

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

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



**NGUYỄN NGỌC ĐĂNG**

**ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ  
MẮT NGỦ KHÔNG THỰC TÔN CỦA VIÊN NÉN “ÍCH  
KHÍ AN THẦN- HVY”**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

**Hà Nội, 2020**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

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

**NGUYỄN NGỌC ĐĂNG**

**ĐÁNH GIÁ ĐỘ TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ  
MẮT NGỦ KHÔNG THỰC TỒN CỦA VIÊN NÉN “ÍCH  
KHÍ AN THẦN- HVY”**

**Chuyên ngành: Y học cổ truyền**

**Mã số: 8720115**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

**HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:**

**PGS.TS. PHẠM QUỐC BÌNH**

**Hà Nội, 2020**

## LỜI CẢM ƠN

Với tình cảm chân thành và lòng biết ơn sâu sắc, tôi xin được gửi lời cảm ơn chân thành nhất tới:

Đảng ủy - Ban giám đốc Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, Ban giám đốc Bv Tuệ Tĩnh, phòng đào tạo SĐH, các phòng ban, bộ môn và các Thầy Cô tham gia giảng dạy sau đại học đã tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận văn.

Đặc biệt tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến thầy hướng dẫn khoa học PGS.TS Phạm Quốc Bình – Phó giám đốc, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, người đã tận tình hướng dẫn, chỉ bảo, giúp đỡ, động viên tôi trong suốt quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận văn này.

Nhân dịp này tôi xin được chân thành cảm ơn đến PGS.TS Phạm Thị Vân Anh-Trưởng Bộ môn Dược Lý - Đại học Y Hà Nội và các Thầy cô trong Hội đồng đề cương, Hội đồng đạo đức, Hội đồng chấm luận văn đã đóng góp ý kiến quý báu giúp tôi hoàn chỉnh nghiên cứu này.

Tôi xin được cảm ơn các thầy cô Bộ môn Nội – Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam – nơi tôi đang công tác đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu khoa học.

Tôi vô cùng biết ơn gia đình, bạn bè, anh chị em đồng nghiệp và tập thể lớp cao học 10 khóa 2017-2019 chuyên ngành Y học cổ truyền đã động viên, khích lệ, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu khoa học và hoàn thành luận văn này.

Mặc dù đã cố gắng rất nhiều, nhưng luận văn không tránh khỏi những thiếu sót; tôi rất mong nhận được sự thông cảm và đóng góp ý kiến của các nhà khoa học, của quý thầy cô, và các bạn đồng nghiệp.

***Tôi xin trân trọng cảm ơn!***

**Học viên**

***Nguyễn Ngọc Đăng***

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Nguyễn Ngọc Đăng, Học viên lớp Cao học 10 – Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS Phạm Quốc Bình.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày 16 tháng 6 năm 2020*

**Tác giả luận văn**

*Nguyễn Ngọc Đăng*

## **CÁC CHỮ VIẾT TẮT**

CLGN:	Chất lượng giấc ngủ
MNKTT:	Mất ngủ không thực tồn
MNMT:	Mất ngủ mạn tính
NNC:	Nhóm nghiên cứu
NĐC:	Nhóm đối chứng
PSQI:	The Pittsburgh Sleep Quality Index
RLGN:	Rối loạn giấc ngủ
SCTL:	Sang chấn tâm lý
YHCT:	Y học cổ truyền
YHHĐ:	Y học hiện đại

# MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ .....	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....	3
1.1. Tổng quan mất ngủ không thực tồn theo YHHD .....	3
1.1.1. Khái niệm mất ngủ .....	3
1.1.2. Dịch tễ học .....	3
1.1.3. Mất ngủ không thực tồn (Nonorganic insomnia) .....	5
1.2. Quan điểm của YHCT về mất ngủ .....	10
1.2.1. Bệnh danh .....	10
1.2.2. Bệnh nguyên, bệnh cơ .....	10
1.2.3. Phân thể lâm sàng và điều trị chứng Thất miên .....	12
1.3. Các nghiên cứu thế giới và trong nước về mất ngủ .....	13
1.3.1. Nghiên cứu trên thế giới .....	14
1.3.2. Nghiên cứu tại Việt Nam .....	15
1.4. Tổng quan về viên nén “Ích khí an thần - HVY” .....	17
1.4.1. Xuất xứ.....	17
1.4.2. Thành phần bài thuốc.....	17
1.4.3. Phân tích bài thuốc.....	17
Chương 2. CHẤT LIỆU - ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU ...	18
2.1. Chất liệu nghiên cứu .....	18
2.1.1. Thuốc nghiên cứu.....	18
2.1.2. Thuốc đối chứng .....	19
2.2. Nghiên cứu Độc tính cấp trên thực nghiệm .....	20
2.2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	20
2.2.2. Phương pháp nghiên cứu .....	20
2.3. Nghiên cứu trên lâm sàng .....	21
2.3.1. Thời gian .....	21
2.3.2. Địa điểm .....	21
2.3.3. Đối tượng nghiên cứu trên lâm sàng.....	21

2.3.4. Phương pháp nghiên cứu .....	22
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....	28
3.1. Kết quả xác định độc tính cấp của bài thuốc. ....	28
3.2. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu .....	28
3.3. Kết quả điều trị triệu chứng mất ngủ .....	32
3.3.1. Mức độ cải thiện thời lượng giấc ngủ .....	32
3.3.2. Mức độ cải thiện chất lượng giấc ngủ .....	34
3.3.3. Tác dụng điều trị đối với các hình thái rối loạn giấc ngủ .....	35
3.3.4. Tác dụng cải thiện tình trạng buổi sáng của bệnh nhân .....	37
3.3.5. Tác dụng cải thiện các triệu chứng kèm theo mất ngủ .....	38
3.3.6. Kết quả cải thiện giấc ngủ theo thang điểm Pittsburg .....	38
3.4. Tác dụng không mong muốn .....	40
3.4.1. Sự thay đổi về các chỉ số sinh hóa .....	40
3.4.2. Sự thay đổi về các chỉ số huyết học .....	41
3.4.3. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng .....	41
Chương 4. BÀN LUẬN .....	42
4.1. Về độc tính cấp.....	42
4.2. Bàn về tác dụng điều trị mất ngủ không thực tồn của viên nén Ích khí an thần-HVY .....	42
4.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu .....	42
4.2.2. Bàn về hiệu quả điều trị của viên nén “Ích khí an thần – HVY”. ..	44
4.2.3. Tác dụng không mong muốn của viên nén “Ích khí an thần - HVY” lên một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng .....	48
KẾT LUẬN .....	50
KIẾN NGHỊ.....	52
TÀI LIỆU THAM KHẢO .....	53
PHỤ LỤC	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1: Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên Ích khí an thần .....	28
Bảng 3.2: Đặc điểm về tuổi của đối tượng nghiên cứu .....	28
Bảng 3.3. Đặc điểm về thời gian mất ngủ của hai nhóm nghiên cứu .....	31
Bảng 3.4. Đặc điểm hôn nhân và hoàn cảnh gia đình của hai nhóm nghiên cứu ....	32
Bảng 3.5: Thời gian ngủ mỗi đêm trước và sau điều trị .....	32
Bảng 3.6. Hiệu quả trên thời lượng đi vào giấc ngủ .....	33
Bảng 3.7. Hiệu quả giấc ngủ theo giai đoạn điều trị .....	34
Bảng 3.8: Mức độ cải thiện chất lượng giấc ngủ .....	35
Bảng 3.9: Hiệu quả làm giảm biểu hiện thức giấc sớm .....	36
Bảng 3.10: Rối loạn trong ngày .....	36
Bảng 3.11: Tình trạng buổi sáng .....	37
Bảng 3.12. Hiệu quả cải thiện các triệu chứng kèm theo mất ngủ .....	38
Bảng 3.13: Biến đổi các điểm trong thang PSQI .....	39
Bảng 3.14: Sự biến đổi của tổng điểm PSQI trước và sau điều trị .....	40
Bảng 3.15: Kết quả nghiên cứu sự ảnh hưởng của thuốc Ích khí an thần -HVY lên chức năng gan, thận .....	40
Bảng 3.16: Sự ảnh hưởng của thuốc Ích khí an thần -HVY lên số lượng hồng cầu, bạch cầu, huyết sắc tố sau điều trị .....	41



## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Đặc điểm về giới của đối tượng nghiên cứu .....	29
Biểu đồ 3.2. Đặc điểm về nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu .....	30
Biểu đồ 3.3. Đặc điểm địa dư của các nhóm nghiên cứu .....	31

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngủ là nhu cầu sống còn đối với cơ thể, chiếm 1/3 thời gian của cuộc đời mỗi người. Trong khi ngủ cơ thể tiết ra những hormone quan trọng giúp quá trình chuyển hóa, tích lũy năng lượng cần thiết cho hoạt động trong ngày và quá trình tăng trưởng cơ thể, giúp não bộ sắp xếp lại những thông tin một cách hệ thống, thiết lập và củng cố khả năng ghi nhớ dài hạn của não bộ [14]. Điều này cần thiết để cho cơ thể phát triển và thích nghi với môi trường sống [52],[57].

Mất ngủ không thực tồn (hay còn gọi là mất ngủ mạn tính) là trạng thái không thoả mãn về số lượng và hoặc chất lượng giấc ngủ, tồn tại trong một thời gian dài (ít nhất là một tháng), làm ảnh hưởng đến sức khoẻ và khả năng làm việc của người bệnh: giảm sự tập trung, sự chú ý, hiệu quả học tập, làm việc, có thể dẫn tới các rối loạn hành vi, ảo giác và hoang tưởng [4],[16],[34],[45],[56]. Các rối loạn thường gặp ở người bệnh mất ngủ như khó vào giấc ngủ, tỉnh giấc khó ngủ lại, giấc ngủ không sâu, tỉnh giấc nhiều lần trong khi ngủ [4],[5],[37].

Theo Tổ chức Y tế thế giới, rối loạn giấc ngủ là một vấn đề nghiêm trọng của thế kỷ 21. Nghiên cứu của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) ở 15 khu vực khác nhau trên thế giới ước tính 26,8% người trên thế giới bị mất ngủ được khám và điều trị tại các trung tâm chăm sóc sức khoẻ ban đầu. Những nghiên cứu dịch tễ gần đây cho thấy tỷ lệ mất ngủ trong cộng đồng dao động từ 20 - 30 % và tỷ lệ này tăng cao hơn ở người cao tuổi, mất ngủ tăng theo thời gian vì những căng thẳng trong cuộc sống ngày càng tăng lên : Mỹ có 27% người bị mất ngủ, Anh có 34%, Pháp có 31%, Italia có 35%, Đan Mạch có 31%, Bỉ có 27%, Tây ban nha 23%, Đức có 23% [58].

Ở Việt Nam, rối loạn giấc ngủ chiếm tỷ lệ khá cao (50 - 80%), thường gặp rối loạn trầm cảm, rối loạn lo âu [12],[20],[37],[42].

Theo YHHĐ, thuốc điều trị mất ngủ chủ yếu là nhóm diazepam, chủ yếu điều trị triệu chứng, nhiều khi chưa mang lại được hiệu quả toàn diện. Bên cạnh đó

các thuốc này thường gây quen thuốc và dẫn tới tình trạng phụ thuộc thuốc khi dùng lâu dài [45],[46].

YHCT có những bài thuốc quý điều trị mất ngủ có hiệu quả, đưa bệnh nhân đến giấc ngủ tự nhiên, ít tác dụng không mong muốn và không gây tình trạng quen thuốc. Những ưu điểm này có thể giúp khắc phục các bất cập mà YHHĐ đang gặp phải trong điều trị mất ngủ hiện nay. 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.

Ích khí an thần - HVY là bài thuốc nam kinh nghiệm của lương y Nguyễn Kiều được dùng điều trị mất ngủ đem lại hiệu quả cao. Để thuận lợi cho quá trình điều trị, thuốc được bào chế dưới dạng viên nén dễ sử dụng. Thuốc đã được chứng minh tính an toàn và hiệu quả dược lý trên động vật thực nghiệm. Tuy nhiên cho tới nay vẫn chưa có công trình nghiên cứu nào đánh giá toàn diện viên nén Ích khí an thần – HVY trên lâm sàng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “***Đánh giá tác dụng điều trị mất ngủ không thực tổn của viên nén Ích khí an thần- HVY trên lâm sàng***” với 2 mục tiêu sau:

1. Đánh giá độc tính cấp của viên nén Ích khí an thần - HVY trên thực nghiệm.
2. Đánh giá tác dụng điều trị mất ngủ không thực tổn của viên nén Ích khí an thần - HVY trên một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng.

# CHƯƠNG 1

## TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Tổng quan mất ngủ không thực tồn theo YHHD

#### 1.1.1. Khái niệm mất ngủ

Mất ngủ là trạng thái không thỏa mãn về số lượng và/hoặc chất lượng của giấc ngủ, tồn tại trong một thời gian dài, làm ảnh hưởng đến sức khỏe và khả năng làm việc của người bệnh [14],[16],[50].

#### 1.1.2. Dịch tễ học :

Tỷ lệ mất ngủ chung trong cộng đồng theo nhiều nghiên cứu dao động 20 - 30%. Năm 2000 tại Pháp, Leger và cộng sự nghiên cứu trên 12778 các nhân thấy 29% bị mất ngủ thường xuyên. Năm 2001, Sutton và cộng sự báo cáo 24% dân số Canada ở độ tuổi từ 15 trở lên bị mất ngủ. Năm 1999, nghiên cứu của Ishigooka và cộng sự trên 6277 bệnh nhân ngoại trú của 11 bệnh viện ở Nhật bản thấy có 20,3% bị mất ngủ, trong đó có 11,7% bị mất ngủ từ một tháng trở lên.

Theo số liệu công bố của viện Gallup (Mỹ) năm 1990 nghiên cứu ở tám nước cho thấy [58]:

Tên nước	Tỷ lệ người mất ngủ (%)	Tỷ lệ người mất ngủ mạn tính (%)
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%

Sau khi tiến hành một nghiên cứu thăm dò trong dân chúng Mỹ, Franchis (1991) nhận thấy 48% số dân bị mất ngủ. Trong một nghiên cứu khác, ông lại thấy 36,1% tức là hơn 1/3 số người bị mất ngủ thường xuyên.

\* Các nhà nghiên cứu cũng phát hiện ra rằng tỉ lệ mắc các vấn đề về giấc ngủ cao hơn ở phụ nữ và các nhóm tuổi cao [34],[57]. Đây là một mối quan ngại lớn bởi rất nhiều nước thu nhập thấp hiện nay đang phải đối mặt với gánh nặng bệnh tật tăng gấp đôi với áp lực nặng nề do nguồn tài chính hạn hẹp không chỉ từ các bệnh truyền nhiễm như HIV mà còn từ sự gia tăng các bệnh mạn tính như tim mạch và ung thư [50],[51].

\* Các vấn đề về giấc ngủ không liên quan nhiều đến sự đô thị hoá bởi phần lớn những người được khảo sát sống ở khu vực nông thôn, ngoại ô. Và con số này có thể cao hơn ở khu vực thành thị.

\* Một trong những yếu tố đáng chú ý nhất trong phân tích này đó là sự khác biệt giữa các quốc gia được tiến hành nghiên cứu [48],[58].

- Trong các nước được phân tích, Bangladesh có tỷ lệ cao nhất số người mắc các vấn đề về giấc ngủ - 43,9% ở phụ nữ và cao hơn 23,6% ở nam giới. Nước này cũng có tỷ lệ cao số người mắc các rối loạn lo âu và trầm cảm [20].

- Tỷ lệ mắc các vấn đề về giấc ngủ đang tăng lên nhanh chóng tại các nước đang phát triển, gần bằng với tỷ lệ được thấy tại các nước phát triển. Điều này là do sự gia tăng về tỉ lệ mắc các vấn đề như trầm cảm và lo âu.

- Các nước như Tanzania, Kenya và Ghana (châu Phi) có tỷ lệ từ 8,3%-28,5%.

- Theo số liệu thống kê, có đến 4% dân số châu Á chịu ảnh hưởng của bệnh rối loạn giấc ngủ.

Dù Việt Nam chưa có số liệu chính xác, tuy nhiên các bác sĩ khẳng định bệnh này hiện rất phổ biến. Một khảo sát mới đây tại TPHCM trên 800 người cho thấy có 20% số người được khảo sát bị mất ngủ. Báo cáo tại hội thảo “*Vấn đề toàn cầu hoá, thành thị hoá và sức khoẻ tâm thần*” ở Huế năm 2010 cho biết, hiện nay ở Việt Nam có 20% dân số đang mắc bệnh “tâm thần hiện đại” do ảnh hưởng của đô thị hoá. Rối loạn giấc ngủ là một trong số những rối loạn tâm thần này [12],[20].

\* Kết quả một số nghiên cứu cũng cho thấy mất ngủ liên quan tới Giới và tuổi:

- Theo tổ chức y tế thế giới (1996): số phụ nữ mất ngủ cao khoảng 1,5 lần so với nam giới dù không có sự gia tăng đáng kể theo tuổi tác.

- Theo Mellinger và cs (1989), Gislason và cs (1987) thì tỷ lệ nam/nữ là 1/2

- Lilfenberg và cs (1988-1989) nhận thấy: 0,9 đến 2,2% ở nữ và 0,3 đến 2,3% nam có mất ngủ mạn tính trong độ tuổi từ 30-63 tuổi.

- Lagresi và cs(1983) nhận thấy tỷ lệ mất ngủ tăng lên theo tuổi: 1,65% ở người dưới 20 tuổi ; 11,9% ở người từ 20 – 40 tuổi; 40 % nữ và 20% nam từ 45 – 54 tuổi ; 25% - 30% nam và 40% nữ từ 65 – 69 tuổi.

- Tỷ lệ mắc các vấn đề về giấc ngủ ở Indonesia là 3,9% ở nam giới và 4,6% ở phụ nữ.

- Theo Lương Hữu Thông (1995) ở Việt Nam tỷ lệ mất ngủ ở Nam: 34,5 – 40% ; Nữ : 60 – 65,5%. Trong đó phụ nữ trung niên chiếm đa số [36].

### **1.1.3. Mất ngủ không thực tổn (Nonorganic insomnia)**

#### **1.1.3.1. Khái niệm**

Mất ngủ không thực tổn hay còn gọi là trạng thái mất ngủ mạn tính, tiên phát là trạng thái không thoả mãn về số lượng và chất lượng giấc ngủ, tồn tại trong một thời gian dài (ít nhất là một tháng) [38].

#### **1.1.3.2. Triệu chứng**

- Mất ngủ không thực tổn ( tiên phát) được đặc trưng bởi 2 dấu hiệu:

+ Khó vào giấc ngủ.

+ Hay thức giấc.

- Bệnh nhân có thể mất ngủ đầu giấc: họ đi nằm ngủ như bình thường (ví dụ lúc 10 giờ đêm), nhưng họ nằm mãi mà không ngủ được. Các bệnh nhân này thường cho biết phải đến 1-2 giờ sáng họ mới có thể vào được giấc ngủ; tuy nhiên, giấc ngủ của họ là không sâu và dễ thức giấc. Mất ngủ đầu giấc hay gặp ở người trẻ tuổi.

- Bệnh nhân có thể mất ngủ giữa giấc: biểu hiện bằng việc hơi khó vào giấc ngủ (10 giờ đêm đi nằm ngủ và đến 11 giờ đêm thì ngủ được). Họ ngủ được đến 2-3 giờ sáng thì thức giấc; sau đó, phải mất đến 1-2 giờ thì họ mới ngủ tiếp được. Mất ngủ giữa giấc hay gặp ở người trung niên.

- Các bệnh nhân cao tuổi thì thường than phiền có mất ngủ cuối giấc. Họ vào giấc ngủ dễ dàng nhưng giấc ngủ của họ không kéo dài. Đến khoảng 1-2 giờ sáng thì họ thức giấc và không sao ngủ lại được.

- Mất ngủ hoàn toàn hiếm gặp trong mất ngủ không thực tồn. Chúng có thể là hậu quả của mất ngủ đầu giấc, giữa giấc hay cuối giấc. Bệnh nhân không hề ngủ được trong 24 giờ.

Do mất ngủ nên họ hay cáu gắt và tỏ ra rất lo lắng cho giấc ngủ của mình. Các bệnh nhân thường có biểu hiện hơi hưng phấn về sinh lý và tâm lý vào buổi tối. Họ thường quan tâm làm sao để được ngủ đầy đủ, vì thế họ thường cố gắng tìm mọi cách để ngủ như loại bỏ các yếu tố gây khó ngủ, nhưng không thành công.[16]

#### *1.1.3.3. Bệnh sinh của mất ngủ không thực tồn ( tiên phát )*

Đến nay, người ta đã chứng minh được vai trò của serotonin đối với giấc ngủ nói chung và với mất ngủ tiên phát nói riêng.

