Vietnam Journal of Community Medicine, Vol. 66, Special Issue 1, 130-135

SKIN IRRITATION AND ANALGELIC EFFECT ON WHITE RATS WITH PERIPHERAL NEUROPATHY OF THE PREPARATION GS-TVB MASSAGE

Phan Thi Quynh An, Doan Minh Thuy*, Pham Thai Hung

[1]Vietnam University of Traditional Medicine - 2 Tran Phu, Mo Lao Ward, Ha Dong Dist, Hanoi City, Vietnam

Received: 21/12/2024
Revised: 07/01/2025; Accepted: 21/01/2025

ABSTRACT

Objective: Research on the ability to cause skin irritation and evaluate the analgesic effect of GS-TVB massage solution in experiments.

Research objects and methods: Evaluation of skin irritation ability of New Zealand White rabbits. Study of analgesic effect on sciatic nerve ligation pain model in Wistar white rats.

Results: Skin irritation was assessed at (after 1 hour, 24 hours, 48 hours and 72 hours), on all 3 rabbits, in the tested skin areas, there was no sign of edema or irritation causing erythema, the average skin irritation score was 0. GS-TVB massage solution had analgesic effects through the indicators of prolonging the latency to withdraw the paw of the rats in both the cold water immersion test and the hot water immersion test; reducing the number of paw withdrawals in the paintbrush test at the measurement times after 7, 14 and 21 days of treatment ($p < 0.01$ compared to the model batch). This analgesic effect of GS-TVB massage solution was equivalent to that of the reference drug Voltaren emulgel.

Conclusions: GS-TVB massage solution does not cause irritation on rabbit skin and has a local analgesic effect equivalent to the reference drug Voltaren gel.

Keywords: GS-TVB massage solution, skin irritation, analgesic actyvity, New Zealand White rabbits, Wistar white rats.

*Corresponding author
Email: doanminhthuyvn@yahoo.com **Phone:** (+84) 912933156 **Https:**//doi.org/10.52163/yhc.v66iCD1.1987

TÍNH KÍCH ỨNG DA VÀ TÁC DỤNG GIẢM ĐAU TRÊN CHUỘT CỐNG TRẮNG GÂY ĐAU THẦN KINH NGOẠI VI CỦA CHẾ PHẨM XOA BÓP GS-TVB

Phan Thị Quỳnh An, Đoàn Minh Thụy*, Phạm Thái Hưng

Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam - 2 Trần Phú, P. Mộ Lao, Q. Hà Đông, Tp. Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 21/12/2024
Chỉnh sửa ngày: 07/01/2025; Ngày duyệt đăng: 21/01/2025

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu khả năng gây kích ứng da và đánh giá tác dụng giảm đau của dung dịch xoa bóp GS-TVB trên thực nghiệm.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Đánh giá khả năng kích ứng trên da thỏ chủng New Zealand White. Nghiên cứu tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau bằng thắt dây thần kinh tọa ở chuột cống trắng chủng Wistar.

Kết quả: Kích ứng da đánh giá (sau 1 giờ, 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ) trên 3 thỏ, các vùng da thử nghiệm đều không có biểu hiện phù nề hay kích ứng ban đỏ, điểm kích ứng da trung bình bằng 0. Dung dịch xoa bóp GS-TVB có tác dụng giảm đau thông qua các chỉ tiêu làm kéo dài thời gian trễ rút chân của chuột cả trong thử nghiệm ngâm nước lạnh và ngâm nước nóng; làm giảm số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vẽ tại các thời điểm đo sau 7, 14 và 21 ngày điều trị ($p < 0,01$ so với lô mô hình). Tác dụng giảm đau của dung dịch xoa bóp GS-TVB tương đương so với Voltaren emulgel.

Kết luận: Dung dịch xoa bóp GS-TVB không gây kích ứng trên da thỏ và có tác dụng giảm đau tại chỗ tương đương thuốc tham chiếu Voltaren emulgel.

