

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM**

**NGUYỄN VĂN TÂM**

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH, TÁC DỤNG AN THẦN TRÊN  
THỰC NGHIỆM VÀ ĐIỀU TRỊ MẤT NGỦ KHÔNG THỰC  
TỔN TRÊN LÂM SÀNG CỦA CAO LỎNG DƯỠNG TÂM AN  
THẦN**

**Chuyên ngành: Y HỌC CỔ TRUYỀN  
Mã số: 62720201**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ**

**Người hướng dẫn khoa học:  
PGS.TS: ĐỖ THỊ PHƯƠNG  
PGS.TS: NGUYỄN TRẦN THỊ GIÁNG HƯƠNG**

**HÀ NỘI - 2019**

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngủ là một phần tất yếu quan trọng của cuộc sống. Giấc ngủ là hoạt động đảm bảo sự sống của cơ thể và phục hồi sức khỏe sau một ngày thức để làm việc. Giấc ngủ còn góp phần giúp cơ thể bài tiết ra hormon tăng trưởng giúp cho trẻ em phát triển và lớn lên. Chúng ta không thể sống mà không ngủ. Nếu mất ngủ trong thời gian dài cơ thể sẽ bị rối loạn [17]. Mất ngủ kéo dài có thể ảnh hưởng tới trí nhớ, sự tập trung, sự tỉnh táo, làm giảm khả năng học tập, hiệu quả làm việc thấp, gây ra mệt mỏi, chán ăn, giảm thân nhiệt, có thể dẫn đến rối loạn hành vi, ảo giác và hoang tưởng và thậm chí có thể dẫn đến tai nạn nghiêm trọng. Nếu không được điều trị, mất ngủ sẽ làm giảm chất lượng cuộc sống, làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và có thể tử vong [17],[51],[95].

Theo một số tác giả, rối loạn giấc ngủ là một sản phẩm không thể tránh khỏi của nền văn minh và là một căn bệnh mang tính toàn cầu. Mất ngủ mạn tính hay còn gọi là mất ngủ không thực tồn là bệnh gặp nhiều ở những người lao động trí óc hơn lao động chân tay, thành thị nhiều hơn nông thôn [18]. Những nghiên cứu dịch tễ học gần đây cho thấy tỷ lệ mất ngủ trong cộng đồng dao động từ 20-30% và tỷ lệ này tăng hơn ở người cao tuổi, mất ngủ tăng lên theo thời gian vì những căng thẳng trong cuộc sống ngày càng gia tăng: Ở Mỹ số người mất ngủ chiếm khoảng 27% dân số, Pháp có 31%, Italia có 35%, Anh 34%, Đan mạch 31%, Bỉ 27%, Đức 23%...[18],[57].

Hiện nay, phương pháp điều trị mất ngủ thường là phối hợp tâm lý trị liệu và sử dụng thuốc giải lo âu có nguồn gốc hóa dược, chủ yếu là nhóm benzodiazepin và nhóm thuốc an thần kinh mới [2]. Những thuốc này có hiệu quả tốt, tuy nhiên thời gian sử dụng hạn chế và còn nhiều tác dụng không mong muốn đặc biệt là gây tăng dung nạp, dẫn đến lạm dụng chất gây nghiện, phụ thuộc thuốc [2],[87].

Y học cổ truyền (YHCT) có những vị thuốc và bài thuốc điều trị mất ngủ có hiệu quả, đưa bệnh nhân đến giấc ngủ tự nhiên, ít tác dụng không mong

muôn và giảm tình trạng quen thuốc. Những ưu điểm này có thể giúp khắc phục những bất cập mà y học hiện đại (YHHĐ) đang gặp phải trong điều trị mất ngủ bằng các loại thuốc hóa dược hiện nay [8],[26]. Do vậy hướng tìm kiếm và nghiên cứu điều trị mất ngủ bằng thuốc y học cổ truyền hiện đang được các nhà khoa học quan tâm.

Bài thuốc Dưỡng tâm an thần của bệnh viện Y dược cổ truyền Thanh Hóa có xuất xứ từ bài Thiên vương bổ tâm đan, nhưng đã được gia giảm dựa trên kinh nghiệm điều trị thực tiễn tại bệnh viện. Bài thuốc được nghiên cứu thăm dò trên bệnh nhân suy nhược thần kinh có kèm mất ngủ. Kết quả bước đầu thu được rất khả quan đối với các triệu chứng mất ngủ, đau đầu, chóng mặt và mệt mỏi [37]. Để có thể ứng dụng rộng rãi trên lâm sàng, bài thuốc cần đánh giá một cách khoa học và toàn diện theo quy định của Bộ y tế. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu độc tính, tác dụng an thần trên thực nghiệm và điều trị mất ngủ không thực tổn trên lâm sàng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần” với các mục tiêu sau:

1. Xác định độc tính cấp và bán trường diễn của cao lỏng "Dưỡng tâm an thần" trên thực nghiệm.
2. Đánh giá tác dụng an thần của cao lỏng "Dưỡng tâm an thần" trên mô hình động vật thực nghiệm.
3. Đánh giá tác dụng của cao lỏng "Dưỡng tâm an thần" trên bệnh nhân mất ngủ không thực tổn.

## CHƯƠNG I TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. SINH LÝ GIẤC NGỦ.

#### 1.1.1. *Khái niệm về giấc ngủ*

Giấc ngủ là trạng thái sinh lý bình thường của con người. Giấc ngủ - đó là trạng thái ức chế, kéo dài của cơ thể, được gây ra do sự tổ chức lại hoạt động của phức hợp các yếu tố nội sinh và ngoại sinh đặc trưng cho những dao động ngày - đêm và đảm bảo sự phục hồi chức năng hoạt động của não bộ trong trạng thái thức tỉnh. Giấc ngủ được điều hoà tương đối định hình và lặp đi lặp lại [2],[18],[52].

#### 1.1.2. *Các giai đoạn bình thường của giấc ngủ*

Giấc ngủ được chia làm hai giai đoạn:

Ngủ không vận động nhãn cầu nhanh (No Rapid Eye Movement: **NREM**), còn gọi là pha ngủ chậm, hay giấc ngủ NREM.

Ngủ có vận động nhãn cầu nhanh (Rapid Eye Movement: **REM**), còn gọi là pha ngủ nhanh, hay gọi là giấc ngủ mơ (REM – Sleep) [2],[51],[52].

#### 1.1.3. *Cơ chế điều hoà thức - ngủ*

##### 1.1.3.1. *Khái niệm chung về cơ chế điều hoà thức - ngủ*

Cho đến nay vẫn chưa có sự thống nhất trong việc giải thích cơ chế thức ngủ. Cơ chế giấc mộng cũng như cơ chế về sự luân phiên có tính chu kỳ của giấc ngủ. Trước đây người ta tin rằng có một trung khu thần kinh để chỉ huy giấc ngủ. Nhưng thực ra có kích thích vào bất cứ vùng nào của não cũng gây trạng thái thức. Ngày nay hầu hết các nhà nghiên cứu cho rằng giấc ngủ được kiểm soát bởi nhiều trung tâm trong não, các trung tâm này kiểm soát hoạt động lẫn nhau [18],[19],[53].

Ở thân não các vùng có liên quan trực tiếp với chức năng thức – ngủ là:

- Vỏ não cảm giác vận động ở trước và sau rãnh Rolando.
- Vỏ não thùy trán.

- Vùng hải mã và cấu trúc gian não.

#### *1.1.3.2. Giải phẫu thần kinh của điều hòa giấc ngủ*

Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng phía trước vùng dưới đồi có một trung tâm ngủ, trong khi đó phía sau vùng dưới đồi có chứa trung tâm thức. Giải phẫu thần kinh có vị trí riêng biệt liên quan đến chu kỳ vận nhanh lẫn câu. Những vị trí đặc biệt trên cầu não có sự liên quan về sinh lý thần kinh với trạng thái vận nhanh lẫn câu và trạng thái không vận nhanh lẫn câu [53].

#### *1.1.3.3. Sinh hóa thần kinh của điều hòa thức ngủ*

Những nghiên cứu thực nghiệm từ trước cho thấy nhân rãnh xoắn của thân não sản xuất ra serotonin là một chất dẫn truyền thần kinh đầu tiên tạo ra giấc ngủ. Hoạt động của serotonin (5HT) ở mức tối thiểu trong giấc ngủ sâu và đạt tối đa lúc thức. Cần 25 - 30 phút để đến giấc ngủ sâu (giấc ngủ pha chậm) và 60 phút tới giấc ngủ pha nhanh. Hoạt động của hệ thống serotonin giảm ở những người mất ngủ. Sự giải phóng nhiều serotonin trong lúc thức làm thuận lợi cho việc tổng hợp các chất gây ngủ nội sinh [82]. Như vậy rối loạn quá trình tổng hợp serotonin trong não sẽ dẫn đến mất ngủ [19].

Catecholamin được xem là những chất có tác dụng gây thức. Chất dẫn truyền thần kinh hệ cholinergic được biết như là một chất tạo ra giấc ngủ trong pha nhanh [53]. Rối loạn hoạt động ở trung tâm hệ cholinergic làm thay đổi giấc ngủ, thường gặp trong trầm cảm [18].

Acetylcholin cũng liên quan đến giấc ngủ, đặc biệt là trong pha nhanh của giấc ngủ [18].

#### *1.1.4. Vai trò của giấc ngủ*

Giấc ngủ có vai trò rất quan trọng là giúp cơ thể nghỉ ngơi và phục hồi năng lượng. Giấc ngủ có chất lượng khi đáp ứng một số yêu cầu cơ bản sau: đủ giờ, đủ sâu, cảm thấy khoẻ khoắn khi thức dậy... [17],[18]. Các khảo sát cho thấy thời gian ngủ giảm dần theo tuổi. Ngay từ khi lọt lòng mẹ đứa trẻ ngủ nhiều hơn thức (20 giờ mỗi ngày). Càng lớn lên trẻ ngủ càng giảm dần,

đến 6 tuổi trẻ vẫn còn ngủ 10 - 12 giờ mỗi ngày. Người trưởng thành ở lứa tuổi hoạt động mạnh nhất (18 - 45 tuổi), nhu cầu ngủ mỗi ngày từ 7 - 8 giờ, riêng người cao tuổi thường ngủ dưới 6 giờ mỗi đêm. Tuy nhiên cũng có người có nhu cầu nhiều hơn và cũng có người cần ít hơn. Giấc ngủ được điều hòa tương đối định hình và lặp đi lặp lại. Trung bình mỗi người cần đến 220.000 giờ (khoảng 25 năm) để ngủ trong suốt cuộc đời [18],[53].

Giấc ngủ có tác động phục hồi các quá trình sinh lý và tâm thần, có vai trò trong việc sửa chữa các mô, điều nhiệt, chức năng miễn dịch, điều hòa tính nhạy cảm của thụ thể noradrenergic. Khi giấc ngủ bị xáo trộn, như trong chứng mất ngủ, nó có thể gây ra nhiều triệu chứng biến thiên trên cơ thể và tâm thần, tùy thuộc vào mức độ trầm trọng và thời gian kéo dài của rối loạn giấc ngủ [ 44],[52].

Mất ngủ mạn tính làm giảm chất lượng cuộc sống, người bệnh mệt mỏi, giảm tập trung chú ý, giảm trí nhớ, giảm khả năng học tập, ảnh hưởng nặng nề đến công việc hàng ngày. Mất ngủ nặng có thể gây rối loạn nhận thức, rối loạn nhịp thở, rối loạn nhịp tim và tăng huyết áp. Khi mất ngủ kéo dài có thể dẫn tới suy nhược nặng. Mất ngủ kéo dài nếu không được điều trị sẽ là nhân tố làm khởi phát rối loạn lo âu, trầm cảm, bệnh tật khác và nguy cơ tử vong có thể xảy ra do sự suy giảm trầm trọng khả năng điều hoà nhiệt độ của cơ thể.... [18],[53].

## **1.2. KHÁI NIỆM, NGUYÊN NHÂN CƠ CHẾ BỆNH SINH, CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ MẤT NGỦ KHÔNG THỰC TỒN THEO YHHD**

Trong Tài liệu chẩn đoán và thống kê các rối loạn tâm thần, của Hiệp hội tâm thần Hoa kỳ (American Psychiatric Association – APA), mất ngủ được chia thành 3 loại là:

- + Mất ngủ nguyên phát (primary insomnia);
- + Mất ngủ liên quan đến các bệnh lý (kể cả mất ngủ trong các bệnh thực tổn thần kinh, nội khoa...) hoặc rối loạn về tâm thần

+ Mất ngủ liên quan đến lạm dụng chất.

Mất ngủ nguyên phát tồn tại trong một thời gian dài được gọi là mất ngủ mạn tính hay là mất ngủ không thực tồn, theo ICD – 10 được xếp vào mã bệnh F51.0 [2],[47].

### **1.2.1. Khái niệm về mất ngủ không thực tồn (F51.0)**

#### ***Khái niệm và đặc điểm lâm sàng mất ngủ không thực tồn (F51.0):***

Mất ngủ không thực tồn hay còn gọi là mất ngủ mạn tính, mất ngủ nguyên phát được định nghĩa: Là trạng thái không thỏa mãn về số lượng và chất lượng giấc ngủ, tồn tại trong một thời gian dài ít nhất một tháng, được đặc trưng bằng các đặc điểm sau:

- Khó đi vào giấc ngủ: Là những than phiền thường gặp nhất và có ở hầu hết các bệnh nhân.

- Khó duy trì giấc ngủ và thức dậy sớm: Mất ngủ giữa giấc, giấc ngủ của bệnh nhân bị chia cắt ra, trong đêm thức giấc nhiều lần và rất khó ngủ lại, hoặc không phục hồi sức khỏe sau ngủ dậy, chất lượng giấc ngủ kém [19], [47].

- Số lượng và/hoặc chất lượng giấc ngủ không thỏa mãn: Đây là nguyên nhân gây ra khó chịu hay đau khổ cho bệnh nhân, hoặc gây trở ngại hoạt động xã hội và nghề nghiệp. Hậu quả ban ngày: Cảm giác mệt mỏi, thiếu hụt giấc ngủ [2],[18],[62].

- Hầu hết các trường hợp mất ngủ không thực tồn xuất hiện đột ngột sau khi có yếu tố tâm lý, xã hội hoặc stress. Mất ngủ không thực tồn có thể kéo dài vài tháng nhưng cũng có khi kéo dài hàng năm, mặc dù các nguyên nhân gây mất ngủ đã được giải quyết [17],[47].

- Mất ngủ nhiều lần dẫn đến mối lo sợ mất ngủ tăng lên và bận tâm lo lắng quá mức về hậu quả ban đêm và ban ngày của nó, tạo thành một vòng luẩn quẩn có khuynh hướng kéo dài [18],[62].

### ***1.2.2. Nguyên nhân cơ chế bệnh sinh của mất ngủ không thực tồn***

#### ***\* Bệnh nguyên***

Do tâm lý, rối loạn cảm xúc, tâm căn: Mất ngủ thường xuyên xảy ra sau một sang chấn tâm lý hoặc xảy ra sau một loạt những sự kiện bất lợi trong cuộc sống. Sang chấn tâm lý hoặc stress như yếu tố gây khởi phát trạng thái mất ngủ. Triệu chứng mất ngủ xảy ra ngay sau khi có sang chấn. Sang chấn tâm lý cũng đóng vai trò trong việc duy trì mất ngủ mạn tính. Thường thì trạng thái mất ngủ tăng lên vào thời điểm có sang chấn tâm lý. Tuy nhiên, nhiều trường hợp sang chấn mất đi nhưng mất ngủ vẫn tiếp tục kéo dài, gây nên sự lo sợ không ngủ được hay bị thức giấc vào ban đêm [17],[51]. Vai trò của các sự kiện bất lợi trong cuộc sống như: Thay đổi chỗ ngủ, thay đổi môi trường sống, lo lắng, lo âu hay căng thẳng (stress) cũng gây ra hoặc làm tăng mất ngủ [17],[18],[52].

#### ***\* Bệnh sinh***

Đến nay, người ta đã chứng minh được vai trò của serotonin đối với giấc ngủ nói chung và mất ngủ không thực tồn nói riêng. Trong mất ngủ không thực tồn, nồng độ serotonin ở khe sy-náp và trong dịch não tủy giảm rõ rệt 20-30% so với người bình thường [19].

### ***1.2.3. Chẩn đoán mất ngủ không thực tồn***

***\* Chẩn đoán mất ngủ không thực tồn theo tiêu chuẩn của ICD10 (F51.0)*** [40],[107].

#### ***\* Lâm sàng***

##### ***- Các triệu chứng về giấc ngủ***

+ Thời lượng giấc ngủ giảm: Tất cả các bệnh nhân đều giảm số lượng thời gian giấc ngủ, chỉ ngủ được 3 – 4 giờ/24 giờ, thậm chí có bệnh nhân thức trắng đêm [44].

Theo Schneider – Helmert trung bình thời lượng giấc ngủ giảm 74 phút so với người bình thường [57], còn Lilfenberg và cộng sự thấy giảm hơn 1 giờ so



với người bình thường [57].

+ Khó đi vào giấc ngủ: Đây là than phiền hay gặp đầu tiên. Bệnh nhân không thấy cảm giác buồn ngủ, trằn trọc, căng thẳng, lo âu. Thường mất từ hơn 30 phút đến 1 giờ 30 phút mới đi vào giấc ngủ.

+ Hay tỉnh giấc vào ban đêm: Giấc ngủ của bệnh nhân bị chia cắt ra, giấc ngủ chập chờn, không ngon giấc, thường tỉnh giấc và khi đã tỉnh giấc thì rất khó ngủ lại, mất ngủ giữa giấc hay gặp ở người trung niên [18].

+ Hiệu quả của giấc ngủ:

Hiệu quả giấc ngủ được tính theo công thức như sau: Số giờ ngủ/ Số giờ nằm trên giường x 100%.

Ở người bình thường hiệu quả giấc ngủ từ 85% trở lên, còn người mất ngủ hiệu quả giấc ngủ giảm đi nhiều tùy theo mức độ mất ngủ, nếu nặng có thể giảm xuống dưới 65% [51],[52].

+ Thức giấc sớm:

Đa số bệnh nhân phàn nàn là ngủ quá ít và tỉnh dậy sớm. Các bệnh nhân thường có thói quen nằm lại trên giường để xem có thể ngủ lại được không, vì vậy nhiều khi họ rời khỏi giường rất muộn so với lúc họ chưa bị mất ngủ.

+ Chất lượng giấc ngủ: Có sự khác biệt lớn về chất lượng giấc ngủ giữa người ngủ tốt và người mất ngủ. Người ngủ tốt sau một đêm thấy cơ thể thoải mái, mọi mệt nhọc biến mất vẻ mặt tươi tỉnh. Người mất ngủ sau một đêm có diện mạo vẻ mặt mệt mỏi, hai mắt có thể thâm quầng, dáng vẻ chậm chạp, hay ngáp vặt, một giấc ngủ chập chờn đôi khi khó xác định được là có ngủ hay không ngủ [18].

#### ***- Các triệu chứng liên quan đến chức năng ban ngày***

Trạng thái kém thoải mái, mệt mỏi vào ban ngày, thụ động, giảm hứng thú hay khó hoàn tất các công việc, luôn luôn suy nghĩ tập trung vào sức khỏe và giấc ngủ. Sự cảnh tỉnh chủ quan vào ban ngày đặc biệt giảm hơn vào lúc trưa

- **Các rối loạn tâm thần kèm theo:** Khó tập trung chú ý, hay quên. Trạng thái trầm cảm nhẹ hay lo âu kéo dài. Khó kiểm soát điều chỉnh cảm xúc [18].

#### **1.2.4. Một số test và kỹ thuật được sử dụng trong chẩn đoán và đánh giá rối loạn giấc ngủ**

##### **Thang điểm Pittsburgh**

Thang Pittsburgh (PSQI) của Daniel J. Buysse năm 1989, nhằm đánh giá các chỉ số về chất lượng giấc ngủ [59].

Năm 2001, ở Việt Nam PSQI đã được chuẩn hóa. Các tác giả đã nhận thấy thang đo này có giá trị sử dụng đáng tin cậy trong lâm sàng để đánh giá mức độ mất ngủ và có thể dùng nó để theo dõi tiến triển mất ngủ [47].

Cách đánh giá: (xin tham khảo chi tiết ở phần phụ lục 1c)

##### **1.2.5. Dịch tễ học mất ngủ**

Mất ngủ ngày càng trở thành một hiện tượng phổ biến trong xã hội hiện đại. Mất ngủ thường chiếm tỷ lệ cao ở giới nữ giới, người cao tuổi, thành thị nhiều hơn nông thôn [50], Chi phí hàng năm cho điều trị mất ngủ nói chung ngày một tăng, tại Mỹ chi phí lên đến gần 40 tỷ đô mỗi năm để điều trị rối loạn lo âu mất ngủ [77]. Theo số liệu công bố của viện Gallup (Mỹ) năm 1990 nghiên cứu ở tám nước cho thấy tỷ lệ mất ngủ chung trong cộng đồng theo dao động từ 20 - 30%, [57].

Tên nước	% người mất ngủ	% người mất ngủ không thực tổn
Pháp	31%	19%
Italia	35%	5%
Anh	34%	11%
Đan mạch	31%	9%
Bỉ	27%	9%
Tây ban nha	23%	9%
Đức	23%	7%
Mỹ	27%	9%

Theo nghiên cứu của LeBlanc và cộng sự, 30,7% dân số có triệu chứng mất ngủ [81].

Theo DMS IV, trong một năm có đến 30% - 40% số người lớn than phiền mất ngủ, khoảng 15% - 25% số người có mất ngủ tiên phát mạn tính [17].

Dù Việt Nam chưa có số liệu chính xác, tuy nhiên các bác sỹ khẳng định rối loạn này hiện rất phổ biến. Thống kê những năm gần đây cho thấy số bệnh nhân đến khám được phát hiện rối loạn giấc ngủ liên quan đến căng thẳng trong cuộc sống chiếm tới 80% [2].

### **1.2.6. Điều trị mất ngủ không thực tồn theo y học hiện đại**

#### *1.2.6.1. Nguyên tắc điều trị*

Trong điều trị mất ngủ không thực tồn có hai nhóm lớn là tâm lý trị liệu và dược lý. Hai nhóm này có thể kết hợp với nhau [2],[19],[86].

Đối với người bị mất ngủ ngắn hạn (cấp tính), có thể việc điều trị sẽ đơn giản hơn bằng cách kết hợp các phương pháp chữa bệnh mất ngủ không thực tồn như sau:

- Giải quyết các căng thẳng gây ra mất ngủ, loại bỏ stress, các yếu tố gây căng thẳng. Thực hành các bài tập thư giãn.
- Sử dụng thuốc điều trị mất ngủ nếu cần thiết.
- Liệu pháp ánh sáng cho kết quả tốt ở một số trường hợp.

Để đạt được hiệu quả lâu dài trong điều trị mất ngủ đối với người bị mất ngủ mạn tính, ngoài việc thực hiện các hướng dẫn trên như đối với chứng mất ngủ cấp tính, cần điều trị dài và kết hợp nhiều phương pháp khác nhau. Trong một số trường hợp, thuốc điều trị mất ngủ có thể kết hợp cùng phương pháp trị liệu tâm lý để cho kết quả tốt nhất [17],[47].

#### *1.2.6.2. Liệu pháp tâm lý,*

Mất ngủ không thực tồn liên quan chủ yếu đến các nhân tố tâm sinh, đặc biệt rối loạn cảm xúc là nhân tố được coi là nguyên phát. Do vậy, trong điều trị liệu pháp tâm lý hỗ trợ là rất cần thiết [2],[18].

Liệu pháp tâm lý hỗ trợ là tác động của con người, trong đó có vai trò người thân và đặc biệt là thầy thuốc am hiểu, thiện cảm, động viên có thể làm

giảm các triệu chứng qua giải thích, giải tỏa các căng thẳng gây ra mất ngủ.

Các yếu tố chính của liệu pháp tâm lý trong điều trị mất ngủ là: Giáo dục tâm lý, kiểm soát kích thích, có thể sử dụng liệu pháp thư giãn và nhận thức hiểu biết để phòng tránh các yếu tố nguy cơ gây mất ngủ.

Hướng dẫn về vệ sinh giấc ngủ đầy đủ rất quan trọng vì cần tuân thủ chặt chẽ các quy tắc về vệ sinh giấc ngủ để có thể có những tác động tích cực. Các quy tắc về vệ sinh giấc ngủ phổ biến được đưa ra cụ thể là [2],[86],[102]:

1. Giữ phòng ngủ thoải mái và không bị ảnh hưởng bởi ánh sáng, tiếng ồn.
2. Phòng ngủ nên có duy trì nhiệt độ phòng phù hợp vào ban đêm.
3. Tránh uống rượu vào buổi tối, vì nó gây ra triệu chứng cai nhẹ vào ban đêm (phá vỡ nhịp thức ngủ).
4. Tránh uống các sản phẩm caffein, chất kích thích sau bữa ăn trưa.
5. Tránh dùng nicotin vì gây rối loạn giấc ngủ.
6. Hạn chế sử dụng đồ uống 2-3 giờ trước khi đi ngủ, để tránh đi tiểu tiện vào ban đêm.
7. Để đồng hồ ở ngoài tầm nhìn để tránh (kích hoạt) sự thất vọng vào ban đêm khi bạn nhìn vào nó.
8. Đừng đi ngủ trong tình trạng đói, ăn những bữa ăn phù hợp, không quá no hay béo vào buổi tối.
9. Đừng cố gắng để ngủ.
10. Không đọc sách, uống nước chè, hút thuốc, hoặc xem tivi trên giường.
11. Đi ngủ khi thấy mệt mỏi, chỉ đi ngủ khi buồn ngủ.
12. Nếu bạn không ngủ sau 10-15 phút, đứng dậy và ra khỏi phòng ngủ. Hãy trở lại chỉ khi bạn cảm thấy mệt mỏi.
13. Nếu bạn không ngủ được trong 10 phút nữa, hãy lặp lại như trên
14. Hãy thức dậy cùng một thời điểm mỗi ngày để đặt "đồng hồ sinh học" của bạn, bất kể những ngày nghỉ cuối tuần.
15. Tránh ngủ trưa ban ngày.

16. Chỉ ngủ đủ nhu cầu để cảm thấy tươi mới vào ngày hôm sau.

17. Tập các bài tập thư giãn trong ngày đều đặn.

18. Không suy nghĩ các vấn đề cá nhân hoặc công việc khi đi ngủ.

Liệu pháp tâm lý để điều trị rối loạn giấc ngủ là lựa chọn đầu tiên cho chứng mất ngủ vì những hiệu quả lâu dài đã được thể hiện rõ ràng, hơn nữa việc dùng thuốc là không thể kéo dài để điều trị duy trì giấc ngủ. Do đó việc vệ sinh giấc ngủ và tâm lý liệu pháp là rất cần thiết để đảm bảo có giấc ngủ tốt.

#### 1.2.6.3. Các thuốc điều trị bệnh mất ngủ không thực tồn

##### \* **Nhóm 1: Nhóm Benzodiazepin (BZDs)** [38],[47],[78] :

Các benzodiazepin là thuốc bình thần giải lo âu, được chỉ định cho điều trị mất ngủ gồm: Diazepam, estazolam, flunitrazepam, temazepam, triazolam, quazepam, sutrazepam, eszopiclon.

- Cơ chế tác dụng: Khi có BZD, do các BZD có ái lực mạnh hơn nên nó đẩy protein và chiếm chỗ, đồng thời tạo thuận lợi để GABA gắn được vào receptor GABA làm kênh Cl<sup>-</sup> mở ra, Cl<sup>-</sup> vào tế bào, gây tăng ưu cực làm tăng ức chế thần kinh trung ương. Các BZD chủ yếu làm tăng tần suất mở kênh Cl<sup>-</sup> qua trung gian GABA [38].

- Liều dùng: Khởi đầu bằng liều thấp và chỉ dùng trong thời gian ngắn, không nên sử dụng kéo dài vì sẽ gây lệ thuộc thuốc. Diazepam trong điều trị mất ngủ không thực tồn chỉ định khuyến cáo liều 5 mg đến 15 mg theo đường uống, trước khi đi ngủ, mặc dù liều tối đa có thể lên đến 30mg/ngày. Thuốc có tác dụng cắt căng thẳng cảm xúc, lo âu là nguyên nhân gây mất ngủ [60].

##### \* **Nhóm 2: Nhóm thuốc non - benzodiazepin** [38],[47],[78] :

Các thuốc non - benzodiazepin: Thuốc tiêu biểu: Zolpidem (Stilnox) và thuốc tương tự zaleplon là dẫn xuất imidazopyridin.

- Cơ chế tác dụng: Giống như benzodiazepin nhưng có cấu trúc hóa học khác với benzodiazepin. Cơ chế của chúng là gắn chọn lọc vào các thụ thể

của GABA – BZD có tác dụng làm ức chế hoạt động của não. Các thuốc Non-Benzodiazepin thường được ưu tiên khi điều trị mất ngủ lâu dài [38], [47].

- Chỉ định: Mất ngủ, các trạng thái mất ngủ lâu dài. Điều trị ngắn ngày.
- Tác dụng không mong muốn: Đau đầu, chóng mặt, lú lẫn, rối loạn tiêu hóa
- Liều dùng: Điều trị mất ngủ liều từ 5 - 10mg. Liều tối đa 20mg/ngày.

1.2.6.4. Một số loại thuốc khác được sử dụng ít hơn trong điều trị mất ngủ không thực tồn

**\* Các thuốc chống trầm cảm [38],[47]:**

- Thuốc chống trầm cảm 3 vòng với cơ chế tác dụng trên hệ dẫn truyền thần kinh. Có tác dụng ức chế neuron trước synap tái hấp thu các amin từ khe synap, do đó hàm lượng các monoamine não như serotonin, dopamin (DA) và noradrenalin (NA), ở khe synap tăng lên, tăng gắn với vị trí tiếp nhận ở neuron sau synap.

Thuốc có tác dụng làm giảm căng thẳng cảm xúc, lo âu, các rối loạn ám ảnh, hội chứng suy nhược... tác dụng gây ngủ, giải ức chế, tăng khí sắc [38].

Trên lâm sàng các thuốc này thường được sử dụng để điều trị mất ngủ

Các thuốc đại diện trong nhóm là: Amitriptylin, imipramin, nortriptylin, trimipramin....

- Thuốc chống trầm cảm mới: (Giống như chống trầm cảm 3 vòng nhưng ít tác dụng phụ ngoại tháp). Có tác dụng êm dịu tốt, nên được sử dụng để điều trị các rối loạn trầm cảm nội sinh, các rối loạn liên quan đến stress trong đó có rối loạn giấc ngủ (RLGN) [38],[47].

Liều thấp thuốc chống trầm cảm hiện đang được sử dụng khá phổ biến trong thực hành lâm sàng để điều trị chứng mất ngủ ở Châu Âu, Mỹ và Việt Nam. Liều lượng thuốc là có tính cá thể - phải thăm dò để tìm liều thích hợp cho từng bệnh nhân [38].

- Các thuốc thường dùng: Olanzapin, quetiapin, amisulpirid, moclobemid: liều bắt đầu 300mg/ngày đầu, có thể tăng liều 600mg/ngày nếu cần. Thuốc amitriptylin liều tối đa có thể 200-300mg/ngày. Imipramin liều tối đa có thể 200 – 250mg/ngày...

Một vấn đề chính trong điều trị bằng các thuốc chống trầm cảm an thần là vấn đề về các phản ứng phụ không mong muốn. Có khả năng gây ra các phản ứng phụ lên tim mạch, sinh dục tiết niệu hoặc tiêu hóa [42].

**\* Các barbiturat.**

Nhóm thuốc có tác dụng gây ngủ cổ điển được dùng từ lâu, bao gồm barbiturat, các thuốc giống barbiturat và chloral hydrat.

Hiện nay các thầy thuốc ít dùng barbiturat để điều trị mất ngủ không thực tồn, vì tác dụng phụ của thuốc trên máu, thần kinh, ngộ độc cấp, ngộ độc mạn tính và dị ứng trên da [38], [55].

**1.2.6.5. Nguyên tắc lựa chọn thuốc điều trị mất ngủ không thực tồn:**

Khi được chỉ định dùng thuốc điều trị đơn độc hay trong một liệu pháp kết hợp các thuốc được khuyến dùng gồm [38],[47],[78]:

\* Chất chủ vận trên receptor benzodiazepin (BzRAs) tác dụng ngắn hay trung bình như zolpidem, eszopiclon, zaleplon và temazepam hoặc ramelteon.

\* Các thuốc chống trầm cảm bao gồm trazodon, amitriptylin, sertralin, mirtazapin được sử dụng, đặc biệt trong trường hợp rối loạn giấc ngủ kèm theo trầm cảm hay lo âu thứ phát [38],[42],[78].

Loại 3 vòng: Imipramin 25mg; amitriptylin 25mg, laroxyl 25mg, triptizol 25mg. Loại mới: Mirtazapin (remeron), zoloft, venlafacin,...có hiệu quả trong điều trị mất ngủ với liều 25-100mg lúc đi ngủ [2].

\* Các thuốc chống trầm cảm mới, liều thấp như olanzapin, quetiapin,... điều trị đối với bệnh nhân mất ngủ nặng, kèm theo nhiều triệu chứng thần kinh thực vật, bồn chồn bất an....

- Khi điều trị cần chú ý:

+ Nhược điểm lớn nhất của các thuốc kể trên là đều có thể gây nghiện, đòi hỏi tăng liều, do đó không nên sử dụng kéo dài vì sẽ gây lệ thuộc thuốc. Thuốc có thể gây loạng choạng khi thức dậy [2],[62].

+ Có thể sử dụng các thuốc có tác dụng gây ngủ, thuốc giải lo âu, thuốc chống trầm cảm trong điều trị mất ngủ, vì mất ngủ liên quan mật thiết với lo âu và trầm cảm... [2].

+ Cố gắng dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

+ Khi đã đạt hiệu quả điều trị cần có kế hoạch giảm liều thuốc dần (để tránh lúc cai) trước khi ngừng thuốc hoàn toàn.

### **- Giáo dục phòng bệnh**

Làm việc có điều độ, không thức đêm quá nhiều trong một thời gian dài dễ thành thói quen rồi thành bệnh

Các liệu pháp tâm lý: Chủ yếu là giáo dục người bệnh chú ý vệ sinh giấc ngủ tốt. Hướng dẫn vệ sinh giấc ngủ đầy đủ là rất quan trọng vì cần tuân thủ chặt chẽ các quy tắc về vệ sinh giấc ngủ để có thể có những tác động tích cực [81].

## **1.3. QUAN NIỆM, NGUYÊN NHÂN CƠ CHẾ BỆNH SINH, CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ MẤT NGỦ THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN**

### ***1.3.1. Quan niệm của YHCT về chứng mất ngủ:***

Mất ngủ được miêu tả trong phạm vi chứng “Thất miên” của YHCT, theo nghĩa thất là mất, miên là ngủ, thất miên nghĩa là chỉ mất ngủ. Biểu hiện chính là khó nhập giấc hoặc khó duy trì giấc ngủ. Mức độ mất ngủ biểu hiện cũng khác nhau, nhẹ thì biểu hiện là khó nhập giấc, ngủ không sâu, lúc ngủ dễ tỉnh, dễ kinh sợ thức giấc, dậy sớm, sau khi tỉnh khó ngủ lại. Nặng thì trằn trọc, suốt đêm không nhắm được mắt [5],[7],[10].

### ***1.3.2. Nguyên nhân cơ chế bệnh sinh của chứng mất ngủ***

Luận về nguyên nhân và bệnh sinh của chứng mất ngủ (thất miên), có nhiều quan điểm khác nhau của các danh y được ghi chép trong các tác phẩm



kinh điển của các thời đại khác nhau như sách Cảnh Nhạc, sách Nam dược thần hiệu của Tuệ Tĩnh [41], sách Y trung quan kiện của Hải Thượng Lãn Ông [35]...

Tuy nhiên, nhìn chung các tác giả đều thống nhất cơ chế giấc ngủ bình thường là dựa vào sự điều hòa của các tạng phủ, âm bình dương bí, dương nhập vào trong với âm. Nếu tình chí thất thường, mệt mỏi, suy nghĩ quá độ, hoặc do ăn uống thất thường, hoặc sau mắc bệnh lâu ngày, hoặc do tuổi tác làm cho cơ thể hư suy... dẫn đến âm dương thất điều, dương không nhập vào âm, tâm thần bất ninh, thần không có chỗ trú thì sẽ dẫn đến mất ngủ [5],[7], [32].

Sách Trung y học nội khoa lâm sàng [120] đã khái quát về nguyên nhân cơ chế bệnh sinh chứng thất miên như sau:

Theo YHCT, nguyên nhân sinh ra mất ngủ hàng đầu cần kể đến là các rối loạn tình chí, do căng thẳng tâm lý lâu ngày gây ra sang chấn về tinh thần dẫn tới rối loạn công năng của các tạng phủ, đặc biệt là Tâm, Can, Tỳ và Thận. Ngoài ra còn có yếu tố tình trạng địa tạng thần kinh yếu, do tiên thiên bất túc, hoặc do thiếu huyết, hoặc do Thận âm suy kém, hoặc do hoả của Can Đờm bốc hoặc do Vị khí không điều hoà, hoặc do sau khi ốm bị suy nhược không ngủ được, “thần không yên thì không ngủ được”. Thần sở dĩ không yên thì một là do tà khí nhiễu động, hai là do tinh khí không đủ, chữ “tà” nói ở đây chủ yếu là chỉ vào đàm, hoả, ăn uống, chữ “thất tình” là chỉ vào sự thái quá bất cập của tình chí mừng, giận, lo, nghĩ, buồn, sợ, kinh gây nên mất ngủ [5], [7].

#### *1.3.2.1. Tình chí bị tổn thương:*

Từ cổ xưa Y học phương Đông đã biết được tác động xấu của những cảm xúc thái quá đối với sức khoẻ con người. Chẳng hạn như: "Nộ thương can", nghĩa là: Cáu giận quá thì hại can; "Bi thương tỳ", nghĩa là: Suy nghĩ lo lắng đau thương, đau buồn thì hại tỳ; "Hy thương tâm", nghĩa là: Mừng vui quá

ảnh hưởng đến tâm; “Khủng thương thận”, nghĩa là: Sợ hãi kinh khủng quá ảnh hưởng đến thận; “Ưu thương phế”, nghĩa là: Ưu sầu, buồn bã ảnh hưởng đến phế; tâm hư đờm khiếp, vui quá, buồn quá cũng dẫn đến tâm thần bị nhiễu hoặc tâm thần thất dưỡng mà mất ngủ. Trong “Thiên cử thông luận” Sách Tố Vấn nói: “Kinh tức là tâm không chủ động, tinh thần không quy lại, lo lắng nhiều nên thần khí tán loạn”, lại nói “Sợ thì khí đi xuống, lo sợ thì tinh thần mòn mỏi, sợ hãi hại thận, tinh khí bị mòn mỏi”. Từ đó thấy rằng thần khí không yên, tinh thần giao động gây bệnh Thất miên [7],[10].

Hải Thượng Lãn Ông [35], cho rằng sự rối loạn các cảm xúc (thất tình) gồm “mừng, giận, lo, nghĩ, buồn, sợ, kinh” kéo dài đều có thể ảnh hưởng đến can khí, khiến can khí uất, đây là đầu mối của nhiều chứng bệnh nội thương. Hải Thượng Lãn Ông có viết "Mọi chứng bệnh đều kèm chứng uất, vậy chữa bệnh phải kèm chữa uất. Trong hội chứng suy nhược mất ngủ, can khí uất kết lâu ngày làm tổn thương âm huyết, thường dẫn đến các chứng trạng âm hư dương xung như hoa mắt, chóng mặt, nhức đầu mất ngủ... [7],[35]. Ngoài ra "can mộc khắc tỳ thổ" đã làm tỳ mất vận hoá làm tinh hoa ngũ cốc ngưng tụ thành đàm, khí bị uất hoá thành hoả, đàm hoả xông lên khiến khí trệ huyết ú và tâm khí bị tổn thương dễ gây ra những triệu chứng biểu hiện của tâm tỳ hư và chứng thất miên [7],[10],[13].

Tóm lại, nguyên nhân gây nên bệnh thất miên chủ yếu là do thất tình (mừng, giận, lo, nghĩ, buồn, sợ, kinh). Bảy thứ tình chí này khi cơ thể không tiết chế được sẽ ảnh hưởng đến ngũ tạng và có thể sinh bệnh. Nhưng quy kết lại gốc bệnh lại ở tâm, vì (tâm tàng thần) tâm là chủ thể của ngũ tạng lục phủ. Thiên Khâu vấn sách Linh khu nói: "Buồn, thương, lo, sầu thì động đến tâm, tâm động thì lục phủ ngũ tạng đều giao động". Nói rõ hơn, tâm là chủ thể của thân thể con người, có quan hệ lẫn nhau với nội tạng [5],[7].

Nếu nói đến tâm là phải nói đến thần, cho nên khi chữa không ngoài bổ tâm an thần, bổ được tâm thì huyết vượng mà có thể sinh ra tinh, sinh ra khí, sinh

ra thần. Nội kinh viết: Tâm là cương vị Quân chủ. Thần minh phát ra nơi đó. tâm là cội gốc của thần, là biến hoá của thần [7].

#### *1.3.2.2. Âm thực bất tiết*

Tỳ là nơi hấp thu vận chuyển các chất dinh dưỡng, là gốc của kho tàng, vinh khí ở nơi đó. Vị là cái kho cấp dưỡng cho ngũ tạng lục phủ, tân dịch trong Vị do Tỳ hấp thụ. Các bộ phận trong cơ thể nhờ vào sự luân chuyển Tân dịch của Tỳ mới được nuôi dưỡng nên Tỳ là “nguồn gốc của hậu thiên”. Ăn nhiều các đồ ăn béo ngọt, sống lạnh, no đói quá mức cũng có thể tổn thương tỳ vị, tỳ mất kiện vận, thanh khí bất thăng, thanh khiếu thất dưỡng thì tâm thần bất ninh, vị mất hòa giáng, thức ăn đình trệ, tích thấp sinh đàm hóa nhiệt, đàm nhiệt thượng nhiễu tâm thần thì cũng sinh ra chứng mất ngủ [5],[35].

