

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG GÂY NGỦ CỦA ROTUNDIN SULPHAT ĐƯỜNG UỐNG

*Nguyễn Văn Chương**

TÓM TẮT

Nghiên cứu tác dụng gây ngủ của rotundin sulphat đường uống trên 100 bệnh nhân (BN) suy nhược thần kinh, kết quả cho thấy:

Thời gian vào giấc ngủ trung bình 20,3 phút (người vào giấc ngủ nhanh nhất sau 15 phút và chậm nhất sau 35 phút). Thời gian ngủ trung bình 315,4 phút, tối đa 360 phút. Chất lượng giấc ngủ theo nhận xét chủ quan của BN: dễ vào giấc ngủ và giấc ngủ sâu hơn, ít mộng mị.

Khi ngủ dậy: BN đều thấy thoải mái, không mệt. Một số người muốn ngủ tiếp, có 1 BN ngủ dậy có cảm giác bồn chồn nhưng khám thần kinh không có biểu hiện bệnh lý, sau 15 phút thấy thoải mái hoàn toàn.

- Trên lâm sàng thuốc không gây ảnh hưởng tới chức năng hệ tim mạch, điện tâm đồ không thay đổi.

- Không thấy tác dụng phụ của thuốc trong nhóm BN nghiên cứu.

* Từ khoá: Rotundin sulphat; Tác dụng gây ngủ.

STUDY ON HYPNOTIC EFFECT OF ORAL ROTUNDA SULFAT

SUMMARY

Following remarks were made:

- *The hypnotic effect was proved in 100% of patients. The mean time from taking medication to asleep was 20.3 minutes, mean sleep duration 315,4 minutes, sleep of good quality was gained. The waking up state was at ease, restfully.*

- *No clinical and electrocardiographical evidence of the effect of rotunda on cardio-vascular system.*

- *The electroencephalography showed analog activities of those of physiological sleep of healthies.*

- *No side effects were seen.*

* *Key words: Rotunda sulphat; Hypnotic effect.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Mất ngủ là một trong nhiều triệu chứng của rối loạn giấc ngủ, triệu chứng mất ngủ rất hay gặp không những trong lâm sàng mà cả trong đời sống hàng ngày, nó làm giảm khả năng hoạt động của con người và cản trở quá trình chữa bệnh. Vì nhiều lý do khác nhau, triệu chứng mất ngủ có thể kéo dài nhiều ngày, nhiều tháng thậm chí nhiều năm và ảnh hưởng lớn tới sức khỏe và cuộc sống của BN.

* Bệnh viện 103

Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Văn Mùi

Từ lâu, trong các bài thuốc đông y của dân tộc, củ Bình vôi đã được sử dụng làm vị thuốc an thần gây ngủ. Thời gian gần đây, rotundin sulfat được chiết xuất thành công, đã có sản phẩm thuốc tiêm có tác dụng an thần, gây ngủ, giảm đau được khẳng định qua các thử nghiệm lâm sàng đạt kết quả tốt. Rotundin sulfat đường uống được sản xuất nhằm đáp ứng nhu cầu sử dụng thuốc thuận lợi hơn và rộng rãi hơn.

Chúng tôi nghiên cứu tác dụng của rotundin sulphat đường uống nhằm mục đích:

1. *Đánh giá tác dụng gây ngủ của thuốc trên BN suy nhược thần kinh và những thay đổi trên điện não đồ.*
2. *Đánh giá khả năng dung nạp thuốc và theo dõi tác dụng phụ của thuốc.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

90 BN suy nhược thần kinh được chẩn đoán và điều trị nội trú tại AM4, Bệnh viện 103.

- Tiêu chuẩn chọn BN: theo tiêu chuẩn chẩn đoán suy nhược thần kinh của Tổ chức Y tế Thế giới trong ICD - X:

+ BN luôn phàn nàn dai dẳng và cảm thấy đau khổ vì nhanh mệt mỏi sau những cố gắng nhẹ về tinh thần và thể xác.

