

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

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



**NGUYỄN THỊ THƯƠNG**

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA BÀI THUỐC  
KỶ CÚC ĐỊA HOÀNG THANG GIA VỊ  
KẾT HỢP ĐIỆN CHÂM TRÊN NGƯỜI BỆNH  
MẮT NGỦ KHÔNG THỰC TỒN**

**LUẬN VĂN BÁC SĨ NỘI TRÚ**

**Chuyên ngành: Y học cổ truyền**

**HÀ NỘI, NĂM 2024**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN THỊ THƯƠNG

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA BÀI THUỐC  
KỶ CÚC ĐỊA HOÀNG THANG GIA VỊ  
KẾT HỢP ĐIỆN CHÂM TRÊN NGƯỜI BỆNH  
MẮT NGỦ KHÔNG THỰC TỒN**

**LUẬN VĂN BÁC SĨ NỘI TRÚ**

**Chuyên ngành: Y học cổ truyền**

**Hướng dẫn khoa học:**

**TS. Đỗ Linh Quyên**

**PGS.TS Vũ Đức Lợi**

**HÀ NỘI, NĂM 2024**

## LỜI CẢM ƠN

Sau thời gian học tập và hoàn thành luận văn tốt nghiệp, với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được gửi lời cảm ơn tới Đảng ủy, Ban giám đốc Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam, cùng toàn thể thầy cô giảng viên Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam, phòng Đào tạo Sau đại học, các Bộ môn, Khoa, Phòng của Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban giám đốc bệnh viện Tuệ Tĩnh, phòng Kế hoạch tổng hợp và toàn bộ các bác sĩ, điều dưỡng, nhân viên y tế các khoa phòng bệnh viện Tuệ Tĩnh đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành luận văn này.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới TS. Đỗ Linh Quyên, PGS.TS. Vũ Đức Lợi là những người thầy hướng dẫn trực tiếp, luôn theo sát, thường xuyên giúp đỡ, cho tôi nhiều ý kiến quý báu, sát thực trong quá trình học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

Tôi xin chân thành cảm ơn quý thầy cô trong Hội đồng chấm đề cương, Hội đồng chấm luận văn và các nhà khoa học, đồng nghiệp đã đóng góp những ý kiến, kinh nghiệm quý báu để luận văn này hoàn thiện hơn.

Cuối cùng xin gửi lời cảm ơn chân thành nhất tới gia đình và những người thân yêu đã dành cho tôi những điều kiện tốt nhất, giúp tôi yên tâm học tập và hoàn thành luận văn này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn!

*Tác giả luận văn*

**Nguyễn Thị Thương**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Nguyễn Thị Thương, học viên lớp Bác sĩ nội trú khóa 5 tại Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của TS. Đỗ Linh Quyên và PGS.TS. Vũ Đức Lợi.

Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

Các số liệu, 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      tháng      năm*

**Người viết cam đoan**

**Nguyễn Thị Thương**

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	1
<b>1.1. MẤT NGỦ KHÔNG THỰC TỒN THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI</b> .....	3
1.1.1. Giác ngủ bình thường.....	3
1.1.2. Mất ngủ không thực tồn .....	6
<b>1.2. MẤT NGỦ KHÔNG THỰC TỒN THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN</b> ....	15
1.2.1. Bệnh danh.....	15
1.2.2. Bệnh nguyên bệnh cơ.....	15
1.2.3. Thể lâm sàng và pháp điều trị .....	16
<b>1.3. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ MẤT NGỦ KHÔNG THỰC TỒN</b> ....	18
1.3.1. Công trình nghiên cứu trong nước .....	18
1.3.2. Các nghiên cứu trên thế giới .....	19
<b>1.4. PHƯƠNG PHÁP ĐIỆN CHÂM VÀ HUYỆT VỊ</b> .....	20
1.4.1. Định nghĩa và cơ sở lý luận của điện châm .....	20
1.4.2. Chỉ định và chống chỉ định của điện châm [55] .....	21
1.4.3. Nhóm huyệt trong nghiên cứu .....	21
<b>1.5. BÀI THUỐC “KỶ CÚC ĐỊA HOÀNG THANG GIA VỊ”</b> .....	21
1.5.1. Xuất xứ bài thuốc “Kỷ cúc địa hoàng thang” .....	21
1.5.2. Thành phần bài thuốc nghiên cứu .....	23
<b>Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	25
<b>2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU</b> .....	25
2.1.1. Bài thuốc nghiên cứu .....	25
2.1.2. Công thức huyệt điều trị.....	26
<b>2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU</b> .....	26
2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân .....	26
2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân.....	27
<b>2.3. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU</b> .....	27

<b>2.4. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	28
2.4.1. Thiết kế nghiên cứu.....	28
2.4.2. Cỡ mẫu và chọn cỡ mẫu.....	28
2.4.3. Quy trình nghiên cứu .....	28
2.4.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu.....	29
2.4.5. Phương pháp đánh giá kết quả.....	30
<b>2.5. PHƯƠNG PHÁP THU THẬP THÔNG TIN</b> .....	33
<b>2.6. SAI SỐ VÀ CÁCH KHÔNG CHẾ SAI SỐ</b> .....	33
<b>2.7. XỬ LÝ SỐ LIỆU</b> .....	34
<b>2.8. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU</b> .....	34
<b>SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU</b> .....	35
<b>Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b> .....	36
<b>3.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU</b> .....	36
<b>3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ</b> .....	40
3.2.1. Kết quả cải thiện tình trạng mất ngủ.....	40
3.2.2. Đánh giá tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị.	51
<b>Chương 4. BÀN LUẬN</b> .....	53
<b>4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU</b> .....	53
4.1.1. Bàn luận về tuổi và giới .....	53
4.1.2. Bàn luận về nghề nghiệp.....	54
4.1.3. Bàn luận về khu vực dân cư.....	55
4.1.4. Bàn luận về yếu tố thúc đẩy sang chấn tâm lý và stress .....	55
4.1.5. Bàn luận về hôn nhân và hoàn cảnh gia đình.....	56
4.1.6. Bàn luận về thời gian mất ngủ .....	58
<b>4.2. TÁC DỤNG CỦA PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ</b> .....	58
4.2.1. Kết quả cải thiện thời gian vào giấc.....	58
4.2.2. Kết quả cải thiện thời lượng giấc ngủ.....	61

4.2.3. Hiệu suất giấc ngủ.....	63
4.2.4. Chất lượng giấc ngủ chủ quan .....	64
4.2.5. Rối loạn trong giấc ngủ và các rối loạn trong ngày .....	65
4.2.6. Sự thay đổi tổng điểm PSQI và hiệu quả điều trị .....	67
4.3.7. Triệu chứng thứ phát sau mất ngủ.....	68
4.2.8. Sự biến đổi các chứng trạng Y học cổ truyền.....	69
4.2.9. Hiệu quả điều trị chung .....	70
<b>4.3. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU</b>	
<b>TRỊ</b> .....	75
4.3.1. Biến đổi chỉ số mạch, huyết áp .....	75
4.3.2. Tác dụng không mong muốn của phương pháp điện châm .....	75
4.3.3. Tác dụng không mong muốn của bài thuốc “Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị” .....	75
4.3.4. Biến đổi các chỉ số cận lâm sàng .....	76
<b>KẾT LUẬN</b> .....	77
<b>KIẾN NGHỊ</b> .....	78
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>DANH SÁCH PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 2. 1.	Thành phần bài thuốc “Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị” .....	25
Bảng 2. 2.	Phương pháp và công cụ thu thập thông tin.....	33
Bảng 3. 1.	Bảng phân bố đối tượng nghiên cứu theo tuổi.....	36
Bảng 3. 2.	Đặc điểm về nghề nghiệp của ĐTNC .....	37
Bảng 3. 3.	Đặc điểm phân bố về tình trạng hôn nhân và hoàn cảnh gia đình của ĐTNC .....	38
Bảng 3. 4.	Đặc điểm yếu tố thúc đẩy sang chấn tâm lý và stress của ĐTNC .	39
Bảng 3. 5.	Đặc điểm về thời gian mất ngủ của ĐTNC .....	39
Bảng 3. 6.	Sự thay đổi thời gian vào giấc tại các thời điểm D0, D10, D21 .	40
Bảng 3. 7.	Thời lượng giấc ngủ trung bình trước và sau điều trị .....	40
Bảng 3. 8.	Sự thay đổi hiệu suất giấc ngủ trước và sau điều trị.....	42
Bảng 3. 9.	Sự thay đổi CLGN chủ quan trước và sau điều trị.....	43
Bảng 3. 10.	Sự thay đổi các rối loạn trong giấc ngủ và rối loạn trong ngày trước và sau điều trị .....	44
Bảng 3. 11.	Biến đổi thành tố trong thang điểm PSQI trước và sau điều trị..	45
Bảng 3. 12.	Sự thay đổi tổng điểm PSQI trước và sau điều trị .....	46
Bảng 3. 13.	Sự biến đổi các triệu chứng thứ phát sau mất ngủ trước và sau điều trị. ....	47
Bảng 3. 14.	Sự biến đổi các chứng trạng theo y học cổ truyền.....	49
Bảng 3. 15.	Hiệu quả điều trị chung.....	50
Bảng 3. 16.	Sự biến đổi mạch, huyết áp sau 21 ngày điều trị .....	51
Bảng 3. 17.	Tác dụng không mong muốn của phương pháp điện châm .....	51
Bảng 3. 18.	Tác dụng không mong muốn của bài thuốc “Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị” .....	52
Bảng 3. 19.	Thay đổi các chỉ số cận lâm sàng sau 21 ngày điều trị.....	52



## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3. 1. Đặc điểm phân bố về giới của đối tượng nghiên cứu .....	36
Biểu đồ 3. 2. Đặc điểm về khu vực dân cư của đối tượng nghiên cứu.....	37
Biểu đồ 3. 3. Sự thay đổi thời gian vào gian và thời lượng ngủ của ĐTNC tại các thời điểm D0, D10, D21 .....	41
Biểu đồ 3. 4. Sự thay đổi tổng điểm PSQI trước và sau điều trị .....	46
Biểu đồ 3. 5. Sự thay đổi các triệu chứng thứ phát sau mất ngủ trước và sau điều trị .....	48

## **DANH MỤC HÌNH**

Hình 1. 1. Hệ thống thức ngữ.....	6
-----------------------------------	---

## **DANH MỤC SƠ ĐỒ**

Sơ đồ 2. 1. Sơ đồ nghiên cứu lâm sàng.....	35
--	----

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ACT	: Acceptance and commitment therapy (Liệu pháp chấp nhận và cam kết)
BID	: Beck Depression Inventory (Thang đo trầm cảm Beck)
BN	: Bệnh nhân
BZD	: Benzodiazepines
BZRA	: Benzodiazepine receptor agonists (Chất chủ vận thụ thể Benzodiazepine)
CBT	: Cognitive-behavioural therapy for insomnia (Liệu pháp nhận thức hành vi cho chứng mất ngủ)
CLGN	: Chất lượng giấc ngủ
DORA	: Dual orexin receptor antagonists (Thuốc đối kháng thụ thể Orexin kép)
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of The American Psychiatric Association (Sổ tay chẩn đoán và thống kê của hiệp hội Tâm thần học Hoa Kỳ)
ĐTNC	: Đối tượng nghiên cứu
GABA	: Gamma aminobutyric acid
HCHS/SOL	: Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (Nghiên cứu sức khỏe cộng đồng người gốc Tây Ban Nha/Nghiên cứu người gốc Latin)
HQĐT	: Hiệu quả điều trị
HSGN	: Hiệu suất giấc ngủ
ICD	: International Classification of Diseases (Hệ thống phân loại bệnh tật quốc tế)

NREM	: Non-Rapid movement (Giấc ngủ không cử động mắt nhanh)
NSF	: Natrional sleep Foundation (Quỹ giấc ngủ quốc gia)
PSQI	: Pittsburgh Sleep Quality Index (Chỉ số Chất lượng Giấc ngủ Pittsburgh)
REM	: Rapid eye movement (Giấc ngủ cử động mắt nhanh)
RLGN	: Rối loạn giấc ngủ
SAS	: Zung Self-Rating Anxiety Scale (Thang đo lo âu tự đánh giá Zung)
SCN	: Suprachiasmatic nucleus (Nhân trên giao thoa)
SCT	: Stimulus control therapy (Liệu pháp kiểm soát kích thích)
SRT	: Sleep-restriction therapy (Liệu pháp hạn chế giấc ngủ)
TLGN	: Thời lượng giấc ngủ
WASO	: Wake after sleep onset (Thời gian vào giấc)
WHO	: World Health Organization
YHCT	: Y học cổ truyền
YHHĐ	: Y học hiện đại.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Mất ngủ là một trạng thái không thỏa mãn về số lượng và/hoặc chất lượng giấc ngủ, rối loạn này tồn tại một thời gian dài. Các than phiền thường gặp nhất là khó đi vào giấc ngủ sau đó đến khó duy trì giấc ngủ và thức dậy sớm, tuy nhiên trên thực tế, bệnh nhân thường có cả ba tình trạng này [1].

Theo thống kê, năm 2012 có khoảng 6,2-10% tỷ lệ người dân bị mất ngủ tại Hoa Kỳ [2], tại Pháp tỷ lệ này dao động 3-19% [3] và tại Anh là 37% [4]... Tại Việt Nam, theo Bùi Quang Huy có tới 30-40% người lớn bị mất ngủ mỗi năm [5]. Mất ngủ gây ra nhiều tác động xấu đến sức khỏe và chất lượng cuộc sống của người bệnh như các rối loạn tâm thần, rối loạn chuyển hóa, bệnh lý tim mạch, tỷ lệ tai nạn lao động ngày càng tăng, gánh nặng kinh tế lớn...[6], [7]. Tổng chi phí điều trị trực tiếp và gián tiếp cho chứng mất ngủ ở Hoa Kỳ vượt quá 100 tỷ đô la mỗi năm [8].

Theo Y học hiện đại (YHHĐ), liệu pháp nhận thức hành vi cho chứng mất ngủ (CBT) được coi là phương pháp điều trị hàng đầu với hiệu quả đã được chứng minh rõ ràng, tuy nhiên liệu pháp này còn gặp khó khăn trong việc tiếp cận, chi phí cao và chưa thực sự hiệu quả ở một số bệnh nhân [9], [10]. Do đó, liệu pháp dược lý – các thuốc gây ngủ, phương pháp điều trị thứ hai được các bác sĩ lâm sàng kê đơn rộng rãi [9], [10], tuy nhiên các thuốc an bình thần/gây ngủ ngày càng gây ra nhiều lo ngại liên quan đến vấn đề lạm dụng và phụ thuộc thuốc, nhiều tác dụng phụ [10], [11].

Y học cổ truyền (YHCT) mô tả mất ngủ trong phạm trù chứng “Thất miên”, “Bất寐”, “Bất đắc miên”,... Với nguồn dược liệu phong phú, cùng kinh nghiệm sử dụng phương pháp không dùng thuốc hàng nghìn năm nay, YHCT có thể mạnh lớn trong việc tìm lại giấc ngủ cho người bệnh. Các phương pháp có thể kể đến như sử dụng bài thuốc cổ phương, điện châm, cấy chỉ, ngâm chân, xoa bóp bấm huyệt, khí công dưỡng sinh,... Sự kết hợp các phương pháp YHCT trong điều trị mất ngủ đang là xu thế nghiên cứu hiện nay, điển hình như các

nghiên cứu kết hợp bài thuốc “Ngô thị Toan táo an thần thang” và hào châm điều trị mất ngủ thể can thận âm hư của Châu Nhị Vân [12], nhĩ châm với thờ 4 thì của Phùng Đức Đạt [13],... Phương pháp điện châm điều trị mất ngủ đã được Bộ y tế công nhận và hướng dẫn phác đồ điều trị [14], bài thuốc “Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị” gồm bài Kỷ cúc địa hoàng thang (Thực địa, Hoài sơn, Sơn thù, Trạch tả, Phục linh, Đan bì, Kỷ tử, Cúc hoa) có tác dụng tư thận dưỡng âm minh mục, gia thêm 04 vị: Toan táo nhân sao đen, Viễn chí, Liên nhục, Phục thần, đã được nhóm nghiên cứu chứng minh tác dụng an thần trên thực nghiệm [15]. Tuy nhiên hiện nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá tác dụng của Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị trên lâm sàng cũng như của phương pháp kết hợp bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị và điện châm, vì thế chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài **“Đánh giá tác dụng của bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị kết hợp điện châm trên người bệnh mất ngủ không thực tổn”** với các mục tiêu sau:

1. *Đánh giá tác dụng của bài thuốc “Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị” kết hợp điện châm trên bệnh nhân mất ngủ không thực tổn thể âm hư hỏa vượng.*
2. *Đánh giá tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị.*

## Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. MẤT NGỦ KHÔNG THỰC TỒN THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI

#### 1.1.1. Giấc ngủ bình thường

Ngủ là một trạng thái sinh lý bình thường của cơ thể có tính chất chu kỳ 24 giờ ngày và đêm, trong đó toàn bộ cơ thể được nghỉ ngơi, tạm ngừng hoạt động tri giác và ý thức, các cơ bắp giãn mềm, các hoạt động hô hấp tuần hoàn chậm lại. Giấc ngủ là khoảng thời gian trong đó các trạng thái ngủ diễn ra kế tiếp. Một giấc ngủ tốt là một giấc ngủ đảm bảo đầy đủ về số lượng, chất lượng và thời gian ngủ, khi dậy người ta cảm thấy khoan khoái, dễ chịu về thể chất và tâm thần, giấc ngủ làm phục hồi lại chức năng các cơ quan trong cơ thể [1].

##### 1.1.1.1. Các giai đoạn giấc ngủ [16], [17], [18]

Giấc ngủ được chia thành hai trạng thái riêng biệt:

- Trạng thái ngủ có cử động nhãn cầu nhanh (Rapid eye movement – REM), hay còn gọi là pha ngủ nhanh, giấc ngủ mơ, giấc ngủ REM.
- Trạng thái ngủ không có cử động nhãn cầu nhanh (Non-Rapid eye movement – NREM), còn gọi là giấc ngủ NREM, pha ngủ chậm, có 4 giai đoạn:
  - + Giai đoạn 1: Là giai đoạn ngủ lơ mơ, chuyển từ trạng thái thức sang ngủ.
  - + Giai đoạn 2: Là giai đoạn ngủ nhẹ nhàng, mắt ngừng chuyển động, cơ bắp bắt đầu giãn mềm, tim nhịp chậm đều, nhiệt độ dần giảm xuống.
  - + Giai đoạn 3 và 4: Được gọi chung là giai đoạn sóng chậm, giấc ngủ sâu, mắt ngừng cử động, tim mạch, hô hấp, cơ bắp đều chậm.

Giấc ngủ diễn ra có tính chất chu kỳ, trong đêm có khoảng 4-5 chu kỳ luân phiên kế tiếp nhau, mỗi chu kỳ kéo dài 80-120 phút. Giấc ngủ bắt đầu bằng trạng thái N-REM và kết thúc bằng trạng thái REM.



### 1.1.1.2. Cơ chế điều hòa giấc ngủ

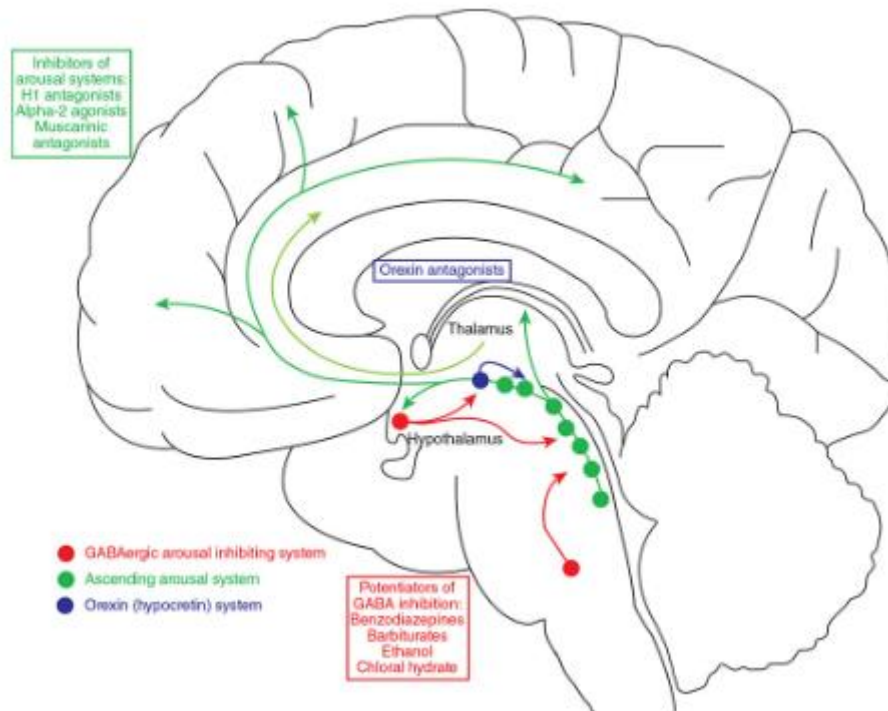
Cho đến nay vẫn chưa có sự thống nhất trong việc giải thích cơ chế thức ngủ. Hầu hết các nhà nghiên cứu cho rằng giấc ngủ được kiểm soát bởi nhiều trung tâm trong não, các trung tâm này điều hòa kiểm soát lẫn nhau [5], [19], [20].

Nhịp sinh học là chu kỳ tự nhiên kéo dài khoảng 24 giờ, điều khiển nhiều chức năng sinh lý, bao gồm cả giấc ngủ. Nó được quản lý bởi một "đồng hồ sinh học" nằm ở nhân trên giao thoa (suprachiasmatic nucleus - SCN) trong vùng dưới đồi của não bộ. Nhịp sinh học được thúc đẩy chủ động bởi một quá trình giao động nội sinh (ví dụ quá trình tiết cortisol ở tuyến thượng thận và melatonin ở tuyến tùng). Các tế bào thần kinh SCN nằm ngay phía trên giao thoa thị giác ở vùng dưới đồi, từ đó chúng nhận đầu vào thị giác để đồng hóa chúng với thế giới ban ngày và đầu ra để truyền tín hiệu đến các phần còn lại của cơ thể. Sự phá hủy song phương của SCN dẫn đến mất hầu hết các nhịp sinh học bao gồm cả thức-ngủ và nhịp điệu trong các hệ thống nội tiết, chuyển hóa. Khoảng thời gian xác định về mặt di truyền của bộ dao động thần kinh nội sinh này trung bình ~24,15 giờ ở người, thường được đồng bộ hóa với khoảng thời gian 24 giờ sáng-tối của môi trường thông qua đầu vào trực tiếp từ các tế bào hạch nhạy sáng nội tại trong võng mạc đến SCN. Con người cực kỳ nhạy cảm với các hiệu ứng thiết lập lại của ánh sáng, đặc biệt là các bước sóng ngắn hơn (~460-500nm) trong phần màu xanh của quang phổ khả kiến. Thời gian và cấu trúc bên trong giấc ngủ được kết nối trực tiếp với đầu ra của bộ máy tạo nhịp sinh học nội sinh, nhịp sinh học của khuynh hướng thức dậy đạt đỉnh ngay trước giờ đi ngủ theo thói quen, trong khi nhịp sinh học của khuynh hướng ngủ đạt đỉnh gần thời gian thức dậy theo thói quen, vì vậy các nhịp này được định thời gian để chống lại sự gia tăng khuynh hướng ngủ trong khi thức và sự suy giảm của khuynh hướng ngủ trong khi ngủ do đó việc thúc đẩy giấc ngủ và sự tỉnh táo được củng cố, vì thế sự mất cân bằng của máy tạo nhịp sinh học nội sinh và chu kỳ thức-ngủ mong muốn có thể gây mất ngủ, giảm sự tỉnh táo [21].

Giả thuyết của Magoun H, Moruzzi G về vai trò của cấu tạo lưới ở thân não và vùng dưới đồi thị (Hypothalamus) trong việc điều hòa giấc ngủ được thừa nhận rộng rãi. Khi tăng hoạt hóa hệ thống cấu tạo lưới ở vùng thân não và dưới đồi thị sẽ gây tác động hưng phấn lên vỏ não, gây ra trạng thái thức. Và khi hoạt hóa hệ thống cấu tạo lưới giảm hoặc mất đi, giấc ngủ sẽ xảy ra [5], [16].

Hệ thống hoạt hóa thức bao gồm monoaminergic (norepinephrine, dopamine, serotonin, histamin), Glutamatergic và cholinergic, tế bào Orexin làm thúc đẩy và bền vững quá trình thức [21]. Hoạt động của serotonin ở mức tối thiểu trong giấc ngủ sâu mà đạt đến tối đa trong lúc thức, sự giải phóng nhiều serotonin trong lúc thức sẽ làm thuận lợi cho việc tổng hợp các chất gây ngủ nội sinh, hoạt động của hệ thống serotonin giảm ở những người mất ngủ. Như vậy rối loạn quá trình tổng hợp serotonin trong não sẽ dẫn đến mất ngủ [2], [19], [22].

Hệ thống kích thích ngủ bao gồm các tế bào thần kinh thuộc hệ GABAergic nằm ở vùng não giữa, hành não và bên cạnh vùng dưới đồi có tác dụng ức chế phức hợp của hệ thống thức, từ đó gây ra giấc ngủ. Cholinergic được biết như là một chất tạo ra giấc ngủ trong pha nhanh [21], [23].



**Hình 1. 1. Hệ thống thức ngủ [21]**

### 1.1.1.3. Vai trò của giấc ngủ

Giấc ngủ có vai trò rất quan trọng đối với cơ thể, nó tham gia vào quá trình tăng trưởng, phát triển, học hỏi, củng cố trí nhớ, điều chỉnh hành vi, cảm xúc, tăng cường miễn dịch và lọc sạch các chất chuyển hóa tích tụ trong hệ thần kinh, điều hòa quá trình chuyển hóa. Giấc ngủ NREM phục hồi lại mọi chức năng sống cho cơ thể, giấc ngủ REM phục hồi lại chức năng cho não [25].

### 1.1.2. Mất ngủ không thực tồn

#### 1.1.2.1. Khái niệm và phân loại mất ngủ

Phân loại rối loạn giấc ngủ (RLGN) hiện nay vẫn chưa hoàn toàn thống nhất giữa hệ thống phân loại bệnh quốc tế (ICD) và Sổ tay chẩn đoán và thống kê của hiệp hội Tâm thần học Hoa Kỳ (DSM).

Theo phân loại bệnh quốc tế IO-1992, hiện nay là hệ thống phân loại bệnh quốc tế ICD-10, rối loạn giấc ngủ không thực tồn được xếp vào mục F51 và cần phân biệt với rối loạn giấc ngủ thực tồn được xếp ở mục G47. RLGN không thực tồn bao gồm: Mất ngủ (F51.0), ngủ nhiều (F51.1), Rối loạn nhịp

thức ngủ (F51.2), đi trong giấc ngủ (F51.3), hoảng sợ khi ngủ (F51.4), ác mộng (F51.5), rối loạn không thực tồn khác (F51.8), rối loạn giấc ngủ không thực tồn, không biệt định (F51.9) [16].

Sổ tay chẩn đoán và thống kê của hiệp hội Tâm thần học Hoa Kỳ DSM-5 lại chia RLGN làm 3 loại chính [24]:

- RLGN tiên phát.
- RGN liên quan đến một bệnh tâm thần khác.
- RLGN khác (do bệnh cơ thể, lạm dụng thuốc, ma túy).

Hệ thống phân loại bệnh tật quốc tế ICD-10 chẩn đoán mất ngủ chú trọng vào nguyên nhân thực tồn hoặc không thực tồn và phân loại dựa trên mã hóa quốc tế, trong khi đó DSM-5 lại tập trung vào đặc điểm lâm sàng và các rối loạn chu kỳ ngủ-thức như một phần của rối loạn tâm thần. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên các đối tượng RLGN không thực tồn (F51) và loại trừ các đối tượng RLGN thực tồn (G47), vì vậy việc chú trọng tới phân biệt nguyên nhân thực tồn hoặc không thực tồn là rất quan trọng. Hơn nữa hiện nay các bệnh viện trong nước đều sử dụng hệ thống phân loại bệnh tật quốc tế ICD-10 để chẩn đoán, vì vậy trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn cách phân loại và chẩn đoán mất ngủ theo ICD-10.

Mất ngủ không thực tồn là một rối loạn giấc ngủ liên quan đến các yếu tố tâm sinh, trong đó bệnh nhân phần nào ưu thế là không đảm bảo về mặt số lượng, chất lượng và thời gian ngủ cho một giấc ngủ bình thường [1], [16].

#### *1.1.2.2. Nguyên nhân và dịch tễ mất ngủ*

Nguyên nhân gây mất ngủ không thực tồn có liên quan chủ yếu đến các nhân tố tâm lý và xã hội, trong đó nguyên nhân cảm xúc là đầu tiên và cơ bản: Bệnh lý cảm xúc (Trầm cảm, hưng cảm, phân liệt cảm xúc,...), các rối loạn liên quan đến stress, lo âu, căng thẳng, thay đổi chỗ ngủ, thay đổi môi trường sống,...[1], [17], [26], [27]. Ngoài ra có vai trò của các chất dẫn truyền thần kinh tham gia suy trì trạng thái tỉnh táo: Serotonin, histamin, dopamin,

norepinephrin, acetylcholin, orexin,... Chất dẫn truyền thần kinh duy trì trạng thái ngủ: Gamma aminobutyric acid (GABA), melatonin...[1], [26].

Theo nghiên cứu của Tổ chức y tế thế giới (WHO) trong 15 khu vực khác nhau cho thấy tỷ lệ mất ngủ trong cộng đồng dao động khoảng 20-30%, tỷ lệ này tăng cao hơn ở đối tượng người cao tuổi và phụ nữ trong giai đoạn mãn kinh, ở Việt Nam tỷ lệ người dân mất ngủ khá cao, ở khoảng mức 30~40% [6], [16], [27]. Mất ngủ thường chiếm tỷ lệ cao ở giới nữ giới, người cao tuổi, thành thị nhiều hơn nông thôn [17].

Theo Klimt và cộng sự, tỉ lệ người dân nước Đức gặp vấn đề về giấc ngủ từ năm 2010 tới năm 2021 đã tăng 60%, nghiên cứu đánh giá về tỉ lệ mất ngủ ở tuổi trưởng thành và tỉ lệ mắc trong vòng 25 năm bắt đầu từ năm 1996, cho thấy tỉ lệ mất ngủ tăng dần theo tuổi, tỉ lệ mới mắc khoảng 8,7% tăng dần mỗi năm [28].

#### *1.1.2.3. Triệu chứng lâm sàng và các phương pháp đánh giá trên lâm sàng:*

- Triệu chứng của mất ngủ biểu hiện ở rối loạn số lượng và chất lượng mất ngủ, bao gồm các triệu chứng [1], [24]:

**Khó vào giấc ngủ:** Là tình trạng khó đi vào giấc ngủ hay gia tăng độ trễ của mất ngủ. Biểu hiện lâm sàng là bệnh nhân trần trọc khó ngủ, nằm lâu trên giường không vào giấc được, thường xuyên xuất hiện cùng với tình trạng lo sợ về giấc ngủ và suy nghĩ miên man trước khi vào giấc.

**Khó duy trì giấc ngủ:** Là tình trạng khó duy trì được trạng thái ngủ trong đêm, người bệnh sẽ thức giấc ít nhất một lần trong đêm và khó có thể ngủ lại. Triệu chứng này vừa làm giảm thời gian ngủ, vừa làm giảm chất lượng giấc ngủ khiến người bệnh cảm thấy buồn ngủ vào ngày hôm sau.

**Thức dậy sớm vào buổi sáng:** Là tình trạng thức dậy vào buổi sáng sớm hơn thời gian dự định và không thể ngủ lại được. Nguyên nhân gây ra triệu chứng này liên quan đến sự thúc đẩy giấc ngủ. Thông thường, sau khi chúng ta thức dậy sự thúc đẩy giấc ngủ là thấp nhất, sau đó nó sẽ tăng dần và đạt đỉnh

vào buổi tối để giúp chúng ta ngủ dễ hơn, sau đó nó sẽ giảm dần khi ngủ sâu và hết vào buổi sáng, cứ thế lặp lại chu trình đó hàng ngày. Khi chúng ta già đi, giấc ngủ dần suy yếu, sẽ khó duy trì giấc ngủ được cả đêm do sự thúc đẩy giấc ngủ hết hoàn toàn trước khi thời gian cả đêm kết thúc.

**Cảm giác không thoải mái sau khi thức dậy:** Hay còn gọi là giấc ngủ không hồi phục. Đây là cảm giác chủ quan của đối tượng cho rằng giấc ngủ không đủ khoan khoái, thoải mái sau khi thức giấc mặc dù thời lượng giấc ngủ bình thường.

**Mất ngủ hoàn toàn:** Là tình trạng bệnh nhân không thể vào giấc ngủ dẫn tới quá trình sinh lý của giấc ngủ không thể diễn ra, bệnh nhân thức trắng đêm, mọi quá trình sinh lý trong đêm lúc này hoàn toàn ở giai đoạn thức tỉnh. Kiểu rối loạn giấc ngủ này thường gặp ở những bệnh nhân stress cấp tính hoặc mất ngủ mạn tính.

Các triệu chứng này được coi là rối loạn giấc ngủ khi xuất hiện ít nhất 03 lần/ tuần.

**Rối loạn cảm giác giấc ngủ:** Là tình trạng bệnh nhân than phiền khó vào giấc, khó duy trì giấc ngủ hay mất ngủ hoàn toàn mặc dù không có bằng chứng khách quan chứng tỏ điều này trên điện não đồ, hay nói cách khác bệnh nhân không cảm nhận được giấc ngủ của mình mặc dù trên điện não đồ vẫn diễn ra quá trình sinh lý của giấc ngủ.

**Ác mộng:** Là những giấc mơ sinh động và gây lo sợ mạnh mẽ cho bệnh nhân, đây là một trong những nguyên nhân khiến bệnh nhân thức giấc trong đêm và không ngủ lại được.

**Buồn ngủ ban ngày quá mức:** Là tình trạng bệnh nhân buồn ngủ, khó giữ được trạng thái thức tỉnh, xảy ra vào ban ngày khi bệnh nhân cần phải tỉnh táo tham gia các hoạt động có chủ đích như học tập, làm việc,...

- **Các phương pháp đánh giá trên lâm sàng [29]:**

- **Phương pháp đánh giá qua các triệu chứng lâm sàng:** Thời lượng giấc ngủ, thời gian vào giấc, tỉnh giấc ban đêm, hiệu quả giấc ngủ, thức giấc sớm, chất lượng giấc ngủ.

- **Phương pháp đánh giá qua các test tâm lý:**

+ Thang điểm Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) của Daniel J. Buysse năm 1989 nhằm đánh giá các chỉ số về chất lượng giấc ngủ đã được dịch ra nhiều thứ tiếng [30]. Tại Việt Nam, năm 2001 thang điểm này đã được chuẩn hóa, Tô Minh Ngọc và cộng sự đã nghiên cứu, nhiều lần thử nghiệm và đánh giá chấp nhận điểm cắt PSQI >5 là có chất lượng giấc ngủ kém [31] (Phụ lục 1).

+ Test Beck-Thang đánh giá trầm cảm Beck (Beck Depression Inventory-BID): Đánh giá lâm sàng mức độ trầm cảm, hỗ trợ cho chẩn đoán loại trừ (Phụ lục 2)[32].

+ Test Zung (Self-Rating Anxiety Scale, SAS): Đánh giá về lo âu, hỗ trợ cho chẩn đoán loại trừ (Phụ lục 3) [33].

Tổ chức y tế thế giới thừa nhận test Zung và Beck là hai loại test hỗ trợ lâm sàng chẩn đoán trầm cảm và lo âu. Viện sức khỏe tâm thần đã chuẩn hóa và các nhà nghiên cứu đã áp dụng các test này trong thực hành lâm sàng và nghiên cứu rất nhiều [34], [35].

• **Phương pháp đánh giá trên cận lâm sàng:**

**Đa kí giấc ngủ:** Đề cập đến một quá trình có hệ thống được sử dụng để thu thập các thông số sinh lý trong khi ngủ. Đa kí giấc ngủ sử dụng điện não đồ, điện quang đồ, điện cơ đồ, điện tâm đồ và đo oxy xung (đo đặc SpO<sub>2</sub>), cũng như luồng không khí và hiệu quả hô hấp, để đánh giá các nguyên nhân cơ bản gây ra RLG. N.

**Đo điện não đồ:** Điện thế pha chậm của giấc ngủ có sự tăng chậm và tới mức thấp hơn ở các băng theta và delta.

1.1.2.4. *Tiêu chuẩn chẩn đoán*

Mất ngủ không thực tồn được ICD-10 phân loại trong mã F51.0 [1], [36]:

- Bệnh nhân phàn nàn về việc khó đi vào giấc ngủ, khó duy trì giấc ngủ hoặc ngủ không ngon giấc.
- Rối loạn giấc ngủ xảy ra ít nhất ba lần một tuần trong vòng ít nhất một tháng.
- Có sự bận tâm về giấc ngủ và lo lắng quá mức về hậu quả ban đêm và ban ngày của nó.
- Số lượng và/hoặc chất lượng giấc ngủ không thỏa mãn gây ra đau khổ lớn hoặc gây trở ngại hoạt động xã hội và nghề nghiệp.
- Không có nguyên nhân thực tổn như một bệnh lý thần kinh hoặc bệnh nội khoa, không có rối loạn sử dụng chất tác động tâm thần hoặc một loại thuốc.