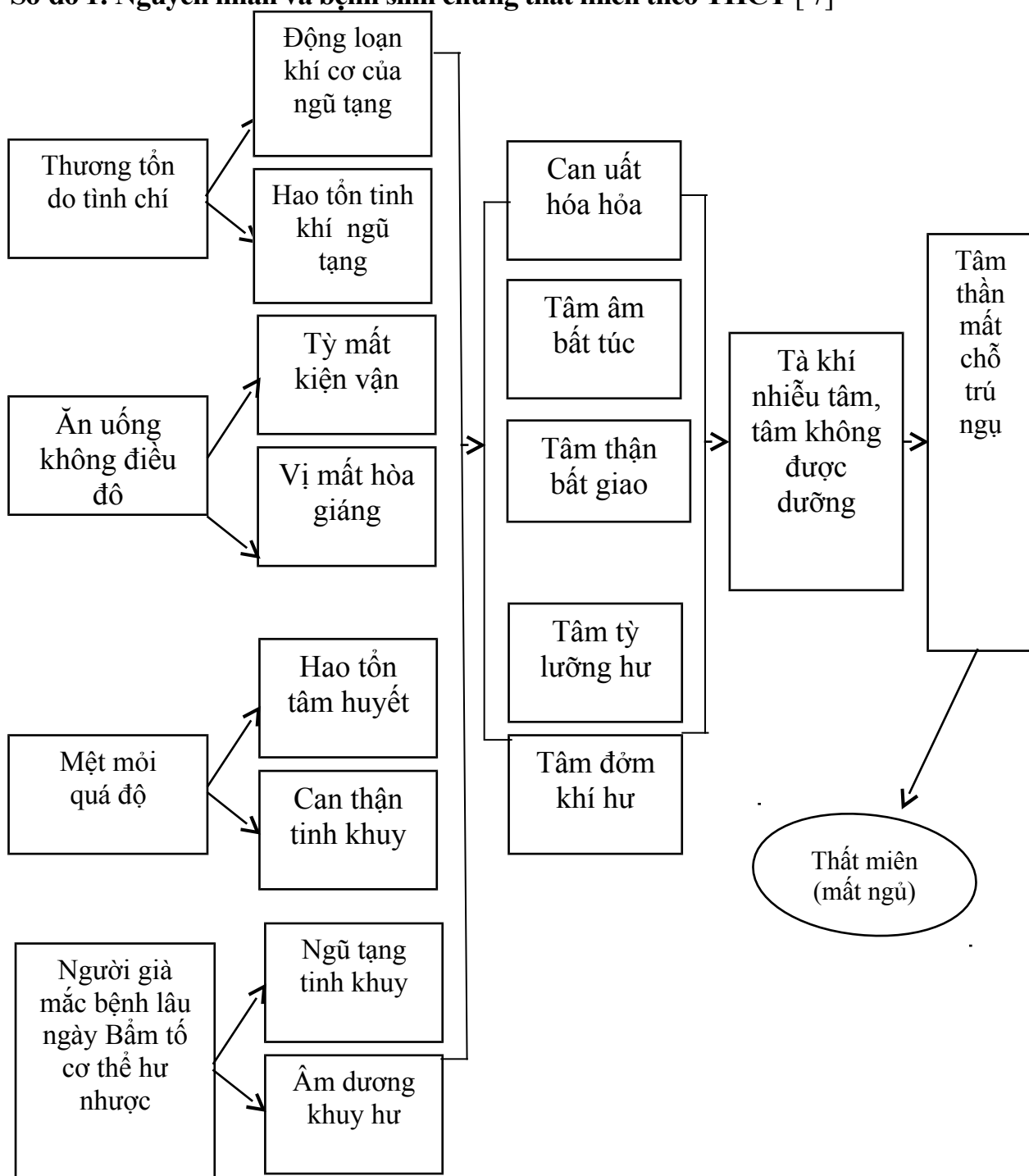
#### *1.3.2.3. Mệt mỏi quá độ*

Mệt mỏi quá độ, tổn hao tâm huyết, tâm không được nuôi dưỡng, thần không có chỗ trú, xuất hiện mất ngủ. Mệt mỏi lâu ngày cũng có thể tổn thương tới tinh của can thận, thủy không chế hỏa, hư hỏa thượng nhiễu tâm thần, tâm thần bất ninh, cũng sẽ dẫn đến mất ngủ. Mệt mỏi có thể thương tỳ, tỳ mất kiện vận, đàm trọc nội sinh nhiễu tâm mà mất ngủ [5],[7].

#### *1.3.2.4. Bệnh lâu ngày, người già cơ thể hư yếu*

Bẩm tố cơ thể hư suy, người già cơ thể suy nhược hoặc sau khi mắc bệnh, chính khí hư suy, thận tinh khuy hư, làm cho tinh của ngũ tạng suy thiếu, tủy hải bất túc thì thần minh thất dưỡng, đêm ngủ bất an. Thận tinh khuy hư, không thể thượng tư tâm hỏa, dẫn đến tâm thận bất giao, dương không nhập âm, cũng dẫn đến mất ngủ [5],[7],[35].

**Sơ đồ 1: Nguyên nhân và bệnh sinh chứng thất miên theo YHCT [ 7]**



### 1.3.3. Phân loại và biện chứng luận trị chứng thất miên

Có nhiều cách phân loại thể bệnh chứng thất miên, tùy theo các quan điểm học thuật khác nhau. Một nghiên cứu của tác giả Trương Kính Phong và Ân Hải Ba ở bệnh viện Đông Phương Đại học Trung y dược Bắc Kinh Trung

Quốc, tiến hành thu thập các tài liệu phân loại chứng mất ngủ của các tác giả Trung Quốc trong thời gian từ 1998 đến 2003 [118], cho thấy có 4 quan điểm phân loại chứng mất ngủ:

- Quan điểm 1: Chia mất ngủ thành 6 thể gồm huyết hư, âm hư, khí hư, dương hư, thực tích, can uất.
- Quan điểm 2: Chia mất ngủ thành 4 thể gồm huyết uất can vượng, đàm hỏa nhiễu tâm, tâm tỳ lưỡng hư và khí uất huyết uất.
- Quan điểm 3: Chia mất ngủ thành 4 thể gồm can uất hỏa hỏa, đàm nhiệt nội nhiễu, âm hư hỏa vượng, tâm tỳ lưỡng hư.
- Quan điểm 4: Chia mất ngủ thành 3 thể gồm cân nhục bì lao, tỳ vị thất điều, thận âm hư.

Sách Trung y học nội khoa lâm sàng chia mất ngủ thành 5 thể gồm can uất hỏa hỏa, tâm âm bất túc, thể tâm tỳ hư, thể tâm thận bất giao, thể tâm đờm khí hư [7],[32].

Sau đây xin giới thiệu cách phân loại của Giáo trình nội khoa YHCT của Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam và Bài giảng YHCT trường đại học y Hà Nội [7],[32].

#### 1.3.3.1. Thể Tâm Tỳ hư:

\* Triệu chứng: Do lao động hoặc suy nghĩ quá mức, không ngủ, sắc mặt không tươi, người mệt, tinh thần uể oải, ăn uống không ngon, hay quên.

Chất lưỡi nhạt, rêu lưỡi trắng mỏng hoặc nhớt trơn, mạch tế nhược hoặc nhu hoạt.

\* Pháp điều trị: Bổ dưỡng tâm tỳ, ích khí dưỡng huyết, an thần

\* Bài thuốc thường dùng:

Bài Quy tỳ thang: Bạch truật 12g, Hoàng kỳ 12g, Đảng sâm 6g, Phục thần 12g, Mộc hương 6g, Chích cam thảo 4g, Đương quy 4g, Viễn chí 4g, Toan táo nhân 12g, Long nhãn 12g [5],[7],[32].

#### 1.3.3.2. Thể Âm hư hỏa vượng (Tâm thận bất giao):

\* Triệu chứng: Mất ngủ, buồn bực, ù tai, đau lưng, đàn ông có di tinh, phụ nữ có bạch đới. Miệng khô tân dịch ít.

Chất lưỡi đỏ, rêu vàng nhờn, mạch hoạt sắc.

\* Pháp điều trị: Bổ tâm thận âm, thanh hư hỏa, an thần

\* Bài thuốc thường dùng:

Bài thuốc Hoàng liên a giao thang: Hoàng liên 4g, Hoàng cầm 12g, A giao 12g, Bạch thược 12g, gia Táo nhân 12g.

Hay bài Thiên vương bổ tâm đan: Đảng sâm (hoặc nhân sâm) 16g, Đương quy 30g, Huyền sâm 16g, Thiên môn 30g, Đan sâm 16g, Mạch môn 30g, Phục linh 16g, Bá tử nhân 30g, Ngũ vị tử 30g, Toan táo nhân 30g, Viễn chí 16g, Sinh địa hoàng 30g, Cát cánh 16g.

Bài Toan táo nhân thang: Toan táo nhân 12g, Tri mẫu 8g, Phục linh 12g, Xuyên khung 8g, Cam thảo 4g.

Bài Chu sa an thần hoàn: Chu sa 4g, Hoàng liên 6g, Cam thảo 2g, Đương quy 2g, Sinh địa 2g [5],[7],[33].

#### 1.3.3.3. *Thế Tâm âm bất túc (Tâm âm hư, tâm huyết hư)*

\* Triệu chứng: Chia ra làm hai loại: **Tâm âm hư** và **tâm huyết hư**, đều hồi hộp khó chịu vùng tâm, sợ hãi mất ngủ hay quên.

Tâm âm bất túc tức là tâm âm thiên cang, tâm âm tâm dương không điều hòa làm cho hồi hộp, tay chân buồn bã.

Tâm âm hư thường do làm việc tinh thần nhiều, hao tổn tâm âm, nếu thấy có kèm sốt nhẹ, mồ hôi trộm, đầu lưỡi hồng, mạch tế sắc là chứng của âm hư nội nhiệt.

Tâm huyết hư phần nhiều do sự cung dưỡng máu không đủ, nếu thêm choáng váng, lưỡi nhạt, mạch tế nhược là chứng của huyết hư [5],[33].

- **Tâm âm hư**: Có mồ hôi trộm, miệng khô, đầu lưỡi hồng, rêu lưỡi trắng mỏng, hoặc không rêu, mạch tế sắc.

- **Tâm huyết hư**: Choáng váng, sắc mặt nhợt nhạt, miệng nhạt, lưỡi nhạt, mạch tế nhược.

\* Phép chữa tâm âm hư nên dưỡng tâm âm, an tâm thần. Tâm huyết hư nên bổ dưỡng tâm huyết [5],[7].

Chứng bệnh thần kinh thấy tâm hồi hộp, mất ngủ thuộc về tâm âm hư, có thể dùng dưỡng tâm âm, an tâm thần mà chữa. Do thiếu máu thấy thồn thức, choáng váng là chứng tâm huyết hư. Dùng phép chữa bổ huyết dưỡng tâm.

\* Bài thuốc thường dùng:

Bài Thiên vương bổ tâm đan: Đảng sâm (hoặc nhân sâm) 16g, Đương quy 30g, Huyền sâm 16g, Thiên môn 30g, Đan sâm 16g, Mạch môn 30g, Phục linh 16g, Bá tử nhân 30g, Ngũ vị tử 30g, Toan táo nhân 30g, Viễn chí 16g, Sinh địa hoàng 30g, Cát cánh 16g.

Hay bài Bá tử dưỡng tâm hoàn: Bá tử nhân 160g, Mạch môn 40g, Huyền sâm 80g, Cam thảo 20g, kỉ tử 120g, Quy đầu 40g, Phục thần 40g, Thục địa 80g [5].

#### 1.3.3.4. *Thế Tâm Đờm khí hư*:

\* Triệu chứng: Một là vì thể chất yếu đuối, tâm và đờm vốn hư cho nên gặp việc dễ kinh sợ, tâm quý, đoản khí mệt mỏi uể oải, tiêu tiện trong dài. Đêm ngủ không yên cũng như sách Thẩm thị Tôn Sinh nói: “Tâm và đờm đều yếu cho nên dễ kinh sợ, chiêm bao vợ vắn, dễ thức giấc, tâm phiền không ngủ”. Hai là vì đột ngột bị sợ hãi, dần dần làm cho đờm khiếp tâm hư, mà không ngủ hai điểm đó thường làm nhân quả cho nhau [5],[7],[32].

Lưỡi mạch: Chất lưỡi nhạt, rêu trắng mỏng, mạch huyền tế.

\* Pháp điều trị: Ích khí trấn kinh, an thần định chí

\* Phương thuốc: An thần định chí hoàn: Long xỉ 8g, Nhân sâm 8g, phục linh 8g, Phục thần 8g, Thạch xương bồ 8g, Thần sa 8g, Viễn chí 8g.

Hoặc bài Chu sa an thần hoàn: Chu sa 4g, Hoàng liên 6g, Cam thảo 2g, Đương quy 2g, Sinh địa 2g [5],[13].

### 1.3.3.5. *Thể Can uất hóa hỏa*

\* Triệu chứng: Ngủ khó nhập giấc, mơ nhiều ác mộng, thậm chí khó ngủ suốt đêm. Tính tình nóng nảy dễ cáu gắt tức giận, không muốn ăn uống, miệng khát thích uống, miệng sinh loét, mắt đỏ miệng đắng, tiểu tiện vàng đỏ, đại tiện bí kết, đầy tức ngực sườn, ợ hơi [5],[7],[32].

Chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch huyền sắc.

\* Pháp điều trị: Bình can, tả hỏa, bổ tâm, dưỡng khí, an thần

\* Bài thuốc thường dùng :

Bài Long đờm tả can thang: Long đờm thảo 10g, Hoàng cầm 8g, Chi tử 8g, Trạch tả 8g, Mộc thông 8g, Xa tiền tử 4g, Đương quy 4g, Sài hồ 8g, Cam thảo 2g, Sinh địa 8g.

## 1.4. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ ĐIỀU TRỊ MẤT NGỦ BẰNG THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN

Trong số các bài thuốc của y học cổ truyền dùng để điều trị mất ngủ, bài thuốc Thiên vương bổ tâm đan và bài Quy tỳ thang được nghiên cứu khá nhiều.

### **Các nghiên cứu liên quan đến bài Thiên vương bổ tâm đan**

Năm 2007, tác giả Lan Ngọc Diễm, Vương Địch [121] đã nghiên cứu thực nghiệm về tác dụng chống lão hóa của Thiên vương bổ tâm đan nhận xét: Thiên vương bổ tâm đan ở 3 liều lượng khác nhau đều có tác dụng chống lão hóa, cải thiện trí nhớ trên chuột, tương đối tốt, tăng hoạt tính SOD và hàm lượng MDA ở huyết thanh và mô gan [121].

Năm 2008, Vương Xuân Phương, Trương Lượng [131], vận dụng Thiên vương bổ tâm đan gia giảm để điều trị 52 trường hợp mắc chứng lo âu. Kết quả khỏi hẳn chiếm 55,77%, hiệu quả tốt 23,08%, có hiệu quả 7,7%, tổng hiệu quả điều trị là 86,55%.

Năm 2009, tác giả Diệp Lâm, Trương Vạn Diên [122], đã dùng phương thuốc này gia vị để điều trị 66 trường hợp thất miên thể âm huyết khuỵ hư,



trong đó nhóm nghiên cứu gồm 36 trường hợp, tổng hiệu quả điều trị là 86,11%; nhóm đối chứng 30 trường hợp dùng diazepam uống trước khi ngủ liệu trình trong 14 ngày, tổng hiệu quả là 66,7%. So sánh giữa nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng thấy kết quả có ý nghĩa thống kê rõ rệt.

Trong cùng năm, nhóm tác giả Vương Tú Hoa, Lý Tú Vinh và Vương Tái Đào đã điều trị suy nhược thần kinh, chứng lo âu và mất ngủ bằng bài thuốc này dưới dạng thang sắc, liệu trình trong vòng một tháng. Kết quả điều trị đạt từ 86,55% - 96,5% [122].

Năm 2012, Dương Gia Phúc và Hà Kiện Hồng [123] dùng phương thuốc Thiên vương bổ tâm đan gia giảm điều trị Thất miên thể tâm thận bất giao 32 trường hợp, hiệu quả điều trị lần lượt là 96,8% và 94,12%. Trong cùng thời gian, tác giả Trương Vạn Diên dùng Thiên vương bổ tâm đan gia vị để điều trị 66 trường hợp thất miên thể âm huyết khuỵ hư, hiệu quả điều trị là 86,11%; nhóm đối chứng 30 trường hợp dùng diazepam hiệu quả là 66,7%. So sánh giữa nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng kết quả có ý nghĩa thống kê rõ rệt.

Năm 2013, Lý Á Ni, Lư Cảnh Khuê [124] đã quan sát hiệu quả điều trị mất ngủ của Thiên vương bổ tâm đan ở bệnh nhân suy thận. 100 bệnh nhân suy thận được chia hai nhóm nghiên cứu và đối chứng. Kết luận: Thiên vương bổ tâm đan có hiệu quả điều trị chứng rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân suy thận, tốt hơn so với dùng diazepam. Mặt khác thuốc không có tác dụng phụ, không gây lệ thuộc vào thuốc, giảm bớt được gánh nặng kinh tế, bệnh nhân chấp nhận điều trị.

Năm 2013, Cung Kiếm [125] đã dùng Thiên vương bổ tâm đan điều trị 30 trường hợp bệnh lý thần kinh tim có mất ngủ. Tác giả đã nhận xét bài thuốc giúp cải thiện tốt các triệu chứng của rối loạn thần kinh tim, cải thiện tốt giấc ngủ của bệnh nhân, có sự khác biệt so với trước điều trị, với  $p < 0,05$ . Kết quả này phù hợp với tác dụng của Thiên vương bổ tâm đan ghi trong y văn kinh điển là điều trị chứng thất miên, tâm quý.

Cũng năm 2013, Lý Hiểu Bân, Triệu Hùng Diên [126] đã dùng phương thuốc này gia giảm để điều trị 52 trường hợp mắc chứng lo âu, hiệu quả điều trị là 86,55%.

Năm 2014, Vương Hồng Phong, Vương Tiểu Hồng [128] nghiên cứu cho thấy bài thuốc có tác dụng nhuận tràng và áp dụng để điều trị các bệnh nhân suy nhược khí huyết hư, táo bón, đại tiện khô kết khó đi cơ năng, đa phần do khí huyết âm tân khuy hư, dẫn đến trường đạo mất nhuận, có hiệu quả tốt.

Năm 2016, Lý Tố Na, Vũ Bằng [130], đã quan sát hiệu quả lâm sàng của bài thuốc Thiên vương bổ tâm đan gia giảm điều trị 240 trường hợp phụ nữ rối loạn tiền mãn kinh bị rối loạn giấc ngủ thuộc thể âm hư hỏa vượng, chia ngẫu nhiên thành hai nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng. Nhóm nghiên cứu uống Thiên vương bổ tâm đan gia giảm và nhóm đối chứng dùng Tibolon kết hợp với zopiclon và giả dược. Đánh giá hiệu quả điều trị của hai nhóm sau thời gian dùng thuốc 15 ngày. Tỷ lệ hiệu quả rõ rệt tương ứng là 75,0% và 67,8% ( $p < 0,05$ ), điểm PSQI ở hai nhóm có sự khác biệt rõ rệt ( $p < 0,05$ ). Kết luận: Thiên vương bổ tâm đan gia giảm điều trị rối loạn giấc ngủ ở phụ nữ tiền mãn kinh có hiệu quả tốt và kéo dài; tỷ lệ tái phát trong thời gian ngắn thấp.

Ở Việt Nam, năm 2016 Vũ Thị Châu Loan [25] đã đánh giá tác dụng hỗ trợ của bài thuốc Thiên vương bổ tâm đan trong điều trị Mất ngủ không thực tồn kết hợp phép thư giãn YHCT theo Nguyễn Văn Hương. Tác giả rút ra kết luận: Phương pháp can thiệp có kết quả điều trị tốt cho người bệnh mất ngủ không thực tồn, tăng thời lượng giấc ngủ trung bình sau điều trị là  $4,5 \pm 1,02$  giờ/đêm với  $p < 0,05$ , tăng hiệu quả giấc ngủ sau điều trị là  $43,04 \pm 5,35$  (%) với  $p < 0,05$ .

**\* Một số nghiên cứu liên quan đến bài thuốc khác và các thảo dược**

Năm 2012, Đặng Mẫn Trinh và Lê Đồng Minh [119] ở Đại học Trung y dược Quảng Châu đã tiến hành nghiên cứu tác dụng an thần và ảnh hưởng tới

tình trạng suy giảm trí nhớ của Quy tỳ thang trên chuột thí nghiệm mất ngủ, kết luận: Quy tỳ thang có tác dụng an thần và có tác dụng cải thiện trí nhớ.

Trần Duy Minh, Tiền Nhai Lân [116] ở bệnh viện Nhân dân Tô Bắc tỉnh Giang Tô tiến hành nghiên cứu đánh giá tác dụng của bài thuốc Quy tỳ thang lên dưới đồi – tuyến yên và nồng độ hormon tuyến giáp trên bệnh nhân mất ngủ thể tâm tỳ lưỡng hư [116]. Kết quả cho thấy: Chứng mất ngủ thể tâm tỳ lưỡng hư tồn tại mối quan hệ với trục dưới đồi – tuyến yên và nồng độ hormon tuyến giáp. Sử dụng Quy tỳ thang điều trị chứng mất ngủ thể tâm tỳ lưỡng hư có tác dụng cải thiện rõ rệt các chỉ số PSQI, nồng độ T3, T4, TSH và TRH trong huyết thanh.

Năm 2014, Vương Thanh Ngạn [117] đã nghiên cứu đánh giá tác dụng của bài thuốc Quy tỳ thang gia giảm kết hợp với diazepam có so sánh nhóm đối chứng dùng diazepam, đã kết luận: Quy tỳ thang kết hợp với diazepam điều trị bệnh nhân mất ngủ thể tâm tỳ lưỡng hư đạt hiệu quả rất tốt, có thể cải thiện chất lượng giấc ngủ đồng thời giảm tác dụng phụ của diazepam.

Năm 2016, Từ Diễm [114] khoa Trung y bệnh viện số 2 tập đoàn khoáng vật Từ Châu tỉnh Giang Tô, đã tiến hành nghiên cứu trên 70 trường hợp bệnh nhân mất ngủ thể tâm tỳ lưỡng hư trên lâm sàng, sử dụng Quy tỳ thang gia giảm sắc uống, có so sánh nhóm đối chứng dùng lorazepam tablets và oryzanol tablets. Kết quả nhóm nghiên cứu đạt hiệu quả là 94,29 %, tốt hơn nhóm đối chứng ( $p < 0,05$ ).

Trong cùng năm, Lưu Tuấn Mai [115] khoa Trung y bệnh viện nhân dân Đức Dương tỉnh Tứ Xuyên cũng tiến hành đánh giá hiệu quả điều trị 50 bệnh nhân mất ngủ thể tâm tỳ lưỡng hư của phương thuốc Quy tỳ thang gia giảm, có đối chứng 50 bệnh nhân dùng oryzanol và estazolam. Kết quả nhóm nghiên cứu đạt hiệu quả là 92%, tốt hơn nhóm chứng ( $P < 0,05$ ).

Năm 2016, Chu Tiên Châu [113] khoa pháp y bệnh viện nhân dân Hạc Bích tỉnh Hà Nam tiến hành đánh giá tác dụng bài Quy tỳ thang gia giảm điều

trị 65 trường hợp mất ngủ nguyên phát thể tâm ý lưỡng hư, nhóm đối chứng gồm 64 trường hợp sử dụng các thuốc trong nhóm benzodiazepin. Kết quả: Nhóm nghiên cứu đạt hiệu quả 96,92%, PSQI giảm rõ rệt, tốt hơn so với nhóm đối chứng ( $p < 0,05$ ).

Ở Việt Nam, năm 2010 Nguyễn Tuyết Trang đã đánh giá tác dụng bài thuốc Quy tỳ thang trong điều trị chứng hư lao thể tâm ý hư và rút ra kết luận: Bài thuốc Quy tỳ thang có tác dụng cải thiện rõ rệt rối loạn giấc ngủ với tỷ lệ 63,33% [39].

Năm 2000, Fussel A và cộng sự [94] đã nghiên cứu đánh giá tác dụng của hỗn hợp Ze 91019 của 2 loại chiết xuất là cây cúc la mã và cây hoa bia, trên 30 bệnh nhân mất ngủ không thực tổn, mức độ từ nhẹ đến vừa. Đánh giá tác dụng của thuốc dựa trên tiêu chuẩn thử nghiệm đa ký giấc ngủ. Bệnh nhân được sử dụng 2 viên hỗn hợp chiết xuất mỗi tối. Mỗi viên chứa 250mg chiết xuất cúc la mã và 60mg chiết xuất hoa bia. Thử nghiệm đa ký giấc ngủ được tiến hành lại vào thời điểm sau 2 tuần dùng thuốc. Kết luận thuốc có tác dụng cải thiện, làm giảm thời gian đi vào giấc ngủ, tăng hiệu quả giấc ngủ. Thời gian giấc ngủ giai đoạn 1 giảm xuống và sóng ngủ chậm tăng lên. Bệnh nhân cảm thấy thoải mái vào buổi sáng. Không quan sát thấy bất cứ tác dụng phụ nào. Tuy vậy, trong năm 2011, Zick SM và cộng sự [112], đã nghiên cứu về hiệu quả, tính an toàn khi dùng đơn độc loại dịch chiết cúc la mã trên bệnh nhân mất ngủ không thực tổn lại cho kết quả thấp. Nhóm dùng 270mg cúc la mã 2 lần /ngày, kết quả cho thấy hiệu quả khiêm tốn trong cải thiện các triệu chứng về ban ngày [112].

Năm 2001, Wheatly D và cộng sự [106] đã nghiên cứu tác dụng an thần của Kava và cúc la mã trên bệnh nhân mất ngủ không thực tổn điều trị cho 24 bệnh nhân mất ngủ không thực tổn, thời gian điều trị 6 tuần bằng Kava 120mg/ngày. Sau đó bệnh nhân được dùng điều trị 2 tuần, có 5 bệnh nhân bỏ nghiên cứu, 19 bệnh nhân tiếp tục điều trị bằng cúc la mã 600mg/ngày trong

vòng 6 tuần tiếp theo. Kết quả nghiên cứu đánh giá mất ngủ dựa trên 3 tiêu chí: Thời gian đi vào giấc ngủ, số giờ ngủ, trạng thái khi thức dậy, cả 3 tiêu chí đều có sự cải thiện tốt lên so với trước điều trị, kết quả có ý nghĩa thống kê ( $p < 0.01$ ) và không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm. Tỷ lệ bệnh nhân không có tác dụng phụ là 58% ở mỗi nhóm và tác dụng phụ thường gặp nhất là mộng mị khi sử dụng cúc la mã (16%), tiếp theo là chóng mặt khi sử dụng Kava (12%).

Năm 2007, Koetter U và cộng sự [76] đã nghiên cứu hỗn hợp chiết xuất từ cây nữ lang và cây hoa bia trên bệnh nhân mất ngủ không thực tổn. Thực hiện theo phương pháp nghiên cứu tiền cứu, có đối chứng (giả dược và một dịch chiết cây nữ lang), mù đôi. Thời gian điều trị 4 tuần. Thông số đánh giá chính là thời gian đi vào giấc ngủ. Kết luận cho thấy, dịch chiết hỗn hợp của cây nữ lang với cây hoa bia có tác dụng làm giảm thời gian đi vào giấc ngủ, so với trước điều trị và so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ), trong khi dịch chiết xuất cây nữ lang đơn độc không có hiệu quả hơn so với giả dược. Kết quả này khẳng định hiệu quả của việc đưa thêm thành phần cây hoa bia vào chiết xuất cây nữ lang.

## **1.5. TỔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU "DƯỠNG TÂM AN THẦN "**

### ***1.5.1. Xuất xứ và thành phần bài thuốc***

Bài thuốc “Dưỡng tâm an thần” dựa trên bài thuốc “Thiên vương bổ tâm đan” trong Thê y đặc hiệu phương, dùng để điều trị chứng Tâm quý thể âm hư hoả vượng, Bài thuốc được gia giảm một số vị dựa theo kinh nghiệm thực tiễn, cụ thể như sau:

Bỏ 3 vị thuốc: Huyền sâm, Sinh địa, Thiên môn do tính hàn, nê trệ không phù hợp với các thể mất ngủ do tâm âm bất túc có tỳ vị yếu.

Gia thêm 4 vị thuốc: Thảo quyết minh, Tam thất, Sa nhân, Sinh Hoàng kỳ, nhằm tăng cường tác dụng an thần, bổ khí huyết, bổ tỳ, hành khí, điều trung,

hoà vị, giảm bớt nề trệ của bài thuốc, dẫn thuốc vào tâm tỳ [5].

**\* Thành phần bài thuốc Dưỡng tâm an thần**

Đảng sâm	16g	Viễn chí	8g
Tam thất	4 g	Cát cánh	10g
Đan sâm	16g	Đương quy	10g
Ngũ vị tử	8g	Mạch môn	10g
Bá tử nhân	12g	Sinh hoàng kỳ	30g
Toan táo nhân	16 g	Sa nhân	6g
Phục thần	16g	Thảo quyết minh	12 g

**Công dụng:** Dưỡng tâm, an thần, tư âm, bổ khí huyết, hoạt huyết.

Phân tích thành phần bài thuốc: Đảng sâm, Hoàng kỳ, Mạch môn tác dụng bổ chính khí, bổ tâm khí, tư âm, bổ âm dịch thanh hư hỏa, làm tâm thần không bị hư nhiễu động là quân. Tam thất, Đan sâm, Đương quy có tác dụng bổ huyết, hoạt huyết, dưỡng âm, Bá tử nhân, Toan táo nhân, Viễn chí, Thảo quyết minh, Phục thần có tác dụng an thần là thần. Ngũ vị tử, Toan táo nhân có tác dụng liễm tâm khí là tá. Sa nhân, Cát cánh có tác dụng hành khí và đưa các vị thuốc lên trên, có tác dụng an thần là sứ.

**Ứng dụng:** Chữa chứng mất ngủ, hay quên (chứng kiện vong thất miên). Chữa suy nhược thần kinh, mệt mỏi do khí huyết hư, âm hư, ra mồ hôi, tán ú chỉ huyết, tim hồi hộp tức ngực hay quên (tự hãn, khí đoản, tâm hư kinh quý).

**1.5.2. Mô tả tác dụng của các vị thuốc trong thành phần bài thuốc**

**1. Toan táo nhân (*Semen Zizyphus jujuba*)**

- Bộ phận dùng: Nhân trong hạt quả của cây táo ta, có tên khoa học là *Zizyphus jujuba* Lamk. (*Zizyphus mauritiana* Lamk). Họ táo ta (Rhamnaceae) [5],[9],[26].

- Thành phần hoá học: Có 2 loại phytosterol, acid betulonic, vitamin C. Gần đây còn phát hiện ra trong nhân hạt táo có 2,52% saponin như jujuboside A và B và các alkaloid, các flavonoid bao gồm swertisin và

spinosin và các loại dầu béo như acid oleic và acid linoleic. Các nghiên cứu cũng cho thấy jujubosides có hoạt tính gây ngủ, tác dụng này có thể thông qua điều chỉnh nhịp sinh học cũng như điều chỉnh hệ serotonergic. Trong khi đó, nghiên cứu cũng cho thấy tiêm phúc mạc liều cao của jujuboside A đã gây ra một số hoạt động an thần, nhưng hoạt tính đó không xuất hiện ở liều thấp.

- Tác dụng dược lý: Có tác dụng trấn tĩnh, an thần. Dịch chiết cồn của toan táo nhân có tác dụng an thần. Với liều 1g/kg, toan táo nhân có tác dụng kéo dài thời gian ngủ do hexobarbital trên chuột nhắt trắng và giảm vận động trên chuột cống [92].

- Tính vị: Vị ngọt, tính bình. Quy kinh: Vào kinh tâm, can, đờm và tỳ.

- Tác dụng điều trị: Bổ can đờm, định tâm an thần,

- Chủ trị: Tâm phiền không ngủ được, hồi hộp hay quên, tân dịch ít, miệng khô, người yếu, ra mồ hôi [1].

## **2. Bá tử nhân (*Semen Thuja orientalis*)**

- Bộ phận dùng: Nhân trong hạt quả cây Trắc bá, có tên khoa học là *Thuja orientalis*(L.) Endl. (*Biota orientalis* L. Endl). Họ hoàng đàn (Cupressaceae) [5],[9],[26].

- Thành phần hoá học: Trong quả có chứa tinh dầu, Trong tinh dầu có fenchone 1-borneol, bornyl acetat, camphor, sesquiterpen alcol, chất béo và 0,64% saponozid [12].

- Tác dụng dược lý: An thần, chữa táo bón.

- Tính vị: Vị ngọt, tính bình. Quy kinh: Vào kinh tâm và tỳ

- Tác dụng điều trị: Chữa hồi hộp mất ngủ, hay quên, bổ tâm tỳ, định thần, chỉ hãn, nhuận táo, thông tiện

- Chủ trị: Tâm căn suy nhược, hồi hộp, mất ngủ, hay quên, người yếu ra mồ hôi, táo bón [1].

## **3. Viễn chí (*Radix Polygalae*)**

- Bộ phận dùng: Vỏ rễ bỏ lõi của cây viễn chí, có tên khoa học là *Polygala japonica* Houtt. Họ viễn chí (Polygalaceae) [5],[9],[26].

- Thành phần hoá học: Có Tenuifolin (saponin triterpen) và 3',6-di-O-sinapoyl sucrose ester. Có khoảng 1% chất saponozit gọi là senegin, ngoài ra còn có poligalit, chất nhựa và onsixin.

- Tác dụng dược lý:

Tenuifolin làm tăng đáng kể thời gian ngủ của chuột do kích hoạt hệ GABA-nergic, ức chế hệ thống adrenergic [9],[58]. Senegin có tác dụng trừ đờm và có độc tính. Cải thiện sự suy giảm trí nhớ, rối loạn nhận thức gây ra bởi scopolamin ở chuột nhờ sự bảo vệ tế bào thần kinh khỏi tác động của glutamat, reactive oxygen species (Ros), tăng hoạt tính của acetylcholin [104],[109],[111].

- Tính vị: Vị đắng cay, tính âm. Quy kinh: Vào kinh Tâm và Thận

- Tác dụng: An thần, ích trí, tán uất hoá đờm, tiêu ung thũng. Bổ cả thủy hoả và dưỡng huyết, bổ khí cường tâm..

- Chủ trị: Chữa hồi hộp, hay quên, hay sợ hãi, ho nhiều đờm, trị mụn nhọt.

#### **4. Thảo quyết minh (*Semen Cassiae torae*)**

- Bộ phận dùng: Hạt quả của cây thảo quyết minh, có tên khoa học là *Cassia tora* L. Họ đậu (Fabaceae) [5],[9],[26].

- Thành phần hóa học: Trong hạt có thành phần anthraquinon như chrysophanol, physcion, emodin, rhein và một số glucosid như aloe emodin monoglucosid, physcion diglucosid.., còn có chất nhày, chất protid, chất béo và flavonoid, các chất không phải anthraquinon [12].

Khi rang lên antraglycosid bay đi, chất béo và protit cho một mùi thơm như mùi cà phê rang

- Tác dụng dược lý: Do các chất antraglycosid có tác dụng tăng sự co bóp của ruột, làm cho sự tiêu hóa được tăng cường, không gây đau bụng. Ngoài ra, khi dùng sống còn có tác dụng diệt khuẩn, điều trị nấm ở ngoài da.



- Tính vị: Vị mặn tính bình vào hai kinh can và thận
- Tác dụng điều trị: Thanh can, ích thận, khử phong, sáng mắt, nhuận tràng
- Chủ trị: Sao đen sắc uống có tác dụng an thần chữa mất ngủ, ngủ kém và làm sáng mắt, do đó đặt tên là quyết minh có nghĩa là sáng mắt. Khi sao vàng có tác dụng nhuận tràng. Qua nghiên cứu người ta dùng thảo quyết minh làm thuốc lợi tiểu, nhuận tràng, chữa tăng huyết áp, nhức đầu, hoa mắt

### **5. Phục thần (*Poria*)**

- Bộ phận dùng: Nấm mọc ký sinh xung quanh rễ của cây thông *Poria cocos* (*Schw wolf*), có tên khoa học là *Poria cocos* Wolf. Họ nấm lỗ (Polyporaceae) [5],[9],[26].

- Thành phần hoá học: Triterpen toàn phần TTP từ dịch chiết cồn Phục thần có tác dụng chống động kinh. TTP liều từ 5 đến 160 mg/kg giúp chống lại các cơn co giật do sóc điện và pentylenetetrazol. TTP (20 – 160 mg/kg) làm giảm đáng kể vận động của chuột nhắt, giảm thời gian khởi phát giấc ngủ do pentobarbital trong phục thần [63].

Ngoài ra còn xác định được 3 hoạt chất: Các acid có thành phần hợp chất tritecpin, đường đặc biệt của Phục linh Pachiman, ngoài ra còn có ergosterol, cholin, histidin.

- Tác dụng dược lý: Lợi thủy thẩm thấp, an thần
- Tính vị: Vị ngọt nhạt, tính bình. Quy kinh: Kinh tâm, phế, thận, tỳ, Vị.
- Tác dụng điều trị: Trấn tĩnh an thần, thuốc lợi tiểu và cường tráng, nhuận táo bổ tỳ, ích khí sinh tân chỉ khát.
- Chủ trị: Suy nhược thần kinh có triệu chứng hồi hộp, lo âu, mất ngủ. Vùng ngực tức, ho hen, thủy thũng.

### **6. Ngũ vị tử (*Fructus Schisandrae*)**

- Bộ phận dùng: Quả chín phơi hay sấy khô của cây ngũ vị, có tên khoa học là *Schisandra chinensis* (Turcz). Họ ngũ vị (Schisandraceae) [9],[26].

- Thành phần hoá học: Chisandrin và các dẫn xuất  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -,  $\epsilon$ -schisandrin, pseudo- $\gamma$ -schisandrin, deoxyschisandrin, neoschisandrin, schisandrol, các gomisi. Có tinh dầu mùi chanh, 30% là hợp chất sesquiterpen, 20% andehyt và xeton. Quả chứa 11% acid citric, 7% acid malic và vitamin C. Thành phần chính của Ngũ vị tử là các dẫn chất của dibenzo [a, c] cycloocten.

- *Tác dụng dược lý:*

+ Schisandrol và các thành phần của nó như schisandrol A và schisandrol B, có những ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương, có tác dụng an thần gây ngủ. Trong một nghiên cứu khác, chuột được tiêm màng bụng 60 hoặc 120mg/kg Schisandrol A. Khoảng 56 phút sau, tiêm 50mg/ kg phenobarbital hoặc 180mg/kg natri barbital. Người ta thấy rằng, Schisandrol A có tác động ức chế hoạt động tự động trên chuột. Khi liều tăng lên, tần suất hoạt động tự động giảm [49],[101].

Tăng cường thể lực và sức bền, chữa ho, liệt dương. Nghiên cứu mới đây cho thấy Ngũ vị tử có tác dụng giảm enzym gan trong điều trị viêm gan cấp.

+ Tác dụng giảm đau ở chuột nhắt gây mô hình bằng formaldehyd.

- Tính vị: Vị chua, mặn, tính ôn, không độc. Quy kinh: Kinh Phế và Thận.

- Tác dụng điều trị: Liễm phế, cố thận, cố tinh, chỉ mồ hôi.

- Chủ trị: Ho suyễn mạn tính, trừ đờm. Tư bổ cường âm, thêm tinh, ích khí, bổ ngũ tạng, trừ nhiệt. Phối hợp với các vị thuốc khác điều trị các chứng bệnh: Tiêu chảy do tỳ thận hư, can thận âm hư, di mộng tinh do thận hư.

## **7. Đẳng Sâm (*Radix Codonopsis javanica*)**

- Còn gọi là phòng đẳng sâm: Bộ phận dùng rễ củ phơi khô của cây đẳng sâm, có tên khoa học là *Codonopsis javanica* (Blume) Hook.f. Họ hoa chuông (Campanulaceae) [5],[8],[26].

- Thành phần hoá học: Thành phần hóa học có triterpenglycosid, chất đường, chất béo và đặc biệt là các polysaccharid có tác dụng lên hệ miễn dịch.

- Tác dụng dược lý: Ảnh hưởng đối với huyết cầu, làm hồng cầu tăng, gây hạ huyết áp do giãn mạch ngoại vi. Làm phát triển nội mạc tử cung, gây tăng trương lực cơ tử cung và làm giảm hội chứng suy giảm miễn dịch ở chuột [8]. Tác dụng bổ toàn thân và kích thích miễn dịch.

- Tính vị: Vị ngọt, tính bình. Quy kinh: Vào hai kinh phế và tỳ.

- Công dụng: Bổ trung ích khí, sinh tân, chỉ khát. Dùng chữa tỳ hư, ăn không tiêu, chân tay yếu mỏi, phế hư sinh ho, phiền khát. Đông y coi Đảng sâm có thể dùng thay thế Nhân sâm trong các bệnh thiếu máu, vàng da, viêm cầu thận chân phù, nước tiểu có abumin. Còn dùng làm thuốc bổ dạ dày, chữa ho, tiêu đờm, lợi tiểu. Người ta còn gọi Đảng sâm là Nhân sâm của người nghèo vì có mọi công dụng như của Nhân sâm lại rẻ tiền hơn.

### **8. Tam thất (*Radix Panax Pseudo ginseng Wall*)**

- Bộ phận dùng: Rễ củ của cây tam thất có tên khoa học là *Panax pseudo-ginseng* Wall. Họ nhân sâm (Araliaceae) [5],[9],[26].

- Thành phần hoá học: Tam thất chứa nhiều nhóm thành phần hóa học, chủ yếu là saponin (4,42 – 12,00%) thuộc kiểu protopanaxadiol và protopanaxatriol. Như saponin: ArasaponinA, ArasaponinB. Nhiều ginsenosid, rễ còn có sanchinosid B1, ngoài ra còn có tinh dầu, flavonoid, phytosterol, polysaccharid.

- Tác dụng dược lý: Rễ củ Tam thất có tác dụng làm tăng khả năng hoạt động, giảm mệt mỏi, làm tăng sức đề kháng của cơ thể, tăng miễn dịch, cầm máu, sinh huyết, Tam thất bổ không kém gì Nhân sâm, nên gọi là Nhân sâm Tam thất. Nghiên cứu cho thấy, Tam thất có tác dụng kích thích chức năng nội tiết tố sinh dục nữ thể hiện ở các hoạt tính oestrogen và hướng sinh dục.

- Tính vị: Vị đắng, hơi ngọt, tính ấm. Quy kinh: Vào 2 kinh can và vị

- Công dụng: Tán ú, sinh tân chỉ huyết.

- Chủ trị: Bế kinh do huyết, thống kinh, băng huyết, ly ra huyết, tiêu thũng

định thông (làm hết phù nề do ứ trệ và giảm đau). Thường được dùng để chữa các chứng bệnh như xuất huyết sung nề tụ máu, hung tý giao thông (đau thắt ngực) [9].

- Liều dùng: Ngày dùng 4 - 6g.

### **9. Đan sâm (*Radix Salviae multiorrhizae*)**

- Bộ phận dùng: Rễ củ của cây đan sâm, có tên khoa học là *Salvia multiorrhiza* Bunge. Họ bạc hà (Lamiaceae) [5],[8],[26].

- Thành phần hoá học: Trong Đan sâm có 3 chất ceton có tinh thể: Tansinon I, Tansinon II, Tansinon III.

- Tác dụng dược lý: Điều trị các rối loạn tuần hoàn tim, tuần hoàn não và ngoại biên, làm giãn các động tĩnh mạch, làm tăng tuần hoàn ngoại vi. Làm giảm mức độ nhồi máu cơ tim. Làm tăng tính biến dạng của hồng cầu, chống huyết khối, bảo vệ cơ tim, có tác dụng chống oxy hoá [1].

- Tính vị: Vị đắng, tính hơi hàn. Quy kinh: Vào kinh can và tâm.

- Công dụng: Trục huyết ứ, hoạt huyết, tiêu viêm, làm thuốc thông kinh, cường tráng, bổ huyết.

- Chủ trị: Các chứng huyết ứ, khí trệ gây đau vùng tim, do tăng cường tuần hoàn máu làm hết ứ máu. Chữa mất ngủ, vàng da, rối loạn kinh nguyệt, bế kinh, có tác dụng an thai và chữa viêm đau khớp.

### **10. Sinh hoàng kỳ (*Radix Astragali*)**

- Bộ phận dùng: Rễ của cây hoàng kỳ, có tên khoa học là *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge. Họ đậu (Fabaceae) [5],[8],[26].

- Thành phần hoá học: Có polysacharid, saponin, cholin, nhiều loại acid amin, sacarose, tinh bột và mới đây phát hiện có chất selen.

- Tác dụng dược lý: Tác dụng trên hệ miễn dịch, kích thích phát triển cơ thể, tăng sự co bóp của tim, giãn mạch ngoại vi, tăng sức đề kháng, có tác dụng lợi tiểu, điều trị viêm loét dạ dày – tá tràng. Không ảnh hưởng đến đường huyết và Hoàng kỳ còn có tác dụng kháng sinh đối với vi khuẩn lị

Shigella trong ống nghiệm.

- Tính vị: Vị hơi ngọt tính âm. Quy kinh vào kinh phế và tỳ

- Chủ trị: Dùng chữa biểu hư sinh ra mồ hôi trộm, gia bội sinh Hoàng kỳ để bổ trung ích khí cố biểu, tỳ hư sinh đại tiện lỏng, dương hư huyết thoát.

