

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



PHAN THỊ QUỲNH AN

**NGHIÊN CỨU KHẢ NĂNG GÂY KÍCH
ỨNG DA VÀ TÁC DỤNG CHỐNG
VIÊM, GIẢM ĐAU CỦA
CHẾ PHẨM “XOA BÓP GS-TVB”
TRÊN THỰC NGHIỆM.**

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



PHAN THỊ QUỲNH AN
NGHIÊN CỨU KHẢ NĂNG GÂY KÍCH ỨNG DA VÀ
TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM, GIẢM ĐAU CỦA
CHẾ PHẨM “XOA BÓP GS-TVB”
TRÊN THỰC NGHIỆM.

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 8720115

LUẬN VĂN THẠC SỸ

Người hướng dẫn khoa học:

Hướng dẫn 1: TS.PHẠM THÁI HÙNG

Hướng dẫn 2: PGS.TS.ĐOÀN MINH THỤY

HÀ NỘI – 2024

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận văn này, tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ, hỗ trợ của các quý thầy cô, đồng nghiệp, và các cơ quan, học viện cùng gia đình và bạn bè.

Tôi xin bày tỏ sự biết ơn sâu sắc tới:

Ban Giám hiệu, phòng Đào tạo Sau Đại học, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam đã trang bị kiến thức, trang thiết bị, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt thời gian học tập và nghiên cứu.

Bộ môn Dược lý, Viện Đào tạo Dược, Học viện Quân Y, là địa điểm đề tài nghiên cứu của tôi được thực hiện.

Đặc biệt, tôi xin gửi lời cảm ơn, lòng kính trọng sâu sắc đến:

Thầy TS. Phạm Thái Hưng – giáo viên hướng dẫn, trực tiếp hướng dẫn chỉ dạy tận tình, chỉ ra sai sót, hỗ trợ về kiến thức chuyên môn, học thuật giúp tôi hoàn thành luận văn này.

Cô PGS.TS. Đoàn Minh Thụy – Trưởng phòng Đào tạo Sau Đại học – Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, là người cô tận tâm, hết lòng truyền thụ, tạo điều kiện thuận lợi giúp tôi trong thời gian học tập tại trường và trong luận văn nghiên cứu.

Thầy GS. TS. Trương Việt Bình – Chủ tịch Hội Nam y Việt Nam, Phó chủ tịch Hiệp hội Đào tạo Trung y Thế giới, nguyên Giám đốc Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam là người thầy đã chỉ bảo giảng dạy và hỗ trợ một phần tài chính giúp tôi thực hiện các nghiên cứu trong luận văn.

Đại tá. PGS. TS. Nguyễn Hoàng Ngân – Chủ nhiệm Bộ môn Dược lý, Viện Đào tạo Dược, Học viện Quân y, đã tận tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình nghiên cứu được thực hiện.

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 văn đã đóng góp những ý kiến rất quý báu để tôi hoàn thiện luận văn này. Đồng bày tỏ lòng biết ơn vô hạn tới quý thầy cô, đồng nghiệp, gia đình, bạn bè và người thân đã động viên, chia sẻ, giúp đỡ và luôn sát cánh bên tôi, dành cho tôi những điều kiện thuận lợi nhất để tôi yên tâm thực hiện luận văn này.

Trong quá trình thực hiện luận văn không tránh khỏi những thiếu sót; tác giả rất mong nhận được sự thông cảm, chỉ dẫn, giúp đỡ và đóng góp ý kiến của các nhà khoa học, của quý thầy cô, các cán bộ quản lý và các bạn đồng nghiệp.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Tác giả luận văn

Phan Thị Quỳnh An

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là: **Phan Thị Quỳnh An**, Học viên Cao học Khóa 15– Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam chuyên ngành Bác sĩ Y học cổ truyền, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của **TS. Phạm Thái Hưng** và **PGS.TS. Đoàn Minh Thụy**.

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

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

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Người viết cam đoan

(Ký và ghi rõ họ tên)

Phan Thị Quỳnh An

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. ĐAU-YHHĐ	3
1.1.1. Khái niệm đau.....	3
1.1.2. Phân loại đau	3
1.1.2.1. <i>Phân loại đau theo cơ chế gây đau</i>	3
1.1.2.2. <i>Phân loại đau theo thời gian và tính chất đau</i>	4
1.1.2.3. <i>Phân loại theo đau khu trú</i>	5
1.1.3. Cơ chế bệnh sinh đau.....	5
1.1.3.1. <i>Receptor đau</i>	5
1.1.3.2. <i>Các chất trung gian hóa học</i>	6
1.1.3.3. <i>Đường dẫn truyền cảm giác đau</i>	7
1.1.3.4. <i>Trung tâm nhận thức cảm giác đau</i>	7
1.2. VIÊM-YHHĐ	7
1.2.1. Khái niệm	7
1.2.2. Nguyên nhân gây viêm.....	8
1.2.3. Viêm cấp tính	8
1.2.4. Viêm mạn tính	12
1.3. MỐI QUAN HỆ CỦA VIÊM VÀ ĐAU TRONG BỆNH LÝ CƠ XƯƠNG KHỚP.....	13
1.4. CÁC THUỐC GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM.....	15
1.4.1. Thuốc chống viêm không steroid (Nonsteroidal anti-inflammation drug-NSAID).....	15
1.4.2. Thuốc chống viêm steroid.	16
1.4.3. Nguyên tắc sử dụng thuốc giảm đau	16
1.5. YHCT-ĐAU VÀ VIÊM TRONG BỆNH CƠ XƯƠNG KHỚP VÀ CHẾ PHẨM DUNG DỊCH XOA BÓP GS-TVB.....	17
1.5.1. Quan điểm về đau và viêm trong bệnh lý cơ xương khớp theo YHCT	17

1.5.1.1. <i>Đại cương</i>	17
1.5.1.2. <i>Quan điểm về nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh Đau theo YHCT</i> .	18
1.5.1.3. <i>Quan niệm YHCT về điều trị đau và viêm trong bệnh lý cơ xương khớp</i>	19
1.5.2. Tình hình nghiên cứu một số thuốc có tác dụng giảm đau, chống viêm dùng ngoài trên thế giới và Việt Nam.	20
1.5.2.1. <i>Trên thế giới</i>	20
1.5.2.2. <i>Tại Việt Nam</i>	21
1.5.3. Tổng quan chế phẩm dung dịch XOA BÓP GS-TVB.....	23
1.5.3.1. <i>Nguồn gốc xuất xứ</i>	23
1.5.3.2. <i>Khái quát tác dụng các thành phần thuốc</i>	24
1.6. CƠ CHẾ THUỐC QUA DA.....	28
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	29
2.1. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.	29
2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu: Dung dịch XOA BÓP GS-TVB.	29
2.1.2. Thuốc đối chứng và hóa chất dùng trong nghiên cứu.	30
2.1.3. Phương tiện và trang thiết bị dùng trong nghiên cứu	31
2.1.4. Động vật nghiên cứu.....	31
2.2. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU.	31
2.2.1. Địa điểm nghiên cứu.....	31
2.2.2. Thời gian nghiên cứu.....	31
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.	31
2.3.1. Nghiên cứu về khả năng kích ứng da.	32
2.3.2. Nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm.	33
2.3.2.1. <i>Đánh giá tác dụng giảm đau</i>	33
2.3.2.2. <i>Nghiên cứu tác dụng chống viêm</i>	35
2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU.....	37
2.5. CÁC BIỆN PHÁP KHẮC PHỤC SAI SỐ	38
2.6. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.	38

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	39
3.1. KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ KÍCH ỨNG DA CỦA DUNG DỊCH XOA BÓP GS-TV B	39
3.2. TÁC DỤNG GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM CỦA DUNG DỊCH XOA BÓP GS-TV B	41
3.2.1. Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau.	41
3.2.1.1. <i>Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau trên chuột cống trắng gây đau thần kinh ngoại vi bằng thắt dây kinh tọa</i>	41
3.2.1.2. <i>Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau tại tổ chức viêm (Randall-Selitto Test)</i>	44
3.2.2. Tác dụng chống viêm	45
3.2.2.1. <i>Tác dụng chống viêm cấp dung dịch XOA BÓP GS-TV B trên mô hình gây phù chân chuột cống bằng carrageenin</i>	45
3.2.2.2. <i>Tác dụng chống viêm mạn của dung dịch XOA BÓP GS-TV B trên mô hình gây viêm bằng tá chất Freund hoàn chỉnh</i>	48
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN	54
4.1. BÀN LUẬN VỀ TÍNH KÍCH ỨNG DA CỦA DUNG DỊCH XOA BÓP GS-TV B	54
4.2. BÀN LUẬN VỀ TÁC DỤNG GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM CỦA DUNG DỊCH XOA BÓP GS-TV B.	56
4.2.1. Tác dụng giảm đau của dung dịch XOA BÓP GS-TV B.....	56
4.2.2. Tác dụng chống viêm của dung dịch XOA BÓP GS-TV B.....	59
4.2.3. Bàn về chế phẩm XOA BÓP GS-TV B.	61
CHƯƠNG 5. KẾT LUẬN	72
KHUYẾN NGHỊ	73
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

BC	Bạch cầu.
BN	Bệnh nhân.
BPI	Bacterial permeability increasing protein: Protein tăng tính thấm diệt khuẩn
COX	Cyclo-oxygenase.
ĐĐVN-V	Dược điển Việt Nam –V.
ĐC	Đối chứng.
IL	Interleukin.
LT	Leucotrien.
LPS	Lipo-polysaccharid .
mRNA	ARN thông tin.
NC	Nhóm chứng.
NO	Nitric oxide.
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammation drug: Thuốc chống viêm không steroid.
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development Tổ chức Hợp tác và Phát triển Kinh tế.
P	Chất Pain.
PAF	Platelet activating factor: Yếu tố hoạt hóa tiểu cầu.
PG	Prostaglandin.
TCCS	Tiêu chuẩn cơ sở.
TNF	Tumor necrosis factor: Yếu tố hoại tử khối u.
YHHĐ	Y học hiện đại.
YHCT	Y học cổ truyền.
WHO	World Health Organization- Tổ chức y tế thế giới.

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1: Thành phần của dung dịch XOA BÓP GS-TVB.....	29
Bảng 2.2: Bảng đánh giá điểm ban đỏ và phù nề.....	33
Bảng 2.3: Xếp loại kích ứng da.....	33
Bảng 3.1: Kết quả thử kích ứng da của dung dịch XOA BÓP GS-TVB.	39
Bảng 3.2: Thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước lạnh.....	41
Bảng 3.3: Thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước nóng.....	42
Bảng 3.4: Số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vễ.....	43
Bảng 3.5: Ngưỡng đau của tổ chức viêm cấp bàn chân chuột.....	44
Bảng 3.6: Ảnh hưởng của XOA BÓP GS-TVB tới % tăng thể tích bàn chân chuột ở các thời điểm sau gây viêm (n = 10 ở mỗi lô, $\bar{X} \pm SD$)	45
Bảng 3.7: So sánh tỷ lệ % ức chế (I%) phù viêm cấp bàn chân chuột.....	47
Bảng 3.8: So sánh % tăng đường kính khớp cổ chân phải chuột ngày 7 và 0 (n = 10 ở mỗi lô, ($\bar{X} \pm SD$))	48
Bảng 3.9: So sánh % tăng đường kính khớp cổ chân phải chuột ngày 14 và ngày 0 (n = 10 ở mỗi lô, ($\bar{X} \pm SD$))	49
Bảng 3.10: So sánh % tăng đường kính khớp cổ chân phải chuột ngày 21 và ngày 0 (n = 10 ở mỗi lô, ($\bar{X} \pm SD$))	50
Bảng 3.11: So sánh % tăng đường kính khớp cổ chân phải chuột ngày 28 và ngày 0 (n = 10 ở mỗi lô, ($\bar{X} \pm SD$))	51
Bảng 3.12: Ảnh hưởng của mẫu thử tới tỷ lệ % tăng đường kính khớp cổ chân chuột ở các thời điểm sau gây viêm (n = 10 ở mỗi lô, $\bar{X} \pm SD$)	52
Bảng 3.13: Tỷ lệ % ức chế (I%) viêm khớp cổ chân chuột.	53

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ % ức chế (I%) phù viêm cấp bàn chân chuột.....	46
---	----

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Sơ đồ diễn tiến quá trình viêm	8
Hình 2.1: Dung dịch XOA BÓP GS-TVB	30
Hình 3.1: Một số hình ảnh nghiên cứu tính kích ứng da trên thỏ của dung dịch XOA BÓP GS-TVB.....	40

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh cơ xương khớp là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây ra tình trạng khuyết tật trên toàn cầu. Dựa theo dữ liệu năm 2019, khoảng 1,71 tỷ người trên toàn thế giới mắc chứng rối loạn cơ xương [1], và đau là triệu chứng phổ biến nhất. Đau cơ xương khớp cũng là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây ra gánh nặng bệnh lý cơ xương khớp [2] viêm thường đi kèm đau trong các bệnh lý về cơ xương khớp. Đau có thể do hậu quả của viêm nhưng cũng có thể do tổn thương biến dạng khớp, tổn thương sụn, bao hoạt dịch,... [3].

Các thuốc giảm đau chống viêm không steroid (Nonsteroidal anti-inflammation drug –NSAID) đường toàn thân điều trị đau và viêm trong một số bệnh lý cơ xương khớp thông thường có hiệu quả. Tuy nhiên, việc dùng kéo dài các thuốc NSAID đường uống có thể gây ra các tác dụng phụ không mong muốn và có thể không phù hợp ở những bệnh nhân do có nguy cơ gặp tác dụng phụ cao hơn, chẳng hạn như các biến cố về đường tiêu hóa và tim mạch [4], [5]. Từ góc độ dược động học và dược lực học, bôi tại chỗ làm giảm đáng kể hàm lượng thuốc toàn thân và có thể an toàn hơn NSAID đường uống nên ngày càng được sử dụng nhiều hơn để điều trị đau cơ xương cấp tính và mãn tính [6], [7] và được khuyến cáo trong một số hướng dẫn quản lý bệnh cơ xương khớp [8], [9], [10], [11]. Tuy vậy, việc dùng NSAID đường uống hay đường tại chỗ đều có những mặt hạn chế, vậy nên việc quay về nghiên cứu và sử dụng thuốc y học cổ truyền (YHCT) lại đang là xu hướng giải pháp an toàn và được quan tâm để điều trị đau và viêm trong bệnh lý cơ xương khớp.

Những năm gần đây, sự phát triển của công nghệ dược và bào chế của YHCT có những bước phát triển vượt bậc, những chế phẩm YHCT với đa dạng hình thức bào chế đã được nghiên cứu và đem vào sử dụng. Cạnh đó, thuốc YHCT dùng ngoài là một phương pháp sử dụng đơn giản và đem lại hiệu quả điều trị cao, rượu cồn xoa bóp là sản phẩm được sử dụng phổ biến. Các vị thuốc Quế nhục, Địa liên, Thiên niên kiện, Tô mộc, Nhũ hương, trong y học cổ truyền có tác dụng chỉ thống, hành khí hoạt huyết, thông kinh lạc [12], [13], [14]. Các vị thuốc trên cũng đã được nghiên cứu và chứng minh có tác dụng giảm đau, chống viêm [15], [16], [17], [18], [19]. Việc phối

hợp các vị thuốc trên trong chế phẩm XOA BÓP GS-TVB được kì vọng về tác dụng giảm đau, chống viêm theo cơ chế của y học hiện đại (YHHĐ). Khi dùng tại chỗ dung dịch thẩm thấu qua da, thúc đẩy tuần hoàn huyết dịch tại chỗ từ đó đem lại hiệu quả điều trị. Sự thẩm thấu của dược liệu qua da khó có thể đánh giá được tối ưu do cấu trúc phân tử lớn, một số sản phẩm có thể gây kích ứng ban đỏ trên da, chế phẩm XOA BÓP GS-TVB đã đem Nano bạc ứng dụng vào công nghệ bào chế và sản xuất nhằm tăng tính ổn định và an toàn trên da.

Vì thế chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với 2 mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá khả năng gây kích ứng da của chế phẩm XOA BÓP GS-TVB trên thực nghiệm.*
- 2. Đánh giá tác dụng giảm đau, chống viêm của chế phẩm XOA BÓP GS-TVB trên thực nghiệm.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐAU-Y HỌC HIỆN ĐẠI

1.1.1. Khái niệm đau

Theo tổ chức Y tế thế giới (WHO): Đau là một trạng thái khó chịu về cảm giác và cảm xúc có liên quan đến những tổn thương thực thể hay tiềm tàng của cơ thể, hoặc là sự thể hiện của chính những tổn thương đó, nó tạo nên một đáp ứng nhằm tránh tác nhân gây đau [20].

Đau là một cơ chế tự bảo vệ của cơ thể. Cảm giác này xảy ra ở bất cứ mô nào đang bị tổn thương, khiến cơ thể phải phản ứng loại bỏ các tác nhân gây đau. Các kích thích độc hại cấp tính (ví dụ như nóng, lạnh, lực cơ học hoặc kích thích hóa học) kích hoạt các thụ thể đau [21]. Đau có thể xuất hiện ở mọi nơi trong cơ thể, có rất nhiều tính chất như đau nông, đau sâu, đau âm ỉ, đau chói, đau tại chỗ, ... [20], [21].

1.1.2. Phân loại đau

Có nhiều cách phân loại đau như: phân loại đau theo cơ chế gây đau, theo thời gian và tính chất đau, phân loại theo vị trí đau.

1.1.2.1. Phân loại đau theo cơ chế gây đau:

❖ *Đau do cảm thụ thần kinh (nociceptive pain).*

- Đau do cảm thụ thần kinh là đau do thái quá về sự kích thích nhận cảm đau tổn thương mà bắt đầu từ các thụ cảm thể nhận cảm đau tổn thương rồi dẫn truyền hướng tâm về thần kinh trung ương; là cơ chế thường gặp nhất trong phần lớn các chứng đau cấp tính (chấn thương, nhiễm trùng, thoái hóa...). Ở giai đoạn mạn tính, người ta nhận thấy cơ chế này có trong những bệnh lý tổn thương dai dẳng, ví dụ như trong các bệnh lý khớp mạn, hay trong ung thư [22]

- Đau do cảm thụ thần kinh thường nhạy cảm với các thuốc giảm đau ngoại vi hay trung ương và các phương pháp phong bế vô cảm.

❖ *Đau do nguyên nhân thần kinh (neuropathic pain).*

- Một số trường hợp đau thần kinh do bị chèn ép thân, rễ hay đám rối thần kinh (như đau thần kinh tọa do thoát vị đĩa đệm, hội chứng ống, u bướu...). Các trường hợp này thực chất là đau có nguyên nhân thực thể (đau tổn thương).

- Một số trường hợp khác đau không do chèn ép kéo dài mà xảy ra trong bệnh cảnh di chứng tổn thương hay cắt đoạn thần kinh ngoại vi (như trong hiện tượng chi ma, zona, đau dây V, cắt đoạn thần kinh, liệt hai chân...), giải thích bằng cơ chế lạc đường dẫn truyền vào. Đây là một điển hình về cơ chế đau trung ương, đối lập với đau do thái quá nhận cảm đau tổn thương do kích thích ngoại vi [22].

❖ *Đau do căn nguyên tâm lý (psychogenic pain).*

- Đau do căn nguyên tâm lý có đặc điểm: là những cảm giác bản thể hay nội tạng, ám ảnh nhiều hơn là đau thực thụ, thuốc chống đau không có tác dụng với loại đau này. Gặp trong: bệnh hysteri, bệnh rối loạn cảm xúc (trầm cảm), tự kỷ ám thị về bệnh tật, bệnh tâm thần phân liệt... [22].

- Đau trong bệnh trầm cảm (depression) là hội chứng rất hay gặp. Bệnh nhân có thể có triệu chứng đau rất đa dạng, không phù hợp với tổn thương thực thể sẵn có, kèm theo mệt mỏi, lo âu, mất ngủ, giảm khả năng làm việc. Điều trị cần dùng thuốc chống trầm cảm kết hợp với tâm lý liệu pháp [22].

1.1.2.2. Phân loại đau theo thời gian và tính chất đau:

❖ *Đau cấp tính (acute pain):* là đau mới xuất hiện, có cường độ mạnh mẽ, có thể được coi là một dấu hiệu báo động hữu ích [22]. Đau cấp tính bao gồm: Đau sau phẫu thuật (post operative pain); Đau sau chấn thương (pain following trauma); Đau sau bỏng (pain following burn); Đau sản khoa (obstetric pain).

❖ *Đau mạn tính (chronic pain)* là chứng đau dai dẳng tái đi tái lại nhiều lần. Nó làm cho cơ thể bị phá hủy về thể lực và cả về tâm lý và xã hội [22]. Đau mạn tính bao gồm: Đau lưng và cổ (back and neck pain); Đau cơ (muscular pain); Đau sẹo (scar pain); Đau mặt (facial pain); Đau khung chậu mạn tính (chronic pelvic pain). Đau do nguyên nhân thần kinh (neuropathic pain) ...

Theo quy ước cổ điển, người ta ấn định giới hạn phân cách đau cấp và mạn tính là giữa 3 và 6 tháng.

❖ *Đau ung thư và HIV*

- Đau ung thư: Có thể là đau mạn tính hoặc cấp tính do sự xâm lấn và đè ép của tế bào ung thư vào mô lành gây tổn thương mô và kích thích thụ cảm thể thần thể và nội tạng. Đau có tính chất đau nhức, đập nảy, dao đâm, chật chội, day dứt... Có thể như chứng đau thần kinh (trung ương hoặc ngoại vi): đau bỏng rát, ù tai hoặc tê liệt, đau xé, đau điện giật...

- Đau do bệnh HIV: Hệ tiêu hóa: đau miệng, họng, nấm miệng, loét miệng, đau và khó nuốt, đi lỏng...; Hệ thần kinh: đau đầu, đau thần kinh ngoại vi không đối xứng, đau đa dây thần kinh; Hệ cơ xương: viêm khớp, đau khớp và cơ do nhiều nguyên nhân khác [22]...

1.1.2.3. Phân loại theo đau khu trú

Phân loại đau theo khu trú được chia thành các loại đau sau:

- *Đau cục bộ (Local pain)*: Là khi khu trú đau cảm thấy trùng với khu trú quá trình bệnh lý.

- *Đau xuất chiếu (referred pain)*: Là khu trú đau không trùng với khu trú của kích thích tại chỗ trong hệ cảm giác.

- *Đau lan xiên*: Là cảm giác đau gây ra do sự lan tỏa từ một nhánh dây thần kinh này sang một nhánh thần kinh khác.

- *Đau phản chiếu (reflected pain)*: Cũng là một kiểu đau lan xiên, nhưng ở đây kích thích đau xuất phát từ nội tạng được lan xiên đến một vùng da nào đó. Hiện tượng này được giải thích bằng thuyết phản chiếu (còn gọi là cơ chế phản xạ đốt đoạn) [22].

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh đau

1.1.3.1. Receptor đau:

- Vị trí: Receptor đau ở da, mô là những đầu tự do của dây thần kinh, được phân bố rộng trên lớp nông của da, niêm mạc và các mô bên trong như màng xương, thành động mạch, mặt khớp, màng não, lá thành bao quanh các tạng, đường dẫn mật [20].

- Các loại receptor: Các kích thích lên receptor đau là các kích thích cơ, nhiệt, hóa học.

1.1.3.2. Các chất trung gian hóa học

Cơ chế nhận cảm đau của các receptor chưa được biết rõ ràng. Có thể các tác nhân gây đau đã kích thích các tế bào tại chỗ giải phóng ra các chất trung gian hóa học như các kinin (bradykinin, serotonin, histamin), một số prostaglandin, chất P... Các chất trung gian này sẽ tác động lên thụ cảm thể nhận cảm đau làm khử cực các thụ cảm thể này và gây ra cảm giác đau.

- **Bradykinin:** là một trong các kinin huyết tương, có vai trò quan trọng trong phản ứng viêm (gây giãn mạch, tăng tính thấm mao mạch, và gây đau); cùng với histamin, leucotrien, prostaglandin, các kinin cũng là chất trung gian hóa học của quá trình viêm.

- **Prostaglandin (PG):** PG được sinh tổng hợp ngay tại màng tế bào từ phospholipid, và không phải là một chất đơn. Ngày nay đã biết đến hơn 20 loại PG, là những nhóm các acid béo không bão hòa, dẫn chất của acid prostanic, gồm 20 nguyên tử cacbon có cấu trúc tương tự nhau nhưng có hoạt tính sinh học khác nhau. Các PG được tổng hợp để dùng ngay tại mô, nồng độ rất thấp chỉ khoảng vài nanogram/gam mô. Chúng có mặt ở khắp nơi trong cơ thể và có phạm vi tác dụng sinh lý rất rộng lớn nên còn được gọi là hormon tổ chức. Trong đó, một số PG có tác dụng gây viêm và gây đau, đặc biệt là PGE₂ được giải phóng do kích thích cơ học, hóa học, nhiệt, vi khuẩn có tác dụng làm giãn mạch, tăng tính thấm thành mạch gây viêm và đau. PGF₁ gây đau xuất hiện chậm nhưng kéo dài. PGI₁ gây đau xuất hiện nhanh nhưng nhanh hết. PG còn làm tăng cảm thụ của thụ cảm thể với các chất gây đau như bradykinin.

Các thuốc NSAID ức chế cyclo-oxygenase (COX), các thuốc corticoid ức chế phospholipase làm giảm tổng hợp PG nên có tác dụng chống viêm giảm đau; các chất acid antrinic, mefenamic, flunamic đối kháng với tác dụng của PG.

- **Chất P (pain):** là một peptid có 11 acid amin được tiết ra ở tủy sống khi có xung động từ sợi A δ và C, từ lâu được xem như chất trung gian thần kinh về đau. Người ta cũng đã chứng minh được rằng, các kích thích nhận cảm đau tổn thương có thể gây giải phóng cùng một lúc glutamate và chất P [21], [23].

1.1.3.3. Đường dẫn truyền cảm giác đau

Gồm 3 neuron.

- Dẫn truyền từ ngoại vi vào tủy sống: Neuron thứ nhất dẫn truyền cảm giác đau từ ngoại vi vào sừng sau tủy sống. Các sợi hướng tâm này có kích thước và tốc độ dẫn truyền khác nhau (sợi A δ có myelin, sợi C không có myelin) dẫn truyền cảm giác đau khác nhau. Cảm giác đau cấp được truyền về sừng sau tủy theo các sợi A δ với tốc độ 6-30 m/giây. Cảm giác đau mạn được truyền theo sợi C với tốc độ 0.5-2 m/giây.

- Dẫn truyền từ tủy sống lên não: Neuron thứ hai bắt chéo sang cột trắng trước-bên đối diện và lên não theo nhiều đường: bó tủy sống– đồi thị, bó tủy sống– cấu tạo lưới tận cùng ở hành não, cầu não, não giữa ở cả hai bên.

- Nhận cảm ở vỏ não: Neuron thứ ba từ đồi thị lên nhiều vùng ở nền não và vùng cảm giác đau ở vỏ não [20], [21], [23].

1.1.3.4. Trung tâm nhận thức cảm giác đau

Đường dẫn truyền cảm giác đau tận cùng ở cấu trúc lưới của thân não, trung tâm dưới vỏ như nhân lá trong của đồi thị và vùng SI, SII, vùng đỉnh, vùng trán của não. Cấu trúc lưới và trung tâm dưới vỏ vừa có chức năng nhận thức đau, vừa tạo ra đáp ứng về tâm lý khi đau. Vỏ não có chức năng phân tích cảm giác đau tinh vi, đánh giá mức độ đau [20].

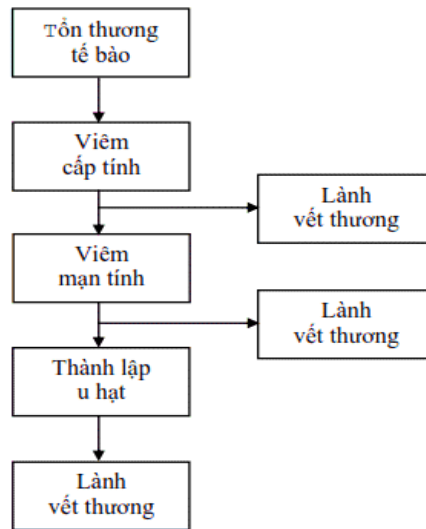
1.2. VIÊM-Y HỌC HIỆN ĐẠI

1.2.1. Khái niệm

Viêm được xem là một phản ứng phức tạp của cơ thể khởi phát sau khi bị tổn thương gây chết hoặc không gây chết tế bào. Viêm có thể được khởi phát khi có sự hiện diện của tế bào chết của túc chủ, vi khuẩn hoặc tế bào chết của ký sinh trùng, song dù do bất cứ nguyên nhân nào, viêm cũng có các biểu hiện lâm sàng: sưng, nóng, đỏ, đau và kèm theo các rối loạn chức năng của cơ quan bị viêm [24].

Viêm được phân thành 2 loại: viêm cấp và viêm mạn.

Diễn tiến quá trình viêm (inflammatory process): được trình bày tóm tắt trong sơ đồ (*Hình 1.1*).



Hình 1.1: Sơ đồ diễn tiến quá trình viêm [24].

1.2.2. Nguyên nhân gây viêm

- Nguyên nhân từ bên ngoài: do vi sinh vật như vi khuẩn, kí sinh trùng, nấm, virus trong đó vi khuẩn là tác nhân gây viêm thường thấy nhất, ngoài ra còn có các yếu tố gây viêm khác: vật lý, hóa học, cơ học, sinh học (viêm gây ra do đáp ứng miễn dịch: sự kết hợp kháng nguyên - kháng thể).

- Nguyên nhân từ bên trong: sự hoại tử tổ chức do nghẽn mạch, xuất huyết, viêm tắc động mạch, rối loạn thần kinh dinh dưỡng, miễn dịch (bệnh tự miễn).

1.2.3. Viêm cấp tính

Trong viêm cấp, các rối loạn tuần hoàn xảy ra sớm nhất, sự co các tiểu động mạch xảy ra trong khoảng thời gian rất ngắn, sau đó là sự giãn các tiểu động mạch và tăng tính thấm thành mạch do có sự co thắt tế bào nội mô tạo thành khoảng hở giữa các tế bào tạo điều kiện cho sự thoát mạch tế bào và các protein huyết tương. Chúng giữ 2 vai trò (1) kích thích và điều khiển quá trình viêm và (2) tác động qua lại với các thành phần của đáp ứng miễn dịch.

Các tế bào gồm:

- Bạch cầu (BC) trung tính, BC đơn nhân giữ vai trò thực bào.
- BC ái toan giữ vai trò kiểm chế phản ứng viêm.

Các tế bào khác bao gồm BC ái kiềm có vai trò như tế bào mast, tiểu cầu giữ vai trò cầm máu. Các tế bào và tiểu cầu thực hiện các chức năng với sự hỗ trợ của 3

hệ thống protein huyết tương (plasma protein system) đó là hệ thống bổ thể, hệ thống đông máu, hệ thống kinin.

- Hệ thống bổ thể chẳng những hoạt hóa, hỗ trợ viêm và miễn dịch, đồng thời giữ vai trò quan trọng trong phá hủy tế bào (vi khuẩn).

- Hệ thống đông máu giữ vai trò bao vây vi khuẩn và tác động qua lại với tiểu cầu chống chảy máu.

- Hệ thống kinin giúp cho kiểm soát tính thấm thành mạch.

- Globuline miễn dịch là thành phần thứ tư tham gia vào quá trình viêm [24].

*Những biến đổi chủ yếu trong viêm:

• **Rối loạn tuần hoàn tại ổ viêm:** Thường sớm, dễ thấy nhất; xảy ra ngay khi yếu tố gây viêm tác động lên cơ thể. Conheim đã mô tả hiện tượng này khi ông gây viêm thực nghiệm trên mạc treo ruột ếch, hoặc màng chân ếch. Theo ông, có thể nhìn thấy 4 hiện tượng sau đây của rối loạn tuần hoàn:

(1) **Rối loạn vận mạch:** xảy ra sớm nhất ngay sau khi yếu tố gây viêm tác động, tại chỗ lần lượt có các hiện tượng: co mạch → sung huyết động mạch → sung huyết tĩnh mạch → ứ máu.

▪ Co mạch xảy ra sớm và rất ngắn, do thần kinh co mạch hưng phấn làm co các tiểu động mạch chỉ thấy trên thực nghiệm.

