

3. **S. Wu, M. Kocherginsky and J. U. Hibbard** (2005). Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 192 (5), 1458-1461.
4. **R. Faranesh, S. Romano, E. Shalev et al** (2007). Suggested approach for management of placenta percreta invading the urinary bladder. *Obstet Gynecol*, 110 (2 Pt 2), 512-515.
5. **G. M. Mussalli, J. Shah, D. J. Berck et al** (2000). Placenta accreta and methotrexate therapy: three case reports. *J Perinatol*, 20 (5), 331-334.
6. **B. Poljak, D. Khairudin, N. Wyn Jones et al** (2023). Placenta accreta spectrum: diagnosis and management. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 33 (8), 232-238.
7. **N. M. Hùng** (2017). Nghiên cứu Kết quả Điều trị rau cài răng lược trên sẹo mổ lấy thai tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
8. **L. X. Thắng** (2020). Nghiên cứu kết quả phẫu thuật rau cài răng lược trên bệnh nhân có sẹo mổ lấy thai tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội Luận văn chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội.
9. **L. H. Chương** (2012). Nghiên cứu xử trí rau cài răng lược tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. *Tạp chí Y học thực hành*, 11/2012,
10. **N. T. Công** (2017). Giá trị của siêu âm trong chẩn đoán rau tiền đạo cài răng lược ở thai phụ có sẹo mổ lấy thai tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, Luận văn Bác sĩ chuyên khoa cấp II, trường Đại học Y Hà Nội.

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ẢNH HƯỞNG CỦA CỐM THARODAS LÊN CHỨC NĂNG GAN, THẬN TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Trần Thái Hà¹, Đặng Hồng Quân², Phạm Thị Vân Anh³

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của cốm Tharodas lên chức năng gan, thận trên chuột nhắt trắng gây đông máu bằng lipopolysaccharid. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 30g - 35g được cung cấp bởi Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung Ương. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD50 của cốm Tharodas trên chuột nhắt trắng theo đường uống. Nghiên cứu ảnh hưởng chức năng gan thận trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid của Wang B và cộng sự. **Kết quả:** Các lô chuột uống cốm Tharodas liều từ 100g/kg đến liều tối đa 200g/kg không có biểu hiện độc tính cấp. Hoạt độ AST trong máu chuột nhắt trắng ở lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày và Cốm Tharodas cả hai mức liều đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và lô mô hình ($p > 0,05$). Hoạt độ ALT trong máu chuột lô uống Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày và 4,32 g/kg/ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$). Nồng độ creatinin trong máu chuột nhắt trắng ở lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày và Cốm Tharodas cả hai mức liều đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và lô mô hình ($p > 0,05$). **Kết luận:** Cốm Tharodas không gây độc tính cấp ở liều 200g/kg trên chuột nhắt trắng (gấp 46,29 lần liều dùng dự kiến

trên người) theo đường uống. Cốm Tharodas liều 1,44 và 4,32 g/kg/ngày không làm thay đổi hoạt độ AST và nồng độ ure, creatinin trong máu chuột gây đông máu bằng lipopolysaccharid so với lô chứng sinh học và lô mô hình, làm tăng có ý nghĩa thống kê hoạt độ ALT so với lô chứng sinh học.

Từ khóa: độc tính cấp, cốm Tharodas.