### 11. Đương quy (*Radix Angelicae Sinensis*)

- Bộ phận dùng: Rễ củ của cây đương quy, có tên khoa học là *Angelica* spp. Họ hoa tán (Apiaceae) [5],[8],[26].

- Thành phần hoá học: Mới tìm thấy có tinh dầu thành phần chủ yếu là: n-butylidenphtalis và n-valerophenon. Các chất coumarin, acid hữu cơ, polysacharid, acid amin, các nguyên tố vi lượng và một ít Vitamin B1, B12.

- Tác dụng dược lý: Có tác dụng trực tiếp ức chế trên cơ trơn của tử cung nên có tác dụng chữa thống kinh, vì Đương quy có tác dụng làm dịu cơ thắt tử cung. Chữa táo bón, làm giảm xung huyết vùng xương chậu do đó tham gia làm giảm đau trong lúc kinh nguyệt. Có tác dụng an thai. Đương quy có tác dụng kháng sinh đối với trực trùng lỵ và tụ cầu trùng.

- Tính vị: Vị ngọt cay, tính ôn. Quy kinh vào 3 kinh tâm, can, tỳ.

- Tác dụng: Bổ huyết, hoạt huyết, nhuận táo hoạt trường, điều huyết thông kinh

- Chủ trị: Bổ huyết hoạt huyết chữa thiếu máu, kinh nguyệt không đều. Phối hợp với một số vị thuốc khác để chữa các chứng bệnh: Suy nhược thần kinh đau đầu mất ngủ, chữa chảy máu cam không ngừng, các bệnh chứng tý.

### 12. Mạch môn (*Radix Ophiopogonis*)

- Bộ phận dùng: Củ rễ của cây mạch môn, có tên khoa học là *Ophiopogon Japonicus* (L.F.) Ker. – Gawl. Họ thiên môn (Asparagaceae) [5],[9],[26].

- Tính vị: Vị ngọt, hơi đắng, tính bình. Quy kinh: Kinh tâm, phế và vị

- Tác dụng: Thanh tâm, nhuận phế, dưỡng vị, sinh tân, hóa đờm, chỉ ho.

- Thành phần hoá học: Có chất đường, glucose, các stigmasterol,  $\beta$ . Sitosterol,  $\beta$  - D- glucosid, saponin steroid và chất nhầy.

- Chủ trị: Bệnh Phế nhiệt: Trị ho, miệng khô khát, hư lao. Bệnh nhiệt tân dịch khô. Phối hợp với các vị thuốc khác trong điều trị bệnh: Tâm căn suy nhược, táo bón do trường vị nhiệt, vị âm suy, sữa không thông.

### **13. Cát cánh (*Radix Platycodonis grandiflorum*)**

- Bộ phận dùng: Rễ củ của cây cát cánh, có tên khoa học là *Platycodon grandiflorum* (Jac.). Họ hoa chuông (Campanulaceae) [5],[8],[26].

- Thành phần hoá học: Trong rễ Cát cánh có chừng 2% Kikyosaponin là một chất saponin vô định hình.

- Tác dụng dược lý: Kikyosaponin có tác dụng phá huyết, tiêu đờm và long đờm. Khi uống Saponin gây kích thích niêm mạc cổ họng và dạ dày, làm phản xạ tăng phân tiết ở đường hô hấp làm cho đờm loãng ra và dễ tống ra ngoài. Saponin của cát cánh có tác dụng phá huyết cao: Pha loãng 1/10.000 vẫn còn tác dụng phá huyết và mạnh gấp 2 lần saponin của Viễn chí.

- Tính vị: Vị đắng, cay, tính hơi ôn. Quy kinh: Vào phế, can.

- Tác dụng: Tuyên phế khí, tán phong hàn.

- Chủ trị: Trị ho trừ đờm, tuyên phế khí, tán phong hàn. Chữa ngoại cảm sinh ho, cổ họng sưng đau, ngực đầy trướng đau.

### **14. Sa nhân (*Fructus Amomi Villosum Lour*)**

- Bộ phận dùng: Hạt của quả của cây Sa nhân, có tên khoa học là *Amomum longiligulare* T.L. Wu. Họ gừng (Zingiberaceae) [5],[9],[26].

- Thành phần hoá học: Trong Sa nhân có 2 - 3% tinh dầu chủ yếu là D. camphor, D. bornyl acetat, D. borneol, D. limonen, saponin với tỷ lệ 0,69%.

- Tác dụng dược lý: Tinh dầu Sa nhân có tác dụng phương hương kiện tỳ, tăng tiết dịch vị, hành khí tiêu trướng, Sa nhân được xuất khẩu để làm vị thuốc kích thích tiêu hoá [1], làm gia vị và chế rượu mùi, tinh dầu Sa nhân có tác dụng kháng khuẩn.

- Tính vị: Vị cay, tính ôn. Quy kinh: Vào kinh tỳ, thận và vị.

- Tác dụng: Hành khí, chỉ thống, điều trung, hoà vị, kích thích tiêu hoá.

- Chủ trị: Đau bụng, đầy bụng do lạnh, ăn không tiêu, nôn mửa, tỳ vị có thấp trệ, tả lý, có tác dụng an thai, trị thủy thũng.

### **1.5.3. Một số kết quả nghiên cứu liên quan đến bài thuốc:**

Năm 2011- 2012, bệnh viện Y Dược cổ truyền Thanh Hóa đã tiến hành đề tài nghiên cứu cấp Sở “Đánh giá tác dụng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trong điều trị suy nhược thần kinh” [37]. Nghiên cứu được tiến hành trên 53 bệnh nhân suy nhược thần kinh có mất ngủ kèm theo, điều trị trong thời gian 25 ngày. Kết quả cho thấy:

- Cao lỏng "Dưỡng tâm an thần" có tác dụng tốt trong điều trị suy nhược thần kinh. Sau 25 ngày điều trị, kết quả tốt đạt 39,62%, khá 43,40%, trung bình 16,98%. Trong đó, đạt hiệu quả tốt nhất đối với các triệu chứng mất ngủ, đau đầu, chóng mặt và mệt mỏi.

- Sau điều trị các chỉ số tâm - sinh lý được cải thiện rõ rệt:

+ Trước điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có trí nhớ ngắn hạn loại tốt là: 1,89%, loại khá là 9,43%, trung bình là 33,96% và kém là 54,72%. Sau điều trị, tỷ lệ các bệnh nhân có trí nhớ các loại tương ứng là tốt: 26,42%, khá: 56,60%, trung bình: 16,98% và không còn bệnh nhân trí nhớ kém. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

+ Theo khả năng độ tập trung chú ý: Tỷ lệ bệnh nhân lúc nhập viện loại tốt là 0%, loại khá là 3,77%, loại trung bình là 26,42%, và kém là 69,81%. Sau điều trị, tỷ lệ các bệnh nhân có khả năng độ tập trung chú ý các loại tương ứng là tốt: 26,41%, khá: 54,72%, trung bình: 18,87% và không còn bệnh nhân kém. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Chưa thấy tác dụng phụ trên lâm sàng trong thời gian dùng thuốc.

## CHƯƠNG II

### CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1 NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM

##### 2.1.1. *Chất liệu nghiên cứu*

###### 2.1.1.1. *Thuốc nghiên cứu*

Thuốc nghiên cứu là cao lỏng “Dưỡng tâm an thần”

Thành phần bài thuốc: Dưỡng tâm an thần (DTAT) [5],[8],[9].

Đảng sâm ( <i>Radix Codonopsis</i> )	16 g
Viễn chí ( <i>Radix Polygalae</i> ).	8 g
Tam thất ( <i>Radix Panax Pseudo ginseng Wall</i> )	4 g
Cát cánh ( <i>Radix Platycodonis</i> ).	10 g
Đan sâm ( <i>Radix Salviae miltiorrhizae</i> ).	16 g
Đương quy ( <i>Radix Angelicae Sinensis</i> )	10 g
Ngũ vị tử ( <i>Fructus Schisandrae chinensis</i> ).	8 g
Mạch môn ( <i>Radix Ophiopogonis</i> ).	10 g
Bá tử nhân ( <i>Semen Platycladi</i> ).	12 g
Sinh hoàng kỳ ( <i>Radix Astragali</i> ).	30 g
Toan táo nhân ( <i>Semen Zizyphus Spinosa</i> ).	16 g
Sa nhân ( <i>Fructus Amomi</i> )	6 g
Phục thần ( <i>Poria</i> ).	16 g
Thảo quyết minh ( <i>Semen Cassiae</i> ).	12 g

Các dược liệu trong thành phần bài thuốc được kiểm định đạt tiêu chuẩn theo dược điển Việt Nam IV. Thuốc được sắc bào chế dạng cao lỏng đóng túi polyetylen tiệt trùng, tự động, hàm lượng 340mL cao lỏng/ngày chia 2 túi (170ml/túi), (tương đương 174g dược liệu khô/ngày = 3,48g dược liệu khô/kg cân nặng), đạt tiêu chuẩn cơ sở (Phụ lục 3a, 4a, 4b).

###### 2.1.1.2. *Thuốc - 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 của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy xét nghiệm sinh hóa bán tự động XC – 55 chemistry analyzer (Trung Quốc).

Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX - Diagnostics, định lượng trên máy Vet abc™ Animal Blood Counter.

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

Diazepam viên nén 5mg, tên biệt dược Seduxen (của công ty Gedeon Richter).

Nước muối 0,9% chai 500ml (của công ty B.Braun, Việt Nam).

Máy móc, dụng cụ và trang thiết bị phục vụ nghiên cứu

Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.

Kim đầu tù cho chuột uống. Cốc chia vạch thủy tinh

Bông, cồn 70% để vệ sinh máy móc sau mỗi lần đo, bơm kim tiêm 1ml.

Đồng hồ bấm giây, camera.

Dụng cụ dẫu cộng nâng cao: Cấu trúc, kích thước theo hướng dẫn [83].

Trục quay Rotarod 7650, máy đo sức bám 7106 của hãng Ugo – basile Italy.

Máy đo hoạt động ký Activity cage - Hãng Ugo-Basile – Italy.

### **2.1.2. Đối tượng nghiên cứu**

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, (100 con) cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 – 22g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung Ương cung cấp.

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 150-220g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung Ương cung cấp.

Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý 5-10 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu, bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột (do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung Ương cung cấp), uống nước tự do.

### **2.1.3. Địa điểm, thời gian nghiên cứu**

- Địa điểm: Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

- Thời gian: Từ 5/2015 đến 11/2015.

#### **2.1.4. Phương pháp nghiên cứu thực nghiệm**

##### **2.1.4.1. Nghiên cứu độc tính cấp:**

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD<sub>50</sub> của thuốc thử cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên chuột nhắt trắng theo đường uống [56],[65],[88].

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm.

Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống thuốc thử cao lỏng Dưỡng tâm an thần với 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 (gây chết 0% chuột). Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD<sub>50</sub> của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 14 sau khi uống thuốc cao lỏng DTAT [105],[108].

##### **2.1.4.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn**

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng theo đường uống, theo hướng dẫn của WHO [22],[43].

Chuột được chia ngẫu nhiên làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô chứng: Uống nước cất 1mL/100g/ngày.

- Lô trị 1: Uống cao lỏng DTAT liều 40,76ml/kg/ngày = 9,24 gam cao cô đặc/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 6 = 20,88 g dược liệu khô/kg/ngày). (Phụ lục 3a)

- Lô trị 2: Uống cao lỏng Dưỡng tâm an thần liều 122,28ml/kg/ngày = 27,72 gam cao cô đặc/kg/ngày (gấp 3 lần lô trị 1 = 62,64 g dược liệu khô/kg/ngày). (Phụ lục 3a)

Chuột được uống dung môi hoặc thuốc thử trong 8 tuần liên, mỗi ngày một lần vào buổi sáng [65],[108].

*Các chỉ tiêu theo dõi vào các thời điểm trước khi uống thuốc, sau khi uống thuốc 4 tuần và 8 tuần*

- Tình trạng chung, thể trọng của chuột
- 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 một số 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, lọc cầu thận thông qua: Định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.
- Mô bệnh học:
  - + Sau 8 tuần uống thuốc, chuột 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 ở mỗi lô.
  - + Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư – Liên hiệp các hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam (do PGS.TS. Lê Đình Roanh đọc kết quả vi thể).

*2.1.4.3. Nghiên cứu tác dụng an thần của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên mô hình thực nghiệm*

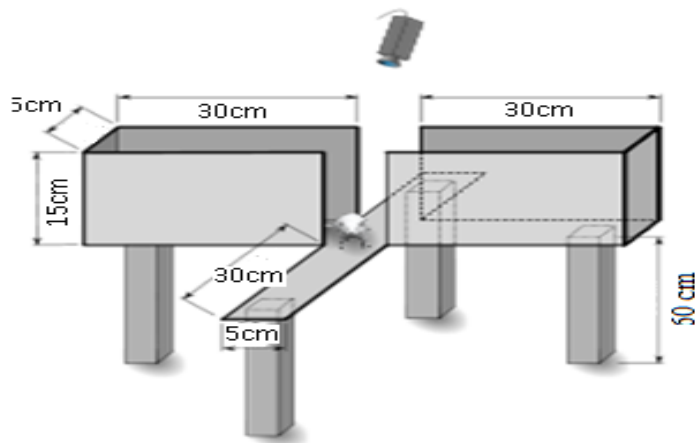
**\* Mô hình dấu cộng nâng cao**

Mô hình dấu cộng nâng cao được thực hiện theo phương pháp của G. Olayiwola và cộng sự [90].

Nghiên cứu được thực hiện nhằm mục đích đánh giá tác dụng giải lo âu của thuốc trên chuột nhắt dựa trên tâm lý căng thẳng sợ hãi của chuột khi ở khu vực hở, trên cao.

Mô hình gồm có các nhánh mở và nhánh đóng được đặt trên cao. Hành vi lo sợ được đặc trưng bởi thời gian ở nhánh đóng và số lần chuột vào nhánh đóng. Tăng thời gian và số lần ở nhánh mở hay giảm thời gian và số lần ở nhánh đóng thể hiện tác dụng an thần của thuốc.

**Cấu tạo mô hình:** Mô hình chữ thập nâng cao (elevated plus maze), mô hình được nâng cao 60 cm so với mặt đất. Ngoài rìa của nhánh mở có một gờ nhô cao 0,4cm để chuột không bị rơi khỏi mô hình. Cường độ chiếu sáng trong thời gian làm thực nghiệm được duy trì bằng bóng đèn 60W.



*Hình 1. Mô hình dẩu cộng nâng cao, [90].*

#### **Tiến hành nghiên cứu:**

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

Lô 1 (n=10): (*Chứng sinh học*): Uống nước cất 0,2 ml/10g

Lô 2 (n = 10): (*Diazepam*): Uống diazepam liều 2,4 mg/kg

Lô 3 (n = 10): (*DTAT liều tương đương lâm sàng - hệ số ngoại suy 12*):  
Liều 18,48g/kg (= 41,76 g dược liệu khô/kg/ngày)

Lô 4 (n = 10): (*DTAT liều gấp 3 liều lâm sàng*): Liều 55,44g/kg (= 125,28 g dược liệu khô/kg/ngày)

- Chuột được uống nước và thuốc thử tương ứng trong 7 ngày liên tiếp.

- Trước thử nghiệm chính thức chuột sẽ được khám phá và làm quen với chiều cao của mô hình vào ngày 6 trong 5 phút. Thử nghiệm chính thức được tiến hành vào ngày 7.

- Đưa chuột vào phòng nghiên cứu 60 phút trước khi tiến hành thử nghiệm
- Sau khi uống thuốc 1 giờ, chuột được đặt nhẹ nhàng vào vùng trung tâm

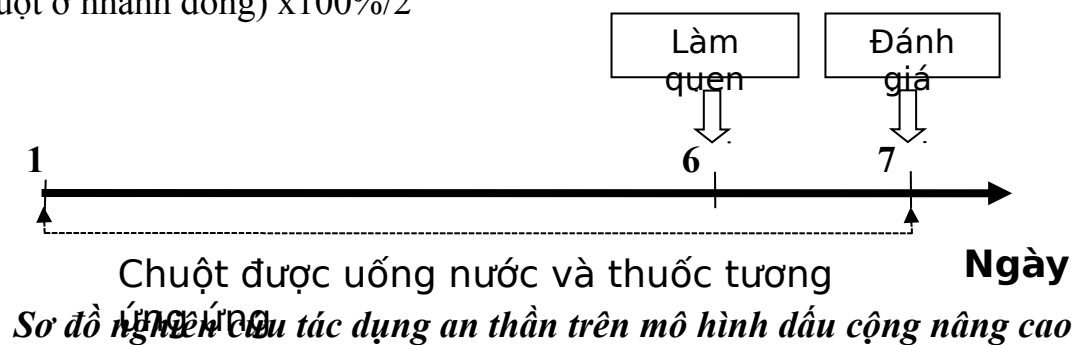
của mô hình hương đầu vào nhánh mở, theo dõi trong 5 phút.

- Chuột được tính vào các nhánh khi cả 4 chân chuột đặt vào nhánh đó.
- Sau mỗi thử nghiệm, mô hình được lau bằng cồn ethanol 70%.
- Các thử nghiệm đều được ghi hình bằng 1 camera.

### Chỉ số đánh giá [71]:

- Số lần chuột vào nhánh mở, số lần chuột vào nhánh đóng, thời gian chuột ở nhánh mở, thời gian chuột ở nhánh đóng.

- Tỷ lệ né tránh nhánh mở =  $(\% \text{ số lần chuột ở nhánh đóng} + \% \text{ thời gian chuột ở nhánh đóng}) \times 100\% / 2$



### \* Mô hình trục quay Rotarod:

Nghiên cứu đánh giá tác dụng an thần được tiến hành trên trục quay Rotarod, dựa theo mô hình của tác giả Shiotsuki H và cộng sự [97].



**Hình 2. Trục quay Rotarod**

**Tiến hành nghiên cứu:** Chuột nhắt trắng chia ngẫu nhiên thành 4 lô:

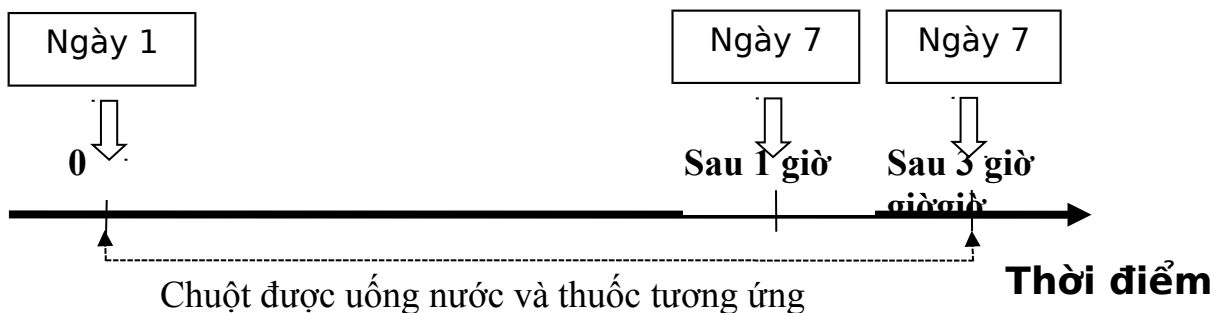
- Lô 1 (n = 10): (*Chứng sinh học*): Uống nước cất 0,2 ml/10g
- Lô 2 (n = 10): (*Diazepam*): Uống diazepam liều 2,4 mg/kg

Lô 3 (n = 10): (DTAT liều tương đương lâm sàng - hệ số ngoại suy 12):  
Liều 18,48g/kg (= 41,76 g dược liệu khô/kg/ngày)

Lô 4 (n = 10): (DTAT liều gấp 3 liều lâm sàng): Liều 55,44g/kg (= 125,28 g dược liệu khô/kg/ngày)

- Chuột được uống nước và thuốc thử tương ứng trong 7 ngày liên tiếp
- Số liệu được lấy vào các thời điểm trước khi dùng thuốc; ngày thứ 7 sau khi uống thuốc 1 giờ và sau uống thuốc 3 giờ.
- Đưa chuột vào phòng nghiên cứu 30 phút trước khi tiến hành thử nghiệm.
- Sau khi uống thuốc 1 giờ và 3 giờ, chuột được theo dõi thời gian bám của chuột trên trục quay.

**Chỉ số đánh giá:** Thời gian chuột trên trục quay tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, ngày thứ 7 sau uống thuốc 1 giờ và 3 giờ.



### **Sơ đồ nghiên cứu thời gian bám của chuột trên trục quay Rotarod**

#### **\* Mô hình đo hoạt động ký**

Mô hình Hoạt động ký được thực hiện theo phương pháp của Mill J và cộng sự (2002), [84].

Nghiên cứu được thực hiện nhằm mục đích đánh giá tác dụng giải lo âu của thuốc trên chuột nhắt dựa trên hoạt động bình thường của chuột khi ở trong điều kiện tối và ít tiếng ồn.

Mô hình gồm có một lồng kính hình hộp chữ nhật với kích thước 40 x 40 x 30 cm, bộ cảm biến di chuyển của chuột và thiết bị điện tử có màn hình hiển thị giúp tự động ghi lại số lần các hoạt động của chuột. Khi ở trong môi trường tối và ít tiếng ồn chuột có xu hướng khám phá lồng được biểu hiện

bằng các hoạt động di chuyển theo chiều ngang và hoạt động di chuyển lên cao theo chiều dọc. Giảm số lần di chuyển theo chiều ngang và giảm số lần di chuyển theo chiều dọc thể hiện tác dụng an thần của thuốc.



**Hình 3. Mô hình máy đo hoạt động ký [84].**

### **Tiến hành nghiên cứu:**

Chuột nhắt trắng chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 15 con

Lô 1 (n = 10): (*Chứng sinh học*): Uống nước cất 0,2 ml/10g

Lô 2 (n = 10): (*Diazepam*): Uống diazepam liều 2,4 mg/kg

Lô 3 (n = 10): (*DTAT liều tương đương lâm sàng - hệ số ngoại suy 12*):

Liều 18,48g/kg (= 41,76g dược liệu khô/kg/ngày)

Lô 4 (n = 10): (*DTAT liều gấp 3 liều lâm sàng*): Liều 55,44g/kg (=125,28g dược liệu khô/kg/ngày)

- Chuột được uống nước và thuốc thử tương ứng trong 7 ngày liên tiếp (*chuột uống thuốc khi đói*).

- Số liệu được lấy vào các thời điểm trước khi uống thuốc, ngày thứ 7 sau khi uống thuốc 1 giờ và sau uống thuốc 3 giờ.

- Đưa chuột vào phòng nghiên cứu 30 phút trước khi tiến hành thử nghiệm.

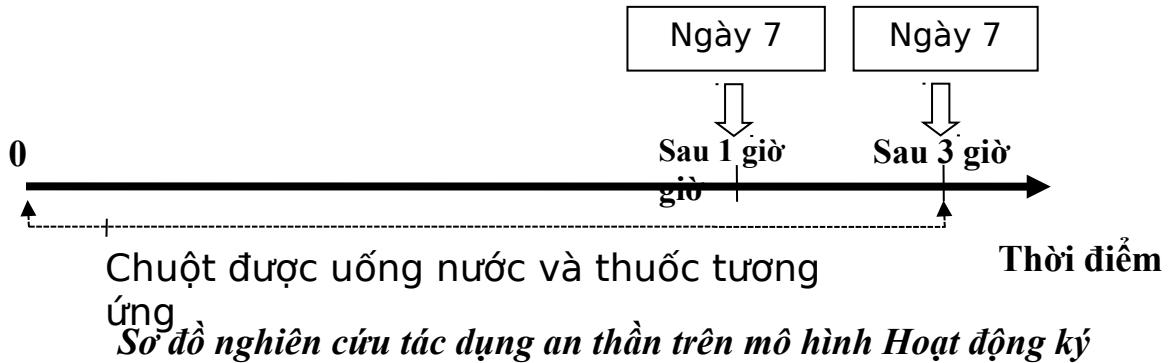
- Sau khi uống thuốc 1 giờ và 3 giờ, chuột được đặt nhẹ nhàng vào trong lồng hoạt động ký theo dõi trong 2 phút.

- Khi chuột di chuyển thì sẽ được thiết bị điện tử ghi lại và sau khi hết 2 phút ta ghi lại số liệu ra giấy.

- Sau mỗi thử nghiệm, lồng hoạt động ký được lau chùi sạch với cồn 70%.

Để đảm bảo thời gian tác dụng của thuốc, chia các lô chuột thành 2 lô nhỏ, cho uống thuốc cách nhau 1 giờ.

- Chỉ số đánh giá:** - Số lần chuột di chuyển theo chiều ngang.  
- Số lần chuột di chuyển theo chiều dọc.



**\* Mô hình đo sức bám.**

Mô hình đo sức bám của chuột được thực hiện theo phương pháp của Robert M.J. Deacon [96].



**Hình 4. Máy đo sức bám**

**Tiến hành nghiên cứu:**

Chuột nhắt trắng chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 15 con

Lô 1 (n = 10): (*Chứng sinh học*): Uống nước cất 0,2 ml/10g

Lô 2 (n = 10): (*Diazepam*): Uống diazepam liều 2,4 mg/kg

Lô 3 (n = 10): (*DTAT liều tương đương lâm sàng - hệ số ngoại suy 12*):

Liều 18,48g/kg (= 41,76g dược liệu khô/kg/ngày)

Lô 4 (n = 10): (*DTAT liều gấp 3 liều lâm sàng*): liều 55,44g/kg (= 125,28g dược liệu khô/kg/ngày)

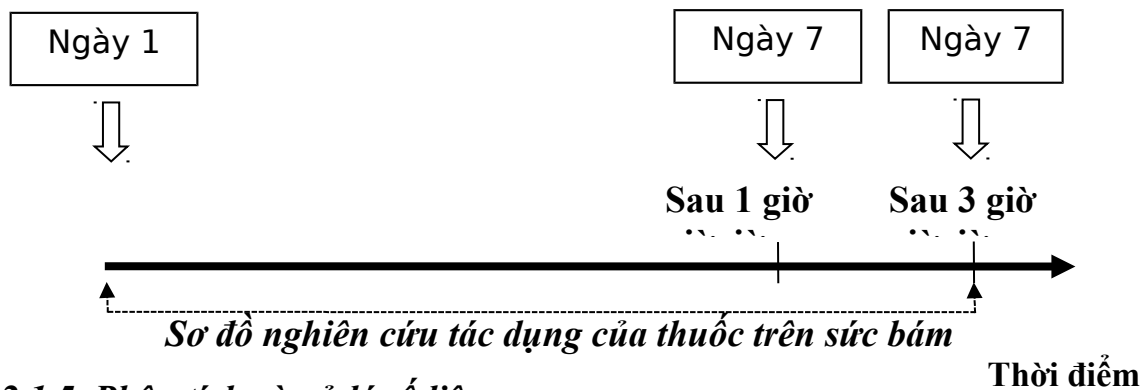
- Chuột được uống nước và thuốc thử tương ứng trong 7 ngày liên tiếp.
- Số liệu được lấy vào các thời điểm ngày thứ 7 sau khi uống thuốc 1 giờ và sau uống thuốc 3 giờ.



- Đưa chuột vào phòng nghiên cứu 30 phút trước khi tiến hành thử nghiệm.

- Sau khi uống thuốc 1 giờ và 3 giờ, chuột được đo sức bám trên máy.

**Chỉ số đánh giá [99]:** Sức bám thời điểm 1 giờ và 3 giờ sau khi chuột được uống nước và thuốc tương ứng



### 2.1.5. Phân tích và xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được xử lý thống kê theo phương pháp bằng test T-Student, phần mềm Excel 2010.

Số liệu được biểu diễn dưới dạng  $X \pm SD$ . Kiểm định các giá trị trung bình

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p \leq 0,05$ .

## 2.2. NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG

### 2.2.1. Chất liệu nghiên cứu :

2.2.1.1. *Thuốc nghiên cứu:* Cao lỏng “Dưỡng tâm an thần”. Chế phẩm sản xuất tại khoa dược bệnh viện Y Dược cổ truyền Thanh Hóa đạt tiêu chuẩn cơ sở. Thành phần thuốc và hàm lượng đóng túi, như đã đề cập ở mục 2.1.1. Tóm tắt quy trình sản xuất thuốc tại phụ lục 3a.

Liều dùng: Ngày uống 2 túi chia 2 lần. Mỗi lần uống 1 túi (170ml/túi), uống thuốc vào 11 giờ và 19 giờ hàng ngày sau bữa ăn trưa và chiều. Thời gian uống thuốc 30 ngày liên tục

### 2.2.1.2. Thuốc đối chứng

Là bài thuốc “Thiên vương bổ tâm” được sắc và đóng túi có nhãn, thành phần thuốc và hàm lượng gồm:

Đảng sâm 16 g

Huyền sâm 12 g

Đan sâm	16 g	Sinh địa	16 g
Bạch linh	16 g	Viễn chí	8 g
Ngũ vị tử	8 g	Mạch môn	10 g
Thiên môn	12 g	Đương quy	10 g
Bá tử nhân	12 g	Toan táo nhân	16 g
Cát cánh	10 g		

Dạng thuốc sắc đóng trong túi polyetylen, tiệt trùng, hàm lượng 340 ml chia 2 túi (170ml/túi). Do khoa dược bệnh viện Y Dược cổ truyền Thanh Hóa bào chế, đạt tiêu chuẩn cơ sở (Phụ lục 4c). Tóm tắt quy trình sản xuất thuốc được trình bày tại phụ lục (3b).

Liều dùng: Ngày uống 2 túi chia 2 lần. Mỗi lần uống 1 túi (170ml/túi), uống thuốc vào 11 giờ và 19 giờ hàng ngày sau bữa ăn trưa và chiều. Thời gian uống thuốc 30 ngày liên tục

### **2.2.2. Đối tượng nghiên cứu:**

Là những bệnh nhân được chẩn đoán mất ngủ không thực tồn, nằm điều trị nội trú tại bệnh viện Tâm thần Thanh Hóa và bệnh viện Y Dược cổ truyền tỉnh Thanh Hóa.

Tổng số bệnh nhân nghiên cứu từ tháng 1 năm 2016 đến tháng 2/2017. Chọn 165 bệnh nhân, tuổi từ 20 – 60 tuổi chia làm 2 nhóm theo phương pháp ghép cặp, tỷ lệ 2:1 dựa vào chẩn đoán mất ngủ không thực tồn của YHHĐ và thể tâm âm bất túc của YHCT.

#### **2.2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo YHHĐ**

**\* Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn giấc ngủ, mất ngủ không thực tồn theo ICD -10 (F51.0) [107]:**

1. Phàn nàn cả về triệu chứng khó đi vào giấc ngủ hay khó duy trì giấc ngủ, hay chất lượng giấc ngủ kém.

2. Rối loạn giấc ngủ đã xảy ra ít nhất là ba lần trong một tuần trong ít nhất là một tháng.

3. Rối loạn giấc ngủ gây nên sự mệt mỏi rõ rệt trên cơ thể hoặc gây khó khăn trong hoạt động chức năng lúc ban ngày.

4. Không có nguyên nhân tổn thương thực thể, như là tổn thương hệ thần kinh hoặc những bệnh lý khác, rối loạn hành vi, hoặc do dùng thuốc.

**\* Lâm sàng**

**- Các triệu chứng về giấc ngủ**

- + Thời lượng giấc ngủ giảm
- + Khó đi vào giấc ngủ
- + Hay tỉnh giấc vào ban đêm
- + Hiệu quả giấc ngủ giảm:  $\text{Số giờ ngủ} / \text{Số giờ nằm trên giường} \times 100\%$
- + Thức giấc sớm
- + Chất lượng giấc ngủ chưa tốt

**- Các triệu chứng liên quan đến chức năng ban ngày**

Trạng thái kém thoải mái, mệt mỏi vào ban ngày: Là hậu quả của trạng thái thiếu hụt giấc ngủ. Bệnh nhân mô tả thấy suy yếu, thụ động, ít quan tâm đến công việc luôn luôn suy nghĩ tập trung vào sức khỏe và giấc ngủ của họ. Khó hoàn tất các công việc trong ngày, kém thoải mái về cơ thể và giảm hứng thú trong công việc tiếp xúc với gia đình và bạn bè.

Sự cảnh tỉnh chủ quan vào ban ngày đặc biệt giảm hơn vào lúc trưa, chiều 12h – 16h, ngủ gà nhiều vào buổi trưa, hoạt động kém vào lúc 20 giờ và lúc đi ngủ. Như vậy, cả ngày sự cảnh tỉnh của họ xấu hơn so với người bình thường.

**- Các rối loạn tâm thần kèm theo:**

Các triệu chứng tâm thần thứ phát sau mất ngủ:

- + Khó tập trung chú ý, hay quên.
- + Trạng thái trầm cảm tâm căn nhẹ.
- + Lo âu kéo dài

+ Dễ ức chế cảm xúc và không có khả năng chế ngự được sự cáu gắt, bức tức của mình. Sự lo âu có thể xảy ra vào ban ngày nhưng thường tập trung vào buổi tối nhất là lúc chuẩn bị đi ngủ (lo rằng mình lại không đi ngủ được).

**\* Các test hỗ trợ chẩn đoán:**

- **Test Beck:** Bậc thang đánh giá trầm cảm (Beck Depression Inventory)

Cách làm và đánh giá test Beck xin tham khảo chi tiết ở phụ lục 1a

- **Test (SAS)- Zung:** Thang đánh giá lo âu của Zung gồm 20 câu hỏi dành cho người bệnh tự đánh giá số thứ tự 20 mục với 4 mức độ, cường độ và thời gian ghi điểm từ 1-4, tổng điểm là 80. Khi test Zung  $\geq 59$  điểm là lo âu bệnh lý.

Cách làm và đánh giá test Zung (xin tham khảo chi tiết ở phụ lục 1b).

- **Thang điểm Pittsburgh (PSQI):** Thang đánh giá chất lượng giấc ngủ của Daniel J. Buysw 1989 [59].

Cách đánh giá dựa theo 7 yếu tố vào giấc ngủ như sau:

+Yếu tố 1: Chất lượng giấc ngủ theo cảm giác chủ quan của bệnh nhân.

+ Yếu tố 2: Giai đoạn đi vào giấc ngủ.

+ Yếu tố 3: Thời lượng giấc ngủ.

+Yếu tố 4: Hiệu quả của thói quen đi ngủ (hiệu suất giấc ngủ).

+ Yếu tố 5: Rối loạn trong giấc ngủ

+ Yếu tố 6: Sự sử dụng thuốc ngủ.

+ Yếu tố 7: Rối loạn trong ngày.

Mỗi yếu tố đều được đánh giá ở 4 mức: Không có (0 điểm), nhẹ (1 điểm), vừa (2 điểm), nặng (3 điểm).

Một điểm tổng chung PSQI dùng đánh giá chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân (0- 21 điểm) được phân chia theo các mức sau:

Không có rối loạn giấc ngủ: 0 điểm; rối loạn nhẹ: 1 điểm; rối loạn vừa: 2 điểm; rối loạn nặng: 3 điểm.

Cách làm và đánh giá test Pittsburgh xin tham khảo chi tiết ở phần nghiên cứu trên lâm sàng và phụ lục 1c.

### 2.2.2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo y học cổ truyền

Trong nghiên cứu này chúng tôi dựa theo phương pháp khám (tứ chẩn) để quy nạp theo các hội chứng và chọn bệnh nhân thể Tâm âm hư và thể Tâm huyết hư, thuộc **tâm âm bất túc** thường gặp trên lâm sàng với biểu hiện như sau [5],[7],[32].

<b>Tứ chẩn Thể lâm sàng</b>	<b>Thể Tâm âm hư</b>	<b>Thể Tâm huyết hư</b>
Vọng	Sắc mặt nhợt, đầu lưỡi hồng, rêu lưỡi trắng mỏng hoặc không rêu.	Sắc mặt nhợt nhạt, hoặc úa vàng, miệng, chất lưỡi nhạt, rêu lưỡi trắng mỏng hoặc không rêu, tinh thần bạc nhược.
Văn	Tiếng nói nhỏ, rõ, hơi thở không hôi.	Tiếng nói nhỏ, rõ, hơi thở ngắn, không hôi.
Vấn	Tâm phiền, hồi hộp, ít ngủ hay mê, có mồ hôi trộm, kém ăn, miệng khô, miệng nhạt, môi mệ, chân tay buồn bã, triệu nhiệt, hoa mắt, ù tai, kinh nguyệt không đều, hoặc kinh ít.	Hồi hộp hay quên, ít ngủ hay mê, kém ăn, môi mệ, choáng váng, có thể xuất huyết dưới da, kinh nguyệt không đều, sắc nhợt, lượng nhiều, băng lậu hoặc kinh ít, kinh bế.
Thiết	Mạch tế sắc	Mạch tế nhược.

### 2.2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Tất cả các bệnh nhân đều được sàng lọc bằng kỹ năng lâm sàng, phiếu sàng lọc các test tâm lý (Test Beck > 19 điểm); Test Zung > 59 điểm.

- Những bệnh nhân mất ngủ có nguyên nhân thực tồn:

- + Mất ngủ liên quan đến bệnh thực thể tại não.
- + Mất ngủ liên quan đến bệnh thực thể ngoài não.

+ Mất ngủ liên quan đến bệnh loạn thần, tâm thần phân liệt, trầm cảm loạn thần, hưng cảm loạn thần. Bệnh nhân có rối loạn giấc ngủ thuộc các bệnh lý tâm thần nội sinh.

+ Bệnh nhân có kèm theo các bệnh lý về cơ thể, lạm dụng thuốc, có thai, đang cho con bú.

- Bệnh thuộc các thể theo YHCT: Thể tâm tỳ hư, Tâm thận bất giao, tâm đờm khí hư, thể can uất hóa hỏa.

- Bệnh nhân không hợp tác trong khi nghiên cứu, hoặc tự ý bỏ điều trị, hoặc dùng thêm thuốc an thần thuốc ngủ khác trong thời gian nghiên cứu.

### **2.2.3. Phương pháp nghiên cứu**

#### **2.2.3.1. Thiết kế nghiên cứu**

- Phương pháp nghiên cứu tiền cứu, thử nghiệm lâm sàng, có đối chứng.

- 165 bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Chia làm 2 nhóm theo phương pháp ghép cặp với tỷ lệ 2:1: Cứ 2 bệnh nhân dùng cao lỏng Dưỡng tâm an thần, có 1 bệnh nhân dùng thuốc sắc đóng túi Thiên vương bổ tâm đan.

+ Nhóm nghiên cứu: 110 bệnh nhân được điều trị bằng cao lỏng “Dưỡng tâm an thần”, liệu trình điều trị 30 ngày liên tục.

+ Nhóm đối chứng: 55 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc sắc đóng túi “Thiên vương bổ tâm”, liệu trình điều trị 30 ngày liên tục

#### **2.2.3.2. Cỡ mẫu**

Cỡ mẫu nghiên cứu:

Việc chọn lựa cỡ mẫu theo phương pháp nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng.

$$n = \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \cdot p \cdot q}{d^2} = \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \cdot p \cdot q}{(p \cdot \delta)^2}$$

Công thức tính cỡ mẫu:

Trong đó : n là số lượng bệnh nhân cần nghiên cứu

p = 0,88. (tỷ lệ khỏi) [37].

q = 1- p

$Z =$  độ tin cậy của xác suất với  $\alpha = 0,05$  thì  $Z = 1,96$

$\delta$  là sai số,  $\delta = 10\%$

Ta có : 
$$n = \frac{1,96^2 \cdot 0,88 \cdot 0,12}{(0,88 \cdot 0,10)^2}$$

$n = 53$  bệnh nhân.

#### 2.2.3.3. Quy trình nghiên cứu:

- Tuyển chọn bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu và lập bệnh án theo mẫu thống nhất (xin tham khảo chi tiết ở phụ lục 2)

- Khám lâm sàng bao gồm cả các test đánh giá trên lâm sàng và làm đầy đủ các xét nghiệm cận lâm sàng theo yêu cầu nghiên cứu cho mỗi bệnh nhân

- Tiến hành chia 2 nhóm nghiên cứu và đối chứng, nhóm nghiên cứu dùng cao lỏng “Dưỡng tâm an thần” nhóm đối chứng dùng cao lỏng “Thiên vương bổ tâm”, thời gian điều trị 30 ngày liên tục, trong quá trình điều trị bệnh nhân không dùng bất cứ một loại thuốc an thần nào khác

- Các lượng giá về triệu chứng lâm sàng, các test đánh giá lâm sàng và thăm dò chức năng được tiến hành sau 15 ngày điều trị (D15), sau 30 ngày điều trị (D30). Các xét nghiệm được làm trước và sau 30 ngày điều trị.

- Các tác dụng không mong muốn được theo dõi liên tục trong quá trình điều trị.

- Sau khi kết thúc điều trị, phân tích số liệu và viết báo cáo.

#### 2.2.3.4. Chỉ tiêu quan sát:

##### \* Trên lâm sàng

**Các triệu chứng về giấc ngủ, triệu chứng liên quan đến mất ngủ và thang điểm PITTSBURGH(PSQI) [59].**

- Thời gian đi vào giấc ngủ: Sau khi đã nằm trên giường mỗi đêm mất khoảng bao nhiêu phút mới ngủ được.

- Thời lượng giấc ngủ: Là thời gian ngủ được, đơn vị tính theo giờ/đêm.

- Hiệu quả giấc ngủ (hiệu suất) = Số giờ ngủ/Số giờ nằm trên giường x 100%.

- Rối loạn giấc ngủ: Tỉnh dậy lúc nửa đêm hoặc dậy quá sớm lúc buổi sáng (số lần /tuần).

- Chất lượng giấc ngủ theo đánh giá chủ quan của bệnh nhân: Tốt, khá, trung bình, kém

- Tình trạng buổi sáng được đánh giá theo các mức độ sau [59]:

+ Tốt: Sau khi ngủ dậy thấy cơ thể thoải mái, mệt nhọc biến mất, vẻ mặt tươi tỉnh.

+ Cải thiện: Sau khi ngủ dậy thấy cơ thể thoải mái nhưng vẻ mặt còn mệt mỏi.

+ Không đổi: Sau khi ngủ dậy không đem lại sức lực và tươi tỉnh, mệt mỏi, hay ngáp vặt.

+ Nặng: Sau khi ngủ dậy thấy cơ thể mệt mỏi hơn, dáng vẻ chậm chạp hơn.

- Các triệu chứng liên quan đến chức năng ban ngày [59]:

+ Khó khăn trong việc giữ tỉnh táo khi lái xe, lúc ăn, hay lúc tham gia vào các hoạt động xã hội.

+ Khó khăn trong việc duy trì sự nhiệt tình để hoàn thành công việc.

- Các triệu chứng cơ thể kèm theo:

+ Mệt mỏi.

+ Sút cân.

- Các triệu chứng tâm thần thứ phát sau mất ngủ [59]:

+ Khó tập trung chú ý, hay quên, hoa mắt chóng mặt, đau đầu.

+ Trạng thái trầm cảm tâm căn nhẹ.

+ Lo âu kéo dài, lo âu có thể xảy ra vào ban ngày nhưng thường tập trung vào buổi tối nhất là lúc chuẩn bị đi ngủ vì lo sợ không ngủ được.

**Thời điểm theo dõi:**



Các triệu chứng lâm sàng, nhật ký giấc ngủ được theo dõi liên tục cập nhật hàng ngày, và lượng giá vào các thời điểm ngày đầu vào (D0); sau điều trị ngày thứ 15 (D15), sau điều trị ngày thứ 30 (D30).

***Các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng:***

Gồm các triệu chứng lâm sàng toàn thân và tại chỗ như thay đổi mạch, huyết áp, rối loạn tiêu hóa, mất ngủ, dị ứng...

Thời điểm theo dõi: Trong suốt quá trình nghiên cứu, ghi chép lại tác dụng không mong muốn: Tần số xuất hiện, mức độ nặng nhẹ, thời gian kéo dài, các xử lý.

