

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG GK1 TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Trần Thị Tuyết Nhung¹, Phạm Xuân Phong¹,
Nguyễn Vĩnh Hưng², Vũ Bình Dương³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn trên động vật thực nghiệm của viên nang GK1. **Phương pháp nghiên cứu:** Đánh giá độc tính cấp được thực hiện theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon trên chuột nhắt trắng chủng Swiss. Độc tính bán trường diễn được đánh giá trên thỏ trắng chủng Newzealand White trong thời gian 60 ngày và thực hiện theo Hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới và Bộ Y tế về đánh giá hiệu lực và an toàn thuốc. **Kết quả:** Chưa xác định được LD50 của viên nang GK1 ở mức liều cao nhất có thể cho chuột uống (50g/kg thể trọng). Viên nang GK1 liều 0,15g/kg/24giờ và 0,45g/kg/24giờ, uống liên tục trong 60 ngày không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung, mức độ tăng trọng lượng cơ thể của thỏ; các chỉ số huyết học như số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và nồng độ hemoglobin, các chỉ số đánh giá hủy hoại tế bào gan (nồng độ enzym AST, ALT), chức năng thận (nồng độ urê, creatinin) thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa nhóm sử dụng thuốc và nhóm chứng. Hình ảnh mô bệnh học gan, thận và lách thỏ đều trong giới hạn bình thường ở các lô nghiên cứu. **Kết luận:** Viên nang GK1 không gây độc tính cấp trên chuột nhắt trắng và không làm thay đổi chức năng tạo máu, hủy hoại tế bào gan, chức năng thận và hình thái gan, thận, lách trên thỏ trắng thực nghiệm.

Từ khóa: viên nang GK1, độc tính cấp, độc tính bán trường diễn.

SUMMARY

A STUDY ON THE ACUTE TOXICITY AND SUB-CHRONIC TOXICITY OF GK1 CAPSULES ON EXPERIMENTAL ANIMALS

Objectivities: The study is to determine the acute toxicity and the sub-chronic toxicity of GK1 capsules on experimental animals. **Methods:** the acute toxicity of GK1 capsules was evaluated on Swiss mice by the Litchfield - Wilcoxon's method and the sub-chronic toxicity was evaluated on Newzealand White rabbits according to Vietnam Health Ministry's regulations and WHO guidelines on the effectiveness and safety of the medicine. **Results:** The LD50 of the GK1 capsules was not identified at the highest dose that mice could drink for 24 hours (50.0g/kg BW). The

GK1 capsules at 15 g/kg per day and 45 g/kg per day for 60 consecutive days did not affect the body weight and the hematology indicators like red blood cells, white blood cells, platelets and hemoglobin content, the liver cell destruction assessment indicators (AST and ALT), and kidney functions (urea and creatinin); the changes were not statistical significance ($p > 0.05$) between the research group and control group. The pathological images of rabbits' livers and kidneys were within the normal limits. **Conclusions:** The GK1 capsules did not have acute toxicity, did not change the functions of hematopoiesis, and did not destroy the liver cells, the kidney functions, the form of kidney, liver and spleen on experimental white rabbits.

Keywords: GK1 capsules, acute toxicity, sub-chronic toxicity.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Số lượng bệnh nhân có bệnh lý thận đang gia tăng nhanh chóng và trở thành gánh nặng y tế cho nhiều quốc gia trên thế giới. Hàng năm, Mỹ cần 48 tỷ đô la để điều trị suy thận mạn, tiêu tốn 6,7% tổng ngân sách y tế [1]. Nhiều bài thuốc, vị thuốc y học cổ truyền đã được chứng minh cải thiện tốt tình trạng suy thận mạn: làm giảm urê, creatinin máu ức chế quá trình xơ hóa cầu thận, xơ hóa kẽ thận, hạn chế giãn ống thận, tăng albumin, hemoglobin máu [2], [3]. Viên nang GK1 là kết quả của sự kết hợp bài thuốc Bảo thận thang – đã được chứng minh có tác dụng giảm urê, creatinin máu [4], [5] và vị thuốc hạ khô thảo nam – vị thuốc đã được chứng minh bảo vệ các đơn vị thận toàn vẹn thông qua ngăn chặn, ức chế nguyên bào sợi fibroblast và các cytokin gây viêm, ứng dụng trong điều trị suy thận mạn [6]. Để có căn cứ đánh giá tác dụng điều trị suy thận mạn của viên nang GK1 trên thực nghiệm và lâm sàng, nghiên cứu này nhằm mục đích xác định độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang GK1 trên động vật thực nghiệm.

II. NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên liệu, thiết bị, hóa chất. Viên nang cứng GK1 đạt tiêu chuẩn cơ sở, được sản xuất tại Trung tâm Nghiên cứu, ứng dụng và sản xuất thuốc – Học viện Quân y. Mỗi viên nang GK1 chứa 500mg cao khô GK1 tương ứng với các dược liệu đại hoàng (Rhizoma Rhei) 870 mg, thỏ

¹Viện Y học Cổ truyền Quân đội

²Bệnh viện E

³Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Xuân Phong

Email: pxphongyhct@gmail.com

Ngày nhận bài: 6.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 25.4.2023

Ngày duyệt bài: 10.5.2023

phục linh (Rhizoma Smilacis glabrae) 1300mg, bồ công anh (Herba Lactucae indicae) 1300mg, long cốt (Os Draconis) 2610mg, mẫu lệ (Concha Ostreae) 2610mg, hạ khô thảo nam (Blumea lacera) 1300mg. Viên nang GK1 được bóc loại bỏ vỏ nang, thu thập dạng bột thuốc, hòa với nước cất tạo hỗn dịch đặc (1 gam chế phẩm pha với 1,5ml nước cất) để cho động vật thực nghiệm uống.

Thiết bị, hóa chất: các hóa chất, kit xét nghiệm, máy xét nghiệm sinh hoá tự động Chemix 180 hãng Sysmex, máy xét nghiệm huyết học tự động XE2100, hãng Sysmex và một số dụng cụ thí nghiệm khác đạt tiêu chuẩn thí nghiệm.

Chuột nhắt trắng: 120 con, chủng Swiss, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng cơ thể (TLCT) từ $20g \pm 2g$. Thỏ trắng: 30 con chủng Newzealand White, lông trắng, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng cơ thể $2kg \pm 0,2kg$. Động vật thí nghiệm do Ban chăn nuôi động vật thí nghiệm - Học viện Quân y cung cấp, được nuôi dưỡng trong điều kiện phòng thí nghiệm từ 3 - 5 ngày trước khi thử thuốc. Trong suốt thời gian nghiên cứu động vật được ăn thức ăn theo tiêu chuẩn, nước uống tự do.

Nghiên cứu được thực hiện tại Viện Nghiên cứu Y Dược học quân sự - Học viện Quân y, từ 10/2019 đến 3/2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Nghiên cứu độc tính cấp. Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của viên nang GK1 trên chuột nhắt trắng theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon [7], [8]. Chuột được nhịn ăn 16 giờ trước khi thí nghiệm, nước uống theo nhu cầu. Kiểm tra cân nặng trước khi thử nghiệm. 120 con chuột nhắt trắng được chia thành 10 lô, mỗi lô 12 con. Cho chuột uống hỗn dịch viên nang GK1 với các mức 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. Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Các chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD₅₀ của thuốc thử. Tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau thời gian uống thuốc thử [8].

2.2.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn theo quy định của Tổ chức Y tế thế giới và Bộ Y tế về đánh giá hiệu lực và an toàn thuốc [9], [10].

Thỏ được chia thành 3 lô, mỗi lô 10 con, mỗi

con nhốt riêng 1 chuồng

- Lô chứng: uống nước cất

- Lô trị 1: uống hỗn dịch cao của viên nang GK1 mức liều 0,15g/kg/ngày (tương đương liều dùng trên lâm sàng).