+ BN có ít nhất một trong các triệu chứng sau: đau đầu, rối loạn giấc ngủ, đau mỏi cơ bắp; không có khả năng thư giãn; chóng mặt, tính tình thay đổi.

+ Các triệu chứng trên kéo dài > 3 tháng, không hồi phục khi được nghỉ ngơi, có triệu chứng rối loạn thực vật, trầm cảm không đủ nặng, không kéo dài và không đủ điển hình để chẩn đoán các bệnh tâm thần đặc hiệu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: BN loạn thần; nhược cơ; ung thư giai đoạn cuối; dị ứng với rotundin sulphat hoặc các tá dược của nó.

2. Chất liệu nghiên cứu.

- Thuốc rotundin sulphat dạng uống do Khoa Dược, Bệnh viện 103 cung cấp.

- Liều thuốc: 60 mg/1 BN/ngày, uống vào buổi tối trước khi đi ngủ. Mỗi BN uống thuốc 10 ngày.

3. Phương pháp nghiên cứu.

- Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang, đánh giá đơn thuần tác dụng gây ngủ của thuốc trước và sau khi uống thuốc.

- Theo dõi BN trước khi dùng thuốc, tình trạng BN trong khi ngủ và khi ngủ dậy.

- Theo dõi thay đổi điện não đồ sau dùng thuốc.

- Theo dõi tác dụng phụ của thuốc.

Xử lý số liệu nghiên cứu bằng toán thống kê.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của nhóm BN.

* *Giới:* nam: 50 BN (55,56%); nữ: 40 BN (44,44%).

**Tuổi và cân nặng của nhóm BN nghiên cứu:*

Tuổi trung bình: $33,9 \pm 5,6$; trọng lượng trung bình: $51,3 \pm 8,1$. Với liều uống 60 mg rotundin sunfat, liều trung bình được tính là 1,17 mg/kg cân nặng.

2. Thay đổi tim, mạch, huyết áp (HA) và nhịp thở sau khi uống thuốc.

Bảng 1:

CHỈ TIÊU	TRƯỚC KHI DÙNG THUỐC	SAU KHI DÙNG THUỐC	P
HA tối đa	115,7 ± 13,9	116,6 ± 8,9	> 0,05
HA tối thiểu	67,3 ± 8,8	69,0 ± 7,6	> 0,05
Mạch	71,5 ± 6,4	71,2 ± 2,9	> 0,05
Nhịp thở	19,0 ± 2,3	19,3 ± 1,0	> 0,05

Các chỉ tiêu nghiên cứu trên BN trước và sau uống thuốc khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 2: Thay đổi mạch, nhịp thở, HA trước dùng thuốc và sau khi ngủ dậy.

CHỈ TIÊU	TRƯỚC KHI DÙNG THUỐC	SAU KHI NGỦ DẬY	P
HA tối đa	115,7 ± 13,9	111,0 ± 7,6	> 0,05
HA tối thiểu	68,3 ± 8,8	68,0 ± 6,8	> 0,05
Mạch	71,5 ± 6,4	68,5 ± 6,9	> 0,05
Nhịp thở	20,8 ± 1,5	19,3 ± 1,0	> 0,05

Các chỉ số nghiên cứu của nhóm BN trước khi uống thuốc và sau khi ngủ dậy thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3. Kết quả nghiên cứu điện tim.

90 BN được dùng thuốc, kiểm tra điện tim của 60 BN trước và sau uống thuốc 30 phút. Kết quả:

- Nhịp tim của BN thay đổi không ý nghĩa thống kê và phù hợp với kết quả kiểm tra mạch quay.
- Hoạt động điện tim không thay đổi có ý nghĩa thống kê, các phức bộ điện tim trước và sau uống thuốc 30 phút thay đổi không có đáng kể.
- Dẫn truyền nhĩ - thất ổn định.

