

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**NGUYỄN THỊ THANH TÚ**

**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**

**HÀ NỘI - 2015**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**NGUYỄN THỊ THANH TÚ**

**NGHIÊN CỨU TÍNH AN TOÀN VÀ TÁC DỤNG  
CỦA VIÊN NANG CỨNG HOÀNG KINH  
TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP DẠNG THẤP**

**Chuyên ngành: Y học cổ truyền**

**Mã số: 62720201**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. Đỗ Thị Phương**
- 2. PGS.TS. Nguyễn Thị Ngọc Lan**

**HÀ NỘI - 2015**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là: **Nguyễn Thị Thanh Tú**, nghiên cứu sinh khóa 31 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Đỗ Thị Phương và PGS.TS. Nguyễn Thị Ngọc Lan.

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

3. Các số liệu thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

*Hà nội, ngày 1 tháng 12 năm 2015*

**Người viết cam đoan**

*(Ký và ghi rõ họ tên)*

**Nguyễn Thị Thanh Tú**

# ***Lời cảm ơn***

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

- Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau đại học - Trường Đại học Y Hà Nội*
- Bệnh viện Đại học Y Hà Nội*
- Sở Khoa học và Công nghệ - Thành phố Hà Nội*
- Trường Đại học Dược Hà Nội*

*Là những nơi đã đào tạo và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện đề tài này.*

*Đặc biệt, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc đến PGS.TS. Đỗ Thị Phương - Trưởng khoa Y học cổ truyền Trường Đại học Y Hà Nội, Trưởng khoa Y học cổ truyền - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội; PGS.TS. Nguyễn Thị Ngọc Lan - Nguyên trưởng khoa Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai, nguyên Phó trưởng khoa Nội - Trường Đại học Y Hà Nội - những người Thầy đã trực tiếp giảng dạy, tận tình hướng dẫn và truyền đạt cho tôi những kiến thức và kinh nghiệm quý báu trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn:*

- Tập thể cán bộ Khoa YHCT Trường Đại học Y Hà Nội, nơi tôi trực tiếp công tác, đã tạo cho tôi cơ hội học tập và nghiên cứu luận án này, đặc biệt là những đồng nghiệp trong khoa đã nhiệt tình giúp đỡ tôi không kể ngày đêm để thực hiện đúng tiến độ của nghiên cứu.*
- PGS.TS. Nguyễn Nhược Kim - Nguyên trưởng khoa YHCT Trường Đại học Y Hà Nội, người thầy đã cho tôi nhiều đóng góp quý báu để hoàn thành luận án này.*
- PGS.TS Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, TS. Phạm Thị Vân Anh cùng toàn thể cán bộ Bộ Môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội, đã tận tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình nghiên cứu thực nghiệm.*

- TS Đỗ Quyên, TS. Nguyễn Thị Thanh Duyên - Trường Đại học Dược Hà Nội, đã giúp đỡ tôi rất nhiều trong quá trình nghiên cứu về hóa học và bào chế viên nang Hoàng Kinh.
- Tôi xin trân trọng cảm ơn sự giúp đỡ nhiệt tình, tạo điều kiện thuận lợi của Ban Giám đốc, Phòng Kế hoạch tổng hợp, các bác sĩ, y tá tại Khoa YHCT Bệnh viện Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ tôi trong quá trình thu thập số liệu để hoàn thành luận án này.
- Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới các Thầy, Cô trong Hội đồng thông qua đề cương và Hội đồng chấm luận án đã đóng góp những ý kiến rất quý báu để tôi hoàn thiện luận án này.
- Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn vô hạn tới cha mẹ, chồng, con, người thân và bạn bè đã động viên, chia sẻ, giúp đỡ và luôn sát cánh bên tôi, dành cho tôi những điều kiện thuận lợi nhất để tôi yên tâm thực hiện luận án này.

Hà Nội, ngày 28 tháng 8 năm 2015

**Nguyễn Thị Thanh Tú**

## CHỮ VIẾT TẮT

ACR:	American college of Rheumatology (Hội Thấp khớp học Mỹ)
Anti-CCP:	Kháng Cyclic Citrullinated Peptide
ALT:	Alanin transaminase
AST:	Aspartat transaminase
CRP:	C - reaction protein ( Protein phản ứng C)
D <sub>0</sub> :	Ngày thứ nhất điều trị
D <sub>30</sub> :	Ngày thứ 30 của đợt điều trị
DAS:	Disease activity score (chỉ số mức độ hoạt động bệnh)
DMARD's:	Disease Modyfing Anti Rheumatic Drugs (Thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm)
EULAR:	European League Against Rheumatism (Liên đoàn chống thấp khớp châu Âu)
ESR	Erythrocyte sedimentation rate - Tỷ lệ lắng của hồng cầu
FDA:	U.S. Food and Drug Administration - Cục Quản lý thực phẩm và dược phẩm hoa kỳ
HAQ:	Health Assessment Questionnaire - Bộ câu hỏi đánh giá sức khỏe
RF:	Rheumatoid factor (Yếu tố dạng thấp)
VKDT:	Viêm khớp dạng thấp
VAS:	Visual Analog Scale (Thang điểm đánh giá mức độ đau)
WHO	World health Organization - Tổ chức Y tế Thế giới
YHCT:	Y học cổ truyền
YHHĐ:	Y học hiện đại

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	1
<b>Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b> .....	3
<b>1.1. BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP THEO QUAN ĐIỂM Y HỌC HIỆN ĐẠI</b> .....	3
1.1.1. Khái niệm .....	3
1.1.2. Nguyên nhân .....	3
1.1.3. Cơ chế bệnh sinh .....	4
1.1.4. Chẩn đoán.....	6
1.1.5. Các phương pháp điều trị .....	9
<b>1.2. BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP THEO QUAN ĐIỂM Y HỌC CỔ TRUYỀN</b> ..	14
1.2.1. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh bệnh VKDT theo YHCT.....	14
1.2.2. Phân thể lâm sàng và điều trị .....	17
<b>1.3. TỔNG QUAN MỘT SỐ NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP DẠNG THẤP</b> .....	22
1.3.1. Một số nghiên cứu điều trị VKDT bằng thuốc YHHĐ.....	22
1.3.2. Một số nghiên cứu điều trị VKDT bằng thuốc YHCT.....	26
<b>1.4. TỔNG QUAN VỀ CÂY HOÀNG KINH</b> .....	33
1.4.1. Một số đặc điểm chung của cây Hoàng Kinh .....	33
1.4.2. Các nghiên cứu về cây Hoàng Kinh :.....	34
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	39
<b>2.1. NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM</b> .....	39
2.1.1. Chất liệu nghiên cứu .....	39
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu.....	40
2.1.3. Địa điểm nghiên cứu .....	40
2.1.4. Phương pháp nghiên cứu.....	40
<b>2.2. NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG</b> .....	48

2.2.1. Chất liệu nghiên cứu .....	48
2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu .....	49
2.2.3. Đối tượng nghiên cứu.....	49
2.2.4. Phương pháp nghiên cứu.....	50
2.2.5. Phương pháp đánh giá kết quả nghiên cứu .....	533
2.2.6. Xử lý số liệu: .....	54
2.2.7. Đạo đức nghiên cứu .....	54
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>55</b>
<b>3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM .....</b>	<b>55</b>
3.1.1. Độc tính cấp và bán trường diễn của cao Hoàng Kinh .....	55
3.1.2. Tác dụng giảm đau, chống viêm của viên nang Hoàng Kinh trên thực nghiệm.....	66
<b>3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG .....</b>	<b>75</b>
3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu .....	75
3.2.2. Kết quả điều trị theo YHHĐ .....	77
3.2.3. Mức độ cải thiện bệnh theo phân loại thể bệnh và hàn nhiệt của YHCT .....	90
3.2.4. Tác dụng không mong muốn của viên nang Hoàng Kinh .....	92
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>94</b>
<b>4.1. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM.....</b>	<b>94</b>
4.1.1. Độc tính cấp và bán trường diễn của cao Hoàng Kinh .....	94
4.1.2. Tác dụng giảm đau, chống viêm của viên nang Hoàng Kinh .....	101
<b>4.2. BÀN LUẬN VỀ ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>111</b>
4.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	111
4.2.2. Sự tương đồng của hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	114
<b>4.3. BÀN LUẬN VỀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ TRÊN LÂM SÀNG .....</b>	<b>116</b>
4.3.1. Hiệu quả điều trị theo YHHĐ .....	116
4.3.2. Hiệu quả điều trị theo phân loại thể bệnh và hàn nhiệt của YHCT .....	130



4.3.3. Tác dụng không mong muốn của viên nang Hoàng Kinh .....	130
<b>KẾT LUẬN</b> .....	133
<b>KIẾN NGHỊ</b> .....	135
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1.	Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của cao Hoàng Kinh .....	55
Bảng 3.2.	Ảnh hưởng của Cao Hoàng Kinh đến thể trọng thỏ.....	56
Bảng 3.3.	Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến số lượng hồng cầu trong máu thỏ .....	56
Bảng 3.4.	Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu thỏ .....	57
Bảng 3.5.	Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến hematocrit trong máu thỏ .	57
Bảng 3.6.	Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến số lượng bạch cầu trong máu thỏ .....	58
Bảng 3.7.	Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến công thức bạch cầu trong máu thỏ .....	58
Bảng 3.8.	Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến số lượng tiểu cầu trong máu thỏ .	59
Bảng 3.9.	Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến hoạt độ AST trong máu thỏ.....	59
Bảng 3.10.	Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến hoạt độ ALT trong máu thỏ .....	60
Bảng 3.11.	Ảnh hưởng của Cao Hoàng Kinh đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thỏ.....	60
Bảng 3.12.	Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến nồng độ albumin trong máu thỏ .....	61
Bảng 3.13.	Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến nồng độ cholesterol toàn phần trong máu thỏ.....	61
Bảng 3.14.	Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến nồng độ creatinin trong máu thỏ .....	62
Bảng 3.15.	Ảnh hưởng của viên nang Hoàng Kinh lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng .....	66
Bảng 3.16.	Tác dụng giảm đau của viên nang Hoàng Kinh trên chuột nhắt trắng bằng máy đo ngưỡng đau .....	67

Bảng 3.17. Ảnh hưởng của viên nang Hoàng Kinh lên số cơn quặn đau của chuột nhắt trắng .....	68
Bảng 3.18. Ảnh hưởng của viên nang Hoàng Kinh trên mô hình gây phù chân chuột .....	69
Bảng 3.19. Ảnh hưởng của viên nang Hoàng Kinh lên thể tích dịch rỉ viêm. 70	
Bảng 3.20. Ảnh hưởng của viên nang Hoàng Kinh lên hàm lượng protein dịch rỉ viêm.....	71
Bảng 3.21. Ảnh hưởng của viên nang Hoàng Kinh lên số lượng bạch cầu dịch rỉ viêm.....	71
Bảng 3.22. Tác dụng của viên nang Hoàng Kinh lên trọng lượng u hạt .....	72
Bảng 3.23. Kết quả giải phẫu bệnh u hạt .....	73
Bảng 3.24. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu .....	75
Bảng 3.25. Mức độ bệnh ở thời điểm trước điều trị .....	75
Bảng 3.26. Phân loại theo tính chất hàn nhiệt của 2 nhóm.....	76/7
Bảng 3.27. Cải thiện thời gian cứng khớp trung bình.....	77
Bảng 3.28. Cải thiện số khớp đau trung bình.....	78
Bảng 3.29. Cải thiện mức độ đau trung bình theo đánh giá của bệnh nhân bằng thang điểm VAS1 .....	79
Bảng 3.30. Cải thiện mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của bệnh nhân bằng thang điểm VAS2 .....	80
Bảng 3.31. Cải thiện mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của thầy thuốc bằng thang điểm VAS3 .....	81
Bảng 3.32. Cải thiện chỉ số Richie trung bình .....	82
Bảng 3.33. Cải thiện số khớp sưng trung bình.....	83
Bảng 3.34. Cải thiện tốc độ máu lắng trung bình .....	84
Bảng 3.35. Cải thiện CRP trung bình của hai nhóm.....	85
Bảng 3.36. Cải thiện chỉ số miễn dịch RF trung bình trước và sau điều trị....	86
Bảng 3.37. Cải thiện chức năng vận động trung bình đánh giá theo bộ câu hỏi HAQ.....	87
Bảng 3.38. Cải thiện chỉ số DAS 28 trung bình.....	88

Bảng 3.39. Số lượng thuốc hỗ trợ điều trị của 2 nhóm.....	88
Bảng 3.40. Kết quả cải thiện các thể bệnh YHCT của nhóm nghiên cứu theo mức độ cải thiện DAS 28 .....	90
Bảng 3.41. Mức độ cải thiện chỉ số Ritchie của nhóm nghiên cứu theo tính chất hàn nhiệt của bệnh .....	90
Bảng 3.42. Mức độ cải thiện chỉ số HAQ của nhóm nghiên cứu theo tính chất hàn nhiệt của bệnh .....	91
Bảng 3.43. Mức độ cải thiện DAS 28 của nhóm nghiên cứu theo tính chất hàn nhiệt của bệnh.....	91
Bảng 3.44. So sánh tần xuất xuất hiện tác dụng không mong muốn của 2 nhóm bệnh nhân.....	92
Bảng 3.45. Thay đổi các chỉ số huyết học trước và sau điều trị .....	92
Bảng 3.46. Thay đổi các chỉ số sinh hóa trước và sau điều trị .....	92
Bảng 4.1. Tuổi trung bình của bệnh nhân ở một số nghiên cứu .....	112
Bảng 4.2. So sánh phân bố về giới của một số nghiên cứu .....	113
Bảng 4.3. So sánh mức độ cải thiện đau đánh giá bằng thang điểm VAS1 của một số nghiên cứu .....	120
Bảng 4.4. So sánh mức độ cải thiện chỉ số Ritchie trung bình của một số nghiên cứu .....	121
Bảng 4.5. Mức độ cải thiện theo ACR ở một số nghiên cứu .....	127

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Thở bệnh lâm sàng theo YHCT của 2 nhóm trước điều trị.....	76
Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện cứng khớp buổi sáng.....	78
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện số khớp đau.....	79
Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện mức độ đau theo đánh giá của bệnh nhân bằng thang điểm VAS1 .....	80
Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của bệnh nhân bằng thang điểm VAS2.....	81
Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của thầy thuốc bằng thang điểm VAS3.....	82
Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện chỉ số Richie.....	83
Biểu đồ 3.8: Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện số khớp sưng.....	84
Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện tốc độ máu lắng.....	85
Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện CRP .....	86
Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện chức năng vận động đánh giá theo bộ câu hỏi HAQ.....	87
Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện theo ACR .....	88
Biểu đồ 3.13. Mức độ cải thiện theo DAS 28 .....	89

## DANH MỤC ẢNH

Ảnh 1.1. Vị trí tổn thương.....	3
Ảnh 1.2. Viêm khớp ngón gàn .....	3
Ảnh 1.3. Bàn tay gió thổi .....	3
Ảnh 1.4. Hạt thấp dưới da.....	3
Ảnh 1.5. Cây Hoàng Kinh .....	33
Ảnh 1.6. Cành mang hoa.....	33
Ảnh 1.7. Lá cây Hoàng kinh.....	33
Ảnh 1.8. Hoa và quả Hoàng kinh.....	33
Ảnh 2.1. Viên nang Hoàng Kinh.....	48
Ảnh 3.1: Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng sau 8 tuần uống thuốc (HE x 400)....	63
Ảnh 3.2: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 1 sau 8 tuần uống thuốc (HE x 400).	63
Ảnh 3.3: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 2 sau 8 tuần uống thuốc (HE x 400).	64
Ảnh 3.4: Hình thái vi thể thận thỏ lô chứng sau 8 tuần uống thuốc (HE x 400)...	64
Ảnh 3.5: Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 1 sau 8 tuần uống thuốc (HE x 400)	65
Ảnh 3.6: Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 2 sau 8 tuần uống thuốc (thỏ số 38) (HE x 400).....	65
Ảnh 3.7: Lô 1: chứng sinh học.....	73
Ảnh 3.8: Lô 2: Uống Hoàng Kinh liều 9,6g/kg .....	74
Ảnh 3.9: Lô 3: Uống Hoàng Kinh liều 28,8g/kg .....	74

## DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1: Cơ chế bệnh sinh bệnh VKDT .....	5
Sơ đồ 1.2. Tóm tắt phác đồ điều trị viêm khớp dạng thấp.....	13
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ quy trình nghiên cứu.....	51

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT - Rheumatoid Arthritis) là một bệnh tự miễn. Bệnh gặp ở mọi quốc gia trên thế giới, chiếm khoảng 1% dân số. VKDT diễn biến phức tạp với các biểu hiện tại khớp, ngoài khớp và toàn thân ở các mức độ khác nhau [1], [2], [3], [4], [5]. Hiện nay, việc điều trị VKDT theo y học hiện đại (YHHĐ) thường phải phối hợp nhiều nhóm thuốc. Bên cạnh những hiệu quả tích cực trong điều trị của thuốc YHHĐ vẫn có những tác dụng không mong muốn như viêm dạ dày, xuất huyết tiêu hóa, loãng xương... [6], [7]. Vì vậy, việc nghiên cứu để tìm ra các thuốc có hiệu quả điều trị và ít tác dụng không mong muốn vẫn là mục tiêu của các nhà y học hiện nay. Trong các tài liệu y văn của y học cổ truyền (YHCT) cũng như kinh nghiệm dân gian có nhiều các vị thuốc/bài thuốc dùng điều trị bệnh lý thấp khớp có hiệu quả và hầu hết các thuốc này có tính an toàn cao vì ít hoặc không gây các tác dụng phụ [8], [9], [10], [11]. Do vậy, hướng nghiên cứu các thuốc YHCT dùng trong điều trị các bệnh lý thấp khớp đã và đang được các nhà khoa học quan tâm nghiên cứu.

Trong các nghiên cứu về thuốc YHCT điều trị VKDT, phần lớn các thuốc có xuất xứ từ các bài thuốc cổ phương, cổ phương gia giảm hoặc nghiệm phương với thành phần gồm nhiều vị thuốc phối hợp và đa số các vị thuốc này phải nhập từ Trung Quốc. Điều này dẫn tới giá thành thuốc cao và không chủ động về nguồn dược liệu.

Việt Nam nằm trong vùng khí hậu nhiệt đới, có nguồn gen cây thuốc rất phong phú. Người dân có nhiều kinh nghiệm trong sử dụng các cây thuốc địa phương để chăm sóc sức khỏe. Việc nghiên cứu các cây thuốc Nam dùng trong chữa bệnh được Nhà nước và Bộ Y tế khuyến khích bởi đây là một hướng đi đúng đắn hướng đến mục đích tăng cường cung cấp nguồn thuốc tốt cho cộng đồng xét trên các phương diện tính hiệu quả, tính an toàn, giá thành và tính sẵn có.

Hoàng Kinh là một vị thuốc Nam sẵn có ở các vùng đồng bằng, miền núi, trung du của Việt Nam và được sử dụng phổ biến trong dân gian để điều trị nhiều bệnh như bệnh về khớp, cảm cúm, sốt, ho, hen, bong gân, viêm đại tràng... [8], [9], [12]. Các nghiên cứu về thực nghiệm ở nước ngoài cho thấy Hoàng Kinh có tác dụng kháng viêm, kháng nấm, kháng khuẩn, trị ho, long đờm, hạ sốt [13], [14], [15], [16], [17]. Ở Việt Nam, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào về thành phần hóa học, tác dụng dược lý, cũng như tác dụng lâm sàng của cây Hoàng Kinh đặc biệt là tác dụng trong điều trị bệnh lý về khớp.

Từ kết quả khảo sát ban đầu ở thực địa cũng như việc tham khảo những kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm ở nước ngoài về tác dụng dự phòng viêm khớp trên thực nghiệm và với mong muốn tận dụng được một loại dược liệu quý, sẵn có của Việt Nam, chúng tôi tiến hành nghiên cứu về cây thuốc Hoàng Kinh với mục tiêu:

**1. Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn của cao Hoàng Kinh và tác dụng chống viêm, giảm đau của viên nang cứng Hoàng Kinh trên thực nghiệm.**

**2. Đánh giá tác dụng của viên nang cứng Hoàng Kinh kết hợp Methotrexat trong điều trị bệnh nhân viêm khớp dạng thấp thể hoạt động nhẹ và vừa.**



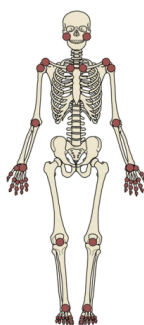
## Chương 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

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

##### 1.1.1. Khái niệm

Viêm khớp dạng thấp là bệnh tự miễn dịch thường gặp đặc trưng bởi quá trình viêm mạn tính các khớp. VKDT nếu không được điều trị kịp thời sẽ dẫn tới tổn thương sụn khớp, hủy xương gây dính và biến dạng khớp. VKDT diễn biến phức tạp, ngoài các biểu hiện tại khớp còn có các biểu hiện ngoài khớp và toàn thân ở nhiều mức độ khác nhau [1], [2], [3], [4].



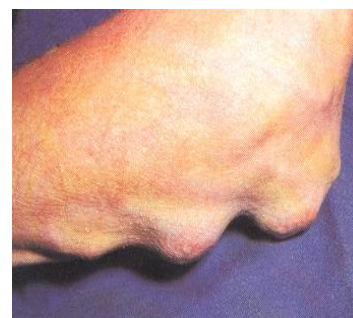
**Ảnh 1.1:**  
Vị trí tổn thương



**Ảnh 1.2:**  
Viêm khớp ngón gần



**Ảnh 1.3:**  
Bàn tay gió thổi



**Ảnh 1.4:**  
Hạt thấp dưới da

##### 1.1.2. Nguyên nhân

Theo YHHĐ, cho đến nay nguyên nhân gây bệnh vẫn chưa rõ ràng, VKDT được coi là một bệnh tự miễn với sự tham gia của nhiều yếu tố như nhiễm khuẩn hoặc di truyền [1], [5]. Các yếu tố nhiễm khuẩn như virus hay vi khuẩn đã được đề cập đến. Tuy nhiên, hiện nay chưa có một tác nhân nhiễm khuẩn nào được xác minh chắc chắn [3]. Yếu tố di truyền được đề cập đến do có nhiều công trình nghiên cứu nêu lên mối liên quan giữa bệnh VKDT và yếu tố kháng nguyên phù hợp tổ chức HLA - DR<sub>4</sub> [18]. Ngoài ra, VKDT có liên quan rõ rệt đến giới tính và lứa tuổi. VKDT thường xuất hiện hoặc nặng hơn ở thời kỳ sau sinh đẻ, sau mãn kinh, chứng tỏ có vai trò của hormon giới tính [5].

### 1.1.3. Cơ chế bệnh sinh

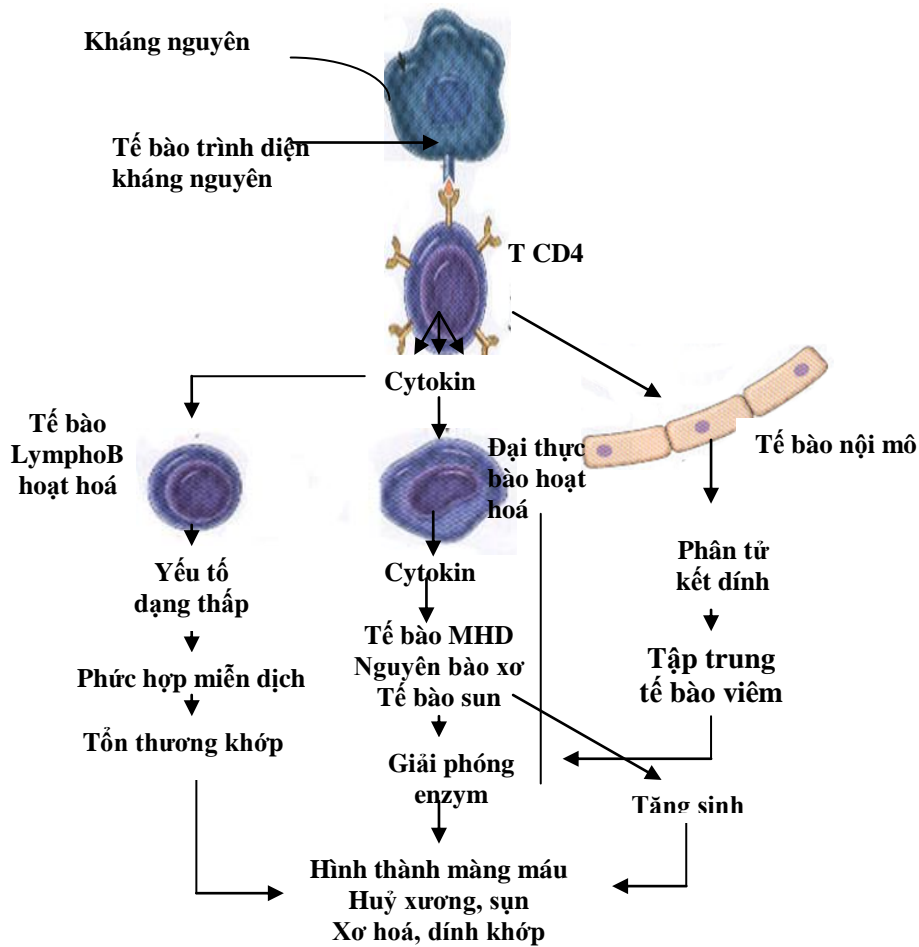
Các nghiên cứu cho thấy các phản ứng miễn dịch xảy ra ở màng hoạt dịch đóng vai trò cơ bản trong bệnh VKDT. Kháng nguyên là tác nhân gây bệnh xâm nhập vào cơ thể gây khởi phát một chuỗi các phản ứng miễn dịch trong đó các tế bào lympho T đóng vai trò then chốt. Các tế bào lympho T sau khi tiếp xúc với kháng nguyên được hoạt hoá (chủ yếu là TCD4) tiết ra các cytokin [3], [19] [20], [21]. Các cytokin do tế bào T tiết ra tác động lên các tế bào khác, trong đó có 3 loại tế bào chủ yếu: lympho B, đại thực bào và tế bào nội mô mạch máu màng hoạt dịch [3], [22].

+ Các cytokin do tế bào T tiết ra hoạt hoá tế bào B sản xuất ra các yếu tố thấp có bản chất là immunoglobulin, từ đó tạo ra các phức hợp miễn dịch lắng đọng tại khớp và gây tổn thương khớp. Tế bào lympho B tiết ra các tự kháng thể như yếu tố thấp (rheumatoid factor - RF), kháng thể đặc hiệu với cyclic citrulinated peptide (anti - CCP). Tế bào lympho B tại khớp viêm còn tiết cytokin gây viêm và trình diện nhiều loại peptid mang tính kháng nguyên đến tế bào T, làm cho tế bào T hoạt hóa tiết các cytokin gây viêm tạo nên một vòng xoắn bệnh lý. Đây chính là cơ sở cho việc điều trị VKDT nhằm đích tế bào B [5], [23], [24].

+ Các cytokin hoạt hoá đại thực bào tiết ra các cytokin khác gây kích thích các tế bào màng hoạt dịch, tế bào sụn, nguyên bào xơ tăng sinh xâm lấn vào sụn, tạo thành màng máu. Màng máu giải phóng ra các enzym collagenase, stromelysin, elastase gây phá hủy cấu trúc trung tâm của sụn khớp. Một số cytokin như Interleukin 1 (IL - 1), Interleukin 6 (IL - 6), TNF $\alpha$ ... tập trung cao độ tại màng hoạt dịch của bệnh nhân VKDT, kích hoạt các tế bào hủy xương làm tiêu phần xương sụn. Các nghiên cứu trên mô hình VKDT thực nghiệm gần đây cho thấy vai trò mang tính trung tâm của IL - 17 và tế bào sản xuất cytokin này (TH17- một nhóm dưới của tế bào TCD4). Các nghiên cứu về vai trò của IL - 17 trong VKDT mang đến một hướng phát triển thuốc mới nhằm vào TH17 và IL - 17 trong điều trị VKDT trong tương lai [18], [25]. Ngoài ra, các cytokin như

Interleukin 1 (IL - 1) được chứng minh trên các mô hình VKDT thực nghiệm là một cytokin quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của VKDT [26].

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



Sơ đồ 1.1: Cơ chế bệnh sinh bệnh VKDT

### **1.1.4. Chẩn đoán**

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

Bệnh VKDT được đề cập đến từ rất sớm, tuy nhiên đến năm 1958, Hội thấp khớp học Mỹ (American college of Rheumatology - ACR) đưa ra 11 tiêu chuẩn chẩn đoán. Tuy nhiên, đến năm 1987, Hội đã thống nhất và đưa ra 7 tiêu chuẩn chẩn đoán (ACR 1987) [3], [5], [27]. Tiêu chuẩn này như sau:

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

***Thời gian diễn biến của bệnh ít nhất phải 6 tuần***

***Chẩn đoán xác định khi có ít nhất 4/7 tiêu chuẩn***

Hiện nay tiêu chuẩn ACR 1987 được ứng dụng rộng rãi trên toàn thế giới để chẩn đoán VKDT. Tuy nhiên, với những bệnh nhân ở giai đoạn đầu bị VKDT, thì tiêu chuẩn này chưa đáp ứng được. Vì vậy, liên đoàn chống Thấp khớp Châu Âu 2010 (ACR/EULAR 2010 - American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism) đã đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán VKDT để áp dụng cho những bệnh nhân giai đoạn sớm, trước 6 tuần [28]. Các tiêu chuẩn như sau:

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

#### **1.1.4.2. Chẩn đoán giai đoạn bệnh VKDT theo X quang**

Steinbrocker dựa vào chức năng vận động khớp và X - quang chia thành bốn giai đoạn [3], [29].

- Giai đoạn 1: tổn thương mới khu trú ở màng hoạt dịch, sưng đau chỉ ở phần mềm, X - quang xương khớp chưa có thay đổi, bệnh nhân còn vận động gần như bình thường.

- Giai đoạn 2: tổn thương đã ảnh hưởng một phần đến đầu xương, sụn khớp. Trên X - quang có hình bào mòn, hẹp khe khớp. Khả năng vận động bị hạn chế ít, tay còn nắm được, chân đi lại được.

- Giai đoạn 3: tổn thương nhiều ở đầu xương, sụn khớp, dính khớp một phần. Khả năng vận động còn ít, bệnh nhân chỉ còn tự phục vụ mình trong sinh hoạt, không đi lại được.

- Giai đoạn 4: dính và biến dạng khớp trầm trọng, tàn phế hoàn toàn.

#### ***1.1.4.3. Tiêu chuẩn đánh giá đợt tiến triển bệnh VKDT***

Trước đây, VKDT được đánh giá theo giai đoạn Steinbroker trên cơ sở tình trạng chức năng và hủy hoại khớp. Phân loại này không đáp ứng được mục tiêu điều trị. Mục tiêu hiện nay là kiểm soát được các đợt tiến triển, bảo tồn chức năng khớp, tránh hủy khớp. Do vậy, xác định mức độ hoạt động trong đó có xác định đợt tiến triển của bệnh VKDT nhằm can thiệp tích cực dựa trên các thông số sau:

- Xác định mức độ đau theo thang điểm đánh giá mức độ đau (Visual Analog Scale - VAS)

- Thời gian cứng khớp buổi sáng

- Số khớp sưng, số khớp đau

- Chỉ số Ritchie được xác định trên 28 khớp

- Tình trạng viêm trên xét nghiệm: tốc độ máu lắng (Erythrocyte sedimentation rate - ESR), protein phản ứng C (C reaction protein - CRP).

Trên cơ sở các thông số trên, có hai tiêu chuẩn đánh giá đợt tiến triển thường được sử dụng nhiều nhất trên lâm sàng. Đó là tiêu chuẩn theo ACR/EULAR và theo DAS 28 (Disease activity score) [28], [30].

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

Có ít nhất ba khớp sưng và ít nhất một trong ba tiêu chí sau:

- Chỉ số Ritchie từ 9 điểm trở lên.

- Thời gian cứng khớp buổi sáng kéo dài từ 45 phút trở lên

- Tốc độ máu lắng giờ đầu từ 28mm trở lên

### \* **Điểm mức độ hoạt động của bệnh theo DAS 28**

Công thức DAS 28 (khảo sát với 28 khớp) hiện được sử dụng phổ biến nhằm đánh giá mức độ hoạt động bệnh trong bệnh viêm khớp dạng thấp.

$$DAS_{28} = 0,56 \sqrt{\text{(số khớp đau)}} + 0,28 \sqrt{\text{(số khớp sưng)}} + 0,70 \ln(\text{máu lắng 1h}) + 0,014 \text{VAS.}$$

DAS 28 < 2,6            Bệnh không hoạt động

2,6 ≤ DAS 28 < 3,2    Bệnh hoạt động mức độ nhẹ

3,2 ≤ DAS 28 ≤ 5,1    Bệnh hoạt động mức độ trung bình

DAS 28 > 5,1            Bệnh hoạt động mạnh

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

### **1.1.5.1. Mục đích**

Kiểm soát quá trình viêm khớp, phòng ngừa hủy khớp, bảo vệ và duy trì chức năng chung của khớp. Tránh các biến chứng của bệnh và của thuốc điều trị [5], [31]. Tùy theo mức độ của bệnh, giai đoạn bệnh và đáp ứng với chế độ điều trị của mỗi bệnh nhân mà lựa chọn các phương pháp điều trị thích hợp.

### **1.1.5.2. Điều trị toàn thân**

Hiện nay, có nhiều quan điểm mới trong điều trị bằng thuốc đối với bệnh VKDT. Dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán sớm cùng với ứng dụng cận lâm sàng như chụp cộng hưởng từ, xét nghiệm yếu tố miễn dịch như kháng thể kháng cyclic citrullinated peptide (anti CCP) được tiến hành nhằm chẩn đoán bệnh ở giai đoạn sớm. Vì vậy, quan điểm điều trị sớm và kết hợp các thuốc ngay từ ban đầu đã được đề xuất. Quá trình điều trị được đánh giá bằng mức độ hoạt động của bệnh. Trong những năm gần đây, vấn đề điều trị đích bằng các tác nhân sinh học đã liên tục được nghiên cứu và ứng dụng. Một số nghiên cứu điều trị VKDT bằng thuốc thấp khớp tác dụng chậm kết hợp tác nhân sinh học đã được tiến hành tại Việt Nam. Đa số các nghiên cứu này

được ứng dụng trên những bệnh nhân không đáp ứng với corticoid. Tuy nhiên, do giá thành của các chế phẩm sinh học này còn cao và hiệu quả cũng chưa thật sự được như mong muốn nên chưa phù hợp với số đông bệnh nhân VKDT ở nước ta. Vì vậy, các nhóm thuốc điều trị cơ bản như sau vẫn đang được sử dụng phổ biến:

- **Nhóm thuốc giảm đau đơn thuần:** Sử dụng kết hợp các thuốc giảm đau theo sơ đồ bậc thang của Tổ chức Y tế thế giới (World health Organization - WHO). Trong VKDT, thường dùng thuốc giảm đau bậc 1 hoặc bậc 2.

- **Nhóm thuốc kháng viêm không Steroid:** Có thể sử dụng các thuốc chống viêm ức chế chọn lọc COX2 như Celecoxib, Meloxicam, Etoricoxib hoặc sử dụng các thuốc kháng viêm không ức chế chọn lọc như Diclofenac [1], [3], [4].

- **Nhóm Glucocorticoid:** Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng nên dùng liều tấn công, ngắn ngày để tránh huỷ khớp và tránh phụ thuộc thuốc. Đến khi đạt hiệu quả, giảm liều dần, thay thế bằng thuốc chống viêm không steroid. Thường bắt đầu bằng liều 1 - 1,5 mg/kg/ngày. Giảm dần 10% liều đang dùng mỗi tuần tùy theo triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm. Nếu đợt tiến triển nặng, thường dùng mini bolus: truyền tĩnh mạch 80 - 125mg methylprednisolon pha trong 250ml dung dịch nước muối sinh lý trong 3 - 5 ngày liên tiếp, sau đó duy trì bằng đường uống liều 1,5 - 2mg/kg/24h tính theo prednisolon. Trường hợp phụ thuộc corticoid: duy trì 5 - 7,5mg/24h, uống 1 lần duy nhất vào lúc 08 giờ sau ăn [3], [5], [31].

- **Nhóm thuốc thấp khớp tác dụng chậm** (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs - DMARDs): Sử dụng corticoid chỉ có tác dụng chống viêm khớp mà không thay đổi được diễn biến cơ bản của bệnh. Vì vậy, kết hợp thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm có vai trò hết sức quan trọng. DMARDs được chỉ định ngay từ đầu, dù bệnh ở giai đoạn nào [1], [5].



Thường kết hợp các thuốc trong nhóm này với các thuốc điều trị triệu chứng (các thuốc chống viêm và giảm đau). Khi nhóm thuốc này tác dụng đạt hiệu quả (sau 1-2 tháng), có thể giảm liều hoặc bỏ hẳn các thuốc điều trị triệu chứng. Thường kết hợp 2 - 3 loại thuốc trong nhóm tùy từng trường hợp. Có thể tăng hoặc giảm liều để đạt hiệu quả tối ưu, song thường phải duy trì suốt đời với liều tối thiểu có tác dụng [1], [5].

Các thuốc thấp khớp tác dụng chậm là Methotrexat, thuốc chống sốt rét tổng hợp Hydroxychloroquine (HCQ), Sulfasalazine (SSZ), Cyclosporine A.

Trong các thuốc thấp khớp tác dụng chậm thì Methotrexat được sử dụng phổ biến. Methotrexat là một chất kháng chuyển hoá, ức chế sinh tổng hợp DNA do có cấu trúc tương tự acid folic. Cơ chế chính của thuốc là tranh chấp với vị trí hoạt động của acid folic trong quá trình tổng hợp pyrimidin, dẫn đến giảm tổng hợp DNA. Ngoài ra, Methotrexat còn có tính chất chống viêm và ức chế miễn dịch. Hiện nay, Methotrexat là thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm hàng đầu được chỉ định đối với VKDT và thấp khớp vẩy nến. Một số chống chỉ định của Methotrexat như hạ bạch cầu, suy gan, suy thận, tổn thương phổi mạn tính. Liều dùng: 7,5mg - 25mg/tuần, tiêm bắp hoặc uống. Thông thường khởi đầu bằng liều 7,5 mg/tuần. Liều Methotrexat có thể tăng hoặc giảm tùy hiệu quả điều trị. Đánh giá hiệu quả sau mỗi 1 - 4 tháng. Khi đã đạt hiệu quả, với liều Methotrexat ổn định, có thể giảm liều các thuốc kết hợp: lần lượt giảm corticoid, chống viêm không steroid, thuốc giảm đau. Khi bệnh ở giai đoạn ổn định, giảm liều dần. Duy trì suốt đời nếu có hiệu quả và không có tác dụng phụ. Nếu không có hiệu quả nên đổi các thuốc khác trong nhóm hoặc có thể phối hợp với các DMARDs như Chloroquin hoặc Salazopyrin [32].

- **Nhóm thuốc tác nhân sinh học:** Mặc dù các DMARDs đã và đang được coi là nền tảng chính trong điều trị cơ bản bệnh VKDT, nhưng vẫn có một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân VKDT không đáp ứng hoặc đáp ứng không đầy đủ với Methotrexat. Từ những tiến bộ trong hiểu biết về cơ chế bệnh sinh bệnh VKDT, đặc biệt là những hiểu biết về rối loạn đáp ứng miễn dịch cùng

với sự phát triển của công nghệ sinh học mà các tác nhân sinh học được ra đời. Các tác nhân sinh học là các tác nhân gây chẹn hoặc tương tác với các chức năng của các cytokin hoạt động trong cơ chế bệnh sinh của VKDT. Các tác nhân sinh học được chỉ định với những ca bệnh VKDT nặng, khó điều trị, ít đáp ứng với liệu pháp DMADRs [5], [18].

Các tác nhân sinh học gồm thuốc có tác dụng kháng TNF $\alpha$ , thuốc ức chế tế bào B, thuốc ức chế lympho bào B, thuốc kháng Interleukin 1 (IL-1), thuốc ức chế các Interleukin 6 (IL - 6) [19].

+ **Các thuốc kháng TNF $\alpha$** : TNF $\alpha$  là một cytokin viêm đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh bệnh VKDT. Các thuốc kháng TNF $\alpha$  được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa kỳ (U.S. Food and Drug Administration - FDA) cấp phép bao gồm: Etanercept (Enbrel), Infliximab (Remicade), Adalimumab (Humira) [33].

+ **Thuốc ức chế lympho bào B**: Tế bào lympho B được chứng minh là một tế bào trình diện kháng nguyên quan trọng đối với các tế bào lympho T, là nơi sản xuất ra các cytokin gây viêm, RF và anti - CCP. Thuốc ức chế lympho B được FDA thông qua đó là Rituximab (MabThera, Rituxan). [1], [34].

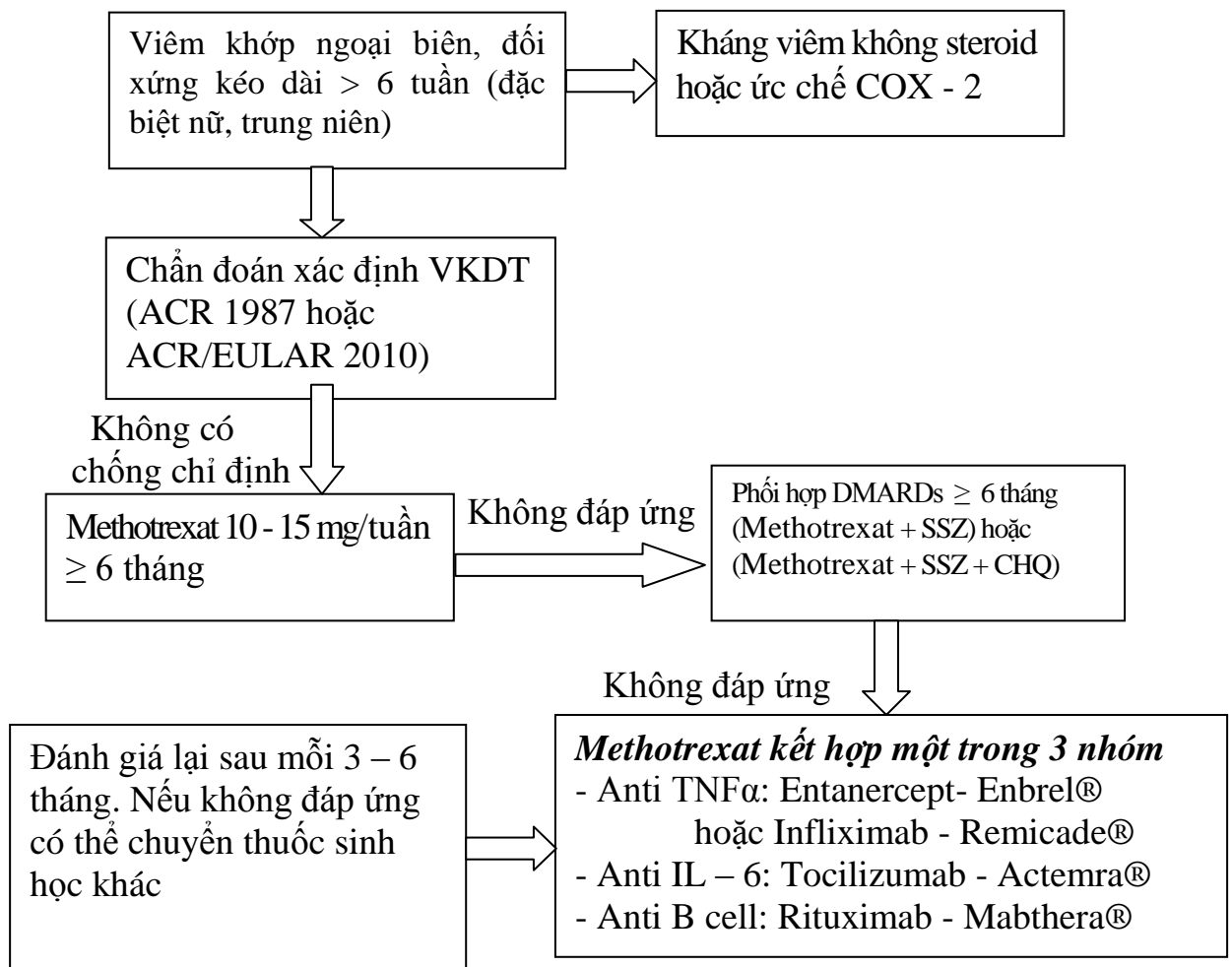
+ **Thuốc ức chế tế bào T**: Các thuốc ức chế tế bào T được chỉ định cho bệnh nhân VKDT với những trường hợp bệnh nhân kháng với TNF $\alpha$ . Abatacept và Leflunomide được FDA thông qua cho phép sử dụng kết hợp với Methotrexat trong điều trị VKDT [35].

+ **Thuốc ức chế IL - 1 (Anakinra)**: Đây là một kháng thể đơn dòng kháng lại thụ thể của IL - 1, có tác dụng chống viêm vừa phải trong VKDT và cũng có tác dụng làm thay đổi bệnh. Tác dụng phụ chủ yếu là phản ứng tại chỗ tiêm và có thể tăng nguy cơ nhiễm khuẩn [26].

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

dụng kết hợp Methotrexat trong những trường hợp không đáp ứng điều trị với TNF $\alpha$  [5]. Gần đây, Tocilizumab được cho là liệu pháp sinh học với những bệnh VKDT nặng [36], [37]. Tocilizumab là một trong các thuốc ức chế IL- 6 đầu tiên đã được chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng là điều trị hiệu quả và an toàn trên bệnh nhân VKDT, đặc biệt trên bệnh nhân không đáp ứng với các thuốc giảm đau, chống viêm, thuốc thấp khớp tác dụng chậm và thuốc ức chế TNF $\alpha$  [5], [38], [39], [40].

Tóm lại, điều trị VKDT cần phối hợp nhiều nhóm thuốc. Việc phối hợp các nhóm thuốc theo nguyên tắc sau:



Sơ đồ 1.2. Tóm tắt phác đồ điều trị viêm khớp dạng thấp [1].

### **1.1.5.3. Điều trị tại chỗ**

Khi điều trị toàn thân tốt, các điều trị tại chỗ ngày càng ít được sử dụng. Tiêm cortison tại khớp với khớp còn viêm mặc dù đã điều trị toàn thân.