Từ khóa: Dung dịch xoa bóp GS-TVB, kích ứng da, giảm đau, thỏ trắng chủng New Zealand White, chuột cống trắng chủng Wistar.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh cơ xương khớp là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây ra tình trạng khuyết tật trên toàn cầu. Dựa theo dữ liệu năm 2019, khoảng 1,71 tỷ người trên toàn thế giới mắc chứng rối loạn cơ xương [1] và đau là triệu chứng phổ biến nhất. Đau có thể do hậu quả của viêm nhưng cũng có thể do tổn thương biến dạng khớp, tổn thương sụn, bao hoạt dịch… [2]. Các thuốc giảm đau chống viêm không steroid (nonsteroidal anti-infflammation drug - NSAID) đường toàn thân điều trị đau và viêm trong một số bệnh lý cơ xương khớp thông thường có hiệu quả. Tuy nhiên, việc dùng kéo dài các thuốc NSAID đường uống có thể gây ra các tác dụng phụ không mong muốn và có thể không phù hợp ở những bệnh nhân do có nguy cơ gặp tác dụng phụ cao hơn, chẳng hạn như các biến cố về đường tiêu hóa và tim mạch [3]. Nghiên cứu và sử dụng thuốc y học cổ truyền là xu hướng giải pháp an toàn và được quan tâm để điều trị đau và viêm trong bệnh lý cơ xương khớp. Các vị thuốc quế nhục, địa liền, thiên niên kiện, tô mộc, nhũ hương trong y học cổ truyền có tác dụng chỉ thống, hành khí hoạt huyết, thông kinh lạc, được ứng dụng trong điều trị các bệnh lý đau mỏi xương khớp [4]. Việc phối hợp các vị thuốc trên trong chế phẩm xoa bóp GS-TVB được kỳ vọng về tác dụng giảm đau theo cơ chế của y học hiện đại. Để có cơ sở bằng chứng khoa học về tác dụng hỗ trợ điều trị đau trong bệnh lý cơ xương khớp của chế phẩm dùng ngoài da, chúng tôi tiến hành xây dựng mô hình nghiên cứu với mục tiêu:

- Đánh giá khả năng gây kích ứng da của dung dịch xoa bóp GS-TVB trên thực nghiệm.

- Đánh giá tác dụng giảm đau của dung dịch xoa bóp GS-TVB trên thực nghiệm.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu

Dung dịch xoa bóp GS-TVB có thành phần trong một đơn vị chế phẩm dung tích 50 ml gồm quế nhục (Cortex

*Tác giả liên hệ
Email: doanminhthuyvn@yahoo.com **Điện thoại:** (+84) 912933156 **Https:**//doi.org/10.52163/yhc.v66iCD1.1987

cinnamomi) 5g, địa liền (Rhizoma Kampferia galangae) 5g, thiên niên kiện (Rhizoma homalomena) 5g, tô mộc (Lignum sappan) 3g, nhũ hương (Gummi resina Olibanum) 1,5g, ethanol và nước. Nguyên liệu chế phẩm đạt tiêu chuẩn cơ sở, được kiểm nghiệm và đạt tiêu chuẩn ISO 13485:2016. Số lô sản xuất: 101723/PD, dung tích 50 ml. Cách dùng: xịt một lượng dung dịch vừa đủ vào chỗ đau, xoa bóp ngoài da 3 phút, ngày dùng 3-4 lần. Ngày sản xuất: 04/07/2023. Hạn sử dụng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

2.1.2. Thuốc đối chứng và hóa chất dùng trong nghiên cứu

Một số hóa chất: các thuốc gây mê Ketamine, Xylazine, Pentobarbital sodium; kháng sinh Baytril, Bayer; một số hóa chất khác; Diclofenac, biệt dược Voltaren dạng emulgel bôi ngoài da 1% ống 20g của hãng Novartis, Thụy Sỹ; Natriclorid 0,9%.

