

TÁC DỤNG HẠ ACID URIC MÁU CỦA VIÊN NANG VITAGOUT TRÊN MÔ HÌNH GÂY TĂNG ACID URIC MÁU BẰNG KALI OXONAT

Phạm Thị Vân Anh¹, Hoàng Quỳnh Hoa², Phạm Thị Linh Giang²,
Lê Thiên Kim², Lê Anh Quang³ và Mai Phương Thanh¹, ✉

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Dược Hà Nội

³Công ty Cổ phần Công nghệ Dược phẩm VitaA

Nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá tác dụng hạ acid uric máu của viên nang VitaGout ở các mức liều 1,2 g dược liệu/kg và 3,6 g dược liệu/kg trên chuột nhắt trắng chủng Swiss. Gây mô hình tăng acid uric máu trên chuột nhắt bằng cách tiêm màng bụng một lần duy nhất hỗn dịch kali oxonat liều 500 mg/kg. Thuốc thử được uống liên tục 5 ngày trước khi gây mô hình. VitaGout ở cả hai mức liều nghiên cứu đều có xu hướng làm giảm nồng độ acid uric máu so với lô chứng bệnh, mức giảm có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở lô uống VitaGout liều 3,6 g dược liệu/kg. Nồng độ acid uric trong nước tiểu và phân suất bài tiết acid uric trong các lô uống VitaGout đều thấp hơn đáng kể so với lô chứng bệnh. Kết quả nghiên cứu này đã chỉ ra tác dụng hạ acid uric máu của VitaGout ở mức liều 3,6 g dược liệu/kg, và tác dụng này dường như không liên quan đến cơ chế tăng thải acid uric qua nước tiểu.

Từ khóa: VitaGout, acid uric, chuột nhắt

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gút là bệnh viêm khớp do vi tinh thể, đặc trưng bởi những đợt viêm khớp cấp tái phát, có lắng đọng tinh thể muối urat natri trong các mô, gây ra do tăng acid uric trong máu.¹ Cùng sự phát triển kinh tế - xã hội ngày nay, sự thay đổi thói quen ăn uống, dinh dưỡng và sinh hoạt làm cho tỷ lệ mắc bệnh gút ngày càng có xu hướng tăng.² Bệnh gút gây ra các cơn đau dài, khó chịu, làm ảnh hưởng tới sức khỏe và sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân.³ Nguyên tắc điều trị gút bao gồm điều trị viêm khớp trong cơn gút cấp, dự phòng tái phát cơn gút, dự phòng lắng đọng urat trong các tổ chức và dự phòng biến chứng với liệu pháp điều trị chính là dùng các thuốc theo y học hiện đại nhằm mục đích giảm

đau, chống viêm, ức chế sản sinh acid uric và tăng đào thải acid uric.⁴ Mặc dù các nhóm thuốc tân dược này có tác dụng nhanh, mạnh nhưng lại gây ra nhiều tác dụng không mong muốn và còn nhiều chống chỉ định.^{1,5} Vì vậy, xu hướng tìm kiếm và phát triển các thuốc có nguồn gốc tự nhiên với mong muốn vừa mang lại hiệu quả điều trị vừa hạn chế được các tác dụng không mong muốn cho người bệnh đang ngày càng được các thầy thuốc lưu tâm.

VitaGout là một sản phẩm phối hợp của nhiều dược liệu được nghiên cứu và phát triển bởi các nhà khoa học Bộ môn Thực vật thuộc trường Đại học Dược Hà Nội. Sản phẩm được phân phối bởi Công ty Cổ phần Công nghệ Dược phẩm VitaA, hướng tới đối tượng sử dụng là những người có nguy cơ bị bệnh gút như thừa cân, béo phì, acid uric trong máu cao. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu đánh giá tác dụng hạ acid uric máu của viên nang VitaGout trên mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat.