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

#### **\* Phục hồi chức năng**

Có nhiều bài tập để giảm cứng và đau khớp, chống dính khớp. Cần tránh vận động quá mức ở các khớp tổn thương, có thể làm khớp đau tăng lên [3].

#### **\* Điều trị ngoại khoa:**

Phẫu thuật được đặt ra cho những bệnh nhân VKDT mất chức năng do phá hủy khớp, biến dạng khớp, đe dọa đứt gân. Tùy theo mức độ tổn thương mà áp dụng các hình thức phẫu thuật như cắt màng hoạt dịch, nối gân, thay khớp... Các phẫu thuật chỉnh hình đối với các gân, cơ, khớp nhỏ ở bàn tay được triển khai. Thay khớp nhân tạo chủ yếu là khớp gối và khớp háng [41].

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

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

Theo YHCT, không có bệnh danh cụ thể của bệnh VKDT mà bệnh VKDT thuộc phạm vi chứng Tỷ của YHCT. Chứng Tỷ là chỉ tình trạng ngoại tà xâm phạm vào kinh mạch làm bế tắc dẫn đến khí huyết vận hành không thông với triệu chứng bì phu (da), cân cốt (gân xương), cơ nhục, khớp xương tê bì đau tức ê ẩm, sưng, co duỗi khó khăn [42], [43]. Khái niệm chứng Tỷ xuất hiện sớm nhất trong sách Hoàng đế nội kinh. Chủ yếu các ghi chép về chứng Tỷ được tìm thấy trong chương Tỷ luận [44]. Trong các tài liệu kinh điển, nguyên nhân gây chứng Tỷ bao gồm ngoại nhân, nội thương và bất nội ngoại nhân [45], [46].

**\* Do ngoại nhân:** Tuệ Tĩnh (thế kỷ 14) cho rằng: Ba khí phong, hàn, thấp xâm phạm vào kinh lạc trước sau đó xâm phạm vào xương thì nặng nề, khó cử động, vào mạch thì huyết động không lưu thông, vào gân thì co duỗi

không được, vào thịt thì tê dại cấu không biết đau [47]. Phong tính hành, khi phong tà xâm nhập thì đau không cố định mà di chuyển. Thấp tính nặng, đục, dính ngưng, cho nên thấp tà làm cho các khớp sưng đau, nặng nề. Phong, thấp kết hợp với nhau xâm phạm vào kinh mạch, làm cho khí huyết vận hành trong mạch lạc bị tắc trở, các khớp co duỗi khó khăn và bì phu có cảm giác tê bì [42], [45], [48].

Hàn và thấp là âm tà làm cho khí ngưng trệ, tắc trở, chủ về co rút, chủ về đau. Khi gặp lạnh và ẩm thì đau tăng, co duỗi khó khăn, gặp ẩm nóng thì dễ chịu. Ngày thuộc dương, đêm thuộc âm, nên ngày đau nhẹ đêm đau nặng. Hàn thấp tính ngưng trệ và nhờn dính, do đó đau có tính chất ít di chuyển [42], [48].

Do phong thấp nhiệt hoặc do phong hàn thấp xâm nhập vào cơ thể và uất trệ hóa hỏa làm thấp nhiệt ú trệ ở kinh lạc, ú ở các khớp gây nên đau, tại chỗ sưng, nóng, đỏ và co duỗi khó khăn. Thấp nhiệt thịnh làm dinh vệ bất hòa nên sốt, sợ gió. Thấp nhiệt ú trệ lâu ngày hóa tảo tổn thương tân dịch gây khát nước, nước tiểu màu vàng. Nhiệt tà nhiều loạn ở tâm gây bứt rứt, khó chịu [44], [48].

\* **Do nội thương:** Do nguyên khí suy yếu, hoặc có sẵn khí huyết hư suy, hoặc do ốm lâu tổn thương khí huyết hoặc tuổi già thiên quý suy ảnh hưởng làm cho Can Thận hư, tà khí nhân cơ hội xâm nhập gây bệnh. Như mục Chư Tý Môn sách Tế Sinh Phương viết: *“Do thể trạng yếu, tẩu lý thừa hở khiến cho nhiễm phải tà khí phong hàn thấp mà hình thành chứng Tý”* [48]. Hải Thượng Lãn Ông cũng đã đề cập đến bệnh này phát bệnh buổi sáng là do khí trệ dương hư, phát bệnh buổi chiều là do huyết nhiệt âm tổn [49]. Thận chủ cốt tàng chân âm, là nơi trú ngụ của nguyên dương lấy tiên thiên làm gốc, can chủ cân, điều khiển toàn thân, cân, khớp. Bệnh Tý lâu ngày làm tổn thương phần âm dẫn đến thận thủy thiếu hụt. Thận thủy không dưỡng được can mộc, làm can mộc phong hỏa thiêu đốt âm tinh, cân cốt khớp, mạch lạc

không được nuôi dưỡng, làm khớp đau, chi thể tê bì, co duỗi hạn chế, vận động khó khăn. Lưng là phủ của thận, thận âm bất túc tức là lưng mỏi, vô lực. Can thận âm hư, mạch lạc không vinh nhuận, huyết mạch bất thông, khí huyết ngưng trệ, khớp sưng, biến dạng. Ban ngày thuộc dương, ban đêm thuộc âm, tà nhập vào âm, chính tà tương tranh dẫn đến đau đêm nhiều, ngày đau nhẹ. Can thận âm hư sinh nội nhiệt dẫn đến ngũ tâm phiền nhiệt gò má hồng, miệng khô táo. Thận thủy hư tổn, thủy không dưỡng được mộc mà gây hoa mắt, chóng mặt [50].

\* **Do bất nội ngoại nhân:** Tô Vấn cho rằng ngoài nguyên nhân ngoại nhân và nội thương thì ẩm thực, lao động, thói quen sinh hoạt không điều độ cũng là nguyên nhân gây ra chứng Tý [44].

Ngoài các nguyên nhân trên trong các tài liệu phân loại nguyên nhân gây chứng tý gần đây có đề cập đến vấn đề Đàm và Huyết ú [50], [51]. Đàm trọc, huyết ú tức là ú huyết cùng đàm thấp hồ kết mà thành, giao kết lưu lại làm tắc trở kinh lạc, khớp, cơ nhục dẫn đến cơ, nhục, khớp sưng phù, đau. Đàm ú lưu tại cơ phu, nhìn thấy cục, hạt nổi lên, hoặc thấy ban ú. Nếu xâm nhập vào gân, cốt dẫn đến đến khớp cứng, biến dạng. Đàm ú lâu ngày trở trệ, kinh mạch cơ phu không được nuôi dưỡng dẫn đến tê liệt [50].

Như vậy, nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của VKDT theo YHCT là do tiên thiên bất túc, can thận bị thiếu hụt, dinh vệ đều hư, nhiều lần bị cảm phong hàn thấp nhiệt tà dẫn tới khí huyết ngưng trệ, kinh lạc bị tắc trở làm sưng đau các khớp cục bộ hoặc toàn thân. Bệnh này lấy can thận hư làm gốc, thấp trệ, đàm ú làm ngọn và kèm thêm thấp nhiệt ú huyết, trong đó phong hàn thấp tà là nguyên nhân làm khởi phát bệnh hoặc làm bệnh tình nặng lên. Bệnh lâu ngày làm khí huyết hao tổn dẫn tới can thận, đàm ú giao kết hình thành nên chính khí hư. Như vậy bệnh VKDT gốc là hư, ngọn là thực [50].

### 1.2.2. Phân thể lâm sàng và điều trị

Trong các y văn trước đây đều phân loại chứng Tý thành 2 thể lớn là Phong hàn thấp tý (gồm Phong tý, Hàn tý, Thấp tý) và Phong thấp nhiệt tý [42], [45], [52]. Tuy nhiên, sự phân loại này không phản ánh được toàn bộ các chứng trạng của bệnh VKDT.

Trong những năm gần đây, nhiều nhà y học đã có sự liên hệ thể bệnh YHCT với cơ chế bệnh sinh bệnh VKDT. Vì vậy, phân loại thể bệnh VKDT theo YHCT đã có những bổ sung mới [50], [53].

Theo tài liệu Phong thấp bệnh học trong Đông Y của các tác giả Vương Thừa Đức, Thẩm Phi An và Hồ Âm Kỳ, VKDT được chia ra các thể bệnh lâm sàng như: Phong thấp tý, Hàn thấp tý, Thấp nhiệt tý, Đàm ú tý, Khí huyết lưỡng hư, Can thận bất túc và Ú huyết chứng [50].

Còn theo cuốn Trung Y Nội khoa, chứng Tý được phân thành 10 thể gồm: Phong thấp tý, Hàn thấp tý, Hàn nhiệt thác tạp tý, Thấp nhiệt tý, Nhiệt độc tý, Thể Huyết ú tý, Đàm trọc tý, Đàm ú tý, Khí âm lưỡng hư tý, Can thận lưỡng hư tý. Cách phân thể này được tác giả Nguyễn Nhược Kim biên dịch và giới thiệu trên tạp chí chuyên ngành về YHCT tại Việt Nam [54], [55], [56]. Hiện nay, phân loại này được nhiều thầy thuốc YHCT ở Việt Nam tham khảo.

#### 1.2.2.1. Thể phong thấp tý

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

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

\* **Phương dược:** Bài Quyên tý thang (Y học tâm ngộ) gia giảm: tang chi 40g, tần giao 12g, độc hoạt 12g, khương hoạt 12g, đương quy 12g, hải

phong đẳng 40g, bắc mộc hương 6g, quế chi 10g, xuyên khung 10g, nhũ hương 6g, cam thảo 6g. Tất cả làm thang, sắc uống ngày 01 thang chia 2 lần. Một liệu trình điều trị từ 15 - 30 ngày.

#### ***1.2.2.2. Thể hàn thấp tý***

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

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

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

#### ***1.2.2.3. Thể hàn nhiệt thác tạp***

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

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

\* **Phương dược:** Bài Quế chi thược dược tri mẫu thang (Kim quỹ yếu lược): quế chi 8g, bạch thược 12g, chích cam thảo 8g, ma hoàng 8g, phụ tử chế 8g, bạch truật 12g, tri mẫu 12g, phòng phong 12g, sinh khương 3g.

#### ***1.2.2.4. Thể thấp nhiệt tý***

\* **Triệu chứng lâm sàng:** Các khớp sưng, nóng, đỏ, đau. Người bệnh có cảm giác nặng nề, phát sốt. Miệng khát, nhưng không thích uống nước,



phiền táo, bất an. Các khớp co duỗi khó khăn, vận động, đi lại khó. Đại tiện thường táo, đôi khi có thể nát, nước tiểu vàng. Chết lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng nhờn. Mạch nhu sắc, hay hoạt sắc.

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

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

#### **1.2.2.5. Thể nhiệt độc tỳ**

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

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

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

#### **1.2.2.6. Thể huyết ứ**

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

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

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

#### **1.2.2.7. Thể đàm trọc**

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

\* **Pháp điều trị:** Hóa đàm, hành khí, thông lạc, quyên tỵ.

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

#### **1.2.2.8. Thể đàm ứ**

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

\* **Pháp điều trị:** Hoạt huyết, hành ứ, hóa đàm, thông lạc.

\* **Phương dược:** Bài thuốc “Song hợp tán” (Y Phương khảo) gia giảm: đào nhân 12g, đương quy 10g, bạch giới tử 16g, bán hạ chế 12g, trúc lịch 8g,

xuyên khung 10g, hồng hoa 12g, trần bì 10g, bạch thược 10g, phục linh 16g. Tất cả làm thang, sắc uống, ngày 01 chia 2 lần.

#### **1.2.2.9. Thể khí âm lưỡng hư**

\* **Triệu chứng lâm sàng:** Các khớp đau, sưng nề, co duỗi khó khăn, biến dạng. Người gầy, sốt nhẹ, khí đoản, tâm phiền, dễ ra mồ hôi, cơ nhục đau mỏi, sau khi vận động thì đau tăng lên. Kèm theo: hoa mắt, chóng mặt, ăn ít, đại tiện nát. Miệng khô nhưng không muốn uống nước. Lưỡi bệu nhòn, chất lưỡi đỏ hoặc có những vết nứt. Rêu lưỡi trắng nhòn hay ít rêu. Mạch trầm tế hoặc tế nhược vô lực.

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

\* **Phương dược:** Bài thuốc “ Sinh mạch tán” (Nội ngoại thương biện hắc luận) hợp phương với bài thuốc “ Hoàng kỳ quế chi ngũ vật thang” (Kim quỹ yếu lược) gia giảm: nhân sâm 10g, đương quy 12g, cam thảo 6g, mạch môn 10g, hoàng kỳ 16g, ngũ vị tử 12g, quế chi 8g, đại táo 12g, bạch thược 12g. Tất cả làm thang, sắc uống, ngày 01 thang, chia 2 lần. Liệu trình điều trị 7 - 10 ngày.

#### **1.2.2.10. Thể can thận lưỡng hư**

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

\* **Pháp điều trị:** Tư bổ can thận

\* **Phương dược:** Bài thuốc “ Độc hoạt tang ký sinh thang” ( Thiên kim phương) gia giảm: độc hoạt 12g, bạch thược 12g, phòng phong 12g, phục linh

12g, quế chi 8g, tần giao 10g, sinh địa 12g, ngưu tất 16g, đảng sâm 12g, đương quy 12g, tang ký sinh 16g, xuyên khung 8g, đỗ trọng 16g, cam thảo 6g, tế tân 6g. Tất cả làm thang, sắc uống, ngày 01 thang, chia 2 lần. Liệu trình điều trị 30 ngày.

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

#### **1.3.1. Một số nghiên cứu điều trị VKDT bằng thuốc YHHD**

Các nghiên cứu về thuốc YHHD trong những năm gần đây tập trung chủ yếu vào các phác đồ điều trị kết hợp thuốc thấp khớp tác dụng chậm với các nhóm thuốc giảm đau chống viêm hoặc các tác nhân sinh học.

##### **\* Nghiên cứu về thuốc Glucocorticoid**

Tác giả Iglehart IW và cộng sự đã nghiên cứu so sánh các liều steroid trong điều trị VKDT. Nghiên cứu đã chỉ ra rằng liều nhỏ Methylprednisolone cũng có hiệu quả tương đương liều cao [57].

Năm 2009, Nguyễn Thị Ngọc Lan, Bùi Ngọc Quý đã đánh giá hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp minibolus Methylprednisolone trong điều trị đợt tiến triển của VKDT. Kết quả cho thấy, liệu pháp minibolus Methylprednisolone đạt hiệu quả tốt qua tất cả các thông số đánh giá: ACR20, ACR50, ACR70. Một số tác dụng không mong muốn của thuốc như viêm đường hô hấp trên và tăng nồng độ cortisol máu [58].

Hiện nay, liệu pháp minibolus Methylprednisolone được sử dụng trong những đợt tiến triển bệnh VKDT.

##### **\* Nghiên cứu về thuốc thấp khớp tác dụng chậm (Methotrexat)**

Khi liệu pháp kháng viêm no steroid hay steroid thất bại trên bệnh nhân VKDT, thì Methotrexat được sử dụng. Do e ngại độc tính của Methotrexat, từ năm 1951 đến năm 1980, chỉ có một vài thông báo trong điều trị VKDT bằng Methotrexat với liều tiêm 15mg/tuần và liều uống 7,5mg đến 15mg/tuần. Sau đó đến những năm đầu của thập kỷ 80, những nghiên cứu thí điểm mở đã chỉ

ra rằng Methotrexat với liều 7,5 - 15mg/tuần trên bệnh nhân VKDT không đáp ứng. Vì vậy, năm 1984 đến 1989, nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trong thời gian từ 6 đến 26 tuần với liều Methotrexat 7,5 - 25mg/tuần cho thấy cải thiện có ý nghĩa thống kê tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Sau đó Methotrexat được nghiên cứu kết hợp với các thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm khác. Các thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra rằng Methotrexat kết hợp Chloroquine, SAS hiệu quả hơn sử dụng Chloroquine đơn độc. Khi liệu pháp phối hợp giữa các thuốc thấp khớp tác dụng chậm thất bại thì các nghiên cứu kết hợp Methotrexat với các tác nhân sinh học được triển khai [59], [60], [61].

**\* Nghiên cứu về tác nhân sinh học**

**+ *Thuốc kháng TNF $\alpha$***

Klareskog L và cộng sự (2006) nghiên cứu đánh giá tính an toàn lâu dài và hiệu quả của Etanercept trong điều trị bệnh nhân VKDT. Đây là nghiên cứu lâm sàng mở được hoàn thiện trong 5 năm trên 549 bệnh nhân. Sau điều trị, hiệu quả điều trị đánh giá theo các thông số ACR, DAS 28 và HAQ đều được cải thiện tốt. Tác dụng phụ như nhiễm trùng đường hô hấp trên, hội chứng cúm, dị ứng và nhiễm trùng chỗ tiêm. Không có trường hợp nào bị bệnh máu nghiêm trọng hoặc tổn thương thần kinh [62].

Ở Việt Nam, các tác giả Trần Thị Minh Hoa, Đỗ Thị Thu Hương (2011, 2012) tiến hành các nghiên cứu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của Methotrexat kết hợp Enbrel trong điều trị bệnh nhân VKDT. Kết quả cho thấy Enbrel có tác dụng cải thiện rõ rệt các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng. Một số tác dụng phụ như mẩn đỏ, ngứa tại chỗ tiêm và bị viêm đường hô hấp trên [63], [64].

Như vậy, các nghiên cứu đều cho thấy, thuốc kháng TNF $\alpha$ , có tác dụng cải thiện nhanh các triệu chứng VKDT với những bệnh nhân kháng DMADRs.

Các tác dụng phụ hay gặp là nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, phản ứng tại chỗ tiêm. Chính vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng thuốc này khi bệnh nhân đang có tình trạng nhiễm khuẩn. Cần phải loại trừ lao, kể cả lao tiềm tàng khi bắt đầu sử dụng thuốc này.

**+ Thuốc ức chế lympho bào B:**

Higashida J và cộng sự (2005) nghiên cứu trên 17 bệnh nhân VKDT thể hoạt động không đáp ứng với TNF $\alpha$  trong 28 tuần. Bệnh nhân được sử dụng thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm và được dùng Rituximab đường tĩnh mạch hàng tuần trong 4 tuần liên tục. Kết quả nghiên cứu cho thấy tế bào B giảm sau 12 tuần và duy trì suốt 24 tuần. Đáp ứng ACR20, ACR50, ACR70 được cải thiện ở các tuần thứ 5, thứ 8, thứ 16 và sau 28 tuần. Tốc độ máu lắng hồng cầu và yếu tố dạng thấp RF giảm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Sử dụng đường tiêm không có phản ứng [65].

Đặng Hồng Hoa và Nguyễn Thị Ngọc Lan (2010) bước đầu đưa ra những nhận xét về hiệu quả của Rituximab (Mabthera) trong điều trị VKDT trên 4 trường hợp bệnh nhân kháng lại điều trị kinh điển. Với liều 500mg/lần x 2 lần liên tiếp cách nhau 15 ngày, cho thấy thuốc mang lại hiệu quả điều trị cao, tác dụng kéo dài, an toàn và có khả năng dung nạp tốt [66].

Như vậy, các nghiên cứu đã chứng minh rằng với những trường hợp bệnh nhân VKDT kháng với điều trị kháng TNF $\alpha$  thì việc sử dụng các thuốc có nguồn gốc ức chế tế bào B đạt hiệu quả đáng kể.

**+ Thuốc ức chế tế bào T:**

Leflunomide được đưa vào Việt Nam từ năm 2001 và được tiến hành nghiên cứu hiệu quả sử dụng tại 4 trung tâm ở Việt Nam trên 70 bệnh nhân. Sau 6 tháng điều trị cho thấy thuốc có tác dụng làm giảm nhanh các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng ở giai đoạn hoạt động bệnh. Các tác dụng không mong muốn như tiêu chảy, buồn nôn, rụng tóc, mẩn ngứa, đau đầu, tăng enzym gan, giảm miễn dịch [67].

Narváez J và cộng sự (2015) tiến hành nghiên cứu sự phối hợp giữa các tác nhân sinh học với Methotrexat và giữa các tác nhân sinh học với nhau. Nghiên cứu trên 91 bệnh nhân trong đó 62 bệnh nhân kết hợp giữa Tocilizumab và Methotrexat và 29 bệnh nhân kết hợp Tocilizumab với Leflunomide. Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu. Tác dụng phụ nghiêm trọng xảy ra ở nhóm kết hợp Methotrexat là 11% và nhóm kết hợp Leflunomide là 10%. Như vậy, phác đồ kết hợp giữa các thuốc sinh học với nhau chưa thấy kết quả vượt trội so với phác đồ điều trị thông thường [68].

#### **+ Thuốc ức chế IL - 6:**

Maini RN (2006) nghiên cứu trên 359 bệnh nhân VKDT đáp ứng không đầy đủ với Methotrexat, bệnh nhân tiếp tục dùng Methotrexat trong 4 tuần và sử dụng liều Tocilizumab với liều 2mg/kg, 4 mg/kg, 8mg/kg. Kết quả: cải thiện theo ACR20 là 61% và 63% với liều 4mg/kg và 8mg/kg. Tương tự đáp ứng ACR50 và ACR70 cũng cho thấy kết hợp có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [69].

Genovese MC và cộng sự (2008) nghiên cứu trên 1220 Bệnh nhân VKDT thể hoạt động. Nghiên cứu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của sự kết hợp IL - 6 và DMARDs. Sau 24 tuần điều trị, mức độ cải thiện ACR20, ACR50, ACR70 của nhóm dùng Tocilizumab cải thiện nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng với  $p < 0,0001$ . Các tác dụng không mong muốn như enzym gan tăng cao (4%), tăng cholesterol toàn phần, giảm bạch cầu và nhiễm trùng nặng (2,7%) [70].

Tại Việt Nam, tác giả Trần Thị Minh Hoa đã đánh giá hiệu quả điều trị của Tocilizumab (Artemra) trên 10 bệnh nhân VKDT ở bệnh viện Bạch Mai từ tháng 9/2011 đến tháng 1/2012. Sau 12 tuần điều trị, kết quả cho thấy cải thiện thang điểm VAS, DAS 28 và không thấy tác dụng phụ trong thời gian nghiên cứu [71].

Nhìn chung, các nghiên cứu cho thấy Methotrexat được sử dụng làm phác đồ nền trong hầu hết các nghiên cứu. Kết quả các nghiên cứu chỉ ra rằng các thuốc YHHD có tỷ lệ cải thiện triệu chứng bệnh rất tốt. Tuy nhiên, bên cạnh những tác dụng có lợi thì vẫn có những tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị.

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

#### ***1.3.2.1. Nghiên cứu về một vị thuốc***

Cho đến nay, các nghiên cứu về một vị thuốc YHCT để điều trị VKDT còn rất hạn chế. Các nghiên cứu mới chủ yếu tập trung vào độc tính của vị thuốc hoặc tác dụng dược lý của vị thuốc mà chưa triển khai được nhiều nghiên cứu trên lâm sàng.

Đỗ Trung Đàm và Đoàn Thanh Hiền (1996) nghiên cứu vai trò của Thổ phục linh trong các bài thuốc chữa thấp khớp. Nghiên cứu chỉ ra rằng, tác dụng chống viêm cấp và chống viêm mạn của Thổ phục linh trên thực nghiệm đều yếu. Vì vậy, không nên sử dụng riêng Thổ phục linh để chữa các chứng bệnh thấp khớp [72].

Nguyễn Trần Thị Giáng Hương (2003), nghiên cứu tác dụng chống viêm và giảm đau của Câu tích trên thực nghiệm [73]. Kết quả nghiên cứu cho thấy, Câu tích liều 4 mg/kg có tác dụng chống viêm cấp, chống viêm mạn và có tác dụng giảm đau theo cả cơ chế trung ương và ngoại vi, tác dụng này kém hơn aspirin 0,05g/kg. Cùng thời gian này, tác giả còn nghiên cứu độc tính cấp và một số tác dụng dược lý của Cốt khí củ. Kết quả nghiên cứu cho thấy Cốt khí củ có tác dụng giảm đau và an thần rõ rệt. Với liều gấp 200 lần liều dùng trên lâm sàng, Cốt khí củ chưa gây độc tính trên chuột nhắt trắng [74].

Nguyễn Thị Vinh Huệ và cộng sự (2007) nghiên cứu tác dụng chống viêm của Flavonoid chiết xuất từ rễ cây cao cẳng trên thực nghiệm. Nghiên cứu cho thấy flavonoid rễ cây Cao cẳng với liều 8mg/kg và 24mg/kg có tác



dụng giảm viêm cấp ở thời điểm 2 giờ, 4 giờ và 6 giờ ( $p < 0,05$ ). Tác dụng chống viêm thử nghiệm tương đương indomethacin 25g/kg. Tuy nhiên, trên mô hình viêm mạn, flavonoid rễ cây Cao cẳng với liều 13mg/kg và 39mg/kg mặc dù có xu hướng làm giảm trọng lượng khối u so với lô chứng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) [75].

Nhìn chung, các nghiên cứu về một vị dược liệu mới chỉ tập chung trên thực nghiệm, còn nghiên cứu trên lâm sàng thì rất khiêm tốn.

### ***1.3.2.2. Nghiên cứu về bài thuốc YHCT đơn thuần***

Những tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị VKDT đã và đang ngày càng phát triển. Sự ra đời của thuốc thấp khớp tác dụng chậm cũng như các tác nhân sinh học trong điều trị đích các tế bào đã mang lại nhiều hy vọng mới cho bệnh nhân. Tuy nhiên, khi sử dụng các thuốc YHHĐ thì không thể tránh khỏi những tác dụng không mong muốn của thuốc. Hơn nữa, ở những giai đoạn bệnh hoạt động nhẹ, hoặc không hoạt động, hoặc những bệnh nhân có những chống chỉ định khi dùng thuốc YHHĐ thì việc lựa chọn phương pháp YHCT là hoàn toàn phù hợp. Từ xa xưa, thuốc YHCT đã được sử dụng trong điều trị chứng Tý. Cho đến khi các tiêu chuẩn chẩn đoán về VKDT theo YHHĐ được thống nhất, thì các nhà lâm sàng về YHCT đã từng bước có sự kết hợp với YHHĐ, đặc biệt là trong chẩn đoán. Hầu hết các nghiên cứu đều sử dụng các tiêu chuẩn của YHHĐ để chẩn đoán xác định bệnh, sau đó phân loại thể lâm sàng và từ đó lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp. Đã có nhiều nghiên cứu về phương pháp YHCT trong điều trị VKDT. Tuy nhiên, các nghiên cứu tập trung chủ yếu vào các bài thuốc YHCT.

- Trần Thúy và cộng sự (1978) nghiên cứu trên lâm sàng với 64 bệnh nhân dùng "Rượu ngọt thấp khớp" (thỏ phục linh, thiên niên kiện, cỏ xước) để chữa thấp khớp, kết quả cho thấy bài thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau rõ [76].

- Tổng Trần Luân và cộng sự (1981) đã công hiến và nghiên cứu thuốc thấp khớp II (thỏ phục linh, cây xấu hổ, dây đau xương, kê huyết đằng, dây gắm, thiên niên kiện, hy thiêm, tục đoạn, tầm xoọng) trong điều trị bệnh lý khớp [77]. Tiếp theo hướng nghiên cứu này, Phạm Quốc Toán (1997) tiếp tục đánh giá tác dụng bài thuốc “Thấp khớp II” điều trị viêm khớp dạng thấp giai đoạn I và II. Kết quả cho thấy bài thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau trên bệnh nhân VKDT giai đoạn I và II [78]. Cho đến nay thuốc Thấp khớp II vẫn được dùng ở Bệnh viện YHCT Trung Ương.

- Đỗ Thị Phương (1986) đánh giá tác dụng của viên Hyđan (hy thiêm, ngũ gia bì, mã tiền chế) để điều trị VKDT giai đoạn I và II. Kết quả: Tốt và khá đạt 80%, thuốc có tác dụng tốt trên bệnh nhân thể phong thấp nhiệt tý [79].

- Hoàng Bảo Châu và cộng sự (1992) nghiên cứu tác dụng giảm đau chống viêm của bài “Độc hoạt II” (gốc là bài “Độc hoạt tang ký sinh” bỏ phòng phong, tề tân, tần giao, tang ký sinh, bạch linh, bạch thược gia hy thiêm, thỏ phục linh, hà thủ ô, kê huyết đằng, cốt toái, can khương, kim ngân) trong một số bệnh khớp. Kết quả cho thấy bài thuốc có tác dụng tốt về mặt lâm sàng với bệnh nhân VKDT giai đoạn lui bệnh và có tính an toàn cao, không ảnh hưởng đến chức năng gan thận [80].

- Nguyễn Văn Tâm (2002) đánh giá tác dụng điều trị của viên nang Phong tê thấp (hà thủ ô, thỏ phục linh, hy thiêm, thiên niên kiện, huyết giác, thương nhĩ tử, phòng kỷ) trong điều trị 30 bệnh nhân VKDT giai đoạn I, II. Tác dụng tốt và khá với VKDT giai đoạn I là 77,8% cao hơn giai đoạn II (66,7%). Bệnh nhân thể phong thấp hàn đạt kết quả tốt và khá là 81% cao hơn so với thể phong thấp nhiệt (55,6%) [81].

- Nguyễn Thị Lan Trang, Nguyễn Nhược Kim (2004) nghiên cứu tác dụng điều trị của viên nang Thấp khớp (huyết giác, uy linh tiên, tang ký sinh, dây đau xương, kê huyết đằng, tầm xuân, hy thiêm, tầm xoọng, uất kim) trong

điều trị VKDT giai đoạn I, II. Tỷ lệ bệnh nhân đạt kết quả tốt và khá chiếm 80% cao hơn nhóm chứng (60%) [82].

- Trần Thị Hiên, Nguyễn Nhược Kim (2004) nghiên cứu tác dụng bài thuốc Xúc tý thang (khương hoạt, tần giao, độc hoạt, hải phong đằng, quế chi, tang chi, nhũ hương, mộc hương, xuyên khung, đương quy, cam thảo) trên 30 bệnh nhân VKDT giai đoạn I, II theo tiêu chuẩn ACR năm 1987 và tiêu chuẩn Steinbroker. Số bệnh nhân đạt kết quả tốt và khá là 83,33% so với nhóm chứng là 73,33% [83].

- Nguyễn Thị Hằng, Phạm Văn Trịnh (2007) nghiên cứu tác dụng lâm sàng của bài thuốc Độc hoạt tang ký sinh (độc hoạt, tang ký sinh, tần giao, tề tân, đảng sâm, bạch linh, bạch truật, cam thảo, thực địa, bạch thược, đương quy, xuyên khung, phòng phong, đỗ trọng, quế chi, ngư tât) điều trị bệnh nhân VKDT giai đoạn I, II. Kết quả cũng cho thấy thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau. Tỷ lệ tốt 10% và khá là 66,75% [84].

- Vũ Tuấn Anh, Nguyễn Nhược Kim (2008) nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Quyên tý thang gia giảm (khương hoạt, quế chi, bắc mộc hương, xuyên khung, hải phong đằng, phòng phong, độc hoạt, tần giao, xuyên quy, chích cam thảo, tang chi, ý dĩ) trong điều trị bệnh nhân bị VKDT giai đoạn I, II. Kết quả cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng khá và tốt là 93,7% [85].

- Vĩ Quang Nghiệp (2010), nghiên cứu trên 70 bệnh nhân VKDT bằng bài thuốc Ô đầu thang gia giảm (chế ô đầu, ma hoàng, hy thiêm thảo, bạch thược, cam thảo, hoàng kỳ, toàn yết, ngô công, bạch giới tử, bạch hoa xà, đương quy, quế chi, ngư tât, tang ký sinh, nhũ hương, một dược, lạc thạch đằng, hải phong đằng). Kết quả sau 1 tháng điều trị 7 bệnh nhân kết quả tốt, 15 khá, 20 trung bình, 8 kém, điều trị có hiệu quả chiếm 84% [86].

- Y Tạ Thiêm, Dương Đức Tài (2011) nghiên cứu bài thuốc Bổ thận tráng cốt (nhân sâm, cam thảo, ba kích, nhục dung, nữ trinh tử, sơn thù, phụ

tử, tần giao, thanh phong đằng, sinh địa, thực địa, tri mẫu) điều trị 61 bệnh nhân VKDT. Bệnh nhân chia làm 2 nhóm: nhóm nghiên cứu (31 bệnh nhân) dùng Bồ thận tráng cốt thang; nhóm chứng (30 bệnh nhân) dùng Prednisone 10mg/ngày. Sau 2 tháng nhóm chứng có hiệu quả chiếm 86,7%, nhóm nghiên cứu hiệu quả 74,2%. Cả hai nhóm sau điều trị triệu chứng lâm sàng, CRP, ESR, RF đều cải thiện [87].

Hoàng Thị Quế, Nguyễn Nhược Kim, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương (2011) nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Tam tỳ thang gia giảm (độc hoạt, phòng phong, tần giao, bạch thược, xuyên khung, ngư tât, quế chi, cam thảo, đương quy, hoàng kỳ, tục đoạn, đảng sâm, phục linh, thực địa, tề tân, đỗ trọng) trong điều trị VKDT. Nghiên cứu trên thực nghiệm cho thấy bài thuốc có tính an toàn cao, tác dụng giảm đau theo cơ chế trung ương và ngoại vi, có tác dụng chống viêm cấp và mạn tính. Nghiên cứu trên lâm sàng 107 bệnh nhân dùng bài thuốc Tam tỳ thang gia giảm. Sau 30 ngày điều trị, bài thuốc có tác dụng cải thiện về thời gian cứng khớp buổi sáng, số khớp sưng, đau, chỉ số Ritchie giảm có ý nghĩa sau điều trị. Tỷ lệ cải thiện theo ACR20, 50, 70 tương ứng là 87,27%, 56,36% và 9,09% [88].

Nhìn chung các nghiên cứu trên đều áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán VKDT theo ACR 1987. Tuy nhiên, việc đánh giá kết quả thì chưa được đồng nhất giữa các nghiên cứu. Các tiêu chí về miễn dịch chưa được đề cập đến. Các nghiên cứu gần đây đã có sự kết hợp với thuốc YHHĐ trong điều trị nhằm tăng hiệu quả điều trị.

### ***1.3.2.3. Nghiên cứu về thuốc YHCT kết hợp thuốc YHHĐ***

- Bác Khánh (2008), quan sát trên 218 bệnh nhân VKDT chia thành 2 nhóm: nhóm nghiên cứu gồm 110 bệnh nhân, nhóm chứng 108 bệnh nhân. Nhóm nghiên cứu dùng Thông tỳ hoạt lạc thang (đan sâm, thanh phong đằng, hải phong đằng, đương quy, thân cân thảo, thâu cốt thảo, tang ký sinh, đỗ

trọng, khương hoàng, độc hoạt, mộc qua, nữ hương, một dược), ngày sắc uống 1 thang kết hợp Methotrexat 7,5mg uống 1 lần/tuần. Nhóm chứng dùng Methotrexat đơn thuần. Kết quả: nhóm nghiên cứu có 78 (70,90%) bệnh nhân điều trị cho kết quả tốt, 23 (20,91%) khá, 9 (8,19%) điều trị không hiệu quả; nhóm chứng có 65 (60,19%) bệnh nhân điều trị cho kết quả tốt, 22 (20,37%) khá, 21(19,44%) điều trị không hiệu quả, điều trị có hiệu quả chiếm 80,56% [89]. Như vậy, kết hợp Thông tỳ hoạt lạc thang và Methotrexat có tác dụng tốt hơn sử dụng Methotrexat đơn thuần.

- Hồ Trí Mẫn (2010) nghiên cứu trên 58 bệnh nhân VKDT chia làm 2 nhóm: nhóm nghiên cứu 29 bệnh nhân, nhóm chứng 29 bệnh nhân. Nhóm chứng dùng Methotrexat 7,5 - 15 mg/tuần, nhóm nghiên cứu dùng Methotrexat kết hợp Quế chi thực dược tri mẫu thang (quế chi, bạch thực, cam thảo, ma hoàng, phòng phong, phụ tử chế, bạch truật, tri mẫu, sinh khương). Kết quả sau 12 tuần: nhóm chứng có 5 bệnh nhân kết quả tốt, 15 bệnh nhân khá, 5 bệnh nhân trung bình và 4 bệnh nhân kém. Nhóm nghiên cứu có 7 bệnh nhân tốt, 16 bệnh nhân khá, 3 bệnh nhân trung bình và 2 bệnh nhân kém [90]. Như vậy, nhóm nghiên cứu có kết quả tốt hơn nhóm chứng.

- Chu Thái Vân, Đường Kim Dương (2010) nghiên cứu lâm sàng của Tứ diệu tiêu tỳ thang (kim ngân hoa, đương quy, huyền sâm, sinh cam thảo, bạch hoa xà thiệt thảo, sơn từ cô, hy thiêm thảo, hỏ trượng, thổ phục linh, bạch thực, uy linh tiên, tỳ giải) trong điều trị VKDT giai đoạn cấp. 120 bệnh nhân thành 2 nhóm: nhóm nghiên cứu gồm 60 bệnh nhân dùng Tứ diệu tiêu tỳ thang sắc ngày 1 thang; nhóm chứng gồm 60 bệnh nhân dùng Methotrexat 10mg/ tuần. Kết quả sau 12 tuần điều trị: nhóm nghiên cứu có 19 bệnh nhân (31,7%) kết quả tốt, 29 bệnh nhân (48,3%) khá, 12 bệnh nhân (20%) kém. Nhóm nghiên cứu cho hiệu quả điều trị sớm hơn nhóm chứng ( $p < 0,05$ ) [91].

- Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Thị Vân Anh, Lưu Thị Hạnh (2012) tiến hành nghiên cứu trên 60 bệnh nhân bằng bài thuốc Khương hoạt nữ hương

thang (khương hoạt, nhũ hương, độc hoạt, phòng phong, kinh giới, tục đoạn, đương quy, xích thực, xuyên khung, trần bì, đào nhân, hồng hoa, đan bì) trong điều trị VKDT thể nhiệt tý giai đoạn II. Bệnh nhân được chia làm 2 nhóm với phác đồ nền là Methotrexat 2,5mg x 4 viên/ngày và Mobic 7,5mg x 2 viên/ ngày. Kết quả cho thấy nhóm nghiên cứu có tác dụng hỗ trợ giảm đau, chống viêm trên bệnh nhân VKDT giai đoạn II. Các chỉ số VAS, Ritchie, số khớp đau, số khớp sưng, tốc độ máu lắng hồng cầu và CRP của nhóm nghiên cứu đều cải thiện hơn nhóm chứng và có ý nghĩa với  $p < 0,05$  [92], [93].

- Chúc Truyền Tùng, Trần Gia Mẫn (2013) nghiên cứu 140 bệnh nhân VKDT chia làm 2 nhóm: nhóm nghiên cứu gồm 70 bệnh nhân dùng Qué chi thực dược tri mẫu thang (qué chi, bạch thực, cam thảo, ma hoàng, phòng phong, phụ tử chế, bạch truật, tri mẫu, sinh khương) kết hợp thuốc giảm đau chống viêm và DMARDs, nhóm chứng gồm 70 bệnh nhân dùng giảm đau chống viêm và DMARDs. Kết quả sau 3 tháng: nhóm nghiên cứu kết quả tốt 36 bệnh nhân (51,42%), khá 16 bệnh nhân (22,85%), trung bình có 18 bệnh nhân (25,71%). Nhóm nghiên cứu có hiệu quả cao hơn nhóm chứng [94].

- Lưu Quốc Cường (2014) nghiên cứu trên 90 Bệnh nhân VKDT chia làm 2 nhóm: nhóm chứng 42 bệnh nhân và nhóm nghiên cứu 48 bệnh nhân. Nhóm nghiên cứu dùng Tam tý thang kết hợp Methotrexat, nhóm chứng dùng Methotrexat đơn thuần. Kết quả: số bệnh nhân cải thiện ở nhóm nghiên cứu chiếm tới 91,67%, nhóm chứng là 76,19% [95].

- Nguyễn Thị Thanh Hoa (2014) nghiên cứu tác dụng hỗ trợ điều trị của viên nang cứng Regimune (được bào chế từ rễ cây Chay) trên 30 bệnh nhân VKDT giai đoạn I- II (thể phong thấp nhiệt tý). Phác đồ nền là Methotrexat 2,5mg x 4 viên/ tuần và Mobic 7,5mg. Kết quả sau 1 tháng điều trị cho thấy thuốc có tác dụng giảm đau, chống viêm, cải thiện chức năng vận động, cải thiện mức độ hoạt động bệnh [96].

Như vậy, các nghiên cứu kết hợp thuốc YHCT với thuốc thấp khớp tác dụng chậm mà chủ yếu là Methotrexat cho thấy có hiệu quả cao hơn sử dụng thuốc YHCT đơn thuần cũng như YHHD đơn thuần. Tuy nhiên, cách đánh giá hiệu quả điều trị chưa được thống nhất ở tất cả các nghiên cứu. Vì vậy, việc so sánh hiệu quả điều trị của các bài thuốc với nhau vẫn chưa được đồng nhất.

#### 1.4. TỔNG QUAN VỀ CÂY HOÀNG KINH

##### Một số hình ảnh về cây Hoàng Kinh



*Ảnh 1.5:*

Cây Hoàng Kinh



*Ảnh 1.6:*

Cành mang hoa



*Ảnh 1.7:*

Lá cây



*Ảnh 1.8:*

Hoa và quả

##### 1.4.1. Một số đặc điểm chung của cây Hoàng Kinh

\* **Tên khoa học:** Hoàng Kinh có tên khoa học là *Vitex Negundo* L. Cây Hoàng Kinh có nơi còn gọi là Chân chim, Ngũ thảo, Mẫu kinh, Co rút kê, thuộc họ cỏ roi ngựa (Verbenaceae) [8], [9], [11].

- Trong nghiên cứu này, tiêu bản của cây Hoàng Kinh được thu hái vào tháng 4 năm 2013 tại Hà Nội, đã được Viện Sinh thái và Tài nguyên sinh vật xác định đúng tên khoa học (Phụ lục giám định tên khoa học).

\* **Phân bố:**

Phổ biến ở vùng nhiệt đới Đông - Nam Á: Ấn Độ, Trung Quốc, Thái Lan, Malaysia, Philippin. Ở Việt Nam, Hoàng Kinh mọc hoang và được trồng ở nhiều tỉnh thành cả đồng bằng, miền núi và trung du [12].

\* **Bộ phận dùng:** nhiều bộ phận của cây được sử dụng làm thuốc: lá, quả, rễ, vỏ thân.

**\* Tính vị, tác dụng [8], [9]:**

- Lá Hoàng Kinh vị đắng, mùi thơm, tính bình có tác dụng giải biểu, hoá thấp, lợi tiểu, điều kinh và trừ giun.

- Quả Hoàng Kinh vị cay, đắng, tính ấm có tác dụng khu phong, trừ đàm, hành khí, giảm đau, trừ giun.

- Rễ Hoàng Kinh có tác dụng hạ sốt và long đờm.

- Vỏ cây Hoàng Kinh có tác dụng kích thích tiêu hoá và long đờm.

**\* Công dụng**

- Lá Hoàng Kinh được dùng chữa cảm mạo, sốt, nhức đầu, ngạt mũi, ho, chữa phong thấp tê bại, gân xương đau nhức, đau thần kinh tọa, phụ nữ đau bụng kinh. Tắm bằng lá trị phù thũng, bán thân bất toại, bại liệt. Nấu lá xông chữa đau đầu [8], [9]

**\* Liều dùng**

- Lá: 40 - 80g tươi/ngày sắc uống; 16 - 40g lá khô dưới dạng thuốc sắc, hạt 2 - 4g, rễ 30g, vỏ cây 6 - 12g/ngày, sắc hoặc ngâm rượu uống [9].

**1.4.2. Các nghiên cứu về cây Hoàng Kinh :**

Cây Hoàng Kinh đã được một số nước nghiên cứu về thành phần hóa học và tác dụng dược lý.

**- Nghiên cứu về thành phần hóa học**

+ Lá chứa 4, 4'-dimethoxy-trans-stilben, 5, 6, 7, 8, 3', 4', 5'-heptamethoxyflavon, 5-hydroxyl-6, 7, 8, 3'-pentamethoxyflavon, 5-hydroxyl-6, 7, 8, 3', 4', 5'-hexamethoxyflavon, 5-hydroxy-6,7,8,4'-tetramethoxyflavon, 5-hydroxy-7, 3', 4',5'-tetramethoxyflavon, casticin, chrysosplenol D, luteolin, acid p.hydroxy benzoic, D- fructose, isoorientin, 5-hydroxy-3, 6, 7, 3', 4'-pentamethoxyflavan, 3, 5-dihydroxy-3', 4', 6, 7-tetramethoxyflavonol, 5, 3'-dihydroxy-7, 8, 4'-trimethoxyflavanon, 5, 3'-dihydroxy-6, 7, 4'-trimethoxyflanon, nishindasid, negundosid, acid 2'-p.hydroxybenzoyl-mussaenosidic, acid 6'-p.hydroxybenzoyl-mussaenosidic, furanoeromophilan I, acid acetyl oleanoloc, aucubin, agnusid, nishindasid [97], [98], [99], [100].



Tại Việt Nam, năm 2013, nhóm nghiên cứu trường Đại học Y Hà Nội và trường Đại học Dược Hà Nội tiến hành nghiên cứu về đặc điểm thực vật và thành phần hóa học của cây Hoàng Kinh. Nghiên cứu bước đầu cho thấy bằng phản ứng hóa học đặc trưng lá cây Hoàng Kinh tại Việt Nam có tinh dầu, sterol, flavonoid, alkaloid, iridoid, đường khử, acid hữu cơ, triterpenoid, và gôm/ chất nhầy. Các nhóm chất flavonoid, iridoid, đường khử và acid hữu cơ cho kết quả dương tính ở cả hai phân đoạn dịch chiết MeOH và nước. Trong đó đáng chú ý là nhóm chất flavonoid - một nhóm chất chuyển hóa bậc hai rất quan trọng trong thực vật, sở hữu nhiều tác dụng như chống oxy hóa, chống viêm, chống gốc tự do. Đã xác định được hàm lượng flavonoid trong lá cây, đạt khoảng 0,47% tính theo apigenin trong dược liệu khô tuyệt đối, với sai số giữa các lần định lượng nằm trong giới hạn chấp nhận được (RSD = 4,9%) [101].