***\* Chỉ tiêu quan sát về cận lâm sàng:***

**Trên điện não đồ [4]:**

- Thời gian ghi điện não: 8-10 giờ sáng.
- Phương pháp ghi: Theo phương pháp Jasper, mắc đạo trình đơn lưỡng cực.
- Các chỉ tiêu điện não đồ được nghiên cứu theo dõi là biên độ, tần số, chỉ số phần trăm của các sóng.
  - + Tần số sóng điện não là số lượng chu kỳ sóng tính trong một giây, đơn vị là CK/ giây.
  - + Biên độ sóng điện não được tính bằng cách đo độ cao từ đỉnh cao nhất đến đỉnh thấp nhất, tính bằng microvon.
  - + Chỉ số sóng điện não được tính bằng cách xác định số lượng các sóng điện não trên bảng ghi có trong một đơn vị thời gian, sau đó tính ra phần trăm.
- Các thông số được đánh giá trên điện não đồ là tần số, biên độ và chỉ số các sóng cơ bản của điện não là alpha và beta. Các chỉ số này được khảo sát ở vùng chẩm và vùng thái dương ở hai bên bán cầu não.

**Trên xét nghiệm máu và nước tiểu:**

- Các chỉ số huyết học và sinh hóa máu: Công thức máu, huyết sắc tố, creatinin, ALT, AST.

- Các chỉ số cận lâm sàng trong nước tiểu: Tế bào, protein....

Các chỉ số trên được đánh giá vào 2 thời điểm: Ngày vào viện (D0), ngày thứ 30 của điều trị (D30).

#### 2.2.3.5. Phương pháp đánh giá

##### \* Phương pháp đánh giá hiệu quả điều trị

Phân loại mức cải thiện về hiệu suất giấc ngủ theo các mức như sau [59].

Tốt: Hiệu quả giấc ngủ  $\geq 85\%$

Khá: Hiệu quả giấc ngủ  $75\% - <85\%$

Trung bình: Hiệu quả giấc ngủ  $65\% - <75\%$

Kém: Hiệu quả giấc ngủ  $<65\%$

- Phân loại chất lượng giấc ngủ theo các mức như sau [59]:

+ Tốt: Dễ vào giấc, ngủ sâu, sáng khoái sau khi ngủ, không còn mệt nhọc, hiệu suất giấc ngủ  $\geq 85\%$ .

+ Khá: Dễ vào giấc, cảm thấy ngủ đủ giấc, ngủ dậy ít mệt mỏi. Hiệu suất giấc ngủ  $75\% - <85\%$ .

+ Trung bình: Vào giấc khó hơn, ngủ không sâu, dễ tỉnh giấc, ngủ lại ít, ngủ dậy mệt mỏi, hiệu suất giấc ngủ  $65\% - <75\%$ .

+ Kém: Khó vào giấc ngủ, hay mê, hay tỉnh giấc, khó ngủ lại, hoặc thức trắng đêm, sau khi ngủ dậy thấy cơ thể mệt mỏi hơn, dáng vẻ chậm chạp, hiệu suất giấc ngủ  $<65\%$ .

- So sánh thay đổi giá trị trung bình sau điều trị so với trước điều trị của các chỉ số: Thời gian đi vào giấc ngủ (đơn vị tính: Phút); thời gian ngủ được/đêm (đơn vị tính: Giờ), điểm Pittsburgh (điểm PSQI), tần suất thức giấc sớm (lần/tuần), tỷ lệ các rối loạn lâm sàng trong ngày liên quan đến mất ngủ, thay đổi các sóng điện não

- Đánh giá hiệu quả điều trị trên 2 thể bệnh của y học cổ truyền: Tâm âm hư, Tâm huyết hư.

##### \* Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc

### **Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc trên lâm sàng:**

Đánh giá về các triệu chứng, mức độ rối loạn các tác dụng không mong muốn xuất hiện trong thời gian điều trị, tần số xuất hiện, mức độ nặng nhẹ, thời gian kéo dài, các xử lý.

### **Đánh giá ảnh hưởng của thuốc trên một số chỉ số cận lâm sàng**

- So sánh sự thay đổi của các giá trị trung bình sau điều trị so với trước điều trị của các chỉ số huyết học, chức năng gan (enzym transaminase: ALT, AST), chức năng thận (ure và creatinin máu), nước tiểu.

- Tỷ lệ % số ca (bệnh nhân) thay đổi bất thường về sinh hóa, huyết học sau điều trị.

#### *2.2.3.6. Công cụ thu thập thông tin*

Thông tin được thu thập qua bệnh án NC. Bệnh án NC được thiết kế để thu thập thông tin đáp ứng được mục tiêu nghiên cứu. Tham khảo mẫu bệnh án Viện sức khỏe Tâm thần Bệnh viện Bạch Mai, bảng phân loại bệnh Quốc tế lần thứ 10 chương F(ICD-10F) mục F51 và tham khảo tiêu chuẩn chẩn đoán các rối loạn tâm thần của Hiệp hội tâm thần Mỹ lần thứ 4(DSM-IV).

#### *2.2.3.7. Kỹ thuật thu thập thông tin*

Phỏng vấn bệnh nhân và người nhà bệnh nhân để thu thập các thông tin về đối tượng: Thông tin cá nhân, tiền sử bản thân, gia đình, quá trình điều trị trước đó, số ngày mất ngủ ...

- Khám lâm sàng: Xác định các triệu chứng như thời gian ngủ mỗi đêm, số lần thức giấc sớm/tuần, các triệu chứng hậu quả của mất ngủ, các triệu chứng khác nếu có

- Làm các test tâm lý, test sàng lọc, test Pittsburgh (phụ lục 1).

- Làm các xét nghiệm cận lâm sàng thường quy cần thiết, khi nghi ngờ các bệnh lý thực thể hoặc lạm dụng chất, làm thêm các xét nghiệm riêng biệt cho từng loại bệnh.

\* **Địa điểm nghiên cứu:** Tại bệnh viện Tâm thần tỉnh Thanh Hóa, bệnh viện Y Dược cổ truyền tỉnh Thanh Hóa.

\* **Thời gian nghiên cứu:** Từ 1/2016 - 12/2017.

#### **2.2.4. Xử lý số liệu**

Các số liệu được xử lý theo toán xác suất thống kê trong y sinh học, chương trình SPSS và EXCELL.2000 với các thuật toán thống kê thích hợp.

#### **2.2.5. Khía cạnh đạo đức của đề tài**

- Khi tiến hành NC trên lâm sàng được sự đồng ý của Hội đồng y đức bệnh viện Tâm thần Thanh Hóa và Hội đồng y đức bệnh viện Y Dược cổ truyền Thanh Hóa (phụ lục 5), Hội đồng y đức Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.

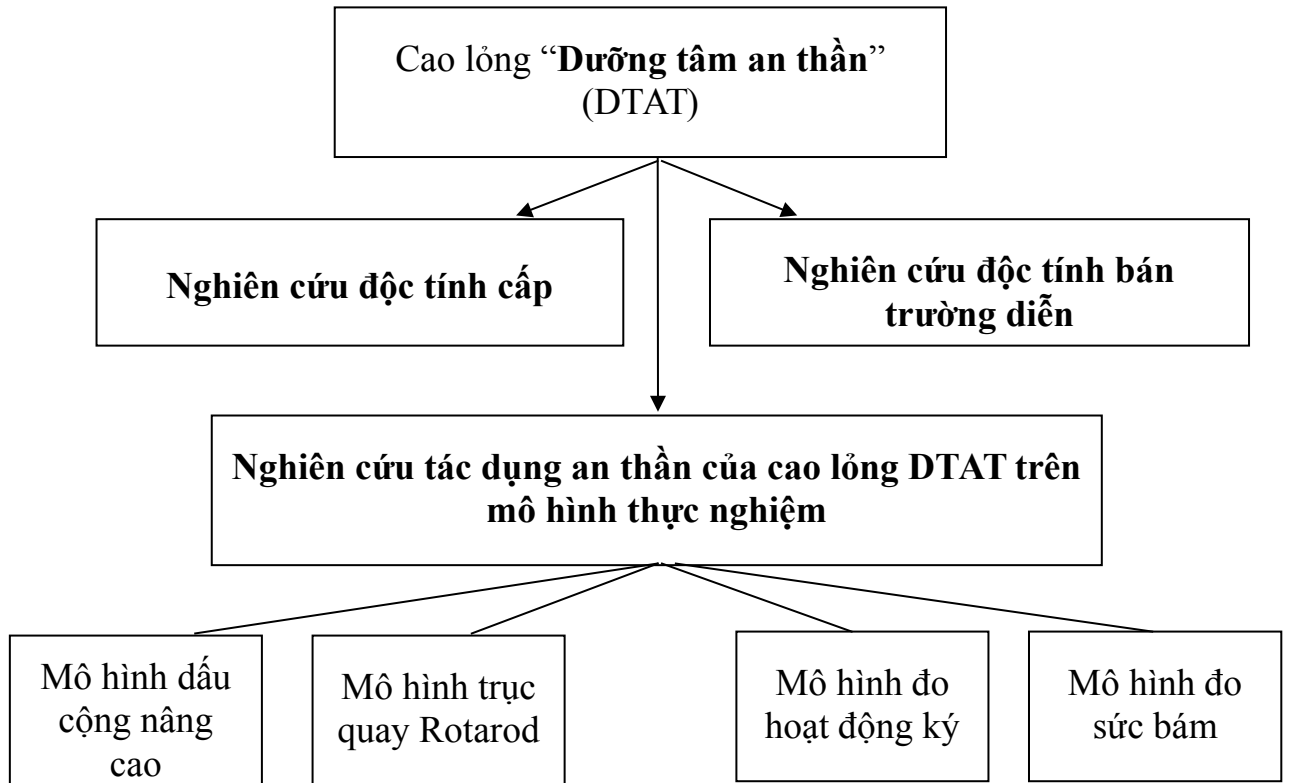
- Chúng tôi thông báo rõ mục đích nghiên cứu với bệnh nhân và người nhà bệnh nhân. Nghiên cứu chỉ được tiến hành khi được sự đồng ý của bệnh nhân và họ có quyền rút khỏi nghiên cứu với bất kỳ lý do gì. Các thông tin liên quan đến các đối tượng nghiên cứu đều được bảo mật và chỉ được thông báo với bệnh nhân. Trong quá trình nghiên cứu bệnh nhân được miễn phí xét nghiệm và cung cấp thuốc.

Nếu trong quá trình nghiên cứu BN không đỡ hoặc nặng hơn sẽ được chuyển phương pháp điều trị phù hợp.

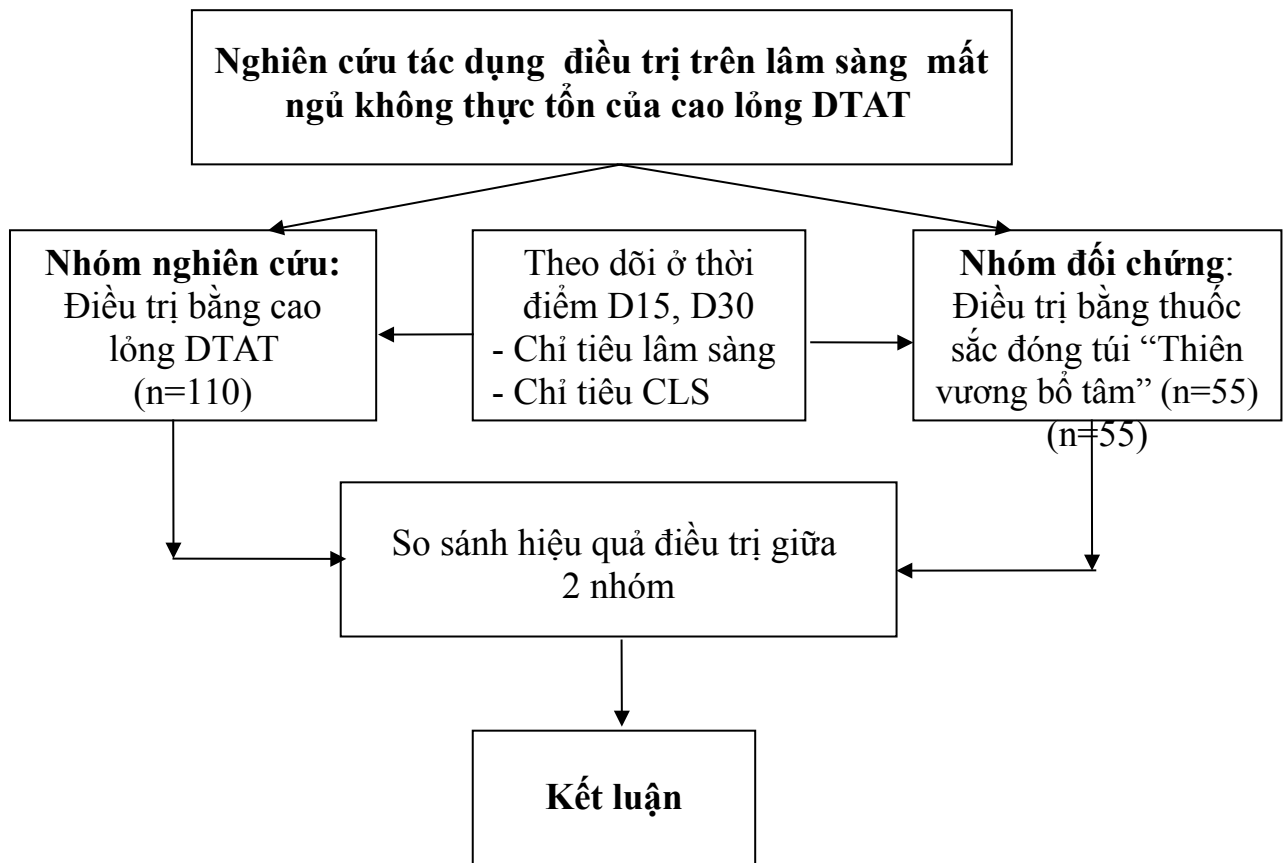
Vấn đề chẩn đoán xác định, can thiệp điều trị được tiến hành với sự hội chẩn và giám sát của lãnh đạo viện, bệnh viện.

Nghiên cứu chỉ nhằm góp phần nâng cao chất lượng điều trị, chẩn đoán bệnh và nâng cao chất lượng chăm sóc bệnh nhân.

**Sơ đồ 2: QUY TRÌNH NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM**



**Sơ đồ 3: QUY TRÌNH NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG**



### CHƯƠNG III

#### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM CỦA CAO LÔNG DƯỠNG TÂM AN THẦN

##### 3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp

Chuột nhắt trắng được uống thuốc thử cao lông Dưỡng tâm an thần từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều 17,0 g cao cô đặc/kg thể trọng chuột tương đương 0,25 ml/10 g, 3 lần trong 24 giờ dung dịch gốc. Theo dõi chuột chết, và các triệu chứng bất thường trong 72 giờ sau uống thuốc lần duy nhất và trong suốt 7- 14 ngày.

6,8g cao cô đặc/kg (30ml/kg) = 15,37g dược liệu khô  $\approx$  4,4 liều LS.

10,2g cao cô đặc/kg (45ml/kg) = 23,05g dược liệu khô  $\approx$  6,6 liều LS.

13,6 cao cô đặc/kg (60ml/kg) = 30,73g dược liệu khô  $\approx$  8,8 liều LS.

17,0g cao cô đặc/kg (75ml/kg) = 38,42g dược liệu khô  $\approx$  11 liều LS.

**Bảng 3.1: Kết quả nghiên cứu độc tính cấp theo liều của Thuốc thử cao lông Dưỡng tâm an thần**

Lô chuột	n	Liều (g/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	6,8	0	Không chết, không tiêu chảy, ít hoạt động, ngủ nhiều.
Lô 2	10	10,2	0	Không chết, không tiêu chảy, ít hoạt động, ngủ nhiều.
Lô 3	10	13,6	0	Không chết, không tiêu chảy, ít hoạt động, ngủ nhiều.
Lô 4	10	17,0	0	Không chết, ít hoạt động, ngủ nhiều, tiêu chảy 40 % số động vật trong lô.

Kết quả ở bảng 3.1 cho thấy: Thuốc thử cao lông DTAT không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 17g cao cô đặc/kg = 38,42g dược liệu khô, ( $\approx$  11 liều trên lâm sàng, 6,8ml cao lỏng /kg/ngày  $\approx$  1,54 gam cao cô đặc/kg/ngày).

Chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng của thuốc thử cao lỏng DTAT trên đường uống.

### 3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn

#### 3.1.2.1. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng:

- **Tình trạng chung:** Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở lô chứng hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Chuột ở 2 lô uống DTAT ăn uống tốt, tuy nhiên hoạt động chậm, ngủ nhiều, bắt đầu xuất hiện tiêu chảy sau khi uống thuốc 1 tuần ở liều cao gấp 3 lần sàng.

- **Sự thay đổi thể trọng chuột cống:**

**Bảng 3.2. Ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần đến thể trọng chuột cống trắng**

Thời gian	Lô chứng		Lô trị 1		Lô trị 2	
	Trọng lượng (g)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (g)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (g)	% tăng trọng lượng
Trước uống thuốc	163,00 ± 21,63		159,00 ± 26,85		169,00 ± 32,81	
Sau 4 tuần uống thuốc	202,00 ± 22,01	24,43 ± 7,62	159,00 ± 40,67	-0,85 ± 12,77	194,00 ± 23,19	16,21 ± 9,95
<i>p trước - sau</i>	< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Sau 8 tuần uống thuốc	214,00 ± 25,91	31,71 ± 10,05	167,50 ± 45,54	4,69 ± 18,57	170,00 ± 23,21	1,78 ± 10,56
<i>p trước - sau</i>	< 0,05		> 0,05		> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy: Sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc thử, trọng

lượng chuột ở lô chứng tăng so với trước khi NC. Trọng lượng chuột ở 2 lô điều trị ít tăng so với trước khi NC ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên khi so sánh với lô chứng sinh học, mức độ gia tăng trọng lượng chuột giữa các lô dùng thuốc thử thấp hơn rõ rệt so với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ ).

3.1.2.2. *Đánh giá chức năng tạo máu:*

**Bảng 3.3. Ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần đến số lượng hồng cầu và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột cống trắng**

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/l)			Thể tích trung bình hồng cầu (fl)		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Trước uống thuốc	8,43 ± 0,53	7,85 ± 0,94	7,69 ± 1,24	56,30 ± 0,67	58,10 ± 4,15	56,00 ± 1,25
Sau 4 tuần uống thuốc	7,90 ± 0,69	7,63 ± 0,60	7,29 ± 0,48	57,10 ± 1,66	57,70 ± 1,42	57,10 ± 1,37
<i>p trước - sau</i>	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Sau 8 tuần uống thuốc	8,13 ± 1,18	7,84 ± 0,55	7,62 ± 0,53	54,82 ± 2,43	56,80 ± 2,70	54,95 ± 1,38
<i>p trước - sau</i>	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy: Sau 4 tuần và 8 tuần uống cao lỏng DTAT, số lượng hồng cầu ở cả 2 lô trị có xu hướng giảm so với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ ), tuy nhiên không có sự khác biệt khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ). Đối với thể tích trung bình hồng cầu, trước và sau uống thuốc so với nhóm chứng không có sự thay đổi ( $p > 0,05$ ).



**Bảng 3.4. Ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần đến hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit trong máu chuột cống trắng**

Thời gian	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)			Hematocrit (%)		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Trước uống thuốc	15,44 ± 1,09	14,60 ± 0,87	14,62 ± 0,75	47,91 ± 3,59	45,74 ± 2,49	43,51 ± 6,17
Sau 4 tuần uống thuốc	14,50 ± 1,10	14,44 ± 1,25	14,34 ± 0,75	44,34 ± 3,49	44,07 ± 4,02	44,97 ± 2,56
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 8 tuần uống thuốc	14,74 ± 1,87	14,70 ± 1,01	12,76 ± 0,77	51,92 ± 6,64	44,49 ± 3,36	42,74 ± 3,06
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kết quả trên cho thấy: Sau 8 tuần uống cao lỏng DTAT, hàm lượng huyết sắc tố và hematocrit ở lô trị 2 (DTAT liều cao) có xu hướng giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.5. Ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần đến số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu trong máu chuột cống trắng**

Thời gian	Số lượng bạch cầu (G/l)			Số lượng tiểu cầu (G/l)		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Trước uống thuốc	5,16 ± 1,06	4,66 ± 0,46	5,76 ± 1,23	511,80 ± 156,19	608,80 ± 78,25	519,70 ± 91,38
Sau 4 tuần uống thuốc	4,32 ± 0,71	4,84 ± 0,59	5,15 ± 1,08	613,60 ± 80,53	628,90 ± 68,30	582,80 ± 124,11
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 8 tuần uống thuốc	6,31 ± 0,95	5,38 ± 1,04	5,59 ± 1,59	766,28 ± 237,09	576,80 ± 63,97	533,43 ± 70,27
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kết quả ở bảng 3.5 cho thấy: Sau 4 tuần và 8 tuần uống cao lỏng DTAT, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu ở cả lô trị 1 (uống liều thấp) và lô trị 2 (liều cao) không có sự khác biệt so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.6. Ảnh hưởng của cao lỏng DTAT đến công thức bạch cầu chuột công 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	90,40 ± 5,38	9,60 ± 5,38	89,60 ± 6,88	10,40 ± 6,88	88,50 ± 3,69	11,50 ± 3,69
Sau 4 tuần uống thuốc	90,20 ± 3,94	9,80 ± 3,94	88,10 ± 4,70	11,90 ± 4,70	85,60 ± 4,22	14,40 ± 4,22
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 8 tuần uống thuốc	82,41 ± 12,12	15,74 ± 10,91	83,80 ± 10,72	16,20 ± 10,72	80,94 ± 18,12	19,09 ± 18,18
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kết quả ở bảng 3.6 cho thấy: Sau 4 tuần và 8 tuần uống cao lỏng DTAT, công thức bạch cầu ở cả lô trị 1 (uống liều thấp) và lô trị 2 (liều cao) không có sự khác biệt so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.2.3. Đánh giá chức năng gan, thận:

**Bảng 3.7. Ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên hoạt độ enzym AST, ALT ở chuột cống trắng**

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/l)			Hoạt độ ALT (UI/l)		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Trước uống thuốc	116,00 ± 14,38	117,60 ± 38,45	121,80 ± 12,54	66,80 ± 12,02	59,10 ± 4,77	65,80 ± 5,39
<b>Sau 4 tuần uống g thu ốc</b>	127,50 ± 20,62	141,50 ± 19,55	141,40 ± 30,39	60,70 ± 13,58	61,20 ± 8,55	66,30 ± 11,29
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 8 tuần uống thuốc	116,50 ± 19,03	130,10 ± 9,01	134,30 ± 23,95	74,50 ± 14,69	64,60 ± 9,89	76,10 ± 12,86
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy: Sau 4 tuần và 8 tuần uống DTAT, hoạt độ enzym AST, ALT trong máu chuột cống ở cả lô trị 1 và lô trị 2, không có sự khác biệt so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ )

**Bảng 3.8. Ảnh hưởng của cao lỏng DTAT trên bilirubin toàn phần và cholesterol toàn phần trong máu ở chuột cống trắng**

Thời gian	Bilirubin toàn phần (mmol/l)			Cholesterol (mmol/l)		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Trước uống thuốc	13,10 ± 0,34	13,32 ± 0,30	13,36 ± 0,25	2,20 ± 0,51	1,84 ± 0,46	2,13 ± 0,32
Sau 4 tuần uống thuốc	13,26 ± 0,32	13,45 ± 0,42	13,43 ± 0,34	2,50 ± 0,34	2,27 ± 0,43	2,23 ± 0,40
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 8 tuần uống thuốc	13,39 ± 0,49	13,38 ± 0,47	13,41 ± 0,30	2,44 ± 0,52	2,07 ± 0,21	2,50 ± 0,35
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kết quả ở bảng 3.8 cho thấy: Sau 4 tuần và 8 tuần uống DTAT, nồng độ bilirubin toàn phần, cholesterol toàn phần trong máu chuột cống ở cả lô trị 1 và lô trị 2, không có sự khác biệt so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ )

**Bảng 3.9. Ảnh hưởng của cao lỏng DTAT trên albumin (g/dl) máu chuột cống trắng**

Thời gian	Albumin (g/dl)		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Trước uống thuốc	4,21 ± 0,52	3,96 ± 0,87	4,29 ± 0,67
Sau 4 tuần uống thuốc	4,28 ± 0,49	3,90 ± 0,42	3,81 ± 0,21
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 8 tuần uống thuốc	4,36 ± 1,15	3,93 ± 0,37	3,77 ± 0,31
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	< 0,05

Kết quả ở bảng 3.9 cho thấy: Sau 4 tuần và 8 tuần uống cao lỏng DTAT, nồng độ albumin trong máu chuột cống ở 2 lô trị có xu hướng giảm, nhưng không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa 2 thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ), chỉ có lô 2 tuần thứ 8 nồng độ Albumin trong máu chuột cống trắng giảm ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.10. Ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên nồng độ creatinin máu ở chuột cống trắng**

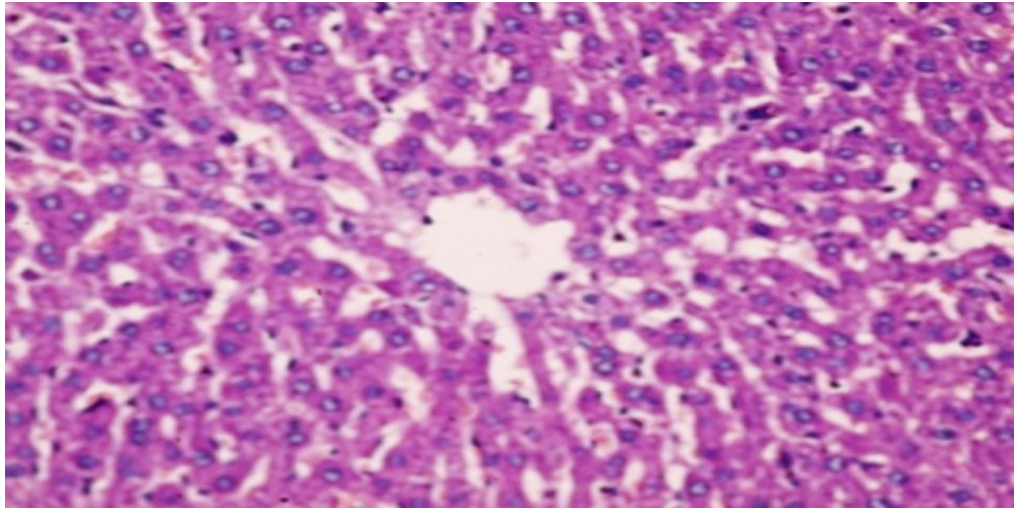
Thời gian	Creatinin (mg/dl)		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Trước uống thuốc	1,05 ± 0,05	1,05 ± 0,05	1,05 ± 0,05
Sau 4tuần uống thuốc	1,05 ± 0,05	1,06 ± 0,05	1,05 ± 0,05
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 8 tuần uống thuốc	1,06 ± 0,05	1,05 ± 0,05	1,04 ± 0,05
<i>p (trước - sau)</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kết quả ở bảng 3.10 cho thấy: Sau 4 tuần và 8 tuần uống cao lỏng DTAT, nồng độ creatinin trong máu chuột cống ở cả lô trị 1 (uống cao lỏng DTAT liều thấp) và lô trị 2 (uống cao lỏng DTAT liều cao) hầu như 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 ( $p > 0,05$ ).

#### 3.1.2.4. Thay đổi về mô bệnh học:

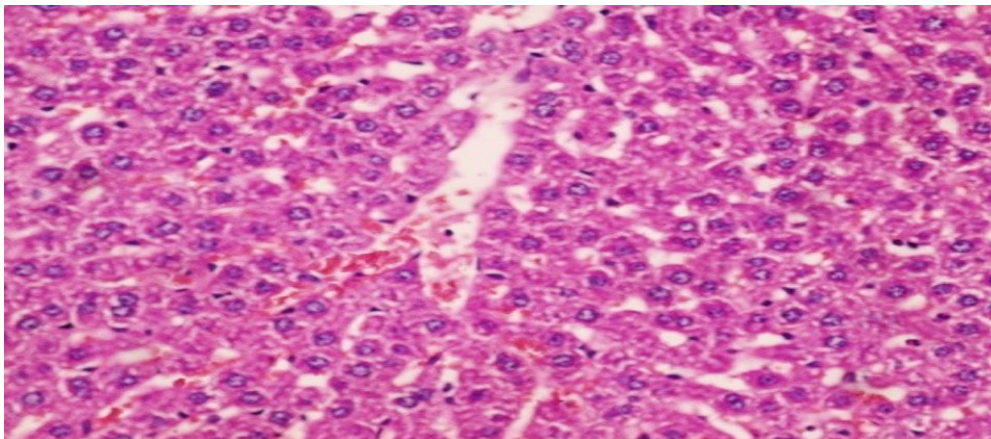
- **Đại thể:** Trên tất cả các chuột cống trắng thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá về kích thước, màu sắc, mật độ, không khác biệt so với lô chứng.

- **Nhận xét kết quả nghiên cứu hình thái đại thể của gan chuột cống trắng:** Sau uống DTAT liều 9,24g/kg/ngày và 27,72g/kg/ngày trong 8 tuần cũng cho thấy kích thước, màu sắc, mật độ bình thường, không khác biệt so với lô chứng.



*Ảnh 3.1 (chuột công số 305)*

**Ảnh 3. 1: Hình thái vi thể gan chuột công lô trị 1 (chuột công số 305)  
(HE x 400)**



*Ảnh 3.2 (chuột công số 189)*

**Ảnh 3.2: Hình thái vi thể gan chuột công lô trị 2 (chuột công số 189)  
(HE x 400)**

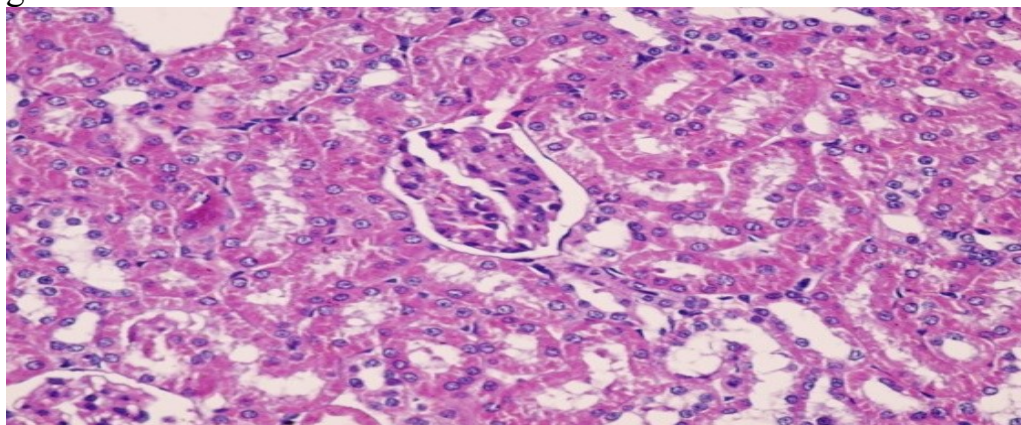
- + **Hình thái vi thể gan:** + Lô chứng: Hình ảnh gan bình thường
- + Lô trị 1 (uống cao lỏng DTAT liều thấp - Ảnh 3.1): Hình ảnh gan bình thường
- + Lô trị 2 (uống cao lỏng DTAT liều cao - Ảnh 3.2): Hình ảnh gan bình thường

Nghiên cứu cấu trúc vi thể gan ở 2 lô dùng DTAT thấy cấu trúc gan không

bị đảo lộn, tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy và vùng khoảng cửa không xơ hóa, không xâm nhập viêm, không có sự khác biệt so với lô chứng.

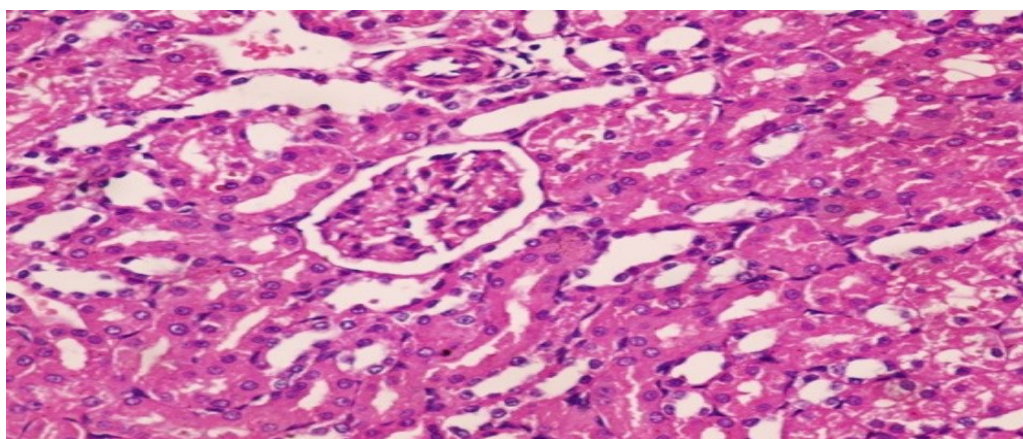
**- Nhận xét kết quả NC hình thái đại thể của thận chuột cống trắng:**

Sau uống DTAT liều 9,24g/kg/ngày và 27,72g/kg/ngày trong 8 tuần cũng cho thấy kích thước, màu sắc, mật độ bình thường, không khác biệt so với lô chứng.



*Ảnh 3.3 (chuột cống số 302)*

**Ảnh 3.3: Hình thái vi thể thận chuột cống lô trị 1 (chuột cống số 302)  
(HE x 400)**



*Ảnh 3.4 (chuột cống số 189)*

**Ảnh 3.4: Hình thái vi thể thận chuột cống lô trị 2 (chuột cống số 189)  
(HE x 400)**

- **Hình thái vi thể thận:** + Lô chứng: Hình ảnh thận bình thường
- + Lô trị 1 (uống cao lỏng DTAT liều thấp - Ảnh 3.3): Hình ảnh thận bình thường
- + Lô trị 2 (uống cao lỏng DTAT liều cao - Ảnh 3.4): Hình ảnh thận bình thường



- Không có sự khác biệt giữa lô chứng và cả 2 lô uống thuốc thử cao lỏng Dưỡng tâm an thần. Cấu trúc vi thể thận ở 2 lô dùng DTAT thấy cầu thận và các ống thận có cấu trúc bình thường, không xơ hóa, không tăng sinh tế bào, không xâm nhập viêm.

### 3.1.3. Kết quả nghiên cứu tác dụng an thần của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên thực nghiệm

#### 3.1.3.1. Mô hình dẫu cộng nâng cao

**Bảng 3.11. Ảnh hưởng của cao lỏng DTAT đến thời gian, số lần lưu lại nhánh mở, thời gian lưu lại nhánh đóng, và tỷ số né tránh nhánh mở**

Lô	Thời gian lưu lại nhánh mở (giây)	Thời gian lưu lại nhánh đóng (giây)	Số lần vào nhánh mở	Tỷ lệ né tránh nhánh mở (%)
<b>Lô 1 (Chứng sinh học)</b>	53,10 ± 20,12	173,60 ± 38,75	2,30 ± 1,25	76,26 ± 8,47
<b>Lô 2 (Diazepam liều 2,4g/kg)</b>	115,30 ± 31,67	128,80 ± 40,25	8,70 ± 3,62	53,06 ± 11,36
p (so lô 1)	p < 0,001	p < 0,05	p < 0,001	p < 0,001
<b>Lô 3 (Cao lỏng Dưỡng tâm an thần liều lâm sàng)</b>	111,40 ± 42,3	106,90 ± 38,6	5,80 ± 2,49	50,97 ± 19,67
p (so lô 1)	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,01
p (so lô 2)	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
<b>Lô 4 (Cao lỏng Dưỡng tâm an thần liều gấp 3 lâm sàng)</b>	123,40 ± 46,15	135,50 ± 36,03	4,10 ± 2,28	56,63 ± 12,17
p (so lô 1)	p < 0,001	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,001
p (so lô 2)	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,01	p > 0,05
p (so lô 3)	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Kết quả bảng 3.11 cho thấy: Trên mô hình dẫu cộng nâng cao chuột ở lô uống diazepam và các lô uống cao lỏng DTAT cả 2 liều đều thể hiện tác dụng

giải lo âu so với lô chứng sinh học một cách rõ rệt, kết quả được thể hiện: Tăng thời gian lưu lại nhánh mở, tăng số lần vào nhánh mở, giảm tỷ lệ né tránh nhánh mở, rút ngắn thời gian lưu lại nhánh đóng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, các giá trị  $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$  và  $p < 0,05$ .

Mức độ tác dụng giải lo âu của các lô dùng thuốc cao lỏng Dưỡng tâm an thần và lô uống diazepam không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.3.2. Kết quả nghiên cứu trên mô hình trục quay Rotarod

**Bảng 3.12: Ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần đến thời gian bám của chuột trên trục quay Rotarod.**

Lô	Thời gian bám của chuột (s)		
	Thời điểm bắt đầu nghiên cứu	Sau uống thuốc 1 giờ	Sau uống thuốc 3 giờ
<b>Lô 1 (Chứng sinh học)</b>	247,8 ± 70,3	251,3 ± 48,2	249,6 ± 70,8
<b>Lô 2 (Diazepam liều 2,4g/kg)</b>	238,0 ± 67,3	170,9 ± 50,0	219,6 ± 82,4
<i>p (so lô 1)</i>	<i>p &gt; 0,05</i>	<i>p &lt; 0,05</i>	<i>p &gt; 0,05</i>
<b>Lô 3 (Cao lỏng Dưỡng tâm an thần liều lâm sàng)</b>	229,0 ± 95,2	178,5 ± 63,8	239,1 ± 62,6
<i>p (so lô 1)</i>	<i>p &gt; 0,05</i>	<i>p &lt; 0,05</i>	<i>p &gt; 0,05</i>
<i>p (so lô 2)</i>	<i>p &gt; 0,05</i>	<i>p &gt; 0,05</i>	<i>p &gt; 0,05</i>
<b>Lô 4 (Cao lỏng Dưỡng tâm an thần liều gấp 3 lâm sàng)</b>	232,9 ± 123,6	146,2 ± 94,0	244,3 ± 54,0
<i>p (so lô 1)</i>	<i>p &gt; 0,05</i>	<i>p &lt; 0,05</i>	<i>p &gt; 0,05</i>
<i>p (so lô 2)</i>	<i>p &gt; 0,05</i>	<i>p &gt; 0,05</i>	<i>p &gt; 0,05</i>
<i>p (so lô 3)</i>	<i>p &gt; 0,05</i>	<i>p &gt; 0,05</i>	<i>p &gt; 0,05</i>

Kết quả bảng 3.12 cho thấy: Không có sự khác biệt giữa các lô về thời gian bám của chuột trên trục quay Rotarod ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu.

- Tại thời điểm 1 giờ sau dùng thuốc, diazepam và các lô uống cao lỏng DTAT thể hiện tác dụng an thần qua việc giảm thời gian bám trên trục quay Rotarod của chuột NC so với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ ). TD của 2 liều cao lỏng DTAT tương đương nhau và tương đương với diazepam ( $p > 0,05$ ).

- Tại thời điểm 3 giờ, lô uống diazepam và uống cao lỏng DTAT không thể hiện TD giảm thời gian bám của chuột NC so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.3.3. Kết quả nghiên cứu trên mô hình đo hoạt động ký

**Bảng 3.13: Ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần đến hoạt động di chuyển theo chiều ngang của chuột**

Lô	Số lần di chuyển theo chiều ngang		
	Trước NC	Sau uống thuốc 1 giờ	Sau uống thuốc 3 giờ
<b>1 ( Chứng sinh học)</b>	241,80 ± 40,93	247,40 ± 37,30	247,20 ± 33,99
<b>2 (Diazepam liều 2,4g/kg)</b>	245,20 ± 59,62	201,00 ± 47,40	196,53 ± 64,15
p (so lô 1)	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
<b>3 (Cao lỏng DTAT liều LS)</b>	243,40 ± 44,72	209,10 ± 40,75	208,43 ± 40,18
p (so lô 1)	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
p (so lô 2)	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
<b>4 (CL DTAT liều gấp 3 LS)</b>	246,40 ± 47,40	208,30 ± 41,16	202,21 ± 46,27
p (so lô 1)	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
p (so lô 2)	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
p (so lô 3)	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Kết quả bảng 3.13 cho thấy: Trên mô hình Hoạt động ký, chuột ở lô uống diazepam và các lô uống cao lỏng DTAT thể hiện tác dụng giảm hoạt động so với lô chứng sinh học ở cả thời điểm 1 giờ và 3 giờ sau uống thuốc, kết quả được thể hiện: Giảm số lần chuột di chuyển theo chiều ngang có ý nghĩa

thống kê ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt về mức độ tác dụng giảm hoạt động theo chiều ngang của 2 liều cao lỏng DTAT với diazepam ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.14: Ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần đến hoạt động di chuyển theo chiều dọc của chuột**

Lô	Số lần di chuyển theo chiều dọc		
	Trước NC	Sau uống thuốc 1 giờ	Sau uống thuốc 3 giờ
<b>1 (Chứng sinh học)</b>	19,30 ± 6,07	20,60 ± 5,46	20,20 ± 3,65
<b>2 (Diazepam liều 2,4g/kg)</b>	18,87 ± 5,14	12,67 ± 3,81	13,53 ± 3,58
p (so lô 1)	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
<b>3 (Cao lỏng Dưỡng tâm an thần liều lâm sàng)</b>	19,14 ± 4,69	16,00 ± 3,04	15,64 ± 3,61
p (so lô 1)	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
p (so lô 2)	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
<b>4 (Cao lỏng Dưỡng tâm an thần liều gấp 3 lâm sàng)</b>	19,79 ± 6,99	14,93 ± 4,45	14,43 ± 4,20
p (so lô 1)	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
p (so lô 2)	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
p (so lô 3)	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Kết quả bảng 3.14 cho thấy, trên mô hình Hoạt động ký, chuột ở lô uống diazepam và các lô uống cao lỏng DTAT thể hiện tác dụng giảm hoạt động so với lô chứng sinh học ở cả thời điểm 1 giờ và 3 giờ sau uống thuốc, làm giảm số lần chuột di chuyển theo chiều dọc (với  $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt về mức độ tác dụng giảm hoạt động theo chiều dọc của 2 liều cao lỏng DTAT với diazepam ( $p > 0,05$ ).

#### 3.1.3.4. Kết quả nghiên cứu trên mô hình đo sức bám:

**Bảng 3.15: Ảnh hưởng của cao lỏng DTAT đến lực bám của chuột**

Lô	Lực bám của chuột (g)	
	Sau uống thuốc 1 giờ	Sau uống thuốc 3 giờ
<b>Lô 1 (Chứng sinh học)</b>	353,20 ± 60,85	352,13 ± 63,13
<b>Lô 2 (Diazepam liều 2,4g/kg)</b>	261,73 ± 62,64	286,20 ± 72,83
<i>p (so lô 1)</i>	<b><i>p &lt; 0,001</i></b>	<b><i>p &lt; 0,05</i></b>
<b>Lô 3 (Cao lỏng DTAT liều LS)</b>	226,93 ± 71,52	247,33 ± 63,06
<i>p (so lô 1)</i>	<b><i>p &lt; 0,001</i></b>	<b><i>p &lt; 0,001</i></b>
<i>p (so lô 2)</i>	<i>p &gt; 0,05</i>	<i>p &gt; 0,05</i>
<b>Lô 4 (CL DTAT liều gấp 3 LS)</b>	248,20 ± 46,89	250,40 ± 41,06
<i>p (so lô 1)</i>	<b><i>p &lt; 0,001</i></b>	<b><i>p &lt; 0,001</i></b>
<i>p (so lô 2)</i>	<i>p &gt; 0,05</i>	<i>p &gt; 0,05</i>
<i>p (so lô 3)</i>	<i>p &gt; 0,05</i>	<i>p &gt; 0,05</i>

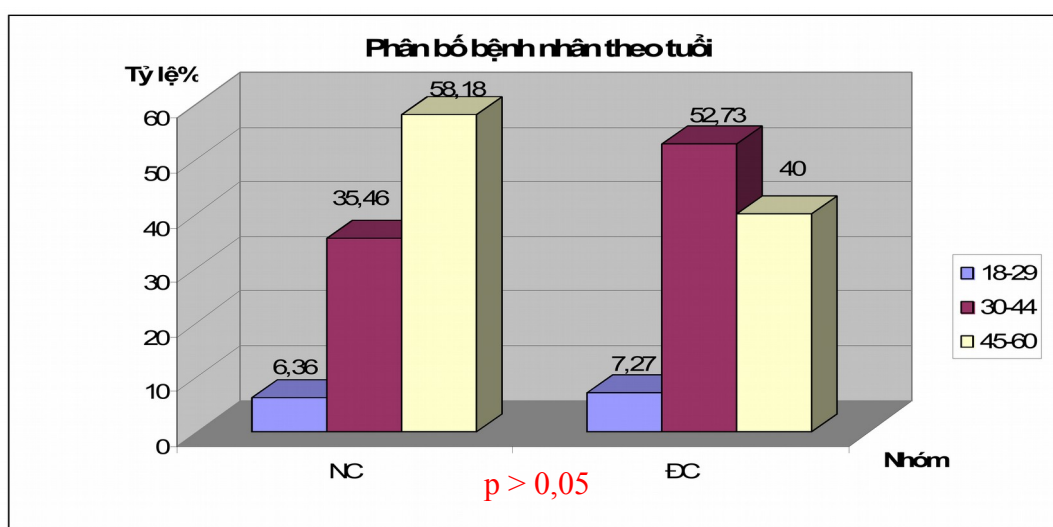
Kết quả bảng 3.15 cho thấy: Tại thời điểm 1 giờ và 3 giờ sau dùng thuốc, diazepam và cao lỏng Dưỡng tâm an thần thể hiện tác dụng làm giảm rõ rệt lực bám của chuột nghiên cứu so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$ ).

