

Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của
Chế phẩm Saphia Alkali D - Revie X50 trên thực nghiệm

Đơn vị thực hiện nghiên cứu:
Trung tâm Dược lý Lâm Sàng
Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội



ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU:

- Thuốc nghiên cứu: Chế phẩm Saphia Alkali D – Revie X50 (SADX50) đạt tiêu chuẩn cơ sở.
- Động vật thực nghiệm: Cả hai giống, khỏe mạnh. Chuột cống trắng chủng Wistar, trọng lượng 180 ± 20 (g). Động vật được nuôi trong phòng thí nghiệm 10 ngày trước khi nghiên cứu bằng chế độ ăn dành cho chuột cống, uống nước tự do.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

Thử nghiệm theo đường uống trong 90 ngày (subchronic toxicity study).

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU:

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn, đánh giá tính an toàn, xác định ảnh hưởng đến sức khỏe và hỗ trợ nghiên cứu lâm sàng của chế phẩm Saphia Alkali D-Revie X50.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU THEO BÁO CÁO

1

Mẫu SADX50 giao cho Bộ môn Dược lý, trường Đại học Y Hà Nội yêu cầu thử độc tính bán trường diễn 90 ngày trên động vật theo đường uống, kết quả cho thấy: Mẫu thuốc thử SADX50 không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng khi cho chuột uống liều 1,458g được liệu/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người) và 4,374g được liệu/kg/ngày (liều gấp 3 liều lâm sàng), trên các chỉ số về chức năng tạo máu, chức năng gan, mức độ hủy hoại tế bào gan, chức năng thận và cấu trúc vi thể thận.

LIỀU LƯỢNG THỬ NGHIỆM

CHỈ TIÊU THEO DÕI	KẾT QUẢ
 Trọng lượng	Không gây ảnh hưởng
 Chức năng tạo máu	Không làm thay đổi
 Chức năng gan	Không làm thay đổi
 Chức năng thận	Không làm thay đổi
 Tế bào gan	Không gây hại
 Tế bào thận	Không gây hại
 Các cơ quan khác	Không gây hại



Saphia Alkali D – Revie X50 **KHÔNG GÂY ĐỘC TÍNH CHO TẾ BÀO VÀ CƠ THỂ** khi sử dụng dài ngày.

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BỘ MÔN DƯỢC LÝ

TRUNG TÂM DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN

CỦA CHẾ PHẨM SAPHIA ALKALI D-REVIE X50

TRÊN THỰC NGHIỆM

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BỘ MÔN DƯỢC LÝ

TRUNG TÂM DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN

CỦA CHẾ PHẨM SAPHIA ALKALI D-REVIE X50

TRÊN THỰC NGHIỆM



1. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

1.1. Đối tượng nghiên cứu:

1.1.1. Thuốc và các hoá chất nghiên cứu:

1.1.1.1. *Thuốc nghiên cứu:* chế phẩm Saphia Alkali D-Revie X50 (SADX50).
Chế phẩm đạt tiêu chuẩn cơ sở.

- Thành phần: 100 ml chiết xuất thảo mộc khô tương đương: Dây thìa canh 3g, Nghệ 3g, Hòe hoa 2,5g, Giảo cổ lam 2,5g, Bồ công anh 2,5g, Sài đất 2g, Lá vối 2g, Tía tô 2g, Nhân trần 2g, Hoàn ngọc 1,5g, Nhọ nồi 1,5g, Cà gai leo 1g, Hà thủ ô đỏ 1g, Nhân sâm 0,5g, Phụ liệu: Nước tinh khiết vừa đủ 100ml.

- Liều uống dự kiến trên người: 15ml/lần x 3 lần/ngày (tổng 45ml/ngày, tương đương 12,15g dược liệu/ngày). Khi uống pha 15ml chế phẩm với 150ml nước ấm.

1.1.1.2. Hoá chất:

- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, creatinin và của hãng Erba, định lượng trên máy sinh hóa bán tự động Erba của Đức.

- Các dung dịch xét nghiệm máu của hãng Horiba Medical, định lượng trên máy ABX Micros 60 ES của Pháp

- Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

1.1.2. Động vật thực nghiệm: cả hai giống, khoẻ mạnh

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, trọng lượng 180 ± 20 (g).

Động vật được nuôi trong phòng thí nghiệm 10 ngày trước khi nghiên cứu bằng chế độ ăn dành cho chuột cống, uống nước tự do.

1.2. Phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng theo đường uống theo hướng dẫn của Tổ chức y tế thế giới về thuốc có nguồn gốc dược liệu [4]:

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

- Lô chứng: uống nước cất 1ml/kg/ngày

- Lô trị 1: uống SADX50 liều 1,458g dược liệu/kg/ngày
(liều có tác dụng tương đương trên người, tính theo hệ số 6)

- Lô trị 2: uống SADX50 liều 4,374g dược liệu/kg/ngày (gấp 3 lần lô trị 1)

Chuột cống trắng được uống nước 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 thông qua số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.
- Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng chất chuyển hoá trong máu: bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.
- Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym trong máu: ALT, AST.
- Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc, sau 30 ngày, sau 60 ngày và sau 90 ngày 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. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư (do PGS.TS. Lê Đình Roanh đọc kết quả vi thể).

1.3. Xử lý số liệu:

Các số liệu nghiên cứu được xử lý thống kê theo phương pháp t-test Student và test Avant - Apres.

Số liệu được biểu diễn dưới dạng : $\bar{X} \pm SD$

Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

2.1 Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng:

2.1.1 Tình trạng chung:

Trong thời gian nghiên cứu, chuột cống trắng ở lô chứng sinh học hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Chuột ở các lô uống thuốc thử có biểu hiện ăn kém, vận động ít hơn trong 30 ngày đầu, sau đó dần dần cải thiện, ăn uống tốt hơn cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

2.1.2 Sự thay đổi thể trọng chuột cống trắng:

Bảng 2.1. Ảnh hưởng của SADX50 đến thể trọng chuột cống trắng

Thời gian	Lô chứng		Lô trị 1		Lô trị 2		p (t-test Student)
	Trọng lượng (g)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (g)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (g)	% tăng trọng lượng	
Trước uống thuốc	179,00 ± 12,87		185,00 ± 11,79		185,00 ± 15,81		> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	195,00 ± 15,81	8,9	176,00 ± 21,71	-4,9	174,00 ± 24,13	-5,9	< 0,05
P trước – sau	< 0,05		> 0,05		< 0,05		
Sau 60 ngày uống thuốc	210,00 ± 21,08	17,3	191,00 ± 25,14	3,2	197,00 ± 31,64	6,5	> 0,05
P trước – sau	< 0,05		> 0,05		> 0,05		
Sau 90 ngày uống thuốc	221,00 ± 33,15	23,5	214,00 ± 26,33	15,7	209,00 ± 31,43	13,0	> 0,05
P trước – sau	< 0,05		< 0,05		< 0,05		

Kết quả ở bảng 2.1 cho thấy:

- Sau 30, 60 và 90 ngày nghiên cứu, chuột ở lô chứng sinh học có sự tăng trọng lượng rõ rệt so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$).