SUMMARY

STUDY ON ACUTE TOXICITY AND EFFECTS OF THARODAS GRANULES ON LIVER AND KIDNEY FUNCTION

Research objective: To study the acute toxicity and effects of Tharodas granules on liver and kidney function in white mice induced to coagulate with lipopolysaccharide. **Subjects and methods:** Swiss white mice, both breeds, healthy, weighing 30g - 35g that were provided by the National Institute of Hygiene and Epidemiology. **Research method:** Research on acute toxicity and determine LD50 of Tharodas granules on white mice orally. Research on the effects of liver and kidney function on the lipopolysaccharide coagulation model by Wang B et al. **Result:** Swiss mice taking Tharodas granules at doses from 100g/kg to a maximum dose of 200g/kg (orally) did not show signs of acute toxicity. AST activity in the blood of white mice in the group receiving rivaroxaban dose of 10 mg/kg/day and Tharodas Granules at both dose levels did not have a statistically significant difference compared to the biological control group and the model group ($p > 0.05$). ALT activity in the blood of mice in the group receiving Tharodas Granules at doses of 1.44 g/kg/day and 4.32 g/kg/day increased statistically significantly compared to the biological control group ($p < 0.05$). There is no statistically significant difference compared to the model batch ($p > 0.05$). The concentration of creatinine in the blood of white mice in the group receiving rivaroxaban dose of 10 mg/kg/day and Tharodas Granules at both dose levels did not have a statistically

¹Bệnh viện Y học Cổ truyền Trung Ương

²Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam

³Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Hồng Quân

Email: arshabjn@gmail.com

Ngày nhận bài: 01.3.2024

Ngày phản biện khoa học: 18.4.2024

Ngày duyệt bài: 10.5.2024

significant difference compared to the biological control group and the model group ($p > 0.05$). **Conclusion:** Tharodas granules do not cause acute toxicity at a dose of 200g/kg in mice (46.29 times the expected human dose) orally. Tharodas granules at doses of 1.44 and 4.32 g/kg/day did not change AST activity and urea and creatinine concentrations in the blood of mice induced to coagulate with lipopolysaccharide compared to the biological control group and the model group, increasing the blood Statistical significance of ALT activity compared to biological control batch.

Keywords: Acute toxicity, Tharodas granules.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đông máu là quá trình máu chuyển từ thể lỏng thành thể đặc do sự chuyển fibrinogen thành fibrin không hòa tan. Các sợi fibrin trùng hợp tạo thành mạng lưới giam các thành phần của máu, làm máu đông lại. Tình trạng tăng đông là dẫn đến hình thành cục máu đông không thích hợp trong vòng tuần hoàn. Các nhóm thuốc điều trị bệnh lý huyết khối tắc mạch bao gồm thuốc chống kết tập tiểu cầu, thuốc chống đông và thuốc tiêu fibrin [1].

"Cốm Tharodas" là chế phẩm y học cổ truyền có nguồn gốc từ bài thuốc "Bổ Dương Hoàn Ngũ Thang" trong "Y Lâm cải thác" của danh y Vương Thanh Nhậm đời nhà Thanh, Trung Quốc có công dụng Bổ khí, hoạt huyết, khử ứ, thông lạc. Bài thuốc gồm 7 vị thuốc gồm Sinh Hoàng Kỳ, Xích Thược, Đương Quy, Xuyên Khung, Đào Nhân, Hồng Hoa, Địa Long [2]. Thử Quang y viện dùng phương này để trị di chứng của trúng phong có kết quả nhất định.

Để cung cấp bằng chứng khoa học về tính an toàn và hiệu quả của "Cốm Tharodas", chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu với mục tiêu: "Nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của cốm Tharodas lên chức năng gan, thận trên chuột nhắt trắng gây đông máu bằng lipopolysaccharid".

II. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

Thuốc nghiên cứu: cốm Tharodas do Công ty cổ phần dược phẩm Thành Phát sản xuất, được Công ty TNHH thương mại NTB Pharma New phân phối, đạt tiêu chuẩn cơ sở.

Thành phần	Gói 3g	Tiêu chuẩn dược liệu
Cao đặc hỗn hợp dược liệu (Extractum) Tương đương với:	300mg	ĐĐVN V
Hoàng kỳ (Radix Astragali)	1,06g	ĐĐVN V

membranacei)		
Đương quy (Radix Angelicae sinensis)	0,53g	ĐĐVN V
Xích thược (Radix Paeoniae)	0,35g	ĐĐVN V
Địa long (Pheretima)	0,26g	ĐĐVN V
Xuyên khung (Rhizoma Ligustici wallichii)	0,26g	ĐĐVN V
Đào nhân (Semen Pruni)	0,26g	ĐĐVN V
Hồng hoa (Flos Carthami tinctorii)	0,26g	ĐĐVN V
*Thành phần tá dược: Natri saccharin (Saccharin sodium), Bột hương dâu, PVP K30, Lactose monohydrate.....vừa đủ 1 gói.		

