

# TÁC DỤNG GIẢM ĐAU CỦA TD0015 TRÊN THỰC NGHIỆM

Nguyễn Thị Thanh Hà<sup>1,✉</sup>, Trần Quỳnh Trang<sup>1</sup>  
Phạm Thị Vân Anh<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Hương Liên<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Công ty cổ phần Sao Thái Dương

TD0015 là chế phẩm gồm nhiều dược liệu đã được biết có tác dụng giảm đau và chống viêm, nhằm mục đích điều trị giảm triệu chứng trong bệnh lý thoái hóa khớp. Nghiên cứu được thực hiện trên chuột nhắt trắng chủng Swiss nhằm đánh giá tác dụng giảm đau của TD0015 với ba mô hình tương ứng ba tác nhân gây đau khác nhau (nhiệt độ, cơ học, hóa học). Các thuốc đối chứng trong nghiên cứu gồm có: Aspirin đường uống liều 150 mg/kg, codein phosphat đường uống liều 20 mg/kg. Chế phẩm nghiên cứu TD0015 được sử dụng đường uống với liều 2,4 g/kg và 7,2 g/kg. Kết thúc nghiên cứu, TD0015 liều 2,4 g/kg và 7,2 g/kg có tác dụng giảm đau với tác nhân hóa học trên mô hình gây đau bằng acid acetic, với tác nhân cơ học trên máy đo ngưỡng đau, không có tác dụng giảm đau với tác nhân nhiệt độ khi nghiên cứu trên mô hình mâm nóng (hot plate). TD0015 có tác dụng giảm đau cả trung ương và ngoại biên.

**Từ khóa:** chuột nhắt, giảm đau, hot plate, acid acetic, TD0015.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau và viêm là hai triệu chứng thường đi kèm trong các bệnh lý về xương khớp. Đau có thể do hậu quả của viêm nhưng cũng có thể do tổn thương biến dạng khớp, hẹp khe khớp, tổn thương sụn, bao hoạt dịch... Viên hoàn TD0015 là một chế phẩm phối hợp gồm nhiều vị dược liệu cổ truyền, có xuất xứ từ bài thuốc Độc hoạt ký sinh thang được dùng trong dân gian từ lâu đời để trị viêm và đau xương khớp. TD0015 được phát triển nhằm mục đích tăng sự lựa chọn thuốc điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh lý xương khớp, đặc biệt là thoái hóa khớp, một bệnh lý mạn tính có biểu hiện chủ yếu là đau và viêm. Nhiều vị dược liệu trong TD0015 cũng đã được chứng minh có tác dụng giảm đau khi điều trị riêng rẽ, như Bạch thược, Độc hoạt, Tàn giao, Phòng phong, Ngưu tất...<sup>1-5</sup>

Hướng tới mục đích điều trị triệu chứng của thoái hóa khớp và một số bệnh lý xương khớp thường gặp, việc chứng minh tác dụng giảm đau của TD0015 trên mô hình thực nghiệm là một tiêu chí thiết yếu. Để tạo cơ sở khoa học cho việc đánh giá hiệu quả của thuốc, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: *Đánh giá tác dụng giảm đau của TD0015 trên 3 mô hình thực nghiệm (gồm tác nhân nhiệt độ, cơ học và hóa học).*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng nghiên cứu

- Chế phẩm nghiên cứu: TD0015 dạng hoàn cứng (Công ty cổ phần Sao Thái Dương), gồm: Hoàng bá 2,26g, Sinh địa 0,7g, Tri mẫu 0,31g, Bạch thược 0,77g, Quy bản 2,97g, Phục linh 0,47g, Đỗ trọng 0,47g, Cao xương hỗn hợp 0,7g, Đường quy 0,34g, Đảng sâm 0,34g, Phòng phong 0,23g, Tang ký sinh 0,23g, Tàn giao 0,23g, Ngưu tất 0,03g, Trần bì 0,22g, Xuyên khung 0,17g, Cam thảo 0,12g, Độc hoạt 0,17g, Quế chi 0,08g, Tế tân 0,08g. Liều

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thanh Hà

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: ntthanhha@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 19/07/2022

Ngày được chấp nhận: 15/08/2022

dùng trên người dự kiến là 10g hoàn/ngày. Chế phẩm được nghiền trong cối sứ, pha với nước cất trước khi cho động vật uống.

