

- (Basel), 13(4).
4. **Mok T.S, Wu Y.L, Ahn M.J et al** (2017). Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*, 376(7), 629-640.
  5. **Kogure Y, Iwasawa S, Saka H et al** (2021). Efficacy and safety of carboplatin with nab-paclitaxel versus docetaxel in older patients with squamous non-small-cell lung cancer (CAPITAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Healthy Longev*, 2(12), e791-e800.
  6. **Nguyễn Bá Đức** (2010). Báo cáo sơ bộ kết quả thực hiện dự án quốc gia về phòng chống ung thư giai đoạn 2008-2010. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 1, 24-25.
  7. **Nguyễn Thị Thanh Huyền** (2007). Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB- IV phác đồ Docetaxel- Carboplatin tại bệnh viện K, Luận Văn Thạc Sĩ Chuyên Ngành Ung Thư, Đại học Y Hà Nội.
  8. **Lê Thu Hà** (2008). Đánh giá hiệu quả điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV phác đồ Paclitaxel - Carboplatin tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Luận Văn Thạc Sĩ Chuyên Ngành Ung Thư, Đại học Y Hà Nội.
  9. **Urata Y, Katakami N, Morita S et al** (2016). Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol*, 34(27), 3248-57.
  10. **Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M et al** (2000). Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 18(19), 3390-9.

## NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NÉN STONEBYE TRÊN THỰC NGHIỆM

Phan Huy Quyết<sup>1</sup>, Nguyễn Kim Ngọc<sup>2</sup>,  
Nguyễn Ngọc Hương Trà<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Thu Hà<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của viên nén STONEBYE trên thực nghiệm. **Phương pháp:** Nghiên cứu độc tính cấp được tiến hành trên chuột nhắt trắng theo hướng dẫn của WHO. Độc tính bán trường diễn tiến hành trên chuột cống trắng được uống viên nén STONEBYE liều 0,48 viên/kg/ngày và 1,44 viên/kg/ngày trong vòng 90 ngày liên tục. **Kết quả:** Viên nén STONEBYE ở liều 45 viên/kg (gấp 46,87 lần liều dùng dự kiến trên người) không gây độc tính cấp và chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng. Viên nén STONEBYE liều 0,48 viên/kg/ngày và 1,44 viên /kg/ngày uống trong vòng 90 ngày liên tục không ảnh hưởng đến tình trạng chung, cân nặng, các chỉ số huyết học, chức năng gan, thận và mô bệnh học gan, thận trên chuột cống trắng. **Kết luận:** Viên nén STONEBYE không gây độc tính cấp và bán trường diễn trên thực nghiệm. **Từ khóa:** Viên nén STONEBYE, độc tính cấp, độc tính bán trường diễn.

### SUMMARY

#### EXPERIMENTAL STUDY ON THE ACUTE AND SUBCHRONIC TOXICITY OF STONEBYE TABLETS

**Objective:** This study was carried out evaluate the acute and subchronic toxicity of STONEBYE tablets

on experimental animals. **Methods:** The study acute toxicity was conducted on white mice as per WHO guidelines. Assessment study of the subchronic toxicity was performed on white rats administered STONEBYE tablets at the doses of 0.48 tables/kg b.w./day and 1.44 tables/kg b.w./day orally in 90 consecutive days. **Results:** STONEBYE tablets at the dose of 45 tablets/kg b.w. (46.87 times of predicted human dose) did not cause the acute toxicity and the LD<sub>50</sub> on white mice had not been determined. The STONEBYE tablets at the doses of 0.48 tables/kg b.w./day and 1.44 tables/kg b.w./day administered orally in 90 consecutive days did not affect the white rats' general state, weight, hematologic levels, kidney and liver functions and histopathological images. **Conclusion:** STONEBYE tablets' acute and subchronic toxicity had not been determined on experimental animals. **Keywords:** STONEBYE tablet, acute toxicity, subchronic toxicity.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sỏi tiết niệu là một bệnh lý thường gặp trên thế giới và ở Việt Nam. Trên thế giới, tỷ lệ mắc sỏi tiết niệu là 2 - 12% dân số.<sup>1</sup> Ở Việt Nam, sỏi tiết niệu chiếm 40 - 60% số bệnh nhân điều trị trong khoa tiết niệu, có tần suất mắc từ 0,5 - 2% dân số.<sup>4</sup> Tỷ lệ mới mắc của bệnh trong khoảng từ 10% đến 15%. Tỷ lệ mắc sỏi tiết niệu đã tăng lên trong vài thập kỷ qua và dự kiến sẽ tiếp tục leo dốc vì các yếu tố nguy cơ gây sỏi cũng ngày càng gia tăng như: béo phì, đái tháo đường, các bệnh chuyển hóa, tăng huyết áp. Thuốc cổ truyền có tác dụng rất tốt trong điều trị sỏi tiết niệu có kích thước nhỏ.<sup>3</sup> Viên nén