2.1.3. Phương tiện và trang thiết bị dùng trong nghiên cứu

Gạc vô trùng, băng dính, kim cong đầu tù dùng cho chuột uống thuốc, sản xuất tại Nhật Bản. Bộ dụng cụ mổ động vật cỡ nhỏ và các dụng cụ thí nghiệm khác. Thiết bị đánh giá ngưỡng đau thấp "paint brush".

2.1.4. Động vật nghiên cứu

Thỏ chủng New Zealand White, khỏe mạnh, lông trắng, số lượng 3 con, không phân biệt giống, trọng lượng 2,0-2,5 kg, do Trung tâm Chăn nuôi dê và thỏ Sơn Tây cung cấp.

Chuột cống trắng trưởng thành, dòng Wistar, 40 con, giống cái, 9 tuần tuổi, cân nặng 200 ± 10g, do Học viện Quân y cung cấp.

Động vật thí nghiệm được nuôi dưỡng trong phòng nuôi động vật thí nghiệm ít nhất 1 tuần trước khi tiến hành thí nghiệm. Động vật ăn thức ăn theo tiêu chuẩn thức ăn cho động vật nghiên cứu, nước sạch đun sôi để nguội uống tự do. Các thỏ được nuôi nhốt ở các chuồng riêng. Hàng ngày theo dõi ghi chép diễn biến kết quả thí nghiệm.

2.1.5. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 3/2024 đến tháng 10/2024 tại Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Nghiên cứu về khả năng kích ứng da trên thỏ

Mô hình nghiên cứu đánh giá khả năng kích ứng da được thiết kế và tiến hành dựa trên hướng dẫn của Bộ Y tế [5] và Tổ chức Hợp tác và Phát triển Kinh tế (Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD) về việc đánh giá kích ứng da dành cho các sản phẩm dược phẩm và mỹ phẩm dùng ngoài da [6].

Quy trình nghiên cứu: trước khi tiến hành nghiên cứu 24 giờ, cả 3 thỏ được cạo lông ở phần lưng và hông. Chia phần da cạo lông làm 2 phần, chọn mỗi phần có diện tích khoảng 6 cm^2 (2,5 cm × 2,5 cm) trên mỗi thỏ. Một bên sử dụng để đắp 1 miếng gạc tẩm chế phẩm nghiên cứu, phần da còn lại đắp 1 miếng gạc tẩm nước cất để làm đối chứng. Chỉ một nghiên cứu viên bôi thuốc đồng đều trên da thỏ cho cả phần bôi thuốc và phần đắp gạc với nước cất, thay găng sau mỗi lần bôi để hạn chế sai số. Đắp gạc (diện tích 6 cm^2) lên cả hai phần bôi thuốc và phần dùng làm chứng. Liều chất thử hoặc dung môi trên mỗi miếng gạc là 0,5 ml. Tẩm mẫu thử hoặc dung môi lên miếng gạc không gây kích ứng kích thước 2,5 cm × 2,5 cm có độ dày thích hợp rồi đắp lên da. Cố định miếng gạc bằng băng dính không gây kích ứng trong 24 giờ. Sau đó bỏ gạc và băng dính, làm sạch mẫu thử còn lại trên da.

- Đánh giá và tính điểm các chỉ số về ban đỏ (erythema) gồm các dấu hiệu:

+ Không ban đỏ: 0 điểm.

+ Ban đỏ rất nhẹ (khó nhận thấy): 1 điểm.

+ Ban đỏ dễ nhận thấy: 2 điểm.

+ Ban đỏ nhẹ đến nặng: 3 điểm.

+ Ban đỏ nặng đến hình thành vảy trên da: 4 điểm.

- Đánh giá phù nề (oedema) gồm các dấu hiệu:

+ Không có phù nề: 0 điểm.

