ khí suy kém, thì thủy cốc không được vận hóa hoàn toàn, thanh khí không thăng, trọc khí không giáng, chuyển hóa bị rối loạn. Sản phẩm dư thừa của chuyển hóa ứ đọng lại, sinh ra đàm ẩm. Rối loạn chuyển hóa purin cũng có ý nghĩa tương đồng với chức năng vận hóa của tạng Tỳ trong Y học cổ truyền. Sản phẩm thoái giáng cuối cùng của purin là acid uric, cũng có thể coi như chất đàm trọc. Tạng thận là “tiên thiên chi bản”, chủ về khí hóa, thủy dịch. Có vai trò trong bài tiết các sản phẩm chuyển hóa của cơ thể ra ngoài. Quan điểm này cũng tương đồng với chức năng thanh thải acid uric của thận [10].

Để điều trị bệnh gút, trong các bài thuốc y học cổ truyền thường kết hợp các vị thuốc có tác dụng lợi niệu trừ thấp. Qua bảng 3.12 ta thấy thể tích nước ở lô mô hình và các lô uống TDGV tăng cao hơn rõ rệt so với lô chứng sinh học.

Trong viên nang cứng TDGV, có các vị thuốc có tác dụng lợi niệu đã được chứng minh như Ngưu tất (với tác dụng của hoạt chất achyranthine, có tác dụng lợi tiểu, nên làm tăng thể tích nước tiểu) [131] và Râu ngô (làm tăng thể tích nước tiểu thông qua cơ chế làm tăng co bóp cơ trơn) [132]. Trong trường hợp này, thấp có thể là các sản phẩm chuyển hóa của purin như hypoxanthin, xanthin và acid uric do đó cũng rất phù hợp với quan điểm điều trị của YHHĐ.

4.2.2. Bàn luận về tác dụng chống viêm cấp của viên nang cứng TDGV trên động vật thực nghiệm

Tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù bàn chân chuột bằng carrageenin

Winter từ những năm 60 của thế kỉ trước đã sử dụng phương pháp gây phù bàn chân sau của chuột bằng carrageenin để đánh giá tác dụng chống viêm của thuốc [133], đến nay phương pháp này vẫn thường xuyên được sử dụng để nghiên cứu tác dụng chống viêm của thuốc trên động vật thực nghiệm [134]. Carrageenin có bản chất là polysaccharid, đường sunfat có trong carrageenin sẽ khởi phát quá trình gây viêm bằng việc kích hoạt phospholipase A2. Giai đoạn đầu của viêm do carrageenin gây ra do tổn thương tại vết tiêm và giải phóng các chất trung gian gây viêm, đặc biệt là serotonin và histamine [135]. Tiếp sau đó, Prostaglandin là tác nhân chính cho sự xuất hiện giai đoạn thứ hai của viêm do carrageenin, xảy ra vào khoảng 3 giờ sau khi tiêm carrageenin [136]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thuốc đối chứng được sử dụng là Aspirin là một thuốc chống viêm thuộc nhóm Nonsteroid.

Kết quả bảng 3.17 cho thấy Aspirin liều 400mg/kg có tác dụng chống viêm cấp rõ rệt tại tất cả các thời điểm 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 24 giờ sau khi gây viêm ($p < 0,05$). Trong khi đó, TDGV liều 2,16g/kg thể hiện tác dụng giảm viêm ở thời điểm 4 giờ và giảm rõ rệt ở thời điểm 6 giờ và 24 giờ ($p < 0,05$).

Kết quả này đã chứng minh được tác dụng chống viêm của viên nang cứng TDGV trên thực nghiệm. Các thuốc Y học cổ truyền thường tác dụng không nhanh bằng các thuốc Y học hiện đại, do đó thể hiện trên nghiên cứu tại thời điểm 4 giờ thuốc có xu hướng giảm viêm và bắt đầu giảm viêm rõ từ giờ thứ 6. Có kết quả như vậy do tất cả các dược liệu trong TDGV đều đã được nghiên cứu về tác dụng chống viêm trên dược lý học hiện đại. Theo nghiên cứu của Nut Koonrungsesomboon và cộng sự đã cho thấy **Thương truật** thể hiện tác dụng chống viêm thông qua việc ức chế 5 – lipoxygenase (5-LOX) và cyclooxygenase-1 (COX-1) [137]. **Hoàng bá** chứa các chất Baicalein, oroxylin A có tác dụng ức chế NF- κ B nên ức chế giải phóng các yếu tố hoạt hóa phản ứng viêm PGE₂, IL6, IL-1 β do đó có tác dụng chống viêm cấp tính và ức chế quá trình viêm khớp [138]. **Ngưu tất** có dụng ức chế các cytokine gây viêm như IL-1 β , TNF- α , cyclooxygenase-2 (COX-2), prostaglandin E₂ (PEG₂) qua đó làm giảm quá trình viêm của cơ thể [139]. **Thiên niên kiện** là một dược liệu được sử dụng rộng rãi trong điều trị các bệnh lý xương khớp. Một nghiên cứu gần đây đã tìm được 19 Sesquiterpenoids (1-19) từ rễ Thiên niên kiện. Các phân lập này cho thấy tác dụng chống viêm mạnh mẽ thông qua ức chế COX-2, PGE₂ tùy thuộc vào mức liều sử dụng [140]. Chiết suất ethanol của **dây đau xương** cho thấy các hoạt động ức chế trên COX-1, COX-2, 5-lipoxygenase (5-LO) và phospholipase A(2) (PA₂) dẫn đến giảm giải phóng các chất trung gian gây viêm như TNF- α , IL-4, Nitric oxyd (NO) và IgE [141]. Dịch chiết **quế chi** có tác dụng ức chế khả năng tăng trương lực cơ học do carrageenan gây ra phù chân chuột trên mô hình thực nghiệm. Cơ chế được chứng minh do làm giảm

nồng độ các cytokine (TNF- α và IL-1 β), NO và PGE2. Hơn nữa, theo phân tích của Western blot cho thấy các biểu hiện COX-2 và inducible nitric oxide synthase (iNOS) trong mô da chân chuột thử nghiệm cũng giảm đáng kể [142]. **Râu ngô** ngoài cơ chế chống viêm thông qua ức chế TNF-a, IL-1 β , vascular endothelial growth factor alpha (VEGF- α) và IL-17A [143] còn thể hiện tác dụng chống viêm thông qua một peptid mới phát hiện là FK2 (được tìm thấy thông qua quá trình thủy phân trypsin của râu ngô). FK2 ức chế hoạt động inhibitory κ B kinase- β (IKK β), phosphoryl hóa I κ B và kích hoạt NF- κ B từ đó ức chế các chất trung gian hóa học gây viêm trong các mô [144]. Là một dược liệu đã được sử dụng trong điều trị vết thương từ nhiều năm nay, tuy nhiên, tác dụng chống viêm của Trữ ma diệp chưa được nghiên cứu nhiều. Theo nghiên cứu của Mi Jeong Sung và cộng sự, dịch chiết ethanol 70% của **trữ ma diệp** có tác dụng chống viêm bằng cách ức chế ức chế p38 (P38 kinase đóng vai trò điều chỉnh việc sản xuất các chất trung gian gây viêm chủ yếu, bao gồm TNF alpha, IL-1beta và COX-2) và c-Jun N-terminal kinases (JNK) (là một protein kinase được hoạt hóa bằng mitogen và đóng một vai trò quan trọng trong điều tiết quá trình viêm) [145].

Với mô hình thực nghiệm gây phù chân sau chuột bằng tiêm carrageenin sẽ bước đầu đánh giá được khả năng chống viêm của thuốc nghiên cứu. Tuy nhiên, để tìm hiểu sâu hơn về tác dụng chống viêm của TDGV, trong nghiên cứu của mình chúng tôi tiến hành mô hình gây viêm màng bụng chuột để đánh giá khả năng của thuốc nghiên cứu trên các chỉ số viêm phổ biến như: thể tích dịch rỉ viêm, số lượng bạch cầu và protein trong dịch rỉ viêm. Nếu TDGV có tác dụng trên mô hình này, sẽ làm giảm tính thấm thành mạch, dẫn đến giảm thể tích dịch rỉ viêm, giảm số lượng bạch cầu, giảm lượng protein trong dịch rỉ viêm từ đó góp phần làm giảm các triệu chứng sưng, nóng, đỏ, đau do phản ứng viêm gây ra.

Qua bảng 3.18, 3.19 và 3.20 ta thấy, TDGV ở cả hai mức liều đều cho thấy tác dụng chống viêm rõ rệt thông qua tác dụng giảm số lượng dịch rỉ viêm, giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm và giảm hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm khi so sánh với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Như vậy, qua kết quả này có thể thấy rằng, TDGV ở liều lâm sàng có tác dụng chống viêm trên thực nghiệm.

Cơ chế của viêm: Tại ổ viêm có ba biến đổi chủ yếu sau đây: rối loạn tuần hoàn, rối loạn chuyển hóa, tổn thương mô và tăng sinh tế bào.

Rối loạn tuần hoàn tại ổ viêm xảy ra ngay khi yếu tố gây viêm tác động, lần lượt xuất hiện các hiện tượng: co mạch, sung huyết động mạch, sung huyết tĩnh mạch, ứ máu. Giai đoạn co mạch xảy ra rất sớm và rất ngắn. Sung huyết động mạch xảy ra sau co mạch. Đó là sự giải phóng các enzym từ lysosom của tế bào chết, các hóa chất trung gian có hoạt tính từ tế bào mast và bạch cầu (histamin, bradykinin, prostaglandin, leucotrien...) hay các sản phẩm hoạt động thực bào của bạch cầu, các cytokin: yếu tố hoại tử u (tumor necrosis factor: TNF), interleukin 1 (IL-1), yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (platelet activating factor: PAF)... đặc biệt là sự có mặt của nitric oxyd (NO) do NO synthetase của các tế bào viêm (nhất là tế bào nội mô thành mạch) bị hoạt hóa sinh ra. Các tác nhân này sẽ làm tăng thấm mạch, thoát huyết tương, dẫn đến tình trạng sưng, nóng, đỏ, đau. Dịch viêm là các sản phẩm xuất tiết tại ổ viêm, xuất hiện ngay từ khi sung huyết động mạch. Dịch bao gồm nước, các thành phần hữu hình và thành phần hòa tan (trong đó có protein và bạch cầu là hai thành phần quan trọng của quá trình viêm) [146]. Như đã phân tích ở trên về cơ chế chống viêm của các dược liệu trong TDGV, có thể thấy các dược liệu đó thể hiện vai trò ngay từ giai đoạn sung huyết của viêm thông qua ức chế các yếu tố gây viêm, từ đó làm giảm các triệu chứng sưng, giảm hàm lượng protein và số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm.

4.2.3. Bàn luận về tác dụng giảm đau viên nang cứng TDGV trên mô hình thực nghiệm

Trong cơn gút cấp, đau là triệu chứng đầu tiên và cũng là triệu chứng điển hình của bệnh. Đây là triệu chứng làm bệnh nhân khó chịu, ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống. Giảm đau cũng là một trong những mục tiêu điều trị của bệnh gút. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng ba mô hình thử nghiệm để đánh giá tác dụng giảm đau của TDGV: mô hình mâm nóng để đánh giá tác dụng giảm đau trung ương và sử dụng hai mô hình khác để nghiên cứu tác dụng giảm đau ngoại biên bằng phương pháp sử dụng máy đo ngưỡng đau và phương pháp gây đau quặn bằng acid acetic.

Tác dụng giảm đau của TDGV trên mô hình mâm nóng

Receptor đau ở da và ở các mô là những đầu tự do của dây thần kinh. Chúng được phân bố rộng rãi trên lớp nông của da, niêm mạc và ở các mô bên trong (các mô nằm sâu có ít receptor đau) [116]. Do đó, trong mô hình mâm nóng, phản ứng đầu tiên của chuột nghiên cứu là do nhiệt tác động lên các đầu mút thần kinh. Sau đó, cảm giác đau được truyền về sừng sau tủy sống và đến trung tâm nhận thức cảm giác đau ở thân não và trung tâm dưới vỏ não từ đó cơ thể sẽ có những đáp ứng phù hợp. Trong mô hình này, thời gian phản ứng với cảm giác đau của động vật được dùng để đánh giá tác dụng giảm đau trung ương của thuốc nghiên cứu.

Qua bảng 3.15 ta thấy: codein có tác dụng kéo dài thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột ($p < 0,05$). Codein là một dẫn chất của phenanthren, có tác dụng dược lý tương tự như morphin. Là thuốc giảm đau trung ương, codein ức chế tất cả các điểm chốt trên đường dẫn truyền cảm giác đau của hệ thần kinh trung ương như tủy sống, hành tủy, đồi thị, và vỏ não.

TDGV ở cả hai mức liều nghiên cứu đều chưa thể hiện tác dụng kéo dài thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhất trắng so với trước khi uống

thuốc và so với lô chứng ($p > 0,05$). Do đó, TDGV không thể hiện tác dụng giảm đau theo cơ chế thần kinh.

Theo Nguyễn Thị Tuyết Minh, côm tan Tứ diệu tán (Thương truật, Hoàng bá, Ngưu tất nam, Ý dĩ) có tác dụng giảm đau trên mô hình mâm nóng. Các nghiên cứu dược lý học hiện đại đã chỉ ra hoạt chất β -eudesmol trong thương truật có tác dụng giảm đau trên mô hình mâm nóng [147], bên cạnh đó, ngưu tất nam cũng đã được chứng minh làm giảm đau trên mô hình này với mức liều 600 và 900mg/kg [148]. Có sự khác biệt như vậy, do trong TDGV, ngưu tất được sử dụng là ngưu tất bắc và có thể lượng liều của hai vị thuốc trên chưa đạt được ngưỡng cần thiết để gây được tác dụng giảm đau trung ương.

Tác dụng giảm đau của TDGV được đánh giá bằng máy đo ngưỡng đau

Phương pháp nghiên cứu tác dụng giảm đau bằng máy đo ngưỡng đau được thực hiện bằng cách tác dụng một lực tăng dần lên bàn chân phải của chuột nghiên cứu. Khi đạt ngưỡng đau, chuột phản ứng bằng cách co rút chân khỏi vị trí gây đau. Đây là phương pháp gây đau bằng kích thích cơ học và được tiến hành theo phương pháp của Randall & Selitto [102].

Qua bảng 3.16 ta thấy cả aspirin và TDGV liều 0,72g/kg đều thể hiện tác dụng giảm đau ngoại biên rõ rệt khi làm tăng lực gây phản xạ đau và kéo dài thời gian đáp ứng đau trên máy đo ngưỡng đau khi so với lô chứng sinh học và so với thời điểm trước uống thuốc ($p < 0,05$). TDGV liều 2,16g/kg làm tăng lực phản xạ gây đau ($p < 0,01$) và có xu hướng kéo dài thời gian đáp ứng đau.

Aspirin thuộc nhóm thuốc chống viêm giảm đau không steroid, thuốc thể hiện tác dụng giảm đau thông qua cơ chế ức chế tổng hợp PGE2 nên giảm tính cảm thụ của các ngọn dây cảm giác với các chất gây đau của các phản ứng viêm như bradykinin, histamin, serotonin (được gây ra do mô bị chấn thương bởi lực ép của máy đo ngưỡng đau). Cơ chế này cũng rất phù hợp với tác dụng chống

viêm giảm đau thông qua tác dụng ức chế các chất gây viêm của các dược liệu trong TDGV.

Tác dụng giảm đau của TDGV bằng phương pháp gây đau quận bằng acid acetic

Trên cơ sở các nghiên cứu dược lý học hiện đại về tác dụng chống viêm giảm đau của các dược liệu trong TDGV, cơ chế này phù hợp với cơ chế giảm đau ngoại biên của các thuốc chống viêm không steroid. Để đánh giá rõ hơn tác dụng giảm đau ngoại biên của TDGV, chúng tôi tiến hành mô hình thực nghiệm gây đau bằng tác nhân hóa học. Trong mô hình này, chuột được tiêm vào ổ bụng dung dịch acid acetic 1%. Pha đáp ứng đầu tiên là do kích thích trực tiếp lên sợi cảm giác của thủ thuật tiêm và thuốc tiêm, pha đáp ứng muộn hơn là của phản ứng viêm và giải phóng ra các chất trung gian hóa học gây đau. Kết quả biểu đồ 3.1 cho thấy cả aspirin và TDGV liều 0,72g/kg đều làm giảm rõ rệt số cơn quận đau tại tất cả các thời điểm nghiên cứu khi so sánh với lô chứng ($p < 0,01$). Với TDGV liều 2,16g/kg, có xu hướng giảm số cơn quận đau ở tất cả các thời điểm và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng tại các thời điểm 5-10 phút, 10-15 phút, và 25-30 phút của nghiên cứu ($p < 0,05$).

Như vậy, TDGV ở liều điều trị trên lâm sàng đã có tác dụng giảm đau ngoại biên tương tự như aspirin. Kết quả này thể hiện rõ cơ chế chống viêm giảm đau của các thành phần dược liệu của TDGV đã được trình bày ở trên.

Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy tác dụng chống viêm giảm đau của các thuốc Y học cổ truyền trên mô hình thực nghiệm bằng phương pháp gây đau quận bằng acid acetic. Theo Nguyễn Thị Thanh Tú, viên nang Hoàng kinh liều 9,6g/kg/ngày và 28,8g/kg/ngày uống trong 3 ngày liên tục có tác dụng làm giảm rõ rệt số cơn quận đau ở tất cả các thời điểm nghiên cứu so với lô chứng [149]. Theo Nguyễn Thị Thanh Hoa, viên nang cứng Regimune liều dùng 840mg/kg/ngày và liều 2520mg/kg/ngày có tác dụng giảm đau có ý nghĩa

thống kê ở các thời điểm 10-15 phút, 15-20 phút và 20-25 phút so với lô chứng [150].