- Sau 30 ngày nghiên cứu, trọng lượng chuột ở lô uống SADX50 liều 1,458g được liệu/kg và 4,374g được liệu/kg giảm so với trước nghiên cứu và so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, tương xứng với biểu hiện giảm ăn của chuột trong 30 ngày đầu uống thuốc.

- Sau 60 ngày nghiên cứu, trọng lượng chuột ở lô uống SADX50 liều 1,458g được liệu/kg và 4,374g được liệu/kg tăng trở lại so với trước nghiên cứu nhưng chưa có sự khác biệt với $p > 0,05$.

- Sau 90 ngày nghiên cứu, trọng lượng chuột ở lô uống SADX50 liều 1,458g được liệu/kg và 4,374g được liệu/kg tăng rõ so với trước nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

2.2. Đánh giá chức năng tạo máu:

***Bảng 2.2. Ảnh hưởng của SADX50
đến số lượng hồng cầu trong máu chuột cống trắng***

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/l)			p (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	8,11 ± 1,34	7,97 ± 1,09	7,82 ± 1,40	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	8,94 ± 1,49	7,82 ± 1,56	8,02 ± 1,30	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	8,01 ± 0,95	8,64 ± 1,05	8,41 ± 1,04	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	9,00 ± 1,01	8,87 ± 1,31	9,04 ± 1,13	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 2.2 cho thấy: Sau 30 ngày, 60 ngày, 90 ngày uống SADX50, xét nghiệm đánh giá số lượng hồng cầu ở cả lô trị 1 (uống SADX50 liều tương đương lâm sàng 1,458g dược liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống SADX50 liều gấp 3 lần liều lâm sàng, 4,374g dược liệu/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

***Bảng 2.3. Ảnh hưởng của SADX50
đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột cống trắng***

Thời gian	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)			p (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	10,92 ± 2,02	9,92 ± 1,58	9,72 ± 1,78	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	11,50 ± 1,24	10,10 ± 1,89	10,21 ± 1,79	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	9,72 ± 1,17	10,59 ± 1,45	9,86 ± 1,27	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	10,85 ± 1,12	11,11 ± 1,37	11,01 ± 1,37	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 2.3 cho thấy: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống SADX50, xét nghiệm đánh giá hàm lượng huyết sắc tố ở cả lô trị 1 (uống SADX50 liều tương đương lâm sàng 1,458g dược liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống SADX50 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 4,374g dược liệu/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

***Bảng 2.4. Ảnh hưởng của SADX50
đến hematocrit trong máu chuột cống trắng***

Thời gian	Hematocrit (%)			p (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	45,30 ± 3,44	44,87 ± 9,22	40,85 ± 9,93	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	46,75 ± 5,43	44,64 ± 6,59	44,72 ± 6,12	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	42,13 ± 6,16	43,52 ± 5,86	41,56 ± 5,66	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	46,15 ± 5,55	47,37 ± 6,44	47,53 ± 6,30	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 2.4 cho thấy: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống SADX50, xét nghiệm đánh giá hematocrit ở cả lô trị 1 (uống SADX50 liều tương đương lâm sàng 1,458g dược liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống SADX50 liều gấp 3 lần liều lâm sàng, 4,374g dược liệu/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

***Bảng 2.5. Ảnh hưởng của SADX50 đến
thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột cống trắng***

Thời gian	Thể tích trung bình hồng cầu (fl)			p (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	50,40 ± 1,96	49,80 ± 2,04	49,50 ± 1,78	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	50,20 ± 2,66	50,00 ± 1,94	49,30 ± 1,89	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	50,30 ± 3,02	50,40 ± 1,90	49,40 ± 1,71	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	51,10 ± 1,85	51,00 ± 2,11	50,30 ± 2,31	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 2.5 cho thấy: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống SADX50, xét nghiệm đánh giá thể tích trung bình hồng cầu ở cả lô trị 1 (uống SADX50 liều tương đương lâm sàng 1,458g được liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống SADX50 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 4,374g được liệu/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

***Bảng 2.6. Ảnh hưởng của SADX50 đến
số lượng bạch cầu trong máu chuột cống trắng***

Thời gian	Số lượng bạch cầu (G/l)			p (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	8,44 ± 1,38	7,87 ± 2,19	7,81 ± 2,47	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	7,61 ± 1,88	7,38 ± 2,03	7,41 ± 2,14	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	8,50 ± 2,60	8,81 ± 2,26	8,22 ± 1,44	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	9,14 ± 2,40	9,18 ± 2,26	9,06 ± 2,07	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 2.6 cho thấy: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống SADX50, xét nghiệm đánh giá số lượng bạch cầu ở cả lô trị 1 (uống SADX50 liều tương đương lâm sàng 1,458g dược liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống SADX50 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 4,374g dược liệu/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

***Bảng 2.7. Ảnh hưởng của SADX50
đến công thức bạch cầu trong máu chuột cống trắng***

Thời gian	Công thức bạch cầu					
	Lô chứng		Lô trị 1		Lô trị 2	
	Lympho (%)	Trung tính(%)	Lympho (%)	Trung tính(%)	Lympho (%)	Trung tính(%)
Trước uống thuốc	69,81 ± 6,14	16,56 ± 4,21	70,10 ± 7,39	15,34 ± 4,85	68,64 ± 7,45	18,15 ± 5,39
Sau 30 ngày uống thuốc	68,34 ± 9,24	18,31 ± 5,81	67,46 ± 8,07	18,30 ± 2,90	67,06 ± 9,39	18,95 ± 6,15
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 60 ngày uống thuốc	72,72 ± 7,26	15,10 ± 4,55	68,02 ± 8,10	14,67 ± 3,85	68,02 ± 10,32	17,15 ± 5,27
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 90 ngày uống thuốc	69,16 ± 3,82	18,37 ± 1,89	66,71 ± 4,87	18,92 ± 4,08	66,63 ± 5,35	19,01 ± 4,65
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kết quả ở bảng 2.7 cho thấy: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống SADX50, xét nghiệm đánh giá công thức bạch cầu ở cả lô trị 1 (uống SADX50 liều tương đương lâm sàng 1,458g dược liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống SADX50 liều gấp 3 lần liều lâm sàng, 4,374g dược liệu/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