+ Phù nề rất nhẹ (khó nhận thấy): 1 điểm.

+ Phù nề dễ nhận thấy (da dày lên): 2 điểm.

+ Phù nề trung bình (da dày lên 1 mm): 3 điểm.

+ Phù nề nặng (dày hơn 1 mm hoặc ra ngoài vùng) tại thời điểm 1 giờ, 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ sau khi loại bỏ thuốc 4 điểm.

- Nếu có tổn thương, theo dõi thỏ 14 ngày để đánh giá khả năng phục hồi. Khi tổn thương đã hồi phục thì ngừng theo dõi. Ở mỗi thời điểm, số điểm được tính bằng cách chia trung bình và xếp loại mức độ kích ứng theo:

+ Không kích ứng: 0-0,4 điểm.

+ Kích ứng nhẹ: 0,5-1,9 điểm.

+ Kích ứng vừa: 2-4,9 điểm.

+ Kích ứng nặng: 5-8 điểm.

2.2.2. Đánh giá tác dụng giảm đau trên chuột cống trắng gây đau thần kinh ngoại vi bằng thắt dây kinh tọa

- Chia ngẫu nhiên chuột cống trắng thành 4 lô, mỗi lô 10 con.

+ Lô 1 (chứng phẫu thuật): phẫu thuật không thắt dây thần kinh tọa, xoa bóp nhẹ bằng nước muối sinh lý.

+ Lô 2 (mô hình): phẫu thuật thắt dây thần kinh tọa, xoa bóp nhẹ bằng nước muối sinh lý.

+ Lô 3 (tham chiếu): phẫu thuật thắt dây thần kinh tọa, xoa bóp nhẹ bằng Voltaren emulgel.

+ Lô 4 (lô trị): phẫu thuật thắt dây thần kinh tọa, xoa bóp nhẹ bằng dung dịch xoa bóp GS-TVB.

- Phương pháp phẫu thuật thắt dây thần kinh tọa được tiến hành theo mô tả bởi Swetha Kanyadhara và cộng sự (2014) [7]. Chuột được gây mê sâu bằng Ketamine (50 mg/kg, tiêm bắp) và Xylazine (5 mg/kg, tiêm bắp). Cạo bỏ lông ở lưng dưới và đùi của chuột. Rạch da ở mặt bên của đùi phải, bộc lộ dây thần kinh tọa. Đặt hai sợi chỉ chờ (chỉ khâu bằng lụa), thắt nhẹ dây thần kinh tọa (quan sát khi thắt thấy có co thắt nhỏ ở cơ bụng chân). Sau khi thắt, khâu đóng vết mổ theo lớp. Chuột ở nhóm chứng phẫu thuật cũng tiến hành bộc lộ dây thần kinh tọa nhưng không thắt, sau đó đóng vết mổ lại như trên. Sau 48 giờ chờ cho chuột hồi phục sau phẫu thuật, tiến hành xoa bóp nhẹ hàng ngày dọc vùng chân bên phải (vùng chi phối của dây thần kinh tọa bên phải). Người thực hiện rửa sạch tay, dùng bông thấm cồn xoa bóp, hoặc nước muối sinh lý, hoặc bôi Voltaren emulgel lên vùng xoa bóp, sau đó dùng ngón trỏ day nhẹ vùng xoa bóp. Thao tác được thực hiện nhẹ nhàng và đồng đều ở tất cả các chuột.

Đánh giá tác dụng giảm đau của chế phẩm nghiên cứu thông qua các thử nghiệm đánh giá ngưỡng đau ở chân phải tại các thời điểm 0, 7, 14 và 21 ngày điều trị.

* Thử nghiệm ngâm nước lạnh (cold water immersion): Ngâm chân sau bên phải của chuột trong nước lạnh (4 ± 1oC), đo thời gian trễ rút chân (tính từ lúc ngâm chân đến lúc chuột rút chân) bằng đồng hồ bấm giây. Thử nghiệm được tiến hành 3 lần, mỗi lần cách nhau 5 phút, lấy giá trị trung bình.

