

## **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. Nếu mất ngủ trong thời gian dài cơ thể sẽ bị rối loạn. 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. 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.

Cùng với sự phát triển của y học hiện đại, y học cổ truyền đã và đang khẳng định được mình, đồng thời có những đóng góp không nhỏ vào công tác chăm sóc sức khỏe cho cộng đồng. Mất ngủ được miêu tả trong phạm vi chứng “Thất miên” của Y học cổ truyền (YHCT), biểu hiện chính là khó nhập giấc hoặc khó duy trì giấc ngủ.

Y học cổ truyền (YHCT) có những vị thuốc và bài thuốc điều trị mất ngủ có hiệu quả. 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. 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.

## **NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN**

**Ý nghĩa khoa học**

Nghiên cứu đã thu được những kết quả cụ thể, có độ tin cậy về tác dụng an thần trên thực nghiệm và lâm sàng, làm cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo trên quy mô lớn hơn để phát triển thêm sản phẩm có nguồn gốc thảo dược điều trị mất ngủ không thực tổn.

### **Ý nghĩa thực tiễn**

Mất ngủ không thực tổn hiện nay là vấn đề đang được các nhà nghiên cứu trên thế giới cũng như trong nước và cộng đồng xã hội quan tâm đặc biệt, vì nó ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe chất lượng cuộc sống hàng ngày, trí nhớ, sự tập trung, sự tỉnh táo và tâm trạng đều bị ảnh hưởng, làm giảm khả năng học tập, hiệu quả làm việc thấp, gây ra mệt mỏi, chán ăn... thậm chí có thể dẫn đến tai nạn nghiêm trọng, làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và có thể tử vong ... Cao lỏng “Dưỡng tâm an thần” được nghiên cứu, đã cung cấp được những chứng cứ khoa học về tác dụng điều chỉnh giấc ngủ cũng như tác dụng không mong muốn nếu có trong thực nghiệm và lâm sàng. Qua đó góp phần cung cấp một sản phẩm thuốc có nguồn gốc thảo dược giúp điều trị một chứng bệnh phổ biến trên lâm sàng

### **Những đóng góp mới**

*\* Độc tính cấp, độc tính bán trường diễn của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên động vật thực nghiệm*

- Độc tính cấp của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên chuột nhắt trắng theo đường uống: Liều 17g cao cô đặc/kg ( $\approx$  gấp 11 liều lâm sàng), (= 38,42 g 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 cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên chuột nhắt trắng theo đường uống

- Độc tính bán trường diễn của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên chuột cống trắng theo đường uống: cao lỏng Dưỡng tâm an thần Liều 9,24 g cao cô đặc/kg/ngày (= 20,88 g dược liệu khô/kg/ngày  $\approx$  liều lâm sàng tính theo hệ số 6) và Liều 27,72 g cao cô đặc/kg/ngày (= 62,64 g dược liệu khô/kg/ngày  $\approx$  gấp 3 liều lâm sàng) 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.

*\* Tác dụng an thần của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên thực nghiệm*

Cao lỏng DTAT cả 2 mức liều lâm sàng (41,76g dược liệu khô/kg/ngày) và gấp 3 liều LS (125,28 g dược liệu khô/kg/ngày) thể hiện tác dụng giải lo âu an thần tại các thời điểm sau uống thuốc 1giờ 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 của chuột.

- 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.

*\* Tác dụng an thần của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên lâm sàng:*

Sau 30 ngày điều trị 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 rõ rệt điểm PSQI trung bình: Giảm từ 14,16 điểm xuống còn 3,84 điểm ( $p<0,05$ ).

*\* Chưa thấy tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng trong thời gian dùng thuốc.*

## **CẤU TRÚC LUẬN ÁN**

Luận án gồm 150 trang, trong đó: Đặt vấn đề 02 trang; Tổng quan 39 trang; Chất liệu, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 21 trang; Kết quả nghiên cứu 43 trang; Bàn luận 42 trang; Kết luận 02 trang; Kiến nghị 01 trang. Có 135 tài liệu tham khảo đã được sử dụng; trong đó có 44 tài liệu tiếng Việt, 68 tài liệu tiếng Anh và 23 tài liệu tiếng Trung. Luận án được trình bày và minh họa thông qua 38 bảng, 12 biểu đồ, 5 hình ảnh và sơ đồ.

## CHƯƠNG I TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. SINH LÝ GIẤC NGỦ.

#### *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.

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

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

Mất ngủ không thực tổn 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, khó duy trì giấc ngủ và thức dậy sớm, số lượng và/hoặc chất lượng giấc ngủ không thỏa mãn, thường xuất hiện đột ngột sau khi có yếu tố tâm lý, xã hội hoặc stress .

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

##### \* *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. Thường thì trạng thái mất ngủ tăng lên vào thời điểm có sang chấn tâm lý.