Không có sự khác biệt về mức độ an thần của 2 liều cao lỏng DTAT với diazepam ( $p > 0,05$ ).

## **3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG CỦA CAO LỎNG DƯỠNG TÂM AN THẦN**

### **3.2.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.**

#### **3.2.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi**



**Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân theo tuổi.**

Kết quả biểu đồ trên cho thấy, nhóm tuổi có tỷ lệ bị mất ngủ cao nhất là 45 – 60 tuổi và 30 – 44 tuổi, lần lượt nhóm NC chiếm 58,18% và 35,46%, nhóm ĐC là 40% và 52,73%. Sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân theo nhóm tuổi ở hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

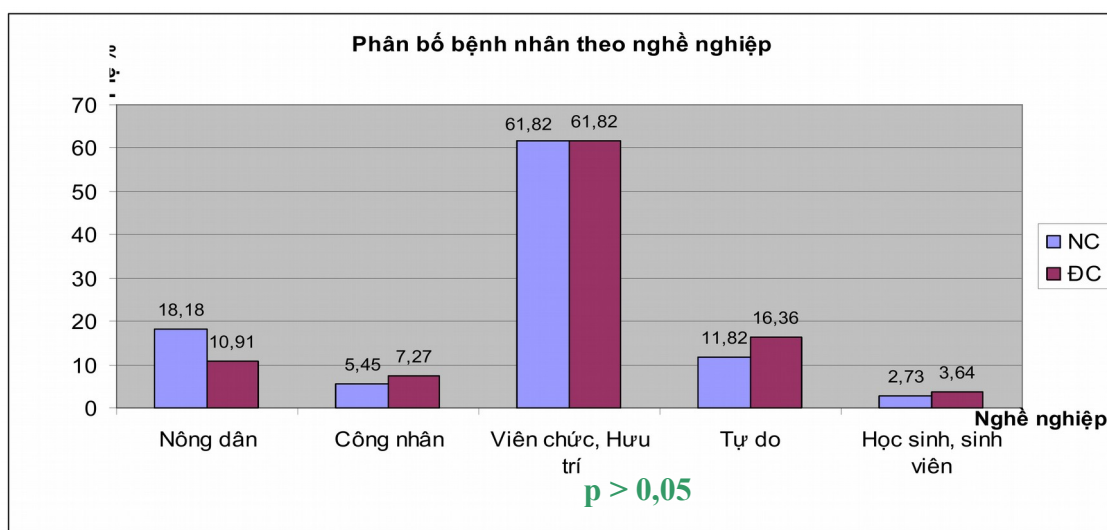
### 3.2.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới.

**Bảng 3.16: Phân bố bệnh nhân theo giới.**

Nhóm	NC(n=110)		ĐC(n=55)	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Nam	29	26,36	10	18,18
Nữ	81	73,64	45	81,82
Tổng	110	100	55	100
p	$p(\text{NC-ĐC}) > 0,05$			

Kết quả bảng trên cho thấy tỷ lệ nữ cao hơn nam, ở nhóm nghiên cứu tỷ lệ nữ là 73,64% và ở nam là 26,36%. Tương tự ở nhóm đối chứng tỷ lệ nữ là 81,82% và ở nam là 18,18%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

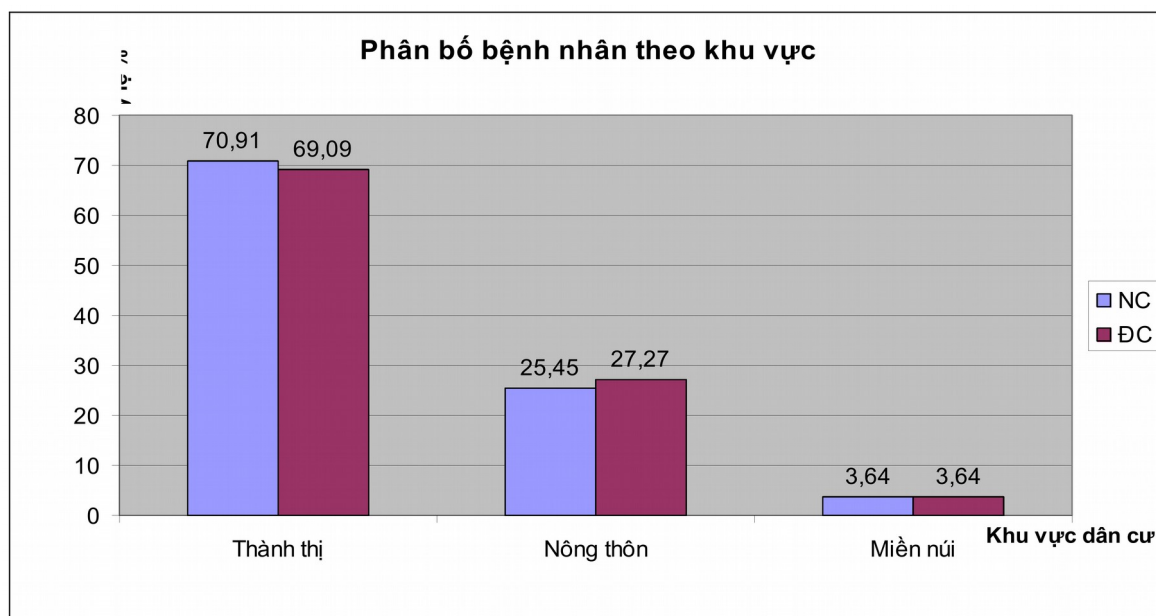
### 3.2.1.3. Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp.



**Biểu đồ 3.2: Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp.**

Số bệnh nhân là viên chức, hưu trí chiếm tỷ lệ cao ở cả 2 nhóm, nhóm NC là 61,82%; nhóm ĐC là 61,82%. Sự khác biệt về phân bố theo nghề nghiệp của hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

#### 3.2.1.4. Phân bố bệnh nhân theo khu vực dân cư.



**Biểu đồ 3.3 Phân bố bệnh nhân theo khu vực dân cư**

Kết quả biểu đồ trên cho thấy, đa số BN của hai nhóm thuộc khu vực thành thị: Nhóm NC chiếm 70,91%; nhóm ĐC chiếm 69,09%. Các BN thuộc khu vực nông thôn, miền núi chiếm tỷ lệ thấp. Sự khác biệt về phân bố bệnh nhân theo khu vực dân cư giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.2.1.5. Phân bố bệnh nhân theo tình trạng hôn nhân.

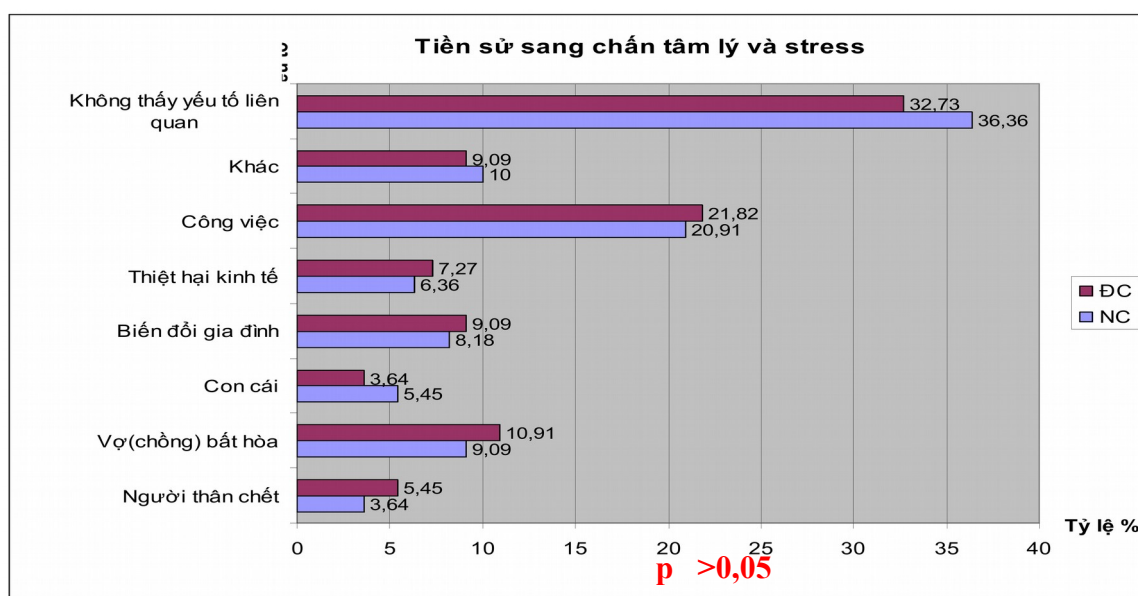
Bảng 3.17: Phân bố bệnh nhân theo tình trạng hôn nhân.

Tình trạng	Nhóm	NC(n=110)		ĐC(n=55)	
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Độc thân		6	5,45	4	7,27
Có chồng(vợ)		96	87,27	47	85,45
Góa bụa		6	5,45	2	3,64
Ly thân		2	1,83	2	3,64
Tổng		110	100	55	100
p		$>0,05$			

Kết quả bảng trên cho thấy, đa số các đối tượng nghiên cứu của hai nhóm đều có vợ hoặc chồng chiếm trên 80%, đối tượng BN độc thân, góa bụa, ly thân cả hai nhóm đều chiếm dưới 10%, sự khác biệt về tình trạng hôn nhân của hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.2.1.6. Tiền sử sang chấn tâm lý và Stress.

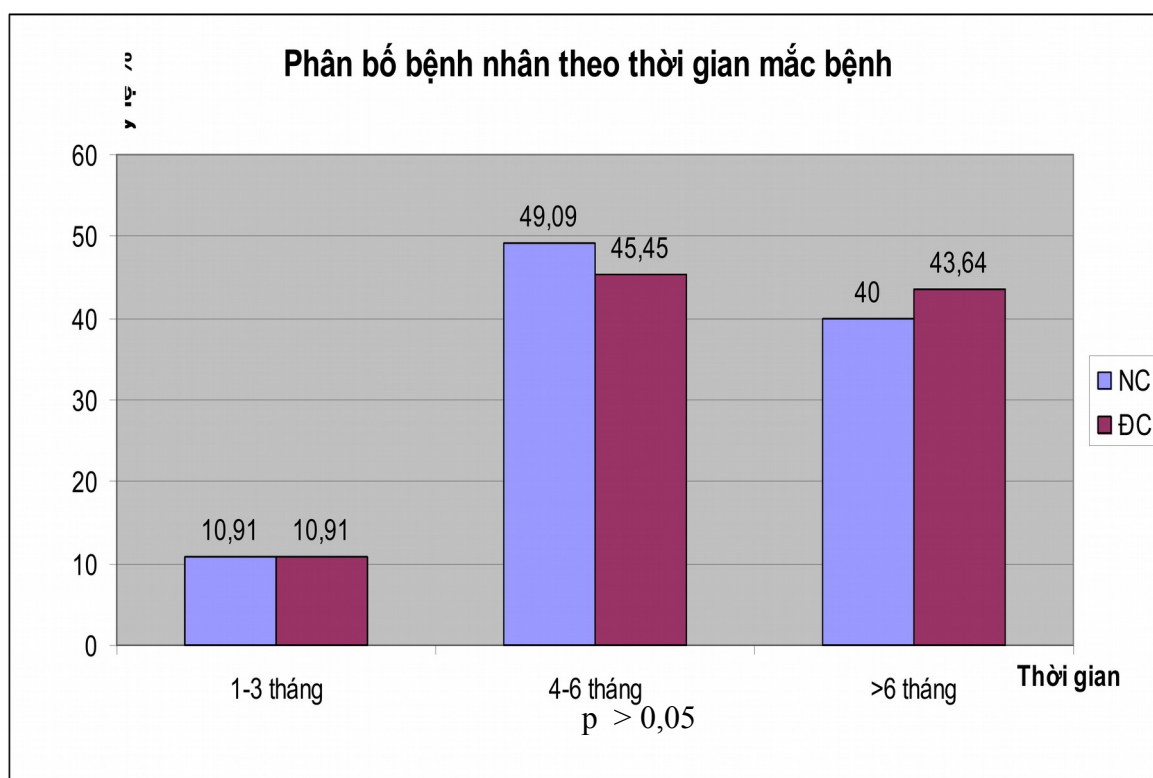




**Biểu đồ 3.4: Tiền sử sang chấn tâm lý và Stress.**

Nhận xét: Kết quả biểu đồ trên cho thấy, trong nghiên cứu này đa số BN của hai nhóm đều có yếu tố stress tâm lý, nhóm NC tiền sử liên quan đến công việc 20,91%, vợ chồng bất hòa 9,09%, thiệt hại về kinh tế 6,36%... Tương tự nhóm ĐC tiền sử liên quan đến công việc 20,82%, vợ chồng bất hòa 10,91%, thiệt hại về kinh tế 7,27%... Tuy vậy, cũng có đến 36,36% ở nhóm NC và 32,73% ở nhóm đối chứng, không rõ yếu tố liên quan tới stress. Tỷ lệ các yếu tố sang chấn tâm lý và stress của hai nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

#### 3.2.1.7. Phân bố bệnh nhân theo thời gian mắc bệnh.



***Biểu đồ 3.5: Phân bố bệnh nhân theo thời gian mắc bệnh.***

Biểu đồ trên cho thấy, ở nghiên cứu này thời gian mắc bệnh tập trung ở 2 nhóm 4- 6 tháng và > 6 tháng, có tỷ lệ lần lượt ở nhóm NC là: 49,09% và 40,00%; nhóm ĐC là 45,45% và 43,64%. Thấp nhất là ở nhóm bị bệnh từ 1- 3 tháng, đều chiếm 10,91%. Tỷ lệ phân bố BN theo thời gian mắc bệnh giữa hai nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

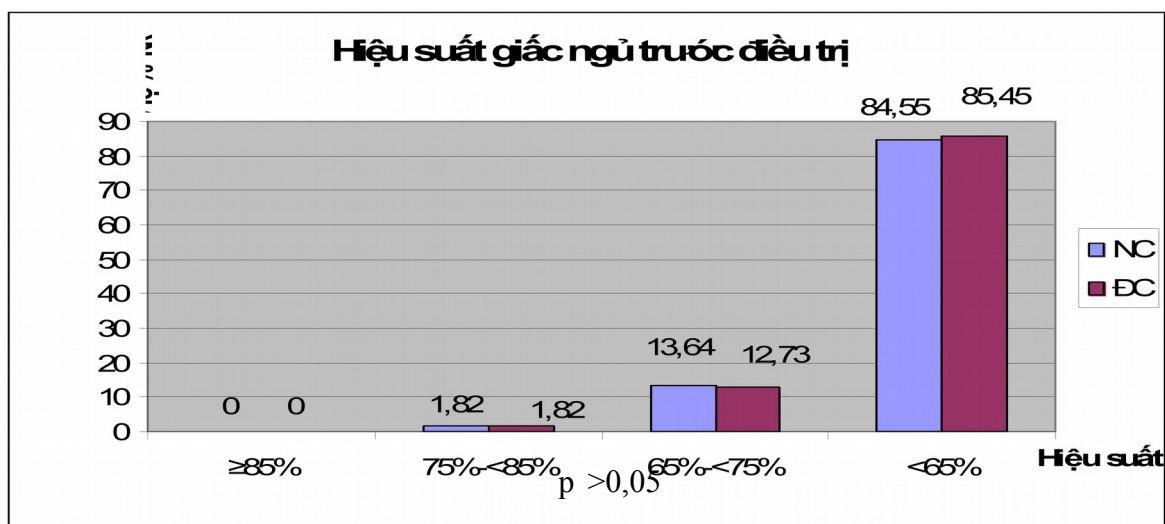
### *3.2.1.8. Tình hình sử dụng thuốc an thần trước khi vào viện.*

***Bảng 3.18: Tình hình sử dụng thuốc an thần trước khi vào viện.***

Nhóm	NC(n=110)		ĐC(n=55)	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
<b>Tiền sử dùng thuốc</b>				
1 lần/tuần	38	34,54	21	38,18
2 lần/tuần	32	29,09	15	27,27
≥3 lần/tuần	25	22,73	11	20,00
Không dùng thuốc	15	13,64	8	14,55
Tổng	110	100	55	100
p	$p > 0,05$			

Kết quả bảng trên cho thấy, trong nghiên cứu này tỷ lệ dùng thuốc an thần ít nhất một lần trong một tuần chiếm tỷ lệ cao, nhóm không dùng thuốc chiếm tỷ lệ thấp nhất, sự khác biệt giữa hai nhóm NC và ĐC không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.2.1.9. Hiệu suất giấc ngủ trước điều trị (D0)



**Biểu đồ 3.6: Phân bố tỷ lệ bệnh nhân theo các mức hiệu suất giấc ngủ trước điều trị (D0) ở 2 nhóm**

Kết quả biểu đồ trên cho thấy, ở cả hai nhóm trước điều trị (D0) theo thang điểm Pittsburgh không có BN nào có hiệu suất giấc ngủ  $\geq 85\%$ , đa số BN ở cả hai nhóm đều có hiệu suất giấc ngủ thấp  $< 65\%$ , với tỷ lệ 84,55% ở nhóm NC và 85,45% ở nhóm ĐC. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.2.1.10. Chất lượng giấc ngủ trước điều trị theo thang điểm PSQI.

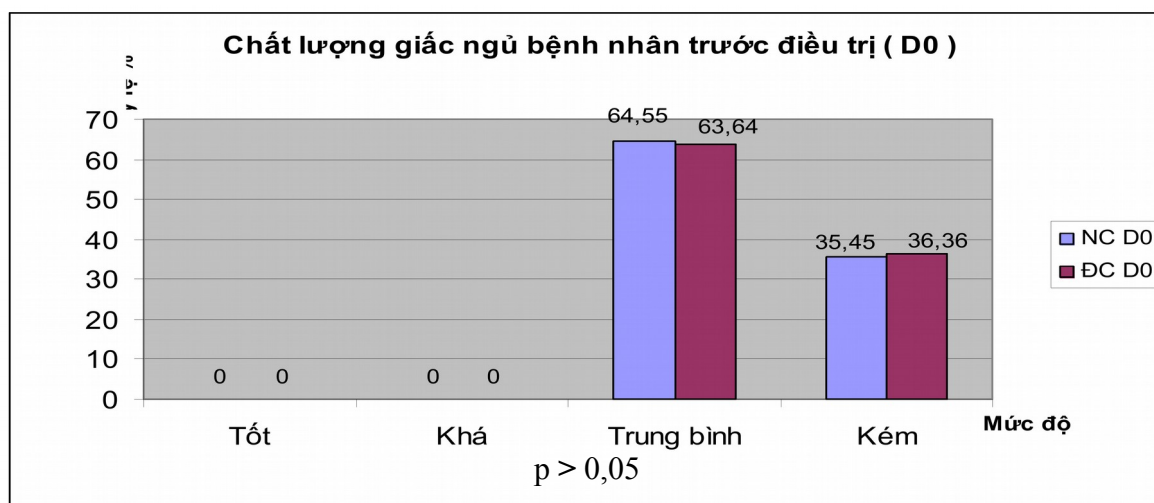
**Bảng 3.19. Chất lượng giấc ngủ trước điều trị theo thang điểm Pittsburgh**

Đơn vị tính: điểm

Nhóm	NC(n=110)	ĐC(n=55)
<b>Giá trị</b>		
$\bar{X} \pm SD$	14,16 $\pm$ 1,86	14,44 $\pm$ 1,54
p	$p > 0,05$	

Kết quả bảng trên cho thấy, điểm trung bình theo thang điểm PSQI của 2 nhóm trước điều trị là tương đương nhau, nhóm NC  $14,16 \pm 1,86$ ; nhóm đối chứng là  $14,44 \pm 1,54$ . Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.2.1.11. Phân loại chất lượng giấc ngủ trước điều trị.



**Biểu đồ 3.7: Phân loại chất lượng giấc ngủ trước điều trị (D0).**

Kết quả biểu đồ trên cho thấy, trước điều trị chất lượng giấc ngủ theo đánh giá chủ quan của BN ở hai nhóm chủ yếu là mức độ trung bình và kém, không có BN nào ở loại tốt và khá. Sự khác biệt về mức độ bệnh giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.2.1.12. Phân loại bệnh nhân theo thể bệnh Y học cổ truyền.

**Bảng 3.20:** Phân loại bệnh nhân theo thể bệnh Y học cổ truyền.

Thể YHCT	Nhóm	NC(n=110)		ĐC(n=55)	
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Tâm âm hư		37	33,64	22	40,0
Tâm huyết hư		73	66,36	33	60,0
<b>Tổng</b>		110	100	55	100
p		$p > 0,05$			

Kết quả bảng trên cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân ở thể Tâm huyết hư gặp nhiều hơn thể Tâm âm hư. Tuy nhiên, sự phân bố bệnh nhân theo thể YHCT của hai nhóm là tương đương nhau với  $p > 0,05$ .

### 3.2.2. Tác dụng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần.

#### 3.2.2.1. Kết quả cải thiện thời gian đi vào giấc ngủ sau điều trị

Bảng 3.21: Sự thay đổi thời gian đi vào giấc ngủ qua các thời điểm

Thời gian		< 15 phút		15-<30 phút		30-<60 phút		≥ 60 phút		p (NC-ĐC)
		n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>D0</b>	<b>NC (n=110)</b>	0	0	5	4,55	20	18,18	85	77,27	p>0,05
	<b>ĐC (n=55)</b>	0	0	3	5,45	12	21,82	40	72,73	
<b>D15</b>	<b>NC (n=110)</b>	17	15,45	48	43,64	45	40,91	0	0	p<0,05
	<b>ĐC (n=55)</b>	0	0	17	30,91	33	60,00	5	9,09	
<b>D30</b>	<b>NC (n=110)</b>	74	67,27	33	30,00	3	2,73	0	0	p<0,05
	<b>ĐC (n=55)</b>	16	29,09	24	43,64	15	27,27	0	0	
p(D0-D15)										< 0,0001
p(D0-D30)										< 0,0001

Kết quả bảng trên cho thấy, thời gian đi vào giấc ngủ trước điều trị của hai nhóm chủ yếu BN phải đi nằm trên 60 phút mới ngủ được chiếm trên 70%. Sau điều trị, tại các thời điểm, sự thay đổi thời gian đi vào giấc ngủ có sự tiến bộ rõ rệt của nhóm NC và nhóm ĐC so với trước điều trị (với  $p < 0,05$ ). Sau 30 ngày điều trị ở nhóm NC sau < 15 phút và < 30 phút đi vào giấc ngủ là: 97,27% (67,27% + 30,00%), cao hơn nhóm chứng: 72,73% (29,09% + 43,64%). Sự cải thiện thời gian đi vào giấc ngủ sau điều trị ở nhóm NC tốt hơn nhóm ĐC ở các thời điểm, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.2.2.2. Kết quả cải thiện thời lượng giấc ngủ

**Bảng 3.22: Sự thay đổi về số giờ ngủ được mỗi đêm qua các thời điểm của hai nhóm**

Đơn vị tính: Giờ

Thời điểm	Nhóm NC(n=110) $\bar{X} \pm SD$	ĐC(n=55) $\bar{X} \pm SD$	p(NC-ĐC)
<b>D0</b>	3,46 ± 0,95	3,51 ± 0,69	P > 0,05
<b>D15</b>	5,39 ± 1,26	4,16 ± 1,09	p < 0,05
<b>D30</b>	6,46 ± 0,97	5,03 ± 0,72	p < 0,05
p(D0-D15)	< 0,0001	< 0,0001	
p(D0-D30)	< 0,0001	< 0,0001	

Kết quả bảng trên cho thấy, tại thời điểm D0, nhóm NC và nhóm ĐC cơ bản tương đồng thời gian ngủ được 3,46 và 3,51 giờ mỗi đêm, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Sau điều trị 15 ngày và 30 ngày, số giờ ngủ được bình quân mỗi đêm đều tăng ở cả 2 nhóm, nhóm NC lần lượt: 5,39; 6,46 giờ, nhóm ĐC là: 4,16; 5,03 giờ; so với trước điều trị có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, nhóm NC có số giờ ngủ được cao hơn nhóm đối chứng với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.23: Sự thay đổi thời lượng giấc ngủ theo thang điểm Pittsburgh qua các thời điểm của hai nhóm**

Đơn vị tính: Điểm

Thời điểm	Nhóm NC(n=110) ( $\bar{X} \pm SD$ )	ĐC(n=55) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p(NC-ĐC)
<b>D0</b>	2,90 ± 0,30	2,98 ± 0,135	p > 0,05
<b>D15</b>	1,74 ± 0,74	2,31 ± 0,66	p < 0,05

<b>D30</b>	1,03 ± 0,77	1,31 ± 0,98	p < 0,05
p(D0-D15)	< 0,0001	< 0,0001	
p(D0-D30)	< 0,0001	< 0,0001	

Kết quả bảng trên cho thấy, tại thời điểm D0: Thời lượng giấc ngủ trung bình theo thang điểm PSQI của 2 nhóm không có sự khác biệt: Ở nhóm NC là  $2,9 \pm 0,3$ ; nhóm ĐC là  $2,98 \pm 0,135$  với  $p > 0,05$ .

Tại thời điểm D15, D30 thời lượng giấc ngủ trung bình theo thang điểm PSQI của nhóm NC lần lượt là  $1,74 \pm 0,74$ ;  $1,03 \pm 0,77$ , tốt hơn nhóm ĐC là:  $2,31 \pm 0,66$ ;  $1,31 \pm 0,98$ , sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Cả 2 nhóm đều có thời lượng giấc ngủ trung bình theo thang điểm Pittsburgh cải thiện tốt hơn so với trước điều trị, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

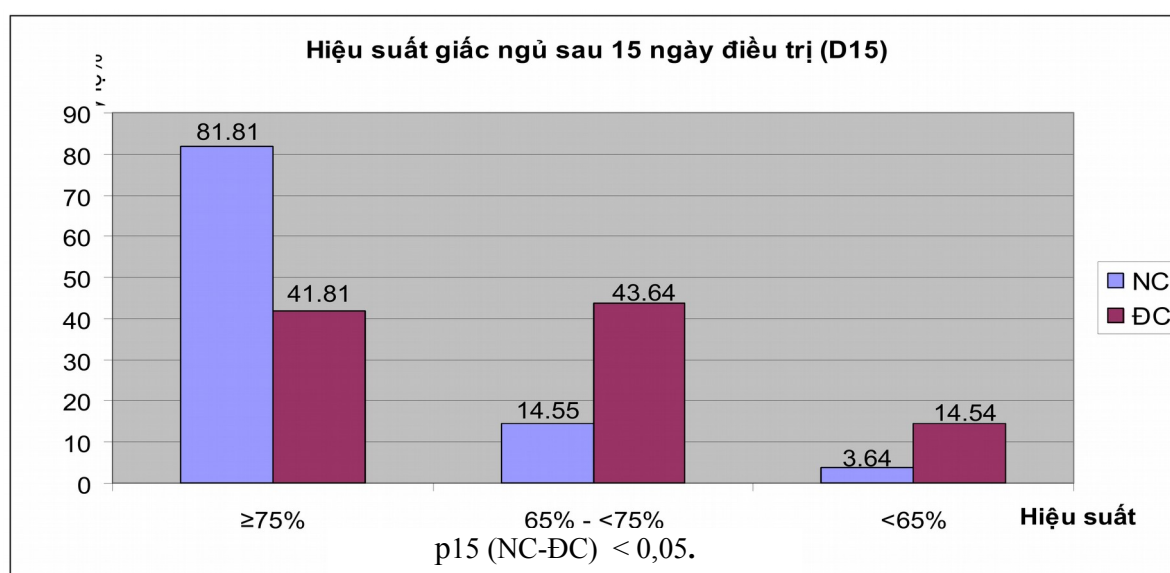
### 3.2.2.3. Kết quả cải thiện hiệu suất giấc ngủ

Bảng 3.24: Hiệu suất giấc ngủ qua các thời điểm

Thời điểm		Hiệu suất		≥ 85%		75%-<85%		65%-<75%		< 65%		p (NC-ĐC)
		n	%	n	%	n	%	n	%			
<b>D0</b>	<b>NC(n=110)</b>	0	0	2	1,82	15	13,64	93	84,54	p>0,05		
	<b>ĐC(n=55)</b>	0	0	1	1,82	7	12,73	47	85,45			
<b>D15</b>	<b>NC(n=110)</b>	38	34,54	52	47,27	16	14,55	4	3,64	p<0,05		
	<b>ĐC(n=55)</b>	10	18,18	13	23,63	24	43,64	8	14,54			

<b>D30</b>	<b>NC(n=110)</b>	72	65,46	31	28,18	6	5,45	1	0,91	p < 0,05
	<b>ĐC(n=55)</b>	21	38,18	19	34,55	13	23,64	2	3,64	
p(D0-D15)		< 0,001								
p(D0-D30)		< 0,001								

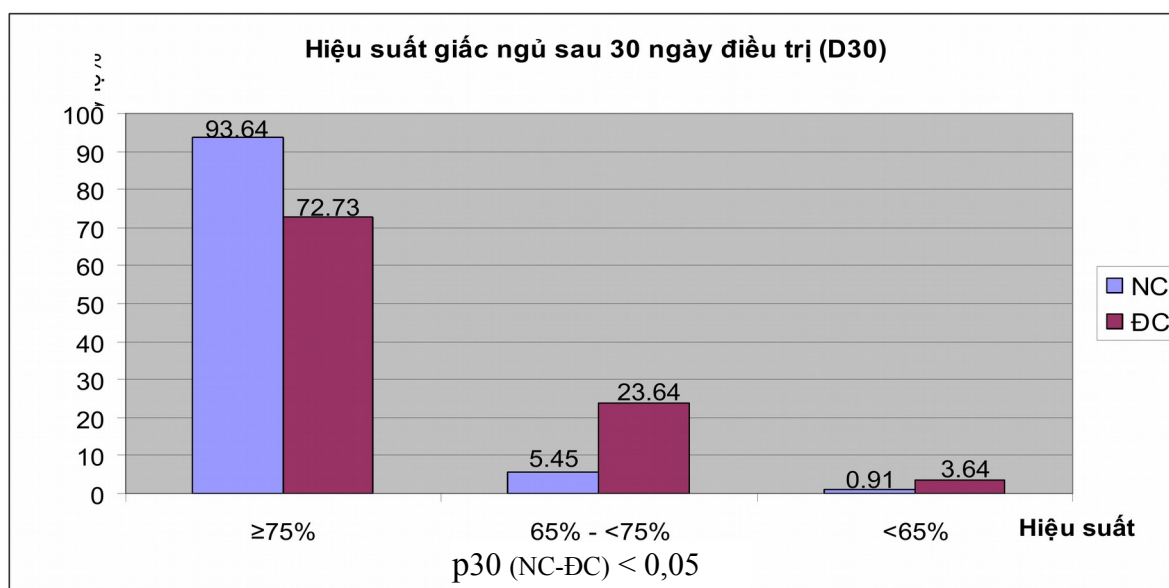
Kết quả bảng trên cho thấy, trước điều trị hiệu suất giấc ngủ ở cả hai nhóm không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ). Sau điều trị, sự cải thiện hiệu suất giấc ngủ ở các thời điểm đều tốt hơn ở cả hai nhóm so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Đồng thời hiệu suất giấc ngủ của nhóm nghiên cứu đều cải thiện tốt hơn nhóm chứng ở các thời điểm tương ứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .



***Biểu đồ 3.8: Phân loại mức độ cải thiện hiệu suất giấc ngủ của hai nhóm sau 15 ngày điều trị (D15)***

Kết quả biểu đồ trên cho thấy, hiệu suất giấc ngủ sau 15 ngày điều trị ở cả hai nhóm đều có sự cải thiện rõ rệt, hiệu suất giấc ngủ loại  $\geq 75\%$  của nhóm nghiên cứu là 81,81% cải thiện tốt hơn nhóm đối chứng là 41,81%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .





***Biểu đồ 3.9: Phân loại mức độ cải thiện hiệu suất giấc ngủ của hai nhóm sau 30 ngày điều trị***

Kết quả biểu đồ trên cho thấy hiệu suất giấc ngủ sau 30 ngày điều trị ở cả hai nhóm đều có sự cải thiện rõ rệt. Tuy nhiên, hiệu suất giấc ngủ loại  $\geq 75\%$  của nhóm nghiên cứu là 93,64% cải thiện tốt hơn nhóm đối chứng là 72,73%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

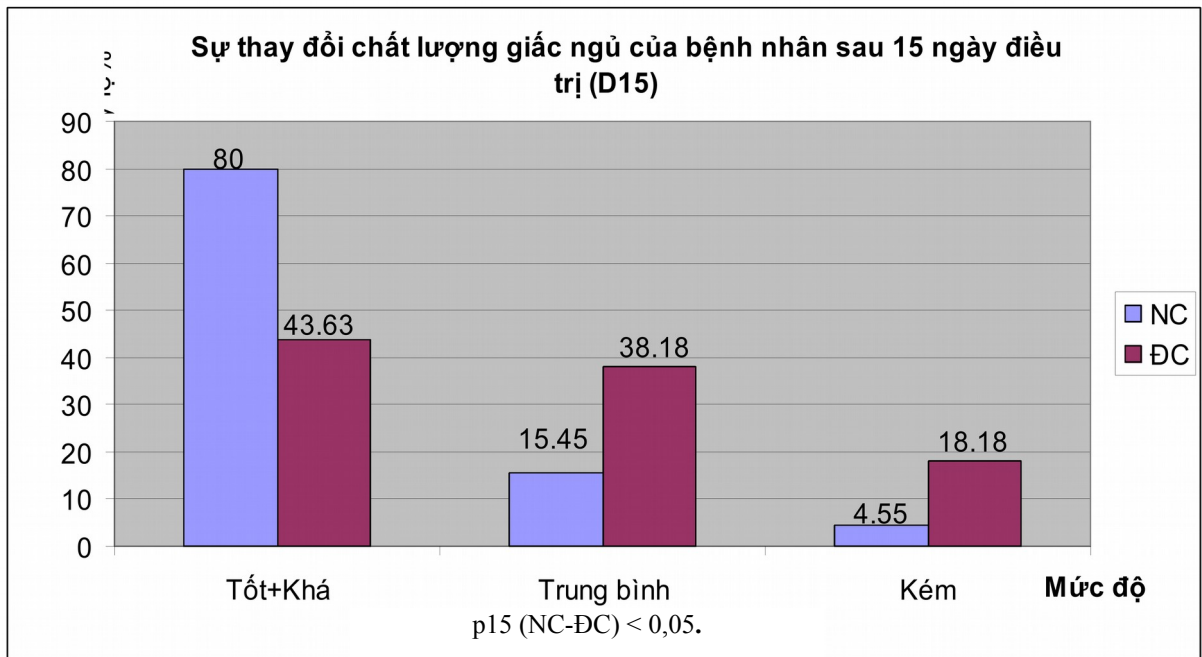
#### 3.2.2.4. Mức độ cải thiện chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân ở hai nhóm

**Bảng 3.25: Sự thay đổi chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân qua các thời điểm điều trị .**

Mức độ	Tốt	Khá	Trung bình	Kém	p
--------	-----	-----	------------	-----	---

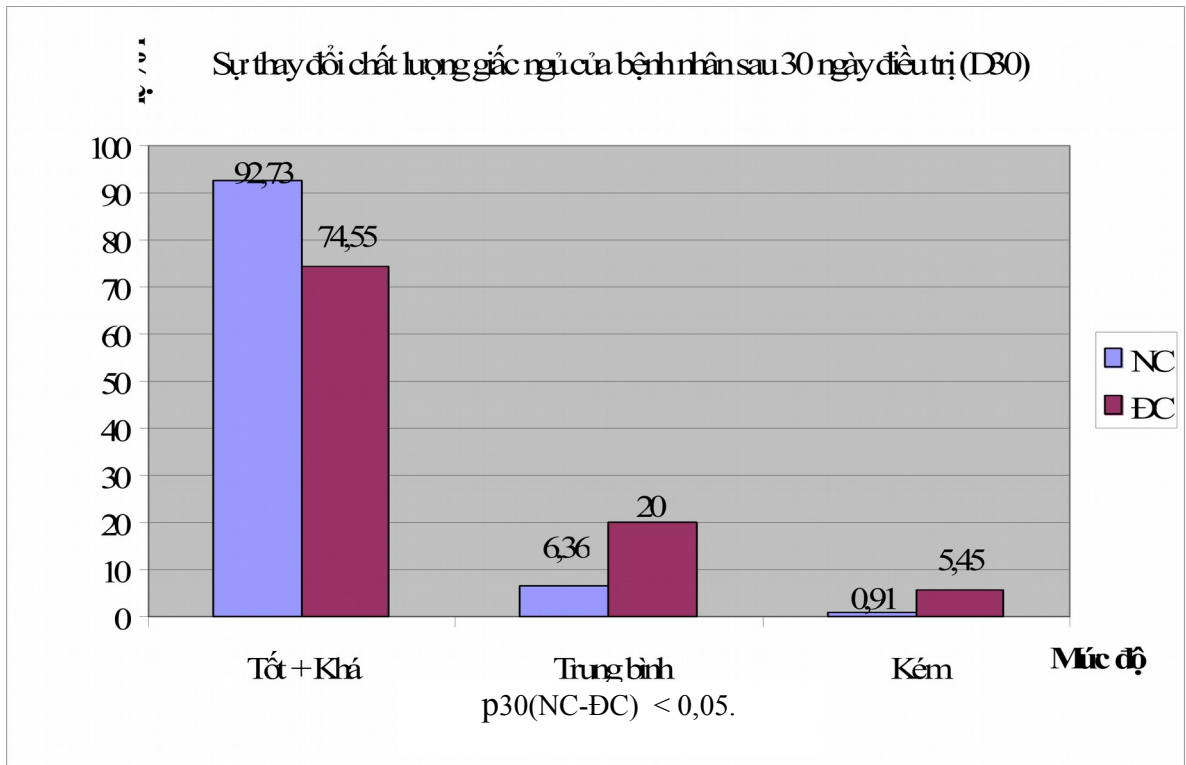
Thời điểm		n	%	n	%		%	n	%	(NC-ĐC)
D0	NC(n=110)	0	0	0	0	71	64,55	39	35,45	p >0,05
	ĐC(n=55)	0	0	0	0	35	63,64	20	36,36	
D15	NC(n=110)	37	33,64	51	46,36	17	15,45	5	4,55	p <0,05
	ĐC(n=55)	9	16,36	15	27,27	21	38,18	10	18,18	
D30	NC(n=110)	63	57,27	39	35,46	7	6,36	1	0,91	p <0,05
	ĐC(n=55)	13	23,64	28	50,91	11	20,00	3	5,45	
p(D0-D15)						< 0,001				
p(D0-D30)						< 0,001				

Kết quả bảng trên cho thấy, trước điều trị chất lượng giấc ngủ ở nhóm NC và nhóm ĐC là không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ). Sau điều trị, tại các thời điểm D15, D30 chất lượng giấc ngủ của hai nhóm đều tốt hơn trước điều trị ( $p < 0,001$ ). Tuy nhiên, ở nhóm NC tỷ lệ tốt luôn cao hơn nhóm ĐC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



**Biểu đồ 3.10: Chất lượng giấc ngủ bệnh nhân ở hai nhóm sau 15 ngày điều trị.**

Kết quả biểu đồ trên cho thấy, sau 15 ngày điều trị, chất lượng giấc ngủ ở nhóm nghiên cứu là tốt + khá = 80% , nhóm đối chứng tốt + khá = 43,63%. Sự cải thiện mức độ chất lượng giấc ngủ của nhóm nghiên cứu tốt hơn rõ rệt so với nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



**Biểu đồ 3.11: Sự thay đổi chất lượng giấc ngủ bệnh nhân ở 2 nhóm sau 30 ngày điều trị .**

Kết quả biểu đồ trên cho thấy, sau 30 ngày điều trị, chất lượng giấc ngủ ở nhóm nghiên cứu mức độ tốt + khá = 92,73%, còn nhóm đối chứng mức độ tốt + khá = 74,55%. Sự cải thiện chất lượng giấc ngủ của nhóm nghiên cứu tốt hơn rõ rệt so với nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

#### 3.2.2.5. Kết quả cải thiện triệu chứng thức giấc sớm

**Bảng 3.26: Sự cải thiện triệu chứng thức giấc sớm qua các thời điểm.**

Lần/tuần	Không	1 lần	2-3 lần	> 3 lần	p
----------	-------	-------	---------	---------	---

Thời điểm		n	%	n	%	n	%	n	%	(NC-ĐC)
D0	NC(n=110)	3	2,73	5	4,54	10	9,09	92	83,64	p > 0,05
	ĐC(n=55)	1	1,82	3	5,45	7	12,73	44	80,00	
D15	NC(n=110)	22	20,00	83	75,45	5	4,55	0	0	p < 0,05
	ĐC(n=55)	6	10,91	36	65,45	13	23,64	0	0	
D30	NC(n=110)	69	62,73	37	33,64	4	3,64	0	0	p < 0,05
	ĐC(n=55)	28	50,91	16	29,09	11	20,00	0	0	
p(D0-D15)		< 0,001								
p(D0-D30)		< 0,001								

Kết quả bảng trên cho thấy, trước điều trị nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng có mức độ số lần/tuần thức giấc sớm không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ). Sau 15 và 30 ngày điều trị, cả 2 nhóm đều có sự cải thiện tốt hơn so với trước điều trị với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, ở nhóm nghiên cứu có sự cải thiện tốt hơn nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.2.2.6. Kết quả cải thiện về các rối loạn ban ngày

**Bảng 3.27: Sự thay đổi các rối loạn ban ngày ảnh hưởng tới công việc** qua các thời điểm

Lần/tuần	Không	1 lần	2-3 lần	> 3 lần	p
----------	-------	-------	---------	---------	---

Thời điểm		n	%	n	%	n	%	n	%	(NC-ĐC)
<b>D0</b>	<b>NC(n=110)</b>	25	22,73	41	37,27	23	20,91	21	19,09	p >0,05
	<b>ĐC(n=55)</b>	12	21,82	21	38,18	12	21,82	10	18,18	
<b>D15</b>	<b>NC(n=110)</b>	71	64,55	32	29,09	7	6,36	0	0	p <0,05
	<b>ĐC(n=55)</b>	25	45,45	22	40,00	8	14,55	0	0	
<b>D30</b>	<b>NC(n=110)</b>	101	91,82	8	7,27	1	0,91	0	0	p <0,05
	<b>ĐC(n=55)</b>	36	65,46	15	27,27	4	7,27	0	0	
p(D0-D15)		< 0,001								
p(D0-D30)		< 0,001								