- Lô trị 2: uống hỗn dịch cao của viên nang GK1 mức liều 0,45 g/kg/ngày (gấp 3 liều dùng tương đương trên lâm sàng).

Tất cả thỏ nghiên cứu được cho uống cùng một thể tích 2ml/ngày và theo dõi liên tục trong thời gian 60 ngày.

* Các chỉ tiêu theo dõi, đánh giá:

- Tình trạng chung, trọng lượng cơ thể của thỏ.

- Xét nghiệm: công thức máu, ALT, AST, urê, creatinin máu thỏ tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu (D₀), ngày thứ 30 (D₃₀) và ngày thứ 60 (D₆₀).

- Quan sát đại thể, hình ảnh vi thể mô bệnh học gan, lách và thận thỏ khi kết thúc nghiên cứu tại Bộ môn khoa giải phẫu bệnh - Bv 103.

***Xử lý số liệu.** Theo các phương pháp thống kê y sinh học bằng phần mềm SPSS 16.0. Số liệu được 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 viên nang GK1. Sau khi uống hỗn dịch viên nang GK1 trong thời gian 12 giờ đầu, tất cả các chuột không có biểu hiện bất thường: chuột ăn uống, vận động bình thường, lông mượt, niêm mạc hồng hào, mắt sáng, phân khô. Lô chuột uống hỗn dịch GK1 liều 10g/kg TLCT/ngày đến 50g/kg TLCT/ngày sau 12h uống thuốc trong 3 ngày đầu, một số chuột biểu hiện phân nát, sau đó phân mềm, khô, tuy nhiên chuột vẫn ăn uống, vận động bình thường.

Ở mức liều cao nhất có thể cho chuột nhắt uống 50g/kg TLCT/ngày (tối đa cho chuột uống 0,25ml hỗn dịch đặc/10g trọng lượng cơ thể/lần x 3 lần/ngày), không nhận thấy biểu hiện ngộ độc nào trên chuột thí nghiệm trong thời gian theo dõi. Sau 72 giờ, các lô thí nghiệm đều không có chuột chết. Như vậy, chưa xác định được LD₅₀ của viên nang GK1.

3.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang GK1

3.2.1. Tình trạng chung và TLCT của thỏ

Tình trạng chung: Trong thời gian thí nghiệm, tất cả các thỏ đều hoạt động bình thường, ăn uống tốt, phân mềm, lông mượt, không có hiện tượng rụng lông hoặc lông bị khô, cứng. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt trong suốt thời gian nghiên cứu.

Bảng 3.1. Trọng lượng cơ thể của thỏ

Thời điểm xét nghiệm	Trọng lượng cơ thể (kg, $\bar{X} \pm SD$)		
	Lô Chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)
D ₀	2,05 ± 0,12	1,96 ± 0,14*	2,04 ± 0,07*
D ₃₀	2,09 ± 0,12	1,99 ± 0,16*	2,09 ± 0,10*
D ₆₀	2,19 ± 0,12	2,12 ± 0,16*	2,17 ± 0,11*
p trước - sau	< 0,05	< 0,05	< 0,05

*: $p > 0,05$ khi so sánh với nhóm chứng tại cùng thời điểm

Ngày thứ 60, trọng lượng thỏ ở cả 3 lô không có sự khác biệt ($p > 0,05$) và đều tăng so với thời điểm trước thí nghiệm ($p < 0,05$).