***Bảng 2.8. Ảnh hưởng của SADX50 đến
số lượng tiểu cầu trong máu chuột cống trắng***

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/l)			p (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	517,40 ± 138,05	547,80 ± 129,22	500,70 ± 139,87	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	585,80 ± 152,92	506,70 ± 114,73	554,30 ± 163,14	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	546,80 ± 89,92	560,00 ± 134,29	609,60 ± 111,01	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	559,00 ± 162,05	633,50 ± 171,82	612,20 ± 180,98	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 2.8 cho thấy: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống SADX50, xét nghiệm đánh giá số lượng tiểu cầu ở cả lô trị 1 (uống SADX50 liều tương đương lâm sàng 1,458g dược liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống SADX50 liều gấp 3 lâm sàng 4,374g dược liệu/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

2.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan:

***Bảng 2.9. Ảnh hưởng của SADX50
đến hoạt độ AST (GOT) trong máu chuột cống trắng***

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/l)			P (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	101,80 ± 27,34	104,85 ± 17,82	102,10 ± 30,58	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	90,90 ± 22,74	101,80 ± 27,62	105,50 ± 33,52	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	101,50 ± 17,32	112,70 ± 18,74	114,90 ± 21,93	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	117,30 ± 11,07	118,60 ± 11,43	122,50 ± 13,59	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 2.9 cho thấy: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống SADX50, xét nghiệm đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan, hoạt độ AST trong máu chuột cống trắng cả lô trị 1 (uống SADX50 liều tương đương lâm sàng 1,458g được liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống SADX50 liều gấp 3 liều lâm sàng, 4,374g được liệu/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

***Bảng 2.10. Ảnh hưởng của SADX50
đến hoạt độ ALT (GPT) trong máu chuột cống trắng***

Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/l)			P (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	35,30 ± 3,56	32,30 ± 7,93	34,20 ± 5,83	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	34,80 ± 4,94	33,80 ± 6,48	33,30 ± 5,48	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	32,70 ± 9,93	34,50 ± 7,75	34,20 ± 8,40	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	37,70 ± 6,65	35,50 ± 4,28	36,90 ± 5,17	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 2.10 cho thấy: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống SADX50, xét nghiệm đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan, hoạt độ ALT trong máu chuột cống trắng cả lô trị 1 (uống SADX50 liều tương đương lâm sàng 1,458g dược liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống SADX50 liều gấp 3 lần liều lâm sàng, 4,374g dược liệu/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

2.4. Đánh giá chức năng gan:

***Bảng 2.11. Ảnh hưởng của SADX50
đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột cống trắng***

Thời gian	Bilirubin toàn phần(mmol/l)			p (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	9,97 ± 0,40	9,45 ± 0,78	9,44 ± 0,84	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	9,58 ± 0,67	9,66 ± 0,90	9,81 ± 1,21	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	10,56 ± 1,64	10,29 ± 0,96	10,21 ± 1,39	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	9,71 ± 0,62	9,29 ± 0,96	10,10 ± 1,14	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 2.11 cho thấy: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống SADX50, xét nghiệm đánh giá nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột cống trắng ở cả lô trị 1 (uống SADX50 liều tương đương lâm sàng 1,458g được liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống SADX50 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 4,374g được liệu/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 2.12. Ảnh hưởng của SADX50
đến nồng độ albumin trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Albumin (g/dl)			P (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	2,63 ± 0,44	2,70 ± 0,23	2,76 ± 0,33	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	2,63 ± 0,60	2,64 ± 0,27	2,66 ± 0,34	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	2,67 ± 0,18	2,90 ± 0,38	2,85 ± 0,44	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	2,80 ± 0,28	2,86 ± 0,25	2,97 ± 0,22	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 2.12 cho thấy: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống SADX50, xét nghiệm đánh giá nồng độ albumin trong máu chuột cống trắng ở cả lô trị 1 (uống SADX50 liều tương đương lâm sàng 1,458g được/liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống SADX50 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 4,374g được/liệu/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

***Bảng 2.13. Ảnh hưởng của SADX50
đến nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột cống trắng***

Thời gian	Cholesterol toàn phần (mmol/l)			p (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	1,36 ± 0,09	1,44 ± 0,18	1,38 ± 0,48	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	1,39 ± 0,14	1,50 ± 0,17	1,37 ± 0,22	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	1,40 ± 0,21	1,61 ± 0,35	1,49 ± 0,29	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	1,42 ± 0,20	1,42 ± 0,08	1,51 ± 0,22	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 2.13 cho thấy: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống SADX50, xét nghiệm đánh giá nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột cống trắng ở cả lô trị 1 (uống SADX50 liều tương đương lâm sàng 1,458g được liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống SADX50 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 4,374g được liệu/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

2.5. Đánh giá chức năng thận:

Bảng 2.14. Ảnh hưởng của SADX50
đến nồng độ creatinin trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Creatinin (mg/dl)			P (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	0,89 ± 0,16	0,84 ± 0,18	0,78 ± 0,16	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	0,81 ± 0,18	0,89 ± 0,18	0,81 ± 0,18	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	0,86 ± 0,18	0,88 ± 0,13	0,86 ± 0,13	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	0,87 ± 0,13	0,78 ± 0,13	0,87 ± 0,14	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 2.14 cho thấy: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống SADX50, ở cả lô trị 1 (uống SADX50 liều 1,458g dược liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống SADX50 liều gấp 3 lần liều lâm sàng, 4,374g dược liệu/kg/ngày), nồng độ creatinin trong máu chuột cống trắng không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