#### 1.1.2.5. Điều trị

##### ● Điều trị không dùng thuốc

##### **Liệu pháp nhận thức hành vi CBT [37]:**

CBT thường được cung cấp như một phương pháp đa thành phần bao gồm giáo dục tâm lý (bao gồm vệ sinh giấc ngủ), liệu pháp thư giãn, liệu pháp hạn chế giấc ngủ (SRT), liệu pháp kiểm soát kích thích (SCT) và một số chiến lược nhận thức (liệu pháp nhận thức):

- **Giáo dục tâm lý/ vệ sinh giấc ngủ:** duy trì thời gian ngủ đều đặn (7 – 8 giờ/ngày) và không cố nằm lâu trên giường; không đi ngủ quá sớm; không cưỡng ép việc ngủ; không sử dụng cà phê, rượu hay thuốc lá gần thời gian ngủ; ăn vào một giờ cố định trong ngày, không ăn nhiều trước khi đi ngủ; giải tỏa căng thẳng trước khi ngủ; thay đổi môi trường phòng ngủ để dễ vào giấc; tập thể dục thể thao đều đặn 20 – 30 phút/ngày; tắm nước nóng khoảng 20 phút trước khi đi ngủ; không ngủ ngày quá 30 phút, đặc biệt sau 3 giờ chiều [5], [16].

- **Liệu pháp nhận thức:** Phương pháp điều chỉnh lại những suy nghĩ và niềm tin không phù hợp liên quan đến giấc ngủ, thông qua sự kết hợp giữa đặt câu hỏi có hướng dẫn, tái cấu trúc nhận thức và thử nghiệm hành vi từ phía các bác sĩ/chuyên viên với bệnh nhân.



- **Liệu pháp kiểm soát kích thích (SCT):** Là kỹ thuật bao gồm các hướng dẫn hành vi nhằm thiết lập một lịch trình đánh thức giấc ngủ nhất quán và tuân thủ các điều kiện đi ngủ. Không đi ngủ cho đến khi đã buồn ngủ; tránh các hoạt động kích thích và làm tăng tỉnh táo trước khi đi ngủ (xem phim, đọc sách, ăn uống hay lo lắng); nếu không ngủ được trong vòng 20 phút thì nên rời khỏi giường cố gắng thư giãn bằng việc nghe nhạc nhẹ, đọc sách giải trí,... ngủ lại khi đã buồn ngủ, và nếu vẫn không ngủ được trong vòng 20 phút thì lặp lại quá trình trên cho đến khi ngủ được.

- **Liệu pháp thư giãn:** Bệnh nhân nên thực hiện thư giãn cơ bắp hàng ngày, tập các bài thư giãn vào buổi tối, không nên làm việc căng thẳng trong khoảng 60 phút trước khi đi ngủ [5], [27].

- **Liệu pháp hạn chế giấc ngủ (SRT):** Là phương pháp trị liệu được thiết kế để tăng sức mạnh của động lực nội tại nhưng theo hướng tự nhiên nhất đối với giấc ngủ, có liên quan đến sự “buồn ngủ”. Liệu pháp này được thực hiện bằng cách đề xuất một lịch trình ngủ giúp giảm thời gian nằm trên giường sao cho phù hợp với tổng thời gian ngủ được báo cáo.

Ngoài ra còn một số phương pháp điều trị mất ngủ không dùng thuốc khác như chánh niệm và liệu pháp chấp nhận và cam kết (ACT) [37], [38], liệu pháp thôi miên [39], đào tạo lại giấc ngủ chuyên sâu [40], tập thể dục, liệu pháp ánh sáng, âm nhạc, kích thích não không xâm lấn,... Tuy nhiên các dữ liệu vẫn còn quá ít để đưa ra các khuyến nghị trong điều trị.

#### ● Điều trị dùng thuốc

**Các nhóm thuốc được dùng để điều trị mất ngủ [37]:**

- Benzodiazepin (BZD) : Diazepam, triazolam, nitrazepam, Lormetazepam,...
- Chất chủ vận thụ thể Benzodiazepin (BZRA) : Zolpidem, zopiclone, eopiclone,...
- Thuốc chống trầm cảm an thần : Trimipramine, amitriptyline, doxepin, agomelatine, trazodon,...

- Thuốc chống loạn thần : Olanzapine, chlorprothixene, prothipendyl, melperone,...
- Thuốc kháng histamin : Diphenhydramine, doxylamine, hydroxyzine,...
- Chất chủ vận melatonin : Ramelteon, melatonin giải phóng nhanh
- Thuốc đối kháng thụ thể Orexin : Thuốc Daridorexant

### ***Benzodiazepines (BZD)***

BZD tác động lên thụ thể GABA làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của hệ GABA, từ đó có tác dụng giải lo âu, gây ngủ, giảm co giật, thư giãn cơ, giảm đau,... Tỷ lệ suy hô hấp thấp khi sử dụng BZD đường uống mang lại cảm giác an toàn và góp phần làm cho nhóm này trở thành một trong những nhóm được kê đơn nhiều nhất trên toàn thế giới [41]. Tuy nhiên BZD cho bằng chứng yếu về tác dụng lâu dài, việc sử dụng kéo dài cho thấy nhiều tác dụng phụ như tăng khả năng lạm dụng thuốc, mất trí nhớ, suy giảm nhận thức, rối loạn tâm thần vận động, buồn ngủ ban ngày, tai nạn xe hơi, giảm khả năng tham gia xã hội ở người lớn tuổi,... do đó BZD được xếp vào nhóm những thuốc không phù hợp và nên tránh kê đơn cho người lớn tuổi [37], [42].

Thời gian sử dụng thuốc nên kéo dài tối đa là 4 tuần [37].

### ***Chất chủ vận thụ thể Benzodiazepine (BZRA)***

Chất chủ vận thụ thể Benzodiazepine hoạt động như một GABA, thuốc điều hòa các thụ thể GABA<sub>A</sub> có trong các vùng vỏ não cảm biến vận động, đồi dưới, cầu não,... thuốc có tác dụng điều hòa tăng các thụ thể này, cho phép có tác dụng an thần, giúp cải thiện thời gian bắt đầu ngủ, tăng thời gian ngủ, giảm số lần thức giấc ở bệnh nhân mất ngủ thoáng qua. BZRA được cho là giảm khả năng lạm dụng thuốc hơn BZD, tuy nhiên tác dụng phụ lại nhiều hơn, vì vậy trên thực tế lâm sàng cần cân nhắc ưu nhược điểm để sử dụng cho từng trường hợp cụ thể. Zolipem là một trong những thuốc được sử dụng nhiều nhất trong nhóm này, chủ yếu được chỉ định làm giảm chứng mất ngủ trong thời gian ngắn đặc biệt là những người gặp khó khăn khi bắt đầu vào giấc [43].

Thời gian sử dụng thuốc nên kéo dài tối đa 4 tuần [37].

### ***Thuốc chống trầm cảm an thần liều thấp***

Thuốc chống trầm cảm an thần liều thấp được dùng trong điều trị chứng mất ngủ đi kèm hoặc không đi kèm bệnh lý trầm cảm, thông thường thuốc chống trầm cảm an thần được dùng trong mất ngủ với liều thấp hơn trong điều trị trầm cảm. Theo phân tích tổng hợp của Everitt 2018, thuốc chống trầm cảm an thần liều thấp có ít bằng chứng trong điều trị mất ngủ, Doxepin và Trazodone có tác dụng đáng kể nhưng nhỏ trong thời gian ngắn (4 tuần), luôn phải cân nhắc cẩn thận các tác dụng không mong muốn [37], [44].

### ***Thuốc chống loạn thần***

Thuốc chống loạn thần được chỉ định khá thường xuyên trong điều trị chứng mất ngủ, đặc biệt là khi có các rối loạn tâm thần đi kèm, các thuốc chống loạn thần đề cập rõ ràng đến chứng mất ngủ như một chỉ định trong thông tin thuốc, tuy nhiên không có nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên nào về các chất này liên quan đến chứng rối loạn giấc ngủ có hoặc không có bệnh đi kèm, do đó không khuyến cáo dùng thuốc chống loạn thần trong điều trị mất ngủ không có bệnh lý rối loạn tâm thần đi kèm dù là ngắn hạn hoặc dài hạn [37].

### ***Thuốc đối kháng thụ thể Orexin kép (DORA)***

Sự ra đời của DORA có lẽ là bước phát triển quan trọng nhất trong liệu pháp dược lý điều trị chứng mất ngủ những năm gần đây. Trong số những loại thuốc này, loại thuốc duy nhất được Cơ quan dược phẩm Châu Âu (EMA) chấp thuận cho đến nay là Daridorexant, được chỉ định để điều trị chứng mất ngủ ở người lớn trong thời gian ít nhất là 3 tháng và có tác động đáng kể đến các hoạt động hàng ngày, nghiên cứu mở rộng trong 1 năm trên 804 bệnh nhân cho thấy hiệu quả cải thiện giấc ngủ được duy trì, không có triệu chứng liên quan đến cai thuốc hoặc tái phát nào được quan sát thấy và quan trọng nhất là không có vấn đề về an toàn mới nào ngoài những vấn đề đã biết phát sinh trong thời gian sử dụng dài hạn. Tuy nhiên cho đến nay, Daridorexant vẫn chưa được

đưa ra ngoài thị trường ở hầu hết các quốc gia bên Châu Âu cũng như ở Việt Nam [37].

### ***Thuốc kháng histamin***

Bằng chứng liên quan đến thuốc kháng histamin trong điều trị mất ngủ là không đủ, nghiên cứu cho thấy rằng bằng chứng điều trị mất ngủ của loại thuốc này là nhỏ và cũng có thể có sự gia tăng của tình trạng dung nạp thuốc. Do đó không khuyến cáo sử dụng thuốc histamin trong điều trị chứng mất ngủ dù là ngắn hạn hoặc dài hạn.

### ***Melatonin***

Melatonin giải phóng kéo dài (PR Melatonin) và Ramelton – một chất chủ vận thụ thể Melatonin tổng hợp được sử dụng trong điều trị mất ngủ ở bệnh nhân trên 55 tuổi, mất ngủ thường liên quan đến rối loạn nhịp sinh học, thời gian có thể dài hơn 4 tuần, tuy nhiên Melatonin sản xuất từ nhiều nguồn khác nhau, bán qua nhiều kênh khác nhau vì thế chất lượng dược phẩm là không đồng đều do đó nên cân trọng trong việc lựa chọn thuốc [21].

## **1.2. MẤT NGỦ KHÔNG THỰC TỒN THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN**

### **1.2.1. Bệnh danh**

Theo YHCT mất ngủ được mô tả trong phạm trù của chứng “Thất miên”, “Bất寐”, “Bất đắc miên”, “Mục bất minh”,... biểu hiện chính là khó vào giấc hoặc khó duy trì giấc ngủ. Mức độ mất ngủ biểu hiện cũng khác nhau, nhẹ thì biểu hiện là khó vào giấc, ngủ không sâu, lúc ngủ dễ tỉnh, dễ kinh sợ thức giấc, dậy sớm, sau khi tỉnh khó ngủ lại. Nặng thì trằn trọc, suốt đêm không nhắm được mắt [18], [45], [46], [47].

### **1.2.2. Bệnh nguyên bệnh cơ**

Giấc ngủ sinh lý bình thường đều dựa vào âm bình dương bí, chức năng tạng phủ điều hòa, khí huyết sung túc, tâm thần an định, tâm huyết yên tĩnh, vệ dương nhập âm. Vệ dương thông qua mạch âm khiếu và mạch dương khiếu mà ban ngày tuần hành ở dương còn ban đêm về lại âm. Do tâm tỳ lưỡng hư làm

nguồn hóa sinh không đầy đủ, hoặc do âm bị tổn thương gây nên âm hư hỏa vượng, do tâm đờm khí hư, thực tích đình trệ hóa nhiệt làm nhiễu vị, can hỏa nhiễu thần,... đều làm cho tâm thần bất an, tâm huyết không yên tĩnh, âm dương thất điều, doanh vệ bất hòa, dương không nhập âm gây mất ngủ [45].

Suy nghĩ hay lao lực nhiều đều làm tổn thương tới chức năng của hai tạng tâm tỳ, vì vậy nguồn sinh huyết bị tiêu hao, không thể dưỡng tâm để tàng thần... sẽ dẫn đến mất ngủ. Đây là do tâm tỳ hư dẫn đến mất ngủ mà huyết hư [45], [46].

Ở những người cơ thể bẩm sinh hư nhược, mắc bệnh lâu ngày... làm cho thận âm bị hao tổn không giao hòa được với tâm dẫn đến chứng tâm thận bất giao, hậu quả là tâm âm hư, tâm hỏa vượng mà dẫn đến mất ngủ. Đây là do tâm thận bất giao mà gốc là thận thủy không đủ mà âm không thăng lên làm cho tâm hỏa vượng mà dẫn đến mất ngủ [46].

Ăn uống không điều độ làm cho thức ăn ứ lại ở trung tiêu, lâu ngày thành đàm hỏa nhiệt nhiễu động lên trên dẫn đến mất ngủ [46].

Ngoài ra còn các nguyên nhân khác như: Đột nhiên bị kinh sợ làm nhiễu loạn tâm thần dẫn đến tâm phiền bất an mà đưa tới mất ngủ. Hoặc ở người trong cuộc sống có nhiều lo toan suy nghĩ căng thẳng, làm ảnh hưởng tới giấc ngủ, ngủ ít hay mê... tình trạng này lâu ngày dẫn đến mất ngủ [45], [46], [47].

### **1.2.3. Thể lâm sàng và pháp điều trị**

#### **• Tâm tỳ lưỡng hư [14], [46], [47]**

- Triệu chứng: Người bệnh khi ngủ hay mê, dễ tỉnh giấc. Tâm phiền hay quên, cơ thể và tinh thần có cảm giác mỏi mệt, ăn uống giảm sút, sắc mặt kém tươi tỉnh, chất

lưỡi nhợt, rêu lưỡi mỏng, mạch tế nhược.

- Pháp điều trị: Dưỡng tâm, kiện tỳ, an thần.

+ Châm cứu: Châm bổ: Thần môn, Tam âm giao, Nội quan, Huyết hải, Phục lưu.

+ Bài thuốc: Quy tỳ thang gia giảm.

● **Tâm đờm khí hư [14], [18], [45]**

- Triệu chứng: Mất ngủ, ngủ hay mê, dễ kinh sợ làm tỉnh giấc; kèm theo thấy hốt hoảng, hồi hộp, hụt hơi, cảm giác sợ hãi, hay giật mình, mệt mỏi, nước tiểu trong, số lượng nhiều, thấy bút rút khó ngủ, chất lưỡi nhạt, mạch huyền tế.

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

+ Châm cứu: BỔ Nội quan, Thần môn, Tâm du, Can du, Cách du, Đờm du, Thái xung, Tam âm giao.

+ Phương dược: “An thần định chí hoàn” gia giảm.

● **Can uất hóa hỏa [18], [22], [45], [48]**

- Triệu chứng: Mất ngủ, tính tình dễ cáu giận, nếu nặng bệnh nhân cả đêm không ngủ được, tức ngực, đầy tức vùng mạn sườn, chán ăn, miệng khô, miệng khát muốn uống nước, mắt đỏ, ù tai, nước tiểu vàng hoặc bệnh nhân hoa mắt chóng mặt, đau đầu dữ dội, đại tiện táo, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng hoặc vàng khô, mạch huyền sắc.

- Pháp điều trị: Thanh can tả nhiệt, an thần.

+ Châm cứu: Châm bổ Nội quan, Thần môn, Tam âm giao, Can du, Thái xung; tả: Phong trì, hợp cốc, đại lăng.

+ Phương dược: Long đờm tả can thang gia giảm.

● **Đàm nhiệt nội nhiệt [14], [22], [45]**

- Triệu chứng: Trằn trọc, khó vào giấc, ngủ mơ màng quá mức, thường xuyên tỉnh giấc giữa đêm, đánh trống ngực trầm trọng hơn khi có lo lắng; đàm màu vàng; khó chịu, buồn nôn, chóng mặt, cảm giác nặng đầu, đầy ngực, kém ăn, ợ hơi, vị đắng trong miệng, buồn nôn, ói mửa, chất lưỡi đỏ có rêu màu vàng nhớt. Mạch huyền hoạt sắc.

- Pháp điều trị: Thanh hóa nhiệt đàm, điều hòa trung tiêu, an thần.

+ Châm cứu: BỔ: Thần môn, Chi chính, Túc tam lý; tả: Trung quản, Nội quan, Lương khâu, Lệ đoài, Thiên xu, Phong long.

+ Phương dược: Ôn đờm thang gia giảm.

• **Âm hư hỏa vượng (Tâm thận bất giao) [14], [18], [22], [45], [47]**

- Triệu chứng: Mất ngủ, thường xuyên thức dậy với mồ hôi nóng, bồn chồn, khó chịu, đánh trống ngực, ngũ tâm phiền nhiệt (Nóng bức ở ngực, lòng bàn tay và lòng bàn chân), đạo hãn, khô họng miệng, chóng mặt, ù tai, hay quên, đau lưng gối, di mộng tinh. Lưỡi đỏ, rêu mỏng hoặc không rêu, mạch tế sác.
- Phân tích: Thận âm bất túc, tâm thận bất giao làm thủy hỏa không tương tế, tâm thận âm hư, quân hỏa thượng nhiễu gây nhiễu loạn tâm thần làm bứt rứt khó ngủ, hồi hộp không yên, hay quên. Thận âm bất túc, não tủy không được nuôi dưỡng đầy đủ, tướng hỏa vong động gây nên đau đầu, chóng mặt, ù tai, mộng tinh. Lưng là phủ của thận, thận âm hư làm vùng lưng không được nuôi dưỡng gây đau lưng. Miệng khô, lòng bàn chân và bàn tay nóng, rêu lưỡi ít, mạch tế sác đều là biểu hiện của chứng âm hư hỏa vượng.
- Pháp điều trị: Tư bổ thận âm, thanh tâm giáng hỏa, giao thông tâm thận, an thần.
- Châm cứu: Châm bổ Thái khê, Thận du, Quan nguyên, Phục lưu; châm tả: Thần môn, Nội quan, Thái dương, Bách hội, Thái xung, Nội quan.
- Phương dược: Thiên vương bổ tâm đan gia giảm hoặc Lục vị hoàn hợp giao thái hoàn gia giảm.

### **1.3. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ MẤT NGỦ KHÔNG THỰC TỒN**

#### **1.3.1. Công trình nghiên cứu trong nước**

Năm 2008, Phạm Thị Vân Anh đã nghiên cứu tác dụng bài thuốc Lục vị kỷ cúc thang trong điều trị tăng huyết áp thể can thận âm hư, cho thấy Lục vị kỷ cúc thang có tác dụng cải thiện triệu chứng mất ngủ trên 80,4% bệnh nhân [49].

Năm 2019, Nguyễn Văn Tâm “Nghiên cứu độc tính, tác dụng an thần trên thực nghiệm và điều trị mất ngủ không thực tồn trên lâm sàng của Cao lỏng dưỡng tâm an thần”, Cao lỏng dưỡng tâm an thần gồm có các vị thuốc “Đẳng sâm 16g, Tam thất 04g, Đan sâm 16g, Ngũ vị tử 08g, Bá tử nhân 12g, Toan táo nhân 16g, Phục thần 16g, Viễn trí 08g, Cát cánh 10g, Đương quy 10g, Mạch môn 10g, Sinh hoàng kỳ 30g, Sa nhân 06g, Thảo quyết minh 12g”, tiến hành nghiên cứu trong 30 ngày liên tục đã rút ra kết luận Cao lỏng dưỡng tâm an

thần làm tăng hiệu quả giấc ngủ mức độ rất tốt từ 0% lên 65,46%, thời lượng giấc ngủ từ  $3,46 \pm 0,95$  giờ/đêm lên  $6,46 \pm 0,97$  giờ/đêm ( $p < 0,05$ ) [50].

Năm 2024, Châu Nhị Vân và cộng sự đã nghiên cứu tác dụng bài thuốc Ngô thị toan tảo an thần thang kết hợp hào châm điều trị mất ngủ thể can thận âm hư trên người bệnh sau đột quy, sau hai tuần điều trị, tổng tỷ lệ điều trị có hiệu quả lên tới 86,6% [12].

Năm 2022, Đỗ Linh Quyên và cộng sự đã nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng an thần của bài thuốc “Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị” trên thực nghiệm, bài thuốc gồm có các vị: Thục địa, Hoài sơn, Sơn thù, Đan bì, Trạch tả, Phục linh, Kỷ tử, Cúc hoa, Toan tảo nhân sao đen, Viễn trí, Liên nhục, Phục thần. Kết quả cho thấy với liều 31,2g/kg và liều 62,4g/kg, sau 07 ngày, bài thuốc “Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị” có tác dụng an thần, giải lo âu, giãn cơ tốt thể hiện qua việc làm giảm số lần vào nhánh đóng và thời gian lưu lại nhánh đóng, tăng số lần vào nhánh mở, tăng thời gian lưu lại nhánh mở và giảm tỷ lệ né tránh nhánh mở trong mô hình dấu cộng nâng cao, làm giảm thời gian bám của chuột trên trục quay Rotarod, giảm số lần di chuyển theo chiều ngang và theo chiều dọc trong mô hình đo hoạt động ký, làm giảm lực kéo của chuột trong mô hình đo sức bám. Các tác dụng của bài thuốc “Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị” liều 31,2g/kg và liều 62,4g/kg tương đương với tác dụng của Diazepam liều 2,4mg/kg [15] (Phụ lục 4).

### **1.3.2. Các nghiên cứu trên thế giới**

Năm 2013, Trần Lâm Dung và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu “Quan sát lâm sàng về điều trị tăng huyết áp có biến chứng mất ngủ ở người cao tuổi bằng thuốc sắc Kỷ cúc địa hoàng kết hợp xoa bóp chân”, thu được kết luận bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang kết hợp xoa bóp chân cải thiện chất lượng giấc ngủ ở 92,5% bệnh nhân [51].

Năm 2021, Lục Siêu, Chu Thượng Thụy, Trần Ái Như đã thực hiện nghiên cứu châm cứu kết hợp bài thuốc Tử âm ninh thần (Toan tảo nhân 15g, Huyền Sâm, Phục Linh đều 12g, Tri mẫu 09g, Ngũ vị tử 06g, Cam thảo 06g)



trong thời gian 04 tuần, kết quả làm giảm điểm PSQI từ  $15,68 \pm 4,58$  còn  $5,6 \pm 1,26$  điểm [50].

Năm 2022, Huyền Âm và cộng sự đã nghiên cứu tác dụng của điện châm đối với chứng mất ngủ ở bệnh nhân trầm cảm, bệnh nhân được điều trị trong 8 tuần và theo dõi liên tục trong 32 tuần, cho kết quả nhóm điện châm giảm 6,2 điểm PSQI so với trước điều trị, hiệu quả cải thiện giấc ngủ duy trì cho tới 24 tuần tiếp theo sau điều trị, cải thiện đáng kể thang điểm lo âu Hamilton còn 10,7 điểm, giảm điểm lo âu tự đánh giá còn 2,9 điểm [53].

#### **1.4. PHƯƠNG PHÁP ĐIỆN CHÂM VÀ HUYỆT VỊ**

##### **1.4.1. Định nghĩa và cơ sở lý luận của điện châm**

- Điện châm là phương pháp dùng xung điện ở tần số thấp, điện thế thấp kích thích và điều khiển sự vận hành của khí huyết, làm tăng cường sự dinh dưỡng của các tổ chức, đưa trạng thái của cơ thể trở về trạng thái cân bằng. Đây là phương pháp kết hợp chặt chẽ giữa phương pháp châm cứu (YHCT) và phương pháp chữa bệnh bằng dòng điện (YHHD) [54], [55].

- Các máy điện châm ngày nay chỉ sử dụng dòng xung (PC) là dòng điện ngắt quãng có những chuỗi xung xen kẽ với các khoảng thời gian không có dòng điện, dòng xung có nhiều ứng dụng trong kiểm soát đau, gây co cơ, dinh dưỡng. Thông thường máy điện châm có cường độ kích thích từ  $1-100\mu A$ , tần số kích thích từ  $1-60Hz$  [55].

- Tác dụng của điện châm sẽ bao hàm tác dụng của dòng điện và tác dụng khi kích thích vào huyệt vị. Phần lớn tác dụng lâm sàng của kích thích điện là do kết quả dòng điện xung tạo ra điện thế hoạt động ở các sợi thần kinh cảm giác và vận động. Một khi điện thế hoạt động được tạo ra, nó khởi phát một điện thế hoạt động màng tế bào thần kinh ở vùng kế cận, điều này được gọi là sự lan truyền hoặc dẫn truyền điện thế hoạt động dọc tế bào thần kinh. Điều này sẽ giúp kích thích và điều khiển sự vận hành khí huyết, sự hoạt động của các cơ, dây thần kinh, các mô, tăng cường dinh dưỡng cơ quan,...[54], [55]. Châm cứu là dùng kim châm cứu kích thích vào huyệt vị nhằm điều khí đưa sự mất cân

bằng âm dương của cơ thể về trạng thái cân bằng. Ở trạng thái hư nhược thì phải bổ, trạng thái thực thì phải tả, để đạt được bổ tả trong châm cứu cần sử dụng các thủ pháp về bổ tả, châm kim theo hướng cùng chiều hoặc ngược chiều đường kinh, châm kim phối hợp nhịp thở hô hấp.

#### **1.4.2. Chỉ định và chống chỉ định của điện châm [55]**

##### **● Chỉ định**

- Điều trị giảm đau, giảm viêm trong nhiều bệnh lý khác nhau: Viêm khớp, thoái hóa khớp, đau căng cơ, đau thần kinh tọa, đau trong tổn thương đa dây thần kinh do đái tháo đường.
- Phục hồi liệt: Sau đột quy, tổn thương dây thần kinh như liệt dây thần kinh quay, dây thần kinh mác, dây thần kinh VII ngoại biên,...
- Điều chỉnh các tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn khác như: Mất ngủ, suy nhược mạn, dị ứng,...

##### **● Chống chỉ định**

- Vùng da đang viêm nhiễm, lở loét.
- Người bệnh đang suy giảm miễn dịch, cơ thể quá suy kiệt, mắc bệnh lý có chỉ định ngoại khoa. Người bệnh đặt máy tạo nhịp tim.

#### **1.4.3. Nhóm huyết trong nghiên cứu**

\* *Công thức huyết [14]:* Thái Khê, Thận du, Quan Nguyên, Nội quan, Thần môn, Tam âm giao, Thái dương.

\* *Vị trí và tác dụng các huyết (phụ lục 6)*

### **1.5. BÀI THUỐC “KỶ CÚC ĐỊA HOÀNG THANG GIA VỊ”**

#### **1.5.1. Xuất xứ bài thuốc “Kỷ cúc địa hoàng thang”**

Bài thuốc nghiên cứu xuất phát từ “Kỷ cúc địa hoàng hoàn” – một bài thuốc cổ phương, được viết trong chương 8 cuốn sách “Y cấp” hay còn gọi là “Y cấp bảo giám” của tác giả Đông Tây Viên [56]. “Kỷ cúc địa hoàng hoàn” gồm các vị: Thục địa, Hoài sơn, Sơn thù, Trạch tả, Phục linh, Đan bì, Kỷ tử, Cúc hoa có công năng tư thận dưỡng can, ích tinh minh mục. Chủ trị can thận âm hư, mất ngủ, hoa mắt chóng mặt, nhìn mờ, mắt đau khô sấp, sợ ánh sáng,

chảy nước mắt, lưỡi đỏ ít rêu, mạch tế sác [57], được gia thêm 04 vị: Toan táo nhân sao đen 12g, Viễn chí 06g, Liên nhục 16g, Phục thần 12g nhằm làm tăng tác dụng điều trị mất ngủ cho bài thuốc.

Chứng “Thất miên” thể âm hư hỏa vượng nguyên nhân do thận tinh khuỵu hư, làm cho tinh của ngũ tạng suy thiếu, tủy hải bất túc thì thần minh thất dưỡng, đêm ngủ bất an. Tâm thận âm hư làm cho tâm thận bất giao, dương không nhập âm dẫn đến mất ngủ. Vì vậy dùng “Kỷ cúc địa hoàng thang” tư bổ can thận âm, ích thận thủy làm cho thận thủy đi lên, lại gia thêm: Toan táo nhân sao đen, Liên nhục, Viễn trí, Phục thần, cả 04 vị đều quy kinh tâm, thận, dẫn tâm hỏa xuống giao thông, ký tế với thận thủy, tạo nên bài thuốc “Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị” với tác dụng bổ can thận âm, dưỡng tâm huyết, an thần [18], [45], [46], [47].

“Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị” đã được nhóm nghiên cứu chúng tôi đánh giá về độc tính cấp và tác dụng an thần trên thực nghiệm [15]. Kết quả cho thấy bài thuốc có phạm vi an toàn cao, chưa phát hiện độc tính cấp LD50 với liều 75ml dung dịch thuốc đậm đặc/kg tương đương 03 thang/kg thể trọng trên chuột nhắt. Với liều 31,2g/kg/ngày và liều 62,4g/kg/ngày, sau 07 ngày, tác dụng an thần, giải lo âu, giãn cơ ở hai liều này là tương đương nhau và tương đương với tác dụng của Diazepam 2,4mg/kg/ngày. Ngoại suy trên người, liều này tương đương 130g/ người nặng 50kg/ngày (tương đương 01 thang thuốc/ngày) [15].

Bài thuốc nghiên cứu bao gồm bài thuốc cổ phương “Kỷ cúc địa hoàng thang” gia thêm 04 vị: Toan táo nhân, Viễn trí, Liên nhục, Phục thần. Theo thông tư số 42/2017/TT-BYT Bộ Y tế ban hành “Danh mục dược liệu độc làm thuốc” cả 04 vị thuốc được gia thêm đều không nằm trong danh mục này [58]. Đỗ Huy Bích và cộng sự “Cây thuốc và vị thuốc Việt Nam tập 2” nghiên cứu về độc tính của Táo nhân cho thấy với liều 150g/kg dùng qua đường dạ dày ở chuột không thấy xuất hiện các triệu chứng ngộ độc, ngoại suy hệ số 12 trên

người tương ứng liều 12,5g/kg tức liều cao gấp 5 lần liều dùng trong bài thuốc nghiên cứu cũng không xuất hiện triệu chứng ngộ độc [59]. Năm 2019, Lý Tú Liên và cộng sự nghiên cứu cơ sở phân tử của chiết xuất Phục thần, đây là nghiên cứu tổng hợp từ rất nhiều nghiên cứu trong 46 năm, rút ra kết luận không thấy độc tính cấp, không thấy quái thai, các chỉ số về mạch, huyết áp, nhịp thở, điện tim không thay đổi khi sử dụng chiết xuất Phục Thần [60]. Liên nhục là một vị thuốc, một loại thực phẩm được sử dụng rộng rãi trong sinh hoạt hàng ngày của người dân, tính an toàn cao, năm 2012, Chung Hwan-Suck và cộng sự đã nghiên cứu tác dụng chống trầm cảm và độc tính cận mãn tính của Liên nhục qua đường uống trên chó và chuột trong suốt 13 tuần cho kết quả với liều 4g/kg/ngày ở chuột và 2g/kg/ngày ở chó, ngoại suy trên người liều  $\approx 0.33\text{g/kg}$   $\approx$  liều 16,7g/kg/ngày là an toàn [61]. Năm 2020, Xin Zhao và cộng sự nghiên cứu về công dụng, tác dụng dược lý của Viễn chí, cho kết luận với liều 15,31g/kg dược liệu gây chết chuột, ngoại suy liều gây chết người  $\approx 66\text{g/ngày}$  (gấp >10 lần liều thuốc dùng trong bài thuốc nghiên cứu), nghiên cứu cho chuột uống Viễn chí trong 15 ngày và 90 ngày để quan sát độc tính cấp và cận mãn tính cho kết quả không thấy trường hợp nào tử vong liên quan đến điều trị cũng như biến đổi trên các thông số lâm sàng và cận lâm sàng trong quá trình nghiên cứu độc tính [62].

### 1.5.2. Thành phần bài thuốc nghiên cứu

#### *Thành phần bài thuốc nghiên cứu*

Thục địa	12g	Kỷ tử	12g
Hoài sơn	12g	Cúc hoa	08g
Sơn thù	08g	Táo nhân sao đen	12g
Đan bì	08g	Viễn chí	06g
Trạch tả	12g	Liên nhục	16g
Phục linh	12g	Phục thần	12g

**Công dụng:** Tư thận, dưỡng can, ích tinh, minh mục, an thần.

**Phân tích bài thuốc:** Trong bài thuốc “Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị” có Thục địa tư âm bổ Thận, ích tinh tủy để giáng hỏa an thần là quân dược. Kỷ tử trợ giúp Thục địa tư dưỡng can thận, ích tinh huyết [63]; Sơn thù bổ can thận, cùng với Thục địa cố tinh bí khí, cùng với Táo nhân dưỡng can, ninh tâm làm tăng tác dụng an thần; Sơn dược, Liên nhục kiện tỳ ích khí, an thần; Phục thần quy vào kinh tâm có tác dụng thông tâm khí về thận, dẫn đàm thấp ở kinh tâm ra mà khai tâm ích trí, định tâm, an thần. Sáu vị thuốc: Kỷ tử, Sơn thù, Táo nhân, Sơn dược, Liên nhục, Phục Thần là Thần dược giúp Thục địa tăng tác dụng tư âm, ích tinh khí, an thần [59]. Trạch tả thanh tả thận hỏa, giảm bớt tính nê trệ của Thục địa; Đan bì, Cúc hoa lương huyết thanh nhiệt mà tả hỏa ở can; Phục linh lợi thủy thẩm thấp giúp tỳ kiện vận tốt hơn. Bốn vị thuốc: Trạch tả, Đan bì, Cúc hoa, Phục Linh là Tá dược cùng với Quân dược và Thần dược giúp điều hòa công năng của các tạng phủ [59]. Viễn chí quy vào hai kinh Tâm, Thận giúp giao thông Tâm Thận để an thần là Sứ dược [59].

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

## Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

#### 2.1.1. Bài thuốc nghiên cứu

- Bài thuốc nghiên cứu: Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị.
- Nguồn gốc: Sách “ Y Cấp” tác giả Đồng Tây Viên.
- Thành phần bài thuốc:

**Bảng 2. 1. Thành phần bài thuốc “Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị”**

STT	Tên nguyên liệu	Tên khoa học [64]	Số lượng (gram)
1	Thục địa	<i>Radix Rehmanniae glutinosae praeparata</i>	12g
2	Hoài sơn	<i>Tuber Dioscoreae persimilis</i>	12g
3	Sơn thù	<i>Fructus Corni officinalis</i>	08g
4	Đan bì	<i>Cortex Radicis Paeoniae suffruticosae</i>	08g
5	Trạch tả	<i>Rhizoma Alismatis</i>	12g
6	Phục linh	<i>Poria</i>	12g
7	Kỷ tử	<i>Fructus Lycii</i>	12g
8	Cúc hoa	<i>Flos chrysanthemi indicis</i>	08g
9	Toan táo nhân sao đen	<i>Semen Ziziphi mauritanae</i>	12g
10	Viễn chí	<i>Radix Polygalae</i>	06g
11	Liên nhục	<i>Semen Nelumbinis nuciferae</i>	16g
12	Phục thần	<i>Poria</i>	12g

Các nguyên liệu trong bài thuốc được dùng dưới dạng nguyên liệu khô và đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam.

- Dạng bào chế: Các vị thuốc được bào chế dưới dạng thuốc sắc theo phương pháp y học cổ truyền bằng máy sắc thuốc bán tự động, 1 thang (130g dược liệu

khô) đóng thành 2 túi, mỗi túi 150ml theo đúng quy chuẩn tại khoa Dược – Bệnh viện Tuệ Tĩnh.

- Liều dùng dự kiến trên lâm sàng: 01 thang/ngày.
- Cách dùng: Thuốc sắc uống. Mỗi ngày uống 02 gói, chia làm 2 lần sáng - chiều sau ăn 01 giờ. Uống liên tục trong 21 ngày liên tiếp.

### **2.1.2. Công thức huyết điều trị**

Theo phác đồ của Bộ Y Tế gồm có: Thận du, Thái khô, Quan nguyên, Nội quan, Thần môn, Tam âm giao, Thái Dương (Phụ lục 6).

### **2.1.3. Phương tiện nghiên cứu**

- Kim châm cứu: Kim thép vô khuẩn dùng 01 lần, có đường kính 0,2 - 0,3mm, chiều dài 4 - 6cm, sản xuất tại Trung Quốc.
- Ống nghe, huyết áp kế loại máy ALPK2 của Nhật Bản sản xuất.
- Bông, cồn 70 độ, khay vô trùng, banh kẹp bông.
- Máy điện châm M7 sản xuất tại Bệnh viện châm cứu Trung Ương.
- Bệnh án nghiên cứu, các bảng trắc nghiệm tâm lý (thang điểm PSQI, test Beck, test Zung).

## **2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

- Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định là mất ngủ không thực tồn điều trị nội trú tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh từ tháng 04/2024 – tháng 08/2024.

### **2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân**

- Bệnh nhân trên 18 tuổi và đồng ý tham gia nghiên cứu, tuân thủ điều trị.
- Không áp dụng phương pháp điều trị nào khác trong quá trình điều trị.

#### **• Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân theo YHHTD**

*Bệnh nhân được chẩn đoán mất ngủ không thực tồn theo ICD-10 mã F51.0 [36]:*

- Bệnh nhân phàn nàn về việc khó đi vào giấc ngủ, khó duy trì giấc ngủ hoặc ngủ không ngon giấc.
- Rối loạn giấc ngủ xảy ra ít nhất ba lần một tuần trong vòng ít nhất một tháng.

- Có sự bận tâm về giấc ngủ và lo lắng quá mức về hậu quả ban đêm và ban ngày của nó.
- Số lượng và/hoặc chất lượng giấc ngủ không thỏa mãn gây ra đau khổ lớn hoặc gây trở ngại hoạt động xã hội và nghề nghiệp
- Không có nguyên nhân thực tổn như một bệnh lý thần kinh hoặc bệnh nội khoa, không có rối loạn sử dụng chất tác động tâm thần hoặc một loại thuốc.
- Đánh giá chất lượng giấc ngủ theo thang điểm PSQI >5.
- Test Beck  $\leq 14$ , test Zung  $\leq 40$ .

**• Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân theo YHCT**

Bệnh nhân được chẩn đoán mất ngủ không thực tổn thể âm hư hỏa vượng với các biểu hiện sau:

**Vọng** : Tinh thần bồn chồn, chất lưỡi đỏ, rêu mỏng hoặc ít rêu.

**Văn** : Tiếng nói rõ, hơi thở bình thường, không hôi.

**Vấn** : Mất ngủ, vầng đầu, ù tai, hoa mắt chóng mặt, hay quên, hồi hộp trống ngực, ngũ tâm phiền nhiệt, đau lưng mỏi gối.

**Thiết** : Mạch tế sác.

**2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân**

- Phụ nữ có thai /cho con bú.
- 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.
- Test Beck >14, test Zung >40, Test PSQI  $\leq 5$ .

**2.3. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU**

- Địa điểm: Bệnh viện Tuệ Tĩnh.
- Thời gian: Từ tháng 04/2024- 08/2024.



## 2.4. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng so sánh trước và sau điều trị.

### 2.4.2. Cỡ mẫu và chọn cỡ mẫu

**Cỡ mẫu:** Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước tính một tỷ lệ:

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

$\alpha$ : Là mức có ý nghĩa thống kê, chọn  $\alpha = 0,05$ .  $Z_{\alpha/2}$  ở đây là  $Z(0,05/2) = 1,96$ .

$p = 0,866$  (Tổng tỷ lệ khỏi bệnh và điều trị hiệu quả tốt của bài thuốc “Ngô thị Toan tảo an thần thang” kết hợp hào châm điều trị mất ngủ thể can thận âm hư trên bệnh nhân sau đột quy tại Bệnh viện Y học cổ truyền Cần Thơ) [12].

$d$ : Là sai số cho phép, chọn tỷ lệ này là 10%.

Áp dụng công thức tính được cỡ mẫu tối thiểu  $n = 47$  bệnh nhân. Lấy 60 bệnh nhân để hạn chế sai số.

- **Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện 60 bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.

### 2.4.3. Quy trình nghiên cứu

- Bước 1: Người bệnh vào viện được lập bệnh án theo mẫu thống nhất, được thăm khám lâm sàng bao gồm cả các test đánh giá trên lâm sàng và chỉ định các cận lâm sàng theo tiêu chuẩn nghiên cứu.

- Bước 2: 60 bệnh nhân được cho uống thuốc sắc Kỷ cục địa hoàng gia vị, ngày hai lần, 9h-16h và châm cứu theo phác đồ của bộ y tế.

#### • Quy trình điện châm (phụ lục 6):

- Bệnh nhân nằm hoặc ngồi ở tư thế thoải mái.

- Xác định huyệt châm.

- Sát khuẩn vị trí châm.

- Kỹ thuật châm: Sau khi sát khuẩn vị trí châm, tay trái căng da, tay phải cầm kim châm nhanh qua da, vào đúng giữa huyệt, đẩy kim từ từ vào huyệt cho tới

khi đạt được cảm giác “đắc khí” (Bệnh nhân cảm giác tê tức, thầy thuốc dùng ngón tay lay nhẹ vào đốc kim, cảm thấy kim mát chặt). Châm cả hai bên. Châm các huyệt Nội quan, Thần môn, Tam âm giao, Thái khê, Thận du, Thái Dương, Quan nguyên.

- Mắc máy điện châm dùng tần số bổ 0,5 - 4 Hz, tần số tả 6 - 20Hz chỉnh cường độ dao động từ 1-100Hz cho tới ngưỡng bệnh nhân chịu được [14].

- Thời gian kích thích: 25 - 30 phút.

- Liệu trình điều trị: 21 ngày liên tục.

Các lượng giá về triệu chứng lâm sàng, test đánh giá lâm sàng được tiến hành vào ngày đầu tiên D0, ngày thứ 10 sau điều trị D10 và ngày thứ 21 sau điều trị D21. Các xét nghiệm cận lâm sàng được làm trước và sau 21 ngày điều trị.

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

- Bước 3: Sau khi kết thúc điều trị, phân tích số liệu và viết báo cáo.

#### 2.4.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Yếu tố thúc đẩy sang chấn tâm lý và stress: Không có; Người thân mất; Vợ (chồng) bỏ; Con cái hư hỏng, Biến cố gia đình; Thiên tai; Thiệt hại kinh tế; Công việc; Khác.</li> <li>+ Khu vực dân cư: Thành thị; Nông thôn; Miền núi.</li> <li>+ Nghề nghiệp: Lao động tay chân; Lao động trí óc; Hưu trí.</li> <li>+ Giới: Nam; Nữ.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Hoàn cảnh gia đình: Sống cùng gia đình; Sống cùng con cháu; Sống một mình; Khác.</li> <li>+ Tình trạng hôn nhân: Độc thân; Có chồng (vợ); Góa (bụa); Ly hôn.</li> <li>+ Thời gian mất ngủ: 1 - 3 tháng; 3 - 6 tháng; &gt;6 tháng.</li> <li>+ Tuổi: 18 - 40; 40 - 59; ≥60.</li> </ul>
--	---

- Chỉ tiêu lâm sàng:

+ Thời lượng giấc ngủ (TLGN) (giờ): Số giờ ngủ được mỗi đêm

- + Thời gian vào giấc (phút): Thời gian để bắt đầu ngủ được khi đã nằm lên giường: <15, 15 - 30, 31 - 60, >60.
- + Chất lượng giấc ngủ (CLGN) chủ quan của người bệnh chia thành 4 mức độ tốt, khá, trung bình, kém.
- + Rối loạn trong giấc ngủ: Tỉnh dậy lúc nửa đêm hoặc dậy quá sớm, thức dậy để tắm, khó thở, ho hoặc ngáy to, cảm thấy rấy lạnh, cảm thấy rất nóng, ác mộng, thấy đau, yếu tố khác.
- + Rối loạn trong ngày: Có thể giữ được tỉnh táo khi tham gia lái xe, lúc ăn, các hoạt động xã hội ban ngày không. Có gặp khó khăn khi suy trì sự nhiệt tình trong công việc không.
- + Hiệu suất giấc ngủ (HSGN): Số giờ ngủ/số giờ nằm trên giường x 100%.
- + Tổng điểm PSQI.
- + Các chứng trạng YHCT: Trằn trọc khó vào giấc, thức trắng đêm, cộm tý, hoa mắt chóng mặt, kiện vong, vầng đầu, ù tai, ngũ tâm phiền nhiệt, lưỡi đỏ ít rêu hoặc không rêu, mạch tế sác.
- + Triệu chứng thứ phát sau mất ngủ: Mệt mỏi, giảm chú ý, hay quên, lo lắng [65].
- + Mạch, Huyết áp.
- Chỉ tiêu về tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị:
  - + Tác dụng không mong muốn của điện châm: Vụng châm, chảy máu, nhiễm trùng vị trí châm, gãy kim.
  - + Tác dụng không mong muốn khi uống thuốc sắc “Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị”: Đầy bụng, chán ăn, phân nát/ia chảy, mẩn ngứa.
- Chỉ tiêu về cận lâm sàng: Hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit, bạch cầu, tiểu cầu, Glucose, creatinin, AST, ALT.

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

Các tiêu chí đặc điểm chung của BN: Tiêu chí xét nghiệm máu được thu thập tại hai thời điểm D0, D21. Các tiêu chí còn lại thu thập tại các thời điểm D0, D10, D21.

### **Đánh giá hiệu quả cải thiện giấc ngủ**

- Thời lượng giấc ngủ, thời gian vào giấc: Đánh giá thông qua sự thay đổi thời gian vào giấc và thời lượng giấc ngủ trước và sau điều trị 10 ngày, 21 ngày.

- Đánh giá cải thiện các rối loạn giấc ngủ trong đêm và các rối loạn ban ngày thông qua sự thay đổi điểm trước và sau điều trị 10 ngày, 21 ngày dựa trên điểm của thành tố đó sau quá trình điều trị:

+ 0 điểm	: Không rối loạn.
+ 1 điểm	: Rối loạn nhẹ.
+2 điểm	: Rối loạn vừa.
+ 3 điểm	: Rối loạn nặng.

- Đánh giá hiệu suất giấc ngủ tại các thời điểm D0, D10 và D21:

Tốt:	Hiệu quả giấc ngủ $\geq 85\%$
Khá:	Hiệu quả giấc ngủ $\geq 74 - 84\%$
Trung bình:	Hiệu quả giấc ngủ $\geq 65 - 74\%$
Kém:	Hiệu quả giấc ngủ $< 65\%$

- Đánh giá chất lượng giấc ngủ chủ quan của người bệnh tại các thời điểm D0, D10, D21 [30]:

Tốt:	Dễ vào giấc, ngủ sâu, sáng khoái sau khi ngủ, không còn mệt nhọc.
Khá:	Dễ vào giấc, cảm thấy ngủ đủ giấc, ngủ dậy ít mệt mỏi.
Trung bình:	Vào giấc khó, ngủ không sâu, dễ tỉnh giấc, ngủ lại ít, ngủ dậy mệt mỏi.
Kém:	Khó vào giấc, hay mê, hay tỉnh giấc, khó ngủ lại hoặc thức trắng đêm, sau khi ngủ dậy thấy cơ thể mệt mỏi, chậm chạp.

- Đánh giá sự cải thiện các triệu chứng thứ phát sau mất ngủ và các chứng trạng YHCT thông qua số lượng và tỉ lệ % người bệnh có hoặc không có các triệu chứng sau 10 ngày và 21 ngày điều trị.

- Đánh giá hiệu quả cải thiện giấc ngủ qua thang điểm PSQI thông qua sự giảm tổng số điểm PSQI tại các thời điểm D0, D10, D21 và hiệu quả điều trị (HQĐT) tại các thời điểm D10, D21. Tiêu chí đánh hiệu quả điều trị được tính theo “Nguyên tắc hướng dẫn nghiên cứu lâm sàng về thuốc mới của Y học cổ truyền Trung Quốc” như sau [66], [67]:

$$\begin{aligned} \text{Tỷ lệ giảm PSQI (theo công thức Nimodipin)} &= \\ &= \frac{\text{Tổng điểm trước điều trị} - \text{Tổng điểm sau điều trị}}{\text{Tổng điểm trước điều trị}} \times 100\% \end{aligned}$$

<b>Tỷ lệ giảm điểm PSQI</b>	<b>Hiệu quả điều trị</b>
≥75%	Chữa khỏi
≤50% - <75%	Hiệu quả rõ rệt
≤55% - <50%	Có hiệu quả
< 25%	Không hiệu quả

Tổng tỷ điều trị có hiệu quả = Chữa khỏi + Hiệu quả rõ rệt + có hiệu quả.

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

+ Mạch, huyết áp.

+ Tác dụng không mong muốn của điện châm, bài thuốc.

+ Biến đổi trên các chỉ số cận lâm sàng.

## 2.5. PHƯƠNG PHÁP THU THẬP THÔNG TIN

*Bảng 2.2. Phương pháp và công cụ thu thập thông tin*

<b>Đối tượng nghiên cứu</b>	<b>Phương pháp thu thập thông tin</b>	<b>Công cụ thu thập thông tin</b>	<b>Người thu thập thông tin</b>
Người bệnh	Quan sát kết hợp phỏng vấn	- Mẫu bệnh án nghiên cứu (phục lục 5) - Thang điểm Pittsbrugh (Phụ lục 1). - Test Beck, test Zung (Phụ lục 2, 3).	Điều tra viên
	Khám lâm sàng, chỉ định các cận lâm sàng	- Tiêu chuẩn chẩn đoán mất ngủ không thực tồn theo ICD 10 (F51.0). - Tiêu chuẩn chẩn đoán thất miên thể âm hư hỏa vượng. - Thang điểm Pittsbrugh.	Điều tra viên
	Tổng hợp viết báo cáo	Bệnh án khám và điều trị của bệnh nhân.	Điều tra viên

## 2.6. SAI SỐ VÀ CÁCH KHỔNG CHẾ SAI SỐ

- **Các triệu chứng chủ quan khó đánh giá:** Sử dụng bộ câu hỏi đã được chuẩn hóa, cho điểm dựa theo mức độ.

- **Bệnh nhân không hiểu câu hỏi:** 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 10 ngày, 21 ngày:** 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 tự ý sử dụng các phương pháp điều trị khác:** Thường xuyên thăm hỏi bệnh nhân, nếu nghi ngờ thì hỏi người nhà bệnh nhân.

- **Bệnh nhân gặp phải các stress tâm lý trong quá trình điều trị:** Nói chuyện, hỏi thăm, động viên, an ủi bệnh nhân.

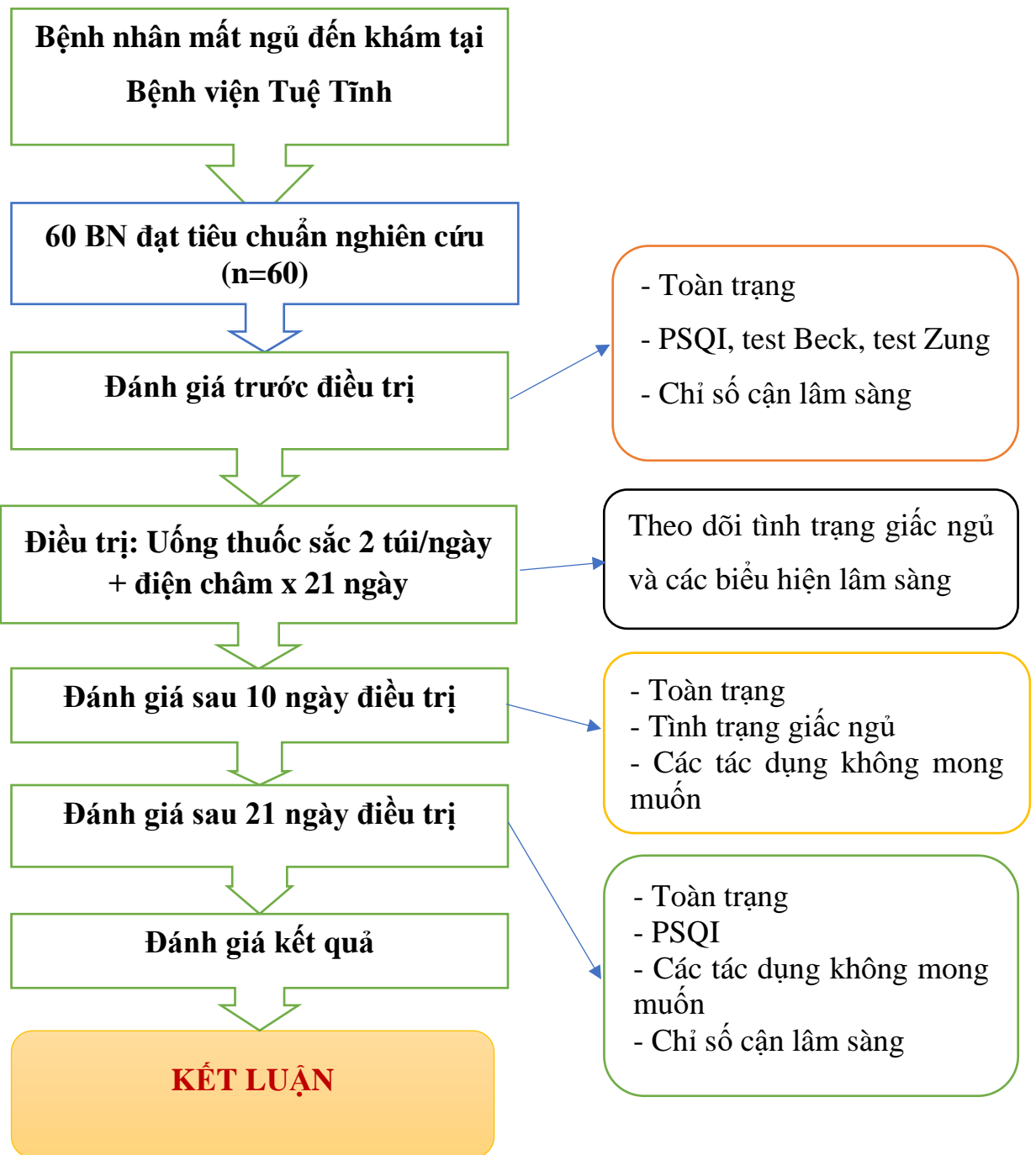
## **2.7. XỬ LÝ SỐ LIỆU**

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 27.0. Sử dụng các thuật toán thống kê: Tính tỷ lệ %, tính giá trị trung bình, tính độ lệch chuẩn (SD), so sánh ghép cặp – kiểm định T test. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## **2.8. ĐẠO ĐỨC 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 phép rút khỏi nghiên cứu, từ bỏ điều trị bất cứ lúc nào theo nhu cầu của bệnh nhân.
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.

## SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

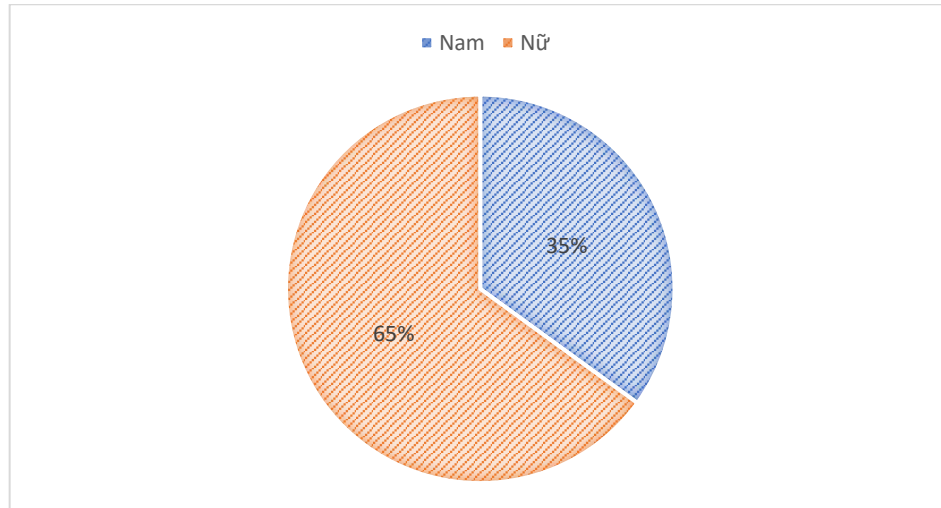


Sơ đồ 2. 1. Sơ đồ nghiên cứu lâm sàng



### Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU



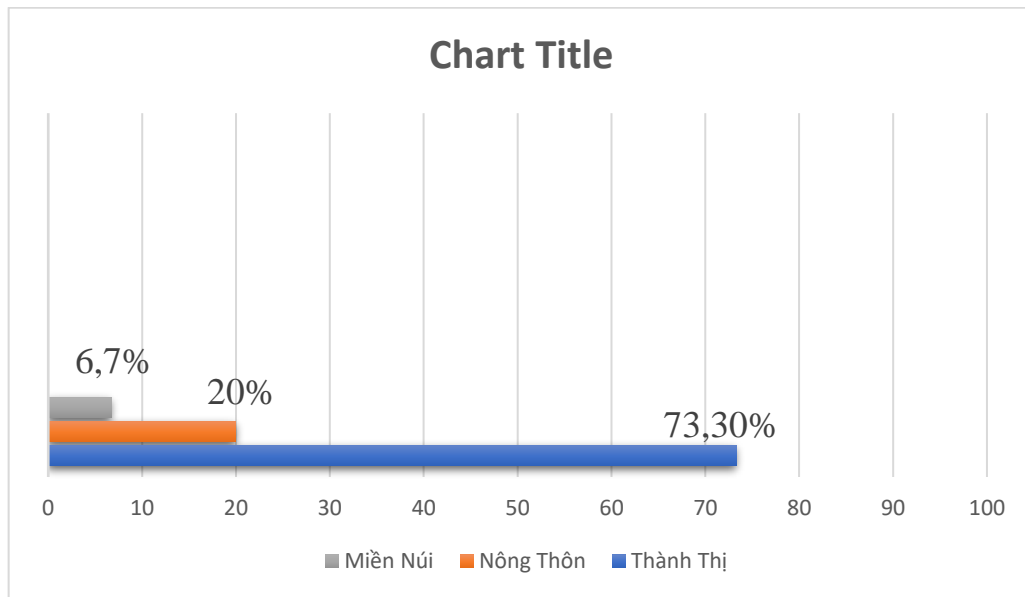
**Biểu đồ 3. 1. Đặc điểm phân bố về giới của đối tượng nghiên cứu (n=60)**

*Nhận xét:* Tỷ lệ mất ngủ ở nữ là 65% cao hơn ở nam là 35%.

**Bảng 3. 1. Bảng phân bố đối tượng nghiên cứu theo tuổi**

Nhóm tuổi (tuổi)	Số BN	Tỷ lệ (%)
18 - 40	0	0
40 – 59	14	23,3
≥ 60	46	76,7
<b>Tuổi trung bình (<math>\bar{x} \pm SD</math>)</b>	<b>66,02 ± 9,65</b>	

*Nhận xét:* Trong số 60 bệnh nhân nghiên cứu, không có bệnh nhân nào dưới 40 tuổi, độ tuổi trên 60 có tỉ lệ cao nhất chiếm 76,70%, còn lại là độ tuổi 40-59 tuổi chiếm tỉ lệ 23,30%. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 66,02 ± 9,65. Bệnh nhân ít tuổi nhất là 43 tuổi, bệnh nhân nhiều tuổi nhất là 83 tuổi.



**Biểu đồ 3. 2. Đặc điểm về khu vực dân cư của đối tượng nghiên cứu (n=60)**

*Nhận xét:* Trong 60 bệnh nhân nghiên cứu, người dân sống ở khu vực thành thị chiếm tỉ lệ cao nhất ~73,3%, người dân miền núi chiếm tỉ lệ thấp nhất ~ 67%, người dân nông thôn chiếm 20%.

**Bảng 3. 2. Đặc điểm về nghề nghiệp của ĐTNC (n=60)**

Nghề nghiệp	N	%
Lao động chân tay	13	21,70
Lao động trí óc	11	18,30
Hưu trí	36	60
<b>Tổng</b>	<b>60</b>	<b>100%</b>

*Nhận xét:* Trong số 60 bệnh nhân nghiên cứu, bệnh nhân mất ngủ ở nhóm hưu trí chiếm tỉ lệ cao nhất ~ 60%, tỉ lệ bệnh nhân lao động tay chân chiếm 21,7-%, thấp nhất là nhóm lao động trí óc chiếm 18,30%.

**Bảng 3. 3. Đặc điểm phân bố về tình trạng hôn nhân và hoàn cảnh gia đình của ĐTNC (n=60)**

<b>Đặc điểm</b>		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Hoàn cảnh gia đình</b>	Sống một mình	3	5
	Sống cùng gia đình	31	51,70
	Sống cùng con cháu	26	43,30
	Khác	0	0
	<b>Tổng</b>	<b>60</b>	<b>100%</b>
<b>Tình trạng hôn nhân</b>	Độc thân	1	1,70
	Có chồng (vợ)	31	51,70
	Góa (bụa)	27	45
	Ly hôn	1	1,70
	<b>Tổng</b>	<b>60</b>	<b>100%</b>

*Nhận xét:* Trong 60 bệnh nhân nghiên cứu có 51,70% bệnh nhân sống cùng gia đình chiếm tỉ lệ cao nhất, 43,30% bệnh nhân sống cùng con cháu, tỉ lệ bệnh nhân sống một mình là ít nhất, chiếm 5%.

Bệnh nhân có vợ (chồng) chiếm tỉ lệ cao nhất ~51,70%, bệnh nhân ly hôn và bệnh nhân độc thân đều là 1,70%, tỉ lệ bệnh nhân góa (bụa) chiếm 45%.

**Bảng 3. 4. Đặc điểm yếu tố thúc đẩy sang chấn tâm lý và stress của ĐTNC (n=60)**

<b>Yếu tố thúc đẩy</b>	<b>Không có</b>	<b>Người thân mất</b>	<b>Vợ (chồng) bỏ</b>	<b>Con cái hư hỏng</b>	<b>Biến cố gia đình</b>	<b>Thiên tai</b>	<b>Thiệt hại kinh tế</b>	<b>Công việc</b>	<b>Khác</b>
<b>n</b>	31	3	1	4	6	1	2	5	7
<b>%</b>	51,70	5	1,70	6,70	10	1,70	3,30	8,30	11,70

*Nhận xét:* Nghiên cứu cho thấy có tới 51,5% tỉ lệ bệnh nhân không có tiền sử sang chấn tâm lý và stress. Gần một nửa số bệnh nhân nghiên cứu có tiền sử sang chấn tâm lý và stress liên quan tới các vấn đề như biến cố gia đình 10%, công việc ~ 8,30%, con cái hư hỏng ~ 6,70%, các yếu tố khác chiếm 11,70%.

**Bảng 3. 5. Đặc điểm về thời gian mất ngủ của ĐTNC (n=60)**

<b>Thời gian</b>	<b>1-3 tháng</b>	<b>3-6 tháng</b>	<b>&gt;6 tháng</b>	<b>Tổng</b>
<b>n</b>	6	12	42	60
<b>%</b>	10	20	70	100

*Nhận xét:* Bệnh nhân mất ngủ >6 tháng chiếm đa số với tỉ lệ 70%, bệnh nhân mất ngủ 4-6 tháng chiếm 20%, 1-3 tháng chiếm tỉ lệ thấp nhất 10%.

### 3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

#### 3.2.1. Kết quả cải thiện tình trạng mất ngủ

**Bảng 3. 6. Sự thay đổi thời gian vào giấc tại các thời điểm D0, D10, D21 của ĐTNC (n=60)**

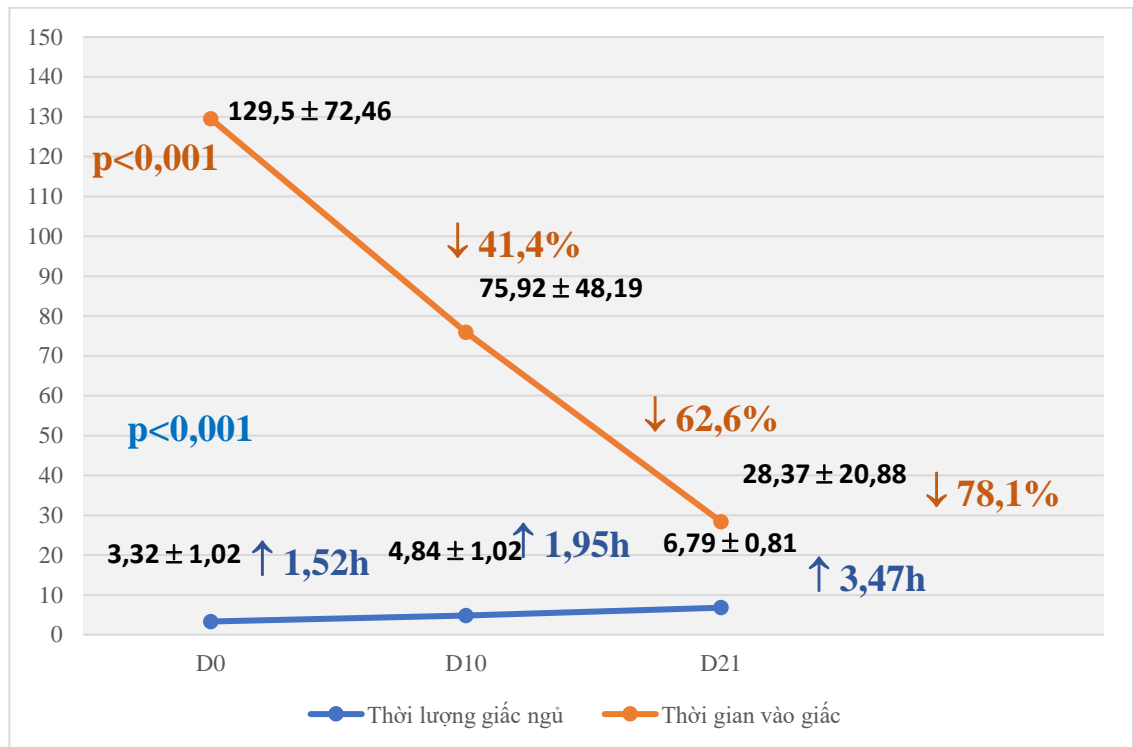
Thời gian (phút)	D0		D10		D21	
	n	%	n	%	n	%
<15	0	0	1	1,70	36	60
15 - 30	4	6,70	14	23,30	12	20
31 - 60	13	21,70	20	33,50	10	16,70
>60	43	71,70	25	41,70	2	3,30
( $\bar{x} \pm SD$ ) Phút	129,5 $\pm$ 72,46		75,92 $\pm$ 48,19		28,37 $\pm$ 10,88	
<b>P<sub>0-10,10-21,0-21</sub></b>	<b>&lt;0,001</b>					

*Nhận xét:* Thời gian vào giấc giảm rõ rệt sau 21 ngày điều trị, 60% bệnh nhân ngủ được trong vòng 15 phút, chỉ còn 2 bệnh nhân không ngủ được trong vòng 60 phút. Thời gian vào giấc trung bình từ 129,5  $\pm$  72,46 giảm còn 75,92  $\pm$  48,19 sau 10 ngày và còn 28,37  $\pm$  10,88 sau 21 ngày điều trị. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3. 7. Thời lượng giấc ngủ trung bình trước và sau điều trị (n=60)**

	D0	D10	D21
<b>Thời lượng giấc ngủ trung bình (giờ) (<math>\bar{x} \pm SD</math>)</b>	3,32 $\pm$ 1,02	4,84 $\pm$ 1,02	6,79 $\pm$ 0,81
<b>P<sub>0-10,10-21,0-21</sub></b>	<b>&lt;0,001</b>		

*Nhận xét:* Thời lượng giấc ngủ trung bình tại thời điểm D0 là 3,32  $\pm$  1,02 giờ, tăng lên 4,84  $\pm$  1,02 giờ tại thời điểm D10 và tăng lên 6,79  $\pm$  0,81 giờ tại thời điểm D21. Sự khác biệt tại các thời điểm trước điều trị và sau điều trị 10 ngày, 21 ngày có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .



**Biểu đồ 3. 3. Sự thay đổi thời gian vào giấc và thời lượng ngủ của ĐTNC tại các thời điểm D0, D10, D21 (n=60)**

*Nhận xét:* Biểu đồ 3.3 cho thấy thời lượng giấc ngủ tăng ổn định, thời gian vào giấc giảm mạnh từ D0 tới D21 từ 129,5 ± 72,46 phút xuống còn 28,37 ± 20,88 phút. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3. 8. Sự thay đổi hiệu suất giấc ngủ trước và sau điều trị (n=60)**

HSGN %	D0		D10		D21	
	n	%	n	%	n	%
>85	0	0	0	0	30	50
76-85	0	0	7	11,70	21	35
65-75	1	1,70	16	26,70	8	13,30
<65	59	98,30	37	31,70	1	1,70
$(\bar{x} \pm SD)$ %	41,79 $\pm$ 13,24		61,84 $\pm$ 13,026		84,79 $\pm$ 9,55	
<b>P<sub>d0-d10</sub>, P<sub>d10-d21</sub>, P<sub>d0-d21</sub></b>	0		<0,001		<0,001	

*Nhận xét:*

- Trong 60 bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm D0, tất cả bệnh nhân đều có HSGN trung bình kém, trong đó chỉ có 1 bệnh nhân có HSGN trung bình, còn lại là kém, không có bệnh nhân nào có hiệu suất giấc ngủ khá và tốt. Sau 10 ngày điều trị chỉ còn 31,7% bệnh nhân có HSGN kém, 11,7% bệnh nhân đã đạt HSGN khá, 26,7% đạt mức độ trung bình, không có bệnh nhân nào có HSGN tốt.
- Sau điều trị 21 ngày, 85% bệnh nhân đã đạt được HSGN khá tốt, trong đó 50% là loại tốt, chỉ có 1 bệnh nhân có hiệu suất giấc ngủ trung bình, không có bệnh nhân có hiệu suất giấc ngủ kém. Sự cải thiện hiệu suất giấc ngủ giữa các thời điểm điều trị là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3. 9. Sự thay đổi CLGN chủ quan trước và sau điều trị (n=60)**

CLGN	D0		D10		D21	
	n	%	n	%	n	%
<b>Tốt</b>	0	0	3	5	24	40
<b>Khá</b>	0	0	19	31,70	34	56,70
<b>Trung bình</b>	4	6,70	31	51,70	2	3.3
<b>Kém</b>	56	93,30	7	11,60	0	0
<b>Tổng</b>	60	100	60	100	60	100
<b>P<sub>d0-d10</sub>, P<sub>d10-d21</sub>, P<sub>d0-d21</sub></b>	<b>&lt;0,001</b>					

*Nhận xét:*

- Trong 60 bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm D0, tất cả bệnh nhân đều có CLGN trung bình kém, trong đó 93,30% là kém, không có bệnh nhân nào có chất lượng giấc ngủ khá, tốt. Sau 10 ngày điều trị, chỉ còn 11,60% bệnh nhân có CLGN kém, 5% bệnh nhân có chất lượng giấc ngủ tốt, còn lại là trung bình khá.

- Tại thời điểm D21, hầu hết bệnh nhân có CLGN khá tốt, trong đó mức độ tốt đạt 40%. Chỉ có 02 bệnh nhân có CLGN trung bình, không có bệnh nhân nào có CLGN kém. Sự cải thiện CLGN giữa các thời điểm điều trị là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .



**Bảng 3. 10. Sự thay đổi các rối loạn trong giấc ngủ và rối loạn trong ngày trước và sau điều trị (n=60)**

Ngày		Mức độ rối loạn		Không rối loạn	Rối loạn nhẹ	Rối loạn vừa	Rối loạn nặng	Tổng	P <sub>D0-D10</sub>	P <sub>D10-D21</sub>	P <sub>D0-D21</sub>
		N	%								
Các rối loạn trong giấc ngủ	D0	N		0	58	2	0	60	0,083	< 0,001	< 0,001
		%		0	96,7	3,3	0	100			
	D10	N		1	59	0	0	60			
		%		1,7	98,3	0	0	100			
	D21	N		13	47	0	0	60			
		%		21,7	78,3	0	0	100			
Các rối loạn trong ngày	D0	N		12	23	11	14	60	< 0,001	< 0,001	< 0,001
		%		20	38,3	28,3	23,3	100			
	D10	N		23	26	10	1	60			
		%		38,3	43,3	16,7	1,7	100			
	D21	N		48	12	0	0	60			
		%		80	20	0	0	100			

*Nhận xét:*

- Trong 60 bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm D0, hầu hết bệnh nhân gặp rối loạn nhẹ trong giấc ngủ, 2 bệnh nhân gặp các rối loạn giấc ngủ vừa, không có bệnh nhân nào không có rối loạn hoặc gặp rối loạn nặng. Sau 10 ngày điều trị, không có bệnh nhân nào rối loạn vừa và nặng, còn lại 98,3% bệnh nhân có các rối loạn nhẹ. Không có sự thay đổi đáng kể về các rối loạn giữa 2 thời điểm với  $p = 0,083 (>0,05)$ .