+ Cành chứa: 3, 6, 7, 3', 4'- Pentamethoxy-5-O- glucopyranosyl-rhamnoside; 4'-O-beta-D-galactosyl; beta-D- galactopyranoside; Methyl leucodelphin ether; Leucocyanidin-7-O-rhamnoglucoside; 6-C-glycosyl-5-O-rhamnopyranosyl-trimethoxywogonin; Acerosin-5-O-glucoside monoacetate [102].

+ Hạt chứa: 3 $\beta$  -acetoxyolean-12-en-27-oic acid; 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ -dihydroxyoleana-5,12-dien-28-oic acid; 2 $\beta$ ,3 $\alpha$  diacetoxyoleana-5,12-dien-28-oic acid; 2 $\alpha$ , 3 $\beta$ -diacetoxy-18-hydroxyoleana-5,12-dien-28-oic acid, vitedoin-A; vitedoin-B; a phenyl-naphthalene-type lignan alkaloid, vitedoamine-A; five other lignan derivatives, 6-hydroxy-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-hydroxymethyl-7-methoxy-3, 4-dihydro-2-naphthaldehyde,  $\beta$ -sitosterol; p-hydroxybenzoic acid; 5-oxyisophthalic acid; n-tritriacontane, n-hentriacontane; n-pentatriacontane; n-nonacosane [103].

+ Rễ chứa: 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ -diacetoxyoleana-5,12-dien-28-oic acid; 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihydroxyoleana-5,12-dien-28-oic acid; 2 $\alpha$ ,3 $\beta$  -diacetoxy-18-hydroxyoleana-5,12-dien-28-oic acid; vitexin and isovitexin, negundin-A; negundin-B; (+)-

diasyringaresinol; (+)-lyoniresinol; vitrofolal-E and vitrofolal-F, acetyl oleanolic acid; sitosterol; 3-formyl-4.5-dimethyl-8-oxo-5H-6,7-dihydronaphtho (2,3-b) furan [104].

+ Tinh dầu từ lá tươi, hoa và quả khô chứa:  $\delta$ -guaiene; guaia-3,7-dienecaryophyllene epoxide; ethyl-hexadecenoate;  $\alpha$ -selinene; germacren-4-ol; caryophyllene epoxide; (E)-nerolidol;  $\beta$ -selinene;  $\alpha$ -cedrene; germacrene D; hexadecanoic acid; p-cymene and valencene [105], [106].

**- Nghiên cứu về tác dụng dược lý**

**+ Tác dụng giảm đau, chống viêm:**

✓ Nước sắc lá có tác dụng dự phòng phát triển sưng khớp trong viêm khớp thực nghiệm gây bằng tiêm formaldehyd ở chuột cống trắng. Các chất chiết xuất từ lá Hoàng Kinh có tác dụng ức chế prostaglandin - chất trung gian hoá học của quá trình viêm, do đó làm giảm cảm giác đau. Nghiên cứu còn cho thấy dịch chiết của lá Hoàng Kinh không làm thay đổi hình thái mô học của dạ dày ngay cả khi dùng liều độc hại. Điều này được cho là do ức chế chọn lọc COX- 2 [107], [108].

✓ Nghiên cứu chiết xuất Ethylacetate ( $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ ) từ các bộ phận của cây Hoàng Kinh có tác dụng giảm đau [109].

✓ Một nghiên cứu khác bằng đường uống của lá cây Hoàng Kinh về tác dụng giảm đau, chống viêm, chống dị ứng cho thấy sau 2 giờ sử dụng carrageenan gây viêm, mức độ phù chân chuột giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Nồng độ tập trung hiệu quả nhất với liều 2g/kg lá. Với việc gây phù chân chuột bằng formaldehyde với liều 2,5 và 5g/kg lá có ý nghĩa với ( $p < 0,05$ ) có tác dụng giảm viêm ở ngày thứ 4 và ngày thứ 6 sau khi thử thuốc. Với thử nghiệm bằng mâm nóng, liều 2,5 và 5g/kg dược liệu mức độ giảm đau có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Các quan sát cho thấy lá Hoàng Kinh có tác dụng chống viêm, giảm đau có thể so sánh như gián tiếp ức chế prostaglandin và kháng histamin [110].

✓ Quan sát tác dụng chống viêm giảm đau của chiết xuất ethyl acetate từ rễ cây Hoàng Kinh trên mô hình chuột bị gây đau, sưng chân bởi xylene, carrageenan, nhiệt, acetic acid cho thấy tất cả các liều của chiết xuất (16g/kg, 8g/kg, 4g/kg) đều có tác dụng ức chế quá trình sưng. Đối với kích thích nhiệt và acetic acid, liều cao và trung bình (16g/kg, 8g/kg) mới có tác dụng giảm đau [111].

✓ Hoạt chất chiết xuất từ hạt Hoàng Kinh có tác dụng giảm chỉ số viêm khớp, ức chế COX-2 trên mô hình thực nghiệm viêm khớp [112].

+ **Tác dụng chống co giật:** Dịch chiết ether và butanol từ lá Hoàng Kinh có tác dụng chống co giật, trong khi đó dịch chiết từ rễ không có tác dụng này. Dịch chiết này có thể làm tăng tác dụng của thuốc chống co giật, có thể giúp làm giảm liều lượng và tác dụng phụ của thuốc chống co giật [113].

+ **Tác dụng kháng khuẩn:**

✓ Một số chất hoá học có hoạt tính sinh học trong cây Hoàng Kinh như phenol, terpenoid, flavonoid, anthraquinon và carotenoid có tác dụng kháng các tác nhân gây bệnh như salmonella paratyphi, klebsiella pneumonia, streptococcus mutans.

✓ Ngoài ra nghiên cứu chiết xuất từ lá Hoàng Kinh có tác dụng kháng vi khuẩn với 6 loại vi khuẩn thường gặp là: Staphylococcus aureus, Staphylococcus cremoris, Tetracoccus, Bacillus subtilis, Escherichia coli, Salmonella typhi [114].

✓ Cao nước và cao cồn lá Hoàng Kinh có tác dụng gây chết ấu trùng trên in vitro [8].

+ **Tác dụng bảo vệ gan:** Thành phần Ethanolic chiết xuất từ lá cây Hoàng Kinh qua nghiên cứu có tác dụng chống lại độc tính của tế bào gan do sự kết hợp của 3 thuốc kháng lao như isoniazid (INH) - 7,5mg/kg, rifampin (RMP) - 10mg/kg và pyrazinamide (PZA) - 35 mg/kg. Dịch triết ethanolic được thực hiện với 3 liều uống 100, 250 and 500mg/kg, cho chuột

uống 45 phút trước khi dùng thuốc kháng lao trong 35 ngày. Hiệu quả bảo vệ tế bào gan được chứng minh ở liều 250 and 500 mg/kg dựa trên kết quả giảm có ý nghĩa thống kê các enzym gan ALT, AST so với nhóm chứng [115]. Nghiên cứu thực nghiệm còn cho thấy cao còn ngâm lạnh từ hạt Hoàng Kinh có tác dụng bảo vệ gan chống lại tổn thương gan gây bởi carbon tetrachlorid [8].

+ **Tác dụng chống ung thư:** Một số nghiên cứu cho thấy hoạt chất tan trong mỡ của hạt Hoàng Kinh có tác dụng chống ung thư, chiết xuất từ hạt Hoàng Kinh có tác dụng chữa ung thư dạ dày, ung thư cổ tử cung trên mô hình chuột bị bệnh [116], [117].

+ **Tác dụng chống oxy hóa:** Flavonoid trong lá Hoàng Kinh có tác dụng chống oxy hoá [118].

+ Một số tác dụng khác: tác dụng ức chế co thắt cơ trơn gây bởi acetylcholin và histamin trên hồi tràng cô lập chuột, tác dụng giãn khí quản mềo của cao lá Hoàng Kinh [8].

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM

##### 2.1.1. Chất liệu nghiên cứu

- Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn: chất liệu nghiên cứu là cao mềm Hoàng Kinh tỷ lệ 10:1 (10g lá dược liệu tương ứng 1ml cao) được bào chế từ lá khô của cây Hoàng Kinh (*Vitex Negundo* L.) trong dung môi cồn. Quy trình chiết xuất tại Trường Đại học Dược Hà Nội [Phụ lục 1]. Cao Hoàng Kinh dùng trong nghiên cứu đạt tiêu chuẩn cơ sở.

- Nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm: chất liệu nghiên cứu là viên nang cứng Hoàng Kinh được bào chế từ cao mềm Hoàng Kinh theo tiêu chuẩn bào chế viên nang cứng của Dược điển Việt Nam IV tại trường Đại học Dược Hà Nội. [Phụ lục 2]. Viên nang Hoàng Kinh đạt tiêu chuẩn cơ sở [Phụ lục 3].

- Các hóa chất và thuốc dùng trên thực nghiệm: Carrageenin, formaldehyd, natriclorid, morphin clohydrat ống 10mg/1ml, aspirin, biệt dược aspégic gói bột 100mg của hãng Sanofi aventis - Pháp, methylprednisolon viên 4mg, acid acetic 1%, codein phosphat.

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

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

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

- Máy đo phản ứng đau (Ugo - Basile - series 16881) (Italy).

- Phù kế Plethysmometer No7250 của hãng Ugo - Basile (Italy).

- Kính hiển vi quang học Olympus CH20 (Nhật).
- Máy xét nghiệm sinh hóa XC-55 (Trung Quốc).

### **2.1.2. Đối tượng nghiên cứu**

- Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giống, khoẻ mạnh, cân nặng từ 18 - 22g, số lượng 250 con, do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.
- Chuột cống trắng chủng Wistar trưởng thành, cả hai giống đực và cái, cân nặng từ 150 - 200g, số lượng 80 con, do Trung tâm Chăn nuôi Động vật thí nghiệm Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.
- Thỏ chủng Newzealand White, lông trắng, trọng lượng từ 1,8 - 2,5kg, số lượng 30 con, do Trung tâm chăn nuôi động vật thí nghiệm Đan Phương cung cấp.

### **2.1.3. Địa điểm nghiên cứu**

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

### **2.1.4. Phương pháp nghiên cứu**

#### ***Cách phân chia liều dược liệu trong nghiên cứu:***

- + Theo kinh nghiệm dân gian liều dùng trên người là tối đa là 40g dược liệu khô/1 người (tương đương 50kg). Như vậy, liều sử dụng của Hoàng kinh là 0,8g dược liệu khô/1kg thể trọng người.
- + Theo sự quy đổi tương đương về liều sử dụng trên lâm sàng của Tổ chức y tế thế giới trong nghiên cứu thực nghiệm: Chuột nhắt với hệ số 10 - 13 (trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn hệ số 12, tương đương 9,6g dược liệu/kg thể trọng); Chuột cống với hệ số 6 - 8 (chúng tôi chọn hệ số 7, tương đương 5,6g dược liệu/kg thể trọng chuột); Thỏ với hệ số 3 - 5 (chúng tôi chọn hệ số 4, tương đương 3,2g dược liệu/kg thể trọng thỏ).
- + Cách tính liều trên động vật nghiên cứu: Động vật được cân và đánh dấu trước khi nghiên cứu và tính liều cụ thể của từng con.
- + Nguyên tắc phân chia liều: Từ liều dược liệu khi thử nghiệm trên động vật thí nghiệm theo sự quy đổi như trên, nguyên liệu nghiên cứu là cao

mềm hoặc viên nang (bóc vỏ nang) được quy đổi ra số gam dược liệu và được pha trong nước theo đúng tỷ lệ. Đầu tiên pha theo tỷ lệ gấp 3 lần liều dùng trên lâm sàng, sau đó pha theo tỷ lệ tương đương trên lâm sàng và cho động vật uống với liều đã tính cụ thể cho từng động vật.

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

Theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới, tất cả các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu hay hóa dược đều phải đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn trên súc vật trước khi đưa vào thử nghiệm trên người [119].

##### **\* Nghiên cứu độc tính cấp:**

Độc tính cấp của thuốc hiện nay đa số được các nhà nghiên cứu xác định LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon và hướng dẫn của WHO. Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm. 5 lô chuột nhắt trắng, mỗi lô 10 con, được uống mẫu thuốc nghiên cứu theo liều tăng dần từ 15ml/kg thể trọng, 30ml/kg thể trọng, 45ml/kg thể trọng, 60ml/kg thể trọng, 75ml/kg thể trọng. Tìm liều cao nhất không gây chết chuột (0%), liều thấp nhất gây chết chuột hoàn toàn (100%) và các liều trung gian. Theo dõi tình trạng chung của chuột và số lượng chuột chết ở mỗi lô trong 72 giờ. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD<sub>50</sub> của thuốc nghiên cứu. Tiếp tục theo dõi tình trạng chung của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc nghiên cứu [119], [120].

##### **\* Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên thỏ theo đường uống**

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn thường phải áp dụng đối với các thuốc có thời gian dùng dài. Thời gian thử độc tính phụ thuộc vào thời gian sử dụng thuốc trên lâm sàng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian dùng thuốc trên lâm sàng là 30 ngày và chúng tôi thử độc tính bán trường diễn trên thỏ trong thời gian 2 tháng. Phương pháp như sau:

+ Thỏ được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô chứng: uống nước cất 2ml/kg thể trọng/ngày.

- Lô trị 1: uống cao Hoàng Kinh liều 3,2g dược liệu/kg thể trọng/ngày (*liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 4*).

- Lô trị 2: uống cao Hoàng Kinh liều 9,6g dược liệu/kg thể trọng/ngày. Thỏ được uống dung môi hoặc thuốc thử trong 8 tuần liền, 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.

+ Các chỉ tiêu theo dõi:

- Tình trạng chung, thể trọng của thỏ.

- Đánh giá chức phận tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

- Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT, AST, bilirubin toàn phần, protein và cholesterol toàn phần. Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

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

- Mô bệnh học: Sau 8 tuần uống thuốc, thỏ 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 thỏ ở mỗi lô. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư - Liên hiệp các Hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam.

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

Đau là một cơ chế bảo vệ của cơ thể. Cảm giác đau xuất hiện tại một vị trí nào đó khi cơ thể bị tổn thương, nó tạo nên đáp ứng nhằm loại trừ tác nhân gây đau. Để tìm hiểu cơ chế giảm đau của viên nang Hoàng Kinh, chúng tôi thử tác dụng giảm đau theo cơ chế giảm đau trung ương và cơ chế giảm đau ngoại biên.

\* **Nghiên cứu tác dụng giảm đau trung ương:** Tác dụng giảm đau trung ương được nghiên cứu trên 2 mô hình là mô hình mâm nóng và mô hình máy



đo ngưỡng đau. Đây là các mô hình được nhiều nhà khoa học trong và ngoài nước ứng dụng nghiên cứu [73], [110].

+ *Nghiên cứu tác dụng giảm đau của Hoàng Kinh bằng phương pháp mâm nóng (hot plate) [121]*

Đây là mô hình dùng nhiệt tác động vào da. Phương pháp như sau: Đặt chuột lên mâm nóng luôn duy trì ở nhiệt độ 56°C bằng hệ thống ổn nhiệt. Thời gian phản ứng với kích thích nhiệt được tính từ lúc đặt chuột lên mâm nóng đến khi chuột có phản xạ liếm chân sau. Loại bỏ những chuột phản ứng quá nhanh (trước 8 giây) hoặc quá chậm (sau 30 giây). So sánh thời gian phản ứng với kích thích nhiệt trước và sau khi uống thuốc thử (tính bằng giây) và so sánh giữa các lô chuột với nhau.

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

- Lô 1 (chứng): uống nước cất liều 0,2ml/10g thể trọng/ngày trong 3 ngày.
- Lô 2: uống codein phosphat 20mg/kg thể trọng/ngày 1 lần trước khi đo lần thứ hai 1 giờ.
- Lô 3: uống viên nang cứng Hoàng Kinh liều 9,6g/kg thể trọng /ngày trong 3 ngày (*liều tương đương lâm sàng, hệ số ngoại suy 12*).
- Lô 4: uống viên nang cứng Hoàng Kinh liều 28,8g/kg thể trọng /ngày trong 3 ngày (*liều gấp 3 liều lâm sàng*).

Chuột ở các lô 1, 3 và 4 được uống nước cất hoặc Hoàng Kinh mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng trong 3 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.

+ *Nghiên cứu tác dụng giảm đau của Hoàng Kinh bằng máy đo ngưỡng đau [122].*

Phương pháp gây đau bằng máy đo ngưỡng đau trên bàn chân chuột nhắt trắng được thực hiện bằng tác dụng một lực tăng dần lên bàn chân phải của chuột. Quan sát để phát hiện và ghi lại khoảng cách trên thước đo ở máy đo ngưỡng đau khi đạt đến lực làm cho chuột phản ứng lại bằng cách rút chân

ra khỏi kim gây đau của máy đo ngưỡng đau (gọi là khoảng cách gây phản xạ đau của chuột trước khi uống thuốc - tính bằng cm).

- Chuột nhất trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con
- Lô 1 (chứng): uống nước cất liều 0,2ml/10g thể trọng/ngày
- Lô 2: uống codein phosphat 20mg/kg 1 lần trước khi đo lần thứ hai 1 giờ.
- Lô 3: uống viên nang cứng Hoàng Kinh liều 9,6g/kg thể trọng/ngày trong 3 ngày.
- Lô 4: uống viên nang cứng Hoàng Kinh liều 28,8g/kg thể trọng/ngày trong 3 ngày.

Chuột ở các lô 1, 3 và 4 được uống nước cất hoặc thuốc thử mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng trong 3 ngày liên tục.

Đánh giá phản ứng của chuột trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối cùng 1 giờ.

**\* Nghiên cứu tác dụng giảm đau theo cơ chế ngoại biên**

Thí nghiệm gây đau bằng tác nhân hóa học là thí nghiệm đại diện có ý nghĩa trong việc đánh giá đau và giảm đau có tính chất ngoại vi. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nghiên cứu tác dụng giảm đau của Hoàng Kinh bằng phương pháp gây quặn đau bằng acid acetic [123]. Phương pháp như sau:

- Chuột nhất trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con:
- Lô 1 (chứng): uống nước cất liều 0,2ml/10g thể trọng/ngày trong 3 ngày.
  - Lô 2: uống aspirin 150mg/kg thể trọng 1 lần trước khi đo lần thứ hai 1 giờ.
  - Lô 3: uống viên nang cứng Hoàng Kinh liều 9,6g/kg thể trọng/ngày trong 3 ngày.
  - Lô 4: uống viên nang cứng Hoàng Kinh liều 28,8g/kg thể trọng/ngày trong 3 ngày.

Chuột ở các lô 1, 3 và 4 được uống nước cất hoặc thuốc thử mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng trong 3 ngày liên tục.

Ngày thứ 3, sau khi uống thuốc 1 giờ, tiêm vào ổ bụng mỗi chuột 0,2ml dung dịch acid acetic 1%. Đếm số cơn quặn đau của từng chuột trong mỗi 5 phút cho đến hết phút thứ 30 sau khi tiêm acid acetic. So sánh số cơn quặn đau của chuột giữa các lô với nhau.

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

Viêm là phản ứng tự vệ và thích nghi của cơ thể nhằm loại trừ các vật lạ (kháng nguyên) khi chúng xâm nhập vào cơ thể. Các chất trong phản ứng viêm có thể gây nguy hại cho cơ thể, gây rối loạn chuyển hóa, tổn thương các tổ chức, rối loạn nhiều chức phận của cơ thể [124]. Viêm có biểu hiện lâm sàng: sưng, nóng, đỏ, đau và kèm theo rối loạn chức năng của các cơ quan bị viêm. Tùy theo loại viêm cấp, bán cấp hay viêm mạn mà tiến triển và biểu hiện các triệu chứng ở mức độ khác nhau. Dựa trên cơ sở sinh lý bệnh của quá trình viêm, tác dụng chống viêm của viên nang Hoàng Kinh được đánh giá trên các mô hình gây viêm cấp và viêm mạn.

#### **\* Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp**

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

+ *Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carrageenin [125].*

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

- Lô 1 (chứng): uống nước cất 1ml/100g thể trọng/ ngày
- Lô 2 (chứng dương): uống aspirin liều 200mg/kg thể trọng/ngày
- Lô 3: uống viên nang cứng Hoàng Kinh liều 5,6g/kg thể trọng/ngày (liều tương đương với liều trên lâm sàng, hệ số ngoại suy là 7)
- Lô 4: uống viên nang cứng Hoàng Kinh liều 16,8g/kg thể trọng/ngày (liều gấp 3 lần liều tương đương liều trên lâm sàng)

Chuột được uống thuốc hoặc nước trong 4 ngày liên trước khi gây viêm. Ngày thứ 4, sau khi uống thuốc 1 giờ, gây viêm bằng cách tiêm carrageenin 1% (pha trong nước muối sinh lý) 0,05ml/chuột vào dưới da gan bàn chân sau bên phải của chuột.

Đo thể tích chân chuột (đến khớp cổ chân) bằng dụng cụ chuyên biệt vào các thời điểm: trước khi gây viêm ( $V_0$ ), sau khi gây viêm 2 giờ ( $V_2$ ), 4 giờ ( $V_4$ ), 6 giờ ( $V_6$ ) và 24 giờ ( $V_{24}$ ).

Kết quả được tính theo công thức của Fontaine:

- 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 phù viêm

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

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

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

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

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

+ *Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng chuột cống bằng carrageenin và formaldehyde [126]*

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

- Lô 1 (Chứng trắng): uống nước cất với thể tích 1ml/100g thể trọng/ngày

- Lô 2 (Chứng dương): uống aspirin liều 200mg/kg thể trọng/ngày

- Lô 3: uống viên nang cứng Hoàng Kinh liều 5,6g/kg thể trọng/ngày (liều tương đương với liều trên lâm sàng, hệ số ngoại suy là 7).

- Lô 4: uống viên nang cứng Hoàng Kinh liều 16,8g/kg thể trọng/ngày (*gấp 3 liều tương đương với liều lâm sàng*).

Các lô chuột được uống thuốc thử hoặc nước trong thời gian 4 ngày. Ngày thứ 4, gây viêm màng bụng chuột bằng cách tiêm 2ml dung dịch carrageenin (50mg carrageenin + 1,4ml formaldehyd pha vừa đủ trong 100ml nước muối sinh lý) vào khoang màng bụng của mỗi chuột. Sau khi gây viêm 24 giờ, mổ ổ bụng chuột hút dịch rỉ viêm.

Đo thể tích và đếm số lượng bạch cầu/1ml dịch rỉ viêm. Định lượng protein trong dịch rỉ viêm ở mỗi lô và so sánh giữa các lô.

**\* Nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn**

Tác dụng chống viêm mạn của Hoàng Kinh được nghiên cứu trên mô hình gây u hạt thực nghiệm [127]. Mô hình này nhằm đánh giá tác dụng chống viêm thông qua khả năng làm giảm quá trình tăng sinh tổ chức, giảm khối lượng u hạt tạo thành khi cấy amiant đã nhúng carrageenin vào dưới da chuột. Cách tiến hành như sau:

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

- Lô 1: uống nước cất 0,2ml/10g thể trọng/ngày.
- Lô 2: uống Methylprednisolon 10mg/kg thể trọng/ngày.
- Lô 3: uống viên nang cứng Hoàng Kinh liều 9,6g dược liệu/kg thể trọng/ngày (*tương đương liều dùng trên lâm sàng*).
- Lô 4: uống viên nang cứng Hoàng Kinh liều 28,8g dược liệu/kg thể trọng/ngày (*gấp 3 liều trên lâm sàng*).

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

Sau khi cấy u hạt, các chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử liên tục trong 10 ngày. Ngày thứ 11 tiến hành giết chuột, bóc tách khối u và cân tươi. Chọn ngẫu nhiên mỗi lô 3 khối u để làm xét nghiệm giải phẫu bệnh vi thể.

Các khối u hạt còn lại được sấy khô ở nhiệt độ 56°C trong 18 giờ. Cân trọng lượng u hạt sau khi đã được sấy khô.

## 2.2. NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG

### 2.2.1. Chất liệu nghiên cứu

+ **Thuốc nghiên cứu:** Viên nang Hoàng Kinh:

- Dạng trình bày: đóng lọ × 100 viên nang cứng

- Nơi bào chế: Bộ môn Công nghiệp Dược - Đại học Dược Hà Nội.

Quy trình bào chế (Phụ lục 2).

- Thành phần 1 viên nang: Cao đặc lá Hoàng Kinh: 316mg, tá dược vừa đủ 1 viên nang số 0

- Liều dùng: ngày uống 10 viên chia 2 lần sáng, chiều

- Viên nang có chứng nhận tiêu chuẩn cơ sở của Viện kiểm nghiệm thuốc Trung ương - Bộ Y Tế, số đăng kí kiểm nghiệm 44G/789 (Phụ lục Kiểm định).



**Ảnh 2.1. Viên nang Hoàng Kinh**

+ **Thuốc đối chứng:** Mobic hàm lượng 7,5mg, sản xuất bởi công ty Boehringer Ingelheim - Greece. Mobic được coi là một thuốc ức chế chọn lọc COX-2 vì dựa vào các nghiên cứu in vitro. Nghiên cứu trên thực nghiệm ở nước ngoài cũng cho thấy lá cây Hoàng kinh có tác dụng ức chế chọn lọc COX- 2 [108]. Do vậy, lựa chọn Mobic làm thuốc đối chứng.

+ **Thuốc điều trị nền:** Methotrexat 2,5mg sản xuất bởi công ty Remedica Ltd – Cyprus, đăng kí nhập khẩu bởi công ty TNHH MTV Dược phẩm trung ương 1 CPC - Hà Nội. Liều dùng: uống 04 viên/1tuần/1 lần × 4 tuần. Uống cố định vào một ngày trong tuần (ngày thứ hai sau khi bệnh nhân vào viện).

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

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa YHCT - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.
- Thời gian nghiên cứu: tiến hành nghiên cứu từ năm 2014 - 2015.

### 2.2.3. Đối tượng nghiên cứu

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

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

n1: Cỡ mẫu nhóm nghiên cứu (NNC)

n2: Cỡ mẫu nhóm đối chứng (NĐC-1)

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

$Z_{\alpha}$  : Lực mẫu (=1,645)

P1: tỷ lệ bệnh nhân nhóm nghiên cứu đạt tốt ước lượng là 85%

P2: tỷ lệ bệnh nhân nhóm chứng đạt tốt ước lượng là 65%

$$P = P_1 + P_2 / 2$$

Kết quả tính toán cỡ mẫu nhóm  $n1 = n2 = 34$  bệnh nhân.

- Trong nghiên cứu này, số bệnh nhân của 1 nhóm là 36 bệnh nhân, tổng số là 72 bệnh nhân, đảm bảo đủ hiệu lực thống kê cho nghiên cứu.

#### \* **Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:**

- Bệnh nhân được chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn của Hội thấp khớp học Mỹ năm 1987 [27].

- Đang được điều trị Methotrexat 10mg/tuần ít nhất là 3 tháng cho đến thời điểm tham gia nghiên cứu.

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

- Tuổi từ 18 trở lên.

- Không phân biệt giới, nghề nghiệp.

- Tình nguyện tham gia nghiên cứu.

**\* Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân**

- Loại trừ các bệnh nhân mắc các bệnh: suy gan, suy thận, bệnh về máu, lao, ung thư, viêm loét dạ dày tá tràng, rối loạn tâm thần, rối loạn cảm giác, bệnh về mắt, bệnh phổi mạn tính, phụ nữ có thai và cho con bú.

- Loại trừ các bệnh nhân không tuân thủ yêu cầu của nghiên cứu.

## **2.2.4. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.4.1. Thiết kế nghiên cứu**

Thử nghiệm lâm sàng mở, so sánh trước với sau điều trị và so sánh với nhóm chứng.

### **2.2.4.2. Quy trình nghiên cứu**

+ Mỗi bệnh nhân được khám toàn diện để lựa chọn phù hợp với tiêu chuẩn nghiên cứu. Phân nhóm theo phương pháp ghép cặp tương đồng về tuổi, giới, mức độ hoạt động của bệnh theo DAS 28.

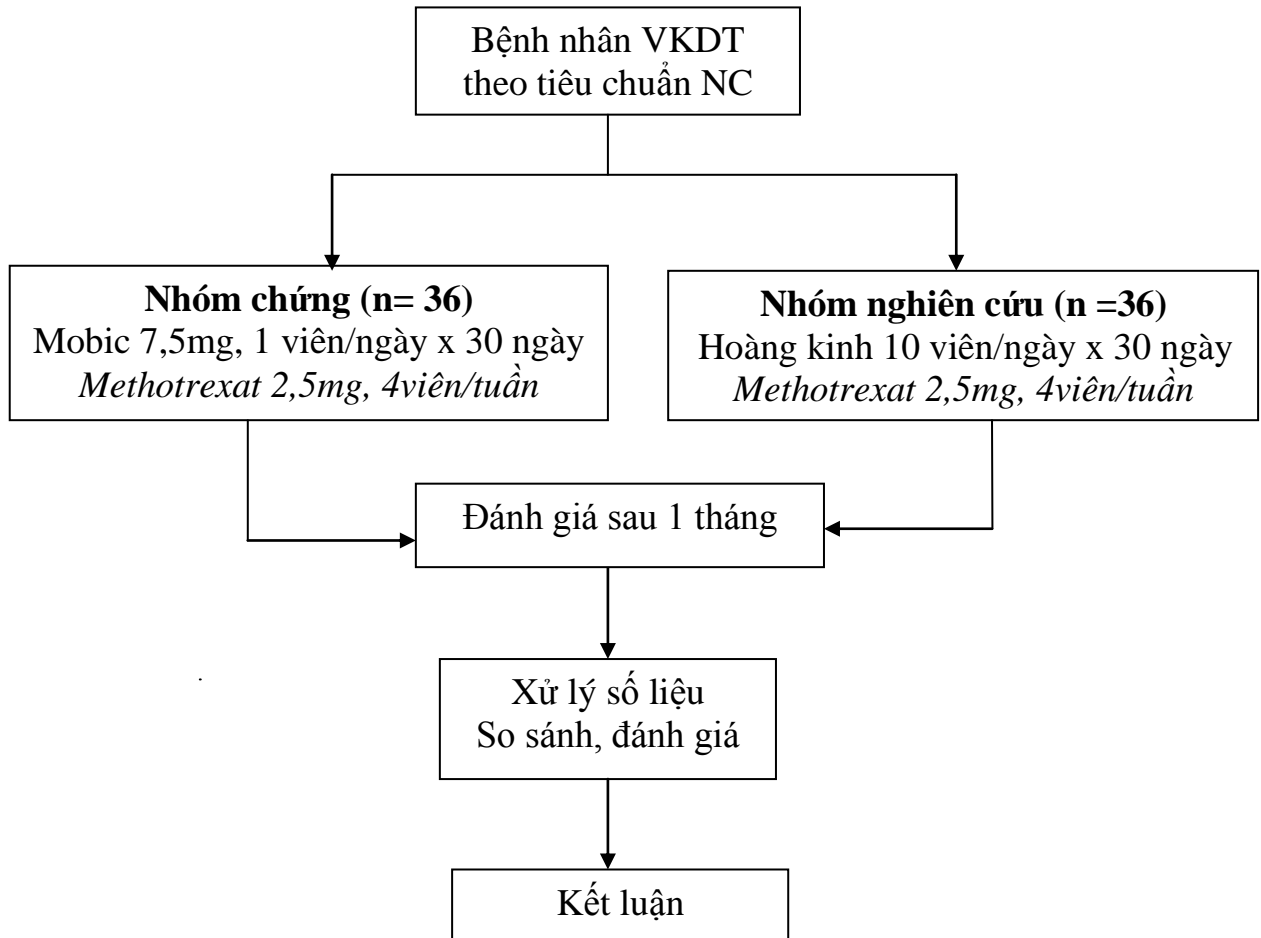
- **Phác đồ nền sử dụng cho cả 2 nhóm:** Methotrexat 2,5mg x 4 viên/1 lần/1 tuần x 4 tuần. Uống cố định vào một ngày trong tuần (ngày thứ 2 sau khi bệnh nhân vào viện)

- Nhóm 1 (nhóm chứng): 36 bệnh nhân, uống Mobic 7,5mg/ngày x 30 ngày. Uống sau ăn no.

- Nhóm 2 (nhóm nghiên cứu): 36 bệnh nhân, uống viên nang cứng Hoàng Kinh 10 viên /ngày x 30 ngày. Uống chia 2 lần sáng, chiều.



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



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ quy trình nghiên cứu

#### 2.2.4.3. Các chỉ tiêu theo dõi:

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

- *Mức độ đau và mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm VAS*: mức độ đau theo chủ quan của người bệnh được theo dõi theo thang điểm VAS1, mức độ hoạt động bệnh theo chủ quan của người bệnh và thầy thuốc được theo dõi theo thang điểm VAS2 và VAS3 (Phụ lục 4).

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

- *Số khớp sưng, số khớp đau*: trong tổng số 28 khớp.

- *Chỉ số Ritchie*: thầy thuốc dùng đầu ngón tay cái của mình ấn lên trên diện khớp của bệnh nhân với lực vừa phải. Cách đánh giá: không có cảm giác đau khi đè ép (0 điểm); có cảm giác đau ít (1 điểm); đau phải nhắm mắt (2 điểm); đau phải co rút chi lại, gạt tay người khám (3 điểm). Tổng cộng có 26 vị trí (Phụ lục 5).

- *Chức năng vận động*: được đánh giá bằng bộ câu hỏi đánh giá sức khỏe, gồm 8 bộ (Health Assessment Questionnaire - HAQ) (phụ lục 6)

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

+  $DAS < 2,6$ : bệnh không hoạt động

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

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

+  $DAS > 5,1$ : bệnh hoạt động mạnh

Các chỉ tiêu lâm sàng được đánh giá ngày thứ nhất vào viện ( $D_0$ ), ngày thứ 15 ( $D_{15}$ ) và ngày thứ 30 ( $D_{30}$ ) của đợt điều trị.

\* *Theo dõi các chỉ tiêu theo YHCT*: Sau khi lựa chọn bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn chẩn đoán theo YHHĐ, chúng tôi dựa vào vọng chẩn, văn chẩn, vấn chẩn và thiết chẩn để phân loại bệnh nhân theo hàn nhiệt và thể lâm sàng tương ứng. Các thể lâm sàng này đã được trình bày tại “Mục 1.2.2” của phần tổng quan bao gồm: Phong thấp tý, Hàn thấp tý, Hàn nhiệt thác tạp tý, Thấp nhiệt tý, Nhiệt độc tý, Thể Huyết ú tý, Đàm trọc tý, Đàm ú tý, Khí âm lưỡng hư tý, Can thận lưỡng hư tý. Sau khi phân loại theo thể lâm sàng, theo dõi các đáp ứng của các thể lâm sàng đó với các tiêu chuẩn đánh giá của YHHĐ.

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

Các chỉ tiêu cận lâm sàng được tiến hành ở thời điểm  $D_0$ ,  $D_{30}$  của đợt điều trị: công thức máu, glucose máu, ure, creatinin, ALT, AST, RF, ESR, CRP.

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

### 2.2.5.1. Đánh giá hiệu quả điều trị

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

- 1) Số khớp sưng.
- 2) Số khớp đau.
- 3) Tốc độ máu lắng.
- 4) Đánh giá đau của bệnh nhân ( $VAS_1$ ).
- 5) Đánh giá toàn diện của bệnh nhân về hoạt động bệnh ( $VAS_2$ )
- 6) Đánh giá toàn diện của thầy thuốc về hoạt động bệnh ( $VAS_3$ ).
- 7) Đánh giá chức năng vận động của bệnh nhân bằng chỉ số HAQ

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

\* **Đánh giá mức cải thiện hoạt động bệnh theo tiêu chuẩn EULAR [28], [30].**

Cách đánh giá: dựa vào hiệu số DAS 28 trước và sau điều trị

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

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

\* **Đánh giá mức độ cải thiện hoạt động bệnh theo các thể lâm sàng và tính chất hàn nhiệt của YHCT.**

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

- Theo dõi tác dụng không mong muốn trên lâm sàng: đau đầu, chóng mặt, buồn nôn, đại tiện lỏng, mẩn ngứa, đau bụng, khớp đau tăng

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

#### **2.2.6. Xử lý số liệu:**

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

So sánh sự khác nhau giữa hai tỷ lệ phần trăm: Test  $\chi^2$

So sánh hai giá trị trung bình: Test T- student.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$

#### **2.2.7. Đạo đức nghiên cứu**

- Đề tài được thông qua Hội đồng Đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội  
 - Viên nang Hoàng Kinh được bào chế tại Trường Đại học Dược Hà Nội, đạt tiêu chuẩn cơ sở và được kiểm định tại Viện Kiểm nghiệm Trung Ương.

- Viên nang Hoàng Kinh được nghiên cứu đầy đủ về tiền lâm sàng trước khi tiến hành nghiên cứu trên bệnh nhân theo đúng quy trình thử nghiệm lâm sàng do Bộ Y tế quy định.

- Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được giữ kín

- Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được giải thích rõ về mục đích nghiên cứu, biết được trách nhiệm và quyền lợi cụ thể của mình, tự nguyện tham gia và hợp tác chấp hành đầy đủ các quy định trong quá trình nghiên cứu.

- Bệnh nhân có quyền rút ra khỏi nghiên cứu bất kỳ thời điểm nào. Nghiên cứu nhằm mục đích chăm sóc và bảo vệ sức khỏe cho cộng đồng, ngoài ra không có mục đích nào khác.

- Nếu bệnh nặng hoặc xuất hiện các tác dụng không mong muốn sẽ được điều trị bằng phương pháp phù hợp.

### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

#### 3.1.1. Độc tính cấp và bán trường diễn của cao Hoàng Kinh

##### 3.1.1.1. Độc tính cấp

**Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của cao Hoàng Kinh**

Lô chuột	Số chuột/lô (con)	Thể tích uống (ml/kg thể trọng)	Liều uống (gam dược liệu/kg thể trọng)	Số chuột chết/lô (%)	Dấu hiệu bất thường
Lô 1	10	15	124,05	0	Không có
Lô 2	10	30	248,10	0	Không có
Lô 3	10	45	372,15	0	Không có
Lô 4	10	60	496,20	0	Ỉa chảy 5/10
Lô 5	10	75	620,25	0	Ỉa chảy 8/10

**Nhận xét:** Không có chuột nào chết trong vòng 72 giờ ở tất cả các lô. Lô chuột uống 496,20g dược liệu/kg thể trọng/ngày đến 620,25g dược liệu/kg thể trọng/ngày một số chuột trong lô có hiện tượng ỉa chảy trong vòng 24 giờ sau khi uống thuốc thử, những ngày sau trở về bình thường.

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

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

**+ Tình trạng chung:**

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

+ Sự thay đổi thể trọng thỏ:

**Bảng 3.2. Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến thể trọng thỏ**

Thời gian	Lô chứng (n = 10)		Lô trị 1 (n=10)		Lô trị 2 (n=10)	
	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng
Trước uống thuốc	2,00 ± 0,14		2,04 ± 0,14		1,93 ± 0,14	
Sau 4 tuần uống thuốc	2,33 ± 0,12	16,79 ± 6,65	2,43 ± 0,17	19,26 ± 5,45	2,25 ± 0,22	16,80 ± 10,04
<i>p</i> trước - sau	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Sau 8 tuần uống thuốc	2,46 ± 0,14	23,71 ± 13,00	2,63 ± 0,25	29,34 ± 9,92	2,48 ± 0,16	29,22 ± 9,43
<i>p</i> trước - sau	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

**Nhận xét:** Sau 4 tuần và 8 tuần uống cao Hoàng Kinh, trọng lượng thỏ ở cả 3 lô đều tăng so với trước khi nghiên cứu ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng thỏ giữa các lô ( $p > 0,05$ ).

\* Đánh giá chức năng tạo máu:

**Bảng 3.3. Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến số lượng hồng cầu trong máu thỏ**

Thời gian	Số lượng hồng cầu ( T/l )			p so với chứng
	Lô chứng (n =10)	Lô trị 1 (n =10)	Lô trị 2 (n =10)	
Trước uống thuốc	4,74 ± 0,36	4,73 ± 0,43	4,48 ± 0,27	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	4,66 ± 0,79	4,64 ± 0,42	4,32 ± 0,40	> 0,05
<i>p</i> (trước -sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	4,52 ± 0,44	4,65 ± 0,78	4,42 ± 0,45	> 0,05
<i>p</i> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc, số lượng hồng cầu trong máu thỏ ở cả 3 lô đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.4. Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu thỏ**

Thời gian	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)			p so với chứng
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	9,69 ± 0,62	9,17 ± 0,59	9,28 ± 0,58	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	8,89 ± 1,39	9,05 ± 0,58	8,83 ± 0,69	> 0,05
<i>p</i> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	9,26 ± 0,74	9,21 ± 1,36	9,46 ± 1,04	> 0,05
<i>p</i> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc, hàm lượng huyết sắc tố trong máu thỏ ở cả 3 lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.5. Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến tỷ lệ hematocrit trong máu thỏ**

Thời gian	Hematocrit (%)			p so với chứng
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	28,53 ± 1,89	27,16 ± 1,71	27,31 ± 1,56	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	27,71 ± 4,21	26,81 ± 1,64	26,13 ± 2,01	> 0,05
<i>p</i> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	26,96 ± 1,98	28,20 ± 4,57	28,02 ± 2,99	> 0,05
<i>p</i> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc, tỷ lệ hematocrit trong máu thỏ ở cả 3 lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.6. Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến số lượng bạch cầu trong máu thỏ**

Thời gian	Số lượng bạch cầu (G/l)			p so với chúng
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	6,27 ± 1,99	6,03 ± 0,86	6,76 ± 0,74	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	7,54 ± 2,19	6,82 ± 1,91	6,52 ± 1,32	> 0,05
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	7,92 ± 0,90	6,97 ± 1,12	7,58 ± 0,88	> 0,05
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc, số lượng bạch cầu trong máu thỏ ở 3 lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.7. Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến công thức bạch cầu trong máu thỏ**

Thời gian	Công thức bạch cầu					
	Lô chứng (n = 10)		Lô trị 1 (n = 10)		Lô trị 2 (n = 10)	
	Lympho (%)	Trung tính (%)	Lympho (%)	Trung tính (%)	Lympho (%)	Trung tính (%)
Trước uống thuốc	80,70 ± 9,99	19,30 ± 9,99	85,70 ± 4,88	14,30 ± 4,88	82,90 ± 7,80	17,10 ± 7,80
Sau 4 tuần uống thuốc	87,10 ± 3,96	12,90 ± 3,96	88,00 ± 5,60	12,00 ± 5,60	88,00 ± 8,50	12,00 ± 8,50
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 8 tuần uống thuốc	82,90 ± 9,90	17,10 ± 9,90	81,40 ± 6,98	18,60 ± 6,98	83,70 ± 8,14	16,30 ± 8,14
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

\* **Nhận xét:** Sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc, công thức bạch cầu trong máu thỏ ở 3 lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).



**Bảng 3.8. Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến số lượng tiểu cầu trong máu thỏ**

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/l)			p so với chứng
	Lô chứng (n =10)	Lô trị 1 (n =10)	Lô trị 2 (n =10)	
Trước uống thuốc	283,10 ± 63,96	256,60 ± 56,83	252,70 ± 53,58	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	264,50 ± 75,03	233,57 ± 73,57	238,63 ± 41,42	> 0,05
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	348,16 ± 76,62	284,22 ± 88,35	296,40 ± 46,58	> 0,05
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

\* **Nhận xét:** Sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc, số lượng tiểu cầu trong máu thỏ ở ở 3 lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

\* **Đánh giá chức năng gan:**

**Bảng 3.9. Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh đến hoạt độ AST trong máu thỏ**

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/l)			p so với chứng
	Lô chứng (n =10)	Lô trị 1 (n =10)	Lô trị 2 (n =10)	
Trước uống thuốc	34,40 ± 10,85	46,10 ± 18,38	41,50 ± 11,86	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	43,50 ± 11,79	33,50 ± 9,52	41,20 ± 12,82	> 0,05
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	42,40 ± 9,16	52,50 ± 15,81	50,10 ± 9,68	> 0,05
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

\* **Nhận xét:** Sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc, hoạt độ AST trong máu thỏ ở ở 3 lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.10. Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh  
đến hoạt độ ALT trong máu thỏ**

Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/l)			p so với chứng
	Lô chứng (n =10)	Lô trị 1 (n =10)	Lô trị 2 (n =10)	
Trước uống thuốc	51,60 ± 7,00	59,00 ± 11,39	60,90 ± 14,38	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	62,90 ± 14,69	57,10 ± 15,57	51,30 ± 9,79	> 0,05
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	59,70 ± 10,30	67,90 ± 14,13	69,90 ± 12,81	> 0,05
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc, hoạt độ ALT trong máu thỏ ở 3 lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.11. Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh  
đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thỏ**

Thời gian	Bilirubin toàn phần (mmol/l)			p so với chứng
	Lô chứng (n =10)	Lô trị 1 (n =10)	Lô trị 2 (n =10)	
Trước uống thuốc	12,15 ± 0,23	12,14 ± 0,20	12,13 ± 0,18	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	12,22 ± 0,30	12,18 ± 0,39	12,24 ± 0,25	> 0,05
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	12,26 ± 0,30	12,25 ± 0,38	12,25 ± 0,30	> 0,05
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc, nồng độ bilirubin trong máu thỏ ở cả ở 3 lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.12. Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh  
đến nồng độ albumin trong máu thỏ**

Thời gian	Albumin (g/dl)			p so với chứng
	Lô chứng (n =10)	Lô trị 1 (n =10)	Lô trị 2 (n =10)	
Trước uống thuốc	4,49 ± 0,37	4,66 ± 0,26	4,40 ± 0,23	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	4,36 ± 0,22	4,52 ± 0,21	4,47 ± 0,37	> 0,05
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	4,72 ± 0,23	4,57 ± 0,37	4,62 ± 0,34	> 0,05
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc, nồng độ albumin trong máu thỏ ở cả ở 3 lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.13. Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh  
đến nồng độ cholesterol toàn phần trong máu thỏ**

Thời gian	Cholesterol toàn phần (mmol/l)			p so với chứng
	Lô chứng (n =10)	Lô trị 1 (n =10)	Lô trị 2 (n =10)	
Trước uống thuốc	2,09 ± 0,61	1,94 ± 0,41	2,06 ± 0,50	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	2,08 ± 0,30	2,13 ± 0,19	2,17 ± 0,27	> 0,05
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	1,92 ± 0,26	2,14 ± 0,30	2,35 ± 0,74	> 0,05
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc, nồng độ cholesterol trong máu thỏ ở ở 3 lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

\* **Đánh giá chức năng thận:**

**Bảng 3.14. Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh  
đến nồng độ creatinin trong máu thỏ**

Thời gian	Creatinin (mg/dl)			p so với chứng
	Lô chứng (n =10)	Lô trị 1 (n =10)	Lô trị 2 (n =10)	
Trước uống thuốc	4,49 ± 0,37	4,66 ± 0,26	4,40 ± 0,23	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	4,36 ± 0,22	4,52 ± 0,21	4,47 ± 0,37	> 0,05
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	4,72 ± 0,23	4,57 ± 0,37	4,62 ± 0,34	> 0,05
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc, nồng độ creatinin trong máu thỏ ở cả ở 3 lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

\* **Thay đổi về mô bệnh học:**

+ *Đại thể:*

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

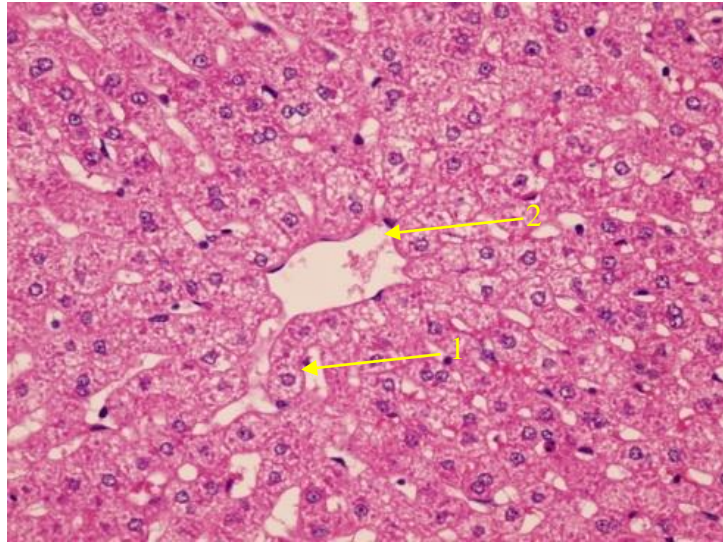
+ *Vi thể:*

- **Hình thái vi thể gan:**

+ Lô chứng: hình ảnh gan bình thường, có một số vị trí bị thoái hóa nhẹ.