Kết quả bảng trên cho thấy, trước điều trị mức độ rối loạn ban ngày ở nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ). Sau 15 và 30 ngày điều trị, cả 2 nhóm đều có sự cải thiện tốt hơn so với trước điều trị với  $p < 0,001$ . Tuy nhiên, ở nhóm nghiên cứu sự cải thiện tốt hơn nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.2.2.7. Kết quả điều trị về sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng

**Bảng 3.28: Sự cải thiện triệu chứng lâm sàng liên quan đến mất ngủ của nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng sau điều trị ở các thời điểm.**

Triệu chứng			Mệt mỏi	Giảm tập trung	Lo lắng	Hay quên	Cẩu gắt	Sút cân	Ho mắt, chóng mặt	p (NC-ĐC)
Thời điểm										
D0	NC (n=110)	Số lượng	97	63	17	47	36	21	83	>0,05
		Tỷ lệ %	88,2	57,3	15,5	42,7	32,7	19,1	75,5	
	ĐC (n=55)	Số lượng	48	32	8	22	19	10	41	
		Tỷ lệ %	87,27	58,18	14,75	40,00	34,55	18,18	74,55	
D15	NC (n=110)	Số lượng	13	10	7	17	5	5	15	<0,05
		Tỷ lệ %	11,82	9,09	6,36	15,45	4,55	4,55	13,64	
	ĐC (n=55)	Số lượng	15	12	6	15	11	6	15	
		Tỷ lệ %	27,27	21,82	10,91	27,27	20,00	10,91	27,27	
D30	NC (n=110)	Số lượng	3	3	1	15	1	1	7	<0,05
		Tỷ lệ %	2,73	2,73	0,91	13,64	0,91	0,91	6,36	
	ĐC (n=55)	Số lượng	6	8	3	15	5	6	13	
		Tỷ lệ %	10,91	14,45	5,45	27,27	9,09	10,91	23,64	
p0-p(15,30)			< 0,05	<0,05	<0,05	< 0,05	< 0,05	<0,05	< 0,05	

Kết quả bảng trên cho thấy, trước điều trị ở nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng có mức độ triệu chứng lâm sàng là tương đương nhau ( $p > 0,05$ ). Sau 15 ngày và 30 ngày điều trị, sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng của nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng đều tốt hơn rõ rệt so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, mức cải thiện của nhóm NC cao hơn nhóm ĐC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.29: Thay đổi cân nặng bệnh nhân của hai nhóm trước và sau điều trị**

Đơn vị: kg

<b>Nhóm</b>	<b>NC(n=110)</b> $\bar{x} \pm SD$	<b>ĐC(n=55)</b> $\bar{x} \pm SD$	<b>p(NC-ĐC)</b>
<b>Thời điểm</b>			
<b>D0</b>	50,31 $\pm$ 5,04	50,18 $\pm$ 4,27	p>0,05
<b>D15</b>	50,36 $\pm$ 5,05	50,22 $\pm$ 4,32	p>0,05
<b>D30</b>	50,37 $\pm$ 6,67	50,26 $\pm$ 4,28	p>0,05
p(D0-D15)	p >0,05	p >0,05	
p(D0-D30)	p >0,05	p >0,05	

Kết quả ở bảng trên cho thấy, trọng lượng của bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng sau điều trị so với trước điều trị và giữa hai nhóm không có sự khác biệt (p >0,05)

### 3.2.2.8. Kết quả cải thiện giấc ngủ theo thang điểm PSQI

**Bảng 3.30: Sự cải thiện các yếu tố trong thang điểm PSQI sau 15 ngày điều trị (D15)**

Đơn vị tính: điểm

Nhóm	NC(n=110) $\bar{X} \pm SD$		ĐC(n=55) $\bar{X} \pm SD$		p15 (NC-ĐC)
	D0	D15	D0	D15	
Yếu tố					
Yếu tố 1: RLGN theo đánh giá chủ quan	2,90±0,301	1,56 ± 0,52	2,93±0,262	1,87± 0,58	p<0,05
Yếu tố 2: Giai đoạn ngủ gà	2,73±0,54	1,61±0,74	2,69±0,573	2,13±0,69	p<0,05
Yếu tố 3: Thời lượng giấc ngủ	2,90±0,301	1,74±0,74	2,98±0,135	2,31±0,66	p<0,05
Yếu tố 4: Hiệu quả của thói quen đi ngủ	2,83±0,425	1,18±0,74	2,82±0,434	1,75±1,11	p<0,05
Yếu tố 5: Các rối loạn trong giấc ngủ	2,69±0,751	1,55±0,68	2,60±0,807	2,05±0,85	p<0,05
Yếu tố 6: Sự sử dụng thuốc ngủ	1,52±0,787	0	0	0	
Yếu tố 7: Rối loạn trong ngày	1,73±0,662	0,62±0,61	1,79±0,599	0,91±0,61	p<0,05
p(D0-D15)	p <0,001		p<0,001		
p0(NC-ĐC)	p >0,05				

Kết quả bảng trên cho thấy, trước điều trị 7/7 yếu tố trong thang điểm PSQI của 2 nhóm không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ , sau điều trị 15 ngày có sự thay đổi rõ rệt ở cả 2 nhóm so với trước điều trị (D0) với  $p < 0,001$ , đồng thời nhóm nghiên cứu có sự cải thiện tốt hơn so với nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

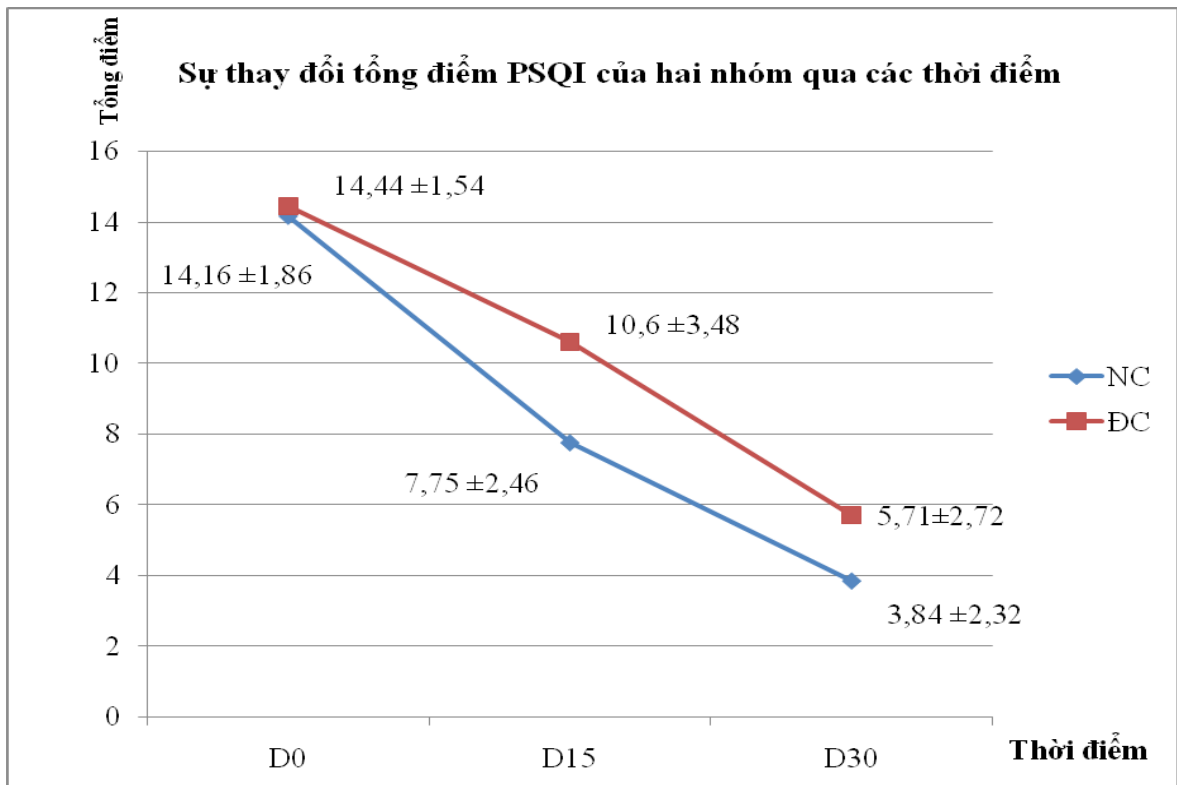
**Bảng 3.31: Sự cải thiện các yếu tố trong thang điểm PSQI sau 30 ngày điều trị (D30)**

Đơn vị tính: điểm



Nhóm	NC(n=110) $\bar{X} \pm SD$		ĐC(n=55) $\bar{X} \pm SD$		p30 (NC-ĐC)
	D0	D30	D0	D30	
Yếu tố 1: RLGN theo đánh giá chủ quan	2,90±0,301	0,6±0,59	2,93±0,262	1±0,67	p <0,05
Yếu tố 2: Giai đoạn ngủ gà	2,73±0,54	0,85±0,45	2,69±0,573	1,36±0,62	p <0,05
Yếu tố 3: Thời lượng giấc ngủ	2,90±0,301	1,03±0,77	2,98±0,135	1,31±0,98	p <0,05
Yếu tố 4: Hiệu quả của thói quen đi ngủ	2,83±0,425	0,43±0,66	2,82±0,434	1,54±0,7	p <0,05
Yếu tố 5: Các rối loạn trong giấc ngủ	2,69±0,751	0,85±0,47	2,60±0,807	1,13±0,58	p <0,05
Yếu tố 6: Sự sử dụng thuốc ngủ	1,52±0,787	0	0	0	
Yếu tố 7: Rối loạn trong ngày	1,73±0,662	0,49±0,32	1,79±0,599	0,81±0,61	p <0,05
p(D0-D30)	p <0,001		p <0,001		
p0(NC-ĐC)	p >0,05				

Kết quả bảng trên cho thấy, sau 30 ngày điều trị, 7/7 yếu tố trong thang điểm PSQI có sự thay đổi rõ rệt ở cả 2 nhóm so với trước điều trị (D0) với p <0,001, nhưng nhóm nghiên cứu có sự cải thiện tốt hơn so với nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p <0,05.



**Biểu đồ 3.12: Sự thay đổi tổng điểm PSQI của hai nhóm qua các thời điểm**  
(Đơn vị tính: Điểm)

Kết quả biểu đồ trên cho thấy, trước điều trị (D0) tổng điểm PSQI trung bình của hai nhóm không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ . Tại thời điểm D15, D30, tổng điểm PSQI trung bình của cả 2 nhóm so với trước điều trị đều tiến bộ rõ rệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Đồng thời điểm PSQI trung bình của nhóm nghiên cứu có sự cải thiện tốt hơn rõ rệt so với nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.2.2.9. Biến đổi các thông số trên điện não đồ

**Bảng 3.32: Biến đổi của các thông số sóng Alpha trên điện não đồ**  
của hai nhóm trước và sau điều trị.

<b>Thời điểm</b>		<b>D0</b> ( $\bar{x} \pm SD$ )	<b>D30</b> ( $\bar{x} \pm SD$ )	p(D0-D30)
<b>NC</b> (n=110)	Tần số (chu kỳ/giây)	10,18±1,52	9,98±1,40	p >0,05
	Chỉ số (%)	43,59±10,82	55,05±7,30	p <0,05
	Biên độ (μV)	38,36±12,82	51,77±12,20	p <0,05
<b>ĐC</b> (n=55)	Tần số (chu kỳ/giây)	9,91±1,11	9,73±0,99	p >0,05
	Chỉ số (%)	45,18±10,89	53,27±5,79	p <0,05
	Biên độ (μV)	43,91±10,92	48,55±6,78	p <0,05

Kết quả của bảng trên cho thấy, biến đổi tần số (tần số bình thường từ 8-12 chu kỳ/giây) sóng alpha trên điện não đồ của hai nhóm trước và sau điều trị đều trong giới hạn bình thường, không có sự khác biệt giữa hai nhóm với  $p > 0,05$ .

Biến đổi chỉ số (chỉ số bình thường từ 40-70%) sóng alpha trên điện não đồ của hai nhóm sau điều trị đều có sự cải thiện tốt hơn trước điều trị ở mức có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, sự biến đổi chỉ số sóng alpha trên điện não đồ của hai nhóm trước và sau điều trị vẫn trong giới hạn bình thường.

Biến đổi biên độ (biên độ bình thường từ 40-80 μV) sóng alpha trên điện não đồ của hai nhóm sau điều trị đều có sự cải thiện tốt hơn trước điều trị với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, sự biến đổi biên độ sóng alpha trên điện não đồ trước và sau điều trị vẫn trong giới hạn bình thường.

**Bảng 3.33: Biến đổi của các thông số sóng Beta trên điện não đồ** của hai nhóm trước và sau điều trị.

<b>Thời điểm</b>		<b>D0</b> $\bar{x} \pm SD$	<b>D30</b> $\bar{x} \pm SD$	p(D0-D30)
<b>Nhóm</b>				
<b>NC</b>	Tần số (chu kỳ/giây)	16,15±1,33	15,83±1,76	p >0,05

(n=110)	Chỉ số (%)	52,32±11,41	45,14±8,03	p <0,05
	Biên độ (µV)	10,43±1,45	11,64±6,88	p >0,05
ĐC (n=55)	Tần số (chu kỳ/giây)	16,16±2,04	15,71±1,3	p >0,05
	Chỉ số (%)	50,09±11,57	46,55±7,69	p >0,05
	Biên độ (µV)	10,27±1,15	11,73±9,49	P >0,05

Nhận xét: Kết quả ở bảng trên cho thấy: Biến đổi tần số (tần số bình thường từ 13-30 chu kỳ/giây) sóng beta trên điện não đồ của hai nhóm trước và sau điều trị đều trong giới hạn bình thường, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm (p >0,05).

Biến đổi chỉ số (chỉ số bình thường từ 30-50 %) sóng beta trên điện não đồ của hai nhóm sau điều trị, đều có sự cải thiện tốt hơn, nhưng chỉ có nhóm nghiên cứu so với trước điều trị mới có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p <0,05.

Biến đổi biên độ (biên độ bình thường từ 5-20 µV) sóng beta trên điện não đồ của hai nhóm sau điều trị đều có sự cải thiện tốt hơn trước điều trị, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với p >0,05. Các sự thay đổi trên vẫn ở trong giới hạn bình thường

### 3.2.2.10. Kết quả điều trị theo thể bệnh Y học cổ truyền

**Bảng 3.34. Sự thay đổi tổng điểm PSQI trên hai thể YHCT ở hai nhóm sau 15 ngày điều trị (D15)**

Đơn vị tính: Điểm

Thể bệnh YHCT		Tâm âm hư (1) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Tâm huyết hư (2) ( $\bar{x} \pm SD$ )	p(1-2)
NC	D0			
		13,78 ± 1,51	14,36 ± 1,99	p > 0,05

(n=110)	D15	7,43 ± 2,79	7,90 ± 2,27	p > 0,05
ĐC (n=55)	D0	14,36 ± 1,56	14,49 ± 1,54	p > 0,05
	D15	10,82 ± 3,49	10,46 ± 3,53	p > 0,05
p D0 (NC- ĐC)		p > 0,05	p > 0,05	
p D15 (NC- ĐC)		p < 0,05	p < 0,05	

Kết quả bảng trên cho thấy, trước điều trị (D0) tổng điểm trung bình PSQI của thể Tâm âm hư và thể Tâm huyết hư ở hai nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ . Sau 15 ngày điều trị (D15) tổng điểm trung bình PSQI của thể Tâm âm hư và thể Tâm huyết hư có sự cải thiện rõ rệt ở hai nhóm so với trước điều trị (D0), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Mức độ cải thiện giữa thể Tâm huyết hư và thể Tâm âm hư ở mỗi nhóm sau điều trị chưa có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

Tổng điểm PSQI của nhóm nghiên cứu có sự cải thiện tốt hơn rõ rệt so với nhóm đối chứng ở cả hai thể YHCT sau 15 ngày điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.35: Sự thay đổi tổng điểm PSQI trên hai thể YHCT ở hai nhóm sau 30 ngày điều trị (D30)**

Đơn vị tính: Điểm

Nhóm		Thể bệnh YHCT	Tâm âm hư (1) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Tâm huyết hư (2) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p(1-2)
NC (n=110)	D0		13,78 ± 1,51	14,36 ± 1,99	p > 0,05
	D30		4,24 ± 2,82	3,63 ± 2,00	p > 0,05
ĐC	D0		14,36 ± 1,56	14,49 ± 1,54	p > 0,05

(n=55)	D30	5,73 ± 2,83	5,70 ± 2,69	p > 0,05
p D0 (NC- ĐC)		p >0,05	p >0,05	
p D30 (NC- ĐC)		p <0,05	p <0,05	
pNC- ĐC (D0-D30)		p <0,05	p <0,05	

Kết quả bảng trên cho thấy, sau 30 ngày điều trị (D30) tổng điểm trung bình PSQI của thể Tâm âm hư và thể Tâm huyết hư có sự cải thiện rõ rệt ở hai nhóm so với trước điều trị (D0), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p <0,05.

Mức độ cải thiện của thể Tâm huyết hư có xu hướng tốt hơn thể Tâm âm hư ở cả hai nhóm sau điều trị, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với p >0,05.

Tổng điểm PSQI của nhóm nghiên cứu có sự cải thiện tốt hơn rõ rệt so với nhóm đối chứng ở cả hai thể y học cổ truyền sau 30 ngày điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p <0,05.

### 3.2.3. Tác dụng không mong muốn của cao lỏng Dưỡng tâm an thần

#### 3.2.3.1. Trên lâm sàng

\* Một số chỉ số sinh tồn:

**Bảng 3.36:** Chỉ số mạch và huyết áp trước và sau điều trị

Chỉ số lâm sàng		( $\bar{x} \pm SD$ )		p(NC-ĐC)
		NC (n=110)	ĐC (n=55)	
D0	Mạch (lần/phút)	78,7 ± 1,8	78,5 ± 1,9	> 0,05
	Huyết áp (mmHg)	119,8 ± 11,7	118,9 ± 10,8	> 0,05
	Mạch (lần/phút)	76,5 ± 2,3	76,8 ± 3,1	> 0,05

<b>D30</b>	Huyết áp (mmHg)	118,1 ± 10,8	117,7 ± 11,6	> 0,05
p(D <sub>30</sub> -D <sub>0</sub> )		p >0,05		

Kết quả ở bảng trên cho thấy, tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, mạch của người bệnh ở nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng tương ứng là: 78,7 ± 1,8 lần/phút và 78,5 ± 1,9 lần/phút, không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ). Sau 30 ngày điều trị, chỉ số mạch của người bệnh nhóm nghiên cứu và nhóm chứng tương ứng là: 76,5 ± 2,3 lần/phút và 76,8 ± 3,1 lần/phút, so với trước điều trị có giảm, tuy vậy so sánh giữa 2 nhóm, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Cũng tại thời điểm trước điều trị (D<sub>0</sub>), huyết áp của nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng tương ứng là: 119,8 ± 11,7 mmHg và 118,9 ± 10,8 mmHg. Sau 30 ngày điều trị (D<sub>30</sub>), huyết áp của người bệnh nhóm nghiên cứu và nhóm chứng tương ứng là 118,1 ± 10,8 mmHg và 117,7 ± 11,6 mmHg. So với trước điều trị và so sánh giữa 2 nhóm không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ . Như vậy trong thời gian uống thuốc mạch, huyết áp của bệnh nhân tuy có giảm nhưng chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**\* Các tác dụng không mong muốn của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên lâm sàng:**

Trong thời gian điều trị 30 ngày uống thuốc cao lỏng Dưỡng tâm an thần, không có bệnh nhân nào biểu hiện triệu chứng không mong muốn như buồn nôn, rối loạn tiêu hóa, tiêu chảy, hay sần ngứa ...

*3.2.3.2. Tác dụng không mong muốn của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên một số xét nghiệm cận lâm sàng*

**\* Một số chỉ số huyết học và sinh hóa**

**Bảng 3.37: Các chỉ số huyết học của hai nhóm trước và sau điều trị**

	Thời điểm	D0	D30	p(D0-D30)
<b>Nhóm</b>		( $\bar{X} \pm SD$ )	( $\bar{X} \pm SD$ )	

NC (n=110)	Hồng cầu(T/l)	4,76±0,49	4,71±0,47	> 0,05
	Bạch cầu (G/l)	6,66±1,4	6,32±1,49	> 0,05
	Tiêu cầu (G/l)	229,85±54,41	239,22±54	> 0,05
	Huyết sắc tố g/l	135,63±11,09	139,85±12,26	> 0,05
	Hematocrit l/l	0,379±0,035	0,389±0,029	> 0,05
ĐC (n=55)	Hồng cầu(T/l)	4,65±0,52	4,76±0,5	> 0,05
	Bạch cầu (G/l)	6,69±1,14	6,89±1,28	> 0,05
	Tiêu cầu (G/l)	231,02±44,94	224±47,73	> 0,05
	Huyết sắc tố g/l	135,53±11,8	137,95±10,07	> 0,05
	Hematocrit l/l	0,378±0,039	0,380±0,036	> 0,05

Kết quả ở bảng trên cho thấy, chưa có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê sau điều trị so với trước điều trị về giá trị trung bình các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiêu cầu, huyết sắc tố, hematocrit ở cả hai nhóm ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.38: Các chỉ số sinh hóa của hai nhóm trước và sau điều trị**

Nhóm	Thời điểm	D0	D30	p(D0-D30)
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
NC (n=110)	Urê(mmol/l)	5,07±0,73	4,92±0,87	p > 0,05
	Creatinin( $\mu$ mol/l)	79,18±14,6	81,97±10,11	p > 0,05
	AST(U/L)	30,87±6,75	31,11±6,31	p > 0,05
	ALT(U/L)	30,12±8,36	30,69±6,02	p > 0,05
ĐC (n=55)	Urê(mmol/l)	5,35±0,86	5,31±0,76	p > 0,05
	Creatinin( $\mu$ mol/l)	89,12±14,18	87,57±12,49	p > 0,05
	AST(U/L)	29,08±7,67	29,76±5,18	p > 0,05
	ALT(U/L)	28,95±6,79	30,15±5,57	p > 0,05



Nhận xét: Kết quả ở bảng trên cho thấy giá trị trung bình của các chỉ số sinh hóa urê, creatinin, AST, ALT của hai nhóm trước và sau điều trị đều trong giới hạn bình thường, sự thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**\* Các chỉ số cận lâm sàng trong nước tiểu của hai nhóm**

- Về protein niệu (g/l)

Trước điều trị: Ở nhóm NC: 3/110 BN (+); nhóm ĐC: 1/55 BN (+)

Sau điều trị: Ở nhóm NC 110/110 BN (-); nhóm ĐC: 55/55 BN (-)

- Về tế bào niệu (+)

Trước điều trị: Ở nhóm NC: 5/110 BN (+); nhóm ĐC: 2/55 BN (+)

Sau điều trị: Ở nhóm NC 110/110 BN (-); nhóm ĐC: 55/55 BN (-)

Các chỉ số trong xét nghiệm nước tiểu của hai nhóm trước và sau điều trị trong giới hạn bình thường.

## **CHƯƠNG IV**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. BÀN VỀ TÍNH AN TOÀN CỦA CAO LỎNG “DƯỠNG TÂM AN THẦN”**

Đánh giá độc tính trên động vật thực nghiệm là một phần nghiên cứu rất quan trọng trong quá trình phát triển thuốc mới. Trong đó nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn thường được thực hiện. Các kết quả từ nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn sẽ cung cấp bằng chứng cho tính an toàn trước khi sử dụng trên người và là cơ sở để tính liều dùng trên lâm sàng.

##### **4.1.1. Về độc tính cấp của cao lỏng “Dưỡng tâm an thần”**

Kết quả nghiên cứu độc tính cấp ở bảng 3.1 cho thấy, thuốc thử cao lỏng Dưỡng tâm an thần (DTAT), chuột nhắt trắng uống từ liều thấp nhất là 6,8g/kg (30ml cao lỏng/kg) thể trọng chuột (tương đương 15,37 g dược liệu khô liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 5 ở chuột nhắt,

ở người liều điều trị là 6,8 ml cao lỏng/kg), đến liều 10,2g/kg (45ml/kg) và liều 13,6g/kg (60ml/kg) ở tất cả các liều này chuột đều không chết, không tiêu chảy, ít hoạt động, ngủ nhiều.

Đến liều cao nhất có biểu hiện độc tính cấp ở liều 17g/kg (75 ml/kg), chuột đã uống “Dưỡng tâm an thần” với thể tích tối đa là 0,25ml/10g chuột nhất, 3lần trong 24 giờ, chuột không chết, ít hoạt động, ngủ nhiều, nhưng có biểu hiện tiêu chảy tới 40% số chuột trong lô nghiên cứu, mặc dù cao lỏng “Dưỡng tâm an thần” đã gia giảm để hạn chế tính nê trệ và tính hàn của bài thuốc gốc, tuy vậy, khi nghiên cứu cho chuột uống liều cao 75ml/kg và kéo dài 8 tuần thì xuất hiện tiêu chảy. Điều này cho thấy việc gia giảm bài thuốc gốc “Thiên vương bổ tâm” nhằm giảm bớt tính hàn lương nê trệ là cần thiết để hạn chế ảnh hưởng tới công năng tỳ vị và việc sử dụng liều phù hợp theo quy định trên lâm sàng vừa đảm bảo tác dụng mục đích điều trị vừa đảm bảo an toàn cho người bệnh [31],[108].

Vì không có chuột chết nên chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng của thuốc thử cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên đường uống [54],[64],[88].

Như vậy, có thể khẳng định với liều 13,6g/kg (60ml/kg) của cao lỏng Dưỡng tâm an thần chưa gây độc tính cấp trên chuột nhắt trắng.

#### **4.1.2. Về độc tính bán trường diễn của cao lỏng “Dưỡng tâm an thần”**

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn được thực hiện bằng cách cho động vật thí nghiệm uống thuốc thử hàng ngày liên tục trong một khoảng thời gian nhất định. Thời gian dùng thuốc thử phụ thuộc vào thời gian dùng trên lâm sàng. Theo WHO [108], các chỉ tiêu để đánh giá độc tính bán trường diễn bao gồm tình trạng chung và thay đổi trọng lượng, các chỉ số huyết học, các chỉ số sinh hóa đánh giá chức năng gan thận và đặc điểm giải phẫu bệnh.

\* Tình trạng chung và cân nặng của chuột cống trắng trong các nghiên cứu trên động vật thực nghiệm nói chung và nghiên cứu độc tính bán trường diễn

nói riêng, là các chỉ số nghiên cứu bắt buộc theo dõi trước khi dùng thuốc và định kỳ trong thời gian dùng thuốc [108].

Kết quả nghiên cứu tại bảng 3.2, sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc cho thấy chuột ở 2 lô uống cao lỏng Dưỡng tâm an thần ăn uống tốt, tuy nhiên hoạt động chậm, ngủ nhiều, bắt đầu xuất hiện tiêu chảy sau khi uống thuốc 4 tuần ở liều cao gấp 3 lần sàng. Trọng lượng chuột ít tăng so với trước nghiên cứu.

\* Ảnh hưởng đối với chức năng tạo máu: Máu là một thành phần rất quan trọng của cơ thể, các thành phần của máu liên quan mật thiết đến chức năng và hoạt động của các cơ quan, bộ phận trong cơ thể. Khi có tình trạng bệnh lý xảy ra, có sự ảnh hưởng qua lại lẫn nhau giữa máu và các cơ quan khác trong cơ thể, nhưng đồng thời nó cũng phản ánh tình trạng riêng của máu và cơ quan tạo máu [22],[70]. Nếu thuốc ảnh hưởng đến máu và cơ quan tạo máu, thì sẽ kéo theo các thành phần của máu bị thay đổi [22],[108]. Các chỉ số xét nghiệm tế bào máu ngoại vi có giá trị lớn trong việc đánh giá chức năng tạo máu. Vì vậy, các xét nghiệm về số lượng hồng cầu, lượng huyết sắc tố, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu của chuột được tiến hành để đánh giá sự thay đổi và khả năng ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu của thuốc. Kết quả nghiên cứu tại bảng 3.3 đến bảng 3.6, cho thấy các chỉ số trên của động vật ở cả 2 lô trị đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi dùng thuốc (test trước sau  $p > 0,05$ )

- Huyết sắc tố là một protein chứa sắt trong hồng cầu làm nhiệm vụ tiếp nhận và vận chuyển oxy từ phổi về các cơ quan. Định lượng huyết sắc tố (hematocrit) cho biết chức năng của hồng cầu. Hematocrit là tỷ lệ % thể tích hồng cầu so với máu toàn phần. Các thuốc thử ảnh hưởng đến số lượng hồng cầu hoặc thể tích tuần hoàn có thể làm thay đổi hematocrit. Thể tích trung bình hồng cầu là tỷ lệ giữa hematocrit và số lượng hồng cầu. Nếu thuốc làm thay đổi số lượng hồng cầu hoặc làm mất nước hay ứ nước trong tế bào máu thì chỉ số này sẽ thay đổi [22].

- Số lượng bạch cầu là số bạch cầu có trong một đơn vị máu. Công thức bạch cầu là tỷ lệ phần trăm các loại bạch cầu trong máu. Số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu có thể bị ảnh hưởng bởi các thuốc thử, ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu hoặc các tình trạng nhiễm khuẩn, dị ứng, rối loạn miễn dịch.

- Số lượng tiểu cầu là số tiểu cầu trong một đơn vị máu. Tiểu cầu có vai trò quan trọng trong quá trình đông máu - cầm máu. Đánh giá số lượng tiểu cầu góp phần đánh giá ảnh hưởng của thuốc thử lên chức năng tạo máu. Ngoài ra, các thuốc thử gây ảnh hưởng đến số lượng tiểu cầu sẽ ảnh hưởng đến quá trình đông máu - cầm máu.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, cao lỏng Dưỡng tâm an thần liều 9,24g cao cô đặc/kg thể trọng/ngày (tương đương liều dùng trên lâm sàng) uống trong 8 tuần liên tục không làm ảnh hưởng đến chức năng tạo máu.

Liều 27,72g cao cô đặc/kg thể trọng/ngày (tương đương 3 lần liều dùng trên lâm sàng) uống trong 4 tuần liên tục không làm ảnh hưởng đến chức năng tạo máu. 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, không có sự khác biệt so với lô chứng và so với thời điểm trước khi uống thuốc.

Liều 27,72g cao cô đặc/kg thể trọng/ngày (tương đương 3 lần liều dùng trên lâm sàng) uống trong 8 tuần liên tục trong thực nghiệm độc tính bán trường diễn xuất hiện các triệu chứng chuột ngủ nhiều và xuất hiện tiêu chảy, giảm số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, nồng độ albumin so với lô chứng. Tuy nhiên, sự khác biệt các chỉ số này so với thời điểm trước nghiên cứu chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Điều này có thể lý giải là do ở lô trị 2 khi uống thuốc 1 tuần với liều cao lỏng Dưỡng tâm an thần gấp 3 liều lâm sàng xuất hiện tiêu chảy rối loạn tiêu hóa, dẫn tới khả năng hấp thu dinh dưỡng của tiêu hóa giảm, ảnh hưởng tới hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit trong máu chuột cống. Nhưng khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử thấy chưa có sự khác

biệt ( $p > 0,05$ ). Như vậy, có thể kết luận cao lỏng Dưỡng tâm an thần chưa thấy thể hiện độc tính trên cơ quan tạo máu [108].

\* Ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên chức năng gan thận chuột cống trắng

- Ảnh hưởng trên các chỉ số chức năng gan, mức độ hủy hoại tế bào gan: Nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan rất cần thiết khi nghiên cứu độ an toàn của một thuốc. Một trong những phương pháp đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan là định lượng nồng độ các enzym có nguồn gốc tại gan có trong huyết thanh. Trong nghiên cứu này, hoạt độ các enzym ALT và AST trong huyết thanh trên chuột cống trắng đã được định lượng. Kết quả nghiên cứu tại bảng 3.7 cho thấy, hoạt độ ALT và AST trong máu chuột cống trắng ở các lô uống cao lỏng Dưỡng tâm an thần liều 9,24g/kg/ngày và 27,72g/kg/ngày liên tục, tại các thời điểm sau 4 tuần và sau 8 tuần uống thuốc không có sự khác biệt so với trước khi uống thuốc và so với lô chứng. Như vậy có thể nói cao lỏng Dưỡng tâm an thần chưa ảnh hưởng đến chỉ số đánh giá tình trạng tổn thương tế bào gan chuột cống trắng trong thử nghiệm độc tính bán trường diễn.

Gan là cơ quan có nhiều chức năng đối với quá trình chuyển hóa các chất, trong đó có chuyển hóa protein, lipid. Tại gan các acid amin được tổng hợp thành albumin, một số globulin và một số yếu tố đông máu. Định lượng albumin trong máu sẽ đánh giá được một phần chức năng chuyển hóa protein của gan. Ngoài chuyển hóa protein, gan còn có chức năng chuyển hóa lipid. Cholesterol là thành phần lipid có nhân sterol, vì gan là cơ quan chủ yếu duy trì nồng độ cholesterol cả về tổng hợp và bài tiết (theo đường mật), nên có thể dùng xét nghiệm định lượng nồng độ cholesterol trong huyết thanh để đánh giá chức năng chuyển hóa lipid của gan. Kết quả nghiên cứu tại bảng 3.8, cho thấy, nồng độ bilirubin và cholesterol trong huyết thanh chuột cống trắng thực nghiệm ở 2 lô uống cao lỏng Dưỡng tâm an thần không thay đổi tại các thời

điểm sau 4 tuần, 8 tuần uống thuốc liên tục, so với trước uống thuốc và so với lô chứng. Như vậy có thể nói cao lỏng Dưỡng tâm an thần liều 9,24g/kg/ngày và 27,72g/kg/ngày dùng trên chuột cống trắng theo đường uống trong 8 tuần liên tục chưa làm ảnh hưởng đến chỉ số chức năng chuyển hóa lipid của gan.

\* Kết quả nghiên cứu tại bảng 3.9 cho thấy, lô uống cao lỏng Dưỡng tâm an thần liều cao gấp 3 lần lâm sàng (27,72g cao cô đặc/kg/ngày) ở lô 2 tuần thứ 8 làm giảm nồng độ albumin có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử. Nguyên nhân do chuột lô trị 2 uống cao lỏng Dưỡng tâm an thần liều cao gây rối loạn tiêu hóa, tiêu chảy dẫn đến giảm hấp thu ở tiêu hóa của chuột, ảnh hưởng đến dinh dưỡng như đã nói trên.

\* Ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên chỉ số đánh giá chức năng lọc của cầu thận:

Thận là cơ quan tiết niệu có vai trò quan trọng bậc nhất để đảm bảo hằng định nội môi. Khi đưa thuốc vào cơ thể có thể gây tổn thương thận, ảnh hưởng đến chức năng thận. Creatinin là chất chuyển hóa cuối cùng, sản phẩm phân hủy của creatinin phosphat, nồng độ creatinin không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi có tổn thương cầu thận, creatinin tăng sớm hơn và tin cậy hơn ure nên hiện nay đây là một chỉ số thường dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận. Kết quả nghiên cứu tại bảng 3.10 cho thấy: Sau 4 tuần, 8 tuần uống thuốc liên tục nồng độ creatinin trong huyết thanh chuột cống trắng ở 2 lô trị không thay đổi so với trước uống thuốc và so với lô chứng ( $p > 0,05$ ). Như vậy, cao lỏng Dưỡng tâm an thần liều 9,24g/kg/ngày và 27,72g/kg/ngày chưa làm ảnh hưởng đến chỉ số đánh giá chức năng lọc của cầu thận.

\* Ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên giải phẫu bệnh gan, thận chuột cống trắng:

Giải phẫu đại thể và vi thể gan thận là chỉ số bắt buộc khi đánh giá độc tính bán trường diễn theo hướng dẫn của WHO [108]. Hơn nữa, xét nghiệm vi thể là tiêu chuẩn vàng để đánh giá tổn thương 2 cơ quan chính chịu trách nhiệm chuyển hóa và thải trừ thuốc [64],[108].

- Kết quả nghiên cứu hình thái đại thể của gan chuột cống trắng tại ảnh 3.1 và 3.2, sau uống cao lỏng Dưỡng tâm an thần cả 2 liều cho thấy, kích thước, màu sắc, mật độ bình thường, không khác biệt so với lô chứng. Nghiên cứu cấu trúc vi thể gan ở 2 lô dùng cao lỏng Dưỡng tâm an thần thấy cấu trúc gan không bị đảo lộn, tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy và vùng khoảng cửa không xơ hóa, không xâm nhập viêm, không có sự khác biệt so với lô chứng. Kết quả đại thể và vi thể tương ứng với kết quả nghiên cứu về hoạt độ AST và ALT huyết thanh.

- Kết quả nghiên cứu hình thái đại thể của thận chuột cống trắng tại ảnh 3.3 và 3.4, sau uống cao lỏng Dưỡng tâm an thần liều 9,24g/kg/ngày ( $\approx 20,88$ g dược liệu khô/kg/ngày) và 27,72g/kg/ngày ( $\approx 62,64$ g dược liệu khô/kg/ngày) trong 8 tuần cũng cho thấy, kích thước, màu sắc, mật độ bình thường, không khác biệt so với lô chứng. Nghiên cứu cấu trúc vi thể thận ở 2 lô dùng cao lỏng Dưỡng tâm an thần thấy cầu thận và các ống thận có cấu trúc bình thường, không xơ hóa, không tăng sinh tế bào, không xâm nhập viêm. Đồng thời, xét nghiệm creatinin đánh giá chức năng thận không có sự khác biệt so với lô chứng.

## **4.2. BÀN LUẬN VỀ TÁC DỤNG AN THẦN CỦA CAO LỎNG DƯỠNG TÂM AN THẦN TRÊN THỰC NGHIỆM**

### ***4.2.1. Về ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần đến thời gian, số lần lưu lại nhánh mở, thời gian lưu lại nhánh đóng, và tỷ lệ né tránh nhánh mở, trên mô hình dầu cộng nâng cao***

Kết quả bảng 3.11 cho thấy, trên mô hình dầu cộng nâng cao, chuột ở lô uống diazepam và các lô uống cao lỏng Dưỡng tâm an thần cả 2 liều đều thể

hiện tác dụng giải lo âu so với lô chứng sinh học một cách rõ rệt. Kết quả được thể hiện: Tăng thời gian lưu lại nhánh mở, tăng số lần vào nhánh mở, giảm tỷ lệ né tránh nhánh mở, rút ngắn thời gian lưu lại nhánh đóng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với các giá trị  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$  và  $p < 0,05$ .

Mức độ tác dụng giải lo âu của các lô dùng cao lỏng Dưỡng tâm an thần là tương đương nhau và tương đương với lô uống diazepam ( $p > 0,05$ ).

Thử nghiệm dẫu cộng nâng cao là phương pháp thực hiện tốn nhiều thời gian, tuy nhiên là thử nghiệm đáng tin cậy và được dùng rộng rãi khi đánh giá tác dụng giải lo âu. Hiện nay, có nhiều cải tiến của phương pháp này như mô hình chữ T nâng cao. Tuy nhiên, thử nghiệm này bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố như độ tuổi, giới của động vật thực nghiệm, thời gian thử nghiệm và ánh sáng [83].

Như vậy có thể nói, khi chuột uống cao lỏng Dưỡng tâm an thần, việc tăng lưu lại ở nhánh mở về thời gian và số lần nói lên tác dụng giải lo âu, giảm sợ sệt của cao lỏng Dưỡng tâm an thần đối với chuột.

Theo Silvaf và Frussa-Filho [98], mô hình dẫu cộng nâng cao có thể đánh giá được cả tác dụng trên trí nhớ và tác dụng giải lo âu. Thử nghiệm đánh giá trí nhớ qua thời gian trong nhánh đóng và đánh giá tác dụng an thần qua phần trăm thời gian chuột ở nhánh mở [97].

Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với kết quả của một số tác giả nước ngoài nghiên cứu về tác dụng của Thiên vương bổ tâm đan trên thực nghiệm.

Trong nghiên cứu thực nghiệm về tác dụng chống lão hóa của Thiên vương bổ tâm đan của Lan Ngọc Diễm, Vương Địch, các tác giả đã tiến hành trên thực nghiệm xác lập mô hình gây lão hóa ở chuột bằng D-galactose. Quan sát khả năng ghi nhớ ở chuột, kích ứng oxy hóa huyết thanh Superoxide dismutase (SOD), Malondialdehyde (MDA), ảnh hưởng của SOD, MDA ở mô gan. Kết quả cho thấy, Thiên vương bổ tâm đan có tác dụng chống lão



hóa, cải thiện trí nhớ trên chuột, tăng hoạt tính của SOD, giảm hàm lượng MDA ở huyết thanh và mô gan [121].

Năm 2009, tác giả Diệp Lâm, Lý Đông Bằng cùng cộng sự [122], thông qua quan sát nghiên cứu thực nghiệm về tác dụng của Thiên vương bổ tâm đan trong cải thiện trí nhớ ở chuột. Thực nghiệm dùng phương thuốc này trên chuột đã bị rối loạn trí nhớ và mục đích củng cố trí nhớ. Kết quả thuốc có tác dụng cải thiện trí nhớ rõ rệt.

#### ***4.2.2. Về ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần đến thời gian bám của chuột trên trục quay Rotarod.***

Mô hình được tiến hành trên chuột nhắt trắng với thuốc đối chiếu là diazepam. Thuốc thử cao lỏng Dưỡng tâm an thần được đánh giá bằng tác dụng làm giảm khả năng bám trên trục quay Rotarod của chuột thông qua việc quan sát tính thời gian bám [61].

Kết quả bảng 3.12 cho thấy: Không có sự khác biệt giữa các lô về thời gian bám của chuột trên trục quay Rotarod ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu.

Tại thời điểm 1 giờ sau dùng thuốc diazepam và các lô uống cao lỏng “Dưỡng tâm an thần” thể hiện tác dụng an thần qua việc giảm thời gian bám trên trục quay Rotarod của chuột nghiên cứu so với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt về tác dụng của 2 liều cao lỏng Dưỡng tâm an thần và diazepam ( $p > 0,05$ ).

Tại thời điểm 3 giờ, các lô uống diazepam và uống cao lỏng “Dưỡng tâm an thần” cũng thể hiện tác dụng an thần qua việc giảm thời gian bám của chuột nghiên cứu so với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ ).

Tác dụng của 2 liều Dưỡng tâm an thần không có sự khác biệt với diazepam ( $p > 0,05$ ). Đây là thử nghiệm dùng để đánh giá tác dụng giãn cơ kiểu benzodiazepin [99].

Mô hình khung quay Rotarod cũng là một trong những thử nghiệm được áp dụng nhiều trong nghiên cứu tác dụng an thần của thuốc. Nghiên cứu của

Duham và Myia năm 1956 cho rằng tác dụng giãn cơ của thuốc có thể được đánh giá thông qua khả năng bám trên trục quay. Lực quay của thanh khác nhau được xác định bởi từng nghiên cứu [61]. Nhiều thuốc chống trầm cảm cũng có tác dụng trên thử nghiệm này, thử nghiệm này không có sự khác biệt rõ rệt giữa tác dụng bình thân và an thần kinh chủ yếu nhưng có hiệu quả tốt để NC tác dụng giãn cơ của các thuốc tương tự như benzodiazepin. Hơn nữa, mô hình còn được dùng để nghiên cứu độc tính trên thần kinh-cơ [72].

Cơ sở của thử nghiệm này là dựa trên khả năng phối hợp thần kinh-cơ, khả năng định hướng không gian, sức căng cơ, khả năng giữ thăng bằng của động vật. Thanh quay có thể coi như tác nhân kích thích làm tăng phản xạ bám giữ của chuột. Thuốc an thần ức chế thần kinh-cơ, giảm khả năng giữ thăng bằng và định hướng không gian nên giảm khả năng bám của chuột trên thanh quay [59]. Sự giảm thời gian bám của chuột trên thanh quay so với nhóm chứng là bằng chứng cho tác dụng an thần của thuốc nghiên cứu.

