

Tác dụng điều trị bệnh gút mạn tính của viên nang cứng Tam diệu gia vị

Tạ Đăng Quang¹, Phạm Văn Trịnh¹, Phạm Thị Vân Anh¹
Phùng Hòa Bình², Trần Việt Hùng³

¹ Trường Đại học Y Hà Nội

² Trường Đại học Dược Hà Nội

³ Viện Kiểm nghiệm thuốc Thành phố Hồ Chí Minh

Summary

Evaluation of the clinical effects of “Tam dieu gia vi” (TDGV) hard capsules that are formulated from ancient remedy “Sanmiao wan” modified with addition of some traditional medicinal herbs. The Experimental pharmacological effects were tested in mice (Swiss) and the phase 2 of this clinical trial was conducted on 64 chronic gout patients with hyperuricemia. Data were analyzed according to biomedical statistics method using SPSS 20.0 software. The research protocol was approved by the Ethics Council of the Hanoi Traditional Medicine General Hospital. The evaluation of clinical trials was performed by the method of before after treatment with controlled – double blind. 64 patients are divided into 2 groups: Research group of 32 patients, controlled group of 32 patients. The pharmacological tests were effects of lowering blood uric acid by model of hyperuricemia with potassium oxonate in mice, and anti - inflammatory effects experimented on two models: Causing edema of mouse paws with carrageenin and peritonitis in mice. For clinical trials, using of Allopurinol tablets and Aspirin tablets as control medicines for comparing effects of lowering uricemia and analgesic effect, respectively. Experimental pharmacological studies and clinical trials on chronic gout patients with hyperuricemia show that TDGV has acute anti - inflammatory, reducing blood uric acid and analgesic effects... The product can be used in treatment of chronic gout.

Keywords: “Tam dieu gia vi”, chronic gout.

Đặt vấn đề

Gút là bệnh rối loạn chuyển hóa có đặc điểm chính là tăng acid uric máu^[1]. Bệnh chủ yếu gặp ở nam giới^[2]. Bệnh nếu không được chẩn đoán và điều trị sớm sẽ dẫn đến hủy hoại khớp^[3]. Tam diệu thang là một bài thuốc đã được sử dụng điều trị chứng thống phong (bệnh gút) từ xa xưa, đồng thời bài thuốc cũng đã được chứng minh tác dụng giảm đau, hạ acid uric trên thực nghiệm^[4]. Để tăng hiệu quả của sản phẩm, nhóm nghiên cứu gia thêm các vị thuốc có tác dụng hạ acid uric máu, chống viêm, giảm đau để tạo nên viên nang cứng Tam diệu gia vị (TDGV), sản phẩm đã được nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn cho kết quả có độ an toàn cao^[5,6]. Để đánh giá tác dụng điều trị của sản phẩm,

chúng tôi tiến hành nghiên cứu với hai mục tiêu: (1) Đánh giá tác dụng hạ acid uric, chống viêm của viên nang cứng TDGV; (2) Đánh giá tác dụng của viên nang cứng TDGV trong điều trị bệnh nhân gút mạn tính có tăng acid uric máu.

Nguyên vật liệu, đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Nguyên vật liệu nghiên cứu

Viên nang cứng Tam diệu gia vị:

Thành phần: Cao khô hoàng bá 100 mg, cao khô thương truật 100 mg, cao khô ngư u tất 40 mg, cao khô dây đau xương 100 mg, cao khô thiên niên kiện 40 mg, cao khô trừ ma diệp 40 mg, cao khô quế chi 40 mg, cao khô râu ngô 40 mg, tá dược vừa đủ 1 viên. Nơi sản xuất: Công ty CP Dược TW Mediplantex.

Allopurinol: 300 mg dạng viên nén. Thành phần: Allopurinol 300 mg, tá dược vừa đủ 1 viên. Nhà sản xuất: Công ty Cổ phần XNK Domesco Đồng Tháp. Liều dùng: Uống ngày 1 viên sau ăn.