+ Lô trị 1: hình ảnh gan bình thường, một vài vị trí bị thoái hóa nhẹ.

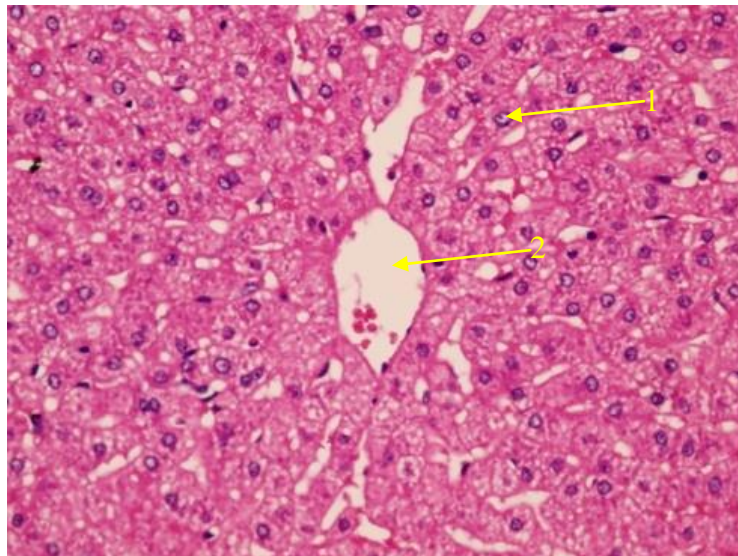
+ Lô trị 2: hình ảnh gan bình thường.



**Ảnh 3.1:** Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng sau 8 tuần uống thuốc (HE x 400)

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

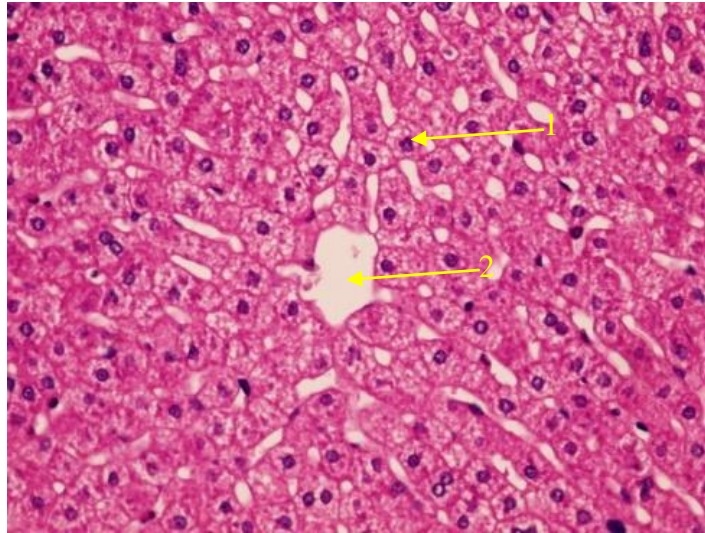
HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - eosin, độ phóng đại 400 lần



**Ảnh 3.2:** Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 1 sau 8 tuần uống thuốc (HE x 400)

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

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



**Ảnh 3.3:** Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 2  
sau 8 tuần uống thuốc (HE x 400)

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

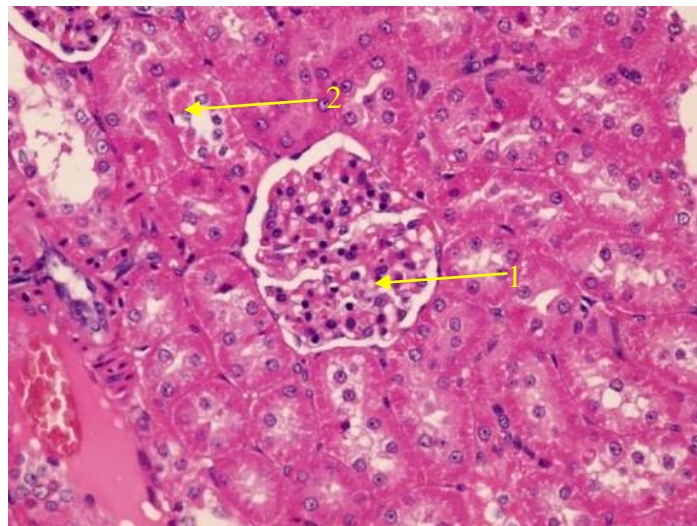
HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - eosin, độ phóng đại 400 lần

**- Hình thái vi thể thận:**

+ Lô chứng: hình ảnh thận bình thường.

+ Lô trị 1: hình ảnh thận bình thường.

+ Lô trị 2: hình ảnh thận bình thường.

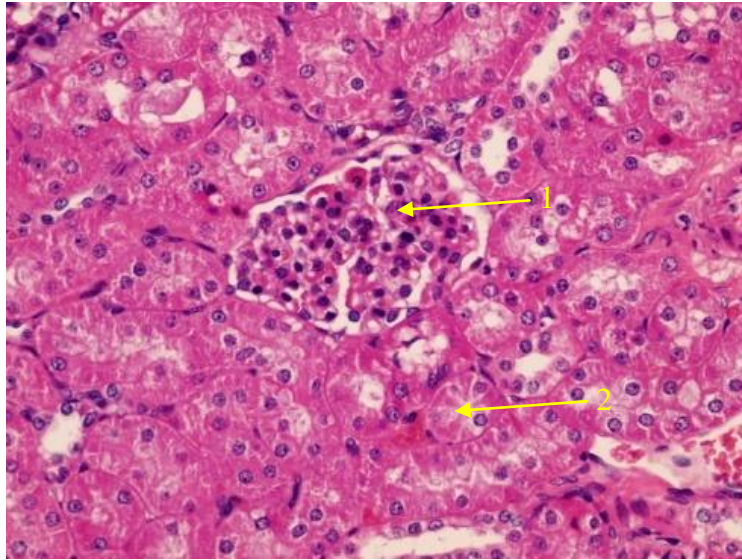


**Ảnh 3.4:** Hình thái vi thể thận thỏ lô chứng sau 8 tuần uống thuốc (HE x 400)

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

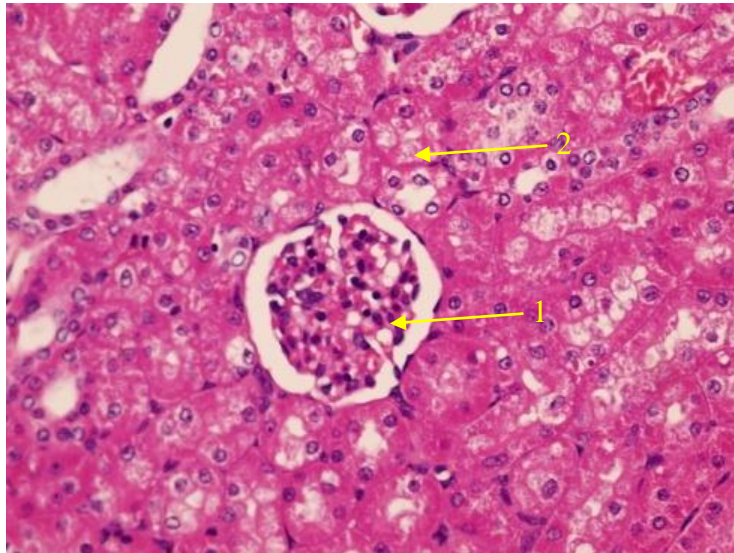
HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - eosin, độ phóng đại 400 lần





**Ảnh 3.5:** Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 1  
sau 8 tuần uống thuốc (HE x 400)

1. Tiểu cầu thận bình thường 2. Ống thận bình thường  
HE x 400: Nhuộm Hematoxylin – eosin, độ phóng đại 400 lần



**Ảnh 3.6:** Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 2  
sau 8 tuần uống thuốc (HE x 400)

1. Tiểu cầu thận bình thường 2. Ống thận bình thường  
HE x 400: Nhuộm Hematoxylin – eosin, độ phóng đại 400 lần

### 3.1.2. Tác dụng giảm đau, chống viêm của viên nang Hoàng Kinh trên thực nghiệm

#### 3.1.2.1. Tác dụng giảm đau của viên nang Hoàng Kinh trên thực nghiệm

##### \* Tác dụng giảm đau trung ương

+ Tác dụng giảm đau của viên nang Hoàng Kinh bằng phương pháp mâm nóng

**Bảng 3.15. Ảnh hưởng của viên nang Hoàng Kinh lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng**

Lô chuột	n	Thời gian phản ứng với nhiệt độ (giây)		p trước-sau
		Trước	Sau	
<b>Lô 1</b> (chứng)	10	20,90 ± 3,14	21,89 ± 4,14	> 0,05
<b>Lô 2</b> (Codein phosphat liều 20mg/kg thể trọng/ngày)	10	20,22 ± 5,86	28,87 ± 5,69	< <b>0,05</b>
p <sub>2-1</sub>		> 0,05	< <b>0,01</b>	
<b>Lô 3</b> (Hoàng Kinh 9,6g/kg thể trọng/ngày)	10	19,17 ± 4,16	20,42 ± 2,91	> 0,05
p <sub>3-1</sub>		> 0,05	> 0,05	
p <sub>3-2</sub>		> 0,05	< <b>0,05</b>	
<b>Lô 4</b> (Hoàng Kinh 28,8g/kg thể trọng/ngày)	10	20,56 ± 5,25	21,12 ± 4,90	> 0,05
p <sub>4-1</sub>		> 0,05	> 0,05	
p <sub>4-2</sub>		> 0,05	< <b>0,05</b>	
p <sub>4-3</sub>		> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Codein có tác dụng kéo dài rõ rệt thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột ( $p < 0,05$ ) và khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ( $p < 0,01$ ). Hoàng Kinh cả 2 liều 9,6g/kg thể trọng/ngày và 28,8g/kg thể trọng/ngày uống trong 3 ngày liên tục không làm thay đổi thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng so với trước khi uống thuốc và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).



+ Tác dụng giảm đau của viên nang Hoàng Kinh bằng máy đo ngưỡng đau

**Bảng 3.16. Tác dụng giảm đau của viên nang Hoàng Kinh trên chuột nhắt trắng bằng máy đo ngưỡng đau**

Lô chuột	n	Khoảng cách gây đau trên máy đo ngưỡng đau (cm)		p trước-sau
		Trước	Sau	
<b>Lô 1</b> (chứng)	10	10,90 ± 3,65	11,05 ± 2,88	> 0,05
<b>Lô 2</b> (Codein phosphat liều 20mg/kg thể trọng/ngày)	10	11,28 ± 2,81	16,22 ± 3,87	< <b>0,01</b>
p <sub>2-1</sub>		> 0,05	< <b>0,01</b>	
<b>Lô 3</b> (Hoàng Kinh 9,6g/kg thể trọng/ngày)	10	10,20 ± 2,66	11,30 ± 4,02	> 0,05
p <sub>3-1</sub>		> 0,05	> 0,05	
p <sub>3-2</sub>		> 0,05	< <b>0,05</b>	
<b>Lô 4</b> (Hoàng Kinh 28,8g/kg thể trọng/ngày)	10	10,22 ± 3,74	11,61 ± 5,42	> 0,05
p <sub>4-1</sub>		> 0,05	> 0,05	
p <sub>4-2</sub>		> 0,05	< <b>0,05</b>	
p <sub>4-3</sub>		> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau uống thuốc codein có tác dụng làm tăng rõ rệt khoảng cách gây phản xạ đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột so với trước uống thuốc và so với lô chứng ( $p < 0,01$ ). Hoàng Kinh cả 2 liều 9,6g/kg thể trọng/ngày và 28,8g/kg thể trọng/ngày uống trong 3 ngày liên tục không làm thay đổi có ý nghĩa thống kê khoảng cách gây phản xạ đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột so với trước khi uống thuốc và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

**\* Tác dụng giảm đau ngoại vi**

+ Tác dụng giảm đau của viên nang Hoàng Kinh bằng phương pháp gây đau bằng acid acetic.

**Bảng 3.17. Ảnh hưởng của viên nang Hoàng Kinh lên số cơn quặn đau của chuột nhắt trắng**

Lô chuột	n	Số cơn quặn đau (số cơn/ 5 phút)					
		0 - 5 phút	> 5 - 10 phút	> 10 - 15 phút	> 15 - 20 phút	> 20 - 25 phút	> 25 - 30 phút
<b>Lô 1</b> (chứng)	10	6,10 ± 3,45	24,40 ± 7,06	18,60 ± 3,86	15,60 ± 2,99	14,20 ± 3,82	11,40 ± 3,66
<b>Lô 2</b> (Aspirin liều 150mg/kg thể trọng)	10	0,60 ± 0,97	8,60 ± 2,55	7,80 ± 0,92	7,40 ± 1,43	7,00 ± 2,40	6,30 ± 2,71
p <sub>2-1</sub>		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,01
<b>Lô 3</b> (Hoàng Kinh 9,6g/kg thể trọng/ngày)	10	3,00 ± 2,16	14,70 ± 5,01	13,70 ± 2,83	10,10 ± 2,18	9,00 ± 2,58	5,60 ± 2,95
p <sub>3-1</sub>		< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,001	< 0,01	< 0,01
p <sub>3-2</sub>		< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05	> 0,05
<b>Lô 4</b> (Hoàng Kinh 28,8g/kg thể trọng/ngày)	10	3,40 ± 1,84	15,10 ± 2,38	12,10 ± 1,60	9,90 ± 1,91	8,70 ± 1,57	5,40 ± 1,65
p <sub>4-1</sub>		< 0,05	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,001
p <sub>4-2</sub>		< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05	> 0,05
p <sub>4-3</sub>		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

**Nhận xét:** Aspirin liều 150mg/kg thể trọng có tác dụng làm giảm số cơn quặn đau ở tất cả các thời điểm nghiên cứu ( $p < 0,001$  hoặc  $p < 0,01$ ). Hoàng Kinh cả 2 liều 9,8g và 28,8g/kg thể trọng/ngày uống trong 3 ngày liên tục có tác dụng làm giảm rõ rệt số cơn quặn đau ở tất cả các thời điểm nghiên cứu so với lô chứng ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$ ).

### 3.1.2.2. Tác dụng chống viêm của viên nang Hoàng Kinh trên thực nghiệm

#### \* Tác dụng chống viêm cấp của viên nang Hoàng Kinh

+ Tác dụng chống viêm cấp của viên nang Hoàng Kinh trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng bằng carrageenin

**Bảng 3.18. Ảnh hưởng của viên nang Hoàng Kinh trên mô hình gây phù chân chuột**

Lô	Sau 2 giờ (V2)		Sau 4 giờ ( V4)		Sau 6 giờ (V6)		Sau 24 giờ (V24)	
	Độ phù (%) ( $\bar{x} \pm$ SE)	% giảm phù so với chứng	Độ phù (%) ( $\bar{x} \pm$ SE)	% giảm phù so với chứng	Độ phù (%) ( $\bar{x} \pm$ SE)	% giảm phù so với chứng	Độ phù (%) ( $\bar{x} \pm$ SE)	% giảm phù so với chứng
<b>Lô 1:</b> nước cất 1ml/100g thể trọng/ngày (n=10)	42,10 ± 6,01		60,78 ± 8,47		68,98 ± 7,83		20,16 ± 4,70	
<b>Lô 2:</b> aspirin 200mg/kg thể trọng (n=10)	19,77 ± 4,83	53,05	33,81 ± 6,33	44,37	41,70 ± 5,71	39,54	15,39 ± 4,55	23,67
$p_{2-1}$	< 0,01		< 0,05		< 0,05		> 0,05	
<b>Lô 3:</b> Hoàng Kinh 5,6g/kg thể trọng (n=10)	37,70 ± 7,87	10,46	49,67 ± 6,52	18,27	40,59 ± 5,30	41,16	24,69 ± 4,14	15,20
$p_{3-1}$	> 0,05		> 0,05		< 0,05		> 0,05	
$p_{3-2}$	> 0,05		< 0,05		> 0,05		> 0,05	
<b>Lô 4:</b> Hoàng Kinh 16,8g/kg thể trọng (n=10)	43,79 ± 8,80	- 4,0	59,53 ± 8,30	2,06	50,61 ± 6,78	26,63	27,43 ± 3,81	- 36,08
$p_{4-1}$	> 0,05		> 0,05		> 0,05		> 0,05	
$p_{4-2}$	> 0,05		< 0,05		> 0,05		> 0,05	

**Nhận xét:** Aspirin liều 200mg/kg thể trọng có tác dụng làm giảm rõ rệt thể tích chân chuột ở các thời điểm 2h, 4h, 6h ( $p < 0,05$ ). Sau 24h, thể tích chân chuột ở lô aspirin vẫn giảm hơn so với lô chứng nhưng sự khác biệt không có ý

nghĩa thống kê. Ở lô uống Hoàng Kinh liều 5,6g/kg thể trọng/ngày: Mức độ phù chân chuột giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng trắng ở thời điểm 6h, mức độ giảm là 41,16% ( $p < 0,05$ ). Các thời điểm còn lại không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng trắng ( $p > 0,05$ ).

+ Tác dụng chống viêm cấp của viên nang Hoàng Kinh trên mô hình gây viêm màng bụng ở chuột cống bằng formaldehyde.

- Ảnh hưởng của viên nang Hoàng Kinh lên thể tích dịch rỉ viêm màng bụng chuột

**Bảng 3.19. Ảnh hưởng của viên nang Hoàng Kinh lên thể tích dịch rỉ viêm**

Lô	n	Thể tích dịch rỉ viêm (ml) ( $\bar{x} \pm SE$ )	% thể tích giảm	p so với lô 1	p so với lô 2
Lô 1: Nước cất 1ml/100g thể trọng/ngày	10	3,83 $\pm$ 0,57			
Lô 2: Aspirin 200mg/kg thể trọng	10	2,43 $\pm$ 0,18	36,60	< 0,05	
Lô 3: Hoàng Kinh 5,6g/kg thể trọng/ngày	10	3,46 $\pm$ 0,32	9,54	> 0,05	< 0,05
Lô 4: Hoàng Kinh 16,8g/kg thể trọng/ngày	10	2,87 $\pm$ 0,42	25,05	> 0,05	> 0,05

**Nhận xét:** Aspirin liều 200mg/kg thể trọng có tác dụng rõ rệt làm giảm thể tích dịch viêm sau khi gây viêm tràn dịch màng bụng bằng carrageenin và formaldehyd. Hoàng Kinh liều 5,6g/kg thể trọng/ngày và liều 16,8g/kg/ thể trọng/ngày không có tác dụng làm giảm có ý nghĩa thống kê thể tích dịch rỉ viêm. Hoàng Kinh liều 16,8g/kg thể trọng/ngày, thể tích dịch rỉ viêm giảm so với lô chứng trắng 25,05%.

- Ảnh hưởng của Hoàng Kinh lên hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm

**Bảng 3.20. Ảnh hưởng của viên nang Hoàng Kinh lên hàm lượng protein dịch rỉ viêm**

Lô	n	Hàm lượng protein (mg/dl) ( $\bar{x} \pm SE$ )	% protein giảm	p so với lô 1	p so với lô 2
Lô 1: Nước cất 1ml/100g thể trọng/ngày	10	3,69 ± 0,10			
Lô 2: Aspirin 200mg/kg thể trọng	10	3,71 ± 0,12	- 0,61	> 0,05	
Lô 3: Hoàng Kinh 5,6g/kg thể trọng/ngày	10	3,50 ± 0,08	5,14	> 0,05	> 0,05
Lô 4: Hoàng Kinh 16,8g/kg thể trọng/ngày	10	3,89 ± 0,06	- 5,38	> 0,05	> 0,05

**Nhận xét:** Aspirin liều 200mg/kg thể trọng và Hoàng Kinh cả 2 liều 5,6g và 16,8g/kg thể trọng/ngày không có tác dụng làm giảm có ý nghĩa thống kê hàm lượng protein dịch rỉ viêm so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

- Ảnh hưởng của Hoàng Kinh lên số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm màng bụng chuột

**Bảng 3.21. Ảnh hưởng của viên nang Hoàng Kinh lên số lượng bạch cầu dịch rỉ viêm**

Lô	n	Số lượng bạch cầu (G/l) ( $\bar{x} \pm SE$ )	% bạch cầu giảm	p so với lô 1	p so với lô 2
Lô 1: Nước cất 1ml/100g/ngày	10	16,46 ± 2,63			
Lô 2: Aspirin 200mg/kg thể trọng/ngày	10	18,80 ± 2,11	- 14,20	> 0,05	
Lô 3: Hoàng Kinh 5,6g/kg thể trọng/ngày	10	14,07 ± 2,79	14,53	> 0,05	> 0,05
Lô 4: Hoàng Kinh 16,8g/kg thể trọng/ngày	10	11,16 ± 2,25	32,23	< 0,05	> 0,05

**Nhận xét:** Aspirin không có tác dụng làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm so với lô chứng. Hoàng Kinh liều 5,6g/kg thể trọng/ngày làm giảm số lượng bạch cầu so với lô chứng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Hoàng Kinh liều 16,8g/kg thể trọng/ngày có tác dụng làm giảm rõ rệt số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm so với lô chứng ( $p < 0,05$ ), mức độ giảm là 32,23%.

**\* Tác dụng chống viêm mạn của viên nang Hoàng Kinh**

+ Tác dụng của viên nang Hoàng kinh lên trọng lượng u hạt

**Bảng 3.22. Tác dụng của viên nang Hoàng Kinh lên trọng lượng u hạt**

Lô	Trọng lượng u (mg)	Tỷ lệ giảm trọng lượng u hạt (%)	p so lô 1	p so lô 2
Lô 1: Chứng sinh học	75,25 ± 17,25			
Lô 2: Methylprednisolon 10mg/kg thể trọng/ngày	35,43 ± 12,75	52,92	< 0,001	
Lô 3: Hoàng Kinh liều thấp 9,6g/kg thể trọng	45,00 ± 11,55	40,20	< 0,01	> 0,05
Lô 4: Hoàng Kinh liều cao 28,8g/kg thể trọng	44,22 ± 7,29	41,24	< 0,001	> 0,05

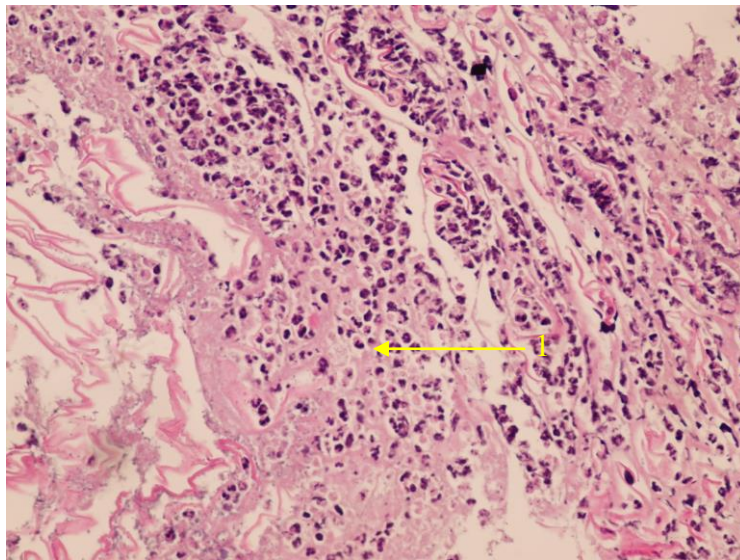
**Nhận xét:** Methylprednisolon liều 10mg/kg thể trọng/ngày có tác dụng làm giảm trọng lượng khối u hạt rõ rệt so với lô chứng ( $p < 0,001$ ). Hoàng Kinh liều 9,8g/kg thể trọng/ngày làm giảm 40,20% trọng lượng khối u hạt so với lô chứng. Hoàng Kinh liều 28,8g/kg thể trọng/ngày làm giảm 41,24% trọng lượng khối u hạt so với lô chứng. Cả 2 liều Hoàng kinh đều có tác dụng chống viêm mạn tính ( $p < 0,01$ ), tác dụng này tương đương với methylprednisolon liều 10mg/kg thể trọng/ngày ( $p > 0,05$ ).

+ *Kết quả giải phẫu bệnh u hạt*

**Bảng 3.23. Kết quả giải phẫu bệnh u hạt**

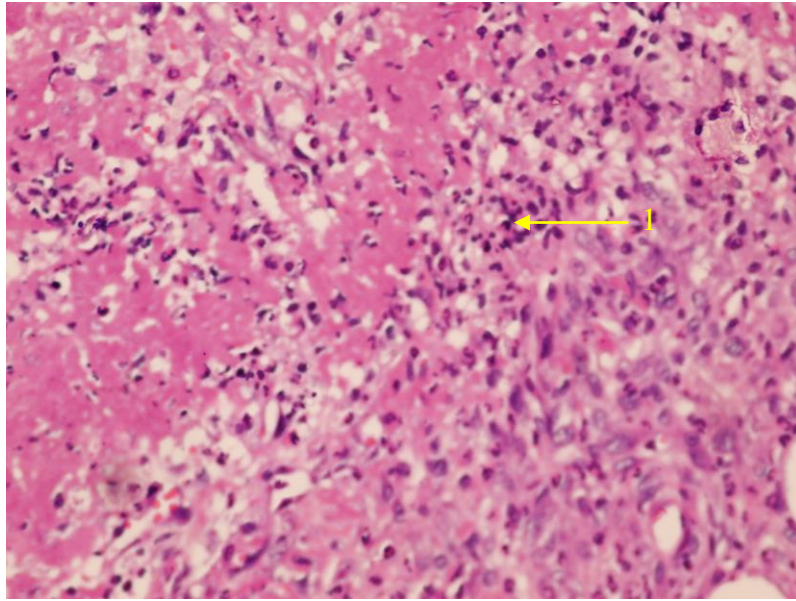
<b>Lô</b>	<b>Kết quả giải phẫu bệnh</b>
<b>Lô 1:</b> chứng sinh học	Vùng hoại tử trung tâm rộng, nhiều bạch cầu đa nhân thoái hóa. Vùng vách xơ có các nguyên bào xơ và bạch cầu đa nhân, nhiều lympho bào.
<b>Lô 2:</b> Hoàng Kinh liêu 9,6g/kg thể trọng/ngày	Vùng trung tâm gồm chất hoại tử và nhiều bạch cầu đa nhân thoái hóa. Vùng vách gồm huyết quản nhiều nguyên bào xơ và bạch cầu đa nhân. Vùng ngoài vỏ áp xe xuất hiện ít lympho bào và tương bào.
<b>Lô 3:</b> Hoàng Kinh liêu 28,8g/kg/ thể trọng/ngày	Vùng trung tâm có xen kẽ giữa các vành đai hoại tử và bạch cầu đa nhân thoái hóa. Vùng vỏ u hạt gồm huyết quản, các nguyên bào xơ và bạch cầu đa nhân. Vùng ngoài vỏ xuất hiện ít lympho bào.

**Hình ảnh giải phẫu bệnh vi thể u hạt**



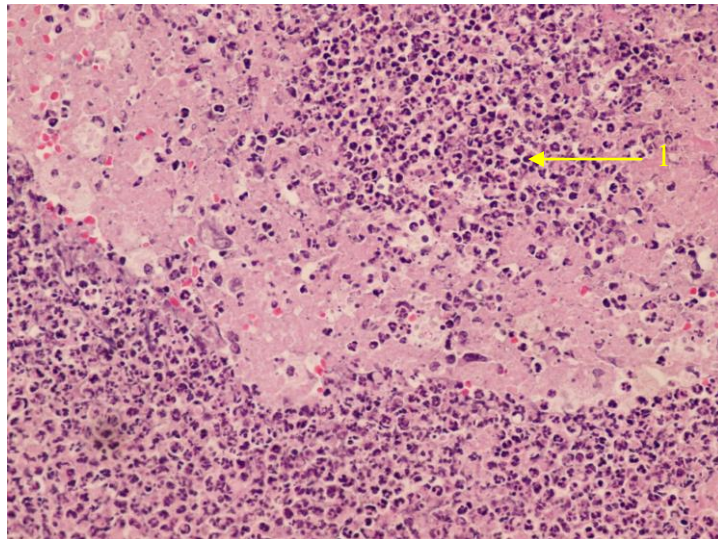
**Ảnh 3.7:** Lô 1: chứng sinh học

1. Vùng hoại tử trung tâm rộng, nhiều bạch cầu đa nhân và lympho bào, thoái hóa (HE x 400). (HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - eosin, độ phóng đại 400 lần)



**Ảnh 3.8: Lô 2:** Uống Hoàng Kinh liều 9,6g/kg thể trọng/ngày

1. Vùng hoại tử trung tâm rộng, nhiều bạch cầu đa nhân và lympho bào thoái hóa (HE x 400). HE x 400: Nhuộm Hematoxylin – eosin, độ phóng đại 400 lần



**Ảnh 3.9:** Lô 3: Uống Hoàng Kinh liều cao 28,8g/kg thể trọng/ngày

1. Trung tâm áp xe gồm chất hoại tử và bạch cầu đa nhân thoái hóa (HE x 400)  
HE x 400: Nhuộm Hematoxylin – eosin, độ phóng đại 400 lần



### 3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG

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

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

**Bảng 3.24. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm		Nhóm nghiên cứu	n	Nhóm chứng	n	p
Tuổi trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )		56,50 $\pm$ 9,43	36	59,00 $\pm$ 11,12	36	> 0,05
Giới	Nam	4 (11,11%)	36	2 (5,56%)	36	> 0,05
	Nữ	32 (88,89%)		34 (94,44%)		> 0,05
Thời gian mắc trung bình (năm) ( $\bar{X} \pm SD$ )		9,14 $\pm$ 9,49	36	11,00 $\pm$ 9,49	36	> 0,05
Nghề nghiệp	Lao động chân tay	28 (77,78%)	36	30 (83,33%)	36	> 0,05
	Lao động trí óc	8 (22,22%)		6 (16,67%)		> 0,05

**Nhận xét:** Các đặc điểm về tuổi, giới, thời gian mắc bệnh và nghề nghiệp của 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

##### 3.2.1.2. Mức độ bệnh trước điều trị của hai nhóm

**Bảng 3.25. Mức độ bệnh ở thời điểm trước điều trị**

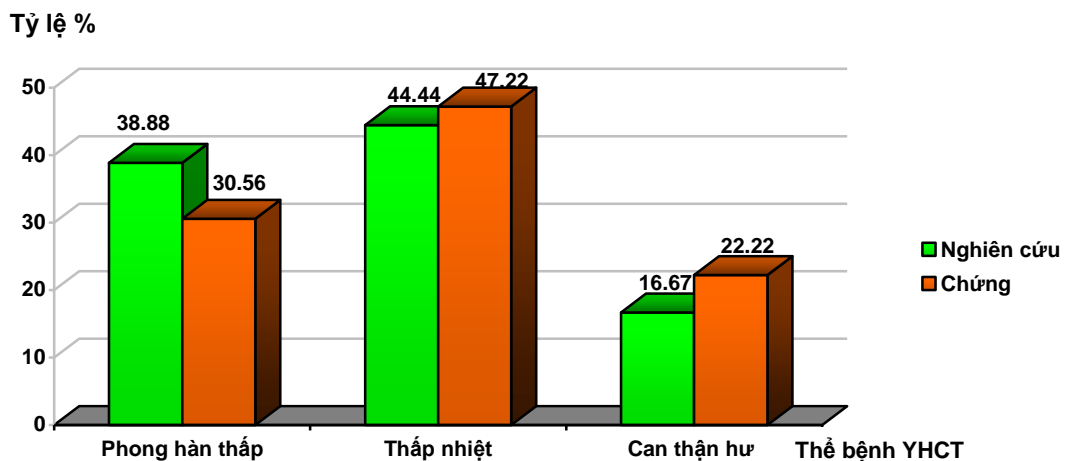
Chỉ số	Nhóm nghiên cứu (n=36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n=36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
Thời gian cứng khớp buổi sáng (phút)	44,31 $\pm$ 22,04	45,83 $\pm$ 35,65	> 0,05
Số khớp sưng	1,72 $\pm$ 1,28	1,69 $\pm$ 1,37	> 0,05
Số khớp đau	5,33 $\pm$ 1,49	5,81 $\pm$ 1,31	> 0,05
Chỉ số Ritchie	11,47 $\pm$ 2,21	12,81 $\pm$ 4,31	> 0,05
DAS 28	4,06 $\pm$ 0,61	4,07 $\pm$ 0,71	> 0,05
ESR giờ đầu	40,53 $\pm$ 23,98	42,58 $\pm$ 34,23	> 0,05
VAS (1)	6,36 $\pm$ 0,87	6,64 $\pm$ 1,05	> 0,05
VAS (2)	6,39 $\pm$ 0,80	6,50 $\pm$ 0,94	> 0,05
VAS (3)	5,89 $\pm$ 0,82	6,25 $\pm$ 0,94	> 0,05
HAQ	19,92 $\pm$ 7,76	17,86 $\pm$ 10,04	> 0,05

**Nhận xét:** Mức độ bệnh của 2 nhóm trước điều trị như thời gian cứng khớp buổi sáng, chỉ số khớp sưng, khớp đau, chỉ số Ritchie, VAS, ESR, HAQ của hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.1.3. Đặc điểm theo YHCT

#### + Phân loại theo thể bệnh YHCT

Kết quả phân loại thể bệnh YHCT trên 72 bệnh nhân cho thấy bệnh nhân tập trung ở 3 thể chính là Phong hàn thấp, Thấp nhiệt, Can thận hư. Kết quả được trình bày dưới biểu đồ sau:



**Biểu đồ 3.1: Thể bệnh lâm sàng theo YHCT của 2 nhóm trước điều trị**

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân thể Thấp nhiệt chiếm tỷ lệ đa số ở cả 2 nhóm, nhóm chứng 47,22%, nhóm nghiên cứu 44,44%. Sự khác biệt về thể lâm sàng của hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

#### + Phân loại theo tính chất hàn nhiệt của YHCT

Dựa trên phân thể bệnh YHCT các bệnh nhân của 2 nhóm được chia tiếp thành 2 nhóm hàn chứng và nhiệt chứng theo tính chất hàn nhiệt của bệnh. Trong đó thể Phong hàn thấp thuộc hàn chứng, thể Thấp nhiệt và Can thận hư thuộc nhiệt chứng. Cụ thể được trình bày dưới bảng sau:

**Bảng 3.26. Phân loại theo tính chất hàn nhiệt của 2 nhóm**

Tính chất bệnh	Nhóm nghiên cứu (n = 36)		Nhóm chứng (n = 36)		p
	n	%	n	%	
<b>Hàn chứng</b> (Hàn thấp)	14	38,89	11	30,56	> 0,05
<b>Nhiệt chứng</b> (Thấp nhiệt và Can thận hư)	22	61,11	25	69,44	> 0,05
p (hàn – nhiệt)	< 0,05		< 0,05		

**Nhận xét:** Tỷ lệ nhiệt chứng của cả hai nhóm chiếm đa số, nhóm nghiên cứu (61,11%), nhóm chứng (69,44%). Sự khác biệt của 2 nhóm về tính chất hàn nhiệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Sự khác biệt về tính chất hàn, nhiệt của từng nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.2.2. Kết quả điều trị theo YHHD

#### 3.2.2.1. Tác dụng giảm đau

+ Cải thiện thời gian cứng khớp trung bình

**Bảng 3.27. Cải thiện thời gian cứng khớp trung bình**

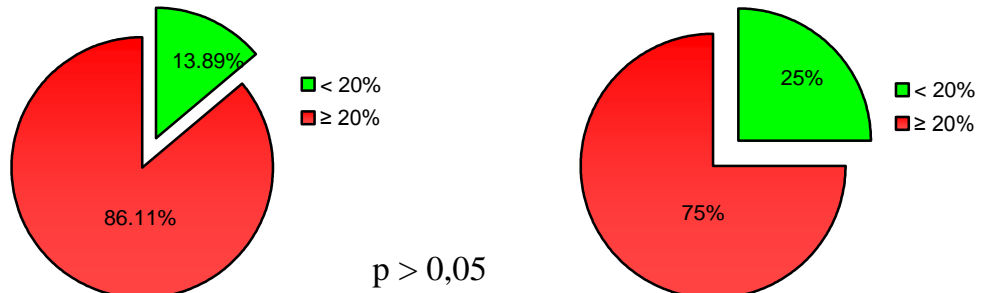
Thời gian cứng khớp buổi sáng (phút)	Nhóm nghiên cứu (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	44,31 ± 22,04	45,83 ± 25,65	> 0,05
D <sub>30</sub>	31,67 ± 16,82	37,36 ± 22,5	> 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	- 12,64 ± 12,04	- 8,47 ± 13,14	> 0,05
p (D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05		< 0,05

**Nhận xét:** Sau điều trị, thời gian cứng khớp trung bình của 2 nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên giữa 2 nhóm không có khác biệt ( $p > 0,05$ )

+ Tỷ lệ cải thiện 20% thời gian cứng khớp buổi sáng

Nhóm nghiên cứu

Nhóm chứng



**Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện cứng khớp buổi sáng**

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện  $\geq 20\%$  thời gian cứng khớp buổi sáng ở nhóm nghiên cứu là 86,11%, nhóm chứng là 75%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ( $p > 0,05$ ).

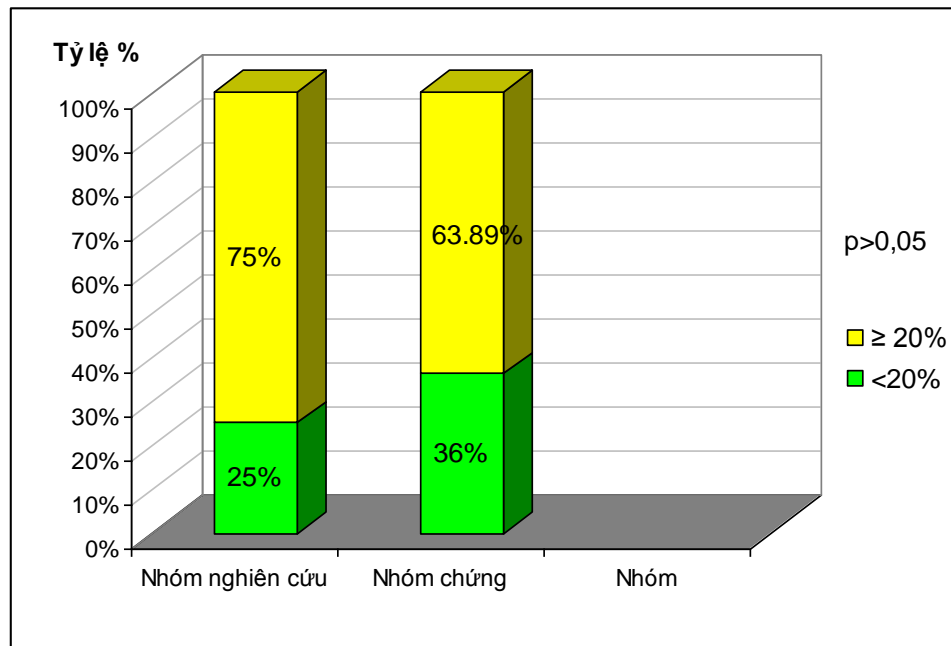
+ Cải thiện số khớp đau trung bình

**Bảng 3.28. Cải thiện số khớp đau trung bình**

Số khớp đau trung bình	Nhóm nghiên cứu (n=36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n=36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	5,33 ± 1,49	5,81 ± 1,31	> 0,05
D <sub>30</sub>	3,86 ± 1,84	4,06 ± 2,11	> 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	- 1,47 ± 1,13	- 1,75 ± 1,57	> 0,05
p (D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	< 0,05	

**Nhận xét:** Sau điều trị số khớp đau trung bình của 2 nhóm giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng ( $p > 0,05$ ).

+ Tỷ lệ cải thiện 20% số khớp đau



**Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện số khớp đau**

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện  $\geq 20\%$  số khớp đau của nhóm nghiên cứu là 75%, nhóm chứng là 63,89%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

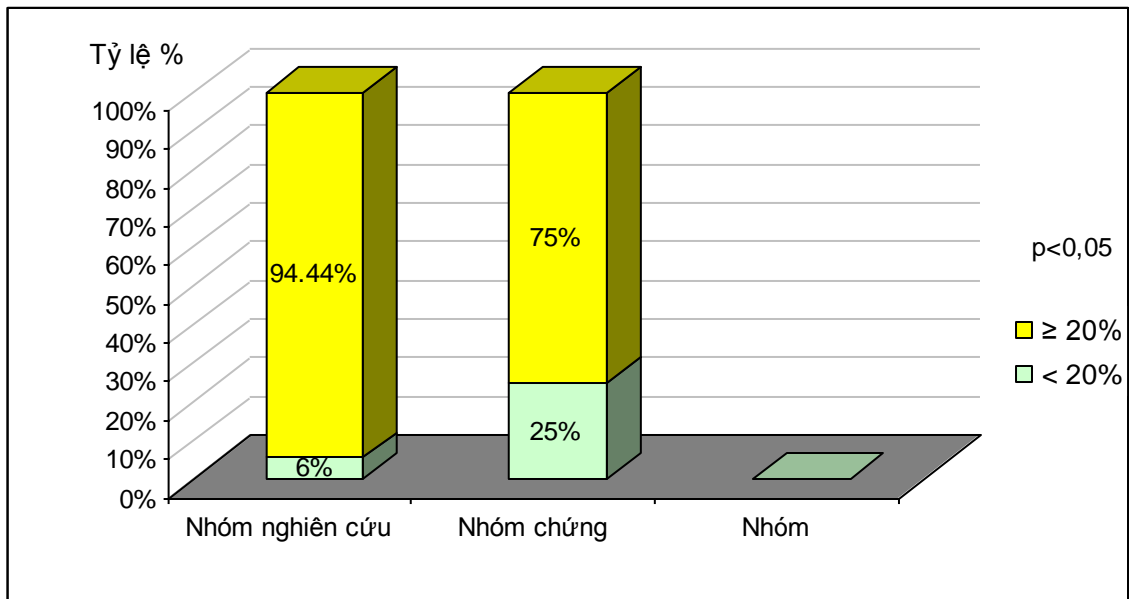
+ Cải thiện mức độ đau trung bình theo thang điểm VAS1

**Bảng 3.29. Cải thiện mức độ đau trung bình theo đánh giá của bệnh nhân bằng thang điểm VAS1**

VAS1	Nhóm nghiên cứu (n=36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n=36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	6,36 $\pm$ 0,87	6,64 $\pm$ 1,05	> 0,05
D <sub>30</sub>	4,08 $\pm$ 1,0	4,83 $\pm$ 1,56	< 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	- 2,28 $\pm$ 0,70	- 1,81 $\pm$ 1,12	< 0,05
p (D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	< 0,05	

**Nhận xét:** Sau điều trị mức độ đau trung bình của 2 nhóm theo VAS 1 giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Nhóm nghiên cứu có mức cải thiện cao hơn nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

+ Tỷ lệ cải thiện 20% theo thang điểm VAS1



**Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện mức độ đau theo đánh giá của bệnh nhân bằng thang điểm VAS1**

**Nhận xét:** Tỷ lệ cải thiện  $\geq 20\%$  mức độ đau theo đánh giá của bệnh nhân bằng thang điểm VAS1 của nhóm nghiên cứu (94,44%) cao hơn nhóm chứng (75%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

+ Cải thiện mức độ đau trung bình theo thang điểm VAS2

**Bảng 3.30. Cải thiện mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của bệnh nhân bằng thang điểm VAS2**

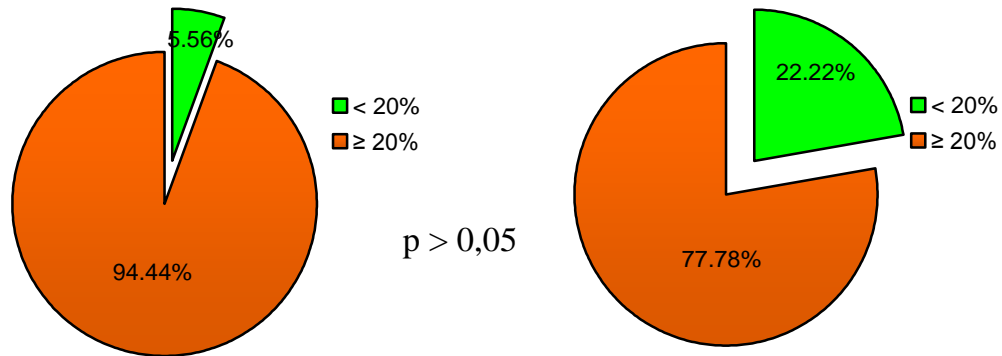
VAS <sub>2</sub>	Nhóm nghiên cứu (n=36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n=36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	6,39 $\pm$ 0,8	6,5 $\pm$ 0,94	> 0,05
D <sub>30</sub>	4,03 $\pm$ 0,94	4,67 $\pm$ 1,29	< 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	- 2,36 $\pm$ 0,72	- 1,83 $\pm$ 0,97	< 0,05
p (D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	< 0,05	

**Nhận xét:** Sau điều trị, mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của bệnh nhân của hai nhóm giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và nhóm nghiên cứu giảm nhiều hơn so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

+ Tỷ lệ cải thiện 20% theo thang điểm VAS2

**Nhóm nghiên cứu**

**Nhóm chứng**



**Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của bệnh nhân bằng thang điểm VAS2**

**Nhận xét:** Tỷ lệ cải thiện trên  $\geq 20\%$  mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của bệnh nhân của nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

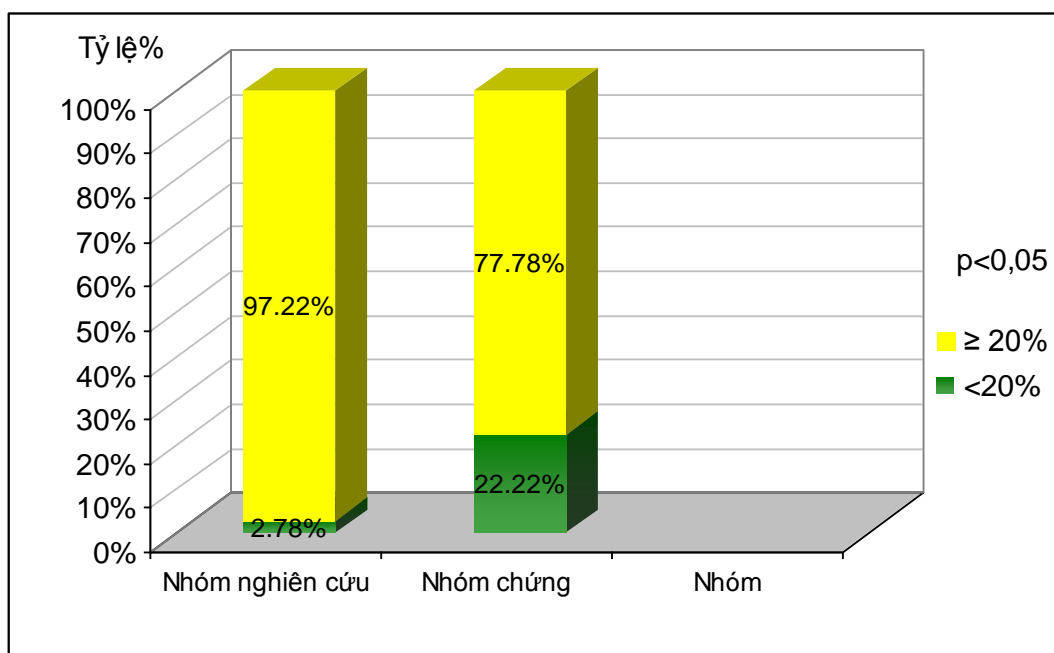
+ Cải thiện mức độ đau trung bình theo thang điểm VAS3

**Bảng 3.31. Cải thiện mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của thầy thuốc bằng thang điểm VAS3**

VAS3	Nhóm nghiên cứu (n=36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n=36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	5,89 ± 0,82	6,25 ± 0,94	> 0,05
D <sub>30</sub>	3,67 ± 0,86	4,33 ± 1,22	< 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	- 2,22 ± 0,68	- 1,92 ± 1,00	> 0,05
p (D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	< 0,05	

**Nhận xét:** Sau điều trị, mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của thầy thuốc bằng thang điểm VAS3 giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt về mức độ cải thiện giữa hai nhóm ( $p > 0,05$ ).