##### \* *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 tổn nói riêng. Trong mất ngủ không thực tổn, nồng độ serotonin ở khe sy-náp và trong dịch não tủy giảm rõ rệt 20-30%.

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

##### \* *Chẩn đoán mất ngủ không thực tổn theo tiêu chuẩn của ICD10.*

1. Người bệnh phàn nàn 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.

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

1.2.6.1. Nguyên tắc điều trị: Có hai nhóm lớn là tâm lý trị liệu và dược lý. Hai nhóm này có thể kết hợp với nhau.

Các thuốc điều trị bệnh mất ngủ không thực tồn

\* Nhóm Nhóm Benzodiazepine (BZD) và nhóm thuốc non - benzodiazepin

\* Các thuốc chống trầm cảm. Các barbiturat.

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

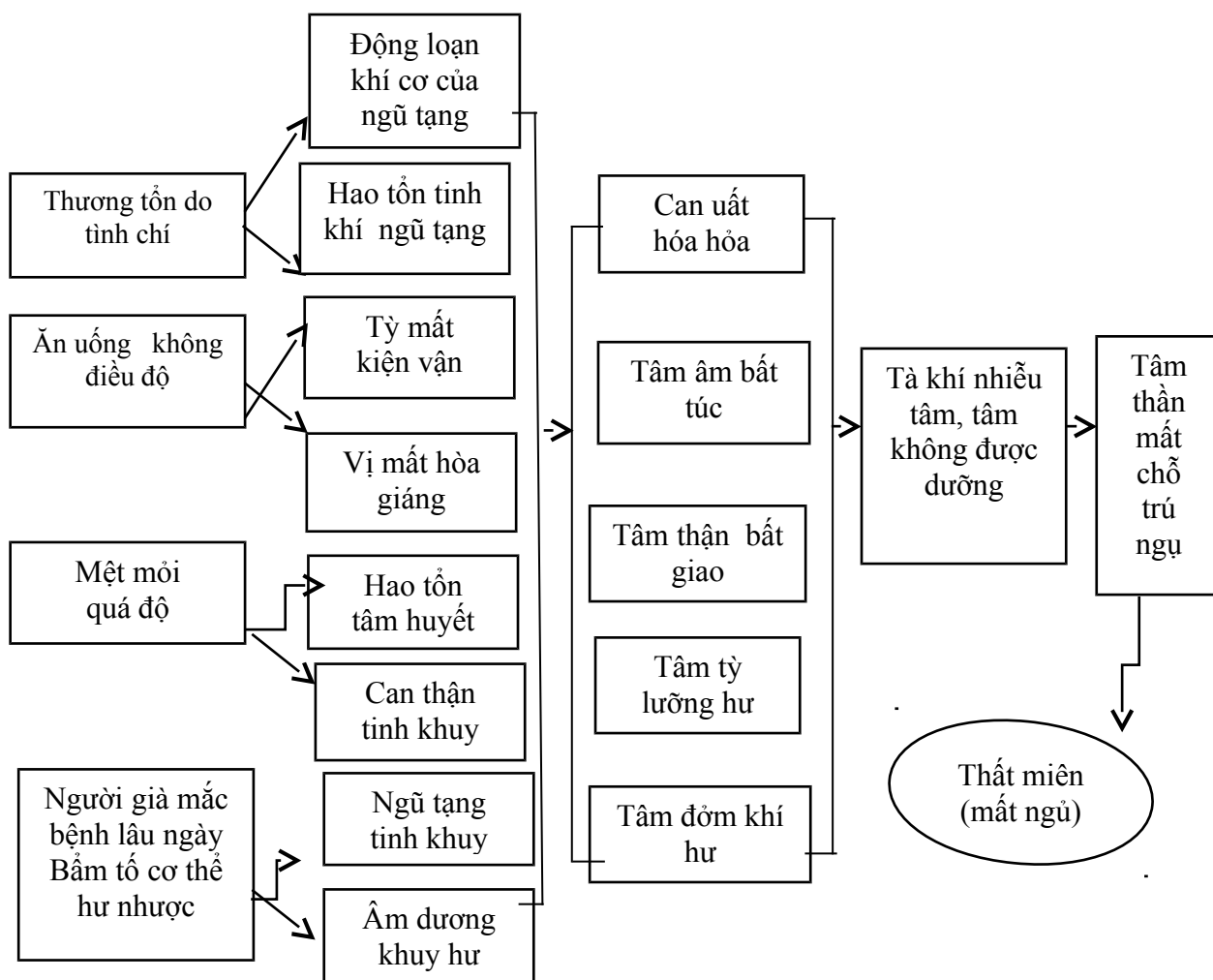
#### 1.3.1. Quan niệm của YHCT về chứng mất ngủ:

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 trần trọc, suốt đêm không nhắm được mắt.