▪ Sung huyết động mạch: thoát đầu do cơ chế thần kinh, sau đó được duy trì và phát triển bằng cơ chế thủy dịch. Giải phóng các hóa chất trung gian có hoạt tính từ mastocyt và bạch cầu (histamin, bradykinin, prostaglandin - PG, leucotrien - LT...); hay các sản phẩm hoạt động thực bào của bạch cầu (protease, ion H^+ , K^+ ...); các cytokin: tumor necrosis factor – TNF, interleukin I - IL-1, platelet activating factor - PAF...). Đặc biệt là sự có mặt của nitric oxide (NO) do NOSynthetase của các tế bào viêm (nhất là tế bào nội mô thành mạch) hoạt hóa, sinh ra. Giai đoạn này quan sát được trên lâm sàng.

▪ Sung huyết tĩnh mạch: quá trình thực bào bắt đầu yếu đi, giảm sung huyết động mạch, chuyển dần sang sung huyết tĩnh mạch. Các mao tĩnh mạch giãn rộng, máu chảy chậm khiến “trục tế bào” từ trung tâm dòng chảy hòa với lớp huyết tương bao quanh. Mượt hơn. dòng máu có lúc chảy ngược (hiện tượng đong đưa). Cơ chế

là thần kinh vận mạch bị tê liệt, các chất gây giãn mạch ứ lại nhiều hơn tại ổ viêm. Trên lâm sàng, sung huyết tĩnh mạch có biểu hiện bên ngoài: ổ viêm bớt nóng, từ màu đỏ tươi chuyển sang màu tím sẫm, phù chủ yếu do tăng thấm nên độ căng giảm; cảm giác đau giảm, chuyển sang đau âm ỉ, chủ yếu do hóa chất trung gian và ion K^+ , H^+ tích lại. Vai trò là dọn sạch ổ viêm, chuẩn bị cho quá trình sửa chữa và cô lập ổ viêm, ngăn cản sự lan rộng của tác nhân gây bệnh.

- Ứ máu: Sau sung huyết tĩnh mạch là giai đoạn ứ máu mà cơ chế là do: Thần kinh vận mạch của huyết quản bị tê liệt, tác dụng của những chất giãn mạch như NO, histamin, PG, LT... làm tăng tính thấm đến mức máu quán đặc. Độ nhớt máu tăng rất cao, tạo ma sát lớn. Bạch cầu bám thành mạch, hoạt hóa và phì đại tế bào nội mô, hình thành huyết khối, ... có vai trò cô lập ổ viêm, khiến yếu tố gây bệnh không thể lan rộng, đồng thời tăng cường quá trình sửa chữa.

(2) Tạo dịch rỉ viêm: do 3 yếu tố:

- Tăng áp lực thủy tĩnh tại ổ viêm, vai trò gây phù tại ổ viêm ở giai đoạn sung huyết động mạch.

- Tăng áp lực keo: các chất có hoạt tính như ion H^+ , NO, histamin, PG, TNF ...vv... tác động vào thành mạch làm giãn các khe giữa các tế bào nội mô thành mạch, làm tăng thấm mạch, gây thoát protein (và cả các thành phần hữu hình). Có vai trò rất lớn ở giai đoạn sung huyết tĩnh mạch và làm cho dịch rỉ viêm giàu protein.

- Tăng áp lực thẩm thấu ở ổ viêm: vai trò quan trọng gây phù trong giai đoạn ứ máu.

Thành phần dịch rỉ viêm: gồm 2 thành phần chủ yếu:

- Các thành phần bình thường thoát ra từ máu: nước, muối, protein huyết tương, hồng cầu, tiểu cầu, bạch cầu, ...

- Các chất mới được hình thành: histamine, serotonin, acetylcholine, kinin huyết tương, leucotrien, $C5a$, PAF, cytokine IL-1,6,8, PG, TNF, các acid nhân và các enzym, ...

Dịch rỉ viêm có tính chất bảo vệ nhưng nếu lượng quá nhiều sẽ gây chèn ép mô xung quanh gây đau nhức hoặc hạn chế hoạt động của các cơ quan [25].

(3) *Bạch cầu xuyên mạch*: tính thấm thành mạch tăng, có sự thoát mạch, máu chảy chậm, lúc này bạch cầu rời khỏi dòng trực, tiến về phía ngoại vi tới bề mặt nội mô thành mạch. Tại đây hiện tượng lặn xảy ra, bạch cầu bám dính và xuyên mạch [25].

(4) *Hiện tượng thực bào*: là hiện tượng bạch cầu bắt giữ và tiêu hóa đối tượng. Có 2 cơ chế chính giúp tiêu diệt yếu tố gây viêm:

- Cơ chế không phụ thuộc Oxy: nhờ hoạt động của các enzym trong lysosom như hydrolase acid. Chúng phân huỷ yếu tố gây viêm và cũng có thể cả tế bào thực bào khi enzym này thoát ra khỏi hốc thực bào. Những hạt trung tính trong tiểu thực bào (bạch cầu đa nhân trung tính) có chứa lysosym, lactoferrin³, BPI (bacterial permeability increasing protein) có tác dụng đục thủng màng vi khuẩn, tế bào lạ, ... phá huỷ chúng tương tự như phức tấn công màng (C5 - C9) của bổ thể. Trên thực tế đời sống bạch cầu ngăn lại khi chúng hoạt động thực bào.

- Cơ chế phụ thuộc Oxy: thường có kèm theo sự bùng nổ oxy hóa do hoạt động của 3 hệ thống enzyme chính.

- NADPH oxydase: khử O (phân tử) thành O (nguyên tử, rất độc);

- Myeloperoxydase: với sự có mặt của Cl⁻, chuyển H, O, thành HOCl

Các gốc oxy tự do này là chất oxy hóa, đặc biệt HOCl⁻ là chất oxy hóa mạnh có tác dụng diệt vi khuẩn hiệu quả. Nằm trong các hốc thực bào chúng kéo electron mà không kèm proton nên làm giảm pH trong hốc, hoạt hóa protease giúp tiêu diệt vi khuẩn mạnh hơn [25].

- NO- synthetase: từ arginin và O, tạo ra NO giúp chống yếu tố gây viêm thông qua việc làm huỷ hoại protein, acid nhân ... của vi khuẩn.

- **Rối loạn chuyển hóa**: Trong ổ viêm chuyển hóa ưa khí chỉ xảy ra trong giai đoạn xung huyết động mạch, sau đó là xung huyết tĩnh mạch làm tăng chuyển hoá kỵ khí gây nhiễm acid (nồng độ H⁺ tăng), làm ứ đọng các sản phẩm chuyển hoá của protid, acid nhân, lipid... từ đó tăng áp lực thẩm thấu gây đau. Các phản ứng tại ổ viêm làm tăng sử dụng O₂ tạo ra các gốc tự do từ O₂, chúng có vai trò quan trọng trong việc diệt khuẩn nhưng đồng thời cũng là những chất tham gia tạo viêm và làm tổn thương mô [24], [25].

• **Tổn thương mô và tăng sinh tế bào:** Tăng sinh tế bào và tái tạo mô là giai đoạn cuối cùng của quá trình viêm. Viêm được kết thúc bằng một quá trình phát triển tế bào và tái tạo mô. Hình ảnh đặc trưng là tân tạo các mạch máu, các sợi của mô liên kết được sản xuất, tạo cơ sở để hình thành mô sẹo thay thế cho nhu mô cũ bị tổn thương và hàn gắn ổ viêm [25].

Do các rối loạn trên mà triệu chứng đặc trưng của viêm là sưng, nóng, đỏ, đau.

- Sưng là do quá trình xuất tiết tạo dịch rỉ viêm và các sản phẩm của rối loạn chuyển hóa trong quá trình viêm. Mức độ sưng phụ thuộc vào mức độ viêm và mức độ hủy hoại tế bào.

- Nóng, đỏ là do giãn mạch, rối loạn vận mạch, thoát mạch các phân tử hữu hình, lưu lượng tuần hoàn tăng, chuyển hóa tại chỗ tăng.

- Đau là do viêm làm tổn thương tế bào phá hủy mô gây đau, đồng thời các sản phẩm chuyển hóa của quá trình viêm kích thích vào ngọn các dây thần kinh gây đau.

1.2.4. Viêm mạn tính

Viêm mạn tính là viêm có thời gian kéo dài hàng tuần, hàng tháng hoặc nhiều năm, và trong thời gian đó viêm vẫn tiếp tục hoạt động với hai quá trình phá hủy mô và hàn gắn tổn thương.

Đặc điểm của viêm mạn: Xâm nhập bạch cầu đơn nhân gồm đại thực bào, lympho và tương bào; Phá hủy mô chủ yếu do các tế bào viêm gây ra; Sửa chữa bằng mô liên kết mà chủ yếu là tăng sinh mạch và xơ hóa.

Biểu hiện của viêm mạn tính gồm: Tiết dịch, nhưng sưng, đỏ và nóng thì không rõ rệt, hoặc không có; Chức năng mô và cơ quan ít bị ảnh hưởng, hoặc chỉ suy giảm chậm chạp; Hiện tượng huy động bạch cầu vẫn còn, nhưng không lớn, tình trạng tăng bạch cầu trung tính không rõ rệt; tuy vẫn có thực bào tại ổ viêm nhưng không mạnh mẽ: chỉ đủ sức khống chế yếu tố gây viêm mà không loại trừ được; trong khi đó cơ thể đủ thời gian để huy động các biện pháp bảo vệ bằng lympho bào và thực hiện sự hàn gắn từng phần bằng thâm nhập tế bào xơ non (fibroblast) vào ổ viêm; tuy nhiên hàn gắn rất chậm [25].

1.3. MỐI QUAN HỆ CỦA VIÊM VÀ ĐAU TRONG BỆNH LÝ CƠ XƯƠNG KHỚP.

Các receptor đau ở da và các mô là những đầu tự do của dây thần kinh. Được phân bố rộng trên lớp nông của da, niêm mạc và ở các mô bên trong như màng xương [12], ... Các tác nhân gây đau kích thích các tế bào tại chỗ giải phóng ra các chất trung gian hóa học như các kinin (bradykinin, serotonin, histamin), một số prostaglandin, chất P [23]... Các chất trung gian này sẽ tác động lên thụ cảm thể nhận cảm đau làm khử cực các thụ cảm thể này và gây ra cảm giác đau. Các chất trung gian hóa học này có vai trò quan trọng trong phản ứng viêm (gây giãn mạch, tăng tính thấm mao mạch, và gây đau); và đồng thời các histamin, leucotrien, prostaglandin, các kinin cũng là các chất trung gian hóa học của quá trình viêm. Quá trình viêm khi hình thành dịch rỉ viêm quá nhiều sẽ gây chèn ép mô và các tổ chức xung quanh và gây đau [23], [25].

Đau xương và khớp có thể xảy ra do nhiều tình trạng bao gồm chấn thương, nhiễm trùng, viêm, bệnh tự miễn, tình trạng bệnh do di truyền, bệnh lý về xương và khớp liên quan đến lão hóa và ung thư. Bệnh lý xương hoặc khớp thường đi kèm với sự giải phóng cục bộ các cytokine gây viêm, các yếu tố tăng trưởng và chất dẫn truyền thần kinh kích hoạt và làm nhạy cảm các dây thần kinh cảm giác dẫn đến tín hiệu đau được khuếch đại. Việc điều chế tín hiệu đau trong tủy sống và não dẫn đến tăng cường sự thuận lợi thực sự được cho là góp phần vào sự phát triển của chứng đau mãn tính [26].

Các nghiên cứu ban đầu trên mèo đã chứng minh rằng khớp gối được phân bố bởi các sợi giao cảm cũng như các sợi hướng tâm cảm giác, chủ yếu là các sợi có myelin hóa (A- δ) mịn và các tế bào thần kinh hướng tâm cảm giác không có myelin (sợi C dẫn truyền chậm)[27].

Quá trình viêm tiềm ẩn trong các bệnh thấp khớp là một chuỗi các sự kiện phức tạp liên quan đến một số chất trung gian, dẫn đến tình trạng đau mãn tính và các triệu chứng tương quan ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Ngược lại với cơn đau sinh lý, cơn đau do viêm phát sinh do tổn thương mô thông qua sự nhạy cảm của các thụ thể đau (cơ quan cảm nhận đau). Sự nhạy cảm dẫn đến việc giảm ngưỡng kích hoạt

các thụ thể đau và tăng phản ứng đau đối với một kích thích nhất định và có thể xảy ra ở cả cấp độ ngoại vi và trung tâm [28]. Sau chấn thương hoặc chấn thương ngoại biên, các chất trung gian gây viêm như phospholipase A được điều hòa tăng lên, tạo ra sự giải phóng axit arachidonic, sau đó được chuyển thành các chất tuyến tiền liệt như prostaglandin E, PGE thông qua hoạt động của enzyme cyclo-oxygenase (COX)-2, PGE, chất prostanoid phổ biến nhất được tìm thấy trong các mô bị tổn thương, được cho là chất trung gian chính gây ra hiện tượng quá mẫn và có liên quan đến quá trình tăng cảm giác đau nguyên phát và thứ phát. Ở cấp độ ngoại vi, PGE tương tác với các chất trung gian gây viêm khác để làm nhạy cảm các thiết bị đầu cuối ngoại vi của các thụ thể đau hướng tâm chính (tăng cảm giác đau nguyên phát). Ngoài tác dụng đối với cơn đau ngoại biên, ở cấp độ trung tâm PGE còn tăng cường truyền glutaminergic bị kích thích và điều hòa giảm sự truyền glycinergic ức chế thông qua sự phong tỏa của một phân nhóm thụ thể glycine (GlyR α -3). Các cơ chế trung tâm này đóng vai trò quan trọng trong việc tăng độ nhạy cảm với cơn đau sau khi bị viêm và là nguyên nhân gây ra tình trạng tăng cảm giác đau thứ phát ở các vùng ngoài mô bị tổn thương[28].

Viêm ở khớp gây ra sự nhạy cảm ngoại biên (tăng độ nhạy cảm của các tế bào thần kinh hướng tâm nguyên phát nhận cảm đau) và sự nhạy cảm trung tâm (khả năng tăng kích thích của các tế bào thần kinh nhận cảm đau trong hệ thần kinh trung ương). Các quá trình nhạy cảm được cho là cơ sở của cơn đau khớp xuất hiện dưới dạng đau tự phát (khớp khi nghỉ ngơi) và tăng cảm giác đau (tăng phản ứng đau khi kích thích độc hại và đau khi kích thích bình thường không gây đau). Sự nhạy cảm cũng tạo điều kiện thuận lợi cho các quá trình thần kinh ly tâm mà qua đó hệ thống thần kinh ảnh hưởng đến quá trình viêm. Sự nhạy cảm ngoại biên được tạo ra bởi hoạt động của các chất trung gian gây viêm như bradykinin, prostaglandin, peptide thần kinh và cytokine kích hoạt các thụ thể tương ứng theo tỷ lệ sợi thần kinh [29]. Những yếu tố này có thể thúc đẩy sự tiến triển của bệnh và bệnh lý ở các tình trạng bệnh như viêm khớp hoặc đau xương.

1.4. CÁC THUỐC GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM.

Dung dịch XOA BÓP GS-TVB là chế phẩm dùng ngoài da, mô hình thiết kế nghiên cứu chủ yếu đánh giá tác dụng giảm đau, chống viêm tại chỗ, thuốc tham chiếu là thuốc Voltaren gel (Diclofenac) thuộc nhóm chống viêm không steroid, và thuốc Betamethasone- nhóm glucocorticoid, nên phần dưới chỉ trình bày về 2 nhóm thuốc này.

1.4.1. Thuốc chống viêm không steroid (Nonsteroidal anti-inflammation drug-NSAID)

Các thuốc chống viêm không steroid đều có tác dụng chống viêm, hạ sốt, giảm đau. Thuốc ức chế enzyme cyclooxygenase (COX), làm giảm tổng hợp prostaglandin là những chất trung gian hóa học có vai trò quan trọng trong việc làm tăng và kéo dài đáp ứng viêm ở mô sau tổn thương. Gần đây, các nghiên cứu đã cho thấy có hai loại COX, COX - 1 cần thiết để tổng hợp prostaglandin (bảo vệ niêm mạc dạ dày), thromboxan cần thiết cho tiểu cầu kết dính, và COX - 2 tham gia tạo ra prostaglandin khi có viêm [4], [30], [31].

a. Thuốc chống viêm không steroid loại ức chế COX không chọn lọc, bao gồm: Aspirin, Ibuprofen, Indometacin, Phenulbutazon, Naproxen, Oxicom, Diclofenac, Ketoprofen, Tolmetin...

b. Các thuốc NSAID ức chế ưu tiên và chọn lọc COX - 2 gồm có Etodolac, Rofecoxib, Celecoxib, Meloxicam, Nimesulid...

Tác dụng chống viêm tuy không khác nhau lớn giữa các thuốc đó, nhưng đáp ứng và dung nạp với thuốc biến đổi nhiều tùy theo từng người bệnh.

Khoảng 60% người bệnh đáp ứng bất cứ một thuốc NSAID nào, còn lại có thể không đáp ứng với một thuốc này nhưng lại đáp ứng với một thuốc kia.

Sự khác nhau giữa các thuốc NSAID chủ yếu là tỷ lệ và các biểu hiện của tác dụng không mong muốn. Các thuốc có tính chọn lọc ít gây các tác dụng phụ, còn tác dụng chống viêm, giảm đau giống như các thuốc không chọn lọc cũ. Do đó các chống chỉ định và thận trọng khi dùng thường cũng giống nhau [30].

1.4.2. Thuốc chống viêm steroid.

Corticoid là hormone vỏ thượng thận, xuất phát từ chũ (adrenal) cortex. Do công thức hóa học có nhân sterol nên còn gọi là corticosteroid. Đó là tên chung cho các hormone của vỏ thượng thận. Trong thực hành, người ta thường dùng lẫn lộn các từ glucocorticoid, corticoid, steroid để chỉ cortisol và các dẫn chất [31].

a. Phân loại:

* Glucocorticoid tự nhiên:

Các Glucocorticoid tự nhiên bao gồm Hydrocortison (Cortisol) và Cortison được tiết ra từ vỏ thượng thận theo cơ chế phản hồi âm tính. Tuy nhiên do hoạt tính kháng viêm thấp và độc tính còn cao nên các Glucocorticoid tổng hợp ra đời.

* Glucocorticoid tổng hợp:

Trong lâm sàng người ta sử dụng các thuốc glucocorticosteroid tổng hợp hoặc bán tổng hợp có hoạt tính chống viêm và chứa nhân steroid có 17 phân tử carbon với ưu điểm có tác dụng chống viêm mạnh và ít tác dụng phụ hơn [30].

b. Tác dụng phụ của thuốc: Tác dụng tân tạo đường có thể gây tăng đường huyết. Tác dụng của mineralcorticoid nên có khuynh hướng giữ Na, giữ nước gây phù. Tác dụng thủy giải mỡ, tích trữ lipid dưới da cổ, mặt “trăng rằm” (Moonface). Làm xáo trộn chuyển hóa Ca: Giảm hấp thu ở ruột và giảm tái hấp thu, tăng bài thải qua thận, dùng lâu dài sẽ gây loãng xương. Giảm hoạt động của các mô lympho và hoạt động sản xuất kháng thể, suy yếu hệ miễn dịch. Tác dụng ức chế miễn dịch có thể làm giảm sức đề kháng của cơ thể, làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn hoặc bộc lộ một bệnh lao tiềm tàng. Gây loét đường tiêu hóa, loét dạ dày. Gây nhược cơ và teo cơ [30], [31]...

1.4.3. Nguyên tắc sử dụng thuốc giảm đau

- Cần kết hợp điều trị nguyên nhân gây đau (điều trị đặc hiệu, điều trị cơ bản bệnh).
- Tôn trọng sơ đồ bậc thang của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO).
- Dùng đường uống là chính nhằm đơn giản hoá cách thức sử dụng.
- Tìm liều hiệu quả nhất, dung nạp cao nhất (tôn trọng chống chỉ định, tương tác thuốc, tăng dần liều, lưu ý sự phụ thuộc thuốc...).

Có thể kết hợp các điều trị hỗ trợ như trường hợp đau có nguồn gốc thần kinh nên kết hợp thuốc vitamin nhóm B và các thuốc giảm đau thần kinh. Có thể kết hợp các thuốc chống trầm cảm ở các trường hợp đau kéo dài, đau do ung thư vv...

- Sơ đồ bậc thang chỉ định thuốc giảm đau theo khuyến cáo của tổ chức Y tế thế giới (WHO).

- + Bậc 1: Thuốc không opioid (paracetamol, thuốc chống viêm không steroid liều thấp, noramidopyrin, floctafenin...).
- + Bậc 2: Opioid yếu (codein, dextropropoxyphen, buprenorphin, tramadol).
- + Bậc 3: Opioid mạnh như morphin [32].

1.5. Y HỌC CỔ TRUYỀN- ĐAU VÀ VIÊM TRONG BỆNH CƠ XƯƠNG KHỚP VÀ CHẾ PHẨM DUNG DỊCH XOA BÓP GS-TVB.

1.5.1. Quan điểm về đau và viêm trong bệnh lý cơ xương khớp theo YHCT

1.5.1.1. Đại cương

Đau theo y học cổ truyền có nghĩa là “thống”, là do “bất thông” của khí huyết trong kinh mạch [22]. Thống (đau) và Tý (đau, tê, sưng, mõi, nặng ...) trong bệnh cơ xương khớp tùy thuộc vào mỗi vị trí trong cơ thể sẽ có các bệnh danh tương ứng như Phong tý, Hàn tý, Thấp tý, Nhiệt tý, Tích bồi thống, Kiên thống, Yêu thống, Hạc tất phong, Lịch tiết phong, Bạch hổ lịch tiết phong,... [33].

Viêm không phải một bệnh cụ thể mà là một quá trình bệnh lý chung. Viêm không có tên trong y văn của YHCT, nhưng viêm thường là do thấp kết hợp với nhiệt có biểu hiện sưng nóng đỏ, sưng không nóng đỏ thuộc về hàn thấp. Nhìn chung có thể hiểu cơ chế gây viêm theo YHCT là sự tích tụ và hình thành thấp trong cơ thể có thể do nguyên nhân nội nhân hoặc ngoại nhân.

Đau thường đi kèm với viêm. Theo YHCT, khi có đau " thống " ắt phải có sự “bất thông” của khí huyết trong kinh mạch, và điều trị là phải làm cho thông thì sẽ giảm đau. Hay nói cách khác muốn chữa được chứng đau (chỉ thống) thì phải làm cho khí và huyết lưu thông, còn muốn huyết thông (hành huyết) thì phải hành khí (khí hành thì huyết hành, khí không hành thì huyết tắc, huyết tắc thì gây đau)[34]. Quan điểm này đã được Hải Thượng Lãn Ông nêu và phân tích khá cụ thể trong tác phẩm

Hải Thượng Y tôn tâm lĩnh về bệnh xương khớp là “ Thống tắc bất thông, thông tắc bất thông” [35].

Các chứng đau của YHCT rất rộng lớn, để phù hợp với mục tiêu nghiên cứu, ở đây chỉ đề cập đến chứng bệnh bên ngoài cơ thể (phần biểu) gọi là “chứng tý”. “Chứng tý” là các chứng đau ở nhục, cốt, bì (như đau khớp, đau lưng, đau vai gáy, đau dây thần kinh tọa...) do kinh mạch bị bế tắc gây ra, ... [22].

1.5.1.2. Quan điểm về nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh Đau theo YHCT

- *Ngoại nhân*

Trong bệnh xương khớp, nguyên nhân gây đau thường được các y gia xưa đề cập trong các y văn là do ba thứ khí Phong – Hàn –Thấp phối hợp vào cơ thể mà gây bệnh, gọi là Tam tý. Như trong sách Chư bệnh nguyên hậu luận có nói: “Tý là ba thứ phong, hàn, thấp cùng xập nhập vào mà thành tý, biện chứng là: cơ nhục cứng dày hoặc đau, vì thân thể hư, tẩu lý mở ra cho nên bị tà xâm nhập” [36].

Thiên 43 Nội kinh có nói: “Ba khí “phong, hàn, thấp” lẫn lộn dồn đến, hợp lại thành chứng tý. Trong 3 khí đó, nếu phong khí thắng thời gọi là hành-tý; hàn khí thắng thời là thống-tý; thấp-khí thắng thời là trước- tý” [37].

Ngoài ra, dù Phong, Hàn, Thấp là 3 chủ khí gây bệnh Tam Tý, nhưng phong khí dễ thay đổi và thường hay phối hợp các nguyên nhân khác, trong Tam tý có khi lại diễn biến thành Nhiệt tý triệu chứng: các khớp sưng mềm, ấn đau chói, không dám nhúc nhích vận động, toàn thân có sốt, nhức nhói cơ bắp, mệt mỏi, ...

Do vậy, Phong, Hàn, Thấp, có thể có Nhiệt xâm nhập qua cơ nhục, kinh mạch làm rối loạn sự vận hành của Khí-Huyết, gây ứ đọng, sưng hoặc đau, tê, mỏi nặng ở vùng bắp thịt hoặc xương khớp chính là những yếu tố ngoại nhân gây đau và viêm trong bệnh cơ xương khớp.

- *Bất nội ngoại nhân:*

Chấn thương, đụng dập, sưng đau tại chỗ thậm chí bong gân, trật khớp, trùng thú cắn, nọc trùng – thú cắn gây sưng đau tại các bắp thịt xương khớp. Ăn uống thất điều, nhiều dầu mỡ, béo ngọt làm khí huyết hư suy, đàm thấp nội sinh gây bí tắc kinh lạc, cơ nhục, bì phu.

- *Nội nhân*

Thất tình (Hỷ, Nộ, Ái, Ó, Ai, Lạc, Dục) là những nguyên nhân gây bệnh bên trong làm tổn thương tạng phủ, Can Thận bất túc gây ảnh hưởng đến cân xương và hệ vận động, ...Tuy nhiên, trên lâm sàng có khi thường có sự phối hợp qua lại giữa các yếu tố nội nhân, ngoại nhân cùng gây đau lên hệ cơ xương khớp [33], [34], [36].

1.5.1.3. Quan niệm YHCT về điều trị đau và viêm trong bệnh lý cơ xương khớp.

Điều trị đau và viêm trong bệnh lý cơ xương khớp theo YHCT cần trải qua biện chứng luận trị để phân biệt và chẩn đoán chính xác các thể bệnh thông qua các chứng trạng. Đau cơ xương khớp vốn là đặc trưng của bệnh nhưng tùy thuộc vào tính chất đau mà nguyên nhân gây bệnh có thể khác nhau như: đau di chuyển là do Phong tý, đau nặng nề tê mỏi là do Thấp tý, đau kịch liệt kèm theo biến dạng khớp là do Hàn tý, đau có sưng, nóng, đỏ là do Nhiệt tý, hoặc sang thương bầm dập, sưng tím là do Huyết ú, ...thì phép trị theo đó mà có những điểm khác biệt. Tuy nhiên bệnh lý cơ xương khớp gây đau, khó vận động khớp là chủ yếu nên trong trị pháp luôn cần thiết phải thông kinh hoạt lạc, hành khí hoạt huyết để giảm đau và phục hồi vận động khớp.

- Nguyên tắc điều trị chứng Tý- Thống theo y văn lưu truyền lại bao gồm: Hành khí – Hoạt huyết; Ôn thông kinh lạc; Khu Phong- Tán Hàn – Trừ Thấp – Thanh Nhiệt; Bổ hư; Bổ Can Thận [33].

Từ xa xưa, rất nhiều phương pháp YHCT đã được phối hợp sử dụng để điều trị đau và viêm trong bệnh lý cơ xương khớp bao gồm:

- Phương pháp không dùng thuốc: Xoa bóp-bấm huyết; Châm cứu, giác hơi, ...; Dưỡng sinh: Chế độ dinh dưỡng, tập luyện, thái độ tinh thần- tâm lý.

- Phương pháp dùng thuốc: Dùng trong: thuốc thang, thuốc bột, hoàn mềm, thuốc cao,...; Dùng ngoài: thuốc chườm, xông, thuốc đắp, rượu xoa bóp, ...

Trên thực tế việc dùng thuốc tùy thuộc vào thể chất, cơ địa,... mà thầy thuốc linh động sử dụng thuốc theo kinh nghiệm hoặc cổ phương hoặc kết hợp các phương pháp uống trong, đắp, bôi ngoài,... Các y gia Việt Nam như Tuệ Tĩnh và Hải Thượng Lãn Ông cũng có những kinh nghiệm sử dụng thuốc điều trị đau và viêm trong bệnh lý cơ xương khớp như:

Tuệ Tĩnh, trong Nam dược thần hiệu cho rằng nguyên nhân gây chứng tý là do nguyên khí hư suy mà các yếu tố gây bệnh bên ngoài (phong, hàn, thấp) xâm phạm vào kinh mạch cân cốt bên trong cơ thể mà phát bệnh. Tuệ Tĩnh trọng dụng các vị thuốc Nam để chữa chứng Tý như Cỏ xước, Tang ký sinh, Thiên niên kiện, Hy thiêm, Ngũ gia bì, Thổ phục linh [33].

Hải Thượng Lãn Ông cho rằng nếu phong thấp xâm phạm vào cơ thể làm bế tắc sự vận hành khí huyết trong kinh mạch dẫn đến Chứng Tý. Do đó, cụ Hải Thượng trọng dụng các vị thuốc như Ba kích, Cốt khí, Uy linh tiên [33].

1.5.2. Tình hình nghiên cứu một số thuốc có tác dụng giảm đau, chống viêm dùng ngoài trên thế giới và Việt Nam.

Nhìn chung trên thế giới và Việt Nam các nghiên cứu về các sản phẩm thuốc YHCT dùng ngoài để điều trị đau và viêm trong một số bệnh lý cơ xương khớp thường gặp khá phong phú và đa dạng. Các nghiên cứu có thể kể đến như:

1.5.2.1. Trên thế giới

Từ năm 1994, chế phẩm còn đắp Boneal Cốt thống linh của Công ty Dược Diên Hồng, thành phố Côn Minh, tỉnh Vân Nam, Trung Quốc được nghiên cứu trên thực nghiệm và một số thử nghiệm lâm sàng tại các cơ sở y tế Trung Quốc. Kết quả : thuốc có tác dụng cải thiện tuần hoàn máu, giảm ứ huyết, giảm đau, chống viêm, giảm phù nề, cải thiện vi tuần hoàn [38].

Tiêu Sơn Sơn, Hàng Vũ và cộng sự (2021) nghiên cứu đánh giá tác dụng giảm đau tại chỗ Tinh dầu *Borneol* (BEO, 18,2% v/v borneol) là sản phẩm phụ của quá trình chưng cất hơi nước từ Long não (tên gọi khác của Băng phiến) để tạo ra borneol dạng tinh thể tự nhiên (NCB, 98,4% v/v borneol. Kết quả cho thấy: không có kích ứng cấp tính và kích ứng da hoặc mắt khi Tinh dầu Borneol được bôi trực tiếp, nếu nồng độ Tinh dầu Borneol dưới 50%. Tác dụng giảm đau của Tinh dầu Borneol đã được đánh giá bằng mô hình đau quần quai do axit axetic. Tiếp tục bôi Tinh dầu Borneol tại chỗ vào bụng chuột trong 6 ngày, làm giảm đáng kể tình trạng quần quai được quan sát thấy ở chuột ($p < 0,001$) với mối quan hệ liều lượng-đáp ứng mạnh ($r = -0,9006$). Đồng thời, nồng độ các chất trung gian liên quan đến cơn đau trong huyết thanh, prostaglandin E₂ (PGE₂) và thụ thể tiềm năng thoáng qua melastatin-8 (TRPM8)

giảm đáng kể ($p < 0,001$), và chất sau cho thấy mối quan hệ liều lượng-đáp ứng mạnh ($r = -0,9427$). Tinh dầu Borneol có chức năng giảm đau tương tự như borneol và đã được chứng minh là an toàn khi sử dụng làm thuốc [39].

Băng phiến còn gọi là Long não là một loại thảo mộc được tôn vinh theo thời gian trong y học cổ truyền Trung Quốc. Đây là một loại hóa chất gần như tinh khiết với thành phần hóa học là (+)-borneol và đã được sử dụng trong lịch sử như một loại thuốc giảm đau tại chỗ trong hàng thiên niên kỷ. Nhóm nghiên cứu Wang S., Zhang D., Hu J. và cộng sự (2017), kiểm tra hiệu quả giảm đau của borneol tại chỗ trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược với sự tham gia của 122 bệnh nhân bị đau sau phẫu thuật. Bôi borneol tại chỗ dẫn đến giảm đau lớn hơn đáng kể so với giả dược. Sử dụng mô hình đánh giá giảm đau ở chuột, đã xác định kênh TRPM8 là mục tiêu phân tử của borneol và chỉ ra rằng giảm đau do borneol tại chỗ gây ra hầu như chỉ được trung gian bởi TRPM8 và liên quan đến cơ chế glutamatergic hạ lưu ở tủy sống [40].