+ Tỷ lệ cải thiện 20% theo thang điểm VAS3



**Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của thầy thuốc bằng thang điểm VAS3**

**Nhận xét:** Tỷ lệ cải thiện  $\geq 20\%$  mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của thầy thuốc bằng thang điểm VAS của nhóm nghiên cứu là 97,22%, của nhóm chứng là 77,78%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

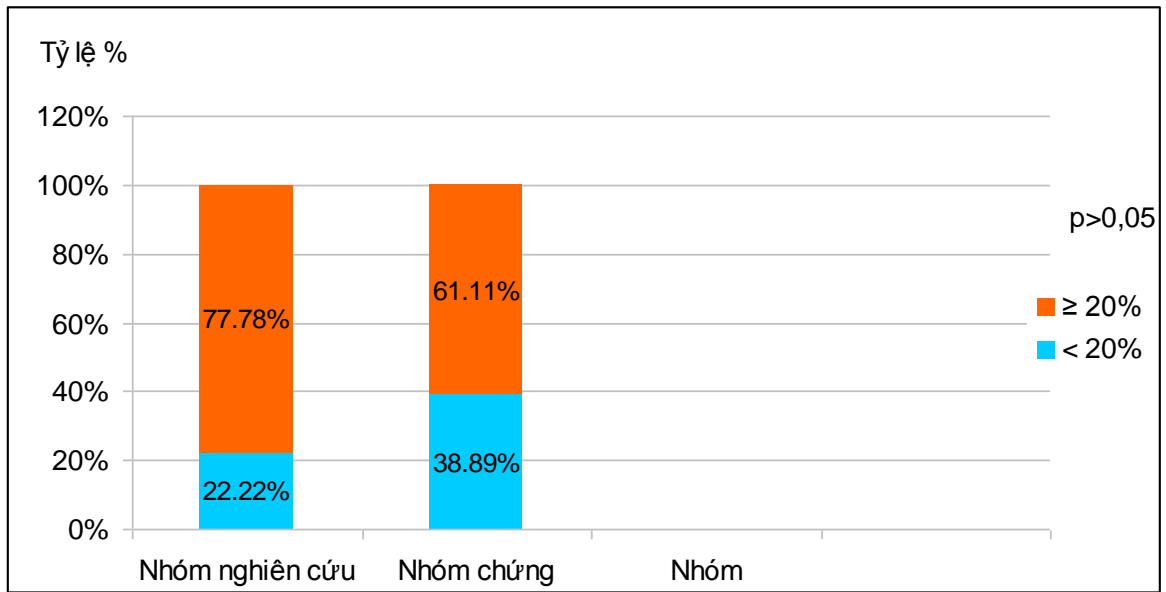
+ Cải thiện chỉ số Ritchie trung bình

**Bảng 3.32. Cải thiện chỉ số Ritchie trung bình**

Chỉ số Ritchie trung bình	Nhóm nghiên cứu (n=36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n=36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	11,47 ± 2,21	12,81 ± 4,31	> 0,05
D <sub>30</sub>	7,58 ± 2,35	8,69 ± 3,00	> 0,05
Cải thiện (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	- 3,89 ± 2,72	- 4,11 ± 3,77	> 0,05
p (D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	< 0,05	

**Nhận xét:** Sau điều trị, chỉ số Ritchie trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Mức độ cải thiện giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).





**Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện chỉ số Ritchie**

**Nhận xét:** Tỷ lệ cải thiện  $\geq 20\%$  chỉ số Ritchie của nhóm nghiên cứu là 77,78%, nhóm chứng là 61,11%. Sự khác biệt của 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.2.2. Tác dụng chống viêm

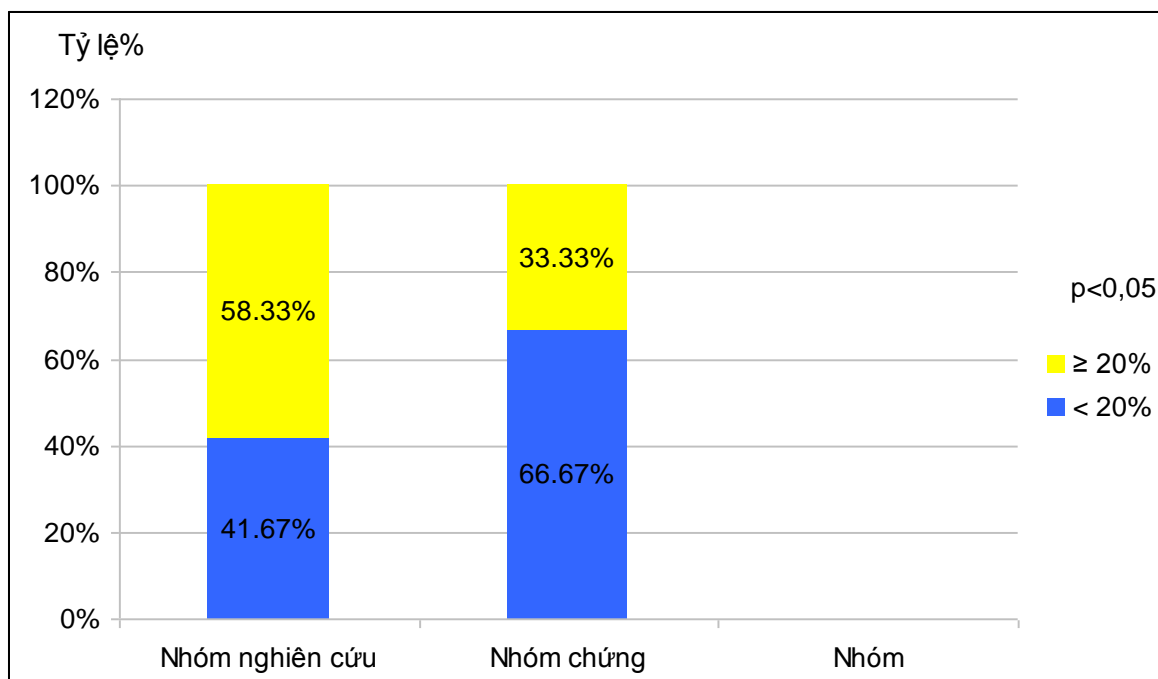
+ Cải thiện số khớp sưng trung bình

**Bảng 3.33. Cải thiện số khớp sưng trung bình**

Số khớp sưng trung bình	Nhóm nghiên cứu (n=36) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n=36) ( $\bar{x} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	1,72 ± 1,28	1,69 ± 1,37	> 0,05
D <sub>30</sub>	0,56 ± 0,84	1,19 ± 1,12	< 0,05
Cải thiện (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	- 1,17 ± 1,36	- 0,5 ± 0,88	< 0,05
p (D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	< 0,05	

**Nhận xét:** Sau điều trị số khớp sưng trung bình của nhóm nghiên cứu giảm nhiều hơn nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

+ Tỷ lệ cải thiện 20% số khớp sưng



**Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện số khớp sưng**

**Nhận xét:** Tỷ lệ cải thiện  $\geq 20\%$  số khớp sưng của nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

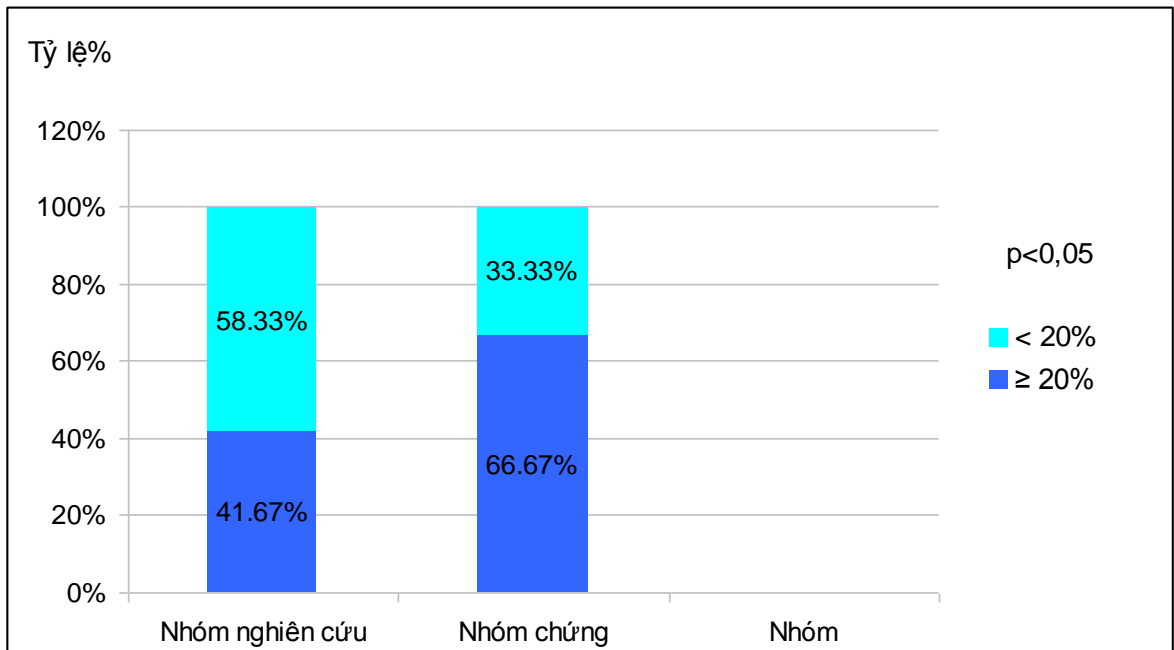
+ Cải thiện tốc độ máu lắng trung bình

**Bảng 3.34. Cải thiện tốc độ máu lắng trung bình**

Máu lắng trung bình (mm/giờ)	Nhóm nghiên cứu (n=36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n=36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	37,38 ± 18,09	37,78 ± 25,03	> 0,05
D <sub>30</sub>	27,22 ± 16,99	36,36 ± 21,56	> 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	- 10,16 ± 19,40	- 1,42 ± 17,38	
p (D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau điều trị, tốc độ máu lắng trung bình của nhóm nghiên cứu giảm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , mức độ cải thiện là  $10,16 \pm 19,4$ . Tốc độ máu lắng của nhóm chứng có xu hướng giảm tuy nhiên mức giảm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

+ Tỷ lệ cải thiện 20% tốc độ máu lắng



**Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện tốc độ máu lắng**

**Nhận xét:** Tỷ lệ cải thiện  $\geq 20\%$  tốc độ máu lắng của nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

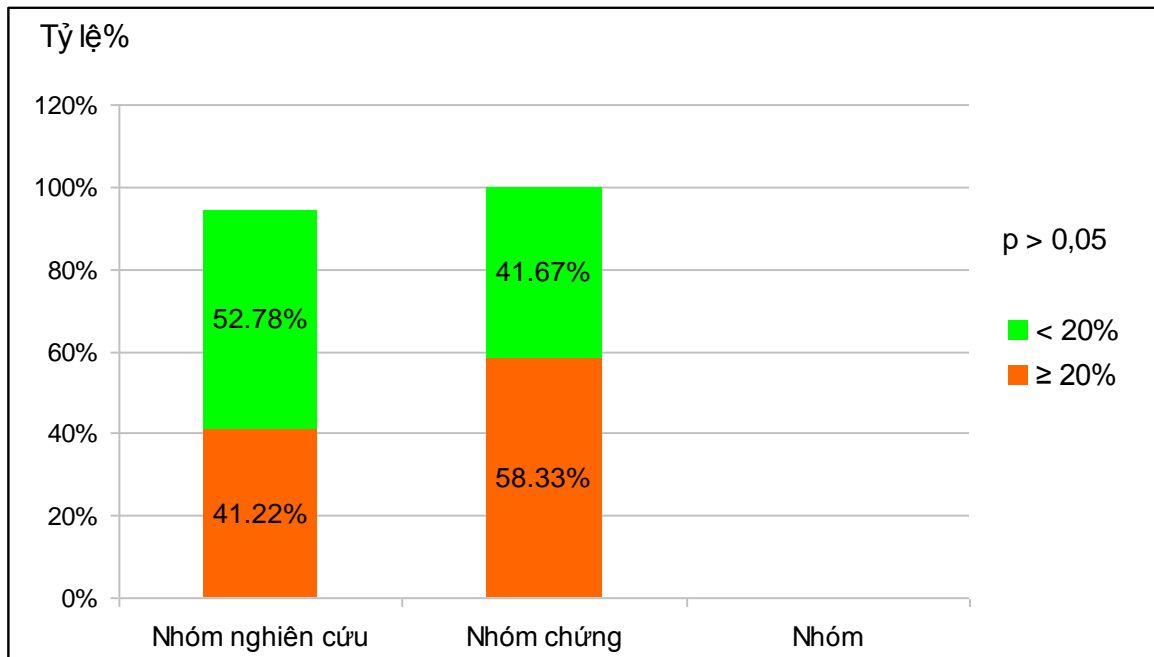
+ Cải thiện Protein phản ứng C trung bình

**Bảng 3.35. Cải thiện CRP trung bình của hai nhóm**

CRP trung bình (mg/dl)	Nhóm nghiên cứu (n=36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n=36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	1,22 ± 1,54	1,79 ± 2,69	> 0,05
D <sub>30</sub>	0,77 ± 1,17	1,34 ± 2,82	> 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	- 0,45 ± 1,26	- 0,46 ± 2,72	> 0,05
p (D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau điều trị, CRP trung bình của nhóm nghiên cứu giảm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . CRP ở nhóm chứng giảm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

+ Tỷ lệ cải thiện 20% protein phản ứng C



**Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện CRP**

**Nhận xét:** Tỷ lệ cải thiện  $\geq 20\%$  của nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

+ Cải thiện yếu tố dạng thấp trung bình

**Bảng 3.36. Cải thiện chỉ số miễn dịch RF trung bình trước và sau điều trị**

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu (n = 20)		p	Nhóm chứng (n = 19)		p
	D <sub>0</sub>	D <sub>30</sub>		D <sub>0</sub>	D <sub>30</sub>	
RF (u/l)	168,03 ± 212,24	133,46 ± 181,05	> 0,05	166,07 ± 174,86	182,85 ± 222,69	> 0,05

**Nhận xét:** Sau điều trị, RF ở nhóm nghiên cứu giảm so với trước điều trị, RF ở nhóm chứng tăng so với trước điều trị. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

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

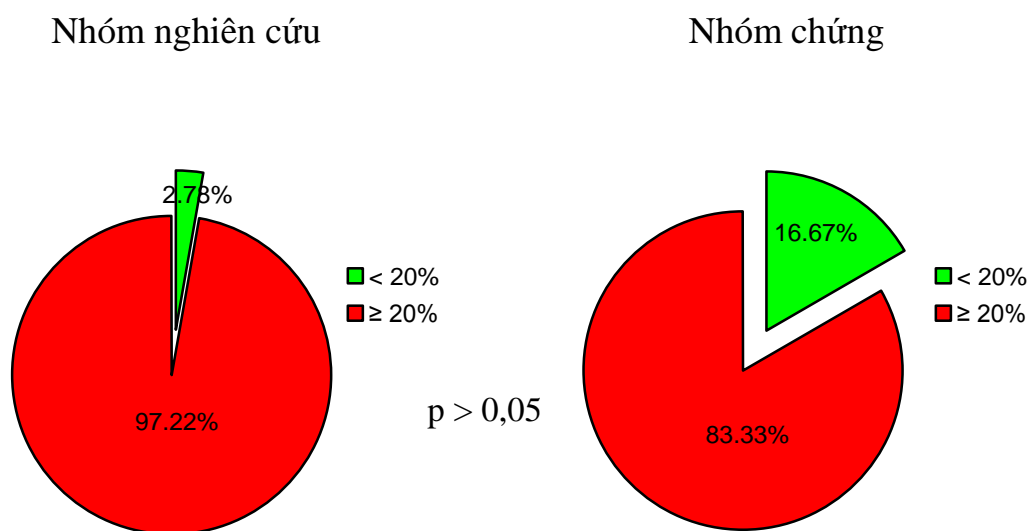
+ Cải thiện chức năng vận động theo HAQ trung bình

**Bảng 3.37. Cải thiện chức năng vận động trung bình đánh giá theo bộ câu hỏi HAQ**

HAQ	Nhóm nghiên cứu (n=36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n=36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	2,49 ± 0,97	2,23 ± 1,25	> 0,05
D <sub>30</sub>	1,34 ± 0,61	1,36 ± 0,81	> 0,05
Cải thiện trung bình (D <sub>30</sub> - D <sub>0</sub> )	- 1,15 ± 0,51	- 0,88 ± 0,75	> 0,05
p (D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	< 0,05	

**Nhận xét:** Sau điều trị, chức năng vận động trung bình đánh giá theo bộ câu hỏi HAQ của nhóm chứng và nhóm nghiên cứu đều cải thiện có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, mức độ cải thiện của 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

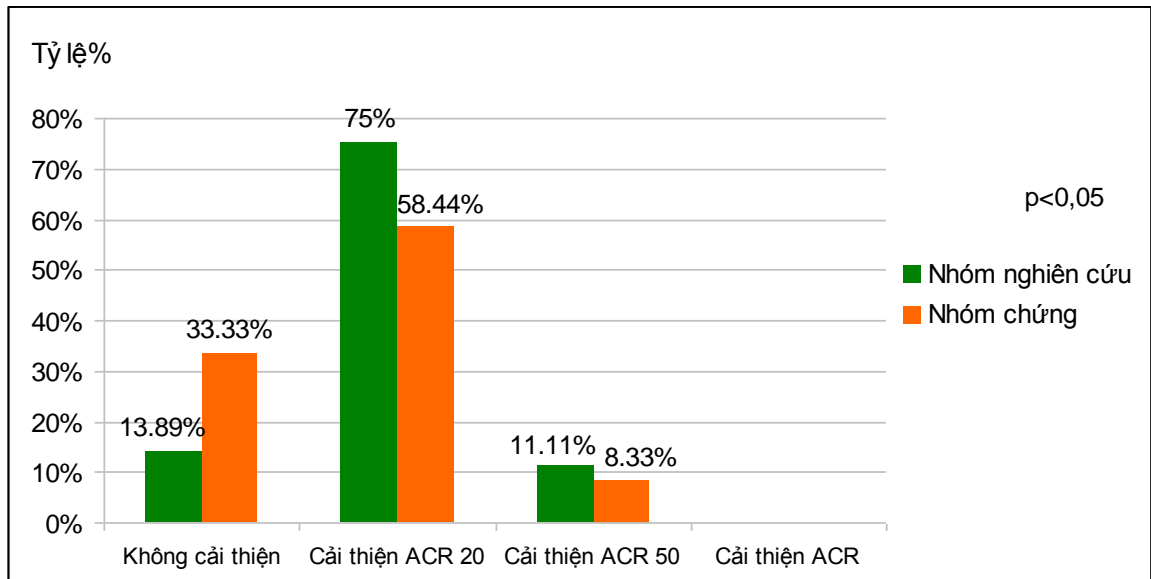
+ Tỷ lệ cải thiện 20% chức năng vận động theo HAQ



**Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện chức năng vận động đánh giá theo bộ câu hỏi HAQ**

**Nhận xét:** Tỷ lệ cải thiện  $\geq 20\%$  chức năng vận động đánh giá theo bộ câu hỏi HAQ của 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

+ Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện 20%, 50%, 70% theo ACR



**Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện theo ACR**

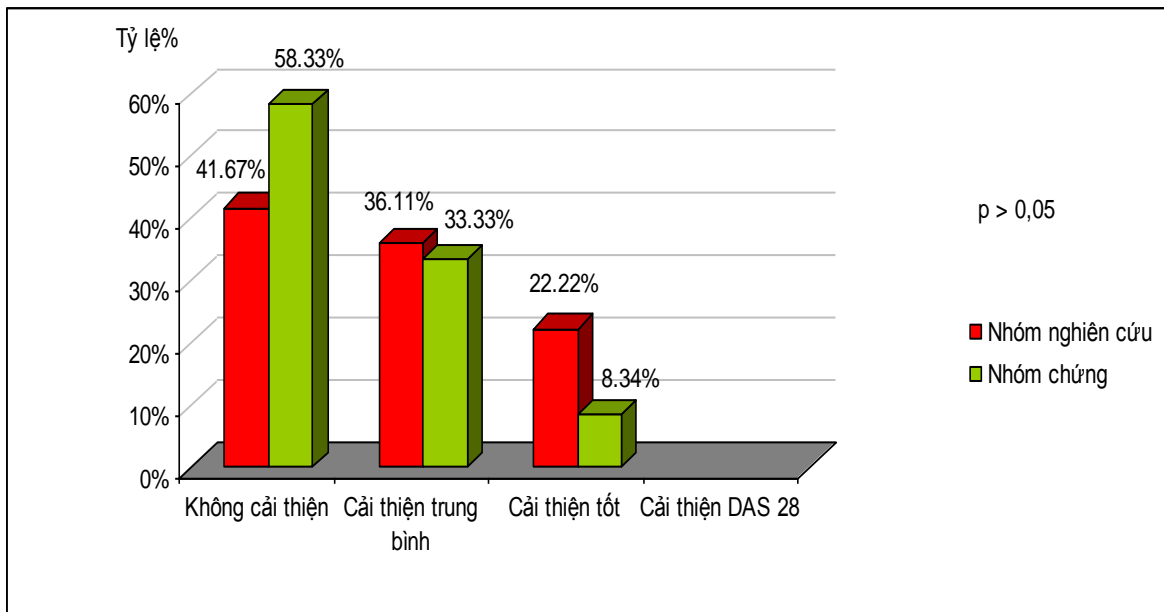
**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện theo ACR 20 ở nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

+ Cải thiện chỉ số DAS 28 trung bình

**Bảng 3.38. Cải thiện chỉ số DAS 28 trung bình**

DAS 28 trung bình	Nhóm nghiên cứu (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
D <sub>0</sub>	4,06 ± 0,61	4,07 ± 0,71	> 0,05
D <sub>30</sub>	3,32 ± 0,81	3,69 ± 0,93	> 0,05
P (D <sub>0</sub> - D <sub>30</sub> )	< 0,05	< 0,05	

**Nhận xét:** Sau điều trị, chỉ số DAS trung bình của 2 nhóm giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với  $p < 0,05$ . Không có sự khác biệt về mức độ cải thiện giữa 2 nhóm ( $p > 0,05$ )

+ *Mức độ cải thiện theo DAS 28***Biểu đồ 3.13. Mức độ cải thiện theo DAS 28**

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân không cải thiện, cải thiện trung bình, cải thiện tốt theo DAS 28 của hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

+ *Thuốc điều trị hỗ trợ của 2 nhóm***Bảng 3.39. Số lượng thuốc hỗ trợ điều trị của 2 nhóm.**

Loại thuốc	Nhóm nghiên cứu (n, mg)	Nhóm chứng (n, mg)
Paracetamol 500mg	4 (23000mg)	5 (28500mg)
Omeprasol 20mg	0	3 (700mg)

**Nhận xét:** Nhóm nghiên cứu có 4/36 bệnh nhân và nhóm chứng có 5/36 bệnh nhân đau tăng lên và phải sử dụng thêm thuốc Paracetamol. nhóm chứng có 3 bệnh nhân đau thượng vị phải sử dụng thêm Omeprasol.

### 3.2.3. Mức độ cải thiện bệnh theo phân loại thể bệnh và hàn nhiệt của YHCT

+ Cải thiện thể bệnh YHCT theo DAS 28 của nhóm nghiên cứu

**Bảng 3.40. Kết quả cải thiện các thể bệnh YHCT của nhóm nghiên cứu theo mức độ cải thiện DAS 28**

Cải thiện DAS 28	Phong hàn thấp (n = 14) (1)		Thấp nhiệt (n = 16) (2)		Can thận hư (n = 6) (3)		p
	n	%	n	%	n	%	
Không cải thiện	4	28,57	5	31,25	6	100	$p_{1-2-3} < 0,01$
Cải thiện	10	71,43	11	68,75	0	0	$p_{1-2} > 0,05$
Tổng	14	100	16	100	6	100	

**Nhận xét:** Tỷ lệ không cải thiện theo DAS 28 gặp chủ yếu ở thể Can thận hư. Không có sự khác biệt giữa 2 thể Phong hàn thấp và thể Thấp nhiệt theo mức độ cải thiện DAS 28 ( $p > 0,05$ ).

+ Cải thiện chỉ số Ritchie theo tính chất hàn nhiệt của YHCT

**Bảng 3.41. Mức độ cải thiện chỉ số Ritchie của nhóm nghiên cứu theo tính chất hàn nhiệt của bệnh**

Cải thiện chỉ số Ritchie	Hàn chứng (n = 14)		Nhiệt chứng (n = 22)		p
	n	%	n	%	
< 20%	2	14,29	6	27,27	$p > 0,05$
≥ 20%	12	85,71	16	72,73	
Tổng	14	100	22	100	

**Nhận xét:** Mức độ cải thiện ≥ 20% chỉ số Ritchie khác biệt không có ý nghĩa thống kê theo tính chất hàn nhiệt của bệnh.



+ *Cải thiện chỉ số HAQ của nhóm nghiên cứu theo tính chất hàn nhiệt của YHCT*

**Bảng 3.42. Mức độ cải thiện chỉ số HAQ của nhóm nghiên cứu theo tính chất hàn nhiệt của bệnh**

Cải thiện HAQ	Hàn chứng (n = 14)		Nhiệt chứng (n = 22)		p
	n	%	n	%	
< 20%	0	0	1	4,5	p > 0,05
≥ 20%	14	100	21	95,45	
Tổng	14	100	22	100	

**Nhận xét:** Tỷ lệ cải thiện ≥ 20% theo HAQ khác biệt không có ý nghĩa thống kê theo tính chất hàn nhiệt của bệnh với p > 0,05.

+ *Cải thiện DAS 28 của nhóm nghiên cứu theo tính chất hàn nhiệt của YHCT*

**Bảng 3.43. Mức độ cải thiện DAS 28 của nhóm nghiên cứu theo tính chất hàn nhiệt của bệnh**

Cải thiện DAS 28	Hàn chứng (n = 14)		Nhiệt chứng (n = 22)		p
	n	%	n	%	
Không cải thiện	4	28,57	11	50,00	p > 0,05
Cải thiện trung bình	6	42,86	7	31,82	
Cải thiện tốt	4	28,57	4	18,18	
Tổng	14	100	22	100	

**Nhận xét:** Mức độ cải thiện theo DAS 28 theo tính chất hàn nhiệt của bệnh khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

### 3.2.4. Tác dụng không mong muốn của viên nang Hoàng Kinh

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

**Bảng 3.44. So sánh tần xuất xuất hiện tác dụng không mong muốn của 2 nhóm bệnh nhân**

Số lượng	Đau thượng vị (n, %)	Đầy bụng (n, %)	Buồn nôn (n, %)	Ỉa chảy (n, %)	Sản ngứa (n, %)
Nhóm chứng (n=36)	3 (4,81%)	4 (11,11%)	0	0	0
Nhóm nghiên cứu (n=36)	0	0	0	0	0

**Nhận xét:** Ở nhóm chứng có 3/36 bệnh nhân (chiếm 4,81%) có biểu hiện đau thượng vị và 4/36 bệnh nhân có cảm giác đầy bụng (chiếm 11,11%) khi uống thuốc. Nhóm nghiên cứu không có bệnh nhân nào có biểu hiện bất thường.

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

+ Thay đổi chỉ số huyết học

**Bảng 3.45. Thay đổi các chỉ số huyết học trước và sau điều trị**

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )		p	Nhóm chứng (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )		p
	D <sub>0</sub>	D <sub>30</sub>		D <sub>0</sub>	D <sub>30</sub>	
Hồng cầu (T/l)	4,44 ± 0,47	4,39 ± 0,45	> 0,05	4,21 ± 0,37	4,13 ± 0,43	> 0,05
Hb (g/l)	13,11 ± 1,36	12,96 ± 1,14	> 0,05	12,3 ± 1,48	12,14 ± 1,45	> 0,05
Bạch cầu (G/l)	7,42 ± 2,94	7,18 ± 2,45	> 0,05	7,28 ± 2,44	6,89 ± 2,26	> 0,05
Tiểu cầu (G/l)	291,8 ± 81,48	279,03 ± 95,37	> 0,05	296,39 ± 98,24	297,39 ± 94,77	> 0,05

**Nhận xét:** Các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so sánh giữa 2 nhóm ( $p < 0,05$ ).

+ Thay đổi chỉ số sinh hóa

**Bảng 3.46. Thay đổi các chỉ số sinh hóa trước và sau điều trị**

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )		p	Nhóm chứng (n = 36) ( $\bar{X} \pm SD$ )		p
	D <sub>0</sub>	D <sub>30</sub>		D <sub>0</sub>	D <sub>30</sub>	
Glucose máu (mmol/l)	4,88 ± 0,70	4,98 ± 0,71	> 0,05	5,38 ± 1,04	5,35 ± 0,96	> 0,05
Ure (mmol/l)	5,05 ± 1,54	4,98 ± 1,10	> 0,05	4,71 ± 1,33	4,94 ± 1,41	> 0,05
Creatinin ( $\mu$ mol/l)	59,91 ± 13,08	63,16 ± 13,33	> 0,05	62,36 ± 11,22	63,13 ± 17,10	> 0,05
ALT (U/L)	27,41 ± 18,03	22,52 ± 13,74	> 0,05	19,43 ± 17,28	22,33 ± 22,79	> 0,05
AST (U/L)	27,94 ± 9,49	27,81 ± 13,12	> 0,05	25,05 ± 10,30	26,11 ± 14,95	> 0,05
Cholesterol (mmol/l)	5,06 ± 1,28	4,43 ± 1,02	< 0,05	4,82 ± 1,03	4,53 ± 0,92	> 0,05
Triglycerid (mmol/l)	2,10 ± 1,60	1,57 ± 1,22	< 0,05	1,61 ± 0,80	1,82 ± 1,14	> 0,05
HDLC (mmol/l)	1,38 ± 0,48	1,23 ± 0,29	> 0,05	1,35 ± 0,53	1,23 ± 0,29	> 0,05
LDLC (mmol/l)	2,96 ± 1,04	2,62 ± 0,78	< 0,05	2,89 ± 0,92	2,69 ± 0,82	> 0,05

**Nhận xét:** Sau điều trị, các chỉ số sinh hóa như glucose máu, ure, creatinin, ALT, AST, HDLC thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, các chỉ số cholesterol, triglyceride, LDLC ở nhóm nghiên cứu giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ).

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

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

Để có cơ sở khoa học khi sử dụng một dược liệu mới trên lâm sàng trong điều trị bệnh, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của dược liệu nhằm đánh giá tính an toàn đồng thời nghiên cứu tác dụng dược lý (tác dụng giảm đau, chống viêm) trên thực nghiệm.

##### **4.1.1. Độc tính cấp và bán trường diễn của cao Hoàng Kinh**

###### **4.1.1.1. Độc tính cấp**

Hoàng Kinh là một dược liệu mới, hầu như chưa được nghiên cứu ở Việt Nam và vị thuốc này cũng chưa được ghi nhận trong Dược điển Việt Nam IV. Vì vậy, việc xác định độc tính cấp và liều chết 50% là cần thiết để đánh giá mức độ độc và có cơ sở chọn liều thử tác dụng cho các bước nghiên cứu tiếp theo. Nghiên cứu độc tính cấp trên chuột nhắt trắng được thực hiện theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon tại Bộ môn Dược Lý, Trường Đại học Y Hà Nội [120]. Đây là phương pháp kinh điển được sử dụng để thử độc tính cấp của thuốc.

Trong nghiên cứu này, chuột nhắt đã được uống cao Hoàng Kinh ở nồng độ đậm đặc nhất, thể tích tối đa 0,25ml/10g thể trọng chuột và số lần tối đa 3 lần trong 24 giờ. Kết quả ở bảng 3.1 cho thấy sau khi uống cao Hoàng Kinh ở tất cả các lô dùng thuốc không có chuột nào chết trong vòng 72 giờ. Ở các lô chuột được uống Hoàng Kinh tương đương liều 124,05g dược liệu/kg thể trọng đến liều 372,15g dược liệu/kg thể trọng không có hiện tượng gì đặc biệt. Chuột ăn uống, vận động bình thường, không khó thở, đi ngoài phân khô, không xuất hiện hiện tượng bất thường nào trong suốt 1 tuần theo dõi. Ở lô chuột được uống Hoàng Kinh tương đương liều 496,20g dược liệu/kg thể

trọng và 620g dược liệu/kg một số chuột trong lô có hiện tượng ỉa chảy trong vòng 24 giờ sau khi uống thuốc thử, những ngày sau trở về bình thường. Như vậy, chuột đã được uống lượng thuốc tối đa có thể dung nạp được, tương đương 620,25g dược liệu/kg thể trọng chuột (75ml/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 (LD<sub>50</sub>). Tính theo kinh nghiệm dân gian thì chuột nhất đã uống gấp 64,61 lần liều trên người (tính hệ số ngoại suy trên chuột nhất là 12). Theo hướng dẫn của WHO và hướng dẫn nghiên cứu thuốc mới, sử dụng Hoàng Kinh với liều dân gian là rất an toàn.

Theo hướng dẫn của Tổ chức hợp tác và phát triển kinh tế (Organization for Economic Cooperation and Development - OECD) về thử độc tính cấp bằng đường uống, nhóm tác giả Rizwan - ul Haq et al năm 2012 đã nghiên cứu về lá Hoàng Kinh: lá Hoàng Kinh được chiết xuất bằng cồn với tỷ lệ 250g lá được 22,6g dịch chiết. Nghiên cứu độc tính cấp của Hoàng Kinh bằng dịch chiết cồn trên chuột cho thấy với liều 250, 500, 1000 và 2000mg/kg thể trọng cho chuột uống ngắt quãng trong thời gian 30, 60, 90 và 120 phút. Quan sát kết quả không thấy độc tính về thần kinh và bất kỳ độc tính nào [128], [129].

Kết quả bảng 3.1 cho thấy khi chuột được uống ở liều 496,2g dược liệu/kg thể trọng chuột (gấp 51,19 liều dùng trên người) và 620,25g dược liệu/kg thể trọng chuột (gấp 64,61 lần liều trên người) có một số chuột có hiện tượng bị ỉa chảy trong ngày đầu tiên được uống thuốc. Nguyên nhân chuột bị ỉa chảy có thể lý giải là trong thành phần hóa học chiết xuất từ lá Hoàng Kinh tại Việt Nam được xác định là có chất nhầy [101]. Khi cho chuột uống liều cao và cứ 2 tiếng uống 1 lần trong ngày đầu tiên thì lượng chất nhầy này tăng cao. Có lẽ đây chính là nguyên nhân khiến chuột bị ỉa chảy. Tuy nhiên, triệu chứng ỉa chảy chỉ xuất hiện trong ngày đầu tiên sau và không có chuột nào bị chết trong quá trình nghiên cứu. Như vậy, với liều dùng theo kinh nghiệm dân

gian cho đến liều gấp 38,77 liều dùng trên lâm sàng (Bảng 3.1 - với liều 375,15g dược liệu/kg thể trọng chuột) không thấy có bất kỳ một biểu hiện bất thường nào trên chuột thực nghiệm.

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

Ngoài một số dược liệu YHCT có biểu hiện tác dụng điều trị nhanh thì đa số các dược liệu có đặc điểm là phải dùng thời gian dài thì mới phát huy tối đa tác dụng. Vì vậy, với các dược liệu khi sử dụng lâu dài trên lâm sàng thì việc nghiên cứu độc tính bán trường diễn là hoàn toàn cần thiết và là yêu cầu bắt buộc để đảm bảo vấn đề y đức trong nghiên cứu. Theo quy định, thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn ít nhất bằng thời gian sử dụng thuốc trên lâm sàng. Thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn càng dài so với thời gian nghiên cứu trên lâm sàng thì càng tăng thêm tính chặt chẽ, khoa học trong nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian dùng thuốc trên lâm sàng là 1 tháng và chúng tôi đã tiến hành thử độc tính bán trường diễn trên thỏ trong thời gian 2 tháng. Như vậy, nghiên cứu đã đảm bảo tốt yêu cầu về mặt thời gian về mặt khoa học.

Để tính liều thuốc thử cho động vật thí nghiệm, phải xác định liều dùng thông dụng dự kiến trên người theo kinh nghiệm. Từ đó tiến hành tính liều trung bình trên người theo kg thân trọng trung bình (50kg) theo quy ước chung của Hiệp hội Dược học quốc tế. Trong nghiên cứu này, Hoàng Kinh được dùng theo kinh nghiệm dân gian trên người là tối đa là 40g dược liệu/1 người (tương đương 50kg). Như vậy, tương ứng với 0,8g dược liệu/1kg thể trọng người. Theo quy định về quy liều tương đương từ liều dùng trên người đối với liều dùng trên động vật thực nghiệm, với thỏ thì hệ số gấp 3 đến 5 liều dùng trên người. Nghiên cứu của chúng tôi đã chọn hệ số 4. Như vậy, liều dùng trên chuột tương đương liều dùng trên lâm sàng, tính theo hệ số 4 là 3,2g dược liệu/g thể trọng thỏ/ngày. Ngoài ra, để khẳng định thêm về tính an

toàn của dược liệu, nghiên cứu còn thử độc tính bán trường diễn với liều gấp 3 lần liều tương đương lâm sàng (9,6g dược liệu/kg thể trọng thỏ/ngày).

Theo WHO, tình trạng chung, trọng lượng cơ thể và các chỉ số huyết học 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.

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

**Thay đổi thể trọng thỏ:** Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy: sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc thử, trọng lượng thỏ ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước khi nghiên cứu ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng thỏ giữa lô chứng và các lô dùng cao Hoàng Kinh ( $p > 0,05$ ). Như vậy, các thỏ thí nghiệm đều phát triển tốt, tăng cân do thỏ đang ở độ tuổi trưởng thành. Kết quả cho thấy thuốc nghiên cứu không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung và trọng lượng của thỏ.

#### ***Ảnh hưởng của Hoàng Kinh đến cơ quan tạo máu:***

Theo kết quả nghiên cứu của các bảng 3.3; 3.4; 3.5; 3.6; 3.7; 3.8 cho thấy sau 4 tuần và 8 tuần uống cao Hoàng Kinh, các chỉ số huyết học của thỏ ở cả hai lô trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi dùng thuốc ( $p > 0,05$ ) và so với lô chứng ở cùng thời điểm. Như vậy, Hoàng Kinh không thể hiện độc tính trên cơ quan tạo máu.

#### ***Ảnh hưởng của Hoàng Kinh đến chức năng gan***

Trong cơ thể gan là cơ quan đảm nhận nhiều chức năng rất quan trọng: chức năng chuyển hóa (protid, lipid, glucid); chức năng dự trữ (dự trữ máu, dự trữ glucid, dự trữ B12, dự trữ sắt); chức năng tạo mật và chức năng chống độc. Để thực hiện các chức năng này là nhờ vào các enzym gan. Các enzym

này tham gia vào quá trình chuyển hóa các chất trong cơ thể. 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 [130]. Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, người ta thường định lượng nồng độ các enzym có nguồn gốc tại gan có trong huyết thanh. Các enzym đó là: AST (aspartate transaminase) và ALT (alanin transaminase). Sự tăng nồng độ các enzym này thường gắn liền với độc tính của thuốc do sự hủy hoại tế bào gan.

Chức năng chuyển hóa lipid của gan thể hiện ở quá trình tổng hợp cholesterol và sản xuất triglyceride. Ngoài ra, gan tổng hợp toàn bộ albumin của huyết tương. Bên cạnh đó, một chức năng quan trọng của gan là chức năng tạo mật. Mật là sản phẩm bài tiết của tế bào gan, Dịch mật gồm có nhiều thành phần. Trong đó, có một số thành phần quan trọng như: muối mật, sắc tố mật, cholesterol... Sắc tố mật (hay còn gọi là bilirubin trực tiếp, bilirubin kết hợp) là một chất hình thành ở gan từ sản phẩm thoái hóa hemoglobin trong cơ thể và sau đó được thải ra theo dịch mật. Vì vậy, xét nghiệm bilirubin trong máu để thăm dò chức năng bài tiết mật của gan.

Kết quả ở các bảng 3.9; 3.10; 3.11; 3.12; 3.13 cho thấy sau 4 tuần và 8 tuần uống cao Hoàng Kinh, các xét nghiệm đánh giá chức năng gan như AST, ALT, nồng độ bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol trong máu thử ở cả 2 lô (lô uống cao Hoàng Kinh liều 3,2g và 9,6g dược liệu/kg thể trọng/ngày) khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với trước khi dùng thuốc và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ). Như vậy, cao Hoàng Kinh không làm ảnh hưởng đến chức năng gan.

Theo các nghiên cứu ở nước ngoài về thành phần hóa học cũng như tác dụng dược lý của cây Hoàng Kinh, dịch chiết từ lá Hoàng Kinh có tác dụng bảo vệ tế bào gan. Nghiên cứu cũng chỉ ra dịch chiết lá có tác dụng bảo vệ tế



bào gan trên những bệnh nhân sử dụng cùng lúc 3 thuốc kháng lao [115]. Như vậy, sử dụng lá Hoàng Kinh theo liều dân gian và liều gấp 3 lần liều dân gian là an toàn.

### *Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh lên chức năng thận thỏ*

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể. Nhu mô thận rất dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh. Vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể có thể gây độc, làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận. Đánh giá chức năng thận sau khi dùng thuốc, thường dùng xét nghiệm định lượng creatinin máu. Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận [130]. Creatinin máu là chỉ tiêu tin cậy nên hiện nay dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận.

Theo kết quả của bảng 3.14, sau 4 tuần và 8 tuần uống cao Hoàng Kinh, ở cả lô trị 1 (uống cao Hoàng Kinh liều 3,2g dược liệu/kg thể trọng/ngày) và lô trị 2 (uống cao Hoàng Kinh liều 9,6g dược liệu/kg thể trọng/ngày), nồng độ creatinin trong máu thỏ thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ). Như vậy, cao Hoàng Kinh không làm ảnh hưởng đến chức năng thận.