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

Do: Tình chí bị tổn thương; Âm thực bất tiết; Mệt mỏi quá độ; Bệnh lâu ngày, người già cơ thể hư yếu

#### Sơ đồ 1: nguyên nhân và bệnh sinh chứng thất miên theo YHCT



Theo 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.

- *Thể Tâm Tỳ hư:*
- *Thể Tâm thận bất giao (Âm hư hoả vượng)*
- *Thể Tâm âm bất túc (Tâm âm hư, tâm huyết hư)*
- *Thể Tâm Đờm khí hư:*
- *Thể Can uất hóa hỏa*

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

Bài thuốc "Dưỡng tâm an thần" dựa trên bài thuốc "Thiên vương bổ tâm đan" trong Thế y đặc hiệu phương, dùng điều trị chứng Tâm quý thể âm hư hoả vượng. Bài thuốc được gia giảm một số vị dựa theo kinh nghiệm thực tiễn: 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 nê trệ của bài thuốc, dẫn thuốc vào tâm tỳ.

Sau khi điều chỉnh, bài thuốc có thành phần và hàm lượng các vị gồm: Đảng sâm 16 g; Viễn chí 8 g; Tam thất 4 g; Cát cánh 10 g; Đan sâm 16 g; Đương quy 10 g; Ngũ vị tử 8 g; Mạch môn 10 g; Bá tử nhân 12 g; Sinh hoàng kỳ 30 g; Toan táo nhân 16 g; Sa nhân 6 g; Phục thần 16 g; Thảo quyết minh 12 g.

Thuốc được sắc bào chế dạng cao lỏng đóng túi polyetylen tiệt trùng, 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  $\approx$  6,8ml/kg cân nặng/ngày). Liều dùng: ngày uống 2 túi chia 2 lần. Mỗi lần uống 1 túi (170ml/túi).

## 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:** Cao lỏng “Dưỡng tâm an thần” như thành phần tổng quan đã nêu, được cô lại trên hệ thống cô cao lò hơi dưới áp suất thường, được dịch chiết tỷ lệ 4,411:1 (340 ml/ngày  $\approx$  77,07g cao cô đặc/ngày  $\approx$  1,54g cao cô đặc /kg cân nặng/ngày ( $\approx$  3,48g dược liệu khô/kg cân nặng)).

#### 2.1.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 – 22g

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 150-220g

#### 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” (DTAT), trên chuột nhắt trắng theo đường uống.

##### 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.

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

\* **Mô hình dẫu cộng nâng cao:** Được thực hiện theo phương pháp của G. Olayiwola và cộng sự.

\* **Mô hình trục quay Rotarod:** Được tiến hành trên trục quay Rotarod, dựa theo mô hình của tác giả Shiotsuki H và cộng sự.

\* **Mô hình đo hoạt động ký:** Được thực hiện theo phương pháp của Mill J và cộng sự.

\* **Mô hình đo sức bảm:** Được thực hiện theo phương pháp của Robert M.J. Deacon.

#### 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”: Thành phần, thuốc và hàm lượng đóng túi và liều dùng trên lâm sàng như đã trình bày ở phần tổng quan.

**2.2.1.2. Thuốc đối chứng** thuốc sắc đóng túi “Thiên vương bổ tâm”, thành phần gồm: Đảng sâm 16 g; Đan sâm 16 g; Bạch linh 16 g; Viễn chí 8 g; Ngũ vị tử 8 g; Mạch môn 10 g; Đương quy 10 g; Bá tử nhân 12 g; Toan táo nhân 16 g; Cát cánh 10 g; Huyền sâm 12 g; Sinh địa 16 g; Thiên môn 12 g

Dạng thuốc sắc đóng trong túi polyetylen, tiệt trùng, hàm lượng 340 ml/ngày, chia 2 túi (170ml/túi).

**2.2.2. Đối tượng nghiên cứu:** Là những bệnh nhân được chẩn đoán mất ngủ không thực tồn, được 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 1/2016 - 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 mắt ngủ không thực tổn của YHHĐ và thể bệnh của YHCT.

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

\* **Tiêu chuẩn chẩn đoán mắt ngủ không thực tổn theo ICD -10 (F51.0)**

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

<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.
Vấn	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 mết, 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 mết, choáng váng, có thể xuất huyết dưới da, kinh nguyệt không đều, sắc nhợt, lượng nhiều, băng lậu hoặc kinh ít, kinh bế.
Thiệt	Mạch tế sắc	Mạch tế nhược.

#### 2.2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu là tiến 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 + 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
- Đánh giá triệu chứng lâm sàng, các test lâm sàng và thăm dò chức năng được tiến hành trước điều trị (D0), sau 15 ngày (D15), sau 30 ngày điều trị (D30).
- Các xét nghiệm được làm trước và sau 30 ngày điều trị

\* **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:** Theo toán xác suất thống kê trong y sinh học bằng test T-Student, chương trình SPISS và EXCELL.2000 với các toán thống kê thích hợp.