Trong mất ngủ tiên phát, nồng độ serotonin ở khe si-náp và trong dịch não-tủy giảm rõ rệt so với người bình thường. Qua các phép đo, người ta nhận thấy nồng độ serotonin trong tổ chức não và dịch não- tủy của bệnh nhân mất ngủ tiên phát giảm 20-30% so với người bình thường.

Sadock BJ (2015) thì cho rằng cơ chế của mất ngủ tiên phát cũng giống như của trầm cảm chủ yếu, nghĩa là đều do giảm nồng độ serotonin trong tổ chức não; tuy nhiên, tác giả cho rằng sự giảm nồng độ serotonin ở các bệnh nhân này không trầm trọng như các bệnh nhân trầm cảm, vì thế triệu chứng của bệnh nhân chỉ đơn giản là mất ngủ (khó vào giấc ngủ, khó giữ giấc ngủ và thức dậy sớm), không có các triệu chứng đặc trưng khác của trầm cảm.

#### 1.1.3.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán mất ngủ tiên phát

##### ❖ Theo tiêu chuẩn của ICD-10 mục F51.0

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

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

- 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.

- 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.[38]

##### ❖ Theo DSM-5

A. Lờn than phiền chủ yếu là không thỏa mãn về thời lượng và chất lượng giấc ngủ, phối hợp với 1 (hoặc hơn) các triệu chứng sau:

(1) Khó vào giấc ngủ (với trẻ em, khó vào giấc ngủ khi không có người chăm sóc).

(2) Khó giữ giấc ngủ, đặc trưng là hay thức giấc và khó ngủ lại (ở trẻ em, khó ngủ lại khi không có người chăm sóc).

(3) Thức dậy sớm và không thể ngủ lại được.

B. Mất ngủ (hoặc mệt mỏi ban ngày do mất ngủ) là nguyên nhân gây ra các triệu chứng khó chịu rõ rệt, ảnh hưởng xấu đến các chức năng xã hội, nghề nghiệp hoặc các chức năng quan trọng khác.

C. Mất ngủ ít nhất 3 lần mỗi tuần.

D. Mất ngủ tồn tại ít nhất 3 tháng.

E. Mất ngủ xảy ra dù bệnh nhân có đầy đủ các điều kiện thuận lợi cho giấc ngủ.

F. Mất ngủ không nằm trong phạm vi một rối loạn giấc ngủ khác (ngủ lịm, rối loạn giấc ngủ do hô hấp, rối loạn nhịp thức-ngủ hàng ngày và rối loạn cận giấc ngủ).

G. Mất ngủ không phải là hậu quả của một bệnh thực tổn hoặc một chất (lạm



dụng thuốc hoặc ma túy).

H. Nếu có các rối loạn tâm thần khác hoặc bệnh cơ thể phối hợp thì các bệnh này không đủ giải thích cho mất ngủ [59].

#### 1.1.3.5. Điều trị

Điều trị mất ngủ tiên phát là tương đối khó so với điều trị các rối loạn giấc ngủ khác. Bệnh nhân được yêu cầu gạt bỏ tất cả các vấn đề trước khi đi ngủ. Nếu sau 5 phút lên giường nằm mà họ vẫn không ngủ, họ được yêu cầu dậy, ra khỏi giường và làm một việc gì đó; đôi khi, họ cần thay đổi giường ngủ hay phòng ngủ. Nếu bệnh nhân cảm thấy căng cơ thì cần phải làm các biện pháp thư giãn bằng các biện pháp khác nhau. Liệu pháp tâm lý ít kết quả cho mất ngủ tiên phát. Thoả mãn tình dục có thể có hiệu quả gây ngủ với nam, nhưng ít hiệu quả với nữ [16].

- Các thuốc hay được sử dụng trong điều trị mất ngủ tiên phát thường là benzodiazepin, Zolpidem, zaleplon và các thuốc ngủ khác. Các thuốc này cần được sử dụng một cách thận trọng vì dễ gây phụ thuộc. Các thuốc có tác dụng dài sẽ phù hợp cho những người mất ngủ giữa giấc hoặc cuối giấc. Những thuốc tác dụng ngắn (zolpidem, triazolam) được sử dụng cho bệnh nhân khó vào giấc ngủ. Nhìn chung, các thuốc này không được dùng kéo dài quá 2 tuần để tránh gây nghiện.

- Một số thức ăn giàu melatonin và L-tryptophan có tác dụng tốt cho mất ngủ về lý thuyết, nhưng thực tế cho thấy chúng không có hiệu quả trong điều trị mất ngủ tiên phát. Melatonin là hormon tuyến tùng, có tác dụng điều hoà giấc ngủ; tuy nhiên, hiệu quả điều trị mất ngủ bằng thức ăn giàu melatonin và L-tryptophan là không rõ ràng [16].

- Liệu pháp ánh sáng cũng cho kết quả tốt ở một số trường hợp.

- Một số thuốc chống trầm cảm, đặc biệt là thuốc chống trầm cảm 3 vòng hoặc đa vòng cũng như thuốc an thần mới hay được sử dụng và tỏ ra có hiệu quả tốt trong điều trị mất ngủ tiên phát. Các thuốc này có ưu điểm là không gây phụ thuộc, không độc với gan, thận và cơ quan tạo máu... nên có thể sử dụng được lâu dài.

- Ghi chú: 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 hội chứng cai) trước khi ngừng thuốc hoàn toàn.

#### *1.1.3.6. Đánh giá theo dõi tiên lượng và phòng bệnh*

##### ❖ **Phương pháp đánh giá trên lâm sàng**

- Đánh giá chất lượng giấc ngủ: bằng thang Pittsburgh (PSQI) của Daniel J. Buysse năm 1989, nhằm đánh giá các chỉ số về chất lượng giấc ngủ.

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.

##### ❖ **Phương pháp đánh giá trên cận lâm sàng**

- Điện não đồ: Điện thế pha chậm của giấc ngủ có sự tăng chậm và tới mức thấp hơn trong các băng delta và theta.

Trong những năm gần đây, một số tác giả sử dụng điện não đồ như một phương tiện để chẩn đoán, theo dõi diễn tiến và điều trị bệnh tâm căn suy nhược. Các sóng điện não là những dao động có tần số, biên độ, hình dáng khác nhau. Hình ảnh điện não đồ trên bệnh nhân tâm căn suy nhược cho thấy giảm biên độ và chỉ số nhịp alpha, sóng điện não dẹt, chỉ có 30-35% trường hợp có xuất hiện từng đợt sóng alpha. Có sóng nhanh beta, sóng chậm theta, delta trên tất cả vùng não [3],[55].

##### ❖ **Phòng bệnh :**

- Vệ sinh giấc ngủ đầy đủ:
- + Thức giấc cùng một giờ hàng ngày.
- + Giới hạn thời gian nằm trên giường trước khi ngủ.
- + Không dùng các chất kích thích thần kinh trung ương (cà phê, thuốc lá, rượu).
- + Tránh ngủ chợp mắt ban ngày.
- + Có các bài tập thể dục sôi nổi vào buổi sáng sớm.
- + Tránh xa các sự kiện gây kích thích; thay thế chúng bằng nghe đài, xem tivi

hoặc đọc sách.

- + Tắm nước nóng khoảng 20 phút trước khi đi ngủ.
- + Ăn vào một giờ nhất định trong ngày, không ăn nhiều trước khi đi ngủ.
- + Tập các bài tập thư giãn đầu óc và cơ vào các buổi tối hàng ngày.
- + Cố gắng có được các điều kiện ngủ thoải mái.

- Vệ sinh giấc ngủ không đầy đủ: chính lối sống không điều độ của bệnh nhân là nguyên nhân gây ra mất ngủ. Họ thường không hiểu và không làm đầy đủ vệ sinh giấc ngủ, dẫn đến rối loạn giấc ngủ. Họ không đi ngủ hàng ngày vào một giờ nhất định, không tránh xa các yếu tố gây hưng phấn như uống nhiều cà phê, ăn no trước khi đi ngủ.

Theo Hội Tâm thần học Mỹ, vệ sinh giấc ngủ không tốt có thể dẫn đến mất ngủ tiên phát. Nhiều hành vi có thể dẫn đến mất ngủ như gây hưng phấn quá trước khi ngủ hoặc thay đổi giờ giấc ngủ hàng ngày. Khi điều trị, thầy thuốc chỉ cho bệnh nhân các vấn đề bệnh nhân cần thay đổi trong lối sống để có thể có giấc ngủ tốt.

## **1.2. Quan điểm của YHCT về mất ngủ**

### **1.2.1. Bệnh danh**

Không có danh từ mất ngủ trong YHCT. YHCT qui mất ngủ thuộc phạm vi chứng “Thất miên”, “Bất寐”, “Bất đắc miên” [18],[40].

### **1.2.2. Bệnh nguyên, bệnh cơ**

#### **1.2.2.1. Bệnh nguyên [18],[41]**

##### **- Âm thực bất tiết**

Do ăn uống không điều độ, tỳ vị bị tổn thương, thấp trọc ứ trệ sinh đàm, đàm uất hóa nhiệt, bó lấp trung tiêu, đàm nhiệt thượng nhiều, vị khí mất hòa, mà gây mất ngủ. “Tổ vấn – Nghịch điều luận” đã chỉ ra: “vị bất hòa ất ngọa bất an” (tức là khi vị khí không điều hòa, no quá, hoặc đói quá thì đều không ngủ được). “Trương thị y thông – bất đắc ngọa” tiến hơn một bước đã nói rõ nguyên nhân của

nó là: “người mạch hoạt sắc có lực mà không nằm yên được, bên trong có đàm hỏa trở trệ, tức là vị bất hòa ất ngoại bất an”.

### **- Tình chí thất thường**

Tình chí thất thường dẫn đến chức năng của tạng phủ thất điều, mà phát sinh chứng mất ngủ. Hoặc do tình chí bất toại, nội thương can, can khí uất kết, can uất hóa hỏa, tà hỏa nhiễu động tâm thần, thần bất an mà mất ngủ; hoặc tâm hỏa nội thịnh, nhiễu động tâm thần mà mất ngủ; hoặc do vui cười vô độ, tâm thần kích động, thần hồn bất an mà mất ngủ; hoặc do kinh khủng quá độ, tâm hư đờm mất, thần hồn bất an, đêm không thể ngủ được, như “Thẩm thị tôn sinh thư – bất mị” viết: “tâm đờm mất, làm việc dễ sợ mơ nhiều không nhớ, hư phiền mất ngủ”.

### **- Lao dịch thất điều**

Mệt mỏi do lao động quá độ ất dẫn đến thương tỳ, nghỉ ngơi quá độ mà không lao động cũng dẫn đến tỳ hư khí nhược, mất khả năng vận hóa, nguồn sinh hóa khí huyết bị mất, không thể thượng cử đến tâm, dẫn đến tâm thần thất dưỡng mà mất ngủ. Hoặc do suy nghĩ quá độ, làm tổn thương đến tâm tỳ, tâm thương ất âm huyết âm hao, thần mất nơi cư ngụ; tỳ thương ất ăn ít, ngại ăn, nguồn sinh hóa bất túc, dinh huyết khuy hư, mất khả năng thượng cử lên tâm, mà dẫn đến tâm thần bất an. Như “lao động mệt mỏi, suy nghĩ quá độ, tất yếu dẫn đến huyết dịch hao vong, thần hồn vô chủ, mà sinh mất ngủ”. Có thể thấy, tâm tỳ bất túc tạo thành huyết hư, kết hợp gây mất ngủ.

### **- Cơ thể suy nhược sau khi bị bệnh**

Bệnh lâu ngày làm huyết thiếu, dẫn đến tâm huyết bất túc, tâm mất dinh dưỡng, tâm thần bất an mà sinh mất ngủ, như trong “Cảnh nhạc toàn thư – bất mị” viết: “người vô tà mà mất ngủ, tất yếu là dinh huyết bất túc, dinh chủ huyết, huyết hư ất không thể dưỡng tâm. Tâm hư ất thần mất nơi cư ngụ”. Cũng có thể do người già cơ thể hư suy, âm dương khuy hư mà dẫn đến mất ngủ. Nếu tố thể âm hư, kiêm với phòng lao quá độ, thận âm hao thương, âm suy ở hạ, không thể thượng cử lên tâm, thủy hỏa không thể giao tế với nhau, tâm hỏa độc kháng, tâm thận mất giao

mà thần chí mất tồn. Như “Cảnh nhạc toàn thư – bất mị” đã viết: “chân âm tinh huyết bất túc, âm dương bất giao, mà thần có bất an, không nơi cư ngụ”

#### *1.2.2.2. Bệnh cơ*

Nguyên nhân gây mất ngủ tuy nhiều nhưng biến hóa bệnh lí của nó tổng cương là thuộc dương hư âm suy, âm dương mất giao. Do âm hư mất khả năng nạp dương, hoặc là dương hư không thể nhập vào âm. Bệnh vị của nó chủ yếu tại tâm, có quan hệ mật thiết với can, tỳ, thận. Do tâm chủ thần minh, thần an ắt ngủ được, thần bất an ắt không thể ngủ được. Mà nguồn gốc của âm dương khí huyết là do các đồ tinh vi của thủy cốc hóa sinh thành, thượng cử lên tâm, ắt tâm thần được nuôi dưỡng; thu tàng ở can, ắt can nhu hòa ; thống nhiếp ở tỳ ắt sinh hóa không ngừng; điều tiết có độ, hóa sinh tinh, nội tàng ở thận, thận tinh thượng thăng ở tâm, tâm khí hạ giao với thận, ắt thần chí an định. Nếu can uất hóa hỏa, hoặc đàm nhiệt nội nhiễm, thần bất an, chứng thực là chính. Tâm tỳ lưỡng hư, khí huyết bất túc, hoặc do tâm đờm khí hư, hoặc do tâm thận bất giao, thủy hỏa bất tề, tâm thần thất dưỡng, thần bất an định, phần lớn thuộc chứng hư, nhưng bệnh lâu ngày có thể biểu hiện hư thực hiệp tạp, hoặc ứ huyết gây nên.

Dự hậu của mất ngủ, thông thường tốt, nhưng do bệnh tình không giống nhau, dự hậu cũng khác nhau. Quá trình bị bệnh ngắn, bệnh tình đơn thuần, điều trị thu được kết quả nhanh; bệnh tình kéo dài, phức tạp, điều trị khó có thể nhanh được. Nguyên nhân không thể loại trừ, điều trị không thỏa đáng, dễ sản sinh tình chí bệnh biến, khiến cho bệnh càng thêm nặng và phức tạp hơn, điều trị khó có hiệu quả [7],[41].

#### *1.2.3. Phân thể lâm sàng và điều trị chứng Thất miên*

##### **❖ Thể can hỏa nhiễu tâm**

Chứng trạng: Mất ngủ mơ nhiều, dễ cáu giận, kèm theo đau đầu, chóng mặt đầu, mắt đỏ ù tai, miệng khô đắng, không muốn ăn, đại tiện táo, tiểu tiện đỏ, lưỡi đỏ rêu vàng, mạch huyền sắc.

Pháp điều trị: Sơ can tả hỏa, trấn tâm an thần.

Phương thường dùng là: “Long đờm tả can thang gia giảm”.

❖ **Thẻ đàm nhiệt nhiều tâm**

Chứng trạng: Tâm phiền mất ngủ, ngực bụng đầy chướng, ợ hơi nhiều, kèm miệng đắng, nặng đầu, hoa mắt, đầu lưỡi đỏ, rêu vàng bản, mạch hoạt sắc.

Pháp điều trị: thanh hóa đàm nhiệt, hòa trung an thần.

Phương thường dùng là: “Hoàng liên ôn đờm thang gia giảm”.

❖ **Thẻ tâm tỳ hư**

Chứng trạng: Không dễ đi vào giấc ngủ, mơ nhiều dễ tỉnh, tâm quý kiện vong, tinh thần mệt mỏi, ăn kém, kèm theo hoa mắt chóng mặt, tứ chi mệt mỏi, bụng đầy tiện lỏng, sắc mặt kém sáng, lưỡi đạm rêu mỏng, mạch tế vô lực.

Pháp điều trị : Bổ ích tâm tỳ, dưỡng huyết an thần.

Phương thường dùng là: “Quy tỳ thang gia giảm”.

❖ **Thẻ tâm thận bất giao**

Chứng trạng: Tâm phiền mất ngủ, vào giấc ngủ khó khăn, tâm quý mơ nhiều, kèm theo chóng mặt ù tai, lưng gối mỏi mềm, triều nhiệt, đạo hãn, ngũ tâm phiền nhiệt, họng khô ít tân, nam di tinh, nữ kinh nguyệt không đều, lưỡi đỏ ít rêu, mạch tế sắc.

Pháp điều trị: Tư âm giáng hỏa, giao thông tâm thận.

Phương dùng là: “Lục vị địa hoàng hoàn” hợp “Giao thái hoàn gia giảm”.

❖ **Thẻ tâm đờm khí hư**

Chứng trạng: Hư phiền mất ngủ, dễ sợ, cuối ngày lo lắng đề phòng, đờm mất tâm quý, kèm theo khí đoản, tự hãn, mệt mỏi không có sức, lưỡi đạm, mạch huyền tế.

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

Phương dùng là: “An thần định chí hoàn hợp Toan tảo nhân thang gia giảm”.

[7],[18].

### 1.3. Các nghiên cứu thể giới và trong nước về mất ngủ

### ***1.3.1. Nghiên cứu trên thế giới***

Năm 2015, tác giả Sử Chu Minh [60] Bệnh viện nhân dân quận Triều An, Triều Châu, Quảng Đông đã đánh giá hiệu quả dùng Thiên vương bổ tâm đan kết hợp với Estazolam điều trị 50 trường hợp mất ngủ đã *kết luận: Thiên vương bổ tâm đan kết hợp với Estazolam khi điều trị mất ngủ cho hiệu quả tốt hơn hiệu quả của Estazolam đơn thuần và làm giảm các tác dụng phụ của thuốc Estazolam*

Năm 2016, Triệu Thế Xương [61] ở Khoa Y học cổ truyền, Bệnh viện Nhân dân huyện Đại Diêu, tỉnh Vân Nam đã đánh giá tác dụng điều trị chứng mất ngủ của thuốc Giải uất dưỡng huyết an thần thang trong điều trị chứng mất ngủ ở 81 bệnh nhân mất ngủ, chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm. Nhóm nghiên cứu uống giải uất dưỡng huyết an thần thang và nhóm đối chứng dùng diazepam cho kết quả : *Tổng tỷ lệ hiệu quả trong nhóm nghiên cứu là 92,7%, cao hơn đáng kể so với 72,5% của nhóm đối chứng. Kết quả có sự khác biệt đáng kể ( $P < 0,05$ ); Điểm PSQI trong nhóm nghiên cứu thấp hơn đáng kể so với nhóm đối chứng sau điều trị ( $P < 0,05$ ).*

Năm 2017, Triệu Quốc Phong, Trương Hồng Lệ [62] ở Học viện Y học cổ truyền Sơn Tây đã đánh giá hiệu quả điều trị mất ngủ của Toan táo nhân thang trên 120 bệnh nhân mất ngủ tuổi mãn kinh ,chia ngẫu nhiên thành hai nhóm. Nhóm đối chứng được điều trị bằng alprazolam và nhóm nghiên cứu được điều trị bằng thuốc sắc Toan táo nhân thang cho kết quả: tỷ lệ hiệu quả trong nhóm nghiên cứu là 91,94% và nhóm đối chứng là 84,48%.các chỉ số trong thang điểm PSQI cũng giảm rõ rệt ở nhóm nghiên cứu so với nhóm đối chứng

Năm 2018, Ngô Hiểu [63] ở trung tâm y tế Quận Tuy Ninh, Từ Châu, Giang Tô đã phân tích hiệu quả lâm sàng của Tiểu sài hồ thang kết hợp với Toan táo nhân thang trên 30 bệnh nhân mất ngủ nguyên phát, chia ngẫu nhiên

thành hai nhóm. Nhóm đối chứng được điều trị bằng diazepam và nhóm nghiên cứu được điều trị bằng thuốc sắc Tiểu sài hồ thang kết hợp với Toan táo nhân thang cho kết quả : tổng tỷ lệ hiệu quả lâm sàng ở nhóm nghiên cứu là 93,3% cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng (60,0%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $P < 0,05$ ). Điểm PSQI của hai nhóm giảm đáng kể sau khi điều trị và nhóm nghiên cứu thấp hơn nhóm đối chứng, khác biệt về mặt thống kê ( $P < 0,05$ ).

### **1.3.2. Nghiên cứu tại Việt Nam**

\* Năm 2002, Lê Thị Hương Giang [10] đã “Đánh giá hiệu quả lâm sàng điều trị mất ngủ không thực tổn (thể tâm tý hư) bằng điện châm” và kết luận:

- Hiệu quả giấc ngủ: đạt loại tốt là 96,65%.

