

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ
HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



BÙI THỊ LÀNH

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA VIÊN NÉN
ÍCH KHÍ AN THẦN -HVY KẾT HỢP
LASER NỘI MẠCH TRONG ĐIỀU TRỊ
MẮT NGỦ KHÔNG THỰC TỒN**

LUẬN VĂN BÁC SỸ CHUYÊN KHOA CẤP II

HÀ NỘI - 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ
HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



BÙI THỊ LÀNH

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA VIÊN NÉN
ÍCH KHÍ AN THẦN -HVY KẾT HỢP
LASER NỘI MẠCH TRONG ĐIỀU TRỊ
MẮT NGỦ KHÔNG THỰC TỒN**

LUẬN VĂN BÁC SỸ CHUYÊN KHOA CẤP II

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số : 62 72 60 01

Người hướng dẫn khoa học:

TS. PHẠM THUYẾT PHƯƠNG

HÀ NỘI – 2025

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình học tập và thực hiện luận văn, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới Đảng ủy, Ban Giám đốc Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam; Phòng Đào tạo Sau đại học cùng các đơn vị chức năng của Học viện đã tạo điều kiện thuận lợi để tôi hoàn thành công trình nghiên cứu này.

Đặc biệt, tôi xin gửi lời tri ân chân thành nhất tới TS.BS Phạm Thủy Phương, người thầy đã trực tiếp hướng dẫn, dành nhiều tâm huyết và những định hướng khoa học quý báu giúp tôi hoàn thành công trình này. Xin trân trọng cảm ơn các Thầy Cô giáo trong Học viện và các thành viên Hội đồng khoa học đã đóng góp nhiều ý kiến chuyên môn sâu sắc để nghiên cứu được hoàn thiện hơn.

Sau cùng, tôi xin dành lời cảm ơn tới gia đình, bạn bè và các đồng nghiệp đã luôn là nguồn động viên, hỗ trợ to lớn và đồng hành cùng tôi trong suốt chặng đường học tập, thực hiện luận văn.

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Học viên

Bùi Thị Lành

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu độc lập, được thực hiện trực tiếp tại Bệnh viện Y dược cổ truyền và Phục hồi chức năng tỉnh Phú Thọ. Toàn bộ số liệu và kết quả nghiên cứu đảm bảo tính trung thực, khách quan và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình khoa học nào khác. Tác giả hoàn toàn chịu trách nhiệm về tính xác thực của các thông tin đã trình bày

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Học viên

Bùi Thị Lành

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Sinh lý giấc ngủ.....	3
1.1.1. Khái niệm về giấc ngủ	3
1.1.2. Các giai đoạn của giấc ngủ bình thường.....	3
1.1.3. Vai trò của giấc ngủ	5
1.2. Rối loạn giấc ngủ theo y học hiện đại	6
1.2.1. Quan niệm về rối loạn giấc ngủ	6
1.2.2. Quan niệm về mất ngủ không thực tồn.....	8
1.2.3. Các phương pháp và kỹ thuật trong chẩn đoán, đánh giá rối loạn giấc ngủ	11
1.3. Mất ngủ theo y học cổ truyền	14
1.3.1. Quan niệm của YHCT về chứng mất ngủ	14
1.3.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của chứng thất miên.....	14
1.3.3. Phân loại các thể lâm sàng của chứng thất miên	16
1.3.4. Các phương pháp điều trị mất ngủ trong Y học cổ truyền.	17
1.4. Tình hình nghiên cứu về mất ngủ	18
1.4.1. Một số nghiên cứu mất ngủ trên thế giới.....	18
1.4.2. Một số nghiên cứu điều trị mất ngủ bằng YHCT tại Việt Nam	21
1.5. Tổng quan về viên nén Ích khí an thần - HVY.....	24
1.5.1. Xuất xứ.....	24
1.5.2. Thành phần	24
1.5.3. Sơ lược các vị thuốc.....	25
1.5.4. Các nghiên cứu về viên nén Ích khí an thần – HVY	26
1.6. Tổng quan về laser nội mạch.....	28
1.6.1. Khái niệm laser nội mạch	28
1.6.2. Các đặc tính vật lý ưu việt của tia Laser.....	28
1.6.3. Điều trị laser nội mạch.....	28

1.6.4. Phạm vi ứng dụng lâm sàng.....	29
1.6.5. Một số điểm cần lưu ý sử dụng laser nội mạch	30
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	31
2.1. Chất liệu nghiên cứu và phương tiện nghiên cứu.....	31
2.1.1. Chất liệu nghiên cứu	31
2.1.2. Phương tiện nghiên cứu	31
2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	32
2.3. Đối tượng nghiên cứu	32
2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn người bệnh chung.....	32
2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu.....	33
2.4. Phương pháp nghiên cứu	34
2.4.1. Thiết kế nghiên cứu	34
2.4.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	34
2.4.3. Quy trình tiến hành nghiên cứu	34
2.4.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu và theo dõi.....	36
2.4.5. Phương pháp đánh giá kết quả.....	37
2.5. Phương pháp thu thập thông tin.....	39
2.6. Sai số và cách khống chế sai số.....	40
2.7. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu	40
2.8. Đạo đức trong nghiên cứu	40
2.9. Sơ đồ quy trình nghiên cứu	42
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	43
3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu	43
3.1.1. Đặc điểm xã hội học	43
3.1.2. Đặc điểm tình trạng mất ngủ	44
3.2. Kết quả nghiên cứu	48
3.2.1. Kết quả cải thiện tình trạng mất ngủ theo PSQI	48
3.2.2. Kết quả cải thiện tình trạng mất ngủ trên hai thể YHCT.....	55
3.3. Tác dụng không mong muốn	58

3.3.1. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.....	58
3.3.2. Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng	59
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	60
4.1. Bàn luận về đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	60
4.1.1. Bàn luận về đặc điểm xã hội học	60
4.1.2. Bàn luận về đặc điểm tình trạng mất ngủ	61
4.2. Bàn luận về hiệu quả điều trị	62
4.2.1. Bàn luận về kết quả cải thiện thời lượng giấc ngủ	63
4.2.2. Bàn luận về kết quả cải thiện thời gian vào giấc	63
4.2.3. Bàn luận về kết quả cải thiện hiệu suất giấc ngủ.....	64
4.2.4. Bàn luận về kết quả cải thiện chất lượng giấc ngủ chủ quan	65
4.2.5. Bàn luận về kết quả cải thiện tình trạng rối loạn trong giấc ngủ và các rối loạn trong ngày	66
4.2.6. Bàn luận về sự biến đổi các triệu chứng thứ phát sau mất ngủ trước và sau điều trị	67
4.2.7. Bàn luận kết quả cải thiện tình trạng mất ngủ trên hai thể YHCT	69
4.2.8. Bàn luận về cơ chế tác động của phương pháp	71
4.3. Bàn luận về tác dụng không mong muốn của phương pháp.....	73
KẾT LUẬN	75
KIẾN NGHỊ.....	76
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

CLGN	Chất lượng giấc ngủ
D0	Ngày đầu tiên vào viện
D3	Ngày thứ 3 sau điều trị
D10	Ngày thứ 10 sau điều trị
ĐTNC	Đối tượng nghiên cứu
HC	Hồng cầu
MNMT	Mất ngủ mãn tính
NC	Nghiên cứu
NREM	Non Rapid Eye Movement
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
REM	Rapid Eye Movement
SCTL	Sang chấn tâm lý
YHCT	Y học cổ truyền
YHHĐ	Y học hiện đại

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1. Công thức một viên nén Ích khí an thần -HVY	31
Bảng 2.2. Phương pháp và công cụ thu thập thông tin	39
Bảng 3.1. Đặc điểm xã hội học	43
Bảng 3.2. Đặc điểm tình trạng hôn nhân và chung sống	44
Bảng 3.3. Đặc điểm tình trạng mất ngủ	44
Bảng 3.4. Các rối loạn ban đêm	46
Bảng 3.5. Các rối loạn ban ngày	46
Bảng 3.6. Thời gian và tính chất xuất hiện mất ngủ	47
Bảng 3.7. Các yếu tố thúc đẩy tình trạng mất ngủ	48
Bảng 3.8. Sự thay đổi thời gian vào giấc tại các thời điểm D0, D3, D10.....	48
Bảng 3.9. Thời lượng giấc ngủ trung bình trước và sau điều trị	49
Bảng 3.10. Sự thay đổi hiệu suất giấc ngủ trước và sau điều trị	50
Bảng 3.11. Sự thay đổi CLGN chủ quan trước và sau điều trị	50
Bảng 3.12. Sự thay đổi các rối loạn trong giấc ngủ và rối loạn trong ngày trước và sau điều trị	51
Bảng 3.13. Biến đổi thành tố trong thang điểm PSQI trước và sau điều trị	52
Bảng 3.14. Sự thay đổi tổng điểm PSQI trước và sau điều trị	53
Bảng 3.15. Sự biến đổi các triệu chứng thứ phát sau mất ngủ trước và sau điều trị	54
Bảng 3.16. Hiệu quả điều trị chung.....	54
Bảng 3.17. Sự thay đổi thời gian đi vào giấc ngủ trên 2 thể bệnh	55
Bảng 3.18. Sự thay đổi thời lượng giấc ngủ trên 2 thể bệnh	56
Bảng 3.19. Hiệu quả giấc ngủ trước và sau điều trị trên hai thể bệnh	56
Bảng 3.20. Biến đổi tổng điểm PSQI trung bình trên hai thể YHCT	57
Bảng 3.21. Hiệu quả điều trị chung trên 2 thể YHCT	58
Bảng 3.22. Tác dụng không mong muốn của thuốc trên lâm sàng	58
Bảng 3.23. Ảnh hưởng của thuốc lên các chỉ số cận lâm sàng	59

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Sự thay đổi thời gian vào gian và thời lượng ngủ của ĐTNC tại các thời điểm D0, D3, D10	49
--	----

ĐẶT VẤN ĐỀ

Mất ngủ từ lâu đã được biết đến là một dạng rối loạn giấc ngủ phổ biến trong đời sống. Đặc điểm tiêu biểu của tình trạng này là sự khó khăn khi bắt đầu đi vào giấc ngủ, giấc ngủ chập chờn không sâu hoặc dễ bị gián đoạn, mặc dù người bệnh hoàn toàn có đủ thời gian và không gian nghỉ ngơi cần thiết [1], [2]. Bên cạnh đó, các dấu hiệu như thường xuyên tỉnh giấc sớm hoặc thức giấc đột ngột trên ba lần mỗi tuần và kéo dài ít nhất 3 tháng được coi là mất ngủ, điều này trực tiếp làm suy giảm chất lượng nghỉ ngơi ban đêm và gây hại cho năng lực nhận thức.

Đối với người trưởng thành, giấc ngủ đóng vai trò then chốt trong việc tái tạo sức lao động. Nếu tình trạng rối loạn này kéo dài (trên một tháng) mà không có biện pháp can thiệp đúng cách, người bệnh rất dễ rơi vào trạng thái mất ngủ mạn tính. Hệ quả của mất ngủ gây ảnh hưởng tiêu cực đến mọi hoạt động: làm suy giảm trí nhớ, giảm khả năng tập trung và sự tỉnh táo, dẫn đến hiệu suất công việc và học tập đi xuống. Thậm chí, nó còn gây ra mệt mỏi, chán ăn, hạ thân nhiệt và có nguy cơ dẫn đến các rối loạn tâm thần như ảo giác hay hoang tưởng. Việc thiếu ngủ kéo dài nếu không được điều trị sẽ làm trầm trọng thêm các rủi ro về tai nạn hoặc thậm chí là tử vong [1], [2], [3].

Tình trạng mất ngủ không thực tồn thường xuất hiện nhiều hơn ở nhóm đối tượng lao động trí óc so với lao động tay chân, và phổ biến ở khu vực thành thị hơn nông thôn [2]. Theo thống kê từ Tổ chức Y tế Thế giới qua 15 khu vực nghiên cứu, có khoảng 26,8% người bệnh mất ngủ đã tìm đến các dịch vụ y tế ban đầu để thăm khám [4]. Các báo cáo dịch tễ học mới đây cũng chỉ ra tỷ lệ người dân gặp vấn đề về giấc ngủ trong cộng đồng nằm trong khoảng 20 - 30%. Tỷ lệ này có xu hướng tăng cao ở người già và gia tăng theo áp lực cuộc sống hiện đại: cụ thể tại Anh là 34%, Pháp 31%, Mỹ và Bỉ cùng đạt 27%, và Đức là 23% [4]. Tại Việt Nam, rối loạn giấc ngủ chiếm một tỷ lệ rất cao, dao động từ 50 - 80%, thường đi kèm với các trạng thái tâm lý như lo âu, trầm cảm hoặc các bệnh lý tâm sinh khác [5].

Hiện nay, việc điều trị mất ngủ đang đối mặt với những thách thức lớn. Y học hiện đại (YHHĐ) điều trị mất ngủ hay dùng nhóm Benzodiazepin hoặc các thuốc chống trầm cảm an dụi như Doxepin, Trazodin, Trimipramin và Amitriptilin liều

thấp, tuy nhiên những thuốc này đa phần là điều trị triệu chứng, chưa mang lại hiệu quả toàn diện. Bên cạnh các biện pháp điều trị bằng thuốc và can thiệp tâm lý, các phương pháp vật lý trị liệu ngày càng được quan tâm trong điều trị mất ngủ nhờ tính an toàn, ít tác dụng phụ và có thể sử dụng kéo dài. Trong đó, một số kỹ thuật như laser nội mạch, sóng ngắn, điện xung, từ trường trị liệu đã được ứng dụng và cho thấy hiệu quả nhất định trong cải thiện chất lượng giấc ngủ. Laser nội mạch được cho là có tác dụng cải thiện vi tuần hoàn, tăng cung cấp oxy cho mô não, điều hòa trương lực mạch máu và hỗ trợ cân bằng hệ thần kinh thực vật. Thông qua cơ chế này, phương pháp giúp làm giảm tình trạng căng thẳng thần kinh, cải thiện khả năng khởi phát và duy trì giấc ngủ, đồng thời góp phần nâng cao sức khỏe toàn thân cho người bệnh mất ngủ, đặc biệt ở nhóm người bệnh có rối loạn thần kinh chức năng hoặc bệnh lý mạn tính kèm theo [6].

Song song với đó, các phương pháp điều trị từ Y học cổ truyền (YHCT) cũng nhận được sự quan tâm lớn từ giới khoa học. Việc kế thừa các bài thuốc quý và vị thuốc thảo dược không chỉ giúp người bệnh tìm lại giấc ngủ tự nhiên mà còn hạn chế tối đa các phản ứng phụ ngoài ý muốn hay tình trạng nhờn thuốc. Do đó, việc nghiên cứu kết hợp giữa tinh hoa YHCT và các kỹ thuật tiên tiến của YHHĐ đang là một hướng đi triển vọng. Chế phẩm viên nén "Ích khí an thần - HVY" là kết quả của sự kết hợp giữa lý luận YHCT sâu sắc và kinh nghiệm điều trị mất ngủ trong thực tế.

Chính vì vậy, việc thực hiện một nghiên cứu có hệ thống để chứng minh hiệu quả của phác đồ kết hợp này là vô cùng cần thiết, nhằm cung cấp thêm một lựa chọn điều trị an toàn, hiệu quả và hạn chế tác dụng phụ cho người bệnh. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài: **"Đánh giá tác dụng của viên nén "Ích khí an thần –HVY" kết hợp laser nội mạch trong điều trị mất ngủ không thực tổn"** với 2 mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá tác dụng của viên nén "Ích khí an thần –HVY" kết hợp laser nội mạch trong điều trị mất ngủ không thực tổn.*
- 2. Theo dõi tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị.*

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Sinh lý giấc ngủ

1.1.1. Khái niệm về giấc ngủ

Giấc ngủ được định nghĩa là một trạng thái sinh lý mang tính chu kỳ và tự nhiên của con người. Đây là một tiến trình diễn ra liên tục, kết quả của sự phối hợp và tái thiết lập các yếu tố nội sinh cũng như ngoại sinh theo nhịp sinh học ngày - đêm, nhằm giúp não bộ phục hồi các chức năng sau thời gian hoạt động tỉnh táo. Tính chất của giấc ngủ là sự lặp lại đều đặn; ước tính trung bình mỗi cá nhân tiêu tốn khoảng 220.000 giờ, tương đương với 1/3 cuộc đời (khoảng 25 năm) cho việc ngủ [7], [8].

Chu kỳ thức - ngủ chịu ảnh hưởng trực tiếp từ nhịp sinh học. Thông thường, người trưởng thành sẽ ngủ từ 1 đến 2 lần trong vòng 24 giờ. Đối với trẻ sơ sinh, nhịp điệu này chưa được hình thành rõ nét mà sẽ dần phát triển và hoàn thiện trong vòng 2 năm đầu đời. Ngoài ra, ở nữ giới, các đặc điểm của giấc ngủ còn có sự biến thiên theo chu kỳ kinh nguyệt [7].

1.1.2. Các giai đoạn của giấc ngủ bình thường

Về phương diện sinh lý học, giấc ngủ bao gồm hai hình thái chính luân phiên nhau: giấc ngủ không vận động nhãn cầu nhanh (NREM) và giấc ngủ vận động nhãn cầu nhanh (REM).

*Pha ngủ chậm (NREM): Được chia thành 4 cấp độ với các đặc trưng điện não riêng biệt:

Giai đoạn 1 (Thiu thiu ngủ): Là bước chuyển tiếp ngắn từ trạng thái thức sang ngủ. Lúc này, điện não đồ cho thấy sự suy giảm sóng alpha (12-14 Hz) và bắt đầu xuất hiện ưu thế của sóng theta (4-7 Hz); cơ thể dần thả lỏng, trương lực cơ giảm và mắt chuyển động chậm lại.

Giai đoạn 2 (Ngủ chưa sâu): Cơ thể đi vào trạng thái tĩnh lặng, không còn cử động, điện não đồ ghi nhận sự xuất hiện của các hình thoi ngủ.

Giai đoạn 3 (Ngủ sâu): Các sóng chậm bắt đầu chiếm ưu thế, lượng sóng delta trên điện não dao động từ 20% đến 50%.

Giai đoạn 4 (Ngủ rất sâu): Trạng thái nghỉ ngơi đạt mức tối đa với sóng delta chiếm trên 50%. Nếu bị đánh thức bất ngờ ở giai đoạn này, người bệnh thường rơi vào trạng thái mơ hồ và nhận thức bị rối loạn tạm thời.

Trong pha NREM, các quan sát lâm sàng cho thấy nhịp tim và nhịp thở chậm đều, huyết áp và thân nhiệt giảm xuống mức thấp nhất, chứng tỏ đây là giai đoạn diễn ra các hoạt động hồi phục cơ thể mạnh mẽ nhất [7], [9].

* Pha ngủ nhanh (REM): Trạng thái này được xác định bởi ba dấu hiệu điện sinh lý chủ chốt:

Sự xuất hiện của hoạt động điện não có điện thế thấp nhưng tần số hỗn hợp.

Hoạt động của hệ cơ (điện cơ) bị suy giảm đáng kể.

Ghi nhận các đợt vận động nhãn cầu nhanh thông qua các bản ghi điện sinh lý mắt.

Về mặt biểu hiện lâm sàng, trong pha ngủ nhanh, cơ thể có những biến đổi rõ rệt: nhịp tim và nhịp thở trở nên nhanh hơn, huyết áp tăng nhẹ, nhu cầu tiêu thụ oxy của não bộ đạt mức cao và nhãn cầu di chuyển liên tục dù mi mắt vẫn đóng. Ở nam giới, hiện tượng cương dương vật cũng thường được ghi nhận. Đặc biệt, đây là giai đoạn diễn ra các giấc mơ. Nếu bị đánh thức vào thời điểm này, phần lớn mọi người đều có thể nhớ và thuật lại giấc mơ của mình. Giấc mơ được coi là một hiện tượng tâm sinh lý bình thường; tuy nhiên, nếu chu kỳ này bị gián đoạn thường xuyên, giấc ngủ sẽ mất đi tính ổn định, khiến cơ thể rơi vào trạng thái vô cùng mệt mỏi. Trong một đêm, tổng thời gian của pha REM thường dao động từ 90 đến 100 phút theo một chu kỳ đều đặn.

Cấu trúc và chu kỳ giấc ngủ: Quá trình nghỉ ngơi diễn ra theo tính chu kỳ, bắt đầu bằng các giai đoạn của pha chậm và kết thúc bằng pha nhanh. Một chu trình hoàn chỉnh sẽ tiến triển từ: Thức tỉnh → Thiu thiu ngủ → Ngủ chưa sâu → Ngủ sâu → Ngủ rất sâu → Mộng mị. Mỗi chu kỳ như vậy kéo dài khoảng 90 đến 120 phút, và trung bình một đêm con người trải qua từ 4 đến 5 chu kỳ kế tiếp. Ở những vòng lặp đầu tiên, pha REM chỉ kéo dài khoảng 9 phút, nhưng càng về sáng, pha REM càng giãn dài (có thể đạt 90 phút) trong khi pha chậm ngắn lại. Theo thống kê, pha nhanh

chiếm từ 20-25% và pha chậm chiếm 75-80% tổng thời lượng ngủ. Trong đó, giai đoạn 2 của pha chậm là chiếm tỷ trọng cao nhất (40-46%), các giai đoạn còn lại (1, 3, 4) phân bổ tương đối đồng đều từ 5-12% [7], [10].

Cơ chế nhịp sinh học ngày đêm: Sự luân chuyển giữa ngủ và thức trong khoảng 24 giờ được gọi là nhịp sinh học ngày đêm, tương ứng với chu kỳ tự quay của Trái Đất. Nhịp điệu này giúp con người thích nghi với sự thay đổi của ánh sáng và các mùa. Bên cạnh ngủ - thức, cơ thể còn vận hành theo hàng trăm lịch trình sinh học khác tác động đến mọi chức năng sống. Về bản chất, cơ thể người được lập trình để hoạt động khi có ánh sáng và nghỉ ngơi khi trời tối. Thêm vào đó, con người còn có một nhịp ngủ tự nhiên vào giữa ngày (giấc ngủ trưa). Các nhịp sinh học này có liên kết chặt chẽ với những yếu tố bẩm sinh khác như tần số phóng điện của tế bào não hay chu kỳ nội tiết ở phụ nữ.

Hệ thống điều khiển trung tâm của nhịp sinh học nằm ở vùng dưới đồi, cụ thể là nhân trên chéo (Supra Chiasmatic Nucleus - SCN). Ánh sáng đi qua mắt sẽ truyền tín hiệu đến nhân này để thiết lập lại đồng hồ sinh học hàng ngày. Với những người khiếm thị hoàn toàn, việc thiếu hụt tín hiệu ánh sáng thường dẫn đến những rối loạn nghiêm trọng về nhịp thức ngủ.

Tầm quan trọng của các pha ngủ: Giác ngủ gồm hai trạng thái tương phản: ngủ yên tĩnh (pha chậm) và ngủ hoạt động (pha nhanh). Trong pha nhanh, mặc dù các nhóm cơ ở vùng đầu hầu như bị ức chế vận động (để ngăn cơ thể cử động theo giấc mơ), nhưng hoạt động của não bộ lại mạnh mẽ tương đương với khi đang thức.

Các nghiên cứu hiện đại chỉ ra rằng:

Pha chậm: Đóng vai trò thiết yếu trong việc phục hồi và củng cố hệ thống miễn dịch.

Pha nhanh: Hỗ trợ điều chỉnh khả năng tư duy, học tập và ổn định chức năng tâm thần. Khi một cá nhân bị thiếu ngủ, não bộ của họ buộc phải vận hành với cường độ cao hơn và kém hiệu quả hơn so với những người có giấc ngủ chất lượng [10], [11], [12],[13],[14].

1.1.3. Vai trò của giấc ngủ

Về bản chất, giấc ngủ là một trạng thái nghỉ ngơi mang tính hệ thống và lặp lại theo chu kỳ, tác động trực tiếp đến cả thể chất lẫn tâm thần của con người. Đây là một tiến trình sinh lý thiết yếu, giữ vai trò then chốt trong việc tái tạo năng lượng và phục hồi các chức năng nội môi sau một ngày hoạt động. Một giấc ngủ được coi là đạt tiêu chuẩn chất lượng khi hội đủ các yếu tố: thời lượng ngủ đầy đủ, độ ngủ đủ sâu và mang lại cảm giác tỉnh táo, khỏe khoắn sau khi thức dậy. Dựa trên các nghiên cứu dịch tễ học, nhu cầu về thời gian ngủ có xu hướng tỉ lệ nghịch với độ tuổi:

Giai đoạn sơ sinh: Đây là thời kỳ nhu cầu nghỉ ngơi cao nhất, trẻ thường dành khoảng 20 giờ mỗi ngày cho giấc ngủ để phát triển hệ thần kinh.

Giai đoạn nhi đồng: Thời lượng ngủ giảm dần theo sự trưởng thành của trẻ. Đến năm 6 tuổi, trẻ vẫn cần trung bình từ 10 đến 12 giờ ngủ mỗi ngày.

Giai đoạn trưởng thành (18 - 45 tuổi): Đây là lứa tuổi có cường độ hoạt động mạnh mẽ nhất, nhu cầu ngủ ổn định trong khoảng 7 - 8 giờ/ngày để đảm bảo sức khỏe.