- Động vật nghiên cứu: Chuột nhắt trắng chủng Swiss, khỏe mạnh, 2 giống, trọng lượng  $25 \pm 2$ g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Động vật thực nghiệm được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn, nước uống tự do.

- Nghiên cứu được tiến hành tại phòng thực nghiệm Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

## 2. Dụng cụ máy móc và hóa chất nghiên cứu

- Hóa chất phục vụ nghiên cứu  
+ Codein phosphat do Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương cung cấp.

+ Dung dịch acid acetic (Guangdong Guanghua Sci-Tech Co., Ltd, Trung Quốc).

+ Aspirin viên nén 100mg (Công ty Cổ phần Traphaco, Việt Nam).

+ Nước cất.

+ Natri clorid 0,9% (Braun, Việt Nam).

+ Cồn 70 độ (HDPharma, Việt Nam).

- Máy móc, dụng cụ phục vụ nghiên cứu.

+ Cân điện tử Precisa LX2200c (Thụy Sĩ).

+ Máy Hot plate model - DS37 (Ugo-Basile, Ý).

+ Máy đo phản ứng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer 37450 (Ugo Basile, Ý).

+ Kim chuyên dụng cho chuột nhắt uống thuốc.

+ Dụng cụ và vật liệu dùng trong nghiên cứu (bông, khay, gạc, kéo, panh...).

## 3. Phương pháp nghiên cứu

### **Đánh giá tác dụng giảm đau của TD0015 với phương pháp sử dụng nhiệt độ (hot plate)**

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (chứng): uống nước cất liều 0,2

ml/10g/ngày.

- Lô 2 (thuốc đối chứng): uống codein phosphat 20 mg/kg.

- Lô 3: uống TD0015 liều 2,4 g/kg/ngày (tương đương liều dự kiến trên lâm sàng, hệ số ngoại suy 12).

- Lô 4: uống TD0015 liều 7,2 g/kg/ngày (gấp 3 liều lâm sàng).

Chuột các lô được uống nước cất, codein hoặc TD0015 mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng, với thể tích 0,2 mL/10g/ngày trong 5 ngày liên tục. Thuốc thử được nghiền trong cối sứ, pha thuốc với nước cất trước khi cho chuột uống.

Đo thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối cùng 1 giờ. Đặt chuột lên mâm nóng luôn duy trì ở nhiệt độ  $55 \pm 10^\circ\text{C}$  bằng hệ thống ổn nhiệt. Tính thời gian từ lúc đặt chuột lên mâm nóng đến khi chuột liếm chân sau. Loại bỏ những chuột phản ứng quá nhanh (trước 8 giây) hoặc quá chậm (sau 30 giây). So sánh thời gian phản ứng với kích thích nhiệt trước và sau khi uống thuốc thử.<sup>6-8</sup>

### **Đánh giá tác dụng giảm đau của TD0015 với phương pháp sử dụng máy đo ngưỡng đau**

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con.

Các lô chuột được uống nước cất, codein hoặc TD0015 tương tự như trong thí nghiệm đánh giá tác dụng giảm đau với mâm nóng. Đo thời gian phản ứng với đau của chuột và lực gây đau đối với chuột (sử dụng máy Dynamic Plantar Aesthesiometer 37450 của Ugo Basile với tác nhân gây đau cơ học là kim Von Frey) trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối cùng 1 giờ. So sánh thời gian phản ứng với kích thích đau trước và sau khi uống thuốc thử.<sup>7,8</sup>

### **Tác dụng giảm đau của TD0015 với phương pháp gây quặn đau bằng acid acetic**

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên

thành 4 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (chứng): uống nước cất liều 0,2 ml/10g/ngày.