- Chất lượng giấc ngủ:

+ Đánh giá chủ quan: Tốt: 43,3%. Rất tốt: 56,7%

+ Thể hiện không thức giấc giữa đêm, mất cảm giác mệt mỏi vào buổi sáng, cảm thấy thoải mái và hứng thú trong công việc.

+ Những triệu chứng tâm thần, cơ thể thứ phát do mất ngủ đã được khắc phục dần và trở lại bình thường.

\* Năm 2005, Đỗ Trí Đức [9] đã “Đánh giá tác dụng điều trị đau và mất ngủ bằng điện châm ở bệnh nhân ung thư vòm họng giai đoạn muộn” và kết luận:

- Khi điện châm huyết Hợp cốc, Chỉ câu, Quyển liêu có tác dụng tốt trong điều trị đau và mất ngủ ở bệnh nhân ung thư vòm họng giai đoạn muộn.

- Hầu như không thấy tác dụng không mong muốn của điện châm trong điều trị đau và mất ngủ cho bệnh nhân ung thư vòm họng giai đoạn muộn.

\* Năm 2009, Đoàn Văn Minh [23]: “Đánh giá tác dụng điện châm huyết nội quan, thần môn, tam âm giao trong điều trị mất ngủ không thực tổn” đã có kết luận: Thời lượng giấc ngủ sau điện châm ( $T_3$ ) tăng lên so với trước điều trị. Hiệu quả giấc ngủ tăng lên rõ rệt sau điều trị. Chất lượng giấc ngủ theo đánh giá chủ quan có tiến triển tốt sau điều trị : (Tốt: 16,7%, Khá: 76,7%). Những triệu chứng tâm thần, cơ thể thứ phát sau mất ngủ đã được khắc phục dần trở lại bình thường. Tổng



điểm PSQI giảm rõ rệt Kết quả điện não đồ cơ sở: Tăng biên độ và chỉ số sóng alpha ( $p < 0,001$ ), giảm biên độ và chỉ số sóng beta ( $p < 0,001$ ) sau điều trị.

\* Năm 2012, Nguyễn Thị Thu Thủy [32] đã "Nghiên cứu tác dụng bài thuốc nam TTL (thành phần gồm trinh nữ, lạc tiên, hoa thiên lý) trong điều trị chứng thất miên" cho kết quả : thời lượng giấc ngủ trung bình nhóm nghiên cứu tăng lên  $7,43 \pm 0,62$  giờ ; tỷ lệ bệnh nhân đi vào giấc ngủ dưới 15 phút là 53,3%. Chất lượng giấc ngủ theo đánh giá chủ quan đạt tốt là 46,7% ; khá 53,3%.

\* Năm 2014, Lê Thế Khoát [17] đã "Đánh giá tác dụng của điện châm và cứu kết hợp với xoa bóp bấm huyệt trong điều trị mất ngủ không thực tồn" và rút ra kết luận: Thời lượng và hiệu quả giấc ngủ được tăng lên nhiều sau 10 ngày điều trị ( $p < 0,05$ ), và tăng lên rất nhiều sau 15 ngày điều trị ( $p < 0,01$ ); bệnh nhân đi vào giấc ngủ nhanh và êm dịu; Bệnh nhân cảm thấy ngủ sâu giấc, ít bị thức giấc và thức dậy quá sớm. Tần số sóng alpha và tần số sóng beta tăng không đáng kể với  $p > 0,05$ , nhưng biên độ và chỉ số % thì tăng lên rõ rệt với mức ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

\* Năm 2015, Vũ Trọng Nam [19] đã "Đánh giá tác dụng bài thuốc Cửu vị ích tâm thang kết hợp tập dưỡng sinh trong điều trị rối loạn giấc ngủ mạn tính" và kết luận : Hiệu quả về thời gian ngủ mỗi đêm của bệnh nhân tăng từ  $2,23 \pm 0,25$  giờ (trước điều trị) tăng lên  $6,56 \pm 0,36$  giờ (sau điều trị).

\* Năm 2016, Vũ Thị Châu Loan [21] đã "Đánh giá kết quả điều trị mất ngủ không thực tồn bằng phép thư giãn Y học cổ truyền" và rút ra kết luận: Tăng thời lượng giấc ngủ TB sau điều trị. Tăng hiệu quả giấc ngủ sau điều trị. Cải thiện tốt các triệu chứng thức giấc sớm, tình trạng buổi sáng, các triệu chứng rối loạn kèm theo mất ngủ và các triệu chứng của YHCT sau điều trị so với trước điều trị. Cải thiện điểm trung bình Pittsburg. Điện não đồ, tần số sóng  $\alpha$  và  $\beta$  tăng không đáng kể sau điều trị nhưng biên độ và chỉ số phần trăm tăng rõ sau điều trị ( $p < 0,05$ ).

\* Năm 2017, Nguyễn Thi Hương Giang [11] đã “Đánh giá tác dụng điều trị mất ngủ của bài thuốc Hậu phương lục vị phương ở phụ nữ mãn kinh” và rút ra kết luận: Cải thiện giấc ngủ chủ quan của người bệnh (Chất lượng giấc ngủ rất tốt hoặc tương đối tốt tăng từ 0% trước điều trị lên 88,6% sau 30 ngày). Giảm thời gian cần thiết để đi vào giấc ngủ. Tăng thời lượng ngủ mỗi đêm. Giảm các rối loạn xuất hiện về đêm và ban ngày.

#### **1.4. Tổng quan về viên nén “Ích khí an thần - HVY”**

**1.4.1. Xuất xứ:** Viên nén Ích khí an thần - HVY có nguồn gốc từ bài thuốc nam kinh nghiệm của lương y Nguyễn Kiều

#### **1.4.2. Thành phần bài thuốc:**

Đinh lăng	10g
Lạc tiên	10g
Bình vôi	5g
Ba kích nam	10g
Vông nem	10g

#### **1.4.3. Phân tích bài thuốc:**

**Tác dụng bài thuốc:** Trợ dương, ích khí, bổ huyết giải lo âu, an thần.

**Phân tích bài thuốc:** Đinh lăng có tác dụng thông huyết mạch, bồi bổ khí huyết, tăng cường sinh lực là vị thuốc quân; Ba kích nam tác dụng trợ dương bổ thận, cường cân cốt, an ngũ tạng, bổ trung ích khí, dưỡng 2 kinh tỳ và thận là vị thuốc thân; Lạc tiên có tác dụng an thần, thanh tâm, dưỡng can, thanh nhiệt; Bình vôi có tác dụng an thần, dưỡng huyết, thanh nhiệt, giải độc là vị thuốc tá; Vông nem tính bình vị đắng vào can tâm chữa mất ngủ do tâm can khí vượng là sứ.

## CHƯƠNG 2

### CHẤT LIỆU - ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Chất liệu nghiên cứu

##### 2.1.1. Thuốc nghiên cứu : Viên nén Ích khí an thần – HVY



**Thành phần** ( trong 1 viên nén bao phim 1200mg ) gồm :

Cao khô Đinh lăng.....	163mg
Cao khô Lạc tiên.....	147mg
Cao khô Bình vôi .....	81mg
Cao khô Ba kích.....	167mg
Cao khô Vòng nem.....	145mg
Tá dược.....	vđ 1 viên

#### **Chỉ định:**

- Trị các chứng mất ngủ, giảm trí nhớ, tim đập hồi hộp, suy nhược thần kinh do lo âu, căng thẳng, stress, làm việc quá sức.
- Trị suy nhược cơ thể, giúp ăn ngon.
- Trị chứng mất ngủ ở người cao tuổi

**Chống chỉ định:** Người quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc

**Liều lượng và cách dùng:** Uống , mỗi lần 3 viên, ngày 2 lần.

Ngày sản xuất 29/3/2019. HSD : 3 năm kể từ ngày sản xuất.

**Tiêu chuẩn áp dụng:** TCCS

**2.1.2. Thuốc đối chứng: ROTUNDIN 30mg**



**Thành phần:**

Rotundin.....30mg

Tá dược..... vđ 1 viên.

**Chỉ định:**

- Dùng trong các trường hợp lo âu, căng thẳng do các nguyên nhân khác nhau dẫn đến mất ngủ hoặc giấc ngủ đến chậm, dùng thay thế cho Diazepam khi bệnh nhân bị quen thuốc

- Dùng để giảm đau trong các trường hợp đau do co thắt ở đường tiêu hoá, tử cung, đau dây thần kinh, đau đầu, cao huyết áp và đau cơ khung xương, sốt cao, co giật.

**Chống chỉ định:**

- Không dùng thuốc cho người đang lái xe hoặc vận hành máy móc.

- Mẫn cảm với Tetrahydropalmatin.

- Trẻ em dưới 1 tuổi.

- Không dùng thuốc cho người đang lái xe hoặc vận hành máy móc

**Liều dùng - cách dùng:** Dùng đường uống

- An thần, gây ngủ: Người lớn: uống 1-2 viên trước khi đi ngủ.

- Giảm đau: Uống 1-2 viên x 2 - 3 lần/ngày.

- Trẻ em trên 1 tuổi: 2 mg/kg cân nặng, chia 2-3 lần/ngày.

Số lô : 0119. Ngày sản xuất : 28/3/2019. HSD : 28/3/2021.

**Tiêu chuẩn áp dụng:** TCCS

## **2.2. Nghiên cứu Độc tính cấp trên thực nghiệm**

### **2.2.1. Đối tượng nghiên cứu :**

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 - 22g do Viện Vệ sinh dịch tễ TW cung cấp.

Súc vật được nuôi trong phòng thí nghiệm 3 - 5 ngày trước khi nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn (do Viện Vệ sinh dịch tễ TW sản xuất), uống nước tự do.

### **2.2.2. Phương pháp nghiên cứu**

2.2.2.1. Thời gian : Tháng 7/2019

2.2.2.2. Địa điểm : Bộ môn Dược lí, trường Đại học y Hà Nội

2.2.2.3. Cách tiến hành : Phương pháp thử độc tính cấp diễn xác định LD<sub>50</sub> bằng đường uống: Theo phương pháp của Litchfield – Wilcoxon.

**Cách tiến hành:** Chuột nhắt trắng, cả hai giống, trọng lượng  $20 \pm 2$  gam được chia thành 4 lô, mỗi lô 10 con.

Cho từng lô chuột uống “Ích khí an thần - HVY” với liều tăng dần, xác định liều cao nhất không gây chết chuột tới liều thấp nhất gây chết 100% chuột. Chuột được nhịn ăn 12 giờ trước khi uống thuốc, vẫn được uống nước đầy đủ.

**Cách đánh giá:** Theo dõi số chuột chết trong 72 giờ đầu và tình trạng chung của chuột trong 7 ngày sau khi uống thuốc: ăn uống, hoạt động thần kinh, đi lại, leo trèo, bài tiết...

Nếu chuột chết, mổ chuột để đánh giá đại thể các tổn thương.

Xác định LD<sub>50</sub> theo tỷ lệ chuột chết trong vòng 72 giờ đầu.

### 2.3. Nghiên cứu trên lâm sàng

**2.3.1. Thời gian :** Từ tháng 7/2019 đến tháng 12/2019

**2.3.2. Địa điểm :** Bệnh viện Tuệ Tĩnh

**2.3.3. Đối tượng nghiên cứu trên lâm sàng:**

Bao gồm tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định là mất ngủ không thực tồn điều trị nội trú, ngoại trú tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh, từ 7/2019 đến 12/2019.

**2.3.3.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu:**

- Bệnh nhân tuổi từ 18 - 65, không phân biệt giới, tự nguyện tham gia nghiên cứu
- Bệnh nhân được chẩn đoán mất ngủ không thực tồn theo tiêu chuẩn ICD 10 mục F51.0 theo YHHĐ.
- Bệnh nhân thuộc thể Tâm Tỳ hư theo YHCT:

Thể bệnh	Chứng trạng
Thể Tâm tỳ hư	Không dễ đi vào giấc ngủ, mơ nhiều dễ tỉnh, tâm quý kiện vong, tinh thần mệt mỏi, ăn kém, kèm theo hoa mắt chóng mặt, tứ chi mệt mỏi, bụng đầy tiện lỏng, sắc mặt kém sáng, lưỡi đạm rêu mỏng, mạch tế vô lực.

**2.3.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Phụ nữ có thai / cho con bú.
- Mất ngủ liên quan đến bệnh thực thể tại não, ngoài não.
- Bệnh nhân tự ý bỏ thuốc hoặc dùng thêm thuốc khác trong quá trình điều trị.
- Bệnh nhân có biểu hiện cấp cứu nội, ngoại khoa.
- Bệnh nhân có biểu hiện dị ứng thuốc, triệu chứng mất ngủ nặng lên. Cần phải thay đổi phương pháp điều trị, đảm bảo an toàn cho người bệnh.
- Bệnh nhân không muốn tiếp tục tham gia nghiên cứu.

### 2.3.4. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.3.4.1. Thiết kế nghiên cứu:

Phương pháp nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng so sánh trước và sau điều trị, có đối chứng.

#### 2.3.4.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu:

##### **Cỡ mẫu nghiên cứu:**

Cỡ mẫu được tính theo công thức :

$$n = \frac{Z_{(1-\alpha/2)} \times \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{\beta} \times \sqrt{P_1 \times (1-P_1) + P_2 \times (1-P_2)}}{(P_1 - P_2)^2}$$

Trong đó: n là cỡ mẫu nghiên cứu

Với độ tin cậy 95% ( $\alpha=0,05$ ) thì  $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

$P_1$  ước tính tỷ lệ bệnh nhân uống viên nén Ích khí an thần– HVY có hiệu quả tốt ( $P_1=0,75$ ).

$P_2$  ước tính tỷ lệ bệnh nhân uống viên ROTUNDIN 30mg có hiệu quả tốt ( $P_2= 0,55$ ).

Với  $\beta = 0,2 \rightarrow Z = 0,842$

$\rightarrow n = 45$

Như vậy, cỡ mẫu cần thiết tối thiểu là 45 bệnh nhân mất ngủ cho 1 nhóm bệnh nhân, nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng.

#### 2.3.4.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Bước 1 : Người bệnh mất ngủ vào viện được thăm khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng theo tiêu chuẩn nghiên cứu.
- Bước 2 : Thực hiện các test PSQI
- Bước 3 : Sau đó bệnh nhân được chọn chia làm 2 nhóm đảm bảo tính tương đồng về tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, mức độ bệnh:

Nhóm 1 (Nhóm nghiên cứu): Gồm 45 bệnh nhân được điều trị bằng viên nén Ích khí an thần-HVY. Ngày uống 6 viên chia 2 lần lúc 11h và 20h.

Nhóm 2 (Nhóm đối chứng): Gồm 45 BN được điều trị bằng thuốc ROTUNDIN 30mg x 02 viên trước khi đi ngủ 30 phút.

- Các lượng giá về triệu chứng lâm sàng, các test đánh giá lâm sàng được tiến hành tại các thời điểm  $D_0$ ,  $D_5$ ,  $D_{15}$ ,  $D_{21}$ . Các xét nghiệm được làm tại thời điểm  $D_0$  (trước khi điều trị), và  $D_{21}$  (sau 21 ngày điều trị).
- Bước 4 : sau khi kết thúc điều trị, phân tích số liệu và viết báo cáo.

#### 2.3.4.4. Các chỉ tiêu theo dõi

##### ***Các chỉ tiêu theo dõi***

Lâm sàng: Tình trạng mệt mỏi, tình trạng mất ngủ, tình trạng ngứa ngoài da, tình trạng huyết áp, mạch, đại tiểu tiện, cân nặng được đánh giá tại 4 thời điểm  $D_0$ ,  $D_5$ ,  $D_{15}$  và  $D_{21}$ .

Cận lâm sàng: Glucose huyết, ure, creatinin, số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố tại thời điểm  $D_0$  và  $D_{21}$ .

Theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc về lâm sàng với sự xuất hiện các dấu hiệu bất thường mới hoặc trầm trọng hơn so với trước khi dùng thuốc như: nôn, ỉa chảy, nổi mẩn ngứa ngoài da, sốt, truy tim mạch ngay sau khi dùng thuốc, hoặc trong thời gian điều trị.

##### ***Phương pháp đánh giá kết quả***

- Tần suất RLGN: số đêm RLGN trong một tuần.
- Thời gian ngủ: thời gian ngủ được trung bình trong một đêm.
- Hiệu quả giấc ngủ: tính bằng  $(\text{số giờ ngủ} / \text{số giờ nằm trên giường}) \times 100$ .

Tính bằng %.

Đánh giá hiệu quả giấc ngủ:



Kết quả	Mức hiệu quả
Tốt	Hiệu quả giấc ngủ $\geq 85\%$
Trung bình	Hiệu quả giấc ngủ 75%-84%
Kém	Hiệu quả giấc ngủ 65%-74%
Rất kém	Hiệu quả giấc ngủ $< 65\%$

- Chất lượng giấc ngủ: đánh giá mức độ ngủ nông dễ thức giấc hay ngủ sâu khó thức giấc (theo chủ quan của BN).

- Điểm test Pittsburgh: thang điểm đánh giá chất lượng giấc ngủ.

- Đánh giá hiệu quả điều trị trên các triệu chứng lâm sàng theo y học cổ truyền (Vọng, Văn, Vấn, Thiết): Đau đầu, hoa mắt chóng mặt, ăn, ngủ, Thiết chân, Mạch chẩn.

- Đánh giá sự biến đổi về AST, ALT, ure, creatinin, số lượng hồng cầu, bạch cầu, huyết sắc tố sau điều trị.

#### 2.3.4.5. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý theo phương pháp toán thống kê y sinh học với sự hỗ trợ của phần mềm xử lý số liệu chương trình SPSS 20.0. Sử dụng các thuật toán thống kê: Tính X trung bình, độ lệch chuẩn, so sánh các tỷ lệ.

#### 2.3.4.6. Sai số và cách khống chế sai số :

- **Các triệu chứng chủ quan khó đánh giá**

Cách khắc phục : Sử dụng bộ câu hỏi đã được chuẩn hóa, cho điểm dựa theo mức độ.

- **Bệnh nhân không hiểu câu hỏi**

Cách khắc phục : Nghiên cứu viên hỏi lại bệnh nhân, giải thích rõ ràng thắc mắc.

- ***Sai số khi nhớ lại các triệu chứng cần đánh giá sau 15 ngày, 21 ngày***

Cách khắc phục : Bệnh nhân ghi lại nhật ký giấc ngủ vào mỗi buổi sáng ngay sau khi ngủ dậy, bao gồm: thời gian cần để vào giấc, số giờ ngủ được, số lần tỉnh giấc trong đêm, chất lượng giấc ngủ chủ quan.

- ***Bệnh nhân không tuân thủ việc dùng thuốc***

Cách khắc phục : Bệnh nhân nằm viện ban ngày để theo dõi việc uống thuốc đúng giờ.

- ***Bệnh nhân tự ý sử dụng các phương pháp điều trị khác***

Cách khắc phục : Thường xuyên thăm hỏi bệnh nhân, nếu nghi ngờ thì hỏi người nhà bệnh nhân.

- ***Bệnh nhân nằm viện làm thay đổi môi trường sống***

Cách khắc phục : Cho phép bệnh nhân về nhà vào buổi tối.

