

2.4. Điều trị bệnh nhân SXH theo tuyến:

Các cơ sở điều trị cần thực hiện nghiêm Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh sốt xuất huyết Dengue, ban hành kèm theo Quyết định số 458/QĐ-BYT, ngày 16/02/2011, của Bộ Y tế.

Tùy theo mức độ bệnh, bệnh nhân SXH cần được điều trị ở tuyến bệnh xá, bệnh viện. Không được điều trị bệnh nhân SXH tại tuyến đại đội, tiểu đoàn.

a) Tuyến đại đội, tiểu đoàn:

Quân y tuyến đại đội, tiểu đoàn khi phát hiện bệnh nhân có triệu chứng bệnh SXH thì chuyển bệnh nhân đến bệnh xá điều trị.

b) Tuyến bệnh xá đơn vị:

Điều trị bệnh nhân SXH khi chưa có dấu hiệu cảnh báo (theo phân loại tại mục 1.5):

- Hạ sốt bằng Paracetamol đơn chất (liều 10-15 mg/kg cân nặng/lần, cách nhau mỗi 4-6 giờ, tổng liều không quá 60 mg/kg cân nặng/24 giờ).

- Bù dịch điện giải: chủ yếu bằng đường uống (oresol, nước hoa quả, cháo loãng...). Trường hợp bệnh nhân không ăn uống được, nôn nhiều, hematocrit tăng cao, có thể truyền dịch (Ringer lactat, NaCl 0,9%). Không truyền dịch nếu chưa có chỉ định.

- Chuyển tuyến: khi cơ sở không có điều kiện xét nghiệm hematocrit và tiểu cầu hoặc khi bệnh nhân sốt xuất huyết Dengue có dấu hiệu cảnh báo.

Lưu ý: tuyến bệnh xá đơn vị cần theo dõi chặt chẽ diễn biến của bệnh nhân và chuyển tuyến kịp thời khi có dấu hiệu cảnh báo.

c) Tuyến bệnh viện:

Điều trị bệnh nhân sốt xuất huyết Dengue có dấu hiệu cảnh báo và sốt xuất huyết Dengue nặng (theo phân loại tại mục 1.5).

Lưu ý: không dùng Aspirin, Analgin, Ibuprofen để điều trị bệnh nhân SXH.

2.5. Công tác tổ chức phòng, chống dịch SXH:

- Kien toàn và tăng cường hoạt động của Ban Chỉ đạo phòng, chống dịch các cấp; rà soát, bổ sung đầy đủ thuốc, hóa chất, trang thiết bị, sẵn sàng bảo đảm tốt cho công tác phòng, chống SXH phù hợp với điều kiện thực tế của đơn vị.

- Phối hợp tốt với y tế địa phương trong phòng, chống dịch SXH.

- Huy động mọi cơ quan, đoàn thể tham gia

vào công tác phòng, chống dịch SXH, nhất là diệt lăng quăng, bọ gậy. Quân y đơn vị phối hợp với cơ quan chính trị cùng cấp tổ chức tuyên truyền cho bộ đội hiểu về bệnh SXH và các biện pháp phòng, chống. Tổ chức các chiến dịch vệ sinh môi trường, phát quang bụi rậm, loại bỏ các nơi có thể là ổ sinh trưởng của muỗi.

3. CHẾ ĐỘ BÁO CÁO.

- Các đơn vị khi có ổ dịch, dịch SXH phải báo cáo ngay lên quân y cấp trên và Cục Quân y (theo số điện thoại 069.551.927 hoặc 069.551.908).

- Các Bệnh viện quân y khi có ca bệnh nặng hoặc diễn biến bất thường phải báo cáo ngay về Cục Quân y. □

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA BÀI THUỐC PHÒNG THẮP THANG...

(Tiếp theo trang 59)

5. Jae yeong Lee, Seong soo Kang, Joong-hyun Kim, Chun Sik Bae, Seok Hwa Choi (2005), *Inhibitory Effect of Whole Bee Venom in Adjuvant-induced Arthritis in vivo*, 19: 801-806 (2005).

6. Bradford D Fischer, Adeshina Adeyemo, Michael E O'Leary and Andrea Bottaro (2017), "Animal models of rheumatoid pain: experimental systems and insights", *Arthritis Research & Therapy* (2017) 19:146, DOI 10.1186/s13075-017-1361-6.