Giai đoạn cao tuổi: Thời gian ngủ thường bị rút ngắn lại, phần lớn người già chỉ ngủ dưới 6 giờ mỗi đêm.

Mặc dù vậy, nhu cầu về thời lượng ngủ còn mang tính cá thể hóa cao. Tùy thuộc vào đặc điểm sinh học và lối sống, có những cá nhân cần thời gian ngủ dài hơn mức trung bình, trong khi một số khác vẫn duy trì được thể trạng tốt dù ngủ ít hơn..

- Giấc ngủ có tác động phục hồi các quá trình sinh lý và tâm thần, có vai trò trong việc sửa chữa các mô, điều nhiệt, chức năng miễn dịch, điều hòa tính nhạy cảm của thụ thể noradrenergic và duy trì trí nhớ. Khi giấc ngủ bị xáo trộn, như trong chứng mất ngủ, nó có thể gây ra nhiều triệu chứng biến thiên trên cơ thể và tâm thần, tùy thuộc vào mức độ trầm trọng và thời gian kéo dài của rối loạn giấc ngủ [4], [15], [16].

Mất ngủ kéo dài có thể dẫn đến rối loạn hành vi, ảo giác và hoang tưởng. Các nghiên cứu chỉ ra rằng: Mất ngủ gây ra mệt mỏi, chán ăn, giảm khả năng học tập, giảm cân nặng, giảm thân nhiệt và có thể chết [7], [15].

1.2. Rối loạn giấc ngủ theo y học hiện đại

1.2.1. Quan niệm về rối loạn giấc ngủ

1.2.1.1. Khái niệm về rối loạn giấc ngủ

Rối loạn giấc ngủ (RLGN) là thuật ngữ dùng để chỉ những bất thường liên quan đến thời lượng, chất lượng, tính chu kỳ và sự ổn định của nhịp thức - ngủ. Những biến đổi này xảy ra xuyên suốt các giai đoạn: từ lúc chuẩn bị đi vào giấc ngủ, trong khi đang ngủ cho đến thời điểm tỉnh giấc. Hệ quả trực tiếp là khiến người bệnh cảm thấy không thỏa mãn với giấc ngủ, dẫn đến các trạng thái tiêu cực như mệt mỏi kéo dài, lo âu, tinh thần suy sụp và làm suy giảm đáng kể hiệu suất hoạt động ban ngày.

1.2.1.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của mất ngủ không thực tổn

*Các yếu tố bệnh nguyên:

Mất ngủ không thực tổn có nguồn gốc đa dạng, thường xuất phát từ sự kết hợp của nhiều yếu tố:

Hệ quả của các rối loạn tâm thần: Mất ngủ là triệu chứng điển hình trong các bệnh lý như rối loạn cảm xúc, tâm căn, tâm thần phân liệt, hoặc các chứng nghiện chất và rối loạn ăn uống mông [17].

Tác động tâm lý và sang chấn: Các cú sốc tâm lý (SCTL) hoặc sự kiện bất lợi trong đời sống thường là tác nhân khởi phát. Mất ngủ có thể xuất hiện đột ngột ngay sau sang chấn và có xu hướng trở thành mạn tính ngay cả khi nguyên nhân ban đầu đã được giải quyết.

Sự thay đổi môi trường và lối sống: Việc thay đổi múi giờ khi di chuyển bằng máy bay, thay đổi chỗ ở, áp lực công việc, hoặc thói quen sinh hoạt không điều độ đều làm trầm trọng thêm tình trạng mất ngủ.

Các tác nhân bên ngoài và thói quen:

Sử dụng chất kích thích (Nicotine, caffeine, rượu bia) gần giờ đi ngủ.

Môi trường ngủ không đảm bảo (ánh sáng quá mạnh, tiếng ồn, giường chiếu không thoải mái).

Tác dụng phụ của thuốc: Các thuốc điều trị tuyến giáp, thuốc chứa Amphetamine, Ephedrine hoặc việc dùng đột ngột thuốc an thần.

Yếu tố cơ địa và bệnh lý phối hợp: Phụ nữ giai đoạn tiền mãn kinh, người cao tuổi, hoặc người mắc các bệnh gây khó chịu về thể chất như phì đại tuyến tiền liệt (gây tiểu đêm), đau khớp, béo phì hoặc hội chứng chân không yên.

** Cơ chế bệnh sinh*

Dựa trên các nghiên cứu của Breino, Keles và Gaillar, có hai giả thuyết chính giải thích sự mất cân bằng giữa thức và ngủ [7].

Giả thuyết 1 (Tăng mức độ thức tỉnh): Hệ thống thần kinh trung ương hoạt động quá mức một cách bất thường và dai dẳng. Điều này khiến giai đoạn 1 của giấc ngủ bị rút ngắn, giảm thời gian ngủ sâu (giai đoạn 2 và 4), dẫn đến việc thức giấc giữa chừng và giấc ngủ bị chia cắt.

Giả thuyết 2 (Rối loạn điều tiết tại vùng dưới đồi): Các nhân tại vùng dưới đồi – cơ quan kiểm soát giấc ngủ – gặp trục trặc chức năng, làm suy giảm nhu cầu ngủ tự nhiên của cơ thể, gây ra tình trạng thức giấc thường xuyên.

1.2.1.3. Hệ thống phân loại rối loạn giấc ngủ

Dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán quốc tế ICD-10, các rối loạn giấc ngủ không thực tồn (mã bệnh F51) được phân chia chi tiết nhằm hỗ trợ quá trình điều trị chuyên sâu [17].

Các rối loạn giấc ngủ không thực tồn (F51) bao gồm:

- + F51.0 Mất ngủ không thực tồn
- + F51.1 Ngủ nhiều không thực tồn
- + F51.2 Rối loạn nhịp thức ngủ không thực tồn
- + F51.3 Đi trong khi ngủ (chứng miên hành)
- + F51.5 Ác mộng
- + F51.8 Các rối loạn giấc ngủ không thực tồn
- + F51.9 Rối loạn giấc ngủ không thực tồn, không biệt định.

1.2.2. Quan niệm về mất ngủ không thực tồn

1.2.2.1. Khái niệm

Mất ngủ không thực tồn (còn được gọi là mất ngủ nguyên phát hoặc mạn tính) là tình trạng người bệnh cảm thấy không thỏa mãn về cả thời lượng lẫn chất lượng giấc ngủ trong một thời gian dài. Trạng thái này không do các tổn thương thực thể tại não hay bệnh lý hệ thống gây ra, mà đặc trưng bởi các biểu hiện sau:

Trở ngại khi khởi phát giấc ngủ: Đây là triệu chứng phổ biến nhất, người bệnh thường xuyên trằn trọc và rất khó để bắt đầu ngủ.

Giấc ngủ bị gián đoạn: Người bệnh hay tỉnh giấc giữa đêm, khó ngủ lại hoặc thức dậy quá sớm. Giấc ngủ chập chờn, không sâu khiến cơ thể không phục hồi được thể lực.

Mối liên hệ tâm lý: Tình trạng này thường xuất hiện ở nhóm đối tượng có rối loạn cảm xúc (trầm cảm, lo âu), người cao tuổi, phụ nữ hoặc những người chịu áp lực lớn từ môi trường kinh tế - xã hội. Trước khi ngủ, người bệnh thường rơi vào trạng thái căng thẳng, lo sợ việc mình sẽ không ngủ được.

Vòng xoắn bệnh lý: Việc mất ngủ kéo dài tạo nên tâm lý bận tâm quá mức về hậu quả của nó, dẫn đến sự lo âu tăng dần, từ đó lại gây mất ngủ nặng hơn, tạo thành một vòng lặp khó tháo gỡ.

Ảnh hưởng chức năng: Sự thiếu hụt giấc ngủ gây ra những đau khổ về tinh thần và trực tiếp làm suy giảm năng suất làm việc, học tập cũng như các mối quan hệ xã hội.

1.2.2.2. Chẩn đoán và biểu hiện lâm sàng

*Tiêu chuẩn chẩn đoán theo ICD10 [17]. Một người bệnh được xác định mắc mất ngủ không thực tồn khi hội đủ các điều kiện sau:

1. Có than phiền về việc khó ngủ, ngủ không sâu hoặc chất lượng giấc ngủ kém.
2. Tình trạng này diễn ra với tần suất tối thiểu 3 lần/tuần và kéo dài ít nhất 1 tháng.
3. Gây ra các hệ lụy rõ rệt về mặt thể chất (mệt mỏi) hoặc làm suy giảm chức năng hoạt động ban ngày.
4. Loại trừ các nguyên nhân do tổn thương hệ thần kinh, bệnh lý thực thể khác hoặc tác động của dược phẩm/chất kích thích.

*Triệu chứng lâm sàng về giấc ngủ

Cắt giảm thời lượng ngủ: Đa số người bệnh chỉ ngủ được từ 3 – 4 giờ mỗi đêm, cá biệt có trường hợp thức trắng. So với người bình thường, thời gian ngủ trung bình giảm từ 60 đến 74 phút [18].

Kéo dài thời gian khởi phát: Thay vì đi vào giấc ngủ nhanh chóng, người bệnh mất từ 30 đến 90 phút trần trọc trong trạng thái lo âu.

Hiệu suất giấc ngủ suy giảm: Được tính bằng tỷ lệ giữa Số giờ ngủ thực tế trên Số giờ nằm trên giường. Ở người bình thường, con số này đạt trên 85%, nhưng ở người bệnh có thể giảm xuống dưới 65%.

Diện mạo và trạng thái: Người mất ngủ thường có gương mặt mệt mỏi, mắt thâm quầng, thiếu sức sống và hay ngáp vặt, khác hẳn với vẻ tươi tỉnh của người ngủ tốt [18].

- Hay tỉnh giấc vào ban đêm: Giấc ngủ của người bệnh bị chia cắt ra, giấc ngủ chập chờn, không ngon giấc, thường tỉnh giấc và khi đã tỉnh giấc thì rất khó ngủ lại. Theo Schneider và Helmert thấy người bệnh mất ngủ thường thức giấc nhiều hơn hai lần một đêm so với người ngủ tốt.

- Hiệu quả của giấc ngủ:

Hiệu quả giấc ngủ được tính theo công thức như sau:

$$\text{Số giờ ngủ} / \text{Số giờ nằm trên giường} \times 100\%$$

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

- Thức giấc sớm:

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

- Chất lượng giấc ngủ:

Có sự khác biệt lớn giữa người ngủ tốt và người mất ngủ:

Người ngủ tốt sau một đêm thấy cơ thể thoải mái, mọi mệt nhọc biến mất về mặt tươi tỉnh.

Người mất ngủ sau một đêm không đem lại sức lực và sự tươi tỉnh, một giấc ngủ chập chờn đôi khi khó xác định được là có ngủ hay không ngủ. Diện mạo về mặt mệt mỏi, hai mắt thâm quầng, dáng vẻ chậm chạp, hay ngáp vặt.

* Các triệu chứng chức năng ban ngày và tâm thần kèm theo

Hệ quả của việc thiếu hụt giấc ngủ dẫn đến các rối loạn vận hành vào ban ngày:

- Trạng thái uể oải: Người bệnh trở nên thụ động, giảm hứng thú với công việc và gia đình, thường xuyên lo lắng về tình trạng sức khỏe của bản thân.

- Sự cảnh tỉnh suy giảm: Khả năng tập trung kém nhất vào khung giờ 12 giờ – 16 giờ chiều.

Rối loạn tâm thần thứ phát:

+ Suy giảm trí nhớ ngắn hạn, hay quên.

+ Xuất hiện các dấu hiệu trầm cảm nhẹ hoặc lo âu lan tỏa.

+ Dễ kích động, cáu gắt và khó kiểm soát cảm xúc. Sự lo âu thường đạt đỉnh điểm vào buổi tối khi chuẩn bị bước vào giấc ngủ.

1.2.3. Các phương pháp và kỹ thuật trong chẩn đoán, đánh giá rối loạn giấc ngủ

Để xác định chính xác tình trạng và mức độ của rối loạn giấc ngủ, Y học hiện đại phối hợp giữa thăm khám lâm sàng và các công cụ đánh giá khách quan.

1.2.3.1. Các trắc nghiệm tâm lý hỗ trợ xác định lo âu và trầm cảm

Do mất ngủ thường đi kèm với các biến đổi về cảm xúc, Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo sử dụng hai bộ công cụ chuẩn hóa là Beck và Zung để đánh giá các rối loạn này

a. Thang đánh giá trầm cảm Beck (BDI - Beck Depression Inventory): Được giới thiệu bởi A.T. Beck vào năm 1974, đây là bộ công cụ phổ biến nhất để định lượng mức độ trầm cảm. Tại Việt Nam, bảng hỏi này đã được Viện Sức khỏe Tâm thần quốc gia chuẩn hóa.

Cấu trúc: Gồm 21 nhóm câu hỏi. Trong đó, từ mục 1 đến 15 tập trung vào các triệu chứng tâm thần; mục 16 đến 21 đánh giá các biểu hiện cơ thể (liên quan đến cơ chế catecholamine)

Cách tính điểm: Mỗi câu hỏi có thang điểm từ 0 đến 3 (tương ứng từ bình thường đến mức độ nặng nhất). Tổng điểm tối đa là 63.

Phân loại kết quả:

Dưới 14 điểm: Trạng thái bình thường.

14 - 19 điểm: Trầm cảm mức độ nhẹ.

20 - 29 điểm: Trầm cảm mức độ trung bình.

Từ 30 điểm trở lên: Trầm cảm mức độ nặng.cảm [1], [2].

Test Beck là một test dễ làm, sử dụng nhanh, trong các mục nhỏ của test không có các câu hỏi phủ định xen kẽ nên không gây khó khăn cho đối tượng ở bất kỳ trình độ văn hóa nào khi làm test.

b. Thang tự đánh giá lo âu Zung (SAS - Self-Rating Anxiety Scale): Công cụ này bao gồm 20 mục hỏi giúp người bệnh tự phản hồi về cường độ và thời gian xuất hiện các triệu chứng lo âu.

Cách chấm điểm: Mỗi mục được tính từ 1 đến 4 điểm, tổng điểm cao nhất là 80. Phân loại kết quả:

Dưới 45 điểm: Không có biểu hiện lo âu.

45 - 59 điểm: Lo âu mức độ nhẹ.

60 - 74 điểm: Lo âu mức độ nặng.

75 - 80 điểm: Trạng thái lo âu cực độ. [19]:

1.2.3.2. Chỉ số chất lượng giấc ngủ Pittsburgh (PSQI)

Thang điểm PSQI do Daniel J. Buysse xây dựng năm 1989 là tiêu chuẩn vàng trong việc đánh giá chất lượng giấc ngủ chủ quan [20].

Tại Việt Nam, thang đo này được chứng minh là công cụ tin cậy để theo dõi diễn tiến điều trị [8]. Chất lượng giấc ngủ được định lượng dựa trên 7 thành phần chính:

1. Đánh giá chủ quan về giấc ngủ.
2. Thời gian cần thiết để bắt đầu ngủ.
3. Tổng thời lượng ngủ thực tế.
4. Hiệu suất duy trì giấc ngủ.
5. Sự xuất hiện của các rối loạn khi đang ngủ.
6. Tần suất sử dụng dược phẩm hỗ trợ giấc ngủ.
7. Mức độ ảnh hưởng đến hoạt động ban ngày.

Mỗi thành phần được chấm từ 0 (không rối loạn) đến 3 điểm (rối loạn nặng). Tổng điểm dao động từ 0 đến 21, điểm càng cao phản ánh chất lượng giấc ngủ càng thấp.

1.2.3.3. Kỹ thuật điện não đồ (EEG)

Điện não đồ đóng vai trò quan trọng trong việc khảo sát các biến đổi chức năng của hệ thần kinh trung ương ở người bệnh suy nhược thần kinh và rối loạn giấc ngủ [9]. Để phân tích một bản ghi điện não, các chuyên gia dựa trên các tiêu chí kỹ thuật. Tần số (Hz): số chu kỳ sóng trong một giây. Biên độ (μV): độ cao của các sóng điện não. Hình thái: cấu trúc hình dáng đặc thù của các dòng điện. Phân bố: vị trí xuất hiện và quy luật biến đổi của sóng dưới tác động của các nghiệm pháp kích thích.

1.2.4. Phương pháp điều trị rối loạn giấc ngủ theo y học hiện đại

1.2.4.1. Các liệu pháp tâm lý và tinh thần

Trong điều trị mất ngủ không thực tổn, các biện pháp can thiệp tâm lý đóng vai trò nền tảng, giúp giải quyết các xung đột nội tâm và điều chỉnh hành vi của người bệnh.

Liệu pháp tâm lý hỗ trợ: Sử dụng sự thấu cảm và giải thích chuyên môn của thầy thuốc phối hợp cùng gia đình để trấn an, giảm lo âu cho người bệnh.

Kỹ thuật thư giãn: Giúp người bệnh tự điều tiết hệ thần kinh tự chủ, làm giảm trạng thái hưng phấn quá mức của hệ thống thức tỉnh.

Thiền định (Trầm tư): Hình thức thư giãn sâu giúp giải tỏa lo âu, ổn định nhịp sinh học và tăng cường khả năng tập trung.

Thôi miên: Kỹ thuật hỗ trợ gia tăng hiệu quả thư giãn, giúp người bệnh nhanh chóng đi vào trạng thái nghỉ ngơi sâu.

1.2.4.2. Liệu pháp hóa dược trong điều trị rối loạn giấc ngủ

Việc sử dụng thuốc trong điều trị mất ngủ cần được cá thể hóa dựa trên tình trạng cụ thể của từng người bệnh. Các nhóm thuốc thường được chỉ định bao gồm:

A. Nhóm thuốc có thời gian bán hủy ngắn và tác dụng nhanh Các biệt dược phổ biến như: Stilnox (Zolpidem), Imovane (Zopiclone), Halcion (Triazolam), Mogadon (Nitrazepam), Havlane (Loprazolam).

B. Nhóm thuốc có thời gian bán hủy trung bình và kéo dài. Các loại thuốc điển hình: Seduxen (Diazepam), Lexomil (Bromazepam), Temesta (Lorazepam), Seresta (Oxazepam).

C. Liệu pháp phối hợp Benzodiazepine và thuốc chống trầm cảm êm dịu Sự kết hợp giữa các thuốc như Amitriptilin + Lexomil hoặc Ludiomil + Temesta thường được áp dụng

D. Nhóm thuốc chống trầm cảm và an thần kinh

Thuốc ức chế tái hấp thu Serotonin có chọn lọc (SSRI): Bao gồm Fluoxetine, Sertraline, Paroxetine, Fluvoxamine. Nhóm này chủ yếu dùng để giải quyết căn nguyên trầm cảm – vốn chiếm tới 50% nguyên nhân gây mất ngủ [21].

Thuốc an thần kinh: Các hoạt chất như Aminazin, Theralene, Tisercin, Olanzapine... được sử dụng để hỗ trợ điều tiết chu kỳ ngủ trong những trường hợp rối loạn tâm thần nặng hơn.

1.3. Mất ngủ theo y học cổ truyền

1.3.1. Quan niệm của YHCT về chứng mất ngủ

Trong kho tàng lý luận của Y học cổ truyền (YHCT), mất ngủ được khu trú trong phạm vi chứng Thất miên (hoặc Bất túc寐). Biểu hiện của chứng này rất đa dạng trên lâm sàng: từ việc trằn trọc khó đi vào giấc ngủ, giấc ngủ chập chờn dễ tỉnh giấc, cho đến những trường hợp nặng hơn là mất ngủ hoàn toàn suốt đêm, gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến thần sắc và thể trạng[8].

1.3.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của chứng thất miên

Căn nguyên gây bệnh: Nguyên nhân dẫn đến thất miên theo YHCT rất phức tạp, thường là hệ quả của sự tương tác giữa các yếu tố nội nhân và ngoại nhân:

Yếu tố tình chí (Tâm lý): Những biến động cảm xúc quá mức hoặc căng thẳng kéo dài (sang chấn tinh thần) làm rối loạn chức năng điều tiết của các tạng phủ, trọng tâm là Tâm, Can, Tỳ và Thận.

Cơ địa và tiên thiên: Những cá nhân có hệ thần kinh yếu hoặc do "tiên thiên bất túc" (thể chất bẩm sinh suy kém) thường dễ mắc chứng bệnh này.

Sự mất cân bằng âm dương và khí huyết: Mất ngủ phát sinh khi huyết hư không nuôi dưỡng được tâm, Thận âm suy yếu, hỏa ở Can Đờm vượng lên, hoặc do chức năng của Vị (dạ dày) bất hòa gây ảnh hưởng đến sự yên ổn của Thần [22], [23].

Cơ chế bệnh sinh và biện chứng YHCT từ lâu đã khẳng định mối liên hệ mật thiết giữa cảm xúc và sức khỏe. Thần khí không yên là nguồn gốc cốt lõi của thất miên, cụ thể qua các cơ chế sau:

Tác động của Thất tình: Các trạng thái "Kinh thương Tâm", "Khủng thương Thận", "Nộ thương Can"... cho thấy cảm xúc thái quá sẽ làm tán loạn thần khí. Đặc biệt, khi gặp kinh sợ đột ngột, tâm thần không còn nơi trú ngụ, khí huyết nghịch loạn dẫn đến mất ngủ [22].

Vai trò của tạng Can: Mọi uất kết từ đời sống (giận dữ, lo nghĩ) đều ảnh hưởng trước tiên đến tạng Can. Can khí uất kết lâu ngày hóa hỏa, làm tổn thương âm huyết, gây ra hội chứng "âm hư dương xung" với các biểu hiện hoa mắt, chóng mặt và mất ngủ mạn tính.

Mối quan hệ Can - Tỳ - Tâm: Khi "Can mộc khắc Tỳ thổ", chức năng vận hóa của Tỳ bị đình trệ, sinh ra đờm thấp. Đờm kết hợp với hỏa (đờm hỏa) xông lên quấy nhiễu Tâm thần, làm tổn thương Tâm khí, dẫn đến hội chứng Tâm Tỳ lưỡng hư [22], [23].

Tâm là chủ thể của Thần minh: Trong điều trị, YHCT nhấn mạnh việc "bổ Tâm an thần". Tâm được ví như vị quân chủ, là nơi cư ngụ của Thần. Nếu Tâm huyết vượng thì Thần yên, giấc ngủ sẽ tự nhiên đến. Ngược lại, khi Tâm động do lo sầu thì lục phủ ngũ tạng đều chấn động, gây ra mất ngủ.

Tỳ Vị là nguồn gốc của Hậu thiên: Tỳ giữ vai trò hấp thu và vận chuyển tinh hoa từ thức ăn để tạo ra huyết nuôi dưỡng cơ thể. Nếu Tỳ Vị bất hòa, nguồn sinh hóa huyết dịch bị cắt đứt, Tâm thần không được nuôi dưỡng đầy đủ cũng dẫn đến thất miên.

Tóm lại: Dù nguyên nhân bắt nguồn từ bất kỳ biến động nào của bảy thứ tình chí (Hỷ, Nộ, Ưu, Tư, Bi, Khủng, Kinh), gốc rễ của chứng mất ngủ luôn quy tụ tại tạng Tâm (do Tâm tàng Thần). Sự phối hợp bất thường giữa các tạng phủ làm cho

thần trí bất ổn, hỏa nhiều động bên trên hoặc tinh khí bên dưới không đủ đều là những mắt xích quan trọng gây nên bệnh [23], [24].

1.3.3. Phân loại các thể lâm sàng của chứng thất miên

Việc phân thể lâm sàng trong YHCT giúp định hướng chính xác pháp trị và bài thuốc cụ thể cho từng đối tượng người bệnh:

1.3.3.1. Thể Tâm tỳ lưỡng hư:

Biểu hiện: Thường gặp ở người lao tâm khổ tứ hoặc suy nghĩ quá độ. Người bệnh khó ngủ, sắc mặt kém tươi nhuận, cơ thể mệt mỏi, tinh thần uể oải, ăn uống không ngon miệng và hay quên.

Thiết chẩn: Chất lưỡi nhạt, rêu trắng mỏng hoặc hơi nhớt; mạch tế nhược hoặc nhu hoạt.

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

Bài thuốc: Quy tỳ thang.

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

Biểu hiện: Mất ngủ kèm tâm trạng bứt rứt, ù tai, đau mỗi thất lưng. Nam giới có thể bị di tinh, nữ giới có khí hư (bạch đới). Miệng khô, ít tân dịch.

Thiết chẩn: Chất lưỡi đỏ, rêu vàng nhờn; mạch hoạt sắc.

Pháp trị: Tư âm bổ thận, thanh hư hỏa, an thần.

Bài thuốc: Thiên vương bổ tâm đan.

1.3.3.3. Thể tâm âm bất túc

Thể này được phân tách thành hai trạng thái chính liên quan đến sự thiếu hụt phần âm và phần huyết tại Tâm:

Tâm âm hư: Do lao động trí óc quá mức làm hao tổn âm dịch. Triệu chứng điển hình là hồi hộp, mất ngủ, hay quên, kèm sốt nhẹ về chiều, ra mồ hôi trộm, miệng khô. Lưỡi đỏ, mạch tế sắc.

Pháp trị: Dưỡng tâm âm, an tâm thần.

Tâm huyết hư: Do nguồn cung cấp máu không đủ nuôi dưỡng tâm. Triệu chứng là sắc mặt nhợt nhạt, choáng váng, lưỡi nhạt, mạch tế nhược [23], [25].