3.2.2. Biến đổi một số chỉ tiêu về huyết học của thỏ**Bảng 3.2. Biến đổi một số chỉ tiêu huyết học**

Thời điểm xét nghiệm	Lô Chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)
Số lượng hồng cầu (T/L, $\bar{X} \pm SD$)			
D ₀	5,18 ± 0,58	5,21 ± 0,68*	5,35 ± 0,45*
D ₃₀	5,25 ± 0,58	5,15 ± 0,55*	5,28 ± 0,57*
D ₆₀	5,10 ± 0,45	5,16 ± 0,53*	5,17 ± 0,47*
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Chỉ số Hemoglobin (g/L, $\bar{X} \pm SD$)			
D ₀	116,00 ± 6,32	116,60 ± 10,73*	118,20 ± 4,21*
D ₃₀	115,60 ± 7,11	112,10 ± 8,86*	115,80 ± 4,13*
D ₆₀	114,50 ± 3,54	114,20 ± 5,16*	115,00 ± 3,46*
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Chỉ số Hematocrit (% , $\bar{X} \pm SD$)			
D ₀	31,61 ± 5,94	31,52 ± 3,08*	32,99 ± 4,84*
D ₃₀	32,57 ± 5,50	33,83 ± 5,24*	32,91 ± 4,93*
D ₆₀	33,54 ± 4,11	31,09 ± 3,93*	34,36 ± 3,71*
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Số lượng bạch cầu (G/L, $\bar{X} \pm SD$)			
D ₀	6,46 ± 1,43	6,73 ± 1,66*	6,78 ± 1,84*
D ₃₀	6,73 ± 1,11	6,74 ± 0,82*	6,75 ± 1,47*
D ₆₀	6,74 ± 1,89	6,81 ± 0,57*	6,70 ± 0,98*
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Số lượng tiểu cầu thỏ (G/L, $\bar{X} \pm SD$)			
D ₀	594,60 ± 108,28	554,20 ± 189,51*	565,50 ± 95,53*
D ₃₀	558,80 ± 106,24	555,50 ± 80,70*	570,10 ± 79,62*
D ₆₀	570,00 ± 76,45	548,60 ± 95,24*	559,40 ± 74,70*
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05

*: $p > 0,05$ khi so sánh với nhóm chứng tại cùng thời điểm

So sánh trong từng lô giữa các thời điểm nghiên cứu và so sánh giữa các lô ở cùng một thời điểm, các chỉ số huyết học của thỏ thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.3. Biến đổi men gan, chức năng thận của thỏ**Bảng 3.3. Biến đổi men gan, chức năng thận của thỏ**

Thời điểm xét nghiệm	Lô Chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)
Nồng độ AST (U/L, $\bar{X} \pm SD$)			
D ₀	14,10 ± 4,68	14,60 ± 6,22*	14,30 ± 3,30*
D ₃₀	14,20 ± 4,76	14,60 ± 4,03*	14,90 ± 3,21*
D ₆₀	14,70 ± 3,50	14,30 ± 3,77*	14,40 ± 3,34*
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Nồng độ ALT (U/L, $\bar{X} \pm SD$)			
D ₀	34,70 ± 4,85	34,10 ± 5,17*	33,40 ± 6,80*
D ₃₀	35,10 ± 3,90	35,40 ± 2,99*	34,10 ± 6,01*
D ₆₀	33,60 ± 5,70	34,80 ± 4,42*	35,00 ± 3,20*
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nồng độ creatinin ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{X} \pm \text{SD}$)			
D ₀	85,10 \pm 13,80	79,2 \pm 11,88*	82,2 \pm 9,55*
D ₃₀	84,80 \pm 9,47	84,40 \pm 8,30*	85,80 \pm 7,58*
D ₆₀	84,30 \pm 8,41	85,80 \pm 3,88*	85,20 \pm 4,61*
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Nồng độ urê (mmol/L, $\bar{X} \pm \text{SD}$)			
D ₀	6,03 \pm 0,58	6,02 \pm 1,27*	5,58 \pm 0,74*
D ₃₀	5,65 \pm 0,72	5,59 \pm 0,95*	5,93 \pm 0,70*
D ₆₀	5,47 \pm 2,92	5,62 \pm 0,82*	5,75 \pm 0,73*
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05