Liều điều trị: Ngày uống 2-3 lần, mỗi lần 6g (2 gói 3g) và nếu bệnh nặng có thể tăng lên ngày uống 3 lần. Tính bình quân một người 50kg thì liều có tác dụng trên lâm sàng là 0,12g/kg cân nặng. Tính liều trên chuột nhắt với hệ số ngoại suy là 12 thì liều thử là 1,44 g/kg, liều gấp 3 là 4,32g/kg/ngày [3]

2.2. Đối tượng nghiên cứu. Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 30g - 35g được cung cấp bởi Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung Ương. Động vật được nuôi 5-10 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn riêng cho từng loài và uống nước tự do tại phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

2.3. Hóa chất, máy móc và thiết bị phục vụ nghiên cứu

- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.
- Kim đầu tù cho chuột uống
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.
- Rivaroxaban 20 mg, biệt dược Xarelto® - Công ty Bayer Health Care Pharmaceuticals.
- Lipopolysaccharides from Escherichia coli O55:B5 L2880-25MG của Sigma-Aldrich.
- Các dung dịch xét nghiệm máu của hãng Horiba Medical, định lượng trên máy phân tích huyết học ABX Micros 60 ES của hãng Horiba Medical (Pháp).
- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT, AST; ure và creatinin của hãng Erba, định lượng trên máy sinh hóa bán tự động Erba của Ấn Độ.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu thực nghiệm có nhóm chứng.

2.4.1. Nghiên cứu độc tính cấp. Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD50 của cốm Tharodas trên chuột nhắt trắng theo đường uống [4], [8], [9].

Chuẩn bị mẫu làm nghiên cứu: Lấy 40 gói, nghiền trong cối sứ, thêm nước cất thu được 80 ml vừa đủ. Đây là dung dịch đậm đặc có thể cho chuột nhắt trắng uống bằng kim đầu tù chuyên dụng. Dung dịch đậm đặc này dùng để nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD50 của cốm Tharodas.

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhin ăn qua đêm. Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống cốm Tharodas với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột). Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị để xác định LD50 của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống cốm Tharodas.

2.4.2. Nghiên cứu ảnh hưởng của cốm Tharodas lên chức năng gan, thận trên động vật thực nghiệm. Nghiên cứu sử dụng mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid của Wang B và cộng sự [10], tình trạng đông máu của chuột được gây ra bằng cách tiêm tĩnh mạch đuôi chuột dung dịch lipopolysaccharid với liều 4 mg/kg, tiêm chậm trong 3 phút [1-3].

Chuột nhắt trắng được chia thành 5 lô, mỗi lô 8 con:

- Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột nước muối sinh lý.

- Lô 2 (mô hình): uống nước cất + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột lipopolysaccharid liều 4 mg/kg.

- Lô 3 (chứng dương): uống rivaroxaban liều 10 mg/kg trong 7 ngày + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột lipopolysaccharid liều 4 mg/kg.

- Lô 4: uống cốm Tharodas 1,44g/kg/ngày (liều tương đương với liều dự kiến dùng trên lâm sàng) trong 7 ngày + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột lipopolysaccharid liều 4 mg/kg.

- Lô 5: uống cốm Tharodas 4,32g/kg/ngày (gấp 3 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng) trong 7 ngày + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột lipopolysaccharid liều 4 mg/kg.

Chuột nhắt trắng được uống thuốc thử/rivaroxaban/nước cất 1 lần/ngày, liên tục trong 7 ngày trước khi tiêm lipopolysaccharid để gây tình trạng đông máu.

Tại ngày thứ 7 của nghiên cứu:

- Lô 1: một giờ sau khi uống nước cất lần cuối, chuột nhắt được tiêm tĩnh mạch đuôi nước

muối sinh lý.