7. Yan-li LIU, Hai-ming LIN, Rong ZOU, Jun-chao WU, Rong HAN, Laurence N RAMOND, Paul F REID, Zheng-hong QIN (2009), "Suppression of complete Freund's adjuvant-induced adjuvant arthritis by cobratoxin", *Acta Pharmacol Sin.*, 2009 Feb; 30 (2), p: 219-227.

8. M Thirumal, R Vijaya Bharathi, B Kumudhaveni, G Kishore (2013), "Anti-arthritic activity of chloroform extract of Barringtonia acutangula (L) Gaertn leaves on wister rats", *Der Pharmacia Lettre*, 2013, 5 (3), p:367-373.

9. Tayler D Sheahan, Edward R Siud, Michael R Bruchas, Andrew J Shepherd, Durga P Mohapatra, Robert W Gereau IV, Judith P Golden (2017), "Inflammation and nerve injury minimally affect mouse voluntary behaviors proposed as indicators of pain", *Neurobiology of Pain*, 2, 1-12. □

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA BÀI THUỐC PHONG THẤP THANG TRÊN MÔ HÌNH CHUỘT GÂY VIÊM KHỚP THỰC NGHIỆM

TS. VŨ ĐÌNH HOÀN - Viện Y học cổ truyền Quân đội
TS. BÙI THANH HÀ, TS. ĐẶNG THÀNH CHUNG
PGS.TS. CẦN VĂN MÃO - Học viện Quân y
Phản biện khoa học: PGS.TS. HỒ ANH SƠN
Phó Giám đốc Viện Nghiên cứu y dược quân sự,
Học viện Quân y

TÓM TẮT: Đánh giá tác dụng chống viêm, giảm đau và cải thiện vận động của bài thuốc Phong thấp thang trên 40 chuột cống trắng trưởng thành. **Kết quả:** Phong thấp thang liều 42 g/kg có tác dụng giảm đau (tăng thời gian phản ứng với kích thích đau bằng nhiệt; tăng ngưỡng đau tại chân chuột) và chống viêm (giảm thể tích phù bàn chân; giảm nhiệt độ tại khớp cổ chân chuột). Phong thấp thang liều 42 g/kg cũng có tác dụng cải thiện vận động (tăng thời gian, quãng đường và tốc độ vận động) của chuột gây viêm khớp; kết quả này gần tương đương với kết quả khi cho chuột uống Mobic liều 1 mg/kg.

Từ khóa: Phong thấp thang, viêm khớp, giảm đau, cải thiện vận động.

ABSTRACT: In order to have a scientific basis to assess the anti-inflammatory, analgesic and improve the locomotion of the Phong thap thang remedy. **The results showed that:** Phong thap thang at dose of 42 g/kg body weight has the effect of reducing pain (increasing the reaction time with pain stimuli by heat and pain threshold in the rat's legs) and anti-inflammatory (reducing the volume of edema legs and temperature at the mouse ankle joint). In addition, Phong thap thang at dose of 42 g/kg also improve locomotion in arthritis rats (increase mobile time, distance travel and movement speed). This effect is nearly equivalent to Mobic administration at dose of 1 mg/kg body weight.

Keywords: Phong thap thang, arthritis, pain relieve, locomotor improvement.

Chịu trách nhiệm nội dung: PGS.TS. Cần Văn Mão, Email: canvanmao2011@gmail.com

Ngày nhận bài: 26/4/2019; mời phản biện khoa học: 10/5/2019; chấp nhận đăng: 30/5/2019.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Viêm khớp là bệnh lí có tần suất mắc bệnh cao trên thế giới. Những năm gần đây, viêm khớp có xu hướng gia tăng nhanh trên toàn cầu và tại Việt Nam. Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới, toàn cầu có khoảng 10% dân số mắc bệnh viêm khớp; khoảng 80% số người trên 55 tuổi tại Hoa Kỳ bị thoái hóa khớp và có tới xấp xỉ 35% dân số Việt Nam mắc chứng viêm đau khớp [1], [2], [3].