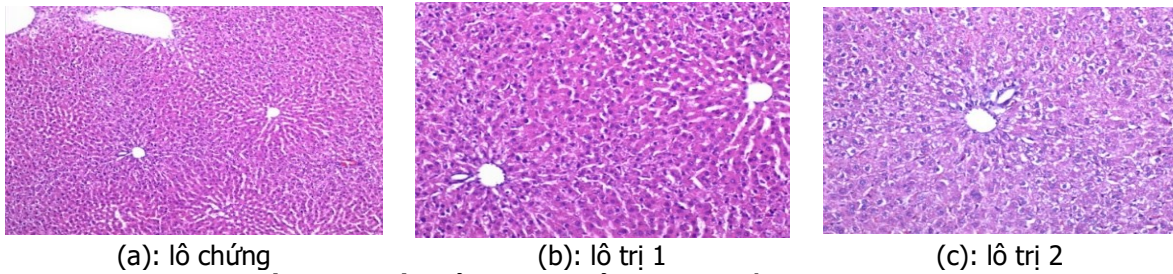
*: $p > 0,05$ khi so sánh với nhóm chứng tại cùng thời điểm

Nồng độ AST, ALT, urê, creatinin máu thỏ ở lô trị 1, lô trị 2 thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học tại cùng thời điểm và giữa các thời điểm nghiên cứu ($p > 0,05$).

3.2.4. Kết quả mô bệnh học gan, thận và lách thỏ

Đại thể: Quan sát và so sánh đại thể bằng mắt thường và dưới kính lúp có độ phóng đại 25 lần thấy: màu sắc, hình thái của gan, lách và thận ở hai lô dùng viên nang GK1 không khác so với lô chứng.

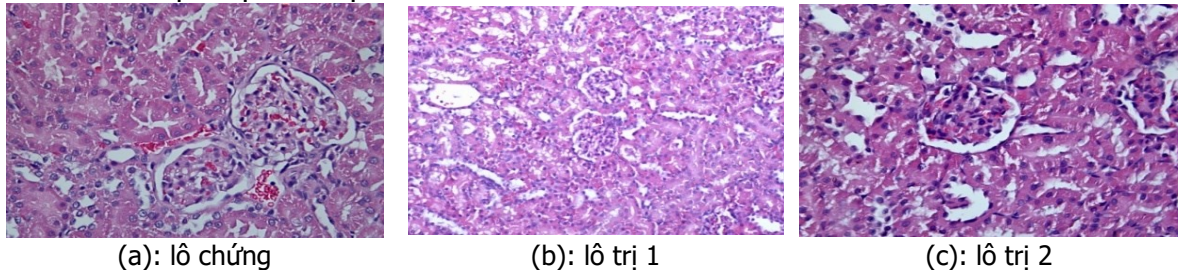
Vi thể mô bệnh học của gan thỏ:



Hình 3.1. Hình ảnh gan thỏ thực nghiệm (HE, 100X)

Hình ảnh vi thể gan (cấu trúc tế bào gan, tiểu thùy, khoảng cửa, mạch máu và các tổn thương) của thỏ ở lô chứng và 2 lô trị đều có cấu trúc bình thường, không thấy hình ảnh hoại tử, thoái hóa tế bào gan.

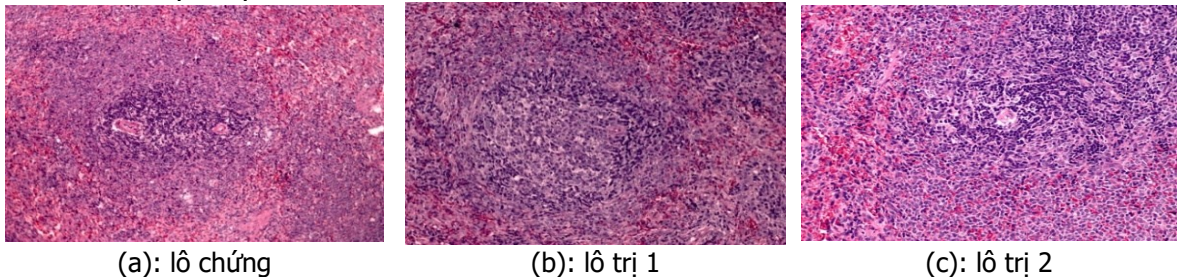
Vi thể mô bệnh học của thận thỏ:



Hình 3.2. Hình ảnh mô bệnh học thận thỏ thực nghiệm (HE, 100X)

Hình ảnh vi thể thận của thỏ ở lô chứng và 2 lô trị đều có cấu trúc bình thường với màu nâu nhạt, cấu trúc vùng vỏ, vùng tủy rõ ràng, các cấu trúc cầu thận, ống thận không thấy tổn thương.

