THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG GIAI ĐOẠN 1 CỦA VIÊN XƯƠNG KHỚP "SU TONG" (THIÊN NIÊN KIỆN, CỐT TOÁI BỔ, BẠCH CHỈ)

Đỗ Tân Khoa, Nguyễn Lê Việt Hùng***

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: *Nghiên cứu được thực hiện để khảo sát tính an toàn của viên xương khớp Su Tong trên người bình thường. Qua đó xác định liều an toàn và khảo sát tính dung nạp của viên xương khớp Su Tong trên người tình nguyện, tiến tới mục đích thử nghiệm trên bệnh nhân, nhằm bổ sung vào danh mục các thuốc thuộc nhóm cơ xương khớp - một chế phẩm nguồn gốc thảo dược.*

Thiết kế nghiên cứu: *Nghiên cứu lâm sàng, mở, không nhóm chứng, được thực hiện tại Bệnh viện Y học cổ truyền Tp.Hồ Chí Minh, từ tháng 5/2014 đến tháng 7/2014 gồm: So sánh các chỉ số sinh hiệu: Mạch, huyết áp, nhịp thở, nhiệt độ của người tình nguyện trước và sau khi dùng viên xương khớp Su Tong; so sánh các chỉ số sinh hóa máu: Ure, Creatinin, AST, ALT, GGT, Glucose của người tình nguyện trước và sau khi dùng viên xương khớp Su Tong; ghi nhận các biểu hiện bất thường của người tình nguyện sau khi dùng viên xương khớp Su Tong; xác định liều an toàn trên người của viên xương khớp Su Tong, giúp đưa ra chỉ định về liều lượng cho nghiên cứu giai đoạn 2 trên bệnh nhân viêm khớp gút.*

Đối tượng nghiên cứu: *Gồm các tình nguyện viên khoẻ mạnh, tuổi từ 18-60, không phân biệt giới tính, nghề nghiệp, thành phần xã hội, khu vực lưu trú. Chỉ tiêu đánh giá: Chỉ số sinh hiệu (mạch, nhiệt độ, huyết áp, nhịp thở, nhịp tim, tri giác), số lượng: Hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Đường huyết đói, AST, ALT, GGT, Ure, Creatinin. ECG, XQ tim phổi thẳng, Siêu âm bụng tổng quát, Tổng phân tích nước tiểu trong giới hạn bình thường.*

Kết quả: *Các chỉ số sinh hiệu: Mạch, huyết áp, nhịp thở, và nhiệt độ của người tình nguyện trước và sau khi dùng viên xương khớp Su Tong không thay đổi ở cả 3 nhóm liều 6 viên, 12 viên và 18 viên/ngày. Các chỉ số sinh hóa máu: Ure, Creatinin, AST, ALT, GGT, Glucose của người tình nguyện trước và sau khi dùng viên xương khớp Su Tong không thay đổi ở cả 3 nhóm liều 6 viên, 12 viên và 18 viên/ngày. Không ghi nhận các biểu hiện bất thường nghiêm trọng của người tình nguyện sau khi dùng viên xương khớp Su Tong ở cả 3 nhóm liều 6 viên, 12 viên và 18 viên/ngày. Xác định liều an toàn trên người của viên xương khớp Su Tong là 18 viên/ngày và đưa ra chỉ định về liều lượng cho nghiên cứu giai đoạn 2 trên bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid là 8 viên/người 50kg/ngày.*

Kết luận: *Những kết quả thu được cho thấy rằng Viên xương khớp Su Tong dung nạp tốt trên người với liều tối đa an toàn là 18 viên/ngày. Khuyến cáo sử dụng liều 8 viên/người 50kg/ngày cho giai đoạn 2 trên bệnh nhân viêm khớp gút.*

Từ khóa: *Viên xương khớp Su Tong.*

ABSTRACT

PHASE I CLINICAL TRIALS OF ANTI-OSTEOARTHRITIS CAPSULE "SU TONG" (RHIZOMA HOMALOMENAE, RHIZOMA DRYNARIAE, RADIX ANGELICAE DAHURICAE).

Do Tan Khoa, Nguyen Le Viet Hung

* Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Supplement of Vol. 19 - No 5 - 2015: 28 - 36

* Bệnh viện Y Học Cổ Truyền TPHCM, ** Khoa Y học cổ truyền – ĐH Y Dược TP. HCM

Tác giả liên lạc: ThS. Đỗ Tân Khoa *ĐT:* 0903646211 *Email*: bsdotankhoa@yahoo.com

***Aims**: The aim of this work was to study on the safety of anti-osteoarthritis capsule Su Tong (in abbreviation: Su Tong capsule). The safety and compatibility of this herbal drug were determined in volunteers in order to proceed trial for patients and introduce a new herbal preparation to the list medicines of musculoskeletal treatment.*