**2.3.5. 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.



### 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

**Bảng 3.1: Kết quả NC độc tính cấp theo liều của Thuốc thử cao lông Dưỡng tâm an thần (DTAT)**

Lô chuột	N	Liều (g/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	6,8 (~30ml)	0	Không chết, không tiêu chảy, ít hoạt động, ngủ nhiều.
Lô 2	10	10,2 (~45ml)	0	Không chết, không tiêu chảy, ít hoạt động, ngủ nhiều.
Lô 3	10	13,6 (~60ml)	0	Không chết, không tiêu chảy, ít hoạt động, ngủ nhiều.
Lô 4	10	17,0 (~75ml)	0	Không chết, ít hoạt động, ngủ nhiều, tiêu chảy 40 % số động vật trong lô.

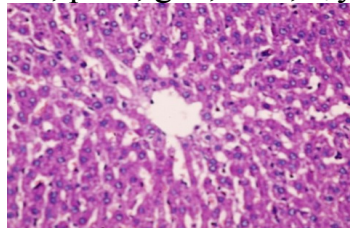
Thuốc thử cao lông DTAT không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 17g cao cô đặc/kg = 38,42 g dược liệu khô, ( $\approx$  gấp 11 liều lâm sàng). Chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng của thuốc thử cao lông DTAT trên đường uống

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

Cao lông DTAT không có biểu hiện độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng theo đường uống: Liều 9,24 g cao cô đặc/kg/ngày (= 20,88 g dược liệu khô/kg/ngày) và Liều 27,72 g cao cô đặc/kg/ngày (= 62,64 g 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.

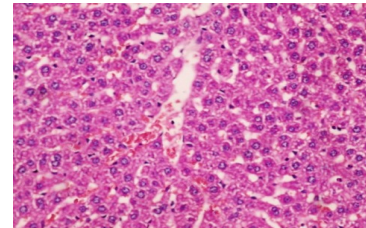
##### Thay đổi về mô bệnh học:

- **Đại thể:** Trên tất cả các chuột cống trắng thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), trước và sau uống cao lông DTAT liều 9,24g/kg/ngày và 27,72g/kg/ngày trong 8 tuần cho thấy kích thước, màu sắc, mật độ bình thường, không khác biệt so với lô chứng, không 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



Ảnh 3.1 (chuột cống số 305)

**Ảnh 3.1:** Hình thái vi thể gan chuột cống lô trị 1 (chuột cống số 305)(HE x 400)



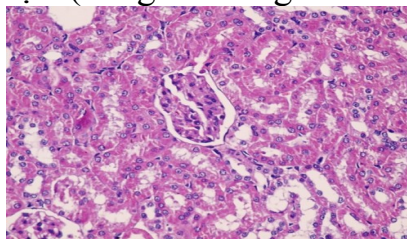
Ảnh 3.2 (chuột cống số 189)

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

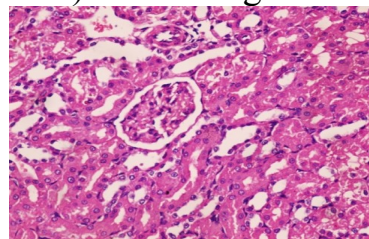
**Hình thái vi thể gan:** + Lô chứng: hình ảnh gan bình thường

+ Lô trị 1 (uống cao lông 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



Ảnh 3.3 (chuột cống số 302)



Ảnh 3.4 (chuột cống số 189)

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

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

### 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 Dưỡng tâm an thần (DTAT) đến thời gian, số lần lưu lại nhánh mở, thời gian lưu lại nhánh đóng, và tỷ số né tránh nhánh mở**

Lô	TG lưu lại nhánh mở (giây)	TG lưu lại nhánh đóng (giây)	Số lần vào nhánh mở	Tỷ lệ né tránh nhánh mở (%)
Lô 1 (Chứng sinh học)	53,10 ± 20,12	173,60 ± 38,75	2,30 ± 1,25	76,26 ± 8,47
Lô 2 (Diazepam liều 2,4g/kg)	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
Lô 3 (Cao lỏng DTAT liều tương đương trên lâm sàng)	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
Lô 4 (Cao lỏng DTAT liều gấp 3 trên lâm sàng)	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

Nhận xét: Chuột ở lô uống diazepam và các lô uống cao lỏng DTAT đều thể hiện tác dụng giải lo âu so với lô chứng sinh học, với  $p < 0,05$ . Chuột ở các lô uống cao lỏng DTAT 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 (DTAT) 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 DTAT liều tương đương trên 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 c</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>

Nhận xét: Tại thời điểm 1 giờ sau uống diazepam và các lô uống cao lỏng DTAT thể hiện TD 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 ( $p > 0,05$ ).