Vi thể mô bệnh học của lách thỏ:



Hình 3.3. Hình ảnh lách thỏ thực nghiệm (HE, 100X)

Hình ảnh vi thể lách của thỏ ở lô chứng và 2 lô trị đều có cấu trúc bình thường với màu nâu đậm, các cấu trúc vùng tủy trắng, các nang lymphô, cấu trúc mạch máu, cấu trúc xoang bình thường, không thấy tổn thương.

Viên nang GK1 dùng đường uống liên tục trong 60 ngày, không gây tổn thương trên gan, thận, lách của thỏ.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về độc tính cấp. Kết quả nghiên cứu cho thấy trong thời gian 12 giờ đầu, tất cả các chuột không có biểu hiện bất thường: chuột ăn uống, vận động bình thường, lông mượt, niêm mạc hồng hào, mắt sáng, phân khô. Lô chuột uống hỗn dịch GK1 liều 10g/kg TLCT/ngày đến 50g/kg TLCT/ngày, sau 12h uống thuốc ở một số chuột phân nát trong 3 ngày đầu, sau đó phân mềm, khô. Triệu chứng này có thể do trong thành phần viên nang GK1 có chứa các dẫn chất anthranoid của đại hoàng có tác dụng nhuận tẩy lên đại tràng, làm giảm sự tái hấp thu nước bằng cách làm tăng tiết dịch và tăng nhu động ruột sau khi uống từ 12 giờ. Emodin có trong Đại hoàng có tác dụng tăng nhu động ruột đoạn giữa và cuối đại trường làm nhuận tràng nhưng không trở ngại cho việc hấp thu chất dinh dưỡng của tiểu trường. Do vậy chuột vẫn ăn uống và vận động bình thường. Sau 3 ngày dùng thuốc phân chuột trở lại bình thường do sự tích hợp chất tanin có trong đại hoàng.

Sau khi dùng hỗn dịch viên nang GK1 đến mức liều cao nhất có thể cho chuột nhất uống 50g/kg TLCT/ngày (tối đa cho chuột uống 0,25ml hỗn dịch đặc/10g trọng lượng cơ thể x 3 lần/ngày), gấp 83,3 lần liều dùng tương đương trên lâm sàng. Đây cũng là hỗn dịch đặc nhất còn có thể qua kim uống thuốc và cũng là lượng thuốc lớn nhất mà chuột có thể uống được trong ngày. Ngoài triệu chứng đại tiện nát, lỏng 3 ngày đầu, tất cả các chuột không có thêm biểu hiện bất thường khác khi uống thuốc. Liều 50g/kg là liều cao nhất có thể cho chuột uống nhưng không có chuột chết trong vòng 72 giờ, vì vậy chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhất trắng theo đường uống. Theo hướng dẫn của WHO, viên nang GK1 được sử dụng với liều dùng trên lâm sàng là an toàn.

4.2. Bàn luận về độc tính bán trường diễn. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của chúng tôi thực hiện theo quy định của Bộ Y tế, WHO và thực hiện trong thời gian 60 ngày. Sử dụng nguyên tắc liều ngoại suy, với liều dùng trên lâm sàng 6 viên nang GK1 hàm lượng

500mg (tương đương 3g viên nang/kg/ngày và là 0,05g cao/kg người/ngày), liều ngoại suy trên thỏ trắng sẽ là 0,15g/kg/ngày.

Ảnh hưởng của viên nang GK1 tới tình trạng chung và thể trọng của thỏ. Tình trạng chung của thỏ ở tất cả các lô bình thường, trọng lượng cơ thể thỏ không có sự khác biệt ($p > 0,05$) và đều tăng so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$). Viên nang GK1 không làm ảnh hưởng tới tình trạng chung và thể trọng thỏ (bảng 3.1).