1.5.2.2. Tại Việt Nam

Nhóm nghiên cứu Lê Bách Quang, Hoàng Văn Lương, Nguyễn Hoàng Ngân, 2008 của Học viện Quân y tiến hành nghiên cứu và bào chế một loại kem bôi ngoài có thành phần từ dầu đã điều có tên là Osapain cream. Chế phẩm được nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm trên thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu cho thấy, Osapain cream có tác dụng giảm đau trên mô hình gây đung dập cơ trên chuột nhắt trắng và có tác dụng chống viêm trên mô hình gây phù tai chuột bằng Croton oil. Tác dụng chống viêm, giảm đau của Osapain cream tương đương với Voltaren [41]. -38

Dựa trên kết quả thu được từ nghiên cứu thực nghiệm, chế phẩm Osapain cream được tiếp tục đánh giá tác dụng trên lâm sàng. Hoàng Thị Tần (2008), đã nghiên cứu trên 60 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán là viêm khớp dạng thấp giai đoạn I, II. BN được chia làm 2 nhóm, nhóm nghiên cứu (NC) dùng thuốc uống trong là bài Thấp khớp II và dùng Osapain cream bôi ngoài tại các khớp sưng đau, nhóm đối chứng (ĐC) dùng đơn thuần thuốc uống trong Thấp khớp II. Liệu trình điều trị 30 ngày. Kết quả cho thấy, tỷ lệ BN đạt kết quả tốt và khá ở nhóm bôi Osapain cream chiếm tỷ lệ cao hơn so với NC với $p < 0,05$, được thể hiện qua việc cải thiện tất cả các chỉ số

VAS, Ritchie, thời gian cứng khớp buổi sáng, chỉ số Lee trung bình ở nhóm NC đều cao hơn nhóm ĐC. Thuốc bôi ngoài Osapain cream cũng không gây kích ứng da và tác dụng phụ khác trên lâm sàng [42].

Hữu Thị Chung (2009), nghiên cứu đề tài: “Đánh giá tác dụng hỗ trợ của nước khoáng - bùn khoáng Mỹ Lâm trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp”, tiến hành trên 150 BN được chia làm 2 nhóm, nhóm nghiên cứu dùng thuốc corticoid với cloroquin, methotrexat và kết hợp với tắm bùn - tắm khoáng. Nhóm chứng dùng thuốc đơn thuần. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Nhóm nghiên cứu có hiệu quả cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng thông qua sự cải thiện các chỉ số như: thời gian cứng khớp buổi sáng, số khớp đau, sưng, chỉ số Ritchie, VAS, DAS 28 [43].

Chế phẩm còn đắp Boneal Cốt thống linh của Công ty Dược Diên Hồng, thành phố Côn Minh, tỉnh Vân Nam, Trung Quốc được nghiên cứu trên thực nghiệm và một số thử nghiệm lâm sàng tại các cơ sở y tế Trung Quốc. Chế phẩm được cấp phép đưa vào thị trường Việt Nam từ đầu năm 2007 chỉ định điều trị giảm đau, chống viêm và sưng trong các bệnh gai cột sống, bệnh khớp xương như viêm khớp, thoái hóa khớp,... Tuy nhiên hầu hết các nghiên cứu trên lâm sàng về tác dụng của chế phẩm tại Trung Quốc cũng như tại Việt Nam [44] chủ yếu tập trung đánh giá tác dụng của chế phẩm trên bệnh lý thoái hóa khớp.

Năm 2002, Nguyễn Quang Vinh tiến hành nghiên cứu tác dụng giảm đau của cao dán Hero trên BN đau khớp nói chung. Kết quả cho thấy, cao dán có tác dụng giảm đau có ý nghĩa thống kê từ ngày thứ nhất đến ngày thứ năm, nhưng mức độ giảm rõ nhất ở ngày đầu tiên. Từ đó tác giả đưa ra kết luận có thể dùng cao dán Hero để hỗ trợ điều trị cho các BN đau khớp [45].

Năm 2017, Đinh Thị Lam tiến hành nghiên cứu một cách hệ thống và khoa học về tác dụng của cao xoa Bách xà, một chế phẩm thuốc YHCT dưới dạng cao xoa dùng ngoài. Kết quả nghiên cứu thực nghiệm cho thấy: Cao xoa Bách xà không có độc tính cấp ở liều 5g/kg đường tiêm dưới da trên chuột nhắt trắng và chưa xác định được độc tính bán trường diễn trên thỏ theo đường bôi ngoài da trên động vật thực nghiệm. Khả năng kích ứng da ở mức độ nhẹ và vừa. Cao xoa Bách xà có tác dụng giảm đau theo cơ chế giảm đau ngoại vi và có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình thực nghiệm.

Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng cho thấy: cao xoa Bách xà xoa ngoài kết hợp với bài thuốc uống trong Quế chi thược dược tri mẫu thang có tác dụng tốt trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp giai đoạn I, II (thể hàn nhiệt tắc tấp), thông qua tác dụng giảm đau và sưng khớp, cải thiện mức độ hoạt động bệnh [46].

Nguyễn Tiến Chung, Nguyễn Thị Ngọc Ánh, Mai Thế Hiệp (2021), bước đầu đánh giá về khả năng gây kích ứng da của bột thuốc đắp HV (thành phần gồm Quế chi, Địa liên, Ngải cứu) trên thực nghiệm cho kết quả: Bột thuốc đắp HV không gây kích ứng da trên thử nghiệm [47].

Nói tiếp đó Trần Thu Phương, Nguyễn Tiến Chung, Trần Văn Phú (2022), tiến hành nghiên cứu “Tác dụng giảm đau vùng cổ gáy ở bệnh nhân thoái hóa cột sống cổ của thuốc đắp HV”, tiến hành nghiên cứu tiền cứu can thiệp lâm sàng có đối chứng trên 75 bệnh nhân thoái hóa cột sống cổ có đau vùng cổ gáy. Kết quả nghiên cứu cho thấy mức độ đau của tất cả bệnh nhân (nhóm NC và ĐC) đều được cải thiện theo thời gian điều trị, mức đau tại thời điểm sau giảm hơn thời điểm trước [48].

Cùng năm 2022, nghiên cứu “Đánh giá kết quả của “bột đắp HV” trong điều trị hội chứng cổ vai cánh tay do thoái hóa cột sống” được Lê Kim Dung, Nguyễn Thị Hậu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng được thực hiện trên 60 bệnh nhân hội chứng cổ vai cánh tay do thoái hóa cột sống cổ. Kết quả cho thấy: “Bột thuốc đắp HV có hiệu quả cải thiện tình trạng đau, cải thiện mức độ hạn chế sinh hoạt hàng ngày và tầm vận động của bệnh nhân” [49].

1.5.3. Tổng quan chế phẩm dung dịch XOA BÓP GS-TVB

1.5.3.1. Nguồn gốc xuất xứ

Dung dịch XOA BÓP GS-TVB gồm các thành phần vị thuốc: Quế nhục, Địa liên, Thiên niên kiện, Tô mộc, Nhũ hương là một bài thuốc nghiệm phương có tác dụng hành khí hoạt huyết, chỉ thống, thư cân, thông lạc, dùng ngoài hỗ trợ điều trị chứng đau, mỏi, tê, sưng,... của bệnh lý cơ xương khớp. Trong dân gian, các vị thuốc trên thường được phối dụng rộng rãi, đạt hiệu quả điều trị trong bệnh lý cơ xương khớp. Trong quá trình công tác, bài thuốc đã được Giáo sư- Bác sĩ Trương Việt Bình áp dụng điều trị có hiệu quả trên lâm sàng, Viện Y học bản địa Việt Nam phối hợp cho ra mắt chế phẩm dùng xoa bóp ngoài da, giúp hỗ trợ giảm đau nhức xương khớp,

tê bì chân tay, giảm đau mỗi vai, lưng, gáy, Vì chưa có nghiên cứu nào về tác dụng dược lý và tính an toàn trên da của bài thuốc nên nhóm nghiên cứu chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu này.

1.5.3.2. Phân tích tác dụng chế phẩm và khái quát về các vị thuốc.

Chế phẩm XOA BÓP GS-TVB thành phần gồm vị thuốc Quế nhục có công dụng trợ dương tán hàn, chỉ thống, hoạt huyết thông kinh, ứng dụng trong điều trị đau xương khớp do phong, hàn thấp, can thận hư gây ra là chủ dược. Địa liền vị cay tính ôn ngâm rượu có tác dụng chữa tê phù, tê thấp, đau nhức xương khớp cùng vị Thiên niên kiện vị cay đắng, tính ấm có tác dụng khu phong thấp, bổ gân cốt, chỉ thống tiêu thũng trợ giúp công năng trợ dương tán hàn, thông kinh của Quế nhục là thần. Tô mộc và Nhũ Hương là hai vị thuốc hoạt huyết hóa ứ thông trệ, chỉ thống, lại trừ được sưng đau, bầm tím cùng là tá. Rượu vị cay tính ấm khí lại nhẹ nên dẫn được thuốc thăng, tán được khí hàn, dùng phối hợp các vị thuốc có tác dụng dẫn dược nên thuốc từ đó đi được nhanh hơn, thấm được sâu hơn. Nước hòa hoãn lại khí cay nóng của rượu mà không làm tiêu tán đi dương khí của bệnh nhân là sứ. Do đó, toàn bài thuốc đạt được tác dụng: hành khí hoạt huyết, chỉ thống, thư cân, thông lạc, dùng ngoài hỗ trợ điều trị chứng đau, mỏi, tê, sưng,... của bệnh lý cơ xương khớp.

1) Quế nhục:

- **Tên khác:** Mẫu quế (Bản kinh). Tử quế (Dược tính luận). Đại quế (Đường bản thảo). Lạt quế (Nhân trai trực chỉ phương). Quế bì (Bản tra thuật). Ngọc quế (Bản thảo cầu nguyên).

- **Tên dược:** *Cortex cinnamomi*.

- **Tên khoa học:** *Cinnamomum cassia* Presl, *Cinnamomum zeylanicum* Blume, *Cinnamomum loureirü* Nees, ... **Họ:** Long não (Lauraceae).

- **Bộ phận dùng:** Vỏ thân hoặc vỏ cành của cây quế từ 5 năm tuổi trở lên.

- **Thành phần hóa học:** Hàm lượng tinh dầu trong vỏ quế khá cao (1,0-4,0%), còn trong lá và cành non thường thấp (0,3-0,8%). Tinh dầu từ vỏ có màu vàng nâu nhạt, sánh, vị cay, thơm, ngọt, nóng, nặng hơn nước. Thành phần chính của tinh dầu là Cinnamaldehyde chiếm 75 – 90%, Phenyl Propyl Acetate Tannin và Cynnamyl Acetate, ngoài ra còn khoảng 100 hợp chất khác.

Trong vỏ quế còn chứa tanin, chất nhựa, đường, calci oxalat, coumarin và chất nhầy...

- **Tác dụng dược lý:** Tác dụng ức chế trung khu thần kinh, giảm đau, giải nhiệt, an thần, chống co giật. Tác dụng chống kích thích nhẹ dạ dày và ruột, tăng tiết nước bọt, dịch vị, tăng cường hệ thống tiêu hóa, làm giảm co thắt cơ trơn nội tạng, làm giảm các cơn đau bụng do co thắt ruột. Tác dụng lên hệ thống tim mạch, tăng lưu lượng máu lên động mạch tim và cải thiện tình trạng thiếu máu cơ tim. Tác dụng kháng khuẩn với nhiều loại vi khuẩn gram + và gram -, ức chế sự chế sự hoạt động của các loại nấm mốc [15], [50], [51], [52], [53], [54].

- **Tính vị - Quy kinh:** Tân, cam, đại nhiệt. Vào các kinh Thận, Tỳ, Tâm, Can.

- **Công năng:** Bổ hỏa trợ dương tán hàn, chỉ thống, hoạt huyết thông kinh.

- **Chủ trị:** Lung gỏi đau lạnh, bụng đau lạnh, nôn mửa, tiêu chảy, bê kinh, đau bụng kinh, phù thũng, tiểu tiện rối loạn (đái không thông lợi, đái nhiều lần) [12], [13], [14], [55].

2) **Địa liên**

- **Tên khác:** Sơn nại, Tam nại, Thiên liên, Lương Khương, ...

- **Tên khoa học:** *Kaempferia galanga L.*

- **Tên dược:** *Rhizoma Kampferiae galangae.* **Họ:** Gừng (Zingiberaceae).

- **Bộ phận dùng:** Thân rễ

- **Thành phần hoá học:** Trong địa liên có tinh dầu, trong tinh dầu thành phần chủ yếu là bocneola metyl, metyl p.cumaric axitetyl este, xinamic axit etyl este, pentadecan C₁₅H₃₂ xinamic andehyt và xineola.

- **Tác dụng dược lý:** kháng khuẩn, chống oxy hóa, diệt amip, giảm đau, chống viêm, chống lao, chống sốt xuất huyết, chống đau nhức, chống tạo mạch, chống ung thư, tăng lipid máu, giảm sắc tố, hủy xương, diệt ấu trùng, diệt côn trùng và đuổi muỗi, diệt giun tròn, an thần, đánh hơi, giãn mạch và chữa lành vết thương [17], [56], [57], [58], [59].

- **Tính vị- Qui kinh:** Vị cay tính ôn. Vào kinh Tỳ và Vị.

- **Công năng:** Ôn trung tán hàn, trừ thấp, tránh uế.

- **Chủ trị:** Chữa ngực bụng lạnh đau, đau răng; làm cho ăn ngon, chóng tiêu; còn dùng làm thuốc xông. Ngâm rượu dùng xoa bóp chữa tê phù, tê thấp, đau nhức. Còn dùng trong kỹ nghệ cất tinh dầu chế nước hoa [12], [13], [14], [55].

3) *Thiên niên kiện*

- **Tên gọi khác:** Cây bao kim, sơn thực, ráy hương, duyên, vắt vẻo, ...

- **Tên dược:** *Rhizoma Homalomenae occultae*.

- **Tên khoa học:** *Homalomena occulta (Lour.) Schott.* **Họ:** Ráy (Araceae).

- **Bộ phận dùng:** Thân rễ

- **Thành phần hóa học:** Thiên niên kiện chứa khoảng 0.8 – 1% tinh dầu, trong tinh dầu có chứa 2% este, sabinen, a-terpinen, terpineol, aldehyde propionic, acetaldehyt, ...

- **Tác dụng dược lý:** Tinh dầu từ dược liệu được sử dụng để chiết xuất linalola và làm nước hoa. Kích thích hoạt động của cơ quan tiêu hóa. Giảm đau nhức xương khớp, bồi bổ gân cốt và chữa phong tê thấp. Nước sắc từ thiên niên kiện có tác dụng chống đông máu, giảm đau nhức và tăng lưu thông khí huyết. Tinh dầu trong dược liệu có tác dụng ức chế Herpes simplex virus type 1 và một số loại vi khuẩn gây bệnh khác. Còn thuốc từ dược liệu có tác dụng kháng histamine, ngăn ngừa dị ứng, chống viêm và giảm đau nhức xương khớp [18], [60], [61].

- **Tính vị - Quy kinh:** Vị đắng, cay, tính ôn. Vào kinh Can, Thận

- **Công năng:** Khư phong thấp, bổ gân cốt, chỉ thống tiêu thũng.

- **Chủ trị:** Dùng chữa phong hàn thấp nhức mọi các gân xương, hoặc co quắp tê bại. Trong nhân dân, Thiên niên kiện thường được dùng chữa thấp khớp, đau nhức khớp, đau dạ dày, làm thuốc kích thích tiêu hoá. Còn dùng điều trị đau bụng kinh, ... Thiên niên kiện còn là nguyên liệu chiết tinh dầu dùng làm hương liệu, và là nguồn nguyên liệu chiết linalol. Thiên niên kiện dùng tươi giã ngâm rượu xoa bóp chỗ đau nhức, tê bại và phong thấp [12], [13], [14], [55].

4) *Tô mộc*

- **Tên gọi khác:** Vang nhuộm, gỗ vang và tô phượng

- **Tên khoa học:** *Caesalpinia sappan L*

- **Tên dược:** *Lignum sappan.* **Họ:** Đậu (Fabaceae)

- **Bộ phận dùng:** thân gỗ hoặc lõi của cây Vang
- **Thành phần hóa học:** Dược liệu này chứa thành phần hóa học đa dạng, bao gồm tinh dầu, acid galic, tannin, chất brazilin, sappanin,...
- **Tác dụng dược lý:** Chống viêm, giảm đau, chống oxy hóa, chống ung thư. Tác dụng kháng vi trùng Staphylococcus, Shigella dysenteria Shiga, Shiga flexneri, Shigella Sonnei, Bacillus subtilis, ... Tác dụng kháng sinh của dược liệu này không bị ảnh hưởng bởi dịch vị của dạ dày. Ngoài ra hoạt chất brasilein trong dược liệu còn có tác dụng kháng histamine và kéo dài tác dụng của hormone tuyến thượng thận trên thử nghiệm. Nước sắc tô mộc có tác dụng khôi phục chức năng của tim ếch cô lập. Dược liệu có tác dụng giảm độc tố của một số loại thuốc như Quinin, Chlorpromazin, Nikethamid, ... [16], [19], [62], [63], [64].
- **Tính vị - Quy kinh:** Vị mặn, ngọt, hơi cay, tính bình. Quy vào kinh Tỳ, Can và Tâm.
- **Công năng:** hành huyết khứ ứ, tiêu viêm, chỉ thống.
- **Chủ trị:** chứng rối loạn kinh nguyệt, đau bụng kinh, huyết trệ, kinh bế, tụ máu do chấn thương, [12], [13], [14], [55].

5) *Nhũ hương*

- **Tên gọi khác:** Hắc lục hương, Địa nhũ hương, Thiên trạch hương.
- **Tên khoa học:** *Boswellia carterii* Birdw
- **Tên dược:** *Gummi resina Olibanum*.
- Họ:** Trám (Burseraceae).
- **Bộ phận dùng:** Nhựa cây Nhũ hương.
- **Thành phần hóa học:** Cấu trúc hóa học của *B. carterii* chủ yếu bao gồm các terpenoid. Tổng cộng có 304 hợp chất đã được xác định, bao gồm 148 triterpen, 94 diterpen và 62 hợp chất được phân loại là dầu dễ bay hơi. Trong đó, Axit 3-O-Acetyl-11-keto- β -boswellic, axit 3 α -acetoxy-8,24-dienetirucallic và axit 3 α -acetoxy-7,24-dienetirucallic có liên quan đến tác dụng chống viêm của nó. Incensole acetate đóng vai trò quan trọng trong tác dụng bảo vệ thần kinh của nó.
- **Tác dụng dược lý:** Tác dụng chống viêm giảm đau, tác dụng chống oxy hóa, tác dụng chống ung thư; Tác dụng kháng Virus, kháng khuẩn; Tác dụng bảo vệ thần

kinh; Tác dụng bảo vệ gan, thận; Tác dụng điều hòa miễn dịch... [65], [66], [67], [68], [69], [70], [71].

- **Tính vị - Quy kinh:** Tân, khô, ôn, mùi thơm. Quy kinh Tâm, Can, Tỳ .

- **Công năng:** hoạt huyết, tiêu sưng, sinh cơ, chỉ thống.

- **Chủ trị:** Khí huyết ngưng trệ; Bế kinh; Đau bụng trong kì hành kinh; Ứ huyết sau sinh gây đau bụng; Mê đay do phong hàn; Ung nhọt [12], [13], [14], [55].

1.6. CƠ CHẾ THUỐC QUA DA

Diện tích bề mặt lớn của da khiến nó trở thành một con đường tiềm năng để vận chuyển thuốc. Việc cung cấp thuốc tại chỗ chủ yếu nhằm mục đích tác động cục bộ, trong đó nó có thể có khả năng loại bỏ nhu cầu điều trị bằng thuốc được quản lý một cách có hệ thống; giảm thiểu tổng liều cần thiết để đến được vị trí mục tiêu (da) và giảm bớt mục tiêu tác dụng phụ. Mặt khác, việc phân phối thuốc qua da nhằm mục đích tạo ra tác dụng toàn thân của thuốc với da chỉ đơn thuần là công đưa thuốc vào cơ thể [72].

Hoạt chất được hấp thụ qua da theo quá trình:

Đầu tiên, hoạt chất sẽ tương tác và khuếch tán qua lớp sừng. Tiếp theo, hoạt chất đi từ lớp sừng thân dầu đến lớp biểu bì thân nước. Sau đó tiếp tục từ lớp biểu bì vào mạch đến các mô da tưới máu cao. Cuối cùng, hoạt chất xâm nhập qua vi tuần hoàn vào hệ tuần hoàn. Trong đó, vi tuần hoàn là một hệ thống gồm những mạch máu nhỏ, gọi là mao mạch, nối tiểu động mạch và tiểu tĩnh mạch.

Có 3 con đường hoạt chất được hấp thụ và thẩm thấu qua da:

- Thẩm thấu qua lớp biểu bì bằng cách đi xuyên qua các khe giữa các tế bào (intercellular)
- Thẩm thấu trực tiếp qua tế bào biểu bì (Transcellular)
- Thẩm thấu qua da theo các bộ phận phụ như lỗ chân lông, tuyến mồ hôi, tuyến bã nhờn (Transappendageal).

Việc phân phối thuốc qua da và tại chỗ qua lớp sừng được quy định bởi định luật 2 của Fick: $J = \frac{DCP}{L}$ [73] trong đó: J là dòng, D là hệ số khuếch tán của thuốc, C là nồng độ thuốc trong chất mang, P là hệ số phân bố thuốc và L là độ dày của lớp sừng.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.

2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu: Dung dịch XOA BÓP GS-TVB.

Thành phần trong đơn vị chế phẩm dung dịch XOA BÓP GS-TVB gồm:

Bảng 2.1: Thành phần của dung dịch XOA BÓP GS-TVB

STT	Nguyên liệu	Tên khoa học	Hàm lượng	Tiêu chuẩn
1	Quế nhục	<i>Cortex cinnamomi.</i>	5g	TCCS
2	Địa liền	<i>Rhizoma Kampferiae galangae</i>	5g	TCCS
3	Thiên niên kiện	<i>Rhizoma Homalomenae occultae</i>	2g	TCCS
4	Tô mộc	<i>Lignum sappan</i>	3g	TCCS
5	Nhũ hương	<i>Gummi resina Olibanum.</i>	1.5g	TCCS
6	Ethanol			TCCS
7	Nước			TCCS

Chế phẩm dưới dạng dung dịch xịt nano ngoài, đóng lọ dung tích 50ml.

Nhà sản xuất: Công ty dược phẩm và thương mại Phương Đông –(TNHH).

Số lô: 101723/PD

- **Tác dụng:**

Dùng xoa bóp ngoài da giúp hỗ trợ giảm đau nhức xương khớp , tê bì chân tay, giảm đau mỗi vai, lưng, gáy.



Hình 2.1: Dung dịch XOA BÓP GS-TVB

• **Cách dùng:**

- Xịt một lượng dung dịch vừa đủ vào chỗ đau, xoa bóp ngoài da 3 phút.
- Ngày dùng 3-4 lần.
- Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

• **Bào chế- sản xuất:** Nhà sản xuất: CÔNG TY DƯỢC PHẨM VÀ THƯƠNG MẠI PHƯƠNG ĐÔNG – (TNHH), nguyên liệu của dung dịch XOA BÓP GS-TVB theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V(DDVN) ,đạt tiêu chuẩn cơ sở sản xuất, (*Phụ lục 1*). Chế phẩm được kiểm nghiệm và đạt tiêu chuẩn ISO 13485:2016 cho lĩnh vực sản xuất và kinh doanh: Dung dịch rửa mũi, vệ sinh mũi, miệng; Kem mỡ và gel bôi trơn, vệ sinh sinh dục nam, nữ; Kem, gel bôi vệ sinh da, niêm mạc; Dung dịch thắt tháo chống táo bón; Dung dịch khử mùi hôi (chân, nách, da) (*Phụ lục 2*).

2.1.2. Thuốc đối chứng và hóa chất dùng trong nghiên cứu.

- Các thuốc gây mê ketamine, xylazine, pentobarbital sodium.
- Kháng sinh Baytril, Bayer
- Một số hóa chất khác.
- * Diclofenac, biệt dược Voltaren dạng emugel bôi ngoài da 1 % ống 20g của hãng Novartis, Thụy Sĩ
- * Kem Betamethasone (dipropionate) 0,05% tuýp 15g của Công ty cổ phần dược phẩm VPC, Việt Nam.
- *Dung dịch carageenin 1%.

* Natriclorid 0.9%.

2.1.3. Phương tiện và trang thiết bị dùng trong nghiên cứu

- Kim cong đầu tù dùng cho chuột uống thuốc, sản xuất tại Nhật Bản.
- Thiết bị đánh giá ngưỡng đau thấp “paint brush”.
- Gạc vô trùng, băng dính.
- Bộ dụng cụ mổ động vật cỡ nhỏ và các dụng cụ thí nghiệm khác.
- Máy đo viem: Plethysmometer No7250 của hãng Ugo- Basile (Italy).
- Cân điện tử (độ chính xác 0,001g) của Nhật.

2.1.4. Động vật nghiên cứu

- Thỏ chủng Newzealand White, khoẻ mạnh, lông trắng, số lượng 3 con, không phân biệt giống, trọng lượng 2,0-2,5 kg, do Trung tâm chăn nuôi Dê và Thỏ Sơn Tây cung cấp.

- Chuột cống trắng trưởng thành, dòng Wistar, 140 con, giống cái, 9 tuần tuổi, cân nặng 200 ± 10 g, do Học viện Quân y cung cấp.

Động vật thí nghiệm được nuôi dưỡng trong phòng nuôi động vật thí nghiệm ít nhất một tuần trước khi tiến hành thí nghiệm. Động vật ăn thức ăn theo tiêu chuẩn thức ăn cho động vật nghiên cứu, nước sạch đun sôi để nguội uống tự do. Các thỏ được nuôi nhốt ở các chuồng riêng. Hàng ngày theo dõi ghi chép diễn biến kết quả thí nghiệm.

2.2. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU.

2.2.1. Địa điểm nghiên cứu.

Bộ môn Dược lý – Học viện Quân y.

2.2.2. Thời gian nghiên cứu.

Nghiên cứu được tiến hành từ: tháng 2 /2024 đến tháng 10/2024.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

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

2.3.1. Nghiên cứu về khả năng kích ứng da.

Mô hình nghiên cứu đánh giá khả năng kích ứng da được thiết kế và tiến hành dựa trên hướng dẫn của Bộ y tế [74] và OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development: Tổ chức Hợp tác và Phát triển Kinh tế) về việc đánh giá kích ứng da dành cho các sản phẩm dược phẩm và mỹ phẩm dùng ngoài da [75].

Số lượng thỏ nghiên cứu : 03 thỏ

Quy trình nghiên cứu:

Thỏ được nuôi trong lồng riêng, cho ăn bằng chế độ ăn riêng, giữ ở nhiệt độ phòng trong vòng 1 tuần trước khi tiến hành nghiên cứu. Trước ngày nghiên cứu 24 giờ, thỏ được cạo lông ở phần lưng và hông. Chia phần da cạo lông làm 2 phần, chọn mỗi phần có diện tích khoảng 6cm² (2,5cm x 2,5 cm) trên mỗi thỏ . Một bên sử dụng để đắp 1 miếng gạc tẩm chế phẩm nghiên cứu, phần da còn lại được sử dụng làm đối chứng đắp 1 miếng gạc tẩm nước cất. Chỉ một nghiên cứu viên bôi thuốc đồng đều trên da thỏ cho cả phần bôi thuốc và phần đắp gạc với nước cất , thay găng sau mỗi lần bôi để hạn chế sai số. Đắp gạc (diện tích 6cm²) lên cả hai phần bôi thuốc và phần dùng làm chứng.

Liều chất thử hoặc dung môi trên mỗi miếng gạc là 0.5 ml. Tẩm mẫu thử hoặc dung môi lên miếng gạc không gây kích ứng kích thước 2,5 cm x 2,5 cm có độ dày thích hợp rồi đắp lên da. Cố định miếng gạc bằng băng dính không gây kích ứng trong 24 giờ. Sau đó bỏ gạc và băng dính, làm sạch mẫu thử còn lại trên da.

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

Đánh giá được ghi nhận và tính điểm dựa theo Bảng 2.2; Bảng 2.3

Bảng 2.2: Bảng đánh giá điểm ban đỏ và phù nề

Dấu hiệu		Điểm
Ban đỏ	Không có	0
	Rất nhẹ (khó nhận thấy)	1
	Dễ nhận thấy	2
	Nhẹ đến nặng	3
	Nặng đến hình thành vảy trên da	4
Phù nề	Không có	0
	Rất nhẹ (khó nhận thấy)	1
	Dễ nhận thấy (da dày lên)	2
	Trung bình (dày lên 1mm)	3
	Nặng (Dày hơn 1mm hoặc ra ngoài vùng)	4

Ở mỗi thời điểm, số điểm được tính bằng cách chia trung bình và xếp loại mức độ kích ứng theo Bảng 2.3.

Bảng 2.3: Xếp loại kích ứng da

Xếp loại	Điểm trung bình
Không kích ứng	0-0.4
Kích ứng nhẹ	0.5-1.9
Kích ứng vừa	2-4.9
Kích ứng nặng	5-8

2.3.2. Nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm.

2.3.2.1. Đánh giá tác dụng giảm đau

a. Đánh giá tác dụng giảm đau trên chuột cống trắng gây đau thần kinh ngoại vi bằng thắt dây kinh tọa.

Chuột cống trắng chủng Wistar, giống cái, được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (chứng PT): Phẫu thuật không thắt dây thần kinh tọa + xoa bóp nhẹ bằng nước muối sinh lý.

- Lô 2 (mô hình): Phẫu thuật thắt dây thần kinh tọa + xoa bóp nhẹ bằng nước muối sinh lý.

- Lô 3 (tham chiếu): Phẫu thuật thắt dây thần kinh tọa + xoa bóp nhẹ bằng Voltagen gel.

- Lô 4 (lô trị): Phẫu thuật thắt dây thần kinh tọa + xoa bóp nhẹ bằng dung dịch xoa bóp GS-TVB.

Phương pháp phẫu thuật thắt dây thần kinh tọa được tiến hành theo mô tả bởi Swetha Kanyadhara và cộng sự (2014) [76].

Chuột được gây mê sâu bằng ketamine (50 mg/kg, tiêm bắp) và xylazine (5 mg/kg, tiêm bắp). Cạo bỏ lông ở lưng dưới và đùi của chuột. Rạch da ở mặt bên của đùi phải, bộc lộ dây thần kinh tọa. Đặt hai sợi chỉ chờ (chỉ khâu bằng lụa), thắt nhẹ dây thần kinh tọa (quan sát khi thắt thấy có co thắt nhỏ ở cơ bụng chân). Sau khi thắt, khâu đóng vết mổ theo lớp. Chuột ở nhóm chứng phẫu thuật cũng tiến hành bộc lộ dây thần kinh tọa nhưng không thắt, sau đó đóng vết mổ lại như trên.

Sau 48h chờ cho chuột hồi phục sau phẫu thuật, tiến hành xoa bóp nhẹ hàng ngày cho chuột dọc vùng chân bên phải (vùng chi phối của dây thần kinh tọa bên phải). Người thực hiện rửa sạch tay, dùng bông thấm cồn xoa bóp, hoặc nước muối sinh lý, hoặc bôi voltaren gel lên vùng xoa bóp, sau đó dùng ngón trở day nhẹ vùng xoa bóp. Thao tác được thực hiện nhẹ nhàng và đồng đều ở tất cả các chuột.

Đánh giá tác dụng giảm đau của chế phẩm nghiên cứu thông qua các thử nghiệm đánh giá ngưỡng đau ở chân phải tại các thời điểm 0, 7, 14 và 21 ngày điều trị.

* *Thử nghiệm ngâm nước lạnh (cold water immersion)*: Ngâm chân sau bên phải của chuột trong nước lạnh ($4 \pm 1^{\circ}\text{C}$), đo thời gian trễ rút chân (tính từ lúc ngâm chân đến lúc chuột rút chân) bằng đồng hồ bấm giây. Thử nghiệm được tiến hành 3 lần, mỗi lần cách nhau 5 phút, lấy giá trị trung bình.

* *Thử nghiệm ngâm nước nóng (hot water immersion)*: Ngâm chân sau bên phải của chuột trong nước nóng ($47 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$), đo thời gian trễ rút chân (tính từ lúc ngâm chân đến lúc chuột rút chân) bằng đồng hồ bấm giây. Thời gian ngâm không để quá 15s để tránh tổn thương chân chuột. Thử nghiệm được tiến hành 3 lần, mỗi lần cách nhau 5 phút, lấy giá trị trung bình.