- Lô 2 (thuốc đối chứng): uống aspirin 150 mg/kg.

- Lô 3: uống TD0015 liều 2,4 g/kg/ngày (tương đương liều dự kiến trên lâm sàng, hệ số ngoại suy 12).

- Lô 4: uống TD0015 liều 7,2 g/kg/ngày (gấp 3 liều lâm sàng).

Chuột các lô được uống nước cất, Aspirin hoặc TD0015 mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng,

với thể tích 0,2 mL/10g/ngày trong 5 ngày liên tục. Ngày cuối cùng, sau khi uống thuốc 1 giờ, tiêm vào ổ bụng mỗi chuột 0,2mL dung dịch acid acetic 1%. Đếm số cơn quặn đau của từng chuột trong mỗi 5 phút cho đến phút thứ 30 sau khi tiêm acid acetic.<sup>6-8</sup>

**4. Xử lý số liệu:** Số liệu được nhập và xử lý bằng phương pháp và thuật toán thống kê y sinh học trên phần mềm Excel 2016. Số liệu được biểu diễn dưới dạng  $\bar{X} \pm SD$ . Kiểm định các giá trị bằng T-test Student hoặc test trước-sau (Avant - Apres). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### III. KẾT QUẢ

#### 1. Tác dụng giảm đau của TD0015 trên mâm nóng

**Bảng 1. Ảnh hưởng của TD0015 lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng**

Lô chuột (n = 10)	Thời gian phản ứng với nhiệt độ (giây)		P <sub>trước-sau</sub>
	Trước	Sau	
Lô 1 (chứng sinh học)	14,97 ± 4,29	14,08 ± 2,50	> 0,05
Lô 2 (Codein phosphat 20 mg/kg)	14,25 ± 3,38	17,16 ± 3,62	< 0,05
Lô 3 (TD0015 2,4 g/kg/ngày)	13,85 ± 3,00	14,62 ± 4,61	> 0,05
Lô 4 (TD0015 7,2 g/kg/ngày)	14,18 ± 4,17	14,39 ± 2,63	> 0,05

\*Kiểm định giá trị trung bình ở 2 thời điểm khác nhau bằng test trước-sau

Kết quả ở bảng 1 cho thấy: Codein có tác dụng kéo dài rõ rệt thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột so với thời điểm trước khi uống codein và so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . TD0015

ở cả 2 liều uống trong 5 ngày liên tục có xu hướng kéo dài thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng so với trước khi uống thuốc và so với lô chứng, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

#### 2. Tác dụng giảm đau của TD0015 trên máy đo ngưỡng đau

**Bảng 2. Ảnh hưởng của TD0015 lên lực gây đau cơ học của máy đo ngưỡng đau**

Lô chuột (n = 10)	Lực gây đau (gam)	
	Trước	Sau
Lô 1 (chứng sinh học)	10,00 ± 1,54	9,90 ± 1,43

Lô chuột (n = 10)	Lực gây đau (gam)	
	Trước	Sau
Lô 2 (Codein phosphat 20 mg/kg)	9,32 ± 1,75	11,27 ± 1,15*
$P_{\text{trước-sau}}$		< 0,01
Lô 3 (TD0015 2,4 g/kg/ngày)	9,60 ± 1,49	12,02 ± 2,01*
$P_{\text{trước-sau}}$		< 0,01
Lô 4 (TD0015 7,2 g/kg/ngày)	9,92 ± 1,37	11,40 ± 1,37*
$P_{\text{trước-sau}}$		< 0,01