***Study design and setting**: An open clinical trial was established at Hospital of Traditional Medicine HCM City from May – 2014 to July – 2014: Comparing vital sign: Pulse, blood pressure, breathing rate, temperature of volunteer before and after using Su Tong capsule. Comparing blood biochemical: Urea, Keratinize, AST, ALT, GGT, Glucose of volunteer before and after using Su Tong capsule; recording volunteers' abnormal sign after using Su Tong capsule. Determining safe dosage of Su Tong capsule in human and giving out the recommended dosage for phase 2 in patients with gouty arthritis.*

***Subjects:** Volunteers were in the age of 18-60; both male and female, career, social component, and living area.*

***Observed parameters**: Vital sign: Pulse, blood pressure, breathing rate, temperature, heartbeat, perception), complete blood count: RBC, WBC, Platelets. FPG, AST, ALT, GGT, Urea, Keratinize. ECG, Cardiopulmonary straight X – ray, general abdominal ultrasound, total urine analysis within normal limits.*

***Results**: Su Tong capsule: Vital sign: Pulse, blood pressure, breathing rate, temperature of volunteer before and after using Su Tong capsule weren't changed in 3 groups (6 pills, 12 pills, 18 pills per day). Blood biochemical: Urea, Keratinize, AST, ALT, GGT, Glucose of volunteer before and after using Su Tong capsule weren't changed in 3 groups (6 pills, 12 pills, 18 pills per day). None of any abnormal changes happened in volunteers after using Su Tong capsule in 3 groups (6 pills, 12 pills, 18 pills per day). Safe dosage of Su Tong capsule determined was 18 pills per day in human; and the recommended dosage for phase 2 in patients with lipid metabolism disorders was 8 pills per day for a 50 kilo person.*

***Conclusion**: Su Tong capsule was safe with maximum permissible dosage 18 pills per day in human. It was recommended 8 pills per day for a 50 kilo person in phase 2 for gouty arthritis patients.*

***Keywords**: Su Tong capsule.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gút (bệnh gout) hay viêm khớp gút (Gouty arthritis) là bệnh thường gặp nhất trong nhóm bệnh khớp do rối loạn chuyển hóa, ảnh hưởng đến nam giới ở từ trung niên đến khi có tuổi và phụ nữ sau tuổi mãn kinh, gây tăng acid uric trong máu và sự lắng đọng tinh thể urat ở một số mô của cơ thể, đặc biệt là ở màng hoạt dịch khớp, gây các cơn viêm khớp cấp, tiến triển đến viêm đa khớp mạn tính, kèm nổi hạt tô phi (tophi) ở nhiều nơi. Bệnh không chỉ gây đau đớn và tàn phế, còn diễn tiến kéo dài, gây nhiều biến chứng nặng nề và là gánh nặng về kinh tế - tinh thần cho bản thân người bệnh, cho cả gia đình và xã hội.

Bệnh đã trở thành vấn đề thường gặp trên lâm sàng ở các nước phát triển (chiếm 1% nam giới). Việt nam, 99% viêm khớp gút là nam giới, trên 30 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh ngày càng tăng, phần lớn không được chẩn đoán sớm nên có thể có nhiều biến chứng nặng (nổi u cục, suy thận...), trở thành 1 trong 4 bệnh khớp thường gặp nhất điều trị nội trú tại khoa các Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai (Hà Nội) và bệnh viện Chợ Rẫy (Tp. Hồ Chí Minh)[4].

Việc điều trị đề cao phát hiện sớm, có quản lý bệnh, giáo dục tuyên truyền và các biện pháp không dùng thuốc (tiết chế trong ăn uống và hạn chế uống rượu bia,...). Thuốc bao gồm nhóm thuốc chống viêm, giảm đau (như colchicin, nhóm NSAIDs, corticoide), hạ acid uric máu (như allopurinol…), và ngăn ngừa tái phát (dùng Colchicin...)[3].

Sử dụng các nhóm thuốc kháng viêm, giảm đau thường gây ra một số biến chứng như viêm loét dạ dày tá tràng, suy gan, suy thận... Nhóm giảm và duy trì acid uric máu thường được sử dụng là allopurinol, tuy nhiên có khoảng 5% trường hợp có phản ứng tăng cảm với allopurinol. Hội chứng quá mẫn của allopurinol tuy hiếm gặp nhưng khá nghiêm trọng với tỷ lệ tử vong lên tới 20 – 30%. Sử dụng colchicin, allopurinol riêng lẻ hay phối hợp 2 loại thuốc trên cũng ghi nhận tỷ lệ dị ứng thuốc cao hơn hẳn các loại thuốc khác trong điều trị viêm khớp gút. Đây là những trở ngại đối với một liệu trình điều trị lâu dài[6].