* *Thử nghiệm “cọ vẽ” (“paint brush” test):* Thử nghiệm “cọ vẽ” để đánh giá phản ứng đau với ngưỡng đau thấp (Allodynia) khi có kích thích cơ học nhẹ. Người ta đã xác định rằng allodynia cơ học được điều hòa bởi các sợi A β myelin hóa peripheral kích thước lớn và ngưỡng thấp ở ngoại biên. Con chuột được đặt trên sàn lưới thép, và một bàn chải sơn mịn được sử dụng để chà xát vùng bàn chân của chân sau từ gót chân đến ngón chân như một sự kích thích. Kích thích được áp dụng 5 lần với khoảng thời gian 5 giây và số lần chuột rút chân được ghi lại (trong khoảng từ 0 đến 5). Quy trình tương tự được lặp lại ba lần, sau khoảng cách 5 phút và tổng số lần rút chân (trong ba lần thử nghiệm) được dùng để đánh giá mức độ đau (tối thiểu là 0 và tối đa là 15).

b/ Đánh giá tác dụng giảm đau tại tổ chức viêm (Randall-Selitto Test)

Dựa theo phương pháp nghiên cứu của Randall và Selitto [77] có sửa đổi bởi Winter và cs (1962), được trình bày trong tài liệu “Drug discovery and evaluation Pharmacological assays” của nhà xuất bản Springer [78].

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 3 lô, mỗi lô 10 con. Tiến hành gây phù viêm cấp bằng cách tiêm hỗn dịch Carrageenin 1% (được pha chế ngay trước khi tiêm) liều 0,1 ml/con vào dưới da gan bàn chân chuột. Sau khi gây phù viêm 1 giờ 30 phút, chuột được quần gạc tẩm thuốc hoặc nước cất tương ứng với từng lô.

- + Lô 1 (mô hình): tiêm phù chân, quần gạc tẩm nước cất.
- + Lô 2 (tham chiếu): tiêm phù chân, quần gạc tẩm voltaren gel.
- + Lô 3 (GS-TVB): tiêm phù chân, quần gạc tẩm xoa bóp GS TVB..

Đo ngưỡng đau bàn chân gây phù viêm của chuột bằng máy đo giảm đau áp lực bàn chân chuột (Paw Pressure Analgesy Meter) tại các thời điểm sau 30 phút, 60 phút, 90 phút và 120 phút dùng thuốc. So sánh ngưỡng đau bàn chân chuột giữa các lô với nhau.

2.3.2.2. Nghiên cứu tác dụng chống viêm

a/ Đánh giá tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng bằng carragenan.

Tác dụng chống viêm cấp được đánh giá trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng bằng Carrageenin, theo phương pháp của Winter và CS, 1968 [79].

Chuột cống trắng chủng Wistar, cả 2 giống, được chia ngẫu nhiên làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

+ Lô 1 (mô hình): gây phù chân chuột + quần gạc tẩm nước cất.

+ Lô 2 (tham chiếu): gây phù chân chuột + quần gạc tẩm voltaren gel.

+ Lô 3 (GS TVB): gây phù chân chuột + quần gạc tẩm xoa bóp GS TVB.

Chuột được gây viêm bằng cách tiêm carrageenan 1% (pha trong nước muối sinh lý, ngay trước khi tiêm) 0,1 ml/chuột vào gan bàn chân sau, bên phải của chuột. Chuột được nhịn đói qua đêm, nước uống tự do. Sau tiêm, chân chuột được quần gạc tẩm nước cất, voltaren gel hoặc cồn xoa bóp theo các lô như trên.

Đo thể tích chân chuột (đến khớp cổ chân) bằng Máy đo thể tích bàn chân chuột (Plethysmometer) vào các thời điểm: Trước khi gây viêm (V_0); sau khi gây viêm 2 giờ (V_2), 4 giờ (V_4) và 6 giờ (V_6) và 24 giờ (V_{24}).

Mức độ tăng thể tích chân chuột được tính theo công thức:

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

Trong đó:

+ $X\%$ là tỷ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột

+ V_0 là thể tích bàn chân chuột ngay sau khi tiêm Carrageenan.

+ V_t là V_2 , V_4 , V_6 và V_{24} (thể tích bàn chân chuột ở các thời điểm sau 2, 4, 6 và 24 giờ sau khi tiêm Carrageenan).

Tác dụng ức chế phù được biểu thị bằng % giảm mức độ tăng thể tích bàn chân chuột của lô dùng thuốc nghiên cứu so với mức độ tăng của lô mô hình và được tính theo công thức:

$$Y\% = \frac{M_c - M_t}{M_c} \times 100$$

Trong đó:

+ $Y\%$ là tỷ lệ % giảm mức độ phù bàn chân chuột;

+ M_c là tỷ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột lô đối chứng

+ M_t là tỷ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột ở lô dùng thuốc nghiên cứu.

b/ *Đánh giá tác dụng chống viêm khớp trên mô hình gây bởi Chất bổ trợ Freund đầy đủ (Complete Freund's adjuvant – CFA)*

Thí nghiệm được tiến hành theo phương pháp của Pearson [80] có thay đổi cho phù hợp.

Chuột cống trắng chủng Wistar, cả 2 giống, được chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô 10 con.

- + Lô 1 (lô chứng): không tiêm CFA + quần gạc tẩm nước cất.
- + Lô 2 (mô hình): tiêm CFA + quần gạc tẩm nước cất.
- + Lô 3 (tham chiếu): tiêm CFA + quần gạc tẩm Betamethasone.
- + Lô 4 (Lô trị): tiêm CFA + quần gạc tẩm xoa bóp GS TVB.

Ngày 1, chuột được tiêm 0,06 ml CFA vào dưới da gan bàn chân phải. Chuột được cho quần gạc chứa mẫu thử hàng ngày trong 28 ngày liên tục. Đo đường kính khớp cổ chân phải chuột vào ngày 0 (ngay trước ngày thí nghiệm) và các ngày 7, 14, 21, 28.

Đánh giá kết quả: Kết quả được hiển thị dưới dạng % tăng của các chỉ số so với ngày 0 được tính theo công thức:

$$\% \text{ tăng} = 100 \times (\text{Chỉ số ngày } n - \text{Chỉ số ngày } 0) / \text{Chỉ số ngày } 0 (\%)$$

Trong đó:

- + Chỉ số ngày n: đường kính khớp cổ chân phải chuột ở ngày n.
- + Chỉ số ngày 0 là đường kính khớp cổ chân phải chuột ở ngày 0.

% ức chế I của mẫu thử so với lô mô hình được tính theo công thức:

$$I = 100 \times (C_m - C_t) / C_m (\%)$$

Trong đó:

- + C_m : chỉ số % tăng đường kính khớp cổ chân phải của lô mô hình.
- + C_t : chỉ số % tăng đường kính khớp cổ chân phải của lô thử.

2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU

Các số liệu nghiên cứu được biểu diễn dưới dạng: $(\bar{X} \pm SD)$ và được xử lý theo các phương pháp thống kê y sinh học, so sánh bằng anova test sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

2.5. CÁC BIỆN PHÁP KHẮC PHỤC SAI SỐ

Sai số các phương pháp thu thập số liệu.

Các phương pháp được áp dụng để hạn chế tối đa các sai số có thể xảy ra trong quá trình thu thập, phân tích và xử lý số liệu:

+ Động vật nghiên cứu được lựa chọn tương đối đồng đều, khỏe mạnh, không có dị tật hay dấu hiệu bất thường.

+ Thời gian thực hiện các bước thí nghiệm giữa các lô chuột là thống nhất cùng một thời điểm.

+ Số liệu được đo đạc cẩn thận và chính xác bằng các dụng cụ, máy móc tại phòng thí nghiệm đã được chuẩn hóa và có độ chính xác cao.

+ Xử lý số liệu bằng phần mềm chuyên dụng trên máy tính.

+ Các tiêu chuẩn và chỉ tiêu rõ ràng để đưa ra kết quả chính xác và sát với mục tiêu

+ Lưu trữ số liệu, thông tin bằng sổ ghi chép, chụp ảnh.

2.6. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.

Nghiên cứu được thực hiện trên thỏ, chuột cống trắng, số lượng động vật sử dụng trong các mô hình thí nghiệm được hạn chế ở mức tối thiểu, đủ để thu được kết quả đảm bảo độ tin cậy và đủ xử lý thống kê.

Những động vật chết trong quá trình làm thí nghiệm (nếu có) và số động vật sau khi thí nghiệm hoàn thành đều được xử lý theo đúng quy định.

Việc lựa chọn động vật thí nghiệm, điều kiện nuôi, chăm sóc và sử dụng động vật đều tuân thủ chặt chẽ theo “*Hướng dẫn nội dung cơ bản thẩm định kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng thuốc tân dược, thuốc cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm y tế*” của Bộ Y tế [81].

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ KÍCH ỨNG DA CỦA DUNG DỊCH XOA BÓP GS-TVB.

Sau 24 tiếng cố định, bỏ gạc và băng dính, làm sạch vùng áp chất thử bằng nước cất. Quan sát và ghi điểm phản ứng trên chỗ da đặt chất thử ở các thời điểm sau làm sạch chất thử 1 giờ – 24 giờ – 48 giờ và 72 giờ. Kết quả nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.1.

Bảng 3.1: Kết quả thử kích ứng da của dung dịch XOA BÓP GS-TVB.

Thỏ	Điểm đánh giá ban đỏ và kích ứng da ở thỏ (theo thang điểm ở bảng 2.2)															
	1 giờ				24 giờ				48 giờ				72 giờ			
	Ban đỏ		Phù nề		Ban đỏ		Phù nề		Ban đỏ		Phù nề		Ban đỏ		Phù nề	
	Cp	Ch	Cp	Ch	Cp	Ch	Cp	Ch	Cp	Ch	Cp	Ch	Cp	Ch	Cp	Ch
Thỏ 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thỏ 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thỏ 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trung bình	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Cp – vùng da đắp gạc tẩm mẫu thử; *Ch* – vùng da đắp gạc tẩm nước cất

Nhận xét: Trạng thái của cả 03 thỏ sau 72 giờ đánh giá đều khoẻ mạnh bình thường. Đánh giá tại các thời điểm (sau 1h, 24h, 48h và 72h), trên cả 03 thỏ, tại các vùng da

đặt gác tẩm mẫu thử cũng như vùng da đặt gác tẩm nước cất đều không có biểu hiện phù nề hay kích ứng gây ban đỏ. Điểm kích ứng da trung bình trên cả 03 thỏ đều bằng 0.

Như vậy, dung dịch XOA BÓP GS-TVB không gây kích ứng da trong thử nghiệm đánh giá trên da thỏ theo quy định của Bộ y tế [76] và theo OECD, 2015 [77].



Hình 3.1: Một số hình ảnh nghiên cứu tính kích ứng da trên thỏ của dung dịch XOA BÓP GS-TVB

3.2. TÁC DỤNG GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM CỦA DUNG DỊCH XOA BÓP GS-TVB.

3.2.1. Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau.

3.2.1.1. Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau trên chuột cống trắng gây đau thần kinh ngoại vi bằng thắt dây kinh tọa.

Kết quả được trình bày ở các Bảng 3.2; 3.3; 3.4

Bảng 3.2: Thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước lạnh

($n=10$ ở mỗi lô, ($\bar{X} \pm SD$))

Lô nghiên cứu	Thời gian trễ rút chân (s) trong thử nghiệm ngâm nước lạnh			
	Ngày 0	Ngày 7	Ngày 14	Ngày 21
Lô 1 (chứng PT) (1)	25,39 ± 3,65	26,02 ± 3,37	23,38 ± 3,24	25,58 ± 2,73
Lô 2 (mô hình) (2)	4,86 ± 0,80	7,05 ± 1,50	8,33 ± 1,69	8,22 ± 0,60
Lô 3 (Voltagen gel) (3)	4,77 ± 0,67	12,33 ± 1,67	18,19 ± 2,01	21,18 ± 2,31
Lô 4 (GS-TVB) (4)	4,92 ± 1,21	12,89 ± 1,85	19,58 ± 2,11	22,13 ± 1,73
Giá trị p	$p_{2,3,4-1} < 0,01$ $p_{3,4-2} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} < 0,01$ $p_{3,4-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} < 0,01$ $p_{3,4-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} < 0,01$ $p_{3,4-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$

Nhận xét:

- So với lô 1 (chứng PT - không thắt dây thần kinh tọa), các lô 2, 3, 4 (có thắt dây thần kinh tọa) đều có thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước lạnh giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Thắt dây thần kinh tọa gây kích thích đau thần kinh, làm ngưỡng đau giảm nên làm giảm thời gian trễ rút chân khi gây kích thích bằng nước lạnh.

- Tại thời điểm ngày 0 (trước điều trị), thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước lạnh của chuột ở 3 lô 2, 3 và 4 là như nhau ($p > 0,05$). Sau khi tiến hành điều trị bằng Voltagen gel (lô 3) và dung dịch XOA BÓP GS-TVB (lô 4), ở tất cả các thời điểm đánh giá (7, 14 và 21 ngày), thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm

nước lạnh của 2 lô này đều tăng rõ rệt, có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (lô 2, không điều trị thuốc) với $p < 0,01$. Sự tăng thời gian trễ rút chân chứng tỏ hiệu quả trong tác dụng giảm đau.

- So sánh giữa lô dùng Voltagen gel (lô 3) và lô dùng dung dịch XOA BÓP GS-TVB (lô 4), thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước lạnh của 2 lô khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

*Bảng 3.3: Thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước nóng
($n=10$ ở mỗi lô, ($\bar{X} \pm SD$))*

Lô nghiên cứu	Thời gian trễ rút chân (s) trong thử nghiệm ngâm nước nóng			
	Ngày 0	Ngày 7	Ngày 14	Ngày 21
Lô 1 (chứng PT) (1)	5,20 ± 0,75	6,54 ± 0,88	6,57 ± 0,75	6,85 ± 0,68
Lô 2 (mô hình) (2)	0,31 ± 0,04	3,48 ± 0,54	3,86 ± 0,63	4,03 ± 0,31
Lô 3 (Voltagen gel) (3)	0,29 ± 0,05	4,86 ± 0,67	5,38 ± 0,69	5,81 ± 0,82
Lô 4 (GS-TVB) (4)	0,32 ± 0,06	4,91 ± 0,84	5,46 ± 0,83	5,88 ± 0,64
Giá trị p	$p_{2,3,4} < 0,01$ $p_{3,4,2} > 0,05$ $p_{3,4} > 0,05$	$p_{2,3,4} < 0,01$ $p_{3,4,2} < 0,01$ $p_{3,4} > 0,05$	$p_{2,3,4} < 0,01$ $p_{3,4,2} < 0,01$ $p_{3,4} > 0,05$	$p_{2,3,4} < 0,01$ $p_{3,4,2} < 0,01$ $p_{3,4} > 0,05$

Nhận xét:

- So với lô 1 (chứng PT - không thắt dây thần kinh tọa), các lô 2, 3, 4 (có thắt dây thần kinh tọa) đều có thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước nóng giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Thắt dây thần kinh tọa gây kích thích đau thần kinh, làm ngưỡng đau giảm nên làm giảm thời gian trễ rút chân khi gây kích thích bằng nước nóng.

- Tại thời điểm ngày 0 (trước điều trị), thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước nóng của chuột ở 3 lô 2, 3 và 4 là như nhau ($p > 0,05$). Sau khi tiến hành điều trị bằng Voltagen gel (lô 3) và dung dịch XOA BÓP GS-TVB (lô 4), ở tất cả các thời điểm đánh giá (7, 14 và 21 ngày), thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước nóng của 2 lô này đều tăng rõ rệt, có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình

(lô 2, không điều trị thuốc) với $p < 0,01$. Sự tăng thời gian trễ rút chân chứng tỏ hiệu quả trong tác dụng giảm đau.

- So sánh giữa lô dùng Voltagen gel (lô 3) và lô dùng dung dịch XOA BÓP GS-TVB (lô 4), thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước nóng của 2 lô khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

*Bảng 3.4: Số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vễ
($n=10$ ở mỗi lô, ($\bar{X} \pm SD$))*

Lô nghiên cứu	Số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vễ			
	Ngày 0	Ngày 7	Ngày 14	Ngày 21
Lô 1 (chứng PT) (1)	1,60 ± 0,52	1,30 ± 0,48	1,90 ± 0,32	1,20 ± 0,42
Lô 2 (mô hình) (2)	10,80 ± 1,14	13,90 ± 2,02	13,10 ± 2,02	12,50 ± 0,97
Lô 3 (Voltagen gel) (3)	10,60 ± 1,58	8,90 ± 1,45	7,90 ± 1,37	7,30 ± 0,95
Lô 4 (GS-TVB) (4)	10,30 ± 2,16	8,30 ± 1,34	7,50 ± 1,18	6,80 ± 1,03
Giá trị p	$p_{2,3,4} < 0,01$ $p_{3,4,2} > 0,05$ $p_{3,4} > 0,05$	$p_{2,3,4} < 0,01$ $p_{3,4,2} < 0,01$ $p_{3,4} > 0,05$	$p_{2,3,4} < 0,01$ $p_{3,4,2} < 0,01$ $p_{3,4} > 0,05$	$p_{2,3,4} < 0,01$ $p_{3,4,2} < 0,01$ $p_{3,4} > 0,05$

Nhận xét:

- So với lô 1 (chứng PT - không thắt dây thần kinh tọa), các lô 2, 3, 4 (có thắt dây thần kinh tọa) đều có số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vễ tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Thắt dây thần kinh tọa gây kích thích đau thần kinh, làm tăng cảm giác đau dẫn đến tăng số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vễ.

- Tại thời điểm ngày 0 (trước điều trị), số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vễ của chuột ở 3 lô 2, 3 và 4 là như nhau ($p > 0,05$). Sau khi tiến hành điều trị bằng Voltagen gel (lô 3) và dung dịch XOA BÓP GS-TVB (lô 4), ở tất cả các thời điểm đánh giá (7, 14 và 21 ngày), số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vễ của 2 lô này đều giảm rõ rệt, có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (lô 2, không điều trị thuốc) với $p < 0,01$. Sự giảm số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vễ chứng tỏ hiệu quả trong tác dụng giảm đau.

- So sánh giữa lô dùng Voltagen gel (lô 3) và lô dùng dung dịch XOA BÓP GS-TVB (lô 4), số lần số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vẽ của 2 lô khác biệt không có ý nghĩa

3.2.1.2. Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau tại tổ chức viêm (Randall-Selitto Test)

Kết quả được trình bày ở bảng 3.5.

Bảng 3.5: Ngưỡng đau của tổ chức viêm cấp bàn chân chuột
($n = 10$ ở mỗi lô).

Lô thí nghiệm	Ngưỡng đau tại các thời điểm đánh giá (g)							
	30 phút		60 phút		90 phút		120 phút	
	Mean ± SD	% tăng	Mean ± SD	% tăng	Mean ± SD	% tăng	Mean ± SD	% tăng
Mô hình (1)	4,23 ± 1,16	-	4,41 ± 1,06	-	4,36 ± 0,94	-	4,16 ± 0,95	-
Tham chiếu (2)	5,15 ± 0,61	21,85	5,93 ± 0,92	34,49	5,42 ± 0,58	24,23	5,26 ± 0,71	26,41
GS-TVB (3)	5,22 ± 0,76	23,53	6,06 ± 1,11	37,55	5,65 ± 0,79	29,71	5,33 ± 0,72	28,02
p _{2,3-1}	p _{2,3-1} < 0,05		p _{2,3-1} < 0,01					
p ₃₋₂	> 0,05		> 0,05					

Nhận xét:

Tại thời điểm sau 30 phút sử dụng thuốc tại chỗ, ở lô dùng dung dịch XOA BÓP GS-TVB cũng như lô dùng voltaren gel đều đã thể hiện tác dụng giảm đau, làm tăng ngưỡng đau so với lô mô hình ($p < 0,05$). Tác dụng giảm đau thể hiện rõ nhất ở thời điểm sau 60 phút dùng thuốc, ngưỡng đau tăng so với lô mô hình với $p < 0,01$ và tỷ lệ % tăng ngưỡng đau so với lô mô hình ở các lô dùng GS-TVB và voltaren gel lần lượt là 37,55% và 34,49.

Tại thời điểm sau 90 phút và 120 phút dùng thuốc, tác dụng giảm đau của thuốc vẫn được duy trì với ngưỡng đau tăng so với lô chứng ($p < 0,01$). Ở tất cả các thời

điểm đo, giá trị của tỷ lệ % tăng ngưỡng đau so với lô mô hình ở lô dùng GS-TVB và lô dùng voltaren gel là tương đương ($p > 0,05$).

3.2.2. Tác dụng chống viêm

3.2.2.1. Tác dụng chống viêm cấp dụng dịch XOA BÓP GS-TVB trên mô hình gây phù chân chuột cống bằng carrageenin.

Tác dụng chống viêm cấp được đánh giá trên mô hình gây phù chân chuột cống bằng carragenan. Sau khi tiêm carragenan, tất cả các chuột đều xuất hiện phù bàn chân rõ. Tỷ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột ở các thời điểm sau gây viêm phù cấp bằng carrageenan trên chuột cống trắng được trình bày ở bảng 3.6.

Kết quả trình bày ở các bảng 3.6 và 3.7

Bảng 3.6: Ảnh hưởng của XOA BÓP GS-TVB tới % tăng thể tích bàn chân chuột ở các thời điểm sau gây viêm ($n = 10$ ở mỗi lô, ($\bar{X} \pm SD$))

Lô nghiên cứu	% tăng thể tích bàn chân chuột ở các thời điểm sau gây viêm			
	2h sau gây viêm	4h sau gây viêm	6h sau gây viêm	24h sau gây viêm
Mô hình (1)	49,55 ± 12,50	56,39 ± 10,49	51,95 ± 9,52	14,19 ± 6,61
Tham chiếu (2)	32,26 ± 10,30	32,99 ± 6,76	31,63 ± 8,49	7,92 ± 3,07
GS TVB (3)	30,30 ± 6,53	32,57 ± 5,72	30,65 ± 6,24	7,80 ± 3,05
$p_{2,3-1}$	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05
p_{2-3}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

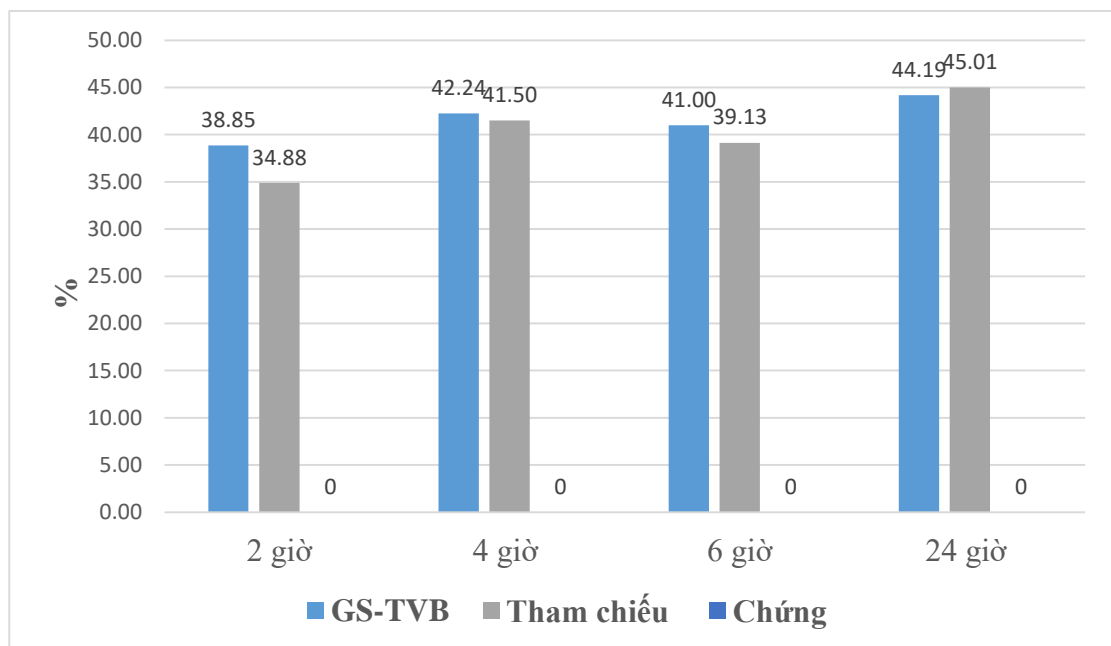
Nhận xét:

- Sau gây phù viêm bằng tiêm carrageenan vào gan bàn chân chuột, chân chuột phù to rõ rệt và mức độ phù to nhất tại thời điểm sau gây viêm phù 4 giờ và tại thời điểm sau gây viêm phù 6 giờ đo thấy giảm dần.

- So với lô mô hình (gây phù, không dùng thuốc), tỷ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột của lô dùng dung dịch XOA BÓP GS-TVB và lô tham chiếu dùng voltaren gel đều giảm rõ với $p < 0,01$. GS -TVB thể hiện rõ tác dụng chống viêm trên mô hình gây phù viêm chân chuột cống bằng carragenan.

- So với lô tham chiếu dùng voltaren gel, % tăng thể tích bàn chân chuột ở lô dùng dung dịch XOA BÓP GS-TVB không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p_{2-3} > 0,05$).

* Tỷ lệ % ức chế phù viêm cấp bàn chân chuột của lô dùng dung dịch XOA BÓP GS-TVB và lô dùng voltaren gel so với lô mô hình thời điểm sau gây viêm bằng carrageenan trên chuột cống trắng được trình bày ở Biểu đồ 3.1, Bảng 3.7.



Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ % ức chế (I%) phù viêm cấp bàn chân chuột

Nhận xét:

Tại các thời điểm 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 24 giờ sau gây phù viêm, lô chứng (lô 1- không gây mô hình phù viêm) có tỷ lệ % ức chế (I%) phù viêm cấp bàn chân chuột là không đổi, giá trị I% là bằng 0. Lô chứng không gây phù viêm bàn chân chuột, không dùng chế phẩm điều trị nên không thể hiện tác dụng ức chế phù viêm. Lô dùng dung dịch XOA BÓP GS-TVB cũng như lô dùng voltagen gel đều thể hiện tác dụng ức chế phù viêm rõ, tỷ lệ % ức chế phù viêm cấp bàn chân chuột của lô dùng dung dịch XOA BÓP GS-TVB và lô dùng voltaren gel so với lô mô hình thời điểm sau gây viêm bằng carrageenan trên chuột cống trắng đều tăng dần tại các thời điểm đánh giá. Tại thời điểm 2 giờ tỷ lệ % ức chế bàn chân chuột của lô dùng dung dịch XOA BÓP GS-TVB

(lô 3) và lô tham chiếu dùng Voltaren gel lần lượt là 38,85% và 34,88%, tỷ lệ % ức chế bàn chân chuột đánh giá tại thời điểm 24 giờ lần lượt là 44,19% và 45,01%. So sánh tỷ lệ % ức chế phù viêm giữa lô dùng dung dịch xoa bóp GS-TVB với lô dùng voltagen gel không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.7: So sánh tỷ lệ % ức chế (I%) phù viêm cấp bàn chân chuột

Thời điểm sau gây phù	Tỷ lệ % ức chế phù viêm cấp bàn chân chuột (I%)		
	Lô GS TVB	Lô tham chiếu	p
Sau 2 giờ	38,85	34,88	> 0,05
Sau 4 giờ	42,24	41,50	
Sau 6 giờ	41,00	39,13	
Sau 24 giờ	44,19	45,01	
$\bar{X} \pm SD$	$41,57 \pm 2,24$	$40,13 \pm 4,25$	

Nhận xét:

Tại các thời điểm 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 24 giờ sau gây phù viêm, lô dùng dung dịch xoa bóp GS-TVB cũng như lô dùng voltagen gel đều thể hiện tác dụng ức chế phù viêm rõ. Trung bình tỷ lệ % ức chế phù viêm ở lô dùng dung dịch xoa bóp GS-TVB và voltagen gel lần lượt là 41,57 % và 40,13 %. So sánh tỷ lệ % ức chế phù viêm giữa lô dùng dung dịch xoa bóp GS-TVB với lô dùng voltagen gel không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.2.2. Tác dụng chống viêm mạn của dung dịch XOA BÓP GS-TVB trên mô hình gây viêm bằng tá chất Freund hoàn chỉnh.

Kết quả được trình bày ở các bảng 3.8; 3.9; 3.10; 3.11; 3.12; 3.13

Đường kính khớp cổ chân của chuột nghiên cứu tác dụng điều trị viêm khớp đánh giá tại thời điểm 7 ngày, 14 ngày, 21 ngày và 28 ngày được trình bày ở các Bảng 3.8; 3.9; 3.10; 3.11

Bảng 3.8: So sánh % tăng đường kính khớp cổ chân phải chuột ngày 7 và ngày 0 (n = 10 ở mỗi lô, ($\bar{X} \pm SD$))

Lô chuột	Đường kính khớp cổ chân tiêm tá chất gây viêm (mm)	
	Trước gây viêm	Sau 7 ngày
Chứng (1)	6,79 ± 0,42	6,84 ± 0,41
Mô hình (2)	6,85 ± 0,45	8,21 ± 0,38
Tham chiếu (3)	6,75 ± 0,43	7,62 ± 0,44
GS-TVB (4)	6,72 ± 0,49	7,64 ± 0,48
P ₂₋₁	> 0,05	< 0,001
P _{3,4-2}	> 0,05	< 0,01
P ₄₋₃	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

Sau gây viêm bằng tá chất, đường kính cổ chân phải chuột ở lô mô hình tăng cao rõ rệt so với ở lô chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

So với lô mô hình (lô 2), tại thời điểm 7 ngày sau gây viêm, đường kính cổ chân phải chuột ở lô GS-TVB và ở lô tham chiếu (lô 3 dùng Betamethasone) giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Các kết quả trên cho thấy mẫu thử có tác dụng tốt khi sử dụng điều trị viêm khớp trên mô hình động vật thực nghiệm, làm giảm rõ đường kính chân chuột gây viêm bằng tá chất Freund.

So sánh giữa lô dùng GS- TVB và lô tham chiếu dùng Betamethasone cho thấy đường kính khớp cổ chân chuột ở 2 lô này tại thời điểm 7 ngày sau gây viêm là tương đương ($p > 0,05$).

Bảng 3.9: So sánh % tăng đường kính khớp cổ chân phải chuột ngày 14 và ngày 0
($n = 10$ ở mỗi lô, ($\bar{X} \pm SD$))

Lô chuột	Đường kính khớp cổ chân tiêm tá chất gây viêm (mm)	
	Trước gây viêm	Sau 14 ngày
Chứng (1)	$6,79 \pm 0,42$	$6,78 \pm 0,42$
Mô hình (2)	$6,85 \pm 0,45$	$8,42 \pm 0,35$
Tham chiếu (3)	$6,75 \pm 0,43$	$7,76 \pm 0,44$
GS-TVB (4)	$6,72 \pm 0,49$	$7,78 \pm 0,31$
P ₂₋₁	> 0,05	< 0,001
P _{3,4-2}	> 0,05	< 0,01
P ₄₋₃	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

Sau gây viêm bằng tá chất, đường kính cổ chân phải chuột ở lô mô hình tăng cao rõ rệt so với ở lô chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

So với lô mô hình (lô 2), tại thời điểm 14 ngày sau gây viêm, đường kính cổ chân phải chuột ở lô GS-TVB và ở lô tham chiếu (lô 3 dùng Betamethasone) giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Các kết quả trên cho thấy mẫu thử có tác dụng tốt khi sử dụng điều trị viêm khớp trên mô hình động vật thực nghiệm, làm giảm rõ đường kính chân chuột gây viêm bằng tá chất Freund.

So sánh giữa lô dùng GS- TVB và lô tham chiếu dùng Betamethasone cho thấy đường kính khớp cổ chân chuột ở 2 lô này tại thời điểm 14 ngày sau gây viêm là tương đương ($p > 0,05$).