2.6. Thay đổi về mô bệnh học:

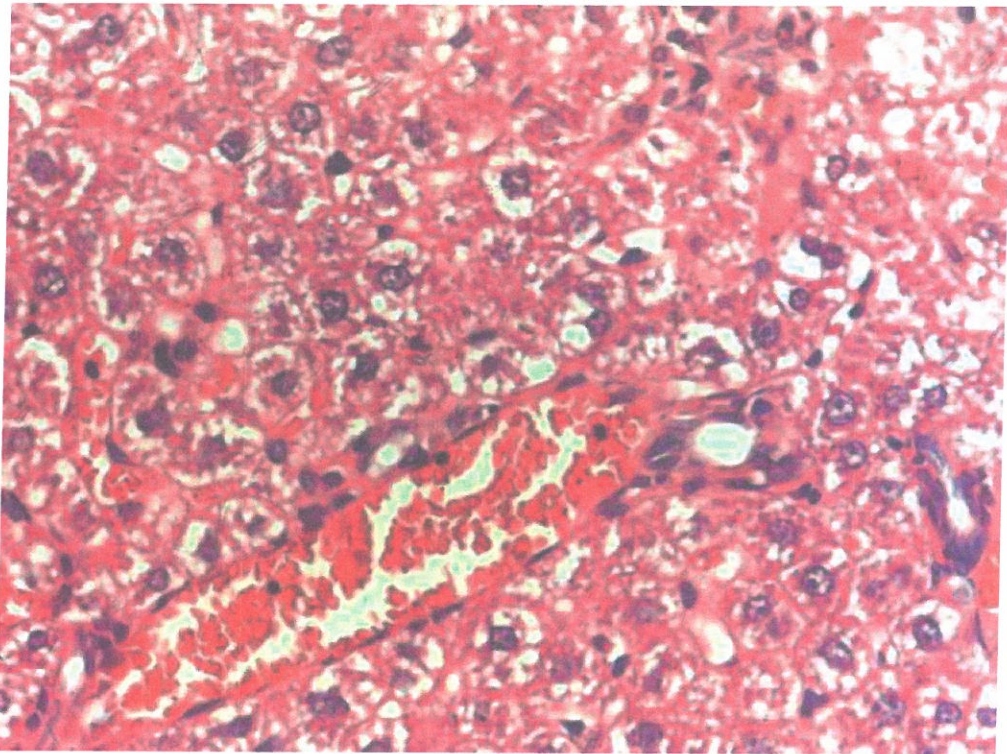
Sau 90 ngày uống thuốc

2.6.1. Đại thể:

Trên tất cả các chuột cống trắng thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của chuột cống trắng.

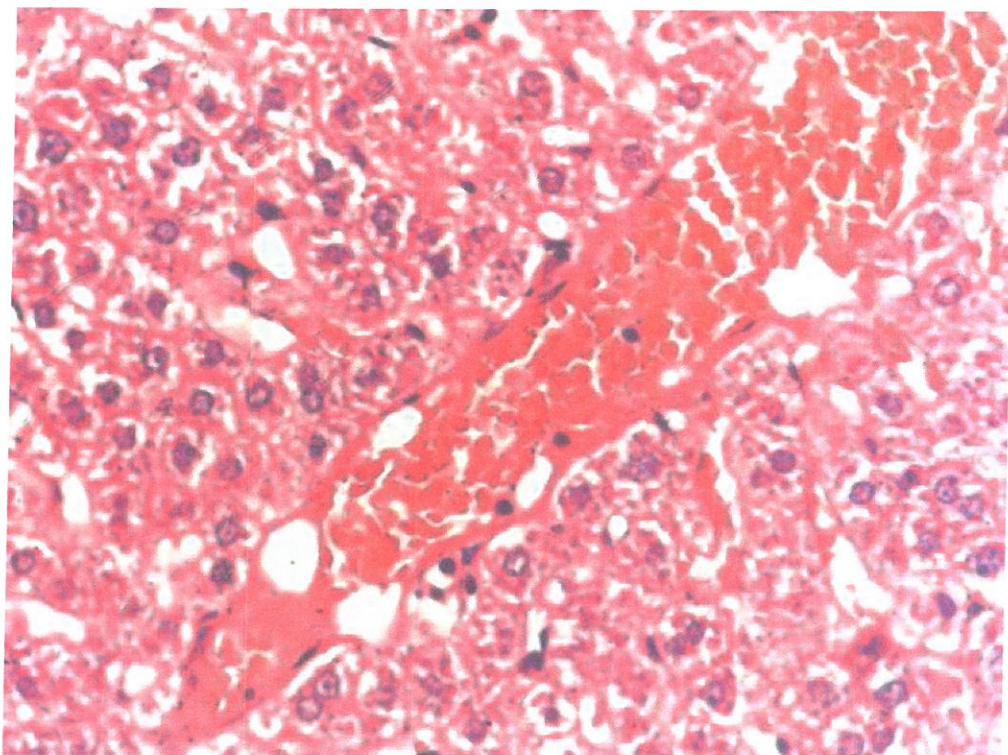
2.6.2. Vi thể:

- *Hình thái vi thể gan:*

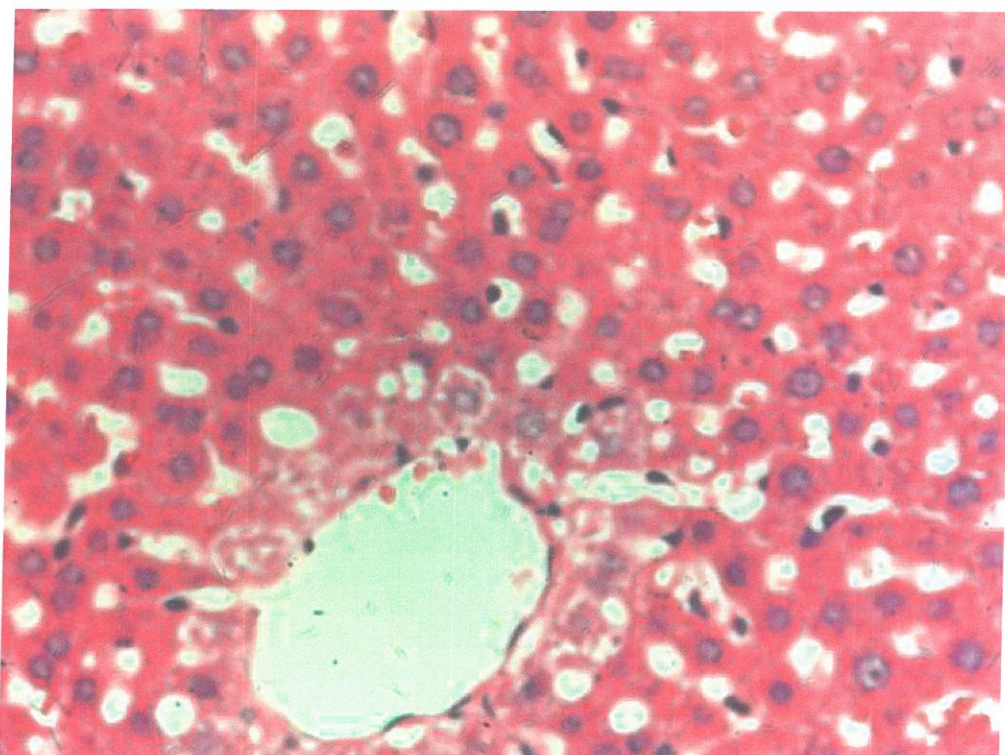


Ảnh 1: Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô chứng (chuột số 12)
(HE x 400)