Tác giả liên hệ: Mai Phương Thanh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: maiphuongthanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 20/10/2020

Ngày được chấp nhận: 03/12/2020

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Thuốc nghiên cứu

Viên nang VitaGout được phân phối bởi Công ty Cổ phần Công nghệ Dược phẩm VitaA, đạt TCCS. Mỗi viên nang chứa cao khô dược liệu tương đương: Dây gắm 1000 mg, Ráy gai 750 mg, Củ dóm 750 mg, Kê huyết đằng 750 mg, Bình vôi 500 mg, Cấu tích 500 mg, Trạch tả 500 mg, Hoàng đằng 250 mg. Liều dùng dự kiến trên người là 4 viên/ngày (tương đương 5000 mg dược liệu/ngày). Thuốc thử được pha trong dung môi là nước tạo thành hỗn dịch trước khi cho động vật thực nghiệm uống.

Động vật nghiên cứu

Chuột nhất trắng, chủng Swiss, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 20 ± 2 g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Động vật được nuôi 5 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

Hóa chất phục vụ nghiên cứu

Oxonic acid potassium salt (Sigma-Aldrich, Đức); bột CMC-Na (Nhật Bản); viên nén allopurinol 300 mg (Công ty TNHH Liên doanh Stellapharm, Việt Nam); kit định lượng acid uric và creatinin (ERBA Lachema S.R.O, Đức).

2. Phương pháp

Thời gian nghiên cứu: Tháng 8/2020.

Gây mô hình tăng acid uric máu trên chuột nhất trắng theo phương pháp của Etani R và cộng sự (2016) bằng cách tiêm màng bụng một lần duy nhất hỗn dịch kali oxonat liều 500 mg/kg⁶.

Chuột nhất trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 12 con.

Lô 1 (chứng sinh học): Uống nước cất 0,2 mL/10g.

Lô 2 (chứng bệnh): Uống nước cất + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.

Lô 3 (VitaGout liều thấp): Uống VitaGout liều 1,2 g dược liệu/kg + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.

Lô 4 (VitaGout liều cao): Uống VitaGout liều 3,6 g dược liệu/kg + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.

Chuột được uống dung môi pha thuốc (nước cất), thuốc đối chứng hoặc chế phẩm thử với cùng thể tích 0,2 mL/10g trọng lượng chuột vào một giờ nhất định hàng ngày trong vòng 5 ngày trước khi gây mô hình. Trước khi dùng nước cất hoặc thuốc thử 1,5 giờ, chuột không được ăn nhưng được uống nước bình thường. Ngày thứ năm của nghiên cứu, 1 giờ trước khi uống thuốc lần cuối, chuột ở các lô được tiêm màng bụng kali oxonat liều 500 mg/kg chuột nhất trắng (lô chứng trắng được tiêm dung môi pha kali oxonat là CMC-Na 0,5%) với thể tích 0,1 mL/10g thể trọng chuột. Sau khi uống thuốc lần cuối, chuột ở các lô được đưa vào trong lồng hứng nước tiểu riêng. Nước tiểu của từng chuột được thu trong khoảng thời gian 5 giờ,⁷ ly tâm lấy dịch trong để định lượng nồng độ acid uric và creatinin niệu. Vào thời điểm kết thúc thí nghiệm, lấy máu chuột ở tất cả các lô, ly tâm lấy huyết thanh để định lượng nồng độ acid uric và creatinin máu.

Phân suất bài tiết acid uric (Fractional excretion of uric acid – FEUA) là % urat được lọc bởi cầu thận và bài tiết ra nước tiểu.⁷

3. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 sử dụng test thống kê Student's t-test. Số liệu được trình bày dưới dạng MEAN \pm SD. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

4. Đạo đức nghiên cứu

Các chuột trong các lô nghiên cứu được nuôi và chăm sóc trong điều kiện như nhau trong suốt quá trình nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Ảnh hưởng của VitaGout lên nồng độ acid uric máu