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà

Email: hachiyhct005@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.10.2023

Ngày phản biện khoa học: 13.11.2023

Ngày duyệt bài: 13.12.2023

STONEBYE là một chế phẩm thuốc cổ truyền có thành phần chính là các thảo dược có tác dụng thanh nhiệt, lợi niệu, bài sỏi. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào khẳng định tính an toàn của sự kết hợp các thành phần dược liệu này. Nhằm mục đích đảm bảo an toàn trước khi đưa vào sử dụng điều trị cho người bệnh sỏi tiết niệu, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: "Đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nén STONEBYE trên thực nghiệm".

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

– Nghiên cứu độc tính cấp: Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18 – 22g.

– Nghiên cứu độc tính bán trường diễn: Chuột cống trắng chủng Wistar, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng  $180 \pm 20$ g.

Động vật được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

### 2.2. Thuốc nghiên cứu

– Viên nén STONEBYE do Công ty cổ phần sản xuất và thương mại Hồng Bàng sản xuất. Dạng bào chế: Viên nén. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên. Số đăng ký 1199/2019/ĐKSP. Thuốc thử đạt tiêu chuẩn cơ sở.

– Thành phần của một viên nén: Cao râu ngô 125mg, cao Râu mèo 100mg, cao Kim tiền thảo 100mg, bột Xa tiền tử 100mg, cao Nhọ nôi 100mg, cao Bán biên liên 75mg, cao Hoàng Bá 50mg.

– Liều dùng dự kiến trên người: 4 viên/ngày, chia 2 lần, sau ăn.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

❖ Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD<sub>50</sub> của viên nén Stonebye trên chuột nhắt trắng theo đường uống.<sup>2,7</sup>

– Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con.

– Lấy 30 viên nén Stonebye, nghiền trong cối sứ, thêm nước cất thu được 50 ml vừa đủ. Cho chuột uống với liều tăng dần để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột.

– Theo dõi tình trạng chung, số lượng chuột chết trong 72 giờ sau uống thuốc. Từ đó xác định LD<sub>50</sub> của thuốc thử. Tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc.

❖ Nghiên cứu độc tính bán trường diễn đư-  
ờng uống trên chuột cống trắng được tiến hành

theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới về thuốc có nguồn gốc dược liệu.<sup>5,7</sup>

– Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

– Lô chứng sinh học (n = 10): Uống nước cất 10 ml/kg/ngày.

– Lô trị 1 (n = 10): Uống viên nén Stonebye liều 0,48 viên/kg/ngày (liều tương đương với liều dùng dự kiến dùng trên lâm sàng, tính theo hệ số 6).

– Lô trị 2 (n = 10): Uống viên nén Stonebye liều 1,44 viên/kg/ngày (liều gấp 3 lần liều dùng dự kiến dùng trên lâm sàng, tính theo hệ số 6).

– Chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử trong 90 ngày liên tục, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

– Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:

+ Tình trạng chung, thể trọng của chuột cống trắng.

+ Đánh giá chức phận tạo máu: Số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

+ Đánh giá chức năng gan: Bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.

+ Đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan: AST, ALT.

+ Đánh giá chức năng thận: Creatinin huyết thanh.

– Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc (D0), sau 30 ngày (D30), sau 60 ngày (D60) và sau 90 ngày (D90) uống thuốc.

– Mô bệnh học: Sau 90 ngày uống thuốc, chuột cống trắng được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột cống trắng ở mỗi lô.

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

Nghiên cứu được thực hiện tại Bộ môn Dược lý, trường Đại học Y Hà Nội. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư. Thời gian từ 6/2021 – 10/2021

**2.5. Phương pháp xử lý số liệu.** Các số liệu nghiên cứu được xử lý thống kê theo phương pháp t-test Student bằng phần mềm Microsoft Excel. Số liệu được biểu diễn dưới dạng:  $\bar{X} \pm SD$ . Sự khác biệt có ý nghĩa khi  $p < 0,05$ .