### 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 (DTAT) 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
<i>p (so lô 1)</i>	<i>p &gt; 0,05</i>	<i>p &lt; 0,05</i>	<i>p &lt; 0,05</i>
<b>3 (Cao lỏng DTAT liều tương đương trên lâm sàng)</b>	243,40 ± 44,72	209,10 ± 40,75	208,43 ± 40,18
<i>p (so lô 1)</i>	<i>p &gt; 0,05</i>	<i>p &lt; 0,05</i>	<i>p &lt; 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>4 (Cao lỏng DTAT liều tương đương trên lâm sàng)</b>	246,40 ± 47,40	208,30 ± 41,16	202,21 ± 46,27
<i>p (so lô 1)</i>	<i>p &gt; 0,05</i>	<i>p &lt; 0,05</i>	<i>p &lt; 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>

Nhận xét: 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 các thời điểm sau uống thuốc: Giảm số lần chuột di chuyển theo chiều ngang ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt giữa 2 liều cao lỏng DTAT với diazepam ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.14: Ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần (DTAT) 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>Lô 1 ( Chứng sinh học)</b>	19,30 ± 6,07	20,60 ± 5,46	20,20 ± 3,65
<b>Lô 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>Lô 3 (Cao lỏng DTAT liều tương đương trên 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>Lô 4 (Cao lỏng DTAT liều gấp 3 trên 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

Nhận xét: 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 các thời điểm sau uống thuốc, làm giảm số lần chuột di chuyển theo chiều dọc (với  $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt giữa 2 liều cao lỏng DTAT với diazepam ( $p > 0,05$ ).

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

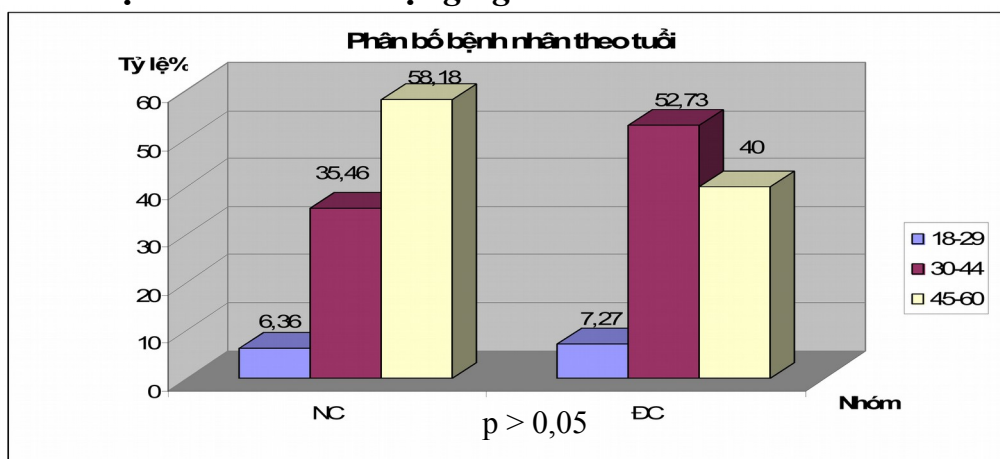
**Bảng 3.15: Ảnh hưởng của cao lỏng “Dưỡng tâm an thần” DTAT đến lực bám của chuột**

Lô	Lực bám của chuột (g)	
	Sau uống thuốc 1 giờ	Sau uống thuốc 3 giờ
<b>Lô 1 ( Chứng sinh học)</b>	20,60 ± 5,46	20,20 ± 3,65
<b>Lô 2 (Diazepam liều 2,4g/kg)</b>	12,67 ± 3,81	13,53 ± 3,58
p (so lô 1)	p < 0,05	p < 0,05
<b>Lô 3 (Cao lỏng DTAT liều tương đương trên lâm sàng)</b>	16,00 ± 3,04	15,64 ± 3,61
p (so lô 1)	p < 0,05	p < 0,05
p (so lô 2)	p > 0,05	p > 0,05
<b>Lô 4 (Cao lỏng DTAT liều gấp 3 trên lâm sàng)</b>	14,93 ± 4,45	14,43 ± 4,20
p (so lô 1)	p < 0,05	p < 0,05
p (so lô 2)	p > 0,05	p > 0,05
p (so lô 3)	p > 0,05	p > 0,05

Nhận xét: Tại các thời điểm sau dùng diazepam và cao lỏng DTAT làm giảm 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 LỔNG DƯỠNG TÂM AN THẦN

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



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

Nhận xét: Nhóm tuổi có tỷ lệ bị mất ngủ cao nhất là: 45 – 60 tuổi và 30 – 44 tuổi và không có sự khác biệt về tỷ lệ bệnh theo tuổi giữa 2 nhóm ( $p > 0,05$ ).

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

Giới	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	$p(\text{NC}-\text{ĐC}) > 0,05$			

Nhận xét: Tỷ lệ nữ bị mất ngủ cao hơn nam có sự khác biệt ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm với  $p > 0,05$ .