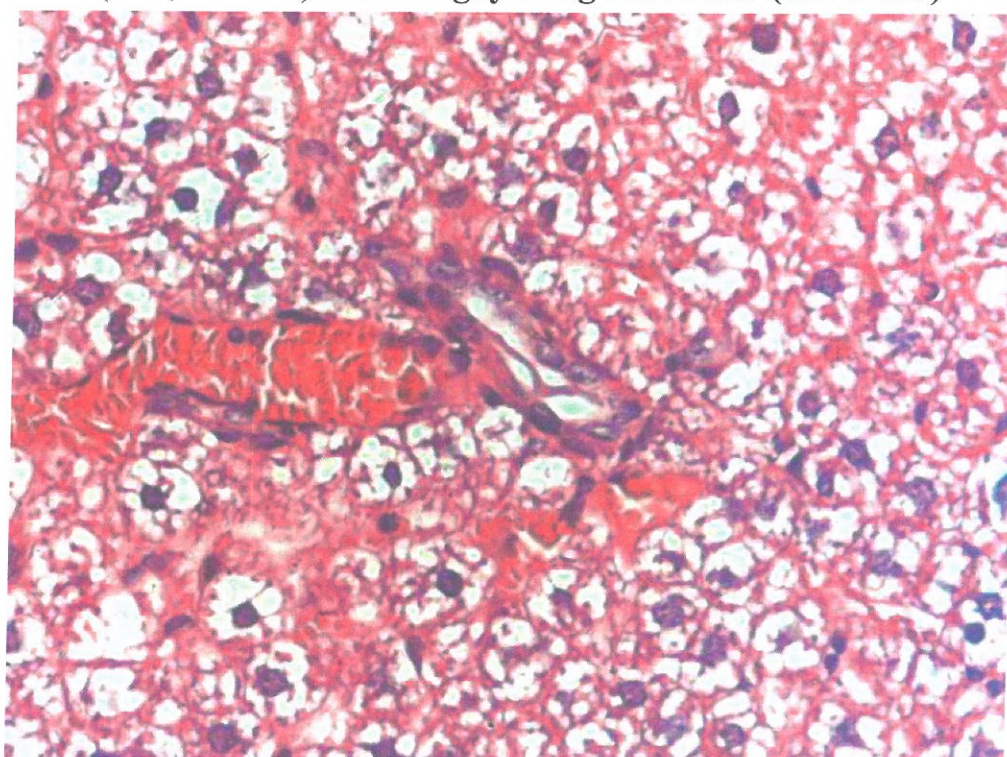
(HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần)



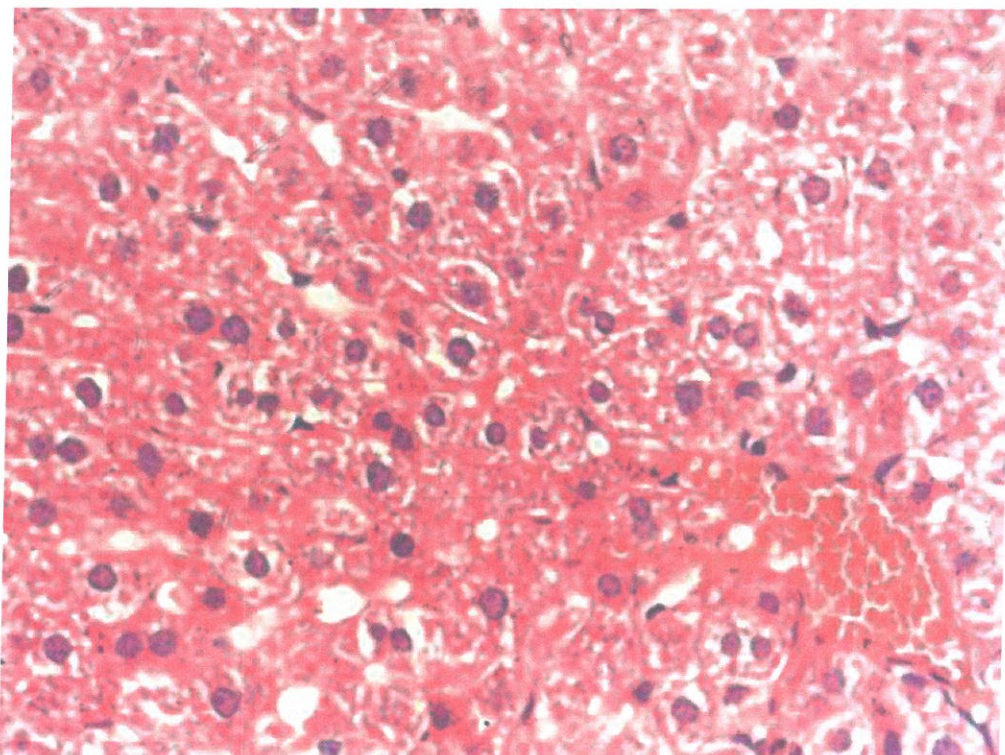
Ảnh 2: Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô chứng
(chuột số 3) (HE x 400)



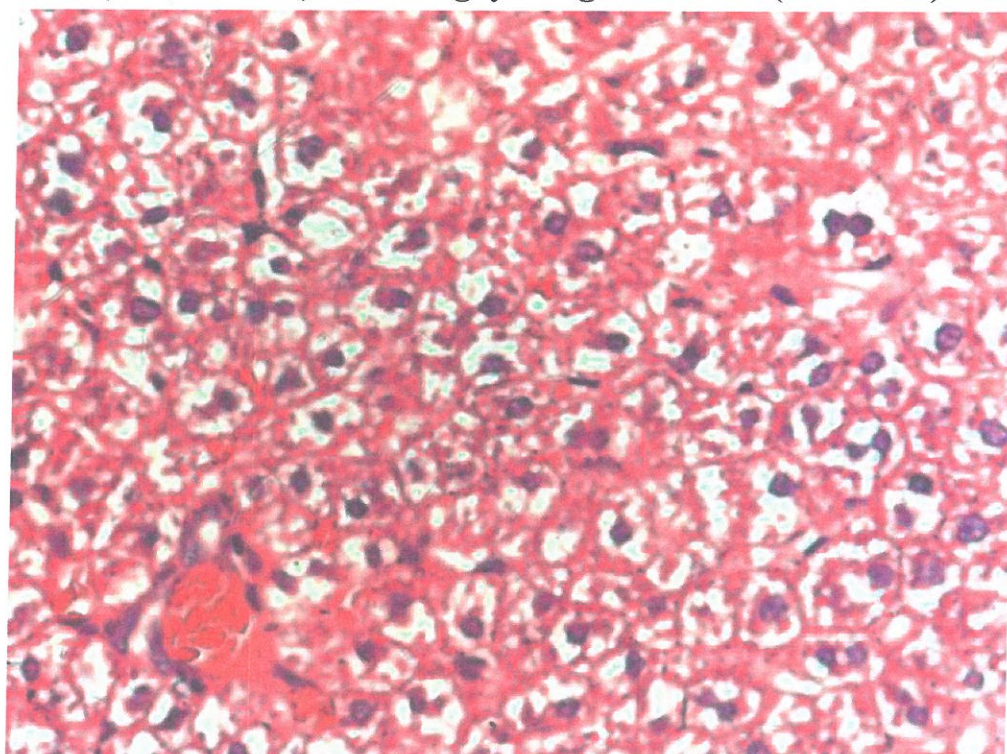
Ảnh 3: Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô trị 1 (chuột số 115) sau 90 ngày uống thuốc thử (HE x 400)