- Sau 21 ngày điều trị, 21,7% bệnh nhân không xuất hiện rối loạn trong giấc ngủ, rối loạn nhẹ còn gặp ở 78,3%, không có bệnh nhân nào xuất hiện rối loạn vừa và nặng. Sự cải thiện các triệu chứng rối loạn trong giấc ngủ giữa D21 - D10 và D21 - D0 là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Tại thời điểm D0 có 20% bệnh nhân không có rối loạn trong ngày, 38,3% bệnh nhân có rối loạn nhẹ, 28,3% bệnh nhân có rối loạn vừa và 23,3% có rối loạn nặng. Sau 10 ngày điều trị, bệnh nhân không gặp các rối loạn trong ngày tăng lên 38.3%, rối loạn nhẹ 43,3%, các rối loạn vừa và nặng đều giảm.
- Tại thời điểm D21, 80% bệnh nhân không xuất hiện các rối loạn trong ngày, bệnh nhân có rối loạn nhẹ còn 20%, không bệnh nhân nào xuất hiện những rối loạn vừa và nặng. Sự cải thiện các rối loạn trong ngày tại các thời điểm trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3. 11. Biến đổi thành tố trong thang điểm PSQI trước và sau điều trị**

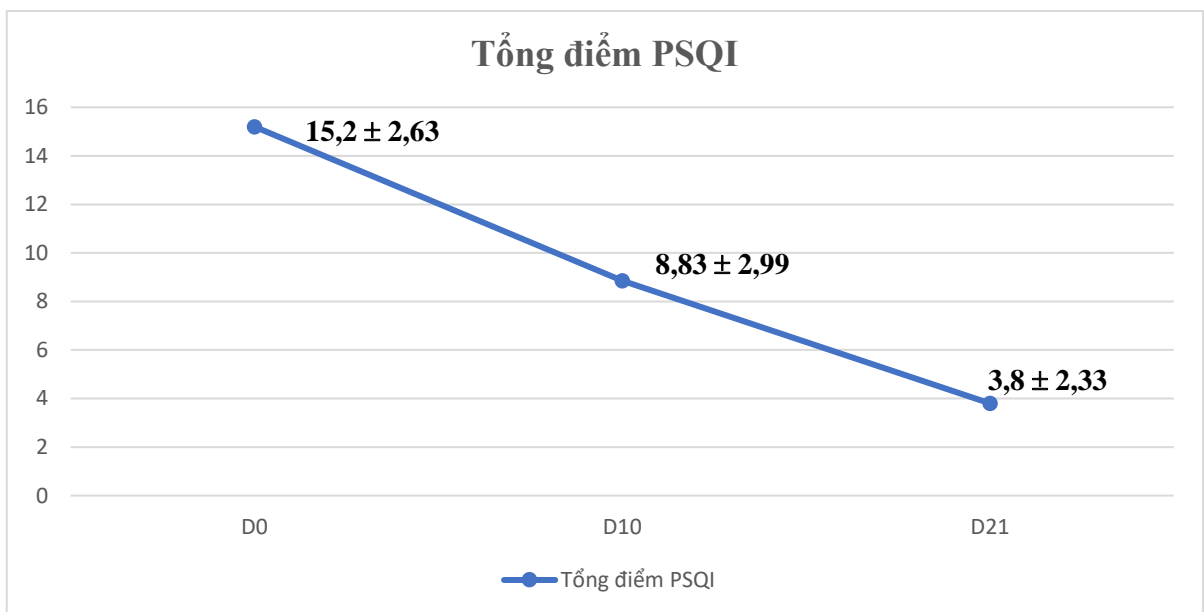
Yếu tố	D0	D21	P <sub>0-21</sub>
	( $\bar{x} \pm SD$ )	( $\bar{x} \pm SD$ )	
Thời lượng giấc ngủ (giờ)	3,32 ± 1,02	6,78 ± 0,82	<0,001
Thời gian vào giấc (phút)	129,5- ± 72,46	28,37 ± 10,89	<0,001
Hiệu suất giấc ngủ (%)	41,79 ± 13,24	84,79 ± 9,55	<0,001
Chất lượng giấc ngủ chủ quan của người bệnh (điểm)	2,93 ± 0,252	0,45 ± 0,26	<0,001
Rối loạn trong giấc ngủ (điểm)	1,02 ± 0,22	0,68 ± 0,47	<0,001
Sử dụng thuốc ngủ (điểm)	1,37 ± 1,22	0	<0,001
Rối loạn trong ngày (điểm)	1,45 ± 1,06	0,35 ± 0,13	<0,001

*Nhận xét:* Sau 21 ngày điều trị, cả 7 yếu tố trong thang điểm PSQI có sự thay đổi rõ rệt theo chiều hướng tích cực. Sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3. 12. Sự thay đổi tổng điểm PSQI trước và sau điều trị (n=60)**

Tổng điểm PSQI	D0	D10	D21
$\bar{x} \pm SD$ (điểm)	15,20 $\pm$ 2,63	8,83 $\pm$ 2,99	3,80 $\pm$ 2,33
$P_{d0-d10}$ , $p_{d10-d21}$ , $p_{d0-d21}$	<0,001		

*Nhận xét:* Tại thời điểm D0, tổng điểm PSQI trung bình là 15,20  $\pm$  2,63, cao nhất là 21 điểm, thấp nhất là 7 điểm. Sau 10 ngày điều trị, tổng điểm PSQI trung bình giảm còn 8,83  $\pm$  2,99. Sau 21 ngày điều trị tổng điểm PSQI trung bình còn 3,80  $\pm$  2,33, điểm cao nhất là 9 điểm, thấp nhất là 0 điểm. Sự cải thiện tổng điểm PSQI giữa các thời điểm điều trị là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

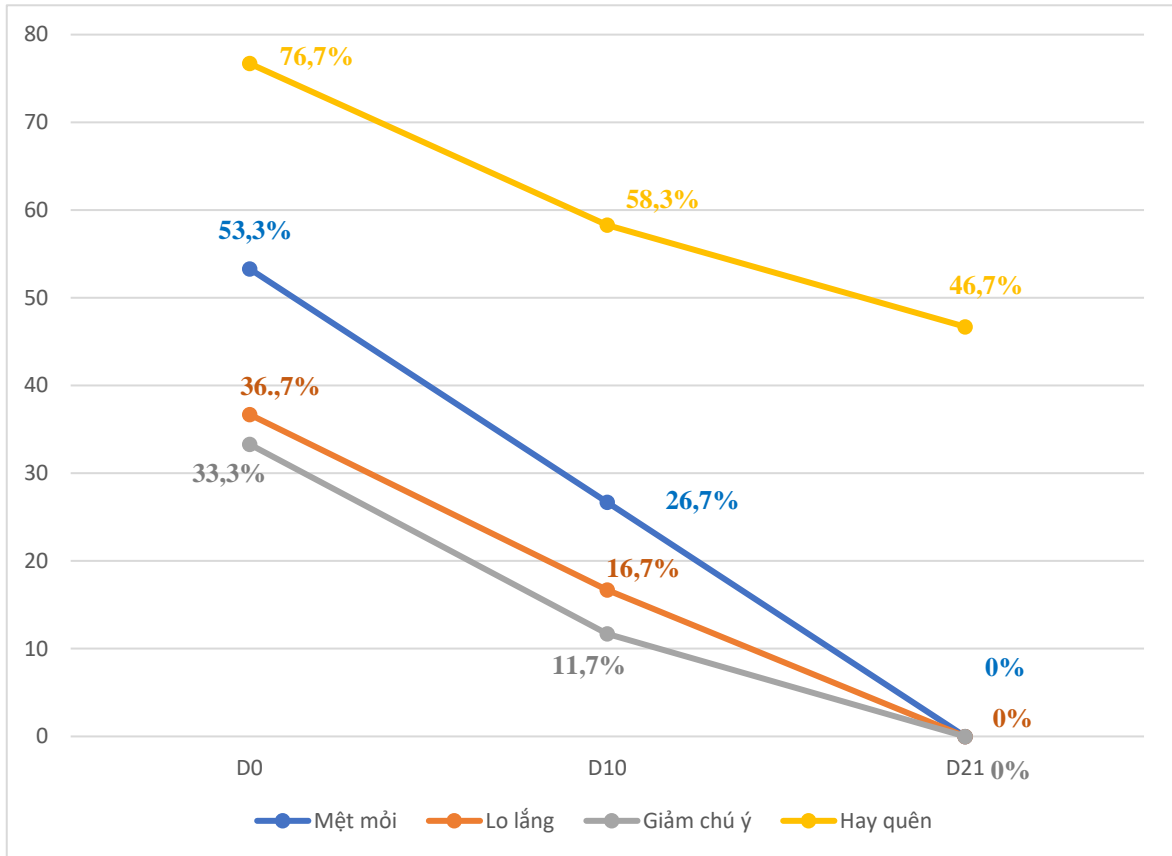
**Biểu đồ 3. 4. Sự thay đổi tổng điểm PSQI trước và sau điều trị (n=60)**

*Nhận xét:* Dựa vào biểu đồ 3.4 ta thấy tổng điểm PSQI thay đổi rõ rệt qua các thời điểm đánh giá, đường biểu diễn đi xuống dốc cho thấy sự giảm tổng điểm PSQI rất nhanh sau khi điều trị.

**Bảng 3. 13. Sự biến đổi các triệu chứng thứ phát sau mất ngủ trước và sau điều trị (n=60)**

Triệu chứng	D0		D10		D21	
	n	%	n	%	n	%
Mệt mỏi	32	53,3	16	26,70	0	0
Hay quên	46	76,70	35	58,30	28	46,70
Lo lắng	22	36,70	10	16,70	0	0
Giảm chú ý	20	33,30	7	11,70	0	0
<b>P<sub>d0-d10</sub>, P<sub>d10-d21</sub>, P<sub>d0-d21</sub></b>	<b>&lt;0,001</b>					

*Nhận xét:* Tại thời điểm D0, 76,70% bệnh nhân có triệu chứng hay quên, đây là triệu chứng xuất hiện nhiều nhất trong đối tượng nghiên cứu. 53,30% bệnh nhân có mệt mỏi, lo lắng và giảm chú ý chiếm 36,70% và 33,30%. Sau 10 ngày điều trị, tất cả triệu chứng đều thuyên giảm tuy nhiên hay quên vẫn chiếm tỉ lệ cao nhất với 58,30%. Sau 21 ngày điều trị, không còn ai bị lo lắng, mệt mỏi và giảm chú ý, có 46,70% người bệnh vẫn còn hay quên. Sự cải thiện các triệu chứng ở thời điểm điều trị là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .



***Biểu đồ 3. 5. Sự thay đổi các triệu chứng thứ phát sau mất ngủ trước và sau điều trị (n=60)***

*Nhận xét:* Các triệu chứng thứ phát sau mất ngủ giảm dần qua các thời điểm. Sau 21 ngày các triệu chứng mệt mỏi, giảm chú ý, lo lắng hết hoàn toàn.

**Bảng 3. 14. Sự biến đổi các chứng trạng theo y học cổ truyền**

Chứng trạng	D0		D21	
	n	%	n	%
Trần trọc khó vào giấc	60	100	27	45
Hồi hộp trống ngực	33	55	25	41,70
Thức trắng đêm	18	30	0	0
Váng đầu	53	88,30	16	26,70
Ù tai	23	38,30	19	31,70
Hoa mắt chóng mặt	51	85	25	41,70
Kiên vong	46	76,70	28	46,70
Cốt tý	57	95	27	45
Ngũ tâm phiền nhiệt	44	73,30	16	26,70
Luỡi đỏ, ít rêu	40	66,70	15	25
Mạch tế sắc	35	58,30	17	28,30
<b>p<sub>D0-D21</sub></b>	<b>&lt;0,001</b>			

*Nhận xét:* Dựa vào bảng 3.14 ta thấy, tại thời điểm trước nghiên cứu 100% bệnh nhân trần trọc khó vào giấc, 95% bệnh nhân có triệu chứng cốt tý, 88,30% váng đầu, 85% hoa mắt chóng mặt. Kiên vong và Ngũ tâm phiền nhiệt lần lượt chiếm 76,70%, và 73,30%, 55% hồi hộp trống ngực, 38,30% ù tai và 30% người bệnh bị thức trắng đêm. Sau 21 ngày điều trị, tất cả các chứng trạng đều giảm về số lượng bệnh nhân mắc. Sự cải thiện các triệu chứng này là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3. 15. Hiệu quả điều trị chung (n=60)**

<b>HQĐT</b>	<b>D10</b>		<b>D21</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Chữa khỏi</b>	2	3,30	27	45
<b>Hiệu quả rõ rệt</b>	17	28,30	30	50
<b>Có hiệu quả</b>	32	53,30	3	5
<b>Không hiệu quả</b>	9	15	0	0
<b>Tổng tỷ lệ điều trị có hiệu quả</b>	85%		100%	
<b><math>p_{a10-a21}</math></b>	<0,001			

*Nhận xét:* Thời điểm D10, tổng tỷ lệ điều trị có hiệu quả đạt 85%, sau 21 ngày tỷ lệ này tăng lên 100%, tất cả bệnh nhân đều đáp ứng với điều trị. Sau 21 ngày 27 bệnh nhân khỏi, 30 bệnh nhân có hiệu quả rõ rệt, không có bệnh nhân nào không đáp ứng điều trị. Hiệu quả điều trị tốt lên là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

### 3.2.2. Đánh giá tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị

#### 3.2.2.1. Trên lâm sàng

**Bảng 3. 16. Sự biến đổi mạch, huyết áp sau 21 ngày điều trị (n=60)**

Chỉ số		D0	D21
Mạch	( $\bar{x} \pm SD$ )	78,27 ± 5,56	77,33 ± 4,64
	P(D21-D0)	0,307	
Huyết áp tâm thu	( $\bar{x} \pm SD$ )	122,85 ± 11,30	128,43 ± 9,05
	P(D21-D0)	0,063	
Huyết áp tâm trương	( $\bar{x} \pm SD$ )	76,18 ± 6,37	72,63 ± 7,39
	P(D21-D0)	0,072	
Huyết áp trung bình	( $\bar{x} \pm SD$ )	124,7 ± 8,04	120,23 ± 6,23
	P(D21-D0)	0,082	

*Nhận xét:* Mạch, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, huyết áp trung bình sau 21 ngày thay đổi không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3. 17. Tác dụng không mong muốn của phương pháp điện châm (n=60)**

Chỉ tiêu	n	%
Vụng châm	0	0
Gãy kim	0	0
Nhiễm trùng tại vị trí châm	0	0
Chảy máu tại vị trí châm	0	0

*Nhận xét:* Trong 21 ngày điều trị, không có bệnh nhân nào xuất hiện các tác dụng không mong muốn của phương pháp điện châm.



**Bảng 3. 18. Tác dụng không mong muốn của bài thuốc “Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị” (n=60)**

Triệu chứng	n	%
Đầy bụng	0	0
Chán ăn	0	0
Ỉa chảy, phân nát	0	0
Sản ngứa	0	0

*Nhận xét:* Trong 21 ngày điều trị, không có bệnh nhân nào xuất hiện các tác dụng không mong muốn của bài thuốc.

#### 3.2.2.2. Trên cận lâm sàng

**Bảng 3. 19. Thay đổi các chỉ số cận lâm sàng sau 21 ngày điều trị (n=60)**

Triệu chứng	D0	D21	p(D21-D0)
	( $\bar{x} \pm SD$ )	( $\bar{x} \pm SD$ )	
Hồng cầu(T/l)	4,84 ± 0,45	4,89 ± 0,4	>0,05
Bạch cầu(G/l)	7,25 ± 1,79	7,54 ± 1,64	>0,05
Huyết sắc tố(g/dl)	13,67 ± 1,25	13,86 ± 1,13	>0,05
Tiểu cầu (G/l)	288,05 ± 44,51	297,38 ± 65,98	>0,05
Creatinin (mcromol/l)	91,22 ± 19,3	84,20 ± 20,05	>0,05
AST	30,16 ± 6,48	30,57 ± 7,2	>0,05
ALT	31,20 ± 9,45	33,16 ± 6,75	>0,05
Glucose (mmol/l)	5,22 ± 1,24	5,01 ± 0,41	>0,05

*Nhận xét:* Sự thay đổi các chỉ số cận lâm sàng hồng cầu, huyết sắc tố, bạch cầu, tiểu cầu, creatinine, AST, ALT, Glucose sau 21 ngày không có ý nghĩa thống kê với p >0.05.

## Chương 4. BÀN LUẬN

### 4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

#### 4.1.1. Bàn luận về tuổi và giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, người bệnh mất ngủ không thực tồn đến khám và điều trị tại bệnh viện Tuệ Tĩnh gặp ở nhiều lứa tuổi khác nhau. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là  $66,02 \pm 9,65$ , tuổi thấp nhất là 43, tuổi cao nhất là 83. Độ tuổi  $\geq 60$  chiếm tỉ lệ cao nhất 76,7, không có bệnh nhân nào dưới 40 tuổi.

Theo lí luận YHCT, bình thường giấc ngủ dựa vào sự điều hòa của các tạng phủ, âm bình dương bí, dương nhập vào trong với âm. Theo Nội kinh nữ thì 7x7 -49 tuổi, nam thì 8x8 - 64 tuổi thiên quý suy, do đó ở độ tuổi trên 64, cả nam và nữ thiên quý đều suy, thận khí kém, lục phủ ngũ tạng suy yếu. Thiên quý cạn, can thận âm hư, thận thủy hư không chế ước được tâm hỏa làm cho tâm thận bất giao, tâm dương vượng, tâm nhiệt nội nhiễu. Kết quả nhiệt nhiễu loạn tâm thần làm cho bệnh nhân không ngủ được. Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi khi độ tuổi trung bình là  $66,02 \pm 9,65$  (trên 64 tuổi).

Theo Walker và cộng sự (2022) về lịch sử tự nhiên của chứng mất ngủ, tỉ lệ mất ngủ ở người lớn Hoa Kỳ là gần 50% [68], nguyên nhân mất ngủ gặp nhiều ở người lớn tuổi được cho là do liên quan đến quá trình lão hóa theo tuổi, sự suy giảm sức khỏe, mất chức năng thể chất và mất đồng bộ nhịp sinh học thức ngủ,... [69], [70]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Bích Hằng (2019) người bệnh mất ngủ có độ tuổi trung bình là  $64,36 \pm 10,92$ , nhóm người bệnh trên 60 tuổi chiếm 62,1% [71], Nguyễn Quốc Chung (2023) là  $70,47 \pm 8,72$ , lứa tuổi trên 60 chiếm 88,3% [72]. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đồng với các kết quả trên với độ tuổi mắc bệnh trung bình là  $66,02 \pm 9,65$  và lứa tuổi mắc bệnh phổ biến nhất là trên 60 tuổi.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có điểm khác biệt với kết quả nghiên cứu của Đoàn Văn Minh (2009) [73]. Trong nghiên cứu của Đoàn Văn Minh (2009), người bệnh ở độ tuổi 18 - 49 lại chiếm tỉ lệ cao nhất lần lượt là 50% và 46,7% ở 2 nhóm nghiên cứu. Sự khác biệt này có thể là do đối tượng trong nghiên cứu của Đoàn Văn Minh bao gồm cả mất ngủ không thực tổn thể Tâm tỳ hư và Tâm thận bất giao, do đó tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân đầu vào nghiên cứu là khác nhau, từ đó tạo nên sự khác biệt về tuổi trong nghiên cứu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nữ giới chiếm tỉ lệ mất ngủ cao hơn nam giới với tỉ lệ lần lượt là 65% và 35%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Tâm (2019) với tỉ lệ nữ/nam là 76,36%/23,64% [50], Vũ Thị Châu Loan (2016) với tỉ lệ nam/nữ là 57,58/42,42% [70]. Kết quả này cũng phù hợp với tác giả nước ngoài như Walker (2022) với tỉ lệ nữ/nam là 67%/33% [68].

Có thể lý giải tỉ lệ nữ giới mất ngủ nhiều hơn nam giới là do phụ nữ thường phải lo lắng, suy nghĩ về công việc, con cái, gia đình,... chịu áp lực nhiều hơn nam giới, thời kì mãn kinh và tiền mãn kinh của nữ giới cũng là một yếu tố thúc đẩy mất ngủ ở nữ. Ngoài ra, theo nghiên cứu của Doghramji (2006), tình trạng mất ngủ ở phụ nữ kéo dài và khó thuyên giảm hơn nam giới, vì thế tỉ lệ mất ngủ ở nữ thường gặp nhiều hơn nam [75].

Theo YHCT, phụ nữ trải qua các thời kì thai sản, mãn kinh, tiền mãn kinh, âm huyết thương tổn nhiều. Ngoài ra phụ nữ thường hay phải lo lắng, suy nghĩ nhiều hơn nam giới, vì thế tình chí dễ bị kích thích làm ảnh hưởng đến sự sơ tiết của can, can uất hóa hỏa gây hao tổn chân âm. Âm huyết hư, thận thủy suy yếu, không giao thông được với tâm hỏa mà gây bệnh.

#### **4.1.2. Bàn luận về nghề nghiệp**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, người bệnh thuộc nhóm hưu trí chiếm tỉ lệ cao nhất với 60%, lao động tay chân và lao động trí óc chiếm tỉ lệ gần tương đương nhau lần lượt là 18,3% và 21,7%. Kết quả của chúng tôi tương

đồng với kết quả của Đặng Văn Tâm (2019) với đối tượng viên chức hưu trí chiếm tỉ lệ cao nhất là 61,82% [50].

Các đối tượng hưu trí thường là người cao tuổi, khi thay đổi thói quen sống từ môi trường làm việc sang nghỉ hưu sẽ làm thay đổi nhịp sinh học vốn đã được hình thành nhiều năm từ khi còn đi làm, vì thế dễ gặp các vấn đề về tinh thần mà rối loạn giờ giấc ngủ.

#### **4.1.3. Bàn luận về khu vực dân cư**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, người bệnh ở thành thị có tỉ lệ cao nhất chiếm 73,3%, 20% là nông thôn, còn lại là miền núi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Tâm (2019) với tỉ lệ người bệnh ở thành thị chiếm 70,91 % và 69,09% ở lần lượt hai nhóm nghiên cứu [50].

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh – một Bệnh viện đa khoa hạng 2 rất có thế mạnh trong điều trị Y học cổ truyền, Bệnh viện nằm ở Hà Đông - là khu vực thành thị, do đó bệnh nhân đến thăm khám và điều trị chủ yếu sinh sống quanh khu vực này. Những bệnh nhân ở nhóm miền núi và nông thôn do vị trí địa lý cách xa bệnh viện vì thế sẽ có rào cản trong việc tiếp cận thông tin về bệnh viện cũng như khó khăn trong việc di chuyển nên sẽ ít gặp những đối tượng này hơn. Ngoài ra ở khu vực thành thị do mật độ dân cư đông, dễ bị ô nhiễm tiếng ồn, cuộc sống cạnh tranh cao, các mối quan hệ xã hội phức tạp, vì thế tỉ lệ người dân thành thị mất ngủ sẽ cao hơn hai đối tượng còn lại.

#### **4.1.4. Bàn luận về yếu tố thúc đẩy sang chấn tâm lý và stress**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 51,7% người bệnh không có tiền sử sang chấn tâm lý và stress. Sang chấn tâm lý và stress thường gặp ở những nhóm có biến cố gia đình 10%, stress do công việc chiếm 8,3%, gia đình con cái hư hỏng 6,7%, người thân mất 5%, thiệt hại kinh tế 3,3%, thiên tai 1,7%, các yếu tố này thúc đẩy stress hình thành và dẫn tới mất ngủ. Kết quả của tôi

tương đồng với kết quả của Phùng Đức Đạt (2020) với người không có yếu tố thúc đẩy mất ngủ chiếm tỉ lệ cao nhất ~30% [13].

Điều này rất phù hợp với tiêu chuẩn chẩn đoán mất ngủ không thực tổn của ICD-10: Đối tượng là người bị mất ngủ không có tổn thương thực thể, như tổn thương thần kinh hoặc các bệnh lý khác [36]. Các tác nhân gây stress như bạo lực, thiên tai, công việc, thiệt hại kinh tế,... được gọi chung bằng thuật ngữ “rối loạn stress sau sang chấn”. Hội chứng này làm tăng mất ngủ, rối loạn giấc ngủ, giảm trí nhớ, kém tập trung và gia tăng các hành vi phạm tội [50].

Theo YHCT, nguyên nhân gây mất ngủ bao gồm [22], [46], [48]:

- + Tình chí bị tổn thương làm ảnh hưởng sự sơ tiết của can, can mất sơ tiết, uất mà hóa hỏa, nhiễu loạn tâm thần mà mất ngủ, hoặc do suy nghĩ lo lắng hại tỳ, tâm hư đờm khiếp hoặc do quá vui quá buồn làm cho tâm thần bị nhiễu hoặc tâm thần thất dưỡng mà mất ngủ.
- + Âm thực bất tiết làm tổn hại tỳ, tỳ mất kiện vận, thanh khí bất thăng, thanh khiếu thất dưỡng thì tâm thần bất ninh, vị mất hòa giáng thức ăn đình trệ, thì thấp sinh đàm hỏa nhiệt, đàm nhiệt thượng nhiễu tâm thần cũng gây ra mất ngủ.
- + Mệt mỏi quá độ hoặc bệnh lâu ngày người già cơ thể suy yếu làm cho hao tổn tâm huyết, thủy hải cạn kiệt, ngũ tạng đều suy, thận thủy khuỵ hư không thể thượng tư tâm hỏa, dẫn đến tâm thận bất giao, dương không nhập âm mà mất ngủ.

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là người già, thiên quý đã suy, bản tạng đã hư yếu, chân âm hao tổn, âm dương thất điều, dương hỏa vượt lên trên là thủy suy hỏa vượt, nhiễu động tâm thần mà dẫn đến mất ngủ. Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nhóm không có yếu tố thúc đẩy stress chiếm đa số 51,7%.

#### **4.1.5. Bàn luận về hôn nhân và hoàn cảnh gia đình**

Tình trạng hôn nhân: Trong nghiên cứu của chúng tôi đối tượng có vợ (chồng) chiếm tỷ lệ cao nhất ~51,7%, góa (bụa) chiếm 45%, số lượng độc thân

và ly hôn chiếm tỉ lệ thấp nhất ~1,7%. Nguyên nhân có thể là do cuộc sống hôn nhân vợ chồng sẽ có nhiều mối quan tâm, lo lắng hoặc cãi vã xích mích trong cuộc sống nhiều hơn nhóm đối tượng độc thân, góa (bụa) hoặc ly hôn, điều đó dẫn đến nhiều yếu tố thúc đẩy mất ngủ hơn cho nhóm hôn nhân có vợ (chồng). Kết quả nghiên cứu của tôi tương đối tương đồng với kết quả của Nguyễn Thị Châu Loan (2016) với tỉ lệ có vợ (chồng) là 60,61% [74] và Phùng Đức Đạt (2020) với tỉ lệ có chồng (vợ) chiếm 66,6% [13].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với nghiên cứu của Kim Youngmee và cộng sự (2022) “Tình trạng hôn nhân và giới tính liên quan đến sức khỏe giấc ngủ ở người gốc Tây Ban Nha/Latin tại Hoa Kỳ: Kết quả từ các nghiên cứu phụ trợ của HCHS/SOL và Sueño” trong nghiên cứu trên chỉ ra đối tượng gặp các vấn đề về giấc ngủ nhiều nhất là phụ nữ lớn tuổi, không có việc làm và đơn thân [76]. Sự khác biệt trên có thể là do phong tục tập quán, quan điểm hôn nhân ở Việt Nam khác với phương tây. Có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi quá nhỏ, không phản ánh đúng thực trạng hôn nhân Việt Nam hiện nay, vì vậy cần nghiên cứu thêm với cỡ mẫu lớn hơn để cho những phản ánh chính xác về vấn đề này.

Hoàn cảnh gia đình: Trong nghiên cứu của chúng tôi, số người bệnh sống cùng gia đình là cao nhất chiếm tỷ lệ 51,7%, sống cùng con cháu chiếm 43,3%, sống một mình chỉ có 5%. Phần lớn các gia đình Việt Nam hiện nay vẫn còn giữ truyền thống gia đình lớn (ba, bốn thế hệ) cho nên nhóm đối tượng sống cùng gia đình (vợ hoặc chồng là chủ gia đình) và sống cùng con cháu chiếm tỉ lệ cao hơn là sống một mình. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Đoàn Văn Minh (2009) với tỉ lệ sống cùng gia đình là 73,3% và 80% ở 2 nhóm nghiên cứu [73] và Nguyễn Thị Châu Loan (2016) với tỉ lệ sống cùng gia đình là 67,61% [74].

#### **4.1.6. Bàn luận về thời gian mất ngủ**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân mất ngủ >6 tháng với tỉ lệ lên tới 70%, 20% bệnh nhân mất ngủ từ 3-6 tháng, chỉ 10% bệnh nhân mất ngủ 1-3 tháng. Tỉ lệ người bệnh mất ngủ dưới 3 tháng là thấp nhất có thể là do thời gian mất ngủ còn ngắn, chưa ảnh hưởng rõ ràng đến công việc cũng như sức khỏe của người bệnh, do đó mất ngủ có thể bị xem nhẹ ở nhóm đối tượng này, mặt khác nhiều người cho rằng mất ngủ là hiện tượng rối loạn bình thường liên quan đến tuổi tác, tâm sinh lý nên không cần điều chỉnh, vì vậy số bệnh nhân tới khám và điều trị ở nhóm này tương đối ít. Dần dần bệnh nhân mất ngủ thời gian dài hơn, lúc này các rối loạn trong giấc ngủ cũng biểu hiện nhiều hơn, những ảnh hưởng của mất ngủ tới sức khỏe, công việc hàng ngày như mệt mỏi, hay quên, giảm độ tỉnh táo, mất tập trung,... biểu hiện rõ ràng hơn thì bệnh nhân mới nghĩ đến vấn đề điều trị. Ban đầu, một số người có thể sẽ tự điều trị hoặc tới tại các phòng khám, lấy thuốc uống theo đơn, khi không cải thiện hoặc cải thiện ít mới tới bệnh viện khám, do đó trong nghiên cứu chúng tôi gặp các đối tượng mất ngủ lâu ngày.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Bích Hằng (2019) với tỉ lệ người bệnh mất ngủ trên 6 tháng chiếm tỉ lệ cao nhất 63,63% [71].

## **4.2. TÁC DỤNG CỦA PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ**

### **4.2.1. Kết quả cải thiện thời gian vào giấc**

Khó vào giấc là triệu chứng xuất hiện ở hầu hết các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi, nó là một trong những triệu chứng quan trọng làm giảm chất lượng giấc ngủ của người bệnh. Thời gian vào giấc (WASO) có tương quan tích cực (tỷ lệ thuận) với với tổng điểm PSQI, WASO càng cao thì tổng điểm PSQI càng lớn và rối loạn giấc ngủ càng nhiều [77]. Trong bảng 3.6, tại thời điểm D0 không có bệnh nhân nào ngủ được trong vòng 15 phút, đa số bệnh nhân có thời gian vào giấc trên 60 phút với tỉ lệ 71,7%, thời gian vào giấc

trung bình tại D0 là 129,5 phút. Sau 21 ngày điều trị, thời gian vào giấc trung bình chỉ còn 28,37 phút, 60% bệnh nhân ngủ được trong vòng 15 phút, chỉ còn 2 bệnh nhân không thể ngủ được trong vòng 60 phút. Sự cải thiện thời gian vào giấc trước và sau điều trị là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Quan sát biểu đồ 3.3, đường vẽ biểu thị thời gian vào giấc đi xuống khá dốc cho thấy sự tụt giảm nhanh chóng từ ngày 0 tới ngày 21 sau điều trị, chứng tỏ phương pháp điều trị có hiệu quả rất tốt trong việc cải thiện thời gian vào giấc cho người bệnh, giúp người bệnh nhập giấc dễ hơn.

Nguyễn Thị Lệ Giang (2017), dùng Hậu thiên lục vị phương điều trị mất ngủ cho bệnh nhân mãn kinh thể âm hư huyết thiếu với 84,1% bệnh nhân có thời gian vào giấc  $< 30$  phút sau 30 ngày điều trị [78]. Nguyễn Văn Tâm (2019) dùng Cao lỏng dưỡng tâm an thần sau 30 ngày điều trị có 67,27% bệnh nhân ngủ được trong vòng 15 phút [50]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với hai nghiên cứu trên.

Giấc ngủ được hình thành khi vỏ não bị ức chế hoàn toàn, hệ thống chịu trách nhiệm ức chế hệ thống hoạt hóa thức là GABAergic thông qua chất trung gian hóa học  $\gamma$ -aminobutyric acid [21]. Các loại thuốc an bình thần của YHĐD cơ chế tác dụng chủ yếu tác động qua con đường này. Các hoạt chất có trong bài thuốc Kỳ cúc địa hoàng thang gia vị cũng tác động tác động lên hệ thống GABAergic và các quá trình điều hòa thức ngủ khác như: Jujuboside A, Jujuboside B và các saponin trong Toan táo nhân có tác dụng lên hệ GABAergic, 5-HT làm tăng nồng độ GABA, 5-HT, giảm Dopamine, Noradrenalin trong máu giúp thúc đẩy quá trình vào giấc nhanh, dễ nhập giấc, thôi miên, an thần [79], [80], [81], [82]. Tenuifolin trong Viễn chí đã được chứng minh có tác dụng thúc đẩy giấc ngủ trong đêm thông qua hệ thống GABAergic và thụ thể 5-HT [83]. Chiết xuất Phục linh, Phục thần đã được nghiên cứu chứng minh tác dụng làm giảm độ trễ giấc ngủ giúp vào giấc nhanh hơn [84]. Chiết xuất Hạt sen có tác dụng làm tăng nồng độ 5-HT trong hồi hải



mã thông qua đảo ngược sự giảm liên kết thụ thể 5-HT<sub>1</sub>, từ đó giúp cải thiện giấc ngủ, vào giấc dễ hơn, chống trầm cảm trên chuột stress nhẹ [61]. Loganin hoạt chất chính trong Sơn thù du có tác dụng làm giảm đáng kể thời gian vào giấc thông qua tác dụng làm tăng 5-HT và GABA trong hồi hải mã [85].

Người ta đã chứng minh được rằng trong quá trình châm cứu có sự tăng Melatonin, giúp cải thiện thời gian đi vào giấc ngủ, giúp người bệnh đi vào giấc êm dịu, nhanh chóng hơn [86], [87]. Năm 2022, Lý Độ và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu chứng minh sự kết hợp hai huyết đạo Thần Môn và Tam âm giao có tác dụng làm giảm nồng độ Noradrenaline – một yếu tố của hệ thống hoạt hóa thức trong huyết thanh đồng thời cải thiện được tình trạng lo âu, trầm cảm trên người bệnh mất ngủ [88]. Ngoài ra, điện châm các huyết Nội quan, Thần Môn, Tam âm giao đã được chứng minh có thể làm tăng chỉ số sóng alpha, giảm chỉ số và biên độ sóng beta trên điện não đồ từ đó đạt được tác dụng an thần, dễ vào giấc [73].

Theo YHCT, khó nhập giấc là một trong những triệu chứng chính của mất ngủ thể âm hư hỏa vượng, « Linh Khu – Đại Hoạch Luận » viết “Vệ khí không vào được phần âm, thường lưu ở phần dương. Nếu nó lưu ở phần dương thì dương khí phải đầy. Khi dương khí mà đầy thì dương kiêu thịnh, không vào được âm và khí âm phải hư (ngoài thừa thì trong thiếu) nên không ngủ được” [89]. Âm chủ tĩnh, dương chủ động, dương nhập vào trong âm thì ngủ được, dương ở ngoài âm thì thức tỉnh, có thể nói không ngủ được bệnh cơ chính là tại dương không giao âm. Âm hư hỏa vượng là do thận thủy ở dưới không đi lên kí tế được với tâm hỏa, tâm hỏa không đi được xuống dưới giao thông với thận thủy mà ở trên quấy nhiễu thần minh, làm cho dương không nhập âm mà trần trọc mãi không vào giấc. Kỹ cúc địa hoàng thang gia vị, lấy Lục vị bồi vào chân âm thận thủy, lại thêm Kỹ, Cúc tăng công năng bồi nguyên âm giáng hư hỏa, Viễn chí, Toan táo nhân, Phục thần, Liên nhục giao thông tâm thận, kiện tỳ

dưỡng tâm giúp cho thủy hỏa kí tề, dương nhập trong âm mà đạt được hiệu quả dễ nhập giấc.

Sự kết hợp Nội quan, Thần môn, Tam âm giao với nhau có tác dụng tư âm dưỡng huyết, kiện tỳ ích vị, giao tế được thủy hỏa, quân bình được âm dương, bởi vì Nội quan, Thần môn có tác dụng thanh ở phần trên, Tam âm giao có tác dụng ôn bổ phần dưới, trước là hòa dương, sau là cố âm, âm dương điều hòa thì mới ngủ được.

#### **4.2.2. Kết quả cải thiện thời lượng giấc ngủ**

Thời lượng giấc ngủ (TLGN) là một trong 3 tiêu chí quan trọng phản ánh chất lượng giấc ngủ trong thang điểm PSQI, nó có mối tương quan tiêu cực (tỷ lệ nghịch) với tổng điểm PSQI, TLGN càng thấp thì điểm PSQI càng cao và rối loạn giấc ngủ càng lớn [77]. TLGN được tính bằng số giờ trung bình bệnh nhân ngủ được trong một đêm. Quỹ giấc ngủ quốc gia - National Sleep Foundation (NSF) năm 2015 đã khuyến nghị về thời lượng giấc ngủ trung bình đối với người trên 18 tuổi như sau [90]:

Thời lượng giấc ngủ	Phân loại
7-9 giờ	: Phù hợp với sức khỏe và hạnh phúc.
6-10 giờ	: Có thể phù hợp với một số đối tượng.
<6 giờ hoặc >10giờ	: Không có lợi cho sức khỏe và hạnh phúc.

Thời lượng giấc ngủ càng gần với số giờ ngủ sinh lý trong một đêm của người bình thường (>7 giờ) sẽ giúp cho cơ thể được nghỉ ngơi sau một ngày làm việc, chức năng các cơ quan trong cơ thể sẽ được điều chỉnh, cân bằng và hồi phục.

Dựa vào bảng 3.7, tại thời điểm D0, TLGN trung bình của các ĐTNC là 3,32 giờ, sau 10 ngày điều trị TLGN trung bình đã tăng lên 4,84 giờ và tại thời điểm D21, TLGN đã tăng lên được 6,79 giờ. Thời lượng giấc ngủ đã được tăng lên rõ rệt sau quá trình điều trị. Sự cải thiện thời TLGN trước và sau điều trị là có ý nghĩa thống kê với  $P < 0,001$ .

Mặc dù chưa đạt được thời lượng giấc ngủ tốt nhất theo khuyến nghị, tuy nhiên 6,79 giờ cũng là thời lượng giấc ngủ nằm trong mức chấp nhận được (6 - 10 giờ). Dựa theo kết quả nghiên cứu ta thấy TLGN tăng dần theo thời gian điều trị với cùng một phác đồ, đây là một dấu hiệu tích cực khi so sánh với liệu pháp dược lý của YHHĐ, sử dụng các thuốc an bình thần của tây y thời gian càng dài thì khả năng lạm dụng thuốc càng tăng, hiệu quả thuốc càng giảm và cần phải tăng liều. Có lẽ thời gian điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi còn tương đối ngắn (3 tuần) vì thế cần thực hiện thêm các nghiên cứu trong thời gian dài hơn để đánh giá tác dụng lâu dài và khảo sát thêm về vấn đề an toàn của phương pháp điều trị.

Lê Thị Tường Vân (2016) châm cứu nhóm huyết Nội quan, Thần môn, Tam âm giao trên người bệnh mất ngủ không thực tổn giúp làm tăng thời lượng giấc ngủ từ 3,7 giờ lên 5,33 giờ [91]. Nguyễn Văn Tâm (2019) dùng “Cao lỏng dưỡng tâm an thần” điều trị bệnh nhân mất ngủ không thực tổn làm tăng thời lượng giấc ngủ từ 3,46 lên 6,46 giờ sau 30 ngày dùng thuốc [50]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hiệu quả làm tăng thời lượng giấc ngủ tốt hơn hai nghiên cứu trên có thể là do chúng tôi phối hợp hai phương pháp điều trị trong quá trình nghiên cứu, kết hợp điện châm và bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị, từ đó đạt được kết quả nâng thời lượng giấc ngủ từ 3,32 giờ lên 6,79 giờ sau 21 ngày.