Lô chuộ t (n = 10)	Acid uric (mmol/L)	% giảm so với lô mô hình
Chứng sinh học	82,00 ± 6,67	
Chứng bệnh	90,00 ± 9,89*	
VitaGout 1,2 g dược liệu/kg	79,90 ± 13,65	11,22
VitaGout 3,6 g dược liệu/kg	77,50 ± 7,76 ^{ΔΔ}	13,89

* $p < 0,05$ so với lô chứng sinh học; $\Delta\Delta p < 0,01$ so với lô chứng bệnh

Kết quả ở bảng 1 cho thấy: Nồng độ acid uric trong huyết thanh của lô chứng bệnh tăng cao đáng kể so với lô chứng trắng ($p < 0,05$).

VitaGout ở cả hai liều đều có xu hướng làm giảm nồng độ acid uric máu so với lô chứng bệnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở lô uống VitaGout liều 3,6 g dược liệu/kg ($p < 0,01$).

Bảng 2. Ảnh hưởng của VitaGout đến nồng độ acid uric trong nước tiểu

Lô chuộ t (n = 10)	Acid uric (mmol/L)
Chứng sinh học	136,80 ± 30,10
Chứng bệnh	197,90 ± 37,54***
VitaGout 1,2 g dược liệu/kg	96,40 ± 7,97 ^{ΔΔΔ}
VitaGout 3,6 g dược liệu/kg	73,50 ± 11,48 ^{ΔΔΔ#}

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học $\Delta\Delta\Delta p < 0,001$ so với lô chứng bệnh

$p < 0,05$ so với lô VitaGout 1,2 g dược liệu/kg

Kết quả ở bảng 2 cho thấy, VitaGout ở cả hai liều làm giảm rõ rệt nồng độ acid uric trong nước tiểu so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3. Ảnh hưởng của VitaGout đến nồng độ creatinin máu và nước tiểu

Lô nghiên cứu	n	Nồng độ creatinin (mmol/L)	
		Máu	Nước tiểu
Lô 1 (Chứng sinh học)	10	0,48 ± 0,02	6,69 ± 1,14
Lô 2 (Chứng bệnh)	10	0,49 ± 0,09	6,19 ± 0,76

Lô nghiên cứu	n	Nồng độ creatinin (mmol/L)	
		Máu	Nước tiểu
Lô 3 (VitaGout 1,2 g dược liệu/kg)	10	0,51 ± 0,05	6,02 ± 1,09
Lô 4 (VitaGout 3,6 g dược liệu/kg)	10	0,50 ± 0,04	7,22 ± 1,47

Kết quả bảng 3 cho thấy, VitaGout ở cả hai liều đều không làm thay đổi nồng độ creatinin trong huyết thanh và trong nước tiểu so với lô mô hình và lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

Bảng 4. Ảnh hưởng của VitaGout đến phân suất bài tiết acid uric

Lô nghiên cứu	n	FEUA (%)
Lô 1 (Chứng sinh học)	10	12,43 ± 4,29
Lô 2 (Chứng bệnh)	10	17,94 ± 5,19*
Lô 3 (VitaGout 1,2 g dược liệu/kg)	10	10,84 ± 3,49 ^{△△}
Lô 4 (VitaGout 3,6 g dược liệu/kg)	10	6,86 ± 1,75 ^{△△△}

* $p < 0,05$ so với lô chứng trắng

^{△△} $p < 0,01$; ^{△△△} $p < 0,001$ so với lô chứng bệnh

Kết quả bảng 4 cho thấy, phân suất bài tiết acid uric ở các lô uống VitaGout đều giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Tăng acid uric máu là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với sự phát triển của bệnh gút. Tình trạng này có thể xảy ra do tăng sản xuất acid uric, suy giảm bài tiết acid uric qua thận hoặc sự kết hợp của các cơ chế này. Kiểm soát sự gia tăng acid uric máu thường đạt được bằng cách sử dụng các thuốc ức chế xanthin oxidase làm giảm sản sinh acid uric, thuốc làm tăng đào thải acid uric qua nước tiểu, và enzym urat oxidase (uricase).⁵ Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá tác dụng hạ acid uric máu của viên nang VitaGout, đồng thời xem xét khả năng làm tăng thải acid uric qua nước tiểu của chế phẩm này trên mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat.