Bệnh viêm khớp diễn biến mạn tính, kéo dài, xen kẽ các đợt cấp tính, hậu quả dẫn đến tàn phế, ảnh hưởng lớn đến lao động, sản xuất, sinh hoạt và chất lượng cuộc sống [5]. Vì vậy, viêm khớp không chỉ mang đến hậu quả xấu về sức khỏe cho người bệnh mà còn dẫn đến nguy cơ là gánh nặng bệnh lí cho đời sống xã hội.

Trong điều trị bệnh lí viêm khớp, hiện có nhiều thuốc thể hiện hiệu quả tốt, song hầu hết các thuốc y học hiện đại đều kèm theo nhiều tác dụng không mong muốn, như gây viêm loét dạ dày - tá tràng, xuất huyết tiêu hóa, loãng xương... [4]. Việc tìm ra các thuốc khác có hiệu quả tốt, ít gây tác dụng không mong muốn để điều trị bệnh nhân

viêm khớp vẫn là mục tiêu nghiên cứu của các nhà khoa học, đặc biệt trong lĩnh vực thuốc y học cổ truyền.

Phong thấp thang là bài thuốc cổ phương, gồm 14 vị thuốc sẵn có tại Việt Nam. Theo lí luận y học cổ truyền, Phong thấp thang có tác dụng khu phong, trừ thấp, hoạt huyết, thông kinh hoạt lạc, bổ khí huyết, ích can thận, chống viêm, giảm đau. Bài thuốc được các thầy thuốc y học cổ truyền sử dụng điều trị hiệu quả các bệnh xương khớp, trong đó có chứng bệnh viêm khớp, thoái hóa khớp [5].

Để có cơ sở khoa học ứng dụng lâm sàng, góp phần làm phong phú thêm danh mục bài thuốc y học cổ truyền điều trị viêm khớp, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá tác dụng chống viêm, giảm đau, cải thiện vận động của bài thuốc Phong thấp thang trên động vật thực nghiệm.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

50 con chuột cống trắng trưởng thành (cân nặng

mỗi con 160-180g), chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con như sau:

Tên lô	Gây VK	Thuốc điều trị
Lô 1	Không	Dung dịch NaCl 0,9%.
Lô 2	Có	Dung dịch NaCl 0,9%.
Lô 3	Có	Mobic (liều 1 mg/kg)
Lô 4	Có	Phong thấp thang (liều 21 g/kg)
Lô 5	Có	Phong thấp thang (liều 42 g/kg)

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Phương tiện, dụng cụ và thuốc, hóa chất nghiên cứu:

- Dụng cụ đo thể tích chân chuột plethysmometer (UGO BASIL), xác định ngưỡng đau Analgesy-Meter (UGO BASIL).

- Dụng cụ đánh giá cảm giác đau bằng nhiệt, nhiệt kế.

- Hệ thống ghi và phân tích hình ảnh Any maze (Stoeling, Mỹ).

- Cốc chia vạch, nhiệt kế, cân điện tử, bơm tiêm, kim tiêm.

- Thuốc, hóa chất nghiên cứu:

+ Bài thuốc Phong thấp thang, công thức: Bạch thược (*Radix Paeoniae Alba*) 10g; Đương quy (*Radix Angelicae Sinensis*) 10g; Đan sâm (*Radix Salviae Miltiorrhizae*); Đỗ trọng (*Cortex Eucommiae*) 10g; Tang ký sinh (*Herba Taxilli*) 12g; Tục đoạn (*Radix Dipsaci*) 10g; Ngưu tất (*Radix Achyranthis bidentatae*) 12g; Thổ phục linh (*Rhizoma Smilacis Glabrae*) 10g; Kim ngân hoa (*Flos Lonicerae*) 12g; Vương tôn (*Cnetum Montanum Mgf*) 12g; Hy thiêm thảo (*Siegesbeckia Orientalis Lin*) 10g; Dây đau xương (*Tinospora Sinensis Merr*) 12g; Bạch hoa xà (*Plumbago zeylanica L.*) 12g; Cam thảo (*Radix Glycyrrhizae*) 8g. Các vị thuốc đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV; bài thuốc chiết xuất và cô cách thủy với dịch chiết theo tỉ lệ 1:1.

+ Dung dịch Complete Freund's adjuvant (có chứa vi khuẩn *Mycobacterium butyricum*, Sigma Aldrich).

+ Thuốc Mobic (Boehinger Ingelheim), hàm lượng mỗi viên 7,5 mg.

+ Dung dịch NaCl 0,9%.