\* Kiểm định giá trị trung bình của 2 nhóm độc lập, giá trị trung bình ở 2 thời điểm khác nhau bằng T-test Student, test trước-sau. Chú thích: \* $p < 0,05$ ,  $p$  so với lô chứng sinh học

**Bảng 3. Ảnh hưởng của TD0015 lên thời gian gây đau của máy đo ngưỡng đau**

Lô chuột (n = 10)	Thời gian phản ứng với đau (giây)	
	Trước	Sau
Lô 1 (chứng sinh học)	1,89 ± 0,32	1,90 ± 0,30
Lô 2 (Codein phosphat 20 mg/kg)	1,84 ± 0,33	2,19 ± 0,24*
$P_{\text{trước-sau}}$		< 0,05
Lô 3 (TD0015 2,4 g/kg/ngày)	1,72 ± 0,34	2,34 ± 0,41*
$P_{\text{trước-sau}}$		< 0,01
Lô 4 (TD0015 7,2 g/kg/ngày)	1,91 ± 0,28	2,21 ± 0,27*
$P_{\text{trước-sau}}$		< 0,01

\* Kiểm định giá trị trung bình của 2 nhóm độc lập, giá trị trung bình ở 2 thời điểm khác nhau bằng T-test Student, test trước-sau. Chú thích: \* $p < 0,05$ ,  $p$  so với lô chứng sinh học

Kết quả ở bảng 3 cho thấy: Codein 20 mg/kg có tác dụng làm tăng rõ rệt lực gây phản xạ đau và thời gian đáp ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột ( $p$  so với lô chứng sinh học  $< 0,05$ ,  $p$  so với trước khi uống codein  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ). TD0015 cả 2 liều uống trong 5 ngày liên tục làm tăng rõ rệt lực gây phản

xạ đau và thời gian đáp ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột ( $p$  so với lô chứng sinh học  $< 0,05$ ,  $p$  so với trước khi uống thuốc  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ). Tác dụng này tương tự với codein 20 mg/kg. Không có sự khác biệt rõ rệt giữa lô uống TD0015 liều 2,4 g/kg/ngày với lô uống TD0015 liều 7,2 g/kg/ngày.

## 3. Đánh giá tác dụng giảm đau của TD0015 bằng phương pháp gây quặn đau bằng acid acetic

Bảng 4. Ảnh hưởng của TD0015 lên số cơn quặn đau của chuột nhắt trắng

Lô chuột (n = 10)	Số cơn quặn đau (số cơn/5 phút)					
	0 - 5 phút	> 5 - 10 phút	> 10 - 15 phút	> 15 - 20 phút	> 20 - 25 phút	> 25 - 30 phút
Lô 1 (chứng sinh học)	8,10 ± 2,51	14,50 ± 3,06	12,90 ± 3,07	10,60 ± 2,72	7,60 ± 2,32	4,40 ± 1,58
Lô 2 (Aspirin 150 mg/kg)	6,00 ± 2,58	11,60 ± 1,65*	10,60 ± 2,46	6,20 ± 1,75***	6,30 ± 2,54	4,00 ± 2,05
Lô 3 (TD0015 2,4 g/kg/ngày)	4,30 ± 2,50**	11,10 ± 4,98	9,20 ± 3,08*	7,50 ± 2,32*	5,20 ± 2,66*	4,10 ± 1,45
Lô 4 (TD0015 7,2 g/kg/ngày)	6,00 ± 2,67	10,30 ± 2,31**	9,50 ± 2,51*	5,80 ± 1,87***	5,00 ± 1,76*	3,10 ± 1,10*

\*Kiểm định giá trị trung bình của 2 nhóm độc lập bằng T-test Student. Chú thích: \*, \*\*, \*\*\*:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ,  $p$  so với lô chứng sinh học