Thời lượng giấc ngủ là số giờ ngủ được mỗi đêm, thời gian vào giấc được cải thiện thì thời lượng giấc ngủ sẽ được tăng lên, ngoài ra các triệu chứng rối loạn trong giấc ngủ như tỉnh dậy trong đêm, tình trạng thức giấc sớm cũng ảnh hưởng thời lượng giấc ngủ. Theo YHHĐ, Jujuboside B, A trong Toan táo nhân thông qua hệ thống GABAergic, 5-HT có tác dụng kéo dài giấc ngủ, giảm các kích thích thức, nâng cao tổng thời gian ngủ [79]. Tenuifolin trong Viễn chí có tác dụng làm tăng đáng kể tổng thời gian nghỉ ngơi trong pha tối (ban đêm) thông qua hệ thống GABA và ức chế tái hấp thu 5-HT ở hồi hải mã [83]. Chiết

xuất có trong Phục Linh, Phục thần có tác dụng làm tăng tổng thời gian ngủ thông qua việc tác động lên các thụ thể GABA [84]. Loganin trong Sơn thù du có tác dụng tăng đáng kể thời gian giấc ngủ NREM, tăng nồng độ GABA, 5-HT giúp làm tăng tổng thời lượng giấc ngủ [85].

« Linh Khu – Khẩu Ván » viết “Khí dương tận, khí âm thịnh (nửa đêm) nên mắt nhắm, ngủ, khí âm tận khí dương thịnh (ban ngày) nên mắt mở, tỉnh” [92], như vậy khi khí dương yếu dần, khí âm mạnh lên thì dương nhập trong âm, mắt nhắm mà ngủ, khi khí âm yếu dần, khí dương mạnh lên thì mắt mở mà tỉnh. Trường hợp âm hư hỏa vượng, chưa tới hết đêm, trời chưa sáng, khí âm đã kiệt dần, không giữ được dương, dương động mà mắt mở, tỉnh giấc giữa đêm khiến cho giấc ngủ không được tròn đầy yên ổn. Hải Thượng Lãn Ông trong cuốn «Y trung quan kiện» cho rằng “ Tâm là nơi chứa thần, thống nhiếp huyết mạch, can là nơi chứa hồn, chứa huyết, tỳ là nơi chứa ý và sinh huyết. Phàm chứng mất ngủ là do âm hư huyết kém; thần, hồn và ý đều bị tổn thương. Cho nên về phép chữa và xử phương cũng không ngoài ba kinh tâm, can và tỳ... Nếu âm tinh vô tình bị tổn thương, âm tinh không đưa lên nuôi dưỡng được tâm thì chủ dùng Lục vị gia hoàng liên, nhục quế để tâm thận giao thông với nhau, thời âm sẽ yên tĩnh để sinh ra huyết, thần sẽ yên tĩnh mà ngủ được yên” [93]. Tâm thận bất giao, âm tinh hư tổn, lấy Lục vị bổ chân âm thận tinh, Kỷ tử tư bổ can thận, ích tinh, Cúc hoa thanh tiết tướng hỏa, lương huyết thanh nhiệt, gia thêm Toan táo nhân - Viễn chí cặp được đối an thần kinh điển giúp tâm thận giao nhau, Liên nhục, Phục thần kiện tỳ mà trợ nguồn sinh hóa, khai tâm khiếu mà ninh tâm an thần, định chí. Bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị tác động vào cả tâm, can, thận, tỳ công năng bổ can thận âm, kiện tỳ dưỡng tâm mà an thần, giấc ngủ được tròn đầy và yên ổn.

#### **4.2.3. Hiệu suất giấc ngủ**

Hiệu suất giấc ngủ là chỉ số khách quan đánh giá chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân, nó được tính bằng tỉ lệ phần trăm số giờ mà bệnh nhân thực sự ngủ

được so với số giờ mà bệnh nhân nằm trên giường. Dựa vào bảng 3.9 ta thấy, thời điểm trước điều trị không có bệnh nhân nào có hiệu suất giấc ngủ loại khá, tốt, có tới 98,3% bệnh nhân có hiệu suất giấc ngủ kém. Sau điều trị 10 ngày, vẫn không có bệnh nhân nào có hiệu suất giấc ngủ tốt. Sau 21 ngày điều trị chỉ còn 1 bệnh nhân có hiệu suất giấc ngủ kém, 85% bệnh nhân có hiệu suất giấc ngủ từ loại khá trở lên trong đó 50% là có hiệu suất giấc ngủ tốt. Sự khác biệt giữa các thời điểm điều trị là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với Vũ Thị Châu Loan (2016), sau 30 ngày điều trị, hiệu suất giấc ngủ trung bình đạt 80,93% [74].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có khác biệt với nghiên cứu của Đoàn Văn Minh (2009), điện châm các huyệt Thần môn, Tam âm giao, Nội quan trên người bệnh mất ngủ thể âm hư hỏa vượng sau 20 ngày có 30% người bệnh có hiệu suất giấc ngủ tốt, sự chênh lệch này có thể là do nghiên cứu của chúng tôi phối hợp hai phương pháp điều trị nên cho kết quả khác biệt [73], Phùng Đức Đạt (2020) kết hợp nhĩ châm với phương pháp thở 04 thì của bác sĩ Nguyễn Văn Hương trong điều trị mất ngủ âm hư hỏa vượng, sau 20 ngày hiệu suất giấc ngủ trung bình đạt tới 92,49%, kết quả này cao hơn hẳn so với nghiên cứu của chúng tôi với hiệu suất giấc ngủ trung bình sau 21 ngày điều trị đạt 84,78%, sự khác biệt này liên quan tới việc rời giường của bệnh nhân sau khi thức giấc, ở nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân rời giường vào một giờ cố định mỗi buổi sáng, do đó thời gian nằm trên giường của người bệnh sẽ dài hơn so với các đối tượng nghiên cứu của Phùng Đức Đạt là bệnh nhân rời giường ngay sau khi thức giấc [13].

#### **4.2.4. Chất lượng giấc ngủ chủ quan**

Bảng 3.10 cho thấy trước khi điều trị đa số bệnh nhân có chất lượng giấc ngủ chủ quan kém, chiếm tới 93,3%, không có bệnh nhân nào có chất lượng giấc ngủ chủ quan ở mức khá, tốt. Sau 10 ngày điều trị, chất lượng giấc ngủ chủ quan được cải thiện khá rõ rệt, chỉ còn 11,6% người bệnh cảm thấy chất

lượng giấc ngủ kém, đa số người bệnh cảm thấy chất lượng giấc ngủ ở mức trung bình khá với 83,4%. Sau 21 ngày điều trị, không còn bệnh nhân nào có bệnh nhân nào có chất lượng giấc ngủ kém, hầu hết bệnh nhân có chất lượng giấc ngủ ở mức khá, tốt với 86,7%, chỉ có 2 bệnh nhân cảm thấy chất lượng giấc ngủ ở mức trung bình. Sự khác biệt giữa trước và sau điều trị là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với Nguyễn Văn Tâm (2019), sau 30 ngày điều trị chất lượng giấc ngủ ở mức khá tốt chiếm 92,73% ở nhóm dùng cao lỏng dưỡng tâm an thần, 74,54% ở nhóm dùng Thiên vương bổ tâm đan [50], như vậy đa số bệnh nhân hài lòng với chất lượng giấc ngủ của mình.

#### **4.2.5. Rối loạn trong giấc ngủ và các rối loạn trong ngày**

Qua bảng 3.10 ta thấy tại thời điểm D0 và D10, hầu hết bệnh nhân đều có rối loạn trong giấc ngủ mức độ nhẹ. Sau 21 ngày điều trị, 21,7% bệnh nhân hết các rối loạn trong giấc ngủ, còn 78,3% bệnh nhân gặp các rối loạn nhẹ trong giấc. Không có sự khác biệt trước và sau 10 ngày điều trị về các rối loạn trong giấc ngủ với  $p > 0,05$ , sau 20 ngày điều trị các rối loạn nhẹ trong đêm khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi đa số là những người lớn tuổi, thời gian mắc bệnh kéo dài, đồng nghĩa với đó, những rối loạn trong giấc ngủ cũng đã xuất hiện từ lâu, hình thành nên nhịp sinh học trong đêm, do đó với thời gian 1 liệu trình 21 ngày vẫn chưa thể điều chỉnh được nhịp sinh học này cũng như cải thiện được rõ ràng các rối loạn trong đêm mà bệnh nhân gặp phải. Có lẽ cần tiến hành các thử nghiệm lâm sàng trong thời gian dài hơn để đánh giá tác dụng dài hạn của phương pháp. Tuy nhiên với kết quả từ 96,7% bệnh nhân có những rối loạn nhẹ trong đêm giảm còn 78,3% đã chứng minh được hiệu quả của phương pháp điều trị.

Các rối loạn thường gặp trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là thức giấc nửa đêm, khó bắt đầu ngủ lại hoặc thức dậy quá sớm vào buổi sáng, một số khác phàn nàn về tình trạng đau hoặc ác mộng. Điều này phù hợp lý luận YHCT, tâm thận bất giao, âm hư hỏa vượng, mất cân bằng âm dương, ban đêm dương không nhập vào âm được mà trần trọc khó ngủ, âm hư thiếu không giữ được dương nên ngủ hay tỉnh giấc, tỉnh giấc khó ngủ lại. Kỹ cức địa hoàng thang bổ âm giao thông tâm thận, thanh hư hỏa lại kết hợp châm cứu lập lại cân bằng âm dương, các rối loạn trong giấc ngủ sẽ được cải thiện nhiều.

Theo YHHD, các hoạt chất có trong Toan táo nhân, Viễn chí, Sơn thù du, Liên nhục, Phục Linh, Phục thần tác động tới hệ thống GABA, 5-HT, Noradrenalin, Dopamin giúp duy trì và kéo dài giấc ngủ, hạn chế các kích thích gây tỉnh giấc nên có tác dụng làm giảm các triệu chứng rối loạn trong đêm [61], [79], [83], [84], [85].

Các rối loạn ban ngày, chính là những ảnh hưởng của mất ngủ tới công việc và hứng thú làm việc trong ngày. Bảng 3.10 cho thấy trước điều trị có 20% bệnh nhân không bị mất ngủ ảnh hưởng tới sinh hoạt trong ngày, 38,3% bệnh nhân gặp những rối loạn nhẹ trong công việc cũng như hứng thú hàng ngày, 28,3% bệnh nhân gặp rối loạn vừa và 23,3% bệnh nhân gặp những rối loạn nặng. Sau 10 ngày điều trị chỉ còn 1 bệnh gặp những rối loạn nặng trong ngày và có tới 38,3% không bị rối loạn. Sau 21 ngày, không còn bệnh nhân rối loạn vừa và nặng, 80% bệnh nhân không bị rối loạn ban ngày, chỉ còn 20% bệnh nhân gặp những rối loạn nhẹ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Tâm (2019), sau 30 ngày điều trị, có tới 91,82% bệnh nhân không gặp các rối loạn ban ngày [50].

Thijs Feuth và cộng sự (2024) đã nghiên cứu mối liên hệ giữa giấc ngủ và hệ miễn dịch, cho thấy giai đoạn pha chậm của giấc ngủ đóng vai trò củng cố hệ miễn dịch, giai đoạn pha nhanh giúp cho việc điều chỉnh chức năng học tập và điều chỉnh tâm thần. Khi người bệnh gặp các vấn đề về giấc ngủ, bộ não

của họ phải làm việc nhiều hơn, khó giữ tỉnh táo và duy trì các hoạt động như thể thao, tham gia giao thông, học tập hơn bình thường. Điều này phù hợp với nghiên cứu của nhiều tác giả, mất ngủ gây nên hậu quả nghiêm trọng trong các rối loạn chức năng ban ngày, rối loạn tâm thần, tăng nguy cơ gây tai nạn và chấn thương do tai nạn [94]. Sử dụng bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị kết hợp điện châm tác dụng cải thiện chất lượng giấc ngủ, ngủ ngon hơn sẽ giúp làm giảm các rối loạn ban ngày do mất ngủ gây ra.

#### **4.2.6. Sự thay đổi tổng điểm PSQI và hiệu quả điều trị**

Bảng 3.11 cho thấy sự thay đổi rõ rệt sau 21 ngày điều trị của 7 yếu tố trong thang điểm PSQI. Thời lượng giấc ngủ tăng lên đáng kể, giảm thời gian vào giấc, nâng cao hiệu suất giấc ngủ, chất lượng giấc ngủ theo cảm quan đánh giá người bệnh tốt hơn, các rối loạn trong giấc ngủ và ban ngày đều cải thiện tốt. Đặc biệt trong quá trình nghiên cứu bệnh nhân không cần sử dụng thêm thuốc ngủ khác, điều này phù hợp với các nghiên cứu đã được chứng minh trước đó rằng điện châm có thể giảm dần việc sử dụng Benzodiazepam [95].

Bảng 3.12 cho thấy tổng điểm PSQI trung bình trước điều trị là  $15,2 \pm 2,63$ , sau 10 ngày điều trị điểm PSQI giảm còn  $8,83 \pm 2,99$  và sau 21 ngày giảm còn  $3,8 \pm 2,33$ . Biểu đồ 3.4 có thể quan sát đường biểu diễn tổng điểm PSQI đi xuống dốc rõ rệt cho thấy hiệu quả làm giảm điểm PSQI của phương pháp điều trị là rất nhanh và tốt. Sự khác nhau trước và sau điều trị là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Văn Tâm (2019) với điểm PSQI sau 30 ngày điều trị còn 3,84 [50], Cừ Lộ Na (2019) áp dụng bài thuốc Tư âm sơ can thang kết hợp châm cứu điều trị mất ngủ thể âm hư hỏa vượng, hiệu quả làm giảm điểm PSQI từ 13,05 giảm còn 2,66 sau 4 tuần điều trị [96].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có phần tốt hơn trong việc làm giảm tổng điểm PSQI so với các nghiên cứu sử dụng phương pháp không dùng thuốc



điều trị mất ngủ, như Lê Thị Tường Vân (2016) nghiên cứu tác dụng nhóm huyết An miên, Ngoại quan, Thần môn, Tam âm giao trong điều trị mất ngủ và Mã Dược (2021) nghiên cứu liệu pháp hương thơm và xoa bóp bấm huyết điều trị mất ngủ thể âm hư hỏa vượng, chỉ số PSQI sau liệu trình điều trị lần lượt là 6,07 và 7,13 [91], [97]. Sự khác biệt có thể là do kết hợp giữa phương pháp dùng thuốc và không dùng thuốc, trong ngoài cùng tác động sẽ tạo được hiệu quả nhanh và tốt hơn.

#### **4.3.7. Triệu chứng thứ phát sau mất ngủ**

Bảng 3.13 và biểu đồ 3.5 cho thấy “hay quên” là triệu chứng thứ phát gặp nhiều nhất, xuất hiện ở đa số các đối tượng nghiên cứu với 76,7% tại thời điểm D0, “mệt mỏi” đứng thứ 2 với 53,3%, “lo lắng” và “giảm chú ý” ít gặp hơn với tỉ lệ gần bằng nhau 36,7% và 33,3%. Sau 21 ngày điều trị các triệu chứng “mệt mỏi”, “lo lắng”, “giảm chú ý” khỏi hoàn toàn, triệu chứng “hay quên” vẫn gặp ở 46,7% người bệnh. Nguyên nhân có thể là do “hay quên” là triệu chứng rất dễ gặp, nó có thể xuất hiện trước hoặc sau khi mất ngủ xuất hiện, đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đa số là người già, quá trình lão hóa diễn ra tăng dần theo tuổi, chức năng ghi nhớ của não bộ giảm sút do đó “hay quên” không chỉ là triệu chứng thứ phát của mất ngủ mà bản thân nó có thể xuất hiện và tồn tại độc lập với mất ngủ, vì vậy nó có thể không cải thiện được nhiều sau quá trình điều trị.

Theo YHCT, “hay quên” còn được gọi là “kiện vong”, có thể gặp trong nhiều chứng hậu khác nhau như tâm thận bất giao, tâm khí không đủ, tâm tỳ hư, đờm trọc ảm tràn lên che lấp thanh khiếu. Uông ngang viết “Tình và chí của người ta tàng ở thận, thận tinh không đủ thì chí khí suy, thận khí không thông lên tâm được cho nên mê muội chóng quên”. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đa số là người cao tuổi, thời gian mắc bệnh đã lâu, âm tinh hư tổn. Lục vị kỷ cục bồi vào thận âm chân tinh, chữa vào gốc bệnh, lại gia thêm Viễn chí, Táo nhân tăng cường giao thông tâm thận, an thần, tâm an thì thần yên,

nhờ đó mà chứng “kiện vong” cũng được cải thiện. Tuy nhiên do thời gian mắc bệnh khá lâu, thận tinh hư hao nhiều, trong thời gian 1 đợt điều trị chưa thể cải thiện được nhiều chứng trạng này, vì thế cần làm thêm các nghiên cứu trong thời gian lâu hơn để đánh giá hiệu quả lâu dài của phương pháp điều trị.

#### **4.2.8. Sự biến đổi các chứng trạng Y học cổ truyền**

Theo nghiên cứu khảo sát 11 chứng trạng Y học cổ truyền của thất miên thể âm hư hỏa vượng cho thấy triệu chứng xuất hiện nhiều nhất ở 100% số bệnh nhân là trằn trọc khó vào giấc, chứng trạng cốt tủy – đau nhức trong xương gặp nhiều thứ hai với 95%, các chứng trạng váng đầu, ù tai, hoa mắt chóng mặt, hay quên, ngũ tâm phiền nhiệt xuất hiện khá phổ biến với tỉ lệ đều trên 73%. Thức trắng đêm, hồi hộp trống ngực gặp ít hơn với tỉ lệ 30-55%, lưỡi đỏ ít rêu và mạch tế sác đều gặp ở trên 50% bệnh nhân. Sau 21 ngày có sự thay đổi làm giảm số bệnh nhân ở cả 11 chứng trạng với ý nghĩa thống kê  $p < 0,001$  cho thấy phương pháp điều trị của chúng tôi cải thiện tốt các chứng trạng y học cổ truyền.

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đa phần là người già, thiên quý đã suy, thận thủy bất túc không đi lên giao thông được với tâm hỏa hình thành chứng tâm thận bất giao, tâm thận không giao nhau, âm dương thất điều, dương không vào trong âm được, mắt nhắm mà không thể ngủ được, gây nên chứng trằn trọc khó vào giấc nặng thì thức trắng cả đêm. Thận chủ cốt tủy, thận tàng tinh, tinh sinh tủy, tủy dưỡng cốt, thận hư tinh thiếu thì cốt thất dưỡng, bất vinh tấc thống mà xuất hiện các triệu chứng cốt tủy, đau nhức trong xương. Tinh tủy của thận còn thông lên não, nuôi dưỡng não, thận hư tinh tủy kém, não thất dưỡng mà sinh chứng kiện vong. Khí của thận đưa lên tai giúp tai nghe được, thận hư không thông khiếu ở tai được nên ù tai, hoặc hư hỏa vượng lên trên che lấp thanh khiếu cũng gây ù tai. Chân âm hao tổn, âm hư không đủ để tiềm được dương làm cho dương hỏa vượng lên trên gây nên các chứng âm hư nội nhiệt và âm hư hỏa vượng như ngũ tâm phiền nhiệt, váng đầu, hoa mắt chóng mặt. Thận thủy không lên trên, tâm hỏa không xuống dưới mà ở bên trên khuấy động

làm cho người ta khó ngủ mà tâm quý chính xung, chính là chứng hồi hộp trống ngực. Từ đó có thể thấy bản bệnh sinh ra các chứng trạng trên gốc là ở thận âm hư suy, tinh tủy bất túc, âm hư hỏa vượng. Điều trị gốc vẫn là bồi bổ vào thận, ích tinh dưỡng âm, bổ thủy chế hỏa giao thông tâm thận. Bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị hoàn toàn phù hợp với công năng này lại kết hợp điện châm bộ huyết Nội quan, Thần môn, Tam âm giao, Thái khê, Quan nguyên, Thái dương đều là các huyết có công dụng bổ thận dưỡng âm, tăng cường khí huyết, an thần, phương pháp chữa trị đi vào cả gốc cả ngọn, toàn diện bao quát, do đó làm cải thiện được các chứng trạng Y học cổ truyền.

Nghiên cứu của chúng tôi có điểm tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Lê Giang (2017) dùng bài Hậu thiên lục vị phương điều trị mất ngủ cho phụ nữ tiền mãn kinh, sau 30 ngày điều trị, tất cả 10 chứng trạng YHCT đều được cải thiện, trong đó cốt tủy và là cải thiện ít hơn các chứng trạng khác [78].

#### **4.2.9. Hiệu quả điều trị chung**

Hiệu quả điều trị là chỉ số quan trọng và khái quát để đánh giá về tác dụng của phương pháp điều trị. Bảng 3.15 biểu thị hiệu quả điều trị sau 10 ngày và sau 21 ngày, tại thời điểm D10 có 2 bệnh nhân khỏi bệnh, tỷ lệ điều trị có hiệu quả đạt 85%, còn 15% bệnh nhân điều trị không có hiệu quả. Sau 21 ngày, tỷ lệ này đã tăng lên 100%, không có bệnh nhân nào không đáp ứng điều trị có hiệu quả điều trị. Sự khác biệt giữa 2 thời điểm điều trị là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Với kết quả trên cho thấy mất ngủ không thực tồn đáp ứng rất tốt với phương pháp điều trị.

Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Châu Nhị Vân (2024) nghiên cứu tác dụng bài thuốc Ngô thị toan tảo an thần thang kết hợp hào châm điều trị mất ngủ thể can thận âm hư trên bệnh nhân sau đột quy tại bệnh viện Cần thơ, sau 14 ngày cho tổng tỷ lệ điều trị có hiệu quả lên tới 86,6%, có 2 bệnh nhân khỏi bệnh [12].

Theo YHHĐ, các hoạt chất trong bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị tác động lên nhiều con đường gây ngủ: Ngoài Jujuboside B, Tenuifolin Loganin, chiết xuất Hạt sen, Phục thần, Phục linh đã được đề cập phía trên, còn có Catalpol trong Thục địa có tác dụng chống trầm cảm trên chuột bị stress nhẹ thông qua sự điều hòa trung gian bởi stress oxy hóa của NLRP3 và tình trạng viêm thần kinh [98], Paeonol là hoạt chất chính trong Mẫu đơn bì có tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh, chống thoái hóa thần kinh, có hiệu quả an thần đã được nghiên cứu chứng minh qua mô hình gây bệnh Parkinson (PD) trên chuột [99], Hetero polysaccharid-LFP1 trong Kỷ tử có tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh chống lại độc tính thần kinh gây ra bởi MPP+ theo mô hình gây PD [100]. Tổng hợp các dược chất trong bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị vừa có tác dụng an thần gây ngủ, điều hòa kéo dài giấc ngủ lại vừa bảo vệ các tế bào thần kinh, chống stress và giải lo âu. Năm 2020, Hồng Lạc và cộng sự đã nghiên cứu tác dụng kết hợp của chiết xuất Toan táo nhân và Viễn Chí cho tác dụng an thần gây ngủ tốt. Năm 2023, Chenghao Zhu và cộng sự đã nghiên cứu cơ chế dược lý của Thiên ma, Kỷ tử, Toan táo nhân trong đơn thuốc an thần, giảm dị tâm trí đã chỉ ra rằng Quercetin, Atropin, Dauricine, (S)-Coclaurine được xác định là các thành phần cốt lõi có trong Thiên ma, Kỷ tử, Toan táo nhân thông qua các tương tác phối tử thần kinh – thụ thể mà tạo ra các tác dụng an thần, chống trầm cảm, các nghiên cứu này đã cung cấp những phát hiện ban đầu về cơ chế tác dụng an thần đa thành phần, đa mục tiêu, đa con đường [101], [102].

Theo YHCT, bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị bao gồm các vị thuốc “Thục địa, Hoài sơn, Sơn thù, Trạch tả, Đan bì, Phục Linh, Kỷ tử, Cúc hoa” gia thêm bốn vị Toan táo nhân, Viễn chí, Liên nhục, Phục thần. Trong bài thuốc Thục địa hơi đắng vị ngọt, tính hơi ấm quy kinh Tâm, Can, Thận; có tác dụng tư âm bổ thận, trấn kinh ích thủy, lấy ích thủy làm chủ. Mất ngủ do tâm thận bất giao là do thận thủy và tâm hỏa không giao thông với nhau mà hình thành, Thục địa ích thủy làm cho thận thủy đi lên vừa tạo tiền đề để giao thông với

tâm vừa để giáng hư hỏa do đó thực địa vừa tư dưỡng can thận lại có tác dụng an thần [63], [103], [104], [105].

Sáu vị thuốc “Kỷ tử, Sơn thù, Táo nhân, Sơn dược, Liên nhục, Phục thần” giúp Thực địa tăng tác dụng tư âm, ích tinh khí, an thần đều là sứ dược. Kỷ tử vị ngọt, tính bình; quy kinh Phế, Can, Thận; vị này thể chất nhu nhuận nhiều dịch, là vị thuốc bổ dưỡng tinh huyết cho can thận và mạch xung đốc, chuyên bổ âm tráng thủy, tư thủy hàm mộc, có tác dụng tư bổ can thận, ích tinh, sáng mắt. Can thận bất túc, tinh huyết không đủ vinh nhuận lên dưỡng mắt nuôi tâm nên mắt ngủ mờ mắt, Kỷ tử trợ giúp Thực địa tư dưỡng can thận ích tinh huyết, dưỡng tâm an thần [63]. Sơn thù vị chua đắng rít mà hơi âm; quy kinh Can, Thận; công năng bổ can thận, cố tinh bí khí, trợ giúp thực địa tư thận, lại có tác dụng thu hỏa ở can đờm, bổ can tráng thủy nâng cao tác dụng an thần. Toan táo nhân sao đen vị chua tính bình; quy kinh Tâm, Can, Thận; công dụng dưỡng can ninh tâm an thần, liễm hãn. Toan táo nhân có thể bổ dưỡng huyết ở tâm can mà chế ngự hư hỏa an thần định chí, cùng Sơn thù du thu hỏa ở can đờm, liễm can âm mà dưỡng huyết, cùng với Viễn chí tả hỏa ở tâm đưa tâm hỏa đi xuống để giao thông tâm thận, an thần. Hoài sơn hay Sơn dược vị ngọt tính âm; quy kinh Tỳ, Vị, Phế, Thận; công năng bổ tỳ vị, ích phế khí, mạnh thận cố tinh, ích phần âm của phế thận; trợ giúp Thực địa ích thận âm, lại kiện tỳ sinh huyết, bổ hậu thiên, lấy nguồn dưỡng tâm, an thần. Liên nhục vị ngọt chất, tính bình; quy kinh Tâm, Thận, Tỳ. Có công dụng cố tinh, an thần, kiện tỳ, ích thận. Phối hợp với Hoài sơn kiện tỳ lấy nguồn sinh huyết, phối hợp với Toan táo nhân tả tâm hỏa thịnh dưỡng tâm huyết, trợ giúp Thực địa ích thận âm, an thần. Phục thần vị ngọt, nhạt, tính bình; quy kinh Tâm, Tỳ; có tác dụng ích tỳ định tâm, an thần. Phục thần thông tâm khí về thận, dẫn đàm thấp ở kinh tâm ra mà khai tâm ích trí, ninh tâm an thần. Phối hợp Hoài sơn, Liên nhục kiện tỳ, phối hợp Toan táo nhân, Liên nhục dưỡng tâm, cùng trợ giúp Thực địa dưỡng can thận an thần [59].

Bốn vị thuốc “Trạch tả, Đan bì, Cúc hoa, Phục Linh” vừa tăng cường công năng vừa hạn chế tính mãnh liệt của các vị quân, thần. Trạch tả vị ngọt, mặn, tính hàn; quy kinh Can, Thận, Tiểu trường, Bàng quang, tác dụng thanh tiết thận hỏa, dưỡng thận âm, thám thấp lợi thủy nên phòng và giảm bớt tính nề trệ ích thủy quá của Thục địa đồng thời dẫn thủy xuống bề của nó là thận thủy và bàng quang [59]. Đan bì vị cay, đắng, tính hàn; quy kinh Tâm, Can, Thận; tác dụng thanh tiết can hỏa do can âm hư sinh ra, giảm bớt tính ôn và tính thu liễm của Sơn thù để điều hòa dẫn thủy xuống bàng quang, như vậy có tác dụng thông thủy [59]. Cúc hoa vị cay, ngọt, đắng, tính hơi hàn; quy kinh Can, Phế; tác dụng thanh can tả hỏa, bình giáng can dương, lương huyết thanh nhiệt; cùng với Đan bì tả hỏa ở can, cùng với Kỳ tử làm tăng tác dụng hiệp đồng tư thận dưỡng can, minh mục. Phục linh vị cam, tính bình; quy kinh Tâm, Phế, Tỳ, Vị, Thận. Phục linh cam đạm mà bình, cam thì bổ, đạm thì thám, vừa có thể lợi thủy thám thấp vừa có thể bổ ích tâm tỳ, giúp tỳ kiện vận tốt hơn. Vị này trước thăng sau giáng, phối hợp làm hạn chế tính cố tinh sáp niệu thái quá của Hoài sơn lại cùng giúp Hoài sơn kiện tỳ sinh huyết, phối hợp cùng Phục thần tạo nên tác dụng hiệp đồng làm khai thông tâm khí xuống thận, giúp tâm thận giao nhau, thủy hỏa ký tế [59]. Viễn chí vị đắng, cay, tính âm; quy vào hai kinh Tâm, Thận. Lấy vị đắng ấm mà tiết nhiệt và phản chấn tâm dương, khiến cho tâm khí đi xuống giao với thận, lấy cay ấm để ôn hóa cái hàn trong thận làm cho thận khí được bốc lên đến tâm để đạt được trạng thái âm bình dương bí, thủy hỏa ký tế, tâm thận giao nhau, nhờ đó mà có tác dụng an thần gây ngủ. Ngoài tác dụng an thần, Viễn chí còn có tác dụng dẫn dược đi vào tâm thận để phát huy tối đa công dụng của bài thuốc, do đó nó còn có vai trò là sứ dược [59]. Phối hợp toàn bài có tác dụng vừa trị tiêu, vừa trị bản.

Theo quan niệm của Y học cổ truyền, khi một tạng phủ phát sinh bệnh biến thì sẽ có biểu hiện tương ứng trên đường kinh tuần hành của kinh lạc đi qua nó. Và có thể thông qua những huyết vị trên kinh lạc để điều chỉnh những

rối loạn bệnh lý của các tạng phủ tương ứng bên trong. Can, Thận chủ hạ tiêu, Tỳ chủ trung tiêu, Tâm chủ thượng tiêu. Vì vậy khi tác động vào các huyết liên quan thì có thể điều tiết toàn bộ quá trình chuyển hóa, thanh lọc và bài tiết ở khu vực này [106].

Thần môn là huyết nguyên của kinh thủ thiếu âm Tâm, có tác dụng lên huyết mạch và thần chí, có công năng thanh tâm nhiệt, an thần, thanh hỏa, lương vinh, điều khí nghịch [106]. Tam âm giao là huyết có đặc tính tự điều chỉnh rất cao giữa Âm và Dương, giữa bất cập và thái quá, giữa hưng phấn và ức chế với các bệnh lý có liên quan đến ba tạng Can, Tỳ, Thận. Ngoài ra tác dụng làm êm dịu thần kinh còn do công năng giáng khí hoặc điều khí nghịch của huyết [106]. Nội quan là huyết thuộc kinh Thủ thiếu âm Tâm bào lạc, là lạc huyết nối với kinh Thủ thiếu dương Tam tiêu, giao hội của Thủ quyết âm và Âm duy mạch. Nội quan có tác dụng thanh tâm bào, sơ tam tiêu, định tâm an thần, thư trung, hòa vị, lý khí, trấn thống [107]. Quan nguyên là huyết mà nguyên khí chứa đựng dồi dào ở bụng dưới, cung cấp phần lớn năng lượng cho cuộc sống. Đó là cửa ải (Quan) tụ tập nguyên khí, là huyết mộ của tiêu trường, là một huyết của Túc tam âm kinh và mạch Nhâm. Quan nguyên có tác dụng làm tăng cường sức đề kháng cơ thể, chữa các triệu chứng thận hư [99]. Thái khê là huyết nguyên, du thổ của kinh Túc thiếu âm Thận, là chỗ mạch Túc thiếu âm trú, nơi tập trung kinh khí mạnh nhất của kinh Túc thiếu âm Thận, là một trong 14 yếu huyết của “Châm cứu Chân Túy” để nâng cao chính khí, tác dụng tư thận âm, tráng dương, thanh nhiệt, kiện gân cốt [107]. Thái dương là huyết ngoài đường kinh, nằm ở chỗ lõm phía sau lông mày nơi có động mạch đi qua, có tác dụng sơ giải đầu phong, thanh nhiệt, minh mục, điều trị các bệnh vùng đầu mặt, tuần hoàn não, rối loạn giấc ngủ, rối loạn tiền đình.

Sự kết hợp Nội quan, Thần Môn, Tam âm giao, Thái khê, Quan nguyên, Thái Dương với nhau thì có tác dụng điều hòa công năng các tạng tâm thận,

cân bằng âm dương, nâng cao chính khí, tư âm dưỡng huyết, giao tế được thủy hỏa mà an thần.

Như vậy, hiệu quả điều trị chung là phù hợp với cơ chế dược lý YHHĐ và lý luận YHCT của phương pháp dùng bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị kết hợp điện châm điều trị người bệnh mất ngủ không thực tổn thể âm hư hỏa vượng.

### **4.3. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ**

#### **4.3.1. Biến đổi chỉ số mạch, huyết áp**

Quan sát bảng 3.16 ta thấy các chỉ số mạch trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $78,27 \pm 5,56$  tại D0 và  $77,33 \pm 4,64$  tại D21, huyết áp trung bình là  $124,7 \pm 8,04$  tại D0 và  $101,23 \pm 6,23$  tại D21. Trong quá trình điều trị có thay đổi các chỉ số tuy nhiên không đáng kể, không ảnh hưởng đến sức khỏe người bệnh và so trước với sau điều trị không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

#### **4.3.2. Tác dụng không mong muốn của phương pháp điện châm**

Bảng 3.17 cho thấy trong 21 ngày điều trị, 60 bệnh nhân nghiên cứu không gặp các tác dụng không mong muốn nào do điện châm gây ra bao gồm các triệu chứng như vụng châm, gãy kim, nhiễm trùng tại vị trí châm, chảy máu tại vị trí châm, cho thấy nhóm nghiên cứu đã rất cẩn thận và độ an toàn của phương pháp điện châm là rất cao.

#### **4.3.3. Tác dụng không mong muốn của bài thuốc “Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị”**

Bảng 3.18 cho thấy trong 21 ngày điều trị không gặp tác dụng không mong muốn nào của bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị như: đầy bụng, chán ăn, táo bón, ỉa chảy phân nát, háo khát, sản ngứa. Có thể nói bài thuốc khá an toàn trong thời gian dùng thuốc với thể bệnh Âm hư hỏa vượng với liệu điều trị, vì không thấy phản ứng không mong muốn trên lâm sàng. Kết quả này cùng phù hợp với kết quả khi nghiên cứu độc tính trên động vật thực nghiệm ở liều tương đương liều lâm sàng 31,2g/kg/ngày trong 7 ngày, chuột không xuất hiện



độc tính cấp, trên thực nghiệm đã chứng minh được bài thuốc có độ an toàn rất cao vì khi dùng liều gấp 3 lần liều dùng vẫn không thấy xuất hiện độc tính sau 1 tuần, tuy nhiên vẫn khuyến cáo dùng liều an toàn khi điều trị cho bệnh nhân do chưa xác định được liều gây độc của bài thuốc [15].

#### **4.3.4. Biến đổi các chỉ số cận lâm sàng**

Bảng 3.19 cho thấy tác động của phương pháp điều trị trên các chỉ số cận lâm sàng, khi so sánh số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố, hematocrit trước và sau điều trị không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ , đều ở mức sinh lý bình thường. Điều này cho thấy phương pháp điều trị không làm ảnh hưởng biến đổi các chỉ số huyết học trên bệnh nhân mất ngủ. So sánh các chỉ số creatinine, AST, ALT, Glucose trước và sau điều trị cũng không có sự biến đổi có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Từ đó chứng minh độ an toàn của bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị ở liều lâm sàng và phương pháp điện châm khi áp dụng trong điều trị bệnh nhân mất ngủ không thực tổn thể âm hư hỏa vượng.

## KẾT LUẬN

Sau quá trình nghiên cứu tác dụng bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị kết hợp điện châm trên người bệnh mất ngủ không thực tổn thể âm hư hỏa vượng, chúng tôi có kết luận như sau:

### **1. Phương pháp kết hợp bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị và điện châm có hiệu quả trong điều trị mất ngủ không thực tổn thể âm hư hỏa vượng.**

Tác dụng cải thiện trên tất cả các tiêu chí:

- Cải thiện chất lượng giấc ngủ chủ quan của người bệnh: Sau 21 ngày điều trị 96,7% người bệnh cảm thấy ngủ dễ vào giấc, ngủ sâu, sáng khoái sau khi ngủ dậy với  $p < 0,001$ .
- Giảm thời gian vào giấc: Từ  $129,50 \pm 72,46$  phút xuống còn  $28,37 \pm 10,88$  phút sau 21 ngày điều trị với  $p < 0,001$ .
- Tăng thời lượng giấc ngủ: Thời lượng giấc ngủ trung bình tăng lên 3,47 giờ sau 21 ngày điều trị với  $p < 0,001$ .
- Hiệu suất giấc ngủ mức độ khá tốt đạt 85% sau 21 ngày điều trị với  $p < 0,001$ .
- Giảm các rối loạn trong giấc ngủ và các rối loạn ban ngày, cải thiện các triệu chứng thứ phát sau mất ngủ và chứng trạng YHCT với  $p < 0,001$ .
- Giảm tổng điểm PSQI từ  $15,20 \pm 2,63$  còn  $3,80 \pm 2,33$  điểm sau 21 ngày điều trị với  $p < 0,001$ .
- Tổng tỷ lệ điều trị có hiệu quả là 100%.