2.2.2. Phương pháp tiến hành nghiên cứu:

- Phương pháp gây viêm khớp thực nghiệm trên động vật và sử dụng dịch chiết bài thuốc "Phong thấp thang":

+ Chuột các lô 2, 3, 4, 5 được gây viêm khớp thực nghiệm theo phương pháp của Pearson C

và Wood F có chỉnh sửa [1]: gây mê chuột bằng thiopentan; sau đó, tiêm dưới da bàn chân sau bên phải chuột dung dịch Complete Freund's adjuvant, liều duy nhất 50 μ l [10].

+ Chuột lô chứng (lô 1 - không gây viêm khớp) được tiêm dung dịch NaCl 0,9% liều tương đương vào cùng vị trí.

- Thuốc điều trị theo từng lô chuột nghiên cứu, cho chuột uống qua kim đầu tù, mỗi ngày 1 lần, trong 3 tuần liên tục.

- Thu thập các chỉ số nghiên cứu:

+ Đánh giá cảm giác đau bằng mâm nhiệt: đặt chuột lên mâm nóng, nhiệt độ duy trì ở 56°C. Tính thời gian từ khi kích thích nhiệt đến khi chuột co chân sau lại (ghi nhận cho cả 2 chân sau). So sánh thời gian phản ứng với kích thích nhiệt trước - sau khi uống thuốc và so sánh giữa các lô. Thực nghiệm tại các thời điểm: trước và sau gây viêm khớp, mỗi 3 ngày 1 lần trong suốt quá trình điều trị.

+ Đánh giá tác dụng giảm đau bằng máy đo ngưỡng đau: xác định ngưỡng đau tại chỗ bằng Analgesy-Meter (UGO BASIL). Giữ chuột thoải mái trên tay nghiên cứu viên, kích thích chân chuột bằng vật hình nón, đầu tròn (không gây hại cho động vật), tăng dần lực kích thích đến khi chuột cảm thấy đau thì sẽ rút chân ra khỏi vị trí kích thích. Thông số ghi được là lực tác động lên chân chuột khi chuột rút chân khỏi vị trí kích thích. Thông số này được đo từ ngay trước khi tiêm thuốc gây VK và sau cứ 3 ngày một lần trong suốt quá trình điều trị.

+ Đánh giá thể tích bàn chân chuột: đo thể tích hai chân sau chuột (gây viêm và bên đối diện) bằng phương pháp đo sự thay đổi thể tích nước sử dụng plethysmometer (UGO BASIL), ở các thời điểm trước và sau gây viêm 1 tuần, 3 tuần. Thể tích chân chuột đo ngay trước khi tiêm thuốc gây viêm khớp được coi là chỉ số đối chứng.

+ Đánh giá khả năng vận động: cho chuột vào môi trường mở (hộp 60 x 60 x 100 cm), làm quen trong 5 phút. Quá trình vận động của chuột trong 5 phút tiếp theo được ghi nhận, phân tích tự động bằng phần mềm Anymaze (Stoeling, Mỹ). Thí nghiệm thực hiện ở thời điểm trước và sau tiêm thuốc gây viêm khớp 1 tuần, 3 tuần.

+ Đánh giá nhiệt độ khớp cổ chân chuột: trong phòng mát (26°), giữ chuột thoải mái trên tay, đo nhiệt độ khớp cổ chân chuột bằng nhiệt kế hồng ngoại (đo trong 3 giây), thời điểm ngay trước khi gây viêm khớp và sau đó mỗi 3 ngày 1 lần.

- Địa điểm, thời gian nghiên cứu: nghiên cứu thực hiện tại Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y, từ tháng 9/2018 đến tháng 4/2019.

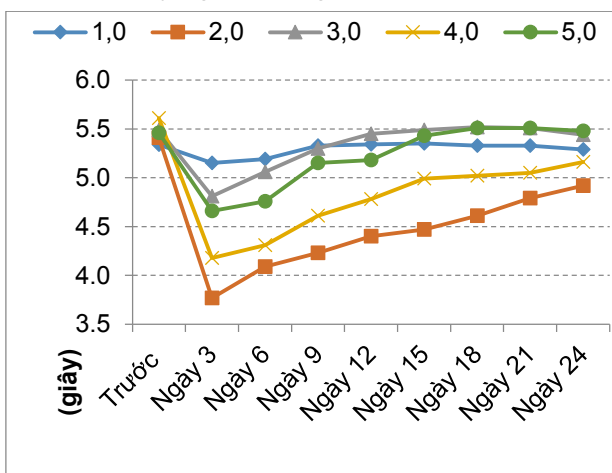
3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN.