Theo Vũ Bình Dương, cao lỏng khớp tiêu thống có tác dụng chống viêm, giảm đau trên thực nghiệm tương đương với các thuốc chuẩn NSAIDs [151].

Như vậy có thể thấy các thuốc YHCT thông qua các hoạt chất chống viêm từ các dược liệu cấu thành bài thuốc đều cho hiệu quả tốt trên thực nghiệm, làm tiền đề cũng như cơ sở lý luận cho các nghiên cứu lâm sàng tiếp theo.

4.3. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA VIÊN NANG CỨNG TDGV TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN GÚT MẠN TÍNH CÓ TĂNG ACID URIC MÁU

4.3.1. Bàn luận về đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu

4.3.1.1. Tuổi

Qua biểu đồ 3.2 cho biết tuổi trung bình của cả 2 nhóm: $53,73 \pm 13,82$. Tuổi thấp nhất là 25, tuổi cao nhất là 88. Không có sự khác biệt về tuổi khi so sánh giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$). Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân trung niên (30-59 tuổi) chiếm tỉ lệ cao nhất là 51,56%, tiếp đến là nhóm người già chiếm (≥ 60 tuổi) 40,63%. Nhóm thanh niên (dưới 30 tuổi) chiếm tỉ lệ thấp nhất là 7,81%.

Tăng acid uric máu là nguyên nhân chính gây nên bệnh gút. Đây cũng là một trong những biểu hiện quan trọng của hội chứng rối loạn chuyển hóa. Tỷ lệ tăng acid uric máu tăng theo độ tuổi. Ở nam giới tỉ lệ mắc bệnh cao hơn sau 30 tuổi và ở nữ giới là sau 50 tuổi. Nghiên cứu đã chỉ ra rằng nhóm tuổi 45-64 có tỷ lệ mắc cao hơn nhóm tuổi 18 – 44 [152]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với nghiên cứu của các tác giả khác. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Ba, tuổi trung bình là 59 [77]. Nghiên cứu của Đặng Thị Như Hoa,

tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 58 [79]. Nghiên cứu của Hoàng Văn Bính, tuổi trung bình là 58 [78]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Tuyết Minh, tuổi trung bình là 60,9 [83]. Theo Jae Hyun Jung và cộng sự, tuổi trung bình mắc bệnh gút trong một nghiên cứu ở Hàn Quốc là 51,28 [153]. Độ tuổi trung bình mắc bệnh gút trong một nghiên cứu khác ở Quảng Đông-Trung Quốc là 55 [154].

Gút là bệnh lý phổ biến ở nam giới độ tuổi trung niên, tuy nhiên các nghiên cứu gần đây cũng chỉ ra rằng nhiều bệnh nhân được chẩn đoán gút ở độ tuổi thanh niên. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 5 bệnh nhân dưới 30 tuổi (chiếm 7,14%), các bệnh nhân này đều sử dụng rượu và ăn nhiều đạm trong sinh hoạt hàng ngày. Trong nghiên cứu của Jae Hyun Jung tỷ lệ mắc gút ở thanh niên là 6,62% [153]. Theo nghiên cứu của Lucia Moure-Rodriguez và cộng sự, tình trạng sử dụng đồ uống có cồn ngày một gia tăng ở giới trẻ, đặc biệt là nhóm sinh viên đại học [155]. Việt Nam hiện là quốc gia có lượng tiêu thụ rượu bia cao, đứng thứ hai ở Đông Nam Á. Ở nhóm thanh niên trẻ dưới 25 tuổi, 45,7% mẫu khảo sát cho biết họ đã từng sử dụng rượu bia [156]. Uống nhiều rượu bia là một trong những yếu tố nguy cơ cao gây bệnh gút [35]. Ethanol tăng sản xuất acid uric do đẩy nhanh chu chuyển adenosine triphosphate (ATP) [34]. Bên cạnh đó, với sự phát triển của kinh tế và xã hội, những người trẻ có tần suất tiêu thụ thực phẩm giàu đạm cũng tăng lên. Không phải thực phẩm nào giàu purin cũng là yếu tố làm tăng nguy cơ bị bệnh gút. Ở người sử dụng nhiều thịt và hải sản trong khẩu phần ăn có nguy cơ mắc bệnh gút lần lượt là 41% và 51% [34].

Theo YHCT, khi tuổi cao công năng các tạng phủ sẽ suy giảm, ảnh hưởng đến các quá trình chuyển hóa trong cơ thể. Tạng thận là “tiên thiên chi bản”, chủ về khí hóa, thủy dịch. Do vậy, khi thận khí bất túc hoặc bẩm phú không đầy đủ, chức năng khí hóa không hoàn toàn, các sản phẩm chuyển hóa của cơ thể không được kịp thời bài tiết ra ngoài sẽ ứ đọng lại, lâu ngày sinh ra đàm

trọc gây bế tắc kinh mạch [11]. Chức năng của tạng thận sẽ bị suy giảm theo thời gian, ở nam giới là từ 64 tuổi và ở nữ giới là sau tuổi 49 [157], quan điểm lý luận này cũng khá tương đồng với độ tuổi hay gặp các rối loạn chuyển hóa theo YHHD.

4.3.1.2. Giới

Các nghiên cứu về dịch tễ đều khẳng định gút là bệnh lý viêm khớp, có liên quan đến rối loạn chuyển hóa và gặp chủ yếu ở nam giới. Qua bảng 3.21 có thể thấy bệnh nhân nam giới trong nghiên cứu của chúng tôi cũng chiếm ưu thế với tỉ lệ là 93,75%. Tỉ lệ này của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước. Theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Ba, tỉ lệ nam giới trong nghiên cứu là 93,4% [77]. Nghiên cứu của Hoàng Văn Bình, tỉ lệ nam giới là 96,7% [78]. Nghiên cứu của Đặng Thị Như Hoa, tỉ lệ nam giới là 98,3% [79]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Tuyết Minh, tỉ lệ bệnh nhân nam là 94.16% [83]. Nam giới có tỉ lệ mắc bệnh gút cao hơn nữ giới nguyên nhân có thể do thói quen trong sinh hoạt hàng ngày như hút thuốc lá, sử dụng đồ uống có cồn, ăn thực phẩm nhiều đạm, yếu tố di truyền ... [11]. Bên cạnh đó, ở nữ giới, các nghiên cứu đã cho thấy bệnh gút chủ yếu xuất hiện trong thời kỳ mãn kinh. Trong đó, ảnh hưởng của nội tiết tố đóng một vai trò quan trọng. Estradiol có thể làm giảm lượng acid uric huyết thanh ở nữ giới, và do đó, khi mãn kinh, việc suy giảm estradiol dẫn đến làm tăng lượng acid uric trong máu, là một trong những nguyên nhân dẫn đến bệnh gút [158].

4.3.1.3. Thời gian mắc bệnh

Thời gian mắc bệnh là khoảng thời gian được tính từ lúc bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh gút cho đến khi tham gia vào nghiên cứu của chúng tôi.

Qua bảng 3.22 ta thấy, thời gian mắc bệnh trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là $7,33 \pm 6,02$ năm, thời gian mắc bệnh gút từ 1 – 5 năm chiếm tỉ lệ cao nhất là 50% (32/64 bệnh nhân). Không có sự khác

biệt về thời gian mắc bệnh trung bình và phân loại thời gian mắc bệnh khi so sánh giữa hai nhóm ($p > 0,05$).

Kết quả của chúng tôi cũng tương đương với các nghiên cứu khác. Theo Đặng Thị Như Hoa, bệnh nhân mắc bệnh từ 1 – 5 năm chiếm tỉ lệ cao nhất (61,66%) [79]. Nghiên cứu của Hoàng Văn Bính, bệnh nhân mắc bệnh từ 1 – 5 năm cũng chiếm tỉ lệ cao nhất (61,66%) [78]. Có kết quả như vậy có thể do tỉ lệ bệnh nhân mắc bệnh gút đang ngày càng phổ biến hơn. Bên cạnh đó, do sự phát triển của kinh tế xã hội, nên bệnh nhân có ý thức và cơ hội được tiếp cận với các dịch vụ y học dễ dàng và sớm hơn.

4.3.1.4. Nghề nghiệp

Qua biểu đồ 3.3 ta thấy số bệnh nhân trong nhóm nghề nghiệp trí thức chiếm tỉ lệ cao nhất (57,81 %). Không có sự khác biệt về nhóm nghề nghiệp giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng ($p > 0,05$). Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của các tác giả đã đề xuất ở trên.

Nhóm bệnh nhân trí thức phần lớn là những người làm văn phòng. Đây là nhóm đối tượng thường ngồi làm việc lâu, nhiều stress, ít vận động. Bên cạnh đó nhóm đối tượng này cũng có tần suất sử dụng đồ uống có cồn và thức ăn giàu đạm cao.

Stress trong công việc theo YHCT sẽ ảnh hưởng đến chức năng của tạng Tỳ. Tỳ tại chí là suy nghĩ, cho nên lo nghĩ nhiều quá thì lao thương Tỳ, công năng của Tỳ bị rối loạn. Tỳ ưa táo ghét thấp, khi công năng của tạng Tỳ bị suy giảm, thì lục khí đều có thể phạm vào Tỳ, nhưng lấy thấp tà làm chủ yếu. Nếu Tỳ bị thấp làm khốn đốn, thủy thấp bị ứ đọng, trở trệ khí cơ, thấp tà có thể từ trong sinh ra hoặc thấp lưu lại thành ẩm ướt, hoặc thấp tụ thành đàm, hoặc thấp đọng lại ở bì phu hợp với phong, bệnh phần nhiều là thương biểu. Phong thấp tương tác, đa phần ảnh hưởng các khớp chân tay, bởi vì “phong chui vào tận hang cùng ngõ hẻm, thấp đọng vào các khớp”, mà Tỳ lại chủ về tứ chi [159].

Qua đó có thể thấy, căng thẳng quá độ trong công việc cũng là một điều kiện thuận lợi để phát sinh bệnh.

4.3.1.5. Yếu tố nguy cơ

Qua bảng 3.23 ta thấy, bệnh nhân có yếu tố nguy cơ do ăn nhiều đạm chiếm tỉ lệ cao nhất 78,13%, tiếp đến yếu tố nguy cơ do uống rượu cũng chiếm tỉ lệ 60,94%. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm khi so sánh ($p > 0,05$). Kết quả này của chúng tôi cũng tương đương với nghiên cứu của các tác giả trên, đó là yếu tố nguy cơ uống nhiều rượu bia và ăn nhiều thịt luôn chiếm tỉ lệ cao nhất trong các nghiên cứu đã được tiến hành.

Theo YHCT, ăn uống không điều độ làm ảnh hưởng đến công năng của tỳ vị, gây rối loạn quá trình tiêu hóa, hấp thu. Ăn nhiều thức ăn béo, ngọt, uống rượu nhiều sẽ làm cho âm dương thiên lệch, tỳ khí suy, công năng vận hóa rối loạn, thủy thấp nội sinh, đàm trọc tụ đọng, lâu ngày hóa nhiệt...[11].

Bên cạnh đó, rượu là từ thủy cốc chưng cất mà ra, khí thì nóng mà chất là thấp. Nhiệt có thể làm hao tổn Tỳ âm, thấp thì làm trở ngại đến vận hóa của Tỳ. Rượu và huyết đều là dịch của thủy cốc, rượu vào trung tiêu tất tìm đồng loại, cho nên đi thẳng vào huyết phân... tổn thương Tỳ, tức là thành đàm ẩm [159].

4.3.1.6. Chỉ số khối của cơ thể (BMI)

Tăng acid uric máu đã được các nghiên cứu khẳng định có mối liên quan đến béo phì và hội chứng rối loạn chuyển hóa [160].

Qua bảng 3.24 ta thấy chỉ số BMI trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là $24,77 \pm 2,64$. Tỷ lệ bệnh nhân béo phì và béo phì độ I chiếm tỉ lệ cao với tổng số là 71,88%. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tỉ lệ BMI ($p > 0,05$).

Theo YHCT, nguồn gốc sinh ra đàm thấp liên quan đến 3 tạng Tỳ, Phế, Thận. Trong đó chứng thuộc Tỳ là chứng quan trọng nhất trong vấn đề cơ chế

sinh chứng đàm trệ. Có 2 loại đàm: đàm hữu hình và đàm vô hình. Đàm hữu hình là chất đàm sinh ra từ phế, thận. Đàm vô hình phải thông qua triệu chứng mới biết được, biểu hiện trên lâm sàng rất đa dạng. Đàm thấp thì người béo phì, đi lại nặng nề.

Ở những người bị béo phì có sự tích lũy chất béo trong nội tạng (visceral fat accumulation-VFA). Chính việc này đã làm cho nồng độ acid béo tự do trong huyết tương tăng cao, đổ vào tĩnh mạch cửa gan và gan. Điều này kích thích tổng hợp triglyceride sau đó kích thích sản xuất acid uric dẫn đến làm tăng nồng độ acid uric trong máu. Do đó, acid uric máu có quan hệ chặt chẽ với chỉ số khối cơ thể (BMI), chính vì thế việc tuyên truyền và giáo dục bệnh nhân gút nói riêng và công tác y học dự phòng nói chung cần tập trung vào vấn đề này để góp phần kiểm soát sự gia tăng của bệnh [161].

4.3.1.7. Tiền sử bản thân và các bệnh phối hợp

Gút là một trong những biểu hiện của hội chứng rối loạn chuyển hóa, nên với những bệnh nhân gút thường kèm theo mắc một số bệnh khác như Tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn mỡ máu.

Qua bảng 3.25 ta thấy, các bệnh nhân trong nghiên cứu mắc bệnh kèm theo chiếm tỉ lệ cao là 65,62%. Qua biểu đồ 3.4 ta thấy tăng huyết áp và rối loạn mỡ máu là hai bệnh thường gặp nhất. Không có sự khác biệt giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu khi so sánh tiền sử mắc bệnh ($p > 0,05$).

Đối với tăng huyết áp: các nghiên cứu chỉ ra rằng, việc tăng acid uric máu trong một thời gian sẽ gây tổn thương viêm ở các vi mạch thận và kết quả là làm tăng nhạy cảm với ảnh hưởng của muối dẫn đến tăng huyết áp.

Đối với tình trạng béo phì và rối loạn mỡ máu: Tăng acid uric máu là một yếu tố quan trọng trong dự đoán tình trạng gia tăng mức độ béo phì và tình trạng gan nhiễm mỡ. Cơ chế đã được chứng minh qua trung gian nội bào và stress oxy hóa ty thể. Stress oxy hóa có liên quan đến sự ức chế aconitase trong chu

trình Krebs sẽ tích lũy citrate và kích thích ATP citrate lyase dẫn đến tăng tổng hợp chất béo, cũng như ức chế enoyl CoA hydratase dẫn đến quá trình oxy hóa acid béo beta bị suy yếu cũng được tăng cường bởi ức chế protein kinase hoạt hóa AMPK. Hạ acid uric cũng đã được chứng minh là giảm mỡ gan trong một số mô hình động vật của hội chứng chuyển hóa và cả nguyên nhân gan nhiễm mỡ do rượu.

Đối với tình trạng đái tháo đường: Acid uric là một yếu tố nguy cơ độc lập trong việc kháng insulin. Acid uric đã được chứng minh là ngăn chặn protein kinase hoạt hóa AMP và kích thích gluconeogenesis. Acid uric cũng ngăn cản insulin giải phóng oxit nitric nội mô qua trung gian, đây là yếu tố rất quan trọng cho hoạt động của insulin [162].

4.3.1.8. Vị trí khớp đau

Qua bảng 3.26 ta thấy bệnh nhân có biểu hiện đau đơn thuần khớp ngón chân cái chiếm tỉ lệ cao nhất chung cả hai nhóm là 32,81%. Bên cạnh đó bệnh nhân đau các khớp chi dưới cũng chiếm tỉ lệ cao là 29,69%. Không có sự khác biệt về vị trí khớp đau khi so sánh giữa hai nhóm ($p > 0,05$). Kết quả của chúng tôi cũng tương đương với nghiên cứu của các tác giả trên.

Theo nghiên cứu của Hyon K. Choi và cộng sự, khi nhiệt độ cơ thể thấp hơn (thường vào buổi sáng sớm) sẽ dẫn đến nguy cơ kết tinh acid uric cao hơn, tạo cơ sở gây ra đau do gút [163]. Nghiên cứu của Lena Norrbrand và cộng sự cho thấy bàn chân và đặc biệt là các ngón chân dễ bị tổn thương do lạnh hơn so với bàn tay và các ngón tay. Cơ chế là do sự khác biệt về cấu trúc và chức năng của mạch máu. Ở đây có sự co thắt các động mạch và tiểu động mạch ở chân nhiều hơn ở tay khi gặp lạnh, dẫn đến giảm lưu lượng máu ở chân nhiều hơn so với tay [164]. Do đó, có thể thấy các khớp chi dưới có nguy cơ đau do gút nhiều hơn so với các khớp chi trên.