### **2. Phương pháp điều trị kết hợp bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị và điện châm trên người bệnh mất ngủ không thực tổn thể âm hư hỏa vượng là an toàn trong thời gian sử dụng.**

- Không ghi nhận các triệu chứng không mong muốn của phương pháp điện châm và bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị trong thời gian nghiên cứu.
- Sự thay đổi các chỉ số mạch, huyết áp trung bình trong quá trình điều trị là không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .
- Sự thay đổi các chỉ số cận lâm sàng huyết học và sinh hóa máu là không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### **KIẾN NGHỊ**

Kết quả nghiên cứu cho thấy Kỹ cúc địa hoàng thang gia vị kết hợp điện châm là phương pháp điều trị có hiệu quả tốt với người bệnh mất ngủ không thực tổn thể âm hư hỏa vượng. Nhưng do thời gian nghiên cứu còn hạn chế và số lượng bệnh nhân còn nhỏ nên để có thêm bằng chứng khoa học rõ ràng hơn về hiệu quả của Kỹ cúc địa hoàng thang gia vị, chúng tôi kiến nghị:

1. Đánh giá hiệu quả độc lập của bài thuốc Kỹ cúc địa hoàng thang gia vị trên người bệnh mất ngủ không thực tổn thể âm hư hỏa vượng.
2. Nghiên cứu phương pháp điều trị trong thời gian dài hơn, với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá thêm về tác dụng dược lý của phương pháp cũng như các tác dụng không mong muốn khi sử dụng phương pháp trong thời gian kéo dài.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bệnh Viện Bạch Mai (2022)**, Rối loạn tâm thần, *Cẩm nang chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.1460-1463.
2. **Singareddy, R., Vgontzas, A. N., Fernandez-Mendoza, J., Liao, D., Calhoun, S., Shaffer, M. L., & Bixler, E. O. (2012)**, Risk factors for incident chronic insomnia: a general population prospective study, *Sleep medicine*, 13(4), 346–353.
3. **Beck, F., Richard, J. B., & Léger, D. (2013)**, Prévalence et facteurs sociodémographiques associés à l'insomnie et au temps de sommeil en France (15-85ans) [Insomnia and total sleep time in France: prevalence and associated socio-demographic factors in a general population survey], *Revue neurologique*, 169(12), 956–964.
4. **Morphy, H., Dunn, K. M., Lewis, M., Boardman, H. F., & Croft, P. R. (2007)**, Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population, *Sleep*, 30(3), 274–280.
5. **Bùi Quang Huy (2023)**, *Rối loạn giấc ngủ*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 7-21.
6. **Sateia, M. J., Buysse, D. J., Krystal, A. D., Neubauer, D. N., & Heald, J. L. (2017)**, Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline, *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 13(2), 307–349.
7. **Kalmbach, D. A., Anderson, J. R., & Drake, C. L. (2018)**, The impact of stress on sleep: Pathogenic sleep reactivity as a vulnerability to insomnia and circadian disorders, *Journal of sleep research*, 27(6), e12710.
8. **Dopheide J. A. (2020)**, Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy, *The American journal of managed care*, 26(4 Suppl), pp.76–S84.

9. **Zhao, F. Y., Xu, P., Kennedy, G. A., Conduit, R., Zhang, W. J., Wang, Y. M., Fu, Q. Q., & Zheng, Z. (2023)**, Identifying complementary and alternative medicine recommendations for insomnia treatment and care: a systematic review and critical assessment of comprehensive clinical practice guidelines, *Frontiers in public health*, *11*, 1157419.
10. **Madari, S., Golebiowski, R., Mansukhani, M. P., & Kolla, B. P. (2021)**, Pharmacological Management of Insomnia, *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *18*(1), 44–52.
11. **Schifano, F., Chiappini, S., Corkery, J. M., & Guirguis, A. (2019)**, An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions, *The international journal of neuropsychopharmacology*, *22*(4), 270–277.
12. **Vân, C. N., Vĩ, N., Tuân, V. T., Trang, N. T. H., Như, P. T., Thịnh, D. P., Như, B. N. (2024)**, Đánh giá kết quả của bài thuốc Ngô thị toan tảo an thần thang kết hợp hào châm điều trị mất ngủ thể can thận âm hư trên bệnh nhân sau đột quy tại bệnh viện y học cổ truyền Cần Thơ, *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*, (75), pp.181-188.
13. **Phùng Đức Đạt (2020)**, *Đánh giá tác dụng của nhĩ châm kết hợp phương pháp thở 4 thì của bác sỹ Nguyễn Văn Hưởng trong điều trị mất ngủ không thực tổn*, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
14. **Bộ y tế (2018)**, Quy trình 14. Điện châm điều trị mất ngủ, *Quyết định số 26/2008/QĐ-BYT ngày 22/07/2008 về việc ban hành “94 Quy trình kỹ thuật Y học cổ truyền”*, tr. 39-36.
15. **Do Linh Quyen, Doan Van Trung, Pham Thi Van Anh and Nguyen Thi Thanh Loan (2022)**, Anxiolytic effect of the herbal remedy “Ky cuc dia hoang thang gia vi” in experimental animals, *JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH*, *161*, E12 (11), pp. 69-77.

16. **Bộ môn Tâm Thần - Trường Đại học Y Hà Nội (2016)**, Rối loạn giấc ngủ không thực tồn, *Giáo trình bệnh học tâm thần*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 96-102.
17. **Dopheide J. A. (2020)**. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *The American journal of managed care*, 26(4 Suppl), S76–S84.
18. **Bộ Y Tế (2009)**, Rối loạn giấc ngủ ở người cao tuổi, *Lão khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Giáo Dục Việt Nam, tr. 196-211.
19. **Nguyễn Đức Vinh, Nguyễn Vinh Quốc (2021)**, Đánh giá tình trạng mất ngủ không thực tồn thể Tâm tỳ hư và một số yếu tố liên quan, *Tạp chí y học Việt Nam*, số 1&2, tr. 37-41.
20. **Michael G Gelder (2012)**, "Sleep - wake disorders", *New Oxford Textbook of Psychiatry*, pp. 924-950.
21. **Kasper, Fauci, Hauser, et al. (2022)**, Harrison's Principles of Internal Medicine, *Ms Graw Hill Education*. 21, tr. 3770-3809.
22. **Bộ môn Châm Cứu – Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh (2021)**, *Bệnh học và điều trị thần kinh kết hợp đông tây y*, Nhà xuất bản Y học, Hồ Chí Minh, tr. 108-145.
23. **Sadock, B. J., Sadock, V. A., Ruiz, P., & Kaplan, H. I. (2009)**, Sleep Disorders, *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry (9th ed)*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 1247-1251.
24. **Bộ môn tâm thần (2016)**, Rối loạn giấc ngủ, *Giáo trình bệnh học tâm thần*, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, Học viện quân Y, tr. 459, 465, 467.
25. **Yasutaka Mukai, Akihiro Yamanaka (2023)**, Functional roles of REM sleep, *Neuroscience Research*, Volume 189, pp. 44-53, ISSN 0168-0102,.
26. **Xie, Z., Chen, F., Li, W. A., Geng, X., Li, C., Meng, X., Feng, Y., Liu, W., & Yu, F. (2017)**, A review of sleep disorders and melatonin, *Neurological research*, 39(6), 559–565.

27. **The Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. (2016)**, Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians, *Annals of internal medicine*, 165, 125 -133.
28. **Klimt, F., Jacobi, C., Brähler, E., Stöbel-Richter, Y., Zenger, M., & Berth, H. (2023)**, Insomnia symptoms in adulthood. Prevalence and incidence over 25years, *Sleepmedicine*, 109, 240–244.
29. **Patel, D., Steinberg, J., & Patel, P. (2018)**, Insomnia in the Elderly: A Review, *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 14(6), 1017–1024.
30. **Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989)**, The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research, *Psychiatry research*, 28(2), 193-213.
31. **Ngọc, T. M., Nguyễn, N. Đ., Lâm, P. K., Huyền, N. X. B., & Lan, T. T. X. (2014)**, Thang đo chất lượng giấc ngủ Pittsburgh phiên bản tiếng Việt, *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 6(S18), 664-668.
32. **Meesters, Y., Sijbrandij, J. J., Visser, E., & de Beurs, E. (2021)**, Sensitivity to change of the Beck Depression Inventory versus the Inventory of Depressive Symptoms, *Journal of affective disorders*, 281, 338–341.
33. **Dunstan, D. A., & Scott, N. (2020)**, Norms for Zung's Self-rating Anxiety Scale, *BMC psychiatry*, 20(1), 90.
34. **Nguyễn, Ân, Nguyen, N., Bui, M., Le, M., Vo, N., Hoang, N., Chung, N., & Nguyen, D. (2021)**, Application of the Beck Depression Inventory – II, Zung Self-Rating Anxiety Scale và Pittsburgh Sleep Quality Index on student of School of Medicine – Vietnam National University Ho Chi Minh City: a pilot study, *Science and Technology Development Journal: Health Sciences*, 2(2), 323-329.

35. **Trần Thị Bình An (1996)**, *Sử dụng các test Beck-Zung đánh giá các rối loạn trầm cảm và lo âu*, Công trình nghiên cứu khoa học, 2, 263-267.
36. **Bộ y tế (2020)**, *Quyết định số 2058/QĐ-BYT ngày 14/05/2020 về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số rối loạn tâm thần thường gặp”*.
37. **Riemann, D., Espie, C. A., Altena, E., Arnardottir, E. S., Baglioni, C., Bassetti, C. L., ... & Spiegelhalder, K. (2023)**, The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *Journal of sleep research*, 32(6), e14035.
38. **Tsai-Ling Chen, Shu-Chen Chang, Hsiu-Fen Hsieh, Chin-Yi Huang, Jui-Hsiang Chuang, Hsiu-Hung Wang (2020)**, Effects of mindfulness-based stress reduction on sleep quality and mental health for insomnia patients: A meta-analysis, *Journal of Psychosomatic Research*, 135, 110144.
39. **Tak-Ho Lam, Ka-Fai Chung, Wing-Fai Yeung, Branda Yee-Man Yu, Kam-Ping Yung, Tommy Ho-Yee Ng (2015)**, Hypnotherapy for insomnia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Complementary Therapies in Medicine*, 23(5), pp. 719-732.
40. **Scott, H., Bensen-Boakes, D. B., Lovato, N., Reynolds, A., Perlis, M., & Lack, L. (2023)**, The efficacy of intensive sleep retraining for insomnia: A systematic review and research agenda, *Journal of Sleep Research*, 32(6), e13894.
41. **Freire, M. B. O., Da Silva, B. G. C., Bertoldi, A. D., Fontanella, A. T., Mengue, S. S., Ramos, L. R., Tavares, N. U. L., Pizzol, T. D. S. D., Arrais, P. S. D., Farias, M. R., Luiza, V. L., Oliveira, M. A., & Menezes, A. M. B. (2022)**, Benzodiazepines utilization in Brazilian older adults: a population-based study, *Revista de saude publica*, 56, 10.
42. **2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, Fick, D. M., Semla, T. P., Steinman, M., Beizer, J., Brandt, N.,**



- ... & Sandhu, S. (2019), American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults, *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(4), 674-694.
43. Bouchette, D., Akhondi, H., Patel, P., & Quick, J. (2024), Zolpidem, In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
44. Everitt, H., Baldwin, DS, Stuart, B., Lipinska, G., Mayers, A., Malizia, AL, Manson, CC và Wilson, S., (2018), Thuốc chống trầm cảm cho chứng mất ngủ ở người lớn, *Cơ sở dữ liệu Cochrane về các bài đánh giá có hệ thống*, (5).
45. Trần Quốc Bảo (2020), *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền và ứng dụng lâm sàng-Dùng cho sau đại học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 86-96.
46. Khoa Y học cổ truyền-Trường Đại học Y Hà Nội (2017), *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 199-207.
47. Bộ môn nội Y học cổ truyền-Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam (2017), *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.168-177.
48. Khoa Y học cổ truyền-Trường Đại học Y Hà Nội (2016), *Bệnh học nội Y học cổ truyền-Sách đào tạo sau đại học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 170-176.
49. Phạm Thị Vân Anh (2008), Đánh giá tác dụng bài thuốc Lục vị kỷ cúc thang trong điều trị tăng huyết áp nguyên phát độ 1 thể can thận âm hư, *Luận văn thạc sỹ y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.
50. Nguyễn Văn Tâm (2019), Nghiên cứu độc tính, tác dụng an thần trên thực nghiệm và điều trị mất ngủ không thực tồn trên lâm sàng của cao lỏng dưỡng tâm an thần, *Luận văn tiến sỹ y học*, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
51. 陈林榕, 彭敏, 李创鹏, 孙静, 谭勇文, 赵静 (2013), 杞菊地黄汤加减沐足治疗老年高血压合并失眠临床观察, *甘肃医药* 2013年第32卷第12期, 888-891.

- Trần Lâm Dung, Bành Mẫn, Lí Sáng Bằng, Tôn Tĩnh, Đàm Dũng Văn, Triệu Tĩnh (2013)**, Quan sát lâm sàng về điều trị chứng tăng huyết áp có biến chứng mất ngủ ở người cao tuổi bằng thuốc sắc Kỹ cúc địa hoàng kết hợp xoa bóp chân, *Y học cam túc*, 33(12), tr. 888 – 891.
52. **路超, 周上蕊, 陈爱茹 (2021)**, 针刺联合滋阴宁神方治疗阴虚火旺型失眠症的临床效果, *临床医学研究与实践*, 26(6), 146-148.
- Lục Siêu, Chu Thượng Thụy, Trần Ái Như (2021)**, Hiệu quả lâm sàng của châm cứu kết hợp Tử âm ninh thần thang trong điều trị mất ngủ âm hư hỏa vượng, *Nghiên cứu và thực hành Y học lâm sàng*, 26(6), 146-148.
53. **Yin, X., Li, W., Liang, T., Lu, B., Yue, H., Li, S., Zhong, V. W., Zhang, W., Li, X., Zhou, S., Mi, Y., Wu, H., & Xu, S. (2022)**, Effect of Electroacupuncture on Insomnia in Patients With Depression: A Randomized Clinical Trial, *JAMA network open*, 5(7), e2220563.
54. **Nguyễn Tài Thu (1994)**, *Châm cứu chữa bệnh*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 55-56.
55. **Bộ môn Châm cứu-Trường Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh (2019)**, *Châm cứu học 2*, Nhà xuất bản Y học, TP. Hồ Chí Minh, tr. 82-93.
56. **董西园 (2015)**, 医级, 中国中医药出版社.
- Đông Tây Viên (2015)**, *Y Cấp*, Nhà xuất bản Trung Y Trung Quốc.
57. **裘沛然(1994)**, 补阴方 中医疗代名方集成, 上海辞书出版社, 84–85.
- Cầu Bái Nhiên (1994)**, Phương thuốc bổ âm, *Tổng hợp các bài thuốc nổi tiếng của y học cổ truyền Trung Quốc*, Nhà xuất bản từ điển Thượng Hải, 84 – 85.
58. **Bộ y tế (2017)**, *Thông tư số 42/2017/TT-BYT ngày 13/11/2017 về việc ban hành danh mục dược liệu độc làm thuốc*.
59. **Đỗ Huy Bích và cộng sự (2006)**, Đan bì, Phục linh, Phục thần, Sơn thù, Liên nhục, Táo nhân, Trạch tả, Viễn chí, *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam tập II*, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật Hà Nội, tr. 251, 526, 755, 722, 775, 984, 1059.

60. **Li, X., He, Y., Zeng, P., Liu, Y., Zhang, M., Hao, C., Wang, H., Lv, Z., & Zhang, L. (2019)**, Molecular basis for Poria cocos mushroom polysaccharide used as an antitumour drug in China, *Journal of cellular and molecular medicine*, 23(1), 4–20.
61. **Chung, H. S., Lee, H. J., Shim, I., & Bae, H. (2012)**, Assessment of anti-depressant effect of nelumbinis semen on rats under chronic mild stress and its subchronic oral toxicity in rats and beagle dogs, *BMC complementary and alternative medicine*, 12, 68.
62. **Zhao, X., Cui, Y., Wu, P., Zhao, P., Zhou, Q., Zhang, Z., Wang, Y., & Zhang, X. (2020)**, Polygalae Radix: A review of its traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicology, and pharmacokinetics, *Fitoterapia*, 147, 104759.
63. **Đỗ Huy Bích và cộng sự (2006)**, Kỹ tử, Hoài sơn, Cúc hoa, Thục địa, *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam tập I*, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật Hà Nội, tr. 362, 557, 574, 774.
64. **Bộ y tế (2017)**, Chuyên luận thuốc cổ truyền, *Dược điển Việt Nam V tập 2*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 1105-1106, 1127-1128, 1130-1131, 1292-1293, 1315-1316, 1318, 1345-1346, 1356-1357, 1369-1370.
65. **Ohayon, M. M., & Lemoine, P. (2004)**, Répercussions diurnes de l'insomnie dans la population générale française [Daytime consequences of insomnia complaints in the French general population], *L'Encephale*, 30(3), 222–227.
66. **Wang, C., Yang, Y., Ding, X., Li, J., Zhou, X., Teng, J., & Qi, X. (2021)**, Efficacy and safety of Shumian capsules in treating insomnia: A systematic review and meta-analysis, *Medicine*, 100(50), e28194.
67. **中华人民共和国卫生部(1993)**, 中药新药临床研究指导原则(第一辑), 186.  
**Bộ Y tế Cộng hòa Nhân dân Trung Hoa (1993)**, Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng thuốc Trung Quốc mới (Tập 1),

68. Walker, J. L., Vargas, I., Drake, C. L., Ellis, J. G., Muench, A., & Perlis, M. L. (2022), The natural history of insomnia: high sleep reactivity interacts with greater life stress to predict the onset of acute insomnia, *Sleep*, 45(9), zsac149.
69. Fetveit, A. (2009), Late-life insomnia: A review. *Geriatrics & Gerontology International*, 9: 220-234.
70. Zachary L. Cohen, Paul M. Eigenberger, Katherine M. Sharkey, Michelle L. Conroy, Kirsten M. Wilkins (2022), Insomnia and Other Sleep Disorders in Older Adults, *Psychiatric Clinics of North America*, Volume 45, Issue 4: 717-734.
71. Nguyễn Thị Bích Hằng (2019), Đánh giá hiệu quả của phương pháp cấy chỉ Catgut vào huyết kết hợp Rotunda trong điều trị mất ngủ không thực tồn, *Khóa luận tốt nghiệp Bác sĩ Y khoa*, Trường Đại học Y Hà Nội.
72. Nguyễn Quốc Chung (2023), Tác dụng của cấy chỉ và phương pháp thở bốn thì của bác sĩ Nguyễn Văn Hương trong điều trị mất ngủ không thực tồn, *Luận văn Thạc sĩ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.
73. 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 tồn, *Luận văn Thạc sĩ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.
74. Vũ Thị Châu Loan (2016), Đánh giá kết quả điều trị mất ngủ bằng phép thư giãn Y học cổ truyền, *Luận văn Bác sĩ chuyên khoa II*, Trường Đại học Y Hà Nội.
75. Doghramji, K. (2006), The epidemiology and diagnosis of insomnia, *American Journal of Managed Care*, 12(8), S214.
76. Kim, Y., Ramos, A. R., Carver, C. S., Ting, A., Hahn, K., Mossavar-Rahmani, Y., Gallo, L. C., Savin, K. L., Li, X., Penedo, F. J., & Zee, P. C. (2022), Marital Status and Gender Associated with Sleep Health among Hispanics/Latinos in the US: Results from HCHS/SOL and Sueño Ancillary Studies, *Behavioral sleep medicine*, 20(5), 531–542.

77. Zitser, J., Allen, I. E., Falgàs, N., Le, M. M., Neylan, T. C., Kramer, J. H., & Walsh, C. M. (2022), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) responses are modulated by total sleep time and wake after sleep onset in healthy older adults, *PloS one*, 17(6), e0270095.
78. Nguyễn Thị Lê 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 sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
79. Xiao, F., Shao, S., Zhang, H., Li, G., Piao, S., Zhao, D., Li, G., & Yan, M. (2022), Neuroprotective effect of Ziziphi Spinosae Semen on rats with p-chlorophenylalanine-induced insomnia via activation of GABA<sub>A</sub> receptor, *Frontiers in pharmacology*, 13, 965308.
80. Li, L., Zhang, M. Q., Sun, X., Liu, W. Y., Huang, Z. L., & Wang, Y. Q. (2022), Role of Dorsomedial Hypothalamus GABAergic Neurons in Sleep-Wake States in Response to Changes in Ambient Temperature in Mice, *International journal of molecular sciences*, 23(3).
81. Feipeng, G., Luxin, X., Beili, C., Songhong, Y., Wenting, W., Junmao, L., Qianfeng, G., Lingyun, Z., & Jianxiong, W. (2021), Exploration of Ziziphi Spinosae Semen in Treating Insomnia Based on Network Pharmacology Strategy, *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2021, 9888607.
82. Zhang, L., Yong, Y. Y., Deng, L., Wang, J., Law, B. Y., Hu, M. L., Wu, J. M., Yu, L., Wong, V. K., Yu, C. L., Qin, D. L., Zhou, X. G., & Wu, A. G. (2023), Therapeutic potential of Polygala saponins in neurological diseases, *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 108, 154483.
83. Chen, Z. W., Peng, C. B., Pei, Z., Zhang, M. R., Yun, T. C., Yang, Z. M., & Xu, F. P. (2020), Effects of tenuifolin on rest/wake behaviour in zebrafish, *Experimental and therapeutic medicine*, 19(3), 2326–2334.

84. **Kim, H., Park, I., Park, K., Park, S., Kim, Y. I., & Park, B. G. (2022)**, The Positive Effects of *Poria cocos* Extract on Quality of Sleep in Insomnia Rat Models, *International journal of environmental research and public health*, 19(11), 6629.
85. **Shi, R., Han, Y., Yan, Y., Qiao, H. Y., He, J., Lian, W. W., Xia, C. Y., Li, T. L., Zhang, W. K., & Xu, J. K. (2019)**, Loganin Exerts Sedative and Hypnotic Effects via Modulation of the Serotonergic System and GABAergic Neurons, *Frontiers in pharmacology*, 10, 409.
86. **Spence, D. W., Kayumov, L., Chen, A., Lowe, A., Jain, U., Katzman, M. A., Shen, J., Perelman, B., & Shapiro, C. M. (2004)**, Acupuncture increases nocturnal melatonin secretion and reduces insomnia and anxiety: a preliminary report, *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 16(1), 19–28.
87. **Wang, X. Q., Qin, S., Wu, W. Z., Liu, C. Y., Shang, H. T., Wan, Q. Y., Zhao, Y. N., Xi, H. Q., Zheng, S. Y., Li, J. H., & Wang, Y. (2021)**, *Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture & moxibustion*, 41(5), 501–504.
88. **Du, L., Song, X. J., Li, Z. W., Liao, L. X., & Zhu, Y. H. (2022)**, *Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture & moxibustion*, 42(1), 13–17.
89. **Bộ Y Tế (1996)**, Thiên 80. Đại học luận, *Tài liệu nghiên cứu biên dịch về Linh Khu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 173-174.
90. **Hirshkowitz, Max et al. (2015)**, National Sleep Foundation’s sleep time duration recommendations: methodology and results summary, *Sleep Health: Journal of the National Sleep Foundation*, 1(1), 40 – 43.
91. **Lê Thị Tường Vân (2016)**, Nghiên cứu tác dụng điều trị mất ngủ của nhóm huyết An miên, Nội quan, Thần môn, Tam âm giao trên bệnh nhân mất ngủ không thực tổn, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 20(6), 151-159.

92. **Bộ Y Tế (1996)**, Thiên 28. Khâu Vân, *Tài liệu nghiên cứu biên dịch về Linh Khu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 76.
93. **Lê Hữu Trác (1780/1974)**, Mất ngủ, *Y trung quan kiện* (Phòng tu thư huấn luyện Viện đông y dịch), Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.28-29.
94. **Feuth T. (2024)**, Interactions between sleep, inflammation, immunity and infections: A narrative review, *Immunity, inflammation and disease*, 12(10).
95. **Wing-Fai Yeung, Ka-Fai Chung, Zhang-Jin Zhang, Shi-Ping Zhang, Wai-Chi Chan, Roger Man-Kin Ng, Connie Lai-Wah Chan, Lai-Ming Ho, Branda Yee-Man Yu, Janet Ching-Sum Chau, Novelc (2019)**, Electroacupuncture for tapering off long-term benzodiazepine use: A randomized controlled trial, *Journal of Psychiatric Research*, 109, Page. 59-97.
96. **仇璐娜 (2019)**, 滋阴疏肝汤+针刺对阴虚火旺型失眠症的效果, *继续医学教育*, 33(6), 158-160.
- Cừu Lộ Na (2019)**, Tác dụng của Tư âm sơ can thang kết hợp châm cứu trị chứng mất ngủ âm hư hỏa vượng, *Kế tục Y học giáo dục*, 33(6), 158-160.
97. **马跃 (2021)**, 芳香疗法结合穴位按摩疗法治疗阴虚火旺型失眠症的效果研究, *当代医药论丛*, 19(16), 153-155.
- Mã Dược (2021)**, Nghiên cứu tác dụng của liệu pháp hương thơm kết hợp xoa bóp bấm huyệt trong điều trị chứng mất ngủ do âm hư hỏa vượng, *Tạp chí Y học Đương Đại*, 19(6), 153-155.
98. **Wang, Y. L., Wu, H. R., Zhang, S. S., Xiao, H. L., Yu, J., Ma, Y. Y., Zhang, Y. D., & Liu, Q. (2021)**, Catalpol ameliorates depressive-like behaviors in CUMS mice via oxidative stress-mediated NLRP3 inflammasome and neuroinflammation, *Translational psychiatry*, 11(1), 353.

99. **Shu-Zhi Zhong, Qing-Hua Ge, Rong Qu, Qiao Li, Shi-Ping Ma (2009)**, Paeonol attenuates neurotoxicity and ameliorates cognitive impairment induced by d-galactose in ICR mice, *Journal of the Neurological Sciences*, 277(1-2), pp. 58-64.
100. **Zhang, F., Zhang, X., Guo, S., Cao, F., Zhang, X., Wang, Y., Liu, J., Qian, B., Yan, Y., Chen, P., Xu, C., Liu, C., Qian, D., & Duan, J. A. (2020)**, An acidic heteropolysaccharide from Lycii fructus: Purification, characterization, neurotrophic and neuroprotective activities in vitro, *Carbohydrate polymers*, 249, 116894.
101. **Luo, H., Sun, S. J., Wang, Y., & Wang, Y. L. (2020)**, Revealing the sedative-hypnotic effect of the extracts of herb pair Semen Ziziphi spinosae and Radix Polygalae and related mechanisms through experiments and metabolomics approach, *BMC complementary medicine and therapies*, 20(1), 206.
102. **Zhu C, Zhang Z, Wang S, Sun Z. (2023)**, Study on the mechanism of Gastrodiae Rhizoma, Lycii Fructus, and Ziziphi Spinosae Semen in sedation and tranquillising min, *Mol Divers*, Nov 2.
103. **Bộ y tế (2009)**, Lục vị địa hoàng hoàn, *Phương tế học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 160-162.
104. **Khoa Y học cổ truyền-Trường Đại học Y Hà Nội (2012)**, *Thuốc đông y-Cách sử dụng và những bài thuốc hiệu nghiệm*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 265-266.
105. **Bộ y tế (2009)**, *Dược học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 43-44, 70, 121, 127, 168, 169, 191, 192, 212-213, 232, 239, 240.
106. **Hoàng Bảo Châu (1988)**, *Châm cứu chữa một số bệnh thông thường*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 21-22.
107. **Lê Quý Ngưu (1997)**, *Từ điểm huyết vị châm cứu*, Nhà xuất bản Thuận Hóa, Huế, tr. 357-360, 407-410, 452-454.
108. **Bộ môn Châm cứu (2011)**, *Giáo trình châm cứu*, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, Hà Nội, tr. 194.



## **DANH SÁCH PHỤ LỤC**

**PHỤ LỤC 1:** THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG GIẤC NGỦ PITTSBURGH (PSQI).

**PHỤ LỤC 2:** TEST BECK (Thang điểm đánh giá trầm cảm).

**PHỤ LỤC 3:** THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ LO ÂU ZUNG.

**PHỤ LỤC 4:** ĐỘ TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG AN THẦN BÀI THUỐC KỸ CÚC ĐỊA HOÀNG THANG GIA VỊ TRÊN THỰC NGHIỆM.

**PHỤ LỤC 5:** BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU.

**PHỤ LỤC 6:** VỊ TRÍ TÁC DỤNG CÁC HUYỆT TRONG PHƯƠNG HUYỆT NGHIÊN CỨU.

**PHỤ LỤC 7:** ĐẶC TÍNH CÁC VỊ THUỐC TRONG BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU.

**PHỤ LỤC 8:** GIẤY ĐỒNG THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU.

**PHỤ LỤC 9:** DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU.

**PHỤ LỤC 1**  
**THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG GIẤC NGỦ PITTBURGH**  
**(PITTBURGH SLEEP QUALITY INDEX – PSQI)**

**MS:**.....

**BN:**.....

**Ngày.....Tháng.....Năm.....**

**Thời điểm đánh giá:** .....

**Người thực hiện:** .....

Các câu hỏi dưới đây chỉ liên quan đến thói quen đi ngủ thường ngày của bác trong tháng vừa qua. Bác hãy trả lời về tình trạng giấc ngủ của mình gần đúng nhất với tình trạng của bác trong đa số ngày và đêm của tháng vừa qua. Xin hãy trả lời tốt các câu hỏi.

1. Trong tháng qua, bác thường lên giường đi ngủ lúc mấy giờ? .....
2. Trong tháng qua, mỗi đêm bác thường mất bao nhiêu phút chớp mắt được?.....
3. Trong tháng qua, bác thường thức giấc buổi sáng lúc mấy giờ?.....
4. Trong tháng qua, mỗi đêm bác thường ngủ được mấy giờ đồng hồ?.....

5. Trong tháng qua, bác có thường gặp các vấn đề sau gây mất ngủ cho bác không?	0 lần/tháng (0 điểm)	<1 lần/ tuần (1 điểm)	1-2 lần/ tuần (2 điểm)	≥3 lần/tuần (3 điểm)
a. Không thể ngủ được trong vòng 30 phút.				
b. Tỉnh dậy lúc nửa đêm hoặc tỉnh dậy quá sớm và buổi sáng				
c. Phải thức dậy để tắm				
d. Khó thở				
e. Ho hoặc ngứa to				

f. Cảm thấy rất lạnh				
g. Cảm thấy rất nóng				
h. Có ác mộng				
i. Thấy đau				
j. Lý do khác (mô tả) ..... Trong tháng qua, vấn đề này có thường gây mất ngủ cho bác không?				
6. Trong tháng qua, bác có thường phải sử dụng thuốc ngủ hay không (theo đơn hoặc tự mua về dùng)?				
7. Trong tháng qua, bác có hay gặp khó khăn để giữ đầu óc tỉnh táo lúc lái xe, lúc ăn hay lúc tham gia vào các hoạt động xã hội hay không?				
8. Trong tháng qua, bác có gặp khó khăn để duy trì hứng thú hoàn thành các công việc không?				
9. Trong tháng qua nhìn chung bác đánh giá về chất lượng giấc ngủ của mình như nào?				
<b>Điểm PSQI (*)</b>				

Điểm PSQI được tính là tổng điểm của 7 phần dưới đây, bao gồm:

**1. Vấn đề sử dụng thuốc:** điểm mục 6.

**2. Rối loạn thức ngủ:** tổng điểm mục 2 và điểm mục 5a.

Điểm mục 2: Dưới 15 phút (0đ), 15 phút đến dưới 30 phút (1đ), 30 phút đến dưới 60 phút (2đ), từ 60 phút trở lên (3đ).

**3. Thời lượng giấc ngủ:** điểm mục 4. Trong đó:

>7 giờ: 0 điểm      6-7 giờ: 1 điểm      5-6 giờ: 2 điểm      <5 giờ: 3 điểm.

**4. Hiệu suất giấc ngủ = (Tổng số giờ/tổng số giờ đi ngủ) \*100%**

Từ 85% trở lên: 0đ, từ 75% đến dưới 85%: 1đ, từ 65% đến dưới 75%: 2đ, và dưới 65%: 3đ.

**5. Các rối loạn trong đêm:**

Tổng điểm 5b-5j (0=0, 1-9=1, 10-18=2, >19 = 3)

**6. Chất lượng giấc ngủ:** điểm mục 9

**7. Các rối loạn ban ngày:** tổng điểm mục 7 và điểm mục 8

(0=0, 1-2=1, 3-4=2, 5-6=3).

**VẬY TỔNG ĐIỂM CỦA 7 THÀNH TỐ:.....**

**Cách đánh giá:** Thấp nhất là 0 điểm, cao nhất là 21 điểm. Điểm càng cao rối loạn giấc ngủ càng nặng.

≤5 điểm: Không có rối loạn giấc ngủ.

>5 điểm: Có rối loạn giấc ngủ.

## PHỤ LỤC 2

### TEST BECK

(Thang điểm đánh giá trầm cảm) [31]

Trong phần này còn 21 đề mục, ở mỗi đề mục có ghi một số câu phát biểu. Trong mỗi đề mục, bạn hãy đọc cẩn thận tất cả các câu và hãy chọn ra một câu mô tả gần giống nhất tình trạng mà bạn cảm thấy trong 1 tuần trở lại đây, kể cả hôm nay. Khoanh tròn vào con số trước câu phát biểu mà bạn đã chọn. Hãy đừng bỏ sót đề mục nào!

(Trong mỗi một đề mục chỉ chọn 1 đáp án)

**Đề mục 1:.....Điểm đạt:.....**

0: Tôi không cảm thấy buồn.

1: Nhiều lúc tôi cảm thấy buồn.

2: Lúc nào tôi cũng cảm thấy chán hoặc buồn không thể thôi được.

2: Lúc nào tôi cũng cảm thấy buồn và bất hạnh đến mức hoàn toàn đau khổ.

3: Tôi rất buồn hoặc rất bất hạnh và khổ sở đến mức không thể chịu được.

**Đề mục 2:.....Điểm đạt:.....**

0: Tôi hoàn toàn không bi quan và nản lòng về tương lai.

1: Tôi cảm thấy nản lòng về tương lai hơn trước

2: Tôi cảm thấy mình chẳng có gì mong đợi ở tương lai cả.

2: Tôi cảm thấy sẽ không bao giờ khắc phục được những điều phiền muộn của tôi.

3: Tôi cảm thấy tương lai tuyệt vọng và tình hình chỉ có thể tiếp tục xấu đi hoặc không thể cải thiện được.

**Đề mục 3:.....Điểm đạt:.....**

0: Tôi cảm thấy như bị thất bại.

1: Tôi thấy mình thất bại nhiều hơn những người khác.

2: Tôi cảm thấy đã hoàn thành rất ít điều đáng giá hoặc đã hoàn thành rất ít điều có ý nghĩa.

- 2: Nhìn lại cuộc đời, tôi thấy mình có quá nhiều thất bại.
- 3: Tôi cảm thấy mình là một người hoàn toàn thất bại.
- 3: Tôi tự cảm thấy hoàn toàn thất bại trong vai trò của tôi (bố, mẹ, chồng, vợ,...).

**Đề mục 4:.....Điểm đạt:.....**

- 0: Tôi hoàn toàn không bất mãn.
- 0: Tôi còn thích thú với những điều mà trước đây tôi vẫn thường thích.
- 1: Tôi luôn luôn cảm thấy buồn.
- 1: Tôi ít thấy thích những điều mà tôi vẫn thường ưa thích trước đây.
- 2: Tôi không thỏa mãn về bất kỳ cái gì nữa.
- 2: Tôi rất ít thích thú về những điều trước đây tôi vẫn thường ưa thích.
- 3: Tôi không còn chút thích thú nào nữa.
- 3: Tôi không hài lòng với mọi cái.

**Đề mục 5:.....Điểm đạt:.....**

- 0: Tôi hoàn toàn không cảm thấy có tội lỗi gì ghê gớm cả.
- 1: Phần nhiều những việc tôi đã làm tôi đều cảm thấy có tội.
- 1: Phần lớn thời gian tôi cảm thấy mình tội hoặc không xứng đáng.
- 2: Tôi cảm thấy mình hoàn toàn có tội.
- 2: Giờ đây trên thực tế tôi luôn cảm thấy mình tội hoặc không xứng đáng.
- 3: Lúc nào tôi cũng cảm thấy mình có tội.
- 3: Tôi cảm thấy như là tôi rất tội hoặc vô dụng.

**Đề mục 6:.....Điểm đạt:.....**

- 0: Tôi không cảm thấy đang bị trừng phạt.
- 1: Tôi cảm thấy có thể mình sẽ bị trừng phạt.
- 1: Tôi cảm thấy một cái gì xấu có thể đến với tôi.
- 2: Tôi mong chờ bị trừng phạt.
- 2: Tôi cảm thấy mình sẽ bị trừng phạt.
- 3: Tôi cảm thấy mình đang bị trừng phạt.
- 3: Tôi muốn bị trừng phạt.

**Đề mục 7:.....Điểm đạt:.....**

0: Tôi thấy bản thân mình vẫn như trước kia hoặc tôi không cảm thấy thất vọng với bản thân.

1: Tôi thất vọng với bản thân, tôi không còn tin tưởng vào bản thân hoặc tôi không thích bản thân.

2: Tôi thất vọng với bản thân hoặc tôi ghê tởm bản thân.

3: Tôi ghét bản thân mình hoặc tôi căm thù bản thân.

**Đề mục 8:.....Điểm đạt:.....**

0: Tôi không phê phán hoặc đổ lỗi cho bản thân hơn trước kia.

0: Tôi không tự cảm thấy một chút nào xấu hơn bất kể ai.

1: Tôi phê phán bản thân mình nhiều hơn trước kia.

1: Tôi tự chê mình về sự yếu đuối và lỗi lầm của bản thân.

2: Tôi phê phán bản thân về tất cả những lỗi lầm của mình.

2: Tôi khiển trách mình vì những lỗi lầm của bản thân.

3: Tôi đổ lỗi cho bản thân về tất cả mọi điều tồi tệ xảy ra.