Chịu trách nhiệm: Trần Việt Hùng
Email: tran.viethung168@gmail.com
Ngày nhận: 31/3/2021
Ngày phân biên: 05/4/2021
Ngày duyệt bài: 26/7/2021

Placebo dùng trong nghiên cứu lâm sàng

Placebo 1: Dạng viên nén giống Allopurinol 300 mg. Nhà sản xuất: Công ty Cổ phần XNK Domesco Đồng Tháp. Liều dùng: Uống ngày 1 viên sau ăn.

Placebo 2: Dạng viên nang cứng giống TDGV 500 mg. Nhà sản xuất: Công ty Cổ phần Dược TW Mediplantex. Liều dùng: Uống ngày 6 viên, chia 2 lần sau ăn.

Đối tượng nghiên cứu

Dược lý thực nghiệm: Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 20 ± 2 g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột cống trắng chủng Wistar, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 190 – 230 g do Trung tâm Cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng – Hà Tây cung cấp.

Thử lâm sàng (giai đoạn 2, phase 2): 64 bệnh nhân gút mạn tính có tăng acid uric máu chia làm 2 nhóm: nhóm nghiên cứu 32 bệnh nhân, nhóm chứng 32 bệnh nhân.

Phương pháp nghiên cứu

Thử tác dụng dược lý trên thực nghiệm

Ở các thử nghiệm *in vivo*, chuột được cho uống hỗn dịch TDGV (lượng bột thuốc thử nghiệm tương ứng với 500 g dược liệu được phân tán trong 1 L nước, lắc kỹ trước mỗi lần cho động vật thí nghiệm uống).

Nghiên cứu tác dụng hạ acid uric máu

Gây mô hình tăng acid uric máu trên chuột nhắt trắng bằng cách tiêm màng bụng một lần duy nhất hỗn dịch kali oxonat liều 500 mg/kg. Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con: Lô 1 (đối chứng): uống nước cất; lô 2 (mô hình): uống nước cất + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat; lô 3 (chứng dương): uống allopurinol liều 20 mg/kg + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat; lô 4 (TDGV liều thấp): uống TDGV liều 0,72 g dược liệu/kg + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat; lô 5 (TDGV liều cao): uống TDGV liều 2,16 g dược liệu/kg + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.

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

Ngày thứ 5 của nghiên cứu, 1 giờ trước khi uống thuốc lần cuối, chuột ở các lô được tiêm màng bụng kali oxonat liều 500 mg/kg (lô chứng trắng được tiêm dung môi pha kali oxonat là CMC-Na 0,5%) với thể tích 0,1 mL/10 g thể trọng chuột. Sau khi uống thuốc lần cuối 2 giờ, lấy máu chuột định lượng nồng độ acid uric huyết thanh bằng phương pháp hấp thụ quang trên máy sinh hóa bán tự động Erba.

Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp trên hai mô hình

Mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin: Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con. Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất 0,2 ml/10 g. Lô 2 (Chứng dương): Uống aspirin liều 400 mg/kg. Lô 3 (TDGV liều thấp): Uống TDGV liều 0,72 g dược liệu/kg (liều tương đương với liều dùng trên lâm sàng với hệ số quy đổi trên chuột nhắt là 12). Lô 4 (TDGV liều cao): Uống TDGV liều 2,16 g dược liệu/kg (liều gấp 3 lần liều dùng trên lâm sàng). Chuột được uống thuốc 5 ngày liên tục trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm bằng cách tiêm carrageenin 1% (pha trong nước muối sinh lý) với thể tích 0,02 ml/chuột vào gan bàn chân sau, bên phải của chuột. Đo thể tích chân chuột (đến khớp cổ chân) bằng máy đo viêm Plethysmometer No 7250 vào các thời điểm: trước khi gây viêm (V0); sau khi gây viêm 2 giờ (V2), 4 giờ (V4), 6 giờ (V6) và 24 giờ (V24). Kết quả được tính theo công thức của Fontaine.