Kali oxonat là một chất ức chế uricase. Tiêm màng bụng oxonat có thể ngăn cản một phần sự chuyển đổi acid uric thành allantoin, và do đó làm tăng giả tạo mức acid uric huyết tương ở chuột nhất để tạo ra mô hình động vật tăng acid uric máu.^{6,7} Điều này được thể hiện rõ ở mức tăng nồng độ acid uric máu rõ rệt ở lô chứng bệnh (tiêm màng bụng kali oxonat liều duy nhất 500 mg/kg) so với lô chứng sinh học (tiêm màng bụng CMC 0,5%, dung môi pha kali oxonat) ($p < 0,05$). VitaGout ở cả hai mức liều nghiên cứu, 1,2 g dược liệu/kg và 3,6 g dược liệu/kg, đều có xu hướng làm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh, trong đó mức giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh được quan

sát thấy ở nhóm chuột uống VitaGout liều 3,6 g dược liệu/kg. Thông thường, chỉ có dưới 5% urat lưu hành trong vòng tuần hoàn liên kết với protein huyết tương; do đó, hầu hết urat có thể được lọc tự do qua cầu thận.⁸ Có thể dễ dàng nhận thấy, tương ứng với sự gia tăng nồng độ acid uric trong huyết thanh là mức tăng đáng kể nồng độ acid uric trong nước tiểu cùng với phân suất bài tiết acid uric (FEUA) của lô chứng bệnh (bảng 2 và 4). Với tác dụng làm giảm nồng độ acid uric máu, lượng acid uric được bài tiết qua nước tiểu và giá trị FEUA ở các lô chuột uống VitaGout cũng giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh, và mức giảm rõ ràng hơn cũng được quan sát thấy ở lô uống VitaGout liều cao hơn (3,6 g dược liệu/kg). Kết quả nghiên cứu này gợi ý rằng, cơ chế hạ acid uric máu của VitaGout dường như không liên quan đến khả năng làm tăng thải acid uric qua nước tiểu. Giả thuyết này càng được củng cố khi một số dược liệu thành phần của VitaGout, bao gồm Cầu tích (*Cibotium barometz*), Hoàng đằng (*Fibraurea tinctoria*), Ráy gai (*Lasia spinosa*), đã thể hiện hoạt tính ức chế xanthin oxidase trong một nghiên cứu *in vitro* sàng lọc tác dụng ức chế xanthin oxidase của 96 dược liệu tại Việt Nam của Nguyen MT và cộng sự (2004).⁹ Trên *in vivo*, một dược liệu thành phần khác của viên nang VitaGout, Bình vôi (*Stephania glabra*) đã thể hiện được tác dụng làm giảm nồng độ acid uric huyết thanh sau 2, 4, 6 và 8 giờ tiêm màng bụng kali oxonat trên chuột cống, cơ chế tác dụng của Bình vôi chưa được làm sáng tỏ trong nghiên cứu này.¹⁰ Gấm (*Gnetum gnemon*), một dược liệu tiếp theo có mặt trong thành phần của VitaGout, còn thể hiện tác dụng hạ acid uric máu trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với placebo với các nhóm song song trên 30 nam giới người Nhật Bản khỏe mạnh có độ tuổi 35 - 70 tuổi. Trong nghiên cứu này, Gấm đã làm giảm đáng kể nồng độ acid uric huyết thanh sau 4 tuần sử dụng, và tác dụng này tiếp

tục được duy trì sau 8 tuần nghiên cứu; điều này cho thấy lợi ích lâm sàng ổn định của Gấm trong việc kiểm soát lâu dài nồng độ acid uric huyết thanh. Để làm rõ cơ chế của Gấm trong việc làm giảm nồng độ acid uric huyết thanh, các tác giả đã tiếp tục thăm dò khả năng ức chế xanthin oxidase của thuốc thử trên *in vitro*, tuy nhiên kết quả thu được chưa chỉ ra tác dụng ức chế hoạt tính enzym này của Gấm.¹¹