* Thử nghiệm ngâm nước nóng (hot water immersion): Ngâm chân sau bên phải của chuột trong nước nóng (47 ± 0,5°C), đo thời gian trễ rút chân (tính từ lúc ngâm chân đến lúc chuột rút chân) bằng đồng hồ bấm giây. Thời gian ngâm không để quá 15 giây để tránh tổn thương chân chuột. Thử nghiệm được tiến hành 3 lần, mỗi lần cách nhau 5 phút, lấy giá trị trung bình.

* Thử nghiệm cọ vẽ (paint brush test): Thử nghiệm cọ vẽ để đánh giá phản ứng đau với ngưỡng đau thấp (Allodynia) khi có kích thích cơ học nhẹ. Con chuột được đặt trên sàn lưới thép, và một bàn chải sơn mịn được sử dụng để chà xát vùng bàn chân của chân sau từ gót chân đến ngón chân như một sự kích thích. Kích thích được áp dụng 5 lần với khoảng thời gian 5 giây và số lần chuột rút chân được ghi lại (trong khoảng từ 0 đến 5). Quy trình tương tự được lặp lại 3 lần, sau khoảng cách 5 phút và tổng số lần rút chân (trong 3 lần thử nghiệm) được dùng để đánh giá mức độ đau (tối thiểu là 0 và tối đa là 15).

2.2.3. Xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$ và được xử lý theo các phương pháp thống kê y sinh học, so sánh bằng Anova test sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Việc lựa chọn động vật thí nghiệm, điều kiện nuôi, chăm sóc và sử dụng động vật (thỏ trắng và chuột cống trắng) đều tuân thủ chặt chẽ theo "Hướng dẫn nội dung cơ bản thẩm định kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng thuốc tân dược, thuốc cổ truyền, vacxin và sinh phẩm y tế" của Bộ Y tế [8].

3. KẾT QUẢ

3.1. Kết quả đánh giá kích ứng da của dung dịch xoa bóp GS-TVB

Sau 24 tiếng cố định, bỏ gạc và băng dính, làm sạch vùng áp chất thử bằng nước cất. Quan sát và ghi điểm phản ứng trên chỗ da đặt chất thử ở các thời điểm sau làm sạch chất thử 1 giờ, 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ. Kết quả nghiên cứu được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Kết quả thử kích ứng da của dung dịch xoa bóp GS-TVB

Thỏ	Điểm đánh giá ban đỏ và kích ứng da ở thỏ															
	1 giờ				24 giờ				48 giờ				72 giờ			
	Ban đỏ		Phù nề		Ban đỏ		Phù nề		Ban đỏ		Phù nề		Ban đỏ		Phù nề	
	Cp	Ch	Cp	Ch	Cp	Ch	Cp	Ch	Cp	Ch	Cp	Ch	Cp	Ch	Cp	Ch
Thỏ 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thỏ 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thỏ 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trung bình	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Cp: vùng da đắp gạc tẩm mẫu thử; Ch: vùng da đắp gạc tẩm nước cất.

Nhận xét: Trạng thái của cả 3 thỏ sau 72 giờ đánh giá đều khỏe mạnh bình thường. Đánh giá tại các thời điểm (sau 1 giờ, 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ), trên cả 3 thỏ, tại các vùng da đặt gạc tẩm mẫu thử cũng như vùng da đặt gạc tẩm nước cất đều không có biểu hiện phù nề hay kích ứng gây ban đỏ. Điểm kích ứng da trung bình trên cả 3 thỏ đều bằng 0.