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**3.1. Nghiên cứu độc tính cấp.** Chuột nhắt trắng được uống STONEBYE từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều

0,25 ml/10g, 3 lần trong 24 giờ dung dịch đậm đặc, theo dõi thấy các liều thuốc không có biểu hiện gì, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc thử.

**Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nén STONEBYE**

Lô chuột	n	Liều (ml/kg)	Liều (viên/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	30	18	0	Không
Lô 2	10	45	27	0	Không
Lô 3	10	60	36	0	Không
Lô 4	10	75	45	0	Không

**Nhận xét:** Các lô chuột uống viên nén

STONEBYE liều từ 30 ml/kg tương đương 18 viên/kg đến liều tối đa 75 ml/kg tương đương 45 viên/kg không có biểu hiện độc tính cấp.

**3.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn**

**3.2.1. Ảnh hưởng của viên nén STONEBYE lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột**

❖ *Tình trạng chung:* Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở lô chứng sinh học và 2 lô uống thử hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, phần khô. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô chuột cống trắng trong suốt thời gian nghiên cứu.

❖ *Sự thay đổi thể trọng chuột*

**Bảng 3.2. Ảnh hưởng của viên nén STONEBYE đến thể trọng chuột**

Thời gian	Lô	Lô chứng (n=10)		Lô trị 1 (n=10)		Lô trị 2 (n=10)		p
		Trọng lượng (g)	% thay đổi trọng lượng	Trọng lượng (g)	% thay đổi trọng lượng	Trọng lượng (g)	% thay đổi trọng lượng	
<b>D0</b>		176,00±13,50		175,00±15,81		175,50±14,23		>0,05
<b>D30</b>		197,00±21,50	↑ 12,08	190,00±16,33	↑ 8,77	192,00±13,37	↑ 9,66	>0,05
<b>p<sub>D30-D0</sub></b>		<0,05		<0,05		<0,05		
<b>D60</b>		211,50±20,55	↑ 20,53	202,50±15,86	↑ 16,02	205,00±19,00	↑ 17,17	>0,05
<b>p<sub>D60-D0</sub></b>		<0,05		<0,05		<0,05		
<b>D90</b>		231,00±19,26	↑ 31,83	223,00±18,14	↑ 27,71	222,50±16,87	↑ 27,30	>0,05
<b>p<sub>D90-D0</sub></b>		<0,05		<0,05		<0,05		

**Nhận xét:** Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống viên nén STONEBYE, trọng lượng chuột ở các lô tăng so với trước khi nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). Không có sự khác biệt về mức độ thay đổi trọng lượng chuột giữa lô chứng và lô dùng thuốc thử (p > 0,05).

**3.2.2. Ảnh hưởng của viên nén STONEBYE lên chức năng tạo máu của chuột**

**Bảng 3.3. Ảnh hưởng của viên nén STONEBYE đến chức năng tạo máu của chuột**

Chi tiêu	Nhóm nghiên cứu	D0	D30	D60	D90	p <sub>trước-sau</sub>
<b>Số lượng hồng cầu (T/L)</b>	Lô chứng	8,88 ± 1,01	8,47 ± 0,99	8,43 ± 0,76	8,51 ± 0,97	> 0,05
	Lô trị 1	8,30 ± 0,85	7,99 ± 1,12	7,76 ± 1,04	8,14 ± 0,98	> 0,05
	Lô trị 2	8,36 ± 0,81	8,98 ± 0,62	8,27 ± 0,91	8,95 ± 1,09	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Hàm lượng huyết sắc tố (g/dL)</b>	Lô chứng	12,50 ± 1,20	11,95 ± 0,99	11,84 ± 0,88	11,89 ± 0,96	> 0,05
	Lô trị 1	11,86 ± 1,56	11,35 ± 1,28	10,98 ± 1,30	11,39 ± 1,11	> 0,05
	Lô trị 2	12,11 ± 1,19	12,45 ± 0,72	11,28 ± 0,87	11,62 ± 1,07	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Hematocrit (%)</b>	Lô chứng	45,81 ± 3,21	44,69 ± 4,34	46,52 ± 4,29	45,23 ± 5,18	> 0,05
	Lô trị 1	44,05 ± 4,28	41,81 ± 4,12	43,42 ± 3,35	43,98 ± 4,70	> 0,05
	Lô trị 2	44,07 ± 3,70	46,32 ± 3,54	44,44 ± 3,34	46,69 ± 4,79	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Thể tích trung bình hồng cầu (fl)</b>	Lô chứng	53,80 ± 2,04	52,80 ± 1,93	53,60 ± 2,46	53,10 ± 2,47	> 0,05
	Lô trị 1	53,20 ± 1,93	51,80 ± 1,69	52,40 ± 2,84	52,70 ± 1,64	> 0,05
	Lô trị 2	54,00 ± 1,76	52,60 ± 1,84	52,90 ± 3,28	53,20 ± 3,05	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Số lượng tiểu cầu (G/L)</b>	Lô chứng	547,00±99,21	478,20±65,82	575,30±93,58	568,60±104,09	> 0,05
	Lô trị 1	555,90±95,29	510,60±93,04	505,90±99,60	487,80±88,68	> 0,05
	Lô trị 2	487,50±88,05	528,30±61,87	511,00±72,06	490,60±70,16	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Số lượng</b>	Lô chứng	8,40 ± 1,49	8,44 ± 1,58	9,58 ± 1,85	9,02 ± 1,92	> 0,05