- Lô 2-5: một giờ sau khi uống thuốc thử/rivaroxaban/nước cất lần cuối, chuột nhắt được tiêm tĩnh mạch đuôi lipopolysaccharid với liều 4 mg/kg, tiêm chậm để gây đông máu.

Chuột nhắt ở tất cả các lô nghiên cứu được lấy máu vào thời điểm 4 giờ sau khi tiêm lipopolysaccharid để đánh giá các chỉ số nghiên cứu gồm:

- Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan thông qua hoạt độ AST, ALT trong máu chuột;

- Đánh giá chức năng thận thông qua nồng độ creatinin và ure trong máu chuột.

Các chỉ số nghiên cứu được so sánh giữa các lô

2.5. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội

Thời gian nghiên cứu: Tháng 6- tháng 9 năm 2023.

2.6. Xử lý số liệu

* **Độc tính cấp:** Các số liệu được xử lý thống kê theo thuật toán thống kê T-test Student bằng phần mềm Microsoft Excel.

* **Ảnh hưởng lên chức năng gan, thận.**

Các số liệu nghiên cứu được thu thập và xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học theo t-test-Student và test trước sau (Avant-après). Biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của cốm Tharodas. Chuột nhắt trắng được uống Cốm Tharodas từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều 0,25 ml/10g, 4 lần trong 24 giờ dung dịch đậm đặc, theo dõi thấy các liều Cốm Tharodas không có biểu hiện gì, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau khi uống.

Bảng 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của "Cốm Tharodas"

Lô chuột	n	Liều (ml/kg)	Liều (g/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	50	100	0	không
Lô 2	10	75	150	0	không
Lô 3	10	100	200	0	không

Nhận xét: Các lô chuột uống cốm Tharodas liều từ 100g/kg đến liều tối đa 200g/kg không có biểu hiện độc tính cấp. Từ bảng 1 tính được liều dung nạp tối đa (Luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của Cốm Tharodas là 200g/kg.

Bảng 2. Ảnh hưởng của Cốm Tharodas đến hoạt độ AST trong máu chuột

Lô nghiên cứu	Hoạt độ AST (UI/l) (trung bình ± SD)
Lô 1: Chứng sinh học	147,63 ± 20,49
Lô 2: Mô hình	162,75 ± 44,10
Lô 3: Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày	154,25 ± 33,60
Lô 4: Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày	152,50 ± 33,11
Lô 5: Cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày	176,25 ± 35,92

Khác biệt so với lô chứng sinh học: Δ p< 0,05; ΔΔ p< 0,01; ΔΔΔ p< 0,001

Khác biệt so với lô mô hình: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Nhận xét: Hoạt độ AST trong máu chuột nhắt trắng ở lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày và Cốm Tharodas cả hai mức liều đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và lô mô hình (p>0,05).

Bảng 3. Ảnh hưởng của Cốm Tharodas đến hoạt độ ALT trong máu chuột

Lô nghiên cứu	Hoạt độ ALT (UI/l) (trung bình ± SD)
Lô 1: Chứng sinh học	51,88 ± 10,51
Lô 2: Mô hình	65,88 ± 9,20 ^Δ
Lô 3: Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày	56,00 ± 14,10
Lô 4: Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày	70,38 ± 15,09 ^Δ
Lô 5: Cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày	71,13 ± 14,51 ^{ΔΔ}

Khác biệt so với lô chứng sinh học: Δ p< 0,05; ΔΔ p< 0,01; ΔΔΔ p< 0,001

Khác biệt so với lô mô hình: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Nhận xét: Hoạt độ ALT trong máu chuột lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học (p<0,05).

- Hoạt độ ALT trong máu chuột lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và lô mô hình (p>0,05).

- Hoạt độ ALT trong máu chuột lô uống Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học (p<0,05). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hoạt độ ALT trong máu chuột lô uống Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày so với lô mô hình (p>0,05).

- Hoạt độ ALT trong máu chuột lô uống Cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học (p<0,01). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hoạt độ ALT trong máu chuột lô uống Cốm

Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày so với lô mô hình (p>0,05).