Viên xương khớp Su Tong là một thực phẩm chức năng với thành phần hoàn toàn từ thảo dược thuốc nam rẻ tiền, dễ trồng gồm Thiên niên kiện (40%), Cốt toái bổ (30%), Bạch chỉ (30%) được bào chế dạng viên nang, được Bộ Y tế cho lưu hành một vài năm gần đây. Sản phẩm qua thời gian sử dụng cho thấy có tác dụng tăng cường sức khỏe, mạnh gân xương, giảm acid uric máu, kháng viêm, giảm đau hỗ trợ trong điều trị các trường hợp phong thấp, đau nhức xương khớp, người bị bệnh gout, tê mỏi chân tay, trường hợp viêm khớp, viêm khớp dạng thấp[1,2,7].

Kết quả khảo sát một số tác dụng dược lý của viên xương khớp Su Tong trên thực nghiệm: Khi cho chuột uống ở liều gấp 11 lần liều sử dụng trên người không có biểu hiện độc tính cấp và ở liều gấp hai lần liều sử dụng hàng ngày trên người) không có biểu hiện bất thường về độc tính bán trường diễn sau thời gian uống liên tục hàng ngày trong 2 tháng. Khi dùng ở liều uống 1-2 viên/kg thể trọng chuột (tương đương liều sử dụng hàng ngày trên người) có tác dụng kháng viêm cấp và mạn, tác dụng giảm đau và tác dụng hạ acid uric máu[5].

Từ thuận lợi trên và kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng rất khả quan, chúng tôi tiến hành nghiên cứu các tác dụng và độ an toàn của viên xương khớp Su Tong khi sử dụng trên người. Góp phần chứng minh một chế phẩm đông dược mới có tác dụng kháng viêm, giảm đau và hạ acid uric máu bổ sung trong phác đồ điều trị bệnh viêm khớp gút và để hạn chế các tác dụng phụ của thuốc Tân dược.

Để có cơ sở nghiên cứu trên lâm sàng đánh giá tác dụng của thuốc, trong khuôn khổ nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên người tình nguyện với mục tiêu xác định liều an toàn và khảo sát tính dung nạp của chế phẩm.

PHƯƠNG TIỆN – PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương tiện nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Gồm các tình nguyện viên khoẻ mạnh, có sinh hiệu và các xét nghiệm trong giới hạn bình thường, tuổi từ 18-60, không phân biệt giới tính, nghề nghiệp, thành phần xã hội, khu vực lưu trú.

Thuốc thử nghiệm: Viên xương khớp Su Tong được cung cấp bởi Công ty TNHH Giai Cảnh, đóng gói hộp 30 viên nang, cùng lô sản xuất: 71/2013, hạn dùng 17/7/2016. Thành phần chính trong mỗi viên: 500 mg cao khô gồm Thiên niên kiện (40%), Cốt toái bổ (30%) và Bạch chỉ (30%). Viên nang được tháo bỏ vỏ nang, cân trọng lượng bột viên của 10 viên và xác định khối lượng trung bình của 01 viên là 500 mg.

Thiết bị: Xét nghiệm bằng máy phân tích sinh hóa tự động và các máy chụp X quang, máy đo điện tim hiện đang sử dụng tại khoa xét nghiệm và chẩn đoán hình ảnh - bệnh viện YHCT TP.HCM.

Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng, mở, không có nhóm chứng.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Tại Bệnh viện Y học cổ truyền TP. HCM, từ tháng 5/2014 đến tháng 7/2014.

Cỡ mẫu

Chọn 30 tình nguyện viên. Phân nhóm theo phương pháp ngẫu nhiên đơn. Bốc thăm chia làm 3 nhóm.

Phương pháp xử lý thống kê số liệu thực nghiệm:

So sánh 2 số trung bình trước và sau dùng thuốc của 1 nhóm bằng phép kiểm tra áp dụng cho 2 dãy số liệu từng cặp. Xử lý bằng phần mềm Stata 10.0. Kết quả thử nghiệm đạt ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% khi $p < 0,05$.

Vấn đề y đức

Viên xương khớp Su Tong có cấu tạo từ các vị thuốc cổ truyền được người dân sử dụng đã lâu đời dưới nhiều dạng khác nhau, tất cả các vị thuốc này đều không độc. Sản phẩm đã được xác định không gây độc tính cấp và trường diễn trên động vật thí nghiệm, và được phép lưu hành dưới dạng thực phẩm chức năng từ năm 2012, chưa nghi nhận có tác dụng phụ nào trên người đã từng sử dụng, do vậy có thể thấy sản phẩm tương đối an toàn trên người.

Theo nghiên cứu dược lý tiền lâm sàng đã chứng minh viên xương khớp Su Tong không làm thay đổi các chỉ số huyết học, chỉ số sinh hóa về chức năng gan, thận. Như vậy có thể dự đoán viên xương khớp Su Tong sẽ không gây độc trên người. Đối tượng nghiên cứu là người tình nguyện khỏe mạnh, được biết các thông tin đầy đủ về nghiên cứu và đồng ý tham gia.