<b>bạch cầu (G/L)</b>	Lô trị 1	8,30 ± 0,85	7,99 ± 1,12	7,76 ± 1,04	8,14 ± 0,98	> 0,05
	Lô trị 2	8,36 ± 0,81	8,98 ± 0,62	8,27 ± 0,91	8,95 ± 1,09	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống viên nén STONEBYE, các chỉ số công thức máu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.3. Ảnh hưởng của viên nén STONEBYE lên chức năng gan, thận của chuột

**Bảng 3.4. Ảnh hưởng của viên nén STONEBYE đến chức năng gan, thận của chuột**

Chỉ tiêu	Nhóm nghiên cứu	D0	D30	D60	D90	p trước-sau
<b>AST (UI/L)</b>	Lô chứng	69,90 ± 10,79	72,40 ± 12,38	68,40 ± 10,56	62,30 ± 11,36	> 0,05
	Lô trị 1	72,70 ± 14,79	65,50 ± 16,35	68,10 ± 10,35	60,60 ± 10,75	> 0,05
	Lô trị 2	73,50 ± 10,29	66,80 ± 14,80	63,50 ± 10,70	63,90 ± 11,57	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>ALT (UI/L)</b>	Lô chứng	30,10 ± 7,82	32,50 ± 5,28	28,20 ± 3,43	30,50 ± 7,12	> 0,05
	Lô trị 1	29,40 ± 7,85	30,10 ± 7,87	26,20 ± 4,71	27,50 ± 6,24	> 0,05
	Lô trị 2	25,80 ± 4,05	28,10 ± 5,51	25,10 ± 4,70	27,90 ± 7,58	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Bilirubin toàn phần (mmol/L)</b>	Lô chứng	13,48 ± 0,58	13,50 ± 0,49	13,42 ± 0,34	13,22 ± 0,67	> 0,05
	Lô trị 1	13,43 ± 0,43	13,34 ± 0,54	13,32 ± 0,24	13,27 ± 0,90	> 0,05
	Lô trị 2	13,59 ± 0,48	13,64 ± 0,41	13,31 ± 0,23	13,25 ± 0,90	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Albumin (g/dl)</b>	Lô chứng	2,37 ± 0,18	2,33 ± 0,34	2,47 ± 0,17	2,46 ± 0,13	> 0,05
	Lô trị 1	2,33 ± 0,32	2,41 ± 0,40	2,50 ± 0,13	2,34 ± 0,25	> 0,05
	Lô trị 2	2,56 ± 0,41	2,54 ± 0,30	2,55 ± 0,16	2,52 ± 0,14	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Cholesterol toàn phần (mmol/L)</b>	Lô chứng	1,35 ± 0,22	1,32 ± 0,21	1,38 ± 0,15	1,36 ± 0,16	> 0,05
	Lô trị 1	1,32 ± 0,19	1,29 ± 0,20	1,30 ± 0,11	1,34 ± 0,08	> 0,05
	Lô trị 2	1,30 ± 0,32	1,31 ± 0,16	1,33 ± 0,09	1,28 ± 0,15	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Creatinin (mg/dl)</b>	Lô chứng	0,82 ± 0,12	0,85 ± 0,14	0,83 ± 0,15	0,79 ± 0,20	> 0,05
	Lô trị 1	0,81 ± 0,16	0,84 ± 0,18	0,86 ± 0,17	0,83 ± 0,16	> 0,05
	Lô trị 2	0,80 ± 0,16	0,83 ± 0,18	0,81 ± 0,15	0,82 ± 0,14	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