4.3.2. Bàn luận về kết quả nghiên cứu tác dụng điều trị

Để hiện đại hóa trong bào chế thuốc YHCT, dịch chiết cao dược liệu của TDGV được cô, sấy dưới áp suất thấp và nhiệt độ thấp nên đảm bảo không ảnh hưởng đến tác dụng của các hoạt chất. Sản phẩm được chuyển dạng từ thuốc thang sang dạng viên nang cứng để tận dụng những ưu điểm của viên nang cứng là gọn nhẹ, tiện dùng, dễ mang theo bên người và dễ bảo quản. Bên cạnh đó, vỏ nang cũng giúp che giấu mùi vị khó chịu của dược chất và bảo vệ dược chất khỏi các yếu tố bên ngoài như độ ẩm, ánh sáng... do đó sản phẩm có thể bảo quản được lâu dài. Sản phẩm được bào chế tại nhà máy của Mediplantex với hệ thống máy móc hiện đại, đạt tiêu chuẩn GMP-WHO. Với khả năng hiện nay, trong một ngày nhà máy có thể sản xuất được 500.000 viên nang TDGV, do đó, có thể đáp ứng được nhu cầu lớn của người bệnh cũng như đảm bảo chất lượng của sản phẩm.

4.3.2.1. Tác dụng hạ acid uric máu

❖ Tác dụng hạ acid uric máu

Hạ acid uric máu là mục tiêu chính của các thuốc điều trị bệnh gút hiện nay do tăng acid uric máu là nguyên nhân dẫn đến bệnh gút. Kiểm soát tốt chỉ số acid uric máu sẽ giúp bệnh nhân tránh được việc bùng phát các cơn gút cấp cũng như các tổn thương khác do bệnh gút gây ra như biến chứng tổn thương khớp, sỏi thận...

Qua bảng 3.28 ta thấy, trước điều trị, nồng độ acid uric máu tương đương ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng ($p > 0,05$). Sau 6 tuần điều trị, chỉ số acid uric máu ở cả hai nhóm đều giảm so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Nhóm chứng (dùng Allopurinol) có mức giảm nồng độ acid uric máu tốt hơn so với nhóm dùng TDGV ($p < 0,05$).

Qua bảng 3.29 ta thấy, nhóm dùng TDGV có 96,88% bệnh nhân hạ acid uric máu, trong đó 65,63% hạ đạt chuẩn (dưới $420 \mu\text{mol/l}$ ở nam và dưới $360 \mu\text{mol/l}$

ở nữ). Kết quả ở nhóm chúng lần lượt là 100% và 71,87%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Khi đánh giá phân loại kết quả hạ acid uric máu, qua bảng 3.30 ta thấy nhóm dùng TDGV có kết quả hạ acid uric máu đạt loại khá chiếm tỉ lệ cao nhất (56,25%) và có 1 bệnh nhân (3,12%) bị tăng acid uric máu sau điều trị. Ở nhóm dùng Allopurinol, kết quả hạ acid uric máu đạt loại tốt chiếm tỉ lệ cao nhất (62,5%) và không có bệnh nhân nào bị tăng acid uric máu sau điều trị. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Qua các kết quả trên, có thể thấy TDGV có tác dụng hạ acid uric máu trên các bệnh nhân gút mạn có tăng acid uric máu. Kết quả này do tác dụng ức chế XO của các dược liệu trong TDGV đã được thực nghiệm trên in vitro và cũng phù hợp với kết quả các nghiên cứu chúng tôi đã tiến hành trên động vật thực nghiệm.

Lý luận YHCT cho rằng khi đàm thấp ứ đọng trong cơ thể sẽ sinh ra khí trệ huyết ứ, cản trở nguồn cung cấp dinh dưỡng cho ngũ tạng, lục phủ. Vì vậy công năng các tạng phủ bị suy giảm từ đó lại sinh ra đàm trọc nội sinh. Như vậy có thể thấy, theo YHCT chứng tăng acid uric máu do thấp trọc đàm ứ sinh ra. Viên nang cứng TDGV với các vị thuốc có tác dụng kiện tỳ, lợi niệu trừ thấp, giúp loại bỏ thấp trọc ra khỏi cơ thể, làm cơ sở giúp công năng của tỳ vị được phục hồi, dinh dưỡng vì thế được phân bổ nuôi dưỡng cho các tạng phủ làm công năng của các tạng phủ được tốt hơn từ đó giúp cải thiện được tình trạng của bệnh.

Ở nhóm dùng TDGV có tỉ lệ hạ acid uric đạt loại khá là chủ yếu, có thể do các dược liệu dùng trong TDGV đều sử dụng ở dạng cao toàn phần, nên đó cũng có thể là lý do làm giảm một phần tác dụng của thuốc. Do đó, ở những nghiên cứu tiếp theo, chúng tôi sẽ tiến hành tách chiết hoạt chất ở các phân

đoạn theo mục đích sử dụng (chống viêm, hạ acid uric) để sản phẩm có thể đạt hiệu quả tốt hơn.

Các dịch chiết theo phân đoạn phù hợp sẽ thu được nồng độ hoạt chất cao hơn cao toàn phần. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thùy Dương, phân đoạn n-butanol hy thiêm ở liều 120mg/kg/ngày có tác dụng giảm nồng độ acid uric máu tương đương cao toàn phần hy thiêm ở liều 600mg/kg/ngày [121].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có một bệnh nhân bị tăng acid uric sau khi điều trị bằng viên nang cứng TDGV. Bệnh nhân này có một số đặc điểm như: có thói quen sử dụng đồ uống có cồn trong sinh hoạt hàng ngày. Mặc dù trong thời gian tham gia nghiên cứu đã hạn chế uống rượu rất nhiều. Có lẽ thói quen này cũng ảnh hưởng đến kết quả điều trị của chúng tôi.

Kết quả hạ acid uric máu của TDGV khi so sánh với một số nghiên cứu lâm sàng khác được thể hiện ở bảng 4.3.

Bảng 4.3. Nồng độ acid uric máu trước và sau điều trị của một số nghiên cứu lâm sàng

Tên tác giả (năm)	Bài thuốc YHCT	Nồng độ acid uric máu ($\mu\text{mol/l}$)	
		Trước điều trị	Sau điều trị
Hoàng Văn Bình (2008) [78]	Bài thuốc GLP	541,6 \pm 81,7	425,6 \pm 48,6
Nguyễn Văn Ba (2010) [77]	Tứ diệu định thống phong	614,26 \pm 115,31	497,20 \pm 115,0
Đặng Thị Như Hoa (2010) [79]	Cao Vương tôn	512,5 \pm 79,8	434,4 \pm 65
Phạm Thị Lý (2012) [165]	Bài thuốc HPA	523,3 \pm 67,8	427,6 \pm 53,2
Nghiên cứu của Tạ Đăng Quang	TDGV	501,66 \pm 52,85	406,08 \pm 66,07

Qua bảng 4.3 có thể thấy kết quả của chúng tôi cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác.

❖ Khả năng duy trì tác dụng sau khi dừng thuốc

Trong điều trị bệnh gút, hiệu quả của thuốc cũng thể hiện ở khả năng duy trì được nồng độ acid uric máu sau một đợt điều trị. Nếu sau một liệu trình điều trị, nồng độ acid uric máu vẫn được duy trì ổn định sau khi dừng thuốc, sẽ giúp bệnh nhân tránh phải sử dụng thuốc kéo dài, hạn chế được các tác dụng không mong muốn, giảm được chi phí điều trị... Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 6 tuần điều trị, các bệnh nhân có kết quả acid uric máu trong giới hạn bình thường sẽ dừng điều trị và theo dõi trong vòng 4 tuần tiếp theo.

Qua bảng 3.31 ta thấy sau 4 tuần dừng điều trị nhóm nghiên cứu có 17 bệnh nhân (80,95%) vẫn duy trì được chỉ số acid uric trong giới hạn bình thường. Kết quả này ở nhóm chứng là 19 bệnh nhân (chiếm 82,61%). Không có sự khác biệt khi so sánh giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$).

Như vậy có thể thấy TDGV có khả năng duy trì nồng độ acid uric rất tốt trên nhóm bệnh nhân đáp ứng với điều trị.

Trong 8 bệnh nhân ở cả hai nhóm bị tăng acid uric sau khi dừng thuốc 4 tuần, có một đặc điểm chung là phần lớn không duy trì tiếp tục chế độ ăn và sinh hoạt điều độ như trong giai đoạn điều trị, có thể do tâm lý chủ quan khi đã đạt kết quả điều trị tốt sau khi sử dụng thuốc. Ăn uống và có một chế độ tập luyện hợp lý là một yêu cầu rất quan trọng trong việc điều trị bệnh gút bên cạnh việc sử dụng các thuốc hạ acid uric máu. Do đó, việc tuyên truyền và giáo dục ý thức tự điều chỉnh chế độ sinh hoạt cho các bệnh nhân gút là rất cần thiết để đạt hiệu quả điều trị tốt nhất.

4.3.2.2. Tác dụng chống viêm giảm đau

Viêm là một đáp ứng bảo vệ cơ thể của hệ miễn dịch trước sự tấn công của một tác nhân bên ngoài hoặc của tác nhân bên trong và các biểu hiện của viêm thường chỉ thấy tại chỗ. Viêm có bốn biểu hiện là sưng, nóng, đỏ, đau. Do đó các thuốc chống viêm giảm đau thường được đánh giá thông qua các chỉ

số như: khả năng giảm số khớp sưng và chu vi khớp sưng, khả năng giảm đau. Viên nang cứng TDGV đã được chứng minh có tác dụng chống viêm giảm đau trên các nghiên cứu thực nghiệm và cũng đã được bàn luận làm rõ về cơ chế tác dụng của thuốc ở phần trên.

Tình trạng đau khớp trong bệnh gút là do sự tích lũy tinh thể urat tại mô, tạo nên các microtophi. Khi các hạt tophi tại sụn khớp bị vỡ sẽ khởi phát cơn gút. Đau khớp trong bệnh gút là do phản ứng viêm gây nên. Do đó, về nguyên tắc điều trị cũng sử dụng các thuốc chống viêm khi bệnh nhân có các biểu hiện đau tức tại khớp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân đều điều trị ngoại trú, biểu hiện chính là tăng acid uric máu và tình trạng đau tức nhẹ và vừa ở các khớp là chủ yếu. Vì vậy chúng tôi tập trung đánh giá hiệu quả giảm đau trên lâm sàng của sản phẩm. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV được đánh giá thông qua số khớp đau và điểm VAS trước và sau điều trị.

Qua biểu đồ 3.5 ta thấy, trước điều trị tỉ lệ bệnh nhân có biểu hiện đau khớp ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng lần lượt là 78,13% và 81,82% ($p > 0,05$). Sau 3 tuần điều trị, tỉ lệ bệnh nhân đau khớp ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng lần lượt là 28,12% và 56,25% ($p < 0,05$). Như vậy, sau 3 tuần điều trị, nhóm bệnh nhân sử dụng TDGV có tỉ lệ bệnh nhân giảm đau tốt hơn so với nhóm chứng sử dụng allopurinol. Sau 6 tuần điều trị, phần lớn bệnh nhân ở cả hai nhóm đều không còn tình trạng đau khớp.

Ở nhóm nghiên cứu cứu không có bệnh nhân nào có biểu hiện đau. Ở nhóm chứng kết quả này là 1 bệnh nhân (chiếm tỉ lệ 3,12%), bệnh nhân này chỉ số acid uric chỉ giảm và không đạt sau điều trị.

Qua bảng 3.32 ta thấy sau 3 tuần điều trị, ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều có điểm VAS trung bình sau điều trị nhỏ hơn điểm VAS trung bình trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Khi so sánh hiệu quả

giảm đau của hai nhóm sau điều trị, Nhóm nghiên cứu thể hiện tác dụng giảm đau tốt hơn so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

Qua bảng 3.33 ta thấy, khi so sánh số khớp đau sau 3 tuần điều trị, nhóm nghiên cứu cũng cho thấy tác dụng giảm đau tốt hơn thể hiện qua việc giảm số lượng khớp đau nhiều hơn so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

Hypoxanthine là một chất chuyển hóa và là tiền chất của Adenosine. Allopurinol ức chế XO sẽ làm tăng nồng độ Hypoxanthine trong máu do đó cũng sẽ góp phần làm tăng nồng độ adenosine. Allopurinol tạo ra một tác dụng chống đau cảm thụ qua trung gian thụ thể Adenosine A1. Allopurinol được nghiên cứu có tác dụng trong các cơn đau do viêm mạn tính [166]. Từ nghiên cứu này có thể thấy được phần nào kết quả giảm đau ở nhóm sử dụng Allopurinol trong nghiên cứu của chúng tôi.

Đối với nhóm nghiên cứu sử dụng viên nang cứng TDGV, cơ chế tác dụng chống viêm giảm đau được thể hiện đa dạng ở tác dụng của các dược liệu cấu thành bài thuốc đã được trình bày ở phần bàn luận trên.

Theo quan niệm của YHCT: “thông bất thông, thông bất thống”, nghĩa là nếu thông thoáng thì không đau, nếu đau thì chắc chắn do bị tắc nghẽn. Ở các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi, phong thấp tà phối hợp xâm nhập vào cơ thể làm tắc trở kinh lạc. Thấp lưu trú ở khớp làm khớp sưng nề, đau, cơ thể nặng nề. Trong thành phần bài thuốc nghiên cứu, Thương truật và Hoàng bá (thành phần bài cổ phương Nhị diệu tán) có tác dụng thanh nhiệt táo thấp, chủ trị thấp nhiệt hạ chú gây chi dưới sưng nóng đỏ đau. Thêm Ngưu tất có tác dụng thông lợi cân mạch, dẫn thuốc hạ hành. Gia thêm các vị có tác dụng phát tán phong thấp như Dây đau xương, Thiên niên kiện. Bên cạnh đó, để phát huy tác dụng phát tán phong thấp, bài thuốc có gia thêm quế chi để thông kinh hoạt lạc, chỉ thống và Râu ngô, trừ ma diệp để lợi niệu trừ thấp. Thương truật có tác dụng kiện tỳ, táo thấp. Do đó thấp sẽ bị tiêu trừ, thấp trọc không còn

ngưng đọng ở bì phu, cơ khớp, kinh mạch được khai thông, từ đó làm hết tình trạng đau nhức khớp.

Thấp thường kết hợp với Phong, Hàn và Nhiệt để gây bệnh. Mặt khác, ba tà khí phong, hàn, thấp lưu trú quá lâu ở kinh lạc, cơ, khớp lâu ngày không được điều trị đúng cũng hóa nhiệt, gây ra chứng nhiệt tý. Theo Y học hiện đại, khi nghiên cứu về cơ chế gây viêm của bệnh gút đã chỉ ra rằng các thụ thể purinergic của họ P2X (bao gồm bảy thành viên là P2X1-7) là các kênh ion bị chặn bởi ATP ngoài tế bào có trong nhiều loại tế bào và các mô. Khi kích hoạt bằng cách tiếp xúc kéo dài với nồng độ ATP cao, sẽ hình thành một lỗ rỗng trên bề mặt tế bào cho phép đi qua các cation lớn. Sự hình thành các lỗ P2X7 là cần thiết cho đáp ứng miễn dịch bẩm sinh gây ra bởi ATP do kích hoạt NALP3/NARP3 dẫn đến giải phóng IL-1 β bởi các tế bào miễn dịch. ATP được cho là phóng thích bởi các đại thực bào khi chúng được kích hoạt bởi các tín hiệu nguy hiểm khác [167].

Các yếu tố ảnh hưởng của viêm khớp gút cấp, như tập thể dục vất vả, lạnh, alcoholism, và ăn quá nhiều có một đặc tính phổ biến gây ra những thay đổi đáng kể của adenosine triphosphate (ATP) trong cơ thể [168] qua đó kích thích kênh P2X7 dẫn đến khởi phát phản ứng viêm [169]. Như vậy dựa trên lý luận của YHCT và cơ sở khoa học của YHHD, tình trạng nhiệt tý tương đương với giai đoạn viêm của khớp.

Qua bảng 3.34 ta thấy những bệnh nhân đạt chỉ số acid uric trong giới hạn bình thường sau điều trị 6 tuần và tiếp tục theo dõi trong 4 tuần tiếp theo ở cả hai nhóm, nhóm nghiên cứu có 2 bệnh nhân đau lại và nhóm chứng có 4 bệnh nhân. Tuy nhiên, cảm giác đau ở mức thấp và đều gặp ở nhóm bệnh nhân có tăng acid uric máu sau khi dừng điều trị.

4.3.2.3. Bàn luận về triệu chứng lâm sàng theo YHCT trước và sau điều trị

Trong nghiên cứu của mình, chúng tôi lựa chọn bệnh nhân thuộc thể đàm thấp ứ trệ, do thể bệnh này tương đương với tình trạng gút mạn tính nên phù hợp với mục đích triển khai đề tài cũng như cơ sở lý luận của bài thuốc nghiên cứu. Qua bảng 3.27 có thể thấy các triệu chứng phổ biến thể hiện tình trạng đàm thấp ứ trệ gặp khá đầy đủ ở cả hai nhóm. Trong đó các triệu chứng như tình trạng mệt mỏi, đau nhức khớp, đại tiện phân nát và mạch hoạt hoặc huyền hoạt là phổ biến nhất.

Đàm trọc là do bởi thủy thấp, tân dịch đình ngưng mà tạo thành. Đàm trọc lưu trú ở các ổ khớp, nên làm cho các khớp sưng, nề. Khí và huyết vận hành trong kinh mạch bị tắc trở cho nên trên lâm sàng: tay, chân, cơ thể tê bì, đau mỏi và các khớp ở thượng chi cho tới hạ chi có cảm giác nặng nề, co duỗi khó khăn. Đàm trọc nhiều loạn lên trên thanh dương bị bế trở cho nên người bệnh váng đầu, đầu có cảm giác nặng. Đàm trọc đình ngưng ở trung tiêu làm cho khí lưu chuyển kém mà dẫn đến ngực bụng đầy chướng, ăn kém [89].