### *Ảnh hưởng của cao Hoàng Kinh lên cấu trúc đại thể và vi thể gan thận thỏ*

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

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

**Vi thể:** Các hình ảnh vi thể trong các ảnh 3.1; 3.2; 3.3 của gan thỏ ở lô chứng và các lô trị cho thấy ở lô chứng và lô trị 1 hình ảnh gan bình thường, có một số vị trí bị thoái hóa nhẹ; lô trị 2 (uống cao Hoàng Kinh liều gấp 3 lần liều lâm sàng) có hình ảnh gan bình thường. Các ảnh 3.4; 3.5; 3.6 cho thấy hình ảnh vi thể thận trong tất cả các lô đều bình thường

Như vậy với liều tương đương liều dùng trên lâm sàng và liều gấp 3 liều dùng trên lâm sàng, cao Hoàng Kinh không làm tổn thương hình ảnh vi thể gan thận thỏ sau 8 tuần uống thuốc. Kết quả này cũng phù hợp với xét nghiệm chức năng gan, chức năng thận của thỏ và cũng phù hợp với các nghiên cứu ở ngoài nước cho rằng Hoàng Kinh có tác dụng bảo vệ tế bào gan.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu đã chỉ ra rằng trên tất cả các thỏ sau khi dùng cao Hoàng kinh không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể và vi thể của các cơ quan.

Nhìn chung, các dược liệu YHCT khi dùng thời gian kéo dài trên lâm sàng thì việc nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn là rất cần thiết. Một số dược liệu có tác dụng giảm đau, chống viêm trước đây cũng đã được nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn để khẳng định tính an toàn.

Nghiên cứu độc tính cấp của vị thuốc Cốt khí củ khi cho chuột uống thuốc thử với liều tăng dần từ 4g/kg thể trọng đến 80g/kg thể trọng, theo dõi trong 72 giờ không có chuột nào chết. Với liều gấp 200 lần liều điều trị trên lâm sàng thuốc vẫn chưa gây ra độc tính cấp [74].

Nghiên cứu chế phẩm AT được chiết xuất từ rễ cây Chay cũng cho thấy, khi cho chuột uống liều cao nhất có thể được 42,9g/kg thể trọng chưa thấy biểu hiện độc tính cấp rõ rệt và không tính được LD<sub>50</sub>. Với liều 0,6g/kg thể trọng/ngày và 1,8g/kg thể trọng/ngày, chuột được uống trong 1 tháng không thấy thay đổi về chỉ số huyết học và chức năng và hình thái gan thận thỏ [96].

Tác giả Đào Văn Phan, Nguyễn Ngọc Xuân, Nguyễn Thị Bích Thu (2003) đã nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Thổ phục linh trên thỏ. Kết quả nghiên cứu cho thấy Thổ phục linh với liều gấp gần 80 lần liều dùng trên người theo kinh nghiệm dân gian, cho thỏ uống liên tục trong 1 tháng không thấy thay đổi về các chỉ số huyết học, chức năng gan, thận và hình ảnh mô bệnh học gan, thận [131].

Như vậy, Hoàng Kinh cũng như các dược liệu đã được nghiên cứu với liều dùng theo kinh nghiệm dân gian có tính an toàn cao.

#### **4.1.2. Tác dụng giảm đau, chống viêm của viên nang Hoàng Kinh**

Trên cơ sở kết quả nghiên cứu về tính an toàn của cao Hoàng Kinh cũng như dễ thuận tiện khi bảo quản cũng như khi sử dụng trên lâm sàng, viên nang Hoàng Kinh đã được nhóm nghiên cứu trường Đại học Y Hà Nội và trường Đại học Dược Hà Nội phối hợp bào chế. Tuy nhiên, để có cơ sở khoa học trong việc sử dụng viên nang Hoàng kinh trên lâm sàng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm của viên nang Hoàng Kinh trên thực nghiệm trước khi nghiên cứu trên lâm sàng.

##### **4.1.2.1. Tác dụng giảm đau trên thực nghiệm**

Để tìm hiểu cơ chế tác dụng giảm đau của viên nang Hoàng kinh, hai mô hình giảm đau trung ương và ngoại biên đã được tiến hành.

**Tác dụng giảm đau trung ương:** Được nghiên cứu trên 2 mô hình là mô hình mâm nóng và mô hình máy đo ngưỡng đau.

- **Mô hình mâm nóng:** đây là mô hình dùng nhiệt tác động vào da.

Kết quả bảng 3.15 cho thấy: Hoàng Kinh cả 2 liều 9,6g/kg thể trọng/ngày và 28,8 g/kg thể trọng/ngày uống trong 3 ngày liên tục không làm thay đổi thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng so với trước khi uống thuốc và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ). Như vậy, theo mô hình này cường độ kích thích gây ra cảm giác đau là dùng nhiệt tác động vào da và bộ phận

nhận cảm giác đau gồm các loại thụ cảm thể nhận kích thích nhiệt. Khi kích thích bằng nhiệt, có sự dẫn truyền từ ngoại vi về tủy sống, từ tủy sống kích thích lên não, chuột có phản xạ liếm chân sau. Hoàng Kinh không có tác dụng ức chế phản xạ dẫn truyền thần kinh từ ngoại vi về não. Vì vậy, viên nang Hoàng Kinh không có tác dụng giảm đau theo cơ chế thần kinh thông qua tác động nhiệt vào da.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Hoa (2014). Nghiên cứu viên nang Regimune với liều 840mg/kg thể trọng/ngày 2520mg/kg thể trọng/ngày (liều tương đương và liều gấp 3 liều dùng trên lâm sàng) cũng cho thấy không có tác dụng giảm đau theo mô hình mâm nóng [96].

Tuy nhiên, một số dược liệu được nghiên cứu cho thấy có tác dụng giảm đau trung ương khi thử nghiệm bằng phương pháp mâm nóng. Nguyễn Trần Thị Giáng Hương đã nghiên cứu tác dụng giảm đau của Cầu tích và Cốt khí củ thì đều cho thấy rằng cao lỏng Cầu tích và Cốt khí củ có tác dụng giảm đau trung ương [73], [74].

***- Phương pháp máy đo ngưỡng đau:***

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

Kết quả bảng 3.16 cho thấy: Codein có tác dụng làm tăng rõ rệt khoảng cách gây phản xạ đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột ( $p < 0,01$ ). Hoàng Kinh cả 2 liều 9,6g và 28,8g/kg thể trọng/ngày uống trong 3 ngày liên tục không làm thay đổi có ý nghĩa thống kê khoảng cách gây phản xạ đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột so với trước khi uống thuốc và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ). Như vậy, viên nang Hoàng Kinh không có tác dụng giảm đau trung ương theo cơ chế kích thích cơ học.

Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Hoa, dùng viên nang Regimune liều dùng 840mg/kg thể trọng/ngày (liều tương đương với liều trên lâm sàng) và 2520mg/kg thể trọng/ngày (gấp 3 liều dùng trên lâm sàng) cũng cho thấy không có tác dụng giảm đau thông qua tác động kích thích cơ học [96].

Như vậy, bước đầu tìm hiểu cơ chế giảm đau của viên nang Hoàng Kinh với 2 mô hình giảm đau tác động kích thích bằng nhiệt và tác động kích thích bằng cơ học đều cho thấy viên nang Hoàng Kinh không có tác dụng giảm đau trên 2 mô hình này. Do đó, viên nang Hoàng Kinh không có tác dụng giảm đau theo kiểu ức chế các trung tâm nhận cảm giác đau ở não.

#### **- Tác dụng giảm đau ngoại biên:**

Thí nghiệm gây đau bằng tác nhân hóa học là thí nghiệm đại diện có ý nghĩa trong việc đánh giá đau và giảm đau có tính chất ngoại vi. Trong các thí nghiệm này, pha đáp ứng đầu tiên là do sự kích thích trực tiếp lên sợi cảm giác, pha đáp ứng muộn hơn là do sự xuất hiện đáp ứng của phản ứng viêm và giải phóng ra trung gian hóa học gây đau. Kết quả bảng 3.17 cho thấy viên nang Hoàng Kinh liều 9,6g/kg thể trọng/ngày và 28,8g/kg thể trọng/ngày uống trong 3 ngày liên tục có tác dụng làm giảm rõ rệt số cơn quặn đau ở tất cả các thời điểm nghiên cứu so với lô chứng ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$ ). Như vậy, viên nang Hoàng Kinh có tác dụng giảm đau rõ rệt theo phương pháp gây đau bằng acid acetic tương tự như aspirin, một thuốc giảm đau ngoại vi kinh điển. Theo các nghiên cứu về thành phần hóa học của lá Hoàng Kinh cho thấy thành phần chính của Hoàng Kinh là các flavonoid, thành phần này có tác dụng chống oxy hóa cao. Nhờ tác dụng này sẽ làm giảm gốc tự do, làm giảm sự oxy hóa lớp phospholipid màng tế bào và giảm giải phóng một số chất trung gian hóa học dẫn đến viêm và đau.

Một số tác giả khác cũng sử dụng phương pháp gây đau này để nghiên cứu tác dụng giảm đau của các thảo dược. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Hoa về viên nang cứng Regimune, khi dùng liều tương đương với liều trên lâm sàng và liều gấp 3 liều dùng trên lâm sàng uống trong 3 ngày liên tục cũng thể hiện tác dụng giảm đau có ý nghĩa thống kê khi nghiên cứu bằng phương pháp gây đau quặn bằng acid acetic ở các thời điểm 10-15 phút, 15- 20 phút, 20-25 phút so với lô chứng [96].

Cũng theo nghiên cứu tác giả Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, nghiên cứu vị thuốc Cầu tích bằng phương pháp giảm đau này cho thấy, Cầu tích cũng có tác dụng làm số cơn đau quặn của chuột nhắt trắng [73].

*Như vậy, bước đầu nghiên cứu tác dụng giảm đau của viên nang Hoàng Kinh cho thấy viên nang Hoàng Kinh có tác dụng giảm đau theo cơ chế giảm đau ngoại vi.*

#### **4.1.2.2. Tác dụng chống viêm**

Tác dụng chống viêm của viên nang Hoàng Kinh được nghiên cứu trên tác dụng chống viêm cấp và tác dụng chống viêm mạn.

##### **\* Tác dụng chống viêm cấp**

Hiện nay mô hình gây viêm cấp găng carrageenin được nhiều nhà khoa học trên thế giới áp dụng vì carrageenin gây được các phản ứng viêm gần giống như cơ chế bệnh sinh của viêm [132].

Để so sánh tác dụng chống viêm của viên nang Hoàng kinh, chúng tôi sử dụng mô hình Aspirin làm chứng dương. Các nghiên cứu về Hoàng kinh ở nước ngoài có hướng tới cơ chế tác dụng chống viêm của Hoàng kinh theo kiểu ức chế kiểu COX -2. Tuy nhiên, cơ chế chống viêm này chưa thật sự được khẳng định. Vì vậy, chúng tôi vẫn sử dụng mô hình chống viêm bằng Aspirin - là mô hình cổ điển mà các nhà khoa học trong và ngoài

nước vẫn sử dụng để nghiên cứu khi đánh giá một thuốc khi chưa thật sự rõ về cơ chế tác dụng.

**+ Tác dụng của viên nang Hoàng Kinh trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin**

Sử dụng carrageenin (là polysaccharid) tiêm vào chân chuột hoặc màng bụng, sẽ khởi động quá trình viêm cấp, bản chất của quá trình này là sự đáp ứng của các tế bào miễn dịch mà chủ yếu là các bạch cầu đa nhân trung tính, dẫn đến quá trình giãn mạch, bạch cầu xuyên mạch, tăng tiết các chất trung gian hoá học như prostaglandin, histamin, leucotrien... Mặt khác, quá trình viêm cấp do kháng nguyên là các polysaccharid, còn có sự tham gia của đáp ứng miễn dịch dịch thể do các lympho bào B đảm nhận. Các kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức như polysaccharid khi vào cơ thể sẽ được các lympho bào B nhận diện và tự sản xuất kháng thể đặc hiệu mà không cần sự giúp đỡ của các lympho bào T [125].

Tác dụng chống viêm cấp của viên nang Hoàng Kinh được so sánh với Aspirin liều 200mg/kg thể trọng. Đây là thuốc chống viêm thuộc loại không steroid, có tác dụng chống viêm thông qua các cơ chế :

- Ức chế sinh tổng hợp PG do ức chế cyclooxygenase, làm giảm PGE<sub>2</sub> và F<sub>1 $\alpha$</sub>  là những trung gian hóa học của quá trình viêm.

- Làm vững bền màng lysosom, ngăn cản sự giải phóng enzym phân giải, ức chế quá trình viêm.

Tiêm carrageenin 1% vào bàn chân chuột gây phù chân chuột. Đánh giá khả năng ức chế phù (trong 4 đặc điểm của quá trình viêm cấp thì sưng là chỉ tiêu dễ dàng được đánh giá nhất thông qua đo mức độ phù chân chuột) của viên nang Hoàng Kinh từ đó xác định tác dụng chống viêm cấp.

Bảng 3.18 cho thấy Aspirin liều 200mg/kg thể trọng có tác dụng làm giảm rõ rệt thể tích chân chuột ở các thời điểm 2 giờ, 4 giờ và 6 giờ ( $p < 0,05$ ). Sau 24 giờ, thể tích chân chuột ở lô aspirin vẫn giảm hơn so với lô chứng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Ở lô uống viên nang Hoàng Kinh liều 5,6g/kg thể trọng/ngày mức độ phù chân chuột giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng trắng ở thời điểm 6 giờ ( $p < 0,05$ ), mức độ giảm là 41,16%. Các thời điểm còn lại không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng trắng. Ở lô uống viên nang Hoàng Kinh liều 16,8g/kg thể trọng/ngày không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng trắng ở tất cả các thời điểm nghiên cứu. Như vậy, viên nang Hoàng Kinh ở liều dùng tương đương với liều dùng trên lâm sàng có tác dụng chống viêm cấp ở thời điểm 6 giờ. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả phù hợp với kết quả nghiên cứu về Hoàng kinh của các tác giả ngoài nước.

Theo tác giả M.G Dharmasiri và cộng sự, nghiên cứu bằng đường uống của lá cây Hoàng Kinh về tác dụng giảm đau, chống viêm, chống dị ứng cho thấy sau 2 giờ sử dụng carrageenan gây viêm, mức độ phù chân chuột giảm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Nồng độ tập trung hiệu quả nhất với liều 2g/kg thể trọng lá. Với mô hình gây phù chân chuột bằng formaldehyde, liều 2,5g và 5g/kg thể trọng lá có tác dụng giảm viêm ở ngày thứ 4 và ngày thứ 6 sau khi thử thuốc [110].

Khổng Tĩnh và cộng sự quan sát tác dụng chống viêm giảm đau của chiết xuất ethyl acetate từ rễ cây Hoàng Kinh trên mô hình chuột bị gây đau, sưng chân bởi xylene, carrageenan, nhiệt, acetic acid cho thấy tất cả các liều sử dụng của chiết xuất (16g/kg thể trọng, 8g/kg thể trọng, 4g/kg thể trọng) đều có tác dụng ức chế quá trình sưng. Đối với kích thích nhiệt và acetic acid, liều cao và trung bình (16g/kg thể trọng, 8g/kg thể trọng) mới có tác dụng giảm đau [111].



***Như vậy, viên nang Hoàng Kinh có tác dụng chống viêm cấp ở thời điểm 6 giờ khi gây phù chân chuột bằng carrageenin.***

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như kết quả của một số nghiên cứu khác về nghiên cứu độc vị dược liệu YHCT cho thấy một vị thuốc riêng lẻ cũng có tác dụng chống viêm cấp. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, Cầu tích liều 4g/kg có tác dụng chống viêm cấp [73]. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Hoa, viên nang Regimune liều 420mg/kg thể trọng/ngày (tương đương liều dùng trên lâm sàng) không có tác dụng chống viêm cấp nhưng với liều 1260mg/kg thể trọng/ngày (gấp 3 liều dùng lâm sàng) có tác dụng chống viêm cấp ở thời điểm 6h sau khi gây phù chân chuột công trắng bằng carrageenin [96].

***+ Tác dụng chống viêm cấp của Hoàng Kinh trên mô hình gây viêm màng bụng ở chuột cống bằng formaldehyd và carrageenin***

Để nghiên cứu sâu hơn tác dụng chống viêm của viên nang Hoàng kinh, phương pháp gây viêm màng bụng cấp được thực hiện. Thông qua mô hình này đánh giá được thuốc nghiên cứu có tác dụng làm giảm tính thấm thành mạch, giảm sự xâm nhập bạch cầu vào ổ viêm hay không. Nếu thuốc có tác dụng trên mô hình này sẽ góp phần làm giảm các triệu chứng sưng, nóng, đỏ, đau của phản ứng viêm. Tác nhân gây viêm được dùng là carrageenin và formaldehyd tiêm vào màng bụng chuột. Đánh giá sự thoát dịch (thông qua định lượng số lượng dịch rỉ viêm), sự di chuyển của bạch cầu (thông qua định lượng số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm), và các chỉ số sinh hóa khác liên quan đến phản ứng viêm có thể đo được trong dịch rỉ viêm (hàm lượng protein).

Kết quả bảng 3.19; 3.20; 2.21 cho thấy Hoàng Kinh liều 16,8g/kg thể trọng/ngày làm giảm thể tích dịch rỉ viêm giảm so với lô chứng trắng 25,05%.

Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa với  $p > 0,05$ . Hoàng Kinh cả 2 liều 5,6g/kg thể trọng/ngày và liều 16,8g/kg thể trọng/ngày không có tác dụng làm giảm có ý nghĩa thống kê hàm lượng protein dịch rỉ viêm so với lô chứng. Hoàng Kinh liều 16,8g/kg thể trọng/ngày có tác dụng làm giảm rõ rệt số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm so với lô chứng ( $p < 0,05$ ), mức độ giảm là 32,23%. Như vậy, trên mô hình gây viêm màng bụng, với liều gấp 3 liều dùng trên lâm sàng, viên nang Hoàng Kinh làm ức chế rõ rệt số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm. Sở dĩ có tác dụng này là do thuốc ức chế quá trình viêm thông qua cơ chế làm giảm tính thấm thành mạch dẫn đến giảm số lượng dịch rỉ viêm, làm giảm tính xuyên mạch của bạch cầu nên làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm. Vì vậy, viên nang Hoàng Kinh góp phần làm giảm thể tích phù chân chuột bằng carrageenin.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với một nghiên cứu độc vị khác. Nghiên cứu về viên nang Regimune của tác giả Nguyễn Thị Thanh Hoa cũng cho thấy Regimune liều tương đương lâm sàng và gấp 3 lần liều lâm sàng không có tác dụng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm và không làm giảm protein dịch rỉ viêm trên mô hình gây viêm màng bụng bằng formaldehyd và carrageenin. Tuy nhiên, cũng như nghiên cứu của chúng tôi với liều gấp 3 lần liều lâm sàng, Regimune có tác dụng làm giảm số lượng bạch cầu ở dịch rỉ viêm [96].

***Tóm lại, viên nang Hoàng Kinh có tác dụng chống viêm cấp.*** Với liều 5,6g/kg có tác dụng chống viêm cấp ở thời điểm 6h sau khi gây phù chân chuột cống trắng bằng carrageenin. Viên nang Hoàng Kinh liều 16,8g/kg thể trọng/ngày có tác dụng làm giảm số lượng bạch cầu ở dịch rỉ viêm ( $p < 0,05$  so với lô chứng). Viên nang Hoàng Kinh liều 5,6g/kg thể trọng/ngày và liều 16,8g/kg thể trọng/ngày có xu hướng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm và làm giảm protein dịch rỉ viêm trên mô hình gây viêm màng bụng ở chuột cống trắng bằng carrageenin kết hợp với formaldehyd.

### \* Tác dụng chống viêm mạn

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

Trong nghiên cứu này, để so sánh tác dụng chống viêm mạn, chúng tôi chọn thuốc đối chứng là Methylprednisolon. Methylprednisolon là một glucocorticoid, dẫn xuất 6 - alpha - methyl của prednisolon. Methylprednisolone chống viêm thông qua các cơ chế: làm giảm số lượng các tế bào lympho, bạch cầu ưa eosin, bạch cầu đơn nhân trong máu ngoại biên và giảm sự di chuyển của chúng vào vùng bị viêm, ức chế chức năng của các tế bào lympho và của các đại thực bào của các mô. Ngoài ra, Methylprednisolone còn giảm đáp ứng viêm do giảm tổng hợp prostaglandin do ức chế phospholipase A2, tăng nồng độ lipocortin, giảm tính thấm mao mạch.

Kết quả bảng 3.22 cho thấy, viên nang Hoàng Kinh liều 9,6g/kg thể trọng/ngày làm giảm 40,2% trọng lượng khối u hạt và với liều 28,8g/kg thể trọng/ngày làm giảm 41,24% trọng lượng khối u hạt so với lô chứng. Sự khác biệt với nhóm chứng sinh học có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$ .

So sánh tác dụng chống viêm với nhóm sử dụng methylprednisolon cho thấy tác dụng chống viêm của viên nang Hoàng kinh liều tương đương lâm sàng và liều gấp 3 lần liều trên lâm sàng khác có tác dụng chống viêm tương đương với methylprednisolon liều 10mg/kg ( $p > 0,05$ ). Kết quả bảng 3.23 và các hình ảnh giải phẫu vi thể u hạt (ảnh 3.7; 3.8; 3.9) càng minh chứng cho tác dụng chống viêm mạn của viên nang Hoàng Kinh. Theo các nghiên cứu về thành phần hóa học của lá Hoàng Kinh cho thấy thành phần chính trong lá Hoàng Kinh là tinh dầu, flavonoid inositol, saponin và tannin... Các flavonoid tự nhiên được xem là có bản chất chống oxy hóa, chống lại các gốc tự do của oxy - căn nguyên của nhiều quá trình bệnh lý trong cơ thể, trong đó có quá trình viêm, oxy hóa LDL. Tác dụng điều trị chống viêm, giảm đau của flavonoid chiết xuất từ lá Hoàng Kinh có lẽ cũng liên quan chặt chẽ với đặc tính chống oxy hóa của nó [101].

Như vậy, thành phần chính có tác dụng chống viêm mạn của Hoàng kinh là flavonoid. Nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho thấy dược liệu chứa flavonoid có tác dụng chống viêm mạn. Theo nghiên cứu của Lê Thị Diễm Hồng và cộng sự tại trường Đại học Dược Hà Nội, nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn của saponin và flavonoid cây Kim ngân, cho thấy saponin và flavonoid có tác dụng chống viêm trên mô hình gây viêm mạn tính [133].

Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Hoa, Regimune liều 840mg/kg/ngày (tương đương liều dùng trên lâm sàng) và 2520mg/kg thể trọng/ngày (gấp 3 liều dùng lâm sàng) cũng có tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây u hạt thực nghiệm ở chuột nhắt trắng [96].

Như vậy, với mô hình nghiên cứu như trên đã khẳng định tác dụng chống viêm của viên nang Hoàng kinh: viên nang Hoàng kinh có tác dụng chống viêm cấp ở thời điểm 6 giờ khi gây phù chân chuột bằng carrageenin, có tác dụng giảm số lượng bạch cầu ở dịch rỉ viêm và tác dụng chống viêm mạn tương đương methylprednisolon liều 10mg/kg. Tuy nhiên, để nghiên cứu

tác dụng của Hoàng Kinh trong điều trị viêm khớp dạng thấp trên lâm sàng, thì trên thực nghiệm phải nghiên cứu trên mô hình “viêm khớp dạng thấp”. Hiện nay ở Việt Nam, các labo vẫn chưa gây được mô hình “viêm khớp dạng thấp” trên thực nghiệm. Do đó, tất cả các nghiên cứu chứng minh tác dụng chống viêm của dược liệu YHCT trong đó có dược liệu Hoàng kinh đều phải sử dụng mô hình chống viêm chung. Chính vì vậy mà nghiên cứu về Hoàng kinh trên thực nghiệm mới chỉ đánh giá được tác dụng chống viêm, chứ chưa đánh giá được tác dụng ức chế miễn dịch. Đây cũng là một hạn chế của nghiên cứu mà chúng tôi mong muốn trong tương lai sẽ triển khai được mô hình “viêm khớp dạng thấp” trên thực nghiệm và đánh giá được tác dụng ức chế miễn dịch của Hoàng kinh trên mô hình này.

Tóm lại, nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm của viên nang Hoàng Kinh trên mô hình thực nghiệm cho thấy viên nang Hoàng Kinh có tác dụng giảm đau theo cơ chế ngoại vi. Viên nang Hoàng Kinh có tác dụng chống viêm cấp và mạn tính. Với liều 5,6g/kg thể trọng/ngày có tác dụng chống viêm cấp ở thời điểm 6h sau khi gây phù chân chuột cống trắng bằng carrageenin. Với liều 16,8g/kg thể trọng/ngày có tác dụng làm giảm số lượng bạch cầu ở dịch rỉ viêm. Với cả 2 liều đều có tác dụng chống viêm mạn tính trên mô hình gây viêm mạn u hạt ở chuột nhắt trắng.

## **4.2. BÀN LUẬN VỀ ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU**

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

Kết quả của bảng 3.24 cho thấy các đặc điểm về tuổi, giới, nghề nghiệp và thời gian mắc bệnh của hai nhóm.

#### **\* Tuổi**

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân nhóm nghiên cứu là  $56,50 \pm 9,43$  (tuổi), nhóm chứng là  $59,00 \pm 11,12$  (tuổi).

**Bảng 4.1. Tuổi trung bình của bệnh nhân ở một số nghiên cứu**

Tác giả	Nhóm nghiên cứu ( $X \pm SD$ )	Nhóm chứng ( $X \pm SD$ )
Hoàng Thị Quế [88]	53,98 $\pm$ 9,17 (n = 55)	52,63 $\pm$ 10,28 (n = 52)
Hữu Thị Chung [134]	51,50 $\pm$ 12,10 (n = 75)	52,80 $\pm$ 10,80 (n = 75)
Nguyễn Thị Thanh Hoa [96]	58,67 $\pm$ 7,18 (n = 30)	63,10 $\pm$ 8,82 (n = 30)
Nguyễn Thị Thanh Tú	56,50 $\pm$ 9,43 (n = 36)	59,00 $\pm$ 11,12 (n = 36)
p	< 0,05	< 0,05

Bảng 4.1. cho thấy độ tuổi trung bình của bệnh nhân ở các nhóm nghiên cứu điều trị VKDT có khác nhau. Tuy nhiên, tuổi mắc bệnh đều gặp ở độ tuổi trung niên. Điều này cũng phù hợp với các y văn trước đây [1], [5]. Theo điều tra về dịch tễ học, Tỷ lệ khởi phát VKDT chiếm 80% ở độ tuổi 35 - 50 tuổi. Hơn nữa bệnh VKDT thường xuất hiện hoặc nặng hơn ở thời kỳ sau sinh đẻ, sau mãn kinh, chứng tỏ có vai trò của hormon giới tính [18].

Theo nghiên cứu của tổ chức kiểm tra sức khỏe quốc gia Mỹ (1960-1962) tỷ lệ mắc VKDT là 0,3% ở người lớn dưới 35 tuổi và hơn 10% ở người lớn trên 65 tuổi [32]. Tại Mỹ, theo Mac Duffic, tỷ lệ VKDT là 0,5 - 1% trong quần thể dân cư từ 20 - 80 tuổi; ở nhóm tuổi 55 - 75, tỷ lệ này là 4,5% [32].

Theo lý luận của YHCT, nam lấy con số 8 là quy luật, nữ lấy con số 7 là quy luật. Khi phụ nữ đến tuổi 35 thiên quý bắt đầu suy giảm, 49 tuổi thiên quý cạn, làm cho thận tinh không được nuôi dưỡng, thận âm hư không nuôi dưỡng được cốt tủy, cốt tủy là nguồn gốc của huyết, khi khí huyết suy giảm, chính khí cơ thể giảm sút làm cho các yếu tố phong hàn thấp tà dễ xâm nhập gây nên bệnh [46]. Vì vậy, bệnh VKDT hay gặp ở tuổi trung niên.

#### \* Giới

Kết quả bảng 3.24 cho thấy bệnh nhân nữ chiếm chủ yếu ở cả 2 nhóm.

**Bảng 4.2. So sánh phân bố về giới của một số nghiên cứu**

Tác giả	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng	
	(%Nữ/%Nam)	n	% (Nữ/Nam)	n
Hoàng Thị Quế [88]	74,54 / 25,46	55	73,07 / 26,9	52
Hữu Thị Chung [134]	82,67 / 17,33	75	88 / 22	75
Nguyễn Thị Thanh Hoa [96]	73,33 / 26,67	30	80 / 20	30
Nguyễn Thị Thanh Tú	88,89 / 11,11	36	99,44 / 5,56	36
p	> 0,05		> 0,05	

Bảng 4.2 cho thấy các nghiên cứu về VKDT đa số gặp bệnh nhân là giới nữ. Tỷ lệ bệnh nhân nữ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu của các tác giả khác, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Một số y văn cũng cho rằng trong bệnh VKDT, tỷ lệ nữ cao gấp 3 lần nam giới [18].

Theo thống kê từ năm 1991-1995, tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai, VKDT chiếm 20,7% và từ năm 1996 - 2000 VKDT chiếm 22,9% trong các bệnh khớp, trong đó chủ yếu là nữ giới (92,3%), tuổi trung bình 49,2 (tuổi) và lứa tuổi chiếm đa số là từ 36 - 65 (72,6%) [135].

Như vậy, các nghiên cứu về dịch tễ học cũng như các nghiên cứu về lâm sàng đều cho thấy tỷ lệ bệnh nhân VKDT là nữ giới chiếm đa số. Chính vì vậy, mà có một số tài liệu trước đây còn lấy tiêu chuẩn: Nữ, tuổi trung niên là một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh VKDT [136].

Câu hỏi đặt ra ở đây là tại sao nữ, tuổi trung niên lại có tỷ lệ mắc bệnh này cao hơn nam giới. Có nhiều giả thuyết đã được đưa ra. Theo YHHĐ, tuổi trung niên của nữ giới là độ tuổi sau khi sinh đẻ. Ở độ tuổi này bắt đầu có sự suy giảm của hoạt động buồng trứng, các hormon sinh dục giảm xuống, đó là điều kiện thuận lợi để khởi phát một số bệnh trong đó có bệnh VKDT.

### \* Thời gian mắc bệnh

- Kết quả bảng 3.24 chỉ ra rằng, thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm nghiên cứu là  $9,14 \pm 9,49$  (năm), Nhóm chứng là  $11,00 \pm 9,49$  (năm). Thời gian mắc bệnh của 2 nhóm không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ . Nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Quế cho thấy thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm nghiên cứu là  $4,88 \pm 2,13$  (năm), của nhóm chứng là  $5,11, \pm 2,57$  (năm). Theo tác giả Nguyễn Thị Thanh Hoa, thời gian mắc bệnh trung bình nhóm nghiên cứu là  $2,19 \pm 0,53$  (năm) và nhóm chứng là  $2,4 \pm 0,27$  (năm) [96]. Như vậy, thời gian mắc bệnh trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có cao hơn các nghiên cứu trước đây. Điều này được giải thích là do tiêu chuẩn chọn bệnh nhân của các nghiên cứu trước theo tiêu chuẩn X - quang là độ I và độ II. Những bệnh nhân bị VKDT mà có tổn thương độ I và II thì thường có thời gian mắc bệnh chưa lâu. Còn trong nghiên cứu của chúng tôi, tiêu chuẩn chọn bệnh nhân dựa vào mức độ hoạt động của bệnh. Tất cả bệnh nhân có biến dạng khớp (thời gian mắc bệnh thường dài) mà bệnh đang ở giai đoạn hoạt động vừa và nhẹ chúng tôi vẫn lựa chọn. Vì vậy, thời gian mắc bệnh của bệnh nhân có độ dao động lớn, từ vài tháng đến vài chục năm. Điều này cũng phù hợp với đặc điểm của bệnh VKDT - diễn biến mạn tính, biểu hiện từng đợt cấp tính và nặng dần theo thời gian.

#### 4.2.2. Sự tương đồng của hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Để nghiên cứu lâm sàng về một dược liệu nhằm đảm bảo tính khoa học, chặt chẽ, ngoài việc nghiên cứu trên thực nghiệm về tính an toàn và tác dụng sinh học của dược liệu đó thì việc thiết kế nghiên cứu lâm sàng là hết sức quan trọng. Trong nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn phương pháp nghiên cứu có đối chứng nhằm so sánh một cách khách quan tác dụng của thuốc. Tuy nhiên, để đánh giá kết quả một cách chính xác thì việc lựa chọn nhóm đối chứng tương đồng với nhóm nghiên cứu là một việc rất quan trọng. Phân tích



số liệu nghiên cứu, chúng tôi thấy có sự tương đồng giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu.

#### ***4.2.2.1. Tương đồng về tuổi, giới, thời gian mắc bệnh***

Kết quả của bảng 3.24 cho thấy các đặc điểm về tuổi, giới, nghề nghiệp và thời gian mắc bệnh của hai nhóm là tương đồng ( $p > 0,05$ ). Các đặc điểm về tuổi, giới cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác mà chúng tôi đã phân tích ở trên.

#### ***4.2.2.2. Tương đồng về mức độ bệnh ở thời điểm trước điều trị của hai nhóm***

Ngoài các đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu phải tương đồng thì các chỉ tiêu đánh giá mức độ bệnh cũng phải tương đồng ở thời điểm trước khi vào viện. Đây là một tiêu chí rất quan trọng để đánh giá kết quả nghiên cứu. Phân tích kết quả ở bảng 3.25 cho thấy, mức độ bệnh theo các chỉ tiêu đánh giá ở thời điểm trước điều trị như thời gian cứng khớp buổi sáng, số khớp sưng, số khớp đau, chỉ số Ritchie, DAS 28, ESR giờ đầu, VAS1, VAS2, VAS3, HAQ của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

#### ***4.2.2.3. Sự tương đồng theo phân loại thể bệnh và hàn nhiệt của YHCT***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thống nhất tất cả các bệnh nhân chọn theo tiêu chuẩn ACR 1987. Tất cả bệnh nhân được khám lâm sàng và cận lâm sàng theo YHHĐ. Sau đó, bệnh nhân được khám lâm sàng YHCT thông qua vọng, vấn, vấn và thiết và phân thành các thể lâm sàng. Kết quả biểu đồ 3.1 cho thấy, bệnh nhân của 2 nhóm được chia làm 3 thể: thể phong hàn thấp, thể thấp nhiệt và thể can thận hư. Phân tích tỷ lệ của các thể bệnh này ở hai nhóm cho thấy có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Như vậy có sự tương đồng về thể lâm sàng YHCT của 2 nhóm trước điều trị.

Vì Hoàng Kinh là dược liệu mới, có rất ít tài liệu ở Việt Nam đề cập đến tính hàn nhiệt của dược liệu này. Chúng tôi phân các thể lâm sàng theo tính chất hàn nhiệt của bệnh để việc xác định tính hàn nhiệt của thuốc được dễ dàng. Kết quả của bảng 3.26 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân thuộc nhiệt chứng (bao gồm thể Thấp nhiệt (thực nhiệt) và thể Can thận hư (hư nhiệt) chiếm tỷ lệ lớn, nhóm nghiên cứu chiếm 61,11%, nhóm chứng chiếm 69,44%. Tuy nhiên, sự khác biệt của 2 nhóm về tính chất hàn nhiệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Tóm lại, nhóm nghiên cứu và nhóm chứng có sự tương đồng chặt chẽ về các đặc điểm lâm sàng theo YHHĐ và các thể bệnh theo YHCT trước khi tiến hành nghiên cứu.

### **4.3. BÀN LUẬN VỀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ TRÊN LÂM SÀNG**

#### **4.3.1. Hiệu quả điều trị theo YHHĐ**

Dựa trên những tiến bộ về cơ chế bệnh sinh bệnh VKDT của YHHĐ trong những năm gần đây, nghiên cứu của chúng tôi sử dụng Methotrexat làm thuốc điều trị nền cho cả hai nhóm. Các tiêu chuẩn chọn bệnh nhân cũng như đánh giá hiệu quả điều trị đều dựa trên các tiêu chuẩn khách quan của YHHĐ. Các thông số được lượng hóa một cách rõ ràng và khách quan để đảm bảo được độ tin cậy của nghiên cứu. Ở Việt Nam, cho đến nay chỉ có một số ít các nghiên cứu về YHCT trong điều trị VKDT có sự kết hợp chặt chẽ với YHHĐ trong việc sử dụng các thông số của YHHĐ để đánh giá kết quả.

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

#### **4.3.1.1. Tác dụng giảm đau**

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

Cứng khớp là biểu hiện hạn chế vận động của khớp. Cứng khớp trên 45 phút là một trong những triệu chứng chính đánh giá đợt tiến triển của bệnh theo ACR. Kết quả bảng 3.27 cho thấy thời gian cứng khớp trung bình trước điều trị của nhóm nghiên cứu là  $44,31 \pm 22,04$  phút, của nhóm chứng là  $45,83 \pm 25,65$  phút. Sau điều trị, mức độ cải thiện trung bình của nhóm nghiên cứu là  $- 12,64 \pm 12,04$  (phút), nhóm chứng là  $- 8,47 \pm 13,14$  (phút). Mức độ cải thiện trước sau điều trị của 2 nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, mức độ cải thiện giữa hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Theo nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Quế, nghiên cứu bài thuốc Tam tỷ thang gia giảm, thời gian cứng khớp trung bình trước điều trị là  $111,42 \pm 43,63$  (phút), sau điều trị là  $38,81 \pm 26,15$  (phút) [88]. Còn theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Hoa, thời gian cứng khớp trung bình trước điều trị là  $95,33 \pm 8,4$  (phút), sau điều trị là  $20,45 \pm 2,12$  (phút) [96].

Như vậy, so với các nghiên cứu khác, thời gian cứng khớp buổi sáng trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi có thấp hơn. Điều này cũng hoàn toàn phù hợp với các tiêu chuẩn chọn bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi - chọn những bệnh nhân ở giai đoạn hoạt động bệnh vừa và nhẹ. Nghiên cứu của các tác giả khác không có giới hạn về mức độ hoạt động bệnh - chọn cả những bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh nặng. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Hoa có 11 bệnh nhân ở giai đoạn bệnh hoạt động mạnh [96]. Theo diễn biến bệnh VKDT, nếu bệnh ở mức độ hoạt động bệnh càng nặng thì thời gian cứng khớp buổi sáng càng tăng.

Biểu đồ 3.2 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân cải thiện  $\geq 20\%$  thời gian cứng khớp buổi sáng ở nhóm nghiên cứu là 86%, nhóm chứng là 75%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Các nghiên cứu trước đây về các bài thuốc YHCT và vị thuốc YHCT trong điều trị VKDT đều không đánh giá chỉ tiêu này. Còn theo nghiên cứu của tác giả Hữu Thị Chung, tẩm Bùn khoáng Mỹ Lâm để điều trị VKDT thì tỷ lệ cải thiện trên  $\geq 20\%$  là 50,7% [134]. Mức độ cải thiện trong nghiên cứu của chúng tôi với tác giả Hữu Thị Chung có khác biệt nhau do tiêu chuẩn chọn bệnh nhân là khác nhau.

Nghiên cứu về Hoàng Kinh trong bệnh lý thoái hóa khớp gối cũng cho thấy cao lỏng chiết xuất từ lá cây Hoàng Kinh có tác dụng cải thiện chức năng vận động khớp gối theo thang điểm Lequesne và cải thiện tầm vận động khớp gối [137].

#### **\* Cải thiện số khớp đau**

Đau là triệu chứng chính khiến bệnh nhân phải vào viện. Cải thiện số khớp đau là tiêu chuẩn quan trọng để đánh giá hiệu quả điều trị VKDT.

Bảng 3.28 thể hiện số khớp đau trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng sau 4 tuần điều trị giảm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Mức cải thiện số khớp đau của hai nhóm là như nhau ( $p > 0,05$ ). Biểu đồ 3.3 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân cải thiện  $\geq 20\%$  số khớp đau của nhóm nghiên cứu là 75%, nhóm chứng là 63,89%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Như vậy, tác dụng giảm đau của Hoàng Kinh tương đương Mobic. Tác dụng giảm đau này được minh chứng một cách khoa học dựa trên các thành phần hóa học được chiết xuất từ lá Hoàng Kinh và đã được nhiều nghiên cứu ở nước ngoài minh chứng trên thực nghiệm có tác dụng giảm đau theo cơ chế giảm đau ngoại vi [107], [110].

Một số nghiên cứu về bài thuốc điều trị VKDT, cũng đánh giá mức độ cải thiện số khớp đau. Theo nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Quế, mức giảm trung bình số khớp đau trước - sau của nhóm nghiên cứu là  $5,69 \pm 2,34$  (khớp) sau 4 tuần dùng thuốc [88]. Tác giả Lưu Thị Hạnh nghiên cứu bài Khương hoạt nữ hương thang cũng cho thấy số khớp đau trung bình sau điều trị giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị [92], [93]. Nhìn chung, các nghiên cứu đều cho thấy thuốc YHCT có sự cải thiện số khớp đau sau điều trị. Tuy vậy, mức độ cải thiện của các nghiên cứu là khác nhau do chưa có sự đồng nhất trong việc lựa chọn bệnh nhân.

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

Sử dụng thang điểm VAS1 là thang điểm đánh giá cường độ đau theo cảm giác chủ quan của bệnh nhân tại thời điểm nghiên cứu được lượng hóa. Ngoài ra, còn sử dụng thang điểm VAS2, VAS3 để bệnh nhân tự đánh giá mức độ hoạt động bệnh của mình và thầy thuốc đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân. Kết quả tại các bảng 3.29; 3.30; 3.31 cho thấy điểm trung bình VAS1, VAS2, VAS3 của cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng sau điều trị đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với  $p < 0,05$ . Mức độ đau trung bình và mức độ hoạt động bệnh theo đánh giá của bệnh nhân (bảng 3.29 và 3.30) ở nhóm nghiên cứu sau điều trị giảm nhiều hơn nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 4.3. So sánh mức độ cải thiện đau đánh giá bằng thang điểm VAS1 của một số nghiên cứu**

Tác giả	Phương pháp điều trị	n	Hệ số điểm trung bình theo VAS1 ( $\bar{X} \pm SD$ )		
			Trước điều trị	Sau điều trị	p
Vũ Tuấn Anh [85]	Bài Quyên tý thang	30	9,5 ± 0,62	1,6 ± 1,41	< 0,05
Trần Thị Hiền [83]	Bài Xúc tý thang	30	7,24 ± 1,24	2,36 ± 1,58	< 0,05
Nguyễn Văn Tâm [81]	Viên Phong tê thấp	30	7,37 ± 0,56	3,26 ± 1,48	< 0,05
Nguyễn Thị Thanh Tú	Viên nang Hoàng Kinh	36	6,36 ± 0,87	2,28 ± 0,7	< 0,05

Kết quả bảng 4.3 cho thấy mức độ đau theo thang điểm VAS1 do bệnh nhân tự lượng giá của các nghiên cứu là khác nhau, tuy nhiên sau điều trị mức độ đau đều giảm có ý nghĩa thống kê.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, còn lượng giá VAS2 (bệnh nhân lượng giá về mức độ hoạt động bệnh) và VAS3 (thầy thuốc lượng giá về mức độ hoạt động bệnh) mà một số nghiên cứu trước đây không đánh giá. VAS2 và VAS3 làm tăng tính khách quan khi lượng giá bằng thang điểm VAS.

Theo kết quả ở các biểu đồ 3.4; 3.5 và 3.6, tỷ lệ bệnh nhân cải thiện trên 20% của các chỉ số VAS1, VAS2, VAS3 của nhóm nghiên cứu đều trên 90%, trong khi đó mức độ cải thiện trên 20% của nhóm chứng chỉ trên 70%, Mức độ cải thiện 20% theo các chỉ số VAS ở nhóm nghiên cứu có xu hướng tăng hơn nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Kết quả giảm đau VAS là hoàn toàn phù hợp với kết quả giảm thời gian cứng khớp, giảm số khớp đau và giảm chỉ số Ritchie trong nghiên cứu này. Hơn nữa, các kết quả giảm đau trên thực nghiệm ở nước ngoài và kết quả

giảm đau trên thực nghiệm trong nghiên cứu của chúng tôi về lá cây Hoàng Kinh là minh chứng khẳng định cho tác dụng giảm đau này. Vai trò giảm đau của Hoàng Kinh trên lâm sàng có lẽ do các thành phần hóa học trong dược liệu có tác dụng ức chế sinh tổng hợp prostaglandin - một chất trung gian hóa học của phản ứng viêm. Nhờ vậy, thuốc có tác dụng làm giảm cảm thụ của các ngọn dây thần kinh cảm giác với các chất gây đau của phản ứng viêm như bradykinin, histamin, serotonin [138].

#### \* Cải thiện chỉ số Ritchie

Ngoài tính số khớp đau trung bình, chúng tôi còn sử dụng chỉ số Ritchie để đánh giá mức độ đau nhằm tăng tính khoa học trong nghiên cứu.

Bảng 3.32 cho thấy chỉ số Ritchie của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng sau 4 tuần điều trị giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Biểu đồ 3.7 cũng cho thấy tỷ lệ cải thiện  $\geq 20\%$  chỉ số Ritchie của nhóm nghiên cứu là 77,78%, nhóm chứng là 61,11%. Sự khác biệt của 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). So sánh chỉ số Ritchie trung bình với kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác:

**Bảng 4.4. So sánh mức độ cải thiện chỉ số Ritchie trung bình của một số nghiên cứu**

Tác giả	Phương pháp điều trị	n	Hệ số điểm trung bình theo Ritchie ( $\bar{X} \pm SD$ )		
			Trước điều trị	Sau điều trị	p
Vũ Tuấn Anh [85]	Bài Quyên tý thang	30	19,5 $\pm$ 5,64	2,2 $\pm$ 1,81	< 0,05
Trần Thị Hiên [83]	Bài Xúc tý thang	30	10,43 $\pm$ 2,37	3,26 $\pm$ 2,16	< 0,05
Nguyễn Văn Tâm [81]	Viên Phong tê thấp	30	14,76 $\pm$ 1,43	6,56 $\pm$ 3,14	< 0,05
Nguyễn Thị Thanh Hoa [96]	Viên nang Regimune	30	10,3 $\pm$ 2,36	4,6 $\pm$ 1,12	< 0,05
Nguyễn Thị Thanh Tú	Viên nang Hoàng Kinh	36	11,47 $\pm$ 2,21	3,89 $\pm$ 2,72	< 0,05

Bảng 4.4 cho thấy, sau điều trị chỉ số Ritchie ở các nghiên cứu đều giảm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các biểu hiện sưng khớp, đau khớp, cứng khớp đều được cải thiện sau điều trị. Chính vì vậy mà chỉ số Ritchie cải thiện là hoàn toàn phù hợp. Các nghiên cứu thực nghiệm về Hoàng Kinh cũng như nghiên cứu về thành phần hóa học cho thấy viên nang Hoàng Kinh có tác dụng làm giảm gốc tự do, giảm sự oxy hóa lớp phospholipid màng tế bào và giảm giải phóng một số chất trung gian hóa học dẫn đến viêm và đau. Tác dụng giảm đau này cũng đã được minh chứng trên thực nghiệm khi gây đau quặn bằng acid acetic trên chuột nhắt trắng.