3: Tôi khiển trách mình về mọi điều xấu xảy đến.

**Đề mục 9:.....Điểm đạt:.....**

0: Tôi không có ý nghĩ tự sát.

0: Tôi không có bất kỳ ý nghĩa gì làm tổn hại bản thân.

1: Tôi có ý nghĩ tự sát nhưng không thực hiện.

1: Tôi có những ý nghĩ làm tổn hại bản thân nhưng tôi thường không thực hiện chúng.

2: Tôi muốn tự sát.

2: Tôi cảm thấy giá mà tôi chết thì tốt hơn.

2: Tôi có dự định rõ ràng để tự sát.

3: Nếu có cơ hội tôi sẽ tự sát.

**Đề mục 10:.....Điểm đạt:.....**

0: Tôi không khóc nhiều hơn trước kia.

- 1: Hiện nay tôi hay khóc nhiều hơn trước.
- 2: Tôi thường khóc vì những điều nhỏ nhặt.
- 2: Hiện nay tôi luôn luôn khóc nhưng không thể dừng được.
- 3: Tôi thấy muốn khóc nhưng không thể khóc được.
- 3: Trước đây thỉnh thoảng tôi vẫn khóc, nhưng hiện tại tôi không thể khóc được chút nào mặc dù tôi muốn khóc.

**Đề mục 11:.....Điểm đạt:.....**

- 0: Tôi không dễ bồn chồn và căng thẳng hơn thường lệ.
- 0: Hiện nay tôi dễ bị kích thích hơn trước.
- 1: Tôi cảm thấy dễ bồn chồn và căng thẳng hơn thường lệ.
- 1: Tôi bực mình hoặc phát cáu dễ dàng hơn trước.
- 2: Tôi cảm thấy bồn chồn và căng thẳng đến mức khó có thể ngồi yên được.
- 3: Tôi thấy rất bồn chồn và kích động đến mức phải đi lại liên tục hoặc làm việc gì đó.

**Đề mục 12:.....Điểm đạt:.....**

- 0: Tôi không mất sự quan tâm đến những người xung quanh hoặc các hoạt động khác.
- 1: Tôi rất ít quan tâm đến mọi người, mọi việc xung quanh hơn trước.
- 2: Tôi mất hết sự quan tâm đến mọi người, mọi việc xung quanh và có rất ít cảm tình với họ.
- 3: Tôi không còn quan tâm đến bất kỳ điều gì nữa.
- 3: Tôi hoàn toàn không còn quan tâm đến người khác và không cần đến họ chút nào.

**Đề mục 13:.....Điểm đạt:.....**

- 0: Tôi quyết định mọi việc cũng tốt như trước.
- 1: Tôi thấy khó quyết định mọi việc hơn trước.
- 2: Tôi thấy khó quyết định mọi việc hơn trước rất nhiều.
- 2: Không có sự giúp đỡ, tôi không thể quyết định được gì nữa.
- 3: Tôi chẳng còn có thể quyết định được việc gì nữa.



**Đề mục 14:.....Điểm đạt:.....**

- 0: Tôi không cảm thấy mình là người vô dụng.
- 0: Tôi không cảm thấy tôi xấu hơn trước chút nào.
- 1: Tôi không cho rằng mình có giá trị và có ích như trước kia.
- 1: Tôi buồn phiền là tôi trông như già hoặc không hấp dẫn.
- 2: Tôi cảm thấy mình vô dụng hơn so với những người xung quanh.
- 2: Tôi cảm thấy có những thay đổi trong diện mạo làm cho tôi có vẻ không hấp dẫn.
- 3: Tôi thấy mình là người hoàn toàn vô dụng.
- 3: Tôi cảm thấy tôi có vẻ xấu xí hoặc ghê tởm.

**Đề mục 15:.....Điểm đạt:.....**

- 0: Tôi thấy mình vẫn tràn đầy sức lực như trước đây.
- 1: Sức lực của tôi kém hơn trước hoặc tôi không làm việc tốt như trước.
- 1: Tôi phải cố gắng để có thể khởi động làm một việc gì.
- 2: Tôi không đủ sức để làm được nhiều việc.
- 2: Tôi phải cố gắng hết sức để làm được một việc gì.
- 3: Tôi không đủ sức lực để làm được bất cứ việc gì nữa.
- 3: Tôi hoàn toàn không thể làm một việc gì cả.

**Đề mục 16:.....Điểm đạt:.....**

- 0: Không thấy có chút thay đổi gì trong giấc ngủ của tôi.
- 1: a. Tôi ngủ hơi nhiều hơn trước.
- 1: b. Tôi ngủ hơi ít hơn trước.
- 2: a. Tôi ngủ nhiều hơn trước.
- 2: b. Tôi ngủ ít hơn trước.
- 3: a. Tôi ngủ hầu như suốt cả ngày.
- 3: b. Tôi thức dậy 1-2 giờ sớm hơn trước và không thể ngủ lại.

**Đề mục 17:.....Điểm đạt:.....**

- 0: Tôi không dễ cáu kỉnh và bực bội hơn trước.
- 0: Tôi làm việc không mệt hơn trước chút nào.

- 1: Tôi dễ cáu kỉnh và bực bội hơn trước.
- 2: Tôi làm việc dễ mệt hơn trước.
- 2: Tôi dễ cáu kỉnh và bực bội hơn trước rất nhiều.
- 2: Làm bất cứ việc gì cũng mệt.
- 3: Lúc nào tôi cũng dễ cáu kỉnh và bực bội.
- 3: Làm bất cứ việc gì tôi cũng quá mệt.

**Đề mục 18:.....Điểm đạt:.....**

- 0: Tôi ăn vẫn ngon miệng như trước.
- 1: a. Tôi ăn kém ngon miệng hơn trước.
- 1: b. Tôi ăn ngon miệng hơn trước.
- 2: a. Tôi ăn kém ngon miệng hơn trước rất nhiều.
- 2: b. Tôi ăn ngon miệng hơn trước rất nhiều.
- 3: a. Tôi không thấy ngon miệng một chút nào cả.
- 3: b. Lúc nào tôi cũng thấy thèm ăn.

**Đề mục 19:.....Điểm đạt:.....**

- 0: Tôi có thể tập trung chú ý tốt hơn trước.
- 0: Gần đây tôi không sút cân chút nào.
- 1: Tôi không thể tập trung chú ý được như trước.
- 1: Tôi bị sút trên 2kg.
- 2: Tôi thấy khó tập trung chú ý lâu được vào bất kỳ điều gì.
- 2: Tôi bị sút cân trên 4kg.
- 3: Tôi thấy mình không thể tập trung chú ý được vào bất kỳ điều gì nữa.
- 3: Tôi bị sút cân trên 6kg.

**Đề mục 20:.....Điểm đạt:.....**

- 0: Tôi không mệt mỏi hơn trước.
- 0: Tôi không lo lắng về sức khỏe hơn trước.
- 1: Tôi dễ mệt mỏi hơn trước.
- 1: Tôi có lo lắng về những đau đớn hoặc những khó chịu ở dạ dày hoặc táo bón và những cảm giác của cơ thể.

- 2: Hầu như làm bất kỳ việc gì tôi cũng thấy mệt mỏi.
- 2: Tôi quá lo lắng về sức khỏe của tôi, tôi cảm thấy thế nào và điều gì đó đến nỗi rồi rất khó suy nghĩ thêm gì nữa.
- 3: Tôi quá mệt mỏi khi làm bất kỳ việc gì.
- 3: Tôi hoàn toàn bị thu hút vào những cảm giác của tôi.

**Đề mục 21:.....Điểm đạt:.....**

- 0: Tôi không thấy có thay đổi gì trong hứng thú tình dục.
- 1: Tôi ít hứng thú với tình dục hơn trước.
- 2: Hiện nay tôi rất ít hứng thú với tình dục.
- 3: Tôi hoàn toàn mất hứng thú tình dục.

**Tổng số điểm:.....Gợi ý chẩn đoán:.....**

### **CÁCH ĐỌC KẾT QUẢ THANG ĐIỂM BECK**

- Tổng thang điểm là 63x21 (21 đề mục x 3điểm).
- Mỗi đề mục có nhiều câu, hãy chọn một câu trả lời phù hợp nhất, không được bỏ sót đề mục nào khi chấm điểm.
- Lấy điểm cao nhất của câu trong 1 đề mục. Nếu phân vân lấy điểm trung bình.

#### **- Kết quả:**

- + Nghiệm pháp Beck: <14 điểm: Không biểu hiện trầm cảm.
- + Nghiệm pháp Beck: Từ 14-19 điểm: Trầm cảm nhẹ.
- + Nghiệm pháp Beck: Từ 20-29 điểm: Trầm cảm vừa.
- + Nghiệm pháp Beck: >30 điểm: Trầm cảm nặng.

#### **Nghiệm pháp Beck dương tính:**

- + Khi nghiệm pháp Beck >14 điểm (có dấu hiệu trầm cảm qua nghiệm pháp Beck) nếu số điểm từ đề mục 1 đến 15 chiếm ưu thế đó là biểu hiện trầm cảm nội sinh.
- + Khi nghiệm pháp Beck >14 điểm (có dấu hiệu trầm cảm qua nghiệm pháp Beck) nếu số điểm từ đề mục 16 đến 21 chiếm ưu thế đó là biểu hiện trầm cảm tâm căn hay trầm cảm cơ thể.

### PHỤ LỤC 3

#### THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ LO ÂU ZUNG [32]

Trong bảng này gồm 20 câu phát biểu mô tả một số triệu chứng của cơ thể. Ở mỗi câu, hãy chọn một mức độ phù hợp nhất với tình trạng mà anh (chị) cảm thấy trong vòng 1 tuần vừa qua. Đánh dấu X vào mức độ mà anh (chị) lựa chọn. Hãy đừng bỏ sót đề mục nào!

STT	Nội dung	Không có	Đôi khi	Phần lớn thời gian	Hầu hết thời gian
		1 điểm	2 điểm	3 điểm	4 điểm
1	Tôi cảm thấy nóng nảy và lo âu hơn thường lệ.				
2	Tôi cảm thấy sợ vô cớ.				
3	Tôi dễ bối rối và cảm thấy hoảng sợ.				
4	Tôi cảm thấy như bị ngã và vỡ ra từng mảnh.				
5	Tôi cảm thấy mọi thứ đều tốt và không có điều gì xấu sẽ xảy ra.				
6	Tay và chân tôi lắc lư và run lên.				
7	Tôi đang khó chịu vì đau đầu, đau cổ, đau lưng.				
8	Tôi cảm thấy yếu và dễ mệt mỏi.				
9	Tôi cảm thấy bình tĩnh và có thể ngồi yên một cách dễ dàng.				

10	Tôi cảm thấy tim mình đập nhanh				
11	Tôi đang khó chịu vì cơn hoa mắt chóng mặt.				
12	Tôi bị ngất và có lúc cảm thấy gần như thế.				
13	Tôi có thể thở ra, hít vào một cách dễ dàng.				
14	Tôi cảm thấy tê buốt, như có kiến bò ở đầu ngón tay, ngón chân.				
15	Tôi đang khó chịu vì dạ dày và đầy bụng.				
16	Tôi luôn cần phải đi đại.				
17	Bàn tay tôi thường khô và ấm.				
18	Mặt tôi thường nóng và đỏ.				
19	Tôi ngủ dễ dàng và luôn có một giấc ngủ tốt.				
20	Tôi thường có ác mộng.				
<b>CỘNG</b>					

**Tổng số điểm:.....Gợi ý chẩn đoán:.....**

*Hà Nội, ngày.....tháng.....năm 20...*

**Người thực hiện**

## **CÁCH CHO ĐIỂM VÀ ĐỌC KẾT QUẢ THANG ĐIỂM ZUNG**

Cách cho điểm và đánh dấu: Không có (1đ) – Đôi khi (2đ) – Phần lớn thời gian (3đ) – Hầu hết hoặc tất cả thời gian (4đ)

Đánh giá mức độ lo âu qua kết quả test Zung: Tổng điểm 80 điểm.

- Không lo âu	: $\leq 40$	điểm
- Lo âu mức độ nhẹ	: 41-50	điểm
- Lo âu mức độ vừa	: 51-60	điểm
- Lo âu mức độ nặng	: 61-70	điểm
- Lo âu mức độ rất nặng	: 71-80	điểm

## PHỤ LỤC 4

# ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG AN THẦN CỦA BÀI THUỐC KỶ CỤC ĐỊA HOÀNG THANG GIA VỊ TRÊN THỰC NGHIỆM

JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH

## ANXIOLYTIC EFFECT OF THE HERBAL REMEDY "KY CUC DIA HOANG THANG GIA VI" IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Do Linh Quyen<sup>1</sup>, Doan Van Trung<sup>2</sup>, Pham Thi Van Anh<sup>3</sup>  
and Nguyen Thi Thanh Loan<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Vietnam National University – University of Medicine and Pharmacy

<sup>2</sup>La Gi Regional Hospital

<sup>3</sup>Hanoi Medical University

*The present study evaluated the anxiolytic effect of the herbal remedy "Ky cuc dia hoang thang gia vi" in experimental animals. Swiss mice were treated with "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy at 31.2 and 62.4 g/kg per day for seven consecutive days. The anxiolytic effect of "Ky cuc dia hoang thang gia vi" was assessed in mice using elevated plus maze, spontaneous locomotor activity, rotarod performance and grip strength tests. The results showed that "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy increased the frequency and time in the open arms and decreased the index of open arm avoidance. Moreover, "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy inhibited spontaneous locomotion, shortened the stay time on the rotating cylinder in rotarod performance test, and reduced the force in the grip strength test. No statistically significant difference in the anxiolytic effect was found between two doses after three hours of the last administration. Our findings demonstrated that "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy exerted anxiolytic effect. The rationale for the ethnomedicinal use of "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy for the management of anxiety was confirmed scientifically in this study.*

**Keywords:** Ky cuc dia hoang thang gia vi, anxiolytic, experimental animals.

### I. INTRODUCTION

Anxiety disorders are the most prevalent mental disorders and are characterized by excessive or irrational fear associated with a real or anticipated stimulus.<sup>1</sup> Anxiety is often accompanied by phobic avoidance and a constellation of somatic symptoms. Moreover, according to large population-based surveys, up to 33.7% of the population are affected by an anxiety disorder during their lifetime.<sup>2,3</sup> Thus, anxiety disorders attempts to find new remedies, especially with herbs are steps in the right direction.

Nowadays, phytotherapy has never stopped gaining in popularity. The use of complementary traditional medicine in treating various diseases has expanded rapidly in both developed and developing countries.<sup>2,4</sup> The use of herbal medicines to treat anxiety has attracted much interest recently. The herbal remedy "Ky cuc dia hoang thang gia vi" is a traditional medicinal formula for treating anxiety. It consists of 12 different medicinal herbs. To our knowledge, this is the first study to investigate the anxiolytic effect of this herbal remedy in experimental animals. The investigations sought scientific evidence for the ethnomedicinal use of this remedy to manage anxiety. Therefore, we aimed to investigate the anxiolytic effect of the herbal remedy "Ky cuc dia hoang thang gia vi" in experimental animals.

Corresponding author: Nguyen Thi Thanh Loan

Hanoi Medical University

Email: nguyenthanhloan@hmu.edu.vn

Received: 03/08/2022

Accepted: 26/08/2022

## II. MATERIALS AND METHODS

### 1. Preparation of "Ky cuc dia hoang thang gia vi"

Herbal remedy "Ky cuc dia hoang thang gia vi" consists of 12 different medicinal herbs: *Rehmania glutinosa* 12g, *Dioscorea persimilis* 12g, *Cornus officinalis* 8g, *Cortex Moutan* 8g, *Allisma plantago* 12g, *Poria cocos* 12g, *Lycium chinense* 12g, *Chrysanthemum morifolium* 8g, *Semen Zizyphus jujube* 12g, *Polygala tenuifolia* 6g, *Semen Nelumbinis* 16g, *Poria* 12g. The expected dosage in clinical is 130g herbs per day. The remedy is prepared in the form of a decocted solution according to traditional medicine methods by a semi-automatic decoction machine. This extractive solution was stored in the refrigerator.

### 2. Experimental animals

Male and female Swiss mice 8-12 weeks old weighing 18-22 grams were obtained from the National Institute of Hygiene and Epidemiology, Hanoi, Vietnam. Mice were housed in the laboratory animal room ( $25 \pm 1^\circ\text{C}$  under  $65 \pm 5\%$  humidity and 12h dark-light cycle (from 7:00 - 19:00). Commercial laboratory food and tap water were given *ad libitum*. Mice were kept for one week to acclimatize before starting the experiments.

### 3. Methods

#### *Experimental groups*

The mice were randomly divided into four groups of ten animals (five males and five females) as follows:

- Group 1 (control group): received 20 ml/kg per day sterile distilled water;
- Group 2: orally administered diazepam (Seduxen®, Gedeon Richter) at dose 2.4 mg/kg per day;
- Group 3: orally administered "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy at dose 31.2 g/kg per day;

- Group 4: orally administered "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy at dose 62.4 g/kg per day.

Carrier solution, diazepam and "Ky cuc dia hoang thang gia vi" were administered daily for seven days to all animals. On the last drug administration day, the anxiolytic effect of "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy was assessed in mice using elevated plus maze, spontaneous locomotor activity, rotarod performance test and grip strength test.<sup>8</sup>

#### *Elevated plus maze*

The elevated plus maze apparatus consisted of two open arms (30cm x 5cm), two closed arms (30cm x 5cm x 15cm) and a central platform arranged so that the open and closed arms were directly opposite each other. The elevated plus maze apparatus was elevated to a height of 50 cm above the floor. The sample trial on the 6<sup>th</sup> day, mice were individually placed in the center of the maze and allowed to move freely for five minutes. On the 7<sup>th</sup> day, one hour after the drug administration, mice were placed in the center of the maze and its head facing an open arm. The following parameters were recorded during the 5 min test period: number of open-arm entries, number of closed-arm entries, time spent in open arms, and time spent in closed arms. After 5 min of free exploration, the mouse may be moved out of the maze and back into its home cage. Between each trial, two arms were cleaned using 70% ethanol to avoid olfactory cues. The index of open arm avoidance is calculated as  $[100 - (\% \text{ time spent on open arm} + \% \text{ entries into open arms}/2)]$ .

#### *Spontaneous locomotor activity*

The activity cage (Ugo Basile, Italy) measures horizontal and vertical activity in mice using infrared beams. Movements are



recorded unobtrusively and saved to the electronic unit (stand-alone controller).<sup>6</sup> On the 7<sup>th</sup> day of treatment, one hour and three hours after the last administration, mice were placed individually in each cage. The total activity was recorded for two minutes as the summation of all individual activities of the animal. Between each trial, the cage was cleaned using 70% ethanol to avoid olfactory cues.

#### Rotarod test

An accelerating rotarod (Ugo Basile, Italy) was used to test the motor function of mice. Mice were placed on the rungs (diameter 29 mm) of the rotarod, which accelerated in speed from 4 rpm to 40 rpm. A trial ended if the mouse fell off the rungs or gripped and spun around for one complete revolution.<sup>7</sup> Mice were trained for two days before the experiment. On the last drug administration day, after one hour and three hours, mice were carefully placed in the rotarod. The data are expressed as the duration spent on the rotarod cylinder.

#### Grip strength test

A grip strength meter (Ugo Basile, Italy) was used to measure the forelimb grip strength of mice. As a mouse grasped the bar, the peak pull force in grams was recorded on a digital force

transducer. The gauge was reset to 0g after stabilization, and the mouse's tail was slowly pulled back by an inspector. After one hour and three hours of the last drug administration on the 7<sup>th</sup> day, the mouse was removed from its home cage and gripped the base of the tail between the thumb and the forefinger. Then, gently pull the mouse back by its tail ensuring the mouse grips the top portion of the grid and the torso remains horizontal and record the maximal grip strength value of the mouse that is displayed on the screen.

This study was conducted at the Department of Pharmacology - Hanoi Medical University.

#### 4. Statistical analysis

SigmaPlot 12.0 (SYSTA Software Inc, Richmond, CA, USA) was used for statistical analysis. Values were presented as mean  $\pm$  S.D Data obtained were analyzed by a one way ANOVA followed by post hoc Student-Newman-Keuls test for multiple comparisons. *p* values < 0.05 were considered statistically significant.

### III. RESULTS

#### 1. Effect of "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy on the elevated plus maze

Table 1. Effect of "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy on the elevated plus maze

Treatment	Number of open-arm entries	Time spent in open arms (secs)	Number of closed-arm entries	Time spent in closed arms (secs)
Control	2.80 $\pm$ 0.79	72.20 $\pm$ 22.88	5.30 $\pm$ 1.16	217.40 $\pm$ 22.13
Diazepam (2.4 mg/kg)	5.10 $\pm$ 1.20***	109.70 $\pm$ 27.62*	3.30 $\pm$ 1.06**	184.20 $\pm$ 22.23*
"Ky cuc dia hoang thang gia vi" (31.2 g/kg)	2.90 $\pm$ 0.99	92.60 $\pm$ 24.71	4.30 $\pm$ 1.42	201.80 $\pm$ 23.80
"Ky cuc dia hoang thang gia vi" (62.4 g/kg)	4.20 $\pm$ 1.23*	104.80 $\pm$ 25.90*	3.70 $\pm$ 0.95*	190.40 $\pm$ 26.51*

\**p* < 0.05; \*\**p* < 0.01, \*\*\**p* < 0.001 compared to the control group

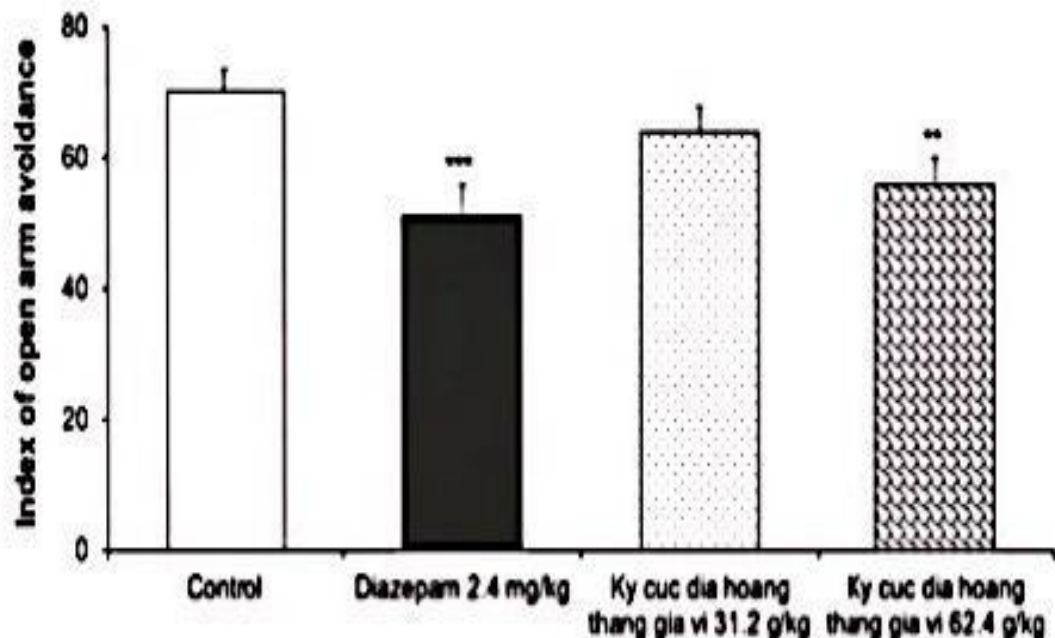


Figure 1. Effect of "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy on the index of open arm avoidance (n=10). Each data column represents the mean±SD. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  compared to the control group

Table 1 showed that, on the 7<sup>th</sup> day, one after the drug administration, diazepam at the dose of 2.4 mg/kg and "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy at the dose of 62.4 g/kg increased the number of entries and amount of time spent in the open arms compared to the control group ( $p < 0.05$ ). Treatment of diazepam 2.4 mg/kg and "Ky cuc dia hoang thang gia vi" 62.4 g/kg significantly reduced the number of closed-arm entries and amount of time in the closed arms

of the maze ( $p < 0.05$ ). In contrast, "Ky cuc dia hoang thang gia vi" at the dose of 31.2 g/kg insignificantly increased the frequency of open arm entries and duration in open arms ( $p > 0.05$ ). In addition, as shown in Figure 1, treatment with diazepam at the dose of 2.4 mg/kg and "Ky cuc dia hoang thang gia vi" at the dose of 62.4 g/kg resulted in a decrease in the index of open arm avoidance in comparison with the control group ( $p < 0.01$ ).

2. Effect of "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy on spontaneous locomotor activity

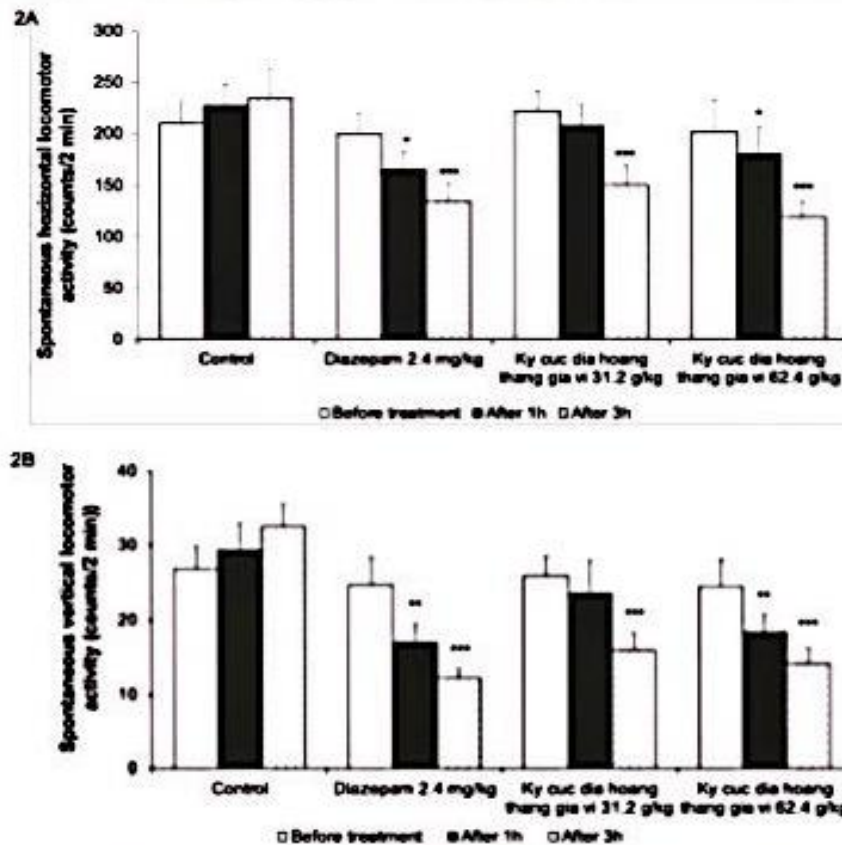


Figure 2. Effect of "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy on spontaneous locomotor activity in mice (n=10). 2A. Spontaneous horizontal locomotor activity. 2B. Spontaneous vertical locomotor activity. Each data column represents the means±SD. \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 compared to the control group

The results showed that after one hour and three hours after the last administration on the 7<sup>th</sup> day, diazepam at the dose of 2.4 mg/kg and "Ky cuc dia hoang thang gia vi" at doses of 62.4 g/kg markedly inhibited spontaneous horizontal and vertical locomotor activity in mice compared to the control group (p<0.05) (shown in Figure 2A, 2B). In contrast, there was no difference in the spontaneous locomotor activity between "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy at the

dose of 31.2 g/kg-treated group and the control group (p>0.05). However, after three hours, administration of "Ky cuc dia hoang thang gia vi" at doses of 31.2 g/kg induced inhibition of spontaneous locomotor activity compared to the control group (p<0.001). After three hours of the last administration, no statistically significant difference in the anxiolytic effect was found between two doses.

3. Effect of "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy on Rotarod test

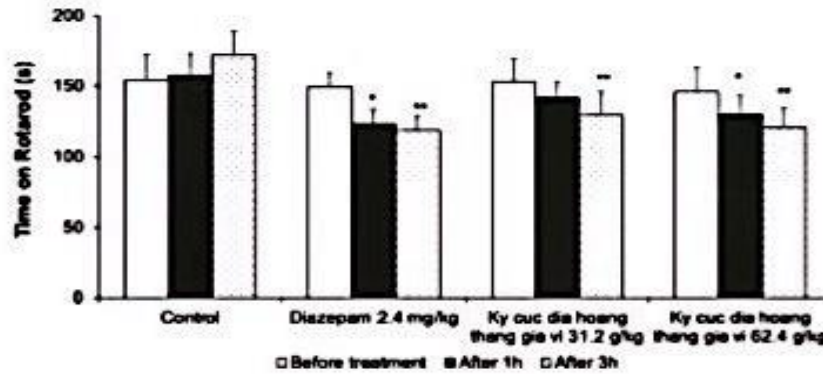


Figure 3. Effect of "Ky cuc dia hoang thang gia vi" on motor function of mice in rotarod test (n=10). Each data column represents the mean±SD (n=10). \*p<0.05; \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 vs control group

As seen in Fig 3, one hour after the drug administration on the 7<sup>th</sup> day, diazepam at the dose of 2.4 mg/kg and "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy at the dose of 62.4 g/kg showed a significant reduction on time spent on rotarod compared to control group (p<0.05). Treatment with "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy at the dose of 31.2 g/kg insignificantly reduced time on the rotarod (p>0.05). After three hours

of the last administration, diazepam and "Ky cuc dia hoang thang gia vi" at both doses markedly shortened the stay time on the rotating cylinder in the rotarod performance test (p<0.01). There was no significant difference in the anxiolytic effect between two doses after three hours of the last administration (p>0.05).

4. Effect of "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy on grip strength test

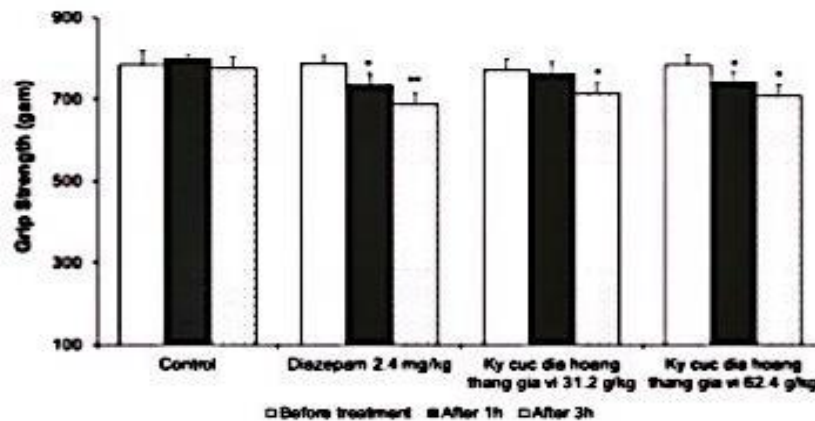


Figure 4. Effect of "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy on forelimb grip strength test (n=10). Each data column represents the mean±SD. \*p<0.05; \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 vs control group

As summarized in Figure 4, one hour after the drug administration on the 7<sup>th</sup> day, "Ky cuc dia hoang thang gia vi" at the dose of 31.2 g/kg insignificantly reduced the force ( $p>0.05$ ). However, treatment with diazepam and "Ky cuc dia hoang thang gia vi" at the dose of 62.4 g/kg significantly decreased grip strength ( $p<0.05$ ). Three hours after the last administration, the forelimb grip strength of diazepam and "Ky cuc dia hoang thang gia vi" - treated groups were markedly lower compared to the control group ( $p<0.05$ ). No statistically significant difference in the anxiolytic effect was found between two doses after three hours of the last administration.

#### IV. DISCUSSION

In this study, the anxiolytic property of "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy at doses of 31.2 and 62.4 g/kg have been investigated. This is the first study demonstrating the anxiolytic effect of "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy in an the experimental animal. The anxiolytic effect was assessed in mice using an elevated plus maze, spontaneous locomotor activity, rotarod performance test and grip strength test.

The elevated plus maze is a widely used behavior to assess anxiety-like behaviors in rodents. The task is based on an approach-avoidance conflict, meaning that the animal is faced with a struggle between a propensity to explore a novel environment and an unconditioned fear of high and open spaces. Consequently, an anxiety-like state is characterized by a reduced number of entries and amount of time spent in the open arms of the maze, and thus, an increased amount of time in the closed arms of the maze, increased open arm avoidance, compared to control animals. This assay essentially determines a preference between a comparatively safe and comfortable environment (the closed arms) and

a risky environment (elevated open spaces).<sup>11,12</sup> In addition, evaluation of muscle strength is an essential step for researching neuromuscular disorders by using rodent models. Multiple methods have been developed to assess muscle strength essential for researching neuromuscular disorders using rodents models. Among them, the rotarod test is widely used to evaluate motor coordination, and is especially sensitive in detecting cerebellar dysfunction.<sup>17</sup> Furthermore, the grip strength test is also used to measure neuromuscular function. This test is a commonly used method in which an inspector horizontally pulls the rodent's tail that grips a bar connected to a monitoring device, and the maximal value is recorded as the forelimb grip strength.<sup>11</sup> Thus, we used these tests to evaluate the anxiolytic effect of the herbal remedy "Ky cuc dia hoang thang gia vi" in experimental animals. Our findings suggested that "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy possessed the anxiolytic property in mice.

Our study was consistent with the result from the previous reports about the anxiolytic effects of each component in "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy. Recently, a study by Rui Shi et al. revealed that loganin, one of the major constituents derived from *Corni fructus* (*Cornus officinalis*) exerted a sedative effect in normal mice. It was found that loganin (20-50 mg/kg) produced beneficial sedative and hypnotic activity, which might be mainly mediated by modification of the serotonergic system and GABAergic neurons.<sup>12</sup> Furthermore, *Poria cocos* is historically used as a complementary therapy to treat depression and anxiety. *Poria cocos* exhibited these effects via reducing inflammation and modulating neurotransmitters and it can be used as a functional food to prevent depression and anxiety.<sup>13</sup> In addition, *Semen Ziziphi jujuba* is one ingredient of

"Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy. The ethanolic extract of *Semen Ziziphi jujuba* possessed an anxiolytic effect at a dose of 0.5-2.0 g/kg through increasing the percentage of time-spent and the percentage of arm entries in the open arms of the elevated plus maze and decreasing the percentage of time-spent and the percentage of arm entries in the closed arms.<sup>14</sup> In the literature, the findings of Bombi Lee et al. demonstrate that the administration of crude extract of *Polygala tenuifolia* prior to repeated restraint stress significantly reduced anxiety-like behaviors in mice. The daily administration of this extract at the dose of 250 mg/kg increased open-arm exploration in an elevated plus maze and the total number of line crossings in an open-field test.<sup>15</sup> In another study, the anxiolytic and sedative-hypnotic activities of polygalasaponins extracted from *Polygala tenuifolia* (40, 80, 160 mg/kg) were determined in mice using hole-board, elevated plus maze, open field, and sodium pentobarbital-induced hypnosis tests. These results suggest that polygalasaponin possesses evident anxiolytic and sedative-hypnotic activities, which supports the use of *Polygala tenuifolia* root as an anxiolytic and sedative-hypnotic drug in folk medicine.<sup>16</sup> Moreover, lotus seeds (*Nelumbinis semen*) at doses of 100 and 200 mg/kg showed significant anti-anxiety effects as demonstrated through an elevated plus maze and the light and dark test. Thus, lotus seeds proved their usage as a therapeutic agent against anxiety and depression.<sup>17</sup> *Chrysanthemum indicum* was also mentioned with sedative effects. Sa-ik Hong et al. investigated the anxiolytic effects of *Chrysanthemum indicum* water extract using the elevated plus maze test in mice. *Chrysanthemum indicum* at dose of 500 mg/kg significantly increased the time spent in the open arms of the elevated plus maze compared to the control group. Moreover, the

effect of *Chrysanthemum indicum* was blocked by bicuculline (a selective GABAA receptor antagonist) and WAY 100635 (a selective 5-HT1A receptor antagonist). Taken together, these findings suggest that the anxiolytic-like effects of *Chrysanthemum indicum* extract might be mediated by the GABAA receptor and the 5-HT1A receptor.<sup>18</sup>

In conclusion, our results showed the anxiolytic effects of "Ky cuc dia hoang thang gia vi" remedy. The rationale for the ethnomedicinal use of the herbal remedy "Ky cuc dia hoang thang gia vi" in the management of anxiety was confirmed scientifically in this study.

## V. CONCLUSION

The present study demonstrated that the herbal remedy "Ky cuc dia hoang thang gia vi" at doses of 31.2 g/kg and 62.4 g/kg per day exerted anxiolytic effects.