Qua bảng 3.36 và 3.37 có thể thấy các triệu chứng thể hiện tình trạng đàm thấp ứ trệ đều cải thiện sau điều trị.

Theo lý luận của YHCT, bệnh gút phát sinh do thể chất bất túc, thận hư tỳ nhược hoặc hậu thiên thất điều, thương tổn tỳ thận dẫn đến thận khí hóa bất lợi, thăng giáng xuất nhập rối loạn tích thấp sinh đàm, thủy cố đình trệ, lưu ở các khớp và kinh lạc mà thành bệnh.

Mặc khác, bệnh do ngoại tà xâm nhập vào cơ thể, nội nhân và ngoại nhân tương kết với nhau làm tắc nghẽn kinh mạch, cản trở khí huyết vận hành, lúc đầu bệnh còn ở biểu, kinh lạc. Lâu ngày vào căn cốt gây tổn thương tạng phủ, chức năng khí huyết bị rối loạn làm dịch ứ trệ, huyết ứ ngưng trệ thành ứ [78].

Viên nang cứng Tam diệu gia vị căn cứ vào lý luận của YHCT trong điều trị đàm thấp ứ trệ, đã sử dụng các vị thuốc có tác dụng khu phong, thanh nhiệt trừ thấp, thông kinh lạc để điều trị bệnh.

Nhóm thuốc có tác dụng khu phong, trừ thấp như Thương truật, Dây đau xương, Thiên niên kiện nhằm mục đích loại bỏ phong thấp tà khí xâm nhập vào cơ thể.

Nhóm thuốc có tác dụng lợi niệu trừ thấp như Râu ngô, Trừ ma diệp sẽ giúp loại bỏ thấp tà ra ngoài cơ thể qua đường bài xuất nước tiểu. Hoàng bá có tác dụng thanh nhiệt trừ thấp, giúp điều trị tình trạng thấp lưu trú lâu ngày ở kinh lạc cơ khớp, hóa nhiệt gây đau nhức. Bên cạnh đó Ngưu tất với tác dụng hoạt huyết bổ can thận phối hợp cùng quế chi sẽ giúp thông kinh lạc, giảm đau.

Với sự phối hợp tác dụng của các vị thuốc trong bài thuốc, phong thấp tà sẽ được loại trừ do đó các triệu chứng về YHCT sẽ được cải thiện tốt hơn.

4.3.3. Bàn luận về tác dụng không mong muốn

4.3.3.1. Bàn luận về tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 6 tuần điều trị chưa ghi nhận được trường hợp nào xuất hiện tác dụng không mong muốn trên lâm sàng. Tuy nhiên, trong nhiều nghiên cứu khác đã ghi nhận những trường hợp dị ứng của Allopurinol. Theo Nguyễn Thị Tuyết Minh (2018) trong nhóm bệnh nhân dùng Allopurinol có 5% bệnh nhân bị rối loạn tiêu hóa và 1% bệnh mẩn ngứa [83].

Để điều trị bệnh gút cần giảm nồng độ acid uric máu để ngăn chặn đợt cấp và sự lắng đọng tinh thể urat. Hai thuốc hạ acid uric máu hiện nay đang được sử dụng là Allopurinol và Febuxostat (Uloric) trong đó Allopurinol là thuốc đang được sử dụng phổ biến hiện nay tại các cơ sở y tế. Tác dụng không mong muốn thường gặp của allopurinol là ngứa, ban đỏ ngoài da, giảm bạch cầu và rối loạn tiêu hóa. Ngứa xảy ra ở 2% bệnh nhân dùng allopurinol và 20% bệnh nhân dùng đồng thời allopurinol và ampicillin.

Các kháng nguyên bạch cầu của người (HLA-B) đóng một vai trò quan trọng trong cách hệ thống miễn dịch nhận ra và đáp ứng với các tác nhân gây bệnh. Các biến thể allele HLA-B*58:01 có liên quan chặt chẽ với các phản ứng

bất lợi trên da trong quá trình điều trị với allopurinol. Allel này thường gặp nhất ở các quần thể tiểu vùng châu Á, đặc biệt là ở các cá nhân của Hàn Quốc, người Hán hoặc gốc Thái Lan [8]. Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Đĩnh và cộng sự đối với phản ứng trên da gây ra bởi allopurinol, có 58 trong số 63 bệnh nhân có HLA-B*58:01 dương tính trong khi nhóm chứng chỉ có 3 bệnh nhân có allele này [9].

Gút là một bệnh lý viêm xương khớp mạn tính, do đó quá trình điều trị thường kéo dài. Các thuốc Y học hiện đại tuy cho hiệu quả điều trị tốt tuy nhiên bên cạnh đó có một tỉ lệ nhất định các tác dụng không mong muốn. Đặc biệt allopurinol hạ acid uric máu nhưng đã được chứng minh có tỉ lệ dị ứng cao ở người Châu Á nói chung và người Việt Nam nói riêng. Do đó, việc nghiên cứu về các thuốc YHCT trong điều trị bệnh gút đang ngày được quan tâm nhiều hơn. YHCT là một nền Y học có từ lâu đời, với nhiều bài thuốc cổ phương, tân phương đã được ứng dụng trong chăm sóc sức khỏe nhân dân với hiệu quả tốt và tính an toàn cao.

Việt Nam là một nước có khí hậu nhiệt đới gió mùa, với độ ẩm cao do đó dễ mắc các bệnh phong thấp. TDGV với các vị thuốc có tác dụng phát tán phong thấp phối hợp với các vị thuốc kiện tỳ, thanh nhiệt lợi thấp nên có hiệu quả tốt đối với các chứng bệnh này. Các vị thuốc thường dùng, đã được chứng minh về tính an toàn bằng dược lý học hiện đại. Do đó, bài thuốc ngoài tác dụng điều trị cũng đã thể hiện được tính an toàn khi dùng trên người bệnh.

4.3.3.2. Bàn luận về tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng

Qua bảng 3.37, 3.38, 3.39 và 3.40 ta thấy các chỉ số huyết học như hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin và các chỉ số sinh hóa máu đánh giá chức năng gan, thận vẫn nằm trong giới hạn bình thường sau khi điều trị. Như vậy, có thể thấy viên nang cứng TDGV không làm ảnh hưởng đến các chỉ số cận lâm sàng trên bệnh nhân gút mạn tính.

Kết quả nghiên cứu các chức năng sinh hóa và huyết học trên lâm sàng hoàn toàn phù hợp với kết quả các nghiên cứu độc tính của TDGV đã được tiến hành trên động vật thực nghiệm. Trên thực nghiệm, với liều sử dụng gấp 3 lần liều dùng trên lâm sàng không có sự thay đổi về các thông số sinh hóa, huyết học cũng như không có sự biến đổi về đại thể và vi thể gan thận của thử nghiệm cứu.

KẾT LUẬN

Qua các nghiên cứu trên thực nghiệm và lâm sàng của viên nang cứng TDGV chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Viên nang cứng TDGV không có độc tính cấp và bán trường diễn trên thực nghiệm

1.1. Độc tính cấp: viên nang cứng TDGV với liều 20g/kg thể trọng chuột nhắt trắng (gấp 21 lần liều dùng trên lâm sàng) chưa xác định được liều gây chết 50% (LD₅₀).

1.2. Độc tính bán trường diễn: viên nang cứng TDGV với liều 240mg/kg thể trọng thỏ/ngày (tương đương liều dùng trên lâm sàng) và liều 720mg /kg thể trọng thỏ/ngày (gấp 3 lần liều dùng trên lâm sàng), uống trong 8 tuần liên tục, không thấy sự thay đổi bệnh lý ở các chỉ số huyết học, chức năng, hình thái gan, thận thỏ.

2. Viên nang cứng TDGV có tác dụng hạ acid uric máu, chống viêm và giảm đau trên thực nghiệm

- Viên nang cứng TDGV có tác dụng làm giảm nồng độ acid uric máu trên mô hình gây tăng acid uric bằng kali oxonat ($p < 0,05$ so với lô chứng). Thuốc có tác dụng hạ acid uric máu thông qua cơ chế ức chế enzym xanthin oxidase (IC₅₀ = 17,34).

- Viên nang cứng TDGV có tác dụng chống viêm trên mô hình gây phù chân chuột và mô hình gây viêm màng bụng chuột ($p < 0,05$ so với lô chứng).

- Viên nang cứng TDGV có tác dụng giảm đau trên mô hình đánh giá tác dụng giảm đau bằng máy đo ngưỡng đau và mô hình gây đau quặn bằng acid axetic ($p < 0,05$ so với lô chứng).

3. Viên nang cứng TDGV có tác dụng hạ acid uric máu, giảm đau trên bệnh nhân gút mạn tính có tăng acid uric máu

3.1. Tác dụng hạ acid uric máu

- Sau 6 tuần điều trị có 96,88% bệnh nhân hạ acid uric máu so với trước điều trị, trong đó số bệnh nhân có chỉ số acid uric máu trở về giới hạn bình thường là 65,63%. Số bệnh nhân có kết quả hạ acid uric máu đạt loại khá tốt chiếm tỉ lệ 71,88%. Mức độ giảm acid uric máu so với trước điều trị là $99,94 \pm 62,47$, chỉ số acid uric máu trung bình của nhóm chứng (dùng Allopurinol 300mg) giảm nhiều hơn so với nhóm nghiên cứu (dùng viên nang cứng TDGV), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Sau khi dùng sử dụng thuốc 4 tuần, nhóm sử dụng viên nang cứng TDGV có 80,95% bệnh nhân vẫn duy trì được chỉ số acid uric máu trong giới hạn bình thường.

3.2. Tác dụng giảm đau

- Sau 3 tuần uống thuốc, nhóm Nghiên cứu sử dụng viên nang cứng TDGV có tác dụng giảm đau thể hiện qua việc giảm số khớp đau trung bình, điểm VAS trung bình so với trước điều trị ($p < 0,05$).

- Nhóm dùng TDGV có tác dụng giảm đau tốt hơn so với nhóm dùng Allopurinol ($p < 0,05$).

3.3. Tác dụng theo YHCT

Viên nang cứng TDGV có tác dụng điều trị Thống phong thể đàm thấp ú trệ thể hiện qua các triệu chứng đàm thấp ú trệ đều cải thiện sau điều trị.

3.4. Tác dụng không mong muốn

Hiện tại chưa phát hiện các tác dụng không mong muốn của viên nang cứng TDGV trên lâm sàng và cận lâm sàng.

KIẾN NGHỊ

Tiếp tục nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân lớn hơn và thời gian theo dõi kéo dài hơn để khẳng định tác dụng của viên nang cứng TDGV.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Tạ Đăng Quang, Phạm Văn Trinh, Trần Việt Hùng, Hoàng Thị Thanh Thảo (2019). Nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của viên nang cứng Tam diệp gia vị đối với trạng thái chung và chỉ số huyết học trên động vật thực nghiệm. *Tạp chí Y học thực hành*, tập 10, số 1113, trang 195-197.
2. Tạ Đăng Quang, Phạm Văn Trinh, Trần Việt Hùng, Hoàng Thị Thanh Thảo (2019). Nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang cứng Tam diệp gia vị lên chức năng gan thận trên động vật thực nghiệm. *Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam*, số 61, trang 37-46.
3. Tạ Đăng Quang, Phạm Văn Trinh, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Thùy Dương, Phùng Hòa Bình, Trần Việt Hùng (2019). Nghiên cứu tác dụng hạ acid uric máu và giảm đau của viên nang cứng Tam diệp gia vị trên thực nghiệm. *Tạp chí Dược học*, số 524, trang 59-65.
4. Tạ Đăng Quang, Phạm Văn Trinh, Trần Việt Hùng, Vũ Minh Hoàn, Trần Thị Thu Trang, Nguyễn Minh Vỹ (2019). Nghiên cứu tác dụng hạ acid uric máu của viên nang cứng Tam diệp gia vị trên lâm sàng. *Tạp chí nghiên cứu Y Dược học cổ truyền Việt Nam*, số 63, trang 54-64.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Ngọc Lan (2015). *Bệnh học Cơ xương khớp nội khoa*. Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Anne-Kathrin Tausche, Tim L. Jansen, Hans-Egbert Schröder, Stefan R. Bornstein, Martin Aringer, Ulf Müller-Ladner (2009), “Gút-Current Diagnosis and Treatment”, *Deutsches Ärzteblatt International (Dtsch Arztebl Int)*, **106(34-35)**, pp. 549-555.
3. Edward Roddy, Michael Doherty (2010), Epidemiology of gout, *Arthritis Research & Therapy*, **12**: 223.
4. Bộ Y tế (2011), *Bệnh học Cơ xương khớp nội khoa*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, tr.189.
5. Sigurdardottir V, Driveleqka P, Svärd A et al (2017). Work disability in gout: a population-based case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*, **10.1136/annrheumdis-2017-212063**.
6. Xin Feng, Yao Li, and Wei Gao (2015), Prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: a retrospective research, *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(11), 21460–21465.
7. Michael A Becker, Fernando Perez-Ruiz (2020), Pharmacologic urate-lowering therapy and treatment of tophi in patients with gout, *Uptodate*.
8. Anastasia Slobodnick, Binita Shah, Svetlana Krasnokutsky, Michael H. Pillinger (2018). Update on colchicine, 2017. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan; 57 (Suppl 1): i4-i11.
9. Laura Dean (2016). Allopurinol therapy and HLA-B*58:01 Genotype. *Medical Genetics Summaries [Internet]*. Last update 2016.
10. Dinh Van Nguyen, Hieu Chi Chu, Christopher Vidal et al (2017). Genetic Susceptibility to Carbamazepine and Allopurinol-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions in Vietnamese. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 139(2): supplement pageAB 118.

11. Nguyễn Minh Hà (2011). *Thống phong (Bệnh gút) Đông – Tây Y chẩn đoán và điều trị*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
12. Trường Đại học Y Hà Nội – Khoa Y học cổ truyền (2012). *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền (Sách đào tạo bác sĩ chuyên khoa Y học cổ truyền)*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr.204-207.
13. Bộ Y tế (2007), *Bệnh học và điều trị nội khoa (kết hợp Đông – Tây Y)*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr 538-546.
14. Phan Thị Thanh Hòa (2010), “Nghiên cứu phương thuốc Tam diệp thang gia giảm theo hướng điều trị viêm khớp”, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ, Trường Đại học Dược Hà Nội.
15. 虞抟 (2011). “医学正传”,卷五, 中国医药科技出版社.
- Ngu Đoàn (2011), *Y học chính truyền*, Quyển V, Nhà xuất bản Y Dược khoa học kỹ thuật Trung Quốc.
16. Tran Minh Ngoc, Nguyen Xuan Nhiem, Nguyen Minh Khoi, Doan Cao Son, Tran Viet Hung and Pham Van Kiem (2014), “A new coumarin and Cytotoxic Activities of Constituents from *Cinnamomum cassia*”, *Natural Product Communications*, Vol. 9, No. 4, pp. 487-488.
17. Tran Minh Ngoc, Nguyen Minh Khoi, Do Thi Ha, Nguyen Xuan Nhiem, Bui Huu Tai, Dao Van Don, Hoang Van Luong, Doan Cao Son, KiHwan Bae (2012), “Xanthine oxidase inhibitory activity of constituents of *Cinnamomum cassia* twigs”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22 4625–4628.
18. Xiong H, Ding X, Wang H, Jiang H, Wu X, Tu C, Wu C, Pi Y, Yang G, Zhao Z, Mei Z (2019). Tibetan medicine Kuan-Jin-Teng exerts anti-arthritic effects on collagen-induced arthritis rats via inhibition the production of pro-inflammatory cytokines and down-regulation of MAPK signaling pathway. *Phytomedicine* 2019 Apr;57:271-281. doi: 10.1016/j.phymed.2018.12.023. Epub 2018 Dec 18.

19. Hoàng Thị Thanh Thảo (2013), “Sàng lọc các cây thuốc Việt Nam có tiềm năng hạ acid uric thông qua con đường ức chế xanthin oxidase”, Luận văn thạc sỹ dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
20. Đỗ Tất Lợi (2009), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Nhà xuất bản Thời đại, tr.220.
21. David Martin, Gaëtan-Romain Joliat, Pierre Fournier, Christophe Brunel, Nicolas Demartines and Olivier Gié (2017). An unusual location of gouty panniculitis. *Medicine (Baltimore)*, 2017 Apr; 96(16): e6733.
22. Edward Roddy, Hyon Choi (2014). Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am*, **40(2)**: 155-175
23. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK (2011). Prevalence of gout and hyperuricemia in US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis and Rheumatism*, **63(10)**:3136-41
24. Rai SK, Avina – Zubieta JA, McCormick N et al (2017). The rising prevalence and incidence of gout in British Columbia, Canada: population-based trends from 2000 to 2012. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **46(4)**:451-456
25. J.Rodriguez-Amado, I. Pel´aez-Ballestas, L. H. Sanin et al (2011). Epidemiology of rheumatic diseases. A community-based study in urban and rural populations in the state of Nuevo Leon, Mexico, *Journal of Rheumatology*, **vol. 38, no. 86**, pp.9–14
26. T. Bardin, S. Bouce, P. Clersone et al (2016). Prevalence of gout in the adult population of France. *Arthritis care & Research*, **68(2)**: 261-6
27. L. Annemans, E. Spaepen, M. Gaskin et al (2008). Gout in the UK and Germany: Prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **Vol. 67, no.7**. pp.960-966.