KẾT QUẢ

Đặc điểm chung của 3 nhóm

Tổng số tình nguyện viên tham gia nghiên cứu là 30 gồm 13 nữ và 17 nam, có tuổi trung bình của nhóm 27,97 ± 5,89, tuổi thấp nhất 19 và tuổi cao nhất 41. Tổng số tình nguyện viên chia 3 nhóm, mỗi nhóm 10 người.

Kết quả nghiên cứu trên nhóm 1

Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Cỡ mẫu: 10, trong đó có 6 nữ, 4 nam.

Tuổi trung bình: 27,9 ± 6,15. Tuổi thấp nhất là 20, tuổi cao nhất là 37.

Cân nặng trung bình: 54,99 ± 9,4, BMI trung bình: 21,49 ±4,4.

Ảnh hưởng trên chỉ số lâm sàng

Bảng 1. *So sánh các số trung bình sinh hiệu nhóm 1*

Chỉ số (Đơn vị)	Mạch (lần/phút)	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)	NĐ (^{0}C)	Nhịp thở (lần/phút)
Trước uống thuốc	78 ± 3,77	107 ± 10,59	67 ± 8,23	36,9 ± 0,1	20 ± 0,4
Sau 1 giờ	77,4 ± 3,27	108 ± 11,35	67,8 ± 8,33	37 ± 0,09	20 ± 0,5
Sau 2 giờ	79,2 ± 3,68	112 ± 10,33	68 ± 9,19	37 ± 0,07	20 ± 0,2
Sau 6 giờ	79,8 ± 3,71	111 ± 12,87	69 ± 8,76	37 ± 0,04	20,2 ± 0,1
Sau 1 ngày	81,2 ± 3,01	112 ± 9,19	68 ± 9,19	37 ± 0,03	20 ± 0,5
Sau 3 ngày	78,4 ± 2,63	108 ± 10,33	68 ± 7,89	36,9 ± 0,09	20 ± 0,3
ANOVA	F = 1,74 p = 0,06*	F = 0,01 p = 0,45*	F = 0,58 p = 0,88*	F = 0,87 p = 0,59*	F = 1,35 p = 0,19*

(*): không khác biệt ý nghĩa

Nhận xét: Các chỉ số trung bình về mạch, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, nhiệt độ, nhịp thở ở nhóm 1 không có sự khác biệt ý nghĩa trước uống thuốc và các thời điểm sau uống thuốc với $p > 0,05$.

Ảnh hưởng trên chỉ số cận lâm sàng

Các chỉ số trung bình của AST, và GGT ở nhóm 1 không có sự khác biệt ý nghĩa khi đo giữa trước uống thuốc và 3 ngày sau uống thuốc với $p > 0,05$.

Bảng 2. *So sánh các chỉ số men gan nhóm 1*

Chỉ số (Đơn vị)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)
Trước uống thuốc	30,47 ± 5,66	20,81± 6,90	17,20± 18,80
Sau 3 ngày	27,48 ± 5,07	18,63± 5,36	15,45± 12,43
T test	t = 1,28 p = 0,23*	t = 3,43 p = 0,01	t = 1,28 p = 0,23*

(*): không khác biệt ý nghĩa.

Chỉ số trung bình của ALT: Trung bình trước khi uống thuốc là 20,81 ± 6,90 và giảm sau khi

uống là 18,63 ± 5,36, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,01. Kết quả ALT của 10 tình nguyện viên trước và sau dùng thuốc vẫn trong giá trị bình thường(< 40 UI/L). Qua đối chiếu với tác dụng dược lý của từng vị thuốc và kết quả nghiên cứu dược lý tiền lâm sàng của viên xương khớp Su Tong chưa ghi nhận tác động gây hạ men gan. Tác dụng có hạ men gan của viên xương khớp Su Tong hay không? Cần được theo dõi dài ngày và trên mẫu lớn hơn (≥ 30 trường hợp) giúp kết luận chính xác hơn. Nhưng kết quả trên giúp khẳng định tính an toàn của viên xương khớp Su Tong.

Bảng 3. *So sánh các chỉ số glucose huyết, ure, creatinin nhóm 1*

Chỉ số (Đơn vị)	Glucose (mmol/l)	Ure (mmol/l)	Creatinin (mmol/l)
Trước uống thuốc	5,31 ± 0,44	3,9 ± 1,30	86,17 ± 9,83
Sau 3 ngày	5,13 ± 0,34	4,12 ± 1,32	92,66 ± 6,95
T test	t = 1,24 p = 0,25*	t = 1,00 p = 0,34*	t = 2,11 p = 0,06*

(*): không khác biệt ý nghĩa.