#### **4.3.1.2. Tác dụng chống viêm**

Tác dụng chống viêm của viên nang Hoàng Kinh trên lâm sàng được thể hiện ở tác dụng giảm sưng trên lâm sàng và cải thiện các chỉ số viêm trên cận lâm sàng.

##### **\* Cải thiện số khớp sưng**

Kết quả của bảng 3.33 cho thấy số khớp sưng trung bình của 2 nhóm giảm có ý nghĩa thống kê sau 30 ngày điều trị. Cải thiện trung bình của nhóm nghiên cứu là  $1,17 \pm 1,36$  (khớp) nhiều hơn nhóm chứng  $0,5 \pm 0,88$  (khớp). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Biểu đồ 3.8 cho thấy tỷ lệ cải thiện trên 20% số khớp sưng của nhóm nghiên cứu là 58,33%, nhóm chứng là 33,33%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Nghiên cứu về cao lỏng Hoàng Kinh trong điều trị thoái hóa khớp gối cũng cho thấy cao lỏng Hoàng Kinh có tác dụng giảm chu vi khớp gối có ý nghĩa thống kê trên những bệnh nhân thoái hóa khớp gối kèm theo sưng khớp gối với  $p < 0,05$  [137].

Sưng khớp là phản ứng viêm tại màng hoạt dịch của khớp. Sưng khớp là do quá trình xuất tiết tạo dịch rỉ viêm cùng với các sản phẩm của rối loạn chuyển



hóa trong quá trình viêm. Kết quả giảm sưng trên lâm sàng hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm ở trong và ngoài nước. Nghiên cứu trên thực nghiệm của chúng tôi cho thấy viên nang Hoàng Kinh có tác dụng chống viêm cấp ở thời điểm 6h sau khi gây phù chân chuột cống trắng bằng carrageenin. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng Hoàng Kinh có tác dụng làm giảm số lượng bạch cầu ở dịch rỉ viêm và tác dụng chống viêm mạn tính trên mô hình gây viêm mạn u hạt ở chuột nhắt trắng tương đương methylprednisolon liều 10mg/kg.

Nghiên cứu của tác giả Chattopadhyay P và cộng sự trên thực nghiệm về lá cây Hoàng Kinh cũng cho thấy tinh dầu chiết xuất từ lá Hoàng Kinh có tác dụng ức chế COX - 1 và COX - 2 [139].

Các nghiên cứu điều trị VKDT của các tác giả khác cũng đánh giá mức độ cải thiện số khớp sưng. Nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Quế năm (2011) sử dụng bài “Tam Tý thang gia giảm” trong điều trị bệnh nhân viêm khớp dạng thấp chỉ số trung bình khớp sưng trước điều trị là  $8,87 \pm 2,25$  (khớp) sau điều trị giảm xuống còn  $3,18 \pm 2,7$  (khớp) [88]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Hoa (2014), nghiên cứu Regimune trong hỗ trợ điều trị VKDT nhóm nghiên cứu giảm từ  $4,77 \pm 0,36$  khớp tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu xuống  $0,5 \pm 0,05$  khớp với  $p < 0,05$  [96]. So sánh với kết quả nghiên cứu với các tác giả khác cho thấy mức độ trung bình các khớp sưng trước điều trị ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác do tiêu chuẩn chọn bệnh nhân có khác nhau và thiết kế nghiên cứu cũng khác nhau (thuốc nền ở các nhóm nghiên cứu khác nhau). Chính vì vậy, mức độ cải thiện khác nhau ở một số nghiên cứu. Theo nghiên cứu của tác giả Hữu Thị Chung, thuốc điều trị nền là Methotrexat và prednisolon hoặc, Celebrex, Meloxicam, Diclofenac, B. Nalgesin [134]. Còn nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Hoa thì thuốc nền là Methotrexat và Mobic [96]. Như vậy, các nghiên cứu khác sử dụng phác đồ nền trong điều trị YHHĐ là Methotrexat kết hợp thuốc chống

viêm. Còn trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ sử dụng đơn thuần Methotrexat làm thuốc nền cho 2 nhóm. Chính vì không có sự tương đồng trong thiết kế nghiên cứu nên các kết quả nghiên cứu có sự khác biệt.

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

Các yếu tố phản ánh đáp ứng viêm cấp trong bilan viêm gồm tốc độ máu lắng tăng cao và CRP dương tính.

Khi tốc độ máu lắng giờ đầu cộng 1/2 giờ thứ 2 chia 2 lớn hơn 10 thì được đánh giá là đang có tình trạng viêm. Tốc độ máu lắng rất có ý nghĩa để đánh giá mức độ hoạt động bệnh và theo dõi hiệu quả điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi kết quả về máu lắng được thể hiện ở Bảng 3.34. Kết quả cho thấy sau điều trị tốc độ máu lắng trung bình ở nhóm nghiên cứu giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Kết quả này khác biệt với nhóm chứng với  $p < 0,05$ . Ngoài ra, để đánh giá mức độ cải thiện bệnh theo ACR thì chúng tôi còn đánh giá mức độ cải thiện trên 20% được coi là đáp ứng với điều trị. Biểu đồ 3.9 cho thấy có 58,33% số bệnh nhân nhóm nghiên cứu và 33,33 % bệnh nhân nhóm chứng có cải thiện tốc độ máu lắng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Như vậy, tác dụng chống viêm của viên nang Hoàng Kinh có xu hướng mạnh hơn nhóm chứng. Một số tác giả khác khi nghiên cứu tác dụng của thuốc YHCT cũng sử dụng chỉ số này để đánh giá.

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Hoa cũng cho thấy tốc độ máu lắng giờ đầu của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều giảm so với trước điều trị. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này tác giả đã không đánh giá trên hệ số k [ 96].

Bên cạnh tốc độ máu lắng, CRP cũng là chỉ số quan trọng để đánh giá mức độ viêm trên cận lâm sàng và tiên lượng điều trị. Nếu các triệu chứng lâm sàng giảm đi nhưng CRP vẫn tăng thì người bệnh vẫn cần phải tiếp tục được điều trị. Bảng 3.35 cho thấy CRP của 2 nhóm trước điều trị khác biệt có

ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Sau điều trị CRP của nhóm nghiên cứu cải thiện có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Nhóm chứng tỏ ra có xu hướng giảm, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p > 0,05$ ). Như vậy, viên nang Hoàng Kinh có tác dụng chống viêm rõ trên cận lâm sàng. Các nghiên cứu trước đây về YHCT trong điều trị VKDT thì đều chưa đánh giá chỉ số này.

Ngoài ra, các chỉ số miễn dịch cũng đánh giá và tiên lượng mức độ hoạt động của bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi đã sử dụng xét nghiệm RF định lượng để đo lường sự cải thiện về miễn dịch. Theo kết quả bảng 3.36 cho thấy chỉ số đánh giá đáp ứng miễn dịch RF của nhóm nghiên cứu trước điều trị là  $168,03 \pm 212,24$  (u/l), sau điều trị là  $133,46 \pm 181,05$  (u/l); nhóm chứng trước điều trị là  $166,07 \pm 174,86$  (u/l), sau điều trị là  $182,85 \pm 222,69$  (u/l). So sánh cho thấy trước điều trị RF của hai nhóm là tương đồng. Sau điều trị ở nhóm nghiên cứu RF có xu hướng giảm đi tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Điều này có thể là do thời gian nghiên cứu còn chưa dài. Cần nghiên cứu với thời gian dài hơn để khẳng định tác dụng cải thiện chỉ số miễn dịch này.

Như vậy, nghiên cứu trên lâm sàng cho thấy viên nang Hoàng Kinh có tác dụng chống viêm trên lâm sàng và cận lâm sàng. Tác dụng chống viêm này cũng hoàn toàn phù hợp với các kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm - viên nang Hoàng Kinh có tác dụng chống viêm cấp và mạn.

#### ***4.3.1.3. Tác dụng cải thiện hoạt động bệnh***

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

Mức cải thiện 20% bệnh theo tiêu chuẩn ACR (gọi tắt là cải thiện ACR20) là mốc để đánh giá có đáp ứng với điều trị hay không. Mức độ cải thiện 20% của bệnh phụ thuộc vào 7 chỉ số trong đó có chỉ số HAQ. Bộ câu

hỏi HAQ gồm có 8 bộ, và điểm trung bình là tổng điểm của từng bộ chia trung bình. Đây là chỉ số đánh giá mức độ tổn thương khớp làm ảnh hưởng đến các hoạt động thường ngày của bệnh nhân. Bảng 3.37 cho thấy mức độ cải thiện chức năng vận động ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng sau điều trị giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Sự cải thiện giữa 2 nhóm không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ).

Các nghiên cứu gần đây của YHHĐ có đánh giá mức độ cải thiện HAQ, còn các nghiên cứu về thuốc YHCT thì chưa đánh giá chỉ số này.

Theo nghiên cứu của tác giả Hữu Thị Chung (2009), sử dụng bunion Mỹ Lâm trong điều trị VKDT có chỉ số cải thiện trung bình (sau-trước là  $-0,5 \pm 0,60$  trong đó nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.27) có sự cải thiện của nhóm nghiên cứu là  $-1,15 \pm 0,58$  và nhóm chứng là  $-0,86 \pm 0,76$ . Tuy mức độ cải thiện nhóm nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhóm chứng và cao hơn nhóm sử dụng bunion Mỹ Lâm, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa với  $p > 0,05$  [134].

Biểu đồ 3.11 cho thấy mức độ cải thiện trên 20% của nhóm nghiên cứu là 97,22%, nhóm chứng là 83,33% ( $p > 0,05$ ). Theo nghiên cứu của tác giả Hữu Thị Chung thì tỷ lệ cải thiện trên 20% của bunion Mỹ Lâm là 72% [134]. Kết quả nghiên cứu khác với kết quả của chúng tôi do tiêu chuẩn chọn bệnh nhân của các nghiên cứu là khác nhau.

Mức độ cải thiện chức năng vận động HAQ phụ thuộc vào mức độ giảm đau và giảm sưng trên lâm sàng. Khi mức độ đau, sưng cải thiện càng nhiều thì mức độ cải thiện chức năng vận động HAQ càng rõ. Với kết quả nghiên cứu về tác dụng giảm đau và chống viêm trên thực nghiệm như trên thì mức độ cải thiện chỉ số HAQ trong nghiên cứu của chúng tôi là hoàn toàn phù hợp.

**\* Sự cải thiện chỉ tiêu đánh giá theo ACR/ EULAR 2000**

Biểu đồ 3.12 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân không cải thiện ở nhóm chứng (33,33%) cao hơn nhóm nghiên cứu (13,89%) và tỷ lệ bệnh nhân cải thiện  $\geq 20\%$  ở nhóm nghiên cứu (75%) cao hơn nhóm chứng (58,34%) ( $p < 0,05$ ). Ở mức cải thiện 50%, cả hai nhóm không có sự khác biệt.

Tiêu chuẩn ACR được hầu hết các nghiên cứu về YHHĐ sử dụng để đánh giá hiệu quả điều trị trong nghiên cứu lâm sàng VKDT. Tuy nhiên, cho đến nay, có rất ít các nghiên cứu về YHCT ở trong và ngoài nước áp dụng tiêu chuẩn này để đánh giá.

**Bảng 4.5. Mức độ cải thiện theo ACR ở một số nghiên cứu**

Tác giả	Phương pháp ĐT	n	Thời gian	Hệ số cải thiện ( %)		
				ACR 20	ACR 50	ACR 70
Klareskog L [62]	Etanercept	549	5 năm	78	51	2
Higashida J [65]	Rituximab	17	4 tháng	67	17	17
Hữu Thị Chung [134]	Nước khoáng-Bùn Khoáng	75	1 tháng	65,3	27	1,3
Hoàng Thị Quế [88]	Tam Tý Thang gia giảm	55	1 tháng	87,27	56,36	9,09
Nguyễn Thị Thanh Tú	Viên nang Hoàng Kinh	36	1 tháng	75	11,2	0

Bảng 4.5 cho thấy nghiên cứu của các tác giả Klareskog L và Higashida J về tác nhân sinh học như Etanercept và Rituximab có tỷ lệ cải thiện ACR 50 và ACR 70 cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Đây là những nghiên cứu tập trung vào tế bào đích và với thời gian nghiên cứu dài nên có tỷ lệ cải thiện cao. Điều này cũng hoàn toàn là phù hợp với những nghiên cứu tập trung vào tế

bào đích. Hơn nữa thời gian nghiên cứu của chúng tôi còn ngắn nên việc đánh giá hiệu quả còn hạn chế.

**\* *Đáp ứng điều trị theo hệ số DAS 28***

Trong bệnh VKDT, tình trạng hoạt động bệnh rất phức tạp nên không thể dùng một biến đơn để đo lường tình trạng viêm. DAS là một chỉ số lâm sàng gồm nhiều biến số dùng đánh giá mức độ hoạt động viêm của bệnh. Công thức tính chỉ số DAS 28 dựa trên:

- Tổng số khớp sưng trong số 28 khớp quy ước.
- Tổng số khớp đau trong số 28 khớp quy ước.
- Tốc độ lắng máu giờ đầu.
- Thang điểm VAS do người bệnh tự lượng giá

Đây là công thức được Hội thập khớp châu Âu EULAR khuyến cáo sử dụng để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh và đánh giá hiệu quả điều trị bệnh. Để đánh giá hiệu quả điều trị bệnh dựa vào hiệu số DAS 28 trước và sau điều trị. Mức độ cải thiện theo DAS 28 phụ thuộc vào mức độ cải thiện số khớp sưng, đau, tốc độ máu lắng giờ đầu và VAS1. Kết quả bảng 3.38 cho thấy chỉ số DAS 28 trung bình trước điều trị ở nhóm nghiên cứu là  $4,06 \pm 0,61$ , sau điều trị là  $3,32 \pm 0,81$ , mức độ giảm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Biểu đồ 3.13 cho thấy mức độ không cải thiện, cải thiện trung bình, cải thiện tốt theo DAS 28 của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

Như vậy, đánh giá theo ACR và DAS đều là các đánh giá tổng hợp. Tuy nhiên đánh giá theo tiêu chuẩn ACR sẽ cho biết số bệnh nhân đáp ứng và số bệnh nhân không đáp ứng với điều trị. Đánh giá theo tiêu chuẩn EULAR cho biết một cách rõ ràng hơn số bệnh nhân đáp ứng tốt, trung bình và số bệnh nhân không đáp ứng.

**\* *Số lượng thuốc hỗ trợ điều trị của 2 nhóm***

VKDT là bệnh mạn tính cần điều trị liên tục và lâu dài. Trong những đợt hoạt động của bệnh, nếu các triệu chứng không kiểm soát được, bệnh sẽ

diễn biến nhanh làm tăng mức độ đau và cứng khớp. Để đảm bảo vấn đề y đức trong nghiên cứu, với những bệnh nhân đau tăng trong quá trình điều trị, chúng tôi cho bệnh nhân sử dụng thêm paracetamol 500mg và đây cũng được coi như một thông số đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị. Ngoài ra, khi sử dụng Mobic ( có tác dụng ức chế chọn lọc COX - 2) vẫn có một số bệnh nhân ghi nhận tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa. Với những bệnh nhân có biểu hiện kích ứng đường tiêu hóa, chúng tôi cho sử dụng omeprazol 20mg.

Bảng 3.39 cho thấy nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều có bệnh nhân đau tăng lên và phải sử dụng thêm thuốc Paracetamol. Nhóm nghiên cứu có 4/36 bệnh nhân, nhóm chứng có 5/36 bệnh nhân đau tăng trong quá trình điều trị. Ở nhóm chứng có 3 bệnh nhân có biểu hiện kích ứng đường tiêu hóa và phải sử dụng thêm thuốc ức chế bơm proton (Omeprazol). Trong khi đó nhóm nghiên cứu không phải sử dụng thêm nhóm thuốc này.

Kết quả này cũng hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu trước đây về Hoàng Kinh ở nước ngoài. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng Hoàng Kinh có tác dụng ức chế COX - 2 và có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày [13], [139]. Để khẳng định thêm về vai trò bảo vệ niêm mạc dạ dày, nghiên cứu trên thực nghiệm về tác dụng chống viêm nên được bộc lộ niêm mạc dạ dày chuột sau khi dùng thuốc. Trong phạm vi nghiên cứu của đề tài này, chúng tôi chưa có điều kiện bộc lộ niêm mạc dạ dày chuột sau khi dùng thuốc. Tuy nhiên, khi nghiên cứu độc tính bán trường diễn, chúng tôi đã cho thỏ uống thuốc liên tục trong thời gian 2 tháng với liều tương đương lâm sàng và liều gấp 3 lần liều trên lâm sàng. Sau quá trình uống thuốc thỏ được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan, trong đó có dạ dày. Kết quả nghiên cứu cho thấy không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và toàn bộ hệ thống tiêu hoá của thỏ. Như vậy, kết quả nghiên cứu thực nghiệm đã cho thấy Hoàng kinh chưa gây tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa của động vật thực nghiệm với liều dùng tương

đương lâm sàng và liều gấp 3 lần liều trên lâm sàng sau thời gian dùng thuốc 2 tháng.

#### **4.3.2. Hiệu quả điều trị theo phân loại thể bệnh và hàn nhiệt của YHCT**

Hoàng Kinh là dược liệu mới và chưa được ghi nhận trong Dược điển Việt Nam IV. Để tìm hiểu tác dụng hàn nhiệt của Hoàng Kinh, sau khi phân loại ra các thể bệnh YHCT, chúng tôi tổng hợp lại hai thể bệnh lâm sàng chính (hàn chứng và nhiệt chứng) và tìm mối tương quan với hiệu quả điều trị theo YHCT. Kết quả bảng 3.40 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân cải thiện theo DAS 28 ở thể Phong hàn thấp và thể Thấp nhiệt không có sự khác biệt. Tuy nhiên ở thể Can thận hư, 100% bệnh nhân không cải thiện theo DAS 28. Chúng tôi cho rằng, những bệnh nhân thuộc thể Can thận hư là những bệnh nhân mắc bệnh lâu ngày có biến dạng khớp. Hơn nữa, Can thận hư thuộc hư nhiệt. Mặc dù Hoàng Kinh đã được minh chứng có tác dụng chống oxy hóa trên thực nghiệm nhưng có thể thời gian nghiên cứu còn ngắn nên tác dụng của viên nang Hoàng Kinh trên thể bệnh này còn hạn chế.

Kết quả nghiên cứu của bảng 3.41, 3.42, 3.43 cho thấy rằng, mức độ cải thiện bệnh  $\geq 20\%$  theo các chỉ số Ritchie, DAS 28 và HAQ của hai thể hàn và nhiệt của nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ). Kết quả này cũng phù hợp với tài liệu có ghi chép về tính hàn nhiệt của Hoàng Kinh. Theo YHCT Hoàng Kinh có tính “Bình” [9]. Có lẽ cần nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân nhiều hơn và với các mặt bệnh khác nhau mới có thể khẳng định thêm về tính hàn nhiệt theo YHCT của vị thuốc này.

#### **4.3.3. Tác dụng không mong muốn của viên nang Hoàng Kinh**

##### **4.3.3.1. Trên lâm sàng**

Kết quả bảng 3.44 cho thấy, qua nghiên cứu 30 ngày trên 72 bệnh nhân chia làm 2 nhóm chúng tôi thấy rằng: nhóm nghiên cứu sử dụng viên nang Hoàng Kinh cho thấy chưa ghi nhận được trường hợp nào có tác dụng không mong muốn trên lâm sàng. Nhóm sử dụng Mobic có 3 bệnh nhân xuất hiện



triệu chứng đau thượng vị phải sử dụng thuốc ức chế bơm proton và 4 bệnh nhân có cảm giác đầy bụng trong đợt điều trị. Khám lâm sàng những bệnh nhân này đều là những bệnh nhân mắc bệnh lâu ngày, đã sử dụng nhiều thuốc giảm đau chống viêm và tiền sử bị viêm dạ dày.

Các thuốc YHHĐ trong điều trị VKDT thường có tác dụng giảm đau, chống viêm mạnh, tuy nhiên có thể kèm theo tác dụng không mong muốn như kích ứng đường tiêu hóa, tăng nguy cơ loãng xương, tăng enzym gan. Kể cả những tác nhân sinh học dùng điều trị đích thì các tác dụng không mong muốn cũng vẫn có thể xảy ra. Các phương pháp khác như tắm bùn mặc dù mang lại hiệu quả điều trị nhưng vẫn có tỷ lệ khá cao tác dụng không mong muốn. Theo nghiên cứu của tác giả Hữu Thị Chung thì khi sử dụng bùn khoáng Mỹ Lâm có một tỷ lệ khá cao có tác dụng không mong muốn khi tắm khoáng như mệt mỏi (46%), chóng mặt (29,3%), buồn nôn (5,3%), hồi hộp (10,6%), nhức đầu (4%) phù 2 chi dưới (5,3%). Ngoài ra trên xét nghiệm cận lâm sàng có bệnh nhân tăng enzym gan cao trên 800 UI/l và phải can thiệp điều trị [134]. Với các nghiên cứu về thuốc chống viêm glucocorticoid cũng cho thấy có nhiều tác dụng không mong muốn so với thuốc YHCT. Năm 2007 tác giả Nguyễn Thị Nga, Nguyễn Thị Ngọc Lan đã nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng tới mật độ xương ở 232 bệnh nhân VKDT và gút có sử dụng glucocorticoid. Nghiên cứu chỉ ra rằng các bệnh nhân VKDT và gút được điều trị glucocorticoid càng kéo dài thì mật độ xương càng giảm, tỷ lệ loãng xương càng tăng khi sử dụng liều glucocorticoid càng cao [140].

Còn theo nghiên cứu của Klareskog L. và cộng sự nghiên cứu lâm sàng mở trong 5 năm trên 549 bệnh nhân VKDT điều trị bằng thuốc sinh học Etanercept, những tác dụng phụ xuất hiện như nhiễm trùng đường hô hấp trên, hội chứng cúm, dị ứng và nhiễm trùng chỗ tiêm [62].

Một số tác nhân sinh học như Leflunomide cũng có các tác dụng không mong muốn như tiêu chảy, buồn nôn, rụng tóc, mẩn ngứa, đau đầu, tăng enzym gan, giảm miễn dịch [67].

Nghiên cứu về thành phần hóa học của lá Hoàng Kinh cũng như nghiên cứu trên thực nghiệm của cao chiết xuất từ lá Hoàng Kinh cho thấy với liều dùng trên lâm sàng theo kinh nghiệm dân gian thì Hoàng Kinh là an toàn với người bệnh.

Nhìn chung các nghiên cứu về thuốc YHCT cả về bài thuốc và vị thuốc đều cho thấy có tác dụng cải thiện các triệu chứng VKDT và chưa ghi nhận có tác dụng không mong muốn nào trên lâm sàng cũng như trên cận lâm sàng.

#### **4.3.3.2. Trên cận lâm sàng**

Kết quả bảng 3.45 và 3.46 cho thấy sự thay đổi các chỉ số huyết học như hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và các chỉ số sinh hóa đánh giá chức năng gan, thận nằm trong giới hạn bình thường sau khi điều trị. Như vậy, viên nang Hoàng Kinh không làm ảnh hưởng đến các chỉ số cận lâm sàng trên bệnh nhân VKDT.

Kết quả này cũng hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm của cao chiết xuất từ lá Hoàng Kinh. Trên thực nghiệm cũng ghi nhận với liều dùng gấp 3 lần liều dùng trên lâm sàng không có sự thay đổi về các chỉ số huyết học, sinh hóa cũng như không có sự biến đổi về đại thể và vi thể gan thận thỏ.

**Một số chỉ số biến đổi có lợi:** Phân tích kết quả bảng 3.46 cho thấy các chỉ số lipid máu sau điều trị như Cholesterol, Triglycerid, LDLC vẫn ở trong giới hạn bình thường nhưng ở nhóm nghiên cứu sau điều trị giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị. Điều này có thể mở ra những hướng nghiên cứu mới trên lâm sàng về tác dụng điều trị rối loạn lipid máu. Những nghiên cứu trên thực nghiệm ở nước ngoài cũng đã khẳng định vai trò chống oxy hóa của Hoàng Kinh.

## KẾT LUẬN

**1. Chưa xác định được độc tính cấp (LD<sub>50</sub>) và độc tính bán trường diễn của cao Hoàng Kinh trên động vật thực nghiệm. Viên nang Hoàng Kinh có tác dụng giảm đau theo cơ chế giảm đau ngoại vi và có tác dụng chống viêm cấp, mạn trên mô hình động vật thực nghiệm.**

- Trên chuột nhắt trắng với liều 620,25g /kg thể trọng gấp 64,61 lần liều tối đa dùng cho người nhưng không xác định được LD<sub>50</sub>

- Hoàng Kinh với liều tương đương lâm sàng (3,2g /kg thể trọng) và liều gấp 3 lần liều lâm sàng (9,6g/kg thể trọng) uống trong 8 tuần chưa thấy biến đổi các chỉ số cân nặng, huyết học, hóa sinh và không biến đổi hình thái đại thể và vi thể gan thận thỏ so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

- Hoàng Kinh liều 9,6g và 28,8g/kg thể trọng chuột/ngày uống trong 3 ngày liên tục có tác dụng giảm đau rõ rệt trên mô hình gây quặn đau bằng acid acetic so với lô chứng ( $p < 0,05$ ).

- Viên nang Hoàng Kinh có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin ở thời điểm 6 giờ và mô hình gây tràn dịch màng bụng chuột cống trắng bằng carrageenin + formaldehyde ( $p < 0,05$ ).

- Viên nang Hoàng Kinh có tác dụng chống viêm mạn tính: Thuốc làm giảm trọng lượng khối u hạt trên chuột nhắt từ 40,20% đến 41,24% so với lô chứng ( $p < 0,01$  đến  $p < 0,001$ ). Tác dụng này tương đương methylprednisolon liều 10mg/kg.

**2. Viên nang Hoàng Kinh kết hợp Methotrexat có tác dụng tốt trong điều trị bệnh VKDT giai đoạn hoạt động vừa và nhẹ trên lâm sàng.**

- Thời gian cứng khớp trung bình, số khớp đau trung bình, chỉ số VAS1, VAS2, VAS3 và ritchie sau điều trị cải thiện có ý nghĩa so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Mức độ cải thiện đau trung bình và hoạt động bệnh theo đánh

giá của bệnh nhân (VAS1, VAS2) ở nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

- Số khớp sưng trung bình, ESR và CRP giảm có ý nghĩa so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Mức độ cải thiện cao hơn so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

- Chức năng vận động theo HAQ, DAS 28, ACR 20 cải thiện có ý nghĩa so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ).

- Tác dụng cải thiện bệnh theo các chỉ số Ritchie, DAS28, HAQ ở các thể hàn và nhiệt theo YHCT không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ).

- Chưa thấy tác dụng không mong muốn của viên nang Hoàng Kinh trên lâm sàng và cận lâm sàng trong 30 ngày điều trị bệnh nhân VKDT.

## **KHUYẾN NGHỊ**

Bước đầu nghiên cứu trên lâm sàng cho thấy Viên nang Hoàng Kinh sử dụng tiện lợi, an toàn và có hiệu điều trị tốt trên bệnh nhân VKDT. Vì vậy, nên được triển khai nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn và với thời gian dài hơn.

Cần nghiên cứu phương pháp tách chiết hoạt chất chính có tác dụng trong lá Hoàng Kinh và phương pháp bào chế viên nang với các hoạt chất tách chiết để tinh giảm số lượng viên nang trong điều trị

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ**

- 1. Nguyễn Thị Thanh Tú, Đỗ Thị Phương, Nguyễn Thị Ngọc Lan, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, Phạm Thị Vân Anh (2014),** Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của cao Hoàng kinh trên động vật thực nghiệm, Tạp chí Nghiên cứu Y học, tập 88, số 3, tr. 42 - 48.
- 2. Nguyễn Thị Thanh Tú, Đỗ Thị Phương, Nguyễn Thị Ngọc Lan, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, Phạm Thị Vân Anh (2014),** Tác dụng giảm đau, chống viêm của viên nang Hoàng kinh trên động vật thực nghiệm, Tạp chí Nghiên cứu Y học, tập 90, số 5, tr. 43 - 50.
- 3. Nguyễn Thị Thanh Tú, Đỗ Thị Phương, Đỗ Quyên, Nguyễn Thị Thanh Duyên (2015),** Bào chế và đánh giá độ ổn định của viên nang Hoàng kinh, số 43, tr. 52 - 61.
- 4. Nguyễn Thị Thanh Tú, Đỗ Thị Phương, Nguyễn Thị Ngọc Lan (2015),** Tác dụng của viên nang Hoàng kinh kết hợp Methotrexat trong điều trị bệnh nhân viêm khớp dạng thấp thể hoạt động nhẹ và vừa, Tạp chí Y Dược học cổ truyền Việt Nam, số 46, 45 -54.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Trần Ngọc Ân, Nguyễn Thị Ngọc Lan (2013). Viêm khớp dạng thấp. *Phác đồ chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp thường gặp*, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, 9 - 20.
2. Nguyễn Quốc Anh, Ngô Quý Châu (2011). Viêm khớp dạng thấp. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, 609 - 613.
3. Nguyễn Thị Ngọc Lan (2012). Viêm khớp dạng thấp. *Bệnh học cơ xương khớp nội khoa*, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, Hà Nội, 9 - 35.
4. Maxine A. Papadakis and Stephen J. McPhee (2013). Rheumatoid arthritis. *Current medical Diagnosis and treatment*, Mc Graw Hill, 826 - 831.
5. Maxine A. Papadakis and Stephen J. McPhee (2015). Rheumatoid arthritis. *Current medical Diagnosis and treatment*, Mc Graw Hill, 816 - 819.
6. Nguyễn Thị Ngọc Lan (2003). *Nghiên cứu tổn thương dạ dày tá tràng ở bệnh nhân mắc bệnh khớp điều trị thuốc chống viêm không steroid*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
7. Nguyễn Thị Nga, Nguyễn Thị Ngọc Lan (2009). Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng tới mật độ xương ở 232 bệnh nhân VKDT và gút có sử dụng Glucocorticoid. *Tạp chí Nội khoa*, 4, 39- 46.
8. Viện Dược liệu (2006). *Cây thuốc và động vật làm thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật, Tập I, Tập II.
9. Võ Văn Chi (2012). *Từ điển cây thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Tập I, II.
10. Đỗ Tất Lợi (2003). *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học.
11. Nguyễn Việt Thân (2013). *Những cây thuốc Việt Nam và những bài thuốc thường dùng*, Nhà xuất bản thế giới, Tập I.

12. Vũ Xuân Phương (2007). *Thực vật chí Việt Nam*, Nhà xuất bản Khoa học Kỹ thuật, Hà Nội.
13. Vishal R Tandon (2005). Medicinal uses and biological activities of *Vitex negundo*. *Post Graduate Department of Pharmacology and Therapeutics GMC, Jammu – 180001, Jammu and Kashmir, India*, 162 -65.
14. Kambhan Venkateswarlu (2012). *Vitex negundo: Medicinal Values, Biological Activities, Toxicity Studies and Phytopharmacological Actions*. *Sri Lakshmi Narasimha of Pharmacy, Chittoor – 517132, AP, India*, 126 - 32.
15. Sahare KN<sup>1</sup>, Singh V (2013). Antifilarial activity of ethyl acetate extract of *Vitex negundo* leaves in vitro. *Asian Pac J Trop Med*, 6(9): 689-92.
16. Dharmasiri, M.G., Jayakody, J.R.A.C., Galhena, G., Liyanage, S.S.P. and Ratnasooriya, W.D. (2003). Anti-inflammatory and analgesic activities of mature fresh leaves of *Vitex negundo*. *Journal of Ethnopharmacology*, 87, 199-206.
17. Tandon, V.R. and Gupta, R.K. (2006). Anti-inflammatory Activity and Mechanism of Action of *Vitex negundo* Linn. *International Journal of Pharmacology*, 2, 303-308.
18. Anthony S. Fauci, MD (2010). Rheumatoid Arthritis. *Harrison's Rheumatology*, Mc Graw Hill Medical, 82-99.
19. Ngô Quý Châu (2012). Viêm khớp dạng thấp. *Bệnh học nội khoa tập 2*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 105 - 120.
20. Epstein, WV (1996). Expectation bias in rheumatoid arthritis clinical trials. The anti CD4 monoclonal antibody experience. *Arthritis Rheum*, 39, 1773.
21. Nguyễn Ngọc Châu, Nguyễn Đăng Dũng, Đoàn Văn Đệ (2006). Sự thay đổi số lượng tế bào miễn dịch ở trên bệnh nhân VKDT. *Tạp chí Y học Việt Nam, Tổng hội Y Dược học Việt Nam*, 318(1), 14 - 22.



22. Furst DE<sup>1</sup>, Emery P<sup>2</sup> (2014). Rheumatoid arthritis pathophysiology: update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets. *Rheumatology (Oxford)*, 53(9), 1560 - 9.
23. Feldmann, M, Brennan, FM, Maini, R (1998). Cytokines in autoimmune disorders. *Int Rev Immunol*, 17, 217.
24. Edwards, JC, Szczepanski, L, Szechinski, J, et al (2004). Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis, *N Engl J Med*, 350, 2572.
25. Zhang Y<sup>1</sup>, Li Y, Lv TT, Yin ZJ, Wang XB (2015). Elevated circulating Th17 and follicular helper CD4+ T cells in patients with rheumatoid arthritis. *APMIS*.
26. Arend, WP (1991). Interleukin-1 receptor antagonist, A new member of the interleukin family. *Jclin invest*, 88.
27. Arnett, F.C. et al. (1988). The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 31(3), 315 - 24.
28. Jonathan Kay and Katherine S. Upchurch (2012). ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology*, 51: vi5-vi9.
29. Trần Ngọc Ân (2009). Viêm khớp dạng thấp. *Bệnh thấp khớp*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 85 - 100.
30. Fransen, J. and P.L. van Riel (2009). The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am*, 35(4),745-57, vii-viii.
31. Các bộ môn Nội (2007). Điều trị viêm khớp dạng thấp. *Điều trị học nội khoa tập 1*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 247 - 278.
32. Harris E.D (1993). Rheumatoid arthritis. *Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis*, Textbook of Rheumatology, 1, 833 - 873.

33. Bendtzen, K, Hansen, MB, Ross, C, et al (1995). Cytokines and autoantibodies to cytokines. *Stem Cells*, 13, 206.
34. Edwards, JC Szczepanski, L, Szechinski, J, et al (2004). Efficacy of B – Cell- targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 350, 2572.
35. Edward M Vital and Paul Emery (2006). Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag*, 2(4): 365 – 375
36. Paul P Tak<sup>1</sup> and Joachim R Kalden<sup>2</sup> (2011). Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis Res Ther*, 13.
37. Nguyễn Đình Khoa (2009). Tác nhân sinh học - Lựa chọn mới trong điều trị VKDT và một số bệnh lý tự miễn khác. *Hội nghị khoa học toàn quốc lần thứ VIII*, Hội thảo khớp học Việt Nam, Nội khoa, 4, 7-11.
38. Nguyễn Đăng Dũng, Lê Văn Đông, Phạm Mạnh Hùng (2011). Miễn dịch học trong điều trị VKDT. *Tạp chí Thông tin Y Dược*, Bộ Y tế, 2-7.
39. Genovese MC (2008). Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*, 58(10), 2968 - 80.
40. Maini RN<sup>1</sup> et al (2006). Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to Methotrexat. *Arthritis Rheum*, 54(9), 2817 - 29.
41. Norris S H (1990). *Surgey for the rheumatoid wrist and hand*, Annals of the Rheumatic Diseases, 49, 863 - 870.
42. Trường Đại học Y Hà Nội, Khoa Y học cổ truyền (2006). Chứng Tý. *Chuyên đề nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, 486 - 495.
43. Viện nghiên cứu Đông y (1977). Chứng Tý. *Trung y học khái luận*, Bệnh viện đông y Thanh Hóa, Tập hạ, 20.

44. 王冰 (1963 年). *黄帝内经素问*, 人民卫生出版社, 240 页.  
 Vương Băng (1963). *Hoàng đế tố vấn nội kinh*, Nhà xuất bản Vệ sinh nhân dân, 240.
45. Hoàng Bảo Châu (1997). Chứng Tý. *Nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 574 - 585.
46. Nguyễn Nhược Kim (2011). *Lý luận Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Giáo dục, 88 - 99.
47. Nguyễn Bá Tĩnh (2007). *Tuệ Tĩnh toàn tập - nam dược thần hiệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 140 - 42.
48. Viện nghiên cứu Trung y (1996). Chứng tứ chi đau nhức. *Chẩn đoán phân biệt chứng trạng trong Đông y*, Nhà xuất bản Mũi Cà Mau, 691 - 708.
49. Hải thượng Lãn Ông (2008). *Y trung quan kiện*, Nhà xuất bản Y học, 2, 13.
50. 王承德, 沈丕安, 胡荫奇 (2009). *风湿病学实用中医*, 人民卫生出版社, 299 - 407 页.  
 Vương Thừa Đức, Thẩm Phi An, Hồ Âm Kỳ (2009). *Phong thấp bệnh học trong Đông y*, Nhà xuất bản Vệ sinh nhân dân, 299 - 407.
51. Nguyễn Nhược Kim (2015). *Vai trò của YHCT và kết hợp YHHD trong điều trị một số bệnh xương khớp mạn tính*, Nhà xuất bản Y học, 23 - 49.
52. 田德禄主编 (2008 年). 痹症, *中医内科*, 人民卫生出版社, 368 - 373  
 Điền Đức Lộc (2008). Chứng tý. *Nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản vệ sinh nhân dân, 368-373.
53. 姜泉, 蒋红 (2007 年第). 475 例类风湿关节炎患者中医临床证候分析. *中医杂志* 48 卷第 3 期, 253 - 254 页.  
 Khương Tuyên, Tưởng Hồng (2007). Phân tích chứng hậu YHCT của 475 bệnh nhân VKDT. *Tạp chí Trung Y*, Quyển 48, Kỳ 3, 253 - 254.
54. Nguyễn Nhược Kim (2013). Phân thể lâm sàng - Biện chứng luận trị trong điều trị chứng Tý của YHCT. *Tạp chí Đông Y Việt Nam*, 474, 22 - 24.

55. Nguyễn Nhược Kim (2013). Phân thể lâm sàng - Biện chứng luận trị trong điều trị chứng Tý của YHCT. *Tạp chí Đông Y Việt Nam*, 475, 24 - 26.
56. Nguyễn Nhược Kim (2013). Phân thể lâm sàng - Biện chứng luận trị trong điều trị chứng Tý của YHCT. *Tạp chí Đông Y Việt Nam*, 476, 21 - 23.
57. Iglehart IW 3rd et al (1990). Intravenous pulsed steroids in rheumatoid arthritis: a comparative dose study. *J Rheumatol*, 17(2), 159 - 62.
58. Nguyễn Thị Ngọc Lan, Bùi Ngọc Quý (2010). Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp minibolus Methylprednisolone trong điều trị đợt tiến triển của VKDT. *Tạp chí Y học lâm sàng*, 58, 27 - 32.
59. Flynn JA<sup>1</sup>, Hellmann DB (1995). Methotrexat in rheumatoid arthritis: when NSAIDs fail, *Cleve Clin J Med*, 62(6), 351 - 9.
60. Rau, R., and Herborn, G. (2004). Benefit and Risk of Methotrexat Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol*, 22 (35), S83 -S94.
61. Evripidis Kaltsonoudis et al (2012). Current and Future Role of Methotrexat in the Therapeutic Armamentarium for Rheumatoid Arthritis, *Int J Clin Rheumatol*, 7(2), 179 - 189.
62. Klareskog L (2006). A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, 65(12), 1578 - 84.
63. Trần Thị Minh Hoa (2012). Hiệu quả tính an toàn của Etanercept (Enbrel) sau 12 tuần điều trị BN VKDT. *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 26 - 30.
64. Đỗ Thị Thu Hương, Trần Thị Minh Hoa (2013). Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của Etanercept phối hợp với Methotrexat trong điều trị VKDT. *Tạp chí Y học thực hành*, 1, 2 - 4.
65. Higashida J (2005). Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol*, 32(11): 2109-15.

66. Đặng Hồng Hoa, Nguyễn Thị Ngọc Lan (2010). Bước đầu đánh giá hiệu quả của Rituximab (Mabthera) trong điều trị VKDT: nhân 4 trường hợp. *Tạp chí Y học lâm sàng*, 58, 7 - 11.
67. Cao Thị Nhi (2003). Hiệu quả sử dụng Leflunomide (Arava) trong điều trị viêm khớp dạng thấp – Một nghiên cứu đa trung tâm ở Việt Nam. *Tạp chí Y học thực hành*, 11, 49 - 54.
68. Narváez J (2015). Comparative effectiveness of tocilizumab with either Methotrexat or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One*, 10 (4).
69. Maini RN<sup>1</sup> et al (2006). Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to Methotrexat. *Arthritis Rheum*, 54(9), 2817 - 29.
70. Genovese MC (2008). Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*, 58(10), 2968 - 80.
71. Trần Thị Minh Hoa (2012). Đánh giá hiệu quả điều trị của Tocilizumab (Artemra) trên bệnh nhân VKDT. *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 3, 22 - 26.
72. Đoàn Thanh Hiền, Đỗ Trung Đàm (1996). Nghiên cứu vai trò của Thổ phục linh trong các bài thuốc chữa thấp khớp. *Tạp chí Dược học*, 243, 15-18.
73. Nguyễn Trần Thị Giáng Hương (2003). Nghiên cứu tác dụng chống viêm và giảm đau của Cầu tích trên thực nghiệm. *Tạp chí Y học thực hành*, 1, 42 - 44.
74. Nguyễn Trần Thị Giáng Hương (2003). Nghiên cứu độc tính cấp và một số tác dụng dược lý của Cốt khí củ. *Tạp chí Y học thực hành*, 1, 35 - 38.

75. Nguyễn Thị Vinh Huê, Nguyễn Trọng Thông, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Duy Thuận (2007), Nghiên cứu tác dụng chống viêm của Flavonoid chiết xuất từ rễ cây cao cẳng (*Radix Ophiopogonis confertifolius*) trên thực nghiệm, *Tạp chí Dược học*, 379, 22 - 25.
76. Trần Thuý và cộng sự (1978). Kết quả điều trị 64 bệnh nhân thấp khớp bằng rượu ngọt thấp khớp. *Thông tin YHCT*, 18, 10 – 14.
77. Tống Trần Luân , Trần Thị Lan , Nguyễn Võ Hiến (1981). Kết quả điều trị 64 ca VKDT bằng bài thuốc thấp khớp II. *Thông tin Đông y*, 31, 11-14.
78. Phạm Quốc Toán (1997). *Đánh giá tác dụng bài thuốc Thấp khớp II điều trị viêm khớp dạng thấp giai đoạn I - II*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội.
79. Đỗ Thị Phương (1985). *Một số nhận xét bước đầu về tác dụng của viên Hy đan trong lâm sàng*, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.
80. Hoàng Bảo Châu và cộng sự (1987). Đánh giá tác dụng giảm đau chống viêm của bài “Độc hoạt II” trong một số bệnh về khớp. *Thông tin Y học cổ truyền Việt Nam*, 68, 3 - 10.
81. Nguyễn Văn Tâm (2002). *Đánh giá tác dụng điều trị của viên nang Phong tê thấp trong điều trị VKDT*, Luận văn tốt nghiệp BS CKII, Trường ĐH Y Hà Nội.
82. Nguyễn Thị Lan Trang (2004). *Đánh giá tác dụng điều trị của viên nang Thấp khớp trong điều trị VKDT*, Luận văn tốt nghiệp thạc sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.
83. Trần Thị Hiên, Nguyễn Nhược Kim (2007). Đánh giá tác dụng bài thuốc Xúc tý thang trong điều trị VKDT. *Tạp chí Y học thực hành*, 15-17.
84. Nguyễn Thị Hằng, Phạm Văn Trịnh (2007). Nghiên cứu tác dụng lâm sàng của bài thuốc Độc hoạt tang ký sinh điều trị bệnh VKDT. *Tạp chí Y học thực hành*, 3, 85-87.

85. Vũ Tuấn Anh (2008). *Đánh giá tác dụng của bài thuốc Quyên tý thang gia giảm trong điều trị VKDT*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ CK II, Trường Đại học Y Hà Nội.
86. 韦光业(2010年3月).中医药治疗类风湿关节炎 120 例的疗效观察, *中医中药*, 23 卷第 3 期, 136-137 页.
- Vĩ Quang Nghiệp (2010). Trung y điều trị 120 bệnh nhân VKDT. *Tạp chí Trung y Trung dược*, Quyển 23, Kỳ 3, 136 - 137.
87. 伊谢添, 杨德才 (2011). 补肾壮骨治疗类风湿关节炎临床观察. *湖北中医药大学学报*, 第 13 卷第 2 期, 18 - 19 页.
- Y Tạ Thiêm, Dương Đức Tài (2011). Bổ thận tráng cốt điều trị VKDT. *Tạp chí đại học Trung y dược Hồ Bắc*, Quyển 13, Kỳ 2, 18-19.
88. Hoàng Thị Quê (2011). *Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc tam tý thang gia giảm trong điều trị VKDT*, Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
89. 薄庆(2008年第).通痹活络汤合甲氨喋呤治疗类风湿性关节炎 例疗效观察. *时珍中医药杂志*, 19 卷第 7 期, 1758-1759 页.
- Bác Khánh (2008). Quan sát hiệu quả điều trị của Thông tý hoạt lạc thang kết hợp với MTX trên 110 bệnh nhân VKDT. *Tạp chí Trung Y Trung dược Thời Chân*, quyển 19 kỳ 7, 1758 - 1759.
90. 胡智敏(2012年11月),中西医结合治疗类风湿性关节炎的疗效观察. *中医中药杂志*, 第 10 卷 32 期, 620 页.
- Hồ Trí Mẫn (11/2010). Đông tây y kết hợp điều trị VKDT. *Tạp chí Trung Y Trung Dược*, Quyển 10, Kỳ 32, 620.