- ***Bệnh nhân gặp phải các stress tâm lý trong quá trình điều trị***

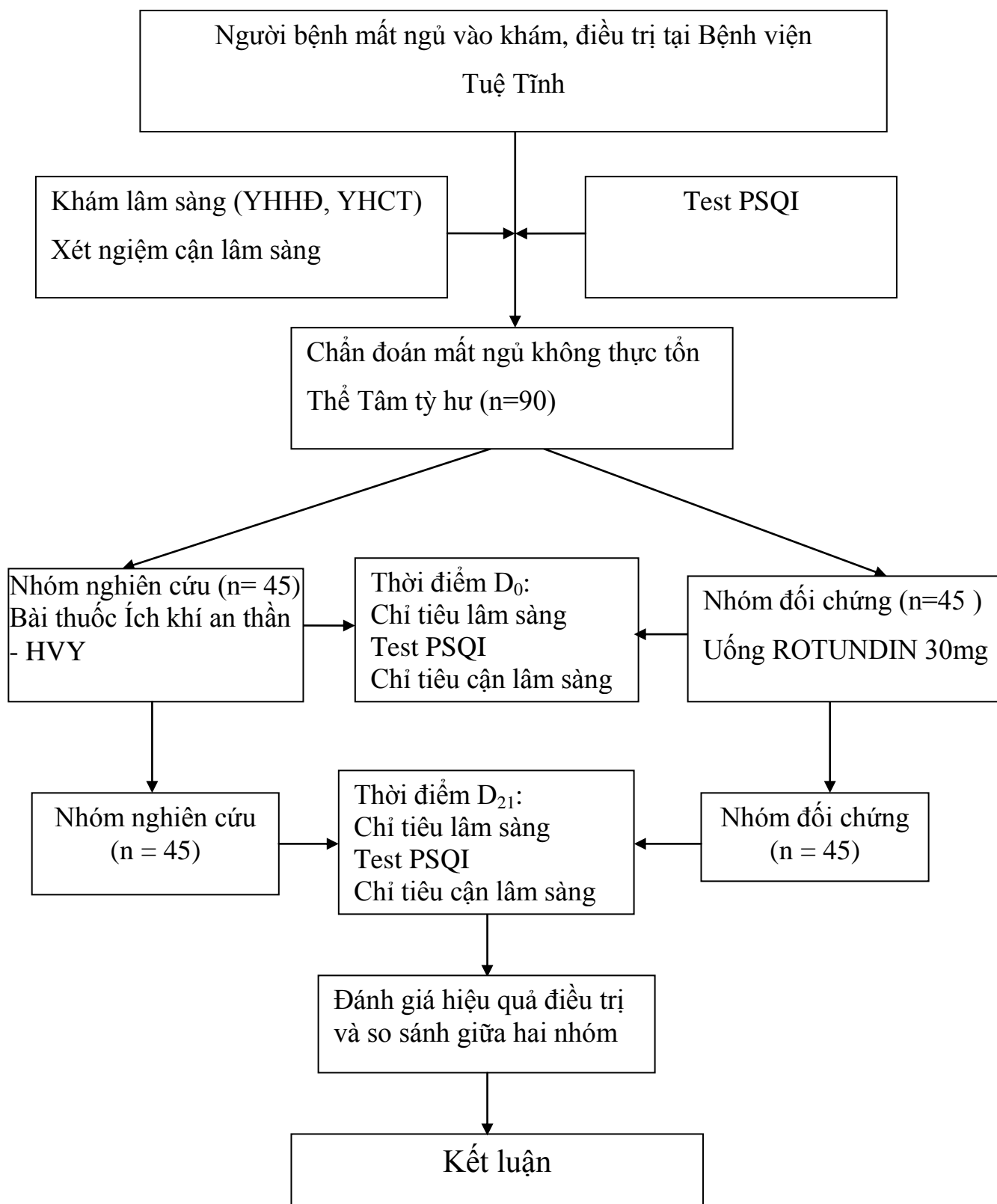
Cách khắc phục : Nói chuyện, hỏi thăm, động viên, an ủi bệnh nhân.

#### 2.3.4.7. Đạo đức trong nghiên cứu

1. Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng Y đức và Hội đồng Khoa học của Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.
2. Đối tượng nghiên cứu được bảo đảm về sự toàn vẹn luôn luôn phải được đặt lên hàng đầu. được tiến hành để bảo đảm sự bí mật riêng tư của đối tượng và hạn chế tác động của nghiên cứu lên sự toàn vẹn về thể chất và tâm thần, nhân phẩm của đối tượng.
3. Bảo vệ sự chính xác của các kết quả nghiên cứu.

4. Đối tượng tham gia nghiên cứu được biết thông tin đầy đủ về mục tiêu, các phương pháp, các lợi ích có thể và các tác hại có thể gây ra cho họ trong nghiên cứu, cũng như những phiền muộn có thể gây ra.
5. Đối tượng hoàn toàn tự nguyện tham gia nghiên cứu không có đối tượng nào trong tình trạng phụ thuộc vào bác sĩ. Không gây áp lực hoặc đe dọa bắt buộc đối tượng tham gia nghiên cứu.
6. Các đối tượng tham gia nghiên cứu được rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào.
7. Trong quá trình dùng thuốc, bệnh diễn biến tăng lên hoặc dị ứng với thuốc, được chuyển phương pháp điều trị theo quy định của Bộ Y tế.

## 2.3.4.8. Sơ đồ quy trình nghiên cứu



Sơ đồ 1 : Quy trình nghiên cứu lâm sàng

## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Kết quả xác định độc tính cấp của bài thuốc.

Chuột nhắt trắng được uống viên Ích khí an thần từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều 0,25 ml/10 g, 3 lần trong 24 giờ dung dịch đậm đặc nhất, theo dõi thấy các liều viên Ích khí an thần không có biểu hiện gì, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc thử.

**Bảng 3.1: Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên Ích khí an thần**

Lô chuột	n	Liều (ml/kg)	Liều (viên/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	30	15,0	0	Không tiêu chảy, ngủ nhiều
Lô 2	10	45	22,5	0	Không tiêu chảy, ngủ nhiều
Lô 3	10	60	30,0	0	Không tiêu chảy, ngủ nhiều
Lô 4	10	75	37,5	0	Không tiêu chảy, ngủ nhiều

Kết quả bảng 3.1 cho thấy: Viên Ích khí an thần không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 37,5 viên/kg( gấp 25,04 lần liều trên lâm sàng). Chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng của viên Ích khí an thần trên đường uống.

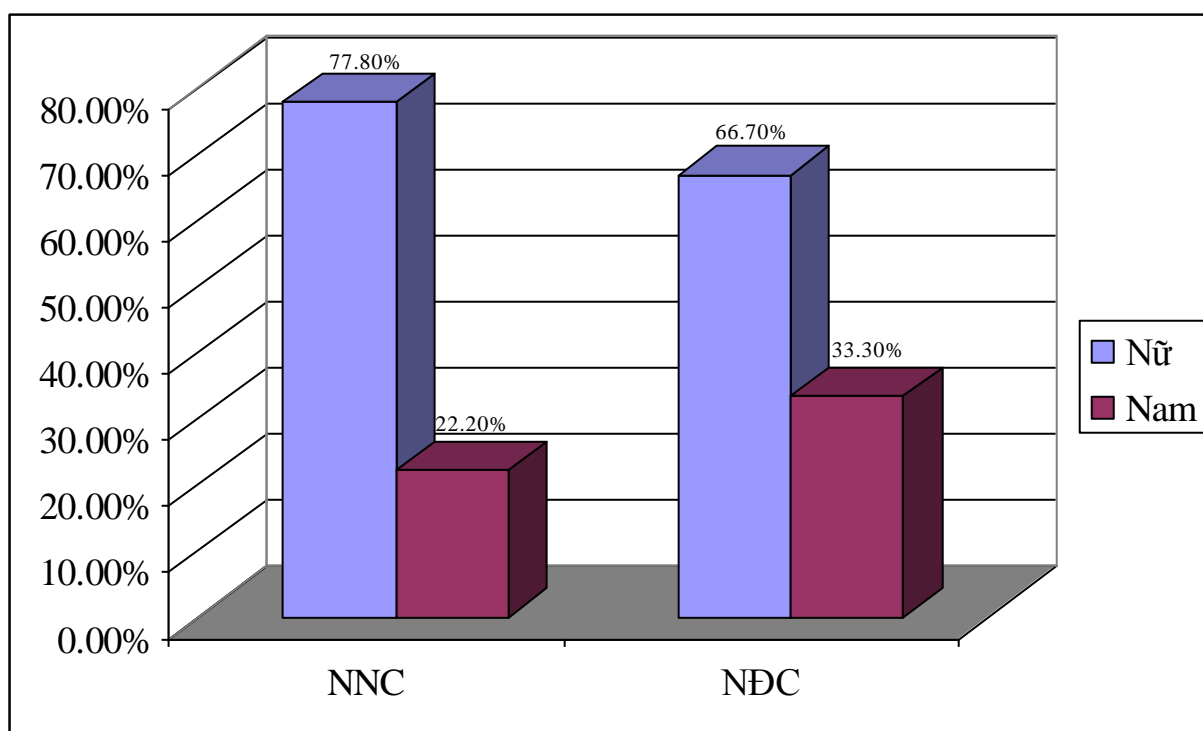
#### 3.2. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.2: Đặc điểm về tuổi của đối tượng nghiên cứu**

Tuổi	NNC (n=45)		NĐC (n=45)		Tổng		p(NNC-NĐC)
	n	%	n	%	n	%	
18 - 29	0	0	0	0	0	0	<b>&gt; 0,05</b>
30 - 39	2	4,4	0	0	2	2,2	
40 - 49	3	6,7	3	6,7	6	6,7	
50 - 59	12	26,7	13	28,9	25	27,8	
≥ 60	28	62,2	29	64,4	57	63,3	
<b>Tuổi TB (<math>\bar{X} \pm SD</math>)</b>	58,96 ± 7,926		59,29 ± 5,405		59,12 ± 6,747		

**Nhận xét:**

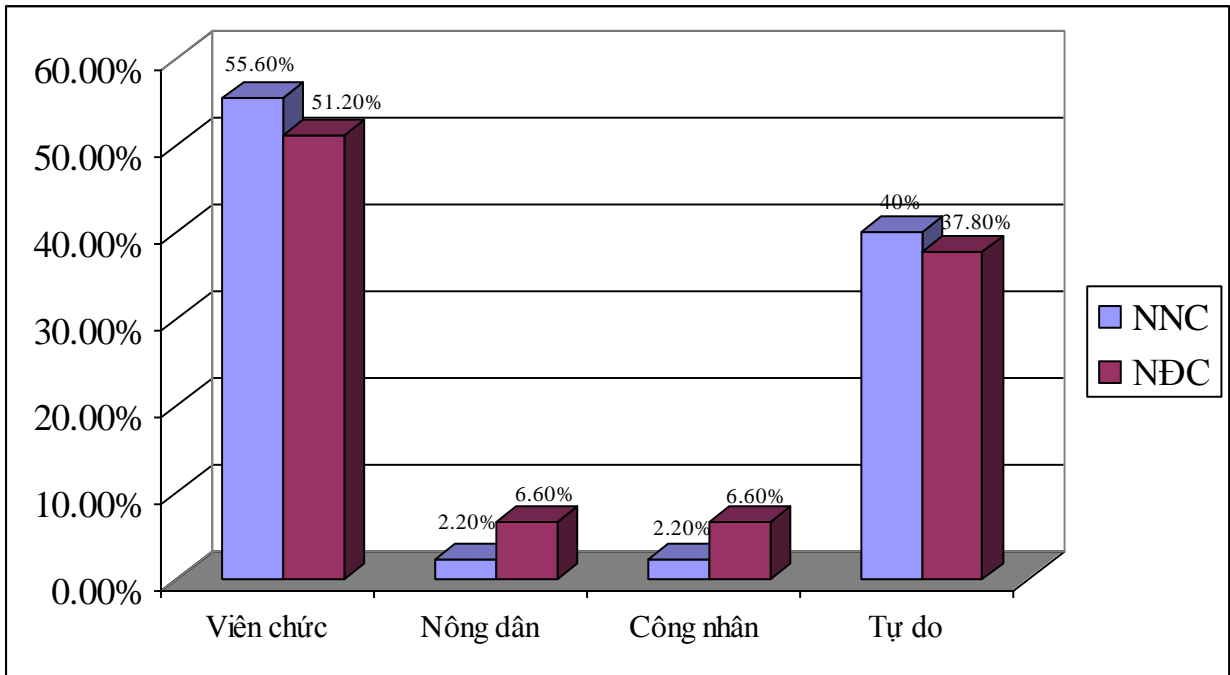
- Nhóm tuổi mắc mất ngủ cao nhất ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu có độ tuổi  $\geq 60$  tuổi, và không xuất hiện triệu chứng mất ngủ ở nhóm 18 – 29 tuổi. Độ tuổi trung bình là  $59,12 \pm 6,747$  tuổi.
- Không có sự khác biệt về độ tuổi giữa hai nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).



***Biểu đồ 3.1. Đặc điểm về giới của đối tượng nghiên cứu***

**Nhận xét:**

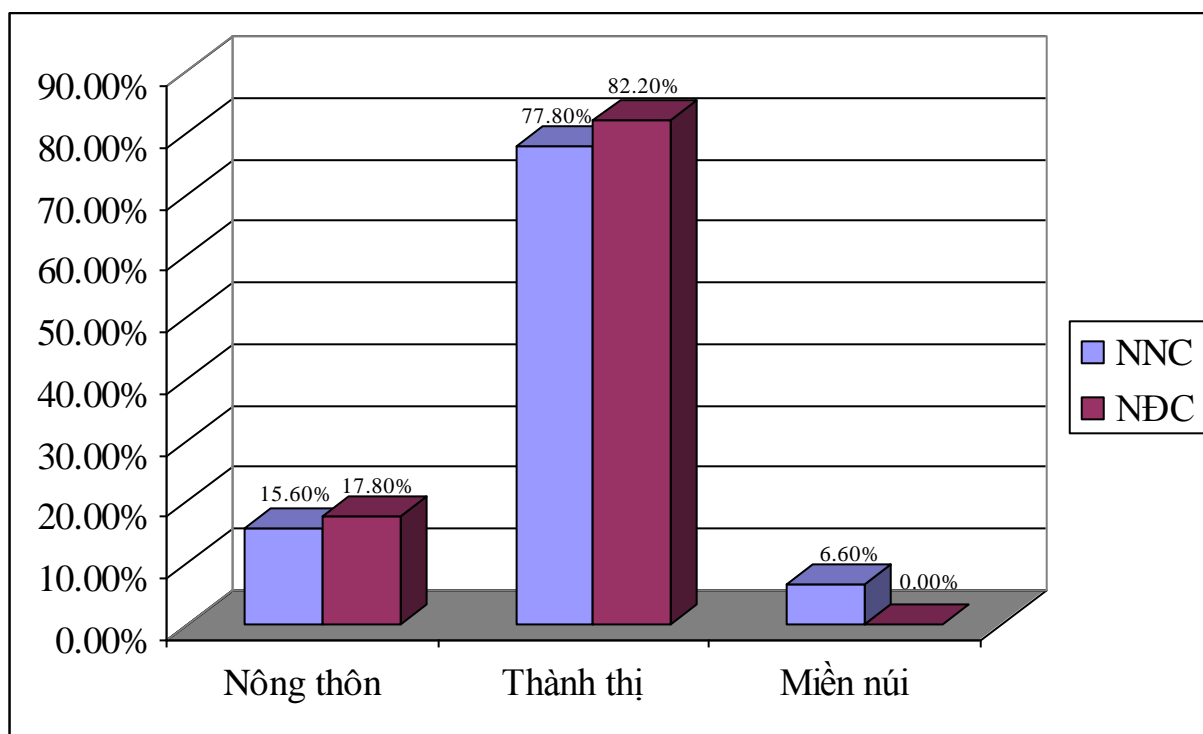
- Tỷ lệ mắc mất ngủ ở nữ cao hơn nam (nhóm nghiên cứu nam chiếm 22,2%, nữ chiếm 77,8%; nhóm đối chứng nam chiếm 33,3%, nữ chiếm 66,7%).
- Không có sự khác biệt về phân bố theo giới giữa 2 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).



***Biểu đồ 3.2. Đặc điểm về nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu***

**Nhận xét:**

Tỷ lệ mắc mắt ngủ mạn tính tập trung nhiều nhất là nhóm nghề viên chức và nghề tự do và thấp nhất ở nhóm nghề nông dân và công nhân ở cả 2 nhóm nghiên cứu.



**Biểu đồ 3.3. Đặc điểm địa dư của các nhóm nghiên cứu**

**Nhận xét:**

Tỷ lệ bệnh nhân ở thành thị mắc bệnh mất ngủ cao hơn so với nông thôn và miền núi. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.3. Đặc điểm về thời gian mất ngủ của hai nhóm nghiên cứu**

Thời gian mất ngủ	1-3 tháng		4-6 tháng		>6 tháng		P (NNC-NĐC)
	n	%	n	%	n	%	
<b>NNC</b>	5	11,1	22	48,9	18	40	>0,05
<b>NĐC</b>	8	17,8	20	44,4	17	37,8	

**Nhận xét :** Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian mất ngủ cao nhất là từ 4-6 tháng, tiếp đến là trên 6 tháng và cuối cùng là nhóm từ 1-3 tháng. Sự khác biệt về thời gian mất ngủ giữa nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



**Bảng 3.4. Đặc điểm hôn nhân và hoàn cảnh gia đình của hai nhóm nghiên cứu**

<b>Đặc điểm</b>		<b>NNC</b>		<b>NĐC</b>	
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Hôn nhân</b>	Chưa kết hôn	0	0	0	0
	Đã kết hôn	45	100	45	100
	Ly thân, ly dị	0	0	0	0
<b>Hoàn cảnh</b>	Sống cùng gia đình	45	100	45	100
	Sống cô đơn	0	0	0	0
	Khác	0	0	0	0

**Nhận xét:**

Đặc điểm về tình trạng hôn nhân và hoàn cảnh gia đình ở hai nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt.

**3.3. Kết quả điều trị triệu chứng mất ngủ****3.3.1. Mức độ cải thiện thời lượng giấc ngủ****Bảng 3.5: Thời gian ngủ mỗi đêm trước và sau điều trị**

<b>Thời lượng</b> <b>Nhóm</b>	<b>D<sub>0</sub></b> <b><math>\bar{X} \pm SD</math></b>	<b>D<sub>5</sub></b> <b><math>\bar{X} \pm SD</math></b>	<b>D<sub>15</sub></b> <b><math>\bar{X} \pm SD</math></b>	<b>D<sub>21</sub></b> <b><math>\bar{X} \pm SD</math></b>	<b>p(D<sub>21</sub>-D<sub>0</sub>)</b>
<b>NNC</b> <b>(n=45)</b>	4,011 ± 0,5166	4,667 ± 0,5266	6,067 ± 0,4073	6,678 ± 0,2852	< 0,05
<b>NĐC</b> <b>(n=45)</b>	4,033 ± 0,5045	4,378 ± 0,4415	5,833 ± 0,3693	6,367 ± 0,3905	< 0,05
<b>p(NNC- NĐC)</b>	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	

Kết quả bảng 3.5 cho thấy:

- Sau 15 ngày điều trị và 21 ngày điều trị thời lượng giấc ngủ của bệnh nhân trong nghiên cứu tăng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  so với trước điều trị.

Thời lượng giấc ngủ trung bình ở nhóm nghiên cứu ( $6,678 \pm 0,2852$ ) cao hơn so với nhóm đối chứng ( $6,367 \pm 0,3905$ ).

**Bảng 3.6. Hiệu quả trên thời lượng đi vào giấc ngủ**

Nhóm	Thời gian (Phút)	D <sub>0</sub>		D <sub>5</sub>		D <sub>15</sub>		D <sub>21</sub>	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
NNC	< 15	0	0	0	0	0	0	5	11,1
	16-30	0	0	0	0	33	73,3	39	86,7
	31-60	19	43,2	36	80	12	26,7	1	2,2
	> 60	25	56,8	9	20	0	0	0	0
NĐC	< 15	0	0	0	0	0	0	2	4,4
	16-30	0	0	1	2,2	35	77,8	43	95,6
	31-60	26	57,8	40	88,9	10	22,2	0	0
	> 60	19	42,2	4	8,9	0	0	0	0
p (NNC-NĐC)		> 0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

**Nhận xét:**

- Hiệu quả trên thời lượng đi vào giấc ngủ của nhóm bệnh nhân nghiên cứu tăng sau khi điều trị.
- Không có sự khác biệt về thời gian đi vào giấc ngủ của 2 nhóm nghiên cứu ở thời điểm trước điều trị ( $p > 0,05$ ).
- Sau 15 ngày điều trị tỷ lệ bệnh nhân có thời gian đi vào giấc ngủ 16-30 phút là 73,3% đối với NNC thấp hơn so với NĐC 77,8%.
- Sau 21 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có thời gian đi vào giấc ngủ < 15 phút là 11,1% ở NNC cao hơn NĐC là 4,4%.

**Bảng 3.7. Hiệu quả giấc ngủ theo giai đoạn điều trị**

Nhóm	HQGN (%)	D <sub>0</sub>		D <sub>5</sub>		D <sub>15</sub>		D <sub>21</sub>	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
NNC	< 65	45	100	40	88,9	0	0	0	0
	65-74	0	0	5	11,1	5	11,1	0	0
	75-84	0	0	0	0	31	68,9	10	22,2
	≥ 85	0	0	0	0	9	20	35	77,8
NĐC	< 65	45	100	42	95,5	0	0	0	0
	65-74	0	0	1	2,3	16	35,6	0	0
	75-84	0	0	2	4,4	24	53,3	23	51,1
	≥ 85	0	0	0	0	5	11,1	22	48,9
p (NNC-NĐC)		> 0,05		> 0,05		< 0,05		< 0,05	

**Nhận xét:**

- Sau 15 ngày điều trị tỷ lệ bệnh nhân bệnh nhân có hiệu quả giấc ngủ đạt trên 85% ở 2 nhóm NNC và NĐC lần lượt là 20% và 11,1%: sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê giữa NNC và NĐC với  $p > 0,05$ .