Nhận xét: Các chỉ số trung bình của Glucose, ure, creatinin máu ở nhóm 1 không có sự khác biệt ý nghĩa khi đo giữa trước uống thuốc và 3 ngày sau uống thuốc với p > 0,05.

Ảnh hưởng trên chỉ số lâm sàng

Bảng 4*. So sánh các số trung bình sinh hiệu nhóm 2*

Chỉ số (Đơn vị)	Mạch (lần/phút)	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)	NĐ (^{0}C)	Nhịp thở (lần/phút)
Trước uống thuốc	79,8 ± 2,57	117 ± 6,75	71 ± 3,16	37 ± 0,07	20,1 ± 0,74
Sau 1 giờ	79,6 ± 2,95	114 ± 5,16	71 ± 5,68	36,9 ± 0,1	19,8 ± 0,42
Sau 2 giờ	80,2 ± 3,46	116 ± 5,16	71 ± 5,68	37 ± 0,07	19,8 ± 0,42
Sau 6 giờ	80,4 ± 3,75	115 ± 5,27	70 ± 6,67	37 ± 0,05	19,8 ± 0,42
Sau 1 ngày	82 ± 3,65	121 ± 8,76	67 ± 6,75	37,1 ± 0,06	20,1 ± 0,74
Sau 3 ngày	80,6 ± 2,84	113 ± 6,75	71 ± 5,68	37 ± 0,05	20,1 ± 2
ANOVA	F=0,84 p=0,62	F=0,97 p=0,48	F=0,77 p=0,70	F=1,74 p=0,06	F=1,31 p=0,21

Nhận xét: Các chỉ số trung bình về mạch, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, nhiệt độ, nhịp thở ở nhóm 2 không có sự khác biệt ý nghĩa giữa trước uống thuốc và các thời điểm sau uống thuốc với p > 0,05.

Ảnh hưởng trên các triệu chứng cơ năng và sự dung nạp

Ghi nhận có 1 tình nguyện viên bị đau bụng, mức độ 1, xuất hiện ngày đầu dùng thuốc, tự hết những ngày sau đó. Có 1 tình nguyện viên bị buồn ngủ, mức độ 1, xuất hiện ngày thứ 2, thứ 3 khi đang dùng thuốc, tự hết khi ngưng thuốc 1 ngày. *Nhận xét:* Các triệu chứng cơ năng ở nhóm 1 xuất hiện với tỷ lệ thấp 1 đau bụng, 1 bị buồn ngủ, các trường hợp ở mức độ nhẹ, tự hết những ngày sau đó.

Kết luận: Với liều 2 viên x 3 lần/ngày, viên xương khớp Su Tong dung nạp tốt và không gây biểu hiện độc tính cấp và không ảnh hưởng các chỉ số lâm sàng, men gan, chức năng thận sau khi sử dụng 3 ngày. Đây là cơ sở để thực hiện liều tiếp theo.

Kết quả nghiên cứu trên nhóm 2

Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Cỡ mẫu: 10, trong đó có 3 nữ, 7 nam

Tuổi trung bình: 31,1± 6,66. Tuổi thấp nhất là 21, tuổi cao nhất là 41.

Cân nặng trung bình: 58,6 ± 7,5, BMI trung bình: 22 ± 1,8.

Ảnh hưởng trên chỉ số cận lâm sàng

Bảng 5. *So sánh các chỉ số men gan*

Chỉ số (Đơn vị)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)
Trước uống thuốc	30,71 ± 10,43	26,37± 12,98	24,03± 22,56
Sau 3 ngày	29,57 ± 10,36	28,24 ± 13,78	24,47± 20,12
T test	t = 0,37 p = 0,72*	t = 0,92 p = 0,39*	t = 0,60 p = 0,57*

(*): không khác biệt ý nghĩa.

Nhận xét: Các chỉ số trung bình của AST, ALT, GGT ở nhóm 1 không có sự khác biệt ý nghĩa khi đo trước uống thuốc và 3 ngày sau uống thuốc với p > 0,05.

Bảng 6. *So sánh các chỉ số glucose máu, ure, creatinin*

Chỉ số (Đơn vị)	Glucose (mmol/l)	Ure (mmol/l)	Creatinin (mmol/l)
Trước uống thuốc	5,36 ± 0,6	4,33 ± 0,63	101,9 ± 12,38
Sau 3 ngày	5,26 ± 0,32	4,04 ± 0,60	106,39 ± 11,05
T test	t = 0,68 p = 0,52*	t = 2,05 p = 0,08*	t = 2,36 p = 0,05

(*): không khác biệt ý nghĩa.

Nhận xét: Các chỉ số trung bình của Glucose, ure, creatinin máu ở nhóm 1 không có sự khác biệt ý nghĩa khi đo giữa trước uống thuốc và 3 ngày sau uống thuốc với p > 0,05.