Pháp trị: Bổ dưỡng tâm huyết.

Bài thuốc chung: Bá tử dưỡng tâm hoàn (gồm Bá tử nhân, Mạch môn, Huyền sâm, Kỷ tử, Quy đầu, Phục thần, Thục địa) [23], [24]

1.3.3.4. Thử Tâm đởm khí hư

Biểu hiện: Người thể trạng yếu, hay sợ hãi, dễ bị giật mình. Đêm ngủ không yên, chiêm bao mơ vẩn, hay thức giấc và khó ngủ lại. Kèm theo mệt mỏi, đoản khí, tiểu tiện trong dài.

Thiết chẩn: Lưỡi nhạt, rêu trắng mỏng; mạch huyền tế.

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

Bài thuốc: An thần định chí hoàn [23], [24].

1.3.3.5. Thử Can hỏa uất

Biểu hiện: Khó nhập giấc, hay gặp ác mộng hoặc thức trắng đêm. Tính tình nóng nảy, dễ cáu gắt, mắt đỏ, đắng miệng, hay loét miệng, đầy tức hông sườn. Đại tiện táo, tiểu tiện vàng đỏ.

Thiết chẩn: Lưỡi đỏ, rêu vàng; mạch huyền sắc.

Pháp trị: Bình can tả hỏa, dưỡng khí an thần.

Bài thuốc: Long đởm tả can thang [24]

1.3.3.6. Bị suy nhược sau trọng bệnh:

Biểu hiện: Sau khi ốm dậy, hình vóc gầy yếu, mặt trắng bợt, hay mệt nhọc. Người già khí huyết suy kém, ngủ không sâu, dễ tỉnh giấc.

Thiết chẩn: Lưỡi đỏ, mạch tế sắc.

Pháp trị: Dưỡng khí huyết, an thần.

Bài thuốc: Quy tỳ thang hoặc Dưỡng tâm thang [24]

1.3.4. Các phương pháp điều trị mất ngủ trong Y học cổ truyền.

1.3.4.1. Điều trị mất ngủ bằng thuốc Y học cổ truyền

Nguyên tắc điều trị bằng thuốc trong YHCT dựa trên việc biện chứng luận trị, lựa chọn bài thuốc tương ứng với từng căn nguyên và thể bệnh cụ thể:

Thử Tâm Tỳ lưỡng hư hoặc suy nhược sau bệnh nặng: Ưu tiên sử dụng bài thuốc Quy Tỳ thang hoặc Dưỡng Tâm thang để bồi bổ khí huyết và định thần.

Thể Chân âm suy kém, hư hỏa vượng: Thường chỉ định các bài thuốc có tác dụng tư âm, giáng hỏa như Thiên vương bổ tâm đan, Hoàng liên a giao thang hoặc Chu sa an thần hoàn.

Thể Tâm Đờm khí hư (hay kinh sợ): Sử dụng bài An thần định trí hoàn hoặc Toan táo nhân thang nhằm ích khí, trấn kinh.

Rối loạn chức năng Vị (Tiêu hóa):

Nếu do đờm hỏa ngăn trở, gây mất ngủ kèm theo cảm giác đầy trướng: Dùng bài Ôn Đờm thang hoặc Bán hạ truật mễ thang.

Nếu do thực tích (thức ăn đình trệ): Sử dụng bài Bảo hòa hoàn để tiêu thực, đạo trệ.

Thể Can nhiệt kèm huyết hư: Sử dụng bài Bách hổ phách đa my hoàn để thanh can, dưỡng huyết.

Thể Tâm Thận bất giao: Thường dùng bài Giao thái hoàn để thiết lập lại sự cân bằng giữa hỏa (Tâm) và thủy (Thận) hoàn [22], [24].

1.3.4.2. Điều trị mất ngủ bằng châm cứu:

Châm cứu là phương pháp điều trị không dùng thuốc quan trọng, vận hành dựa trên nguyên tắc điều hòa hệ thống kinh mạch và chức năng tạng phủ.

Nguyên tắc cơ bản: Mục tiêu cốt lõi của châm cứu là tái lập sự cân bằng Âm - Dương, điều hòa Khí - Huyết và thông suốt kinh lạc. Quá trình này tập trung vào việc hiệu chỉnh công năng của ba tạng chủ chốt là Can, Tâm và Tỳ.

Cơ sở biện chứng: * Tâm: Chủ tàng Thần và thống quản huyết mạch.

Can: Chủ tàng Huyết và tàng Hồn.

Tỳ: Chủ tàng Ý và là nguồn gốc sinh hóa ra huyết dịch.

Pháp châm: Khi âm huyết suy kém làm tổn thương đến Thần, Hồn và Ý, dẫn đến tình trạng mất ngủ, các phác đồ châm cứu thường tập trung tác động vào các huyết đạo nằm trên kinh Tâm, kinh Can và kinh Tỳ để đạt hiệu quả an thần cao nhất [24], [25].

1.4. Tình hình nghiên cứu về mất ngủ

1.4.1. Một số nghiên cứu mất ngủ trên thế giới

1.4.1.1. Tỷ lệ mắc mất ngủ:

Nhiều báo cáo khoa học quy mô lớn đã xác nhận mất ngủ là một vấn đề sức khỏe cộng đồng nghiêm trọng với tỷ lệ phổ biến dao động từ 20% đến 30%.

Tại Châu Âu: một khảo sát năm 2000 tại Pháp trên hơn 12.000 đối tượng cho thấy có tới 29% người dân gặp tình trạng mất ngủ thường xuyên [26].

Tại Bắc Mỹ: Canada ghi nhận 24% dân số từ 15 tuổi trở lên gặp trở ngại về giấc ngủ (2001). Một nghiên cứu khác của Franchis (1991) tại Mỹ cho thấy con số này lên tới 48%, với hơn 1/3 dân số bị mất ngủ kinh niên.

Tại Châu Á: nghiên cứu tại Nhật Bản trên hơn 6.000 người bệnh ngoại trú cho thấy tỷ lệ mắc là 20,3%, trong đó hơn một nửa đã kéo dài tình trạng này trên một tháng lên [27].

Sự phát triển của xã hội công nghiệp và áp lực hiện đại đã khiến mất ngủ không còn là hiện tượng cá biệt mà trở thành một vấn đề mang tính toàn cầu. Theo dữ liệu thực nghiệm được công bố bởi Viện Gallup (Hoa Kỳ), khi tiến hành khảo sát tại 8 quốc gia phát triển, các nhà nghiên cứu đã ghi nhận sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ mắc bệnh giữa các nền văn hóa: Tại Pháp, có khoảng 31% dân số bị mất ngủ, trong đó mất ngủ mạn tính chiếm 19%. Ở Italia, tỷ lệ người mất ngủ là 35%, tuy nhiên tỷ lệ mất ngủ mạn tính chỉ chiếm 5%. Tại Anh, khoảng 34% dân số gặp tình trạng mất ngủ, trong đó 11% là mất ngủ mạn tính. Đan Mạch ghi nhận 31% người mất ngủ, với tỷ lệ mất ngủ mạn tính là 9%. Tại Bỉ, 27% dân số bị mất ngủ và 9% trong số đó là mất ngủ mạn tính. Tây Ban Nha và Đức đều có 23% người mất ngủ, với tỷ lệ mất ngủ mạn tính lần lượt là 9% và 7%. Tại Mỹ, tỷ lệ mất ngủ là 27%, trong đó mất ngủ mạn tính chiếm 9%.

Bên cạnh đó, các nghiên cứu chuyên sâu khác tại Hoa Kỳ của Franchis cũng cố thêm mức độ nghiêm trọng của tình trạng này khi cho thấy có tới 48% dân số từng trải qua các giai đoạn rối loạn giấc ngủ, và khoảng 1/3 (tương đương 36,1%) phải đối mặt với tình trạng này một cách thường xuyên.

Các nhà nghiên cứu thuộc Đại học Wivaterand ở Nam Phi cho biết 16,6% dân số thuộc các quốc gia được khảo sát báo cáo bị mắc chứng mất ngủ và rối loạn giấc

ngủ nghiêm trọng – so với tỷ lệ là gần 20% số người lớn tại các nước phương Tây được thấy trong các khảo sát quốc gia ở Canada và Mỹ. Họ cũng nghiên cứu chất lượng giấc ngủ của 24.434 phụ nữ và 19.501 nam giới độ tuổi 50 trở lên tại 8 khu vực nông thôn ở các nước như Ghana, Tanzania, Nam Phi, Ấn Độ, Bangladesh, Indonesia và khu vực thành thị của Kenya [28].

1.4.1.2. Các yếu tố liên quan đến tình trạng mất ngủ

Sự phân hóa của chứng mất ngủ trong cộng đồng chịu ảnh hưởng mạnh mẽ bởi bối cảnh xã hội, giới tính và quá trình lão hóa của cơ thể.

Tác động của môi trường xã hội và đô thị hóa: dữ liệu thống kê cho thấy khoảng 4% cư dân tại khu vực Châu Á đang phải đối mặt với các vấn đề về giấc ngủ. Tại Việt Nam, mặc dù chưa có một hệ thống dữ liệu quốc gia đầy đủ, các chuyên gia y tế đều đồng thuận rằng đây là căn bệnh có tính phổ biến cao.

Một cuộc khảo sát thực tế tại TP. Hồ Chí Minh trên quy mô 800 đối tượng ghi nhận tỷ lệ mất ngủ chạm mốc 20%.

Theo tổng quan dịch tễ, mất ngủ là vấn đề sức khỏe cộng đồng phổ biến, khoảng 10% người lớn mắc rối loạn mất ngủ kinh niên và khoảng 20%–30% trải nghiệm triệu chứng mất ngủ ở các giai đoạn khác nhau của cuộc sống, với phụ nữ và người lớn tuổi có tỷ lệ cao hơn. Những con số này phản ánh xu hướng tăng của rối loạn giấc ngủ trong bối cảnh hiện đại. Các nghiên cứu dịch tễ học khẳng định phụ nữ là nhóm đối tượng chịu ảnh hưởng nặng nề hơn so với nam giới [29][30].

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (1996), tỷ lệ phụ nữ bị mất ngủ cao gấp khoảng 1,5 lần nam giới. Một số nghiên cứu khác thậm chí còn xác định tỷ lệ này lên tới 2:1 [31]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Lương Hữu Thông (1995) chỉ ra sự chênh lệch rõ rệt: tỷ lệ mất ngủ ở nam giới dao động từ 34,5 - 40%, trong khi ở nữ giới con số này lên tới 60 - 65,5%, đặc biệt tập trung ở nhóm phụ nữ trung niên.

Số liệu tại Indonesia cũng phản ánh xu thế tương tự với 4,6% nữ giới và 3,9% nam giới gặp các vấn đề về giấc ngủ.

Mối liên hệ với độ tuổi: tỷ lệ mất ngủ có xu hướng gia tăng tỷ lệ thuận với quá trình lão hóa tự nhiên [32]: Nhóm trẻ tuổi (dưới 20 tuổi): Tỷ lệ mắc khá thấp, chỉ

khoảng 1,65%. Nhóm thanh niên (20 - 40 tuổi): Tỷ lệ tăng lên mức 11,9%. Nhóm trung niên (45 - 54 tuổi): Ghi nhận sự bùng phát mạnh mẽ với 40% ở nữ giới và 20% ở nam giới. Nhóm cao tuổi (65 - 69 tuổi): Tiếp tục duy trì ở mức cao với khoảng 40% ở nữ và từ 25 - 30% ở nam giới. Ngay cả trong độ tuổi lao động từ 30 đến 63, tỷ lệ mất ngủ mạn tính cũng được ghi nhận ở mức từ 0,9 - 2,2% đối với nữ và 0,3 - 2,3% đối với nam giới, minh chứng cho việc rối loạn giấc ngủ có thể bám rễ sâu vào đời sống sinh hoạt của mọi tầng lớp [32].

1.4.2. Một số nghiên cứu điều trị mất ngủ bằng YHCT tại Việt Nam

Trong nỗ lực tìm kiếm các giải pháp điều trị mất ngủ không thực tổn an toàn và hiệu quả từ thảo dược, nghiên cứu của Dương Thành Đông và cộng sự (2025) đã đóng góp những bằng chứng lâm sàng quan trọng. Đối tượng nghiên cứu là nhóm người bệnh mắc chứng mất ngủ không thực tổn, được điều trị bằng viên nang cứng An thần Bà Giếng. Đây là sản phẩm được phát triển từ bài thuốc gia truyền với sự kết hợp của nhiều vị thuốc quý như: Táo nhân, Lạc tiên, Liên nhục, Long nhãn, Ý dĩ, Đinh lăng, Tam thất và Cam thảo. Theo lý luận của Y học cổ truyền, sự phối hợp này mang lại công năng bổ huyết, dưỡng tâm và an thần điều trị tận gốc căn nguyên bệnh. Kết quả ghi nhận sau 30 ngày can thiệp lâm sàng: cải thiện chất lượng giấc ngủ: chế phẩm cho thấy hiệu quả vượt trội đối với người bệnh thuộc thể Tâm Tỳ hư. Các chỉ số sinh lý: Thời lượng giấc ngủ được kéo dài đáng kể, đồng thời hiệu suất giấc ngủ thực tế cũng tăng cao hơn so với trước điều trị. Chỉ số đánh giá: Điểm số trên thang đánh giá mức độ mất ngủ (ISI) giảm xuống rõ rệt. Tỷ lệ hồi phục: đặc biệt, có tới hơn 33% (khoảng 1/3) số lượng người bệnh tham gia nghiên cứu đã dứt điểm hoàn toàn tình trạng mất ngủ. Các kết quả trên đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, khẳng định vai trò của các chế phẩm thảo dược trong việc hỗ trợ điều trị rối loạn giấc ngủ hiện nay. [33].

Năm 2025 Mai Thị Đào và cộng sự tiến hành nghiên cứu đánh giá tác dụng của điện châm kết hợp xoa bóp bấm huyệt điều trị mất ngủ không thực tổn thể tâm tỳ hư tại Bệnh viện Y học cổ truyền Thái Bình. Nghiên cứu được thiết kế theo hướng can thiệp lâm sàng, tiến cứu, so sánh kết quả trước - sau điều trị. Được thực hiện với

50 người bệnh theo mẫu chủ đích được chẩn đoán mất ngủ không thực tổn thể Tâm tỳ hư. Người bệnh được đánh giá tình trạng rối loạn giấc ngủ bằng phương pháp phỏng vấn dựa vào thang đo The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Kết quả nghiên cứu làm giảm thời gian đi vào giấc ngủ: thời gian vào giấc ngủ trung bình của người bệnh D0 là $71,86 \pm 17,61$ (phút) sau 18 ngày giảm còn $29,10 \pm 13,91$ (phút). Làm tăng thời lượng giấc ngủ của người bệnh: sau điều trị, thời lượng giấc ngủ tăng lên $6,29 \pm 0,60$ (giờ). Chất lượng giấc ngủ theo đánh giá chủ quan của người bệnh có tiến triển tốt: sau 18 ngày điều trị chất lượng tốt chiếm 46,00%, khá chiếm 40,00%. Tăng hiệu quả giấc ngủ: trước điều trị hiệu quả giấc ngủ trung bình của người bệnh là $53,65 \pm 10,52\%$, sau điều trị là $80,95 \pm 6,01\%$. Sau 18 ngày điều trị hiệu suất tăng hiệu quả giấc ngủ là $27,30 \pm 8,10\%$. Tổng điểm PSQI trung bình sau điều trị giảm từ $15,68 \pm 1,48$ (điểm) xuống còn $4,34 \pm 2,48$ (điểm) [34].

Vào năm 2025, nhóm tác giả Mẫn Thị Hồng Thảo, Ninh Thị Hương Giang và Nguyễn Thị Thanh Tú đã thực hiện một nghiên cứu lâm sàng nhằm xác định hiệu quả của liệu pháp kết hợp giữa nhĩ dán và sản phẩm Hoàn “An thần” trong việc điều trị chứng mất ngủ không thực tổn ở người bệnh thuộc thể Âm hư hỏa vượng. Trong mô hình can thiệp này, Hoàn “An thần” đóng vai trò là liệu pháp dược lý từ thảo dược (gồm Đẳng tâm, Táo nhân, Tâm sen, Mật ong...) giúp an thần và giảm bớt các áp lực tâm lý; đồng thời được phối hợp với phương pháp nhĩ dán – một kỹ thuật không dùng thuốc của Y học cổ truyền tác động lên hệ thống huyết vị loa tai để điều phối hệ thần kinh giao cảm và phó giao cảm. Nghiên cứu được triển khai trên 40 đối tượng từ 18 tuổi trở lên thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán DSM-5, với phác đồ điều trị cụ thể là tác động lên 5 huyết nhĩ dán hai bên (thay hạt dán định kỳ 5 ngày/lần) cùng việc sử dụng 2 viên Hoàn “An thần” mỗi ngày trong suốt 20 ngày liên tục. Qua đánh giá dựa trên các chỉ số chuẩn hóa, nhóm nghiên cứu ghi nhận những cải thiện rõ rệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$: điểm chỉ số mức độ mất ngủ (ISI) giảm trung bình 7,6 điểm; thời gian cần thiết để bắt đầu giấc ngủ được rút ngắn đáng kể từ $81,00 \pm 7,44$ phút xuống $36,00 \pm 10,07$ phút; tổng thời lượng ngủ thực tế tăng thêm trung bình 1,19 giờ và hiệu suất giấc ngủ được nâng cao từ 56,31% lên mức 74,60%. Những dữ liệu này

khẳng định tính hiệu quả của việc kết hợp các phương pháp tác động đa chiều trong việc phục hồi giấc ngủ cho người bệnh [35].

Năm 2025, Trần Thị Hồng Ngải và Nguyễn Quang Huy nghiên cứu Đánh giá hiệu quả phục hồi chất lượng giấc ngủ trên người bệnh mất ngủ không thực tổn bằng nhĩ châm kết hợp xoa bóp bấm huyệt. Phương pháp: 70 người bệnh được chẩn đoán mất ngủ không thực tổn theo ICD-10 và thất miên thể Tâm thần bất giao theo YHCT chia làm hai nhóm theo phương pháp ghép cặp, đảm bảo tương đồng về tuổi, giới và mức độ bệnh. Nhóm nghiên cứu 35 người bệnh điều trị nhĩ châm kết hợp xoa bóp bấm huyệt trong 20 ngày. Nhóm đối chứng 35 người bệnh điều trị điện châm kết hợp xoa bóp bấm huyệt trong 20 ngày. Kết quả theo thang điểm PSQI, điểm chất lượng giấc ngủ chủ quan, thời gian vào giấc ngủ, thời lượng giấc ngủ, các rối loạn giấc ngủ, sử dụng thuốc ngủ, các rối loạn ban ngày có sự giảm rõ tại các thời điểm, sau 20 ngày điều trị thì Nhóm nghiên cứu cho thấy hiệu quả cải thiện tốt hơn so với nhóm đối chứng ở cả 2 thời điểm D10 và D20 với $p < 0,05$ [36].

Vào năm 2021, tác giả Nguyễn Đức Minh cùng các cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu tiến cứu có đối chứng nhằm phân tích hiệu quả lâm sàng của phương pháp cấy chỉ kết hợp với các bài tập dưỡng sinh trong điều trị mất ngủ không thực tổn thể Tâm tỳ hư. Nghiên cứu được triển khai trên 60 người bệnh đủ điều kiện chẩn đoán theo Y học hiện đại và Y học cổ truyền, sau đó được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm: nhóm nghiên cứu áp dụng liệu pháp cấy chỉ phối hợp dưỡng sinh và nhóm đối chứng sử dụng thuốc Rotunda trong thời gian 30 ngày. Kết quả thực nghiệm cho thấy phương pháp kết hợp này mang lại những chuyển biến tích cực vượt trội, đặc biệt là khả năng rút ngắn thời gian khởi phát giấc ngủ và ổn định tần suất ngủ so với giai đoạn trước can thiệp. Cụ thể, thời lượng giấc ngủ trung bình mỗi đêm của nhóm nghiên cứu đã tăng đáng kể từ $4,01 \pm 0,53$ giờ lên mức $6,76 \pm 0,40$ giờ, với tỷ lệ người bệnh đạt chất lượng giấc ngủ ở mức tốt chiếm tới 55,7%. Trên thang đo chuẩn hóa PSQI, điểm số trung bình của các thành phần đều ghi nhận sự cải thiện có ý nghĩa thống kê so với nhóm đối chứng, trong đó tổng điểm PSQI giảm mạnh từ $13,97 \pm 3,01$ xuống chỉ còn $4,52 \pm 1,14$ sau liệu trình điều trị. Những dữ liệu này khẳng định tính

hiệu quả và ưu điểm của việc phối hợp các kỹ thuật không dùng thuốc trong việc phục hồi chức năng giấc ngủ bền vững [37].

1.5. Tổng quan về viên nén Ích khí an thần - HVY

1.5.1. Xuất xứ

Bài thuốc Ích khí an thần - HVY là bài thuốc Nam kinh nghiệm.

1.5.2. Thành phần

Mỗi viên nén Ích khí an thần- HVY chứa 703 mg cao khô hỗn hợp, tương ứng với các dược liệu sau: Đinh lăng (*Radix Polysciacis*) 163 mg; Lạc tiên (*Herba Passiflorae foetidae*) 147 mg; Bình vôi (*Tuber Stephaniae*) 81 mg; Ba kích nam (*Radix Morindae officinalis*) 167 mg; Vông nem (*Folium Erythrinae*) 145 mg.

Viên nén “Ích khí an thần- HVY” được viện nghiên cứu Tuệ Tĩnh – Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam bào chế, đạt tiêu chuẩn cơ sở. Dược đánh giá độc tính cấp, bán trường diễn cho kết quả an toàn và nghiên cứu tác dụng dược lý trên thực nghiệm.

Công dụng: Trợ dương, ích khí, bổ huyết giải lo âu, an thần

Chủ trị: điều trị rối loạn giấc ngủ, mất ngủ nguyên nhân do khí huyết hư.

Phân tích bài thuốc: Trong cấu trúc của bài thuốc điều trị mất ngủ này, việc phối hợp các dược liệu được thực hiện chặt chẽ theo nguyên tắc phối ngũ của Y học cổ truyền. Đinh lăng đóng vai trò là vị thuốc Quân, nắm giữ trọng trách bồi bổ khí huyết, đã thông kinh mạch và tái tạo năng lực sinh thông cho cơ thể, tạo nền tảng thể chất vững chắc để cải thiện giấc ngủ. Hỗ trợ cho vị Quân là Ba kích nam, giữ vai trò Thần với công năng ích khí, bổ trung, đặc biệt tác động sâu vào hai kinh Tỳ và Thận nhằm trợ dương, cường gân cốt và ổn định ngũ tạng.

Tiếp đến, nhóm thuốc Tá bao gồm Lạc tiên và Bình vôi; trong khi Lạc tiên tập trung vào việc thanh tâm, dưỡng can và an thần thì Bình vôi đóng góp khả năng dưỡng huyết, giải độc và thanh nhiệt, từ đó loại bỏ các tác nhân gây nhiễu động tâm thần. Cuối cùng, Vông nem đảm nhiệm vai trò là vị thuốc Sứ, với tính bình và vị đắng đặc trưng quy vào hai kinh Can và Tâm, giúp dẫn thuốc và trực tiếp giải quyết tình trạng mất ngủ do Can Tâm khí vượng. Sự kết hợp đa chiều này không chỉ giúp

người bệnh dễ dàng đi vào giấc ngủ mà còn phục hồi toàn diện chức năng của các tạng phủ liên quan.

1.5.3. Sơ lược các vị thuốc

* *Đinh lăng (Radix Polysciacis)*:

- Thành phần hóa học: có các alkaloid, glucozid, saponin, flavonoid, tannin, vitamin B1, các acid amin.

- Vị ngọt, bình. Quy kinh: Phế, Tỳ, thận.

- Tác dụng: bổ khí, lợi sữa, giải độc.

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

* *Lạc tiên (Herba Passiflorae foetidae)*:

- Thành phần hóa học: Alcaloid, flavonoid, saponin.

- Vị ngọt nhẹ, tính mát.

- Tác dụng: an thần, thanh tâm, dưỡng can, thanh nhiệt, giải độc, lợi tiểu, chỉ thống.

- Chủ trị: Suy nhược thần kinh, tim hồi hộp, mất ngủ, hay nằm mơ.

* *Bình vôi (Tuber Stephaniae)*:

- Thành phần hóa học: alkaloid, trong đó hoạt chất chính có tác dụng là L-tetrahydropalmatin (rotundin).

- Tác dụng: an thần, dưỡng huyết, thanh nhiệt, giải độc, giảm đau.

- Chủ trị: mất ngủ, sốt nóng, nhức đầu, đau dạ dày, trị ho có đờm, hen suyễn, khó thở...

* *Ba kích nam (Radix Morindae officinalis)*:

- Thành phần hóa học: rễ ba kích khô có acid hữu cơ, đường, nhựa, anthraglucoside, phytosterol, 1 ít tinh dầu, Morindin. Rễ tươi có Vitamin C. Ba kích có chứa Gentianine, Carpaine, Choline, Trigonelline, Díogenin, Yamogenin, Gitogenin, Tigogenin, Vitexin, Orientin, Quercetin, Luteolin, Vitamin B1.