4. Tác dụng gây ngủ của thuốc.

Có ngủ: 90 BN (100%); không ngủ: 0 BN (0%). Tất cả các BN dùng thuốc đều ngủ được.

* Thời gian ngủ:

Thời gian vào giấc trung bình (từ khi uống thuốc đến khi ngủ): 20,3 ± 2,9; thời gian kéo dài của giấc ngủ (đêm không uống rotunda): 189,9 ± 16,0; thời gian kéo dài của giấc ngủ (đêm có uống rotunda): 315,4 ± 19,8. Sau uống rotundin sulfat, thời gian vào giấc ngủ trung bình 20,3 phút, BN vào giấc ngủ nhanh nhất sau 15 phút và chậm nhất sau 35 phút.

- + Thời gian ngủ trung bình 315,4 phút, tối đa 360 phút.
- + Chất lượng giấc ngủ theo nhận xét chủ quan của BN: dễ vào giấc ngủ và giấc ngủ sâu hơn, ít mộng mị.
- + Quan sát trên lâm sàng thấy BN ngủ yên, không có cử động tự động trong khi ngủ, nhịp thở và mạch thay đổi không đáng kể so với trước khi ngủ.
- + Sau khi ngủ dậy: BN thấy thoải mái, không mệt. Một số người muốn ngủ tiếp, 1 BN ngủ dậy có cảm giác bồn chồn, khám thần kinh không có biểu hiện bệnh lý, sau 15 phút BN đó thấy thoải mái hoàn toàn.

Mạch, nhịp thở, HA khi ngủ dậy so với trước dùng thuốc thay đổi không có ý nghĩa thống kê.

5. Nghiên cứu điện não.

Bảng 3: Những thay đổi điện não đồ uống thuốc và sau khi ngủ dậy.

CHỈ TIÊU		GIÁ TRỊ TRUNG BÌNH
Tần số (ck/gy)	Trước uống thuốc	10,6 ± 6,7
	Sau ngủ dậy	11,5 ± 0,7
	p	> 0,05
Biên độ (µv)	Trước uống thuốc	42,0 ± 10,8
	Sau ngủ dậy	44,9 ± 10,2
	p	> 0,05
Chỉ số (%)	Trước uống thuốc	42,1 ± 19,1
	Sau ngủ dậy	45,4 ± 16,1
	p	> 0,05

- Sau ngủ dậy, sóng alpha trên điện não đồ không thay đổi so với trước dùng thuốc cả về tần số, biên độ và chỉ số ($p > 0,05$).

- Điện não đồ ghi trong khi ngủ: thay đổi hoạt tính điện não sau khi uống thuốc.

+ Sau khi uống thuốc khoảng 20 phút, điện thế các sóng giảm rõ rệt (khoảng 50 - 60% biên độ ban đầu), xuất hiện rải rác sóng theta biên độ thấp, chưa có sóng delta. Trên lâm sàng BN bắt đầu ngủ.

+ Sau hơn 20 phút xuất hiện sóng delta biên độ thấp xen lẫn với sóng theta, không còn hoạt tính sóng alpha và beta.

+ Về lâm sàng BN ngủ sâu, trước khi BN thức dậy điện não lại có diễn biến ngược lại: sóng delta giảm dần chỉ số và biên độ, chỉ số sóng theta tăng lên liên tiếp theo xuất hiện của sóng alpha biên độ thấp.

+ Khi BN tỉnh ngủ, hoạt động điện não nhanh chóng trở lại bình thường như trước khi dùng thuốc.

+ 1 BN về lâm sàng thấy ngủ, nhưng điện não chỉ có biểu hiện giảm biên độ sóng alpha và rải rác xuất hiện sóng theta biên độ thấp. Không thấy xuất hiện sóng delta và các sóng phức hợp K. Sau khi BN thức giấc, điện não trở về như trước. Chứng tỏ giấc ngủ của BN tương đối nông.