Điều đó nói lên tác dụng của diazepam và các lô uống cao lỏng Dưỡng tâm an thần thể hiện tác dụng an thần làm cho chuột giảm thời gian bám trên trục quay, có thể do làm giảm sự tập trung chú ý vào bám, thời gian bám giảm, mà đó là do thuốc làm thư giãn an thần gây nên, thể hiện sự giảm phối hợp giữa thần kinh và cơ [20].

#### ***4.2.3. Về ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần đến hoạt động di chuyển theo chiều ngang, theo chiều dọc của chuột***

Hoạt động tự nhiên của chuột được tự động ghi lại bằng thiết bị đặc biệt nhờ các bộ phận cảm ứng nhạy cảm với bất kỳ thay đổi hoạt động nào của động vật thí nghiệm. Cơ sở của mô hình dựa vào tác dụng ức chế thần kinh trung ương của thuốc làm giảm hoạt động tự nhiên như di chuyển, đứng lên, thăm dò... của động vật thí nghiệm [30].

Kết quả bảng 3.13 và 3.14 cho thấy: Trên mô hình Hoạt động ký, chuột ở lô uống diazepam và các lô uống cao lỏng Dưỡng tâm an thần thể hiện tác

dụng giải lo âu ở hai nhóm này thông qua giảm số lần chuột di chuyển theo chiều ngang và giảm số lần chuột di chuyển theo chiều dọc có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ở cả thời điểm 1 giờ và 3 giờ sau uống thuốc (với  $p < 0,05$ ).

Mức độ tác dụng giải lo âu của 2 liều cao lỏng Dưỡng tâm an thần tương đương nhau và tác dụng này tương đương với lô chuột uống diazepam.

Giảm số lần di chuyển của chuột theo chiều ngang và giảm số lần di chuyển theo chiều dọc thể hiện tác dụng làm thư giãn an thần của thuốc diazepam và các lô uống cao lỏng Dưỡng tâm an thần.

Như vậy khi ở trong môi trường tối và ít tiếng ồn chuột có xu hướng khám phá lồng được biểu hiện bằng các hoạt động di chuyển theo chiều ngang và hoạt động di chuyển lên cao theo chiều dọc. Nhưng khi dùng cao lỏng Dưỡng tâm an thần và diazepam có tác dụng ức chế thần kinh trung ương, sẽ làm giảm hoạt động bình thường của chuột. Giảm số lần di chuyển theo chiều ngang và giảm số lần di chuyển theo chiều dọc thể hiện tác dụng an thần của diazepam và cao lỏng Dưỡng tâm an thần.

#### ***4.2.4. Về ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần đến sức bám của chuột***

- Kết quả bảng 3.15 cho thấy: Tại thời điểm 1 giờ và 3 giờ sau dùng thuốc, diazepam thể hiện tác dụng giảm rõ rệt sức bám của chuột nghiên cứu so với lô chứng sinh học ( $p < 0,01$  và  $p < 0,05$ ). Các lô uống cao lỏng Dưỡng tâm an thần cũng có tác dụng giảm rõ rệt sức bám của chuột nghiên cứu so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$ ).

Mức độ an thần của 2 liều Dưỡng tâm an thần tương đương nhau và không có sự khác biệt với diazepam với  $p > 0,05$ .

Đây là mô hình đo sức bám của chuột được thực hiện theo phương pháp của Robert M.J. Deacon [96]. Ngoài mô hình trên, có thể sử dụng thực nghiệm bằng mô hình mặt phẳng nghiêng (Inclined plane) và mô hình ống

khói (Chimney test) [20]. Sau khi uống thuốc 1 giờ và 3 giờ, chuột được đo sức bám trên máy. Tác dụng thư giãn an thần của thuốc làm cho sức bám của chuột bị giảm, được thể hiện trên máy đo.

Tóm lại các mô hình nghiên cứu trên nhằm đánh giá tác dụng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần đối với tác động gây ngủ trên cả *in vitro* và *in vivo* nhằm giúp khẳng định tác dụng an thần, đồng thời bước đầu tìm ra những cơ chế tác dụng của thuốc để sử dụng thuốc hiệu quả hơn trong từng trường hợp cụ thể, hạn chế những tác dụng không mong muốn có thể xảy ra trong quá trình điều trị [31].

### **4.3. BÀN VỀ TÁC DỤNG CỦA CAO LỎNG DƯỠNG TÂM AN THẦN TRÊN LÂM SÀNG**

#### **4.3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.**

##### *4.3.1.1. Đặc điểm về tuổi.*

Theo kết quả nghiên cứu tại biểu đồ 3.1 về sự phân bố bệnh nhân theo tuổi, chúng tôi nhận thấy ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng thì nhóm tuổi ít gặp nhất là dưới 30 tuổi với tỷ lệ lần lượt là 6,36% và 7,27%. Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là từ 45 đến 60 tuổi với tỷ lệ tương ứng lần lượt 58,18% và 40,00%. Sự phân bố bệnh nhân theo tuổi khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với  $p > 0,05$ .

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với tác giả Lê Thế Khoát [23] và tác giả Vũ Thị Châu Loan [25] khi cho rằng mất ngủ gặp nhiều ở những người trên 40 tuổi. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu trước đây của Hohagen và Ohayon [89] đã giải thích sự gia tăng mất ngủ và các thay đổi về kiểu giấc ngủ có liên quan đến tuổi, như là giảm đáng kể giấc ngủ có sóng chậm phản ánh sự thoái hoá của cơ chế truyền sóng chậm của giải phẫu – thần kinh liên quan đến tuổi.

Ở lứa tuổi trung niên, áp lực từ phía công việc, gánh nặng trách nhiệm với gia đình và con cái gây ảnh hưởng không nhỏ tới chất lượng giấc ngủ. Mặt khác, với lứa tuổi từ 45 đến 60 thì nữ đang ở trong giai đoạn tiền mãn kinh và

mãn kinh còn nam trong giai đoạn tiền mãn tinh. Sự thay đổi hormon sinh dục, nội tiết cũng là một trong những yếu tố gây ra tình trạng mất ngủ.

Theo Y học cổ truyền, âm huyết là phần vật chất quan trọng tạo nên cơ thể con người. Dương khí có đầy đủ hay không phải nương nhờ âm huyết mà tồn tại. Theo Nội kinh “Người trên 40 tuổi thì âm khí đã kém đến phân nửa” nên nói khí dương thường thừa mà khí âm thường thiếu, mà giấc ngủ thuộc phần âm, do vậy bệnh gặp nhiều ở lứa tuổi trên 40 [11].

Tuệ Tĩnh trong cuốn Nam dược thần hiệu cho rằng: “Mất ngủ có 3 nguyên nhân: Người già dương suy hay khi ốm mới khỏi còn yếu mà không ngủ được, đàm tụ ở đờm kinh và thần không yên mà không ngủ [41].

#### 4.3.1.2. Đặc điểm về giới.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.16 cho thấy, tỷ lệ nữ mắc bệnh cao hơn nam và có sự khác biệt ( $p < 0,05$ ). Trong đó tỷ lệ nữ và nam ở nhóm nghiên cứu lần lượt chiếm 73,64% và 26,36%, còn nhóm đối chứng là 81,82% và 18,18%. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng ( $p > 0,05$ ).

Kết quả tổng số nữ ở cả 2 nhóm chiếm 76,36%, nam là 23,64%, tỷ lệ này phù hợp với một số tác giả trong nước khi nghiên cứu về mất ngủ không thực tồn, như Lê Thế Khoát với tỷ lệ nữ/nam là 56,67%/43,33% [23], Vũ Thị Châu Loan là 57,58%/42,42% [25]. Kết quả này cũng phù hợp với một số tác giả nước ngoài như Breslau, Ustun 55%/45% [57].

Tỷ lệ nữ mắc bệnh mất ngủ nhiều hơn nam có thể là do nữ giới là đối tượng nhạy cảm hay lo nghĩ và dễ Stress hơn nam giới trong các vấn đề tình cảm, xã hội, gia đình ...

Mặt khác, theo nghiên cứu của Cao Diễm Quỳnh [129], về mối quan hệ giữa mất ngủ và chu kỳ kinh nguyệt đã chỉ ra rằng, ở phụ nữ trong giai đoạn mãn kinh và tiền mãn kinh, sự căng thẳng gây ra tình trạng mất ngủ, có liên quan mật thiết với sự suy giảm hormon estrogen.

Lý Tô Na [130] trong nghiên cứu điều trị mất ngủ không thực tồn thể âm hư hỏa vượng bằng bài thuốc Thiên vương bổ tâm đan gia giảm cũng có nhận xét về mất ngủ thường gặp trên bệnh nhân nữ ở giai đoạn tiền mãn kinh và mãn kinh, có sự liên quan đến thay đổi nội tiết tố nữ.

Nguyên nhân gây nên chứng thất miên theo Y học cổ truyền cho rằng Thất miên là do khí huyết suy, cơ nhục bất hoạt, vinh vệ chi đạo sáp. Trong sách Cảnh Nhạc toàn thư viết “Chân âm, tinh huyết hư, âm dương không giao hoà thì thần chí không yên gây mất ngủ, giấc ngủ vốn thuộc phần âm, do thần làm chủ, thần yên thì ngủ được, thần không yên thì không ngủ được. Nguyên nhân làm cho thần không yên một là do tà khí nhiễu loạn, hai là do dinh khí bất túc” [10]. Người phụ nữ liên quan đến chu kỳ kinh nguyệt, thai sản nên âm huyết và tinh huyết dễ bị tổn thương suy yếu mà cũng dẫn đến bệnh mất ngủ [15], vậy nên chẳng tỷ lệ nữ giới thường mất ngủ nhiều hơn nam giới. Sách Cổ kim y thống nói: “Sau khi bệnh khỏi và đàn bà sau khi đẻ không ngủ được đều là do khí huyết kém mà hai tạng là tâm và tỳ yếu. Lại như sách Chứng trị yếu quyết có nói “Bị suy nhược sau khi bệnh khỏi và người tuổi già dương suy không ngủ. Đó đều do khí huyết hư nhược, tâm thần không yên mà gây nên mất ngủ” [10].

#### 4.3.1.3. Nghề nghiệp và nơi cư trú

Liên quan đến nghề nghiệp tại biểu đồ 3.2 trong nghiên cứu, chúng tôi thấy rằng nhóm viên chức, hưu trí chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng với tỷ lệ đều là 61,82%, thấp dần ở các nhóm nông dân, nghề tự do, công nhân và thấp nhất ở nhóm học sinh, sinh viên. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Kết quả này là phù hợp với nghiên cứu của tác giả Đoàn Văn Minh [27], Vũ Thị Châu Loan [25] và Lê Thế Khoát [23], tỷ lệ mất ngủ của nhóm viên chức, hưu trí đều chiếm tỷ lệ cao nhất trên 50%.

Viên chức là đối tượng hoạt động trí óc, do vậy họ hay phải chịu nhiều căng thẳng sức ép áp lực từ công việc, dễ stress ... Trong nghiên cứu này, hưu trí thường là các đối tượng vừa mới nghỉ hưu (tuổi nhỏ hơn hoặc bằng 60), là đối tượng nằm trong lứa tuổi có nhiều sự thay đổi về hormon sinh dục, tâm sinh lý, gây nên tình trạng không điều hòa trong cơ thể, nhất là khi nghỉ ngơi về ban đêm càng biểu hiện rõ mất cân bằng, nên dẫn đến khó ngủ và mất ngủ. Điều này cũng phù hợp với tiêu chuẩn trong bảng phân loại bệnh quốc tế ICD- 10, mục F51.0 đó là mất ngủ phát triển ở thời điểm có stress đời sống tăng lên [107].

Liên quan đến nơi cư trú: Tại biểu đồ 3.3 cho thấy, trong nghiên cứu này, đa số bệnh nhân của hai nhóm nghiên cứu thuộc khu vực thành thị: Nhóm nghiên cứu chiếm 70,91%; nhóm đối chứng chiếm 69,09%. Các bệnh nhân thuộc khu vực nông thôn, miền núi chiếm tỷ lệ thấp. Điều này cũng nói lên mất ngủ liên quan tới các yếu tố cuộc sống nơi đô thị, nơi tập trung dân cư đông người, nơi có sự cạnh tranh cao trong cuộc sống, là nơi mà có nhiều ô nhiễm tiếng ồn và nhiều mối quan hệ xã hội phức tạp hơn, đây là những nguyên nhân hàng đầu gây nên mất ngủ [17].

#### *4.3.1.4. Các vấn đề stress gây nên tình trạng mất ngủ.*

Tại biểu đồ 3.4, số bệnh nhân mất ngủ do các yếu tố sang chấn tâm lý, mà nguyên nhân là stress do công việc chiếm tỷ lệ cao, 20,91% ở nhóm nghiên cứu, còn nhóm đối chứng là 21,82%, sau đó đến nhóm vợ chồng bất hòa là 9,09% và 10,91%, biến đổi gia đình, thiệt hại kinh tế và các nhóm nguyên nhân khác chiếm tỷ lệ thấp hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tại bảng 3.17, ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng tỷ lệ bệnh nhân thuộc nhóm lập gia đình chiếm tỷ lệ cao nhất tương ứng là 87,27% và 85,45%. Kết quả này của chúng tôi khác với một số tác giả khác như Ohayon [89], trong những nghiên cứu đó đã chỉ ra khuôn

mẫu của bệnh nhân bị mất ngủ là phụ nữ lớn tuổi, không có việc làm, trước đó từng kết hôn.

Sự khác biệt trên có thể là do nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trong phạm vi hẹp, là một cơ sở điều trị bệnh, còn các tác giả khác thực hiện tại cộng đồng. Mặt khác sự khác biệt về phong tục tập quán, truyền thống văn hoá và quan điểm hôn nhân ở mỗi quốc gia là khác nhau.

Trong nghiên cứu chúng tôi có thể gặp trong một bệnh nhân với hai, ba yếu tố stress. Điều này phù hợp với cơ chế giọt nước cuối cùng. Tác động của sang chấn tâm lý khá đa dạng có thể gặp một hoặc nhiều sang chấn kết hợp trên cùng một người bệnh. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Bích Ngọc [29] và một số tác giả khác [25].

Theo ICD-10: “Mất ngủ phát triển ở thời điểm có stress tăng lên” [107]. Stress được định nghĩa là sự trải qua các cảm xúc âm tính kèm theo sự thay đổi các tiền chất hoá sinh, sinh lý, sự nhận thức, cách cư xử mà nó trực tiếp gây ra căng thẳng hoặc thích nghi với ảnh hưởng đó. Các sự kiện trong cuộc sống gây stress, như mất người thân, ly dị, con cái hư hỏng, mất việc, tiếng ồn, các va chạm trong sinh hoạt cuộc sống hàng ngày ...

Hầu hết các định nghĩa về stress đều nhấn mạnh mối quan hệ giữa cá nhân với môi trường. Stress có thể gây hại đối với cơ thể vì nó phá vỡ hoạt động sinh lý và cảm xúc của cơ thể và có thể gây bệnh nếu Stress kéo dài. Có ít nhất bốn hệ thống sinh lý bị ảnh hưởng hoặc trở thành bệnh lý dưới tác động của stress, những hệ thống này là hệ giao cảm tuỷ thượng thận, hệ tuyến yên-vỏ thượng thận, hệ peptit và hệ miễn dịch [28].

Những nghiên cứu gần đây chỉ ra tác nhân gây stress mạnh như tấn công, bạo lực, thiên tai... được gọi chung bằng thuật ngữ “rối loạn stress sau sang chấn”. Hội chứng này làm tăng mất ngủ, rối loạn giấc ngủ, giảm trí nhớ, kém tập trung và kể cả gia tăng phạm tội [28].



- Mất ngủ không thực tồn thuộc chứng Thất miên của y học cổ truyền. Nguyên nhân gây nên chứng này thuộc ba nhóm chính đó là [5],[7]:

+ Chứng thất miên có liên quan mật thiết đến thần chí. Mỗi loại cảm xúc âm tính làm tổn thương một loại khí nhất định trong cơ thể con người, chẳng hạn “Ưu thương phế”, “Hi thương tâm”, “Khủng thương thận”, “Nộ thương can”, “Bi thương tỳ” cuối cùng sẽ gây nhiều bệnh tật khác nhau. Y học cổ truyền cũng cho rằng lao tâm, lao lực nhiều sẽ làm tổn thương tới tâm tỳ, tỳ yếu không sinh huyết dẫn đến tâm huyết hư gây nên mất ngủ [5].

Hải Thượng Lãn Ông trong cuốn Y trung quan kiện cho rằng: “Thần trí bất điều có thể dẫn tới tâm hư, tỳ hư, phế hư gây mất ngủ” [35]. Sách Y tông kim giám viết: “ Mất ngủ sinh ra do hiện tượng không điều hoà của ngũ chí, thần, hồn, khí, phách, ý, chí ”. Y học cổ truyền cũng cho rằng, bệnh phát sinh là do sự mất cân bằng âm dương [5].

Lâm Hi Đồng nói: “Lo nghĩ quá nhiều mà thành chứng không ngủ kinh niên”. Vì lo nghĩ quá nhiều, tổn thương tâm và tỳ. Tâm bị thương thì âm huyết hao dần, thần không yên tĩnh, tỳ bị thương thì ăn ít người gầy, huyết hư khó khôi phục. Do huyết không nuôi được tâm, tâm âm hư, tâm huyết hư cho nên thành ra chứng không ngủ [10].

Do lo nghĩ và lam lũ lao động nhiều làm tổn hại đến tâm tỳ, huyết dịch hao tổn không dưỡng được tâm, dẫn đến tâm thần không yên thành mất ngủ. Sách Loại chứng trị tài nói: “Lo nghĩ hại tỳ, quanh năm mất ngủ” [15]. Từ đó thấy tâm tỳ hư yếu dẫn đến mất ngủ và có quan hệ đến huyết hư. Trương Cảnh Nhạc nói : “Nhọc mệt nghĩ quá độ thì tất nhiên làm cho huyết dịch bị hao tổn, thần hồn không yên tĩnh cho nên không ngủ”. Lâm Hi Đồng nói: “Lo nghĩ quá nhiều mà thành chứng không ngủ kinh niên”. Vì lo nghĩ quá nhiều, tổn thương Tâm và Tỳ. Tâm bị thương thì âm huyết hao dần, thần không yên tĩnh mà gây nên mất ngủ [5],[10].

+ Do cơ thể suy yếu hoặc bị ốm lâu, thận âm hao tổn, không nuôi dưỡng được tâm, tâm hỏa khô nóng thần chí không yên, gây nên mất ngủ. Sách cổ kim y thống nói: Do thận thủy thiếu, chân âm không thăng mà tâm hỏa khô nóng làm cho tâm thận bất giao mà gây nên mất ngủ [10].

+ Do ăn uống không điều độ, thức ăn đình trệ ở tràng vị, lâu thành đờm nhiệt, trở trệ bên trong, đờm nhiệt nhiễu loạn ở trên nên nằm không yên. Sách Trương thị y thông nói: “Mạch hoạt sắc, hữu lực là mất ngủ, bên trong có đàm hỏa ú trệ” [10],[15].

- Quan điểm theo ngũ hành về nguyên nhân gây bệnh thì mất ngủ là một chứng bệnh của tâm có thể xảy ra ở 5 vị trí khác nhau và cách chữa cũng khác nhau [5],[7]:

Chính tà: Bản thân tạng tâm gây ra mất ngủ, tâm chủ huyết mạch, tinh hoa của tâm phô ra ở mặt. Huyết là do tâm làm chủ, tâm với huyết mạch phụ thuộc chặt chẽ với nhau. Tâm chủ thần minh, lại như huyết mạch, thần nhờ huyết khí mà tươi sáng, huyết khí mà bất hòa thì thần minh thường cũng mất bình thường. Cho nên thần minh, huyết mạch, tạng phủ ba thứ đó có liên hệ chặt chẽ với nhau, từ đó mà đã nói rõ được tâm là chủ thể sự hoạt động sinh mệnh của cơ thể là chủ toàn diện [5].

Tâm huyết hư và tâm âm hư là do sự sinh ra huyết giảm sút thì thần sút kém, buồn bã, ngủ chẳng yên giấc, chập chờn khó ngủ. Biểu hiện các chứng chung: Mất ngủ lâu ngày, mệt mỏi, trống ngực, hồi hộp, dễ kinh sợ, vật vã mất ngủ hay quên. Thiếu máu, mất máu, như phụ nữ sau khi sinh đẻ, rong huyết, các chứng hư nhược, huyết không đủ nuôi dưỡng tâm thần. Khi chữa phải bổ huyết an thần, đây là chứng thường gặp trên lâm sàng mất ngủ không thực tổn [5],[32]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tại bảng 3.20, cho thấy, mất ngủ do Tâm âm bất túc thì nhóm NC thể Tâm âm hư chiếm 33,64%, Tâm huyết hư chiếm 66,36%, nhóm chứng lần lượt là: 40,00% và 60,00%, không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ )

Hư tà: Do tạng can mộc gây bệnh cho tâm hỏa: Như can dương vượng gây chóng mặt, đau đầu, mất ngủ, gập trong tăng huyết áp. Khi chữa phải bình can an thần. Thực tà: Do tạng tỳ bị hư không nuôi dưỡng được tâm thần. Khi chữa phải kiện tỳ an thần. Vi tà: Do thận thủy hư không khắc được tâm hỏa gây mất ngủ. Khi chữa phải bổ âm an thần [5].

Thẩm Kim Ngao nói: “Cũng có khi vì chân âm suy tổn dương phù vượt lên trên là thủy suy hỏa vượng. Hỏa động làm cho khí không yên cho nên cũng gây mất ngủ”, bệnh lâu ngày mà ảnh hưởng tới tâm âm hư tâm huyết hư [10]. Vì tâm âm hư thì chí không yên. Tâm hỏa thịnh thì thần không yên, Tâm và Thận không giao với nhau thành chứng không ngủ.

Trương Cảnh Nhạc nói: “Nhọc mệt nghĩ quá độ thì tất nhiên làm cho huyết dịch bị hao tổn, thần hồn không yên tĩnh cho nên không ngủ” [10].

#### **4.3.1.5. Thời gian mắc bệnh.**

Trong nghiên cứu này tại biểu đồ 3.5, thời gian mắc bệnh, ở nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng từ 4-6 tháng là cao nhất với tỷ lệ là 49,09% và 45,45%, tiếp theo đến nhóm > 6 tháng là 40% và 43,64%. Thấp nhất là nhóm bệnh nhân mắc bệnh dưới 3 tháng với tỷ lệ ở cả hai nhóm là 10,91%. Ở cả hai nhóm nghiên cứu và đối chứng thì tính chất khởi phát bệnh của các bệnh nhân đều diễn ra từ từ.

Tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm có thời gian mắc bệnh dưới ba tháng là thấp nhất, có thể là do thời gian đầu mắc bệnh chưa ảnh hưởng nhiều đến sinh hoạt cũng như công việc hằng ngày của bệnh nhân. Mặt khác, nhiều người quan niệm mất ngủ là hiện tượng rối loạn bình thường liên quan đến tuổi tác, tâm sinh lý mà không cần phải điều chỉnh. Khi tình trạng mất ngủ kéo dài, tái phát nhiều lần và ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống và công việc với các biểu hiện mệt mỏi, nhức đầu, giảm độ tỉnh táo, giảm sự tập trung.... thì bệnh nhân mới nghĩ đến vấn đề điều trị. Một số bệnh nhân thời gian đầu cũng tự điều trị hoặc uống thuốc theo đơn ở các phòng khám, khi không đỡ hoặc đỡ ít, mới tới

bệnh viện. Do vậy đối tượng bệnh nhân mắc bệnh lâu ngày là thường gặp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

Sự tích tụ các thói quen có hại cho giấc ngủ, hoặc tác nhân môi trường, kéo dài trong nhiều tuần, nhiều tháng làm xuất hiện các triệu chứng lâm sàng của bệnh mất ngủ [17].

Mất ngủ không thực tồn thường xuất hiện với tính chất từ từ, không cấp tính đã tạo nên tâm lý ngại đi khám và điều trị bệnh trong giai đoạn mới khởi phát của bệnh nhân. Mặt khác, sự quan tâm chăm sóc sức khỏe của người dân Việt Nam chưa cao. Do vậy, mà nghiên cứu của chúng tôi gặp rất ít bệnh nhân trong giai đoạn đầu mới mắc bệnh.

#### **4.3.2. Bàn về hiệu quả điều trị của cao lỏng Dưỡng tâm an thần**

##### **4.3.2.1. Về tác dụng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần lên thời gian đi vào giấc ngủ.**

Triệu chứng khó đi vào giấc ngủ là triệu chứng thường gặp trên các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng này có ảnh hưởng rất lớn tới giấc ngủ mà hầu hết các bệnh nhân than phiền và cảm thấy lo lắng, khó chịu. Nó thường là một trong những biểu hiện làm giảm chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân cần được cải thiện. Theo kết quả nghiên cứu của bảng 3.21, thời gian đi vào giấc ngủ trước điều trị của 2 nhóm không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ), tập trung ở đối tượng bệnh nhân phải đi nằm trên  $\geq 60$  phút mới ngủ được, ở nhóm NC là 77,27%, nhóm ĐC là 72,73%. Sau 15 ngày và 30 ngày điều trị, thời gian đi vào giấc ngủ của cả 2 nhóm bệnh nhân đều có sự cải thiện tốt lên rõ rệt so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , nhóm nghiên cứu có sự cải thiện tốt hơn so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ). Cụ thể là: Sau 30 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm NC sau  $< 15$  phút và 30 phút đi vào giấc ngủ lần lượt là 67,27% và 30,00%, cao hơn nhóm chứng là 29,09% và 43,64%.

Kết quả đánh giá của bệnh nhân về tác dụng điều trị của cao lỏng Dưỡng tâm an thần cho thấy: Người bệnh thấy được sự thay đổi rõ rệt về chất lượng giấc ngủ, sự thay đổi thời gian đi vào giấc ngủ, điều này đã cải thiện chất lượng giấc ngủ nói riêng và chất lượng cuộc sống nói chung của người bệnh, đó là sự giải thoát được cảm giác lo lắng quá mức của người bệnh khi đi ngủ mà nằm mãi không ngủ được. So với kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác khi sử dụng phương pháp không dùng thuốc như điện châm [27], thì thời gian đi vào giấc ngủ sau <15 phút và 30 phút đạt tỷ lệ lần lượt là: 50,00% và 40,00% [27], hoặc 43,3% và 46,7% [16], như vậy việc sử dụng cao lỏng Dưỡng tâm an thần có kết quả khả quan hơn vì thời gian đi vào giấc ngủ nhanh hơn, dễ hơn và êm dịu hơn.

#### *4.3.2.2. Bàn về tác dụng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần lên thời lượng giấc ngủ*

Kết quả điều trị với thời lượng giấc ngủ tính theo số giờ trung bình bệnh nhân ngủ được trong một đêm.

Số giờ trung bình bệnh nhân ngủ được trong một đêm là một trong những tiêu chí quan trọng để đánh giá chất lượng giấc ngủ, được tính bằng số giờ trung bình bệnh nhân ngủ được trong một đêm. Thời lượng số giờ ngủ được trong một đêm càng gần với số giờ theo sinh lý giấc ngủ của một người bình thường, thì sẽ làm cho cơ thể được nghỉ ngơi sau một ngày hoạt động làm việc và các chức năng hoạt động cơ quan được sửa chữa, điều chỉnh, cân bằng hồi phục. Tại bảng 3.22 ở thời điểm D0, bệnh nhân nhóm nghiên cứu mỗi đêm chỉ ngủ được trung bình 3,46 giờ và nhóm chứng 3,51 giờ, ( $p > 0,05$ ). Sau điều trị 15 ngày (D15) và 30 ngày (D30), số giờ ngủ được bình quân mỗi đêm đều tăng lên ở cả 2 nhóm, lần lượt ở nhóm nghiên cứu là: 5,39 và 6,46 giờ. Ở nhóm đối chứng là 4,16 và 5,03 giờ. Số giờ ngủ được trung bình của 2 nhóm sau điều trị đều cao hơn so với trước điều trị (D0). Tuy nhiên, kết quả

của nhóm nghiên cứu cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng có sự khác biệt với  $p < 0,05$ .

Theo nghiên cứu của Vũ Thị Châu Loan [25] áp dụng phương pháp luyện thư giãn YHCT theo Nguyễn Văn Hương kết hợp bài thuốc Thiên vương bổ tâm đan thời lượng giấc ngủ của bệnh nhân tăng lên rõ rệt, tỷ lệ bệnh nhân ngủ 6-7 giờ mỗi đêm chiếm 51,05% và ngủ trên 7 giờ chiếm 48,5%. Theo nghiên cứu của Đoàn Văn Minh [27] trong đánh giá tác dụng điện châm huyết Nội quan, Thần môn, Tam âm giao thì sau điều trị thời lượng ngủ mỗi đêm tăng từ 3 giờ/đêm lên hơn 7 giờ/đêm. Các kết quả nghiên cứu trên tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

#### 4.3.2.3. Kết quả điều trị với Hiệu suất giấc ngủ

\* Hiệu suất giấc ngủ của một bệnh nhân được tính bằng tỷ lệ phần trăm giữa số giờ bệnh nhân thực sự ngủ được so với số giờ mà bệnh nhân nằm trên giường. Nó đánh giá một cách tổng quát thời gian giấc ngủ của bệnh nhân, và được cải thiện hay không là phụ thuộc vào thời gian đi vào giấc ngủ và thời lượng giấc ngủ mỗi đêm của bệnh nhân. Khi hai yếu tố này được cải thiện thì hiệu suất giấc ngủ được cải thiện.

Kết quả ở bảng 3.24 cho thấy: Tại thời điểm trước điều trị D0 ở cả 2 nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đa số bệnh nhân đều có hiệu suất giấc ngủ thấp dưới 65%, ở nhóm nghiên cứu hiệu suất giấc ngủ <65% chiếm tỷ lệ 84,54%, nhóm đối chứng là 85,45% và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ( $p > 0,05$ ).

Sau điều trị, tại các thời điểm điều trị D15, D30, so với trước điều trị thì hiệu suất giấc ngủ đều tăng dần ở 2 nhóm và nhóm nghiên cứu có sự cải thiện tốt hơn nhóm chứng, đều có sự khác biệt với  $p < 0,05$ . Tại thời điểm sau 30 ngày điều trị tỷ lệ hiệu suất  $\geq 85\%$  và  $75\% < 85\%$  của nhóm nghiên cứu lần lượt đạt là 65,46% và 28,18%, nhóm chứng chỉ đạt là 38,18% và 34,55%.

Tại biểu đồ 3.8 và 3.9, sau điều trị tại các thời điểm D15, D30, có sự cải thiện tốt lên về hiệu suất giấc ngủ của bệnh nhân ở cả hai nhóm. Tuy nhiên,

bệnh nhân nhóm nghiên cứu có hiệu suất giấc ngủ cải thiện tốt hơn rõ rệt so với nhóm đối chứng ( $p < 0,05$ ). Cụ thể sau 30 ngày điều trị hiệu suất giấc ngủ ở nhóm nghiên cứu  $\geq 75\%$  là 93,64%, nhóm đối chứng là 72,73%. Sự cải thiện hiệu suất giấc ngủ của nhóm nghiên cứu tốt hơn nhóm đối chứng với  $p < 0,05$ .

\* Dựa trên phân loại về hiệu suất giấc ngủ như trên thì thang điểm Pittsburgh cũng là một trong những tiêu chí khách quan để đánh giá chất lượng giấc ngủ và mức độ mất ngủ thông qua hệ số tính điểm. Nó được tính bằng thời gian bệnh nhân ngủ được trong một đêm/số giờ nằm trên giường x 100%. Việc quy đổi điểm tương ứng tỷ lệ % được tính như sau:  $\geq 85\%$  tương ứng 0 điểm, 75- $<85\%$  tương ứng 1 điểm, 65%- $<75\%$  tương ứng 2 điểm,  $<65\%$  tương ứng 3 điểm. Thời lượng giấc ngủ càng gần với con số theo sinh lý giấc ngủ của một người bình thường thì sẽ làm cho cơ thể được nghỉ ngơi, các cơ quan được giải phóng khỏi sự mệt mỏi sau một ngày làm việc để tái tạo sức lao động cho một ngày mới, tạo cho con người sự khoẻ khoắn và sáng khoái sau mỗi đêm thức dậy.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, tại bảng 3.23, ở thời điểm trước điều trị cả 2 nhóm, nhóm nghiên cứu và nhóm chứng có thời lượng giấc ngủ của bệnh nhân theo thang điểm Pittsburgh tương đương nhau (với  $p > 0,05$ ): Nhóm nghiên cứu là  $2,90 \pm 0,30$  điểm; nhóm đối chứng  $2,98 \pm 0,135$  điểm. Sau 15 ngày và sau 30 ngày điều trị, thời lượng giấc ngủ của bệnh nhân tốt dần lên, lần lượt ở nhóm nghiên cứu là:  $1,74 \pm 0,74$  và  $1,03 \pm 0,77$  điểm; ở nhóm đối chứng  $2,31 \pm 0,66$ ;  $1,31 \pm 0,98$  điểm. Sự cải thiện sau điều trị có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ) ở cả hai nhóm. Tuy nhiên, ở nhóm nghiên cứu có kết quả cải thiện tốt hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Lê Thế Khoát [23] dùng điện châm và cứu kết hợp với xoa bóp bấm huyệt điều trị mất ngủ không thực tồn thấy tổng điểm Pittsburgh trước và sau điều trị có sự thay đổi rõ rệt với  $p < 0,01$ . Vũ Thị Châu Loan [25] áp dụng phương

pháp thư giãn kết hợp thuốc Thiên vương bổ tâm đan điều trị mất ngủ không thực tồn, cải thiện điểm trung bình Pittsburgh với hiệu suất chênh sau điều trị so với trước điều trị là  $1,3 \pm 0,45$  ( $p < 0,05$ ). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi là tương đồng với các nghiên cứu này.

#### 4.3.2.4. Hiệu quả của cao lỏng Dưỡng tâm an thân qua đánh giá chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân.

Tại Bảng 3.25, chúng tôi tiến hành đánh giá hiệu quả của bài thuốc tại các thời điểm là trước điều trị (D0) sau 15 ngày điều trị (D15) và sau 30 ngày điều trị (D30). Qua nghiên cứu nhận thấy, trước điều trị cả nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân là tương đương nhau, sau điều trị tại các thời điểm có kết quả tốt lên rõ rệt.

Cụ thể ở nhóm nghiên cứu: Trước điều trị không có bệnh nhân nào chất lượng giấc ngủ đạt ở mức tốt và khá, chỉ có ở mức trung bình chiếm 64,55%, kém là 35,45%; nhóm đối chứng tỷ lệ trung bình là 63,64%, kém là 36,36%. Sau điều trị tại các thời điểm điều trị D15 và D30 so với trước điều trị thì chất lượng giấc ngủ đều tăng dần ở 2 nhóm và nhóm nghiên cứu có sự cải thiện tốt hơn nhóm chứng, đều có sự khác biệt với  $p < 0,05$ . Tại thời điểm sau 30 ngày điều trị, tỷ lệ chất lượng ngủ tốt và khá của nhóm nghiên cứu lần lượt đạt là 57,27% và 35,46%, nhóm chứng chỉ đạt 23,64% và 50,91%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$

Tại biểu đồ 3.10 và 3.11, sau điều trị tại các thời điểm D15, D30 có sự cải thiện tốt lên về chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân ở cả hai nhóm. Tuy nhiên bệnh nhân nhóm nghiên cứu có chất lượng giấc ngủ cải thiện tốt hơn rõ rệt so với nhóm đối chứng ( $p < 0,05$ ). Cụ thể sau 30 ngày điều trị chất lượng giấc ngủ ở nhóm nghiên cứu mức độ tốt + khá = 92,73%, trung bình 6,36%, kém 0,91%. Nhóm đối chứng lần lượt: Tốt + khá = 74,54%, trung bình 20,00%, kém 5,45%. Sự cải thiện chất lượng giấc ngủ của nhóm nghiên cứu tốt hơn nhóm đối chứng với  $p < 0,05$ .



Nghiên cứu này của chúng tôi có kết quả tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả Diệp Lâm, Từ Ngọc [122] đã dùng phương thuốc Thiên vương bổ tâm gia giảm sắc uống trong điều trị 45 bệnh nhân có chứng mất ngủ mãn tính. Kết quả điều trị khỏi hẳn 34 trường hợp, hiệu quả tốt 9 trường hợp, hiệu quả kém 2 trường hợp, tổng hiệu quả điều trị là 96%. Phỏng vấn không tái phát 32/40 trường hợp, 8 trường hợp triệu chứng nhẹ đi rất nhiều.

Kết quả nghiên cứu chúng tôi có phần cao hơn kết quả nghiên cứu của Dương Gia Phúc, Mạc Hiểu Hương [123]. Các tác giả đã dùng phương thuốc này gia vị để điều trị 36 trường hợp thất miên thể âm huyết khuỵ hư, kết quả khỏi hoàn toàn 8 trường hợp, hiệu quả tốt 17 trường hợp, tổng hiệu quả điều trị là 86,11%.

Kết quả của chúng tôi có cao hơn nghiên cứu của một số tác giả trong nước về điều trị mất ngủ không thực tổn bằng phương pháp không dùng thuốc như điều trị mất ngủ không thực tổn bằng điện châm của Đoàn Văn Minh [27], ở nhóm tâm tỳ hư là tốt 16,7%, khá 76,7%, trung bình 6,7%, tâm thận bất giao là tốt 46,7%, khá 53,3%)... Nghiên cứu dùng điện châm và cứu kết hợp xoa bóp điều trị mất ngủ của Lê Thế Khoát [23] đạt tỷ lệ tốt là 56,67%, khá 35%, trung bình 5%, kém 3,33%.

#### *4.3.2.5. Bàn về Hiệu quả giảm các hình thái rối loạn giấc ngủ của người bệnh.*

Hiệu quả giảm số lần thức giấc sớm của người bệnh sau điều trị: Thức giấc sớm là một trong những triệu chứng mất ngủ hàng đầu, làm cho bệnh thêm trầm trọng, có đêm bệnh nhân mới chợp mắt một lúc đã bị thức giấc, đây thực sự là nỗi lo của người bệnh lúc này vì khi đã thức giấc thì sẽ rất khó ngủ lại, có khi thức cho đến sáng. Nguyên nhân thức giấc có thể chỉ là tiếng động nhẹ, hay có thể là do ánh sáng, có khi phòng ngủ, gối ngủ không phù hợp, hoặc thức giấc là do ác mộng chiêm bao, nhưng có khi không rõ nguyên nhân của thức giấc. Tại bảng 3.26 thức giấc sớm trước điều trị ở cả 2 nhóm tập trung

nhieu ở mức thức giấc sớm >3 lần/tuần: Tỷ lệ ở nhóm nghiên cứu là 83,64%, ở nhóm đối chứng là 80,00% và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ( $p>0,05$ ).

Sau điều trị tại các thời điểm điều trị D15 và D30, có sự cải thiện tốt lên qua kết quả làm giảm số lần thức giấc sớm/tuần trong đêm của cả hai nhóm so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (với  $p < 0,05$ ). Tỷ lệ bệnh nhân nhóm nghiên cứu có số lần thức giấc sớm/tuần thấp hơn rõ rệt so với nhóm đối chứng ( $p < 0,05$ ). Cụ thể sau 30 ngày điều trị tỷ lệ bệnh nhân không bị thức giấc sớm và thức giấc sớm 1 lần/tuần của nhóm nghiên cứu lần lượt đạt 62,73% và 33,64%; nhóm chứng là 50,91% và 29,09%. Không còn bệnh nhân thức giấc sớm >3 lần/tuần ở cả 2 nhóm. Điều này chứng tỏ việc sử dụng cao lỏng Dưỡng tâm an thần cho bệnh nhân mất ngủ thể Tâm âm bất túc (tâm huyết hư, tâm âm hư) có mức độ cải thiện tốt hơn so với bài Thiên vương bổ tâm đan.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng so với kết quả của một số tác giả khác khi sử dụng các phương pháp điều trị dùng thuốc và không dùng thuốc của YHCT: Trong nghiên cứu của Vũ Thị Châu Loan, tỷ lệ bệnh nhân không bị thức giấc sớm và thức giấc sớm 1 lần/tuần là 63,60% và 36,40% [25]; ở nghiên cứu của Lê Thế Khoát tỷ lệ này là 58,34% và 33,33 [23]; nghiên cứu của Đoàn Văn Minh tỷ lệ bệnh nhân không thức giấc sớm ở hai nhóm là 70% và 76% [27].

#### 4.3.2.6. Sự cải thiện các triệu chứng liên quan đến chức năng ban ngày.

**\* Sự cải thiện các rối loạn trong ngày ảnh hưởng tới công việc của 2 nhóm:**

Sự rối loạn trong ngày gây ra do mất ngủ biểu hiện như giảm độ nhiệt tình, hay trễ nải trong công việc và đôi khi gặp khó khăn trong việc giữ tỉnh táo khi điều khiển phương tiện giao thông, hay các hoạt động trong gia đình và xã hội [95], tại bảng 3.27 ở thời điểm trước nghiên cứu tỷ lệ gặp rối loạn trong ngày/tuần ở 2 nhóm nghiên cứu và đối chứng tương đương nhau. Sau 15

ngày và 30 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân gặp các vấn đề trên đều giảm rõ rệt ở cả 2 nhóm so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên kết quả đạt được ở nhóm nghiên cứu cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ). Cụ thể ở các thời điểm tỷ lệ bệnh nhân nhóm nghiên cứu không bị rối loạn trong ngày sau 15 ngày điều trị là 64,55% và sau 30 ngày là 91,82%. Nhóm đối chứng kết quả không bị rối loạn trong ngày lần lượt ở các thời điểm trên là: 45,45% và 65,46%. Mức cải thiện của nhóm nghiên cứu tốt hơn rõ rệt so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

Những nghiên cứu gần đây cho thấy, giai đoạn giấc ngủ pha chậm đóng vai trò củng cố hệ miễn dịch, giấc ngủ pha nhanh giúp điều chỉnh chức năng học tập và điều chỉnh tâm thần. Khi bệnh nhân mất ngủ, bộ não của họ phải làm việc nhiều hơn những người được nghỉ ngơi. Mất ngủ, thiếu ngủ ngày càng được xem như là một trong những nguyên nhân gây nên rối loạn tâm tính, sai sót trong lao động và tai nạn xe cộ giao thông. Điều này phù hợp với nghiên cứu của nhiều tác giả, mất ngủ gây nên hậu quả nghiêm trọng trong các rối loạn chức năng ban ngày, rối loạn tâm thần, và tăng nguy cơ gây tai nạn và chấn thương do tai nạn [15].

**\* Sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng:**

Tại bảng 3.28, đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi, trước điều trị đều gặp các triệu chứng liên quan đến hậu quả do mất ngủ gây nên phổ biến như: Mệt mỏi (88,2%), hoa mắt chóng mặt (75,5%), giảm tập trung (57,3%), hay quên (42,7%), cáu gắt (32,7%), sút cân (19,1%), lo lắng (15,5%). Trong đó triệu chứng mệt mỏi, hoa mắt chóng mặt và giảm tập trung là hay gặp nhất đều  $>50\%$ . Sau dùng cao lỏng Dưỡng tâm an thần 15 ngày các triệu chứng ban ngày đã giảm nhiều và sau 30 ngày thì các triệu chứng này còn tỷ lệ rất thấp: Mệt mỏi còn 2,73%; hoa mắt chóng mặt còn 6,36%; giảm tập trung 2,73%; hết lo lắng 0,91%, hay quên còn 13,64%; cáu gắt và sút cân chỉ còn 0,91%. Sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng giữa trước và sau điều

trị có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Kết quả ở nhóm nghiên cứu có sự tiến bộ hơn so với nhóm chứng ở mức có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Các triệu chứng lâm sàng này là các triệu chứng thứ phát xuất hiện sau khi mất ngủ, do cơ thể không được nghỉ ngơi, năng lượng sẽ bị tiêu phí, không có thời gian cho sự hồi phục năng lượng sau một ngày làm việc. Khi chất lượng giấc ngủ được cải thiện thì các triệu chứng này sẽ giảm và hết.