Ảnh hưởng trên các triệu chứng cơ năng và sự dung nạp

Bảng 7. *Tần suất xuất hiện các triệu chứng cơ năng – thực thể nhóm 2*

Tình nguyện viên	Đau bụng			Chóng mặt			Tiêu chảy		
	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3
1	+	+	+						
2	+	+							
3	+	+	+				+	+	+
4				+	+				

Ghi nhận có 3 /10 tình nguyện viên có đau bụng. 1 tình nguyện viên vừa bị đau bụng vừa bị tiêu chảy. 1 tình nguyện viên chóng mặt, mức độ nhẹ ở ngày thứ 1 và thứ 2, sau đó tự hết.

Nhận xét: Các triệu chứng cơ năng đau bụng ghi nhận tăng so với nhóm 1, có 1 tình nguyện viên vừa đau bụng và vừa tiêu chảy, có 1 tình nguyện viên chóng mặt, tất cả đều ở mức độ nhẹ - tự hết.

Kết luận: Với liều 4 viên x 3 lần/ngày, viên xương khớp Su Tong dung nạp tốt và không gây biểu hiện độc tính cấp và không ảnh hưởng các chỉ số lâm sàng, men gan, chức năng thận sau khi sử dụng 3 ngày. Đây là cơ sở để thực hiện liều tiếp theo.

Kết quả nghiên cứu trên nhóm 3

Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Cỡ mẫu: 10, trong đó có 4 nữ, 6 nam

Tuổi trung bình: 24,9 ± 2,85 trong đó tuổi thấp nhất là 19, tuổi cao nhất là 29.

Cân nặng trung bình: 55 ± 13,5, BMI trung bình: 20,5 ± 3,4.

Ảnh hưởng trên chỉ số lâm sàng

Bảng 8. *So sánh các số trung bình sinh hiệu nhóm 3*

Chỉ số (Đơn vị)	Mạch (lần/phút)	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)	NĐ (^{0}C)	Nhịp thở (lần/phút)
Trước uống thuốc	73,3 ± 8,14	109 ± 5,68	68 ± 6,32	36,95 ± 0,08	19,6 ± 0,52
Sau 1 giờ	74,1 ± 8,27	110 ± 6,67	69 ± 7,38	36,97 ± 0,07	19,9 ± 0,32
Sau 2 giờ	74,7 ± 7,75	111 ± 7,38	70 ± 8,16	36,98 ± 0,06	19,9 ± 0,32
Sau 6 giờ	74,6 ± 7,31	111 ± 7,38	71 ± 7,38	36,98 ± 0,06	19,9 ± 0,32
Sau 1 ngày	76,4 ± 7,53	114 ± 8,43	73 ± 6,75	36,99 ± 0,03	19,6 ± 0,52
Sau 3 ngày	75,1 ± 7,67	109 ± 7,38	69 ± 7,38	36,98 ± 0,04	19,8 ± 0,42
ANOVA	F = 0,16 p = 1,00*	F = 0,79 p = 0,68*	F = 0,79 p = 0,67*	F = 0,88 p = 0,58*	F = 0,71 p = 0,76*

(*): không khác biệt ý nghĩa.

Nhận xét: Các chỉ số trung bình về mạch, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, nhiệt độ, nhịp thở ở nhóm 3 không có sự khác biệt ý nghĩa trước uống thuốc và các thời điểm sau uống thuốc với p > 0,05.

Ảnh hưởng trên chỉ số cận lâm sàng

Bảng 9*. So sánh các chỉ số men gan nhóm 3*

Chỉ số (Đơn vị)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)
Trước uống thuốc	28,5 ± 6,9	26,26 ± 17,83	17,76 ± 11,31
Sau 3 ngày	35,51 ± 17,46	33,57 ± 26,63	27,28 ± 24,04
T test	t = 1,22 p = 0,25*	t = 0,08 p = 0,31*	t = 1,39 p = 0,20*

(*): không khác biệt ý nghĩa.

Nhận xét: Các chỉ số trung bình của AST, ALT và GGT ở nhóm 3 đều có sự khác biệt ý nghĩa khi đo trước uống thuốc và 3 ngày sau uống thuốc với p < 0,05.

Bảng 10*. So sánh các chỉ số glucose máu, ure, creatinin nhóm 3*

Chỉ số (Đơn vị)	Glucose (mmol/l)	Ure (mmol/l)	Creatinin (mmol/l)
Trước uống thuốc	5,07 ± 0,52	3,69 ± 1,31	90,87 ± 9,54
Sau 3 ngày	5,42 ± 0,36	3,88 ± 0,57	95,76 ± 11,42
T test	t = 2,72 p = 0,02	t = 0,39 p=0,70*	t = 1,42 p = 0,19*

(*): không khác biệt ý nghĩa.