Kết quả ở bảng 4 cho thấy: Aspirin liều 150 mg/kg có tác dụng làm giảm số cơn quặn đau ở tất cả các thời điểm nghiên cứu, rõ rệt nhất ở thời điểm 10 phút và 20 phút ( $p < 0,05$  và  $p < 0,001$ ). TD0015 liều 2,4 g/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục có tác dụng làm giảm số cơn quặn đau ở tất cả các thời điểm, nhưng sự khác biệt có ý nghĩa thống kê thể hiện ở các phút thứ 5, 15, 20 và 25 ( $p < 0,05$ ) TD0015 liều 7,2 g/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục có tác dụng làm giảm rõ số cơn quặn đau ở tất cả các thời điểm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê thể hiện từ phút thứ 10 đến phút thứ 30 ( $p < 0,05$ ), đặc biệt ở phút thứ 10 và phút thứ 20 ( $p < 0,01$  và  $p < 0,001$ ). Tác dụng này tương tự với aspirin 150 mg/kg. Không có sự khác biệt rõ rệt giữa lô uống TD0015 liều 2,4 g/kg/ngày với lô uống TD0015 liều 7,2 g/kg/ngày.

#### IV. BÀN LUẬN

Tác dụng giảm đau của TD0015 được đánh giá thông qua các mô hình gây đau bằng nhiều tác nhân khác nhau như nhiệt độ (mâm nóng), cơ học (máy đo ngưỡng đau) và hóa học (acid acetic).<sup>7,8</sup> Trong đó, các mô hình sử dụng mâm

nóng và máy đo ngưỡng đau dùng để đánh giá tác dụng giảm đau theo cơ chế trung ương, mô hình gây quặn đau bằng acid acetic để đánh giá tác dụng giảm đau theo cơ chế ngoại biên.

#### 1. Tác dụng giảm đau trên mô hình mâm nóng

Mô hình sử dụng tác nhân nhiệt độ gây đau nhằm đánh giá tác dụng giảm đau trung ương của thuốc và so sánh với tác dụng của codein liều tương đương lâm sàng. Codein phosphat được chọn làm thuốc chứng dương bởi codein là dẫn xuất của morphin, có tác dụng giảm đau trung ương nhờ cơ chế làm tăng ngưỡng nhận cảm giác đau, đồng thời ức chế tất cả các điểm chốt trên đường dẫn truyền cảm giác đau của hệ thần kinh trung ương.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, ngược với tác dụng của codein, TD0015 cả hai liều 2,4 g/kg/ngày và 7,2 g/kg/ngày chưa thể hiện hiệu quả giảm đau rõ ràng. Như vậy, theo mô hình này, cường độ kích thích gây ra cảm giác đau là dùng nhiệt tác động vào da và bộ phận nhận cảm gồm các loại thụ cảm thể nhận kích thích nhiệt. Khi kích thích bằng nhiệt, có sự dẫn truyền từ ngoại vi về tủy sống, từ tủy sống kích thích lên

não, chuột có phản xạ liếm chân sau.<sup>7,8</sup> TD0015 không có tác dụng ức chế phản xạ dẫn truyền thần kinh từ ngoại vi về não, vì vậy, không có tác dụng giảm đau theo cơ chế thần kinh thông qua tác động nhiệt vào da.

## 2. Tác dụng giảm đau trên máy đo ngưỡng đau

Phương pháp này sử dụng yếu tố cơ học (kim Von Frey) làm tác nhân gây đau để đánh giá tác dụng giảm đau trung ương của TD0015 thông qua thời gian phản ứng với đau và cường độ lực gây đau trên chuột.<sup>7,8</sup> Trái với kết quả mô hình Hot plate, trên mô hình sử dụng máy đo ngưỡng đau, TD0015 cả 2 liều đều thể hiện tác dụng giảm đau rất rõ, tương tự codein. Có thể cho rằng, TD0015 có tác dụng giảm đau trung ương với nguyên nhân gây đau là cơ học. TD0015 là thuốc có nguồn gốc cổ truyền, các vị dược liệu cần thời gian đủ để phát huy hiệu quả, thời gian uống thuốc của TD0015 chỉ có 5 ngày, có thể chưa đủ để thể hiện tác dụng giảm đau với nguyên nhân là nhiệt độ.