Trong năm 2009, Diệp Lâm, Khâu Diễm Hoa đã dùng phương thuốc Thiên vương bổ tâm đan gia giảm sắc uống điều trị 70 trường hợp suy giảm trí nhớ và suy nhược thần kinh ở học sinh trung học, thu được kết quả rất tốt [122].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu năm 2013 của Phùng Chí Giang, Lưu Vũ Lâm [134], các tác giả này sử dụng bài thuốc Thiên vương bổ tâm đan điều trị 60 trường hợp mắc hội chứng căng thẳng trước thi. Biểu hiện các triệu chứng mất ngủ 83,33%, mơ nhiều 86,67%, mệt mỏi, lo âu 93,33%, thậm chí chóng mặt, tinh thần căng thẳng hoặc không tập trung, giảm trí nhớ kèm theo hồi hộp trống ngực. Sau điều trị kết quả cải thiện các triệu chứng trên đều đạt trên mức 90%.

Nghiên cứu này của chúng tôi có kết quả tương tự như nghiên cứu của của một số tác giả ở Việt Nam như: Trong nghiên cứu của Lê Thế Khoát [23], trước điều trị tỷ lệ mệt mỏi 86,67%, giảm tập trung 65,00%, hay quên 46,67%, hoa mắt chóng mặt 21,67%, cáu gắt 28,33%, sút cân 43,33%, lo lắng 51,56%, sau điều trị các triệu chứng này chỉ còn 0-5%; trong nghiên cứu của Lê Thị Hương Giang [16] “Đánh giá hiệu quả lâm sàng điều trị mất ngủ không thực tổn bằng điện châm”, các triệu chứng trên trước điều trị chiếm 90% đến 100%, sau điều trị các triệu chứng trên hết hay còn rất ít 10%-13,3%. Như vậy cả phương pháp dùng thuốc và không dùng đều có tác dụng điều chỉnh các triệu chứng lâm sàng do bệnh mất ngủ không thực tổn gây ra. Điều này chứng minh các phương pháp Y học cổ truyền cũng có hiệu quả tốt trong điều trị bệnh nói chung và bệnh mất ngủ không thực tổn nói riêng.

#### 4.3.2.7. Đánh giá tác dụng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần qua thang điểm PSQI.

Tại bảng 3.30 và 3.31 thể hiện sự cải thiện các yếu tố theo thang điểm PSQI, trước điều trị điểm trung bình của từng yếu tố ở nhóm nghiên cứu, nhóm đối chứng có sự tương đương nhau ( $p > 0,05$ ), sau điều trị có sự cải thiện rõ rệt các yếu tố ở từng thời điểm như yếu tố 1: RLGN theo đánh giá chủ quan; yếu tố 2 Giai đoạn ngủ gà; yếu tố 3: Thời lượng giấc ngủ; yếu tố 4: Hiệu quả của thói quen đi ngủ; yếu tố 5: Các rối loạn trong giấc ngủ; yếu tố 6: Sự sử dụng thuốc ngủ; yếu tố 7: Rối loạn trong ngày. Cả 7 yếu tố trên sau 15 ngày điều trị (D15) và sau 30 ngày điều trị (D30), đều có sự tiến bộ rõ rệt qua các thời điểm của cả hai nhóm và có sự khác biệt so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ), đồng thời sự cải thiện của nhóm nghiên cứu tốt hơn nhóm đối chứng với ( $p < 0,01$ ).

Thang điểm PSQI nhằm đánh giá 7 yếu tố biểu thị chất lượng giấc ngủ. Trong nghiên cứu của chúng tôi tại biểu đồ 3.12 cho thấy tổng điểm PSQI trước điều trị ở nhóm nghiên cứu có mức trung bình  $14,16 \pm 1,86$  điểm; nhóm đối chứng trung bình là  $14,44 \pm 1,54$  điểm và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm trước điều trị về tổng điểm PSQI ( $p > 0,05$ ). Nhưng sau 15 ngày điều trị (D15) và sau 30 ngày điều trị (D30) cả 2 nhóm đều có sự cải thiện so với trước điều trị, mức cải thiện có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên nhóm nghiên cứu có sự cải thiện tốt hơn so với nhóm đối chứng tại tất cả các thời điểm với  $p < 0,05$ . Ở nhóm nghiên cứu, điểm PSQI sau 15 ngày giảm còn  $7,75 \pm 2,46$  và sau 30 ngày giảm còn  $3,84 \pm 2,32$ . Mức giảm tốt hơn nhóm chứng tổng điểm PSQI lần lượt tại các thời điểm ở D15 là  $10,6 \pm 3,48$  và D30 là  $5,71 \pm 2,72$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với kết quả NC của Đoàn Văn Minh [27], khi nghiên cứu về tác dụng của điện châm các huyệt Nội quan, Thần môn, Tam âm giao trong điều trị mất ngủ không thực tồn thì biến

đôi tổng điểm PSQI trước điều trị là 19,93, sau điều trị là 5,23, nghiên cứu của Lê Thế Khoát [23] dùng điện châm và cứu kết hợp với xoa bóp bấm huyệt trong điều trị mất ngủ không thực tồn có tổng điểm PSQI trước điều trị là 19,98, sau điều trị là 5,26. Như vậy các phương pháp của y học cổ truyền đều phát huy tác dụng trong điều trị mất ngủ không thực tồn.

#### 4.3.2.8. *Đánh giá tác dụng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần qua Điện não đồ.*

Điện não đồ là một trong những chỉ số khách quan, có độ tin cậy cao. Theo Malkin: “Điện não là bức chân dung tâm – sinh lý của con người, nó phản ánh khách quan chức năng của não trong lao động trí óc và dùng để đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị”.

Trong nghiên cứu chúng tôi chỉ phân tích điện não đồ ở 2 sóng alpha và Beta, giữa trước và sau điều trị.

##### **- Sự biến đổi của sóng alpha giữa trước và sau điều trị.**

Trong nghiên cứu này tại bảng 3.32 cho thấy rằng: Ở cả hai nhóm sau 30 ngày dùng thuốc, tần số của sóng alpha có sự thay đổi cải thiện giảm nhẹ, nhóm nghiên cứu trước điều trị là  $10,18 \pm 1,52$  (chu kỳ/giây), sau điều trị 30 ngày là  $9,98 \pm 1,40$  (chu kỳ/giây) và tương đương với nhóm đối chứng trước và sau điều trị ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên các thay đổi này vẫn trong giới hạn bình thường.

Đồng thời chỉ số và biên độ sóng alpha của hai nhóm đều tăng lên theo chiều hướng tích cực rõ rệt, trong đó ở nhóm nghiên cứu chỉ số trước điều trị là 43,59%, sau điều trị là 55,05%; biên độ trước điều trị là 38,36( $\mu$ V), sau điều trị tăng lên là 51,77( $\mu$ V), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Mặc dù chỉ số và biên độ của sóng alpha tăng nhưng sự thay đổi vẫn ở trong mức giới hạn bình thường.

Trước điều trị, bệnh nhân mất ngủ có sự giảm chỉ số và biên độ nhịp alpha do căng thẳng cảm xúc hay căng thẳng thần kinh kéo dài. Những biến đổi của

điện não đồ trong trạng thái căng thẳng cảm xúc là do tăng tính hưng phấn của vỏ não, liên quan với sự tăng tốc độ, các quá trình chuyển hoá cũng như tăng ảnh hưởng kích thích của thể lưới – thân não. Khi trí óc, thể lực mệt mỏi quá mức, nhịp alpha trở nên không đều đặn, tính chu kỳ của các dao động alpha bị rối loạn, nhịp alpha giảm dần về tần số hoặc hoàn toàn biến mất, các nhịp nhanh tăng và xuất hiện các nhịp chậm. Sự tăng chỉ số và biên độ nhịp alpha chính là biểu hiện sự phục hồi chức năng của các tế bào não. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Vũ Thị Châu Loan [25]: Trước điều trị tần số là  $13,24 \pm 1,09$  (Hz), sau điều trị  $13,51 \pm 1,08$  (Hz); Chỉ số % trước điều trị  $38,13 \pm 2,42$ , sau điều trị  $49,07 \pm 2,45$ ; Biên độ ( $\mu\text{V}$ ) trước điều trị  $37,90 \pm 3,58$ , sau điều trị  $46,65 \pm 3,43$ . Kết quả này cũng phù hợp như nghiên cứu của Đoàn Văn Minh [27], trước điều trị tần số (Hz)  $11,77 \pm 1,83$ , sau điều trị  $12,00 \pm 1,32$ ; Chỉ số % trước điều trị  $40,13 \pm 4,32$ , sau điều trị  $53,27 \pm 2,45$ ; Biên độ ( $\mu\text{V}$ ) trước điều trị  $38,73 \pm$ , sau điều trị  $50,77 \pm 3,93$ .

**- Sự thay đổi nhịp beta giữa trước và sau điều trị.**

Sóng beta còn gọi là sóng căng thẳng, chịu ảnh hưởng của nhiều tác nhân kích thích như lo âu, căng thẳng thần kinh.

Trong nghiên cứu chúng tôi tại bảng 3.33 cho thấy ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng thì tần số và biên độ của sóng beta không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê giữa trước và sau điều trị (với  $p > 0,05$ ). Nhóm nghiên cứu tần số trước điều trị là  $16,15 \pm 1,33$  (chu kỳ/giây), sau điều trị là  $15,83 \pm 1,76$ . Biên độ trước điều trị là  $10,43 \pm 1,45$  ( $\mu\text{V}$ ), sau điều trị là  $10,43 \pm 1,45$ . Nhóm chứng tần số trước điều trị là  $16,16 \pm 2,04$  (chu kỳ/giây), sau điều trị là  $15,71 \pm 1,3$ . Biên độ trước điều trị là  $10,27 \pm 1,15$  ( $\mu\text{V}$ ), sau điều trị là  $11,73 \pm 9,49$ .

Chỉ số (%) có xu hướng giảm ở cả hai nhóm so với trước điều trị, nhóm nghiên cứu từ  $52,32 \pm 11,4\%$  xuống còn  $45,14 \pm 8,03\%$ ; ở nhóm chứng từ  $50,09 \pm 11,57\%$  xuống  $46,55 \pm 7,69\%$ , chỉ số (%) của nhóm nghiên cứu sau điều

trị so với trước điều trị là có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , sự thay đổi vẫn trong giới hạn điện não bình thường.

Một số kết quả nghiên cứu về tác dụng của châm cứu cũng như dùng thuốc y học cổ truyền cho thấy các phương pháp này có tác dụng an thần, làm giảm tình trạng căng thẳng thần kinh, và thông qua làm giảm tần số (chu kỳ/giây) chỉ số (%) và tăng biên độ ( $\mu V$ ) ở các sóng alpha và beta [4],[23],[25].

#### 4.3.2.9. Cải thiện giấc ngủ theo tổng điểm PIQI của các thể bệnh Y học cổ truyền.

Theo Y học cổ truyền, mất ngủ là một trạng thái nằm trong nhiều chứng bệnh khác nhau như: Tâm căn suy nhược, tâm căn suy tổn, tâm huyết hư, tâm âm hư, tâm âm bất túc, tâm thận bất giao, hư lao... Nguyên nhân sinh ra bệnh cũng khá phức tạp. Hải Thượng Lãn Ông viết trong Y trung quan kiện “Thần trí bất điều có thể dẫn tới tâm hư, tỳ hư, phế hư gây mất ngủ”. Sách Y tông kim giám viết: “Mất ngủ sinh ra do hiện tượng không điều hoà của ngũ chí, thần, hồn, khí, phách, ý, chí”. Y học cổ truyền cũng cho rằng bệnh phát sinh là do sự mất cân bằng âm dương [35]. Trương Cảnh Nhạc nói: Do huyết không nuôi được tâm, tâm âm hư, tâm huyết hư cho nên thành ra chứng không ngủ [24].

Đánh giá tác dụng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần qua phân loại mức độ rối loạn bệnh ở các thể tâm huyết hư, tâm âm hư của Y học cổ truyền (theo thang điểm PIQI) Kết quả bảng 3.34 và 3.35 trước điều trị (D0) tổng điểm trung bình PSQI của thể tâm âm hư và thể tâm huyết hư ở hai nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (với  $p > 0,05$ ). Sau điều trị 15 ngày (D15) và 30 ngày (D30), tổng điểm trung bình PSQI của thể tâm âm hư và thể tâm huyết hư có sự cải thiện rõ rệt ở hai nhóm so với trước điều trị (D0) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Đồng thời kết quả điều trị của nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng ở các thời điểm đánh giá cho thấy tổng điểm PSQI của nhóm nghiên cứu có sự cải thiện



tốt hơn rõ rệt so với nhóm đối chứng ở cả hai thể y học cổ truyền có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Cụ thể sau 30 ngày điều trị, tại bảng 3.35 ở nhóm nghiên cứu có tổng điểm PSQI tâm âm hư và tâm huyết hư lần lượt là  $4,24 \pm 2,82$  điểm và  $3,63 \pm 2,00$  điểm, nhóm chứng lần lượt là  $5,73 \pm 2,83$  điểm và  $5,70 \pm 2,69$  điểm sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Mức độ cải thiện của thể tâm huyết hư tốt hơn thể tâm âm hư ở mỗi nhóm sau điều trị nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Như vậy, cao lỏng Dưỡng tâm an thần dùng hiệu quả cho bệnh nhân mất ngủ thuộc thể tâm huyết hư, tâm âm hư và tốt hơn so với dùng bài Thiên vương bổ tâm đan trong thể bệnh này. Điều này là phù hợp với lý luận của y học cổ truyền khi cho rằng mỗi một thể bệnh tương ứng với một bài thuốc, pháp nào thì phương nấy [5].

#### 4.3.2.10. Bàn về cơ chế tác dụng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần

##### \* Bàn về cơ chế tác dụng theo YHCT:

Bài thuốc nghiên cứu Dưỡng tâm an thần có xuất xứ từ bài thuốc cổ Thiên vương bổ tâm đan và được giảm ba vị Huyền sâm, Sinh địa, Thiên môn gia thêm Thảo quyết minh, Hoàng kỳ, Sa nhân, Tam thất, thay Phục linh bằng Phục thần.

Cao lỏng Dưỡng tâm an thần có đầy đủ quân, thần, tá và sứ theo cấu trúc của một bài thuốc cổ phương. Trong đó có Đảng sâm, sinh Hoàng kỳ, Mạch môn tác dụng bổ chính khí, bổ tâm khí, tư âm, bổ âm dịch thanh hư hỏa, làm tâm thần không bị hư nhiễu động là quân. Tam thất, Đan sâm, Đương quy có tác dụng bổ huyết, hoạt huyết, dưỡng âm; Bá tử nhân, Toan táo nhân, Viễn chí, Thảo quyết minh, Phục thần có tác dụng an thần là thần. Ngũ vị tử, Toan táo nhân có tác dụng liễm tâm khí là tá. Sa nhân, Cát cánh tác dụng hành khí và đưa các vị thuốc lên trên, có tác dụng an thần là sứ. Toàn bài có tác dụng dưỡng Tâm, an thần, tư âm, bổ khí huyết, hoạt huyết.

Với thành phần là các vị thuốc có tác dụng bổ tâm huyết, hoạt huyết như Đan sâm, Tam thất, Đương quy; bổ tỳ bổ khí như Đảng sâm, Hoàng kỳ, Phục thần; an thần định chí như Táo nhân, Bá tử nhân, Phục thần, Thảo quyết minh, Viễn chí, Ngũ vị tử đều là những vị thuốc quy kinh tâm, thận, có tác dụng chữa chứng mất ngủ, hồi hộp hay quên [8],[9],[26]. Đồng thời có sự hỗ trợ của các vị thuốc tư âm, liễm tâm, an thần như Mạch môn, Ngũ vị tử, Táo nhân; cùng với tác dụng hoạt huyết, hành khí, khí hành thì huyết hành, thông huyết mạch trong não phủ, tâm bào, như Cát cánh, Sa nhân, Tam thất [8],[9]. Như vậy các vị thuốc phối hợp hỗ trợ với nhau làm cho toàn bài có tác dụng an thần dưỡng tâm bổ khí huyết, đã giúp tâm huyết được hồi phục. Theo YHCT, tâm thì tàng thần, tâm huyết ổn định sẽ làm thần chí yên ổn mà ngủ được. Do vậy, bài thuốc Dưỡng tâm an thần phù hợp với điều trị thể tâm âm hư và tâm huyết hư.

Trong tác phẩm “Cảnh Nhạc toàn thư - Bất my” có viết “Trần âm tinh huyết chi bất túc, âm dương bất giao, nhi thần hữu bất an kì thất nhĩ”. Tâm chủ huyết mạch, tâm tàng thần, chân âm tinh huyết bất túc, hư nhiệt nội thịnh, tâm mạch thất dưỡng, không dưỡng được thần thì sẽ phát “Bất my” [7]. Cao lỏng Dưỡng tâm an thần có tác dụng tư âm thanh nhiệt, dưỡng huyết an thần, trong phương trọng dụng Đan sâm, Tam thất, Đương quy, Cát cánh nhập vào tâm để dưỡng âm huyết, hoạt huyết, thông huyết trong mạch, nhuận táo; Mạch môn vào phế thận để tư âm, vì thế có tác dụng tư âm dưỡng huyết; Toan táo nhân, Ngũ vị tử có vị toan để thu liễm tâm khí, lại an tâm thần; Bá tử nhân, Phục thần, Viễn chí, Thảo quyết minh dưỡng tâm an thần, tiết tâm nhiệt, lại ninh tâm thần [1]; Đảng sâm, sinh Hoàng kỳ, Phục thần, Sa nhân bổ chính khí, tăng cường khí hậu thiên để sinh huyết, ích khí ninh tâm; hợp với các thuốc bổ khí huyết để tránh nê trệ, vì thế tâm huyết được sinh, nguồn hậu thiên được vững [5]; Cát cánh, Sa nhân để đưa thuốc lên trên và lưu lại ở kinh tâm [33]. Phương thuốc này bổ huyết dưỡng tâm là trị bản, an thần và điều

chỉnh các rối loạn do mất ngủ gây nên là trị tiêu. Tiêu bản kiêm trị, toàn phương thuốc tư âm dưỡng huyết, bổ tâm an thần. Trong phương có Đương quy, Đan sâm, Tam thất có khả năng bổ huyết thanh tâm an thần, lại có thể hoạt huyết hóa ứ cải thiện tuần hoàn, làm hoãn giải các triệu chứng lo lắng, hoa mắt chóng mặt. Như vậy bài thuốc cao lỏng Dưỡng tâm an thần phối hợp các vị thuốc với nhau vừa bổ âm huyết bất tức là bản, vừa trị hư phiền mất ngủ là tiêu.

Quan sát các biểu hiện trên lâm sàng, cao lỏng Dưỡng tâm an thần là phương thuốc điều trị chứng mất ngủ hoặc suy nhược kèm rối loạn giấc ngủ rất có hiệu quả.

Theo Y học cổ truyền, mất ngủ là một trạng thái nằm trong nhiều chứng bệnh khác nhau như: Tâm căn suy nhược, tâm căn suy tổn, tâm huyết hư, tâm âm hư, tâm âm bất túc, tâm thận bất giao, hư lao... Nguyên nhân sinh ra bệnh cũng khá phức tạp như đã đề cập ở phần trên.

Hải Thượng Lãn Ông trong cuốn Y trung quan kiện cho rằng “Tâm là nơi chứa thần, thống nhiếp huyết mạch, can là nơi chứa hồn, chứa huyết; tỳ là nơi chứa ý và sinh huyết. Phàm chứng mất ngủ là do âm hư huyết kém; thần, hồn và ý đều bị tổn thương. Cho nên về phép chữa và xử phương cũng không ngoài ba kinh tâm, can và tỳ” [35].

Như vậy có thể thấy rõ vai trò quyết định của tâm huyết, tâm âm ảnh hưởng trực tiếp đến giấc ngủ. Việc sử dụng cao lỏng Dưỡng tâm an thần với thành phần là các vị thuốc có tác dụng, bổ tâm huyết, bổ âm, bổ tỳ khí, an thần đã giúp cơ thể người bệnh lập lại cân bằng của các tạng phủ trong cơ thể, để từ đó mà bệnh tình thuyên giảm.

Hơn nữa trong cao lỏng Dưỡng tâm an thần có đủ thành phần các vị thuốc của bài Sinh mạch tán: Đảng sâm, Ngũ vị tử, Mạch môn [5], chính vì vậy các triệu chứng: Lo lắng, hay quên, hồi hộp trống ngực, mệt mỏi, hoa mắt chóng mặt nhanh chóng được cải thiện theo kết quả nghiên cứu tại bảng 3.28. Vì

vậy giúp cơ thể bệnh nhân đỡ nhanh các triệu chứng lâm sàng nâng cao được về số lượng và chất lượng giấc ngủ theo bảng 3.22 - 3.25.

Mặt khác cao lỏng Dưỡng tâm an thần có tác dụng bổ âm, bổ huyết, an thần nhưng không làm tổn thương tỳ khí, tránh được sự nê trệ của các vị thuốc bổ âm bổ huyết, đồng thời tăng cường hành khí ôn ấm trung tiêu bằng vị thuốc quý Sa nhân, gia bội sinh Hoàng kỳ. Hơn nữa sự phối hợp các vị Đan sâm, Tam thất, Đương quy, Sa nhân, Cát cánh làm tăng cường thúc đẩy khí huyết luân hành trong não phủ, tâm bào, mạch lạc, tăng tác dụng bổ huyết an thần của bài thuốc. Đẳng sâm hợp với Mạch môn, Ngũ vị là thành phần cấu tạo nên bài Sinh mạch tán. Do tâm chủ mạch, phế triều bách mạch, là chiếc lọng của tâm, khi bổ phế sinh mạch làm cho khí trời hạ giáng, với Mạch môn làm tư thủy nhuận táo; Viễn chí, Táo nhân, Ngũ vị tử có công năng thu liễm [1], có thể thu liễm tâm khí bị hao tán, gia bội sinh Hoàng kỳ để bổ trung ích khí cố biểu và chữa tỳ hư sinh ỉa lỏng. Cát cánh có khả năng thanh phế khí, lợi hung cách, lại có thể tải dược lên trên nhập về tâm, cho nên dùng để khiễn dược [123]; Bá tử nhân, Thảo quyết minh nhập vào kinh tâm, có thể tả nhiệt mà chất trọng để an thần. Các thuốc hợp dụng với nhau có tác dụng ích khí sinh huyết, tâm thận ký tể, ninh tâm an thần, rất có hiệu quả trong điều trị hội chứng căng thẳng. Dẫn tới có khả năng lập lại cân bằng trung tâm điều chỉnh thức, ngủ trên não phủ. Đây cũng là điểm khác biệt với các bài thuốc an thần khác.

Kết quả nghiên cứu cho thấy cao lỏng “Dưỡng tâm an thần” khi điều trị chứng thất miên thể tâm âm bất túc có kết quả tốt hơn bài thuốc “Thiên vương bổ tâm đan”. Điều này có thể lý giải là vì “Thiên vương bổ tâm đan”, được chỉ định dùng điều trị chứng Tâm quý thể âm hư hoả vượng với triệu chứng nổi bật là hoả vượng, do vậy thành phần có nhiều vị mang tính hàn để trị hư hoả bốc lên. Nhưng trường hợp thất miên ở thể tâm huyết hư thì trong giai đoạn này âm hư sinh nội nhiệt còn hạn chế nên hư hỏa còn ít bốc lên thì việc

có nhiều vị thuốc hàn lương trong bài có thể gây nê trệ làm ảnh hưởng tới công năng tỳ vị. Cao lỏng “Dưỡng tâm an thần” trên cơ sở bài “Thiên vương bổ tâm” đã được gia giảm cụ thể là: Giảm bớt các vị Huyền sâm, Sinh địa, Thiên môn để giảm tính hàn nê trệ, gia thêm Sa nhân, Sinh Hoàng kỳ để ôn âm tỳ vị, qua đó tỳ vị kiện vận tốt lên, gia Tam thất, Thảo quyết minh để tăng dưỡng huyết an thần và dẫn thuốc vào tâm tỳ được tốt [5]. Như vậy cao lỏng “Dưỡng tâm an thần” có thể sử dụng được trên cả hai thể tâm âm hư hỏa vượng và tâm huyết hư mà vẫn mang lại hiệu quả điều trị như mong muốn.

**\* Bàn về cơ chế tác dụng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần theo Y học hiện đại**

Từ nghiên cứu thực tế lâm sàng, so sánh kết quả với các tác giả nghiên cứu khác và so sánh với việc sử dụng thuốc ngủ của y học hiện đại (Diazepam) trên nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng thì việc sử dụng Cao lỏng “Dưỡng tâm an thần” tỏ ra không thua kém về mức độ cải thiện thời gian ngủ. Bên cạnh đó bài thuốc còn mang đến một giấc ngủ giống như sinh lý của con người, tạo cảm giác sáng khoái, phục hồi sức khỏe, không gây mệt mỏi như dùng thuốc ngủ tân dược.

Kết quả nghiên cứu bảng 3.22, 3.24 và 3.25 thể hiện khẳng định cao lỏng Dưỡng tâm an thần dùng với một liều cố định có kết quả làm thay đổi thời lượng ngủ, hiệu suất, chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân sau 15 ngày điều trị và tăng lên sau 30 ngày điều trị. Đây là sự khác biệt thật sự có ý nghĩa cho bệnh nhân điều trị mất ngủ. Nếu như bệnh nhân mất ngủ dùng một số thuốc của YHHĐ, thì tác dụng của thuốc thường chỉ phát huy khi cơ thể có thuốc và gây hiện tượng quen thuốc, tăng liều cho những lần dùng sau, với cao lỏng Dưỡng tâm an thần chỉ dùng liều điều trị cả đợt ổn định mà giấc ngủ của bệnh nhân vẫn được cải thiện tăng lên theo thời gian điều trị.

Kết quả này cũng phù hợp với kết quả thu được trên mô hình thực nghiệm,

tại bảng 3.11, 3.12 và 3.13: Ở cả 2 liều đều có tác dụng giải lo âu giảm hoạt động, thể hiện qua giảm sự sợ sệt khi chuột ở trên cao và hờ thuộc mô hình dẫu cộng nâng cao, giảm di chuyển theo chiều ngang và chiều dọc theo mô hình đo hoạt động ký, giảm sự phối hợp thần kinh cơ theo mô hình trục quay Rotarod và mô hình đo sức bám và không có sự khác biệt với lô uống diazepam ( $p > 0,05$ ).

Cao lỏng Dưỡng tâm an thần trong các nghiên cứu trên động vật thực nghiệm cũng cho thấy cả ở liều lâm sàng và liều gấp 3 lần lâm sàng đều cho kết quả tác dụng giải lo âu an thần tương đương diazepam.

Tác dụng an thần của Dưỡng tâm an thần có thể giải thích do trong thành phần của cao lỏng Dưỡng tâm an thần có nhiều vị thuốc như Toan táo nhân [92], Bá tử nhân, Viễn chí [58], Phục thần [63], Thảo quyết minh, Mạch môn, Đan sâm, Ngũ vị tử [49],[101] có chứa các hoạt chất có tác dụng trấn tĩnh an thần đã được chứng minh bằng các nghiên cứu khoa học:

Năm 1956, Hồ Gia Mộng dùng dung dịch nước nhân hạt táo thụt vào dạ dày và ruột hoặc tiêm vào màng bụng chuột nhắt đã được kích thích bằng tiêm dung dịch cafein benzoat natri thì thấy liều 5g/kg thể trọng có tác dụng trấn tĩnh. Tác dụng này giống tác dụng của thuốc ngủ barbiturat [9]. Năm 2006, Zhao, J., ở mô hình thực nghiệm trên động vật, điều trị với spinosin và swertisin từ Toan táo nhân đã làm tăng thời gian ngủ do pentobarbital gây ra. Trong khi các kết quả in vitro cho thấy các thành phần này có ái lực cao đối với thụ thể 5HT<sub>1a</sub> và 5HT<sub>2</sub>, cũng như các thụ thể GABA [9]. Các nghiên cứu gần đây (2008-2010) cho thấy trong nhân hạt táo có 2,52% saponin như jujuboside A và B và các alkaloid, flavonoid, nghiên cứu cũng cho thấy jujubosides có hoạt tính gây ngủ, tác dụng này có thể thông qua điều chỉnh nhịp sinh học cũng như điều chỉnh hệ serotonergic. Trong khi đó, nghiên cứu cũng cho thấy tiêm phúc mạc liều cao của jujuboside A đã gây ra một số hoạt động an thần, [92]. Toan táo nhân có nhiều tác dụng

được lý như bảo vệ hệ tim mạch, tăng cường chức năng của hệ thống miễn dịch, làm giảm lipid máu và chống lại chứng lo âu [1]. Kết quả nghiên cứu trên động vật cũng cho thấy Toan táo nhân có thể làm giảm các triệu chứng không ngủ ở chuột, điều chỉnh sự thay đổi giấc ngủ do stress ở chuột và kéo dài tổng thời gian ngủ và giấc ngủ chậm ở thỏ [9],[92].

Nghiên cứu về vị thuốc Viễn chí cho thấy: Tenuifolin làm tăng đáng kể thời gian ngủ của chuột do kích hoạt hệ GABA-nergic, ức chế hệ thống noradrenergic [9], [26]. Viễn chí có senegin có tác dụng trừ đờm, cải thiện sự suy giảm trí nhớ, rối loạn nhận thức gây ra bởi scopolamin ở chuột nhờ sự bảo vệ tế bào thần kinh khỏi tác động của glutamat, ROs, tăng hoạt tính của acetylcholin transferase [58],[104],[111].

Một nghiên cứu mới đây cho thấy trong vị thuốc Ngũ vị tử có Chisandrol và các thành phần của nó như schisandrol A và schisandrol B, có những ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương, có tác dụng an thần gây ngủ [49]. Trong một nghiên cứu, chuột được tiêm màng bụng 60 hoặc 120mg/kg Schisandrol A: Khoảng 56 phút sau, tiêm 50mg/ kg phenobarbital natri hoặc 180mg/kg natri barbital. Người ta thấy rằng, Schisandrol A có tác động ức chế hoạt động tự động trên chuột. Khi liều tăng lên, tần suất hoạt động tự động giảm [9], [49],[101].

Những nghiên cứu mới đây cũng cho thấy triterpene toàn phần, từ dịch chiết cồn Phục thần có tác dụng chống động kinh. TTP liều từ 5 đến 160 mg/kg giúp chống lại các cơn co giật do sóc điện và pentylenetetrazol. TTP (20 – 160 mg/kg) làm giảm đáng kể vận động của chuột nhắt, đặc biệt là giảm thời gian khởi phát giấc ngủ do pentobarbital [63].

Một số nghiên cứu gần đây cho thấy trong thành phần hóa học của Đan sâm có tanshinone I (Tan I), tanshinone IIA (Tan IIA), cryptotanshinon, dihydrotan-shinone, danshensu, salvianolic acid B (Sal B), triterpenoic...

Những chất này có tác dụng chống oxy hoá, chữa mất ngủ, rối loạn kinh nguyệt [1],[8].

Nghiên cứu về Tam thất cho thấy, Tam thất có thành phần hóa học gồm triterpen saponin, triacylglycerol, ginsenoside... Nghiên cứu trên thực nghiệm cho thấy thành phần ginsenoside giúp tăng tổng hợp và phóng thích acetylcholine, cải thiện trí nhớ, khả năng học tập. Dịch chiết có tác dụng làm giãn mạch, tăng lưu lượng máu tới não. ức chế tác dụng gây co mạch của norepinephrine [1],[9]. Rễ củ Tam thất có tác dụng làm tăng khả năng hoạt động, giảm mệt mỏi, tăng sức đề kháng của cơ thể, tăng miễn dịch, cầm máu, sinh huyết. Nghiên cứu cho thấy, Tam thất có tác dụng kích thích chức năng nội tiết tố sinh dục nữ thể hiện ở các hoạt tính oestrogen và hướng sinh dục.

Một tác dụng của bài thuốc được thể hiện rõ rệt đó là nâng cao sức khỏe sự cải thiện do tình trạng thiếu ngủ gây nên làm giảm mệt mỏi, hoa mắt chóng mặt, lo lắng, tăng sự tập trung trong công việc là do bài thuốc có các vị thuốc Đảng sâm, Hoàng kỳ, Thảo quyết minh:

Trong thành phần hóa học của Đảng sâm có thành phần triterpenglycosid, đặc biệt là các polysaccharid có tác dụng kích thích lên hệ miễn dịch, làm tăng sinh hồng cầu, phát triển nội mạc tử cung [8]. Hoàng kỳ có cholin, nhiều loại acid amin, sacarose, tinh bột, mới đây phát hiện có chất selen có tác dụng dược lý làm tăng sự co bóp của tim, giãn mạch ngoại vi, tăng sức đề kháng.

Nghiên cứu về tác dụng của sinh Hoàng kỳ cho thấy sinh Hoàng kỳ có tác dụng làm giảm tỷ lệ nhiễm độc thần kinh và cải thiện đáng kể tốc độ dẫn truyền thần kinh cảm giác [8],[60]. Ngoài ra Hoàng kỳ có tác dụng bảo vệ thần kinh ở vỏ não chuột cống chưa trưởng thành sau tổn thương thiếu máu cục bộ ở não thông qua làm giảm tốc độ chết não, ức chế sự biểu hiện của caspase-3 mRNA [74].

Bài thuốc còn có sự hỗ trợ của vị thuốc Thảo quyết minh. Trong thành phần hạt Thảo quyết minh có anthraquinon như chrysophanol, physcion,



emodin, rhein và một số glycosid như aloe emodin monoglycosid, physcion diglucosid... Hạt sao đen có tác dụng an thần [9],[12].

### **4.3.3. Tác dụng không mong muốn của cao lỏng Dưỡng tâm an thần.**

#### **4.3.3.1. Tác dụng không mong muốn của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên lâm sàng.**

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.36 cho thấy, sau khi điều trị mất ngủ, mạch và huyết áp của người bệnh ở cả 2 nhóm đều giảm xuống nhưng trong giới hạn bình thường không ảnh hưởng đến sức khỏe của người bệnh và so với trước điều trị không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

Tác dụng không mong muốn của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên các chỉ số lâm sàng trong thời gian điều trị 30 ngày uống thuốc, không có bệnh nhân nào biểu hiện triệu chứng không mong muốn như: Buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng, sản ngứa, tăng huyết áp, đau đầu, phù ngoại biên. Có thể nói bài thuốc khá an toàn trong thời gian dùng thuốc đối với thể bệnh Tâm âm hư, Tâm huyết hư với liều điều trị, vì không thấy phản ứng phụ trên lâm sàng. Kết quả này cũng phù hợp với khi thử thuốc trên động vật thực nghiệm ở liều tương đương liều lâm sàng 9,24g/kg/ngày trong thời gian 8 tuần, chuột không tiêu chảy, ngủ nhiều ít hoạt động. Đồng thời cũng khuyến cáo liều dùng an toàn khi điều trị cho bệnh nhân, vì khi thử thuốc liều cao (gấp 3 liều lâm sàng) trên chuột nhắt trắng và chuột cống trắng gây tiêu chảy sau khi uống thuốc 1 tuần. Điều này cũng thể hiện việc gia giảm của bài thuốc gốc Thiên vương bổ tâm là phù hợp để giảm nê trệ tính hàn dễ gây rối loạn tiêu hóa trên bệnh nhân thể tâm âm bất túc, tâm âm hư, tâm huyết hư

Bên cạnh đó khi uống thuốc cao lỏng “Dưỡng tâm an thần” phần lớn bệnh nhân nhận xét là cảm thấy mùi vị thơm dễ chịu của các vị thuốc như Đương quy, Mạch môn, Sa nhân, Hoàng kỳ. Vị ngọt dịu nhẹ của cao lỏng rất dễ uống và hấp dẫn. Đồng thời trong thời gian uống thuốc luôn có cảm giác êm dịu, dễ

chịu và đây cũng chính là một ưu điểm của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên lâm sàng.

#### *4.3.3.2. Tác dụng không mong muốn của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên cặn lâm sàng.*

Tác động lên các chỉ số huyết học và sinh hoá: Khi so sánh số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố và hematocrit của 2 nhóm giữa trước và sau điều trị tại bảng 3.37, 3.38 không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ , đều ở mức sinh lý bình thường. Điều này cho thấy bài thuốc không làm ảnh hưởng biến đổi các chỉ số huyết học trên bệnh nhân mất ngủ. Mặt khác so sánh các chỉ số đánh giá chức năng gan, thận như ure, creatinin, AST, ALT của 2 nhóm giữa trước và sau điều trị thì cũng không có sự biến đổi có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ , các chỉ số trong xét nghiệm nước tiểu của hai nhóm trước và sau điều trị trong giới hạn bình thường. Cũng như trên động vật thực nghiệm chuột cống trắng và chuột nhắt trắng, thuốc không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung, cân nặng, các chỉ số đánh giá chức năng tạo máu, chức năng gan, mức độ hủy hoại tế bào gan và chức năng lọc của thận, không ảnh hưởng đến giải phẫu bệnh gan thận ở chuột. Từ đó chứng minh độ an toàn của cao lỏng Dưỡng tâm an thần ở liều lâm sàng, khi dùng cho bệnh nhân mất ngủ không thực tồn thể hiện trên các chỉ số cặn lâm sàng.

### **KẾT LUẬN**

Từ các kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm và lâm sàng, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

#### **1. Độc tính cấp, độc tính bán trường diễn của cao lỏng DTAT trên động vật thực nghiệm**

##### **1.1. Độc tính cấp của DTAT trên chuột nhắt trắng theo đường uống:**

Ở lô chuột nhắt trắng uống DTAT liều 17g cao cô đặc/kg (= 38,42g dược liệu khô/kg/ngày). Chuột không chết trong vòng 24 giờ, ít hoạt động, ngủ

nhiều, tiêu chảy; chưa xác định được LD<sub>50</sub> của DTAT trên chuột nhắt trắng theo đường uống

1.2. Độc tính bán trường diễn của DTAT trên chuột cống trắng theo đường uống: Cao lỏng DTAT liều 9,24 g cao cô đặc/kg/ngày (= 20,88g dược liệu khô/kg/ngày) và liều 27,72 g cao cô đặc/kg/ngày (= 62,64g dược liệu khô/kg/ngày) uống trong 8 tuần liên tục không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung, cân nặng, các chỉ số đánh giá chức năng tạo máu, chức năng gan, mức độ hủy hoại tế bào gan và chức năng lọc của thận, không ảnh hưởng đến giải phẫu bệnh gan thận.

## **2. Tác dụng an thần của cao lỏng DTAT trên thực nghiệm**

Cao lỏng DTAT cả 2 mức liều lâm sàng (41,76g dược liệu khô/kg/ngày) và gấp 3 liều LS (125,28g dược liệu khô/kg/ngày) thể hiện tác dụng giải lo âu an thần tại các thời điểm sau uống thuốc 1 giờ và 3 giờ, thông qua:

- Tăng số lần, thời gian lưu lại nhánh mở, giảm tỷ lệ né tránh nhánh mở và rút ngắn thời gian lưu lại nhánh đóng. Giảm số lần chuột di chuyển theo chiều ngang và chiều dọc

- Giảm thời gian bám và giảm sức bám của chuột nhắt trắng trên trục quay Rotarod và trên máy đo sức bám.

Tác dụng giữa 2 liều tương đương nhau.

## **3. Tác dụng của cao lỏng dưỡng tâm an thần trên lâm sàng:**

Kết quả nghiên cứu 110 bệnh nhân mất ngủ không thực tồn dùng cao lỏng “Dưỡng tâm an thần” trong thời gian 30 ngày, so sánh đối chứng với 55 bệnh nhân dùng thuốc sắc đóng túi bài “Thiên vương bổ tâm đan” cho thấy:

*\* Cao lỏng “Dưỡng tâm an thần” có tác dụng tốt trong điều trị bệnh nhân mất ngủ không thực tồn, cụ thể là:*

- Rút ngắn thời gian đi vào giấc ngủ: Tỷ lệ bệnh nhân đi vào giấc ngủ từ <15 phút và 15-<30 phút, lần lượt tăng từ 0% và 4,55% lên 67,27% và 30,00% ( $p < 0,05$ ).

- Tăng thời gian ngủ được mỗi đêm: Từ  $3,46 \pm 0,95$  giờ/đêm lên  $6,46 \pm 0,97$  giờ/đêm ( $p < 0,05$ ).

- Hiệu suất giấc ngủ loại  $\geq 85\%$  và  $75\% - < 85\%$  tăng từ 0% và 1,82% trước điều trị lên 65,46% và 28,18%

- Cải thiện tốt triệu chứng thức giấc sớm, các rối loạn trong ngày

- Cải thiện rõ rệt điểm PSQI trung bình: Giảm từ 14,16 điểm xuống còn 3,84 điểm ( $p < 0,05$ ).

- Chỉ số và biên độ của sóng alpha và sóng beta sau điều trị có sự cải thiện tốt hơn so với trước điều trị, và so với nhóm chứng, với  $p < 0,05$ .

- Hiệu quả điều trị của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên thể bệnh Tâm huyết hư của YHCT có xu hướng tốt hơn thể Tâm âm hư nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

*\* Chưa thấy tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng trong thời gian dùng thuốc.*

## **KIẾN NGHỊ**

1. Kết quả nghiên cứu bài thuốc cao lỏng Dưỡng tâm an thần có tác dụng tốt trong điều trị mất ngủ không thực tổn, nên tiếp tục nghiên cứu để đánh giá tác dụng trên số lượng lớn bệnh nhân và nghiên cứu tiếp về tác dụng dược lý
2. Do hiện chỉ có 2 sản phẩm dưới dạng cao lỏng: Đóng túi và đóng chai, để đáp ứng nhu cầu sử dụng trên lâm sàng cần thiết phải hiện đại hóa chuyên

dạng thành phẩm thuốc. Nên có nghiên cứu tiếp về bào chế dưới dạng viên nén, viên nang hay đông khô lạnh để sản xuất thuốc dưới dạng bột tan nhằm dễ bảo quản, dễ vận chuyển và dễ sử dụng hơn.

## **NHỮNG CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN NỘI DUNG LUẬN ÁN**

### **1. Nguyễn Văn Tâm, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, Phạm Thị Vân Anh, Đỗ Thị Phương (2016)**

“Nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần lên các chỉ số huyết học trên thực nghiệm”. Tạp chí nghiên cứu y dược học cổ truyền Việt Nam, số 48- 2016, tr 26-35

### **2. Nguyễn Văn Tâm, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, Phạm Thị Vân Anh, Đỗ Thị Phương (2016)**

“Nghiên cứu ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần lên các chức năng gan thận trên động vật thực nghiệm”. Tạp chí nghiên cứu y dược học cổ truyền Việt Nam, số 48- 2016, tr 70-77

**3. Nguyễn Văn Tâm, Nguyễn Trần Giáng Hương, Phạm Thị Vân Anh, Đỗ Thị Phương, Nguyễn Thị Loan (2017)** “Nghiên cứu tác dụng an thần, giải lo âu của cao lỏng Dưỡng tâm an thần lên thực nghiệm” (Evaluate sedative and anxiolytic effects of the “Duong tam an than” extract in animals). Tạp chí y học Việt Nam, tháng 10 số 02- 2017, tr 215 – 219

**4. Nguyễn Văn Tâm, Đỗ Thị Phương. Nguyễn Trần Thị Giáng Hương (2019)** “Bước đầu đánh giá tác dụng của cao lỏng “Dưỡng tâm an thần” trong điều trị mất ngủ không thực tổn. Tạp chí nghiên cứu y dược học cổ truyền Việt Nam, Số 60/2019, tr 13-21.