Ảnh hưởng của viên nang GK1 tới cơ quan tạo máu. Đánh giá ảnh hưởng của thuốc tới cơ quan tạo máu thực sự quan trọng do đây là những tế bào có khả năng nhiễm độc tính sớm nhất do sự nhân lên nhanh chóng của chúng trong cơ thể. Các kết quả tại bảng 3.2 cho thấy số lượng hồng cầu, nồng độ hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, tiểu cầu ở lô thỏ uống viên nang GK1 liều 0,15g/kg TLCT và liều 0,45g/kg TLCT, sau 60 ngày thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) và không thấy có sự khác biệt với lô chứng ($p > 0,05$). Như vậy, viên nang GK1 không ảnh hưởng đến chức năng tạo máu của thỏ trắng.

Ảnh hưởng của viên nang GK1 tới sự hủy hoại tế bào gan và chức năng thận. Gan với hệ thống các enzym chuyển hóa phong phú, đóng vai trò quan trọng trong cơ thể. Khi đánh giá độc tính của thuốc. Khi tổn thương, tế bào gan giải phóng enzym vào trong huyết thanh, do vậy nồng độ ALT, AST tăng cao. Ở bảng 3.3, nồng độ ALT, AST trong máu thỏ ở 2 lô uống viên nang GK1 liều 0,15g/kg TLCT và liều 0,45g/kg TLCT, sau 30 ngày, sau 60 ngày cho thấy không có sự khác biệt so với trước khi uống thuốc và so với lô chứng ($p > 0,05$).

Sau 30 ngày và 60 ngày nghiên cứu, nồng độ urê, creatinin trong máu thỏ ở các lô uống GK1 liều 0,15g/kg TLCT và liều 0,45g/kg TLCT thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước nghiên cứu ($p > 0,05$). Điều này phù hợp với kết quả của các nghiên cứu chứng minh vị thuốc Đại hoàng, Thổ phục linh, Hạ khô thảo nam có tác dụng bảo vệ thận, giảm urê, creatinin máu trên thực nghiệm và lâm sàng [4], [5], [6].

Viên nang GK1 không gây tăng men gan, không ảnh hưởng tới chức năng thận, do đó viên nang GK1 an toàn khi sử dụng liều 0,15g/kg TLCT và liều 0,45g/kg TLCT trong thời gian dài.

Ảnh hưởng của viên nang GK1 đến cấu trúc đại thể và vi thể của gan, thận. Kết quả giải phẫu đại thể thỏ trắng ở tất cả các lô trong nghiên cứu cho thấy, không có sự thay đổi bệnh

lý về mặt đại thể của các cơ quan gan, lách, thận. Trên hình ảnh giải phẫu bệnh cho thấy, sau 60 ngày uống thuốc, cấu trúc gan ở các lô đều bình thường, không thấy hình ảnh hoại tử, tổn thương tế bào gan (hình 3.1), cấu trúc vi thể thận thỏ thực nghiệm bình thường, cấu trúc ống thận, các vùng chức năng thận bình thường (hình 3.2), vi thể lách của thỏ ở lô chứng và 2 lô trị đều có cấu trúc bình thường (hình 3.3). Viên nang GK1 dùng đường uống liên tục trong 60 ngày, không gây tổn thương trên gan, thận, lách của thỏ.

Như vậy, viên nang GK1 không gây tổn thương cấu trúc gan và thận của thỏ trắng. Kết quả này tạo cơ sở để tiếp tục nghiên cứu những tác dụng dược lý tiếp theo.

V. KẾT LUẬN

Chưa xác định được LD₅₀ của viên nang GK1 trên chuột nhắt trắng theo đường uống. Chuột uống đến liều 50mg/kg không thấy biểu hiện của độc tính cấp.