Mô hình gây viêm màng bụng chuột: Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô nghiên cứu như sau: Lô 1 (chứng sinh học): Uống nước cất 0,2 ml/10 g. Lô 2 (Chứng dương): Uống aspirin liều 200 mg/kg. Lô 3 (TDGV liều thấp): Uống TDGV liều 0,36 g dược liệu/kg (liều tương đương với liều dùng trên lâm sàng với hệ số quy đổi trên chuột cống là 6). Lô 4 (TDGV liều cao): Uống TDGV liều 1,08 g dược liệu/kg (liều gấp 3 lần liều dùng trên lâm sàng). Chuột được uống nước cất hoặc thuốc 7 ngày liên tục trước khi gây viêm. Ngày thứ 7, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm màng bụng chuột bằng dung dịch carrageenin 0,1 g + formaldehyd 1,4 ml, pha vừa đủ trong 100 ml nước muối sinh lý, với thể tích tiêm 1 ml/100 g vào ổ bụng mỗi chuột. Sau gây viêm 24 giờ,

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

Nghiên cứu trên lâm sàng

Nghiên cứu bỏ qua thử nghiệm giai đoạn 1 được Hội đồng đạo đức chấp thuận do sản phẩm không có thành phần độc, thử độc tính cấp và bán trường diễn cho kết quả độ an toàn cao.

Phương pháp thử nghiệm lâm sàng, so sánh trước sau điều trị, có đối chứng - mù kép.

Sau khi bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc bệnh gút mạn phù hợp tiêu chuẩn nghiên cứu. Các bệnh nhân được chia vào hai nhóm, mỗi nhóm 32 bệnh nhân đảm bảo giữa hai nhóm có sự tương đồng về tuổi, giới, tiền sử bệnh, mức độ bệnh (số khớp đau, chỉ số acid uric máu), thể bệnh theo Y học cổ truyền:

+ Nhóm nghiên cứu: Sử dụng viên nang cứng Tam diệu gia vị và placebo 1 (dạng viên nén giống Allopurinol) trong 6 tuần.

+ Nhóm chứng: Sử dụng thuốc Allopurinol và placebo 2 (dạng viên nang cứng giống viên nang Tam diệu gia vị) trong 6 tuần.

Chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:

+ Mức độ đau của bệnh nhân được đánh giá bằng thang điểm VAS (Visual Analog Scale) tại các thời điểm: Thời điểm bắt đầu tham gia đề tài (T_0), tuần thứ 3 (T_3) và tuần thứ 6 (T_6) của đợt điều trị và sau ngừng thuốc 4 tuần (T_{10}).

+ Bệnh nhân được xét nghiệm acid uric máu vào các thời điểm: Ngày đầu tiên vào nghiên cứu (T_0), sau điều trị 6 tuần (T_6) và sau

ngừng thuốc 4 tuần (T_{10})

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

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: Từ 11/2018 đến 09/2019.

Địa điểm: Khoa Khám bệnh – Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội.

Xử lý số liệu

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

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được chấp thuận thực hiện trên lâm sàng bởi Hội đồng đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học Trường Đại học Y Hà Nội và Hội đồng Khoa học Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội. Nghiên cứu nhằm mục đích chăm sóc và bảo vệ sức khỏe cho cộng đồng, ngoài ra không có mục đích nào khác.

Kết quả và bàn luận

Tác dụng giảm nồng độ acid uric máu và chống viêm cấp của viên nang cứng TDGV

Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV lên nồng độ acid uric máu trên mô hình gây tăng acid uric máu ở động vật thực nghiệm được ghi trong bảng 1. Kết quả cho thấy viên nang cứng TDGV ở cả 2 liều làm giảm rõ rệt nồng độ acid uric máu so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và $p < 0,05$.

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

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

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

Tác dụng chống viêm cấp của viên nang cứng TDGV trên mô hình gây phù chân chuột nhất được thể hiện ở bảng 2. Kết quả cho thấy viên nang cứng TDGV liều cao thể hiện tác dụng chống viêm rõ rệt, thuốc thử có xu hướng

làm giảm thể tích phù chân chuột từ thời điểm sau 4 giờ gây viêm cấp, và mức giảm là có ý nghĩa thống kê tại các thời điểm sau 6 giờ và 24 giờ sau khi gây viêm cấp so với lô mô hình ($p < 0,05$).