- Sau 21 ngày điều trị, 77,8% bệnh nhân NNC có hiệu quả giấc ngủ đạt trên 85% cao hơn NĐC là 48,9%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**3.3.2. Mức độ cải thiện chất lượng giấc ngủ**

**Bảng 3.8: Mức độ cải thiện chất lượng giấc ngủ**

Nhóm	CLGN	D <sub>0</sub>		D <sub>5</sub>		D <sub>15</sub>		D <sub>21</sub>	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
NNC	Tốt	0	0	0	0	2	4,4	20	44,4
	Khá	0	0	2	4,4	41	91,1	25	55,6
	Trung bình	19	42,2	37	82,2	2	4,4	0	0
	Kém	26	57,8	6	13,3	0	0	0	0
NĐC	Tốt	0	0	0	0	0	0	11	24,4
	Khá	0	0	6	13,3	45	100	32	71,1
	Trung bình	30	66,7	38	84,4	0	0	0	0
	Kém	15	33,3	1	2,2	0	0	2	4,4
p (NNC-NĐC)		> 0,05		> 0,05		< 0,05		< 0,05	

**Nhận xét:**

- Sau 15 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả tốt theo đánh giá chủ quan ở NNC là 4,4%; ở NĐC là 0%. Tỷ lệ đạt khá ở NNC là 91,1% thấp hơn NĐC là 100%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- Sau 21 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả tốt là 44,4% ở NNC cao hơn ở NĐC là 24,4%; tỷ lệ đạt khá ở NNC là 55,6% còn ở NĐC là 71,1%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**3.3.3. Tác dụng điều trị đối với các hình thái rối loạn giấc ngủ**

**Bảng 3.9: Hiệu quả làm giảm biểu hiện thức giấc sớm**

Nhóm	TGS (Lần/tuần)	D <sub>0</sub>		D <sub>5</sub>		D <sub>15</sub>		D <sub>21</sub>	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
NNC	0	0	0	0	0	1	2,2	32	71,1
	1	0	0	3	6,7	37	82,2	13	28,9
	2	14	31,1	31	68,9	7	15,6	0	0
	≥3	31	68,9	11	24,4	0	0	0	0
NĐC	0	0	0	0	0	2	4,4	8	17,8
	1	0	0	2	4,4	39	86,7	36	80
	2	12	26,7	33	73,3	4	8,9	1	2,2
	≥3	33	73,3	10	22,3	0	0	0	0
p (NNC-NĐC)		>0,05		>0,05		>0,05		<0,05	

**Nhận xét:**

- Sau 15 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có trên 3 lần thức giấc sớm của 2 nhóm nghiên cứu đều giảm từ 68,9% xuống còn 0% ở NNC và giảm từ 73,3% xuống còn 0% ở NĐC; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- Sau 21 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân không còn thức giấc sớm của NNC và NĐC khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (71,1% ở NNC và 17,8% ở NĐC).

**Bảng 3.10: Rối loạn trong ngày**

Nhóm	RLTN (Lần/tuần)	D <sub>0</sub>		D <sub>5</sub>		D <sub>15</sub>		D <sub>21</sub>	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
NNC	0	0	0	0	0	3	6,7	26	57,8
	1	1	2,2	8	17,8	42	93,3	19	42,2
	2	39	86,7	38	80	0	0	0	0
	≥3	5	11,1	1	2,2	0	0	0	0
NĐC	0	0	0	0	0	2	4,4	13	28,9
	1	1	2,2	10	22,2	43	95,6	32	71,1
	2	42	93,3	35	77,8	0	0	0	0
	≥3	2	4,4	0	0	0	0	0	0
p (NNC-NĐC)		> 0,05		> 0,05		> 0,05		< 0,05	

**Nhận xét:**

- Sau 15 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có trên 3 rối loạn trong ngày trên 3 lần/tuần của 2 nhóm nghiên cứu đều giảm từ 11,1% xuống còn 0% ở NNC và từ 4,4% xuống 0% ở NĐC; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

- Sau 21 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân không rối loạn trong ngày của NNC và NĐC khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (57,8% ở NNC và 28,9% ở NĐC).

**3.3.4. Tác dụng cải thiện tình trạng buổi sáng của bệnh nhân****Bảng 3.11: Tình trạng buổi sáng**

Nhóm	TTBS	D <sub>0</sub>		D <sub>5</sub>		D <sub>15</sub>		D <sub>21</sub>	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
NNC	Nặng	45	100	2	4,4	0	0	0	0
	Không đổi	0	0	4	8,9	1	2,2	0	0
	Cải thiện	0	0	39	86,7	43	95,6	26	57,8
	Tốt	0	0	0	0	1	2,2	19	42,2
NĐC	Nặng	44	97,8	1	2,2	0	0	1	2,2
	Không đổi	0	0	3	6,7	0	0	0	0
	Cải thiện	1	2,2	41	91,1	44	97,8	38	84,4
	Tốt	0	0	0	0	1	2,2	6	13,3
p (NNC-NĐC)		> 0,05		> 0,05		> 0,05		< 0,05	

**Nhận xét:**

- Sau 15 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có tình trạng buổi sáng nặng của 2 nhóm nghiên cứu đều giảm từ 100% xuống còn 0% đối với bệnh nhân NNC và từ 97,8% xuống còn 2,2% đối với NĐC; sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

- Sau 21 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có tình trạng buổi sáng tốt của NNC và NĐC khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (42,2% ở NNC và 13,3% ở NĐC).

### 3.3.5. Tác dụng cải thiện các triệu chứng kèm theo mất ngủ

**Bảng 3.12. Hiệu quả cải thiện các triệu chứng kèm theo mất ngủ**

<i>Triệu chứng thứ phát</i>		$D_0$		$D_{21}$	
		n	%	n	%
Nhóm nghiên cứu	Hoa mắt chóng mặt	23	51,1	0	0
	Cáu gắt	9	20	0	0
	Sút cân	7	15,6	0	0
	Hay quên	14	31,1	0	0
	Giảm tập trung	24	53,3	0	0
	Ngủ gà	9	20	0	0
	Lo lắng	4	4,4	0	0
Nhóm đối chứng	Hoa mắt chóng mặt	26	57,8	0	0
	Cáu gắt	10	22,2	0	0
	Sút cân	8	17,8	0	0
	Hay quên	13	28,9	0	0
	Giảm tập trung	40	88,9	0	0
	Ngủ gà	19	42,2	0	0
	Lo lắng	10	22,2	0	0

#### **Nhận xét:**

Trước điều trị ( $D_0$ ), triệu chứng giảm tập trung chiếm tỷ lệ cao nhất (53,3% ở nhóm nghiên cứu và 88,9% ở nhóm đối chứng), tiếp theo là triệu chứng hoa mắt chóng mặt (57,8% ở nhóm chứng và 51,1% ở nhóm nghiên cứu). Các biểu hiện này hết tại thời điểm ngày thứ 21 sau điều trị ở cả hai nhóm.

### 3.3.6. Kết quả cải thiện giấc ngủ theo thang điểm Pittsburg.

**Bảng 3.13: Biến đổi các điểm trong thang PSQI**

Nhóm	Yếu Tố	D <sub>0</sub>	D <sub>21</sub>	p(sau-trước)
		$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
<b>NNC</b> (n=45)	CLGN theo đánh giá chủ quan	2,53 ± 0,505	0,62 ± 0,49	< 0,05
	Giai đoạn đi vào giấc ngủ	2,51 ± 0,506	1,02 ± 0,149	< 0,05
	Thời lượng giấc ngủ	2,98 ± 0,149	0,64 ± 0,484	< 0,05
	Hiệu quả của thói quen đi ngủ	2,96 ± 0,298	0,22 ± 0,42	< 0,05
	Các rối loạn trong giấc ngủ	1 ± 0	1 ± 0	> 0,05
	Sự sử dụng thuốc ngủ	0,91 ± 0,821	0 ± 0	< 0,05
	Rối loạn trong ngày	1,8 ± 0,694	1 ± 0	< 0,05
<b>NĐC</b> (n=45)	CLGN theo đánh giá chủ quan	2,36 ± 0,484	0,78 ± 0,42	< 0,05
	Giai đoạn đi vào giấc ngủ	2,78 ± 0,42	1,02 ± 0,149	< 0,05
	Thời lượng giấc ngủ	2,96 ± 0,208	0,82 ± 0,442	< 0,05
	Hiệu quả của thói quen đi ngủ	3 ± 0	0,51 ± 0,506	< 0,05
	Các rối loạn trong giấc ngủ	1 ± 0	1 ± 0	> 0,05
	Sự sử dụng thuốc ngủ	1,24 ± 0,712	0 ± 0	< 0,05
	Rối loạn trong ngày	2,09 ± 0,417	1,02 ± 0,149	< 0,05

**Nhận xét:**

- Sau 21 ngày điều trị thì hiệu quả cải thiện giấc ngủ trên thang điểm PSQI của các yếu tố như CLGN đánh giá theo chủ quan, giai đoạn đi vào giấc ngủ, thời lượng giấc ngủ, thời lượng giấc ngủ, hiệu quả thói quen đi ngủ, các rối loạn trong giấc ngủ, sử dụng thuốc ngủ, rối loạn trong ngày của 2 nhóm nghiên cứu đều có cải thiện tốt, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$



- Sau 21 ngày điều trị, hiệu quả CLGN đánh giá theo chủ quan của NNC ( $0,62 \pm 0,49$ ) thấp hơn so với NĐC ( $0,78 \pm 0,42$ ), điều này chứng tỏ rằng, CLGN của bệnh nhân NNC tốt hơn so với NĐC.

**Bảng 3.14: Sự biến đổi của tổng điểm PSQI trước và sau điều trị**

Nhóm		D <sub>0</sub>	D <sub>21</sub>	p (sau-trước)
		$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
NNC (n=45)	PSQI	14,4 ± 2,911	4,56 ± 1,078	< 0,05
NĐC (n=45)	PSQI	15,4 ± 1,437	5,13 ± 1,079	< 0,05
p(NNC-NĐC)		>0,05	< 0,05	

#### Nhận xét:

- Sau 21 ngày điều trị, điểm TB thang PSQI khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  so với thời điểm trước điều trị.

- Tỷ lệ điểm trung bình PSQI sau 21 ngày điều trị so với trước điều trị ở NNC là  $4,56 \pm 1,078$  điểm và ở NĐC là  $5,13 \pm 1,079$  điểm; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$

### 3.4. Tác dụng không mong muốn

#### 3.4.1. Sự thay đổi về các chỉ số sinh hóa

**Bảng 3.15: Kết quả nghiên cứu sự ảnh hưởng của thuốc Ích khí an thần -HVY lên chức năng gan, thận**

Chỉ số	D <sub>0</sub>	D <sub>21</sub>	p(sau-trước)
ALT (U/l)	29,94 ± 8,74	27,95 ± 6,99	>0,05
AST (U/l)	24,46 ± 10,09	24,11 ± 8,83	>0,05
Creatinin máu ( $\mu\text{mol/l}$ )	72,83 ± 13,07	74,12 ± 10,33	>0,05
Ure máu (mmol/l)	5,03 ± 1,07	4,99 ± 0,87	> 0,05

**Nhận xét:**

- Các chỉ số AST, ALT, Ure, Cre atinin ở thời điểm trước và sau điều trị có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$

**3.4.2. Sự thay đổi về các chỉ số huyết học**

**Bảng 3.16: Sự ảnh hưởng của thuốc Ích khí an thần -HVY lên số lượng hồng cầu, bạch cầu, huyết sắc tố sau điều trị**

Chỉ số	D <sub>0</sub>	D <sub>21</sub>	p
Hồng cầu (T/l)	4,48 ± 0,504	4,42 ± 0,43	>0,05
Bạch cầu (G/l)	6,02 ± 1,42	6.12 ± 1,23	>0,05
Huyết sắc tố (gt/l)	139,7 ± 9,03	137,5 ± 1,48	>0,05

**Nhận xét:**

Sự thay đổi về chỉ số Hồng cầu, Bạch cầu, huyết sắc tố sau 21 ngày điều trị không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**3.4.3. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng**

Triệu chứng	n	%
Buồn nôn	0	0
Đầy bụng, chán ăn	0	0
Đau bụng	0	0
Háo khát	0	0
Táo bón	0	0
Ỉa chảy	0	0
Sản ngứa	0	0

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Về độc tính cấp:

Đánh giá độc tính cấp trên động vật thực nghiệm là một phần nghiên cứu rất quan trọng trong quá trình phát triển thuốc mới.

Kết quả đánh giá độc tính cấp ở bảng 3.1 cho thấy, thuốc thử viên nén Ích khí an thần-HVY, chuột nhất trắng uống từ liều thấp nhất là 15 viên/kg cân nặng (30ml/kg) tương đương với 10 lần liều điều trị trên người (Tính người lớn trưởng thành 50 kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhất 12, liều tối đa 06 viên/ngày/người ) đến liều cao nhất chuột có thể dung nạp là 37,5 viên/kg(75ml/kg) nhưng không có chuột chết, không có hiện tượng đi ngoài phân lỏng, chuột ngủ nhiều.

Vì không có chuột chết nên chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhất trắng của thuốc thử viên nén Ích khí an thần-HVY trên đường uống.

Như vậy có thể khẳng định với liều 37,5 viên/kg(75ml/kg) của viên nén Ích khí an thần-HVY chưa gây độc tính cấp trên chuột nhất.

#### 4.2. Bàn về tác dụng điều trị mất ngủ không thực tổn của viên nén Ích khí an thần-HVY

##### 4.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

##### 4.2.1.1. Đặc điểm về tuổi

Theo kết quả nghiên cứu bảng 3.2 về sự phân bố bệnh nhân theo tuổi, chúng tôi nhận thấy ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng thì tỉ lệ ít gặp nhất là dưới 40 tuổi với tỷ lệ lần lượt là 4,4% và 0%.Tiếp theo là tuổi từ 40-59 với tỷ lệ lần lượt là 33,4% và 35,6%.Tỷ lệ gặp nhiều nhất là tuổi trên 60 với tỷ lệ lần lượt là 62,2% và 64,4%

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với tác giả Vũ Thị Châu Loan [21] và Nguyễn Văn Tâm [30] khi cho rằng mất ngủ gặp nhiều ở những người trên 40 tuổi.

Ở tuổi trung niên do sự gia tăng về gánh nặng trách nhiệm gia đình và áp lực công việc nên tỷ lệ mất ngủ tăng so với tuổi dưới 40. Cùng với đó, giai đoạn này là giai đoạn có nhiều thay đổi về nội tiết của cả nam và nữ nên tỷ lệ mất ngủ tăng. Ở tuổi lão niên thì ngoài sự thay đổi công việc (do nghỉ hưu), cộng với sự lão hóa của tuổi già làm tỷ lệ mất ngủ tăng cao.

Nội kinh nói "người trên 40 tuổi thì âm khí đã kém phần nửa". giấc ngủ con người ta thuộc phần âm, do đó bệnh gặp nhiều ở người trên 40 tuổi.

#### **4.2.1.2. Đặc điểm về giới tính**

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.1 cho thấy, tỷ lệ mắc mất ngủ ở nữ cao hơn nam và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Trong đó, tỷ lệ nữ/nam lần lượt là 77,8%/22,2% (nhóm nghiên cứu) và 66,7%/33,3% (nhóm đối chứng). Tuy nhiên không có sự khác biệt về phân bố theo giới giữa nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng ( $p > 0,05$ ).

Kết quả tổng số nữ ở cả 2 nhóm chiếm 72,25%, nam là 27,75%. Tỷ lệ này phù hợp với các tác giả nghiên cứu về mất ngủ không thực tồn như Vũ Thị Châu Loan [21] là 57,58%/42,42%; Phạm Quang Thành [31] là 82,2%/17,8% và Nguyễn Văn Tâm [30] là 76,36%/23,64%. Lương Hữu Thông [36] tỷ lệ mất ngủ khác nhau ở 2 giới: nam từ 34,5-40%, nữ 60,0-65,5%.

Tỷ lệ mắc bệnh mất ngủ ở nữ nhiều hơn nam có thể do nữ giới là đối tượng nhạy cảm, dễ bị ảnh hưởng bởi các điều kiện ngoại cảnh tác động.

#### **4.2.1.3. Đặc điểm về nghề nghiệp**

Về nghề nghiệp liên quan tới mất ngủ thì qua biểu đồ 3.2 cho thấy: tỷ lệ viên chức - cán bộ hưu trí mắc bệnh lần lượt ở nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng là 55,6% và 51,2%, thấp nhất là nhóm nông dân và công nhân. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với Vũ Trọng Nam [19], Phạm Quang Thành [31], Lê Thế Khoát [17], tỷ lệ mất ngủ của nhóm viên chức, hưu trí đều chiếm tỷ lệ cao nhất trên 50%.

Viên chức là nhóm hoạt động trí óc, phải chịu nhiều căng thẳng áp lực từ công việc, các đối tượng hưu trí đa phần mới nghỉ hưu nên có nhiều thay đổi về lối sống và công việc ảnh hưởng tới giấc ngủ.

Về liên quan đến nơi cư trú, kết quả ở biểu đồ 3.3 cho thấy, đa số bệnh nhân ở khu vực thành thị với tỷ lệ ở nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng lần lượt là 77,8% và 82,2%, các bệnh nhân ở khu vực nông thôn và miền núi chiếm tỷ lệ thấp. Điều đó cho thấy mất ngủ liên quan tới nhịp sống náo nhiệt ở đô thị, nơi mà có mật độ dân cư lớn và có nhiều cạnh tranh về mọi mặt [20].

#### **4.2.1.4. Thời gian mất ngủ**

Về thời gian mất ngủ, theo kết quả ở bảng 3.3 cho thấy, thời gian mất ngủ từ 4-6 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng lần lượt là 48,9% và 44,4%. Tiếp theo đến nhóm >6 tháng là 40% và 37,8%. Thấp nhất là nhóm bệnh nhân mắc bệnh dưới 3 tháng là 11,1% và 17,8%.

Tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm có thời gian mất ngủ dưới 3 tháng là thấp nhất. Do giai đoạn đầu tình trạng bệnh nhẹ chưa ảnh hưởng nhiều tới cuộc sống và sinh hoạt nên bệnh nhân chủ quan với bệnh hoặc tự mua thuốc điều trị. Khi tình trạng mất ngủ kéo dài, tái phát nhiều lần gây ảnh hưởng tới công việc và cuộc sống với các biểu hiện như: đầu, mệt mỏi, kém tập trung, suy giảm trí nhớ... thì bệnh nhân mới tìm đến các cơ sở y tế để điều trị mất ngủ. Điều này cũng làm cho việc điều trị bệnh nhân mất ngủ trở nên khó khăn hơn [48].

### **4.2.2. Bàn về hiệu quả điều trị của viên nén “Ích khí an thần – HVY”**

#### **4.2.2.1. Tác dụng lên thời lượng giấc ngủ của người bệnh**

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 tiêu chí quan trọng để đánh giá chất lượng giấc ngủ.

Tại bảng 3.5 ở thời điểm  $D_0$ , bệnh nhân nhóm nghiên cứu mỗi đêm chỉ ngủ được trung bình 4,01 giờ và nhóm đối chứng 4,03 giờ. Sau 15 ngày điều trị ( $D_{15}$ ) và 21 ngày điều trị ( $D_{21}$ ) thì thời lượng giấc ngủ của 2 nhóm đều tăng lên rõ rệt lần

lượt là 6,07 và 6,68 (nhóm nghiên cứu), ở nhóm đối chứng là 5,83 và 6,38. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $P < 0,05$ .

Kết quả này cũng tương tự các tác giả khác như Nguyễn Văn Tâm, Đoàn Văn Minh, Nguyễn Thị Hương Giang là thời lượng giấc ngủ sau điều trị đều tăng trên 2,5 giờ so với trước điều trị [11],[23],[30].

#### **4.2.2.2. Tác dụng lên thời gian đi vào giấc ngủ**

Bảng 3.6 cho thấy trước điều trị không có bệnh nhân nào ngủ được trong vòng 30 phút sau khi nằm trên giường để ngủ. Sau 15 ngày điều trị tỷ lệ bệnh nhân có thời gian đi vào giấc ngủ 16-30 phút ở nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng lần lượt là 73,3% và 77,8%. Sau 21 ngày điều trị tỷ lệ bệnh nhân có thời gian đi vào giấc ngủ 16-30 phút ở nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng lần lượt là 97,8% và 100%. Tỷ lệ bệnh nhân đi vào giấc ngủ trước 15 phút ở nhóm nghiên cứu là 11,1% cao hơn nhóm đối chứng là 4,4%. Kết quả này tương tự tác giả Lê Thị Hương Giang [10] và Nguyễn Văn Tâm [30]. Theo Lê Thị Hương Giang, tỷ lệ bệnh nhân sau điều trị có thời gian đi vào giấc ngủ 16-30 phút ở nhóm nghiên cứu là 90%. Theo Nguyễn Văn Tâm, tỷ lệ bệnh nhân sau điều trị có thời gian đi vào giấc ngủ 16-30 phút ở nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng lần lượt là 97,27% và 72,73%.