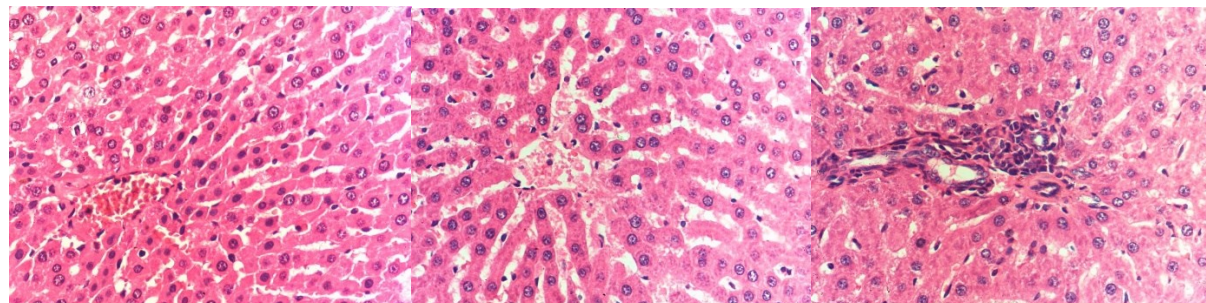
**Nhận xét:** Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống viên nén STONEBYE, các chỉ số chức năng gan, thận ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.4. Ảnh hưởng của viên nén

### STONEBYE lên hình thái và cấu trúc vi thể của gan, thận

❖ **Đại thể:** Trên tất cả các chuột thực nghiệm, không quan sát thấy thay đổi bệnh lý nào về đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hóa của chuột.

❖ **Vi thể:**

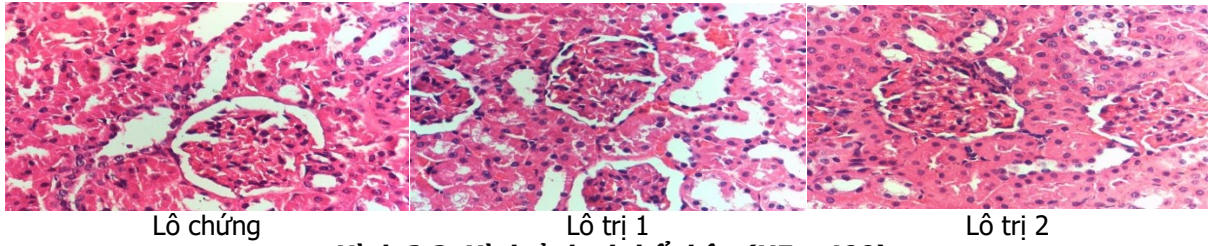


Lô chứng

Lô trị 1

Lô trị 2

**Hình 3.1. Hình ảnh vi thể gan (HE x 400)**



**Hình 3.2. Hình ảnh vi thể thận (HE x 400)**

**Nhận xét:** Sau 90 ngày uống viên nén STONEBYE liều 0,48 viên/kg/ngày và 1,44 viên/kg/ngày, cấu trúc vi thể gan, thận của chuột không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng.

#### IV. BÀN LUẬN

**4.1. Độc tính cấp.** Nghiên cứu độc tính là một bước rất quan trọng trong nghiên cứu phát triển thuốc. Thuốc muốn được sử dụng thì phải đảm bảo an toàn và có hiệu lực. Đường dùng thuốc trên động vật nên tương đương với đường dùng thuốc dự kiến trên lâm sàng.<sup>7</sup> Do vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đánh giá độc tính cấp của viên nén STONEBYE khi dùng đường uống trên động vật thực nghiệm.

Từ bảng 3.1 tính được liều dung nạp tối đa (luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của Viên nén Stonebye 45 viên/kg. Chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng của Viên nén Stonebye theo đường uống. Viên nén Stonebye ở liều gấp 46,87 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng không có độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống (Tính người lớn trưởng thành 50 kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12, liều tối đa 4 viên/ngày/người).