28. Trifirò G, Morabito P, Cavagna L et al (2013). Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. *Annals of The Rheumatic diseases*, **72(5)**: 694-700.
29. D. Winnard, C. Wright, W.J. Taylor et al (2012). National prevalence of gout derived from administrative health data in Aotearoa New Zealand, *Rheumatology*, **51(5)**:901-909.
30. P.C. Robinson, W. J. Taylor, and T. R. Merriman (2012). Systematic review of the prevalence of gout and hyperuricaemia in Australia. *Internal Medicine Journal*, **vol. 42, no. 9**, pp. 997–1007.
31. Chang-Fu Kuo, Matthew J Grainge, Lai - Chu See et al (2015). Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study. *Arthritis Research and Therapy*, **17**:13.
32. Rui Liu, Cheng Han, Di Wu et al (2015). Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research international*, Vol 2015, Article ID 762820.
33. Đặng Thị Kim Giang (2015), Đánh giá tình trạng sử dụng và hiểu biết của bệnh nhân gút về thuốc chống viêm không steroid, Khóa luận tốt nghiệp bác sỹ y khoa. Đại học Y Hà Nội. 45-53.
34. Trường Đại học Y Hà Nội; (2015). *Bệnh học Nội khoa tập 2*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
35. Tu HP, Tung YC, Tsai WC et al (2017). Alcohol-related diseases and alcohol dependence syndrome is associated with increased gout risk: A nationwide population-based cohort study, *Joint, Bone, Spine: revue du rhumatisme*, **84(2)**: 189-196.
36. Kenneth L. Rock, Hiroshi Kataoka, Jiann-Jyh Lai (2013). Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*, **9(1)**: 13-23.
37. Agnès Basseville, Susan E. Bates (2011). Gout, genetics and ABC transporters. *F1000Reports Biology*, 3:23.

38. Toru Kimura, Michi Takahashi, Kunimasa Yan et al (2014). Expression of SLC2A9 isoforms in the Kidney and their localization in polarized epithelial cell. *Plos One*, **9 (1)**.
39. Batt C, Phipps-Green AJ, Black MA et al (2014). Sugar-sweetened beverage consumption: a risk factor for prevalent gout with SLC2A9 genotype-specific effects on serum urate and risk of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **73(12)**: 2101-6.
40. Flynn TJ, Phipps-Green A, Hollis-Moffatt JE et al (2013). Association analysis of the SLC22A11 (organic anion transporter 4) and SLC22A12 (urate transporter 1) urate transporter locus with gout in New Zealand case – control sample sets reveals multiple ancestral-specific effects. *Arthritis Research & Therapy*, **15(6)**: R220.
41. Kimiyoshi Ichida, Hirotaka Matsuo, Tappei Takada et al (2012). Decreased extra-renal excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nature Communications*, **3**:764
42. Tony R Merriman (2015). An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Research & Therapy*, **17**: 98.
43. Toshihisa Ishikawa, Wanping Aw, Kiyoko Kaneko (2013). Metabolic interactions of purine derivatives with Human ABC Transporter ABCG2: Genetic Testing to Assess Gout Risk. *Pharmaceuticals (Basel)*. **6(11)**: 1347-1360.
44. Chen J, Wu M, Yang J et al (2017). The Immunological Basis in the Pathogenesis of gout. *Iranian Journal of Immunology*. **14(2)**: 90-98.
45. Georg Schett, Christine Schauer, Markus Hoffmann et al (2015), Why does the gout attack stop? A roadmap for the immune pathogenesis of gout. *RMD Open*, **1(suppl 1)**:e000046.
46. Nguyễn Vĩnh Ngọc (2016). Cập nhật các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh gút. *Hội thảo chuyên đề Cập nhật chẩn đoán – điều trị bệnh gút và các yếu tố nguy*

ơ. Hà Nội, ngày 28 tháng 5 năm 2016, Hội Y học Hà Nội – Hội thấp khớp học Hà Nội, 23-48.

47. Bệnh viện Bạch Mai; (2011). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Bệnh Nội khoa (cẩm nang nghiệp vụ của bác sĩ lâm sàng)*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

48. Trần Ngọc Ân – Nguyễn Thị Ngọc Lan (2014). *Phác đồ chẩn đoán và điều trị các bệnh Cơ Xương Khớp thường gặp*. Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, Hà Nội.

49. Kanna D et al (2012). 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout Part II: Therapy and Anti-inflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. **64(10)**: 1447-61.

50. Nguyễn Mai Hồng (2016). Cập nhật điều trị bệnh gút. *Hội thảo chuyên đề Cập nhật chẩn đoán – điều trị bệnh gút và các yếu tố nguy cơ*. Hà Nội, ngày 28 tháng 5 năm 2016, Hội Y học Hà Nội – Hội thấp khớp học Hà Nội, 49-66.

51. Bộ Y Tế (2013), *Dược lý học (Dùng cho đào tạo bác sĩ đa khoa)*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, tr.167-171.

52. Andrew Finch, Paul Kubler (2016). The management of gout. *Australian Prescriber*. 39: 119-22.

53. Fam A. G. (2001), Difficult gout and new approaches for control of hyperuricemia in the allopurinol-allergic patient, *Curr Rheumatol Rep*, 3(1). 29-35.

54. Mattheus K Reinders, Tim L Th A Jansen (2010). Management of hyperuricemia in gout: focus on febuxostat. *Clinical Interventions in Aging*, 5: 7-18.

55. Hatoum H., Khanna D., Lin S.J. et al (2014), Achieving serum urate goal: a comparative effectiveness study between allopurinol and febuxostat, *Postgrad Med*, 126(2). 65-75.

56. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021856s011lbl.pdf

57. Ted R. Mikuls (2017). Urat-Lowering Therapy. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. Tenth Edition, Elsevier Saunder, Philadenphia, 1, 1061-1074
58. Christopher M. Burns, Robert L. Wortmann (2012). Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 3(6): 271-286.
59. Latest guidance on the management of gout (2018), *BMJ*,362:k2893.
60. Allison Guttman, Svetlana Krasnokutsky, Michael H. Pillinger et al (2017). Pegloticase in gout treatment - safety issues, latest evidence and clinical considerations. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. Vol. 8(12) 379-388.
61. Nguyễn Xuân Nghiê, Cao Minh Châu, Trần Văn Chương (2010), Vật lý trị liệu phục hồi chức năng. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 188-200.
62. Trường Đại học Y Hà Nội – Khoa Y học cổ truyền (2012), *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền (Sách đào tạo bác sĩ chuyên khoa Y học cổ truyền)*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr.204-207.
63. Trường Đại học Y Hà Nội – Khoa Y học cổ truyền (2016), *Bài giảng Y học cổ truyền (Dùng cho học viên chuyên khoa định hướng Y học cổ truyền)*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.191-202.
64. Nguyễn Bá Tĩnh (2007), Tuệ Tĩnh toàn tập – Nam dược thần hiệu. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 140-142.
65. 王承德, 沈丕安, 胡荫奇 (2009). *风湿病学实用中医*, 人民卫生出版社, 299-407 页.
- Vương Thừa Đức, Thẩm Phi An, Hồ Âm Kỳ (2009). *Phong thấp bệnh học trong Trung y*, Nhà xuất bản vệ sinh nhân dân, 299-407.
66. Kong LD, Cai Y, Huang WW et al (2000), Inhibition of xanthine oxidase by some Chinese medicinal plants used to treat gout, *Journal of Ethnopharmacology*, **73(1-2):199-207**.

67. Chen G, Tan ML, Li KK et al (2015). Green tea polyphenols decreases uric acid level through xanthine oxidase and reanl urat transporters in hyperuricemic mice, *Journal of Ethnopharmacology*, 4;**175**: 14-20.
68. Hou CW, Lee YC, Hung HF et al (2012), Longan seed extract reduces hyperuricemia via modulating urate transporters and suppressing xanthine oxidase activity, *The American Journal of Chinese medicine*, **40(5)**: 979-91.
69. Chien SC, Yang CW, Tseng YH et al (2009), Lonicera hypoglauca inhibits xanthine oxidase and reduces serum uric acid in mice. *Planta Medica*, **75(4)**:302-6.
70. Azmi S.M.N, Jamal P, Amid A (2012), Xanthine oxidase inhibitory activity from potential Malaysian medicinal plant as remedies for gout, *International Food Research Journal*, **19(1)**: 159-165.
71. Hoàng Thị Thanh Thảo (2013). *Sàng lọc các cây thuốc Việt Nam có tiềm năng hạ acid uric thông qua con đường ức chế Xanthin Oxidase*. Luận văn thạc sỹ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
72. Triệu Tân Hồng, Lý Vĩnh Toàn (2008), Quan sát lâm sàng về hiệu quả điều trị của viên Khu trục kiện thận trong điều trị viêm khớp do gút, *Tạp chí Trung y Hà Bắc* 2008 – 04.
73. Chung Hiếu Phong (2013), Nghiên cứu quan sát lâm sàng hiệu quả điều trị của viên Hồ trợng thông phong trong điều trị viêm khớp cấp do gút, *Tạp chí sử dụng dược lâm sàng* 2013, Tập 6, số 4B, Tr. 61 - 62.
74. Qiu Renbin, Shen Ruizi, Lin Dejiu et al (2008), Treatment of 60 cases of gouty arthritis with modified Simiao Tang, *Journal Traditional Chinese Medicine*. 2008 Jun;**28(2)**:94-7.
75. Vương Lan (2011), Nghiên cứu quan sát lâm sàng hiệu quả điều trị của thuốc sắc Quế chi thược dược tri mẫu thang trong điều trị gút, *Tạp chí y học cổ truyền Trung Quốc*, 2011, Tập 6 số 159, Tr. 997-998.

76. YanGang Wang, Luan Wang, EnZe Li et al (2014), Chuanhu Anti-Gout Mixture versus Colchicine for Acute Gouty Arthritis: A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Non-Inferiority Trial; *Int J Med Sci* 2014; 11(9):880-885. doi:10.7150/ijms.9165.
77. Nguyễn Văn Ba (2010), *Đánh giá tác dụng điều trị của viên nén Tứ diệu định thống phong trên bệnh nhân gút*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
78. Hoàng Văn Bính (2008), *Đánh giá tác dụng của bài thuốc “GLP hạ acid uric máu” trong bệnh gút*, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
79. Đặng Thị Như Hoa, Nguyễn Nhược Kim (2011), *Đánh giá an toàn và tác dụng điều trị bệnh gút của cao vương tôn*, *Tạp chí nghiên cứu Y học*, **76(5)**: trang: 41-45.
80. Nguyễn Minh Hà, Bành Văn Khiu (2011), *Nghiên cứu tác dụng điều trị chứng tăng acid uric máu và bệnh gút của thuốc “Thống phong hoàn”*, *Tạp chí Y dược học cổ truyền Quân sự*, số 1, trang: 8 – 13.
81. Phạm Thị Lý, Nguyễn Văn Nam (2013), *Đánh giá tác dụng điều trị bệnh gút mạn tính của bài thuốc HPA*, *Tạp chí Y Dược học cổ truyền Quân sự*, số 1, trang: 1 – 5.
82. Nguyễn Đình Thuyên, Vũ Thị Khánh Vân (2010), *Nghiên cứu tác dụng hạ acid uric máu của bài thuốc Khổ phục thang trên bệnh nhân gút*, *Tạp chí Y học thực hành*, **728 (7)**, trang: 37 – 39.
83. Nguyễn Thị Tuyết Minh (2018), *“Nghiên cứu độc tính và tác dụng hỗ trợ điều trị bệnh gút mạn tính của cốm tam Tứ diệu tán”*. Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
84. Xing Wang, Cai-Ping Wang, Qing-Hua Hu et al (2010), *“The dual actions of Sanmiao wan as a hypouricemic agent: down-regulation of hepatic XOD and renal mURAT₁ in hyperuricemic mice”*, *Journal of of ethnopharmacol*, 128(1):

107-15.

85. Kong LD, Yang C, Ge F, Wang HD, Guo YS (2004), “A Chinese herbal medicine Ermiao wan reduces serum uric acid level and inhibits liver xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase in mice”, *Journal of Ethnopharmacology*, 93 pp.325–330.
86. Xian YF, Mao QQ, Ip SP, Lin ZX, Che CT (2011), “Comparison on the anti-inflammatory effect of Cortex Phellodendri Chinensis and Cortex Phellodendri Amurensis in 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate-induced ear edema in mice”, *Journal of Ethnopharmacology*, 137(3):1425-30.
87. Bộ Y tế (2009), *Dược học cổ truyền (Sách đào tạo bác sĩ chuyên khoa Y học cổ truyền)*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 54;55;79;141.
88. Yun-Kyu Lee, Jae-Soo Kim, Seong-Chul Lim (2012), “Effects of Atractylodis Rhizoma Pharmacopuncture on an Acute Gastric Mucosal Lesion Induced by Compound 48/80 in Rats”, *Journal of Pharmacopuncture*, 15(1):012-017.
89. Nguyễn Nhược Kim (2015), *Vai trò của Y học cổ truyền và kết hợp Y học hiện đại trong điều trị một số bệnh xương khớp mạn tính*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
90. Viện Dược liệu (2006), *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*, NXB Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội
91. Đỗ Trung Đàm (2014), *Phương pháp xác định độc tính của thuốc*, NXB Y học, Hà Nội.
92. 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.
93. Reo Etani, Takahiro Kataoka, Norie Kanzaki, et al (2016). Difference in the action mechanism of radon inhalation and radon hot spring water drinking in suppression of hyperuricemia in mice. *J Radiat Res*, **57(3)**, 250–257.

94. Palak A. Shah and Gaurang B. Shah (2019). Uricosuric activity of *Tinospora cordifolia*. *Bangladesh J Pharmacol*, **10**, 884-890
95. Nguyen M. T., Awale S., Tezuka Y., Watanabe H., Kadota S. (2004), "Xanthine oxidase inhibitory activity of Vietnamese medicinal plants", *Biol Pharm Bull*. 27(9), p. 1414-1421.
96. Duong NT, Vinh PD, Thuong PT, Hoai NT, Thanh LN, Bach TT, Nam NH, Anh NH (2017), "Xanthine oxidase inhibitors from *Archidendron clypearia* (Jack.) I.C. Nielsen: Results from systematic screening of Vietnamese medicinal plants", *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10 (6), 549-556.
97. Gerhard Vogel H (2008). Chapter H: Analgesic, anti-inflammatory, anti-pyretic activity. *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer, 669-774.
98. Inmaculada Posadas, Mariarosaria Bucci, Fiorentina Roviezzo, et al (2004). Carrageenan-induced mouse paw oedema is biphasic, age-weight dependent and displays differential nitric oxide cyclooxygenase-2 expression. *Br J Pharmacol*, **142(2)**, 331–338
99. Sandra S. Mizokami, Miriam S. N. Hohmann, Larissa Staurengo-Ferrari, et al (2016). Pimaradienoic Acid Inhibits Carrageenan-Induced Inflammatory Leukocyte Recruitment and Edema in Mice: Inhibition of Oxidative Stress, Nitric Oxide and Cytokine Production. *PLoS One*, **11(2)**, e0149656.
100. Kyoung Soo Kim, Hae In Rhee, Eun Kyung Park et al. (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.
101. Juanjuan Cheng, Tingyun Ma, Wei Liu, et al (2016). In *in vivo* evaluation of the anti-inflammatory and analgesic activities of compound Muniziqi granule in experimental animal models. *BMC Complement Altern Med*,**16**, 20.

102. Jennifer R. Deuis, Lucie S. Dvorakova, and Irina Vetter (2017). Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. *Front Mol Neurosci*, **10**, 284.
103. Nguyễn Minh Hà, Bành Văn Khiu (2004), “Nghiên cứu tác dụng hạ acid uric máu bằng bài thuốc Thống phong hoàn”, *Tạp chí Y học thực hành*, số 5, tr.7.
104. Ae Wha Ha, Hyeon Jung Kang, Sun Lim Kim, Myung Hwan Kim and Woo Kyoung Kim (2018), Acute and Subacute Toxicity Evaluation of Corn Silk Extract. *Preventive Nutrition and Food Science*, 2018 Mar; 23(1): 70–76.
105. El-Ghorab A, El-Massry KF, Shibamoto T (2007), Chemical composition of the volatile extract and antioxidant activities of the volatile and nonvolatile extracts of Egyptian corn silk (*Zea mays* L.). *Journal of Agricultural and Food chemistry*, 2007 Oct 31;55(22):9124-7.
106. Nut Koonrungsomboon¹, Kesara Na- Bangchang, Juntra Karbwang (2014), Therapeutic potential and pharmacological activities of *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, (2014) 421-428.
107. Sensen Chi, Gaimei She, Dan Han, Weihua Wang, Zhao Liu and Bin Liu (2016), Genus *Tinospora*: Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Pharmacology. *Evidence-Based Complementary and Alternative medicine*, 2016: 9232593.
108. Bộ Y tế - Cục khoa học công nghệ và đào tạo (2015). Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc Đông y, thuốc từ dược liệu. Số 141/QĐ-K2ĐT.
109. Nguyễn Thị Thu Hiền (2010), Góp phần tìm hiểu tác dụng không mong muốn của một số cây thuốc có thành phần hóa học chính là saponin và anthranoid, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ. Trường Đại học Dược Hà Nội. 6-22.
110. He X, Wang X, Fang J et al (2017), The genus *Achyranthes*: A review on traditional uses phytochemistry, and pharmacological activities, *Journal of*

Ethnopharmacology, 2017 May 5;203: 260-278.

111. Trường Đại học Y Hà Nội (2018), *Hóa sinh (Sách đào tạo Bác sĩ đa khoa)*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 353-365.