Bảng 2. Tác dụng chống viêm cấp của viên nang cứng TDGV trên mô hình gây phù chân chuột nhắt

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

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

Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến thể tích dịch rỉ viêm trên mô hình gây viêm màng bụng chuột được ghi ở bảng 3. Kết quả cho thấy cả viên nén Aspirin và viên nang cứng TDGV ở cả hai mức liều nghiên cứu thể hiện tác dụng chống viêm rõ rệt với thể tích dịch rỉ viêm giảm

có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (p < 0,05). Ngoài ra, TDGV ở cả hai mức liều cũng làm giảm rõ rệt số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm với mức giảm có ý nghĩa thống kê khi so với lô mô hình.

Bảng 3. Ảnh hưởng của viên nang cứng TDGV đến thể tích dịch rỉ viêm trên mô hình gây viêm màng bụng chuột

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

*p < 0,05;

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

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

Kết quả thay đổi chỉ số acid uric máu trung bình sau 6 tuần điều trị trên bệnh nhân gút mạn tăng acid uric máu được ghi trong bảng 4. Kết quả cho thấy tại thời điểm trước điều trị, không có sự khác biệt về chỉ số acid uric máu

trung bình giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng với p > 0,05. Sau 6 tuần điều trị, chỉ số acid uric máu trung bình của từng nhóm đều giảm so với trước điều trị, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.

Bảng 4. Sự thay đổi chỉ số acid uric máu trung bình sau 6 tuần điều trị trên bệnh nhân gút mạn tăng acid uric máu

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

So sánh mức độ hạ acid uric máu sau 6 tuần điều trị trên bệnh nhân gút mạn tăng acid uric máu được ghi trong bảng 5. Sau 6 tuần điều trị không có sự khác biệt giữa hai nhóm về mức độ

hạ acid uric máu với p > 0,05. Trong đó, ở nhóm nghiên cứu có 01 bệnh nhân có biểu hiện tăng acid uric sau điều trị.

Bảng 5. So sánh mức độ hạ acid uric máu sau 6 tuần điều trị trên bệnh nhân gút mạn tăng acid uric máu

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

So sánh tỉ lệ kết quả duy trì acid uric máu sau 4 tuần ngừng điều trị (T_{10}) của hai nhóm được ghi trong bảng 6. Những bệnh nhân có chỉ số acid uric đạt chuẩn sau 6 tuần điều trị, sẽ dừng

thuốc và được đánh giá lại sau đó 4 tuần (T_{10}). Ở cả nhóm chứng và nhóm nghiên cứu đều có 4 bệnh nhân tăng acid uric máu sau dừng thuốc.

Bảng 6. So sánh tỉ lệ kết quả duy trì acid uric máu sau 4 tuần ngừng điều trị (T_{10}) của hai nhóm

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

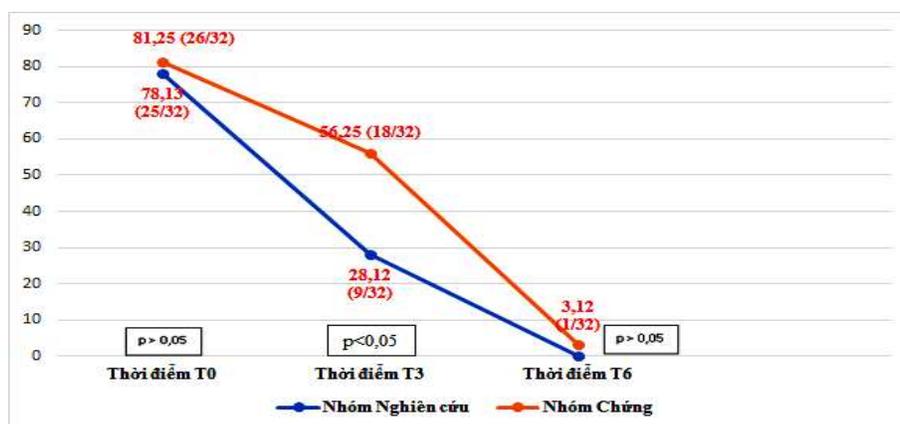
Tác dụng chống viêm giảm đau của viên nang cứng TDGV

Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV qua điểm VAS trung bình tại các thời điểm điều trị trên bệnh nhân gút mạn có tăng acid uric máu được ghi trong bảng 7 và biểu đồ 1. Trước điều trị, điểm VAS trung bình giữa hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Sau điều trị, tại các thời điểm T_3 và T_6 ,

điểm VAS trung bình của từng nhóm so với trước điều trị đều giảm, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Trước điều trị ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng có sự tương đương về tỉ lệ bệnh nhân đau khớp. Sau điều trị 3 tuần, nhóm nghiên cứu có tỉ lệ bệnh nhân đau khớp giảm hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 7. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV qua điểm VAS trung bình tại các thời điểm điều trị trên bệnh nhân gút mạn có tăng acid uric máu

Nhóm	Nhóm nghiên cứu (1) (n = 32)		Nhóm chứng (2) (n = 32)		p_{1-2}
	$\bar{X}_1 \pm SD$		$\bar{X}_2 \pm SD$		
Thời điểm VAS					
T_0	3,13 ± 1,76		2,91 ± 1,51		> 0,05
T_3	0,44 ± 0,76		0,97 ± 0,97		< 0,05
T_6	0		0,03 ± 0,18		> 0,05
Điểm chênh trung bình Δ_{0-3}	2,69 ± 1,55		1,94 ± 1,08		< 0,05
Điểm chênh trung bình Δ_{3-6}	0,44 ± 0,80		0,94 ± 0,95		< 0,05
Điểm chênh trung bình Δ_{0-6}	3,09 ± 1,75		2,88 ± 1,52		> 0,05
p_{0-3}					
P_{3-6}		< 0,01		< 0,01	
p_{0-6}					



Biểu đồ 1. Tác dụng giảm đau của viên nang cứng TDGV qua tỉ lệ bệnh nhân đau khớp tại các thời điểm nghiên cứu

Tỷ lệ bệnh nhân đau khớp lại sau 4 tuần dùng điều trị của 2 nhóm được ghi ở bảng 8. Trong nhóm bệnh nhân ngừng sử dụng thuốc ở cả hai nhóm (những bệnh nhân đạt kết quả điều trị hạ acid uric máu sau 6 tuần điều trị và không phải chuyển điều trị vì bất kì lý do nào). Ở cả hai nhóm, tình trạng đau của bệnh nhân chỉ ở mức

rất ít, thường là cảm giác tức nhẹ ở khớp, trong đó ở nhóm nghiên cứu có 2 bệnh nhân xuất hiện đau lại (cả hai bệnh nhân đều có tình trạng tăng acid uric vượt chuẩn sau điều trị). Kết quả này ở nhóm chứng là 4 bệnh nhân (trong đó có 3 bệnh nhân có tình trạng acid uric tăng vượt ngưỡng sau điều trị).

Bảng 8. Tỷ lệ bệnh nhân đau khớp lại sau 4 tuần dùng điều trị của 2 nhóm

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

Bàn luận

Tác dụng hạ acid uric máu của viên nang cứng TDGV

Qua bảng 1 có thể thấy TDGV ở cả hai mức liều đều làm giảm rõ rệt nồng độ acid uric máu trên động vật thử nghiệm. Trong thành phần TDGV có các vị thuốc có tác dụng ức chế enzym xanthin oxidase rất tốt, đã được chứng minh trên các nghiên cứu thực nghiệm trước đó như quế chi, hoàng bá, thiên niên kiện. Tác dụng ức chế xanthin oxidase của TDGV cũng đã được nhóm nghiên cứu khẳng định qua nghiên cứu *in vitro* với IC₅₀ là 17,34 (13,59 – 21,94) µg/ml [7]. Khi đánh giá tác dụng của TDGV trên lâm sàng, qua bảng 4 và bảng 5, có thể thấy sau 6 tuần điều trị, viên nang cứng TDGV thể hiện được khả năng hạ acid uric máu trên lâm sàng, tuy nhiên hiệu quả tác dụng chưa bằng thuốc đối chứng Allopurinol. Qua bảng 6 ta thấy rằng cả viên nang cứng Tam diệu gia vị và Allopurinol đều có khả năng duy trì acid uric máu ở các bệnh nhân nghiên cứu sau 4 tuần dùng