- Vị cay, ngọt, hơi ấm. Quy kinh thận.

- Tác dụng: bổ thận dương, mạnh gân xương.

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

* *Vông nem (Folium, Erythrinae variegatae)*:

- Thành phần hóa học: pterocarpan orientanol A., Pterocarpan orientanol B và C, folitenol và erythrabyssin II, pterocarpene erycristagallin.

- Vị đắng tính bình, quy kinh can thận

- Tác dụng: ức chế hệ thần kinh trung ương, làm an thần, gây ngủ, hạ nhiệt, hạ huyết áp, co bóp các cơ, sát trùng, tiêu tích, trừ phong thấp.

- Chủ trị: chữa mất ngủ, suy nhược thần kinh

1.5.4. Các nghiên cứu về viên nén Ích khí an thần – HVY

Tác giả Phạm Quốc Bình và nhóm nghiên cứu năm 2021 tiến hành đánh giá tác dụng an thần của viên nén ích khí an thần - HVY trên thực nghiệm. Phương pháp nghiên cứu: sử dụng 4 mô hình: trục quay Rotarod, đo hoạt động ký, dẫu cộng nâng cao, gây co giật bằng nikethamide. Kết quả tác dụng an thần của viên nén Ích khí an thần – HVY được khẳng định qua các bằng chứng thực nghiệm: giảm thời gian bám trên trục quay Rotarod; giảm số lần di chuyển theo chiều dọc, chiều ngang trên mô hình hoạt động ký; tăng số lần lưu lại nhánh đóng và nhánh mở trên mô hình dẫu cộng nâng cao; kéo dài thời gian khởi phát cơn co giật và thời gian chuột chết sau khi tiêm nikethamid có khác biệt so với lô chứng sinh học và thời điểm trước khi dùng thuốc thử ($p < 0,05$). Kết luận tác dụng an thần ở mức liều 1,44 viên/kg/ngày và 4,32 viên/kg/ngày tương tự Diazepam 5mg [38].

Năm 2020 Phạm Thủy Phương và cộng sự tiến hành nghiên cứu nhằm đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan, chức năng gan, chức năng thận của chuột cống trắng khi cho uống viên nén ích khí an thần - HVY trên thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu cho thấy: khi tiến hành đánh giá độ an toàn thông qua đường uống trên mô hình thực nghiệm, viên nén Ích khí an thần - HVY được sử dụng liên tục trong vòng 4 tuần với hai ngưỡng liều khác nhau: liều 0,51g/kg/ngày (tương ứng với liều lâm sàng dự kiến trên cơ thể người) và liều 1,52g/kg/ngày (tăng gấp 3 lần so với liều dự kiến). Kết quả nghiên cứu khẳng định sản phẩm không gây ra các tác động tiêu cực đến cấu trúc và

chức năng của các cơ quan trọng yếu trên chuột cống. Cụ thể, đối với tế bào gan, các chỉ số hoạt độ enzyme AST và ALT duy trì ở mức ổn định; các chỉ số về chức năng chuyển hóa và bài tiết của gan như nồng độ albumin, bilirubin toàn phần và cholesterol toàn phần không có sự biến đổi bất thường. Đồng thời, nồng độ creatinin trong huyết thanh cũng cho thấy chức năng lọc của thận được đảm bảo an toàn tuyệt đối trong suốt quá trình thử nghiệm. Các dữ liệu này là cơ sở khoa học quan trọng chứng minh tính an toàn của viên nén Ích khí an thần - HVY khi sử dụng kéo dài ở liều điều trị [39].

Phạm Minh Tuấn, Phạm Thủy Phương, Phạm Quốc Bình cũng trong năm 2020 tiến hành nghiên cứu đánh giá chức phận tạo máu của chuột cống trắng khi cho uống viên nén Ích khí an thần - HVY trên thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu cho thấy: viên nén Ích khí an thần - HVY khi dùng đường uống trong 4 tuần liên tục với 2 mức liều 0,51g/kg/ngày (tương đương liều điều trị dự kiến trên người) và 1,52 g/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương liều điều trị dự kiến trên người) không ảnh hưởng đến số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu [40].

Năm 2020, nhóm tác giả Nguyễn Ngọc Đăng, Phạm Quốc Bình và Phạm Thủy Phương đã công bố kết quả nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng nhằm đánh giá hiệu năng điều trị của viên nén Ích khí an thần – HVY đối với người bệnh mất ngủ không thực tổn. Nghiên cứu được triển khai trên 90 đối tượng, chia đều thành hai nhóm: nhóm nghiên cứu sử dụng viên nén Ích khí an thần – HVY và nhóm đối chứng sử dụng Rotundin 30 mg với liệu trình kéo dài 21 ngày. Kết quả thu được sau khi phân tích dựa trên thang đo chất lượng giấc ngủ Pittsburgh (PSQI) cho thấy chế phẩm viên nén Ích khí an thần – HVY mang lại hiệu quả vượt trội. Cụ thể, tỷ lệ người bệnh đạt mức độ cải thiện chất lượng giấc ngủ ở mức "tốt" tại nhóm nghiên cứu lên tới 44,40%, cao hơn đáng kể so với mức 24,40% ở nhóm đối chứng. Về các chỉ số định lượng, điểm đánh giá chủ quan theo PSQI của nhóm nghiên cứu ($0,62 \pm 0,49$) cho kết quả tích cực hơn so với nhóm đối chứng ($0,78 \pm 0,42$). Đồng thời, tổng điểm PSQI trung bình sau đợt điều trị của nhóm sử dụng Ích khí an thần – HVY đạt

4,56 + 1,078 điểm, thấp hơn so với mức 5,13 ± 1,079 điểm của nhóm dùng Rotundin. Từ những bằng chứng lâm sàng này, nhóm tác giả kết luận viên nén Ích khí an thần - HVY có khả năng phục hồi và nâng cao chất lượng giấc ngủ cho người bệnh mất ngủ không thực tồn hiệu quả hơn so với biệt dược Rotundin 30 mg truyền thống [41].

1.6. Tổng quan về laser nội mạch

1.6.1. Khái niệm laser nội mạch

Laser nội mạch công suất thấp là phương pháp can thiệp bằng cách đưa đầu dẫn quang qua một kim dẫn chuyên dụng vào trực tiếp lòng tĩnh mạch. Năng lượng ánh sáng laser sẽ tác động lên các thành phần hữu hình của máu (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu) và huyết tương. Quá trình này kích thích các phản ứng sinh học, giúp cải thiện huyết động học, tối ưu hóa dòng máu và điều hòa các chức năng sinh lý của cơ thể. Hiện nay, các thiết bị sử dụng bức xạ trong phổ ánh sáng đỏ như Laser He-Ne (bước sóng 632,8 nm) hoặc Laser bán dẫn (bước sóng 630 - 670 nm) đang được ứng dụng rộng rãi nhất do tính tương thích sinh học cao [6].

1.6.2. Các đặc tính vật lý ưu việt của tia Laser

Tia Laser sở hữu 4 đặc tính cơ bản giúp nó khác biệt hoàn toàn với các nguồn sáng thông thường:

Độ định hướng cao: Chùm tia phát ra gần như song song tuyệt đối, cho phép truyền dẫn năng lượng đi xa mà không bị tán xạ.

Tính đơn sắc cực cao: Chùm sáng chỉ chứa một bước sóng duy nhất, giúp tập trung tác động chính xác vào các thụ thể sinh học mục tiêu.

Tính đồng bộ (Tương quan): Các photon trong chùm tia có sự thống nhất về pha và thời gian.

Khả năng phát xung ngắn: Laser có thể phát năng lượng trong khoảng thời gian cực ngắn (mili giây đến pico giây), tạo ra mật độ năng lượng lớn để kích thích tế bào mà không gây tổn thương nhiệt [6].

1.6.3. Điều trị laser nội mạch

Khi ánh sáng Laser (bước sóng 632,8 nm, công suất 2 – 20 mW) tương tác với máu, các photon sẽ được hấp thụ bởi các thụ thể ánh sáng trên màng tế bào, dẫn đến

việc thay đổi điện thế màng và hoạt hóa hệ thống enzyme. Quá trình này thúc đẩy sự sắp xếp lại các phân tử sinh học và phục hồi các liên kết tế bào bị tổn thương, mang lại các hiệu ứng trị liệu sau: Về chuyển hóa: Hoạt hóa hệ thống enzyme oxy hóa khử, tăng cường tốc độ trao đổi chất và thúc đẩy quá trình thực bào của bạch cầu. Về huyết động: Tăng cường lưu thông máu tại vùng được chiếu và cải thiện độ nhớt của máu. Về tái tạo: Điều chỉnh tốc độ phân chia tế bào (ức chế hoặc kích thích tùy liều lượng) và phục hồi khả năng miễn dịch tại các vùng mô bị tổn thương. Trong quy trình thực hiện, liều lượng trung bình thường duy trì ở mức 1 – 2 mW/cm² trong thời gian 5 - 10 phút mỗi buổi. Một liệu trình điều trị chuẩn thường kéo dài từ 7 - 10 ngày tùy theo đáp ứng của người bệnh [6].

1.6.4. Phạm vi ứng dụng lâm sàng

1.6.4.1. Chỉ định điều trị

Liệu pháp laser nội mạch được chỉ định rộng rãi trong nhiều bệnh lý nội khoa mạn tính:

Hệ tim mạch: Hỗ trợ điều trị thiếu máu cơ tim, đau thắt ngực, phục hồi sau nhồi máu cơ tim và điều hòa nhịp tim.

Hệ thần kinh: Thiếu năng tuần hoàn não, đau đầu vận mạch, phục hồi di chứng sau đột quy, chấn thương sọ não và hội chứng sa sút trí tuệ.

Rối loạn chuyển hóa: Cải thiện tình trạng rối loạn lipid máu và đặc biệt hiệu quả trong việc hỗ trợ điều trị rối loạn giấc ngủ.

Bệnh lý cơ xương khớp: Đau cột sống thắt lưng, thoái hóa đốt sống cổ, đau thần kinh tọa và các dạng viêm khớp mạn tính.

Các bệnh lý khác: Suy thận mạn, bệnh Gout, liệt dây thần kinh VII ngoại biên.

1.6.4.2. Chống chỉ định

Để đảm bảo an toàn, tuyệt đối không sử dụng phương pháp này cho các trường hợp:

- Người bệnh mắc chứng máu khó đông (Hemophilia) hoặc đang có tình trạng xuất huyết tích cực.

- Giai đoạn cấp tính của nhồi máu cơ tim và đột quỵ não (trong vòng 72 giờ đầu tiên).

- Đang mắc các bệnh truyền nhiễm cấp tính.

- Người bệnh có tâm lý lo sợ hoặc không đồng thuận tham gia trị liệu. [6].

1.6.5. Một số điểm cần lưu ý sử dụng laser nội mạch

- Kim chiếu laser nội mạch cần giữ cho nhãn bóng sạch sẽ đảm bảo đúng quy trình diệt khuẩn, tránh ma sát, khi không dùng cho vào hộp có lớp mút bảo vệ để nơi khô ráo, nếu phát hiện thấy đầu kim hoặc thân kim nứt, sần sùi thì thay kim mới.

- Máy laser nội mạch và dây quang dẫn cùng với các dụng cụ kỹ thuật khác dùng để điều trị nội mạch cần phải chấp hành nghiêm ngặt quy trình kỹ thuật bảo quản, vô khuẩn, tránh nhiễm khuẩn chéo.

- Điều trị xong để máy ở nơi khô ráo tránh va đập mạnh, khi cần di chuyển phải nhẹ nhàng. Khi sử dụng máy tốt nhất phải có ổn áp và có dây nối đất

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu và phương tiện nghiên cứu

2.1.1. Chất liệu nghiên cứu

Viên nén Ích khí an thần – HVY

Bảng 2.1. Công thức một viên nén Ích khí an thần -HVY

STT	Tên dược liệu	Tên khoa học	Khối lượng	Cao khô hỗn hợp tương ứng 1 viên
1	Đình lăng	<i>Radix polysciacis</i>	163mg	703 mg
2	Lạc tiên	<i>Herba passiflorae foetidae</i>	147mg	
3	Bình vôi	<i>Tuber stephaniae</i>	81mg	
4	Ba kích nam	<i>Radix morindae officinalis</i>	167mg	
5	Vông nem	<i>Folium erythrinae</i>	145mg	

“Ích khí an thần- HVY” được viện nghiên cứu Tuệ Tĩnh – Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam bào chế thành viên nén bao film (quy trình bào chế- phụ lục 7). Đạt tiêu chuẩn cơ sở (phụ lục 8).

Ngày sản xuất: 28/07/2023

Hạn sử dụng: 28/07/2026

Liều lượng và cách dùng:

Ngày uống 2 lần, mỗi lần 3 viên lúc 11h và 20h

Liệu trình điều trị : 10 ngày.

2.1.2. Phương tiện nghiên cứu

Để phục vụ quá trình thăm khám, can thiệp và đánh giá kết quả, các thiết bị và công cụ sau đây đã được sử dụng:

Hệ thống đo chỉ số sinh tồn: Sử dụng huyết áp kế cơ và ống nghe y tế thương hiệu ALPK2 (Nhật Bản) để kiểm soát huyết áp và nhịp tim của đối tượng nghiên cứu.

Thiết bị can thiệp chính: Máy phát tia Laser nội mạch công suất thấp chuyên dụng, đáp ứng các tiêu chuẩn kỹ thuật về bước sóng và công suất phục vụ trị liệu.

Bộ dụng cụ vô khuẩn: khay vô trùng, banh kẹp chuyên dụng, bông gòn y tế và dung dịch cồn 70 độ dùng cho việc sát khuẩn vị trí can thiệp kim dẫn quang.

Bệnh án mẫu: Được thiết kế chuyên biệt cho mục tiêu nghiên cứu để thu thập thông tin về tiền sử, triệu chứng lâm sàng và các chỉ số theo dõi hàng ngày.

Các thang đo tâm lý và giấc ngủ chuẩn hóa: Thang đo chất lượng giấc ngủ Pittsburgh (PSQI): Sử dụng để định lượng chất lượng giấc ngủ của người bệnh qua các thành phần cụ thể. Thang đánh giá trầm cảm Beck: Nhằm sàng lọc và loại trừ các rối loạn tâm thần liên quan. Thang đánh giá lo âu Zung: Dùng để đo lường mức độ lo âu ảnh hưởng đến giấc ngủ của đối tượng.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Tại Bệnh viện Y dược cổ truyền và Phục hồi chức năng Phú Thọ

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 02 đến tháng 10 năm 2025.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh được chẩn đoán mất ngủ không thực tổn, điều trị nội trú tại bệnh viện Y Dược cổ truyền và Phục hồi chức năng Phú Thọ.

2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn người bệnh chung

Người bệnh được đưa vào nhóm nghiên cứu khi đáp ứng các điều kiện cơ bản sau:

Độ tuổi từ 18 trở lên, không phân biệt giới tính và nghề nghiệp.

Tự nguyện tham gia nghiên cứu, có sự cam kết bằng văn bản và tuân thủ nghiêm ngặt phác đồ điều trị của nhóm nghiên cứu.

Trong suốt thời gian can thiệp, người bệnh không sử dụng đồng thời các phương pháp hỗ trợ giấc ngủ hoặc liệu pháp điều trị nào khác ngoài phác đồ quy định

Tiêu chuẩn lựa chọn theo Y học hiện đại: Đối tượng nghiên cứu phải được chẩn đoán xác định mắc chứng mất ngủ không thực tổn dựa trên tiêu chuẩn ICD-10 (mã F51.0), thỏa mãn các tiêu chí lâm sàng sau:

- Triệu chứng chủ quan: Người bệnh thường xuyên than phiền về tình trạng khó khởi phát giấc ngủ, ngủ chập chờn, dễ tỉnh giấc hoặc chất lượng giấc ngủ kém, không cảm thấy hồi phục sức khỏe sau khi ngủ.

- Tần suất và thời gian: Các rối loạn trên xảy ra với tần suất tối thiểu 3 lần mỗi tuần và kéo dài liên tục ít nhất 1 tháng.

- Tâm lý và hoạt động: Có sự lo âu thái quá về vấn đề giấc ngủ và hệ quả của nó đối với sinh hoạt hàng ngày; tình trạng này gây ra những trở ngại rõ rệt trong các hoạt động xã hội, nghề nghiệp hoặc gây đau khổ về tinh thần.

- Chẩn đoán loại trừ: Không phát hiện các nguyên nhân thực tổn từ bệnh lý thần kinh, nội khoa mãn tính; không có tiền sử sử dụng các chất gây nghiện, chất tác động tâm thần hoặc các loại thuốc gây rối loạn giấc ngủ.

-Chỉ số đánh giá: Điểm chất lượng giấc ngủ Pittsburgh (PSQI) > 5. Chỉ số tâm lý nằm trong giới hạn cho phép: Test Beck ≤ 19 (không có trầm cảm hoặc trầm cảm nhẹ) và Test ≤ 59 (không có rối loạn lo âu mức độ nặng).

Tiêu chuẩn lựa chọn theo Y học cổ truyền: Dựa trên phương pháp Tứ chẩn (Vọng, Văn, Vấn, Thiết) để biện chứng luận trị, nghiên cứu tập trung vào hai thể bệnh phổ biến nhất trên lâm sàng là Tâm Tỳ hư và Tâm âm hư, cụ thể như sau:

Thể Tâm Tỳ hư: Người bệnh mất ngủ kèm theo các triệu chứng điển hình như sắc mặt kém tươi, người mệt mỏi, ăn uống không ngon miệng, hay quên, hồi hộp, chất lưỡi nhạt, mạch tế nhược.

Thể Tâm âm hư: Biểu hiện trần trọc khó ngủ, lòng bàn tay bàn chân nóng (ngũ tâm phiền nhiệt), hay mơ, hồi hộp, đạo hãn (mồ hôi trộm), đầu lưỡi đỏ, mạch tế sác.

2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu

Người bệnh sẽ không được đưa vào hoặc bị đưa ra khỏi danh sách nghiên cứu nếu thuộc một trong các trường hợp sau:

- Đối tượng đặc biệt: Phụ nữ đang trong thời kỳ mang thai hoặc đang nuôi con bằng sữa mẹ.

- Vi phạm đề cương: Người bệnh không tuân thủ phác đồ, tự ý ngừng sử dụng phương pháp nghiên cứu hoặc tự ý phối hợp thêm các loại thuốc điều trị khác mà không có sự đồng ý của bác sĩ điều trị.

- Tình trạng bệnh lý cấp tính: Xuất hiện các diễn biến cấp cứu về nội khoa hoặc ngoại khoa trong quá trình theo dõi, yêu cầu sự can thiệp y tế khẩn cấp.

- Phản ứng bất lợi và an toàn: Người bệnh có dấu hiệu dị ứng với các thành phần của thuốc hoặc phương pháp điều trị; tình trạng mất ngủ có xu hướng trầm trọng hơn. Trong những trường hợp này, nghiên cứu sẽ dừng lại để chuyển đổi phương pháp điều trị nhằm bảo vệ quyền lợi và sức khỏe của người bệnh.

- Nguyên vọng cá nhân: Người bệnh chủ động xin rút khỏi nghiên cứu vì bất kỳ lý do cá nhân nào hoặc không còn mong muốn tiếp tục tham gia.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

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

2.4.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Chọn mẫu thuận tiện 45 người bệnh đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn người bệnh

2.4.3. Quy trình tiến hành nghiên cứu

Nghiên cứu được triển khai theo một quy trình chuẩn hóa gồm 3 bước chính nhằm đảm bảo tính khách quan và chính xác của các dữ liệu thu thập

Bước 1: Sàng lọc đầu vào: Khám lâm sàng, thực hiện các trắc nghiệm tâm lý và xét nghiệm cận lâm sàng để tuyển chọn 45 người bệnh đáp ứng tiêu chuẩn.

Bước 2: Can thiệp và theo dõi:

- Phác đồ: Uống "Ích khí an thần – HVY" (06 viên/ngày, chia 2 lần vào 11h và 20h) kết hợp chiếu Laser nội mạch trong 10 ngày liên tục.

- Lịch đánh giá: Thu thập triệu chứng lâm sàng và điểm test tại các mốc D0 (trước điều trị), D3 và D10 (sau điều trị).

- Cận lâm sàng: Xét nghiệm kiểm tra tại thời điểm trước và sau 10 ngày can thiệp.

- An toàn: Giám sát liên tục các tác dụng không mong muốn suốt liệu trình.

Bước 3: Xử lý số liệu: Tổng hợp dữ liệu, phân tích thống kê và hoàn thiện báo cáo.

***Quy trình và kỹ thuật điều trị laser nội mạch**

Chuẩn bị người bệnh

Tư thế: Người bệnh nằm ngửa ở tư thế thư giãn. Lựa chọn tay có tĩnh mạch nổi rõ, thuận lợi cho thao tác chọc kim và cố định dây dẫn.

Vệ sinh cá nhân: Hướng dẫn người bệnh giải quyết nhu cầu đại tiểu tiện trước khi thực hiện để đảm bảo nằm yên trong suốt liệu trình kéo dài.

Tâm lý liệu pháp: Giải thích chi tiết mục đích điều trị để người bệnh an tâm. Tư vấn trước về các phản ứng sinh học có thể xảy ra như: cảm giác ấm nóng cơ thể, vã mồ hôi hoặc hưng phấn nhẹ; khẳng định đây là các biểu hiện bình thường và sẽ tự hết sau can thiệp.

Chuẩn bị phương tiện dụng cụ

Hệ thống máy: Kiểm tra máy Laser nội mạch; kết nối dây dẫn quang và lắp kim dẫn quang đã được tiệt trùng đúng quy chuẩn.

Dụng cụ can thiệp: kim chọc tĩnh mạch f22 hoặc 20G, Bộ dụng cụ sát khuẩn cồn iốt 1%, cồn 70 độ, bông gạc, một bơm tiêm 5-10 ml, dây garo, một gói kê tay chuyên dụng.

Các thao tác kỹ thuật

Các tĩnh mạch chọn để điều trị:

- Tĩnh mạch nền, tĩnh mạch giữa khuỷu tay.
- Tĩnh mạch dưới đòn.
- Tĩnh mạch dưới da đầu
- Tĩnh mạch đùi.
- Tĩnh mạch chi dưới.

(Nói chung sử dụng các tĩnh mạch ngoại biên lớn để điều trị)

Dùng ngón tay dò hướng đi của tĩnh mạch để xác định hướng đi, độ nông sâu của tĩnh mạch. Ớt gói mền xuống dưới vị trí định chọc, buộc ga rô trước điểm định chọc ở phía trên 6 cm, sử dụng cồn iốt 1-3% để sát trùng sau đó sát trùng ại bằng cồn 70o. Bảo người bệnh nắm tay ại cho tĩnh mạch phồng ên nếu tĩnh mạch vùng tay.

– Khi chọc tĩnh mạch dùng ngón tay cái tay trái đè chặt phía dưới chỗ chọc để cố định tĩnh mạch.

Tay phải cầm kim chọc tĩnh mạch hướng mặt vát ên trên, kim chọc tạo với mặt da góc 20°, từ phía trên của tĩnh mạch đâm qua da và luồn vào tĩnh mạch theo đường đi của chúng nếu đúng có máu theo kim. Lúc đó dùng ngón trỏ V cái của tay trái giữ catheter cố định đồng thời tay phải rút bơm kim ra, khi đó người bệnh nhả tay, tháo dây ga rô, đưa kim quang uồn vào catheter, cố định bằng băng dính.

– Bật công tắc phát laser tại đầu kim laser trong ống mạch có trùm tia đỏ chói phát ra.

– Thời gian điều trị từ 30- 90 phút, công suất phát của đầu kim laser điều trị là: 2-4 mw, số ngày điều trị 7-10 ngày. nói chung sau một đợt điều trị có kết quả. nếu sau hai liệu trình điều trị mà không có biểu hiện tiến triển thì chuyển phương pháp khác tùy từng loại bệnh.

– Sau điều trị xong tắt điện máy laser, rút Catheter, kim quang ra nếu truyền dịch chỉ rút kim quang cắm luồn dịch truyền vào Catheter.

– Khử khuẩn kim quang, Catheter bằng nước xà phòng sau đó rửa sạch bằng nước muối sinh ý, rồi ngâm vào cồn 700, 10-30 phút sau đó ngâm tiếp với dung dịch triệt khuẩn ít nhất 30 phút mới được dùng lại lần hai.

2.4.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu và theo dõi

Đặc điểm nhân khẩu học và dịch tễ

- Thông tin cơ bản: Giới tính (Nam/Nữ); Độ tuổi (chia nhóm 18-40, 40-59, ≥60); Khu vực cư trú (Thành thị, nông thôn, miền núi).

- Điều kiện xã hội: Tình trạng hôn nhân; Hoàn cảnh gia đình (Sống cùng gia đình, con cháu hoặc sống đơn thân); Nghề nghiệp (Lao động trí óc, tay chân, hưu trí).

- Đặc điểm bệnh lý: Thời gian mắc chứng mất ngủ (1-3 tháng, 3-6 tháng, >6 tháng).

- Yếu tố thúc đẩy (Stress/Sang chấn): Xác định các biến cố về gia đình (mất người thân, ly hôn), khó khăn kinh tế, áp lực công việc, con cái hoặc thiên tai.