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

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

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

Nhận xét: Sau điều trị, tại các thời điểm, sự thay đổi thời gian đi vào giấc ngủ của nhóm NC có sự tiến bộ rõ rệt hơn so với trước điều trị và so với nhóm ĐC (với  $p < 0,05$ ).

**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)
D0		3,46 ± 0,95	3,51 ± 0,69	P > 0,05
D15		5,39 ± 1,26	4,16 ± 1,09	p < 0,05
D30		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	

Nhận xét: Sau điều trị 15 ngày và 30 ngày, số giờ ngủ được bình quân mỗi đêm đều tăng ở cả 2 nhóm so với trước điều trị (p<0,05). Tuy nhiên nhóm NC có số giờ ngủ được cao hơn nhóm đối chứng với p < 0,05.

Bảng 3.24: Hiệu suất giấc ngủ qua các thời điểm

Thời điểm		Hiệu suất		75%-85%		65%-<75%		< 65%		p (NC-ĐC)
		≥ 85%								
		n	%	n	%	N	%	n	%	
D0	NC(n=110)	0	0	2	1,82	15	13,64	93	84,54	p>0,05
	ĐC(n=55)	0	0	1	1,82	7	12,73	47	85,45	
D15	NC(n=110)	38	34,54	52	47,27	16	14,55	4	3,64	p<0,05
	ĐC(n=55)	10	18,18	13	23,63	24	43,64	8	14,54	
D30	NC(n=110)	72	65,46	31	28,18	6	5,45	1	0,91	p< 0,05
	ĐC(n=55)	21	38,18	19	34,55	13	23,64	2	3,64	
p(D0-D15)						< 0,001				
p(D0-D30)						< 0,001				

Nhận xét: Sự cải thiện hiệu suất giấc ngủ ở các thời điểm sau điều trị của nhóm NC đều tốt hơn so với trước điều trị và so với nhóm chứng với p<0,05.

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

Thời điểm		Mức độ		Tốt		Khá		Trung bình		Kém		p (NC-ĐC)
		n	%	n	%		%	n	%			
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						

Nhận xét: Sự cải thiện chất lượng giấc ngủ ở các thời điểm sau điều trị của nhóm NC đều tốt hơn so với trước điều trị và so với nhóm chứng với  $p < 0,05$ .

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

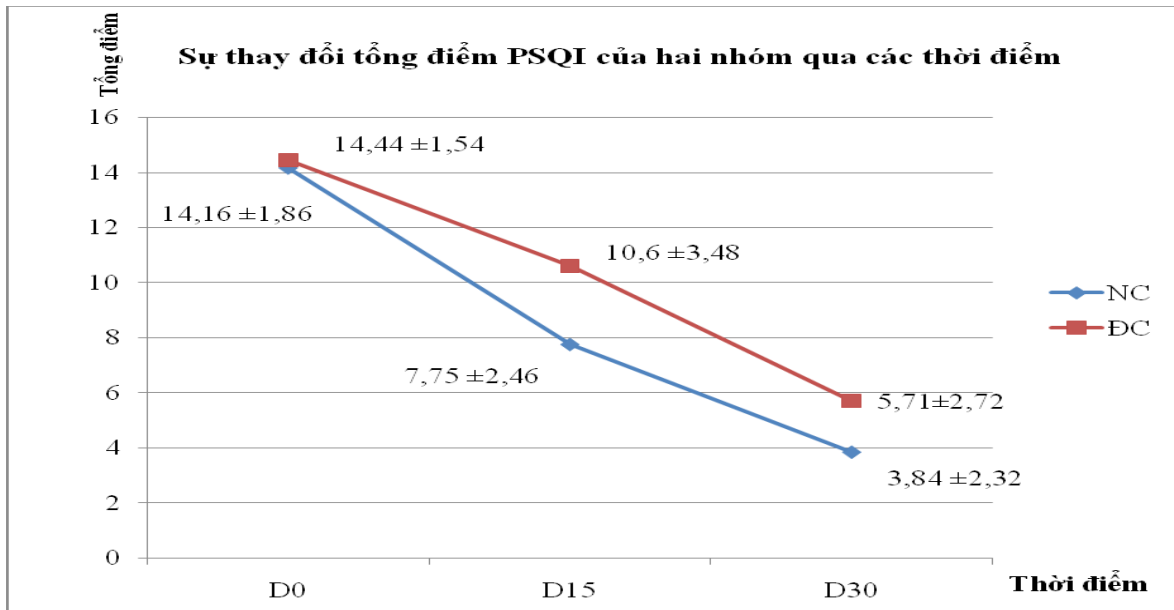
Lần/tuần		Không		1 lần		2-3 lần		> 3 lần		p (NC- ĐC)
		n	%	n	%	N	%	n	%	
D0	NC(n=110)	3	2,73	5	4,54	10	9,09	92	83,64	p >0,05
	ĐC(n=55)	1	1,82	3	5,45	7	12,73	44	80,00	
D15	NC(n=110)	22	20,00	83	75,45	5	4,55	0	0	p < 0,05
	ĐC(n=55)	6	10,91	36	65,45	13	23,64	0	0	
D30	NC(n=110)	69	62,73	37	33,64	4	3,64	0	0	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								

Nhận xét: Sự cải thiện triệu chứng thức giấc sớm ở các thời điểm sau điều trị của nhóm NC đều tốt hơn so với trước điều trị và so với nhóm chứng với  $p < 0,05$ .