## 3. Tác dụng giảm đau trên mô hình gây quận đau bằng acid acetic

Mô hình gây đau bằng acid acetic để đánh giá tác dụng giảm đau ngoại biên, dùng acid acetic kích thích gây viêm và đau tại chỗ. Cơ chế gây đau là do hóa chất kích thích các đại thực bào và dưỡng bào có mặt ở phúc mạc giải phóng các chất gây đau: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8.<sup>7,8</sup> Nhược điểm của phương pháp là chỉ có 1 tiêu chí đánh giá (số cơn quận đau) nhưng lại được khắc phục bằng cách so sánh số cơn đau trong mỗi khoảng thời gian 5 phút tính từ lúc bắt đầu tiêm acid acetic cho đến hết phút thứ 30. Aspirin được chọn làm chứng dương để đánh giá tác dụng giảm đau ngoại biên của thuốc. Aspirin ức chế sinh tổng hợp prostaglandin do ức chế có hồi phục enzym cyclooxygenase (COX), làm giảm PGF-2 $\alpha$ , làm giảm tính cảm thụ của các ngọn dây thần kinh cảm giác với các chất

gây đau của phản ứng viêm như bradykinin, histamin, serotonin.<sup>9</sup>

Thông qua đánh giá số cơn quận đau của chuột, nghiên cứu cho thấy TD0015 liều 2,4 g/kg/ngày và 7,2 g/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục làm giảm số cơn quận đau ở tất cả các thời điểm nghiên cứu. Có sự khác biệt về hiệu quả giảm đau giữa 2 liều TD0015:

- Liều 2,4 g/kg có tác dụng giảm đau xuất hiện sớm trong vòng 5 phút kể từ khi gây đau, nhưng chỉ kéo dài đến 25 phút.

- Liều 7,2 g/kg xuất hiện tác dụng giảm đau sau 5 phút nhưng kéo dài tác dụng đến 30 phút sau gây đau.

Tuy nhiên, ngưỡng chịu đau của mỗi cá thể chuột không giống nhau nên khó dựa vào kết quả này để kết luận về sự khác biệt giữa tác dụng của 2 liều.

Từ các kết quả trên, TD0015 đã thể hiện tác dụng giảm đau theo cả cơ chế trung ương và ngoại biên rất rõ. Có những bằng chứng hỗ trợ cho kết quả nghiên cứu của TD0015, một số dược liệu trong thành phần đã được chứng minh có tác dụng giảm đau thông qua nhiều báo cáo:

- Bạch thược có tác dụng làm giảm 39% số cơn quận đau của chuột khi gây đau bằng tiêm acid acetic vào màng bụng chuột.<sup>1</sup> Paeoniflorin có trong Bạch thược có tác dụng giảm đau trung ương thông qua kappa opioid và alpha 2 adrenoceptor.

- Dịch chiết Độc hoạt ở nồng độ 60% với liều 1,5 g/kg làm giảm 57,4% số cơn quận đau trong 15 phút của chuột ( $p < 0,05$ ).<sup>2</sup>

- Tần giao có tác dụng làm giảm số cơn quận đau của chuột, kéo dài thời gian phản ứng với đau phụ thuộc nồng độ thuốc. Cụ thể, dịch chiết Tần giao với các liều 125 mg/kg, 250 mg/kg và 500 mg/kg làm giảm 66,66%, 77,55% và 88,78 % số cơn quận đau trong 30 phút theo dõi, đồng thời làm tăng rõ rệt thời gian phản ứng với nhiệt của chuột. Tác dụng xuất hiện

sau 15 phút và kéo dài ít nhất 180 phút sau uống.<sup>3</sup>

- POG và cimifugin có trong Phòng phong có tác dụng giảm đau do giảm biểu hiện của COX-2.<sup>4</sup>