#### **4.2.2.3. Tác dụng lên hiệu quả giấc ngủ**

Trong nghiên cứu này, tại bảng 3.7 cho thấy tại thời điểm  $D_0$  không có bệnh nhân nào có hiệu quả giấc ngủ  $> 65\%$  ở cả 2 nhóm. Tại thời điểm  $D_{15}$ , tỷ lệ bệnh nhân có hiệu quả giấc ngủ trên 75% ở nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng lần lượt là 88,9%(68,9+20) và 64,4% (53,3+11,1). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $P < 0,05$ . Tại thời điểm  $D_{21}$  thì 100% bệnh nhân có hiệu quả giấc ngủ trên 75% ở cả 2 nhóm. Trong đó, tỷ lệ bệnh nhân có hiệu quả giấc ngủ  $> 85\%$  ở nhóm nghiên cứu là 77,8% cao hơn so với nhóm đối chứng (48,9%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $P < 0,05$ . Như chúng ta đã biết HQGN được tính dựa trên tỉ lệ phần trăm số giờ ngủ được thực sự với số giờ nằm trên giường. HQGN sau điều trị tăng

lên có nghĩa là thời lượng giấc ngủ được cải thiện. Như vậy, Viên nén Ích khí an thần-HVY có tác dụng rất tốt trong điều trị mất ngủ không thực tổn.

#### **4.2.2.4. Tác dụng lên chất lượng giấc ngủ**

Kết quả tại bảng 3.8 cho thấy trước điều trị không có bệnh nhân nào chất lượng giấc ngủ đạt ở mức tốt và khá. Sau 21 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả khá và tốt ở nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng lần lượt là 100% và 95,5%. Đặc biệt, tỷ lệ chất lượng giấc ngủ loại tốt là 44,4% ở NNC cao hơn ở NĐC là 24,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $P < 0,05$ . Kết quả này tương tự tác giả Nguyễn Thị Thu Thủy [32] và tác giả Đoàn Văn Minh [23]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Thủy chất lượng giấc ngủ sau điều trị theo đánh giá chủ quan đạt tốt và khá là 100% (46,7% + 53,3%). Theo nghiên cứu của Đoàn Văn Minh thì chất lượng giấc ngủ theo đánh giá chủ quan có tiến triển tốt và khá sau điều trị là 93,4% (16,7% + 76,7%).

#### **4.2.2.5. Hiệu quả giảm các hình thái rối loạn giấc ngủ**

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. Tại bảng 3.9 tại thời điểm  $D_0$  tất cả các bệnh nhân ở cả 2 nhóm đều có số lần thức giấc sớm trên 2 lần/tuần, trong đó có trên 50% bệnh nhân có biểu hiện này lớn hơn 3 lần/tuần.

Sau điều trị tại thời điểm  $D_{15}$  và  $D_{21}$  có sự cải thiện tốt lên qua việc làm giảm số lần thức giấc sớm /tuần của cả hai nhóm so với trước điều trị. Cụ thể sau 21 ngày điều trị thì tỷ lệ bệnh nhân không thức giấc sớm và thức giấc sớm 1 lần/tuần của nhóm nghiên cứu lần lượt đạt 71,1% và 28,9%; nhóm đối chứng là 17,8% và 80%. Không còn bệnh nhân thức giấc sớm >3 lần/tuần ở cả hai nhóm.

Kết quả tương đồng với tác giả Nguyễn Văn Tâm, Vũ Thị Châu Loan. Theo Nguyễn Văn Tâm [30] thì tỷ lệ bệnh nhân không thức giấc sớm và thức giấc sớm 1

lần/tuần lần lượt là 62,73% và 33,64%; tác giả Vũ Thị Châu Loan thì tỉ lệ bệnh nhân không thức giấc sớm và thức giấc sớm 1 lần/tuần là 63,6% và 36,4% [21].

#### **4.2.2.6. Hiệu quả giảm các triệu chứng liên quan đến chức năng ban ngày**

##### ***\*Hiệu quả giảm các rối loạn trong ngày ảnh hưởng tới công việc của 2 nhóm :***

Tại bảng 3.10 tại thời điểm  $D_0$  tất cả các bệnh nhân ở cả 2 nhóm đều có rối loạn trong ngày, không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

Sau điều trị tại thời điểm  $D_{15}$  và  $D_{21}$  có sự cải thiện rõ rệt các triệu chứng rối loạn trong ngày của cả hai nhóm so với trước điều trị ( với  $P < 0,05$ ). Cụ thể sau 21 ngày điều trị thì tỷ lệ bệnh nhân không có triệu chứng rối loạn trong ngày và có triệu chứng rối loạn trong ngày 1 lần/tuần của nhóm nghiên cứu lần lượt đạt 57,8% và 42,2% ; nhóm đối chứng là 23,9% và 71,1%. Như vậy tỷ lệ bệnh nhân không còn triệu chứng rối loạn trong ngày ở nhóm nghiên cứu cao hơn so với nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( với  $P < 0,05$ ). Không còn bệnh nhân xuất hiện triệu chứng rối loạn trong ngày  $> 3$  lần/tuần ở cả hai nhóm.

Khi bệnh nhân mất ngủ, bộ não của họ phải làm việc nhiều hơn so với người được ngủ đủ giấc. Vì vậy, các bệnh nhân mất ngủ sẽ khó khăn hơn trong việc giữ tinh táo để tham gia giao thông, hoặc các hoạt động trong gia đình và xã hội. Kết quả này tương đồng 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 [44].

##### ***\*Hiệu quả cải thiện tình trạng buổi sáng :***

Tại bảng 3.11 ở thời điểm  $D_0$ , tất cả các bệnh nhân ở cả 2 nhóm đều có biểu hiện tình trạng buổi sáng nặng, không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

Sau 15 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có tình trạng buổi sáng nặng của 2 nhóm nghiên cứu đều giảm từ 100% xuống còn 0% đối với bệnh nhân NNC và từ 97,8% xuống còn 2,2% đối với NĐC; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



Sau 21 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có tình trạng buổi sáng tốt của NNC và NĐC khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (42,2% ở NNC và 13,3% ở NĐC).

#### **4.2.2.7. Hiệu quả giảm các triệu chứng kèm theo mất ngủ :**

Theo kết quả ở bảng 3.12 tại thời điểm  $D_0$ , triệu chứng giảm tập trung chiếm tỷ lệ cao nhất (53,3% ở nhóm nghiên cứu và 88,9% ở nhóm đối chứng), tiếp theo là triệu chứng hoa mắt chóng mặt (57,8% ở nhóm đối chứng và 51,1% ở nhóm nghiên cứu). Các biểu hiện này hết tại thời điểm ngày thứ 21 sau điều trị ở cả hai nhóm.

#### **4.2.2.8. Kết quả cải thiện giấc ngủ theo thang điểm Pittsburg**

##### **\* Biến đổi các điểm trong thang PSQI :**

Theo kết quả ở bảng 3.13 và 3.14 cho thấy sự cải thiện của các yếu tố trong thang điểm PSQI, trước điều trị điểm trung bình của các yếu tố ở nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng tương đương nhau ( $P > 0,05$ ). Sau 21 ngày điều trị thì hiệu quả cải thiện giấc ngủ trên thang điểm PSQI của 7 yếu tố như CLGN đánh giá theo chủ quan, giai đoạn đi vào giấc ngủ, thời lượng giấc ngủ, hiệu quả thói quen đi ngủ, các rối loạn trong giấc ngủ, sử dụng thuốc ngủ, rối loạn trong ngày của 2 nhóm nghiên cứu đều có cải thiện tốt, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Hiệu quả CLGN đánh giá theo chủ quan của NNC ( $0,62 \pm 0,49$ ) thấp hơn so với NĐC ( $0,78 \pm 0,42$ ), điều này chứng tỏ rằng, CLGN của bệnh nhân NNC cải thiện tốt hơn so với NĐC.

Thang điểm PSQI nhằm đánh giá 7 yếu tố biểu thị chất lượng giấc ngủ. Trong nghiên cứu tại bảng 3.12 cho thấy : Sau 21 ngày điều trị thì tỷ lệ điểm trung bình PSQI giảm so với trước điều trị ở NNC là  $4,56 \pm 1,078$  điểm và ở NĐC là  $5,13 \pm 1,079$  điểm; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$

#### **4.2.3. Tác dụng không mong muốn của viên nén “Ích khí an thần - HVY” lên một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng**

##### **4.2.3.1. Các chỉ số lâm sàng**

*Tác dụng không mong muốn của viên nén Ích khí an thần –HVY trên các chỉ số lâm sàng trong thời gian điều trị 21 ngày, không có bệnh nhân nào có biểu hiện*

*triệu chứng như* : Buồn nôn, đầy bụng, chán ăn, đau bụng, táo bón, ỉa chảy, sản ngứa, phù ngoại biên, huyết áp thay đổi. Có thể nói thuốc khá an toàn với bệnh nhân mất ngủ thể tâm tỳ hư vì không thấy phản ứng phụ trên lâm sàng. Kết quả này cũng phù hợp với khi thử thuốc trên động vật thực nghiệm với liều lớn hơn 25,04 lần liều lâm sàng.

#### **4.2.3.2. Các chỉ số sinh hóa**

Theo kết quả nghiên cứu tại bảng 3.15, Các chỉ số AST, ALT, Ure, Creatinin ở thời điểm trước và sau điều trị có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Như vậy viên nén Ích khí an thần –HVY không làm thay đổi chức năng gan thận của bệnh nhân.

#### **4.2.3.3. Các chỉ số huyết học**

Theo kết quả nghiên cứu tại bảng 3.16, sự thay đổi về chỉ số huyết học sau 21 ngày điều trị không có khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Như vậy viên nén Ích khí an thần –HVY không làm thay đổi Công thức máu của bệnh nhân.

## KẾT LUẬN

Sau quá trình thử độc tính cấp trên thực nghiệm và điều trị chứng MNKTT, ở NNC (viên nén “Ích khí an thần - HVY”), NĐC (Rotundin 30mg), chúng tôi có kết luận như sau:

### 1. Về độc tính cấp của viên nén “Ích khí an thần - HVY”:

Với liều cao nhất chuột có thể dung nạp là 37,5 viên/kg(75ml/kg) nhưng không có chuột chết, không có hiện tượng đi ngoài phân lỏng, chuột ngủ nhiều. Vì không có chuột chết nên chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng của thuốc thử viên nén Ích khí an thần-HVY trên đường uống.

### 2. Kết quả điều trị mất ngủ không thực tổn của bài thuốc:

- *Làm tăng thời lượng giấc ngủ của người bệnh:* Sau 15 ngày điều trị (D<sub>15</sub>) và 21 ngày điều trị (D<sub>21</sub>) thì thời lượng giấc ngủ của 2 nhóm đều tăng lên rõ rệt lần lượt là 6,07 giờ và 6,68 giờ (nhóm NC), ở nhóm đối chứng là 5,83 giờ và 6,38 giờ. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với P<0,05.

- *Làm giảm thời gian đi vào giấc ngủ :* Sau 21 ngày điều trị tỷ lệ bệnh nhân có thời gian đi vào giấc ngủ 16-30 phút ở nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng lần lượt là 97,8% và 99.6%.

- *Tăng hiệu quả giấc ngủ :* Tại thời điểm D<sub>21</sub> thì 100% bệnh nhân có hiệu quả giấc ngủ trên 75% ở cả 2 nhóm. Trong đó, tỷ lệ bệnh nhân có hiệu quả giấc ngủ >85% ở nhóm nghiên cứu là 77,8% cao hơn so với nhóm đối chứng (48,9%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với P<0,05.

- *Cải thiện chất lượng giấc ngủ:* Sau 21 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả khá và tốt ở nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng lần lượt là 100% và 95,5%. Đặc biệt, tỷ lệ chất lượng giấc ngủ loại tốt là 44,4% ở NNC cao hơn ở NĐC là 24,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với P<0,05.

- *Hiệu quả làm giảm các hình thái rối loạn giấc ngủ :* Sau 21 ngày điều trị thì tỷ lệ bệnh nhân không thức giấc sớm và thức giấc sớm 1 lần/tuần của nhóm

nghiên cứu lần lượt đạt 71,1% và 28,9%; nhóm đối chứng là 17,8% và 80%. Không còn bệnh nhân thức giấc sớm >3lần/tuần ở cả hai nhóm.

- ***Giảm các rối loạn trong ngày*** : Cụ thể sau 21 ngày điều trị thì tỉ lệ bệnh nhân không có triệu chứng rối loạn trong ngày và có triệu chứng rối loạn trong ngày 1 lần/tuần của nhóm nghiên cứu lần lượt đạt 57,8% và 42,2% ; nhóm đối chứng là 23,9% và 71,1%. Như vậy, tỷ lệ bệnh nhân không còn triệu chứng rối loạn trong ngày ở nhóm nghiên cứu cao hơn so với nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ( với  $P < 0,05$ ). Không còn bệnh nhân xuất hiện triệu chứng rối loạn trong ngày >3lần/tuần ở cả hai nhóm.

- ***Cải thiện tình trạng buổi sáng***

- ***Làm giảm các triệu chứng kèm theo mất ngủ***

- ***Biến đổi các điểm trong thang PSQI*** : Cải thiện của các yếu tố trong thang điểm PSQI. Tổng điểm PSQI sau điều trị giảm rõ rệt

## **KIẾN NGHỊ**

Kết quả nghiên cứu cho thấy Viên nén “Ích khí an thần – HVY” có tác dụng tốt trong điều trị mất ngủ không thực tổn. Tuy nhiên, cỡ mẫu chưa đủ lớn nên cần tiếp tục nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân lớn hơn để có đánh giá khách quan tác dụng của sản phẩm.

# TÀI LIỆU THAM KHẢO

## TIẾNG VIỆT

1. **Trần Thị Bình An** (1995), *Các test tâm lý sử dụng cho người lớn, một số phương pháp trong chẩn đoán và điều trị các rối loạn tâm thần*, Kỹ yếu công trình nghiên cứu khoa học, Bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội tr: 606.
2. **Trần Quốc Bảo** (2011), *Thuốc y học cổ truyền và ứng dụng lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học.
3. **Đinh Văn Bền** (2002), *Điện não đồ ứng dụng trong thực hành lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học Hà nội. Tr 32; 69- 76.
4. **Trần Hữu Bình** (2005), *Rối loạn giấc ngủ không thực tồn*, Tài liệu giảng dạy sinh viên Y5, Bộ môn Tâm thần Trường Đại học Y Hà Nội, tr, 245-251.
5. **Trần Hữu Bình** (2006), *Rối loạn giấc ngủ không thực tồn* , Bài giảng Bộ môn tâm thần học, Trường Đại học Y Hà Nội, 62.
6. **Nguyễn Thanh Bình** (2012), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, đa ký giấc ngủ và hiệu quả của thở áp lực dương liên tục trong điều trị hội chứng ngừng thở do tắc nghẽn khi ngủ*”. Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà nội, tr 3, tóm tắt tr 23.
7. **Đậu Xuân Cảnh** (2017), *Giáo trình nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, tr 168-177.
8. **Đỗ Trung Đàm** (2014) “*Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc*” Nhà xuất bản Y học.
9. **Đỗ Trí Đức** (2005), *Đánh giá tác dụng điều trị đau và mất ngủ bằng điện châm ở bệnh nhân ung thư vòm họng* , Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà nội, tr 66.

10. **Lê Thị Hương Giang** (2002) *Đánh giá hiệu quả lâm sàng điều trị mất ngủ không thực tổn (thể tâm tỳ hư) bằng điện châm*, Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà nội, tr 4, 78.
11. **Nguyễn Thị Hương Giang** (2017) *Đánh giá tác dụng điều trị mất ngủ của bài thuốc Hậu thiên lục vị phương ở phụ nữ mãn Kinh*, Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà nội, tr 68.
12. **Nguyễn Xuân Bích Huyền** (2013), *Bệnh rối loạn giấc ngủ ngày càng phổ biến ở Việt Nam*, Tạp chí Y học thực hành-Trung tâm sức khỏe cộng đồng số 6/2013; tr.37-45.
13. **Ngô Quang Hùng** (2003), *Đánh giá tác dụng của điện châm trên bệnh nhân suy nhược thần kinh thể cường*, Luận văn thạc sỹ , trường đại học Y Hà nội.
14. **Đinh Hữu** (2012), *Rối loạn giấc ngủ ở người*, Bài giảng sinh lý học- Trường đại học khoa học tự nhiên thuộc Đại học Quốc gia Hà Nội, tr. 48-56.
15. **Lý Duy Hưng** (2008), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng rối loạn giấc ngủ trong các rối loạn liên quan stress*, Luận văn thạc sỹ y học , trường đại học Y Hà nội. tr 73, 74.
16. **Bùi Quang Huy** (2019), *Rối loạn giấc ngủ*, Nhà xuất bản Y học, tr 14-52.
17. **Lê Thế Khoát** (2014), *Đánh giá tác dụng của điện châm và cứu kết hợp với xoa bóp bấm huyệt trong điều trị mất ngủ không thực tổn*. Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ chuyên khoa cấp II, trường Đại học Y Dược Thái bình năm 2014, tr 74
18. **Nguyễn Nhược Kim** (2012) , *Bài giảng nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, 191.

- 19.Vũ Trọng Nam** (2015), “*Đánh giá tác dụng bài thuốc Cứu vị ích tâm thang kết hợp tập dưỡng sinh trong điều trị rối loạn giấc ngủ mạn tính*”, Luận văn thạc sỹ Y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
- 20.Lê Thị Tuyết Lan** (2010), “*Rối loạn giấc ngủ là một trong những rối loạn tâm thần là một bệnh “Tâm thần hiện đại” chiếm tỷ lệ cao*”. Báo cáo hội thảo tại Huế 2010, “*Vấn đề toàn cầu hoá, thành thị hoá và sức khoẻ tâm thần*”.
- 21.Vũ Thị Châu Loan** (2016), *Đánh giá kết quả điều trị mất ngủ không thực tổn bằng phép thư giãn Y học cổ truyền*, Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II . Trường Đại học Y Hà Nội.
- 22.Hội đồng dược điển.** (2018). *Dược điển Việt Nam V.* Bộ Y Tế.
- 23.Đoàn Văn Minh** (2009) *Đánh giá tác dụng điện châm huyết Nội quan, Thần môn, Tam âm giao trong điều trị mất ngủ không thực tổn.* Luận văn thạc sỹ y học , trường đại học Y Hà nội, tr 69, 70.
- 24.Phạm Minh** (2012), “*Tại sao phụ nữ dễ mất ngủ*”, Tạp chí Y học thực hành – Trung tâm sức khoẻ cộng đồng số 6/2012, tr 27-31.
- 25.Nguyễn Thị Bích Ngọc** (2014), *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và đa ký giấc ngủ ở bệnh nhân mất ngủ mãn tính tại bệnh viện lão khoa trung ương.* Luận văn tốt nghiệp bác sỹ, trường đại học Y Hà nội, tr 54, 55.
- 26.Trần Viêt Nghị** (2003), “*Strees và các rối loạn liên quan strees trong lâm sàng tâm thần học*” và “*Các rối loạn liên quan với strees và điều trị học Tâm thần*”. (Tài liệu giảng dạy sau đại học, Bộ môn Tâm thần Trường Đại học Y Hà Nội) tr 3-10.
- 27.Nguyễn Văn Pha, Nguyễn Quang Thọ** (1981), “*Sơ bộ vận dụng lý luận YHCT điều trị 223 bệnh nhân Suy nhược thần kinh bằng châm cứu*”, Tạp chí Đông y , 173-174, tr 40-43



- 28.Đỗ Thị Phương (2016)** Bài giảng y học cổ truyền "Mất ngủ" , Trường Đại học Y Hà Nội- Khoa y học cổ truyền, tập 2, Nhà xuất bản Y học 293-298.
- 29.Bùi Minh Sang (1998)**, *Nghiên cứu tác dụng điều trị của thuốc "Trung thanh hoàn" Trên bệnh nhân suy nhược thần kinh*, Luận văn Thạc sỹ khoa học y dược , Học viện Quân Y.
- 30.Nguyễn Văn Tâm (2019)** "*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* ", Luận án tiến sĩ y học, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.
- 31.Phạm Quang Thành (2019)** đã "*Đánh giá tác dụng bài thuốc Ngủ ngon dưỡng tâm HV kết hợp bài tập thư giãn trong điều trị mất ngủ không thực tổn* ", Luận văn Thạc sỹ, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.
- 32.Nguyễn Thị Thu Thủy (2012)** đã "*Nghiên cứu tác dụng bài thuốc nam TTL trong điều trị chứng thất miên* ", Luận văn Thạc sỹ, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.
- 33.Trần Thúy và Vũ Nam (2006)**, *Chẩn đoán bằng mạch chân và thiết chẩn*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
- 34.Phạm Ngọc Thanh (2011)**, "*Rối loạn giấc ngủ làm tăng nguy cơ trầm cảm sau sinh*", Tạp chí mang thai vn và tạp chí Y học số 5/2011 Bệnh viện Nhi Đồng I Thành phố Hồ Chí Minh, tr 25-37.
- 35.Trần Văn Thanh (2014)**, "*Nghiên cứu tác dụng của châm loa tai (nhĩ châm) trên bệnh nhân rối loạn giấc ngủ do Stress*" Đề tài cấp Thành phố Hà nội, tr 10, 11, 15.
- 36.Lương Hữu Thông (1995)** *Nghiên cứu điều trị mất ngủ (trên 100 bệnh nhân)* Luận văn bác sĩ chuyên khoa II , Trường đại học Y Hà nội.
- 37.Võ Văn Tới (1995)**, "*Bệnh rối loạn giấc ngủ ngày càng phổ biến ở Việt Nam*", *Bài giảng giấc ngủ sinh lý và rối loạn giấc ngủ* - Bộ môn Kỹ thuật

Y sinh - Trường Đại học Quốc tế thuộc Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh.