Viên nang GK1 với liều 0,15g/kg/24giờ và 0,45g/kg/24giờ, uống liên tục trong 60 ngày không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung, mức độ tăng trọng lượng cơ thể của thỏ, không biến đổi các chỉ số huyết học như số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và nồng độ hemoglobin, các chỉ số đánh giá hủy hoại tế bào gan (nồng độ AST, ALT), chức năng thận (nồng độ urê, creatinin). Hình ảnh mô bệnh học gan, thận và lách thỏ đều trong giới hạn bình thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **V. Jha, G. Garcia-Garcia, K. Iseki, Z. Li, S. Naicker, B. Plattner, et al.** (2013). Global Kidney Disease 3 Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382: 260-72, 260-72.
2. **E. Yarnell** (2012). Botanical Medicines Used for Kidney Disease in the United States. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 6(6).
3. **Y. Zhong, Y. Deng, Y. Chen, P. Y. Chuang, and J. C. He** (2013). Therapeutic use of traditional Chinese herbal medications for chronic kidney diseases. *Kidney International*, 6(84), 1108-1118.
4. **Phạm Xuân Phong và Trần Thị Tuyết Nhung** (2012). Đánh giá tác dụng bài thuốc "Bảo thận thang" thực giữ đại tràng điều trị suy thận mạn giai đoạn I, II. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2, 125-128.
5. **Phạm Xuân Phong** (2015). Bước đầu đánh giá tác dụng của bài thuốc Bảo thận thang (T4) trên mô hình suy thận mạn, *Y học Việt Nam*, 435(1), 36-38.
6. **Trịnh Khánh Linh, Trần Văn Cường, Hồ Anh Sơn** (2019). Nghiên cứu tác dụng của dịch chiết cây Hạ khô thảo nam – *Blumea lacera* (Bur.f.) trên chuột bị gây suy thận mạn bởi adenin, *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam*, 20-24.
7. **Đỗ Trung Đàm** (2014). Phương pháp Litchfield Wilcoxon, Phương pháp xác định độc tính của thuốc, *Nhà xuất bản Y học*, 101 - 112.
8. **Viện Dược liệu** (2006). Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo, *Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật*, 355-376.
9. **Bộ Y tế, Cục Khoa học công nghệ và đào tạo** (2005). Quyết định về việc ban hành được liệu chuyên môn, Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu, số 141/QĐ-K2ĐT.
10. **O. Alert** (2005). Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG NGƯỜI BỆNH MẤT NGỦ TẠI XÃ TRỰC ĐẠO, HUYỆN TRỰC NINH, TỈNH NAM ĐỊNH

Ngô Tuấn Khiêm¹, Lê Thị Thu Hà^{1,2},
Trần Thị Thu Hà^{1,2}, Nguyễn Văn Tuấn^{1,2}

TÓM TẮT

Mất ngủ là rối loạn giấc ngủ thường gặp nhất trong cộng đồng, mất ngủ để lại những hậu quả lớn đến bản thân người bệnh và gây ra gánh nặng xã hội lớn về chi phí điều trị. Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên 71 người bệnh mất ngủ tại xã

Trực Đạo, huyện Trực Ninh, tỉnh Nam Định từ tháng 1/2023 đến tháng 3/2023. Mục tiêu nghiên cứu nhằm đặc điểm lâm sàng người bệnh mất ngủ tại cộng đồng, đặc biệt là ở vùng nông thôn, nơi ít được tiếp xúc với các dịch vụ chăm sóc sức khỏe y tế chất lượng cao. Kết quả cho thấy đa số những người mất ngủ tại ở vùng nông thôn là những người cao tuổi, loại hình mất ngủ thường gặp nhất là thức dậy sớm buổi sáng (91,5%), mệt mỏi là triệu chứng thường gặp trong những triệu chứng ban ngày của người bệnh mất ngủ (81,6%), hiệu quả giấc ngủ là 54,3 ± 16,4%.

Từ khóa: mất ngủ, mất ngủ cộng đồng.

SUMMARY

CLINICAL FEATURES OF THE PATIENTS WITH INSOMNIA IN TRUC DAO COMMUNE,

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Tuấn Khiêm

Email: tuankhiemhmu94@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.4.2023

Ngày duyệt bài: 5.5.2023