Ảnh 4: Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô trị 1 (chuột số 116) sau 90 ngày uống thuốc thử (HE x 400)



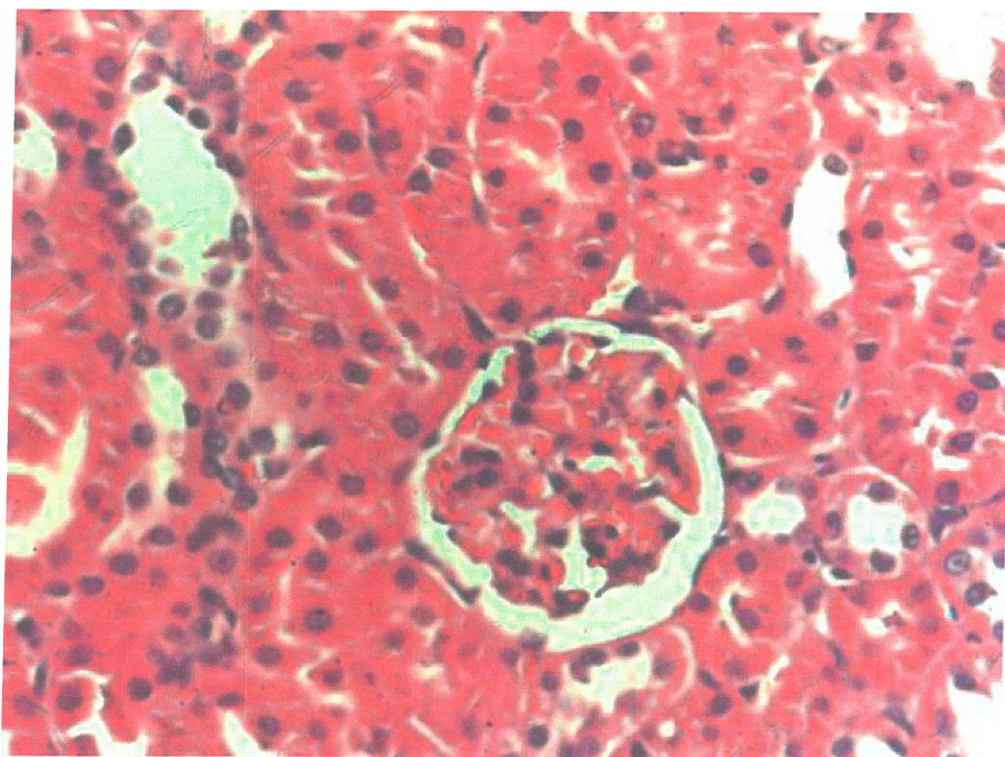
Ảnh 5: Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô trị 2
(chuột số 107) sau 90 ngày uống thuốc thử (HE x 400)



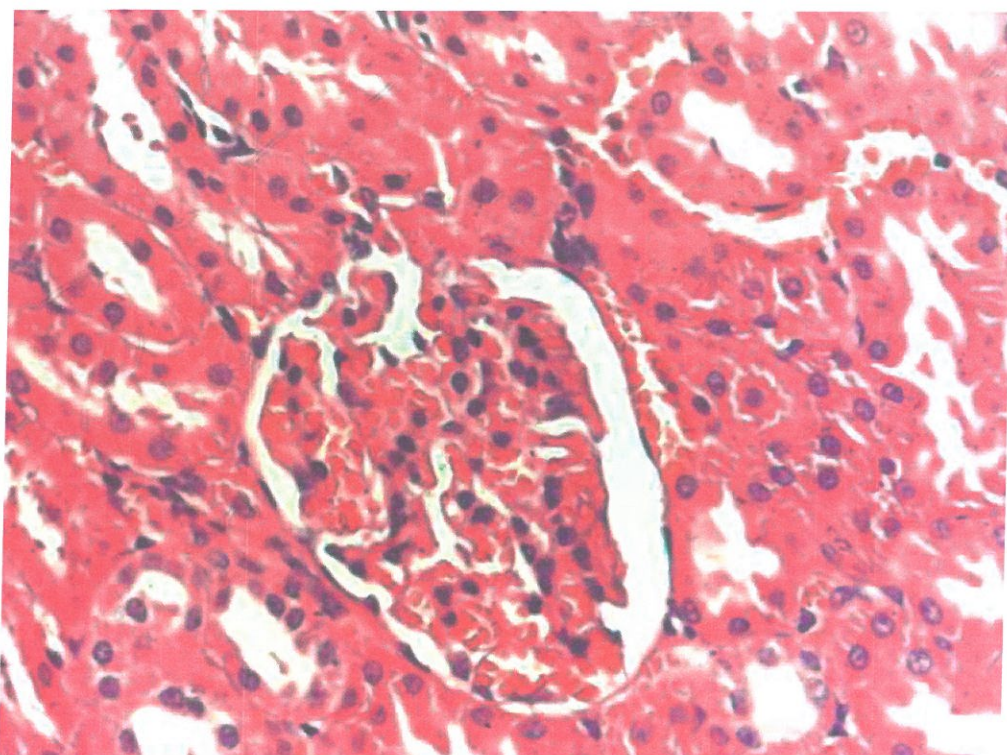
Ảnh 6: Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô trị 2
(chuột số 105) sau 90 ngày uống thuốc thử (HE x 400)

- Hình thái vi thể thận:

Lô chuột	Tổn thương	Mức độ thoái hóa
Lô chứng	Không có tổn thương	3/3 mẫu bệnh phẩm có cấu trúc bình thường
Lô uống SADX50 liều 1,458g được liệu/kg (Lô trị 1)	Không có tổn thương	3/3 mẫu bệnh phẩm có cấu trúc bình thường
Lô uống SADX50 liều 4,374g được liệu/kg (Lô trị 2)	Không có tổn thương	3/3 mẫu bệnh phẩm có cấu trúc bình thường