Bảng 3.10: So sánh % tăng đường kính khớp cổ chân phải chuột ngày 21 và ngày 0
($n = 10$ ở mỗi lô, ($\bar{X} \pm SD$))

Lô chuột	Đường kính khớp cổ chân tiêm tá chất gây viêm (mm)	
	Trước gây viêm	Sau 21 ngày
Chứng (1)	$6,79 \pm 0,42$	$6,90 \pm 0,43$
Mô hình (2)	$6,85 \pm 0,45$	$7,92 \pm 0,45$
Tham chiếu (3)	$6,75 \pm 0,43$	$7,42 \pm 0,53$
GS-TVB (4)	$6,72 \pm 0,49$	$7,39 \pm 0,44$
P ₂₋₁	$> 0,05$	$< 0,001$
P _{3,4-2}	$> 0,05$	$< 0,01$
P ₄₋₃	$> 0,05$	$> 0,05$

Nhận xét:

Sau gây viêm bằng tá chất, đường kính cổ chân phải chuột ở lô mô hình tăng cao rõ rệt so với ở lô chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

So với lô mô hình (lô 2), tại thời điểm 21 ngày sau gây viêm, đường kính cổ chân phải chuột ở lô GS-TVB và ở lô tham chiếu (lô 3 dùng Betamethasone) giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Các kết quả trên cho thấy mẫu thử có tác dụng tốt khi sử dụng điều trị viêm khớp trên mô hình động vật thực nghiệm, làm giảm rõ đường kính chân chuột gây viêm bằng tá chất Freund.

So sánh giữa lô dùng GS- TVB và lô tham chiếu dùng Betamethasone cho thấy đường kính khớp cổ chân chuột ở 2 lô này tại thời điểm 21 ngày sau gây viêm là tương đương ($p > 0,05$).

Bảng 3.11: So sánh % tăng đường kính khớp cổ chân phải chuột ngày 28 và ngày 0
($n = 10$ ở mỗi lô, ($\bar{X} \pm SD$))

Lô chuột	Đường kính khớp cổ chân tiêm tá chất gây viêm (mm)	
	Trước gây viêm	Sau 28 ngày
Chứng (1)	$6,79 \pm 0,42$	$6,92 \pm 0,44$
Mô hình (2)	$6,85 \pm 0,45$	$7,85 \pm 0,62$
Tham chiếu (3)	$6,75 \pm 0,43$	$7,05 \pm 0,43$
GS-TVB (4)	$6,72 \pm 0,49$	$7,06 \pm 0,44$
P ₂₋₁	> 0,05	< 0,001
P _{3,4-2}	> 0,05	< 0,01
P ₄₋₃	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

Sau gây viêm bằng tá chất, đường kính cổ chân phải chuột ở lô mô hình tăng cao rõ rệt so với ở lô chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

So với lô mô hình (lô 2), tại thời điểm 28 ngày sau gây viêm, đường kính cổ chân phải chuột ở lô GS-TVB và ở lô tham chiếu (lô 3 dùng Betamethasone) giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Các kết quả trên cho thấy mẫu thử có tác dụng tốt khi sử dụng điều trị viêm khớp trên mô hình động vật thực nghiệm, làm giảm rõ đường kính chân chuột gây viêm bằng tá chất Freund.

So sánh giữa lô dùng GS- TVB và lô tham chiếu dùng Betamethasone cho thấy đường kính khớp cổ chân chuột ở 2 lô này tại thời điểm 28 ngày sau gây viêm là tương đương ($p > 0,05$).

Bảng 3.12: Ảnh hưởng của mẫu thử tới tỷ lệ % tăng đường kính khớp cổ chân chuột ở các thời điểm sau gây viêm ($n = 10$ ở mỗi lô, $(\bar{X} \pm SD)$)

Các lô thí nghiệm		% tăng đường kính khớp cổ chân chuột ở các thời điểm sau gây viêm			
		Sau 7 ngày (b)	Sau 14 ngày (c)	Sau 21 ngày (d)	Sau 28 ngày (e)
Chứng	(1)	$0,82 \pm 0,27$	$1,24 \pm 0,58$	$1,67 \pm 0,58$	$1,91 \pm 0,57$
Mô hình	(2)	$20,21 \pm 5,93$	$23,33 \pm 6,00$	$15,89 \pm 4,54$	$10,66 \pm 5,47$
Tham chiếu	(3)	$13,06 \pm 6,02$	$15,07 \pm 4,99$	$9,95 \pm 3,40$	$4,51 \pm 1,68$
GS TVB	(4)	$13,82 \pm 5,92$	$16,08 \pm 5,02$	$10,15 \pm 3,81$	$5,10 \pm 2,36$
p ₂₋₁		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p _{3,4-2}		< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01
p ₄₋₃		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

So với lô chứng, tỷ lệ % tăng đường kính khớp cổ chân chuột ở lô mô hình tăng cao rõ rệt, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

So với lô mô hình, tại các thời điểm sau gây viêm, tỷ lệ % tăng đường kính khớp cổ chân chuột ở lô GS-TV B và ở lô tham chiếu giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$ tại thời điểm sau 7 ngày và $p < 0,01$ tại các thời điểm sau 14, 21 và 28 ngày). Các kết quả trên cho thấy mẫu thử có tác dụng tốt khi sử dụng điều trị viêm khớp trên mô hình động vật thực nghiệm, làm giảm rõ đường kính chân chuột gây viêm bằng tá chất Freund.

So sánh giữa lô dùng GS -TV B và lô tham chiếu dùng Betamethasone cho thấy tỷ lệ % tăng đường kính khớp cổ chân chuột ở 2 lô này tại các thời điểm đo là tương đương ($p > 0,05$).

Bảng 3.13: Tỷ lệ % ức chế (I%) viêm khớp cổ chân chuột.

Thời điểm sau gây viêm	Tỷ lệ % ức chế viêm khớp cổ chân chuột (I%)		
	Lô GS TVB	Lô tham chiếu	P
Sau 7 ngày	31,64	35,38	> 0,05
Sau 14 ngày	31,09	35,43	
Sau 21 ngày	36,16	37,38	
Sau 28 ngày	52,13	57,67	
($\bar{X} \pm SD$)	$37,76 \pm 9,85$	$41,47 \pm 10,84$	

Nhận xét:

Tại các thời điểm sau 7 ngày, 14 ngày, 21 ngày và 28 ngày sau gây viêm, các lô dùng GS-TVB cũng như lô tham chiếu dùng Betamethasone đều thể hiện tác dụng ức chế phù viêm rõ. Trung bình tỷ lệ % ức chế phù viêm ở lô dùng GS-TVB là $37,76 \pm 9,85$ và ở lô tham chiếu dùng Betamethasone là $41,47 \pm 10,84$. So sánh giữa 2 lô không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. BÀN LUẬN VỀ TÍNH KÍCH ỨNG DA CỦA DUNG DỊCH XOA BÓP GS-TVB.

Dung dịch XOA BÓP GS-TVB là chế phẩm dùng theo cơ chế thẩm thấu thuốc qua da, nên cần được đánh giá về tính kích ứng da khi dùng tại chỗ. Khả năng gây kích ứng da của dung dịch XOA BÓP GS-TVB được thiết kế và tiến hành đánh giá trên da thỏ theo hướng dẫn của Bộ y tế [74] và theo OECD, 2015 [75].

Khả năng gây kích ứng da của XOA BÓP GS-TVB được tiến hành bằng cách tẩm liều 0.5ml mẫu thử hoặc dung môi lên miếng gạc không gây kích ứng có kích thước 2.5cm x 2.5cm với độ dày thích hợp rồi đắp lên da thỏ. Cố định miếng gạc bằng băng dính không gây kích ứng 24 giờ. Sau đó bỏ gạc và băng dính, làm sạch mẫu thử còn lại trên da bằng nước cất. Quan sát và ghi điểm phản ứng trên chỗ da đặt chất thử ở các thời điểm sau làm sạch chất thử 1 giờ-24 giờ- 48 giờ và 72 giờ cho thấy trạng thái của cả 03 thỏ sau 72 giờ đánh giá đều khỏe mạnh bình thường. Đánh giá và tính điểm các chỉ số về ban đỏ hay kích ứng tại các thời điểm (sau 1h, 24h, 48h, 72h) trên cả 03 thỏ, tại các vùng da đặt gạc tẩm 0.5ml mẫu thử hay da đặt gạc tẩm 0.5ml nước cất ghi nhận được ở Bảng 3.1 đều không có biểu hiện kích ứng ban đỏ hay phù nề. Điểm kích ứng da trung bình trên 03 thỏ đều bằng 0.

Dung dịch XOA BÓP GS-TVB không gây kích ứng da và được phép sử dụng ngoài da theo quy định của Bộ Y tế [74] và theo OECD, 2015 [75].

Mặc dù tinh dầu là thành phần chính của Quế (một thành phần vị thuốc trong chế phẩm nghiên cứu) được báo cáo là gây kích ứng da và có thể gây dị ứng được tổng hợp và thống kê tổng quan về dược chất hóa học của Quế qua nghiên cứu của Chu Lin Zhang và các cộng sự: “Năm 2002, có báo cáo rằng một bệnh nhân nam 47 tuổi bị sưng và ngứa ở cả hai tay và mặt sau khi chạm vào vỏ quế hấp trong 1 giờ, trong khi hai người khác trong cùng nhóm thì bình thường. Sau khi tách ra, tiêm tĩnh mạch 10 ml canxi gluconat 10% và 20 ml glucose 50% trong 3 ngày, và tình trạng

sung tẩy dần giảm. Năm 2005, lần đầu tiên có báo cáo rằng việc sử dụng bunn tẩm tinh dầu *Vỏ quế* có thể gây ra bệnh viêm da dạng chàm và bóng nước lan rộng” [54] nhưng bước đầu đánh giá về tính an toàn trên da, cụ thể là dung dịch XOA BÓP GS-TVB không gây kích ứng da trên thỏ. Chiết xuất Ethanol *Địa Liền* cũng được nghiên cứu đánh giá về tính kích ứng da trên thỏ trong một nghiên cứu của Indah Suasani Wahyuni và các cộng sự (2024) cho thấy Chiết xuất ethanol của *Địa liền* đã được chứng minh là an toàn vì ứng dụng của nó trên da lưng của thỏ trắng đực trong 72 giờ không gây ban đỏ và phù nề (Tổng điểm kích ứng da Draize tại mỗi điểm = 0 và chỉ số kích ứng chính = 0, tương tự như đối chứng) [82].

Một số các chế phẩm dùng ngoài điều trị đau và viêm trong bệnh lý cơ xương khớp cấu thành từ các vị thuốc YHCT được nghiên cứu đánh giá khả năng gây kích ứng da cho kết quả khả quan và được phép dùng trên da với mức độ kích ứng da ở ngưỡng cho phép. Năm 2016, Đinh Thị Lam tiến hành nghiên cứu về khả năng gây kích ứng da của cao xoa Bách Xà (thành phần gồm Nọc rắn hổ mang, tinh dầu Bạc hà, tinh dầu Quế,...) trên da thỏ, cao xoa Bách xà gây kích ứng ở mức độ nhẹ và vừa [44], trong thành phần 2 chế phẩm cao xoa bách xà và dung dịch XOA BÓP GS-TVB đều có chiết xuất từ Quế, nhưng kết quả đánh giá cho thấy chế phẩm XOA BÓP GS-TVB (Quế nhục, *Địa liền*, Thiên niên kiện, tô mộc, nhũ hương, ethanol, nước) an toàn hơn khi dùng trên da. Nhóm nghiên cứu Nguyễn Tiến Chung và các cộng sự (2021), bước đầu đánh giá về khả năng gây kích ứng da của bột thuốc đắp HV (thành phần gồm Quế chi, *Địa liền*, Ngải cứu) trên thực nghiệm cho thấy: Bột thuốc đắp HV không gây kích ứng da trên thỏ [45], đều có chung thành phần vị thuốc là Quế và *Địa liền* kết hợp với một số vị thuốc khác nhau, ở dạng chế phẩm dùng ngoài khác nhau song Bột thuốc đắp HV và dung dịch XOA BÓP GS-TVB lại có kết quả tương đồng là không gây kích ứng trên da thỏ với điểm kích ứng đều bằng 0.

4.2. BÀN LUẬN VỀ TÁC DỤNG GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM CỦA DUNG DỊCH XOA BÓP GS-TVB.

4.2.1. Tác dụng giảm đau của dung dịch XOA BÓP GS-TVB.

Dung dịch XOA BÓP GS-TVB là chế phẩm dùng ngoài da hướng tới mục đích hỗ trợ điều trị đau trong bệnh lý cơ xương khớp: giảm đau nhức xương khớp, tê bì chân tay, giảm đau mỏi vai, lưng, gáy.

Điều trị giảm đau trong các bệnh cơ xương khớp tại Việt Nam chủ yếu sử dụng thuốc giảm đau bậc 1 và 2 dựa vào sơ đồ chỉ định thuốc giảm đau theo khuyến cáo của WHO. Thuốc bậc 1 là các thuốc chống viêm không steroid liều thấp [83]. Nhóm nghiên cứu chúng tôi hướng tới nghiên cứu về tác dụng giảm đau của XOA BÓP GS-TVB và so sánh đánh giá tác dụng giảm đau của chế phẩm với các thuốc giảm đau chống viêm không steroid (giảm đau theo cơ chế ngoại biên). Vì thế, tác dụng giảm đau của chế phẩm dung dịch XOA BÓP GS-TVB được tiến hành đánh giá dựa trên mô hình gây đau thần kinh ngoại vi ở chuột cống trắng bằng thắt dây kinh tọa [76] có chỉnh sửa để phù hợp hơn và mô hình đánh giá tác dụng giảm đau tại tổ chức viêm (Randall-Selitto Test) [77] trong đó, sử dụng Diclofenac, biệt dược Voltaren dạng emugel bôi ngoài da 1% ống 20g của hãng Novartis, Thụy Sĩ làm tham chiếu. Voltaren Emulgel là một thuốc chống viêm không steroid dạng bôi được chỉ định điều trị các tổn thương ngoài da [84] nên mô hình này đánh giá được tác dụng giảm đau tại chỗ.

Tác dụng giảm đau trên chuột cống trắng gây đau thần kinh ngoại vi bằng thắt dây kinh tọa.

Thắt dây thần kinh hông giống với bệnh thần kinh ở người do chấn thương dây thần kinh ngoại biên, với một số bảo tồn chức năng của sự chi phối thần kinh (kẹt hoặc chèn ép dây thần kinh). Mô hình này là một trong những mô hình được sử dụng phổ biến nhất vì nó đáng tin cậy và dễ tái tạo [85]. Nghiên cứu tác dụng giảm đau trên chuột cống trắng gây đau thần kinh ngoại vi bằng thắt dây thần kinh tọa của dung dịch XOA BÓP GS-TVB được ghi nhận thông qua các thử nghiệm đánh giá ngưỡng đau ở chân phải chuột của 4 lô tại các thời điểm 0, 7, 14 và 21 ngày điều trị.

- ❖ *Thử nghiệm ngâm nước lạnh và thử nghiệm ngâm nước nóng liên quan đến thụ cảm thể đau nhận kích thích bằng nhiệt.*

Thắt dây thần kinh tọa gây kích thích đau thần kinh, làm ngưỡng đau giảm nên làm giảm thời gian trễ rút chân khi gây kích thích bằng nước lạnh hay kích thích bằng nước nóng. Kết quả ghi nhận cho thấy: Tại thời điểm ngày 0 (trước điều trị), thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước lạnh của chuột ở 3 lô 2, 3 và 4 là như nhau ($p > 0,05$). Sau khi tiến hành điều trị bằng Voltagen gel (lô 3) và dung dịch xoa bóp GS-TVB (lô 4), ở tất cả các thời điểm đánh giá (7, 14 và 21 ngày), thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước lạnh, ngâm nước nóng của 2 lô này đều tăng rõ rệt, chứng tỏ có yếu tố tác động làm tăng ngưỡng chịu đựng đau ở chuột có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (lô 2, không điều trị thuốc) với $p < 0,01$. Sự tăng thời gian trễ rút chân chứng tỏ Voltaren Emulgel (diclofenac) và XOA BÓP GS-TVB có hiệu quả tác dụng giảm đau là tương tự.

- ❖ *Thử nghiệm cọ vễ để đánh giá phản ứng đau với ngưỡng đau thấp khi có kích thích cơ học.*

Bài kiểm tra hành vi “cọ vễ” được sử dụng để khám phá các phản ứng động đối với kích thích cơ học. Phản ứng với cọ vễ đã được mô tả là chứng đau cơ vì chuột bình thường không bao giờ rút lui khỏi kích thích này. Kết quả nghiên cứu ghi nhận: tại thời điểm ngày 0 (trước điều trị), số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vễ của chuột ở 3 lô 2, 3 và 4 là như nhau ($p > 0,05$). Sau khi tiến hành điều trị bằng Voltagen gel (lô 3) và dung dịch XOA BÓP GS-TVB (lô 4), ở tất cả các thời điểm đánh giá (7, 14 và 21 ngày), số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vễ của 2 lô này đều giảm rõ rệt, có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (lô 2, không điều trị thuốc có số lần rút chân tăng trong các thời điểm đánh giá) với $p < 0,01$. Sự giảm số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vễ chứng tỏ hiệu quả trong tác dụng giảm đau vì thắt dây thần kinh tọa gây kích thích đau thần kinh, làm tăng cảm giác đau dẫn đến tăng số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vễ, khi số lần rút chân giảm, chứng tỏ có yếu tố tác động làm tăng ngưỡng cảm nhận đau của chuột, chuột chịu được ngưỡng kích thích cơ học cao hơn nên số lần rút chân cũng giảm đi.

Tổn thương thần kinh ngoại biên gây ra cơn đau thần kinh dai dẳng đặc trưng bởi đau tự phát, dị cảm và tăng cảm. Thất dây thần kinh tọa được báo cáo là gây ra chứng dị cảm lạnh cùng bên, tăng cảm nhiệt và tổn thương oxy hóa ở dây thần kinh hông. Sự nhạy cảm của các dây thần kinh hướng tâm chính được cho là một trong những cơ chế liên quan đến tác động tăng cảm [76]. Tăng cảm giác đau do nhiệt, lạnh và đau cơ học tương tự đã được quan sát thấy ở những động vật có ý nghĩa sau ngày thứ 7, sau gây đau bằng thất dây thần kinh tọa. Dung dịch XOA BÓP GS-TVB cải thiện ngưỡng đau và làm giảm tăng cảm giác đau do nhiệt, lạnh và đau cơ cho thấy tiềm năng điều trị của nó đối với các trạng thái bệnh lý đau thần kinh ngoại vi.

Tác dụng giảm đau tại tổ chức viêm (Randall-Selitto Test).

Đau và viêm có mối liên hệ tác động qua lại. Khi đau, cơ thể thông qua các tác nhân gây đau kích thích các tế bào tại chỗ giải phóng ra các chất trung gian hóa học như các kinin (bradykinin, serotonin, histamin), một số prostaglandin, chất P [23]... Các chất trung gian này sẽ tác động lên thụ cảm thể nhận cảm đau làm khử cực các thụ cảm thể này và gây ra cảm giác đau. Các chất trung gian hóa học này có vai trò quan trọng trong phản ứng viêm (gây giãn mạch, tăng tính thấm mao mạch, và gây đau); và đồng thời các histamin, leucotrien, prostaglandin, các kinin cũng là các chất trung gian hóa học của quá trình viêm. Quá trình viêm khi hình thành dịch rỉ viêm quá nhiều sẽ gây chèn ép mô và các tổ chức xung quanh và gây đau [23], [25]. Vì thế mô hình gây phù viêm cấp bằng cách tiêm hỗn dịch Carrageenin có thể được sử dụng để đánh giá tác dụng giảm đau của một thuốc.

Dựa vào kết quả nghiên cứu ở Bảng 3.5 cho thấy: Tại thời điểm sau 30 phút sử dụng thuốc tại chỗ, ở lô dùng dung dịch XOA BÓP GS-TVB cũng như lô dùng voltaren gel đều đã thể hiện tác dụng giảm đau, làm tăng ngưỡng đau so với lô mô hình ($p < 0,05$). Tác dụng giảm đau thể hiện rõ nhất ở thời điểm sau 60 phút dùng thuốc, ngưỡng đau tăng so với lô mô hình với $p < 0,01$ và tỷ lệ % tăng ngưỡng đau so với lô mô hình ở các lô dùng GS-TVB và voltaren gel lần lượt là 37,55% và 34,49%. Tại thời điểm sau 90 phút và 120 phút dùng thuốc, tác dụng giảm đau của thuốc vẫn được duy trì với ngưỡng đau tăng so với lô chứng ($p < 0,01$). Ở tất cả các

thời điểm đo, giá trị của tỷ lệ % tăng ngưỡng đau so với lô mô hình ở lô dùng GS-TVB và lô dùng voltaren gel là tương đương ($p > 0,05$).

Chế phẩm dung dịch XOA BÓP GS-TVB có tác dụng giảm đau theo mô hình đánh giá tác dụng giảm đau tại tổ chức viêm (*Randall-Selitto Test*) thể hiện ở khả năng kéo dài thời gian phản ứng đau khi dùng tác nhân cơ học tác động vào gan bàn chân chuột.

4.2.2. Tác dụng chống viêm của dung dịch XOA BÓP GS-TVB.

Đánh giá tác dụng chống viêm của XOA BÓP GS-TVB được nghiên cứu trên 2 mô hình đánh giá tác dụng chống viêm cấp và đánh giá tác dụng chống viêm mạn .

Tác dụng chống viêm cấp dung dịch XOA BÓP GS-TVB trên mô hình gây phù chân chuột cống bằng carrageenin.

Các mô hình động vật về tình trạng viêm được sử dụng để đánh giá quá trình sản xuất các chất trung gian gây viêm tại các vị trí viêm, các đặc tính chống viêm của các tác nhân như thuốc chống viêm không steroid (NSAID) và hiệu quả của các hợp chất giảm đau được cho là có thể đảo ngược tình trạng quá mẫn cảm ở da. Tiêm dưới da carrageenan sẽ gây ra tình trạng viêm tại chỗ, được biểu hiện bằng 5 dấu hiệu chính: quá mẫn cảm, đỏ, sưng, nóng và mất chức năng [79]. Mô hình sử dụng carrageenan làm chất kích ứng để gây ra tình trạng viêm tạm thời. Phù nề (sưng), quá mẫn cảm với kích thích có hại (tăng đau), hoặc nhạy cảm với kích thích không có hại (dị cảm) có thể được sử dụng để đánh giá tình trạng viêm ở mô hình động vật, do đó cung cấp nhiều phương pháp để theo dõi phản ứng viêm và đảo ngược hoặc ngăn ngừa các phản ứng này bằng các hợp chất chống viêm, chẳng hạn như NSAID. Tác dụng ức chế phù được biểu thị bằng % giảm mức độ tăng thể tích bàn chân chuột chứng minh được tác dụng chống viêm cấp trong mô hình nghiên cứu.

Theo kết quả nghiên cứu, sau gây phù viêm bằng tiêm carrageenan vào gan bàn chân chuột, chân chuột phù to rõ rệt và mức độ phù to nhất tại thời điểm sau gây viêm phù 4 giờ, tại thời điểm sau gây viêm phù 6 giờ đo thấy giảm dần. So với lô mô hình (gây phù, không dùng thuốc), tỷ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột của lô dùng dung dịch XOA BÓP GS-TVB và lô tham chiếu dùng voltaren gel đều giảm rõ với $p < 0,01$.

GS -TVB thể hiện rõ tác dụng chống viêm trên mô hình gây phù viêm chân chuột cống bằng carragenan.

Kết quả bảng 3.7 cho thấy: Tỷ lệ % ức chế phù viêm cấp bàn chân chuột của lô dùng dung dịch XOA BÓP GS-TVB và lô dùng voltaren gel so với lô mô hình thời điểm sau gây viêm bằng carrageenan trên chuột cống trắng tại các thời điểm 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 24 giờ sau gây phù viêm, lô dùng dung dịch XOA BÓP GS-TVB cũng như lô dùng Voltagen gel đều thể hiện tác dụng ức chế phù viêm rõ. Trung bình tỷ lệ % ức chế phù viêm ở lô dùng dung dịch xoa bóp GS-TVB và voltagen gel lần lượt là 41,57 % và 40,13 %. So sánh tỷ lệ % ức chế phù viêm giữa lô dùng dung dịch XOA BÓP GS-TVB với lô dùng Voltagen gel không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Dung dịch XOA BÓP GS-TVB có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù viêm bằng carrageenin.

Tác dụng chống viêm mạn của dung dịch XOA BÓP GS-TVB trên mô hình gây viêm bằng tá chất Freund hoàn chỉnh.

Mô hình gây viêm khớp bằng tá chất Freund hoàn chỉnh dựa trên một hội chứng được coi là gần gũi hơn viêm khớp dạng thấp so với mọi thử nghiệm khác, được dùng để đánh giá về tác dụng chống viêm khớp. Viêm khớp do tá dược hoàn chỉnh Freund (CFA) gây ra là một mô hình thường được sử dụng ở chuột. Việc tiêm CFA dưới da xung quanh khớp chày- cổ chân của chuột cống trắng cung cấp một mô hình hữu ích để nghiên cứu các hành vi cảm giác đau do viêm gây ra. Tình trạng tăng đau mãn tính được gây ra ở chuột bằng cách tiêm tá dược Freund hoàn chỉnh (CFA) vào gan bàn chân sau chuột cống dẫn đến tình trạng viêm nhìn thấy được ở vùng khớp chày-cổ chân (cổ chân). Những thay đổi về thời gian đáp ứng với kích thích gây hại ở những vùng xung quanh khớp bị viêm tương tự như những thay đổi được quan sát thấy ở các chi không bị viêm, cho thấy rằng những thay đổi về độ nhạy cảm với kích thích gây hại không chỉ đơn thuần là kết quả của tình trạng tăng nhạy cảm tại chỗ của mô bị viêm mà còn có thể là do những thay đổi về cảm giác đau ở mức độ hệ thần kinh trung ương. Khi tình trạng viêm mãn tính gây ra ở khớp cổ chân của chuột được đánh giá bằng các kỹ thuật mô học và hình thái, người ta thấy rằng tình trạng này có cùng đặc điểm như đã mô tả trong giai đoạn đầu của viêm khớp do CFA gây ra ở chuột.

Sự tương đồng giữa phản ứng với CFA ở chuột cống và chuột nhắt cho thấy rằng tiêm CFA ở chuột có thể là một mô hình hữu ích cho nghiên cứu về chứng đau mãn tính ở chuột cũng như ở chuột cống [86].

Betamethasone là một glucocorticoid tổng hợp (thuốc chống viêm steroid) có tác dụng trong điều trị các bệnh lý về: viêm khớp dạng thấp, viêm bao hoạt dịch cấp và bán cấp, viêm mủm lồi cầu, viêm bao gân cấp không đặc hiệu, viêm cơ, viêm mô xơ, viêm gân, viêm khớp vảy nến,... Thuốc cũng dễ hấp thu khi dùng tại chỗ. Khi bôi, đặc biệt nếu băng kín hoặc khi da bị rách hoặc khi thụt trực tràng, có thể có một lượng betamethasone được hấp thu đủ gây tác dụng toàn thân [13], [84], được dùng làm thuốc tham chiếu trong thiết kế mô hình nghiên cứu với XOA BÓP GS-TVB. Kết quả ghi nhận ở Bảng 3.8, Bảng 3.9, Bảng 3.10, Bảng 3.11, Bảng 3.12, Bảng 3.13 cho thấy: Tại các thời điểm sau 7 ngày, 14 ngày, 21 ngày và 28 ngày sau gây viêm, các lô dùng GS-TVB cũng như lô tham chiếu dùng Betamethasone đều thể hiện tác dụng ức chế phù viêm rõ. Trung bình tỷ lệ % ức chế phù viêm ở lô dùng GS-TVB là $37,76 \pm 9,85$ và ở lô tham chiếu dùng Betamethasone là $41,47 \pm 10,84$. So sánh giữa 2 lô không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Chế phẩm dung dịch XOA BÓP GS-TVB có tác dụng chống viêm khớp theo mô hình gây viêm mạn bằng tá chất Freund hoàn chỉnh (CFA).

4.2.3. Bàn về chế phẩm XOA BÓP GS-TVB.

Dung dịch XOA BÓP GS-TVB trong thành phần hợp chất gồm các vị thuốc Quế nhục, Địa liên, Thiên niên kiện, Tô mộc, Nhũ hương, Ethanol và nước, chế phẩm dùng ngoài có tác dụng hỗ trợ giảm đau nhức xương khớp, tê bì chân tay, giảm đau mỏi vai, lưng, gáy.

Theo YHCT, vị thuốc **Quế nhục** có công dụng trợ dương tán hàn, chỉ thống, hoạt huyết thông kinh [12], [13], [55] ứng dụng trong điều trị đau xương khớp do phong, hàn thấp, can thận hư gây ra. Có nhiều nghiên cứu dược lý hiện đại phát hiện thấy trong tinh dầu chiết xuất từ Quế có tác dụng chống viêm và giảm đau góp phần củng cố giả thuyết về tác dụng giảm đau của XOA BÓP GS-TVB. Tác dụng giảm đau của Quế được đánh giá bằng cách sử dụng các mô hình đau quặn do axit axetic cho thấy tinh dầu Quế làm giảm số lần quặn đau màng bụng do axit axetic gây ra;

Mô hình co cứng cơ bụng do oxytocin cho kết quả: giảm số lần quặn bụng do oxytocin gây ra và các thử nghiệm đau rõ ràng do formalin và tá dược Freund hoàn chỉnh (CFA): ức chế hành vi giật chân và liếm do CFA gây ra. Nghiên cứu tác dụng của chiết xuất Quế đối với cường độ đau đối với kích thích cơ học (tăng đau cơ học) sau khi dùng carrageenan bằng cách sử dụng phiên bản điện tử của các sợi von Frey: ức chế chứng tăng đau cơ học do carrageenan gây ra và phù chân. Đánh giá hoạt động chống viêm dựa trên phù nề bàn chân do carrageenan ở chuột, nó cũng làm giảm nồng độ cytokine (TNF- α và IL-1 β), NO và PGE2 trong mô da chân chuột do carrageenan gây ra [87]. Hơn nữa, phân tích Western blot cho thấy biểu hiện COX-2 và iNOS trong mô da chân chuột giảm đáng kể. Những kết quả này chứng minh rằng tinh dầu từ Quế có đặc tính giảm đau theo cơ chế giảm đau ngoại vi, tương đồng các thuốc chống viêm không steroid khi tác động lên hệ COX-2 gây ức chế sản sinh các chất trung gian hóa học như PG, Bradykinin,...là nguyên nhân gây ra đau nguyên phát hoặc thứ phát, ngoài ra tinh dầu quế có tác dụng chống viêm cấp, chống viêm mạn và tác dụng ức chế lên trung khu thần kinh, tác dụng an thần và chống co giật,... [54], [87], củng cố việc sử dụng nó trong y học dân gian.

Vị thuốc **Địa liên** vị cay tính ấm, có công năng ôn trung tán hàn, trừ thấp tránh uế, ngâm rượu dùng ngoài có tác dụng tán hàn, thông kinh mạch, dùng để chữa các chứng đau mỗi sưng tê xương khớp do phong thấp tý gây ra [12], [13], [14], [55]. Các nghiên cứu dược lý ghi nhận địa liên có tác dụng giảm đau, chống viêm, kể đến như: Địa liên có nhiều thành phần hóa học của tinh dầu dễ bay hơi được chiết xuất từ thân rễ. Năm 2008, Ridditi và các cộng sự nghiên cứu hoạt động giảm đau ở chuột nhắt và chuột cống bằng cách sử dụng axit axetic gây đau quặn, formalin, mâm nóng (Hot plate) và thử nghiệm vẩy đuôi (tail-flick). Chiết xuất ở liều thử nghiệm 50, 100 và 200 mg/kg, đã chứng minh rõ ràng hoạt động giảm đau trong tất cả các thử nghiệm. Hoạt động này phụ thuộc vào liều lượng và thời gian. Chiết xuất được dùng ở liều 200 mg/kg, dịch chiết Địa liên có tác dụng giảm đau mạnh hơn aspirin (100 mg/kg, po) nhưng yếu hơn morphin (5 mg/kg, sc). Naloxone (2 mg/kg, ip) đã xóa bỏ tác dụng giảm đau của cả morphine (5 mg/kg, sc) và chiết xuất (200 mg/kg, po) theo cách tương tự. Chiết xuất methanol của địa liên đã chứng minh rõ rệt tác dụng giảm đau ở động

vật thí nghiệm. Các cơ chế giảm đau dường như là các tác dụng trung gian ngoại vi, cơ chế tác dụng trung ương và các thụ thể opioid có thể có liên quan [88]. Tác dụng chống viêm chiết xuất Ethanol Địa liên thông qua cơ chế ức chế biểu hiện của COX-2 và NF-kappaB-p65 [82], chiết xuất ete dầu mỏ của Địa liên có hiệu quả ngăn chặn sự tiến triển của tình trạng viêm cấp tính và mãn tính ở chuột bằng cách ức chế sự thâm nhiễm bạch cầu trung tính [57], hơn nữa chiết xuất ethanol địa liên cũng ảnh hưởng đến biểu hiện của COX-2, TNF- α , IL-6 và IL-1 trong mô hình chuột bị viêm khớp [89] cho thấy tiềm năng và cơ chế tác dụng của địa liên trong điều trị đau và viêm.