- 38. Tổ chức Y tế Thế giới** (2014), “F51.0 Rối loạn giấc ngủ không thực tồn” *Bảng phân loại thống kê quốc tế về bệnh tật và các vấn đề sức khỏe có liên quan phiên bản lần thứ 10*, 134-136.
- 39. Nam Dược thần hiệu**, NXB Y học, 1993, 169-170.
- 40. Nạn Kinh**-NXB Y học, 1995, 30.
- 41. Viện Đông Y** (1968), *Thuốc Nam và Châm cứu phần Y* – NXB Y học và Thể Dục Thể Thao, 207.
- 42. Viện nghiên cứu Y học Thượng hải** (2000), *Chữa bệnh nội khoa bằng y học cổ truyền Trung quốc* - NXB Thanh hoá, 2000, 68, 194, 228, 240.
- 43. Suy nhược thần kinh và mất ngủ** (2004), Nhà xuất bản khoa học kỹ thuật Giang tây Trung quốc Thái Thụ Đào chủ biên - Nhà Xuất bản lao động Hà nội 2004. tr 23, 26, 33.
- 44. Tâm thần học và tâm lý học** (2007), Bộ môn tâm thần học và tâm lý học, Học viện Quân y, 227-232.
- 45. Cẩm nang bệnh** (2010), “Rối loạn giấc ngủ” *trong thông tin sức khỏe cộng đồng 7/2010*, Thư viện y học trung ương, chuyên đề tâm thần học, tr. 50-60.
- 46. Cẩm nang bệnh học** (2013), “Rối loạn giấc ngủ-chữa khó hay dễ”, Nội san số đặc biệt chào mừng 50 năm thành lập bệnh viện Tâm thần Trung ương I, tr61-64.
- 47. Giáo trình bệnh học tâm thần**; Học viện quân y (2016); Nhà xuất bản quân đội nhân dân, 459, 464, 467.

**TIẾNG ANH**

- 48. Bjorvatn et al** (2017), “*High prevalence of insomnia and hypnotic use in patients visiting their general practitioner*”, *Family Practice*, 34(1), 20–24.
- 49. Bayon và cộng sự** (2014), “*Sleep debt and obesity*”, *Annals of Medicine*, 46(5), 264-272.
- 50. Buxton và Marcelli** (2010), “*Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States*”, *Social Science & Medicine*, 71(5), 1027-1036.
- 51. Faraut và cộng sự** (2012), “*Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery*”, *Sleep Medicine Reviews*, 16(2), 137-149.
- 52. Yaffe et al** (2014), “*Connections between sleep and cognition in older adults*”, *The Lancet Neurology*, 13(10), 1017-1028.
- 53. Michael J. Sateia** (2017), “*Payer Perspective of the American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia*”, *J Clin Sleep Med*, 13(2), 155–157.
- 54. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL** (2017), “*Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline*”, *J Clin Sleep Med*, 13(2), 307–349.
- 55. Brady A. Riedner** (2016), “*Regional Patterns of Elevated Alpha and High-Frequency Electroencephalographic Activity during Nonrapid Eye Movement Sleep in Chronic Insomnia: A Pilot Study*”, *Sleep Research Society*, 39(4), 801–812.
- 56. Julia A. Shekleton** (2014), “*Neurobehavioral Performance Impairment in Insomnia: Relationships with Self-Reported Sleep and Daytime Functioning*”, *Sleep Research Society*, 37(1), 107–116.

**57.Hsi-Chung Chen** (2013), “A Nine-Year Follow-up Study of Sleep Patterns and Mortality in Community-Dwelling Older Adults in Taiwan”, 36(8), 1187–1198.

**58.Nidus Information Services** (2000) Inc, by arrangement. From well - Connected Report: Insomnia. June 2000. (Online) www.well-connected.com Last reviewed 2001.

**59. American Psychiatric Association** (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*.Arlington, VA American Psychiatric Association

### TIẾNG TRUNG :

**60. 施楚明(2015)**,天王补心丹配合西药舒乐安定治疗阴虚失眠50例的疗效观察

出处：《中医临床研究》2015年第14期92-93.

**61. 赵世昌(2017)**, 解郁养血安神汤治疗失眠临床观察

出处：《光明中医》2017年第16期2365-2367.

**62. 赵国鹏,张红丽, 薛晨,etal(2017)**,酸枣仁汤治疗更年期失眠患者的疗效分析

出处：《山西中医》2017年第2期20-21,31.

**63. 吴晓 (2018)**,小柴胡汤联合酸枣仁汤治疗不寐的临床疗效评价

出 处：《临床医药文献杂志(电子版)》2018年第34期156-157.

**Phụ lục 01**  
**BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ MẤT NGỦ KHÔNG THỰC TỒN  
CỦA VIÊN NÉN ÍCH KHÍ AN THẦN- HVY TRÊN LÂM SÀNG**

STT.....Mã số bệnh án.....

**PHẦN HÀNH CHÍNH**

Họ và tên : ..... Tuổi ..... Giới .....

Tôn giáo                    1. Không                    2. Có

Dân tộc                    1. Kinh                    2. Khác

Trình độ học vấn        1. Không biết chữ        2. Tiểu học            3. THCS            4. THPT

                                    5. Trên ĐH,CĐ,TC

Nghề nghiệp            1. Viên chức, hưu trí    2. Nông dân            3. Công nhân

                                    4. Tự do                    5. Sinh viên

Nơi sống                    1. Nông thôn            2. Thành thị            3. Miền núi

Tình trạng hôn nhân    1. Chưa kết hôn        2. Đã kết hôn        3. Ly thân, ly dị    4. Góa

Hoàn cảnh gia đình    1. Sống cùng gia đình    2. Sống cô đơn        3. Khác

Địa chỉ liên hệ: .....SDT: .....

Ngày vào viện: .....

Ngày ra viện: .....

Tổng số ngày điều trị: .....

Các chuyên khoa đã khám trước khi vào viện: .....

**LÝ DO VÀO VIỆN**

.....

**A / PHẦN Y HỌC HIỆN ĐẠI**

**I. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG**

1. Các triệu chứng về mất ngủ

a. Triệu chứng về mất ngủ

Triệu chứng	Thời điểm			
	D <sub>0</sub>	D <sub>5</sub>	D <sub>15</sub>	D <sub>21</sub>
Thời lượng giấc ngủ				
Thời lượng đi vào giấc ngủ (phút)				
	< 15			
	16-30			
	31-60			
	> 60			

Hiệu quả giấc ngủ (HQGN) (%)					
	< 65				
	65-74				
	75-84				
	> 85				
Chất lượng giấc ngủ (CLGN)					
	Tốt				
	Khá				
	Trung bình				
	Kém				
Thức giấc sớm (TGS) (lần/ tuần)					
	0				
	1				
	2				
	≥ 3				
Rối loạn trong ngày (RLTN) (lần/tuần)					
	0				
	1				
	2				
	≥ 3				
Tình trạng buổi sớm (TTBS)					
	Nặng				
	Không đổi				
	Cải thiện				
	Tốt				

b. Thời gian kéo dài triệu chứng mất ngủ :

2. Các triệu chứng kèm theo mất ngủ

Triệu chứng	Thời điểm			
	D <sub>0</sub>	D <sub>5</sub>	D <sub>15</sub>	D <sub>21</sub>
Hoa mắt, chóng mặt				
Cáu gắt				
Mệt mỏi				
Sút cân				
Hay quên				

Giảm tập trung				
Ngủ gà				
Ngáp vặt				
Lo lắng bệnh				

## II. Tiền sử :

1. Bản thân : .....
2. Gia đình : .....
3. Thói quen liên quan tới mất ngủ: 1. Có 2. Không

TT	Thói quen	Mã	Thời gian
1	Rượu, bia		
2	Thuốc lá		
3	Cafe		
4	Khác		

## III. TRIỆU CHỨNG CẬN LÂM SÀNG

STT	Chỉ số	Trước điều trị (D <sub>0</sub> )	Sau điều trị (D <sub>21</sub> )
1	Hồng cầu (T/L)		
2	Bạch cầu (G/L)		
3	Tiểu cầu (G/L)		
4	Huyết sắc tố (g/l)		
5	Urê máu (mmol/l)		
6	Creatinin máu (mmol/l)		
7	Glucose (mmol/l)		
8	ALT (u/l)		
9	AST (u/l)		

## IV. CHẨN ĐOÁN THEO YHHĐ :

### B/ Y HỌC CỔ TRUYỀN :

#### I. VỌNG CHẨN:

1. Hình thái: 1. Gầy 2. Béo 3. Cân đối 4. Nằm co 5. Ưa tĩnh 6. Nằm duỗi 7. Hiếu động 8.

Khác

2. Thần : 1. Còn thần 2. Không còn thần 3. Khác

3. Sắc: 1. Bạch (trắng) 2.Đỏ 3. Vàng 4. Xanh 5. Đen 6. Bình thường 7. Khác

4. Trạch 1. Tươi nhuận 2. Khô 3. Khác

5. Lưỡi:

- Chất lưỡi: 1 Bình thường 2 Bệu 3 Gầy mỏng 4 Nứt 5 Cứng 6. Loét 7 Lệch 8. Rụt 9.

khác

- Sắc lưỡi: 1.Hồng 2.Nhợt 3.Đỏ 4.Đỏ sẫm 5.Xanh tím 6.Đám ứ huyết 7. Khô 8 Nhuận

9. khác

- Rêu lưỡi: 1. Có 2. Không 3. Bong 4. Dày 5. Mỏng 6. Ướt 7. Khô 8. Dính 9. Trắng  
10. Vàng 11.Đen 12. Khác

## II. VẤN CHẨN:

1. Âm thanh:

- Tiếng nói: 1. Bình thường, 2. To 3. Nhỏ 4. Đứt quãng 5. Khàn 6. Ngong, 7. Mất, 8.

Khác

- Hơi thở: 1. Bình thường 2. Đứt quãng 3. Ngắn, 4. Mạnh 5. Yếu 6. Thô 7. Rít 8. Khò khè  
9. Chậm 10.Gấp 11. Khác

- Ho:.....Có .....Không .....

1. Ho liên tục 2. Con 3. Ít 4. Nhiều 5. Khan 6. Có đờm 7. Khác

- Ợ: 1. Có 2. Không

- Nấc 1. Có 2. Không

2. Mùi: - Mùi cơ thể, mùi hơi thở: 1. Có 2. Không

- 1. Chua 2. Khắm 3. Tanh 4. Thối 5. Hôi 6. Khác

- Chất thải biểu hiện bệnh lý 1. Có 2. Không



1. Đờm 2. Chất nôn 3. Phân 4. Nước tiểu 5. Khí hư 6. Kinh nguyệt 7. Khác

### III. VẤN CHẨN:

1. Hàn nhiệt:

- Biểu hiện: 1. Bình thường 2. Hàn 3. Nhiệt 4. Khác

1. Thích nóng 2. Sợ nóng 3. Thích mát 4. Sợ lạnh 5. Trong người nóng 6. Trong người lạnh 7. Rét run

8. Hàn nhiệt vắng lai 9. Khác

2. Mồ hôi: 1. Bình thường 2. Không có mồ hôi 3. Tự hãn 4. Đạo hãn 5. Nhiều 6. Ít 7.

Khác

3. Đầu mặt: - Biểu hiện bệnh lý: 1. Có 2. Không

- Đau đầu: 1. Một chỗ 2. Nửa đầu 3. Cả đầu 4. Di chuyển 5. Ê ẩm như bị buộc lại 6. Nhói

7. Căng 8. Nặng đầu

- Mắt: 9. Hoa mắt chóng mặt 10. Nhìn không rõ

- Tai: 11. Ò 12. Điếc 13. Nặng. 14. Đau

- Mũi: 15. Ngạt 16. Chảy nước 17. Chảy máu cam 18. Đau

- Họng: 19. Đau 20. Khô

- Cổ vai: 21. Mỏi 22. Đau 23. Khó vận động 24. Khác

4. Lưng: Biểu hiện bệnh lý: 1. Có 2. Không

1. Đau 2. Khó vận động 3. Co cứng cơ 4. Khác

5. Bụng và ngực: Biểu hiện bệnh lý: 1. Có 2. Không

1. Tức 2. Đau 3. Sôi 4. Nóng ruột 5. Đầy trướng 6. Ngột ngạt khó thở 7. Đau tức cạnh sườn

8. Bồn chồn không yên 9. Đánh trống ngực 10. Khác

6. Chân tay: Biểu hiện bệnh lý 1. Có 2. Không

7. Ăn:

- Biểu hiện bệnh lý  1. Có 2. Không  
 1. Thích nóng 2. Thích mát 3. Ăn  
nhiều 4. Ăn ít 5. Đắng miệng 6. Nhạt miệng 7. Thèm ăn  
8. Chán ăn 9. Ăn vào bụng chướng 10. Khác

8. Uống:

- Biểu hiện bệnh lý:  1. Có 2. Không  
  
Thích uống: 1. Mát, 2. Ấm nóng, 3. Nhiều, 4. Ít 5. Khác

9. Đại tiểu tiện:

- Biểu hiện bệnh lý:  1. Có 2. Không  
  
- Tiểu tiện: 1. Vàng 2. Đỏ 3. Đục 4. Buốt 5. Dắt 6. Không tự chủ 7. Bí 8. Khác  
  
- Đại tiện: 1. Táo 2. Nhão 3. Sóng 4. Toàn nước 5. Nhảy mũi 6. Bí 7. Khác

10. Ngủ

- Biểu hiện bệnh lý  1. Có 2. Không  
  
1. Khó vào giấc ngủ 2. Hay tỉnh 3. Dậy sớm 4. Hay mơ 5. Khác

11. Kinh nguyệt, sinh dục:

- *Kinh nguyệt*: biểu hiện bệnh lý  1. Có 2. Không  
  
+ Rối loạn kinh nguyệt: 1. Đến trước kỳ 2. Đến sau kỳ,  
3. Lúc đến trước kỳ lúc đến sau kỳ 4. Tắc kinh 5. khác  
  
+ Thống kinh: 1. Đau trước kỳ 2. Đau trong kỳ 3. Đau sau kỳ, 4. Khác  
  
+ Đới hạ, 1. Vàng 2. Trắng 3. Hôi 4. Hồng 5. Khác

- Rối loạn khả năng sinh dục :

1. Có

2. Không

+ Nam: 1. Yếu khi giao hợp 2. Liệt dương 3. Di tinh 4. Hoạt tinh 5. Mộng tinh 6.

Lãnh tinh

+ Nữ: 7. Không thụ thai 8. Sảy thai/động thai 9. Sảy thai liên tiếp 10. khác

12. Điều kiện xuất hiện bệnh: 1. Có

2. Không

#### IV. THIẾT CHẨN:

1. Xúc chẩn:

- Da: 1. Bình thường 2. Khô 3. Nóng 4. Lạnh 5. Ướt 6. Chân tay nóng,  
7. Chân tay lạnh 8. Ấn lõm 9. Ấn đau 10. Cục cứng 11. Khác

- Mồ hôi: 1. Toàn thân 2. Trán 3. Tay chân 4. Khác

- Cơ xương khớp: 1. Săn chắc 2. Mềm 3. Căng cứng 4. Co cơ ấn đau  
5. Gân đau 6 Xương khớp đau 7. khác

- Bụng: 1. Mềm 2. Chướng 3. Cổ chướng 4. Có hòn cục 5. Đau thiện ấn 6. Đau cự ấn 7.  
Khác

2. Mạch chẩn: 1. Phù 2. Trầm 3. Trì 4. Sác 5. Tế 6. Huyền 7. Hoạt 8. Vô lực 9. Có lực  
10. Khác

- Tổng khán: Bên phải (Khí, dương):.....  
Bên trái.(Huyết, âm).....

- Vi khán

+ Mạch tay trái: Thôn , Quan  Xích

+ Mạch tay phải: Thôn , Quan , Xích

#### V. CHẨN ĐOÁN:

- Bệnh danh:.....

- Bát cương: .....

- Tạng phủ - Kinh lạc: .....

- Nguyên nhân:.....

#### VI. ĐIỀU TRỊ:

I. Điều trị đơn thuần YHCT

1. Pháp điều trị:

.....

2. Phương thuốc:

.....

3. Chế độ dinh dưỡng: 1. Lỏng                      2. Đặc                      3. Kiên                      4. Khác

4. Chế độ chăm sóc:    1. Cấp I                      2. Cấp II                      3. Cấp III

**VII. DỰ HẬU (TIÊN LƯỢNG) .....**

**VIII. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

<b>Triệu chứng</b>	<b>Có</b>	<b>Không</b>
Buồn nôn		
Đầy bụng, chán ăn		
Đau bụng		
Háo khát		
Táo bón		
Ỉa chảy		
Sân ngứa		
Huyết áp		

**Thầy hướng dẫn duyệt bệnh án**

**Ngày....., tháng....., năm.....  
Người thực hiện**

## PHỤ LỤC 02

### VIỆN NGHIÊN CỨU Y DƯỢC CỔ TRUYỀN BÁCH THẢO DƯỢC

#### XÁC NHẬN QUY TRÌNH SẢN XUẤT TÓM TẮT VIÊN NÉN BAO FILM ÍCH KHÍ AN THÀNH

##### I. THÀNH PHẦN VÀ ĐẶC ĐIỂM NGUYÊN LIỆU :

tt	Tên nguyên liệu	Tên khoa học	Tiêu chuẩn
1	Đinh lăng	<i>Radix polysciacis</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐVN IV
2	Lạc tiên	<i>Herba passiflorae foetidae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐVN IV
3	Bình vôi	<i>Tuber stephaniae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐVN IV
4	Ba kích nam	<i>Radix morindae officinalis</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐVN IV
5	Vông nem	<i>Folium erythrinae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐVN IV

Tất cả các nguyên liệu được kiểm tra tại phòng kiểm nghiệm của công ty theo tiêu chuẩn của dược điển Việt Nam IV. Yêu cầu phải đạt trước khi đưa vào sản xuất.

##### II. CÔNG THỨC SẢN XUẤT :

tt	Tên nguyên liệu	Hàm lượng 1 viên dạng dược liệu (mg)	Hàm lượng 1 viên dạng cao khô (mg)	Cao khô hỗn hợp tương ứng 1 viên (mg)
1	Đinh lăng	1.667mg	163mg	703 mg
2	Lạc tiên	1.667mg	147mg	
3	Bình vôi	833mg	81mg	
4	Ba kích nam	1.667mg	167mg	
5	Vông nem	1.667mg	145mg	



### III. XỬ LÝ NGUYÊN LIỆU :

#### 1. Bào chế, chế biến :

Các nguyên liệu được bào chế, chế biến theo dược điển Việt Nam IV.