Bảng 4: Ảnh hưởng của Cốm Tharodas đến nồng độ creatinine máu chuột

Lô nghiên cứu	Creatinin (mg/dl) (trung bình ± SD)
Lô 1: Chứng sinh học	65,63 ± 3,50
Lô 2: Mô hình	66,13 ± 7,34
Lô 3: Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày	66,63 ± 7,27
Lô 4: Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày	63,25 ± 5,26
Lô 5: Cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày	64,88 ± 4,19

Khác biệt so với lô mô hình: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Nhận xét: Nồng độ creatinin trong máu chuột nhắt trắng ở lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày và Cốm Tharodas cả hai mức liều đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và lô mô hình (p>0,05).

Bảng 5: Ảnh hưởng của Cốm Tharodas đến nồng độ ure trong máu chuột nhắt trắng

Lô nghiên cứu	Ure (mg/dl) (trung bình ± SD)
Lô 1: Chứng sinh học	13,01 ± 3,51
Lô 2: Mô hình	11,94 ± 2,98
Lô 3: Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày	9,95 ± 2,67
Lô 4: Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày	11,21 ± 1,94
Lô 5: Cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày	10,60 ± 2,44

Khác biệt so với lô chứng sinh học: ^Δ p< 0,05; ^{ΔΔ} p< 0,01; ^{ΔΔΔ} p< 0,001

Khác biệt so với lô mô hình: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Nhận xét: Nồng độ ure trong máu chuột nhắt trắng ở lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày và Cốm Tharodas cả hai mức liều đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và lô mô hình (p>0,05).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về độc tính cấp của Cốm Tharodas. "Cốm Tharodas" là chế phẩm y học cổ truyền có nguồn gốc từ bài thuốc "Bổ Dương Hoàn Ngũ Thang" trong "Y Lâm cải thác" của danh y Vương Thanh Nhậm đời nhà Thanh công dụng Bổ khí, hoạt huyết, khử ứ, thông lạc [2]. Phần lớn các vị thuốc được kiểm định đạt tiêu chuẩn dược điển Việt nam V [5] và tiêu chuẩn cơ sở. Hiện chưa có nghiên cứu về tính an toàn của sản phẩm, vì vậy cần tiến hành nghiên cứu để đảm bảo an toàn cho các hướng nghiên cứu tiếp theo.

Độc tính cấp là độc tính xảy ra sau khi dùng thuốc một lần hoặc vài ba lần trong ngày. Nghiên cứu độc tính cấp của "Cốm Tharodas" được tiến hành bằng đường uống theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon [8].

Kết quả bảng 3.1 cho thấy: Các lô chuột uống cốm Tharodas liều từ 100g/kg đến liều tối đa 200g/kg không có biểu hiện độc tính cấp, không có chuột chết, vì vậy không xác định được LD50. Đồng thời, tính được liều dung nạp tối đa (luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của Cốm Tharodas là 200g/kg, gấp 46,29 lần liều dung nạp kiến trên người nhưng không có độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống (tính người lớn trưởng thành 50kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12, liều tối đa 18gram/ngày/người).

Như vậy, Cốm Tharodas có tính an toàn cao, khoảng an toàn điều trị rộng với liều dùng trên lâm sàng theo hướng dẫn của WHO [9].

Kết quả này tương đương với kết quả của Trương Hữu Nhân và cộng sự nghiên cứu độc tính của viên nang bổ dưỡng hoàn ngữ thang trên thực nghiệm. Kết quả cho thấy viên nang bổ dưỡng hoàn ngữ thang không gây độc tính cấp ở liều tối đa 25,99g/kg, không xác định được LD50 do không có chuột chết [6].

4.2. Ảnh hưởng của Cốm Tharodas đến mức độ hủy hoại tế bào gan chuột nhắt trắng gây đông máu bằng lipopolysaccharid. Trong cơ thể gan là cơ quan đảm nhận nhiều chức năng rất quan trọng. Khi đưa thuốc vào cơ thể có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng đến chức năng gan. Vì vậy, khi đánh giá độc tính của thuốc thì nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan là rất cần thiết [7]. Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, người ta thường định lượng hoạt độ các enzym có nguồn gốc tại gan có trong huyết thanh. Sự tăng nồng độ các enzym này thường gắn liền với độc tính của thuốc do sự hủy hoại tế bào gan.