Thiên niên kiện vị cay đắng, tính ấm có công năng khu phong trừ thấp, bổ gân cốt, chỉ thống và tiêu viêm dùng chữa các chứng phong hàn thấp kinh lạc, xương khớp làm đau, nhức mỏi, tê, sưng các khớp xương, gân mạch. Ứng dụng lâm sàng dùng ngoài, Thiên niên kiện còn được dùng giã tươi ngâm rượu để xoa bóp ngoài chữa các chứng phong thấp, tê bại, đau mỏi xương khớp [12], [13], [14], [55]. Công dụng điều trị đau và viêm trong bệnh lý cơ xương khớp của Thiên niên kiện là không thể phủ nhận, các nghiên cứu, đánh giá về thành phần hóa học và tác dụng dược lý của Thiên niên kiện về tác dụng giảm đau chống viêm là không nhiều. Năm 2019, trong một phân tích Yang, Jun Li và các cộng sự kết luận: Thiên niên kiện có chứa 19 sesquiterpenoid (1-19) với nhiều bộ khung vòng cacbon khác nhau bao gồm isodaucane (2, 8 và 9), guaiane (3), eudesmane (4 và 10-15), oppositane (5, 16 và 17) và aromadendrane (18 và 19). Cấu trúc của các hợp chất mới, Homalomenin AE (1-5), đã được xác định bằng nhiều dữ liệu quang phổ khác nhau. Hợp chất 1 sở hữu bộ khung sesquiterpenoid hiếm và hợp chất 5 đại diện cho ví dụ đầu tiên của sesquiterpenoid 1,4-oxa-oppositane. Các phân lập này đã được đánh giá về tác dụng ức chế của chúng đối với mRNA COX-2, biểu hiện protein COX-2 và sản xuất prostaglandin E2 (PGE2) trong tế bào Raw264.7, chứng minh rằng các hợp chất 5, 18, 19 cho thấy hoạt động chống viêm mạnh mẽ bằng cách ức chế biểu hiện COX-2 do lipopolysaccharide (LPS) gây ra và sản xuất PGE2 theo cách phụ thuộc vào liều lượng [60]. Năm 2014, Triệu Tiêu và cộng sự nghiên cứu kết luận: ba sesquiterpenoid isodaucane mới cũng được xác định và phân lập cho thấy hoạt động của chúng chống

lại sản xuất oxit nitơ (NO) do lipopolysaccharide (LPS) gây ra trong tế bào RAW 264.7 và cho thấy tác dụng ức chế sản xuất NO – một trong những chất trung gian hóa học trong quá trình viêm [61]. Những nghiên cứu trên cho thấy Thiên niên kiện có thể có tác dụng giảm đau theo cơ chế ngoại biên liên quan mật thiết đến ức chế quá trình viêm và cơ chế chống viêm.

Tô mộc vị mặn, ngọt tính bình thuộc nhóm thuốc hoạt huyết có công năng hành huyết khứ ứ, tiêu viêm chỉ thống, tán phong hòa huyết, thông lạc chủ trị các chứng huyết ứ, sưng đau do sang thương [12], [13], [14], [55]. YHHĐ nghiên cứu thử nghiệm in vitro đối với bảy hợp chất từ chiết xuất methanol của Tô mộc có tác dụng ức chế các chất trung gian hóa học của chứng viêm bằng cách sử dụng dòng tế bào J774.1: brazilin (1), sappanchalcone (2), protosappanin A (3), protosappanin B (4), protosappanin C (5), protosappanin D (6) và protosappanin E (7). Các hợp chất đó đã được đánh giá về tác dụng ức chế của chúng đối với sản xuất nitric oxide (NO) và prostaglandin E-2 (PGE-2) và tác dụng ức chế của chúng đối với biểu hiện mRNA của yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF-alpha), interleukin-6 (IL-6), cyclooxygenase-2 (COX-2) và nitric oxide synthase cảm ứng (iNOS). Kết quả là, nhóm nghiên cứu đã làm rõ rằng 1 ức chế sản xuất NO và hầu như không ức chế PGE-2. Ngược lại, 2, 6 và 7 ức chế cả sản xuất NO và PGE-2 và ức chế biểu hiện mRNA của TNF-alpha, IL-6, COX-2 và iNOS. Một cuộc kiểm tra phù nề bàn chân chuột do carrageenin gây ra cho thấy chiết xuất methanol Tô mộc chứa các hợp chất hoạt động khác ngoài 1, thành phần chính trong dịch chiết tô mộc là có tác dụng chống viêm [16], [19], [62], [63], [90], [91]. Ngoài ra, nhóm nghiên cứu, Vương Du Chí, Tôn Thời Khâm và các cộng sự (2011) đã tiến hành nghiên cứu tác dụng chống viêm khớp và khám phá cơ chế tiềm tàng Tô mộc đối với bệnh viêm khớp do collagen (CIA) ở chuột, một mô hình động vật mắc bệnh viêm khớp dạng thấp. Kết quả cho thấy chiết xuất Tô mộc làm giảm đáng kể tình trạng viêm khớp do collagen và làm giảm nồng độ IL-1 β , IL-6, TNF- α và PGE2 trong huyết thanh và biểu hiện COX-2 và yếu tố phiên mã NF- κ B p65 trong sụn bàn chân của chuột CIA. EHCS (3,6g/kg) gây độc tính nhẹ với gan và giảm cân [91]. Những nghiên cứu trên là bằng chứng khoa học về tác dụng giảm đau, chống viêm của vị thuốc Tô mộc.

Nhũ hương theo YHCT là một vị thuốc thuộc nhóm hoạt huyết mạnh, vị cay, đắng, tính ấm. Tác dụng hoạt huyết thư gân, hành khí, chỉ thống, sinh cơ, tiêu sưng, dùng chữa các chứng gân lạc bất hòa, chân tay co rút, hàn thấp nhiệt tê đau. Nhũ hương còn dùng để chữa các chứng huyết ứ nghẽn, khí trệ, huyết ứ do đụng dập, sang thương, ngay cả mụn nhọt, lở ngứa cũng được ứng dụng vào điều trị [12], [13], [14], [55]. Tác dụng dược lý YHHĐ của Nhũ hương về điều trị đau và viêm được nhiều tác giả nghiên cứu và chứng minh, kể đến như: Năm 2007, Moussaieff và cộng sự chứng minh chiết xuất acetone dạng nước của nhũ hương làm giảm đáng kể điểm số viêm khớp, giảm phù nề bàn chân và hạn chế biểu hiện của TNF- α và IL- 1β , qua đó đạt được hiệu quả chống viêm [69]. Banno và cộng sự (2006) thực hiện mô hình viêm do 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) gây ra ở chuột ICR cái không có mầm bệnh cụ thể, cho thấy hoạt động chống viêm của axit triterpene –thuộc về acid boswellic phân hòa tan trong H₂O và phân hòa tan trong EtOAc lần lượt cho thấy tác dụng chống viêm mạnh nhất và yếu nhất trong nhóm [93]. Năm 2008 Moussaieff và cộng sự chỉ ra thành phần Incensole acetate (IA) làm giảm viêm do LPS gây ra ở tế bào u thần kinh đệm C6 ở chuột và tế bào đơn nhân ngoại biên ở người thông qua kết quả 100 μ mol/L IA, ức chế sự biểu hiện của IL-1b và mRNA TNF- α , ức chế hoạt hóa và mức mRNA của NF- κ B trong tế bào đơn nhân máu ngoại vi của người và tế bào u thần kinh đệm C6 [68]. Yoshikawa và cộng sự (2009) kết luận: Mười hai hợp chất được phân lập từ nhũ hương gồm ba monoterpen mới, olibanumol A (1), B (2) và C (3), và ba triterpen mới, olibanumol H (4), I (5) và J (6) ức chế sản xuất NO trong đại thực bào phức tạp chuột được kích hoạt bằng lipopolysaccharide [94]. Năm 2011, Siemoneit U và cộng sự thực hiện các mô hình phù nề bàn chân chuột do carrageenan gây ra và viêm màng phổi ở chuột cống đã được sử dụng để chứng minh hiệu quả của acid boswellic (1 thành phần chính của nhũ hương) đã xác định trong cơ thể sống có khả năng ức chế thuận nghịch quá trình chuyển đổi prostaglandin (PG) H₂ thành PGE₂, được trung gian bởi mPGES-1. Bên cạnh đó, trong tế bào A549, axit boswellic hạn chế quá trình tạo ra PGE₂ và trong toàn bộ máu người, axit β -boswellic làm giảm quá trình sinh tổng hợp PGE₂ do LPS gây ra. Axit β -boswellic (1 mg/kg) có thể ức chế tình trạng viêm màng phổi ở chuột, kèm theo việc giảm nồng độ PGE₂

và cũng có thể làm giảm phù nề bàn chân ở chuột [67]. Ngoài ra, α -Pinene, linalool và 1-octanol trong chiết xuất cỏ Nhũ hương góp phần vào hoạt động chống viêm và giảm đau tại chỗ của nhũ hương bằng cách ức chế sự thâm nhiễm viêm do kích ứng gây đau và sự biểu hiện quá mức của COX-2 gây ra bởi mô hình phù tai do xylene gây ra và mô hình bàn chân sau bị viêm do formalin ở chuột Côn Minh [95] đã được nhóm nghiên cứu Lý Tiểu Quân và các cộng sự thực hiện năm 2016... Qua các nghiên cứu trên chứng minh được tác dụng giảm đau và chống viêm của Nhũ hương là có cơ sở.

Ethanol còn có tên gọi khác là Etanol, rượu etylic, ancol etylic, rượu ngũ cốc [13], là thành phần quan trọng đóng vai trò làm dung môi hòa tan, dịch chiết các hợp chất, tinh dầu,...có trong dược liệu. Theo YHCT, rượu vị cay, tính ấm, dễ thăng tán được nên dùng như một vị thuốc dẫn để dẫn thuốc ra ngoài, thăng khí, lại có tính ấm nên tán được hàn thấp, tăng cường hoạt huyết, thông lạc. Nồng độ rượu 30-45 độ có thể cùng với các vị thuốc làm thang ngâm để uống trong nhằm bồi bổ khí huyết, ôn ấm trung tiêu, nâng cao sức khỏe. Một số vị thuốc để đạt được hiệu quả điều trị, bào chế đem chích rượu để thăng tán khí thuốc lên trên ra ngoài [96],... đặc biệt, rượu với nồng độ cao hơn có thể được dùng làm rượu cồn xoa bóp ngoài, điều trị giảm đau xương khớp, viêm, sưng, sát khuẩn nên xét từ góc độ YHHĐ hay YHCT thì rượu còn là một thành phần vô cùng quan trọng trong chế phẩm.

Những dẫn chứng, công trình nghiên cứu về tác dụng dược lý của các vị thuốc thành phần của dung dịch XOA BÓP GS-TVB kể trên là bằng chứng khoa học góp phần khẳng định thêm tác dụng giảm đau, chống viêm của chế phẩm nghiên cứu khi điều trị các bệnh lý cơ xương khớp gây ra bởi đau và viêm là có cơ sở, cơ chế giảm đau và chống viêm là khó tách biệt.

Từ góc độ YHCT, chế phẩm XOA BÓP GS-TVB có thể giảm được đau và viêm trong bệnh lý cơ, xương khớp – “Chứng tý” (xem xét để phù hợp với mục tiêu nghiên cứu) chính là nhờ sự phối ngũ các vị thuốc thành phần để đạt được công năng điều trị. Nguyên nhân đau (thống), và tý (đau, tê, sưng, mõi, nặng...) chính do sự bất thông của khí huyết kinh lạc, tạng phủ. Nguyên tắc điều trị là nơi nào bất thông ắt sẽ biểu hiện sự thống (tức là do các nguyên nhân ngoại nhân: phong, hàn, thấp và có thể có

nhiệt, hoặc cũng có thể do yếu tố sang thương, đụng dập, hoặc ăn uống không lành mạnh, tình chí thất điều, làm ảnh hưởng đến công năng tạng phủ, lưu thông khí huyết,...), chúng ta phải làm cho khí huyết được tuần hành, kinh lạc được thông đạt (khí trệ thì hành khí thông trệ, huyết ú thì hoạt huyết hóa ú, hàn trệ kinh mạch thì ôn thông kinh mạch, khu phong, trừ thấp, tán hàn, có nhiệt thì thanh nhiệt...)[33]. Vì vậy, các vị thuốc được lựa chọn phối ngũ trong chế phẩm gồm vị Quế nhục, Địa liên, mỗi vị 5g. Quế nhục thuộc nhóm thuốc khu hàn, có tác dụng ôn dương khí, khu hàn chỉ thống là chủ dược, khí thuốc ấm nóng, trợ giúp được khí dương, bổ được hỏa chân nguyên giúp chân dương của cơ thể vững mạnh, Địa liên là vị thuốc dân gian có tác dụng làm âm tỳ vị, giảm đau, hành khí, trừ đờm, tán hàn, tiêu thực và trừ thấp cùng Thiên niên kiện 2g tán hàn khu phong trừ thấp, chỉ thống, cường gân cốt làm thân. Quế nhục mạnh dương khí ở trong, cùng Địa liên, Thiên niên kiện tán được phong, hàn, thấp tý bên ngoài, lại ôn ấm được trung tiêu, phối hợp trong ngoài làm chính khí cơ thể mạnh lên, lại thông được khí cơ kinh lạc rất hay. Ba vị trên phối ngũ cùng Tô mộc, và Nhũ hương là hai vị thuốc thuộc nhóm hoạt huyết. Tô mộc tính bình, vừa hoạt được huyết vừa khứ được ú trệ, chữa được ung nhọt huyết tụ tím lại, trừ được những tổn thương ứ tắc gây đau cùng với Nhũ hương vừa hoạt huyết vừa hành khí, vừa có tác dụng thư cân, chỉ thống làm tá. Rượu tân, tán, ấm, khí lại nhẹ có thể hành được khí, ôn thông được kinh lạc cùng nước làm hòa hoãn lại khí nóng của rượu, ôn ấm được kinh, thông hành được lạc mạch mà khí nhiệt lại không quá mạnh, khí từ đó không bị nhiệt làm tán đi, khí được hành, huyết nhờ đó được thúc đẩy lưu thông, vậy nên rượu và nước có công dụng hỗ trợ các vị thuốc chính điều trị và dẫn các vị thuốc là sứ. Do đó, chế phẩm dung dịch XOA BÓP GS-TVB có công dụng: hành khí hoạt huyết, chỉ thống, thư cân, thông lạc, dùng ngoài hỗ trợ điều trị chứng đau, mỏi, tê, sưng,... của bệnh lý cơ xương khớp.

Theo YHCT, đau và viêm trong bệnh lý cơ xương khớp rất rộng lớn, chứng Tý là các chứng đau ở nhục, cốt, bì (như đau khớp, đau lưng, đau vai gáy, đau dây thần kinh tọa,...) do kinh mạch bế tắc gây ra. Nguyên nhân gây bệnh thường do tà khí (phong, hàn, thấp, nhiệt) nhân lúc chính khí suy yếu, tẩu lý sở hữ thừa cơ xâm nhập gây tắc trở tuần hành của khí huyết trong kinh mạch mà gây bệnh (tà khí thực) hoặc

do chính khí hư suy, khí huyết kém không nuôi dưỡng được cân cơ, kinh mạch, không chống lại được tà khí xâm nhập gây bệnh. Điều trị chứng Tý cần chẩn đoán được nguyên nhân, nên kết hợp các phương pháp dùng thuốc và phương pháp không dùng thuốc như thuốc uống trong, và thuốc bôi ngoài phối hợp châm cứu, xoa bóp bấm huyệt, khí công dưỡng sinh,... để đạt hiệu quả điều trị tốt nhất. Chế phẩm XOA BÓP GS-TVB là một sản phẩm dùng ngoài, công năng các vị thuốc chủ yếu để hành khí hoạt huyết, chỉ thống, thư cân, thông lạc (hay nói cách khác, sản phẩm dùng để hỗ trợ điều trị Chứng Tý ở ngoại biểu do kinh mạch bế tắc gây ra là chính). Trường hợp Tý chứng (do ngoại tà phong, hàn, thấp, nhiệt) kết hợp với hư chứng (thường do Can, Thận hư suy) gây ra, khi điều trị cần phối hợp điều trị trong- ngoài: trừ phong, hàn, thấp, nhiệt tý bên ngoài là sở trường của chế phẩm nghiên cứu như đã phân tích công dụng của chế phẩm ở trên; Bổ hư trong bệnh lý cơ xương khớp liên quan đến điều lý chức năng hai tạng Can Thận, khí huyết trong cơ thể. Chứng Tý thường biểu hiện ở gân, cốt, cơ nhục đau nhức, khớp xương không lợi đều là những nơi biểu hiện của Can Thận (Thận chủ cốt, Can chủ cân, eo lưng, đầu gối lần lượt là phủ của Thận và Can) do đó, bệnh lâu ngày tất làm cho Can Thận khuy tổn. Cho nên, cần phối hợp sử dụng XOA BÓP GS-TVB với phương thang uống trong trọng dụng thuốc bổ ích Can Thận, bổ khí huyết, Can Thận khỏe mạnh, cân cốt rắn chắc, khí huyết lưu thông thì sẽ điều trị được chứng Tý và đạt hiệu quả điều trị cao hơn.

Hiện nay, cũng có khá nhiều sản phẩm dùng ngoài hỗ trợ điều trị giảm đau được đưa vào nghiên cứu và đánh giá về tác dụng giảm đau trên thực nghiệm cũng như lâm sàng. Các vị thuốc Quế nhục, Địa liền, Thiên niên kiện, Tô Mộc, Nhũ Hương thường được phối dụng với các vị thuốc khác nhau, ở các dạng bào chế khác nhau nhưng đều hướng tới mục đích hỗ trợ điều trị giảm đau và viêm gây ra bởi các bệnh lý cơ xương khớp.

Năm 2021, nhóm nghiên cứu Nguyễn Tiến Chung, Nguyễn Huy Cường tiến hành đánh giá tác dụng của Cao dán Hoạt lạc HV trên bệnh nhân thoái hóa khớp gối [97]. Bài thuốc Hoạt lạc HV bao gồm: Kinh giới 10gram, Phòng phong 10gram, Nhũ hương 10gram, Một dược 10gram, Xuyên ô 10gram, Địa liền 20gram, Quế chi 10gram, Huyết giác 10gram. Sử dụng Cao dán Hoạt lạc HV kết hợp hồng ngoại trị

liệu trong 21 ngày có tác cải thiện một số triệu chứng trên bệnh nhân thoái hóa khớp gối: giảm 71,1% mức độ đau theo VAS, tăng 28,4% tầm vận động gấp khớp gối, tăng 54,2% chức năng khớp gối theo Lequesne. Tác dụng này tương đương nhóm chứng sử dụng điện châm và hồng ngoại trị liệu Bài thuốc Hoạt lạc HV với thành phần: Phòng phong có tác dụng khu phong, Ô đầu tán hàn, thông kinh lạc, trừ hàn thấp; Nhũ hương, Một dược có tác dụng hành khí hoạt huyết, thông kinh hoạt lạc; Quế chi, Huyết giác; cả bài thuốc có tác dụng ôn kinh thông lạc, hành khí hoạt huyết giúp người bệnh giảm đau, mềm cân cơ; nhờ đó hồi phục chức năng vận động khớp. Cao dán Hoạt lạc HV và dung dịch XOA BÓP GS-TVB có chung thành phần vị thuốc Địa liên, Nhũ hương phối ngũ cùng một số thành phần vị thuốc khác nhau đều đem lại hiệu quả điều trị thực tiễn góp phần chứng minh cho tác dụng điều trị giảm đau và viêm của vị thuốc cũng như chế phẩm nghiên cứu.

Nhóm nghiên cứu Trần Thu Phương, Nguyễn Tiến Chung, Trần Văn Phú (2021) đánh giá tác dụng giảm đau vùng cổ gáy của Thuốc đắp HV ở bệnh nhân thoái hóa cột sống cổ. Thuốc đắp HV có thành phần vị thuốc gồm quế chi, địa liên, Ngải cứu. Kết quả nghiên cứu cho thấy mức độ đau của tất cả 75 bệnh nhân (nhóm NC và nhóm ĐC) đều được cải thiện theo thời gian điều trị, mức đau tại thời điểm sau giảm hơn thời điểm trước có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Đặc biệt hơn, mức độ đau của nhóm NC giảm nhanh hơn so với nhóm ĐC ở cùng thời điểm đánh giá ($p < 0,05$). Thuốc đắp HV khi điều trị đau vùng cổ gáy ở bệnh nhân thoái hóa cột sống cổ có thể đã thúc đẩy tác dụng giảm đau cho các bệnh nhân sớm hơn so với chỉ điều trị bằng điện châm và xoa bóp bấm huyệt [48]. Cùng năm 2021 Lê Thị Kim Dung, Nguyễn Thị Hậu đánh giá kết quả của “Bột thuốc đắp HV” trong điều trị hội chứng cổ vai cánh tay do thoái hóa cột sống cổ [49]. Thuốc đắp HV đồng thời cũng được tiến hành nghiên cứu tác dụng điều trị trong một nghiên cứu trên người bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát của nhóm nghiên cứu Lê Thị Kim Dung, Đoàn Thanh Thủy (2021) [98]. Các nghiên cứu đều cho thấy bột Thuốc đắp HV có hiệu quả giảm đau, viêm gây ra bởi các bệnh lý cơ xương khớp.

Năm 2023, Nguyễn Thị Minh Thu, Phan Trường Vũ và các cộng sự nghiên cứu đánh giá tính kích ứng da thô và tác dụng giảm đau của Xịt Cốt thống Tuệ Tĩnh trên chuột nhắt trắng. Đánh giá tác dụng giảm đau trung ương trên mô hình gây đau bằng phương pháp mâm nóng(hot plate) và tác dụng giảm đau ngoại vi trên mô hình gây đau bằng phương pháp rên kim. Lô chứng dương xịt SalonpasJet Spray và 2 lô còn lại dùng Xịt Cốt thống Tuệ Tĩnh. Kết quả: với liều 1,0 ml bôi trên da thô diện tích 2,5 cm x 2,5 cm, mẫu thử không gây viêm, ban đỏ hay phù nề da thô. Với liều 0,36 ml, mẫu thử có tác dụng kéo dài thời gian phản ứng với đau do nhiệt ($p < 0,001$), làm tăng có ý nghĩa thống kê lực gây đau và thời gian phản ứng với đau do châm kim so với trước khi dùng thuốc ($p < 0,05$ và $p < 0,01$). Xịt Cốt thống Tuệ Tĩnh và hỗn hợp Xịt Cốt thống-ethanol 70⁰ (1:1) thành phần dược chất gồm: Địa liên 8g, Củ dôm 1g, Thiên niên kiện 8g, Quế chi 2g, Can khương 2g, ethanol 70⁰ không gây kích ứng da thô, đồng thời có cả tác dụng giảm đau trung ương và giảm đau ngoại vi ở chuột nhắt trắng với liều 0,36 ml/ngày [99]. Xây dựng mô hình nghiên cứu tác dụng giảm đau của Xịt Cốt thống Tuệ Tĩnh cho thấy chế phẩm có tác dụng giảm đau trung ương và giảm đau ngoại vi trên động vật thực nghiệm. Nghiên cứu chế phẩm dung dịch XOA BÓP GS-TVB được xây dựng tập trung đánh giá tác dụng chống viêm và giảm đau hướng tới điều trị đau và viêm trong bệnh lý cơ xương khớp. Mối quan hệ đau và viêm trong bệnh lý cơ xương khớp là chuỗi phức tạp, trong đó không thể không nhắc đến vai trò của các hợp chất trung gian hóa học, dẫn truyền cảm giác, thụ cảm thể đau,... Bệnh lý xương hoặc khớp thường đi kèm với sự giải phóng cục bộ các cytokine gây viêm, các yếu tố tăng trưởng và chất dẫn truyền thần kinh kích hoạt và làm nhạy cảm các dây thần kinh cảm giác dẫn đến tín hiệu đau được khuếch đại. Dung dịch XOA BÓP GS-TVB được kì vọng có tác dụng tốt khi điều trị đau liên quan đến viêm, vì thế nhóm nghiên cứu chúng tôi chỉ xây dựng mô hình đánh giá tác dụng giảm đau ngoại vi mà không đánh giá tác dụng giảm đau trung ương. Đối chiếu sự tương đồng các thành phần vị thuốc trong hai chế phẩm Xịt Cốt thống Tuệ Tĩnh và XOA BÓP GS-TVB đều có Địa liên, Thiên niên kiện, Quế (Xịt Cốt thống Tuệ Tĩnh dùng Quế chi, GS-TVB dùng Quế nhục, tuy có sự khác biệt về hàm lượng tinh dầu và một số hợp chất nhưng cả hai vị thuốc Quế chi và Quế nhục đều đã được công bố về tác dụng

giảm đau, chống viêm của mình [54], [87]), trong đó Xịt Cốt thống Tuệ Tĩnh cho kết quả giảm đau tốt trên mô hình đánh giá tác dụng giảm đau bằng phương pháp hâm nóng, chúng tôi nhận thấy rằng, dung dịch XOA BÓP GS-TVB có thể có tác dụng giảm đau trung ương. Sở dĩ như vậy, tác dụng dược lý của các vị thuốc thành phần nghiên cứu đã chứng minh: Năm 2008, Ridtidi và các cộng sự trong một nghiên cứu đã công bố: Chiết xuất methanol của Địa liên có tác dụng giảm đau ở động vật thí nghiệm. Các cơ chế giảm đau dường như là các tác dụng trung gian ngoại vi, cơ chế tác dụng trung ương và các thụ thể opioid có thể có liên quan [88]. Tuy nhiên, vẫn khó khẳng định được giả định trên là đúng do sự phối hợp các vị thuốc, liều lượng, dạng bào chế, liều dùng trong các chế phẩm nghiên cứu là khác nhau, nhưng đây cũng mở ra một hướng nghiên cứu tiếp theo để có thể đánh giá toàn diện hơn tác dụng của dung dịch XOA BÓP GS-TVB.

Chương 5

KẾT LUẬN

5.1 KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG GÂY KÍCH ỨNG DA

Dung dịch XOA BÓP GS-TVB không gây kích ứng da (với điểm kích ứng bằng 0) trong thử nghiệm đánh giá trên thỏ theo quy định của Bộ y tế (1999) và theo OECD (2015).

5.2 KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM

- Trên mô hình gây đau thần kinh ngoại vi ở chuột cống trắng bằng thắt dây kinh tọa, dung dịch XOA BÓP GS-TVB có tác dụng giảm đau thông qua các chỉ tiêu làm kéo dài thời gian trễ rút chân của chuột cả trong thử nghiệm ngâm nước lạnh (cold water immersion) và trong thử nghiệm ngâm nước nóng (hot water immersion); làm giảm số lần rút chân trong thử nghiệm “cọ vẽ” (“paint brush” test) tại các thời điểm đo sau 7, 14 và 21 ngày điều trị ($p < 0,01$ so với lô mô hình). Tác dụng giảm đau này của dung dịch XOA BÓP GS-TVB tương đương so với thuốc tham chiếu Voltagen gel.

- Trên mô hình gây đau tại tổ chức viêm (Randall-Selitto Test) ở chuột cống trắng, dung dịch XOA BÓP GS-TVB có tác dụng giảm đau thông qua làm tăng ngưỡng đau của tổ chức viêm cấp bàn chân chuột tại các thời điểm đánh giá ($p < 0,05$ và $p < 0,01$ so với lô mô hình). Tác dụng giảm đau này của dung dịch XOA BÓP GS-TVB tương đương so với thuốc tham chiếu Voltagen gel.

- Trên mô hình gây phù viêm bàn chân chuột cống trắng bằng Carrageenan, dung dịch XOA BÓP GS-TVB có tác dụng chống phù viêm cấp, thông qua làm giảm % tăng thể tích phù viêm bàn chân chuột ($p < 0,05$ và $p < 0,01$ so với lô mô hình). Trung bình phần trăm ức chế phù viêm ở lô dùng GS-TVB là 41,57 %, tương đương so với lô dùng Voltaren gel (40,13%).

- Trên mô hình gây viêm khớp bằng tá chất Complete Freund's adjuvant ở chuột cống trắng, dung dịch XOA BÓP GS-TVB có tác dụng chống viêm mạn thông qua làm giảm % tăng đường kính khớp cổ chân chuột ($p < 0,05$ và $p < 0,01$ so với lô mô hình). Trung bình phần trăm ức chế viêm ở lô dùng GS-TVB là 37,76 %, tương đương so với lô dùng Betamethasone (41,47%).

KHUYẾN NGHỊ

- Đánh giá thêm một số tác dụng của dung dịch XOA BÓP GS-TVB trên động vật thực nghiệm.
- Đánh giá tính an toàn và tác dụng của dung dịch XOA BÓP GS-TVB trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cieza A., Causey K., Kamenov K. et al. (2020). Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Lond Engl*, 396(10267), 2006–2017.
2. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators (2018). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl*, 392(10159), 1859–1922.
3. Vũ Đình Hùng N.Đ.K. (2020), *Bệnh học những bệnh cơ xương khớp thường gặp*, Nhà xuất bản Y học.
4. Machado G.C., Abdel-Shaheed C., Underwood M. et al. (2021). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for musculoskeletal pain. *BMJ*, 372, n104.
5. Hatt K.M., Vijapura A., Maitin I.B. et al. (2018). Safety Considerations in Prescription of NSAIDs for Musculoskeletal Pain: A Narrative Review. *PM R*, 10(12), 1404–1411.
6. Derry S., Moore R.A., Gaskell H. et al. (2015). Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(6), CD007402.
7. Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A.P. et al. (2016). Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 4(4), CD007400.
8. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. (2019). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 27(11), 1578–1589.
9. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. (2019). An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*, 49(3), 337–350.

10. Vuurberg G., Hoorntje A., Wink L.M. et al. (2018). Diagnosis, treatment and prevention of ankle sprains: update of an evidence-based clinical guideline. *Br J Sports Med*, 52(15), 956.
11. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. (2020). 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*, 72(2), 220–233.
12. Đỗ Tất Lợi (2016), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Thời Đại.
13. Hội đồng Dược điển Việt Nam, Trung tâm Dược điển - Dược thư Việt Nam, Bộ Y tế (2017), *Dược điển Việt Nam V tập I, II*, Nhà xuất bản Y học.
14. Viện Dược Liệu (2004), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam, Tập I, II*, Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật Hà Nội.
15. Kumar S., Kumari R., et Mishra S. (2019). Pharmacological properties and their medicinal uses of Cinnamomum: a review. *J Pharm Pharmacol*, 71(12), 1735–1761.
16. Pattananandecha T., Apichai S., Julsrigival J. et al. (2022). Antibacterial Activity against Foodborne Pathogens and Inhibitory Effect on Anti-Inflammatory Mediators' Production of Brazilin-Enriched Extract from *Caesalpinia sappan* Linn. *Plants Basel Switz*, 11(13), 1698.
17. Yao F., Huang Y., Wang Y. et al. (2018). Anti-inflammatory diarylheptanoids and phenolics from the rhizomes of kencur (*Kaempferia galanga* L.). *Ind Crops Prod*, 125, 454–461.
18. Hu Y.-M., Liu C., Cheng K.-W. et al. (2008). Sesquiterpenoids from *Homalomena occulta* affect osteoblast proliferation, differentiation and mineralization in vitro. *Phytochemistry*, 69(12), 2367–2373.
19. Vij T., Anil P.P., Shams R. et al. (2023). A Comprehensive Review on Bioactive Compounds Found in *Caesalpinia sappan*. *Mol Basel Switz*, 28(17), 6247.
20. Phạm Thị Minh Đức (2011), *Sinh lý học*, Nhà xuất bản Y học.