Nhận xét: Các chỉ số trung bình của ure, creatinin máu ở nhóm 3 không có sự khác biệt ý nghĩa khi đo giữa trước uống thuốc và 3 ngày sau uống thuốc với p > 0,05.

Chỉ số trung bình của Glucose: Trung bình trước khi uống thuốc là 5,07 ± 0,52 và sau khi uống là 5,42 ± 0,36, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,02. Kết quả Glucose trong máu của 10 tình nguyện viên trước và sau dùng thuốc vẫn trong khoảng giá trị bình thường.

Qua đối chiếu với tác dụng dược lý của từng vị thuốc và kết quả nghiên cứu dược lý tiền lâm sàng của viên xương khớp Su Tong chưa ghi nhận tác động gây tăng glucose máu. Phân tích các thành phần của tá dược (Natri benzoate, Magnesi carbonat nhẹ, bột Talc, Magnesi stearat, dầu ăn vừa đủ), chưa ghi nhận có tác dụng gây tăng glucose máu. Tác dụng tăng glucose máu của viên xương khớp Su Tong có hay không? Cần được theo dõi dài ngày và trên mẫu lớn hơn (≥ 30 trường hợp) giúp kết luận chính xác hơn. Tuy nhiên với kết quả Glucose trong máu của 10 tình nguyện viên trước và sau dùng thuốc vẫn trong khoảng giá trị bình thường, chúng tôi cho rằng viên xương khớp Su Tong không gây tăng đường huyết.

Ảnh hưởng trên các triệu chứng cơ năng và sự dung nạp

Bảng 11*. Tần suất xuất hiện các triệu chứng cơ năng –thực thể*

Tình nguyện viên	Đau bụng			Số lần tiêu chảy			Tính chất phân		
	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3
1	+								
2	+	+	+						
3					2	2		Sệt	Sệt
4					2	2		Sệt	Sệt
5				1	1	1	Lỏng	Lỏng	Lỏng

Ghi nhận có 2/10 tình nguyện viên có đau bụng, 2 tình nguyện viên tiêu chảy ngày thứ 2 và 3 khi dùng thuốc (ngày 2 lần, phân sệt), 1 tình nguyện viện phân lỏng mức độ nhẹ ở cả 3 ngày khi dùng thuốc. Các rối loạn trên tự hết khi ngưng thuốc.

Nhận xét: Tần suất xuất hiện các triệu chứng cơ năng đau bụng, tiêu chảy, phân sệt ghi nhận tăng so với nhóm 1 và nhóm 2.

Kết luận: Với liều 6 viên x 3 lần/ngày, viên xương khớp Su Tong dung nạp tốt và không gây biểu hiện độc tính cấp và không ảnh hưởng các

chỉ số lâm sàng, men gan, chức năng thận sau khi sử dụng 3 ngày.

Nhận xét chung cả 3 nhóm sau nghiên cứu giai đoạn 1

Với 30 tình nguyện viên tham gia nghiên cứu giai đoạn 1, chia ngẫu nhiên 3 nhóm, trong và sau dùng thuốc có nhận xét:

Ảnh hưởng lên sinh hiệu: Thay đổi không có ý nghĩa thống kê, các giá trị ghi nhận trong giới hạn bình thường. Như vậy không có thay đổi nào đặc biệt nghiêm trọng.

Ảnh hưởng chức năng gan, thận: Ở nhóm 1 có thay đổi ALT, trung bình trước khi uống thuốc là 20,81 ± 6,90 và có sau khi uống là 18,63 ± 5,36, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p= 0,01. Kết quả các xét nghiệm ALT, AST, GGT, ure, creatinin của 30 tình nguyện viên trước và sau dùng thuốc vẫn trong giá trị bình thường. Như vậy không có thay đổi nào đặc biệt nghiêm trọng.

Ảnh hưởng chỉ số trung bình của Glucose: Ở nhóm 3 trung bình trước khi uống thuốc là 5,07 ± 0,52 và sau khi uống là 5,42 ± 0,36, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,02. Kết quả Glucose trong máu của 30 tình nguyện viên trước và sau dùng thuốc vẫn trong khoảng giá trị bình thường. Như vậy không có thay đổi nào đặc biệt nghiêm trọng.

Các triệu chứng cơ năng và thực thể ghi nhận gồm 10/30 tình nguyện viên có các biểu hiện rối loạn ở đường tiêu hóa (đau bụng, tiêu chảy, phân sệt - lỏng), chỉ có 1 tình nguyện viên chóng mặt nhẹ ở 2 ngày đầu dùng thuốc, không ghi nhận các rối loạn nghiêm trọng và các rối loạn trên tự hết sau khi ngưng thuốc. Như vậy có thể khuyến cáo: Có thể có rối loạn tiêu hóa như đau bụng, tiêu lỏng, các tác dụng này tự hết khi ngưng thuốc, thận trọng dùng trong các trường hợp bệnh nhân có thể trạng hư hàn, có rối loạn tiêu hóa. Các trường hợp trên, tác dụng không mong muốn đều ở mức độ nhẹ, tự hết mà không cần can thiệp y tế, không phải ngưng nghiên cứu.