3.2. Tác dụng giảm đau của dung dịch xoa bóp GS-TVB

Bảng 2. Thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước lạnh (n = 10 ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Thời gian trễ rút chân (giây) trong thử nghiệm ngâm nước lạnh			
	Ngày 0	Ngày 7	Ngày 14	Ngày 21
Lô 1 (chứng phẫu thuật) (1)	25,39 ± 3,65	26,02 ± 3,37	23,38 ± 3,24	25,58 ± 2,73
Lô 2 (mô hình) (2)	4,86 ± 0,80	7,05 ± 1,50	8,33 ± 1,69	8,22 ± 0,60
Lô 3 (Voltagen emulgel) (3)	4,77 ± 0,67	12,33 ± 1,67	18,19 ± 2,01	21,18 ± 2,31
Lô 4 (GS-TVB) (4)	4,92 ± 1,21	12,89 ± 1,85	19,58 ± 2,11	22,13 ± 1,73
p	$p_{2,3,4-1} < 0,01$ $p_{3,4-2} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} < 0,01$ $p_{3,4-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} < 0,01$ $p_{3,4-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} < 0,01$ $p_{3,4-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$

Nhận xét: Tại thời điểm ngày 0 (trước điều trị), thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước lạnh của chuột ở 3 lô 2, 3 và 4 là như nhau (p > 0,05). Sau khi tiến hành điều trị bằng Voltagen emulgel (lô 3) và dung dịch xoa bóp GS-TVB (lô 4), ở tất cả các thời điểm đánh giá (7, 14 và 21 ngày), thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước lạnh của 2 lô này đều tăng rõ rệt, có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (lô 2, không điều trị thuốc) với p < 0,01. Sự tăng thời gian trễ rút chân chứng tỏ hiệu quả trong tác dụng giảm đau, lô 3 và lô 4 khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3. Thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước nóng (n = 10 ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Thời gian trễ rút chân (giây) trong thử nghiệm ngâm nước nóng			
	Ngày 0	Ngày 7	Ngày 14	Ngày 21
Lô 1 (chứng phẫu thuật) (1)	5,20 ± 0,75	6,54 ± 0,88	6,57 ± 0,75	6,85 ± 0,68
Lô 2 (mô hình) (2)	0,31 ± 0,04	3,48 ± 0,54	3,86 ± 0,63	4,03 ± 0,31
Lô 3 (Voltagen emulgel) (3)	0,29 ± 0,05	4,86 ± 0,67	5,38 ± 0,69	5,81 ± 0,82
Lô 4 (GS-TVB) (4)	0,32 ± 0,06	4,91 ± 0,84	5,46 ± 0,83	5,88 ± 0,64
p	$p_{2,3,4-1} < 0,01$ $p_{3,4-2} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} < 0,01$ $p_{3,4-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} < 0,01$ $p_{3,4-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$	$p^{2,3,4-1} < 0,01$ $p_{3,4-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$

Nhận xét: So với lô 1 (chứng phẫu thuật, không thắt dây thần kinh tọa), các lô 2, 3 và 4 (có thắt dây thần kinh tọa) đều có thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước nóng giảm có ý nghĩa thống kê với p < 0,01. Tại thời điểm ngày 0 (trước điều trị), thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước nóng của chuột ở 3 lô 2, 3 và 4 là như nhau (p > 0,05). Sau khi tiến hành điều trị bằng Voltagen emulgel (lô 3) và dung dịch xoa bóp GS-TVB (lô 4), ở tất cả các thời điểm đánh giá (7, 14 và 21 ngày), thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước nóng của 2 lô này đều tăng rõ rệt, có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (lô 2, không điều trị thuốc) với p < 0,01. Sự tăng thời gian trễ rút chân chứng tỏ hiệu quả trong tác dụng giảm đau, lô 3 và lô 4 khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 4. Số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vẽ (n = 10 ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vẽ			
	Ngày 0	Ngày 7	Ngày 14	Ngày 21
Lô 1 (chứng phẫu thuật) (1)	1,60 ± 0,52	1,30 ± 0,48	1,90 ± 0,32	1,20 ± 0,42
Lô 2 (mô hình) (2)	10,80 ± 1,14	13,90 ± 2,02	13,10 ± 2,02	12,50 ± 0,97
Lô 3 (Voltagen gel) (3)	10,60 ± 1,58	8,90 ± 1,45	7,90 ± 1,37	7,30 ± 0,95
Lô 4 (GS-TVB) (4)	10,30 ± 2,16	8,30 ± 1,34	7,50 ± 1,18	6,80 ± 1,03
p	$p_{2,3,4-1} < 0,01$ $p_{3,4-2} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} < 0,01$ $p_{3,4-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} < 0,01$ $p_{3,4-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} < 0,01$ $p_{3,4-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$