21. Armstrong S.A. et Herr M.J. (2023). Physiology, Nociception. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
22. Mai Trung Dũng (2006), *Điều trị Đau cơ sở và bệnh học*, Nhà xuất bản Y học.
23. Kim N.R., Lee E.S., Seong G.J. et al. (2010). Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51(9), 4646–4651.
24. Nguyễn Ngọc Lanh và cộng sự (2012), *Sinh lý bệnh học*, Nhà xuất bản Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
25. Văn Đình Hoa và Nguyễn Ngọc Lanh (2007). Sinh lý bệnh quá trình viêm. *Sinh Lý bệnh và miễn dịch*. Nhà xuất bản Y học, 113–125.
26. Havelin J. et King T. (2018). Mechanisms underlying bone and joint pain. *Curr Osteoporos Rep*, 16(6), 763–771.
27. Langford L.A. et Schmidt R.F. (1983). Afferent and efferent axons in the medial and posterior articular nerves of the cat. *Anat Rec*, 206(1), 71–78.
28. Handwerker H.O. (2007). Advancing our understanding of the mechanisms and mediators underlying pain and inflammation. *Clin Drug Investig*, 27 Suppl 1, 1–6.
29. Schaible H.-G., Ebersberger A., et Von Banchet G.S. (2002). Mechanisms of pain in arthritis. *Ann N Y Acad Sci*, 966, 343–354.
30. Đào Văn Phan (2012), *Các thuốc giảm đau – chống viêm*, Nhà xuất bản Y học.
31. Đào Văn Phan và cộng sự (2016). Thuốc hạ sốt -giảm đau -chống viêm. *Dược lý học*. Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, 147–166.
32. Bộ Y Tế (2016). Hướng dẫn sử dụng thuốc giảm đau. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp*. Nhà xuất bản Y học, 202–204.
33. Vũ Đình Hùng (2020). Quan niệm bệnh cơ xương khớp theo y học cổ truyền. *Bệnh học những bệnh cơ xương khớp thường gặp*. Nhà xuất bản Y học, 375–386.
34. Trần Thúy, Phạm Duy Nhạc, và Trương Việt Bình (1995). Chứng Tý. *Chuyên đề nội khoa y học cổ truyền*. Nhà xuất bản Y học, 383–388.
35. Đình Thụ, H.V. Hòe dịch (1973), *Hải Thượng Y tôn tâm lĩnh*, Nhà sách Khai Trí, 682.

36. Trần Thúy và Vũ Nam (2006). Chứng Tý. *Chuyên đề nội hoa y học cổ truyền*. Nhà xuất bản Y học, 478–486.
37. Nguyễn Tử Siêu dịch (2009), *Hoàng đế Nội kinh Tố vấn*, NXB tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh, 259-262.
38. Yang Rongming (1995). Brief clinical trial summary of Boneal TM tincture. *Original material kept in Kunming Dianhong Medical Co.,Ltd.*
39. Xiao S., Yu H., Xie Y. và cộng sự. (2021). Evaluation of the analgesic potential and safety of Cinnamomum camphora char. Borneol essential oil. *Bioengineered*, 12(2), 9860–9871.
40. Wang S., Zhang D., Hu J. và cộng sự. (2017). A clinical and mechanistic study of topical borneol-induced analgesia. *EMBO Mol Med*, 9(6), 802–815.
41. Lê Bách Quang, Hoàng Văn Lương, và Nguyễn Hoàng Ngân (2008). Đánh giá tác dụng giảm đau, chống viêm của kem Osapain trên thực nghiệm. *Tạp chí kiểm nghiệm thuốc*, 123-126.
42. Hoàng Thị Tần (2008). Đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị của Osapain cream trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp giai đoạn I, II. *Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội*.
43. 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. *Tạp chí Nội khoa*. 4, 27-31.
44. Trần Thanh Luận, Trần Thị Hồng Phương, và Đỗ Thị Phương (2016). Đánh giá tác dụng của cồn thuốc Boneal Cốt thống linh trong hỗ trợ điều trị thoái hóa khớp gối, *Tạp chí Y học thực hành*, số 994 tháng 1/2016, 161-164. *Tạp chí Y học thực hành*, số 994 tháng 1/2016. 161-164.
45. Nguyễn Quang Vinh (2002). Đánh giá tác dụng giảm đau của cao dán Hero trên bệnh nhân đau khớp. *Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học, viện YHCT Việt Nam*.
46. Đinh Thị Lam và cộng sự (2016). Xác định độc tính cấp và đánh giá khả năng gây kích ứng da của cao xoa bách xà trên động vật thực nghiệm. *Tạp chí nghiên cứu y dược học cổ truyền Việt Nam*, 49, 50-55.

47. Chung N.T., Ánh N.T.N., và Hiệp M.T. (2021). Kết quả thử kích ứng da của bột thuốc đắp HV trên thực nghiệm. *Tạp Chí Dược Cổ Truyền Việt Nam*, 36(3), 42–46.
48. Phương T.T., Chung N.T., và Phú T.V. (2022). Tác dụng giảm đau vùng cổ gáy ở bệnh nhân thoái hóa cột sống cổ của thuốc đắp HV. *Tạp Chí Dược Cổ Truyền Việt Nam*, 42(1), 4–8.
49. Lê T.K.D. và Nguyễn T.H. (2022). Đánh giá kết quả của “bột đắp HV” trong điều trị hội chứng cổ vai cánh tay do thoái hóa cột sống. *Viet Nam J Tradit Med Pharm*, 45(4), 4–10.
50. Ranasinghe P., Pigerá S., Premakumara G.A.S. et al. (2013). Medicinal properties of “true” cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): a systematic review. *BMC Complement Altern Med*, 13, 275.
51. Singh G., Maurya S., DeLampasona M.P. et al. (2007). A comparison of chemical, antioxidant and antimicrobial studies of cinnamon leaf and bark volatile oils, oleoresins and their constituents. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*, 45(9), 1650–1661.
52. Cao H., Urban J.F., et Anderson R.A. (2008). Cinnamon polyphenol extract affects immune responses by regulating anti- and proinflammatory and glucose transporter gene expression in mouse macrophages. *J Nutr*, 138(5), 833–840.
53. Simić A., Soković M.D., Ristić M. et al. (2004). The chemical composition of some Lauraceae essential oils and their antifungal activities. *Phytother Res PTR*, 18(9), 713–717.
54. Zhang C., Fan L., Fan S. et al. (2019). *Cinnamomum cassia* Presl: A Review of Its Traditional Uses, Phytochemistry, Pharmacology and Toxicology. *Molecules*, 24(19), 3473.
55. Hoàng Văn Vinh (2001), *Cây thuốc, vị thuốc Đông y*, Nhà xuất bản Hà Nội.
56. Hashiguchi A., San Thawtar M., Duangsodsri T. et al. (2022). Biofunctional properties and plant physiology of *Kaempferia* spp.: Status and trends. *J Funct Foods*, 92, 105029.

57. Jagadish P.C., Latha K.P., Mudgal J. et al. (2016). Extraction, characterization and evaluation of *Kaempferia galanga* L. (Zingiberaceae) rhizome extracts against acute and chronic inflammation in rats. *J Ethnopharmacol*, 194, 434–439.
58. Kumar A. (2020). Phytochemistry, pharmacological activities and uses of traditional medicinal plant *Kaempferia galanga* L. – An overview. *J Ethnopharmacol*, 253, 112667.
59. Vittalrao A.M., Shanbhag T., Kumari M. et al. (2011). Evaluation of antiinflammatory and analgesic activities of alcoholic extract of *Kaempferia galanga* in rats. *Indian J Physiol Pharmacol*, 55(1), 13–24.
60. Yang J.-L., Dao T.T., Hien T.T. et al. (2019). Further sesquiterpenoids from the rhizomes of *Homalomena occulta* and their anti-inflammatory activity. *Bioorg Med Chem Lett*, 29(10), 1162–1167.
61. Zhao J., Wu J., et Yan F. (2014). A new sesquiterpenoid from the rhizomes of *Homalomena occulta*. *Nat Prod Res*, 28(20), 1669–1673.
62. Syamsunarno M.R.A., Safitri R., et Kamisah Y. (2021). Protective Effects of *Caesalpinia sappan* Linn. and Its Bioactive Compounds on Cardiovascular Organs. *Front Pharmacol*, 12, 725745.
63. Kim B.-S., Chung T.-W., Choi H.-J. et al. (2021). *Caesalpinia sappan* induces apoptotic cell death in ectopic endometrial 12Z cells through suppressing pyruvate dehydrogenase kinase 1 expression. *Exp Ther Med*, 21(4), 357.
64. Li Y., Dong M., Wu Z. et al. (2021). Activity Screening of the Herb *Caesalpinia sappan* and an Analysis of Its Antitumor Effects. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*, 2021, 9939345.
65. Safayhi H., Sailer E.R., et Ammon H.P. (1996). 5-Lipoxygenase inhibition by acetyl-11-keto- β -boswellic acid (AKBA) by a novel mechanism. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*, 3(1), 71–72.
66. Stürner K.H., Verse N., Yousef S. et al. (2014). Boswellic acids reduce Th17 differentiation via blockade of IL-1 β -mediated IRAK1 signaling. *Eur J Immunol*, 44(4), 1200–1212.

67. U S., A K., A R. et al. (2011). Inhibition of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as a molecular basis for the anti-inflammatory actions of boswellic acids from frankincense. *Br J Pharmacol*, 162(1).
68. Moussaieff A., Shein N.A., Tsenter J. et al. (2008). Incensole acetate: a novel neuroprotective agent isolated from *Boswellia carterii*. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*, 28(7), 1341–1352.
69. Moussaieff A., Shohami E., Kashman Y. et al. (2007). Incensole acetate, a novel anti-inflammatory compound isolated from *Boswellia* resin, inhibits nuclear factor-kappa B activation. *Mol Pharmacol*, 72(6), 1657–1664.
70. Fan A.Y., Lao L., Zhang R.X. et al. (2005). Effects of an acetone extract of *Boswellia carterii* Birdw. (Burseraceae) gum resin on adjuvant-induced arthritis in lewis rats. *J Ethnopharmacol*, 101(1–3), 104–109.
71. Huang K., Chen Y., Liang K. et al. (2022). Review of the Chemical Composition, Pharmacological Effects, Pharmacokinetics, and Quality Control of *Boswellia carterii*. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*, 2022, 6627104.
72. Goyal R., Macri L.K., Kaplan H.M. et al. (2016). Nanoparticles and nanofibers for topical drug delivery. *J Control Release Off J Control Release Soc*, 240, 77–92.
73. Alvarez-Román R., Naik A., Kalia Y.N. et al. (2004). Skin penetration and distribution of polymeric nanoparticles. *J Control Release Off J Control Release Soc*, 99(1), 53–62.
74. Bộ Y Tế (1999). Phương pháp thử kích ứng trên da (áp dụng cho các sản phẩm dùng trong y tế và mỹ phẩm), (ban hành kèm theo quyết định số 3113/1999/QĐ-BYT ngày 11 tháng 10 năm 1999 của bộ trưởng).
75. The Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD (2015). Test No. 404: Acute Dermal Irritation/Corrosion.
76. Kanyadhara S., Dodoala S., Sampathi S. et. (2014). Ethanolic extract of *Aloe vera* ameliorates sciatic nerve ligation induced neuropathic pain. *Anc Sci Life*, 33(4), 208–215.
77. Randall L.O. et Selitto J.J. (1957). A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 111(4), 409–419.

78. Hans G. Vogel et Wolfgang H. Vogel (2013). Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays. *Pain in inflamed tissue test*. .
79. Winter C.A., Risley E.A., et Nuss G.W. (1962). Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N*, 111, 544–547.
80. Pearson C.M. (1956). Development of arthritis, peri-arthritis and periostitis in rats given adjuvants. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N*, 91(1), 95–101.
81. Bộ Y Tế (2003). Quyết định số 6455/2003/QĐ-BYT về việc ban hành " Quy chế thử nghiệm lâm sàng thuốc tân dược, thuốc y học cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm y tế". .
82. Wahyuni I.S., Diina T.R., Salsabila A.S. et al. (2024). Kaempferia galanga L. alleviates the expression of COX-2 and NF-kappaB-p65 in the oral mucosa ulcer of Wistar rats and exhibits no irritation toward the vascular membrane of chicken eggs and the skin of albino rabbits. *Heliyon*, 10(16), e35827.
83. Bộ Y Tế (2016), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp*, Nhà xuất bản Y học.
84. Bộ Y Tế (2022), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học.
85. Maves T.J., Pechman P.S., Gebhart G.F. et al. (1993). Possible chemical contribution from chronic gut sutures produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*, 54(1), 57–69.
86. Larson A.A., Brown D.R., el-Atrash S. và cộng sự. (1986). Pain threshold changes in adjuvant-induced inflammation: a possible model of chronic pain in the mouse. *Pharmacol Biochem Behav*, 24(1), 49–53.
87. Sun L., Zong S.-B., Li J.-C. et al. (2016). The essential oil from the twigs of *Cinnamomum cassia* Presl alleviates pain and inflammation in mice. *J Ethnopharmacol*, 194, 904–912.
88. Ridditid W., Sae-Wong C., Reanmongkol W. et al. (2008). Antinociceptive activity of the methanolic extract of *Kaempferia galanga* Linn. in experimental animals. *J Ethnopharmacol*, 118(2), 225–230.

89. Zhang L., Liang X., Ou Z. et al. (2020). Screening of chemical composition, anti-arthritis, antitumor and antioxidant capacities of essential oils from four *Zingiberaceae* herbs. *Ind Crops Prod*, 149, 112342.
90. Washiyama M., Sasaki Y., Hosokawa T. et al. (2009). Anti-inflammatory constituents of Sappan Lignum. *Biol Pharm Bull*, 32(5), 941–944.
91. Chowdhury M.A., Choi M., Ko W. et al. (2019). Standardized microwave extract of Sappan Lignum exerts anti-inflammatory effects through inhibition of NF- κ B activation via regulation of heme oxygenase-1 expression. *Mol Med Rep*, 19(3), 1809–1816.
92. Wang Y.-Z., Sun S.-Q., et Zhou Y.-B. (2011). Extract of the dried heartwood of *Caesalpinia sappan* L. attenuates collagen-induced arthritis. *J Ethnopharmacol*, 136(1), 271–278.
93. Banno N., Akihisa T., Yasukawa K. et al. (2006). Anti-inflammatory activities of the triterpene acids from the resin of *Boswellia carteri*. *J Ethnopharmacol*, 107(2), 249–253.
94. Yoshikawa M., Morikawa T., Oominami H. et al. (2009). Absolute stereostructures of olibanumols A, B, C, H, I, and J from olibanum, gum-resin of *Boswellia carterii*, and inhibitors of nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated mouse peritoneal macrophages. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 57(9), 957–964.
95. Li X.-J., Yang Y.-J., Li Y.-S. et al. (2016). α -Pinene, linalool, and 1-octanol contribute to the topical anti-inflammatory and analgesic activities of frankincense by inhibiting COX-2. *J Ethnopharmacol*, 179, 22–26.
96. Bộ Y Tế (2024). Thông tư 14/2024/TT-BYT hướng dẫn phương pháp chế biến dược liệu và vị thuốc cổ truyền mới nhất.
97. Chung N.T. và Cường N.H. (2021). Đánh giá tác dụng của cao dán hoạt lạc HV trên bệnh nhân thoái hóa khớp gối. *Tạp Chí Dược Cổ Truyền Việt Nam*, 1(Dacbiet), 141–146.
98. Dung L.T.K. và Thủy Đ.T. (2022). Đánh giá kết quả của “bột thuốc đắp HV” trên người bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát. *Tạp Chí Dược Cổ Truyền Việt Nam*, 45(4), 51–57.

99. Thu N.T.M., Vũ P.T., Sự P.Q. và cộng sự. (2024). Nghiên cứu tính kích ứng da và tác dụng giảm đau của Xịt Cốt thông Tuệ Tĩnh trên động vật thực nghiệm. *Tạp Chí Dược Cổ Truyền Việt Nam*, 54(01).

PHỤ LỤC 1
TIÊU CHUẨN CƠ SỞ DUNG DỊCH XOA BÓP GS-TVB

CÔNG TY DƯỢC PHẨM VÀ THƯƠNG MẠI PHƯƠNG ĐÔNG -(TNHH)

Địa chỉ sản xuất: TS 509, tờ bản đồ số 01, cụm CN Hạp Lĩnh, Phường Hạp
Lĩnh, Thành phố Bắc Ninh, Tỉnh Bắc Ninh, Việt Nam.

TIÊU CHUẨN CƠ SỞ
Dung dịch xoa bóp
(Model : GS-TVB)

Lần 1 tháng 03 năm 2023



TIÊU CHUẨN CƠ SỞ TRANG THIẾT BỊ Y TẾ

CÔNG TY DƯỢC PHẨM VÀ THƯƠNG MẠI PHƯƠNG ĐÔNG - (TNHH)	Dung dịch xoa bóp (Model : GS-TVB)	Số TCCS: TCCS 02:2023/PĐ- YHBD
		Có hiệu lực từ ngày ký
		Lần ban hành: lần 1

1. YÊU CẦU KỸ THUẬT

1.1. Thành phần

STT	Thành phần	Tiêu chuẩn
1	Quế nhục	TCCS
2	Địa liên	TCCS
3	Thiên niên kiện	TCCS
4	Tô mộc	TCCS
5	Nhũ hương	TCCS
6	Ethanol	TCCS
7	Nước	TCCS

1.2. Chất lượng thành phẩm:

1.2.1. **Tính chất:** Dạng dung dịch, có màu và mùi đặc trưng của sản phẩm.

1.2.2. **Thể tích:** Thể tích công bố $\pm 10\%$

1.2.3. **pH:** 3,0-8,5

Giới hạn nhiễm khuẩn:

- Tổng số vi sinh vật hiếu khí ≤ 1000 CFU/ml
- Không có Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa /0.1ml

1.2.4. **Kiểm loại nặng:**

- Arsen không quá 5 ppm
- Chì không quá 20 ppm
- Thủy ngân không quá 1 ppm

2. PHƯƠNG PHÁP THỬ

2.1. **Tính chất:** Kiểm tra bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt yêu cầu đã nêu.



- 2.2. **Thể tích:** Thử theo ĐDVN V, phụ lục 11.1 hoặc phương pháp phòng thí nghiệm.
- 2.3. **pH:** Thử theo ĐDVN V, phụ lục 6.2 hoặc phương pháp phòng thí nghiệm.
- 2.4. **Giới hạn nhiễm khuẩn:** Thử theo ĐDVN V, phụ lục 13.6 hoặc phương pháp phòng thí nghiệm.
- 2.5. **Kim loại nặng:** Thử theo ĐDVN V hoặc theo phương pháp phòng thí nghiệm.

3. ĐÓNG GÓI, GHI NHÃN, BẢO QUẢN

- 3.1. **Đóng gói:** 10ml, 20ml, 30ml, 50ml, 70ml, 100ml, 150ml hoặc quy cách khác.
- 3.2. **Nhãn:**
Nhãn sản phẩm phù hợp theo nghị định 43/2017/NĐ-CP ngày 01-06-2017 của Chính phủ về nhãn hàng hóa và các văn bản hiện hành khác của nhà nước.
- 3.3. **Vận chuyển:**
Trong quá trình vận chuyển đảm bảo an toàn cho sản phẩm: không rách, thùng bao bì. Xe vận chuyển có mui bạt che mưa nắng.
- 3.4. **Bảo quản:** Nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh nắng trực tiếp.
- 3.5 **Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Bắc Ninh, ngày 20 tháng 03 năm 2023

ĐẠI DIỆN DOANH NGHIỆP



**PHÓ GIÁM ĐỐC
ĐS. NGÔ ĐỨC HẠNH**



CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

BẢN CÔNG BỐ PHÙ HỢP TIÊU CHUẨN CƠ SỞ

Số 02/2023/BCB-YHBD

Tên tổ chức, cá nhân: **CÔNG TY TNHH Y HỌC BẢN ĐỊA VIỆT NAM**

Địa chỉ: Số 166, đường Tích Lương, tổ 1, Phường Tích Lương, Thành phố Thái Nguyên, Tỉnh Thái Nguyên, Việt Nam.

CÔNG BỐ

Sản phẩm: **Dung dịch xoa bóp**

Chủng loại/Mã sản phẩm: **GS-TVB**

Phù hợp với tiêu chuẩn cơ sở số: **TCCS 02:2023/PĐ-YHBD**

Sản xuất tại: **CÔNG TY DƯỢC PHẨM VÀ THƯƠNG MẠI PHƯƠNG ĐÔNG -(TNHH)**

Địa chỉ: TS 509, tờ bản đồ số 01, cụm CN Hạp Lĩnh, Phường Hạp Lĩnh, Thành phố Bắc Ninh, Tỉnh Bắc Ninh, Việt Nam.

Thông tin bổ sung: Căn cứ công bố phù hợp Tiêu chuẩn cơ sở: Khoản 6, Điều 26, Nghị định số 98/2021/NĐ-CP ngày 08/11/2021 về quản lý trang thiết bị y tế và Luật Tiêu chuẩn và Quy chuẩn kỹ thuật.

Chúng tôi cam kết và chịu trách nhiệm về tính phù hợp của Sản phẩm do mình kinh doanh.

Thái Nguyên, ngày 20 tháng 03 năm 2023

Người đại diện hợp pháp của cơ sở



GIÁM ĐỐC
Quách Thị Minh Hằng

PHỤ LỤC 2

PHIẾU KIỂM NGHIỆM VÀ CHỨNG NHẬN CHẤT LƯỢNG TQC.

TQC LIÊN HIỆP CÁC HỘI KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT VIỆT NAM
TRUNG TÂM KIỂM NGHIỆM VÀ CHỨNG NHẬN CHẤT LƯỢNG TQC

GIẤY CHỨNG NHẬN

Chứng nhận hệ thống quản lý chất lượng cho lĩnh vực thiết bị y tế của

CÔNG TY DƯỢC PHẨM VÀ THƯƠNG MẠI PHƯƠNG ĐÔNG - (TNHH)

Địa chỉ và địa điểm sản xuất: TS 509, Tờ bản đồ số 01, Cụm CN Hạp Lĩnh,
Phường Hạp Lĩnh, Thành phố Bắc Ninh, Việt Nam

Được đánh giá và phù hợp với các yêu cầu của tiêu chuẩn quốc tế

ISO 13485:2016

Cho lĩnh vực: Sản xuất và kinh doanh:

Dung dịch rửa mũi, vệ sinh mũi, miệng; Kem mỡ và gel bôi trơn, vệ sinh sinh dục nam, nữ;
Kem, gel bôi vệ sinh da, niêm mạc; Dung dịch thực thảo chống táo bón;
Dung dịch khử mùi hôi (chân, nách, da)

Số giấy chứng nhận	: TQC.08.1199
Hiệu lực của giấy chứng nhận	: Từ 12/03/2020 đến 11/03/2023
Chi tiết tại quyết định số	: 1199/2020/QĐ-TQC
Ngày	: 12/03/2020

Mã truy xuất
giấy chứng nhận
TQC.08.1199



Được phép sử dụng dấu chứng nhận



TRUNG TÂM KN&CN CHẤT LƯỢNG TQC



NGUYỄN QUANG HƯNG

☎ 024.6680.0336
☎ 023.6362.2664
☎ 028.6270.1386
🌐 www.tqc.vn
✉ info@tqc.vn



VIETNAM UNION OF SCIENCE AND TECHNOLOGY ASSOCIATIONS
TQC CENTER FOR TESTING AND QUALITY CERTIFICATION

CERTIFICATE

Certify that the quality management system for medical devices of

PHUONG DONG PHARMACEUTICAL AND TRADING COMPANY LIMITED

Address and manufacturing location: TS 509, Map sheet No.3,
Hap Linh Industrial Cluster, Hap Linh Ward, Bac Ninh City, Bac Ninh Province, Vietnam

Has been assessed and found to be in conformance with the requirements set forth by

ISO 13485:2016

For the following activities: Production and trade:

Nasal washing solution, nose and mouth cleaning solution; Grease cream and lubricant gel for male and female genital hygiene; Cream, gel for cleaning skin and mucous membranes; Anti-constipation solution; Deodorant solution (feet, armpits, skin)

Certificate no	: TQC.08.1199
The validity of certificate	: From 12/03/2020 to 11/03/2023
Details in decision no	: 1199/2020/QĐ-TQC
Signed date	: 12/03/2020

Retrieval information code
TQC.08.1199



Approved to bear certification mark



TQC CENTER FOR TESTING
AND QUALITY CERTIFICATION



NGUYEN QUANG HUNG

☎ 024 5680.0338
023 6362.2668
028 6270.1386
🌐 www.tqc.vn
✉ info@tqc.vn

QUYẾT ĐỊNH

Về việc cấp giấy chứng nhận hệ thống quản lý chất lượng cho lĩnh vực thiết bị y tế phù hợp tiêu chuẩn ISO 13485:2016

GIÁM ĐỐC TRUNG TÂM KIỂM NGHIỆM VÀ CHỨNG NHẬN CHẤT LƯỢNG TQC

- Căn cứ Quyết định số 1804/QĐ-LHH ngày 19/12/2017 của Liên hiệp các Hội khoa học và Kỹ thuật Việt Nam về việc thành lập Trung tâm Kiểm nghiệm và chứng nhận chất lượng TQC;
- Căn cứ Giấy đăng ký hoạt động Khoa học và Công nghệ số A-1861 ngày 08/01/2018 của Trung tâm Kiểm nghiệm và chứng nhận chất lượng TQC do Bộ Khoa học và Công nghệ cấp;
- Căn cứ Giấy chứng nhận đăng ký lĩnh vực hoạt động chứng nhận số 338/TĐC-HCHQ ngày 07/02/2018 và số 1008/TĐC-HCHQ ngày 18/04/2018 của Tổng cục Tiêu chuẩn Đo lường Chất lượng trực thuộc Bộ Khoa học và Công nghệ;
- Căn cứ Báo cáo thẩm xét hồ sơ đánh giá chứng nhận ngày 11/03/2020,
- Xét đề nghị của Trưởng phòng Chứng nhận,

QUYẾT ĐỊNH

Điều 1. Cấp Giấy chứng nhận số TQC.08.1199 ngày 12 tháng 03 năm 2020, chứng nhận **CÔNG TY DƯỢC PHẨM VÀ THƯƠNG MẠI PHƯƠNG ĐÔNG - (TNHH):**

Địa chỉ và địa điểm sản xuất: TS 509, Tờ bản đồ số 01, Cụm CN Hạp Lĩnh, Phường Hạp Lĩnh, Thành phố Bắc Ninh, Tỉnh Bắc Ninh, Việt Nam.

Có Hệ thống quản lý chất lượng cho lĩnh vực thiết bị y tế phù hợp tiêu chuẩn ISO 13485:2016 với phạm vi chứng nhận:

Sản xuất và kinh doanh: Dung dịch rửa mũi, vệ sinh mũi, miệng; Kem mỡ và gel bôi trơn, vệ sinh sinh dục nam, nữ; Kem, gel bôi vệ sinh da, niêm mạc; Dung dịch thực thảo chống táo bón; Dung dịch khử mùi hôi (chân, nách, da).

Điều 2. CÔNG TY DƯỢC PHẨM VÀ THƯƠNG MẠI PHƯƠNG ĐÔNG - (TNHH) được phép sử dụng Giấy chứng nhận và dấu phù hợp tiêu chuẩn theo quy định của TQC.

Điều 3. Quyết định này có hiệu lực **03 năm** kể từ ngày ký. Hệ thống quản lý chất lượng cho lĩnh vực thiết bị y tế của **CÔNG TY DƯỢC PHẨM VÀ THƯƠNG MẠI PHƯƠNG ĐÔNG - (TNHH)** được nêu trong Điều 1 chịu sự đánh giá giám sát định kỳ không quá 12 tháng/lần, tương ứng tối thiểu 02 lần đánh giá giám sát trong 03 năm giấy chứng nhận có hiệu lực.

Nơi nhận:

- Như điều 3;
- Lưu VT.

TRUNG TÂM KIỂM NGHIỆM
VÀ CHỨNG NHẬN CHẤT LƯỢNG TQC



GIÁM ĐỐC
Nguyễn Quang Hưng

PHỤ LỤC 3
TÓM TẮT KỸ THUẬT TRANG THIẾT BỊ Y TẾ SẢN XUẤT TRONG
NƯỚC

TÀI LIỆU MÔ TẢ TÓM TẮT KỸ THUẬT TRANG THIẾT BỊ Y TẾ SẢN XUẤT TRONG NƯỚC

Tên cơ sở đăng ký lưu hành trang thiết bị y tế (tên, địa chỉ):

CÔNG TY TNHH Y HỌC BẢN ĐỊA VIỆT NAM

Địa chỉ: Số 166, đường Tích Lương, tổ 1, Phường Tích Lương, Thành phố Thái Nguyên, Tỉnh Thái Nguyên, Việt Nam.

Ngày 20 tháng 03 năm 2023

STT	Đề mục	Nội dung
I Tóm tắt chung về trang thiết bị y tế		
1.1	Mô tả tổng quan	Tên sản phẩm: Dung dịch xoa bóp Chủng loại/mã sản phẩm: GS-TVB Cấu tạo: gồm chai/lọ được cấu tạo bằng nhôm, PE/PET, thủy tinh, nhựa hoặc chất liệu khác đáp ứng các tiêu chuẩn an toàn theo quy định của Bộ y tế. Trong chai/lọ có chứa dung dịch. Quy cách đóng gói: 10ml, 20ml, 30ml, 50ml, 70ml, 100ml, 150ml hoặc quy cách khác.
1.2	Lịch sử đưa sản phẩm ra thị trường	Không có
1.3	Mục đích sử dụng	Dùng xoa bóp ngoài da, giúp hỗ trợ giảm đau nhức xương khớp, tê bì chân tay, giảm đau mỏi vai lưng gáy.
1.4	Thông tin cấp phép lưu hành tại các nước	Không có
1.5	Các thông tin quan trọng liên quan đến sự an toàn/hiệu quả của sản phẩm	Không có
II Mô tả trang thiết bị y tế		
2.1	Mô tả trang thiết bị y tế	Tên sản phẩm: Dung dịch xoa bóp Chủng loại/mã sản phẩm: GS-TVB Cấu tạo: gồm chai/lọ được cấu tạo bằng nhôm, PE/PET, thủy tinh, nhựa hoặc chất liệu khác đáp ứng các tiêu chuẩn an toàn theo quy định của Bộ y tế. Trong chai/lọ có chứa dung dịch. Thành phần: Quế nhục, Địa liền, Thiên niên kiện, Tô mộc, Nhũ hương, Ethanol, Nước.



2.2	Hướng dẫn sử dụng	<p>Cách dùng:</p> <p>Xịt 1 lượng dung dịch vừa đủ vào chỗ đau, xoa bóp ngoài da 3 phút. Ngày dùng 3 - 4 lần.</p> <p>Đối tượng sử dụng:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Người bị thoái hoá cột sống thắt lưng, đau nhức xương khớp, tê bì chân tay. - Người bị bong gân, trật khớp, chấn thương khớp, căng cơ quá mức khi chơi thể thao.
2.3	Chống chỉ định	<ul style="list-style-type: none"> - Không dùng cho người mẫn cảm với bất kỳ thành phần của sản phẩm. - Không dùng cho vết thương hở.
2.4	Cảnh báo và thận trọng	<ul style="list-style-type: none"> - Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng - Để xa tầm tay trẻ em
2.5	Các tác động bất lợi tiềm ẩn	Không có
2.6	Phương pháp điều trị thay thế	Không có
2.7	Thông tin về nguyên vật liệu	<p>1. Không tiếp xúc trực tiếp: gồm chai/lọ đựng, vỏ hộp.</p> <p>2. Dung dịch tiếp xúc trực tiếp với da là sự kết hợp của các thành phần: Quế nhục, Địa liền, Thiên niên kiện, Tô mộc, Nhũ hương, Ethanol, Nước.</p> <p>Trong đó:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quế nhục, Địa liền, Thiên niên kiện, Tô mộc, Nhũ hương: Là các thành phần có nguồn gốc từ tự nhiên, an toàn lành tính khi sử dụng, có tính ấm giúp hỗ trợ giảm đau nhức xương khớp, tê bì chân tay, giảm đau mỏi vai lưng gáy. - Ethanol: Giúp làm sạch da, hỗ trợ giảm đau khi bị sưng tấy, bầm tím, trật khớp, bong gân. - Nước: Nguyên liệu khi pha trộn sản phẩm. <p>Các thành phần được kiểm soát dựa trên cơ sở tiêu chuẩn do nhà cung cấp ban hành.</p>
2.8	Các thông số kỹ thuật có liên quan	<p>Sản phẩm được sản xuất trên dây chuyền khép kín, có kiểm soát nguyên liệu đầu vào, đáp ứng các tiêu chuẩn về hóa, lý, độ ổn định và độ an toàn khi lưu thông trên thị trường. Việc đóng gói, bảo quản và vận chuyển sản phẩm được kiểm soát đảm bảo tuân thủ theo quy định tại TCCS chủ sở hữu công bố áp dụng để bảo đảm chất lượng sản phẩm khi lưu thông trên thị trường.</p>



III Tóm tắt về tài liệu xác minh và thẩm định thiết kế	
<p>Sản phẩm là trang thiết bị y tế loại A, có mức độ rủi ro thấp, việc sản xuất và lưu thông sản phẩm đảm bảo các yêu cầu sau:</p> <p>1. Sản phẩm phù hợp với tiêu chuẩn sản phẩm mà chủ sở hữu sản phẩm áp dụng (theo văn bản công bố phù hợp với TCCS mà chủ sở hữu áp dụng).</p> <p>2. Sản phẩm được nhà sản xuất nghiên cứu, theo dõi độ ổn định sản phẩm và đánh giá về tính an toàn của sản phẩm bởi đánh giá viên có đủ năng lực, trình độ. Sản phẩm được đơn vị có đủ chức năng kiểm nghiệm thực hiện việc kiểm nghiệm đánh giá các thông số của sản phẩm là phù hợp, đảm bảo theo các chỉ tiêu trong TCCS mà chủ sở hữu áp dụng (có gửi kèm phiếu kiểm nghiệm các chỉ tiêu phù hợp với TCCS chủ sở hữu áp dụng).</p>	
IV Bằng chứng lâm sàng	
Không có	
V Thông tin về sản xuất	
5.1	<p>Nhà sản xuất</p> <p>CÔNG TY DƯỢC PHẨM VÀ THƯƠNG MẠI PHƯƠNG ĐÔNG - (TNHH)</p> <p>Địa chỉ: TS 509, tờ bản đồ số 01, cụm CN Hạp Lĩnh, Phường Hạp Lĩnh, Thành phố Bắc Ninh, Tỉnh Bắc Ninh, Việt Nam.</p>
5.2	<p>Quy trình sản xuất</p> <p>Quy trình rút gọn: Kiểm tra nguyên liệu đầu, vật tư -> Pha chế-> Đóng gói-> hoàn thiện sản phẩm -> lưu kho -> kiểm tra, xuất xưởng sản phẩm.</p>

Cơ sở đăng ký lưu hành cam kết những nội dung trên là đúng sự thật và chịu trách nhiệm trước pháp luật về các thông tin đã kê khai nêu trên.