Chỉ tiêu lâm sàng và chất lượng giấc ngủ

- Thông số giấc ngủ định lượng: Thời lượng giấc ngủ trung bình (giờ/đêm). Thời gian khởi phát giấc ngủ (phút): Phân mức <15, 15 - 30, 31 - 60, >60. Hiệu suất giấc ngủ (HSGN): Số giờ ngủ/số giờ nằm trên giường x 100%.

- Đánh giá chất lượng (PSQI): Tổng điểm Pittsburgh (PSQI). Chất lượng giấc ngủ chủ quan (Tốt, Khá, Trung bình, Kém). Các rối loạn trong khi ngủ: Tỉnh giấc giữa đêm, dậy sớm, ác mộng, rối loạn nhịp thở (ho, ngáy), cảm giác nhiệt độ hoặc đau nhức cơ thể.

- Hệ quả ban ngày: Khả năng duy trì tỉnh táo (khi lái xe, ăn uống, sinh hoạt xã hội) và mức độ nhiệt huyết trong công việc.

- Triệu chứng kèm theo: Mệt mỏi, suy giảm sự chú ý, giảm trí nhớ, lo âu.

- Chỉ số sinh tồn: Mạch và huyết áp.

Chỉ tiêu cận lâm sàng (Đánh giá độ an toàn)

Thực hiện các xét nghiệm trước và sau can thiệp nhằm theo dõi biến đổi của:

- Huyết học: Số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu; hàm lượng huyết sắc tố; giá trị Hematocrit.

- Chức năng gan: Hoạt độ enzyme AST, ALT.

- Chức năng thận: Nồng độ Creatinin huyết thanh.

Theo dõi tác dụng không mong muốn

- Liên quan đến Laser nội mạch: Giám sát các biến cố tại chỗ như chảy máu, nhiễm trùng vùng chọc kim hoặc sự cố kỹ thuật (gãy kim dẫn quang).

- Liên quan đến thuốc "Ích khí an thần – HVY": Ghi nhận các rối loạn tiêu hóa (đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy), dị ứng (mẩn ngứa), đau đầu hoặc sự dao động huyết áp bất thường.

2.4.5. Phương pháp đánh giá kết quả

Nghiên cứu tiến hành thu thập dữ liệu tại các thời điểm: Trước điều trị (D0), sau 03 ngày (D3) và sau 10 ngày (D10) can thiệp. Riêng các chỉ số cận lâm sàng được thực hiện tại D0 và D10

Đánh giá hiệu quả cải thiện giấc ngủ lâm sàng

Chỉ số định lượng: Theo dõi sự biến đổi về thời lượng giấc ngủ (tổng giờ ngủ thực tế) và thời gian khởi phát giấc ngủ (phút).

Mức độ rối loạn: Các triệu chứng rối loạn giấc ngủ ban đêm và ảnh hưởng ban ngày được định mức hóa theo thang điểm từ 0 đến 3 tương ứng với các mức độ: Không rối loạn (0); Nhẹ (1); Trung bình (2); Nặng (3).

- Đánh giá hiệu suất giấc ngủ (HSGN): Phân hạng dựa trên tỷ lệ % giữa giờ ngủ thực tế và giờ nằm trên giường.

+ Tốt: HSHN $\geq 85\%$

+ Khá: $74 \leq \text{HSGN} < 85\%$.

+ Trung bình: $65 \leq \text{HSGN} < 74\%$

+ Kém: $\text{HSGN} < 65\%$

Đánh giá chất lượng giấc ngủ chủ quan

Sử dụng cảm nhận trực tiếp của người bệnh để phân cấp chất lượng giấc ngủ:

- Tốt: Ngủ sâu, dễ đi vào giấc ngủ, tinh thần sảng khoái và không mệt mỏi khi thức dậy.

- Khá: Cảm giác ngủ đủ giấc, dễ vào giấc và ít mệt mỏi sau khi ngủ.

- Trung bình: Khó ngủ, ngủ chập chờn, dễ tỉnh giấc và mệt mỏi sau khi thức dậy.

- Kém: Mất ngủ kéo dài hoặc thức trắng đêm, hay mộng mị, cơ thể chậm chạp và mệt mỏi nghiêm trọng sau khi ngủ dậy.

Đánh giá theo thang điểm PSQI và hiệu quả 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, D3, D10 và hiệu quả điều trị tại các thời điểm D3, D10. 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:

Tỷ lệ giảm PSQI (theo công thức Nimodipin) =

$$= \frac{\text{Tổng điểm trước điều trị} - \text{Tổng điểm sau điều trị}}{\text{Tổng điểm trước điều trị}} \times 100\%$$

Phân cấp hiệu quả điều trị:

- Chữa khỏi: Tỷ lệ giảm $\geq 75\%$.

- Hiệu quả rõ rệt: Tỷ lệ giảm từ 50% đến < 75%.
- Có hiệu quả: Tỷ lệ giảm từ 25% đến < 50%
- Không hiệu quả: Tỷ lệ giảm < 25%
- Tổng tỷ lệ có hiệu quả được tính bằng tổng các trường hợp Chữa khỏi, Hiệu quả rõ rệt và Có hiệu quả.

Đánh giá an toàn và tác dụng không mong muốn

- Theo dõi lâm sàng: Kiểm tra chỉ số mạch, huyết áp và các dấu hiệu bất thường về tiêu hóa, thần kinh hoặc dị ứng (nếu có).

- Biến cố tại chỗ: Theo dõi tình trạng nhiễm trùng, chảy máu hoặc các sự cố kỹ thuật liên quan đến Laser nội mạch.

- Đánh giá cận lâm sàng: So sánh sự biến thiên của các chỉ số huyết học và sinh hóa gan, thận tại thời điểm trước và sau liệu trình để xác định độc tính của thuốc và phương pháp can thiệp.

2.5. Phương pháp thu thập thông tin

Quá trình thu thập thông tin được thực hiện trực tiếp bởi điều tra viên thông qua sự phối hợp giữa khám lâm sàng, phỏng vấn và sử dụng các công cụ chuẩn hóa

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

Đối tượng và nội dung	Phương pháp thực hiện	Công cụ sử dụng
Thông tin người bệnh	Quan sát lâm sàng trực tiếp kết hợp phỏng vấn sâu đối tượng.	- Mẫu bệnh án nghiên cứu - Thang đo PSQI, Test Beck, Test Zung.

Chẩn đoán và chỉ định	Thăm khám và chỉ định xét nghiệm cận lâm sàng.	- Tiêu chuẩn ICD-10 (F51.0). - Tiêu chuẩn YHCT (Tâm âm hư, Tâm tỳ hư). - Thang điểm Pittsburgh.
Xử lý số liệu	Tổng hợp, phân tích dữ liệu và xây dựng báo cáo.	Toàn bộ hệ thống bệnh án, kết quả điều trị và các phiếu lượng giá.

2.6. Sai số và cách khống chế sai số

Để đảm bảo độ tin cậy của dữ liệu, nghiên cứu áp dụng các biện pháp khống chế sau:

- Định lượng hóa triệu chứng: Sử dụng bộ câu hỏi chuẩn hóa và thang điểm (PSQI, Beck, Zung) để cụ thể hóa các biểu hiện chủ quan.
- Hạn chế nhiễu thông tin: Nghiên cứu viên trực tiếp giải thích thắc mắc, đảm bảo người bệnh hiểu đúng nội dung phỏng vấn
- Loại bỏ sai số ghi nhớ (Recall Bias): Người bệnh ghi Nhật ký giấc ngủ mỗi buổi sáng ngay sau khi thức dậy để lưu lại dữ liệu chính xác nhất về thời gian và chất lượng giấc ngủ.
- Giám sát tuân thủ: Thường xuyên thăm hỏi người bệnh và người nhà để đảm bảo không sử dụng thêm phương pháp điều trị ngoài phác đồ.
- Ổn định tâm lý: Thực hiện liệu pháp tâm lý hỗ trợ (động viên, an ủi) để giảm thiểu tác động của các stress phát sinh trong quá trình trị liệu.

2.7. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Tất cả các số liệu nghiên cứu được thu thập xử lý theo phương pháp thống kê Y sinh học bằng phần mềm SPSS 25.0. Số liệu có ý nghĩa thống kê khi $p < 0.05$.

Thuật toán tính tỷ lệ %

Tính số trung bình (\bar{x})

Tính độ lệch chuẩn (SD)

Sử dụng so sánh 2 tỷ lệ bằng thuật toán χ^2 hoặc T- Student test.

2.8. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ nghiêm ngặt các tiêu chuẩn đạo đức y sinh học:

Phê duyệt pháp lý: đề cương được Hội đồng đạo đức Học viện Y Dược cổ truyền Việt Nam thông qua và được sự chấp thuận triển khai của Bệnh viện Y dược cổ truyền và Phục hồi chức năng Phú Thọ.

Sự tự nguyện: người bệnh được giải thích rõ mục đích, ký cam kết tự nguyện và có quyền rút khỏi nghiên cứu bất kỳ lúc nào mà không ảnh hưởng đến quyền lợi điều trị.

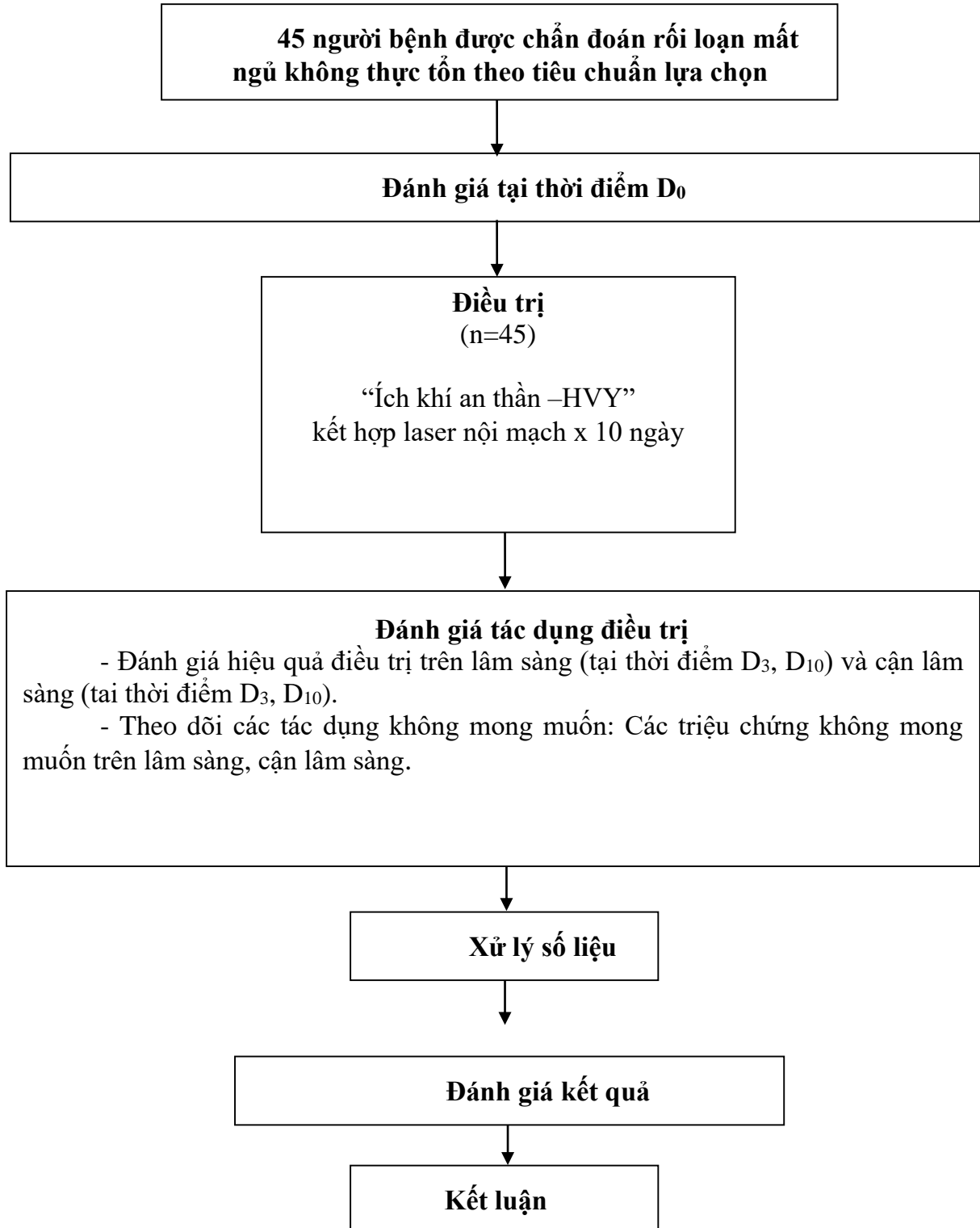
Ưu tiên an toàn: nếu người bệnh không thuyên giảm hoặc diễn biến nặng, nhóm nghiên cứu sẽ dừng can thiệp để chuyển sang phương pháp điều trị phù hợp nhất.

Giám sát chuyên môn: mọi hoạt động chẩn đoán và trị liệu đều dưới sự hội chẩn và kiểm soát của Ban lãnh đạo chuyên môn Bệnh viện.

Mục tiêu: chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng chẩn đoán, điều trị và chăm sóc người bệnh.

2.9. Sơ đồ quy trình nghiên cứu

QUY TRÌNH NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm xã hội học

Bảng 3.1. Đặc điểm xã hội học

Đặc điểm		Số người bệnh	%
Tuổi	≤ 60	12	26,7
	> 60	33	73,30
Giới tính	Nữ	31	68,90
	Nam	14	31,10
Nghề nghiệp	Hưu trí	31	68,90
	LĐ trí óc	2	4,40
	LĐ chân tay	12	26,70
Trình độ học vấn	Trên THPT	12	26,70
	THPT	30	66,70
	THCS	3	6,70
	Dưới THCS	0	0

Nhận xét: Kết quả Bảng 3.1 cho thấy:

Về độ tuổi, nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ người bệnh trên 60 tuổi chiếm đa số với 73,30%, trong khi nhóm tuổi ≤60 chỉ chiếm 26,70%.

Về giới tính, nữ giới chiếm ưu thế rõ rệt với tỷ lệ 68,90%, cao gấp hơn 2 lần so với nam giới 31,10%.

Về nghề nghiệp, nhóm hưu trí chiếm tỷ lệ cao nhất với 68,90%, nhóm lao động chân tay chiếm 26,7%, trong khi lao động trí óc chỉ chiếm 4,40%.

Về trình độ học vấn, đa số người bệnh có trình độ THPT chiếm tỷ lệ 66,70%, tiếp theo là trên THPT chiếm tỷ lệ 26,70% và THCS với 6,70%.

3.1.2. Đặc điểm tình trạng mất ngủ

Bảng 3. 2. Đặc điểm tình trạng hôn nhân và chung sống

Đặc điểm		N	%
Hoàn cảnh gia đình	Sống một mình	2	4,40
	Sống cùng gia đình	43	95,60
	Khác	0	0
	Tổng	45	100
Tình trạng hôn nhân	Độc thân	2	4,40
	Có chồng (vợ)	34	75,60
	Góa (bụa)	9	20
	Ly hôn	0	0
	Tổng	45	100

Nhận xét: Kết quả Bảng 3.2 cho thấy:

Về hoàn cảnh gia đình, đa số đối tượng nghiên cứu đang sống cùng gia đình, chiếm tỷ lệ rất cao (95,60%), trong khi chỉ có 4,40% người bệnh sống một mình.

Về tình trạng hôn nhân, phần lớn người bệnh đã lập gia đình, với tỷ lệ có chồng (vợ) là 75,60%; nhóm góa (bụa) chiếm 20%, còn lại là nhóm độc thân chiếm tỷ lệ thấp (4,40%). Không ghi nhận trường hợp ly hôn trong nhóm nghiên cứu.

Bảng 3.3. Đặc điểm tình trạng mất ngủ

	N	Tỷ lệ %
Thời lượng giấc ngủ		
< 1 giờ	0	0
1 – 3 giờ	15	33,30
>3 giờ	30	66,70

Tổng	45	100,0
$\bar{X} \pm SD$ (giờ)	3,18 \pm 0,39	
Chất lượng giấc ngủ chủ quan		
Tốt	0	0
Khá	0	0
Trung bình	0	0
Kém	45	100
Thời gian vào giấc		
< 15 phút	1	2,20
15 – 30 phút	0	0
31- 60 phút	43	95,60
> 60 phút	1	2,20
Tổng	45	100
$\bar{X} \pm SD$ (giờ)	0,72 \pm 0,14	
Hiệu suất giấc ngủ		
>85	0	0
76-85	0	0
65-75	0	0
<65	45	100,0
$\bar{X} \pm SD$ (%)	45,76 \pm 6,40	
Tần suất sử dụng thuốc ngủ		
Không	44	97,80
< 1 lần/tuần	1	2,20
1-2 lần/tuần	0	0

Nhận xét: Kết quả bảng 3.3 cho thấy:

Về thời lượng giấc ngủ, không có trường hợp nào ngủ dưới 1 giờ. Phần lớn người bệnh có thời gian ngủ từ trên 3 giờ, chiếm 66,70%, trong khi nhóm ngủ từ 1-3 giờ chiếm 33,3%. Thời lượng giấc ngủ trung bình là $3,18 \pm 0,39$ giờ.

Đánh giá chất lượng giấc ngủ chủ quan cho thấy 100% người bệnh tự nhận định giấc ngủ ở mức kém, không ghi nhận trường hợp nào có chất lượng giấc ngủ tốt, khá hay trung bình.

Về thời gian vào giấc, đa số người bệnh mất từ 31-60 phút để đi vào giấc ngủ, chiếm tỷ lệ rất cao (95,60%). Chỉ có 2,20 % vào giấc dưới 15 phút và 2,20% mất trên 60 phút. Thời gian vào giấc trung bình là $0,72 \pm 0,14$ (giờ), cho thấy tình trạng khó vào giấc là biểu hiện phổ biến trong nhóm nghiên cứu.

Về hiệu suất giấc ngủ, kết quả cho thấy toàn bộ đối tượng nghiên cứu đều có hiệu suất giấc ngủ dưới 65%, chiếm 100%. Không ghi nhận trường hợp nào có hiệu suất giấc ngủ từ 65% trở lên. Hiệu suất giấc ngủ trung bình đạt $45,76 \pm 6,40\%$.

Về tần suất sử dụng thuốc ngủ, đa số người bệnh không sử dụng thuốc ngủ, chiếm 97,8%. Chỉ có 2,20% đối tượng sử dụng thuốc ngủ với tần suất dưới 1 lần/tuần và không ghi nhận trường hợp nào sử dụng thuốc ngủ từ 1-2 lần/tuần trở lên.

Bảng 3.4. Các rối loạn ban đêm

Mức độ	Số người bệnh	Tỷ lệ %
Không có	0	0
Nhẹ	0	0
Vừa	28	62,20
Nặng	17	37,80

Nhận xét: Kết quả Bảng 3.4 cho thấy, tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu đều có rối loạn ban đêm ở mức độ từ vừa đến nặng. Trong đó, rối loạn mức độ vừa chiếm tỷ lệ cao nhất (62,20%), tiếp theo là rối loạn mức độ nặng chiếm 37,80%. Không ghi nhận trường hợp nào không có hoặc chỉ có rối loạn nhẹ.

Bảng 3.5. Các rối loạn ban ngày

Mức độ	Số người bệnh	Tỷ lệ %
Không có	0	0
Nhẹ	0	0
Vừa	40	88,90

Nặng	5	11,10
------	---	-------

Nhận xét: Kết quả Bảng 3.5 cho thấy, phần lớn người bệnh có rối loạn ban ngày ở mức độ vừa, chiếm 88,90%, trong khi rối loạn mức độ nặng chiếm 11,10%. Không ghi nhận trường hợp nào không có hoặc chỉ có rối loạn nhẹ.

Bảng 3.6. Thời gian và tính chất xuất hiện mất ngủ

	Số người bệnh	Tỷ lệ %
Thời gian mất ngủ		
< 3 tháng	5	11,10
3 tháng – 1 năm	38	84,40
>1 năm	2	4,40
Tổng	45	100
$\bar{X} \pm SD$ (tháng)	10,56 \pm 4,51	
Tính chất xuất hiện mất ngủ		
Đột ngột	5	11,10
Từ từ	40	88,90
Tổng	45	100

Nhận xét: Kết quả Bảng 3.6 cho thấy:

Về thời gian mất ngủ, đa số người bệnh có thời gian mắc mất ngủ kéo dài từ 3 tháng đến 1 năm, chiếm tỷ lệ rất cao (84,40%). Nhóm mất ngủ dưới 3 tháng chiếm 11,10%, trong khi chỉ có 4,40% người bệnh bị mất ngủ trên 1 năm. Thời gian mắc bệnh trung bình là 10,56 \pm 4,51 tháng.

Về tính chất khởi phát, phần lớn trường hợp mất ngủ xuất hiện từ từ, chiếm 88,9%, trong khi khởi phát đột ngột chỉ chiếm 11,10%.

Bảng 3.7. Các yếu tố thúc đẩy tình trạng mất ngủ

Yếu tố thúc đẩy	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
n	44	0	0	0	0	0	0	0	1
%	97,80	0	0	0	0	0	0	0	2,20

Nhận xét: Kết quả Bảng 3.7 cho thấy, đa số người bệnh không ghi nhận yếu tố thúc đẩy rõ ràng liên quan đến tình trạng mất ngủ, chiếm 97,80%. Chỉ có 2,20% trường hợp ghi nhận yếu tố khác. Không ghi nhận các yếu tố stress điển hình như biến cố gia đình, công việc, thiên tai, thiệt hại kinh tế hay các vấn đề liên quan đến người thân.

3.2. Kết quả nghiên cứu

3.2.1. Kết quả cải thiện tình trạng mất ngủ theo PSQI

Bảng 3.8. Sự thay đổi thời gian vào giấc tại các thời điểm D0, D3, D10 của ĐTNC

Thời gian (phút)	D0		D3		D10	
	n	%	n	%	N	%
<15	1	2,20	1	2,20	1	2,20
15 – 30	0	0	0	0	35	77,80
31 – 60	43	95,60	44	97,80	8	17,80
> 60	1	2,20	0	0	1	2,20
($\bar{X} \pm SD$) phút	42,33 \pm 9,21		37,47 \pm 9,86		25,75 \pm 8,48	
$p_{0-3,3-10,0-10}$	< 0,05					

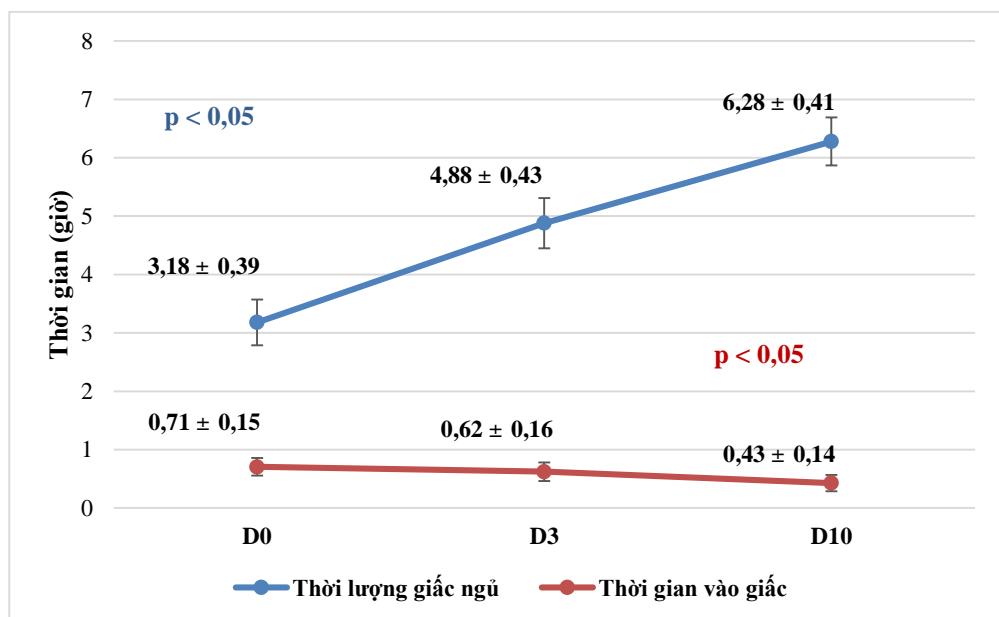
Nhận xét: Kết quả bảng 3.8 cho thấy thời gian vào giấc của đối tượng nghiên cứu có xu hướng cải thiện rõ rệt sau can thiệp. Tại thời điểm D0, phần lớn người bệnh có thời gian vào giấc từ 31-60 phút, chiếm 95,60%; chỉ 2,20% vào giấc dưới 15 phút và 2,20% mất trên 60 phút. Thời gian vào giấc trung bình tại D0 là 42,33 \pm 9,21 phút. Sau 3 ngày điều trị (D3), thời gian vào giấc đã có sự cải thiện, thể hiện qua sự giảm thời gian trung bình xuống còn 37,47 \pm 9,86 phút. Đến thời điểm D10, sự cải thiện trở nên rõ rệt hơn, thời gian vào giấc trung bình tại D10 giảm còn 25,75 \pm 8,48 phút.