Nhận xét: So với lô 1 (chứng phẫu thuật, không thắt dây thần kinh tọa), các lô 2, 3 và 4 (có thắt dây thần kinh tọa) đều có số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vẽ tăng có ý nghĩa thống kê với p < 0,01. Tại thời điểm ngày 0 (trước điều trị), số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vẽ của chuột ở 3 lô 2, 3 và 4 là như nhau (p > 0,05). Sau khi tiến hành điều trị bằng Voltagen emulgel (lô 3) và dung dịch xoa bóp GS-TVB (lô 4), ở tất cả các thời điểm đánh giá (7, 14 và 21 ngày), số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vẽ của 2 lô này đều giảm rõ rệt, có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (lô 2, không điều trị thuốc) với p < 0,01. Sự giảm số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vẽ chứng tỏ hiệu quả trong tác dụng giảm đau, lô 3 và lô 4 số lần số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vẽ của 2 lô khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

4. BÀN LUẬN

Dung dịch xoa bóp GS-TVB là chế phẩm dùng theo cơ chế thẩm thấu thuốc qua da, nên cần được đánh giá về tính kích ứng da khi dùng tại chỗ. Theo kết quả từ bảng 1, dung dịch xoa bóp GS-TVB không gây kích ứng da và được phép sử dụng ngoài da theo quy định của Bộ Y tế [5] và theo OECD (2015) [6].

Dung dịch xoa bóp GS-TVB là chế phẩm dùng ngoài da hướng tới mục đích hỗ trợ điều trị đau trong bệnh lý cơ xương khớp: giảm đau nhức xương khớp, tê bì chân tay, giảm đau mỏi vai, lưng, gáy. Chỉ định thuốc giảm đau theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới, điều trị bệnh lý cơ xương khớp, thuốc bậc 1 là các thuốc NSAID liều thấp thường được khuyến cáo nên sử dụng nhóm ức chế chọn lọc cyclo-oxygenase -2 (COX-2) [9]. Hướng tới nghiên cứu về tác dụng giảm đau tại chỗ của dung dịch xoa bóp GS-TVB và so sánh đánh giá tác dụng giảm đau của chế phẩm với các thuốc NSAID. Vì thế, tác dụng giảm đau của chế phẩm nghiên cứu được tiến hành đánh giá dựa trên mô hình gây đau thần king ngoại vi bằng thắt dây thần kinh tọa, trong đó sử dụng Diclofenac, biệt dược Voltaren dạng emulgel bôi ngoài da 1% làm tham chiếu. Voltaren emulgel là một NSAID dạng bôi được chỉ định điều trị các tổn thương ngoài da [10]. Kết quả nghiên cứu cho thấy sau khi tiến hành điều trị bằng Voltagen emulgel (lô 3) và dung dịch xoa bóp GS-TVB (lô 4), ở tất cả các thời điểm đánh giá (7, 14 và 21 ngày), thời gian trễ rút chân trong thử nghiệm ngâm nước lạnh, ngâm nước nóng của 2 lô này đều tăng rõ rệt, chứng tỏ có yếu tố tác động làm tăng ngưỡng chịu đựng đau ở chuột có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (lô 2, không điều trị thuốc) với p < 0,01. Sự tăng thời gian trễ rút chân chứng tỏ Voltaren emulgel (Diclofenac) và dung dịch xoa bóp GS-TVB có tác dụng giảm đau là tương tự. Bài kiểm tra hành vi cọ vẽ được sử dụng để khám phá các phản ứng động đối với kích thích cơ học. Phản ứng với cọ vẽ đã được mô tả là chứng đau cơ vì chuột bình thường không bao giờ rút lui khỏi kích thích này. Sau khi gây mô hình và tiến hành thử nghiệm thấy Voltaren emulgel (lô 3) và dung dịch xoa bóp GS-TVB (lô 4) đều làm cải thiện ngưỡng đau trong thử nghiệm cọ vẽ gây ra bởi đau cơ học ở tất cả các thời điểm đánh giá (7, 14 và 21 ngày) so với lô mô hình (p < 0,01). Dung dịch xoa bóp GS-TVB cải thiện ngưỡng đau và làm giảm tăng cảm giác đau do nóng, lạnh và đau cơ cho thấy tiềm năng điều trị của nó đối với các trạng thái bệnh lý đau thần kinh ngoại vi.