112. Yun JW, You JR, Kim YS et al (2018), In vitro and in vivo safety studies of cinnamon extract (*Cinnamomum cassia*) on general and genetic toxicology, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2018 Jun;95: 115-123.

113. Joshi Neelu, Shukla Alok, Kumar Tapan (2013), Taxonomic and phytomedicinal properties of *Oroxylum indicum* (L.) Vent: A wonderful gift of nature, vol. 8.

114. Trần Thị Anh Phương (2006), Nghiên cứu ảnh hưởng của nhiệt độ chế biến đến thành phần hóa học và tác dụng sinh học của vị thuốc Thương truật, Luận văn Thạc sĩ dược học. Đại học Dược Hà Nội. 7-15.

115. Bộ Y tế (2012), *Dược lý học Tập 1 (Sách đào tạo Dược sĩ đại học)*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 32-33.

116. Bộ Y tế (2012), *Sinh lý học (Sách đào tạo Bác sĩ Đa khoa)*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội.

117. Bộ Y tế (2017), Thông tư Ban hành danh mục dược liệu độc làm thuốc, Số 42/2017/TT-BYT.

118. Caroline L. Benn, Pinky Dua, Rachel Gurrell et al (2018), Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering, *Frontiers in Medicine*, 2018; 5: 160.

119. Allison Guttman, Svetlana Krasnokutsky, Michael H. Pillinger et al (2017). Pegloticase in gout treatment - safety issues, latest evidence and clinical considerations. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. Vol. 8(12) 379-388.

120. Belinda S. W. Chang (2014), Ancient insights into uric acid metabolism in primates, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(10): 3657-3658.

121. Nguyễn Thùy Dương (2012), “Nghiên cứu tác dụng trên bệnh gút thực nghiệm của cây Hy thiêm (*Siegesbeckia orientalis* L. Asteraceae)”. Luận án

tiên sĩ Dược học, Viện Dược liệu.

122. Đặng Kim Thu, Vũ Thị Hoa, Chu Ngọc Khánh và cs (2017), Đánh giá tác dụng ức chế enzyme xanthine oxidase in vitro của cây nở ngày đất (*Gomphrena celosoides* Mart.), *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Y Dược*, **Tập 33, số 2**: 14-19.

123. Nguyễn Thu Hằng, Nguyễn Thùy Dương, Nguyễn Thanh Tùng (2014), Nghiên cứu tác dụng ức chế enzym xanthin oxidase in vitro của cây cần tây (*Apium graveolens* L.), *Tạp chí Dược học*, số **456**: 67-71.

124. Nguyễn Thị Kim Thu, Đặng Kim Thu, Bùi Thanh Tùng (2017), Đánh giá tác dụng ức chế enzym xanthin oxidase in vitro của lá và vỏ rễ cây dâu tằm (*Morus alba* L.), *Tạp chí Dược học*, số **491**: 8-11.

125. Lê Thị Minh Dung, Nguyễn Thị Thu Hương (2012), Nghiên cứu tác dụng hạ acid uric máu của cao chiết từ lá đại bi (*Blumea Balsamifera* L. (DC), Asteraceae) trên thực nghiệm, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, Tập 16, phụ bản của Số 1: 169 -174.

126. Nguyễn Thị Phượng, Phạm Thị Nguyệt Hằng, Phí Thị Xuyên và cs (2014), Nghiên cứu tác dụng hạ acid uric huyết cấp và tác dụng ức chế enzym xanthin oxidase của tang chi *Ramulus Mori*, *Tạp chí Dược liệu*, **Tập 19, số 4**, trang: 257-260.

127. Jiang TW, Xu J, Wang XM, et al (2011), Screening of active ingredient of *Stigmata maydis* inhibitrg xanthine oxidase and its effect, *Journal of Jilin University Medicine*, 37:433-6.

128. Chunling Zhang, Linhong Fan, Shunming Fan et al (2019), *Cinnamomum cassia* Presl: A review of its traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology, *Molecules*, 2019, 24, 3473.

129. Rashika El Ridi, Hatem Tallima (2017), Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review, *Journal of Advanced Research*, 8(5): 487-493.

130. Danijela A. Kostić, Danica S. Dimitrijević, Gordana S. Stojanović et al (2015), Xanthine oxidase: Isolation, Assays of activity, and inhibition, *Journal of Chemistry*, Volume 2015, Article ID 294858.
131. Srivastav Saurabh, Singh Pradeep, Mishra Garima et al (2011), *Achyranthus aspere*-An important medicinal plant: A review, vol. 1.
132. Zhijun Xie, Huaxiang Wu, Xiaoqing Jing et al (2017), Hypouricemic and arthritis relapse-reducing effects of compound tufuling oral-liquid in intercritical and chronic gout, *Medicine*, 96:11 (e6315).
133. Winter C A, Risley E A, Nuss G W (1962), "Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs", *Proc. Soc. Exp. Biol.Med.*, 111, pp. 544-547.
134. Kalpesh R. Patil, Umesh B. Mahajan, Banappa S. Unger et al (2019), Animal Models of inflammation for screening of anti-inflammatory drugs: Implications for the discovery and development of phytopharmaceuticals, *International Journal of Molecular sciences*, 2019, 20(18), 4367.
135. Perianayagam JB, Sharma SK, Pillai KK (2006), Anti-inflammatory activity of *Trichodesma indicum* root extract in experimental animals, *Journal of Ethnopharmacology*, 104(3): 410-4
136. Kalpesh R. Patil, Chandragouda R. Patil (2017), Anti-inflammatory activity of bartogenic acid containing fraction of fruits of *Barringtonia racemosa* Roxb. In acute and chronic animal models of inflammation. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(1): 86-93.
137. Nut Koonrungsomboon, Kesara Na- Bangchang, Juntra karbwang (2014), Therapeutic potential and pharmacological activities of *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC, *Asian Pacific Journal of tropical medicine*, (2014): 421-428.
138. Tran T. V., Malainer C., Schwaiger S. et al (2015), Screening of Vietnamese medicinal plants for NF-kappaB signaling inhibitors: assessing the

activity of flavonoids from the stem bark of *Oroxylum indicum*, *J Ethnopharmacol*, 15(9), 36-42.

139. Hai-yong Dinh, Wei-qing Qian, Jun Xu (2017), Effect of *Achyranthes bidentata* Blume extract on carrageenan-induced chronic prostatitis in rats, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16 (4): 855-859.

140. Yang JL, Dao TT, Hien TT, Zhao YM, Shi YP (2019), Further sesquiterpenoids from the rhizomes of *Homalomena occulta* and their anti-inflammatory activity, *Bioorganic & Medicinal chemistry letters*, 29(10): 1162-1167.

141. Sensen Chi, Gaimei She, Dan Han et al (2016), Genus *Tinospora*: Ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology, *Evidence-Based complementary and Alternative medicine*, Volume 2016, Article ID 9232593

142. Sun L, Zong SB, Li JC et al (2016), The essential oil from the twigs of *Cinnamomum cassia* Presl alleviates pain and inflammation in mice, *Journal of Ethnopharmacology*, 194:904-912.

143. Guang-Qiang Wang, Tao Xu, Xue-Mei Bu et al (2012), Anti-inflammation effects of corn silk in a rat model of carrageenin-Induced pleurisy, *Inflammation*, Volume-35, Issue 3, pp 822-827.

144. Ho TY, Li CC, Lo HY et al (2017). Corn silk extract and its bioactive peptide ameliorated Lipopolysaccharide-induced inflammation in Mice via the nuclear factor-kB signaling pathway, *Journal of Agricultural and Food chemistry*, 65(4): 759-768.

145. Sung MJ, Davaatseren M, Kim SH et al (2013). *Boeheria nivea* attenuates LPS-induced inflammatory markers by inhibiting p38 and JNK phosphorylations in RAW264.7 macrophages. *Pharmaceutical Biology*. 51 (9): 1131-6.

146. Bộ Y tế (2011), *Sinh lý bệnh và miễn dịch – Phần sinh lý bệnh học (Sách đào tạo bác sĩ đa khoa)*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội.

147. Edwards Sarah E., Rocha Inês da Costa, Williamson Elizabeth M. et al (2015). Peony. *Phytopharmacy*, John Wiley & Sons, Ltd, 294-297.
- 148.** Chandana C Barua , Archana Talukdar , Shameem A Begum et al (2010), Antinociceptive activity of methanolic extract of leaves of *Achyranthes aspera* Linn. (Amaranthaceae) in animal models of nociception, *Indian Journal of Experimental Biology*, Vol 48, pp. 817-821.
149. Nguyễn Thị Thanh Tú (2015), “Nghiên cứu tính an toàn và tác dụng của viên nang cứng Hoàng kinh trong điều trị viêm khớp dạng thấp”, Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
150. Nguyễn Thị Thanh Hoa (2014), Nghiên cứu tác dụng hỗ trợ điều trị của viên nang cứng Regimune trên 30 bệnh nhân VKDT giai đoạn I- II (Thể phong thấp nhiệt tý), Luận văn tốt nghiệp cao học, Trường đại học Y Hà Nội.
151. Vũ Bình Dương, Nguyễn Hoàng Ngân (2015), Tác dụng chống viêm, giảm đau của cao lỏng Kiện khớp tiêu thống trên động vật thực nghiệm, *Tạp chí Y – Dược học quân sự*, số 4-2015, trang 42-49.
152. Liu B., Wang T., Zhao Hn., Yue Ww., Yu Hp., Liu Cx., et al. (2011), "The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis", *BMC Public Health*, 11, pp. 832.
153. Jae Hyun Jung, Gwan Gyu Song, Jong Dae Ji et al (2018), Metabolic syndrome : prevalence and risk factors in Korean gout patients, *Korean Journal of internal medicine*, 33(4) : 815-822.
154. Yutong Jiang, Yiquan Wen, Zhongyu Liu et al (2019), Analysis of lifestyle and clinical features of the patients with gout in Meizhou, GuangDong, China, *Annals of the Rheumatic diseases*, Volume 78, Issue Suppl 2.
155. Lucía Moure-Rodriguez, Carina Carbia, Caneda et al (2018), Trends in alcohol use among people according to the pattern of consumption on starting university: A 9-year follow-up study, *PloS One*, 13(4): e0193741

156. Lưu Bích Ngọc, Nguyễn Thị Thiêng – Viện dân số và các vấn đề xã hội (2018), ‘Tiêu dùng rượu bia ở Việt Nam – Một số kết quả điều tra quốc gia’, Nhà xuất bản Đại học Kinh tế quốc dân.
157. Bộ Y tế (2016), “Lão khoa Y học cổ truyền” (Dùng cho đào tạo bác sĩ và học viên sau đại học), Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam
158. KJM Jansen Dirken-Heukensfeldt, TAM Teunissen, EH van de Lisdonk et al (2010), Clinical features of women with gout arthritis. A systematic review, *Clinical Rheumatology*, 29(6) : 575-582.
159. Hội Đông Y Hà Nội (2013), *Sinh bệnh lý và luận trị tạng Tỳ*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội
160. Remedios C, Shah M, Bhasker AG, Lakawala M (2012), Hyperuricemia: a reality in the Indian obese, *Obesity surgery*, 22(6): 945-8.
161. Kentaro Tanaka, Soshiro Ogata, Haruka Tanaka et al (2015), The relationship between body mass index and uric acid: a study on Japanese adult twins, *Environmental health and Preventive medicine*, 20(5): 347-353.
162. Kanbay M, Jensen T, Solak Y et al (2016), Uric acid in metabolic syndrome : From an innocent bystander to a central player, *European Journal of internal medicine*, 29 : 3-8
163. Hyon K. Choi, Jingbo Niu, Tuhina Neogi et al (2015), Nocturnal risk of gout attacks, *Arthritis Rheumatology*, 67(2): 555-562.
164. Lena Norrbrand, Roger Kölegård, Michail E. Keramidas et al (2017), No association between hand and foot temperature responses during local cold stress and rewarming, *European Journal of applied physiology*, 117(6): 1141-1153
165. Phạm Thị Lý (2012), Nghiên cứu tác dụng điều trị tăng acid uric máu của bài thuốc HPA trên bệnh nhân gút mạn, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II. Học viện Quân y. 60-69.

166. Mark Connor (2009), Allopurinol for pain relief: more than just crystal clearance?, *British Journal of Pharmacology*, 156(1): 4-6
167. C Marques-da-Silva, MM Chaves, NG Castro et al (2011). Colchicine inhibits cationic dye uptake induced by ATP in P2X2 and P2X7 receptor-expressing cells: implications for its therapeutic action. *British Journal of Pharmacology*. **163(5)**: 912-926.
168. Jin-Hui Tao, Yong Zhang, Xiang-Pei Li (2013). P2X7R: A potential key regulator of acute gouty arthritis. *Seminars in Arthritis & Rheumatism*. **43(3)**: 376-380.
169. Ying Ying leung, Laura Li Yao Hui, Virginia B Kraus (2015). Colchicine – Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. **45(3)**: 341-350.

PHỤ LỤC

- Phụ lục I: Bệnh án nghiên cứu.
- Phụ lục II: Bản cung cấp thông tin cho đối tượng tham gia nghiên cứu.
- Phụ lục III: Đơn tình nguyện tham gia nghiên cứu.
- Phụ lục IV: Chế độ dinh dưỡng cho bệnh nhân gút
- Phụ lục V: Chỉ số đánh giá đau theo thang điểm VAS.
- Phụ lục VI: Quy trình bào chế viên nang cứng TDGV.
- Phụ lục VII: Tiêu chuẩn cơ sở viên nang cứng TDGV
- Phụ lục VIII: Phiếu Kiểm nghiệm viên nang cứng TDGV
- Phụ lục IX: Ảnh các vị thuốc trong viên nang cứng TDGV
- Phụ lục X: Chứng nhận chấp thuận của Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội và Hội đồng Khoa học Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội
- Phụ lục XI: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu.

Phụ lục 1:

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Nhóm nghiên cứu Nhóm chứng Mã số bệnh án:

I. Hành chính

Họ và tên:

Giới tính: Nam Nữ

Nghề nghiệp:

Địa chỉ:

Địa chỉ liên lạc:

Số điện thoại:

Ngày vào viện:

Ngày ra viện:

II. Lý do vào viện:

.....
.....

III. Tiền sử

3.1. Bản thân:

3.1.1. Tổng số năm bị bệnh:

< 1 năm 1-5 năm 5-10 năm ≥ 10 năm

3.1.2. Yếu tố nguy cơ (1: có; 0: không)

- Uống rượu bia
- Hút thuốc lá.....
- Ăn nhiều đạm như phủ tạng động vật, tôm cua cá, thịt đỏ, trứng.....
- Tập các môn thể thao nặng, mang vác nặng.....

3.1.3. Điều trị trước đó

Tự điều trị tại nhà Đến cơ sở y tế Không điều trị

❖ Các thuốc YHHĐ đã dùng:

Colchicine CVKS Corticoid
Allopurinol (hoặc Thiopurinol) Probenecid (hoặc Sulfinpyrazol)

Thuốc khác (ghi rõ):.....

❖ Điều trị theo YHCT:

Thuốc nước Thuốc hoàn Khác

❖ Phương pháp khác:.....

3.1.4. Bệnh nội khoa đã mắc:

Dị ứng Đái tháo đường Tăng huyết áp Rối loạn mỡ máu

Bệnh khác:.....

3.2. Gia đình:

- Bệnh gút
- Bệnh khác (ghi rõ):

IV. Khám lâm sàng:

A. Phần YHHĐ

1. Toàn Thân:

Chiều cao (m):..... Mạch:.....ck/phút Nhịp thở:.....lần/phút
 Cân nặng:..... kg Nhiệt độ:..... °C Huyết áp.....mmHg
 BMI:.....

2. Triệu chứng cơ năng:

.....

2.1. Mức độ đau tính theo thang điểm VAS

VAS	T ₀	T ₃	T ₆	T ₁₀
Vị trí khớp				
Khớp bàn ngón chân cái				
Khớp bàn ngón chân khác				
Khớp mu chân				
Khớp cổ chân				
Khớp bàn ngón tay				
Khớp cổ tay				
Khớp khác:				

3. Triệu chứng thực thể:

3.1. Triệu chứng tại khớp

Thời điểm	T ₀	T ₃	T ₆	T ₁₀
Chỉ tiêu				
Tình trạng hạt tô phi (A: khô; B: rò cặn; C: chảy mủ)				
Tổng số hạt tô phi				
Tình trạng hạt tô phi (vị trí khớp và tình trạng)				

3.2. Các triệu chứng lâm sàng khác

Triệu chứng lâm sàng	Trước điều trị		Sau điều trị	
	Có	Không	Có	Không
Mệt mỏi				
Rối loạn đại tiện				
Tê bì				
Rối loạn tiểu tiện				
Đau bụng				
Mẩn ngứa				
Mất ngủ				
Đau đầu				
Rối loạn huyết áp				

Phù				
-----	--	--	--	--

3.3. Các biểu hiện của các cơ quan khác:

.....

.....

.....

.....

.....