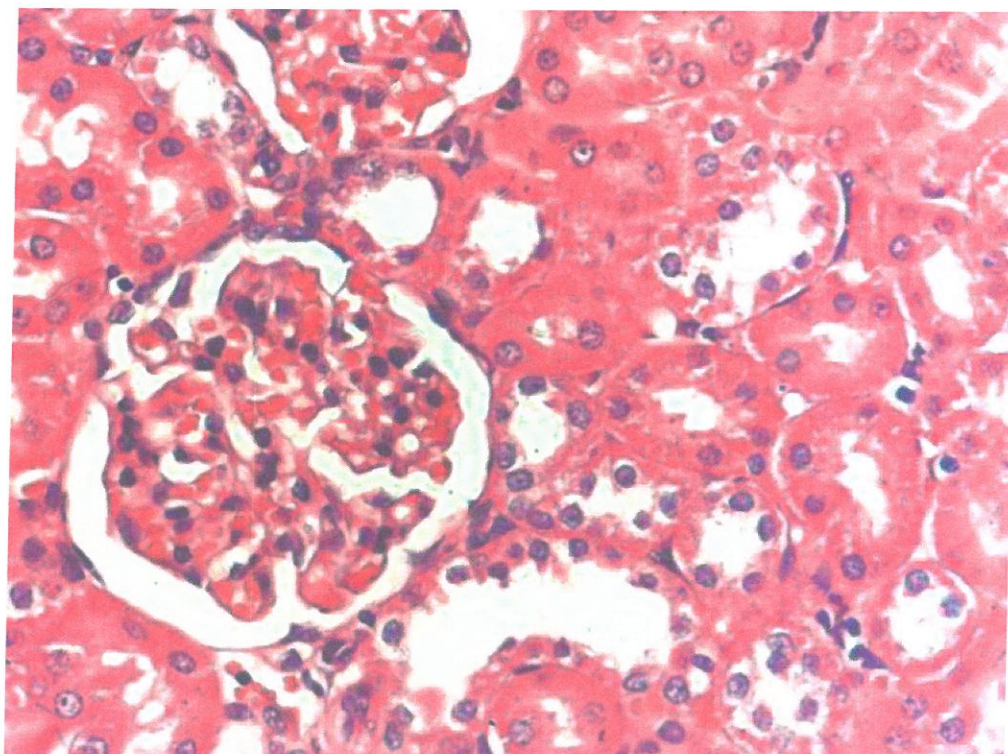


**Ảnh 7: Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô chứng
(chuột số 3) (HE x 400)
*Thận bình thường***



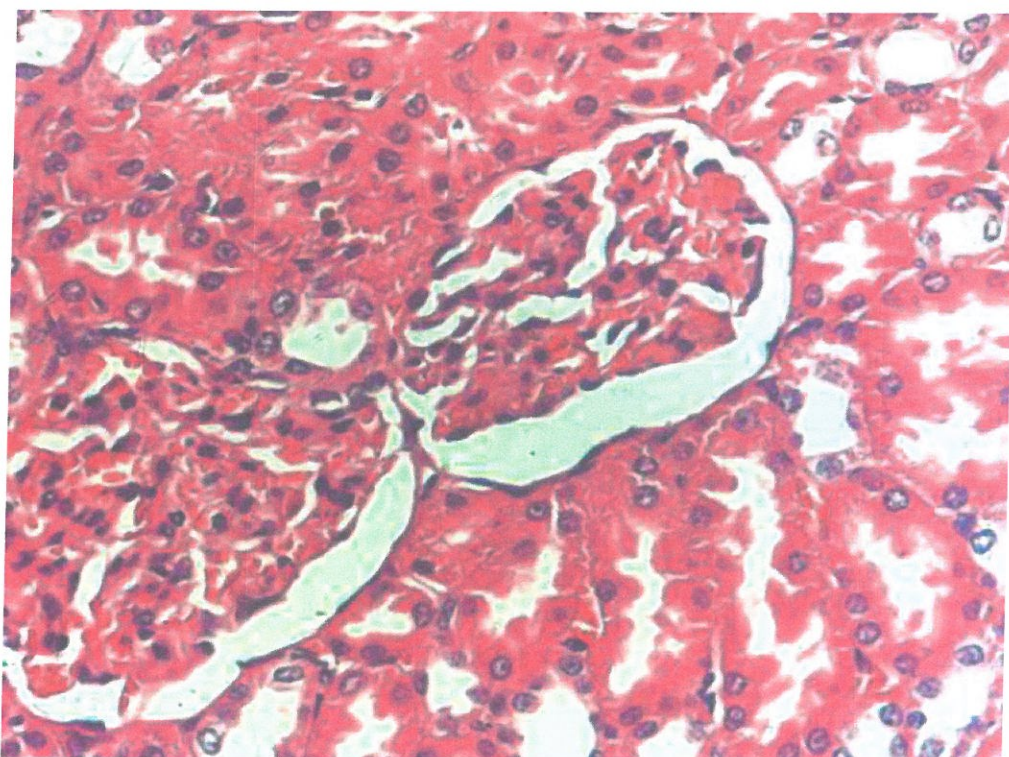
Ảnh 8: Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô chứng
(chuột số 4) (HE x 400)

Thận bình thường



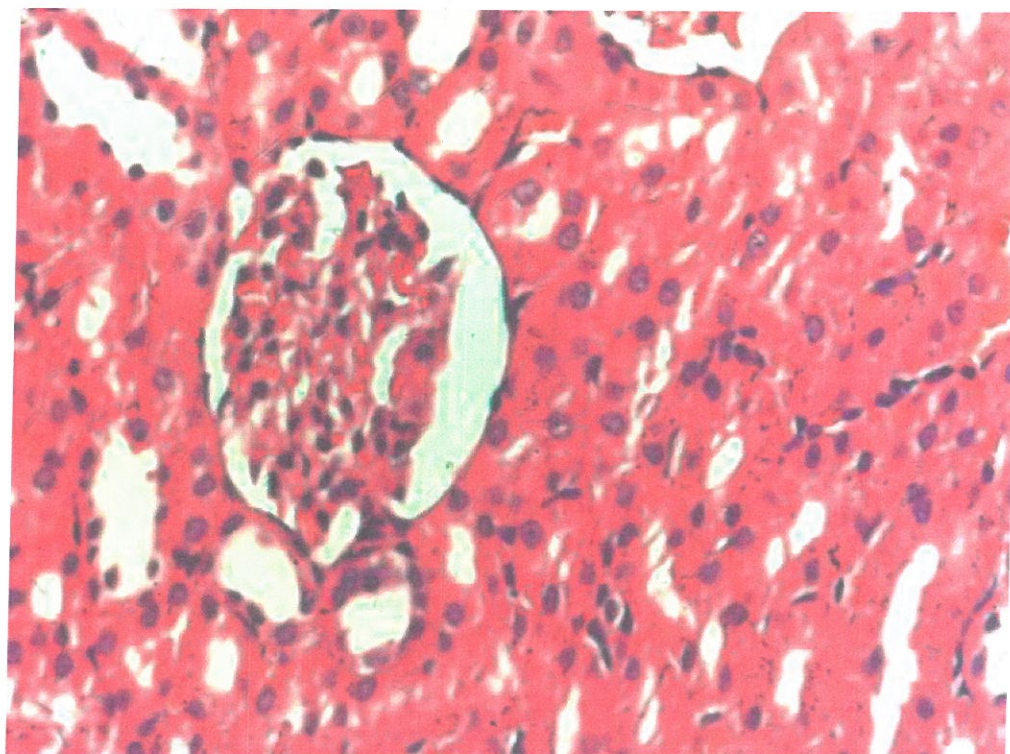
Ảnh 9: Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 1
(chuột số 115) sau 90 ngày uống thuốc thử (HE x 400)