5. KẾT QUẢ

- Đánh giá khả năng gây kích ứng da: dung dịch xoa bóp GS-TVB không gây kích ứng da (với điểm kích ứng bằng 0) trong thử nghiệm đánh giá trên thỏ theo quy định của Bộ Y tế (1999) và theo OECD (2015).

- Đánh giá tác dụng giảm đau: trên mô hình gây đau thần kinh ngoại vi ở chuột cống trắng bằng thắt dây kinh tọa, dung dịch xoa bóp GS-TVB có tác dụng giảm đau thông qua các chỉ tiêu làm kéo dài thời gian trễ rút chân của chuột cả trong thử nghiệm ngâm nước lạnh và trong trong thử nghiệm ngâm nước nóng; làm giảm số lần rút chân trong thử nghiệm cọ vẽ tại các thời điểm đo sau 7, 14 và 21 ngày điều trị (p < 0,01 so với lô mô hình). Tác dụng giảm đau này của dung dịch xoa bóp GS-TVB tương đương so với thuốc tham chiếu Voltagen emulgel.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Cieza A, Causey K, Kamenov K et al, Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019, Lancet Lond Engl, 2020, 396 (10267), 2006-2017.

[2] Vũ Đình Hùng, Bệnh học những bệnh cơ xương khớp thường gặp, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2020.

[3] Machado G.C, Abdel-Shaheed C, Underwood M et al, Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for musculoskeletal pain, BMJ, 2021, 372, n104.

[4] Đỗ Tất Lợi, Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam, Nhà xuất bản Thời đại, 2016.

[5] Bộ Y tế, Phương pháp thử kích ứng trên da (áp dụng cho các sản phẩm dùng trong y tế và mỹ phẩm), (ban hành kèm theo Quyết định số 3113/1999/QĐ-BYT ngày 11 tháng 10 năm 1999).

[6] Organization for Economic Co-operation and Development, Test No.404: Acute Dermal Irritation/Corrosion, 2015.

[7] Kanyadhara S, Dodoala S, Sampathi S, et al, Ethanolic extract of Aloe vera ameliorates sciatic nerve ligation induced neuropathic pain, Anc Sci Life, 2014, 33 (4), 208-215.

[8] Bộ Y tế, Quyết định số 6455/2003/QĐ-BYT về việc ban hành "Quy chế thử nghiệm lâm sàng thuốc tân dược, thuốc y học cổ truyền, vacxin và sinh phẩm y tế", ngày 22 tháng 12 năm 2003

[9] Bộ Y tế, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp, Nhà xuất bản Y học, 2016.

[10] Bộ Y tế, Dược thư quốc gia Việt Nam, Nhà xuất bản Y học, 2022.