So sánh sự thay đổi thời gian vào giấc tại các thời điểm D0, D3 và D10 cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Bảng 3.9. Thời lượng giấc ngủ trung bình trước và sau điều trị

	D0	D3	D10
Thời lượng giấc ngủ trung bình (giờ) ($\bar{X} \pm SD$) giờ	$3,18 \pm 0,39$	$4,88 \pm 0,43$	$6,28 \pm 0,41$
$p_{0-3,3-10,0-10}$	$< 0,05$		

Nhận xét: Kết quả Bảng 3.9 cho thấy, thời lượng giấc ngủ trung bình của người bệnh tăng dần theo thời gian điều trị. Trước điều trị (D0), thời lượng giấc ngủ trung bình chỉ đạt $3,18 \pm 0,39$ giờ. Sau 3 ngày điều trị (D3), thời lượng giấc ngủ tăng rõ rệt lên $4,88 \pm 0,43$ giờ. Đến ngày thứ 10 (D10), thời lượng giấc ngủ trung bình đạt $6,28 \pm 0,41$ giờ. Sự khác biệt về thời lượng giấc ngủ giữa các thời điểm D0, D3 và D10 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$



Biểu đồ 3.1. Sự thay đổi thời gian vào giấc và thời lượng giấc ngủ của ĐTNC tại các thời điểm D0, D3, D10

Nhận xét: Kết quả Biểu đồ 3.1 cho thấy thời gian vào giấc và thời lượng giấc ngủ của đối tượng nghiên cứu có sự cải thiện rõ rệt theo thời gian điều trị. Thời gian vào giấc giảm dần từ $42,33 \pm 9,21$ phút tại D0 xuống $37,47 \pm 9,86$ phút tại D3 và còn

25,75 ± 8,48 phút tại D10. Ngược lại, thời lượng giấc ngủ tăng từ 3,18 ± 0,39 giờ tại D0 lên 4,88 ± 0,43 giờ tại D3 và đạt 6,28 ± 0,41 giờ tại D10. Sự thay đổi của cả hai chỉ số giữa các thời điểm đều có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.10. Sự thay đổi hiệu suất giấc ngủ trước và sau điều trị

HSGN %	D0		D3		D10	
	n	%	n	%	n	%
>85	0	0	2	4,40	38	84,40
76-85	0	0	7	15,60	7	15,60
65-75	0	0	25	55,60	0	0
<65	45	100,0	11	24,40	0	0
($\bar{X} \pm SD$) %	45,76 ± 6,40		70,10 ± 7,49		89,90 ± 4,50	
$p_{D0-D3}, p_{D3-D10}, p_{D0-D10}$	$< 0,05$					

Nhận xét: Bảng 3.10 cho thấy, hiệu suất giấc ngủ của người bệnh được cải thiện rõ rệt sau điều trị. Trước điều trị, 100% người bệnh có hiệu suất giấc ngủ dưới 65%, với giá trị trung bình là 45,76 ± 6,40%. Sau 3 ngày điều trị, hiệu suất giấc ngủ tăng lên 70,10 ± 7,49%, trong đó đa số người bệnh đạt mức từ 65–75%. Đến ngày thứ 10, 84,40% người bệnh đạt hiệu suất giấc ngủ trên 85%, với giá trị trung bình là 89,90 ± 4,50%. Sự cải thiện này giữa các thời điểm D0, D3 và D10 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Bảng 3.11. Sự thay đổi CLGN chủ quan trước và sau điều trị

CLGN	D0		D3		D10	
	n	%	n	%	n	%
Tốt	0	0	0	0	5	11,10
Khá	0	0	17	37,80	32	71,10
Trung bình	0	0	22	48,90	8	17,80
Kém	45	100	6	13,30	0	0

Tổng	45	100	45	100	45	100
pD0-D3, pD3-D10, pD0-D10	< 0,05					

Nhận xét: Kết quả Bảng 3.11 cho thấy chất lượng giấc ngủ chủ quan của người bệnh được cải thiện rõ rệt sau điều trị. Trước điều trị, 100% người bệnh đánh giá chất lượng giấc ngủ ở mức kém. Sau 3 ngày điều trị, tỷ lệ giấc ngủ kém giảm xuống còn 13,3%, trong khi phần lớn người bệnh đánh giá giấc ngủ ở mức trung bình và khá. Đến ngày thứ 10, không còn trường hợp nào đánh giá giấc ngủ kém, đa số người bệnh đánh giá giấc ngủ ở mức khá (71,1%) và tốt (11,1%). Sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Bảng 3.12. Sự thay đổi các rối loạn trong giấc ngủ và rối loạn trong ngày trước và sau điều trị

Ngày		Mức độ rối loạn	Khôn g rối loạn	Rối loạn nhẹ	Rối loạn vừa	Rối loạn nặng	Tổng	pD0-D3	pD3-D10	pD0-D10
Các rối loạn trong giấc ngủ	D0	n	0	0	28	17	45	< 0,05	< 0,05	< 0,05
		%	0	0	62,20	37,80	100			
	D3	n	0	28	17	0	45			
		%	0	62,20	37,80	0	100			
	D10	n	28	17	0	0	45			
		%	62,20	37,8	0	0	100			
Các rối loạn trong ngày	D0	n	0	0	40	5	45	< 0,05	< 0,05	< 0,05
		%	0	0	88,90	11,10	100			
	D3	n	0	40	5	0	45			
		%	0	88,90	11,90	0	100			
	D10	n	40	5	0	0	45			
		%	88,90	11,10	0	0	100			

		%	88,90	11,90	0	0	100			
--	--	---	-------	-------	---	---	-----	--	--	--

Nhận xét: Bảng 3.12 cho thấy mức độ các rối loạn trong giấc ngủ và rối loạn ban ngày giảm dần rõ rệt sau điều trị.

Về sự cải thiện các rối loạn trong giấc ngủ: Trước điều trị, rối loạn trong giấc ngủ chủ yếu ở mức vừa và nặng, trong đó rối loạn mức độ vừa chiếm 62,20% và rối loạn mức độ nặng chiếm 37,80%. Không ghi nhận trường hợp nào không có rối loạn hoặc chỉ có rối loạn nhẹ. Sau 3 ngày điều trị, mức độ rối loạn trong giấc ngủ có sự cải thiện rõ rệt. Không còn trường hợp rối loạn nặng; 62,20% người bệnh chuyển sang rối loạn mức độ nhẹ và 37,80% còn rối loạn mức độ vừa. Đến ngày thứ 10, tình trạng rối loạn trong giấc ngủ tiếp tục được cải thiện rõ rệt. Có 62,20% người bệnh không còn rối loạn trong giấc ngủ và 37,80% chỉ còn rối loạn mức độ nhẹ; không ghi nhận trường hợp nào có rối loạn vừa hoặc nặng. Các sự thay đổi đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Về sự cải thiện các rối loạn trong ngày: trước điều trị (D0), toàn bộ người bệnh đều có rối loạn ban ngày, chủ yếu ở mức độ vừa (88,90%) và mức độ nặng (11,10%); không ghi nhận trường hợp nào không có hoặc chỉ có rối loạn nhẹ. Sau 3 ngày điều trị (D3), rối loạn ban ngày giảm đáng kể về mức độ. Không còn trường hợp rối loạn nặng; phần lớn người bệnh (88,90%) chỉ còn rối loạn mức độ nhẹ, trong khi 11,10% còn rối loạn mức độ vừa. Đến ngày thứ 10 (D10), tình trạng rối loạn ban ngày được cải thiện rõ rệt hơn. Có 88,9% người bệnh không còn rối loạn ban ngày và chỉ còn 11,10% có rối loạn mức độ nhẹ; không ghi nhận trường hợp nào có rối loạn mức độ vừa hoặc nặng. Các sự thay đổi đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.13. Biến đổi thành tố trong thang điểm PSQI trước và sau điều trị

Yếu tố	D0	D10	p ₀₋₁₀
	($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	
Thời lượng giấc ngủ (giờ)	3,18 ± 0,39	6,28 ± 0,41	< 0,05

Thời gian vào giấc (phút)	42,33 ± 9,21	25,75 ± 8,49
Hiệu suất giấc ngủ (%)	45,76 ± 6,40	89,90 ± 4,50
Chất lượng giấc ngủ chủ quan của người bệnh (điểm)	4,00 ± 0,00	2,07 ± 0,54
Rối loạn trong giấc ngủ (điểm)	2,38 ± 0,49	0,38 ± 0,49
Sử dụng thuốc ngủ (điểm)	1,02 ± 0,15	0
Rối loạn trong ngày (điểm)	4,07 ± 0,39	0,11 ± 0,32

Nhận xét: Kết quả Bảng 3.13 cho thấy tất cả các thành tố trong thang điểm PSQI đều được cải thiện rõ rệt sau điều trị. Thời lượng giấc ngủ tăng lên đáng kể, thời gian vào giấc rút ngắn, hiệu suất giấc ngủ tăng cao. Đồng thời, điểm chất lượng giấc ngủ chủ quan, rối loạn trong giấc ngủ, rối loạn ban ngày và việc sử dụng thuốc ngủ đều giảm rõ rệt. Sự khác biệt giữa trước và sau điều trị đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Bảng 3.14. Sự thay đổi tổng điểm PSQI trước và sau điều trị

Tổng điểm PSQI	D0	D3	D10
($\bar{X} \pm SD$) (điểm)	16,49 ± 0,66	11,04 ± 2,01	4,31 ± 1,66
$p_{D0-D3}, p_{D3-D10}, p_{D0-D10}$	< 0,05		

Nhận xét: Kết quả Bảng 3.14 cho thấy tổng điểm PSQI giảm dần rõ rệt qua các thời điểm đánh giá. Trước điều trị, tổng điểm PSQI trung bình là 16,49 ± 0,66 điểm, phản ánh tình trạng mất ngủ nặng. Sau 3 ngày điều trị, tổng điểm giảm xuống còn 11,04 ± 2,01 điểm. Đến ngày thứ 10, tổng điểm PSQI chỉ còn 4,31 ± 1,66 điểm. Sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.15. Sự biến đổi các triệu chứng thứ phát sau mất ngủ trước và sau điều trị

Triệu chứng	D0		D3		D10		pD0-D10*
	n	%	n	%	n	%	
Mệt mỏi	37	82,20	37	88,90	6	13,30	< 0,05
Hay quên	0	0	0	0	0	0	-
Lo lắng	0	0	0	0	0	0	-
Giảm chú ý	17	37,80	17	37,80	6	13,30	< 0,01

* McNemar test

Nhận xét: Kết quả Bảng 3.15 cho thấy các triệu chứng thứ phát như mệt mỏi và giảm chú ý giảm rõ rệt sau điều trị. Tỷ lệ mệt mỏi giảm từ 82,20% tại D0 xuống còn 13,30% tại D10. Tỷ lệ giảm chú ý cũng giảm từ 37,80% xuống còn 13,30%. Sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tất cả người bệnh tham gia nghiên cứu không có triệu chứng hay quên và lo lắng, cũng không xuất hiện những triệu chứng này trong quá trình điều trị.

Bảng 3.16. Hiệu quả điều trị chung

HQĐT	D3		D10	
	n	%	N	%
Chữa khỏi	0	0	25	55,60
Hiệu quả rõ rệt	5	11,10	20	44,40
Có hiệu quả	29	64,4	0	0

Không hiệu quả	11	24,40	0	0
Tổng tỷ lệ điều trị có hiệu quả	75,5%		100,0%	
pD3-D10	< 0,05			

Nhận xét: Kết quả Bảng 3.16 cho thấy sự thay đổi hiệu quả chung điều trị tại các thời điểm. Sau 3 ngày điều trị, tỷ lệ người bệnh có đáp ứng điều trị đạt 75,50%, trong đó chủ yếu ở mức đánh giá có hiệu quả. Đến ngày thứ 10, 100% người bệnh đạt hiệu quả điều trị, với 55,60% được đánh giá là khỏi bệnh và 44,40% đạt hiệu quả rõ rệt. Sự cải thiện hiệu quả điều trị giữa D3 và D10 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

3.2.2. Kết quả cải thiện tình trạng mất ngủ trên hai thể YHCT

Bảng 3.17. Sự thay đổi thời gian đi vào giấc ngủ trên 2 thể bệnh

Nhóm Thời gian	Thể Tâm âm hư (1)	Thể Tâm tỳ hư (2)	p ₁₋₂
	$\bar{X} \pm SD$ (phút)	$\bar{X} \pm SD$ (phút)	
D0	45,0 ± 12,75	41,25 ± 7,30	> 0,05
D3	40,0 ± 12,75	36,25 ± 7,30	> 0,05
D10	26,92 ± 13,62	25,16 ± 6,54	> 0,05
pD0-D3, pD0-D10*	< 0,05	< 0,05	-

*Friedman test

Nhận xét: Kết quả Bảng 3.17 cho thấy thời gian đi vào giấc ngủ ở cả hai thể Tâm âm hư và Tâm tỳ hư đều giảm rõ rệt theo thời gian điều trị.

Ở thể Tâm âm hư, thời gian vào giấc giảm từ 45,0 ± 12,75 phút tại D0 xuống 40,0 ± 12,75 phút tại D3 và còn 26,92 ± 13,62 phút tại D10; sự khác biệt giữa D0-D3 và D0-D10 có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Ở thể Tâm tỳ hư, thời gian vào giấc giảm từ 41,25 ± 7,30 phút tại D0 xuống 36,25 ± 7,30 phút tại D3 và còn 25,16 ± 6,54 phút tại D10; sự khác biệt giữa các thời điểm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

So sánh giữa hai thể Tâm âm hư và Tâm tỳ hư tại các thời điểm D0, D3 và D10 cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3. 18. Sự thay đổi thời lượng giấc ngủ trên 2 thể bệnh

Nhóm Thời gian	Thể Tâm âm hư (1)	Thể Tâm tỳ hư (2)	p ₁₋₂
	$\bar{X} \pm SD$ (giờ)	$\bar{X} \pm SD$ (giờ)	
D0	3,06 ± 0,38	3,23 ± 0,38	> 0,05
D3	4,83 ± 0,41	4,90 ± 0,44	> 0,05
D10	6,29 ± 0,49	6,27 ± 0,38	> 0,05
p _{D0-D3} , p _{D0-D10}	< 0,05	< 0,05	-

Nhận xét: Kết quả Bảng 3.18 cho thấy thời lượng giấc ngủ trung bình tăng dần theo thời gian điều trị ở cả hai thể Tâm âm hư và Tâm tỳ hư.

Ở thể Tâm âm hư, thời lượng giấc ngủ tăng từ 3,06 ± 0,38 giờ tại D0 lên 4,83 ± 0,41 giờ tại D3 và đạt 6,29 ± 0,49 giờ tại D10; sự khác biệt giữa các thời điểm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Ở thể Tâm tỳ hư, thời lượng giấc ngủ tăng từ 3,23 ± 0,38 giờ tại D0 lên 4,90 ± 0,44 giờ tại D3 và đạt 6,27 ± 0,38 giờ tại D10; sự khác biệt giữa các thời điểm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời lượng giấc ngủ giữa hai thể tại cùng thời điểm đánh giá ($p > 0,05$).

Bảng 3.19. Hiệu quả giấc ngủ trước và sau điều trị trên hai thể bệnh

Nhóm Thời gian	Thể Tâm âm hư (1)	Thể Tâm tỳ hư (2)	p ₁₋₂
	$\bar{X} \pm SD$ (%)	$\bar{X} \pm SD$ (%)	
D0	43,66 ± 6,25	46,61 ± 6,36	> 0,05
D3	68,76 ± 6,14	70,58 ± 8,00	> 0,05
D10	89,38 ± 3,77	90,11 ± 4,81	> 0,05
p _{D0-D3} , p _{D0-D10}	< 0,05	< 0,05	-

Nhận xét: Kết quả Bảng 3.19 cho thấy hiệu suất giấc ngủ của người bệnh ở cả hai thể Tâm âm hư và Tâm tỳ hư đều tăng rõ rệt sau điều trị.

Ở thể Tâm âm hư, hiệu suất giấc ngủ tăng từ $43,66 \pm 6,25\%$ tại D0 lên $68,76 \pm 6,14\%$ tại D3 và đạt $89,38 \pm 3,77\%$ tại D10; sự cải thiện có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Ở thể Tâm tỳ hư, hiệu suất giấc ngủ tăng từ $46,61 \pm 6,36\%$ tại D0 lên $70,58 \pm 8,00\%$ tại D3 và đạt $90,11 \pm 4,81\%$ tại D10; sự khác biệt giữa các thời điểm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

So sánh giữa hai thể tại các thời điểm đánh giá cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.20. Biến đổi tổng điểm PSQI trung bình trên hai thể YHCT

Nhóm Thời gian	Thể Tâm âm hư (1)	Thể Tâm tỳ hư (2)	p₁₋₂
	$\bar{X} \pm SD$ (điểm)	$\bar{X} \pm SD$ (điểm)	
D0	$16,23 \pm 0,60$	$16,59 \pm 0,67$	$> 0,05$
D3	$10,77 \pm 1,70$	$11,16 \pm 2,14$	$> 0,05$
D10	$3,85 \pm 1,73$	$4,50 \pm 1,63$	$> 0,05$
p_{D0-D3}, p_{D0-D10}	$< 0,05$	$< 0,05$	-

Nhận xét: Kết quả Bảng 3.20 cho thấy tổng điểm PSQI trung bình giảm đáng kể theo thời gian điều trị ở cả hai thể Tâm âm hư và Tâm tỳ hư.

Ở thể Tâm âm hư, tổng điểm PSQI giảm từ $16,23 \pm 0,60$ điểm tại D0 xuống $10,77 \pm 1,70$ điểm tại D3 và còn $3,85 \pm 1,73$ điểm tại D10; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Ở thể Tâm tỳ hư, tổng điểm PSQI giảm từ $16,59 \pm 0,67$ điểm tại D0 xuống $11,16 \pm 2,14$ điểm tại D3 và còn $4,50 \pm 1,63$ điểm tại D10; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tổng điểm PSQI giữa hai thể tại các thời điểm D0, D3 và D10 ($p > 0,05$).

Bảng 3.21. Hiệu quả điều trị chung trên 2 thể YHCT

Hiệu quả điều trị		Thể Tâm âm hư (1)		Thể Tâm tý hư (2)		p ₁₋₂
		n	%	n	%	
D3	Chữa khỏi	0	0	0	0	> 0,05
	Hiệu quả rõ rệt	1	20	4	80	
	Có hiệu quả	10	34,50	19	65,50	
	Không hiệu quả	2	18,20	9	81,80	
D10	Chữa khỏi	9	36	16	64,00	> 0,05
	Hiệu quả rõ rệt	4	20,00	16	80	
	Có hiệu quả	0	0	0	0	
	Không hiệu quả	0	0	0	0	

Nhận xét: Kết quả Bảng 3.21 cho thấy hiệu quả điều trị chung trên 2 thể YHCT. Ở thời điểm D3 và D10, thể Tâm tý hư có xu hướng đạt tỷ lệ chữa khỏi và hiệu quả rõ rệt cao hơn so với thể Tâm âm hư, sự khác biệt này đều không đạt ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3. Tác dụng không mong muốn

3.3.1. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Bảng 3.22. Tác dụng không mong muốn của thuốc trên lâm sàng

Tác dụng không mong muốn	D ₀ (n)		D ₁₀ (n)	
	n	%	n	%
Dị ứng	0	0	0	0
Buồn nôn/Nôn	0	0	0	0
Đau đầu	0	0	0	0
Hoa mắt chóng mặt	0	0	0	0

Đau bụng	0	0	0	0
Đi ngoài phân lỏng/nát	0	0	0	0

Nhận xét: Trong 10 ngày điều trị, không có người bệnh nào xuất hiện các tác dụng không mong muốn.

3.3.2. Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng

Bảng 3.23. Ảnh hưởng của thuốc lên các chỉ số cận lâm sàng

Chỉ số	D ₀	D ₁₀	p(D ₀ -D ₁₀)
Hồng cầu (T/l)	4,39 ± 0,57	4,37 ± 0,59	> 0,05
Bạch cầu (G/l)	7,25 ± 2,25	7,18 ± 2,04	> 0,05
Huyết sắc tố	131,18 ± 12,61	132,71 ± 12,68	> 0,05
ALT (U/l)	29,55 ± 14,09	29,55 ± 13,06	> 0,05
AST (U/l)	33,24 ± 11,13	33,39 ± 9,54	> 0,05
Creatinin máu(μmol/l)	86,04 ± 16,70	84,84 ± 15,44	> 0,05

Nhận xét: Sự thay đổi các chỉ số cận lâm sàng hồng cầu, bạch cầu, huyết sắc tố, AST, ALT, Creatinin sau 10 ngày không có ý nghĩa thống kê với p >0.05

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Bàn luận về đặc điểm xã hội học

Về tuổi, kết quả nghiên cứu cho thấy đối tượng nghiên cứu chủ yếu là người cao tuổi, trong đó nhóm trên 60 tuổi chiếm 73,30%. Điều này cho thấy mất ngủ là rối loạn thường gặp ở nhóm tuổi cao. Ở người cao tuổi, cấu trúc giấc ngủ có nhiều biến đổi sinh lý như giảm thời gian ngủ sâu, tăng số lần thức giấc ban đêm và rối loạn nhịp thức – ngủ, làm cho giấc ngủ trở nên kém ổn định và dễ bị gián đoạn. Ngoài ra, người cao tuổi thường đồng thời mắc các bệnh lý mạn tính và sử dụng nhiều thuốc, đây là những yếu tố có thể làm gia tăng nguy cơ mất ngủ kéo dài [42]. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu đã công bố. Patel và cộng sự (2018) khi tổng quan về mất ngủ ở người cao tuổi cho thấy tỷ lệ mất ngủ tăng rõ rệt theo tuổi, đặc biệt ở nhóm trên 60 tuổi, với các biểu hiện thường gặp là khó vào giấc và duy trì giấc ngủ [43]. Tương tự, Brewster và cộng sự cũng nhận định rằng rối loạn giấc ngủ là vấn đề phổ biến ở người cao tuổi và có xu hướng gia tăng theo tuổi do sự phối hợp của nhiều yếu tố sinh học và xã hội [44].

Về giới tính, nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn nam giới (68,90% so với 31,10%). Điều này cho thấy mất ngủ gặp nhiều hơn ở nữ giới trong mẫu nghiên cứu. Sự khác biệt này có thể liên quan đến đặc điểm nội tiết, tâm lý và xã hội ở nữ giới, đặc biệt ở giai đoạn trung niên và cao tuổi. Các nghiên cứu dịch tễ học cũng ghi nhận nữ giới có nguy cơ mắc mất ngủ cao hơn nam giới. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Zhang và cộng sự (2019), trong đó tác giả ghi nhận tỷ lệ mất ngủ ở nữ cao hơn nam có ý nghĩa thống kê [45]. Một nghiên cứu khác của Zeng và cộng sự (2020) cũng cho thấy nữ giới thường báo cáo các triệu chứng mất ngủ và chất lượng giấc ngủ kém nhiều hơn nam giới [46].

Về trình độ học vấn, đa số người bệnh có trình độ THPT trở lên (93,40%), trong đó nhóm THPT chiếm tỷ lệ cao nhất (66,70%). Điều này cho thấy đối tượng nghiên cứu có trình độ học vấn tương đối đồng đều, đủ khả năng nhận thức và tự đánh giá tình trạng giấc ngủ thông qua các công cụ chuẩn hóa như PSQI.

Về nghề nghiệp, nhóm hưu trí chiếm tỷ lệ cao nhất (68,90%). Điều này phản ánh đúng đặc điểm tuổi tác của đối tượng nghiên cứu. Sau khi nghỉ hưu, sự thay đổi nhịp sinh hoạt, giảm mức độ hoạt động thể lực và giảm vai trò xã hội có thể làm rối loạn nhịp sinh học, từ đó ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ. Nhận định này phù hợp với kết quả nghiên cứu trước đó, những thay đổi về lối sống và hoạt động xã hội sau nghỉ hưu là yếu tố nguy cơ quan trọng của rối loạn giấc ngủ ở người cao tuổi [47].

4.1.2. Bàn luận về đặc điểm tình trạng mất ngủ

Kết quả nghiên cứu cho thấy toàn bộ đối tượng đều có chất lượng giấc ngủ kém trước điều trị, thể hiện qua thời lượng giấc ngủ ngắn, thời gian vào giấc kéo dài, hiệu suất giấc ngủ thấp và điểm PSQI ở mức bệnh lý. Điều này cho thấy người bệnh mất ngủ có mức độ ảnh hưởng rõ rệt đến giấc ngủ ban đêm cũng như chức năng ban ngày.

Về thời lượng giấc ngủ, kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian ngủ trung bình của đối tượng nghiên cứu chỉ đạt $3,18 \pm 0,39$ giờ mỗi đêm. Phần lớn người bệnh ngủ trên 3 giờ (66,7%), song vẫn ở mức thấp hơn nhiều so với nhu cầu sinh lý bình thường của người trưởng thành và người cao tuổi. Không ghi nhận trường hợp nào ngủ dưới 1 giờ, cho thấy đa số người bệnh vẫn duy trì được giấc ngủ ở mức tối thiểu, nhưng không đủ để đảm bảo hồi phục thể chất và tinh thần. Điều này phản ánh đặc điểm của mất ngủ, trong đó người bệnh thường không mất ngủ hoàn toàn mà chủ yếu là giảm thời lượng và chất lượng giấc ngủ. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy thời lượng ngủ ngắn kéo dài là đặc điểm thường gặp ở người bệnh mất ngủ mạn tính và có liên quan đến suy giảm chức năng ban ngày. Roth và cộng sự (2007) khi tổng quan về mất ngủ đã nhấn mạnh rằng mất ngủ không chỉ là giảm thời gian ngủ mà còn bao gồm giấc ngủ không hồi phục và kèm theo mệt mỏi, giảm hiệu quả hoạt động vào ban ngày [48].