ALT là enzym có nhiều nhất ở gan, chúng khu trú trong bào tương của tế bào nhu mô gan. Khi tổn thương hủy hoại tế bào gan, thậm chí chỉ cần thay đổi tính thấm của màng tế bào gan, nồng độ ALT đã tăng cao. Khác với ALT, đa số AST khu trú trong ty thể, chỉ 1/3 AST khu trú ở bào tương của tế bào. Khi tổn thương tế bào gan ở mức độ dưới tế bào, AST trong ty thể được giải phóng ra ngoài. Vì vậy, trong viêm gan nói chung nồng độ ALT luôn tăng cao hơn AST [7].

Kết quả nghiên cứu cho thấy:

- Hoạt độ AST trong máu chuột nhắt trắng ở liều uống rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày và Cốm Tharodas cả hai mức liều đều không có sự khác

biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và lô mô hình ($p>0,05$).

- Hoạt độ ALT trong máu chuột lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p<0,05$).

- Hoạt độ ALT trong máu chuột lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và lô mô hình ($p>0,05$).

- Hoạt độ ALT trong máu chuột lô uống Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p<0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hoạt độ ALT trong máu chuột lô uống Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày so với lô mô hình ($p>0,05$).

- Hoạt độ ALT trong máu chuột lô uống Cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p<0,01$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hoạt độ ALT trong máu chuột lô uống Cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày so với lô mô hình ($p>0,05$).

Kết quả trên cho thấy, tế bào gan của chuột bị tổn thương nhẹ trong các lô mô hình, lô uống Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày và lô uống Cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày. Điều này được giải thích do lipopolysaccharid là một nội độc tố đào thải trực tiếp qua gan, thường được tìm thấy trên bệnh nhân nhiễm virus viêm gan C (HCV) [40]. Như vậy, Cốm Tharodas chưa có tác dụng trực tiếp trên việc ngăn chặn tác động gây độc của lipopolysaccharid lên gan.

- Ảnh hưởng của Cốm Tharodas đến chức năng thận của chuột nhắt trắng gây đông máu bằng lipopolysaccharid

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể. Nhu mô thận rất dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh [7]. Vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể thuốc có thể gây độc, làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận.

Đánh giá chức năng thận sau khi dùng thuốc thường dùng xét nghiệm định lượng creatinin máu. Creatinin là thành phần đạm 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. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm hơn ure. Creatinin máu là chỉ tiêu tin cậy và quan trọng hơn ure máu, nên hiện nay dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận.

Kết quả nghiên cứu cho thấy: Nồng độ ure và creatinin trong máu chuột nhắt trắng ở liều uống rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày và Cốm

Tharodas cả hai mức liều đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và lô mô hình ($p > 0,05$).

Như vậy, chức năng lọc của cầu thận của chuột không bị ảnh hưởng khi uống Cốm Tharodas cả hai mức liều 1,44 và 4,32 g/kg/ngày

V. KẾT LUẬN

5.1. Kết luận về độc tính cấp của "cốm Tharodas"

- Chưa xác định được LD50 trên chuột nhắt trắng của Cốm Tharodas theo đường uống.

- Cốm Tharodas không gây độc tính cấp ở liều 200g/kg trên chuột nhắt trắng (gấp 46,29 lần liều dùng dự kiến trên người) theo đường uống

5.2. Ảnh hưởng của Cốm Tharodas đến mức độ hủy hoại tế bào gan chuột nhắt trắng gây đông máu bằng lipopolysaccharid

- Cốm Tharodas liều 1,44 và 4,32 g/kg/ngày không làm thay đổi hoạt độ AST và nồng độ ure, creatinin trong máu chuột gây đông máu bằng lipopolysaccharid so với lô chứng sinh học và lô mô hình.