3.1. Kết quả giảm đau của “Phong thấp thang”:

3.1.1. Đánh giá cảm giác đau bằng mâm nhiệt:

Thời gian đáp ứng với kích thích nhiệt của chuột lô chứng giảm nhẹ ở ngày thứ 3 và trở lại bình thường ở các ngày tiếp theo. Trong khi thông số này trên chuột thuộc các lô còn lại giảm mạnh ở ngày thứ 3, kéo dài đến sau 12 ngày, hầu hết phục hồi ở ngày thứ 15. Chuột gây viêm khớp thực nghiệm và điều trị bằng nước muối sinh lí có thời gian phản ứng với kích thích nhiệt nhanh hơn so với nhóm chứng và các nhóm còn lại. Điều này có thể do chuột nhóm chứng bị viêm khớp nên cảm nhận kích thích nhiệt nhanh hơn. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với một số tác giả gây viêm khớp chuột cống bằng adjuvant (chuột tăng cảm nhận với các kích thích xúc giác [7], [9]).

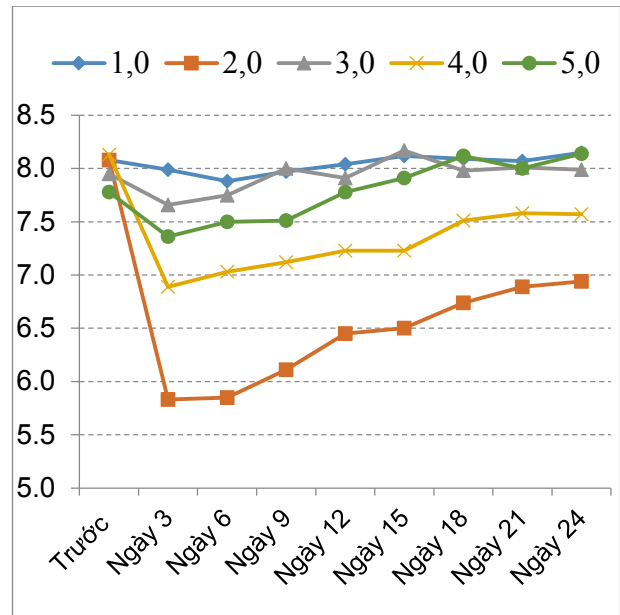
Điều trị bằng Mobic (liều 1 mg/kg) có tác dụng rõ rệt kéo dài thời gian phản ứng với kích thích nhiệt của chuột gây viêm khớp bằng adjuvant ($p < 0,05$). Trong khi điều trị bằng “Phong thấp thang” cũng có xu hướng tương tự, nhưng chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 1. Kết quả đánh giá cảm giác đau bằng mâm nhiệt ở các lô chuột.

3.1.2. Đánh giá ngưỡng đau bàn chân chuột:

Ngưỡng đau tại khớp cổ chân chuột gây viêm bằng dung dịch adjuvant thấp hơn so với lô chứng. Kết quả này có thể do quá trình viêm tại cổ chân chuột đã làm giảm ngưỡng nhận cảm với kích thích đau. Trong khi Mobic liều 1 mg/kg giúp làm tăng ngưỡng nhận cảm với kích thích đau tại cổ chân chuột lên gần bằng lô chứng từ ngày thứ 9. Điều trị bằng “Phong thấp thang” cũng có xu hướng tăng ngưỡng đau lên ở các ngày đầu, nhưng không sớm trở lại bình thường như Mobic. Điều này chứng tỏ điều trị bằng “Phong thấp thang” có tác dụng giảm đau, chống viêm, song kết quả còn kém so với Mobic (liều 1 mg/kg). Một số nghiên cứu trước đây cũng cho thấy kết quả tương tự [7], [9].