B. PHẦN YHCT

1. Vọng:

• Hình dáng:	Béo	<input type="checkbox"/>	Gầy	<input type="checkbox"/>	Cân đối	<input type="checkbox"/>
• Khớp:	Sung đỏ	<input type="checkbox"/>			Không sung đỏ	<input type="checkbox"/>
	Biến dạng	<input type="checkbox"/>			Không biến dạng	<input type="checkbox"/>
	Vận động bình thường	<input type="checkbox"/>			Vận động khó khăn	<input type="checkbox"/>
• Lưỡi:	Đỏ	<input type="checkbox"/>	Nhợt	<input type="checkbox"/>	Khác:.....	<input type="checkbox"/>
• Rêu lưỡi:	Trắng	<input type="checkbox"/>			Vàng	<input type="checkbox"/>

2. Văn

• Hơi thở:	Mạnh	<input type="checkbox"/>			Yếu	<input type="checkbox"/>
• Tiếng nói:	To	<input type="checkbox"/>			Nhỏ	<input type="checkbox"/>

3. Vấn

Khớp:	Đau	<input type="checkbox"/>			Không đau	<input type="checkbox"/>
	Vận động bình thường	<input type="checkbox"/>			Vận động khó khăn	<input type="checkbox"/>
	Trời lạnh đau tăng	<input type="checkbox"/>			Ra mồ hôi chân	<input type="checkbox"/>
	Không ra mồ hôi	<input type="checkbox"/>			Mệt mỏi	<input type="checkbox"/>
Đại tiện:	Bình thường	<input type="checkbox"/>	Táo	<input type="checkbox"/>	Phân nát	<input type="checkbox"/>
Tiểu tiện:	Bình thường	<input type="checkbox"/>			Khó	<input type="checkbox"/>

Khác:.....

4. Thiết

Ăn uống:	Thích mát	<input type="checkbox"/>			Thích nóng	<input type="checkbox"/>
Bì phu:	Nóng	<input type="checkbox"/>			Lạnh	<input type="checkbox"/>
Mạch:	Huyền	<input type="checkbox"/>	Phù	<input type="checkbox"/>	Hoạt	<input type="checkbox"/>
					Sác	<input type="checkbox"/>

V. THUỐC ĐIỀU TRỊ:

Nhóm Nghiên cứu:	TDGV	<input type="checkbox"/>
Nhóm chứng:	Allopurinol	<input type="checkbox"/>

VI. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Đau bụng	<input type="checkbox"/>	Buồn nôn, nôn	<input type="checkbox"/>	Ỉa chảy	<input type="checkbox"/>	Sản ngứa	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------	---------------	--------------------------	---------	--------------------------	----------	--------------------------

VII. CẬN LÂM SÀNG

Loại xét nghiệm	Chỉ tiêu	Trước điều trị T⁰	Sau điều trị T⁶	Sau dùng điều trị 4 tuần T¹⁰
Sinh hóa máu	Glucose			
	Creatinin			
	Acid uric			
	GOT			
	GPT			
Công thức máu	Hồng cầu			
	Bạch cầu			
	Tiểu cầu			
	HGB			
Siêu âm bụng				

VIII. CHẨN ĐOÁN

- 1. Chẩn đoán theo YHHĐ**
- 2. Chẩn đoán theo YHCT:**

Hà nội, ngày.....tháng.....năm
 Người làm bệnh

Phụ lục 2:

**BẢN CUNG CẤP THÔNG TIN CHO ĐỐI TƯỢNG
THAM GIA NGHIÊN CỨU**

Tên nghiên cứu: **Nghiên cứu tác dụng điều trị bệnh gút mạn tính của viên nang cứng TDGV trên lâm sàng.**

Mã số đối tượng:

(Tài liệu này được thông báo đầy đủ đến các đối tượng tham gia nghiên cứu, không có trang hay phần nào trong tài liệu này được bỏ qua. Những nội dung trong tài liệu này được giải thích rõ bằng miệng với các đối tượng tham gia nghiên cứu).

1. Trình bày các vấn đề liên quan đến nghiên cứu:

1.1. *Mục đích của nghiên cứu :* Đánh giá tác dụng hạ acid uric máu, chống viêm và giảm đau của viên nang cứng TDGV trong điều trị bệnh nhân gút mạn tính có tăng acid uric máu.

1.2. *Khoảng thời gian dự kiến:* từ 11/2018 đến 09/2019

1.3. *Phương pháp tiến hành:*

- Thiết kế nghiên cứu : Phương pháp tiền cứu, thử nghiệm lâm sàng, so sánh trước sau điều trị, có đối chứng - mù kép.

- Cách tiến hành :

Bệnh nhân gút mạn tính sau khi được khám, đủ tiêu chuẩn sẽ lựa chọn vào nghiên cứu. Sau đó nghiên cứu viên sẽ giải thích nội dung, mục đích nghiên cứu cho bệnh nhân để bệnh nhân chấp thuận và đồng ý được chia vào 2 nhóm một cách ngẫu nhiên theo toán học, không theo ý định có sẵn của nghiên cứu viên.

- **Cách chia nhóm :** Theo thứ tự khám của bệnh nhân, các bệnh nhân sẽ được điều phối viên chia vào nhóm Nghiên cứu hoặc Nhóm chứng một cách ngẫu nhiên. Người làm nhiệm vụ điều phối viên sẽ hoạt động độc lập. Tất cả bệnh

nhân và cán bộ nghiên cứu trực tiếp tiến hành phát thuốc cũng không biết được ai đang sử dụng thuốc nghiên cứu và ai đang sử dụng thuốc đối chứng.

- Dạng trình bày của thuốc nghiên cứu và thuốc đối chứng là như nhau, để cả bệnh nhân và cán bộ nghiên cứu trực tiếp đều không thể biết đâu là thuốc nghiên cứu và đâu là thuốc đối chứng.

- Chia bệnh nhân làm 2 nhóm

- Nhóm Nghiên cứu: **sử dụng viên nang cứng TDGV** (thành phần trong 1 viên nang cứng TDGV: Hoàng bá 100mg, Thương truật 100mg, Ngưu tất 40mg, Dây đau xương 100mg, Thiên niên kiện 40mg, Trử ma diệp 40mg, Quế chi 40mg, Râu ngô 40mg) và placebo 1 (dạng viên nén giống Allopurinol) trong 6 tuần.

- Nhóm Chứng: **sử dụng thuốc Allopurinol** và placebo 2 (dạng viên nang cứng giống viên nang TDGV) trong 6 tuần.

- Quy trình nghiên cứu

- Ngày đầu tiên vào viện: Bệnh nhân được khai thác tiền sử, bệnh sử, thăm khám lâm sàng, làm xét nghiệm theo một mẫu bệnh án thống nhất (Phụ lục 2).

- Bệnh nhân bắt đầu uống thuốc từ ngày đầu tiên (T_0):

- + Allopurinol: viên 300mg, liều dùng: uống 01 viên mỗi ngày, uống sau bữa ăn

- + Viên nang cứng TDGV: dạng viên nang 500mg, liều dùng: uống 06 viên mỗi ngày, chia 2 lần sáng - chiều, uống sau bữa ăn.

- + Placebo:

- Placebo 1 dạng viên nén 300mg, liều dùng: uống 01 viên mỗi ngày, uống sau bữa ăn.

- Placebo 2 dạng viên nang cứng: liều dùng: uống 06 viên mỗi ngày, chia 2 lần sáng - chiều, uống sau bữa ăn.

- Tuần thứ 3 và tuần thứ 6 nằm viện (T_3 , T_6): Bệnh nhân được đánh giá lại các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng (T_6).

- Trong thời gian nghiên cứu, bệnh nhân không dùng các loại thuốc khác. **Bệnh nhân đợt cấp, có thể dùng thêm thuốc chống viêm không steroid** (Mobic 7,5mg, dạng viên nén, thành phần: Meloxicam, hàm lượng: 7,5mg, Nơi sản xuất: Boehringer Ingelheim pharma GmbH & Co., KG, Liều dùng: uống ngày 01 viên sau ăn sáng).

- Sau khi ra viện, tất cả bệnh nhân tiếp tục được theo dõi trong 4 tuần tiếp theo. Sau ngừng thuốc 4 tuần (T₁₀) bệnh nhân được đánh giá lại các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng.

Tất cả các bệnh nhân được hướng dẫn đầy đủ về chế độ dùng thuốc, chế độ ăn uống, sinh hoạt.

2. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng vào nghiên cứu

Số lượng bệnh nhân nghiên cứu: 64 bệnh nhân chia làm 2 nhóm

2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo Y học hiện đại: Bệnh nhân được chẩn đoán gút mạn tính theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Bennet và Wood 1968 và có tăng acid uric máu.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán gút của Bennett và Wood 1968

c. Hoặc tìm thấy tinh thể urat trong dịch khớp hay trong các hạt tô phi.

d. Hoặc có ít nhất hai trong bốn yếu tố sau đây:

- Tiền sử hoặc hiện tại có ít nhất hai đợt sưng đau của một khớp với tính chất khởi phát đột ngột, sưng đau dữ dội, và khỏi hoàn toàn trong vòng hai tuần.

- Tiền sử hoặc hiện tại có một đợt sưng đau khớp bàn ngón chân cái với các tính chất như trên.

- Có hạt tô phi.

- Đáp ứng tốt với colchicin (giảm viêm, giảm đau trong vòng 48 giờ) trong tiền sử hoặc hiện tại.

Chẩn đoán xác định khi có tiêu chuẩn a hoặc ít nhất 2 yếu tố của tiêu chuẩn b

- Đã được điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội (thời gian: từ 11/2018-9/2019)

- Cận lâm sàng:

Nam giới: hàm lượng acid uric trong máu > 7,0 mg/l (420 μ mol/l)

Nữ giới: hàm lượng acid uric trong máu > 6,0 mg/l (360 μ mol/l)

Chưa có biến chứng nặng như suy thận, nhồi máu cơ tim, xuất huyết não, tắc mạch não...

2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo Y học cổ truyền

Dựa theo tài liệu của Khoa Y học cổ truyền – Trường Đại học Y Hà Nội, bệnh nhân được khám theo tứ chẩn (vọng, vân, vấn, thiết), các triệu chứng được sắp xếp phù hợp với thể Đàm thấp ứ trệ

+ *Vọng*: Khớp sưng kéo dài, vận động chậm chạp không linh hoạt, lưỡi bệu, rêu trắng nhờn.

+ *Vân*: Hơi thở không hôi.

+ *Vấn*: người mệt mỏi, tê bì, đau nhức các khớp, chỗ đau cố định không di chuyển. Các khớp tại chỗ có sưng nề. Hạn chế vận động các khớp, có biến dạng khớp. Ăn kém, đại tiện phân nát. Có cảm giác hoa mắt chóng mặt, nặng đầu.

+ *Thiết*: Các khớp ấn đau, có thể có nóng đỏ hoặc không, mạch huyền hoạt.

3. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu

- Bệnh nhân có tăng acid uric thứ phát (do bệnh ung thư, bệnh bạch cầu, suy thận, do dùng nhóm lợi tiểu cholorothiazid, chống lao: Ethambutol ...) là bệnh thấy căn nguyên tăng acid uric, khi loại trừ căn nguyên thì bệnh khỏi.

- Bệnh nhân nữ có thai hoặc cho con bú.

- Bệnh nhân có kèm các bệnh cấp tính khác: Viêm phổi, lao, suy gan, suy thận

- Các bệnh nhân không hợp tác, bỏ điều trị, không thực hiện theo quy định, không làm đầy đủ xét nghiệm...

- Các bệnh nhân gút mạn tính nhưng không tăng acid uric máu.

- Bệnh nhân dị ứng với thuốc Allopurinol

- Bệnh nhân không thuộc thể đàm thấp ứ trệ theo YHCT

4. Người đánh giá các thông tin cá nhân và Y khoa để chọn lọc bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu này : Chủ nhiệm đề tài và Nghiên cứu viên cùng nhóm nghiên cứu.

5. Số người sẽ tham gia vào nghiên cứu : 64 bệnh nhân

6. Những rủi ro hoặc bất lợi có thể xảy ra

Trong nghiên cứu, có thể do chưa đáp ứng với điều trị, bệnh nhân có thể xuất hiện đau nhiều vùng khớp, hoặc xuất hiện một số tác dụng không mong muốn khác (rối loạn tiêu hóa...)

7. Miêu tả lợi ích của đối tượng và cộng đồng từ nghiên cứu

7.1. Lợi ích của đối tượng khi tham gia nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu sẽ được miễn phí các chi phí trong điều trị (bao gồm tiền thuốc nghiên cứu và các xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu)
- Được tiếp cận với một loại thuốc mới trong điều trị bệnh gút mạn có nguồn gốc thảo dược.

7.2. Lợi ích của cộng đồng từ nghiên cứu

Khi nghiên cứu được nghiệm thu có kết quả, sẽ là một đóng góp rất hữu ích trong công tác điều trị bệnh nhân gút, do các thuốc y học hiện đại được sử dụng trong điều trị bệnh gút hiện nay tuy tác dụng điều trị nhanh, nhưng có nhiều tác dụng phụ không mong muốn. Sản phẩm TDGV có nguồn gốc thảo dược, nên sẽ hạn chế được các tác dụng không mong muốn.

8. Những khoản nào được chi trả trong nghiên cứu

Trong nghiên cứu lâm sàng, toàn bộ thuốc nghiên cứu, tiền khám và các xét nghiệm phục vụ cho nghiên cứu sẽ được chi trả.

9. Công bố phương pháp hoặc cách điều trị thay thế

Trong quá trình tham gia nghiên cứu của chúng tôi, nếu bạn thấy xuất hiện các tác dụng không mong muốn như rối loạn tiêu hóa, giảm cảm giác thèm ăn, bạn sẽ dừng thuốc nghiên cứu và được lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp với từng trường hợp cụ thể.

Nếu trường hợp bệnh tiến triển nặng, bệnh nhân sưng, đau nhiều khớp, không chịu đựng được sẽ phải phối hợp với dùng thuốc YHHĐ : bệnh nhân có cơn gút cấp sẽ được cân nhắc sử dụng colchicine với liều 0,6mg/ 6 giờ hoặc 1-2 viên/gày và hoặc phối hợp với một thuốc chống viêm không steroid khác ngay từ ban đầu.

10. Trình bày phương pháp lưu giữ mật các hồ sơ nhưng có thể nhận dạng được đối tượng tham gia nghiên cứu

- Các bệnh nhân khi đáp ứng với các tiêu chí lựa chọn đối tượng nghiên cứu của đề tài, sẽ được giải thích đầy đủ thông tin của nghiên cứu, khi đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được làm bệnh án nghiên cứu, mỗi bệnh án nghiên cứu được đánh số mã hóa và do một thành viên của nghiên cứu quản lý và lưu trữ.
- Toàn bộ hồ sơ bệnh án nghiên cứu của đối tượng nghiên cứu đều được mã hóa, lưu lại trong tủ có khóa, chỉ những cán bộ nghiên cứu có liên quan mới được tiếp cận các dữ liệu đã thu thập được.

11. Cơ quan quản lý có thể kiểm tra hồ sơ của đối tượng

Hội đồng đạo đức y sinh học Trường Đại học Y Hà Nội, Hội đồng khoa học bệnh viện có bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

12. Vấn đề bồi thường/hoặc điều trị y tế nếu có thương tích xảy ra (ở đâu có thể có các thông tin khác)

Trong trường hợp có tác dụng không mong muốn do sử dụng thuốc nghiên cứu, người bệnh tham gia nghiên cứu sẽ được chi trả kinh phí điều trị tương ứng.

13. Người để liên hệ khi có câu hỏi

Bs. Tạ Đăng Quang, số điện thoại 0985299394

Sự tham gia là tình nguyện, không bị phạt nếu từ chối tham gia và đối tượng tham gia nghiên cứu có thể dừng tham gia vào bất kỳ thời điểm nào.

Hà Nội, ngày ... tháng ... năm

Nghiên cứu viên

Phụ lục 3 :

ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Họ và tên đối tượng:

Tuổi :

Địa chỉ :

Sau khi được bác sỹ thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, những nguy cơ tiềm tàng và lợi ích của đối tượng tham gia vào nghiên cứu: Nghiên cứu tác dụng điều trị bệnh gút mạn tính của viên cứng TDGV trên lâm sàng.

Tôi (hoặc người đại diện trong gia đình) đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này (đồng ý lấy máu/nước tiểu..... để xét nghiệm). Tôi xin tuân thủ các quy định của nghiên cứu.

Hà Nội, ngày tháng năm

Họ tên của người làm chứng

(Ký và ghi rõ họ tên)

Họ tên của Đối tượng

(Ký và ghi rõ họ tên)

Phụ lục 4:

CHẾ ĐỘ ĂN TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH GÚT

- Giảm bớt lượng đạm trong khẩu phần
- Không nên ăn các thực phẩm có chứa nhiều axit uric (nhóm III): óc, gan, bầu dục các loại phủ tạng, nước ninh xương, lược thịt....
- Ăn vừa phải các loại thực phẩm có hàm lượng axit uric trung bình (nhóm II): Thịt, cá, hải sản, đậu đỗ..... các thực phẩm nhóm II chỉ nên ăn mỗi tuần 2-3 lần.
- Sử dụng các thực phẩm chứa ít axit uric trong chế biến bữa ăn hàng ngày: ngũ cốc, các loại hạt, bơ, mỡ, trứng, sữa, phomát, rau quả
- Hạn chế đồ uống gây tăng axit uric máu: rượu, bia, chè, cà phê.
- Ăn nhiều rau quả không chua. Hạn chế ăn các loại quả chua vì làm tăng thêm độ axit trong máu.
- Lượng đường, bột trong khẩu phần (gạo, bột mì, đường, bánh, kẹo có thể sử dụng với tỉ lệ cao hơn người bình thường một chút)
- Uống nước có tính kiềm: nước rau, nước khoáng
- Uống đủ nước hàng ngày (2lit/ngày).