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

Triệu chứng		Thời điểm	Mệt mỏi	Giảm tập trung	Lo lắng	Hay quên	Cáu gắt	Sút cân	Hoa mắt, chóng mặt	P (NC- ĐC)
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	

Nhận xét: Sau 15 ngày và 30 ngày điều, sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng của nhóm NC tốt hơn nhóm ĐC và so với trước điều trị có sự khác biệt 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)

Nhận xét: Sự cải thiện tổng điểm PSQI ở các thời điểm sau điều trị của nhóm NC đều tốt hơn so với trước điều trị và so với nhóm chứng với  $p < 0,05$ .

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

Nhóm	Thời điểm		p(D0-D30)	
	D0 ( $\bar{X} \pm SD$ )	D30 ( $\bar{X} \pm SD$ )		
NC (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
ĐC (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

Nhận xét: Sự cải thiện các thông số sóng Alpha trên điện não đồ của hai nhóm trước và sau điều trị đều tốt hơn so với trước điều trị với  $p < 0,05$ .



**Bảng 3.33: Biến đổi của các thông số sóng Beta trên điện não đồ** 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)	Tần số(chu kỳ/giây)	16,15±1,33	15,83±1,76	p>0,05
	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: Sự cải thiện các thông số sóng Alpha trên điện não đồ của 2 nhóm sau điều trị đều tốt hơn so với trước điều trị với p<0,05. Nhưng biến đổi chỉ số của nhóm nghiên cứu so với trước điều trị mới có sự khác biệt 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
D30		4,24 ± 2,82	3,63 ± 2,00	p > 0,05
ĐC (n=55)	D0	14,36 ± 1,56	14,49 ± 1,54	p > 0,05
	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	

Sau điều trị tổng điểm trung bình PSQI của thể Tâm âm hư và thể Tâm huyết hư có sự cải thiện rõ rệt ở nhóm NC so với nhóm chứng và so với trước điều trị có sự khác biệt với p <0,05.

### 3.2.3. 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, cân nặng, mạch, huyết áp không có sự khác biệt so với trước điều trị (p<0,05), không có bệnh nhân nào biểu hiện triệu chứng không mong muốn như buồn nôn, rối loạn tiêu hóa, tiêu chảy, hay sản ngứa ....

#### Trên cận lâm sàng

Các chỉ số sinh hóa urê, creatinin, SGOT, SGPT của hai nhóm trước và sau điều trị đều trong giới hạn bình thường, sự thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê về p >0,05.

## CHƯƠNG IV: BÀN LUẬN

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

#### 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 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.

Ở liều cao nhất có biểu hiện độc tính cấp ở liều 17g/kg ( = 75 ml/kg ≈ 38,42 g dược liệu khô ≈ 11 liều LS đây là hệ số quy đổi chuột nhắt: 10- 13 lần), chuột đã uống Dưỡng tâm an thần với thể tích tối đa là 0,25ml/10g chuột, 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. Như vậy phạm vi an toàn của cao lỏng DTAT có thể chấp nhận được với liều tác dụng đều <1/10 liều cao nhất. Điều này khẳng định việc gia giảm bài thuốc gốc “ Thiên vương bổ tâm ” nhằm giảm bớt tính hàn lương nê trệ là rất cần thiết.

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

Kết quả nghiên cứu cho thấy chuột ở 2 lô uống cao lỏng Dưỡng tâm an thần liều 9,24 g cao cô đặc/kg thể trọng/ngày (tương đương liều dùng trên lâm sàng) uống trong 8 tuần liên tục và Liều 27,72 g cao cô đặc/kg thể trọng/ngày (tương đương 3 lần liều dùng trên lâm sàng ) uống trong 4 tuần liên tục

Tất cả các chỉ số theo dõi về tình trạng chung, cân nặng, chức năng tạo máu, chức năng gan, mức độ hủy hoại tế bào gan, chức năng thận và mô bệnh học gan, thận đều nằm trong giới hạn bình thường, không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng và so với trước nghiên cứu

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

Như vậy khi lô chuột uống cao lỏng Dưỡng tâm an thần và lô uống diazepam có tác dụng ức chế thần kinh trung ương, làm tăng thời gian lưu lại nhánh mở, tăng số lần vào nhánh mở, giảm tỷ lệ né tránh nhánh mở do giảm sợ sệt, rút ngắn thời gian lưu lại nhánh đóng trên mô hình thử nghiệm dấu cộng nâng cao. Trên mô hình hoạt động ký cũng cho thấy làm giảm hoạt động bình thường của chuột, giảm số lần di chuyển theo chiều ngang, chiều dọc. Trên trục quay