- Cốm Tharodas liều 1,44 và 4,32 g/kg/ngày làm tăng có ý nghĩa thống kê hoạt độ ALT so với lô chứng sinh học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hình Phong Lê, Lý Thanh và cộng sự** (2005).

- Quan sát hiệu quả lâm sàng của An cung ngũ hoàng hoàn trong điều trị 34 bệnh nhân trung phong. Trung y Hà Bắc, 13-14.
- Lương Văn Nghĩa** (Bản dịch, 2004), Y lâm cải thực, Nhà xuất bản tổng hợp, Hà Chí Minh.
 - Đỗ Trung Đàm** (2006), Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm. Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo. Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật. Tạp chí dược học, số 479, tr. 38-41
 - Đỗ Trung Đàm** (2014), Phương pháp xác định độc tính của thuốc, Nhà xuất bản y học.
 - Bộ Y tế** (2017), Dược điển Việt Nam V, Nhà xuất bản Y học Hà Nội.
 - Trương Hữu Nhân và cs** (2012). Nghiên cứu độc tính, tác dụng phục hồi trí nhớ của viên nang bổ dưỡng hoàn ngũ thang trên thực nghiệm. Tạp chí nghiên cứu y học TP.HCM, tập 16, trang 124-129.
 - Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương** (2001), Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 36 – 41, 118 – 139
 - 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.
 - Gerhard Vogel H.** (2016), Drug discovery and evaluation Pharmacological assays, Springer.
 - WANG Biao, WU Shu-ming, et al** (2012). Pre-treatment with bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibits systemic intravascular coagulation and attenuates organ dysfunction in lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation rat model. Chinese Medical Journal;125(10):1753-1759.

THỜI GIAN SỐNG CÒN TOÀN BỘ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ HẮC TỔ DA GIAI ĐOẠN CHƯA DI CẢN XA

Đỗ Anh Tú¹, Đỗ Huyền Chi²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá thời gian sống còn toàn bộ và một số yếu tố tiên lượng của bệnh nhân ung thư hắc tố da giai đoạn I, II, III. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 84 bệnh nhân (BN) UHTT da giai đoạn I, II, III điều trị tại bệnh viện K từ tháng 1/2018 đến 12/2021. Ước tính thời gian sống còn toàn bộ theo phương pháp Kaplan – Meier. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn toàn bộ sử dụng phương pháp hồi qui Cox với độ tin cậy 95% ($p = 0,05$). **Kết quả:**

72,6% bệnh nhân được phẫu thuật cắt rộng khối u và vét hạch, 25,0% được phẫu thuật cắt cụt chi/tháo khớp và vét hạch, 2,4% bệnh nhân chỉ được phẫu thuật cắt rộng u hoặc cắt cụt chi/tháo khớp đơn thuần. 54,8% bệnh nhân không có chỉ định điều trị bổ trợ sau mổ (các bệnh nhân này đều ở giai đoạn I, II), 10,7% BN từ chối điều trị bổ trợ, 22,6% bệnh nhân điều trị hóa chất bổ trợ, 11,9% bệnh nhân điều trị bổ trợ bằng thuốc miễn dịch pembrolizumab. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 35,9 tháng, 95% CI là 28,7-43,1 tháng. Những bệnh nhân có đặc điểm bề dày u T1-2, giai đoạn bệnh I-II, không có loét u, không xâm nhập mạch, không xâm nhập lympho và tỉ lệ nhân chia ≤ 6 có thời gian sống còn toàn bộ cao hơn đáng kể ($p < 0,05$). Trong đó, giai đoạn bệnh I-II, và không xâm nhập mạch là hai yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập với thời gian sống còn toàn bộ. **Kết luận:** Bệnh nhân UHTTD giai đoạn chưa di căn, phẫu thuật là phương pháp điều trị quan trọng hàng đầu. Thời gian sống còn toàn bộ trung vị là 35,9 (95%CI là 28,7-43,1 tháng) Trong đó, giai đoạn bệnh I-II, và

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Anh Tú

Email: doanhtu.bvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 01.3.2024

Ngày phản biện khoa học: 18.4.2024

Ngày duyệt bài: 14.5.2024