## REFERENCES

1. Shiv Gautam, Akhilesh Jain, Manaswi Gautam et al. Clinical practice guidelines for management of generalised anxiety disorder and panic disorder. *Indian Journal of Psychiatry*. 2017; 59(Suppl 1): S67-S73.
2. Borwin Bandelow, Sophie Michaelis Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2015; 17(3): 327-335.
3. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Monahan PO et al. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 146(5): 317-325.
4. World Health Organization. Guidelines for Assessing Quality of Herbal Medicines With Reference to Contaminants and Residues. World Health Organization, Geneva. 2007.
5. Nguyen Van Tam, Nguyen Tran Giang

- Huong, Pham Thi Van Anh et al. Evaluate sedative and anxiolytic effects of the "Duong tam an than" extract in animals. *Vietnam Medical Journal*. 2017; 10(2): 215-219.
6. Alicia A Walf, Cheryl A Frye. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature protocols*. 2007; 2(2): 322-328.
  7. Hiromi Shiotsuki, Kenji Yoshimi, Yasushi Shimo et al. A rotarod test for evaluation of motor skill learning. *Journal of Neuroscience Methods*. 2010; 189(2): 180-185.
  8. Robert M.J. Deacon. Measuring Motor Coordination in Mice. *Journal of Visualized Experiments*. 2013; 75(e2609): 1-8.
  9. Alline C. Campos, Manoela V. Fogac, Daniele C. Aguiar. Animal models of anxiety disorders and stress. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2013; 35: S101-S111.
  10. Luciana M. Leo, Fabricio A. Pamplona. Elevated Plus Maze Test to Assess Anxiety-like Behavior in the Mouse. *Bio-protocol*. 2014; 4(6): 1-8.
  11. Hikari Takeshita, Koichi Yamamoto, Satoko Nozato et al. Modified forelimb grip strength test detects aging-associated physiological decline in skeletal muscle function in male mice. *Scientific reports*. 2017; 7(42323): 1-9.
  12. Rui Shi, Yan Han, Yu Yan et al. Loganin Exerts Sedative and Hypnotic Effects via Modulation of the Serotonergic System and GABAergic Neurons. *Frontiers in Pharmacology*. 2019; 10(409): 1-11.
  13. Huai-Syuan Huang, Hsin-Yu Wu, Wan-Ting Chang et al. The Antidepressive and Anxiolytic Effects of Formula Consisted of *Poria cocos* and *Cordyceps militaris* Water Medium Extract in Unpredictable Chronic Mild Stress Animal Model. *Current Developments in Nutrition*. 2020; 4(2): 1212.
  14. Wen-Huang Peng, Ming-Tsuen Hsieh, Yi-Shung Lee et al. Anxiolytic effect of seed of *Ziziphus jujuba* in mouse models of anxiety. *Journal of Ethnopharmacology*. 200; 72: 435-441.
  15. Bombi Lee, Bongjun Sur, Seunghwan Shin et al. *Polygala tenuifolia* prevents anxiety-like behaviors in mice exposed to repeated restraint stress. *Animal Cells and Systems*. 2015; 19(1):1-7.
  16. Yi Yao, Min Jia, Jian-Guo Wu et al. Anxiolytic and sedative-hypnotic activities of polygalasaponins from *Polygala tenuifolia* in mice. *Pharmaceutical Biology*. 2010; 48(7): 801-7.
  17. Muzaffa Arooj, Saira Imran, Muhammad Inam-ur-Raheem et al. Lotus seeds (*Nelumbinis* semen) as an emerging therapeutic seed: A comprehensive review. *Food Science and Nutrition*. 2021; 9: 3971-3987.
  18. Sa-ik Hong, Seung-Hwan Kwon, Min-Jung Kim et al. Anxiolytic-Like Effects of *Chrysanthemum indicum* Aqueous Extract in Mice: Possible Involvement of GABAA Receptors and 5-HT1A Receptors. *Biomolecules and Therapeutics*. 2012; 20(4): 413-417.

**PHỤ LỤC 5**  
**MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**  
**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG BÀI THUỐC KỸ CÚC ĐỊA HOÀNG THANG**  
**GIA VỊ KẾT HỢP ĐIỆN CHÂM TRÊN NGƯỜI BỆNH MẮT NGỦ**  
**KHÔNG THỰC TỒN**

STT:..... Mã số bệnh án:.....

**I. PHẦN HÀNH CHÍNH**

1. Họ và tên:..... Tuổi:..... Nam/Nữ:.....

2. Địa chỉ:.....

Thuộc khu vực (Khoanh tròn vào đáp án): Nông thôn, Thành Thị, Miền núi.

3. Nghề nghiệp:..... Dân tộc:.....

4. Trình độ văn hóa:.....

5. Số điện thoại:.....

6. Ngày vào viện:.....

7. Tình trạng hôn nhân (Khoanh vào các phương án bên dưới):

A. Độc thân      B. Có chồng(vợ)      C. Góa(bụa)      D. Ly hôn

**II. LÝ DO VÀO VIỆN:**.....

**III. TIỀN SỬ**

1. Bản thân:.....

2. Gia đình:.....

**IV. BỆNH SỬ**

Trả lời các câu hỏi dưới đây bằng cách khoanh tròn vào đáp án:

**8. Hiện đang sống cùng với ai?**

A. Sống cùng gia đình      B. Sống cùng con cháu

C. Sống một mình      D. Khác (Ghi rõ):.....

**9. Thời gian bị bệnh: Đã mất ngủ bao lâu?**

A. 1 -3 tháng      B. 3-6 tháng      C. >6 tháng



**10. Yếu tố thúc đẩy (Có thể khoanh nhiều đáp án):**

- A. Người thân mất      B. Vợ(chồng) bỏ      C. Con cái hư hỏng  
 B. Biến đổi gia đình      C. Con cái hư hỏng      D. Thiên tai  
 E. Thiệt hại kinh tế      F. Công việc không thuận lợi  
 G. Khác (Ghi rõ).....      H. Không có yếu tố

**11. Chất lượng giấc ngủ theo đánh giá chủ quan trong tháng qua**

<b>Đánh giá</b>	<b>D0</b>	<b>D10</b>	<b>D21</b>
<b>Tốt</b>			
<b>Khá</b>			
<b>Trung bình</b>			
<b>Kém</b>			

**12. Giai đoạn thức ngủ**

<b>Câu hỏi</b>		<b>D0</b>	<b>D10</b>	<b>D21</b>
<b>Thời gian vào giấc (mất bao lâu để ngủ được)</b>	<15 phút			
	15-30 phút			
	31-60 phút			
	>60 phút			
<b>Số lần không thể ngủ được trong vòng 30 phút</b>	0 lần/tuần			
	< 1lần/tuần			
	1-2 lần/tuần			
	>3 lần/tuần			

### 13. Thời lượng giấc ngủ

Thời lượng giấc ngủ		D0	D10	D21
Trong tháng qua thường đi ngủ lúc mấy giờ				
Trong tháng qua thường thức dậy lúc mấy giờ				
Trong tháng qua, mỗi đêm ngủ được mấy tiếng				
Số giờ nằm trên giường = Số giờ thức dậy – Số giờ đi ngủ				
Hiệu suất giấc ngủ = số giờ ngủ/số giờ nằm trên giường x100%	>85%			
	75-85%			
	65-74%			
	<65%			

### 14. Rối loạn trong giấc ngủ

Các vấn đề		< 0 lần/tuần (0điểm)	< 1 lần/tuần (1điểm)	1-2 lần/tuần (2điểm)	>2 lần/tuần (3điểm)
a. Không thể chợp mắt được trong vòng 30 phút	D0				
	D10				
	D21				
b. Tỉnh dậy lúc nửa đêm hoặc dậy quá sớm lúc buổi sáng	D0				
	D10				
	D21				
c. Phải thức dậy để tắm	D0				
	D10				
	D21				

d. Khó thở	D0				
	D10				
	D21				
e. Ho hoặc ngứa to	D0				
	D10				
	D21				
f. Cảm thấy rất lạnh	D0				
	D10				
	D21				
g. Cảm thấy rất nóng	D0				
	D10				
	D21				
h. Có ác mộng	D0				
	D10				
	D21				
i. Thấy đau	D0				
	D10				
	D21				
J. Có lí do khác	D0				
	D10				
	D21				
<b>Tổng điểm</b>	D0				
	D10				
	D21				

### 15. Rối loạn trong ngày

Câu hỏi		D0	D10	D21
Trong tháng qua có thường gặp khó khăn	Không			
	< 1 lần/tuần			

trong việc giữ tinh táo khi lái xe, lúc ăn hay lúc tham gia các hoạt động xã hội không	1-2 lần/tuần			
	>2 lần/tuần			
Trong tháng qua việc duy trì sự nhiệt tình để hoàn thành công việc có gây khó khăn không	Không gây khó khăn gì			
	Chỉ gây khó khăn nhỏ			
	Trong chừng mực nào đó cũng gây khó khăn			
	Khó khăn lớn			

### 16. Trong tháng qua có thường phải sử dụng thuốc ngủ không

Số lần	D0	D10	D21
0 lần/ tuần			
< 1 lần/tuần			
1-2 lần/ tuần			
>2 lần/tuần			

### 17. Các triệu chứng kèm theo

Triệu chứng	D0	D21
Mệt mỏi		
Giảm chú ý		
Hay quên		
Lo lắng		

## V. KHÁM CHUYÊN KHOA Y HỌC HIỆN ĐẠI

### 18. Chỉ số mạch, huyết áp

	D0	D21
Mạch		
Huyết áp		

### 19. Đánh giá chất lượng giấc ngủ bằng thang điểm PSQI

STT	Yếu tố	Giai đoạn		
		D0	D10	D21
1	Chất lượng giấc ngủ			
2	Giai đoạn thức ngủ			
3	Thời lượng giấc ngủ			
4	Hiệu quả giấc ngủ			
5	Rối loạn trong giấc ngủ			
6	Sử dụng thuốc ngủ			
7	Rối loạn trong ngày			
Tổng điểm PSQI				

20. Tổng điểm Test Beck tại D0:

21. Tổng điểm Test Zung tại D0:

22. Khám các bộ phận:

Tim mạch:.....

Hô hấp:.....

Tiêu hóa:.....

Thận-tiết niệu:.....

Thần kinh:.....

Cơ xương khớp:.....

Bộ phận khác:.....

### 23. Các chỉ số cận lâm sàng

Chỉ số CLS	D0	D21
Hồng cầu (T/L)		
Huyết sắc tố (g/dl)		
Hematocrit (%)		
Bạch cầu (G/L)		
Tiểu cầu (G/L)		
Creatinin (mcmol/l)		
Glucose (mmol/l)		
AST		
ALT		

**CHẨN ĐOÁN YHHĐ:**.....

### VII. KHÁM Y HỌC CỔ TRUYỀN

Triệu chứng	D0	D10	D21
Trần trọc khó vào giấc			
Hồi hộp trống ngực			
Thức trắng đêm			
Váng đầu			
Ù tai			
Hoa mắt chóng mặt			
Kiến vong			
Cốt tý			
Ngũ tâm phiền nhiệt			
Chất lưỡi đỏ, rêu ít hoặc không có rêu			
Mạch tế sắc			

**CHẨN ĐOÁN YHCT:**.....

**24. Các tác dụng không mong muốn**

<b>Triệu chứng không mong muốn</b>		<b>Có</b>	<b>Không</b>
Điện châm	Vụng châm		
	Chảy máu		
	Nhiễm trùng vị trí châm		
	Gãy kim		
	Khác (ghi rõ)		
Bài thuốc	Đầy bụng		
Kỹ thuật địa hoàng thang gia vị	Chán ăn		
	Phân nát/ỉa chảy		
	Mẫn ngứa		
	Khác (ghi rõ)		

Ngày.....tháng.....năm.....

**Người thực hiện**

**PHỤ LỤC 6**  
**VỊ TRÍ TÁC DỤNG CÁC HUYỆT TRONG PHƯƠNG HUYỆT**  
**NGHIÊN CỨU**

<b>STT</b>	<b>Tên Huyệt</b>	<b>Vị trí</b>	<b>Tác dụng và cách châm</b>
<b>1</b>	<b>Thái khê</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nằm ở mặt sau trong cổ chân, trong chỗ lõm giữa lồi cao nhất mắt cá trong và gân gót.</li> <li>- Dưới da là khe giữa gân gót chân ở sau, gân cơ gấp dài ngón chân cái, gân cơ gấp chung các ngón chân và gân cơ căng chân sau, ở trước mặt trong – sau đầu dưới xương chày.</li> <li>- Thần kinh vận động cơ là các nhánh của dây thần kinh chày sau.</li> <li>- Da vùng huyệt chi phối bởi tiết đoạn thần kinh L5.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Là nguyên huyệt, du thỗ huyệt của thận.</li> <li>- Điều trị đau cổ chân.</li> <li>- Trị kinh nguyệt không đều, liệt dương, tay chân lạnh do trúng hàn, đau răng, sưng đau vú, đau vùng tim.</li> <li>- Châm thẳng 0,5-1 thốn hoặc có thể thấu tới Côn Lôn.</li> <li>- Cứu 3-5 tháng. Ôn cứu 5-10 phút.</li> </ul>
<b>2</b>	<b>Thận du</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nằm ở vùng thắt lưng, ngay bờ dưới móm gai đốt sống thắt lưng 2 cách đường giữa 1,5 thốn.</li> <li>- Dưới da là cân ngực – thắt lưng của cơ lưng to, cơ răng bé sau – dưới, cơ lưng dài, cơ ngang gai, cơ gian móm ngang, cơ vuông thắt lưng, cơ đái-chậu.</li> <li>- Da vùng huyệt chi phối bởi tiết đoạn thần kinh L1 hoặc L2.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bồi du huyệt của Thận.</li> <li>- Trị đau thắt lưng.</li> <li>- Trị đau lưng, di mộng tinh, kinh nguyệt không đều, đái dầm, đái đục, đái máu.</li> <li>- Châm thẳng 0,5-1 thốn.</li> <li>- Cứu 5-7 tháng. Ôn cứu 10-20 phút.</li> </ul>



3	<b>Nội quan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Từ giữa nếp gấp trước cổ tay đo lên 2 thốn, giữa 2 gân cơ gan tay dài và gân gấp cổ tay quay.</li> <li>- Giải phẫu, thần kinh: Dưới huyết là khe giữa gân cơ gan tay lớn và gân cơ gan tay bé, gân cơ gấp dài ngón cái, gân cơ gấp chung ngón tay nông và sâu, cơ sấp vuông, màng gian cốt quay và trụ. Thần kinh vận động cơ là các nhánh của dây thần kinh giữa và các nhánh của dây thần kinh trụ. Da vùng huyết chi phối bởi tiết đoạn thần kinh C7.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trị đau căng tay, liệt căng tay hoặc bàn ngón tay.</li> <li>- Trị mắt ngủ, buồn nôn, nôn, đầy bụng.</li> <li>- Trị tức ngực sườn, hồi hộp trống ngực.</li> <li>- Cách châm: Châm thẳng, sâu 0,5-1,5 thốn, có thể xuyên qua huyết Ngoại quan, tại chỗ có cảm giác căng tức.</li> <li>- Cứu: 3-7 mỗi ngày.</li> <li>- Ôn châm: 5-15 phút.</li> </ul>
4	<b>Thái dương</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vùng thái dương, hõm phía sau cung lông mày và khóe mắt ngoài.</li> <li>- Dưới huyết là cân và cơ thái dương, xương thái dương.</li> <li>- Thần kinh vận động cơ là nhánh của dây thần kinh sọ não số V. Da vùng huyết chi phối bởi dây thần kinh sọ não số V.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trị đau đầu, mắt ngủ, chóng mặt, viêm vùng mắt; méo miệng và mắt và đau vùng mắt.</li> <li>- Châm thẳng sâu 0,5-1 thốn, tại chỗ có cảm giác căng tức.</li> </ul>
5	<b>Quan nguyên</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thuộc vùng bụng dưới, trên đường dọc giữa phía trước và ở dưới rốn 3 thốn.</li> <li>- Huyết ở trên đường trắng, sau đường trắng là mạch quang, phúc mạc. Vào sâu có ruột non khi bâng</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mộ huyết của Tiểu Trường, hội của Túc Tam âm và mạch Nhâm.</li> <li>- Trị di tinh, liệt dương, đái dầm, bí đái, rối loạn kinh nguyệt.</li> </ul>

		<p>quang bình thường và không có thai, có bàng quang khi bí tiểu tiện và có tử cung khi có thai.</p> <p>- Da vùng huyết chi phối bởi tiết đoạn thần kinh D12 hay D11.</p>	<p>- Trị phụ nữ vô sinh, bệnh tiết niệu sinh dục.</p> <p>- Trị dương hư.</p> <p>- Châm 0,3 – 1 thốn. Cứu 20-200 phút (trong chứng hư thoát).</p>
6	<b>Thần môn</b>	<p>- Ở phía xương trụ, nằm trên lằn chỉ cổ tay, nơi chỗ lõm sát bờ ngoài gân cơ trụ trước và góc ngoài bờ trên xương trụ.</p> <p>- Giải phẫu, thần kinh: Dưới huyết là gân cơ trụ trước, xương đẩu và xương tháp. Thần kinh vận động cơ là nhánh của dây thần kinh trụ. Da vùng huyết chi phối bởi tiết đoạn thần kinh C8.</p>	<p>- Trị hay mơ, mất ngủ, hồi hộp, động kinh, hysteria, hay quên.</p> <p>- Châm: Thăng, hơi chích qua xương trụ, sâu 0,3 – 0,5 thốn, tại chỗ có cảm giác căng tức, đồng thời tê như điện giật lan xuống ngón tay.</p> <p>- Cứu: 1-3 mỗi ngày.</p> <p>- Ôn châm: 5-15 phút.</p>
7	<b>Tam âm Giao</b>	<p>- Ở sát bờ sau - trong xương chày, bờ trước cơ gấp dài các ngón chân và cơ căng chân sau, từ đỉnh cao của mắt cá chân trong đo lên 3 thốn.</p>	<p>- Bổ Âm, kiện Tỳ, thông khí trệ, hóa thấp, khu phong, điều huyết, sơ Can, ích Thận.</p> <p>- Châm thẳng 1- 1, 5 thốn. Cứu 5-7 tráng, Ôn cứu 10-20 phút.</p>

## PHỤ LỤC 7

### ĐẶC TÍNH CÁC VỊ THUỐC TRONG BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU

#### *Thực địa*

- Tên khoa học: *Radix Rehmanniae glutinosae praeparata*.
- Bộ phận dùng: Rễ củ đã chế biến của cây Địa hoàng [*Rehmannia glutinosa* (Gaertn.) Libosch.], họ Hoa mõm chó (Scrophulariaceae).
- Tính vị, quy kinh: Vị cam, tính ôn. Quy kinh Tâm, Can, Thận.
- Công dụng: tư âm, dưỡng huyết, bổ thận.
- Chủ trị: chữa âm hư, huyết suy, chứng nóng âm ỉ, cơ thể yếu mệt, bổ huyết, bệnh tiêu khát, điều kinh, ....
- Thành phần hóa học: Iridoid glycosid, Ionor glycosid, monoterpen glycosid.
- Tác dụng dược lí: tác dụng an thần, lợi tiểu, hạ đường huyết, cầm máu, cải thiện vi tuần hoàn.
- Liều dùng: 9-15 g/24 giờ.



#### *Hoài sơn*

- Tên khoa học: *Tuber Dioscoreae persimilis*.
- Bộ phận dùng: Rễ củ đã chế biến, phơi hay sấy khô của cây Củ mài, còn gọi là Hoài sơn (*Dioscorea persimilis* Prain et Burkill), họ Củ nâu (Dioscoreaceae).
- Tính vị, quy kinh: vị ngọt, tính bình. Quy kinh Tỳ, Vị, Phế, Thận.
- Công dụng: bổ tỳ, dưỡng vị, sinh tân, ích phế, bổ thận, chỉ khát.



- Chủ trị: chữa tỳ vị hư nhược, ăn uống kém tiêu, viêm ruột kinh niên, tiêu chảy lâu ngày không khỏi, phế hư, di tinh, di niệu, bạch đới.
- Thành phần hóa học: chất tinh bột, chất nhầy, choline, 16 acid amin, các men tiêu hóa, vitamin C, acid phytic.
- Tác dụng dược lí: làm lành bệnh viêm loét, ức chế co thắt ruột do adrenalin gây nên, phục hồi nhu động ruột, tác dụng tăng hiệu lực androgen.
- Liều dùng: 10 – 20g/24 giờ.

### **Sơn thù**

- Tên khoa học: *Fructus Corni officinalis*.
- Bộ phận dùng: quả chín đã phơi hay sấy khô, bỏ hạt của cây Sơn thù du (*Cornus officinalis* Sieb. et Zucc.), họ Thù du (Cornaceae).
- Tính vị, quy kinh: vị chua, tính bình, quy kinh Can, Thận.
- Công dụng: bổ can, thận, sáp tinh. làm cho tinh khí bền, thông khiếu, cầm không ra mồ hôi.
- Chủ trị: phong hàn, tê thấp, đau đầu, đau lưng, mỏi gối, tai ù, thận suy, tiểu tiện nhiều lần, di tinh, rối loạn kinh nguyệt, mồ hôi trộm.
- Thành phần hóa học: Moromisid. 7 – O. – methylmoronid, Swerosid, loganin. Ngoài ra, còn có acid ursolic, acid galic, acid amin, vitamin A. Saponin 13%.
- Tác dụng dược lí: Theo nghiên cứu của Rui Shi và cộng sự năm 2019, hoạt chất Loganin có trong Sơn thù du có tác dụng an thần ở chuột bình thường. Người ta thấy rằng Loganin 20-50mg/kg tạo ra hoạt động an thần và thôi miên có lợi, có thể chủ yếu điều chỉnh giấc ngủ bằng cách điều chỉnh hệ thống Serotonergic và tế bào thần kinh GABAergic. Tác dụng



kháng khuẩn đối với các trực khuẩn thương hàn và lỵ, chống loạn nhịp tim, sáng mắt.

- Liều dùng: ngày 6-12 g/24 giờ.

### ***Đan bì***

- Tên khoa học : *Cortex Radicis Paeoniae suffruticosae*.
- Bộ phận dùng : Vỏ rễ phơi khô của cây Mẫu đơn (*Paeonia suffruticosa* Andr.), họ Mẫu đơn (Paeoniaceae).
- Tính vị, quy kinh : vị cay đắng, mùi thơm, tính bình, quy kinh Tâm, Can, Thận.
- Công dụng : thanh huyết nhiệt, hạ sốt, mất máu, hoạt huyết, làm tan máu ứ, giảm đau, an thần.
- Chủ trị : làm thuốc trấn kinh, giảm đau, chữa sốt kéo dài, sốt về chiều và đêm, không có mồ hôi, huyết ứ phát sốt, nhức đầu, đau lưng, đau khớp, đau kinh, kinh nguyệt không đều, bệnh phụ khoa sau đẻ.
- Thành phần hóa học : Paeoniflorin, Oxypaeonilorin, Benzoylpaeonilorin, Paeonol, Paeonolide, Paeonoside, Apiopaeonoside, Benzoyloxypaeonilorin, 2, 5-Dihydroxy-4-Methoxyacetophenone, ...
- Tác dụng dược lí : chống co thắt, chống viêm, an thần, giảm đau, bảo vệ gan, tác dụng điều trị trầm cảm, chống huyết khối.
- Liều dùng: 6-12g/24 giờ.



### ***Trạch tả***

- **Tên khoa học:** *Rhizoma Alismatis*.
- Bộ phận dùng: thân rễ khô đã cạo sạch vỏ ngoài của cây Trạch tả [*Alisma orientalis* (Sam.) Juzep.] họ Trạch tả (Alismataceae).



- Tính vị, quy kinh: vị ngọt, tính hàn, quy kinh Thận, Bàng quang.
- Công dụng: lợi thủy, thẩm thấp, thanh nhiệt.
- Chủ trị: chữa bệnh thủy thũng, viêm thận bể thận, tiểu tiện khó, đái ra máu, nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt.
- Thành phần hóa học: Alisol A, alisol B, alisol A monacetate, alisol B monacetate, epialisol A asparagine, choline, tinh dầu, alcaloit, vitamin B12, tinh bột, Kali có hàm lượng 147,5mg%.
- Tác dụng dược lí: lợi tiểu, tăng cường khả năng thải Natri, Chlor, Kali và Urê, hạ lipid máu, chống xơ vữa động mạch, chống viêm, hạ áp.
- Liều dùng: 10 – 20 g/24 giờ.

### ***Phục linh***

- Tên khoa học: *Poria*.
- Bộ phận dùng: Thể quả nấm đã phơi hay sấy khô của nấm Phục linh [*Poria cocos* (Schw) Wolf], họ Nấm lỗ (Polyporaceae), mọc kí sinh trên rễ một số loài Thông.
- Tính vị, quy kinh: vị ngọt, tính bình, quy kinh Tâm, Tỳ, Phế, Thận.
- Công dụng: lợi thủy, thẩm thấu, kiên tỳ, định tâm, an thần.
- Chủ trị: làm thuốc bổ chữa suy nhược, chóng mặt, di mộng tinh, lợi tiểu chữa phù thũng, bụng đầy chướng, tiêu chảy, tỳ hư, ăn kém, an thần, chán tĩnh, chữa mất ngủ.
- Thành phần hóa học: pachymoza, glucoza, fructoza và chất khoáng, Pachyman, axit pachimic C, axit tumolosic, ergosterol, cholin, histidin và rất ít men proteaza.
- Tác dụng dược lí: tác dụng lợi tiểu, chống nôn, kháng khuẩn, chữa đau bụng kinh, đa kinh, vô sinh, chữa phù, tiêu chảy kéo dài, làm tăng thị lực, hỗ trợ điều trị ung thư vòm họng.
- Liều dùng: 4 – 20 g/24 giờ.



## **Kỷ tử**

- Tên khoa học: *Fructus Lycii*.
- Bộ phận dùng: là quả chín phơi khô của cây Rau khởi, Câu kỷ (*Lycium barbarum* L.), họ Cà (Solanaceae).
- Tính vị, quy kinh: vị ngọt, tính bình, quy kinh Phế, Can, Thận.
- Công dụng: dưỡng can, minh mục, bổ thận, ích tinh, nhuận phế.
- Chủ trị: là vị thuốc bổ toàn thân dùng cho cơ thể suy nhược, can thận âm hư, tinh huyết bất túc, thần kinh suy nhược, lưng gối mỏi đau, hoa mắt, thị lực giảm, di tinh, đái đường.
- Thành phần hóa học: betain, 8 - 10% acid amin trong đó chừng một nửa ở dạng tự do, acid ascorbic (vitamin C), caroten, thiamin, riboflavin, acid nicotinic, tinh dầu và các nguyên tố vi lượng như phospho, canxi, sắt, methy linoncat, dehydro –  $\alpha$  – cypenon.
- Tác dụng dược lí: tăng cường miễn dịch, hạ cholesterol máu, hạ đường huyết, bảo vệ gan, làm chậm sự suy lão, có tác dụng ức chế một số tế bào ung thư ở người.
- Liều dùng: 6-12 g/24 giờ.



## **Cúc hoa**

- Tên khoa học : *Flos chrysanthemi indicii*.
- Bộ phận dùng : Cụm hoa (quen gọi là hoa) đã chế biến và phơi hay sấy khô của cây Cúc hoa vàng (*Chrysanthemum indicum* L.), họ Cúc (Asteraceae).
- Thành phần hóa học: tinh dầu, vitamin A, cholin, stachydrin, Apigenin, Quercetin 3-O-galactoside, Isorhamnetin-3-O-galactoside, Lyteolin,



Thymol, Tricosane, Acacetin-7-O-Rhamnoglucoside, Lutein-7-Rhamnoglucoside, Camphor,...

- Tác dụng dược lí: kháng khuẩn, ức chế vi nấm gây bệnh ngoài da, hạ huyết áp.
- Tính vị quy kinh: vị ngọt, đắng, tính hơi hàn, quy kinh Can.
- Công dụng: tán phong thấp, giáng hỏa, giải độc, sáng mắt, đỡ nhức đầu.
- Chủ trị: nhức đầu, hoa mắt, chảy nước mắt, sốt, đình nhọt.
- Liều dùng: 9 – 15 g/24 giờ.

### **Táo nhân sao đen**

- Tên khoa học: *Semen Ziziphi jujube mauritiana*.
- Bộ phận dùng: Nhân hạt già đã phơi sấy khô của cây táo ta (*Ziziphus mauritiana* Lamk.), họ Táo ta (Rhamnaceae).
- Tính vị: vị ngọt, tính bình.
- Quy kinh: Tâm, Can, Đờm và Tỳ.
- Công dụng: bổ can đờm, định tâm an thần.
- Chủ trị: tâm phiền không ngủ được, hồi hộp hay quên, tân dịch ít, miệng khô, người yếu, ra mồ hôi.
- Thành phần hoá học: có 2 loại phytosterol, acid betulonic, vitamin C. Gần đây còn phát hiện ra trong nhân hạt táo có 2,52% saponin như jujuboside A và B và các alkaloid, các flavonoid bao gồm swertisin và 30 spinosin và các loại dầu béo như acid oleic và acid linoleic. Các nghiên cứu cũng cho thấy jujubosides có hoạt tính gây ngủ, tác dụng này có thể thông qua điều chỉnh nhịp sinh học cũng như điều chỉnh hệ serotonergic. Trong khi đó, nghiên cứu cũng cho thấy tiêm phức tạp liều cao của jujuboside A đã gây ra một số hoạt động an thần, nhưng hoạt tính đó không xuất hiện ở liều thấp.





- Tác dụng dược lý: có tác dụng trấn tĩnh, an thần. Dịch chiết cồn của toan táo nhân có tác dụng an thần. Với liều 1g/kg, toan táo nhân có tác dụng kéo dài thời gian ngủ do hexobarbital trên chuột nhắt trắng và giảm vận động trên chuột cống. Năm 1956, Hồ Mộng Gia đã báo cáo ở Đại hội đại biểu hội sinh lí học Trung Quốc về tác dụng trấn tĩnh của toan táo nhân. Ông dùng dung dịch nước nhân hạt táo thụt vào dạ dày và ruột hoặc tiêm vào màng bụng chuột nhắt đã được kích thích bằng cách tiêm dung dịch cafein – benzoat natri thì thấy liều 5g/kg thể trọng có tác dụng trấn tĩnh. Tác dụng này giống như tác dụng của thuốc ngủ bacbituric.
- Liều dùng: 6-15g/24 giờ.

### **Viễn chí**

- Tên khoa học : *Radix Polygala*.
- Bộ phận dùng : rễ phơi hay sấy khô của cây Viễn chí lá nhỏ (*Polygala tenuifolia* Willd.) và cây Viễn chí Xiberi tức Viễn chí lá trứng (*Polygala Sibirica* L.), họ Viễn chí (Polygalaceae).
- Tính vị: vị hắc, đắng, the, tính hơi ấm.
- Quy kinh: vào kinh Tâm, Thận, Phế.
- Công dụng: an thần, ích trí, trừ đờm, chỉ khái, ích tinh, hoạt huyết, tán ứ, tiêu thũng, giải độc.
- Chủ trị: mất ngủ, hay mê, hay quên, hồi hộp, đánh trống ngực, tinh thần hoảng hốt. Viễn chí được dùng chữa ho, nhiều đờm, viêm phế quản, hay quên, giảm trí nhớ, liệt dương, yếu sức, mộng tinh, bổ cho nam giới và



người già, thuốc làm sáng mắt, thính tai do tác dụng trên thân. Còn chữa đau tức ngực, lao, ngủ kém, suy nhược thần kinh, ác mộng.

- Thành phần hóa học: saponin, triterpene, nhựa, dầu béo, polygalitol,...
- Tác dụng dược lí:
- + Tác dụng trên thời gian ngủ: Theo nghiên cứu của Yi Yao và cộng sự năm 2010, hoạt chất Polygalasaponin có trong Viễn chí có tác dụng an thần, giải lo âu rõ rệt và hiệp đồng làm kéo dài thời gian ngủ của Barbiturat ở chuột nhắt trắng.
- + Tác dụng trên thần kinh trung ương: Viễn chí có tác dụng ức chế mức độ hệ thần kinh trung ương, nhưng không thấy tác dụng đối kháng với liều gây có giật do cafein gây nên ở chuột nhắt trắng.
- + Tác dụng giảm ho, long đờm, giảm đau, kháng khuẩn, kích thích co bóp cơ tử cung.
- Liều dùng: 6 – 12 g/24 giờ.

### ***Liên nhục***

- Tên khoa học: *Semen Nelumbinis nuciferae*.
- Bộ phận dùng: hạt còn màng mỏng của quả già đã phơi hay sấy khô của cây Sen (*Nelumbo nucifera* Gaertn.), họ Sen (*Nelumbonaceae*).
- Tính vị: vị ngọt, tính bình.
- Quy kinh: Tâm, Tỳ và Thận.
- Công dụng: dưỡng tâm bổ tỳ, ích thận, sáp trường, cố tinh, dưỡng tâm, an thần.
- Chủ trị: trị chứng tim đập hốt hoảng mất ngủ, tâm tỳ hư, khí hư, di mộng tinh, khí hư, hồi hộp mất ngủ, cơ thể suy nhược, ăn kém ngủ ít.
- Thành phần hóa học: hạt Sen chứa tinh bột (là thành phần chính). Protein 14,8% gồm các acid amin, threonin 2,42%; methionin 0,82%; leucin



3,23%; isoleucin 1,11%; phenylalanin 12,64%. Ngoài ra còn có 2,11% dầu béo gồm các acid béo.

- Tác dụng dược lí: an thần, hạ huyết áp, ổn định nhịp tim.
- Liều dùng: 12 - 20 g/24 giờ.

### ***Phục thần***

- Tên khoa học: *Poria*.
- Bộ phận dùng: Là phần nấm Phục linh ôm đoạn rễ thông bên trong.
- Tính vị: vị ngọt, tính bình.
- Quy kinh: vào kinh tâm, phế, thận, tỳ, vị.
- Công dụng: trấn tĩnh an thần, thuốc lợi tiểu và cường tráng, nhuận táo bổ tỳ, ích khí sinh tân chỉ khát.
- Chủ trị: an thần, chữa sợ hãi, hồi hộp, mất ngủ, sàu uất, đần độn, mất trí, tinh thần bạc nhược.
- Thành phần hóa học: Triterpen toàn phần (TTP) từ dịch chiết cồn Phục thần có tác dụng chống động kinh. TTP liều từ 5 đến 160 mg/kg giúp chống lại các cơn co giật do sốc điện và pentylenetetrazol. TTP (20 – 160 mg/kg) làm giảm đáng kể vận động của chuột nhắt, giảm thời gian khởi phát giấc ngủ do pentobarbital trong phục thần. Các acid có thành phần hợp chất tritecpin, Pachiman, ngoài ra còn có ergosterol, cholin.
- Tác dụng dược lí: lợi thủy thẩm thấp, an thần.
- Liều dùng: 12g/24 giờ.



**PHỤ LỤC 8**  
**GIẤY ĐỒNG THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU**

Kính thưa Ông/Bà:.....

Nghiên cứu viên: BS. Nguyễn Thị Thương.

Đơn vị chủ trì: Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.

Tôi viết bản thông báo này gửi đến Ông/Bà với mong muốn Ông/Bà tham gia vào nghiên cứu “Đánh giá tác dụng của bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị kết hợp điện châm trên người bệnh mất ngủ không thực tổn”. Mẫu thông tin dưới đây dành cho Ông/Bà chấp thuận tham gia nghiên cứu.

**1. Mục đích nghiên cứu**

Mất ngủ là bệnh lý rất thường gặp, tại Việt Nam tỉ lệ mất ngủ mỗi năm vào khoảng 30-40% dân số. Mất ngủ gây ra nhiều tác động xấu đến sức khỏe và chất lượng cuộc sống của người bệnh như các rối loạn tâm thần, rối loạn chuyển hóa, bệnh lý tim mạch, gánh nặng kinh tế lớn,... Bài thuốc “Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị” và điện châm đã được ứng dụng rộng rãi trên lâm sàng điều trị chứng bệnh này. Để đánh giá khách quan về phương pháp điều trị này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Đánh giá tác dụng của bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị kết hợp điện châm trên người mất ngủ không thực tổn”

**2. Tiến hành nghiên cứu:**

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành bằng cách can thiệp điều trị trên lâm sàng. Đối tượng: Ông/Bà được chẩn đoán mất ngủ không thực tổn và được điều trị tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh từ tháng 04/2024 – 08/2024.

Quá trình thu thập thông tin sẽ ngừng lại ngay nếu Ông/Bà có nhu cầu cần chăm sóc y tế ngay hoặc nhân viên y tế tại khoa điều trị cần tiến hành các công tác thăm khám điều trị cho Ông/Bà.

**3. Lợi ích khi tham gia nghiên cứu**

Sự tham gia của Ông/Bà góp phần quan trọng vào kết quả của nghiên cứu đánh giá hiệu quả tác dụng của bài thuốc Kỷ cúc địa hoàng thang gia vị kết

hợp điện châm trên bệnh nhân mất ngủ không thực tồn, giúp nghiên cứu mang tính khách quan, khoa học hơn, giúp nâng cao hiệu quả điều trị sau này. Trong quá trình trao đổi, Ông/Bà có thể được tư vấn sức khỏe từ nghiên cứu viên hoặc cộng tác viên nếu cần.

#### **4. Bất lợi khi tham gia nghiên cứu**

Ông/Bà sẽ được xử lý theo phác đồ của Bộ Y tế trong trường hợp có diễn biến bất lợi. Ngoài những điều nêu trên, không còn tác động nào khác lên Ông Bà.

#### **5. Người liên hệ**

Nếu Ông/bà có bất cứ thắc mắc gì, xin liên hệ với tôi. SĐT: 0382559984 gặp Bác sĩ Thương. Hoặc Gmail: [Moonhoatuyet@gmail.com](mailto:Moonhoatuyet@gmail.com).

#### **6. Sự tự nguyện tham gia nghiên cứu**

Ông/Bà được quyền tự quyết định, không hề bị ép buộc tham gia. Ông/Bà có thể rút lui ở bất kỳ thời điểm nào mà không ảnh hưởng đến điều trị/chăm sóc mà Ông/Bà được hưởng.

#### **7. Tính bảo mật**

Họ tên của Ông/Bà được ghi trong phiếu nghiên cứu là: Họ, chữ lót và chữ cái đầu của tên. Ông/Bà không cần cung cấp địa chỉ chi tiết, cách thức liên lạc nếu không mong muốn. Mọi thông tin Ông/Bà cung cấp chỉ được sử dụng cho mục tiêu nghiên cứu. Sau khi xử lý, thông tin sẽ công bố dưới dạng tỷ lệ phần trăm (%), không trình bày dưới dạng cá nhân và không có dấu hiệu nhận dạng.

#### **8. Người tham gia nghiên cứu**

Sau khi được bác sỹ thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, những nguy cơ và lợi ích của đối tượng tham gia nghiên cứu. Tôi đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này và xin tuân thủ các quy định của nghiên cứu (lấy chữ ký làm bằng chứng).

*Hà Nội, ngày.....tháng.....năm 20...*

**Họ tên người tham gia nghiên cứu**

*(Kí và ghi rõ họ tên)*