thuốc. Có kết quả như vậy do cơ chế ức chế XO đã được đề cập từ đầu. Ngoài ra, theo lý luận của Y học cổ truyền (YHCT), chứng tăng acid uric máu do thấp tọc đàm ú sinh ra. Viên nang cứng TDGV với các vị thuốc có tác dụng kiện tỳ, lợi niệu trừ thấp, giúp loại bỏ thấp tọc ra khỏi cơ thể, làm cơ sở giúp công năng của tỳ vị được phục hồi, dinh dưỡng vì thế được phân bổ nuôi dưỡng cho các tạng phủ làm công năng của các tạng phủ được tốt hơn từ đó giúp cải thiện được tình trạng của bệnh.

Tác dụng chống viêm giảm đau của viên nang cứng TDGV

Qua bảng 2 và bảng 3 có thể thấy tác dụng chống viêm của TDGV trên thực nghiệm. Có kết quả như vậy do tất cả các dược liệu trong viên nang cứng TDGV đều có tác dụng chống viêm theo dược lý học hiện đại. Cơ chế sinh lý bệnh của phản ứng viêm gồm các biến đổi là rối loạn tuần hoàn, rối loạn chuyển hóa, tổn thương mô và tăng sinh tế bào. Thông qua các cơ chế chống viêm của mình, các dược liệu cấu thành nên sản phẩm thể hiện vai trò ngay từ giai đoạn

sung huyết của viêm thông qua ức chế các yếu tố gây viêm, từ đó làm giảm các triệu chứng sưng, giảm hàm lượng protein và số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm. Qua bảng 7, biểu đồ 1 và bảng 8 viên nang cứng TDGV cũng cho thấy được hiệu quả giảm đau trên lâm sàng tốt hơn có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm dùng allopurinol. Đau khớp trong bệnh gút là do phản ứng viêm gây nên. Do đó, với tác dụng chống viêm đã nêu trên, TDGV đã giải thích được tác dụng giảm đau trên lâm sàng. Theo quan niệm của YHCT, “thông bất thông, thông bất thống”, nghĩa là nếu thông thoáng thì không đau, nếu đau thì chắc chắn do bị tắc nghẽn. Ở các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi, phong thấp tà phối hợp xâm nhập vào cơ thể làm tắc trở kinh lạc. Thấp lưu trú ở khớp làm khớp sưng nề, đau, cơ thể nặng nề. Trong thành phần bài thuốc nghiên cứu, thương truật và hoàng bá (thành phần bài cổ phương Nhị diệu tán) có tác dụng thanh nhiệt táo thấp, chủ trị thấp nhiệt hạ chú gây chi dưới sưng nóng đỏ đau. Thêm ngưu tất có tác dụng thông lợi cân mạch, dẫn thuốc hạ hành. Gia thêm các vị có tác dụng phát tán phong thấp như dây đau xương, thiên niên kiện. Bên cạnh đó, để phát huy tác dụng phát tán phong thấp, bài thuốc có gia thêm quế chi để thông kinh hoạt lạc, chỉ thống và râu ngô, trừ ma diệp để lợi niệu trừ thấp. Thương truật có tác dụng kiện tỳ, táo thấp. Do đó thấp sẽ bị tiêu trừ, thấp trọc không còn ngưng đọng ở bì phu, cơ khớp, kinh mạch được khai thông, từ đó làm hết tình trạng đau nhức khớp.