Thận bình thường



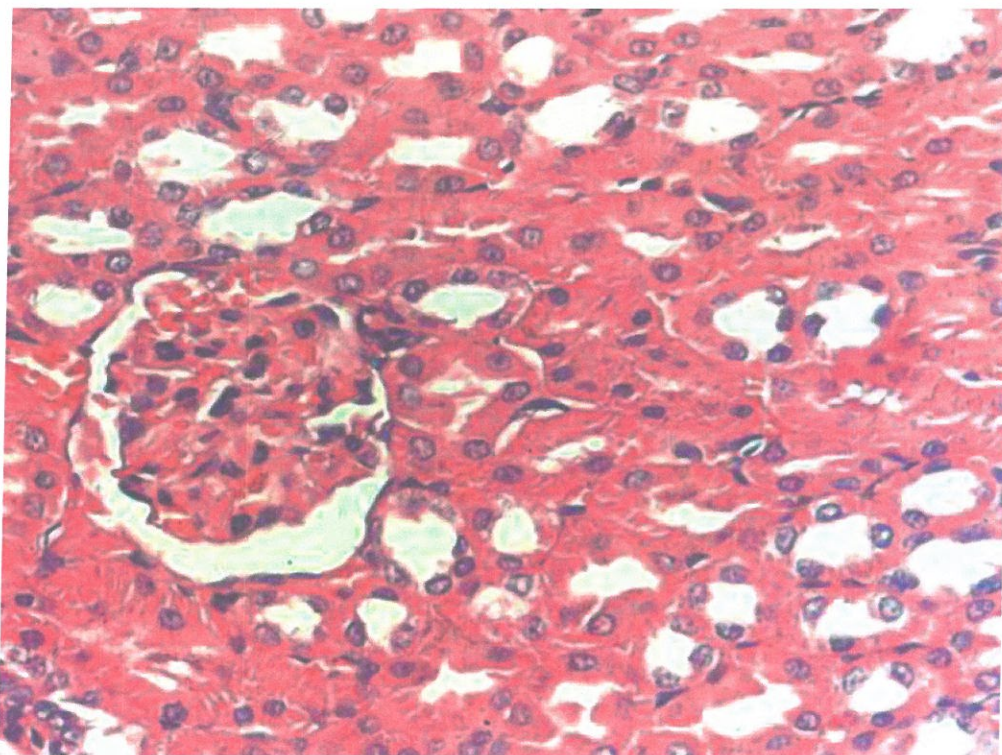
Ảnh 10: Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 1
(chuột số 126) sau 90 ngày uống thuốc thử (HE x 400)

Thận bình thường



Ảnh 11: Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 2
(chuột số 105) sau 90 ngày uống thuốc thử (HE x 400)

Thận bình thường



Ảnh 12: Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 2
(chuột số 106) sau 90 ngày uống thuốc thử (HE x 400)

Thận bình thường

3. NHẬN XÉT:

Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang SADX50 cho thấy:

Trên cả hai lô chuột cống trắng, một lô uống SADX50 liều tương đương lâm sàng 1,458g dược liệu/kg/ngày và một lô uống liều cao gấp 3 lần liều lâm sàng, 4,374g dược liệu/kg/ngày liên tục trong 90 ngày, kết quả cho thấy:

+ Cả hai liều thuốc thử làm giảm trọng lượng và vận động của chuột trong 30 ngày đầu nghiên cứu, tuy nhiên tăng trở lại sau đó và không khác biệt so với lô chứng ở thời điểm kết thúc nghiên cứu.

+ Không làm thay đổi kết quả các xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu (số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu) so với lô chứng.

+ Không làm thay đổi kết quả các xét nghiệm đánh giá chức năng gan (nồng độ bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần trong máu chuột cống trắng) so với lô chứng.

+ Không gây hủy hoại tế bào gan (hoạt độ AST, ALT trong máu chuột cống trắng) so với lô chứng.

+ Không làm thay đổi kết quả xét nghiệm creatinin trong máu chuột cống trắng sau 90 ngày uống thuốc thử liên tục so với lô chứng.

+ Không gây tổn thương về mặt hình thái khi quan sát đại thể các cơ quan của chuột cống trắng so với lô chứng.

+ Cấu trúc vi thể gan, thận của chuột cống trắng:

- Cấu trúc gan: không có sự khác biệt rõ rệt giữa lô chứng và 2 lô uống SADX50.

- Cấu trúc thận: cấu trúc thận hoàn toàn bình thường, không có tổn thương thận ở cả 2 liều SADX50.

KẾT LUẬN

Mẫu SADX50 giao cho Bộ môn Dược lý, trường Đại học Y Hà Nội yêu cầu thử độc tính bán trường diễn 90 ngày trên động vật theo đường uống, kết quả cho thấy:

Mẫu thuốc thử SADX50 không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng khi cho chuột uống liều 1,458g dược liệu/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người) và 4,374g dược liệu/kg/ngày (liều gấp 3 liều lâm sàng), trên các chỉ số về chức năng tạo máu, chức năng gan, mức độ hủy hoại tế bào gan, chức năng thận và cấu trúc vi thể thận. [1], [2], [3], [4].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương (2001), *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học.
2. Vũ Đình Vinh (2001), *Hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm sinh hoá*, Nhà xuất bản Y học, tr 115-287.
3. Gerhard Vogel H. (2016), *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer.
4. 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.

Hà Nội, ngày 20 tháng 12 năm 2022

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

TRƯỜNG BỘ MÔN DƯỢC LÝ

GIÁM ĐỐC TRUNG TÂM DƯỢC LÝ LÂM SÀNG



GIÁM ĐỐC TRUNG TÂM

Phạm Thị Vân Anh