Người đại diện hợp pháp của cơ sở



GIÁM ĐỐC
Quách Thị Minh Thắng



PHỤ LỤC 4
VĂN BẢN CÔNG BỐ TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG CỦA TRANG THIẾT
BỊ Y TẾ THUỘC LOẠI A.

CÔNG TY TNHH
Y HỌC BẢN ĐỊA VIỆT NAM

Số: 02/2023/CBA-YHBD

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Thái Nguyên, ngày 20 tháng 03 năm 2023

VĂN BẢN CÔNG BỐ
Tiêu chuẩn áp dụng của trang thiết bị y tế thuộc loại A
Kính gửi: Sở Y Tế Thái Nguyên

1. Tên cơ sở công bố: **CÔNG TY TNHH Y HỌC BẢN ĐỊA VIỆT NAM**

Mã số thuế: 4601254870

Địa chỉ: Số 166, đường Tích Lương, tổ 1, Phường Tích Lương, Thành phố Thái Nguyên, Tỉnh Thái Nguyên, Việt Nam.

Điện thoại cố định: 02802211686

Email: quachthang.yhocbandia@gmail.com

2. Người đại diện hợp pháp của cơ sở:

Họ và tên: QUÁCH THỊ MINH THẮNG

Số CMND: 090645036 ngày cấp: 20/08/2013 nơi cấp: Công an tỉnh Thái Nguyên

Điện thoại di động: 02802211686

3. Trang thiết bị y tế thuộc loại A:

Tên trang thiết bị y tế: **Dung dịch xoa bóp**

Chủng loại/Mã sản phẩm: **GS-TVB**

Quy cách đóng gói (nếu có): 10ml, 20ml, 30ml, 50ml, 70ml, 100ml, 150ml hoặc quy cách khác.

Mục đích sử dụng:

Dùng xoa bóp ngoài da, giúp hỗ trợ giảm đau nhức xương khớp, tê bì chân tay, giảm đau mỏi vai lưng gáy.

Tên cơ sở sản xuất: **CÔNG TY DƯỢC PHẨM VÀ THƯƠNG MẠI PHƯƠNG ĐÔNG - (TNHH)**

Địa chỉ cơ sở sản xuất: TS 509, tờ bản đồ số 01, cụm CN Hạp Lĩnh, Phường Hạp Lĩnh, Thành phố Bắc Ninh, Tỉnh Bắc Ninh, Việt Nam.

Tiêu chuẩn áp dụng: **TCCS 02:2023/PĐ-YHBD**

4. Đối với trang thiết bị y tế chứa chất ma túy, tiền chất:

5. Thông tin về chủ sở hữu trang thiết bị y tế:

Tên chủ sở hữu: **CÔNG TY TNHH Y HỌC BẢN ĐỊA VIỆT NAM**

Địa chỉ chủ sở hữu: Số 166, đường Tích Lương, tổ 1, Phường Tích Lương, Thành phố Thái Nguyên, Tỉnh Thái Nguyên, Việt Nam.



6. Thông tin về cơ sở bảo hành (nếu có):

7. Số công bố đủ điều kiện sản xuất đối với trang thiết bị y tế sản xuất trong nước:
180000003/PCBSX-BN.

Công bố tiêu chuẩn áp dụng của trang thiết bị y tế loại A

Hồ sơ kèm theo gồm:

1.	Giấy chứng nhận đạt tiêu chuẩn quản lý chất lượng ISO 13485	x
2.	Giấy ủy quyền của chủ sở hữu trang thiết bị y tế	x
3.	Giấy xác nhận đủ điều kiện bảo hành	x
4.	Tài liệu kỹ thuật mô tả chức năng, thông số kỹ thuật của trang thiết bị y tế do chủ sở hữu trang thiết bị y tế ban hành	x
5.	Bản tiêu chuẩn mà chủ sở hữu trang thiết bị y tế công bố áp dụng	x
6.	Đối với trang thiết bị y tế sản xuất trong nước: kết quả đánh giá các thông số hóa, lý, vi sinh và các thông số khác do cơ sở đủ điều kiện theo quy định của pháp luật về đánh giá sự phù hợp cấp	x
7.	Tài liệu hướng dẫn sử dụng của trang thiết bị y tế bằng tiếng Việt; đối với trang thiết bị y tế nhập khẩu kèm theo bản gốc bằng tiếng Anh do chủ sở hữu trang thiết bị y tế ban hành	TY
8.	Mẫu nhãn trang thiết bị y tế	TH

Cơ sở công bố tiêu chuẩn áp dụng cam kết:

1. Nội dung thông tin công bố là chính xác, hợp pháp và theo đúng quy định. Nếu có sự giả mạo, không đúng sự thật cơ sở xin chịu hoàn toàn trách nhiệm và sẽ bị xử lý theo quy định của pháp luật.
2. Bảo đảm chất lượng và lưu hành trang thiết bị y tế theo đúng hồ sơ đã công bố.
3. Cập nhật các thay đổi liên quan đến hồ sơ công bố tiêu chuẩn áp dụng theo quy định.

Người đại diện hợp pháp của cơ sở



GIÁM ĐỐC
Quách Thị Minh Thắng

PHỤ LỤC 5

CÔNG BỐ MẪU NHÃN DUNG DỊCH XOA BÓP GS-TVB

Dung dịch
XOA BÓP GS-TVB

HỖ TRỢ GIẢM ĐAU NHỨC XƯƠNG KHỚP, TÊ BÌ CHÂN TAY, ĐAU HÓI VAI LƯNG GÂY

Dung dịch 50ml

37x125x37mm

Dung dịch
XOA BÓP GS-TVB

HỖ TRỢ GIẢM ĐAU NHỨC XƯƠNG KHỚP, TÊ BÌ CHÂN TAY, ĐAU HÓI VAI LƯNG GÂY

Dung dịch 50ml

THÀNH PHẦN
Quế nhục, Đắp liễn, Thiên niên kiện, Tô mộc, Nhũ hương, Ethanol, Nước.

CÔNG DỤNG
Dùng xoa bóp ngoài da, giúp hỗ trợ giảm đau nhức xương khớp, tê bì chân tay, giảm đau mỏi vai lưng gáy.

CÁCH DÙNG
-Xịt 1 lượng dung dịch vào dầu vào chỗ đau, xoa bóp ngoài da 3 phút.
-Ngày dùng 3 - 4 lần.

ĐỐI TƯỢNG SỬ DỤNG
- Người bị thoái hoá cột sống thắt lưng, đau nhức xương khớp, tê bì chân tay.
- Người bị bong gân, trật khớp, chấn thương khớp, căng cơ quá mức khi chơi thể thao.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH
- Không dùng cho người mẫn cảm với bất kỳ thành phần của sản phẩm.
- Không dùng cho vết thương hở.

THẬN TRỌNG
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
- Rửa sạch tay trước và sau khi dùng.

Dung dịch
XOA BÓP GS-TVB

HỖ TRỢ GIẢM ĐAU NHỨC XƯƠNG KHỚP, TÊ BÌ CHÂN TAY, ĐAU HÓI VAI LƯNG GÂY

Dung dịch 50ml

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh nắng trực tiếp.
HẠN SỬ DỤNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
SỐ CÔNG BỐ:
TÊU CHUẨN:
Ngày SX:
Là SX:
HSD:

Sản xuất tại:
CÔNG TY ĐƯỢC PHẨM VÀ THƯƠNG MẠI PHƯƠNG ĐÔNG - (TNHH)
Địa chỉ: T5509, TBD 01, cụm CN Hợp Lĩnh, P.Hợp Lĩnh, TP.Bắc Ninh, tỉnh Bắc Ninh
Thương nhân chịu trách nhiệm về sản phẩm:
CÔNG TY TNHH Y HỌC BẢN ĐỊA VIỆT NAM
Địa chỉ: Số 56, đường Tích Lương, tổ 1, Phường Tích Lương, Thành phố Thái Nguyên, Tỉnh Thái Nguyên, Việt Nam.
Website: yhoacbandia.vn
Email: baocysjcm@yhoacbandia.com
Điện thoại: 0206221166 / 0913256973



Dung dịch
XOA BÓP GS-TVB

HỖ TRỢ GIẢM ĐAU NHỨC XƯƠNG KHỚP
 HỖ TRỢ GIẢM TÊ BÌ CHÂN TAY, ĐAU HÓI VAI LƯNG GÂY

Dung dịch 50ml




8 938539 173204

60x60mm

Người đại diện hợp pháp của cơ sở


GIÁM ĐỐC
Quách Thị Minh Thắng

PHỤ LỤC 6
XÁC NHẬN KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

GIẤY XÁC NHẬN

Bộ môn Dược lý, Viện Đào tạo Dược, Học viện Quân y xác nhận học viên Phan Thị Quỳnh An thực hiện nội dung nghiên cứu thực nghiệm của đề tài luận văn “Nghiên cứu khả năng gây kích ứng da và tác dụng chống viêm, giảm đau của chế phẩm XOA BÓP GS-TVB trên thực nghiệm” tại Bộ môn từ 02/2024 đến 10/2024.

Các nội dung nghiên cứu:

- Đánh giá khả năng gây kích ứng da của chế phẩm XOA BÓP GS-TVB trên thực nghiệm.
- Đánh giá tác dụng giảm đau, chống viêm của chế phẩm XOA BÓP GS-TVB trên thực nghiệm.

Học viện Quân y xác nhận chữ ký của
Đại tá PGS.TS Nguyễn Hoàng Ngân,
Chủ nhiệm Bộ môn Dược lý là đúng



Đại tá
Trần Ngọc Dũng

Hà Nội, ngày 10 tháng 12 năm 2024
Chủ nhiệm Bộ môn

Đại tá PGS. TS. Nguyễn Hoàng Ngân

HỌC VIỆN QUẢN Y
BỘ MÔN DƯỢC LÝ - VIỆN ĐÀO TẠO DƯỢC

SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU
Của học viên Phan Thị Quỳnh An

Đề tài luận văn: **Nghiên cứu khả năng gây kích ứng da và tác dụng chống viêm, giảm đau của chế phẩm XOA BÓP GS-TVB trên thực nghiệm**

Các nội dung nghiên cứu và bảng kết quả

1. Đánh giá khả năng gây kích ứng da của chế phẩm XOA BÓP GS-TVB trên thực nghiệm

- Bảng kết quả thử kích ứng da của chế phẩm XOA BÓP GS-TVB.

2. Đánh giá tác dụng giảm đau, chống viêm của chế phẩm XOA BÓP GS-TVB trên thực nghiệm

- Các bảng kết quả đánh giá tác dụng giảm đau của chế phẩm XOA BÓP GS-TVB trên chuột cống trắng gây đau thần kinh ngoại vi bằng thắt dây thần kinh tọa.
- + Bảng kết quả thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước lạnh.
- + Bảng kết quả thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước nóng.
- + Bảng kết quả thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm cọ vẽ.
- Bảng kết quả đánh giá tác dụng giảm đau tại tổ chức viêm (Randall-Selitto Test).
- Các bảng kết quả đánh giá tác dụng chống viêm cấp của chế phẩm XOA BÓP GS-TVB trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng bằng carrageenin
- Các bảng kết quả đánh giá tác dụng chống viêm mạn của chế phẩm XOA BÓP GS-TVB trên mô hình gây viêm bằng tá chất Freund hoàn chỉnh

Hà Nội - 2024

Kết quả thử kích ứng da của chế phẩm XOABOP GS-TV.B.

Thỏ	Điểm đánh giá ban đỏ và kích ứng da ở thỏ															
	1 giờ				24 giờ				48 giờ				72 giờ			
	Ban đỏ		Phù nề		Ban đỏ		Phù nề		Ban đỏ		Phù nề		Ban đỏ		Phù nề	
	Cp	Ch	Cp	Ch	Cp	Ch	Cp	Ch	Cp	Ch	Cp	Ch	Cp	Ch	Cp	Ch
Thỏ 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thỏ 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thỏ 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trung bình	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Cp – vùng da đắp gạc tẩm mẫu thử; Ch – vùng da đắp gạc tẩm nước cất

Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau của chế phẩm XOA BÓP GS-TVVB trên chuột cống trắng gây đau thần kinh ngoại vi bằng thắt dây kinh tọa

Thời gian trễ rút chân (s) trong thử nghiệm ngâm nước lạnh

STT	Ngày 0				Ngày 7				Ngày 14				Ngày 21			
	Chứng	Mô	Volta	GS-	Chứng	Mô	Volta	GS-	Chứng	Mô	Volta	GS-	Chứng	Mô	Volta	GS-
1	21,94	3,89	4,43	3,89	20,02	6,79	13,77	11,06	20,41	7,48	20,3	21,3	24,35	7,96	24,3	22
2	27,74	3,26	6,05	7,28	28,03	4,09	13,38	11,55	21,62	7,06	16,6	18,2	22,9	7,51	21,1	21,1
3	30,65	5,15	4,79	5,65	27,18	6,23	13,97	14,27	26,49	9,17	19,4	16,1	28,71	9,03	20,5	21,3
4	23,87	5,09	5,06	5,41	25,49	8,26	11,39	12,5	21,62	10,5	19,1	19,7	20,48	8,26	19,8	23,6
5	23,39	5,96	4,88	4,13	25,49	7,69	13,77	14,23	17,57	5,41	13,6	23	25,81	8,41	22,1	25,2
6	22,26	5,21	3,97	4,39	30,42	7,99	10,53	10,94	26,76	9,5	19	20,3	25,16	8,36	19	24
7	23,71	5,32	5,03	3,97	21,97	9,34	11,52	14,42	22,3	10,1	18,1	18,6	26,13	7,76	22,6	19,5
8	27,1	4,28	4,67	5,37	23,66	5,74	10,33	13,27	23,51	6,33	17,1	21,8	27,58	7,46	24,1	20,3
9	31,61	5,33	5,19	5,88	28,03	6,45	14,37	16,05	27,3	8,44	20,2	17,2	29,68	9,3	21,3	22,3
10	21,61	5,09	3,65	3,23	29,86	7,94	10,26	10,56	26,22	9,31	18,6	19,7	24,52	8,16	16,8	22
mean	25,39	4,86	4,77	4,92	26,02	7,05	12,33	12,89	23,38	8,33	18,19	19,58	25,53	8,22	21,18	22,13
SD	3,65	0,80	0,67	1,21	3,37	1,50	1,67	1,85	3,24	1,69	2,01	2,11	2,73	0,60	2,31	1,73

Thời gian trễ rút chân (s) trong thử nghiệm ngâm nước nóng

STT	Ngày 0				Ngày 7				Ngày 14				Ngày 21			
	Chứng PT	Mô hình	Volta gel	GS-TVVB	Chứng PT	Mô hình	Volta gel	GS-TVVB	Chứng PT	Mô hình	Volta gel	GS-TVVB	Chứng PT	Mô hình	Volta gel	GS-TVVB
1	5,41	0,26	0,27	0,26	5,52	3,14	5,39	4,21	6,38	3,72	6,12	4,97	7,57	3,82	6,93	6,76
2	6,36	0,26	0,37	0,38	7,57	3,77	5,23	4,33	6,28	4,04	5,02	4,25	6,91	3,72	5,51	5,76
3	5,85	0,32	0,29	0,38	6,32	2,8	5,67	5,86	6,92	3,53	5,85	4,52	7,26	4,25	5,62	5,62
4	4,66	0,35	0,31	0,36	6,08	3,86	4,46	4,76	5,75	4,72	5,27	7,02	5,26	4,19	5,54	4,98
5	4,56	0,36	0,3	0,27	6,08	3,65	5,39	5,42	6,51	2,95	3,72	5,88	6,67	4,27	6,06	7,05
6	4,62	0,32	0,23	0,23	8,09	3,79	4,12	3,51	7,68	4,32	5,76	5,27	6,65	4,12	4,86	6,18
7	4,52	0,31	0,31	0,26	5,91	4,33	4,51	5,49	5,27	4,44	5,45	6,07	6,65	3,67	6,13	5,43
8	5,34	0,27	0,29	0,36	5,66	2,67	4,14	5,05	6,31	2,81	5,17	6,11	7,22	3,62	7,12	5,29
9	6,26	0,33	0,34	0,39	6,74	3,01	5,62	6,18	7,35	3,79	6,03	4,98	7,69	4,55	5,84	5,95
10	4,43	0,32	0,22	0,32	7,44	3,79	4,02	4,26	7,28	4,32	5,36	5,52	6,65	4,12	4,45	5,81
mean	5,20	0,31	0,29	0,32	6,54	3,48	4,86	4,91	6,57	3,86	5,38	5,46	6,85	4,03	5,81	5,88
SD	0,75	0,04	0,05	0,06	0,88	0,54	0,67	0,84	0,75	0,63	0,69	0,83	0,68	0,31	0,82	0,64

Thời gian trễ rút chân (s) trong thử nghiệm cạo vẩy

STT	Ngày 0				Ngày 7				Ngày 14				Ngày 21			
	Chứng PT	Mô hình	Volta gel	GS-TVVB	Chứng PT	Mô hình	Volta gel	GS-TVVB	Chứng PT	Mô hình	Volta gel	GS-TVVB	Chứng PT	Mô hình	Volta gel	GS-TVVB
1	2	9	10	8	1	13	10	7	2	13	9	7	1	12	9	9
2	2	9	13	12	2	15	10	7	2	14	6	6	1	12	7	6
3	2	11	11	12	1	11	11	10	2	12	9	6	1	13	7	6
4	1	12	11	12	1	15	8	8	2	16	8	10	2	13	7	6
5	1	12	11	9	1	15	10	9	2	10	5	8	1	13	8	8
6	2	11	8	7	2	15	8	6	2	15	8	7	1	13	6	7
7	1	11	11	8	1	17	7	9	1	13	9	8	2	11	8	6
8	2	10	11	12	1	11	8	8	2	10	8	8	1	11	8	6
9	2	12	12	13	1	12	10	10	2	13	9	7	1	14	7	7
10	1	11	8	10	2	15	7	9	2	15	8	8	1	13	6	7
mean	1,60	10,80	10,60	10,30	1,30	13,90	8,90	8,30	1,90	13,10	7,90	7,50	1,20	12,50	7,30	6,80
SD	0,52	1,14	1,58	2,16	0,48	2,02	1,45	1,34	0,32	2,02	1,37	1,18	0,42	0,97	0,95	1,03

Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau tại tổ chức viêm (Randall-Selitto Test)

Ngưỡng đau tại các thời điểm đánh giá (g)

STT	30 phút			60 phút			90 phút			120 phút		
	Tham chiếu	GS-TVVB	Chứng	Tham chiếu	GS-TVVB	Chứng	Tham chiếu	GS-TVVB	Chứng	Tham chiếu	GS-TVVB	Chứng
1	6,5	5,1	3,5	4,8	8,1	4	5,2	6,8	3,5	5	6,5	3,5
2	4,8	6,9	6,4	6,9	6,9	3,2	6,2	5,6	3,3	5,3	5,2	4,2
3	4,6	5,5	5	6,6	7,2	6,5	5,1	6,5	3,5	6,1	5,3	4,1
4	4,9	5,1	4,5	4,2	5,6	4,2	5,5	6,1	6,2	4,1	4,8	3,3
5	4,7	5,3	3,4	6,2	6,8	4,8	4,2	3,9	4,2	5,2	5,4	6,2
6	4,5	3,8	2,5	6,8	4,9	2,7	6,2	5,8	3,8	6,1	3,8	3,8
7	5,2	5,2	3	5,9	5,4	4,6	5,1	5,5	5,1	4,1	5,2	3,4
8	5,8	4,8	4,2	6,8	4,8	4,2	5,4	5,2	4,1	5,3	6,1	3,3
9	5,28	5,29	4,67	5,59	5,45	4,55	5,61	5,59	4,57	5,68	5,52	4,62
10	5,25	5,25	5,12	5,48	5,47	5,32	5,64	5,55	5,32	5,72	5,45	5,19
mean	5,15	5,22	4,23	5,93	6,06	4,41	5,42	5,65	4,36	5,26	5,33	4,16
SD	0,61	0,76	1,16	0,92	1,11	1,06	0,58	0,79	0,94	0,71	0,72	0,95
%	21,85	23,53	0,00	34,49	37,55	0,00	24,23	29,71	0,00	26,41	28,02	0,00

Kết quả đánh giá tác dụng chống viêm cấp của chế phẩm XOA BÓP GS-TVB trên mô hình gây phù chân chuột cống bằng carrageenin

Kết quả thể tích chân chuột nghiên cứu phù viêm

STT	XPB			2h			4h			6h			24h		
	GS TVB	Tham chiếu	Chương BL	GS TVB	Tham chiếu	Chương BL	GS TVB	Tham chiếu	Chương BL	GS TVB	Tham chiếu	Chương BL	GS TVB	Tham chiếu	Chương BL
1	2.05	2.05	2.17	2.95	2.82	3.66	2.88	2.81	3.69	2.57	2.76	3.58	2.19	2.22	2.45
2	2.16	2.31	2.25	2.71	2.85	3.42	2.79	2.88	3.44	2.68	2.84	3.26	2.36	2.45	2.49
3	2.03	1.83	2.05	2.64	2.43	2.93	2.67	2.51	3.23	2.7	2.52	3.26	2.24	2.04	2.27
4	2.16	2.06	2.15	2.84	2.79	3.02	2.79	2.86	3.14	2.82	2.56	3.16	2.26	2.32	2.54
5	2.03	2.06	2.06	2.51	2.52	3.38	2.71	2.91	3.41	2.93	2.94	3.36	2.28	2.27	2.63
6	1.93	2.34	1.85	2.51	2.85	2.92	2.59	2.48	2.89	2.94	2.93	2.89	2.01	2.45	2.12
7	2.04	2.34	2.22	2.47	2.83	2.92	2.48	2.89	2.95	2.74	2.89	2.96	2.16	2.45	2.28
8	2.07	2.12	1.96	2.65	3.12	2.65	2.68	2.83	3.12	2.61	2.86	2.99	2.18	2.22	2.26
9	2.37	1.94	2.03	3.21	2.89	3.21	3.23	2.71	3.26	3.2	2.82	2.97	2.56	2.13	2.24
10	2.01	2.2	1.86	2.69	2.91	2.69	2.82	2.79	2.98	2.58	2.75	2.83	2.26	2.32	2.21
Mean	2.09	2.13	2.06	2.72	2.80	3.08	2.76	2.82	3.22	2.73	2.79	3.13	2.25	2.29	2.35
SD	0.12	0.17	0.14	0.23	0.20	0.33	0.20	0.13	0.24	0.22	0.14	0.24	0.14	0.14	0.17

Kết quả tính toán mức tăng thể tích chân chuột

STT	2h			4h			6h			24h					
	GS TVB	Tham chiếu	Chương BL	GS TVB	Tham chiếu	Chương BL	GS TVB	Tham chiếu	Chương BL	GS TVB	Tham chiếu	Chương BL			
1				43.90	37.56	68.66	40.49	37.07	70.05	25.37	34.63	64.98	6.83	8.29	12.90
2				25.46	23.38	52.00	29.17	24.68	52.89	24.07	22.94	44.89	9.26	6.06	10.67
3				30.05	32.79	42.93	31.53	37.16	57.56	33.00	37.70	59.02	10.34	11.48	10.73
4				31.48	35.44	40.47	29.17	38.83	46.05	30.56	24.27	46.98	4.63	12.62	18.14
5				23.65	22.33	64.08	33.50	41.26	65.53	44.33	42.72	63.11	12.32	10.19	27.67
6				30.05	21.79	57.84	34.20	27.35	58.92	25.39	25.21	56.22	4.15	4.70	14.59
7				21.08	20.94	31.53	21.57	23.50	32.88	34.31	23.50	33.33	5.88	4.70	2.70
8				28.02	47.17	58.13	29.47	33.49	59.18	26.09	34.91	52.55	5.31	4.72	15.31
9				35.44	48.97	48.13	36.29	39.69	60.59	35.02	45.36	46.31	8.02	9.79	10.34
10				33.83	32.27	44.62	40.30	26.82	60.22	28.36	25.00	52.15	12.44	5.45	18.82
Mean				30.30	32.26	49.55	32.57	32.99	56.39	30.65	31.63	51.95	7.92	7.80	14.19
SD				6.53	10.30	12.50	5.72	6.76	10.49	6.24	8.49	9.52	3.07	3.05	6.61
I% tíc chế phù so với lô chứng)				38.85	34.88	0.00	42.24	41.50	0.00	41.00	39.13	0.00	44.19	45.01	0.00



**Kết quả đánh giá tác dụng chống viêm mạn của chế phẩm XOA BỚP GS-TVB
trên mô hình gây viêm bằng tá chất Freund hoàn chỉnh**

ĐƯỜNG KÍNH KHỚP VIÊM

STT	XPB					Sau 7					Sau 14					Sau 21					Sau 28 ngày				
	Chương	Mô hình	T. chiếu	GS TVB	Chương	Mô hình	T. chiếu	GS TVB	Chương	Mô hình	T. chiếu	GS TVB	Chương	Mô hình	T. chiếu	GS TVB	Chương	Mô hình	T. chiếu	GS TVB	Chương	Mô hình	T. chiếu	GS TVB	
1	6,57	6,42	6,75	6,35	6,63	7,97	7,47	7,22	6,62	8,11	7,53	7,42	6,7	7,57	7,19	6,77	6,65	7,38	6,92	6,62	6,65	7,38	6,92	6,72	
2	6,47	6,52	6,12	6,92	6,52	7,92	7,12	7,47	6,52	8,38	7,57	7,57	6,58	7,51	7,22	7,56	6,62	6,83	6,43	6,62	6,83	6,43	6,92	7,25	
3	7,67	6,58	6,52	6,32	7,69	8,63	7,23	7,92	7,72	8,7	7,72	7,62	7,77	8,22	7,19	7,17	7,82	7,86	6,91	7,82	7,86	6,91	6,68	6,68	
4	6,68	6,68	6,45	7,07	6,75	8,42	7,02	7,75	6,77	8,56	7,79	7,93	6,81	8,04	7,37	7,65	6,75	7,81	6,98	7,81	7,86	6,91	6,98	7,22	
5	6,72	6,98	7,36	6,91	6,76	8,25	7,95	7,47	6,9	8,63	8,13	7,98	6,86	7,86	8,13	7,91	6,82	7,86	6,98	7,86	7,86	6,91	7,22	7,46	
6	6,82	6,62	7,22	6,53	6,88	7,69	8,22	7,23	6,89	7,81	8,08	8,23	6,91	7,37	7,66	7,15	6,95	7,17	7,45	7,86	7,86	6,91	7,22	6,83	
7	6,62	7,52	7,57	7,75	6,68	8,51	8,31	8,56	6,72	8,65	8,37	8,69	6,8	8,59	8,15	8,45	6,77	8,33	7,91	8,01	8,01	7,91	8,01	8,01	
8	6,53	7,73	6,37	6,53	6,61	8,85	8,15	8,01	6,6	9,01	7,65	7,37	6,57	8,68	7,06	7,22	6,72	8,57	6,86	6,73	8,57	6,86	6,73	6,73	
9	7,42	6,92	6,29	6,65	7,47	7,91	7,41	7,42	7,52	8,16	7,56	7,4	7,55	7,69	6,99	7,61	7,59	7,26	6,82	6,95	7,26	6,82	6,95	6,95	
10	6,37	6,48	6,55	6,47	6,43	7,97	7,47	7,15	6,45	8,23	7,41	7,37	6,90	7,71	6,96	6,73	6,48	6,68	6,73	6,68	6,73	6,68	6,73	6,68	
x mean	6,79	6,85	6,72	6,75	6,84	8,21	7,64	7,62	6,87	8,42	7,78	7,76	6,90	7,92	7,39	7,42	6,92	7,39	7,06	7,06	7,39	7,06	7,06	7,06	7,06
SD	0,42	0,45	0,49	0,43	0,41	0,38	0,48	0,44	0,42	0,35	0,31	0,44	0,43	0,45	0,44	0,53	0,44	0,62	0,44	0,62	0,44	0,62	0,44	0,43	

% TĂNG ĐƯỜNG KÍNH KHỚP VIÊM

STT	XPB					Sau 7					Sau 14					Sau 21					Sau 28 ngày				
	Chương	Mô hình	T. chiếu	GS TVB	Chương	Mô hình	T. chiếu	GS TVB	Chương	Mô hình	T. chiếu	GS TVB	Chương	Mô hình	T. chiếu	GS TVB	Chương	Mô hình	T. chiếu	GS TVB	Chương	Mô hình	T. chiếu	GS TVB	
1					0,91	24,14	10,67	13,70	0,76104	26,324	11,5556	16,8504	1,97869	17,9128	6,51852	6,61417	1,21766	14,9533	2,51852	5,82677					
2					0,77	21,47	16,34	7,95	0,7728	28,5276	23,6928	9,39306	1,70615	15,184	17,9739	9,24855	2,31839	4,7546	2,06536	4,76879					
3					0,26	31,16	10,89	25,32	0,65189	32,2188	18,4049	20,5696	1,30378	24,924	10,2761	13,4494	1,95567	19,4529	5,9816	5,6962					
4					1,05	26,05	8,84	9,62	1,34731	28,1437	20,7752	12,1641	1,94611	20,3593	14,2636	8,20368	1,0479	16,9162	8,21705	2,12164					
5					0,60	18,19	8,02	8,10	2,67857	23,639	10,462	15,4848	2,08333	12,6074	10,462	14,4718	1,4881	12,6074	2,71739	7,95948					
6					0,88	16,16	13,85	10,72	1,02639	17,9758	11,9114	26,0337	1,31965	11,3293	6,09418	9,49464	1,90616	8,30816	3,1856	4,59418					
7					0,91	13,16	9,78	10,45	1,51057	15,0266	10,568	12,129	2,71903	14,2287	7,66182	2,26586	10,7713	4,49141	3,35484						
8					1,23	14,49	27,94	22,66	1,07198	16,5589	20,0942	12,8637	0,61256	12,2898	10,832	10,5666	2,90965	10,8668	7,69231	3,06279					
9					0,67	14,31	17,81	11,58	1,34771	17,9191	20,1908	11,2782	1,75202	11,1272	11,1288	14,4361	2,29111	4,91329	8,42607	4,51128					
10					0,94	22,99	14,05	10,51	1,25589	27,0062	13,1298	13,9104	1,25589	18,9815	6,25954	4,01855	1,72684	3,08642	2,74809	3,24575					
x mean					0,82	20,21	13,82	13,06	1,24	23,33	16,08	15,07	1,67	15,89	10,15	9,95	1,91	10,66	5,10	4,51					
SD					0,27	5,93	5,92	6,02	0,58	6,00	5,02	4,99	0,58	4,54	3,81	3,40	0,57	5,47	2,36	1,69					
					I (% tcc chủ)						31,64	35,38		31,09	35,43		36,16	37,38		52,13	57,67				