Về thời gian vào giấc, phần lớn người bệnh cần trên 30 phút để đi vào giấc ngủ, phản ánh biểu hiện khó vào giấc – một trong những triệu chứng cốt lõi của rối loạn mất ngủ. Theo Morin và cộng sự (2012), khó vào giấc và khó duy trì giấc ngủ là hai biểu hiện thường gặp nhất của mất ngủ mạn tính, có thể tồn tại riêng rẽ hoặc phối

hợp ở cùng một người bệnh [49]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận định này.

Về hiệu suất giấc ngủ, các đối tượng tham gia nghiên cứu đều ở mức thấp, phản ánh sự chênh lệch lớn giữa thời gian nằm trên giường và thời gian ngủ thực tế. Hiệu suất giấc ngủ thấp cho thấy giấc ngủ bị gián đoạn nhiều, không liên tục và kém hiệu quả. Theo Buysse và cộng sự (1988), hiệu suất giấc ngủ dưới 65% được xếp vào mức rất kém và thường gặp ở các trường hợp mất ngủ có mức độ từ trung bình đến nặng [20].

4.2. Bàn luận về hiệu quả điều trị

Mất ngủ là một rối loạn giấc ngủ phức tạp, biểu hiện không chỉ ở sự suy giảm về thời lượng giấc ngủ mà còn bao gồm khó vào giấc, giấc ngủ không sâu, thức giấc nhiều lần trong đêm và suy giảm chức năng ban ngày. Do đó, việc đánh giá hiệu quả điều trị mất ngủ cần tiếp cận một cách toàn diện, kết hợp cả các chỉ tiêu định lượng và định tính. Trong nghiên cứu này, các chỉ tiêu lâm sàng được lựa chọn bao gồm: thời lượng giấc ngủ, thời gian vào giấc, hiệu suất giấc ngủ, chất lượng giấc ngủ chủ quan, các rối loạn trong giấc ngủ và rối loạn ban ngày, cùng với tổng điểm Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

Thang điểm PSQI được lựa chọn làm công cụ đánh giá trung tâm do đây là thang đo đã được chuẩn hóa và sử dụng rộng rãi trong nghiên cứu lâm sàng về mất ngủ. PSQI cho phép đánh giá chất lượng giấc ngủ trong 1 tháng thông qua 7 thành tố: thời lượng giấc ngủ, thời gian vào giấc, hiệu suất giấc ngủ, chất lượng giấc ngủ chủ quan, rối loạn trong giấc ngủ, sử dụng thuốc ngủ và rối loạn chức năng ban ngày. Tổng điểm PSQI >5 được xem là có rối loạn giấc ngủ có ý nghĩa lâm sàng, với độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán mất ngủ. Nghiên cứu của Buysse và cộng sự cho thấy PSQI có độ tin cậy nội tại tốt và khả năng phân biệt rõ giữa nhóm mất ngủ và nhóm ngủ bình thường [20].

Bên cạnh tổng điểm PSQI, việc phân tích riêng lẻ từng thành tố cho phép đánh giá chi tiết hơn các khía cạnh của giấc ngủ và theo dõi sự cải thiện của từng biểu hiện cụ thể trong quá trình điều trị. Điều này đặc biệt cần thiết trong các nghiên cứu can

thiệt ngắn ngày, khi sự cải thiện có thể diễn ra theo trình tự khác nhau giữa các thành tố của giấc ngủ [50].

4.2.1. Bàn luận về kết quả cải thiện thời lượng giấc ngủ

Kết quả nghiên cứu cho thấy, phương pháp sử dụng Ích khí an thần –HVY” kết hợp laser nội mạch có tác dụng cải thiện thời lượng giấc ngủ của người bệnh mất ngủ không thực tồn. Trước điều trị (D0), thời lượng giấc ngủ trung bình chỉ đạt $3,18 \pm 0,39$ giờ, phản ánh tình trạng mất ngủ nặng và kéo dài. Sau 3 ngày điều trị (D3), thời lượng giấc ngủ tăng lên $4,88 \pm 0,43$ giờ và đến ngày thứ 10 (D10) đạt $6,28 \pm 0,41$ giờ. Sự khác biệt giữa các thời điểm đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, cho thấy hiệu quả can thiệp rõ rệt cả về mặt thống kê và lâm sàng.

Về ý nghĩa lâm sàng, mức tăng hơn 3 giờ ngủ mỗi đêm sau 10 ngày điều trị là một cải thiện đáng kể, giúp người bệnh tiệm cận với nhu cầu giấc ngủ sinh lý bình thường, đặc biệt ở nhóm người cao tuổi. Theo Riemann và cộng sự, cải thiện thời lượng giấc ngủ từ $\geq 1-2$ giờ đã được xem là có ý nghĩa lâm sàng rõ rệt trong điều trị mất ngủ mạn tính [51]. Do đó, kết quả đạt được trong nghiên cứu này cho thấy phương pháp can thiệp có hiệu quả cao trong phục hồi thời lượng giấc ngủ.

Kết quả nghiên cứu tương tự với nghiên cứu của Mai Thị Đào và cộng sự năm 2025, làm tăng thời lượng giấc ngủ của người bệnh sau 18 ngày điều trị, thời lượng giấc ngủ tăng lên $6,29 \pm 0,60$ (giờ) [34]. So với nghiên cứu của Nguyễn Đức Minh (2021) cũng cho kết quả tương tự, tuy nhiên cải thiện ở mức thấp hơn, cụ thể thời lượng giấc ngủ trung bình mỗi đêm của nhóm nghiên cứu cấy chỉ kết hợp với các bài tập dưỡng sinh trong điều trị mất ngủ không thực tồn thể Tâm tỳ hư tăng đáng kể từ $4,01 \pm 0,53$ giờ lên mức $6,76 \pm 0,40$ [37].

4.2.2. Bàn luận về kết quả cải thiện thời gian vào giấc

Kết quả nghiên cứu cho thấy, phương pháp sử dụng Ích khí an thần –HVY” kết hợp laser nội mạch có tác dụng cải thiện thời gian vào giấc của người bệnh mất ngủ không thực tồn. Tại thời điểm trước điều trị, thời gian vào giấc trung bình là $42,33 \pm 9,21$ phút, trong đó phần lớn người bệnh cần từ 31-60 phút để đi vào giấc

ngủ. Sau 3 ngày điều trị, thời gian này giảm xuống còn $37,47 \pm 9,86$ phút và đến ngày thứ 10 chỉ còn $25,75 \pm 8,48$ phút. Sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Theo các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị mất ngủ, thời gian vào giấc trên 30 phút được xem là biểu hiện điển hình của khó vào giấc và mất ngủ mạn tính [51]. Việc rút ngắn thời gian vào giấc xuống dưới 30 phút ở phần lớn người bệnh tại thời điểm sau 10 ngày điều trị cho thấy phương pháp can thiệp đã tác động hiệu quả vào một trong những triệu chứng chính của mất ngủ.

Kết quả tương tự với nghiên cứu của Mai Thị Đào (2025), tuy nhiên nghiên cứu này làm giảm thời gian đi vào giấc ngủ tốt hơn, thời gian vào giấc ngủ trung bình của người bệnh D0 là $71,86 \pm 17,61$ (phút) sau 18 ngày giảm còn $29,10 \pm 13,91$ (phút) [34].

4.2.3. Bàn luận về kết quả cải thiện hiệu suất giấc ngủ

Hiệu suất giấc ngủ là một trong những chỉ tiêu quan trọng phản ánh mức độ hiệu quả của giấc ngủ, được tính bằng tỷ lệ giữa thời gian ngủ thực tế và tổng thời gian nằm trên giường. Chỉ số này không chỉ phản ánh thời lượng ngủ mà còn thể hiện mức độ liên mạch và chất lượng của giấc ngủ. Theo các hướng dẫn của AASM, hiệu suất giấc ngủ dưới 85% được xem là bất thường và thường gặp ở người bệnh mất ngủ mạn tính [52].

Trong nghiên cứu này, trước điều trị, toàn bộ người bệnh đều có hiệu suất giấc ngủ dưới 65%, với giá trị trung bình chỉ đạt $45,76 \pm 6,40\%$. Kết quả này cho thấy tình trạng mất ngủ của đối tượng nghiên cứu không chỉ biểu hiện bằng thời lượng ngủ ngắn mà còn đặc trưng bởi giấc ngủ kém hiệu quả, thời gian thức nhiều trong đêm và khó duy trì giấc ngủ. Theo Perlis và cộng sự, hiệu suất giấc ngủ thấp là hệ quả trực tiếp của trạng thái tăng hoạt hóa thần kinh. Đây là một cơ chế bệnh sinh trung tâm của mất ngủ mạn tính [53].

Kết quả nghiên cứu cho thấy, phương pháp sử dụng Ích khí an thần –HVY” kết hợp laser nội mạch có tác dụng cải thiện hiệu suất giấc ngủ của người bệnh mất ngủ không thực tồn. Sau 3 ngày điều trị, giá trị hiệu suất giấc ngủ trung bình từ $45,76 \pm 6,40\%$ tăng lên $70,10 \pm 7,49\%$, trong đó đa số người bệnh đạt mức từ 65–75%. Đến

ngày thứ 10, hiệu suất giấc ngủ trung bình đạt $89,90 \pm 4,50\%$, với 84,40% người bệnh có hiệu suất giấc ngủ trên 85%. Sự cải thiện này có ý nghĩa thống kê rõ rệt với $p < 0,05$ khi so sánh giữa các thời điểm D0-D3, D3-D10 và D0-D10. Về mặt lâm sàng, việc HSGN đạt và vượt ngưỡng 85% cho thấy giấc ngủ của người bệnh đã trở nên hiệu quả và gần với giấc ngủ sinh lý bình thường.

So sánh các nghiên cứu của Mẫn Thị Hồng Thảo (2025) hiệu suất giấc ngủ được nâng cao từ 56,31% lên mức 74,60%, nghiên cứu của chúng tôi cho hiệu suất giấc ngủ tốt hơn ($45,76 \pm 6,40\%$ tăng lên $70,10 \pm 7,49\%$) [36].

Sự cải thiện mạnh mẽ hiệu suất giấc ngủ có thể được lý giải bởi tác động đồng thời lên nhiều thành tố cấu thành giấc ngủ. Trước hết, hiệu suất giấc ngủ chịu ảnh hưởng trực tiếp bởi thời gian vào giấc và thời lượng giấc ngủ. Trong nghiên cứu này, thời gian vào giấc được rút ngắn đáng kể, trong khi thời lượng giấc ngủ tăng rõ rệt theo thời gian điều trị. Sự thay đổi đồng thời của hai yếu tố này đã góp phần làm giảm thời gian thức khi nằm trên giường, từ đó làm tăng hiệu suất giấc ngủ. Riemann và cộng sự cho rằng cải thiện HSGN thường là kết quả tổng hợp của việc giảm khó vào giấc, giảm thức giấc giữa đêm và kéo dài thời gian ngủ liên tục [51].

4.2.4. Bàn luận về kết quả cải thiện chất lượng giấc ngủ chủ quan

Chất lượng giấc ngủ chủ quan là một chỉ tiêu quan trọng trong đánh giá hiệu quả điều trị mất ngủ, phản ánh trực tiếp cảm nhận của người bệnh về mức độ thỏa mãn với giấc ngủ của mình. Sự cải thiện chủ quan về giấc ngủ có mối liên quan chặt chẽ với cải thiện chất lượng sống, khả năng lao động và chức năng ban ngày, đôi khi chỉ tiêu này còn phản ánh hiệu quả điều trị rõ rệt dù các chỉ số khách quan không thay đổi tương đương [54].

Kết quả nghiên cứu cho thấy, phương pháp sử dụng Ích khí an thần –HVY” kết hợp laser nội mạch có tác dụng cải thiện chất lượng giấc ngủ chủ quan của người bệnh mất ngủ không thực tồn. Trước điều trị, 100% người bệnh tự đánh giá chất lượng giấc ngủ ở mức kém, cho thấy tình trạng mất ngủ không chỉ nặng về mặt số lượng mà còn gây bất mãn rõ rệt về mặt cảm nhận chủ quan. Sau 3 ngày điều trị, tỷ lệ giấc ngủ kém giảm mạnh xuống còn 13,30%, trong khi phần lớn người bệnh chuyển sang mức

trung bình (48,90%) và khá (37,80%). Đến ngày thứ 10 (D10), không còn trường hợp nào đánh giá giấc ngủ ở mức kém; đa số người bệnh đánh giá giấc ngủ ở mức khá (71,1%) và một tỷ lệ nhất định đạt mức tốt (11,10%). Sự cải thiện này có ý nghĩa thống kê rõ rệt với $p < 0,05$.

Về mặt lâm sàng, sự thay đổi này cho thấy người bệnh không chỉ ngủ lâu hơn hay ngủ hiệu quả hơn, mà còn thực sự cảm nhận được sự phục hồi của giấc ngủ. Theo Buysse và cộng sự, chất lượng giấc ngủ chủ quan là một thành tố cốt lõi trong thang điểm PSQI và có giá trị dự báo tốt đối với sự cải thiện chức năng ban ngày cũng như mức độ hài lòng của người bệnh với điều trị [20]. Do đó, sự cải thiện rõ rệt về chất lượng giấc ngủ chủ quan trong nghiên cứu này là một minh chứng quan trọng cho hiệu quả thực sự của phương pháp can thiệp.

Sự cải thiện chất lượng giấc ngủ chủ quan có thể được lý giải bởi tác động tổng hợp lên nhiều khía cạnh của giấc ngủ. Trong nghiên cứu này, thời gian vào giấc được rút ngắn, thời lượng giấc ngủ tăng lên và hiệu suất giấc ngủ đạt mức gần bình thường. Những thay đổi này góp phần làm giấc ngủ trở nên liền mạch, ít gián đoạn hơn và giúp người bệnh thức dậy với cảm giác nghỉ ngơi tốt hơn, từ đó cải thiện đánh giá chủ quan về giấc ngủ. Kyle và cộng sự cho rằng cảm nhận chủ quan về giấc ngủ chịu ảnh hưởng mạnh mẽ bởi tính liên tục của giấc ngủ và mức độ tỉnh táo sau khi thức dậy, hơn là chỉ bởi tổng thời gian ngủ [55].

So sánh với các nghiên cứu khác nghiên cứu này tương đồng với nghiên cứu của Dương Thành Đồng (2025), Trần Thị Hồng Ngải (2025), thấp hơn nghiên cứu của Mai Thị Đào (2025) chất lượng giấc ngủ theo đánh giá chủ quan của người bệnh có tiến triển tốt: sau 18 ngày điều trị chất lượng tốt chiếm 46,0%, khá chiếm 40,0% [33][34][36].

4.2.5. Bàn luận về kết quả cải thiện tình trạng rối loạn trong giấc ngủ và các rối loạn trong ngày

Rối loạn trong giấc ngủ (như tỉnh giấc giữa đêm, thức dậy sớm, ác mộng, cảm giác khó chịu về nhiệt, đau nhức, khó thở hoặc ho, ngáy) và các rối loạn trong ngày (buồn ngủ ban ngày, giảm tỉnh táo, giảm hiệu suất lao động, khó duy trì sự nhiệt tình

trong công việc và sinh hoạt xã hội) là những biểu hiện thường gặp ở người bệnh mất ngủ không thực tồn. Các rối loạn này không chỉ phản ánh mức độ nặng của bệnh mà còn là nguyên nhân trực tiếp làm suy giảm chất lượng sống và chức năng ban ngày của người bệnh [48].

Trong nghiên cứu này, trước điều trị, đa số người bệnh ghi nhận nhiều dạng rối loạn trong giấc ngủ, đặc biệt là tình trạng tỉnh giấc giữa đêm, thức dậy sớm và cảm giác ngủ không sâu. Đồng thời, các rối loạn trong ngày như buồn ngủ ban ngày, giảm khả năng duy trì tỉnh táo khi làm việc, ăn uống hoặc tham gia các hoạt động xã hội cũng xuất hiện với tỷ lệ cao. Điều này phù hợp với nhận định của Ohayon và cộng sự, cho rằng mất ngủ mạn tính thường đi kèm với sự phân mảnh giấc ngủ và suy giảm rõ rệt chức năng ban ngày [56].

Sau can thiệp, các rối loạn trong giấc ngủ giảm rõ rệt và cải thiện dần theo thời gian điều trị. Tỷ lệ người bệnh còn tỉnh giấc nhiều lần trong đêm, thức dậy sớm hoặc gặp các khó chịu trong giấc ngủ giảm đáng kể sau 3 ngày và cải thiện rõ rệt sau 10 ngày điều trị. Sự cải thiện này cho thấy giấc ngủ không chỉ được kéo dài về thời lượng mà còn trở nên liền mạch và ổn định hơn. Theo Riemann và cộng sự, giảm số lần thức giấc và giảm phân mảnh giấc ngủ là một trong những mục tiêu quan trọng trong điều trị mất ngủ, do có mối liên quan trực tiếp với cải thiện cảm nhận chủ quan và chức năng ban ngày [51]. Song song với sự cải thiện các rối loạn trong giấc ngủ, các rối loạn trong ngày cũng được cải thiện rõ rệt. Người bệnh có khả năng duy trì tỉnh táo tốt hơn khi tham gia các hoạt động ban ngày như làm việc, ăn uống và giao tiếp xã hội; đồng thời giảm cảm giác mệt mỏi và giảm khó khăn trong việc duy trì sự nhiệt tình trong công việc. Điều này phù hợp với các nghiên cứu cho thấy cải thiện tính liên tục và hiệu quả của giấc ngủ có mối liên quan chặt chẽ với cải thiện tỉnh táo ban ngày và hiệu suất hoạt động [55].

Nghiên cứu có kết quả tương tự với kết quả các rối loạn ban ngày có sự giảm rõ tại các thời điểm của Trần Thị Hồng Ngai năm 2025[24].

4.2.6. Bàn luận về sự biến đổi các triệu chứng thứ phát sau mất ngủ trước và sau điều trị

Các triệu chứng thứ phát sau mất ngủ là hệ quả thường gặp của tình trạng thiếu ngủ kéo dài và giấc ngủ kém hiệu quả. Các triệu chứng thường gặp bao gồm mệt mỏi kéo dài, giảm tập trung và trí nhớ, giảm khả năng lao động, dễ cáu gắt, lo âu, suy giảm động lực làm việc và chất lượng sống. Những biểu hiện này không chỉ phản ánh mức độ nặng của mất ngủ mà còn là yếu tố trực tiếp làm suy giảm chất lượng sống và chức năng xã hội của người bệnh [48]. Do đó, việc đánh giá sự thay đổi các triệu chứng thứ phát trước và sau điều trị có ý nghĩa quan trọng trong việc xác định hiệu quả điều trị toàn diện.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trước điều trị, tỷ lệ người bệnh có biểu hiện mệt mỏi rất cao, chiếm 82,20%. Đây là triệu chứng thứ phát phổ biến nhất, phản ánh tình trạng suy giảm năng lượng và phục hồi kém do mất ngủ kéo dài. Sau 3 ngày điều trị, tỷ lệ mệt mỏi chưa có sự cải thiện, thậm chí tăng nhẹ lên 88,90%, cho thấy trong giai đoạn rất sớm, triệu chứng mệt mỏi ban ngày chưa kịp đáp ứng với điều trị. Tuy nhiên, đến ngày thứ 10 (D10), tỷ lệ mệt mỏi giảm mạnh xuống còn 13,30%. Sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê rất rõ rệt với $p < 0,05$. Sự cải thiện mệt mỏi xuất hiện muộn hơn so với các chỉ tiêu giấc ngủ có thể được lý giải bởi đặc điểm sinh lý của triệu chứng này. Theo Kyle và cộng sự, mệt mỏi ban ngày là hậu quả tích lũy của thiếu ngủ kéo dài và thường chỉ cải thiện khi giấc ngủ được phục hồi ổn định trong một khoảng thời gian nhất định, thay vì cải thiện ngay lập tức sau những ngày đầu điều trị [55]. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với nhận định đó, khi mệt mỏi không cải thiện rõ tại D3 nhưng giảm mạnh tại D10, thời điểm các chỉ số như thời lượng giấc ngủ, hiệu suất giấc ngủ và chất lượng giấc ngủ chủ quan đã cải thiện rõ rệt.

Đối với triệu chứng giảm chú ý, trước điều trị có 37,80% người bệnh gặp tình trạng này. Sau 3 ngày điều trị, tỷ lệ giảm chú ý chưa thay đổi, vẫn ở mức 37,80%, cho thấy sự cải thiện chức năng nhận thức ban ngày không xuất hiện sớm. Tuy nhiên, đến D10, tỷ lệ giảm chú ý giảm xuống còn 13,30%, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Kết quả này cho thấy khả năng tập trung và chú ý của người bệnh được cải thiện đáng kể sau khi giấc ngủ được phục hồi tương đối ổn định. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng suy giảm chú ý và khả năng tập trung là một trong những rối loạn

nhận thức thường gặp nhất ở người bệnh mất ngủ mạn tính, có liên quan chặt chẽ đến phân mảnh giấc ngủ và giảm hiệu suất giấc ngủ [57]. Trong nghiên cứu này, hiệu suất giấc ngủ tăng rõ rệt và đạt gần mức bình thường tại D10, điều này có thể giải thích cho sự cải thiện đáng kể của triệu chứng giảm chú ý tại cùng thời điểm. Theo Riemann và cộng sự, cải thiện tính liên tục và hiệu quả của giấc ngủ là yếu tố then chốt giúp phục hồi chức năng nhận thức ban ngày [51].

Trong toàn bộ quá trình nghiên cứu, không ghi nhận trường hợp nào xuất hiện triệu chứng hay quên và lo lắng ở cả ba thời điểm D0, D3 và D10. Điều này cho thấy đối tượng nghiên cứu không có biểu hiện rối loạn lo âu hay suy giảm trí nhớ rõ rệt ngay từ đầu, đồng thời phương pháp điều trị không làm phát sinh thêm các triệu chứng tâm thần – thần kinh bất lợi trong quá trình can thiệp.

4.2.7. Bàn luận kết quả cải thiện tình trạng mất ngủ trên hai thể YHCT

Trong nghiên cứu này, mất ngủ được phân theo hai thể YHCT là Tâm âm hư và Tâm tỳ hư, qua các chỉ tiêu định lượng gồm thời gian vào giấc, thời lượng giấc ngủ, hiệu suất giấc ngủ và tổng điểm PSQI. Việc đánh giá riêng biệt theo từng thể bệnh cho phép làm rõ đặc điểm đáp ứng điều trị và tính phù hợp của phương pháp can thiệp đối với từng cơ chế bệnh sinh theo YHCT.

Sự cải thiện thời gian vào giấc ngủ trên hai thể bệnh

Kết quả Bảng 3.17 cho thấy, thời gian vào giấc ngủ giảm rõ rệt theo thời gian điều trị ở cả hai thể bệnh. Ở thể Tâm âm hư, thời gian vào giấc giảm từ $45,0 \pm 12,75$ phút tại D0 xuống $40,0 \pm 12,75$ phút tại D3 và còn $26,92 \pm 13,62$ phút tại D10, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các thời điểm ($p < 0,05$). Ở thể Tâm tỳ hư, thời gian vào giấc giảm từ $41,25 \pm 7,30$ phút tại D0 xuống $36,25 \pm 7,30$ phút tại D3 và còn $25,16 \pm 6,54$ phút tại D10 ($p < 0,05$).

So sánh giữa hai thể tại các thời điểm D0, D3 và D10 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này cho thấy phương pháp điều trị có hiệu quả tương đương trong việc rút ngắn thời gian vào giấc ở cả hai thể bệnh, bất kể sự khác biệt về cơ chế bệnh sinh theo YHCT.

Sự thay đổi thời lượng giấc ngủ

Theo Bảng 3.18, thời lượng giấc ngủ tăng dần và rõ rệt ở cả hai thể bệnh. Ở thể Tâm âm hư, thời lượng giấc ngủ tăng từ $3,06 \pm 0,38$ giờ tại D0 lên $4,83 \pm 0,41$ giờ tại D3 và đạt $6,29 \pm 0,49$ giờ tại D10, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Ở thể Tâm tỳ hư, thời lượng giấc ngủ tăng từ $3,23 \pm 0,38$ giờ tại D0 lên $4,90 \pm 0,44$ giờ tại D3 và đạt $6,27 \pm 0,38$ giờ tại D10 ($p < 0,05$).

Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai thể tại cùng thời điểm đánh giá ($p > 0,05$). Như vậy, mức tăng thời lượng giấc ngủ sau 10 ngày điều trị là tương đương ở hai thể bệnh.