Kết quả trên không nằm ngoài dự kiến ban đầu của nhóm nghiên cứu. Từ sự phân tích độc tính, tác dụng dược lý của các vị thuốc và kết quả tiền lâm sàng có thể dự đoán viên xương khớp Su Tong an toàn khi sử dụng trên người với liều thử nghiệm tối đa = 1/10 liều tối đa trên súc vật thí nghiệm.

Liều an toàn của viên xương khớp Su Tong trên người là 18 viên/ngày. Sử dụng hệ số ngoại suy của Berger, xác định được liều có hiệu quả chống viêm, giảm đau và hạ acid uric máu trên người là 8 viên/ngày.

KẾT LUẬN

Viên xương khớp Su Tong khi cho người bình thường khoẻ mạnh uống thì thấy rằng:

Các chỉ số sinh hiệu: Mạch, huyết áp, nhịp thở, nhịp tim và nhiệt độ của người tình nguyện trước và sau khi dùng viên xương khớp Su Tong không thay đổi ở cả 3 nhóm liều 6 viên, 12 viên và 18 viên/ngày.

Các chỉ số sinh hóa máu: Ure, Creatinin, AST, GGT, của người tình nguyện trước và sau khi dùng viên xương khớp Su Tong không thay đổi ở cả 3 nhóm liều 6 viên, 12 viên và 18 viên/ngày. Với chỉ số ALT bước đầu ghi nhận có hạ ALT ở liều 6 viên/ ngày, chỉ số glucose máu lúc đói bước đầu ghi nhận có hạ glucose ở liều 18 viên/ ngày, với các kết quả xét nghiệm đều giá trị bình thường, nên nhóm nghiên cứu chỉ ghi nhận kết quả trên và đề xuất cần phân tích và kết luận ở nghiên cứu với cỡ mẫu ≥ 30.

Không ghi nhận các biểu hiện bất thường nghiêm trọng của người tình nguyện sau khi dùng viên xương khớp Su Tong ở cả 3 nhóm liều 6 viên, 12 viên và 18 viên/ngày.

Xác định liều an toàn trên người của viên xương khớp Su Tong là 18 viên/ngày và đưa ra chỉ định về liều lượng cho nghiên cứu giai đoạn 2 trên bệnh nhân viêm khớp gút là 8 viên/ người 50kg/ ngày.

KẾT LUẬN CHUNG

Từ kết quả nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 1 trên 30 người tình nguyện, với mục tiêu tổng quát là xác định liều an toàn và khảo sát tính dung nạp của viên xương khớp Su Tong, nhóm nghiên cứu đưa ra kết luận như sau: Viên xương khớp Su Tong dung nạp tốt trên người với liều tối đa an toàn là 18 viên/ngày.

Khuyến cáo sử dụng liều 8 viên/ngày cho giai đoạn 2 trên bệnh nhân Viêm khớp gút.

Đề tài này được thực hiện với sự tài trợ kinh phí của công ty TNHH Giai Cảnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2011). *Dược thư quốc gia Việt Nam.* Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr.51.
2. Đỗ Tất Lợi (1999). *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam.* Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr.491-492, 469, 598–601.
3. Gary S. Firestein Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel, Iain B. Mcinnes, James R. O'Dell (2013). *Kelley's Textbook Rheumatology, 9th Edition.* Elsevier Saunders Philadelphia PA, pp.1533–1575.
4. Nguyễn Thị Bay (2007). *Bệnh học và điều trị Nội khoa kết hợp Đông – Tây Y.* Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr.538–546.
5. Nguyễn Thị Thu Hương, Trần Mỹ Tiên, Chung Thị Mỹ Duyên, Nguyễn Lê Việt Hùng (2014). "Khảo sát một số tác dụng dược lý thực nghiệm của viên xương khớp Su Tong chế phẩm phối hợp thiên niên kiện, cốt toái bổ, bạch chỉ". *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 18, số 1: 136-144.
6. Schumacher H. Ralph, Chen Lan X (2008). Gout and otherystal - Associated Arthropathies, *Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition (Harrison's Principles of Internal Medicine).* Mc Grall Hill Medical, pp. 2165-2167.
7. Võ Văn Chi (2012). *Từ điển cây thuốc Việt Nam tập 1.* Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr.90, 624.

Ngày nhận bài báo: *27/02/2015*
Ngày phản biện nhận xét bài báo: *14/05/2015*
Ngày bài báo được đăng: *08/09/2015*