Hàm lượng Purin trong một số loại thực phẩm (tính theo mg trong 100mg thực phẩm)

Nhóm 1: Nhân Purin thấp (5-15mg): Ngũ cốc, dầu, mỡ, trứng, sữa, rau, quả, hạt

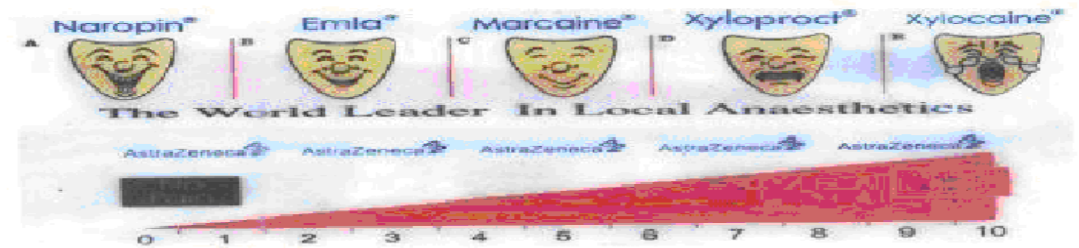
Nhóm 2: Nhân Purin trung bình (50- 150mg): Thịt, cá, hải sản, đậu, đỗ

Nhóm 3: Nhân Purin cao (trên 150mg): Óc, gan, bầu dục, cá trích, nấm, măng tây, nước dùng thịt

Nhóm 4: Các loại đồ uống chứa nhân Purin: Rượu, bia, cà phê, chè

Phụ lục 5:

Thước đo VAS



Thước đo VAS là một thước đo 2 mặt:

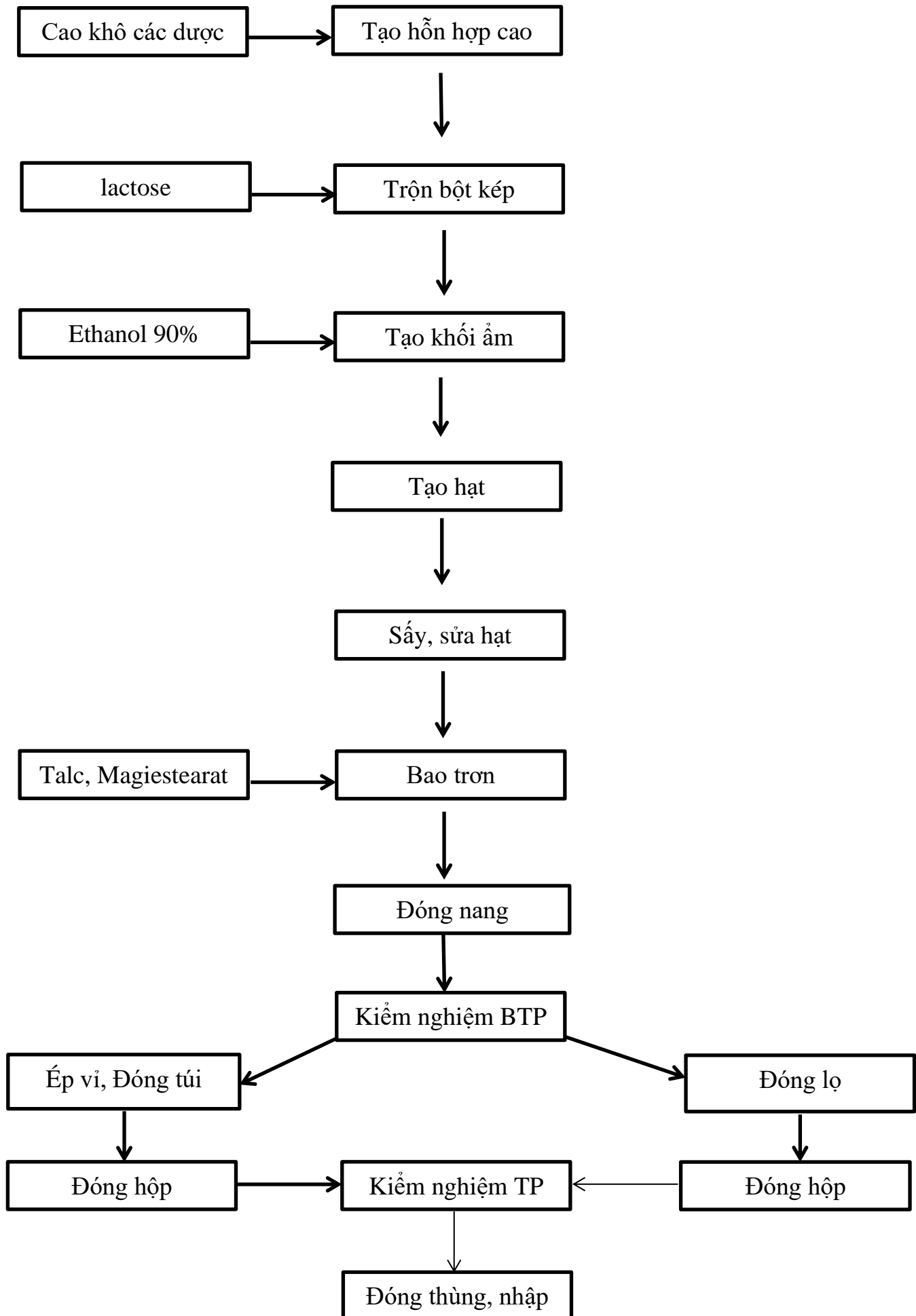
- Mặt phía bệnh nhân có hình tượng biểu thị từ không đau đến đau tuột đỉnh
- Mặt phía thầy thuốc có chia điểm từ 0 đến 10

Đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS như sau:

- Hình tượng thứ nhất (tương ứng 0 điểm): Bệnh nhân không cảm thấy bất kỳ một đau đớn nào.
- Hình tượng thứ hai (tương ứng 1 - 2,5 điểm): Bệnh nhân thấy hơi đau, khó chịu.
- Hình tượng thứ ba (tương ứng 2,5 - 5 điểm): Bệnh nhân đau, khó chịu, không dám cử động, kêu rên.
- Hình tượng thứ tư (tương ứng 5 - 7,5 điểm): Bệnh nhân đau nhiều, đau liên tục.

Hình tượng thứ năm (tương ứng 7,5-10 điểm): Bệnh nhân đau đớn tận cùng.

Phụ lục 6: Quy trình bào chế viên nang cứng TDGV



❖ **Mô tả quy trình sản xuất:**

• **Chuẩn bị**

- Chuẩn bị các nguyên phụ liệu đạt tiêu chuẩn theo công thức.

• **Cân nguyên liệu:** Công thức cho 1 mẻ 100.000 viên:

Thành phần	Khối lượng	
	1 viên	100.000 viên
<u>Nguyên liệu</u>		
Cao khô Thương truật	100,0 mg	10,0 kg
Cao khô Hoàng bá	100,0 mg	10,0 kg
Cao khô dây đau xương	100,0 mg	10,0 kg
Cao khô Thiên niên kiện	40,0 mg	04,0 kg
Cao khô Quế chi	40,0 mg	04,0 kg
Cao khô Râu ngô	40,0 mg	04,0 kg
Cao khô Ngu tư tất	40,0 mg	04,0 kg
Cao khô Trừ ma diệp	40,0 mg	04,0 kg
<u>Phụ gia</u>		
Lactose	20,0 mg	2,0 kg
Talc	15,0 mg	1,5 kg
Magnesi stearat	5 mg	0,5 kg

• **Rây**

- Rây các nguyên liệu qua rây 1 mm, 0,5 mm và 0,3 mm.

• **Trộn bột kép:**

- Cho các cao dược liệu và lactose vào máy nhào cao tốc vận hành trong 3 phút tạo hỗn hợp bột kép.

• **Tạo khối ẩm**

- Cho hỗn hợp bột kép và Ethanol 90% vào máy nhào, cho máy hoạt động tạo khối ẩm đồng nhất.

• **Tạo hạt**

- Sử dụng máy tạo hạt siêu tốc, có đường kính mắt sàng 1,2 mm.

- **Sấy hạt**
 - Sấy hạt nhiệt độ 50 - 60⁰C tới khô, hàm ẩm hạt 5%.
- **Sửa hạt**
 - Sửa hạt qua rây có đường kính mắt rây 1,2 mm.
- **Bao hạt**
 - Trộn đồng lượng 0,5 kg Magnesi stearat và 1,5 kg Talc. Sau đó, cho lượng cốm khô và hỗn hợp trên vào máy trộn lập phương. Vận hành máy 5 phút, tốc độ 20 vòng/phút.
 - Cân lại tổng số cốm, bảo quản trong 2 lần túi PE, ghi nhãn bán thành phẩm cốm. Kiểm nghiệm bán thành phẩm cốm, nếu đạt chuyển sang bộ phận đóng nang.
- **Đóng nang**
 - Dựa vào kết quả kiểm nghiệm tính khối lượng trung bình viên. Kiểm tra máy, đóng cốm vào nang trên máy đóng nang, kiểm tra hình thức, khối lượng viên và sau đó tiến hành chạy máy hàng loạt.
 - Lau nang: Viên nang đã đạt trọng lượng lau sạch bột dính bết, đóng vào 2 lần túi PE, kiểm nghiệm bán thành phẩm chuyển sang ép vỉ, đóng lọ.
- **Ép vỉ - đóng túi nhôm**
 - Máy ép vỉ được vệ sinh sạch sẽ. Lắp bộ khuôn ép vỉ (10 nang/ vỉ), khuôn in số lô sản xuất, hạn dùng, cài đặt thông số máy ép vỉ (nhiệt độ tẩm định hình, nhiệt độ hàn, nhiệt độ dập lô, tốc độ máy)
 - Tiến hành chạy thử và kiểm tra độ kín và cảm quan của vỉ. Nếu đạt yêu cầu cho cấp viên để ép vỉ.
 - Thường xuyên kiểm tra chất lượng vỉ: độ bám dính, độ kín, số viên trong vỉ, số lô sản xuất, hạn dùng.
 - Vỉ đạt yêu cầu được đưa vào thùng sạch chuyển sang công đoạn đóng túi nhôm

- Vi được đóng vào túi nhôm (3 vi/ túi hoặc 4 vi/ túi hoặc 6 vi/ túi) bằng máy hàn túi tự động
- Các túi đạt yêu cầu được chuyển sang khu vực đóng hộp.

- **Đóng lọ - dán nhãn**

- Vận chuyển lọ và nang vào khu vực đóng lọ bằng máy đóng lọ tự động. Cài đặt thông số máy (số viên/ lọ, tốc độ đóng lọ).
- Tiến hành đóng thử và kiểm tra độ kín của lọ. Nếu đạt yêu cầu cho máy chạy liên tục.
- Thường xuyên kiểm tra độ kín của lọ, số nang trong lọ trong suốt quá trình đóng lọ.
- Lọ đóng nang xong được chuyển luôn sang máy dán nhãn tự động. Kiểm tra nhãn trước khi đưa vào dán, thường xuyên kiểm tra vị trí nhãn dán trên lọ.
- Lọ dán nhãn xong được chuyển sang khu vực đóng hộp.

- **Đóng hộp**

- Kiểm tra các thông tin kỹ thuật, các thông tin về sản phẩm ghi trên tờ hướng dẫn sử dụng (HDSD) và trên hộp thuốc đúng theo quy định.
- In số lô, hạn sử dụng trên vỏ hộp theo đúng quy định và phù hợp với hồ sơ lô của quá trình sản xuất.
- Một hộp gồm: 1 tờ HDSD và 1 túi nhôm (chứa 3 vi, 4 vi hoặc 6 vi) hoặc 1 lọ (chứa 60 nang)
- Thường xuyên kiểm tra tính phù hợp của hộp đã đóng với quy cách đóng gói.
- Lấy mẫu kiểm tra thành phẩm theo tiêu chuẩn thành phẩm.
- Kiểm tra thành phẩm đạt, đóng thành phẩm vào thùng carton, nhập kho.

- **Yêu cầu nhà xưởng, công nhân:**

- Nguyên liệu, phụ liệu lĩnh ở kho về phải có phiếu kiểm nghiệm của phòng kiểm tra chất lượng đạt yêu cầu mới đưa vào sản xuất.

- Dụng cụ, máy móc, thiết bị: Đảm bảo vệ sinh sạch sẽ, chống ô nhiễm chéo, an toàn về máy và điện.
- Nhà xưởng sản xuất: Đạt tiêu chuẩn. Dây chuyền sản xuất được dọn quang, dọn vệ sinh sạch sẽ, ngăn nắp gọn gàng.
- Người sản xuất: Đã được đào tạo huấn luyện về vệ sinh an toàn thực phẩm, có đầy đủ trang bị bảo hộ lao động cần thiết.

❖ **Đặc điểm phân biệt thật giả:** Không có.

❖ **Nội dung ghi nhãn sản phẩm:** Theo nghị định số 89/2006/NĐ - CP ngày 30/8/2006 và dự thảo nhãn.

❖ **Sản xuất:**

Công ty cổ phần dược TW Mediplantex

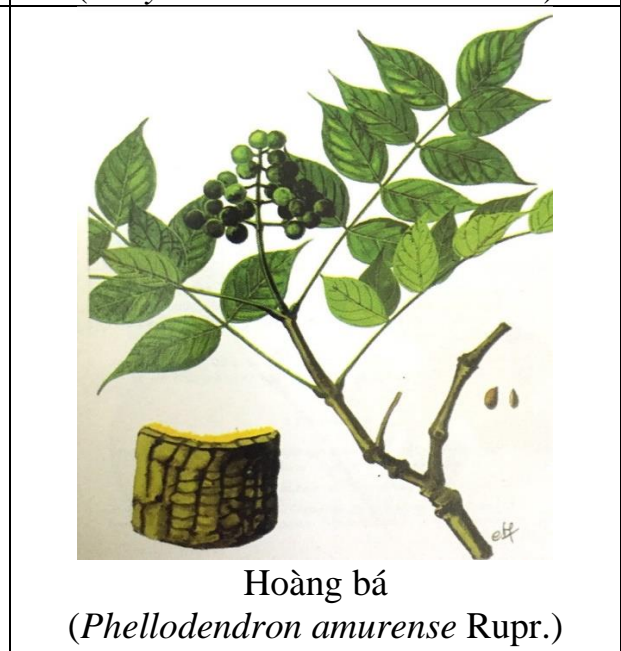
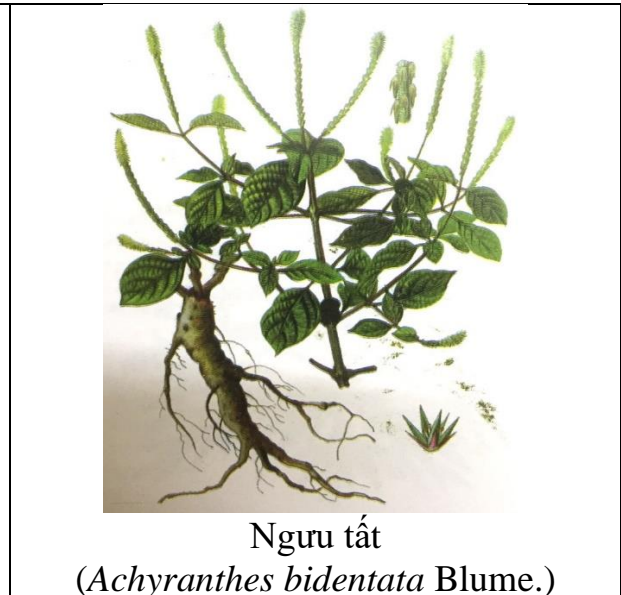
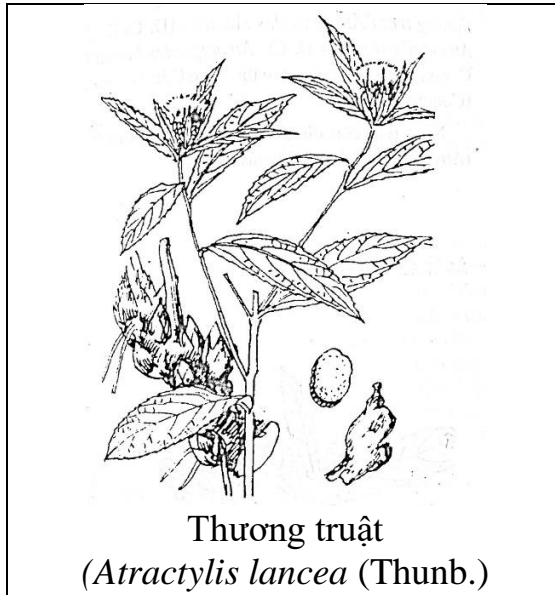
358 - đường Giải Phóng - quận Thanh Xuân - Hà Nội

Sản xuất tại Nhà máy dược phẩm số 2 Trung Hậu - Tiên Phong - Mê

Linh - Hà Nội.

Phụ lục 9

**ẢNH CÁC VỊ THUỐC TRONG VIÊN NANG CỨNG
TAM ĐIỀU GIA VỊ**

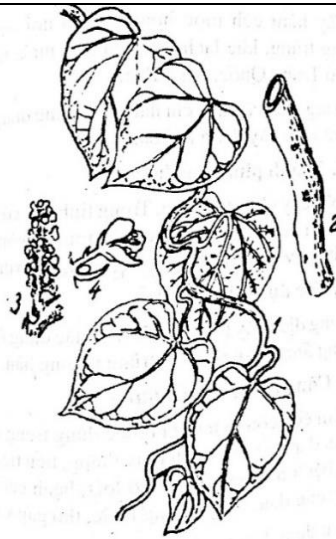




Quế chi
(*Cinnamomum cassia* Blume)



Râu ngô
(*Stigmata Maydis*)



Dây đau xương
(*Tinospora sinensis* Merr)



Trữ ma diệp
(*Boehmeria nivea* (L) Gaud.)