#### 4.2. Độc tính bán trường diễn

**4.2.1. Tình trạng chung và sự thay đổi trong lượng chuột.** Sự thay đổi trong lượng cơ thể đóng vai trò là một dấu hiệu nhạy cảm về tình trạng sức khỏe chung của động vật. Tất cả động vật thí nghiệm ở lô chứng và lô điều trị bằng viên nén STONEBYE đã được theo dõi cân nặng trong suốt thời gian nghiên cứu. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về thể trọng của chuột giữa nhóm chứng, nhóm nghiên cứu khi so sánh với lô chứng sinh học. Có thể nói rằng viên nén STONEBYE không ảnh hưởng tới quá trình trao đổi chất bình thường của động vật thực nghiệm.

**4.2.2. Ảnh hưởng của viên nén STONEBYE lên cơ quan tạo máu.** Hệ thống tạo máu là một trong những mục tiêu nhạy cảm nhất của các hợp chất độc hại và là một chỉ số quan trọng về tình trạng sinh lý, bệnh lý ở người và động vật.<sup>6,7</sup>

Sau 90 ngày điều trị, không có sự khác biệt

đáng kể về số lượng hồng cầu, hematocrit, nồng độ hemoglobin, số lượng tiểu cầu, bạch cầu giữa các nhóm được điều trị viên nén STONEBYE với nhóm đối chứng. Như vậy, viên nén STONEBYE không ảnh hưởng đến các chỉ số huyết học và quá trình tạo máu.

**4.2.3. Ảnh hưởng của viên nén STONEBYE lên gan, thận.** Nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc lên thận và gan đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá độc tính của thuốc vì cả hai cơ quan này rất cần thiết cho hoạt động sống của một sinh vật.

Gan tổng hợp toàn bộ albumin của cơ thể và một phần globulin. Đồng thời tế bào gan tổng hợp cholesterol để sản xuất muối mật. Nồng độ bilirubin trong máu phản ánh chức năng bài tiết và chuyển hóa mật của gan. Khi chức năng gan bị ảnh hưởng sẽ làm biến đổi các thành phần trên. Khi chức năng gan bị tổn thương sẽ giải phóng ra aspartate amino transferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) và làm tăng nồng độ hai chỉ số này trong huyết tương. Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số AST và ALT thay đổi không đáng kể và không có sự khác biệt so với lô chứng với  $p > 0,05$ , bên cạnh đó các chỉ số như albumin, cholesterol, bilirubin toàn phần cũng không có sự khác biệt so với lô chứng. Như vậy, viên nén STONEBYE ở các liều thử đều không có ảnh hưởng đến chức năng gan và không làm tổn thương tế bào gan.

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể. Nồng độ creatinine được sử dụng để theo dõi đánh giá chức năng thận vì creatinine là thành phần đậm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Theo bảng 3.4, không có sự khác biệt về nồng độ creatinine giữa các lô trị và so với lô đối chứng ( $p > 0,05$ ). Do đó, viên nén STONEBYE không ảnh hưởng tới chức năng thận.

**4.4. Ảnh hưởng của viên nén STONEBYE lên cấu trúc đại thể và vi thể của gan, thận.** Theo hướng dẫn của WHO, khi đánh giá độc tính bán trường diễn thì giải phẫu đại thể và vi thể gan, thận là hai chỉ tiêu bắt buộc cần được thực

hiên. Mặt khác xét nghiệm giải phẫu bệnh vi thể còn cho thấy sự thay đổi cấu trúc tế bào khi nhìn dưới kính hiển vi điện tử, cung cấp thêm thông tin liên quan đến độc tính trên gan, thận và là tiêu chuẩn vàng trong việc đánh giá tổn thương lên hai cơ quan đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa và thải trừ thuốc. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng không có sự khác biệt đáng kể trong kết quả mô bệnh học gan và thận giữa nhóm điều trị viên nén STONEBYE và nhóm đối chứng.

## V. KẾT LUẬN

Viên nén STONEBYE ở liều 45 viên/kg (gấp 46,87 lần liều dùng dự kiến trên người) không gây độc tính cấp và chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng.