Rotaro và máy đo sức bám cho thấy làm giảm rõ rệt thời gian bám, sức bám của chuột. Đây là thể hiện bằng chứng cho tác dụng an thần của thuốc nghiên cứu so với lô chứng sinh học về tác dụng an thần của cao lỏng Dưỡng tâm an thần và lô uống diazepam, có ý nghĩa thống kê ở cả thời điểm 1 giờ và 3 giờ sau uống thuốc (với  $p < 0,05$ ). Mức độ an thần của 2 liều Dưỡng tâm an thần tương đương nhau và không có sự khác biệt với diazepam với  $p > 0,05$ .

### **4.3. BÀN VỀ TÁC DỤNG CỦA CAO LỎNG DƯỠNG TÂM AN THẦN TRÊN LÂM SÀNG**

#### **4.3.1. Bàn về hiệu quả điều trị của Cao lỏng Dưỡng tâm an thần**

Kết quả đánh giá về tác dụng điều trị của cao lỏng Dưỡng tâm an thần cho thấy: Người bệnh thấy được sự thay đổi rõ rệt về thời gian đi vào giấc ngủ, chất lượng giấc ngủ, số giờ trung bình ngủ được trong một đêm, hiệu suất giấc ngủ, thang điểm Pittsburgh (PSQI), giảm số lần thức giấc sớm và các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân đã được cải thiện đáng kể về 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, hay thức giấc sớm và dậy sớm. Sự cải thiện sau điều trị đều 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  $p < 0,05$ .

Đánh giá tác dụng của Cao lỏng Dưỡng tâm an thần qua Điện não đồ, đã phản ánh khách quan chức năng của não và đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị”. 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  $p < 0,05$ . Đồng thời các chỉ số vẫn ở trong mức bình thường

#### **4.3.2 Bàn về cơ chế tác dụng của cao lỏng Dưỡng tâm an 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. Như vậy có thể thấy rõ vai trò quyết định của tâm huyết, tâm âm ảnh hưởng trực tiếp đến giấc ngủ.

Mặt khác cao lỏng Dưỡng tâm an thần 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 gia giảm.

Trên các mô hình thực nghiệm cũng cho thấy: Ở cả 2 liều DTAT đều có tác dụng giải lo âu tương đương Diazepam với  $p > 0,05$  như đã trình bày ở trên.

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, Bá tử nhân, Viễn chí, Phục thần, Thảo quyết minh, Mạch môn, Đan sâm, Ngũ vị tử có chứa các hoạt chất có tác dụng trấn tĩnh an thần đã được chứng minh bằng các nghiên cứu khoa học

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

Trong thời gian 30 ngày uống thuốc cho thấy mạch và huyết áp bệnh nhân ổn định, không có biểu hiện buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng, sản ngứa, đau đầu, phù ngoại biên. Bên cạnh đó phần lớn bệnh nhân nhận xét là cảm thấy mùi vị thơm dễ chịu, ngọt dịu của cao lỏng rất dễ uống và hấp dẫn và đây cũng chính là một ưu điểm của Cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên lâm sàng.

Tác động lên các chỉ số huyết học và sinh hoá: trước và sau điều trị tại không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ , đều ở mức sinh lý bình thường.

## KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm và lâm sàng cho phép rút ra một số kết luận như sau:

### 1. Độ tính cấp, độc tính bán trường diễn của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên động vật thực nghiệm

1.1. Độ tính cấp của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên chuột nhắt trắng theo đường uống:

Ở lô chuột nhắt trắng uống cao lỏng Dưỡng tâm an thần liều 17g cao cô đặc/kg (= 38,42 g 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 thuốc trên chuột nhắt trắng.

1.2. Độ tính bán trường diễn của cao lỏng Dưỡng tâm an thần trên chuột cống trắng theo đường uống: Cao lỏng Dưỡng tâm an thần Liều 9,24 g cao cô đặc/kg/ngày (= 20,88 g dược liệu khô/kg/ngày) và Liều 27,72 g cao cô đặc/kg/ngày (= 62,64 g dược liệu khô/kg/ngày) uống trong 8 tuần liên tục không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung, cân nặng, 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 Dưỡng tâm an thần trên thực nghiệm

cao lỏng Dưỡng tâm an thần cả 2 mức liều lâm sàng (41,76 g dược liệu khô/kg/ngày) và gấp 3 liều LS (125,28 g 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±0,95 giờ/đêm lên 6,46± 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 ( $p > 0,05$ ).

*\* 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 tồn, 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 chuyển 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 Thị 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, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, Đỗ Thị Phương, (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.