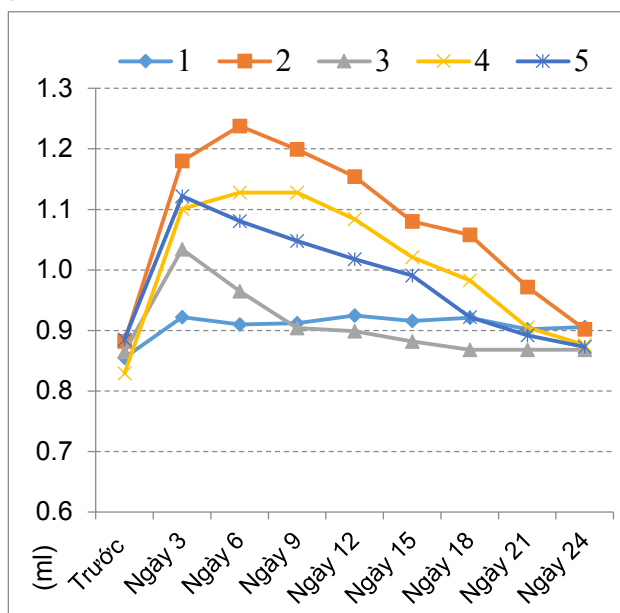


Biểu đồ 2. Đánh giá ngưỡng đau bàn chân chuột ở các lô nghiên cứu.

3.2. Kết quả chống viêm của “Phong thấp thang” trên chuột thực nghiệm:

3.2.1. Thay đổi thể tích bàn chân chuột:

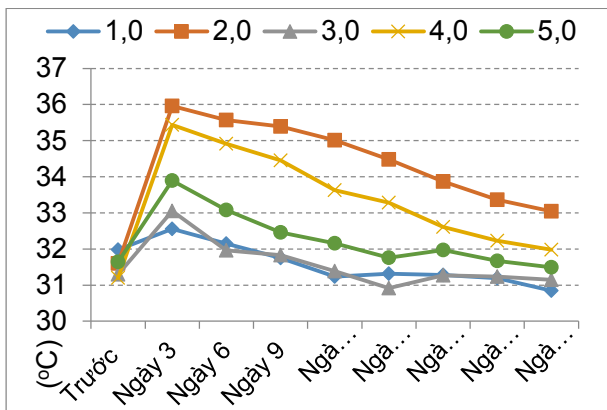
Thể tích bàn chân chuột tiêm NaCl 0,9% có sự biến đổi ít (ở ngày thứ 3, thứ 6 sau tiêm, thể tích bàn chân chuột tăng nhẹ và trở về bình thường ở ngày thứ 9 sau tiêm). Thể tích bàn chân chuột gây viêm và điều trị bằng Mobic và “Phong thấp thang” nhỏ hơn so với chuột gây viêm và điều trị bằng NaCl 0,9% trong suốt quá trình nghiên cứu. Kết quả này cũng tương tự như Jae Yeong Lee và Yan-li LIU dùng nọc ong điều trị viêm gây ra bởi tiêm dung dịch adjuvant (đều thấy có tác dụng giảm thể tích phù chân chuột [7], [8]).



Biểu đồ 3. Sự thay đổi thể tích bàn chân chuột ở các lô.

3.2.2. Kết quả nhiệt độ tại khớp cổ chân chuột:

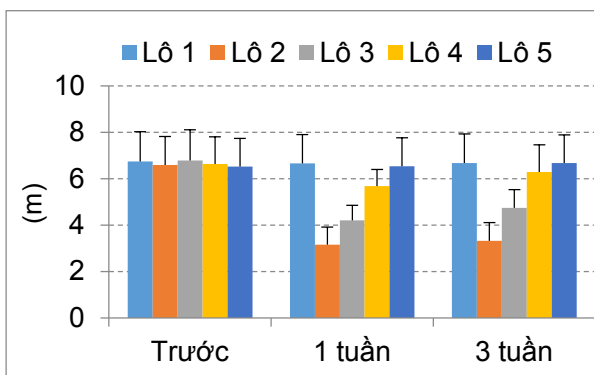
Chuột các lô gây viêm khớp có nhiệt độ tại khớp cổ chân tăng ở ngày thứ 3 và giảm dần theo thời gian. Kết quả này tương tự nhiều nghiên cứu sử dụng adjuvant gây viêm khớp trên chuột (làm tăng nhiệt độ xung quanh vùng khớp viêm [7], [9]). Trong nghiên cứu của chúng tôi, sử dụng Phong thấp thang (liều 42 kg/kg) và Mobic (liều 1 mg/kg) làm nhiệt độ tại khớp cổ chân chuột giảm hơn rõ rệt so với khi dùng Phong thấp thang (liều 21 kg/kg) và NaCl 0,9% để điều trị.