#### 2. Chiết xuất cao đặc :

2.1. Phương pháp chiết xuất  
phương pháp chiết nước

2.2. Điều kiện chiết xuất

- Số lần chiết : 2
- Tỷ lệ dung môi : dược liệu = 7:1
- Nhiệt độ chiết : 100°C
- Thời gian chiết : 3h cho lần 1 và 2h cho lần 2
- Để lắng và lọc trước khi cô cao

2.3. Cô cao

- Phương pháp cô : cô hờ, áp suất thường
- Nhiệt độ cô : 100°C
- Độ ẩm cao : cô về cao có độ ẩm 15 – 20%

#### 3. Làm cao khô :

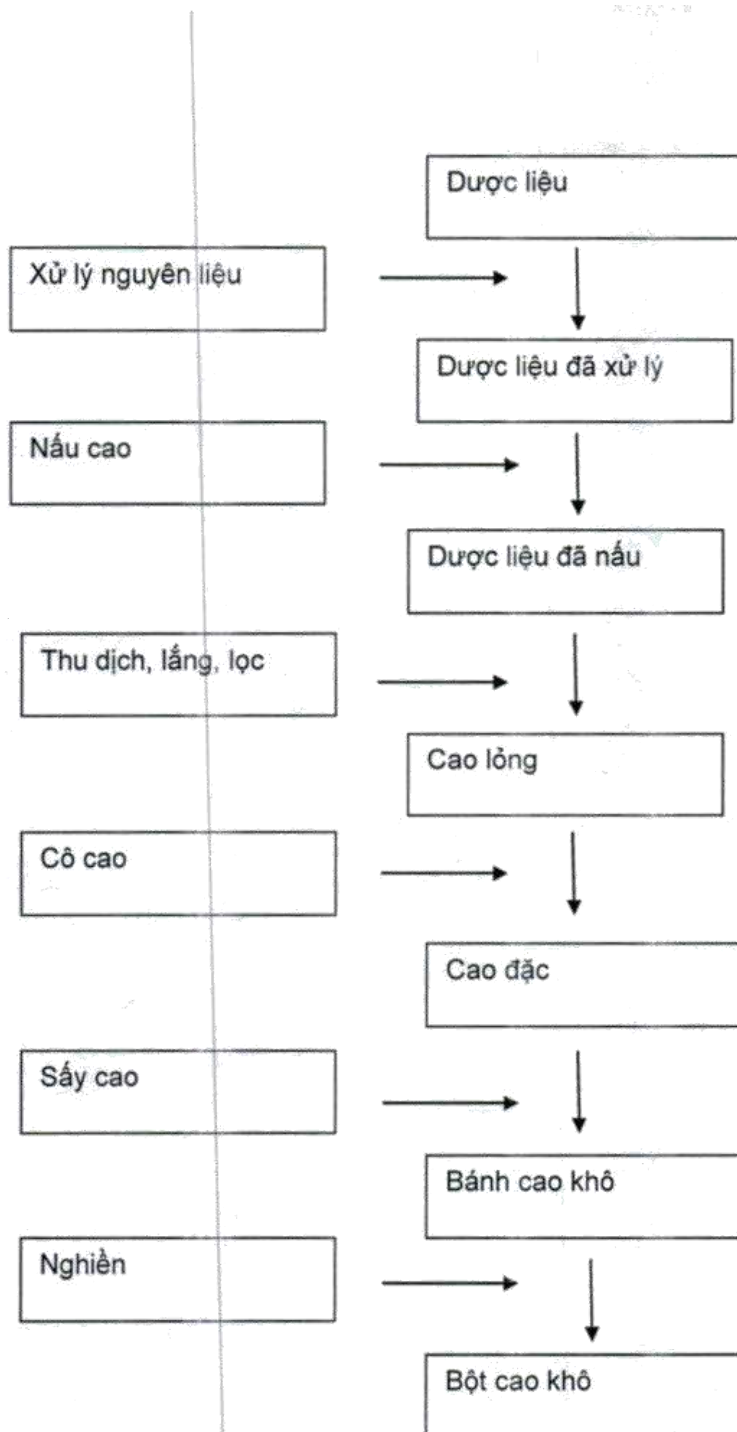
Cao đặc còn nóng được đổ mỏng ra khay lót nilon chống dính.

Sấy ở 80°C đến khô (62h) ; cao khô độ ẩm 1,7%.

Bánh cao khô được bẻ vỡ rồi nghiền thành bột mịn.

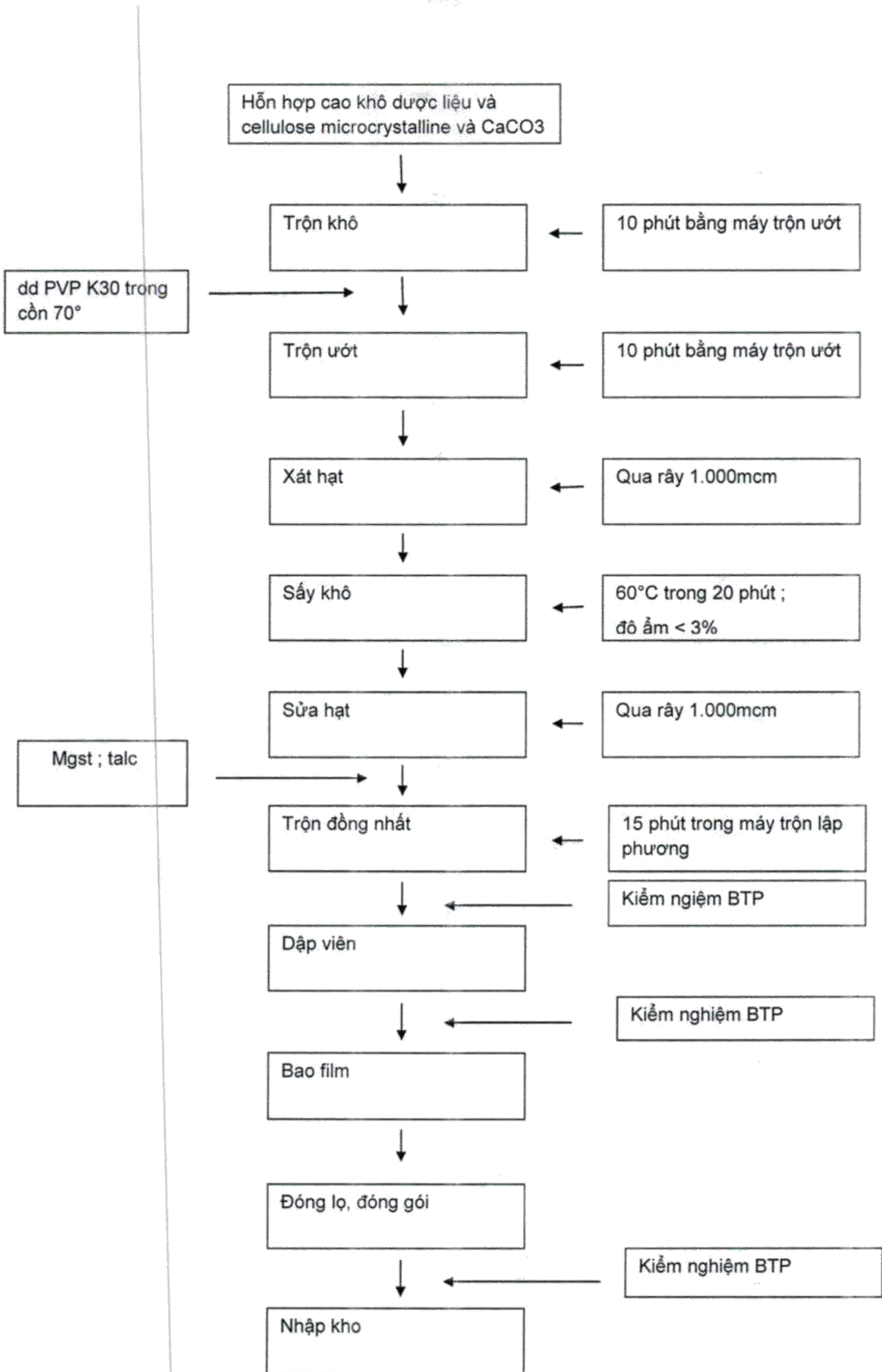
Tỷ lệ cao tổng khô thu được đạt 9,4% so với tổng dược liệu.

#### 4. Sơ đồ mô tả :



#### IV. QUY TRÌNH SẢN XUẤT :

##### 1. Sơ đồ sản xuất :



11/11/2023



## 2. Mô tả quy trình sản xuất :

### 2.1. chuẩn bị :

- Kiểm tra dọn quang dây chuyền theo SOP.
  - Công nhân phải được trang bị đầy đủ dụng cụ bảo hộ lao động, vệ sinh sạch sẽ, đeo găng tay khi thao tác công việc theo đúng quy trình thao tác chuẩn.
- Tổ trưởng, IPC phải kiểm tra việc thực hiện tốt công việc này theo SOP đã phê duyệt.*

### 2.2. tiến hành sản xuất :

#### a. Nhào trộn

Pha chế tá được định :

- Ngâm và hòa tan PVP K30 trong ethanol 70°

Thiết bị: Máy trộn ướt tạo hạt JP300

- Cài đặt thông số máy:

	Thông số cài đặt	Ghi chú
Thời gian trộn khô	10 phút	
Thời gian trộn ướt tạo hạt	10 phút	
Tốc độ cánh trộn	30 vòng/phút	

- Tiến hành: cho hỗn hợp cao dược liệu và cellulose microcrystalline và CaCO<sub>3</sub> vào máy trộn, trộn khô 10 phút cho đều rồi đổ từ từ dung dịch PVP K30 trong cồn 70° lên khối bột. Bật máy, thời gian trộn là 10 phút.
- Sau khi hết thời gian trộn. xả khối bột ẩm vào các xô có lồng túi PE.

#### b. Xát hạt

- Nguyên liệu: Hỗn hợp bột ẩm ở trên.
- Thiết bị: rây xát hạt, cỡ lưới 1.000 mcm,
- Côm sau khi xát, cho vào thuyền sấy của máy sấy tầng sôi để sấy khô.

#### c. Sấy khô

- Nguyên liệu: Hạt côm còn ẩm từ giai đoạn trên.
- Thiết bị: Máy sấy tầng sôi tự động FG-120 Cài đặt thông số:

11/01/2024

	<b>Thông số vận hành</b>
Tốc độ quạt hút	1800-2000
Vị trí cửa gió vào	4
Thời gian làm việc (phút)	15 – 17
Nhiệt nguồn °C	70
Nhiệt làm việc °C	60
Số lần đóng mở cửa	4
Số lần giữ túi	2

- Kết thúc quá trình sấy, khi hàm ẩm hạt đạt 2,5 - 3%

*d. Sửa hạt*

- Nguyên liệu: hạt cốm đã sấy khô ở giai đoạn trên.

- Thiết bị: rây 1.000mcm

- Tiến hành:

- Rây cốm đã sấy khô qua rây 1.000mcm.

+ Cân tổng khối lượng cốm thu được.

+ Ghi nhãn.

*e. Trộn đồng nhất*

- Nguyên liệu: cốm đã sấy khô và 2% magnesium stearat và 2% talc

- Thiết bị: máy trộn lập phương

- Cài đặt thông số:

+ Vận tốc trộn: 20 vòng/phút

+ Thời gian trộn: 15 phút

-Tiến hành: Hỗn hợp Talc, Magnesium stearat, cốm khô cho vào máy, sau khi trộn xong thu lại cốm qua rây 1.400 mm.

- Sau khi trộn xong, đựng cốm trong 2 lần túi PE buộc kín, cân khối lượng cốm thu được, dán nhãn và ghi vào hồ sơ lô.

+ Nhập kho bán thành phẩm cốm.

+ Lấy mẫu kiểm tra bán thành phẩm cốm:

*f. dập viên :*

- sau khi kết quả kiểm tra bán thành phẩm cốm đạt kết quả tiến hành chuyển cốm sang dập viên.

- nguyên liệu : bán thành phẩm cốm trên

- thiết bị : sử dụng máy dập viên CH - 20 để dập viên.

- Yêu cầu : khối lượng viên : 1.200mg +/- 5%
  - sau khi đóng xong chứa vào 2 lần túi PE, nhập kho bán thành phẩm
  - lấy mẫu viên kiểm tra bán thành phẩm viên
- Nhân viên đóng nang phải kiểm tra 15 phút/lần trong quá trình đóng nang.

*g. bao film :*

- sau khi kết quả kiểm tra bán thành phẩm viên đạt kết quả tiến hành chuyển viên qua bao film.
- viên bao film màu hồng đậm
- công thức bao film có các thành phần sau : HPMC E15 ; HPMC E6 ; PEG 6000 ; talc ; Titan dioxyd ; cồn 96° ; nước RO ; oxyd sắt đỏ.
- Thiết bị: Máy bao film NF-30 Cài đặt thông số:

	<b>Thông số vận hành</b>
Nhiệt nguồn °C	55-60
Nhiệt làm việc °C	45-50
Tốc độ nổi bao (vòng/phút)	3-12
Thời gian sấy viên trước phun dịch (phút)	30
Tốc độ phun dịch (ml/h)	2.000 – 6.000
Thời gian phun dịch (phút)	150
Thời gian sấy viên sau phun dịch (phút)	30

*h. đóng lọ :*

- sau khi kết quả kiểm tra bán thành phẩm viên đạt kết quả tiến hành chuyển viên qua đóng lọ.
- đóng lọ : 60 viên/lọ.

*i. đóng gói :*

- quy cách đóng gói theo lệnh sản xuất.

*k. kiểm tra thành phẩm, đạt nhập kho*

V. KẾT QUẢ KIỂM NGHIỆM TRONG QUÁ TRÌNH SẢN XUẤT :

Giai đoạn kiểm tra	Nội dung kiểm tra	Phương pháp kiểm tra	Tiêu chuẩn áp dụng	Kết quả	Người tiến hành	Người kiểm tra
Trộn đồng nhất	Định tính dược liệu	Sắc ký lớp mỏng	tccs	Dương tính	Nhân viên QC	Trưởng phòng QC
Dập viên	Độ đồng đều khối lượng	cân	tccs	Đạt	Nhân viên vận hành máy	Nhân viên IPC
	Độ rã	Đo độ rã bằng máy đo	tccs	Đạt	Nhân viên IPC	Nhân viên QC
	Định tính dược liệu	Sắc ký lớp mỏng	tccs	Dương tính	Nhân viên QC	Trưởng phòng QC
Bao film	Độ đồng đều khối lượng	cân	tccs	Đạt	Nhân viên vận hành máy	Nhân viên IPC
	Độ rã	Đo độ rã bằng máy đo	tccs	Đạt	Nhân viên IPC	Nhân viên QC
	Định tính dược liệu	Sắc ký lớp mỏng	tccs	Dương tính	Nhân viên QC	Trưởng phòng QC
Đóng gói	Độ đồng đều khối lượng	cân	tccs	Đạt	Nhân viên vận hành máy	Nhân viên IPC
	Độ rã	Đo độ rã bằng máy đo	tccs	Đạt	Nhân viên IPC	Nhân viên QC
	Định tính dược liệu	Sắc ký lớp mỏng	tccs	Dương tính	Nhân viên QC	Trưởng phòng QC



Viện trưởng

*Le Thi Kim Loan*

## ĐẶC TÍNH CÁC VỊ THUỐC TRONG BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU [22]:

### ❖ Đinh lăng

**Tên khoa học:** Radix Polysciacis

**Bộ phận dùng:** Rễ đã phơi sấy khô của cây Đinh lăng [Polysciacis fruticosa (L.) Harm], họ Nhân sâm (Araliaceae).

**Tính vị quy kinh:** Ngọt, bình. Quy vào kinh phế, tỳ, thận.

**Công năng:** Bổ khí, lợi sữa, giải độc.

**Chủ trị:** Suy nhược cơ thể và suy nhược thần kinh, tiêu hóa kém, ngủ kém, phụ nữ sau đẻ ít sữa.

**Thành phần hóa học:** Chất chiết được trong ethanol không được ít hơn 5% tính theo dược liệu khô kiệt.

**Liều lượng:** Ngày dùng từ 2 g đến 6 g, dạng thuốc sắc hoặc thuốc tán bột. Thường phối hợp với một số vị thuốc khác.

### ❖ Lạc tiên

**Tên khoa học:** Herba Passiflorae foetidae

**Bộ phận dùng:** Phần trên mặt đất đã phơi hoặc sấy khô của cây lạc tiên (Passiflora foetida L.), Họ Lạc tiên (Passifloraceae).

**Tính vị quy kinh:** Cam, vi khổ, lương. Vào các kinh tâm, can.

**Công năng:** An thần, giải nhiệt, mát gan.

**Chủ trị:** Suy nhược thần kinh, tim hồi hộp, mất ngủ, ngủ mơ.

**Thành phần hóa học:** Hàm lượng flavonoid toàn phần trong dược liệu tính theo vitexin (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>10</sub>) không được ít hơn 0,6% tính theo dược liệu khô kiệt.

**Liều lượng:** Ngày dùng từ 10 g đến 40 g, dạng thuốc sắc. Ngoài ra có thể uống cao lỏng, siro, rượu thuốc với lượng tương ứng. Nên uống trước khi đi ngủ.

### ❖ Bình vôi

**Tên khoa học:** Tuber Stephaniae

**Bộ phận dùng:** Phần gốc phình ra thành củ đã cạo bỏ vỏ nâu đen ở ngoài thái thành miếng phơi hoặc sấy khô của cây bình vôi [Stephania glabra (Roxb.) Miers].

**Tính vị quy kinh:** khô, cam, lương. Vào kinh can, tỳ.

**Công năng:** An thần, tuyên phế.

**Chủ trị:** Mất ngủ, sốt nóng, nhức đầu, đau dạ dày, ho nhiều đờm, hen suyễn khó thở.

**Thành phần hóa học:** L-tetrahydropalmitin (rotundin)

**Liều lượng:** Ngày dùng từ 6 đến 12g, dạng thuốc sắc, thuốc bột, hoặc rượu thuốc.

### ❖ Ba kích

**Tên khoa học:** Radix Morindae officinalis

**Bộ phận dùng:** Rễ đã phơi sấy khô của cây Ba kích (Morinda officinalis How). họ Cà phê (Rubiaceae).

**Tính vị quy kinh:** Cam, tân, vi ôn. Vào kinh thận.

**Công năng:** bổ thận dương, mạnh gân xương.

**Chủ trị:** Liệt dương, di tinh, tử cung lạnh, phụ nữ khó có thai, kinh nguyệt không đều, bụng dưới đau lạnh, phong thấp tê đau, gân xương mềm yếu.

**Thành phần hóa học:** Không ít hơn 50% tính theo dược liệu khô kiệt.

**Liều lượng:** Ngày dùng từ 3g đến 9g. Dạng thuốc sắc. Thường phối hợp với một số vị thuốc khác.

### ❖ Vông nem

**Tên khoa học:** Folium Erythrinae variegatae.

**Bộ phận dùng:** Lá đã phơi khô của cây Vông nem (Erythrina variegata L.= Erythrina indica Lamk.) Họ Đậu (Fabaceae).

**Tính vị quy kinh:** Khô, bình. Quy vào kinh tâm tỳ.

**Công năng:** An thần, sát trùng

**Chủ trị:** Mất ngủ (uông), mụn nhọt, loét, trĩ, lậu (đắp ngoài)

**Thành phần hóa học:** Hàm lượng alcaloid toàn phần trong dược liệu không ít hơn 0,15% tính theo dược liệu khô kiệt.

**Liều lượng:** Ngày uống 4g đến 6 g, dạng thuốc sắc. Thường phối hợp với các vị thuốc khác.

## **PHỤ LỤC 03**

### **MƯỜI LỜI KHUYÊN DÀNH CHO BỆNH NHÂN MẤT NGỦ**

1. Đi ngủ và thức dậy đúng giờ.
2. Không nên nằm nường trên giường vào buổi sáng, dậy ngay khi thức giấc.
3. Đi ngủ ngay khi có những dấu hiệu buồn ngủ như ngáp, mắt lim dim. Không cố gắng cưỡng lại cơn buồn ngủ.
4. Không đọc những cuốn sách quá lôi cuốn, hấp dẫn vào buổi tối cũng như không xem tivi trên giường ngủ. Tránh những cãi cọ hay tranh luận căng thẳng, tạm quên đi những lo toan, bận tâm trong ngày.
5. Không dùng những chất kích thích như trà, thuốc lá, cà phê, sô cô la, vitamin C vào buổi tối.
6. Ăn tối không trễ quá, nên ăn nhẹ nhàng, không ăn quá no và nên uống một ly sữa vào buổi tối.
7. Không nên chơi những môn thể thao nặng vào buổi tối, trước khi ngủ có thể tắm nước ấm, mát xa nhẹ nhàng tạo cảm giác thư giãn.
8. Phòng ngủ nên bố trí thoáng mát, yên tĩnh, giường gối êm ái, ánh sáng dịu nhẹ.
9. Tránh lạm dụng thuốc ngủ, chỉ dùng khi cần thiết và tham khảo ý kiến thầy thuốc.
10. Cuối cùng, đừng quên rằng tình cảm vợ chồng hòa thuận thắm hoa cũng là liều thuốc tự nhiên vô cùng quý giá giúp giấc ngủ ngon.