V. KẾT LUẬN

Viên nang VitaGout liều 3,6 g dược liệu/kg có tác dụng giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh trên mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat ở chuột nhắt trắng. Viên nang VitaGout không làm tăng nồng độ acid uric niệu, do vậy tác dụng hạ acid uric máu của VitaGout có thể không liên quan đến cơ chế làm tăng thải acid uric qua nước tiểu.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn Công ty Cổ phần Công nghệ Dược phẩm VitaA đã tài trợ kinh phí cho nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jameson JL. Gout and other crystal-associated arthropathies. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20th edition, McGraw-Hill Education 2018, 2631-2636.
2. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(2):155-175. doi:10.1016/j.rdc.2014.01.001.
3. Chandratre P, Roddy E, Clarson L, et al. Health-related quality of life in gout: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(11):2031-2040.
4. Richette P. Chapter 44: Principles of gout management. *Oxford Textbook of Osteoarthritis and Crystal Arthropathy*, 3rd edition, Oxford University Press 2016, 431-434.

5. Brunton LL. Chapter 38: Pharmacotherapy of Inflammation, Fever, Pain, and Gout. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13th edition, McGraw-Hill Education 2018, 687-709.
6. Etani R, Kataoka T, Kanzaki N, et al. Difference in the action mechanism of radon inhalation and radon hot spring water drinking in suppression of hyperuricemia in mice. *J Radiat Res*. 2016;57(3):250-257.
7. Shah PA, Shah GB. Uricosuric activity of *Tinospora cordifolia*. *Bangladesh J Pharmacol*. 2019;10:884-890.
8. Rafey MA, Lipkowitz MS, Leal-Pinto E, and Abramson RG. Uric acid transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12:511-516.
9. Nguyen MT, Awale S, Tezuka Y, et al. Xanthine oxidase inhibitory activity of Vietnamese medicinal plants. *Biol Pharm Bull*. 2004;27(9):1414-1421.
10. HemRaj V, Gupta A, Upmanyu N. Anti-Arthritics Activity of I Leaves and *Stephania glabra* Rhizome Ethanolic Extract on Adjuvant and Potassium Oxonate Treated Rat. *The Open Rheumatology Journal*. 2019;13:45-52.
11. Konno H, Kanai Y, Katagiri M, et al. Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Seed Extract Decreases Serum Uric Acid Levels in Nonobese Japanese Males: A Randomized Controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:589169. doi:10.1155/2013/589169.

Summary

HYPOURICEMIC ACTION OF VITAGOUT CAPSULES ON POTASSIUM OXONATE-INDUCED ELEVATION OF BLOOD URIC ACID CONCENTRATION

This study assessed the effects of VitaGout at the doses of 1.2 g herbal raw materials/day and 3.6 g herbal raw materials/day on the serum uric acid level in animal model of hyperuricemia using mice pretreated with the uricase inhibitor potassium oxonate. The mice were intragastrically administered with drugs once a day for 5 consecutive days in order to determine their concentration of uric acid in serum and urine, and fractional excretion of uric acid. Subsequently, induced elevation of blood uric acid level was done by administering oxonate at 500mg/kg. VitaGout dose of 3.6 herbal raw materials/day significantly lowered blood uric acid level. In addition, both test doses of VitaGout significantly lowered the urine uric acid levels and fractional excretion of uric acid. These results demonstrated the hypouricemic action of VitaGout at the dose of 3.6 g herbal raw materials/day, which might not be associated with uricosuric activity.

Keywords: VitaGout, uric acid, mice.