Biểu đồ 4. Nhiệt độ khớp cổ chân chuột các lô.

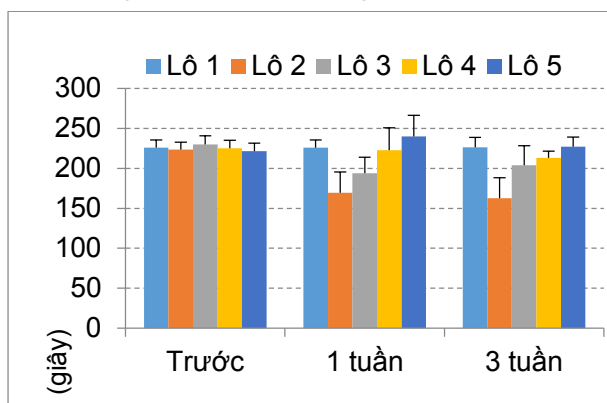
3.3. Kết quả vận động của chuột:

- Quảng đường chuột vận động:



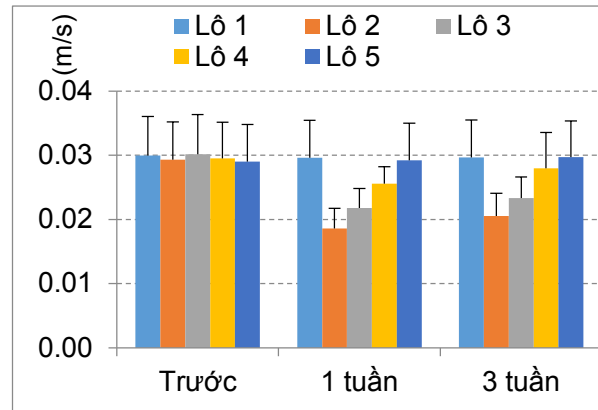
Biểu đồ 5. Quảng đường chuột vận động trong môi trường mở.

- Thời gian chuột vận động:



Biểu đồ 6. Thời gian chuột vận động trong môi trường mở.

- Tốc độ vận động của chuột:



Biểu đồ 7. Tốc độ vận động của chuột trong môi trường mở.

4. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu 50 con chuột cống trắng trưởng thành với lô cứng không gây viêm khớp và 4 lô gây viêm khớp thực nghiệm bằng dung dịch Complete Freund's adjuvant, thấy: chuột uống "Phong thấp thang" liều 42 g/kg liên tục trong 24 ngày có tác dụng giảm đau (làm tăng thời gian đáp ứng với kích thích nhiệt và ngưỡng đau tại bàn chân chuột) và chống viêm (giảm thể tích phù và nhiệt độ tại chỗ chân chuột) trên chuột cống trắng gây mô hình viêm khớp. "Phong thấp thang" với liều 42 g/kg có tác dụng cải thiện vận động (tăng thời gian, quãng đường và tốc độ vận động của chuột) ở các thời điểm 1 tuần, 3 tuần sau uống thuốc trên chuột cống trắng gây viêm khớp thực nghiệm.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Athanasiou, Kyriacos A, Darling, Eric M Hu, Jerry C DuRaine, Grayson D Reddi, A Hari (2013), *Articular Cartilage*, CRC Press., pp. 105.
2. Cheng Y.J, Hootman J.M, Murphy L.B et al (2010), "Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation - United States, 2007-2009", *M.M.W.R* 2010; 59(39): 1261-1265.
3. Lê Thị Huệ, Ngô Thế Hoàng, Nguyễn Đức Công (2013), "Khảo sát mô hình bệnh tật tại Khoa Nội cơ xương khớp, Bệnh viện Thống Nhất, năm 2012-2013", *Chuyên đề: Hội nghị khoa học nội khoa toàn quốc năm 2013*, tr. 263.
4. Bộ Y tế (2016), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về cơ xương khớp (ban hành kèm theo Quyết định số 361/QĐ-BYT ngày 25/01/2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế)*, NXB Y học, Hà Nội.

(Xem tiếp trang 8)