- Dịch chiết cỏ từ rễ Đương quy có hiệu quả giảm đau, chống viêm rất rõ.<sup>10</sup>

- Dịch chiết Ngưu tất liều 200 mg/kg có tác dụng giảm đau trên mô hình đau quận bụng, hiệu quả tương đương ibuprofen.<sup>5</sup>

## V. KẾT LUẬN

Viên hoàn cứng TD0015 liều 2,4 g/kg/ngày và liều 7,2 g/kg/ngày có tác dụng giảm đau với tác nhân hóa học trên mô hình gây đau bằng acid acetic, với tác nhân cơ học trên máy đo ngưỡng đau, không có tác dụng giảm đau với tác nhân nhiệt độ khi nghiên cứu trên mô hình mâm nóng. Như vậy, TD0015 có tác dụng giảm đau theo cả cơ chế trung ương và ngoại biên.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lee, Bomi, Shin, et al. Antiallergic effect of the root of *Paeonia lactiflora* and its constituents paeoniflorin and paeonol. *Archives of pharmacal research*. 2008;31:445-50.

2. Li X, Wang J, Gao L. Anti-inflammatory and analgesic activity of R.A.P. (*Radix Angelicae Pubescentis*) ethanol extracts. *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines*. 2013;10(3):422-6.

3. Shikha P, Latha P, Suja SR, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of *Justicia gendarussa* Burm. f. leaves. *Indian Journal of Natural Products and Resources*.

2010;1(4):456-461.

4. Wu Liu-Qing, et al. Antinociceptive effects of Prim-O-Glucosylcimifugin in inflammatory nociception via reducing spinal COX-2. *Biomolecules & Therapeutics*. 2016;24(4):418-25.

5. Xiaokun Jiang. Extraction and analgesic effects of polysaccharides from *Achyranthes bidentata* Blume. *Applied Mechanics and Materials*. 2014;675-677,1600-1603.

6. Ezeja MI, Omeh YS, Ezeigbo II, Ekechukwu A. Evaluation of the analgesic activity of the methanolic stem bark extract of *dialium guineense* (Wild). *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 2011;1(1):55-62.

7. Đỗ Trung Đàm. Thuốc giảm đau chống viêm và các phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý. Nhà xuất bản Y học. 2017;335-526.

8. Franz Jakob Hock. Chapter H: Analgesic, anti-inflammatory, and anti-pyretic activity. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. 4th edition. Springer, 2016.983-1116.

9. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain - An overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD010794. doi: 10.1002/14651858.CD010794.pub2. PMID: 26 544675; PMCID: PMC6485506.

10. Li X, Wang J, Gao L. Anti-inflammatory and analgesic activity of R.A.P. (*Radix Angelicae Pubescentis*) ethanol extracts. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2013;10(3):422-6. PMID: 24146469; PMCID: PMC3777581.

## Summary

### ANALGESIC ACTIVITY OF TD0015 ON EXPERIMENTAL MODELS

TD0015 consists of many components with analgesic and anti-inflammatory effects, aiming to relieve the symptoms of osteoarthritis. This study was performed in mice to evaluate the analgesic activity of TD0015, using three models with different causes of pain (heat, mechanics, and chemicals). Aspirin 150 mg/kg bw oral route, codeine phosphate 20 mg/kg bw oral route, and TD0015 at the doses of 2.4 g/kg bw, 7.2 g/kg bw oral route were used. After the intervention, TD0015 at both doses demonstrated analgesic activities on two models using acetic acid and using Dynamic Plantar Aesthesiometer. In contrast, TD0015 did not show any analgesic effect on the Hot plate model. In conclusion, TD0015 had central and peripheral analgesic effects.

**Keywords:** Mice, analgesic activity, hot plate, acetic acid, TD0015.