Viên nén STONEBYE liều 0,48 viên/kg/ngày và 1,44 viên/kg/ngày uống trong vòng 90 ngày liên tục không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng thông qua không ảnh hưởng đến tình trạng chung, thể trọng, chức năng của hệ tạo máu và chức năng gan, thận chuột cống trắng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Derek Bos et al** (2014). Knowledge, attitudes, and practice patterns among healthcare providers in the prevention of recurrent kidney stones in Northern Ontario, Original Research, December/Volume 8/Issue 11-12.
2. **Gerhard Vogel H** (2016). Drug discovery and evaluation Pharmacological assays. Springer.
3. **Khoa Y học cổ truyền – Trường Đại học Y Hà Nội** (2017). Bệnh học nội khoa. Nhà xuất bản Y học;143-145.
4. **Nguyễn Thị Ngọc** (2016). Nghiên cứu tình hình mắc sỏi hệ tiết niệu ở người trưởng thành tại quận Thủ Đức, Thành phố Hồ Chí Minh năm 2016, Luận án chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y dược Huế.
5. **OECD** (2008). Guidelines for the testing of chemicals repeated dose oral toxicity study in rodents, Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No 407.
6. **Shara M, Stohs SJ** (2015). Efficacy and Safety of White Willow Bark (*Salix alba*) Extracts. The Phytother Res. 2015;29(8):1112-6.
7. **World Health Organization** (2013). Working group on the safety and efficacy of herbal medicine. Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.

## KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT U QUÁI CÙNG CỤT Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Thị Thủy Tiên<sup>1</sup>, Phạm Duy Hiền<sup>2</sup>,  
Trần Xuân Nam<sup>2</sup>, Phan Hồng Long<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** u quái vùng cùng cụt là một khối u tế bào mầm ngoài sinh dục xuất phát từ xương cùng cụt, phần lớn là lành tính, số ít có thể ác tính hay tiềm tàng nguy cơ ác tính. Việc chẩn đoán và phẫu thuật sớm có ý nghĩa rất quan trọng trong điều trị và tiên lượng bệnh. Nghiên cứu có mục tiêu mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phẫu thuật điều trị u quái cùng cụt ở trẻ em. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu hồi cứu mô tả tất cả bệnh nhân (BN) được chẩn đoán u quái cùng cụt, được phẫu thuật tại Trung tâm Ngoại tổng hợp Bệnh viện Nhi Trung Ương, thời gian từ tháng 01/2016-12/2022. **Kết quả:** Có 44 BN trong nghiên cứu bao gồm 14 BN nam (31,8%) và 30 BN nữ (68,2%). Tuổi trung vị của BN là 44,5 ngày (2-4278 ngày). 41

BN(93,18%) được mổ đường sau trực tràng, 03 BN(6,82%) được mổ kết hợp đường bụng và sau trực tràng. Thời gian mổ trung bình là 119 ± 37 phút. Tại biến trong mổ: 08 BN (18,2%) chảy máu do tổn thương đám rối trước xương cùng, truyền máu hồi sức ổn định; 01 BN (2,3%) thủng thành sau trực tràng, được khâu lại vị trí thủng, hậu phẫu ổn định ra viện sau 17 ngày; 04 BN(9,09%) vỡ u trong mổ. Biến chứng sau mổ: 07 BN (15,91%) nhiễm trùng vết mổ, 01 BN (2,27%) chảy máu vết mổ được khâu lại, 01 BN (2,27%) bí tiểu sau mổ, được đặt sonde tiểu và tập phân xạ đi tiểu, ra viện sau 25 ngày. Không có BN tử vong trong và sau mổ. Thời gian nằm viện trung bình là 6,2 ± 4,5 ngày. Thời gian theo dõi trung bình 55,0 ± 23,8 tháng, có 02 BN (6,5%) có rối loạn đại tiện són phân, 03 BN (7,14%) tái phát u và được phẫu thuật cắt u, đến hiện tại không có tái phát. **Kết luận:** Phẫu thuật điều trị u quái cùng cụt ở trẻ em có thể thực hiện an toàn và tỷ lệ tái phát thấp.

**Từ khóa:** U quái cùng cụt; trẻ em

### SUMMARY

**RESULTS OF SURGICAL TREATMENT SACROCOCCYGEAL TERATOMA IN CHILDREN AT THE VIET NAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL**

<sup>1</sup>Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Nhi Trung Ương

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Dược Đại học Quốc gia Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thủy Tiên

Email: thuytiennguyen.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.10.2023

Ngày phản biện khoa học: 13.11.2023

Ngày duyệt bài: 15.12.2023