Tam diệu thang là bài thuốc cổ phương có tác dụng thanh nhiệt, táo thấp đã được ứng dụng trong điều trị nhiều chứng bệnh trong đó có chứng tý. Tuy nhiên, để tăng thêm tác dụng thanh nhiệt của bài thuốc, nhóm nghiên cứu đã gia thêm các vị thuốc là: Thiên niên kiện, dây đau xương để tăng cường tác dụng phát tán phong thấp, làm mạnh gân xương. quế chi thông kinh lạc, chỉ thống. Bên cạnh đó, theo lý luận của Y học cổ truyền, thấp thuộc tân dịch, theo khí hóa mà tiết ra, lợi tiểu tiện là phương pháp trừ thấp tốt nhất. Do đó, để tăng hiệu quả trừ thấp, nhóm nghiên cứu đã thêm hai vị có tác dụng lợi niệu trừ thấp là râu ngô và trừ ma diệp. Việc thêm các vị thuốc trên, ngoài dựa trên cơ sở lý luận của Y học cổ truyền, nhóm nghiên cứu cũng dựa trên cơ sở các nghiên cứu dược lý học hiện đại tương ứng cũng như hiệu quả sử dụng trên lâm sàng. Để so sánh sản phẩm với bài Tam diệu thang, trong quá trình điều trị trên lâm sàng dưới dạng thuốc sắc, nhóm nghiên

cứu cũng đã từng bước có những đánh giá cơ bản và sẽ có những báo cáo trong các nghiên cứu tiếp theo.

Kết luận

Tam diệu là phương là bài thuốc dùng trong y học cổ truyền có tác dụng thanh nhiệt táo thấp. Bài thuốc này cũng được các bác sĩ YHCT sử dụng trong điều trị bệnh gút mạn và có gia giảm theo nhiều cách khác nhau. Nhóm nghiên cứu vận dụng lý luận sử dụng bài thuốc trên gia giảm dựa trên kinh nghiệm, lý luận và tham khảo tác dụng dược lý của một số vị dược liệu và bào chế dưới dạng viên nang cứng. Các nghiên cứu dược lý thực nghiệm và thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân gút mạn có tăng acid uric cho thấy TDGV có tác dụng chống viêm cấp, giảm acid uric máu và có tác dụng giảm đau... Chế phẩm có thể được sử dụng trong điều trị bệnh gút mạn.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2011), *Bệnh học Cơ xương khớp nội khoa*, NXB Giáo dục Việt Nam, tr. 189.
2. Edward Roddy, Hyon Choi (2014), “Epidemiology of gout”, *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 40 (2), pp. 155-175.
3. Sigrurdardottir V., Driveleqka P., Svärd A. et al. (2017), “Work disability in gout: A population - based case - control study”, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77 (3), pp. 212063.
4. Xing Wang, Cai-Ping Wang, Qing-Hua Hu et al. (2010), “The dual actions of Sanmiao wan as a hypouricemic agent: Down - regulation of hepatic XOD and renal mURAT₁ in hyperuricemic mice”, *Journal of Ethnopharmacol*, 128 (1), pp. 107-115.
5. Tạ Đăng Quang, Phạm Văn Trịnh, Trần Việt Hùng, Hoàng Thị Thanh Thảo (2019), “Nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của viên nang cứng Tam diệu gia vị đối với trạng thái chung và chỉ số huyết học trên động vật thực nghiệm”, *Tạp chí Y học thực hành*, Tập 10, Số 1113, tr. 195-197.
6. Tạ Đăng Quang, Phạm Văn Trịnh, Trần Việt Hùng, Hoàng Thị Thanh Thảo (2019), “Nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang cứng Tam diệu gia vị lên chức năng gan thận trên động vật thực nghiệm”, *Tạp chí Nghiên cứu Y Dược học Cổ truyền Việt Nam*, 61, tr. 37-46.
7. Tạ Đăng Quang, Phạm Văn Trịnh, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Thùy Dương, Phùng Hòa Bình, Trần Việt Hùng (2019), “Nghiên cứu tác dụng hạ acid uric máu và giảm đau của viên nang cứng Tam diệu gia vị trên thực nghiệm”. *Tạp chí Dược học*, 524, tr. 59-65.