91. 周彩云,唐今杨(2010),四妙消毒汤治疗类风湿关节炎活动期临床研究. *中国中西医结合杂志*, 第 30 卷第 3 期, 275-277 页.
- Chu Thái Vân, Đường Kim Dương (2010). Nghiên cứu lâm sàng của Tứ diệu tiêu tý thang điều trị VKDT giai đoạn cấp. *Tạp chí Trung Tây Y kết hợp Trung Quốc*, Tháng 3, Quyển 30, Kỳ 3, 275 - 277.
92. Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Thị Vân Anh, Lưu Thị Hạnh (2013). Tác dụng hỗ trợ giảm đau chống viêm của bài thuốc Khương hoạt Nhũ hương thang trong điều trị VKDT. *Tạp chí nghiên cứu y học*, 81 (1), 90 - 97.
93. Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Thị Vân Anh, Lưu Thị Hạnh (2013). Tác dụng hỗ trợ cải thiện chức năng vận động của bài thuốc Khương hoạt Nhũ hương thang trong điều trị VKDT giai đoạn II. *Tạp chí nghiên cứu y học*, 82 (2), 133 - 139.
94. 祝传松,陈嘉敏(2013 年 10 月). 中西医结合治疗类风湿关节炎 70 例疗效观察;祝传松,中外医学研究, 第 11 卷第 30 期,26-27 页.
- Chúc Truyền Tùng, Trần Gia Mẫn (10/2013). Quan sát hiệu quả điều trị của đông tây y kết hợp trên 70 bệnh nhân VKDT. *Tạp chí nghiên cứu Y học trung ngoại khoa*, Quyển 11, Kỳ 30, 26 - 27.
95. 刘国强(2014 年第). 三痹汤加减联合甲氨喋呤治疗类风湿性关节炎 48 例疗效观察. *西部中医药杂志*, 27 卷第 3 期, 107-109 页.
- Lưu Quốc Cường (2014). Quan sát hiệu quả điều trị của Tam tý thang gia giảm kết hợp MTX trên 48 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. *Tạp chí Trung Y dược Tây Bộ*. quyển 27, kỳ 3, 107-109.
96. 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.



97. Banerji, A., Chadha, M.S. and Malshet, V.G. (1969). Isolation of 5-hydroxy-3,6,7,3',4'- pentamethoxyflavone from *Vitex negundo*. *Phytochemistry*, 8, 511- 512.
98. Sehgal, C.K., Taneja, S.C., Dhar, K.L. and Atal, C.K. (1982). 2'-p-hydroxybenzoyl mussaenosidic acid, a new iridoid glucoside from *Vitex negundo*. *Phytochemistry*, 21, 363 - 366.
99. Sehgal, C.K., Taneja, S.C., Dhar, K.L. and Atal, C.K. (1983). 6'-p-hydroxybenzoyl mussaenosidic acid, an iridoid glucoside from *Vitex negundo*. *Phytochemistry*, 22, 1036 - 1038.
100. Singh, V., Dayal, R. and Bartley, J (1999). Volatile constituents of *Vitex negundo* leaves. *Planta medica*, 65, 580.
101. Nguyễn Thị Thanh Tú, Đỗ Thị Phương, Đỗ Quyên (2015). Nghiên cứu thành phần Hóa học của lá cây Hoàng kinh. *Tạp chí Y Dược học cổ truyền Việt Nam*, 45, 21- 27.
102. Ono, M., Nishida, Y., Masuoka, C., Li, J., Okawa, M., Ikeda, T. and Nohara, T. (2004). Lignan derivatives and a norditerpene from the seeds of *Vitex negundo*. *Journal of Natural Products*, 67, 2073 - 2075.
103. Chandramu, C., Rao, D.M., Krupanandam, D.G.L. and Reddy, D.V. (2003). Isolation, characterization and biological activity of betulinic acid and ursolic acid from *Vitex negundo* L. *Phytotherapy Research*, 17, 129 - 134.
104. Srinivas, K.K., Rao, S.S., Rao, M.E.B. and Raju, M.B.V. (2001). Chemical constituents of the roots of *Vitex negundo*. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 63, 422 - 424.
105. Chandramu, C., Rao, D.M., Krupanandam, D.G.L. and Reddy, D.V. (2003). Isolation, characterization and biological activity of betulinic acid and ursolic acid from *Vitex negundo* L. *Phytotherapy Research*, 17, 129 - 134.

106. Devi, P.R., Kumari, S.K. and Kokilavani, C. (2007). Effect of *Vitex negundo* leaf extract on the free radicals scavengers in complete Freund's adjuvant induced arthritic rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 22, 143 - 147.
107. Tandon, V.R. and Gupta, R.K. (2006). Anti-inflammatory Activity and Mechanism of Action of *Vitex negundo* Linn. *International Journal of Pharmacology*, 2, 303 - 308.
108. Telang, R.S., Chatterjee, S. and Varshneya, C. (1999). Studies on analgesic and anti-inflammatory activities of *Vitex negundo* Linn. *Indian journal of pharmacology*, 31, 363 - 366.
109. 孔靖, 陈君(2011). 黄荆不同器官醋酸乙酯提取物的抗炎镇痛作用的研究. *时珍国医国药*, 285 页。  
 Không Thanh, Trần Quân (2011). Nghiên cứu tác dụng kháng viêm giảm đau của chiết xuất từ các bộ phận khác nhau từ cây Hoàng Kinh bằng Ethylacetate ( $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ ). *Tạp chí Quốc y quốc dược Thời Trân*, kỳ 4, 285.
110. M.G Dharmasiri, J.R.A.C Jayakody, G Galhena, S.S.P Liyanage, W.D Ratnasooriya' (2003). Anti - inflammatory and analgesic activities of mature fresh leaves of *Vitex negundo*. *Journal of Ethnopharmacology*, 87 (2 - 3), 199 - 206.
111. 孔靖, 冯学珍, 陈君, 婁世成(2010). 黄荆根提取物抗炎镇痛作用研究. *内蒙古中医药*, 34 - 35 页。  
 Không Tĩnh, Phùng Học, Trần Quân, Bùi Thế Thành (2010). Nghiên cứu tác dụng chống viêm giảm đau của rễ Hoàng Kinh. *Tạp chí Trung y dược Nội Mông*, 34 - 35.

112. 赵湘湘 (2013). *黄荆子活性化合物抗类风湿关节炎作用机制研究*, 博士论文, 华东师范大学.
- Triệu Sương Sương (2013). *Nghiên cứu tác dụng điều trị viêm khớp dạng thấp của các hoạt chất triết xuất từ hạt hoàng kinh*, Luận văn cao học, Đại học Sư phạm Hoa Đông.
113. James A. Duke, Mary Jo Bogenschutz- Godwin, Judi duCellier, Peggy-Ann k.Duke (2002). *Handbook of Medicinal Herbs*, Crc press, 303.
114. 吕源龄, 王洪新 (2002), *黄荆叶提取物抗菌作用*, *中国食品添加剂杂志*, 03 期, 36 页.
- Lã Nguyên Linh, Vương Hồng Tân (2002). *Nghiên cứu tác dụng kháng khuẩn của dịch chiết lá cây Hoàng Kinh*. *Tạp chí Chất phụ gia thực phẩm Trung Quốc*, kỳ 3, 36.
115. Vishal R. Tandon, V. Khajuria, B. Kapoor, D. Kour, S. Gup (2008). *Hepatoprotective activity of Vitex negundo leaf extract against anti-tubercular drugs induced hepatotoxicity*. *Fitoterapia*, 79 (7), 533 - 538.
116. 青山 (2011). *黄荆子亲脂性成分及其抗肿瘤活性研究*, 硕士论文, 中南大学.
- Thanh Sơn (2011). *Thành phần các hoạt chất hòa tan trong mỡ của hạt Hoàng Kinh và tác dụng chống ung thư*, Luận văn cao học, Đại học Trung Nam.
117. 韩家凯, 焦东晓, 曹建国, 封萍, 刘新福(2008), *黄荆子乙酸乙酯提取物体内外胃癌 SGC-7901 细胞作用的研究*, *中国药理学通报*, 1652-56 页.
- Hàn Gia Khải, Tiêu Đông Hiểu, Tào Kiến Quốc, Phong Bình, Lưu Tân Phúc (2008). *Nghiên cứu tác dụng của triết xuất từ hạt Hoàng Kinh trên tế bào ung thư dạ dày SGC-7901*. *Tạp chí Dược lý học Trung Quốc*, 1652 - 56.

118. Om Prakash Tiwari, Yamini B. Tripathi (2007). Antioxidant properties of different fractions of *Vitex negundo* Linn. *Food Chemistry*, 100(3), 1170 - 1176.
119. World Health Organization (1993). Working group on the safety and efficacy of herbal medicine. *Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization*, 33 - 51.
120. Litchfield J T & Wilcoxon F A. (1949). A simplified method of evaluating dose - effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther*, 96, 99 - 113.
121. Anker, S, J (1974). New hot plate test to quantify anti nociceptive and narcotic antagonist activities. *Eur, J. Pharmacol*, 27, 1 - 4.
122. Radall L. O., J.J. Selitto (1957). A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch. Int. Pharmacodyn*, 111, 409 - 419.
123. Koster, R; Anderson, M and Debeer, FJ (1959). Acetic acid for analgetic screening. *Fed. Proc*, 18, 412.
124. Bộ môn Miễn dịch-Sinh lý bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội (2008). Sinh lý bệnh quá trình viêm. *Sinh lý bệnh học*, Nhà xuất học Y học, 209 - 230.
125. Winter C.A., Risley E.A and Nuss G.W (1962). Carrageenin induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti inflammatory drug. *Proc, exp. Biol. NJ*, 111, 544 - 574.
126. Hunskaar S, Hole K (1987), The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and noninflammatory pain. *Pain*, 30, 103 - 104.
127. Ducrot, R; Julon, L et al (1965). Tumor screening methods in pharmacology. *Academic press*, 114 - 115.

128. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) (2006). Health Effects: Test No. 425: Acute Oral Toxicity: Up - and - Down Procedure. *OECD Guidelines for Testing of Chemicals*. *OECD Publishing*; 4, 1 - 27.
129. Rizwan – ul Haq et al. (2012). Antitussive and toxicological evaluation of *Vitex negundo*. *Natural Product Research*, 26 (5), 484 - 488.
130. Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương (2005). Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
131. Đào Văn Phan, Nguyễn Ngọc Xuân, Nguyễn Thị Bích Thu (2003). Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Thổ phục linh (*Smilax Glabra* Roxb, Liliacea) trên thỏ, *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 24 (4), 15 - 19.
132. Đỗ Trung Đàm (1997). Đánh giá mô hình gây phù thực nghiệm bằng cao lạnh và carageenin để nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp của thuốc. *Tạp chí Dược học*, 255, 18 - 21.
133. Lê Thị Diễm Hồng, Nguyễn Thị Hồng nhiên, Nguyễn Thị Hồng Vân, Nguyễn Việt Thân, Nguyễn Xuân Thắng (2007). Nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn của saponin và flavonoid cây Kim ngân. *Tạp chí Dược học*, 378, 24 - 29.
134. Hữu Thị Chung (2009). Đánh giá tác dụng của nước khoáng và bùn khoáng Mỹ lâm trong điều trị VKDT. *Tạp chí Nội khoa*, 4, 27 - 31.
135. Nguyễn Vĩnh Ngọc, Trần Ngọc Ân, Nguyễn Thu Hiền (2002). Đánh giá tình hình bệnh khớp tại khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai trong 10 năm (1991 - 2000). *Công trình nghiên cứu khoa học 2001- 2002*, Tập 1, Nhà xuất bản Y học, 348 - 360.
136. Trần Ngọc Ân (1991). Viêm khớp dạng thấp. *Bách khoa Thư bệnh học tập I*, Trung tâm Quốc gia biên soạn Từ điển Bách khoa Việt Nam, 348 -352.

137. Phan Thị Thu Thảo, Đỗ Thị Phương, Nguyễn Thị Thanh Tú (2014). Tác dụng giảm đau của cao lỏng Hoàng kinh trong điều trị thoái hóa khớp gối. *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 9 (5), 62 - 67.
138. Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội (1998). Thuốc hạ sốt, giảm đau và chống viêm. *Dược lý học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 176 - 190.
139. Chattopadhyay P<sup>1</sup>, Hazarika S, Dhiman S, Upadhyay A, Pandey A, Karmakar S, Singh L (2012). Vitex negundo inhibits cyclooxygenase-2 inflammatory cytokine-mediated inflammation on carrageenan-induced rat hind paw edema. *Pharmacognosy Res*, 4(3),134 - 7.
140. Nguyễn Thị Nga, Nguyễn Thị Ngọc Lan (2009). Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng tới mật độ xương ở 232 bệnh nhân VKDT và gút có sử dụng Glucorticoid. *Tạp chí Nội khoa*, 4, 39 - 46.

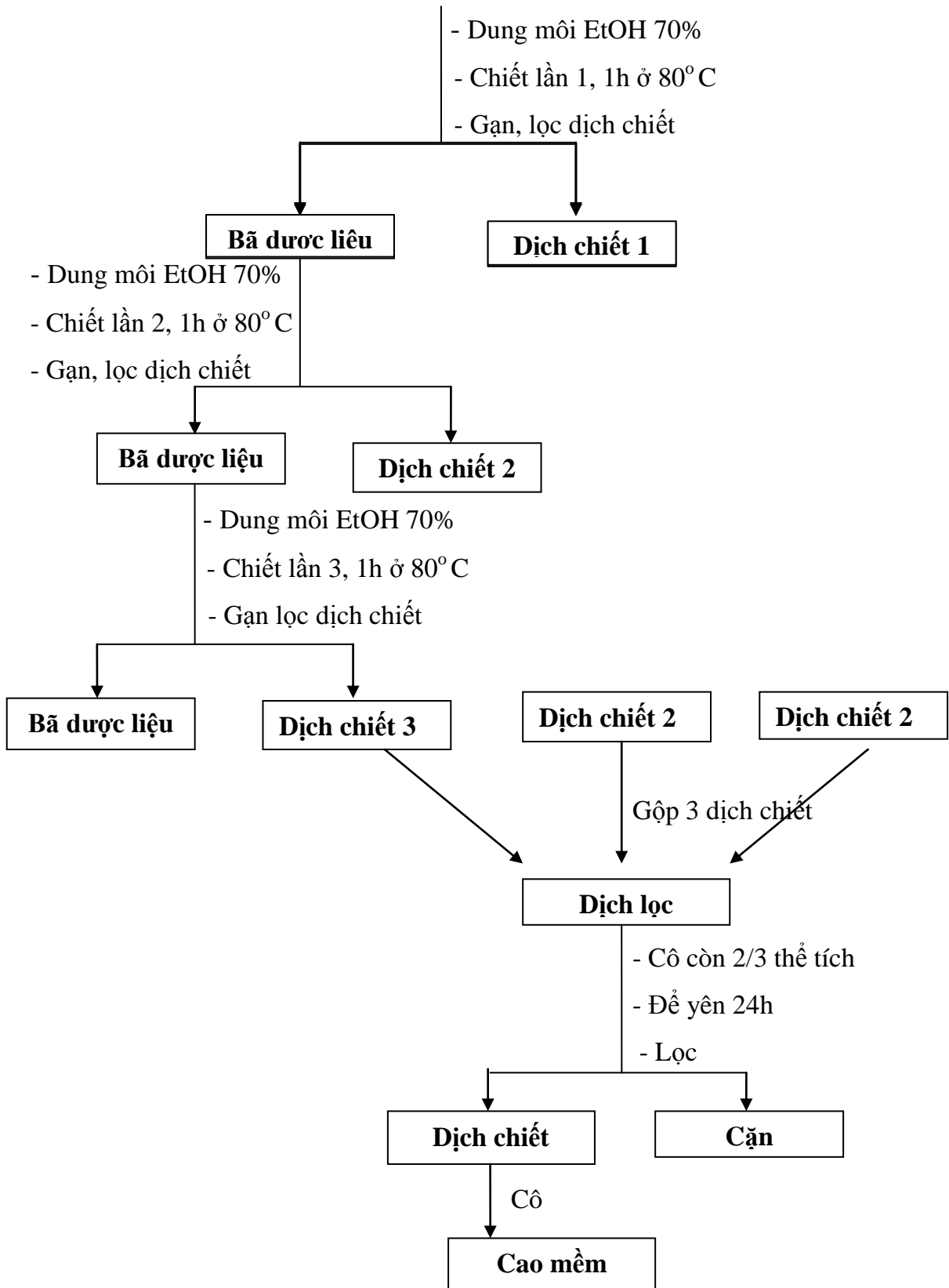
## **PHỤ LỤC 1**

### **QUY TRÌNH CHIẾT XUẤT CAO HOÀNG KINH TOÀN PHẦN**

#### **Mô tả quy trình bào chế cao Hoàng kinh**

Lá Hoàng kinh rửa sạch, sấy khô nghiền nhỏ. Cân khoảng mg bột lá cho vào bình cầu dung tích phù hợp, thêm dung môi EtOH 70%, tỷ lệ dung môi/nguyên liệu là 6:1, đun ở nhiệt độ 80<sup>0</sup>C trong 1h. Gạn lọc lấy dịch chiết, bã dược liệu được chiết lặp lại như trên 2 lần. Gộp 3 dịch chiết cô còn 2/3 thể tích, để lắng 24h, gạn bỏ phân tử rồi tiếp tục cô đến cao mềm.

**Quy trình bào chế cao dược mô tả theo sơ đồ sau:**





## PHỤ LỤC 2

### QUY TRÌNH BÀO CHẾ VIÊN NANG HOÀNG KINH

#### I. ĐẶC ĐIỂM THÀNH PHẨM

**1. Tên thành phẩm:** viên nang HOÀNG KINH

**2. Công thức định mức**

**Bảng PL1.** Công thức bào chế viên nang HOÀNG KINH

STT	Tên nguyên phụ liệu	Số lượng cho 1 viên (mg)	Số lượng cho mẻ 5000 viên (g)
1.	Cao đặc HK (~19% hàm ẩm)	316,00	1580,00
2.	MgCO <sub>3</sub>	181,03	905,15
3.	Avicel PH101	77,58	387,9
4.	PVP K30	3,73	18,65
5.	Magnesi stearat	5,25	26,25
6.	Talc	10,49	52,45
7.	Nước cất	Vừa đủ	Vừa đủ
8.	Ethanol 96 %	Vừa đủ	Vừa đủ
9.	Vỏ nang cứng số 0	1 vỏ	1000 vỏ

**Ghi chú:** Ethanol 96%: nước (8:2) vừa đủ để pha PVP thành dung dịch 2,5%.

**3. Hình thức:** viên nang cứng số 0, bên trong chứa các bột cốm thuốc màu nâu đen, có mùi thơm dược liệu.

**4. Độ đồng đều khối lượng:**  $\pm 7,5 \%$  so với khối lượng trung bình thuốc chứa trong nang.

**5. Độ rã:** Không quá 30 phút.

**5. Định tính:** phải thể hiện phép thử định tính của Hoàng kinh.

**7. Định lượng:** Hàm lượng flavonoid toàn phần tính theo apigenin không ít hơn 0,47 mg trong 1 viên nang (không ít hơn 0,10%, tính theo khối lượng trung bình viên).

**8. Hạn dùng:** 24 tháng.

**9. Công dụng:** hỗ trợ điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp.

**10. Liều dùng:** ngày uống 10 viên chia 2 lần sáng chiều

**11. Chống chỉ định:**

**12. Bảo quản:** để nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

**13. Nhãn:** đúng quy chế.

## II. ĐẶC ĐIỂM NGUYÊN PHỤ LIỆU

**Bảng.** Đặc điểm nguyên phụ liệu

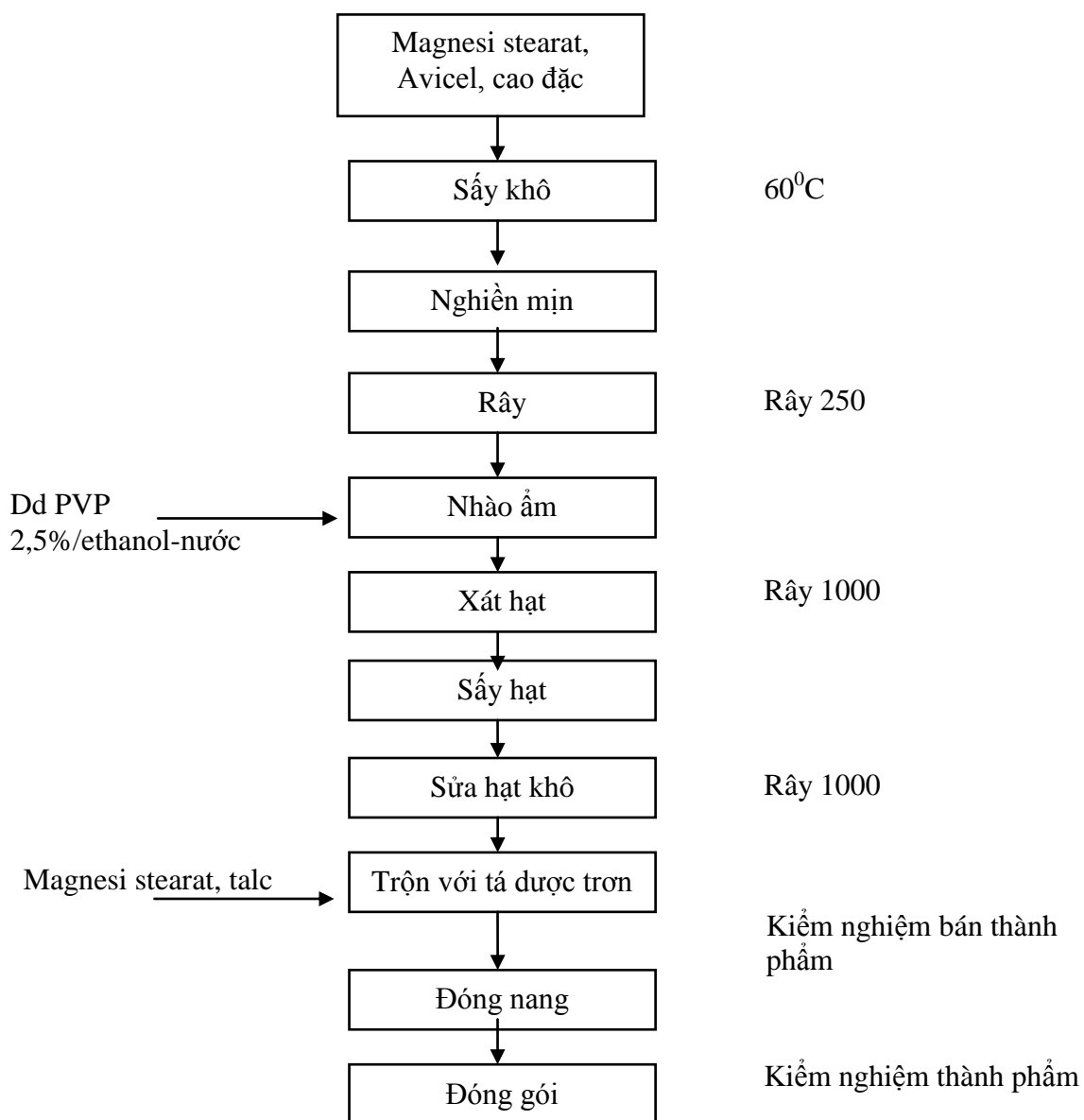
STT	Tên nguyên phụ liệu	Tiêu chuẩn
1.	Cao đặc HK	TCCS
2.	MgCO <sub>3</sub>	ĐĐVN IV
3.	Avicel PH101	BP 2009
4.	PVP K30	ĐĐVN IV
5.	Magnesi stearat	ĐĐVN IV
6.	Talc	ĐĐVN IV
7.	Ethanol 96 %	ĐĐVN IV
8.	Nước cất	ĐĐVN IV
9.	Vỏ nang cứng số 0	NSX

## III. THIẾT BỊ

- Máy nhào trộn Savaria (Đức)
- Tủ sấy Memmert (Đức)
- Máy đóng nang bán tự động (Việt Nam).

## IV. SƠ ĐỒ CÁC GIAI ĐOẠN BÀO CHẾ

Sơ đồ quy trình bào chế viên nang HOÀNG KINH (5000 viên/mẻ) được mô tả ở hình sau:



**Hình 1.** Quy trình bào chế viên nang cứng Hoàng kinh

## V. MÔ TẢ QUY TRÌNH BÀO CHẾ

### \* Giai đoạn sơ chế tạo bột mịn cao hỗn hợp:

- Rây magnesi cacbonat; Avicel PH101 qua rây 250.
- Cân magnesi cacbonat; Avicel PH101 theo công thức.
- Trộn đều magnesi cacbonat; Avicel PH101 tạo hỗn hợp bột kép A đồng nhất.
- Trải hỗn hợp bột kép thành lớp mỏng trên khay sấy. Cân lượng cao theo công thức dàn đều trên bề mặt hỗn hợp tá dược trên. Sấy ở nhiệt độ 50-60°C đến thể chất cao dẻo, đảo tách cao tạo miếng nhỏ. Sấy khô cao ở nhiệt độ 60°C (hàm ẩm <5%). Xay phá, rây bằng rây 250, lấy bột mịn dưới rây.

### \* Giai đoạn: nhào ẩm tạo hạt

- Pha dung dịch dính: pha dung dịch PVP K30 trong hỗn hợp ethanol 96%: nước (8:2) tạo dung dịch dính có nồng độ 2,5%.
- Cho bột mịn cao hỗn hợp vào máy nhào hành tinh Salvaria.
- Rót dịch dính vào hỗn hợp bột cao này- tiến hành nhào ẩm: 60 vòng/phút/20 phút. Thu được khối ẩm.
- Lấy khối hạt ẩm ra khỏi máy, xát hạt qua rây số 1000.

### \* Giai đoạn: sấy hạt:

- Sấy khô hạt ở nhiệt độ 60°C/ tủ sấy tĩnh đến khi hạt có hàm ẩm <5%.
- Sủi hạt qua rây số 1000.

### \* Giai đoạn: trộn hoàn tất cốm

- Rây magnesi stearat; talc qua rây số 125. Cân đúng khối lượng. Trộn đều hai loại tá dược trộn này.

- Tiến hành trộn hạt khô với lượng tá dược tron này. Thu được cốm đóng nang cứng số ai đoạn: bào chế viên nang **HOÀNG KINH**

- Đóng nang cứng số 0, mỗi nang chứa 537,42 mg cốm thuốc  $\pm 7,5\%$ .

#### **Giai đoạn 4: đóng gói**

- Đóng vào lọ PE: 100 viên/lọ, nút kín, dán nhãn.

- Kiểm nghiệm thành phẩm.

### **VI. PHƯƠNG PHÁP KIỂM SOÁT, KIỂM NGHIỆM**

**Bảng. Kiểm soát, kiểm nghiệm**

<b>Công đoạn bào chế</b>	<b>Nội dung kiểm tra</b>
Nguyên phụ liệu	Chất lượng
Cân nguyên liệu	Cân đủ, đúng hóa chất
Trộn bột kép	Độ đồng đều của khối bột
Chế tá dược dính ẩm	Đúng quy trình
Nào ẩm	Đúng quy trình
Xát hạt	Rây cỡ 1000
Sấy hạt	Nhiệt độ sấy, thời gian sấy, hàm ẩm hạt
Sửa hạt khô	Rây cỡ 1000
Trộn tá dược tron	Đúng quy trình
Kiểm nghiệm bán thành phẩm- cốm đóng nang Hoàng kinh	Đạt tiêu chuẩn
Đóng nang	Đúng khối lượng
Đóng gói	Số lượng trong 1 đơn vị đóng gói NSX; HD; nhãn đúng quy chế
Kiểm nghiệm thành phẩm	Đạt tiêu chuẩn

## **VII. DƯ PHẨM – PHẾ PHẨM**

- Dư phẩm, phế phẩm sau mỗi mẻ bào chế còn lại được thu hồi, ghi nhãn, bảo quản ở nơi quy định để chờ giải quyết.

## **VIII. CÁC HỒ SƠ LÀM VIỆC CẦN THIẾT**

1. DĐVN IV
2. Dược điển Anh 2009
3. Các hồ sơ, nội quy khác có liên quan.

## **IX. BỔ SUNG QUY TRÌNH**

## PHỤ LỤC 3

### TIÊU CHUẨN CƠ SỞ VIÊN NANG HOÀNG KINH

#### **1. YÊU CẦU KỸ THUẬT:**

##### **1.1. Công thức bào chế cho một viên:**

- Cao đặc Hoàng kinh ba trăm mười sáu miligam : 316 mg
  - Tá dược : Vừa đủ 1 viên
- (Magnesi cacbonat, Avicel, PVP K30, magnesi stearat, talc)

##### **1.2. Nguyên liệu:**

- Cao đặc Hoàng kinh : Đạt tiêu chuẩn cơ sở
- Magnesi cacbonat : Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN IV
- Avicel PH 101 : Đạt tiêu chuẩn BP 2000
- Poly vinylpirrolidon K30 : Đạt tiêu chuẩn USP 26
- Magnesi stearat : Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN IV
- Talc : Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN IV

##### **1.3. Yêu cầu chất lượng:**

###### **1.3.1. Hình thức:**

Viên nang cứng số 0, bên trong chứa các bột cốm thuốc màu nâu đen khô tơi, có mùi thơm dược liệu.

###### **1.3.2. Định tính:**

Chế phẩm phải cho các phép thử định tính của Hoàng kinh.

###### **1.3.3. Độ đồng đều khối lượng:**

$\pm 7,5$  % so với khối lượng thuốc trung bình chứa trong nang.

###### **1.3.4. Độ rã:** viên nang phải rã trong vòng 30 phút.

###### **1.3.5. Giới hạn nhiễm khuẩn:** Đạt yêu cầu mức 4, ĐĐVN IV, phụ lục 13.6.

## **2. PHƯƠNG PHÁP THỬ:**

**2.1. Hình thức:** Bảng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu.

**2.2. Định tính:** Phương pháp sắc ký lớp mỏng, phụ lục 5.4, ĐĐVN IV.

### **2.2.1. Dụng cụ, thuốc thử**

- Bản mỏng silicagel GF<sub>254</sub> đã hoạt hóa ở 110<sup>0</sup>C trong 60 phút

- Hệ dung môi Ethyl acetat – acid formic – nước ( 8: 0,5 : 0,5)

### **2.2.2. Cách thử**

- Dung dịch thử: cân 2g bột viên nang thêm 15ml ethanol 70% chiết hồi lưu cách thủy 1h, lọc, dịch chiết thu được dùng để chấm sắc kí.

- Dung dịch đối chiếu: Cân 1g cao dược liệu Hoàng kinh thêm 15ml ethanol 70% chiết hồi lưu cách thủy 1h, lọc, dịch chiết thu được dùng để chấm sắc kí.

- Tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10µL mỗi dung dịch, để khô vết chấm. Triển khai sắc ký khoảng 7-8 cm, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát ở các điều kiện ánh sáng khác nhau: ánh sáng thường, đèn UV tại bước sóng 254nm.

- Kết quả: Mẫu thử phải có vết cùng màu, cùng R<sub>f</sub> với vết của dung dịch đối chiếu.

*Ghi chú: Cao đặc Hoàng kinh được tiến hành chiết từ dược lá Hoàng kinh như sau:*

Lá Hoàng kinh rửa sạch, sấy khô nghiền nhỏ. Cân khoảng mg bột lá cho vào bình cầu dung tích phù hợp, thêm dung môi EtOH 70%, tỷ lệ dung môi/nguyên liệu là 6:1, đun ở nhiệt độ 80<sup>0</sup>C trong 1h. Gạn lọc lấy dịch chiết, bã dược liệu được chiết lặp lại như trên 2 lần. Gộp 3 dịch chiết cô còn 2/3 thể tích, để lắng 24h, gạn bỏ phần tủa rồi tiếp tục cô đến cao mềm.

**2.3. Độ đồng đều khối lượng:** Thử theo ĐĐVN IV, phụ lục 11.3

**2.4. Độ rã:** Thử theo ĐĐVN IV, phụ lục 11.6



### **3. ĐÓNG GÓI, GHI NHÃN, BẢO QUẢN**

- Đóng gói: 100 viên nang đựng trong lọ nhựa nút kín.
- Nhãn rõ ràng, đúng quy chế.
- Bảo quản nơi khô ráo, tránh ánh sáng.
- Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**PHỤ LỤC 4**  
**MỨC ĐỘ ĐAU VÀ MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG BỆNH THEO**  
**THANG ĐIỂM VAS**



*Hình 1. Mặt trước của thước*



*Hình 2. Mặt sau của thước*

1. Đánh giá mức độ đau của bệnh nhân (VAS<sub>1</sub>)  
Mức 0: bình thường  
Mức 10: Bệnh nhân cảm thấy đau nhất
2. Đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân (VAS<sub>2</sub>)  
Mức 0: Bình thường  
Mức 10: Bệnh nhân cảm thấy bệnh hoạt động mạnh nhất
3. Đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo bác sĩ (VAS<sub>3</sub>)  
Mức 0: Bình thường  
Mức 10: Mức bác sĩ đánh giá bệnh hoạt động mạnh nhất

## PHỤ LỤC 5

### CHỈ SỐ KHỚP RITCHIE (RITCHIE ARTICULAR INDEX)

1. Kỹ thuật: Thày thuốc dùng đầu ngón cái của mình ấn lên trên diện khớp của bệnh nhân với lực vừa phải rồi cho điểm.

2. Cách tính điểm:

- Không có cảm giác đau khi đè ép: 0 điểm
- Có cảm giác đau ít: 1 điểm
- Đau phải nhăn mặt (trung bình): 2 điểm
- Đau phải co rút chi lại, gạt tay người khám (nhiều): 3 điểm

3. Các vị trí khớp được đánh giá

- Cột sống cổ (1 vị trí)
- 1 hay 2 khớp thái dương hàm
- 1 hay 2 khớp ức đòn
- 1 hay 2 khớp mỏm cùng vai
- Khớp vai mỗi bên (2 vị trí)
- Khớp khuỷu mỗi bên
- Khớp cổ tay mỗi bên
- Những khớp bàn ngón tay mỗi bên
- Khớp ngón gàn mỗi bên
- Khớp háng mỗi bên
- Khớp gối mỗi bên
- Khớp cổ chân mỗi bên
- Khớp mắt cá trong mỗi bên
- Khớp giữa khối xương cổ chân với các xương bàn chân 2 bên
- Các khớp bàn ngón chân 2 bên

**PHỤ LỤC 6**  
**BỘ CÂU HỎI ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG VẬN ĐỘNG HAQ**  
**(FUNCTIONAL INDEX OF HEALTH ASSESSMENT**  
**QUESTIONNAIRE)**

**Gồm 8 bộ câu hỏi**

1. Mặc trang phục, chải tóc

- Có tự mặc quần áo, buộc dây giày, cài cúc áo được không?
- Có gội đầu, chải tóc được không?

2. Ngồi xuống, đứng lên

- Có đứng lên được từ đang ngồi ghé tựa không?
- Có ngồi xuống giường và đứng lên ra khỏi giường được không?

3. Ăn uống

- Có cắt thịt được không?
- Có bê được bát cơm đầy đưa tới miệng được không?
- Có mở nắp hộp sữa mới được không?

4. Đi bộ

- Có đi dạo được ở bên ngoài một mặt phẳng không?
- Có lên được bậc cầu thang không?

5. Vệ sinh

- Có tắm rửa và lau khô người được không?
- Có mang được một thùng nước tắm không?
- Có vào và ra khỏi toilet được không?

6. Với

- Có vươn lên để lấy một vật nặng 0.5kg (chẳng hạn lọ đường) ở phía trên đầu được không?
- Có cúi xuống để nhặt quần áo trên nền nhà được không?

## 7. Chăm nắ

- Có mở được cửa xe ô tô con không?
- Có mở được chai, lọ, bình cũ không?
- Có mở và đóng được vòi nước không?

## 8. Hoạt động

- Có thể làm việc vặt và chọ búa được không?
- Có thể vào và đi ra khỏi xe ô tô con không?
- Có thể làm việc vặt như hút bụi vệ sinh hoặc dọn dẹp vườn, sân không?

### ***Cách đánh giá***

- 0 điểm: làm không khó khăn gì
- 1 điểm: có khó khăn ít
- 2 điểm: có khó khăn nhiều
- 3 điểm: không thể làm được
- Ở trường hợp cần phải có người hoặc thiết bị hỗ trợ mới thực hiện được thì xếp vào mức có khó khăn nhiều
- Lấy số điểm cao nhất của một câu hỏi trong số mỗi bộ câu hỏi trên, cộng điểm của các câu hỏi có điểm cao nhất, chia trung bình cho số bộ câu hỏi được đánh giá (ít nhất phải đánh giá được 6 bộ)

**PHỤ LỤC 7**  
**BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**

Bệnh viện. . . . . **BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU** Số vào viện  
Khoa: (NHÓM:.....)

**I. Hành chính**

1. Họ và tên bệnh nhân: . . . . .; Tuổi: . . . ; Giới: 1.Nữ 2.Nam
2. Nghề nghiệp: 1. Lao động trí óc 2. Lao động chân tay , trong . . . năm;
3. Địa chỉ: số nhà. . . . .thôn (phố). . . . .Xã (phường). . . . .  
Huyện (Q.T). . . . .Tỉnh (T.P). . . . .
4. Địa chỉ liên lạc: . . . . . Số điện thoại: . . . . .
5. Ngày vào viện.....Ngày ra viện.....

**II. Lý do vào viện**

1. Đau khớp:
2. Sưng khớp
3. Hạn chế vận động khớp  Trước ĐT Sau ĐT
4. Lý do khác: . . . . .

**III. Tiền sử**

- Thời gian mắc bệnh:
- Các thuốc đang dùng:
- Gia đình có người mắc bệnh VKDT không? 1.Có; 2.Không

**IV. Khám lâm sàng**

**A. THEO YHHD**

**1. Toàn thân:**

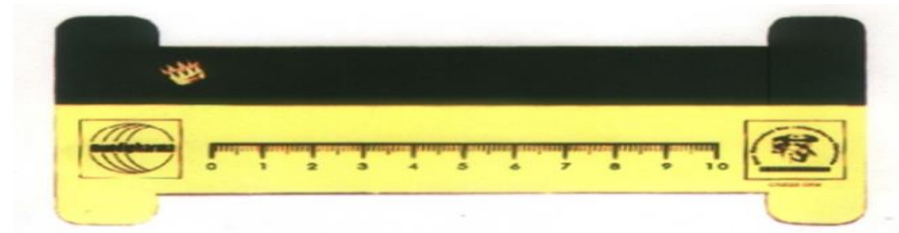
Chiều cao: . . . m. Mạch: . . . ck/phút. Nhịp thở: . . . ck/phút.  
Cân nặng: . . . kg. Nhiệt độ: . . °C Huyết áp: . . . .mmHg.  
Chỉ số BMI = (Gầy: < 18,5; Bình thường: 18,5 -23; Béo:> 23)

## 2. Triệu chứng cơ năng:

### \* Mức độ đau theo VAS



*Hình 1. Mặt trước của thước*



*Hình 2. Mặt sau của thước*

1. Đánh giá mức độ đau của bệnh nhân VAS1
  - Mức 0: bình thường
  - Mức 10: Bệnh nhân cảm thấy đau nhất
2. Đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VAS2
  - Mức 0: Bình thường
  - Mức 10: Bệnh nhân cảm thấy bệnh hoạt động mạnh nhất
3. Đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo bác sĩ VAS3
  - Mức 0: Bình thường
  - Mức 10: Mức bác sĩ đánh giá bệnh hoạt động mạnh nhất

**\* Chỉ số Ritchie**

***Cách tính điểm:***

- Không có cảm giác đau khi đè ép: 0 điểm
- Có cảm giác đau ít: 1 điểm
- Đau phải nhăn mặt (trung bình): 2 điểm
- Đau phải co rút chi lại, gạt tay người khám (nhiều): 3 điểm

Vị trí khớp	Điểm			Vị trí khớp	Điểm		
	D0	D15	D30		D0	D15	D30
Cột sống cổ (1 vị trí)				2 khớp háng			
2 khớp thái dương hàm				2 khớp gối			
2 khớp mỏm cùng vai				2 khớp cổ chân			
2 khớp vai				2 khớp sên gót			
2 khớp khuỷu				2 khớp sên hộp			
2 khớp cổ tay				10 khớp bàn ngón chân			
10 khớp bàn ngón tay				10 khớp ngón tay gần			
<b>TỔNG ĐIỂM</b>				<b>TỔNG ĐIỂM</b>			

***3. Triệu chứng thực thể***

**- Chức năng vận động theo HQA**

Không khó khăn : 0 điểm

Khó khăn ít : 1 điểm

Khó khăn nhiều : 2 điểm

Không thể làm được: 3 điểm



Bộ câu hỏi	Câu hỏi	Điểm		
		D0	D15	D30
Mặc quần áo chải tóc	- Có tự mặc quần áo, buộc dây giày, cài cúc áo được không ? -Có gội đầu chải tóc được không ?			
Ngồi xuống đứng lên	- Có đứng lên được từ đang ngồi ghế tựa không? - Có ngồi xuống giường và đứng lên ra khỏi giường được không?			
Ăn uống	- Có cắt thịt được không - Có bê bát cơm đầy đưa tới miệng được không? - Có mở được nắp hộp sữa không?			
Đi bộ	- Có đi dạo được ở bên ngoài một mặt phẳng không? - Có lên được bậc cầu thang không?			
Vệ sinh	- Có tắm rửa và lau khô người được không? - Có mang được một thùng nước tắm không? - Có vào ra khỏi toilet được không?			
Với	- Có vươn lên để lấy một vật nặng 0,5kg được không? - Có cúi xuống để nhặt quần áo trên nền nhà được không?			
Cầm nắm	- Có mở được cửa xe ô tô không? - Có mở được chai lọ, bình cũ được không? - Cỏ mở và đóng được vòi nước được không?			
Hoạt động	- Có thể làm việc vặt và chọt búa được không - Có thể đi vào và ra khỏi xe ô tô không? - Có thể làm việc vặt như hút bụi vệ sinh hoặc dọn dẹp vườn, sân được không?			

- **Mức độ hoạt động bệnh theo DAS<sub>28</sub>**

Không đau/sưng: 0 điểm Đau/sưng : 1 điểm

Vị trí khớp	Điểm						Vị trí khớp	Điểm					
	D0		D15		D30			D0		D15		D30	
	Đ	S	Đ	S	Đ	S		Đ	S	Đ	S	Đ	S
2 khớp móm cùng vai							2 khớp gối						
2 khớp khuỷu							2 khớp cổ tay						
10 khớp bàn ngón tay							10 khớp ngón tay gần						
<b>TỔNG ĐIỂM</b>							<b>TỔNG ĐIỂM</b>						
<b>TỔNG KHỚP</b>							<b>TỔNG KHỚP</b>						

**4. Khám các bộ phận khác**

Bình thường

Bệnh lý

Tuần hoàn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hô hấp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiêu hóa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiết niệu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thần kinh	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Các cơ quan khác	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**B. THEO YHCT**

- Thần Tinh táo, tiếp xúc tốt  Mệt mỏi
- Sắc Tươi nhuận  Xanh  Đen  Vàng  Đỏ  Trắng
- Chất Lưỡi Bình thường  Nhợt  Đỏ  Bệu  Gầy
- Rêu lưỡi Bình thường  Vàng  Trắng  Khô  Dính

5. Miệng, họng: Bình thường  Khô háo khát
6. Ăn uống: Thích mát  Thích nóng
7. Đại tiện: Bình thường  Táo  Nát
8. Tiểu tiện: Bình thường  Vàng ít  Trong dài  Buốt rất
9. Cảm giác: Đau lưng  Mỏi gối  Nhức trong xương
10. Khớp gối: Đau  Sưng  Nóng  Đỏ  Cứng khớp  Di chuyển
11. Đầu mặt: Đau đầu  Chóng mặt, hoa mắt  Ò tai
12. Mạch: 1. Phù 2. Trầm 3. Trì 4. Sác 5. Hoãn  
6. Huyền 7. Tế 8. Hoạt 9. Có lực 10. Vô lực

#### V. Thuốc điều trị

Nhóm I: Mobic + Metrothexat

Nhóm II: Hoàng kinh + Metrothexat

#### VI. Tác dụng phụ

Sân ngứa  Đau bụng  Buồn nôn, nôn

Tiêu chảy

Triệu chứng khác: .....

#### VII. Cận lâm sàng

Các chỉ số	Trước điều trị	Sau điều trị
<b>Huyết học</b>		
-Số lượng HC (T/L)		
-Huyết sắc tố (g/dl)		
-Số lượng BC (G/L)		
- Số lượng TC (G/L)		
<b>Lipid máu</b>		
- Cholesterol (mmol/l)		
- Triglycerid (mmol/l)		

- HDLC (mmol/l)		
- LDLC (mmol/l)		
<b>3. Bilan viêm</b>		
- Máu lắng (mm/h) 1 giờ: 2 giờ		
- CRP (mg/dl)		
<b>4. RF (u/l)</b>		
<b>5. Chức năng gan</b>		
-ALT (u/l)		
- AST (u/l)		
<b>6. Glucose máu (mmol/l)</b>		
<b>7. Chức năng thận</b>		
- Urê máu (mmol/l)		
- Creatinin $\mu\text{mol/l}$		

### VIII. CHẨN ĐOÁN

1. Chẩn đoán theo YHHĐ:

2. Chẩn đoán theo YHCT:

-Bệnh danh:

-Bát cương: 1.Biểu 2.Lý 3.Hư 4.Thực 5.Hàn 6.Nhiệt

-Tạng phủ: 1.Can 2.Tâm 3.Tỳ 4.Phế 5.Thận

-Nguyên nhân: 1.Nội nhân 2.Ngoại nhân 3.Bất nội ngoại nhân

-Chẩn đoán thể bệnh:

1. Phong hàn thấp tý  2. Thấp nhiệt tý  3. Can thận hư

BÁC SĨ ĐIỀU TRỊ