6. Tai biến và tác dụng phụ của thuốc.

90 BN với 900 lần uống thuốc (mỗi BN 10 lần) đều an toàn, không có tai biến, không có phản ứng dị ứng ngoài da cũng như các phản ứng miễn cảm khác.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

- Rotundin sulphat đường uống có tác dụng gây ngủ ở 100 BN suy nhược thần kinh được nghiên cứu trên lâm sàng.

Thời gian vào giấc ngủ trung bình 20,3 phút (nhau nhất sau 15 phút và chậm nhất sau 35 phút). Thời gian ngủ trung bình 315,4 phút, tối đa 360 phút. Chất lượng giấc ngủ theo nhận xét chủ quan của BN: dễ vào giấc ngủ và giấc ngủ sâu hơn, ít mộng mị.

Sau khi ngủ dậy BN đều thấy thoải mái, không mệt. Một số người muốn ngủ tiếp, một BN ngủ dậy có cảm giác bồn chồn nhưng khám thần kinh không có biểu hiện bệnh lý, sau 15 phút BN đó thấy thoải mái hoàn toàn.

- Trên lâm sàng thuốc không gây ảnh hưởng tới chức năng hệ tim mạch, điện tâm đồ không thay đổi.

- Những thay đổi trên điện não đồ trong giấc ngủ (sau uống thuốc) cho thấy giấc ngủ có giai đoạn giống giấc ngủ sinh lý ở người bình thường.
- Không thấy tác dụng phụ của thuốc.
- Kiến nghị:
 - + Có thể nghiên cứu tác dụng của thuốc ở phạm vi rộng rãi hơn với nhiều chỉ định hơn.
 - + Nên ứng dụng rotundin sulphat đường uống trong chỉ định an thần gây ngủ ở BN suy nhược thần kinh trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tô Việt Bắc, Bùi Minh Đức, Phạm Thị Kim. Thử nghiệm khả năng gây độc trên chuột của chế phẩm rotundin. Tạp chí y học Việt Nam. 1994, 7, tr.46-49.
2. Nguyễn Minh Chính, Nguyễn Hưng Phúc, Nguyễn Văn Minh, Phan Công Thuận. Nghiên cứu điều chế và xác định một số thông số hoá, lý của rotundin sulfat. Tạp chí Dược học tháng 4/1999, tr 12-14.
3. Bùi Minh Đức. Rotundin, tính chất dược lý và tác động ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương - Dinh dưỡng liên quan đến bệnh lý thần kinh. Nhà Xuất bản Y học. 1999, tr.191-208.
4. Đỗ Tất Lợi. Bình vôi - Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam. Nhà Xuất bản Khoa học kỹ thuật. 1986, tr.775-778.
5. Nguyễn Bích Luyện. Kết quả nghiên cứu một số tác dụng dược lý của rotundin sulfat dạng tiêm trên thực nghiệm. Báo cáo đề tài nghiên cứu tháng 1/2000.
6. Nguyễn Bích Luyện. Độc tính cấp của rotundin. Báo cáo đề tài nghiên cứu tháng 4/1998. Báo cáo nghiệm thu đề tài cấp Bộ Quốc phòng. Nghiên cứu tách chiết rotundin củ Bình vôi để làm thuốc tiêm.
7. Nguyễn Hưng Phúc, Bùi Minh Đức, Trần Quang và CS. Nghiên cứu khảo sát xác định tác dụng gây ngủ và độc tính cấp của rotundin clorhydrat trên chuột nhắt trắng.
8. Nguyễn Hưng Phúc; Bùi Minh Đức, Trần Quang và CS. Nghiên cứu khảo sát tác dụng gây ngủ và độc tính cấp của rotundin clorhydrat trên chuột nhắt trắng.
9. Pharmacopoeia of the Peoples Republic of China (English Edition 1988).