Sự cải thiện hiệu suất giấc ngủ

Hiệu suất giấc ngủ là chỉ tiêu phản ánh chất lượng và tính liên tục của giấc ngủ. Kết quả Bảng 3.19 cho thấy, hiệu suất giấc ngủ tăng mạnh ở cả hai thể bệnh sau điều trị. Ở thể Tâm âm hư, hiệu suất giấc ngủ tăng từ $43,66 \pm 6,25\%$ tại D0 lên $68,76 \pm 6,14\%$ tại D3 và đạt $89,38 \pm 3,77\%$ tại D10 ($p < 0,05$). Ở thể Tâm tỳ hư, hiệu suất giấc ngủ tăng từ $46,61 \pm 6,36\%$ tại D0 lên $70,58 \pm 8,00\%$ tại D3 và đạt $90,11 \pm 4,81\%$ tại D10 ($p < 0,05$).

Mặc dù thể Tâm tỳ hư có xu hướng đạt hiệu suất giấc ngủ cao hơn nhẹ tại D10, nhưng sự khác biệt giữa hai thể không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này cho thấy phương pháp can thiệp giúp phục hồi hiệu quả giấc ngủ một cách đồng đều ở cả hai thể, đưa hiệu suất giấc ngủ về ngưỡng gần bình thường ($>85\%$).

Sự thay đổi tổng điểm PSQI trên hai thể YHCT

Tổng điểm PSQI phản ánh mức độ rối loạn giấc ngủ tổng thể. Kết quả Bảng 3.20 cho thấy, tổng điểm PSQI giảm sâu và có ý nghĩa thống kê ở cả hai thể bệnh. Ở thể Tâm âm hư, tổng điểm PSQI giảm từ $16,23 \pm 0,60$ điểm tại D0 xuống $10,77 \pm 1,70$ điểm tại D3 và còn $3,85 \pm 1,73$ điểm tại D10 ($p < 0,05$). Ở thể Tâm tỳ hư, tổng điểm PSQI giảm từ $16,59 \pm 0,67$ điểm tại D0 xuống $11,16 \pm 2,14$ điểm tại D3 và còn $4,50 \pm 1,63$ điểm tại D10 ($p < 0,05$).

Mặc dù mức giảm tuyệt đối của PSQI ở thể Tâm âm hư có xu hướng lớn hơn so với thể Tâm tỳ hư, tuy nhiên sự khác biệt giữa hai thể tại các thời điểm đều không

có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này cho thấy hiệu quả cải thiện mức độ mất ngủ tổng thể là tương đương ở hai thể bệnh.

4.2.8. Bàn luận về cơ chế tác động của phương pháp

Mất ngủ được xem là hậu quả của tình trạng tăng kích hoạt thần kinh trung ương, kèm theo rối loạn cân bằng giữa các hệ dẫn truyền thần kinh ức chế và kích thích, cùng với rối loạn hoạt động của hệ thần kinh thực vật và trục hạ đồi – tuyến yên – thượng thận [58], [59]. Những thay đổi này dẫn đến khó vào giấc, giấc ngủ nông, phân mảnh và giảm hiệu suất giấc ngủ, đồng thời gây ra các rối loạn chức năng ban ngày như mệt mỏi và suy giảm nhận thức. Trên cơ sở sinh lý bệnh học hiện đại của mất ngủ, các phương pháp điều trị có hiệu quả thường tác động đa cơ chế, bao gồm giảm kích hoạt thần kinh trung ương, tăng cường dẫn truyền ức chế, điều hòa thần kinh thực vật và cải thiện chức năng chuyển hóa và tưới máu não [58].

Viên nén Ích khí an thần là sự phối hợp của nhiều dược liệu, trong đó mỗi thành phần có các tác dụng khác nhau. Dưới góc nhìn YHHĐ, các dược liệu này không phải tất cả đều có tác dụng an thần trung ương trực tiếp, mà tham gia vào quá trình cải thiện giấc ngủ thông qua các cơ chế bổ trợ và gián tiếp.

Lạc tiên là dược liệu có bằng chứng tương đối rõ ràng nhất trong nhóm về tác dụng an thần. Các nghiên cứu dược lý cho thấy chiết xuất Lạc tiên có tương tác với hệ dẫn truyền GABAergic, bao gồm ức chế tái hấp thu GABA và ảnh hưởng lên thụ thể A/B, gợi ý một cơ chế góp phần làm giảm hoạt động thần kinh trung ương và hỗ trợ chìm vào giấc ngủ trong mô hình động vật. Nhiều nghiên cứu in vivo cũng ghi nhận chiết xuất này tăng tổng thời gian ngủ và giảm thức giấc ở động vật thí nghiệm [60], [61]. Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi khi ghi nhận sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về thời gian vào giấc và điểm số PSQI sau điều trị.

Bình vôi là dược liệu chứa nhiều alkaloid có hoạt tính sinh học trên hệ thần kinh trung ương, trong đó L-tetrahydropalmatine (L-THP) được xem là hoạt chất quan trọng nhất liên quan đến tác dụng an thần. Các nghiên cứu dược lý cho thấy L-THP có khả năng đối kháng thụ thể dopaminergic, đặc biệt là thụ thể D₂, từ đó làm giảm hoạt hóa dopaminergic trung ương là hệ thống đóng vai trò quan trọng trong

duy trì trạng thái thức và hưng phấn thần kinh [62], [63]. Bên cạnh đó, các công bố trước đó cho thấy L-THP còn có tác dụng làm giảm hoạt động thần kinh trung ương phụ thuộc liều, kéo dài thời gian ngủ do thuốc gây ngủ và làm giảm hành vi kích thích ở động vật thí nghiệm, qua đó củng cố vai trò an thần của dược liệu này [64]. Cơ chế này góp phần làm giảm lo âu và bồn chồn là những yếu tố có liên quan mật thiết đến sinh lý bệnh của mất ngủ mạn tính.

Vông nem có khả năng tác động lên hệ thần kinh trung ương thông qua việc làm thay đổi các hành vi liên quan đến lo âu và trạng thái cảm xúc. Trong các mô hình thực nghiệm, chiết xuất từ Vông nem đã được chứng minh làm giảm các hành vi lo âu trong các nghiệm pháp hành vi chuẩn như mê cung chữ thập nâng cao và thử nghiệm hành vi mở ở chuột, đồng thời ảnh hưởng đến các chỉ số hành vi phản ánh mức độ kích hoạt của hệ thần kinh trung ương [65], [66]. Những kết quả này cho thấy dược liệu có hoạt tính sinh học nhất định đối với hệ thần kinh trung ương, đặc biệt liên quan đến việc điều hòa trạng thái căng thẳng và lo âu.

Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu đã được công bố. Phạm Quốc Bình và cộng sự đã đánh giá tác dụng an thần của viên nén Ích khí an thần - HVY trên thực nghiệm, cho thấy viên nén Ích khí an thần – HVY có tác dụng làm giảm thời gian bám trên trục quay Rotarod; giảm số lần di chuyển theo chiều dọc, chiều ngang trên mô hình hoạt động ký; tăng số lần lưu lại nhánh đóng và nhánh mở trên mô hình dấu cộng nâng cao; kéo dài thời gian khởi phát cơn co giật và thời gian chuột chết sau khi tiêm nikethamid có khác biệt so với lô chứng sinh học và thời điểm trước khi dùng thuốc thử ($p < 0,05$) [38].

Laser nội mạch là phương pháp sử dụng ánh sáng laser công suất thấp chiếu trực tiếp vào máu tuần hoàn nhằm tạo ra các tác động sinh học mang tính toàn thân, khác với các kỹ thuật laser chỉ tác động tại chỗ [67]. Theo các nghiên cứu về sinh lý bệnh mất ngủ, mất ngủ mạn tính thường liên quan đến tình trạng tăng stress oxy hóa, rối loạn chuyển hóa năng lượng tế bào và suy giảm khả năng phục hồi sinh lý của cơ thể, đặc biệt có liên quan đến rối loạn hoạt động của hệ thần kinh trung ương và trục hạ đồi – tuyến yên – thượng thận [51]. Các nghiên cứu cho thấy ánh sáng laser công

suất thấp khi tác động lên máu có thể ảnh hưởng đến hoạt động của ty thể thông qua các enzyme hô hấp tế bào, từ đó thúc đẩy quá trình tạo năng lượng và làm tăng tổng hợp ATP ở mức tế bào [68]. Sự cải thiện chuyển hóa năng lượng và chức năng ty thể được xem là yếu tố liên quan giúp giảm tình trạng mệt mỏi mạn tính và cải thiện chức năng ban ngày là những biểu hiện thường gặp ở người bệnh mất ngủ mạn tính và có liên quan trực tiếp đến các thành phần chức năng ban ngày trong thang điểm PSQI [69]. Mặc dù hiện nay chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá trực tiếp tác động của laser nội mạch lên giấc ngủ bằng các phương pháp khách quan như đa ký giấc ngủ, nhưng những tiềm năng cải thiện về stress oxy hóa, chuyển hóa năng lượng và chức năng ban ngày có thể lý giải cho sự cải thiện điểm số PSQI ghi nhận sau điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi.

Giá trị cốt lõi của phương pháp nằm ở cơ chế hiệp đồng tác động đa đích, giải quyết đồng thời cả triệu chứng lẫn căn nguyên của mất ngủ không thực tổn. Trong khi viên nén Ích khí an thần - HVY đóng vai trò là gốc, sử dụng tinh hoa dược liệu để bồi bổ tâm tỳ, dưỡng huyết và an thần theo quy luật sinh học tự nhiên của Y học cổ truyền, thì Laser nội mạch đóng vai trò là ngọn nhưng mang tính đột phá về kỹ thuật, giúp cải thiện tức thì vi tuần hoàn não và điều hòa trương lực mạch máu. Sự kết hợp này tạo ra một vòng lặp trị liệu khép kín, Laser nội mạch khai thông dòng chảy huyết học và tăng cường oxy mô não, tạo tiền đề lý tưởng để các hoạt chất thảo dược trong viên nén HVY được hấp thu và phát huy tối đa hiệu năng an định hệ thần kinh. Kết quả điều trị không chỉ dừng lại ở việc kéo dài thời lượng giấc ngủ, mà quan trọng hơn là phục hồi chất lượng giấc ngủ sâu, giúp người bệnh tỉnh táo, minh mẫn khi thức dậy mà không gặp phải trạng thái mệt mỏi hay lệ thuộc như các nhóm thuốc an thần hóa dược. Đây chính là giải pháp điều trị toàn diện, hướng tới sự cân bằng bền vững giữa thân và tâm cho người bệnh.

4.3. Bàn luận về tác dụng không mong muốn của phương pháp

Trong nghiên cứu này, tác dụng không mong muốn của phương pháp được đánh giá thông qua các chỉ tiêu lâm sàng (theo dõi liên tục từ thời điểm D0 tới D10) và cận lâm sàng tại các thời điểm D0 và D10. Kết quả theo dõi lâm sàng cho thấy,

trong suốt 10 ngày điều trị, không ghi nhận trường hợp nào xuất hiện các tác dụng không mong muốn như dị ứng, buồn nôn hoặc nôn, đau đầu, hoa mắt chóng mặt, đau bụng hay rối loạn tiêu hóa. Điều này cho thấy phương pháp điều trị có mức độ dung nạp tốt trên lâm sàng đối với đối tượng nghiên cứu.

Về các chỉ tiêu cận lâm sàng, kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê giữa thời điểm trước điều trị D0 và sau điều trị D10 đối với các chỉ số huyết học như số lượng hồng cầu, bạch cầu và nồng độ huyết sắc tố ($p > 0,05$). Điều này chứng tỏ phương pháp điều trị không ảnh hưởng bất lợi đến hệ tạo máu trong thời gian nghiên cứu. Đối với chức năng gan và thận, các chỉ số men gan (AST, ALT) và creatinin máu sau điều trị không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($p > 0,05$). Các giá trị trung bình của các chỉ số này đều nằm trong giới hạn sinh lý và không ghi nhận xu hướng tăng bất thường sau can thiệp. Kết quả này cho thấy phương pháp điều trị không gây ảnh hưởng bất lợi lên chức năng gan và thận trong thời gian theo dõi.

Tổng hợp các kết quả lâm sàng và cận lâm sàng cho thấy phương pháp điều trị bằng viên nén Ích khí an thần kết hợp laser nội mạch có tính an toàn tốt, không ghi nhận tác dụng không mong muốn trong thời gian nghiên cứu.

KẾT LUẬN

Sau quá trình nghiên cứu tác dụng của viên nén “Ích khí an thần –HVY” kết hợp laser nội mạch trong điều trị mất ngủ không thực tồn, trên hai thể bệnh Tâm tý hư và Tâm âm hư chúng tôi có kết luận như sau:

1. Viên nén “Ích khí an thần –HVY” kết hợp laser nội mạch có hiệu quả trong điều trị mất ngủ không thực tồn

Tác dụng cải thiện trên tất cả các tiêu chí:

- Giảm thời gian vào giấc: Từ $42,33 \pm 9,21$ phút xuống còn $25,75 \pm 8,48$ phút sau 10 ngày điều trị với $p < 0,05$

- Tăng thời lượng giấc ngủ: Thời lượng giấc ngủ trung bình tăng từ $3,18 \pm 0,39$ giờ lên $6,28 \pm 0,41$ sau 10 ngày điều trị với $p < 0,05$.

- Hiệu suất giấc ngủ mức độ khá tốt đạt 100% sau 10 ngày điều trị với $p < 0,05$

- Chất lượng giấc ngủ chủ quan mức độ khá tốt đạt 82,20 % sau 10 ngày điều trị với $p < 0,05$

- Giảm các rối loạn trong giấc ngủ và các rối loạn ban ngày, cải thiện các triệu chứng thứ phát sau mất ngủ với $p < 0,05$.

- Giảm tổng điểm PSQI từ $16,49 \pm 0,66$ còn $4,31 \pm 1,66$ điểm sau 10 ngày điều trị với $p < 0,05$.

- Tổng tỷ lệ điều trị hiệu quả là 100%

- Có tác dụng tốt trên cả 2 thể Tâm âm hư và Tâm tý hư ($p < 0,05$), không có sự khác biệt điều trị giữa 2 thể ($p > 0,05$).

2. Viên nén “Ích khí an thần –HVY” kết hợp laser nội mạch an toàn trong thời gian sử dụng

- Không ghi nhận các triệu chứng không mong muốn của viên nén “Ích khí an thần –HVY” kết hợp laser nội mạch trong thời gian nghiên cứu.

- 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 viên nén “Ích khí an thần – HVY” kết hợp laser nội mạch là phương pháp điều trị có hiệu quả tốt với người bệnh mất ngủ không thực tổn trên hai thể Tâm tý hư và Tâm âm hư. Nhưng do thời gian nghiên cứu còn hạn chế và số lượng người bệnh còn nhỏ nên để có thêm bằng chứng khoa học rõ ràng hơn về hiệu quả của phương pháp, chúng tôi kiến nghị:

- Nghiên cứu phương pháp điều trị trong thời gian dài hơn, với cỡ mẫu lớn hơn, nhiều thể bệnh 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.
- Trên cơ sở các kết quả nghiên cứu tiếp theo, cần đánh giá khả năng chuẩn hóa quy trình điều trị từ đó làm cơ sở cho việc ứng dụng rộng rãi phương pháp trong điều trị lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2025), Quyết định số 2531/QĐ-BYT ngày 08 tháng 08 năm 2025 của Bộ trưởng Bộ Y tế, *Quyết định về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn quy trình kỹ thuật về Tâm thần – Tập 1*.
2. Bộ môn Tâm thần, Trường đại học Y Hà Nội (2022), *Chẩn đoán và điều trị các rối loạn tâm thần và hành vi*, Nhà xuất bản Y học.
3. Kryger MH, Roth T, Goldstein CA (2022). Principles and Practice of Sleep Medicine, 7th ed, *Elsevier*.
4. American Psychiatric Association(2022). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, *Text Revision (DSM-5-TR)*. American Psychiatric Publishing.
5. Bùi Quang Huy (2024), *Rối loạn giấc ngủ*, Nhà xuất bản Y học.
6. Mansouri V, Arjmand B, Rezaei Tavirani M, Razzaghi M, Rostami-Nejad M, Hamdieh M (2020). Evaluation of Efficacy of Low-Level Laser Therapy. *Journal of lasers in medical sciences*;11(4):369-80.
7. Bộ môn Sinh lý - Trường đại học Y Hà Nội (2024). *Sinh lý học*. Nhà xuất bản Y học.
8. Bùi Quang Huy (2025). *Thực hành lâm sàng tâm thần học*. Nhà xuất bản Y học.
9. Bộ môn Thần kinh - trường đại học Y Hà Nội (2023). *Điện não đồ lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học. trang 72-80.
10. Đàm Thị Bảo Hoa, Đặng Hoàng Anh, Trịnh Quỳnh Giang (2020). *Giáo trình tâm thần học*. Nhà xuất bản Đại học Thái Nguyên, tr139–143.
11. Trần Hữu Bình (2024). *Stress và các rối loạn tâm thần cơ thể*. Nhà xuất bản Y học, tr81-89.
12. Pim Cuijpers (2014). Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *Am J Psychiatry*. 2014 Apr;171(4):453-62.

13. Kandel E.R., Schwartz J.H., and Jessell T. (2021), *Principles of Neural Science, Sixth Edition*, McGraw-Hill Companies, Incorporated.
14. Bùi Quang Huy, Đinh Việt Hùng, Nguyễn Thành Quang, Nguyễn Thành Quang (2021). *Rối loạn tâm thần ở người cao tuổi*. Nhà xuất bản Y học. tr 147-155.
15. Wolfgang Marx et al (2023). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*.
16. Krahn L.E. (2005). Psychiatric disorders associated with disturbed sleep. *Semin Neurol*, 25(1), 90–96.
17. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. <<https://iris.who.int/items/31b856d9-e68e-46e3-a242-5fc537019867>>, accessed: 12/22/2025.
18. Carskadon, M.A., & Dement, W.C (2011) Normal Human Sleep: An Overview. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. W.B. Saunders, 16–26.
19. William W. K. Zung. (1965). A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry*, 12(1), 63–70.
20. Buysse D.J., Reynolds C.F., Monk T.H., et al. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28(2), 193–213.
21. Gorman D. and Masterton G. (1990). General practice consultation patterns before and after intentional overdose: a matched control study. *Br J Gen Pract*, 40(332), 102–105.
22. Bộ môn Y học cổ truyền - Trường đại học Y Hà Nội(2016). Bài giảng Y học cổ truyền, tập 1. Nhà xuất bản Y học, 39–39.
23. Nguyễn Nhược Kim (2015), *Bệnh học nội khoa y học cổ truyền*. Nhà xuất bản Y học, trang 191-195.
24. Trường Đại học Y Hà Nội, Khoa Y học cổ truyền (2017). *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền*. Nhà xuất bản Y học, 199 - 202.
25. Phan Quan Chí Hiếu (2007). *Châm cứu học*. Nhà xuất bản Y học,.

26. Leger D., Guilleminault C., Dreyfus J.P., et al. (2000). Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. *J Sleep Res*, 9(1), 35–42.
27. Ishigooka J., Suzuki M., Isawa S., et al. (1999). Epidemiological study on sleep habits and insomnia of new outpatients visiting general hospitals in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*, 53(4), 515–522.
28. Stranges S., Tigbe W., Gómez-Olivé F.X., et al. (2012). Sleep problems: an emerging global epidemic? Findings from the INDEPTH WHO-SAGE study among more than 40,000 older adults from 8 countries across Africa and Asia. *Sleep*, 35(8), 1173–1181.
29. Charles M Morin, Denise C Jarrin (2022). Epidemiology of Insomnia: Prevalence, Course, Risk Factors, and Public Health Burden. *Sleep Med Clin* 30.17(2):173-191.
31. Evelina Pajédienè et al (2024). Sex Differences in Insomnia and Circadian Rhythm Disorders: A Systematic Review. *Medicina*. 13;60(3):474.
32. Mellinger G.D., Balter M.B., and Uhlenhuth E.H. (1985). Insomnia and Its Treatment: Prevalence and Correlates. *Arch Gen Psychiatry*, 42(3), 225–232.
33. Liljenberg B., Almqvist M., Hetta J., et al. (1988). The prevalence of insomnia: the importance of operationally defined criteria. *Ann Clin Res*, 20(6), 393–398.
34. Dương Thành Đông, Trịnh Thị Lụa, Nguyễn Trung Tuyên.(2025), Tác dụng của viên nang cứng an thần bà giảng trên người bệnh mất ngủ không thực tồn, *Tạp chí Y học cộng đồng*, Vol. 66, Special Issue 19, 350-355.
35. Mai Thị Đào, Dương Huy Hoàng, Nguyễn Thị Hoa, Đào Duy Lãm (2025), Đánh giá tác dụng của điện châm kết hợp xoa bóp bấm huyệt điều trị mất ngủ không thực tồn thể tâm tỳ hư tại Bệnh viện Y học cổ truyền Thái Bình, *Tạp chí Y Dược Thái Bình*, tập 17 số 3, trang 152–159.
36. Mẫn Thị Hồng Thảo, Ninh Thị Hương Giang, Nguyễn Thị Thanh Tú (2025), Kết quả điều trị mất ngủ không thực tồn bằng phương pháp nhĩ dán kết hợp hoàn “an thần.”, *Tạp chí Y học cộng đồng*, Vol. 66, Special Issue 9, 81-85.

37. Trần Thị Hồng Ngải, Nguyễn Quang Huy (2025), Nghiên cứu hiệu quả phục hồi chất lượng giấc ngủ trên bệnh nhân mất ngủ không thực tồn bằng nhĩ châm kết hợp xoa bóp bấm huyệt, *Tạp chí nghiên Y học Việt Nam*, 547(3), trang 217-221.
38. Nguyễn Đức Minh, Nguyễn Quốc Vinh (2021), Hiệu quả điều trị mất ngủ không thực tồn thể tâm tỳ hư bằng phương pháp cấy chỉ kết hợp tập dưỡng sinh, *Tạp chí Y học Việt Nam*, tháng 10, số 1, trang 29-34.
39. Phạm Quốc Bình, Nguyễn Đức Nhân, Nguyễn Thị Lan, Phạm Thị Vân Anh (2021), Đánh giá tác dụng an thần của viên nén Ích khí an thần - HVY trên thực nghiệm. *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*, 36(3), 30–36.
40. Phạm Thủy Phương, Tô Lê Hồng, Nguyễn Thị Mai, Phạm Quốc Bình (2020). Nghiên cứu sự ảnh hưởng của viên nén Ích khí an thần - HVY lên hoạt độ một số chỉ số máu của chuột cống trắng. *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*, 6(31), 28–32.
41. Phạm Minh Tuấn, Phạm Thủy Phương, Phạm Quốc Bình (2020). Nghiên cứu sự ảnh hưởng của viên nén Ích khí an thần - HVY lên chức phận tạo máu của chuột cống trắng. *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*, 5(30), 18–23.
42. Nguyễn Ngọc Đăng, Phạm Quốc Bình, Phạm Thủy Phương, Nguyễn Thị Oanh, Nguyễn Thị Lan (2020). Đánh giá tác dụng điều trị mất ngủ không thực tồn của viên nén Ích khí an thần - HVY trên lâm sàng, *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*, 2(27), 24–29.
43. Lavoie C.J., Zeidler M.R., and Martin J.L. (2018). Sleep and aging. *Sleep Science Practice*, 2(1), 3.
44. Patel D., Steinberg J., and Patel P. (2018). Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin Sleep Med*, 14(6), 1017–1024.
45. Brewster G., Riegel B., and Gehrman P.R. (2018). Insomnia in the Older Adult. *Sleep Med Clin*, 13(1), 13–19.
46. Zhang B. and Wing Y.-K. (2006). Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep*, 29(1), 85–93.

47. Zeng L.-N., Zong Q.-Q., Yang Y., et al. (2020). Gender Difference in the Prevalence of Insomnia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Psychiatry*, 11, 577429.
48. Tatineny P., Shafi F., Gohar A., et al. (2020). Sleep in the Elderly. *Mo Med*, 117(5), 490–495.
49. Roth T. (2007). Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *J Clin Sleep Med*, 3(5 Suppl), S7–S10.
50. Morin C.M. and Benca R. (2012). Chronic insomnia. *Lancet*, 379(9821), 1129–1141.
51. Mollayeva T., Thurairajah P., Burton K., et al. (2016). The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 25, 52–73.
52. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., et al. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*, 26(6), 675–700.
53. Sateia M.J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 146(5), 1387–1394.
54. Michael Perlis (2011). Models of Insomnia. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. W.B. Saunders, 850–865.
55. Matsui K., Yoshiike T., Nagao K., et al. (2021). Association of Subjective Quality and Quantity of Sleep with Quality of Life among a General Population. *Int J Environ Res Public Health*, 18(23), 12835.
56. Kyle S.D., Morgan K., and Espie C.A. (2010). Insomnia and health-related quality of life. *Sleep Med Rev*, 14(1), 69–82.
57. Ohayon M.M. (2002). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*, 6(2), 97–111.
58. Fortier-Brochu E., Beaulieu-Bonneau S., Ivers H., et al. (2012). Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 16(1), 83–94.

59. Riemann D., Spiegelhalder K., Feige B., et al. (2010). The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev*, 14(1), 19–31.
60. Bonnet M.H. and Arand D.L. (1997). Hyperarousal and insomnia. *Sleep Med Rev*, 1(2), 97–108.
61. Appel K., Rose T., Fiebich B., et al. (2011). Modulation of the γ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother Res*, 25(6), 838–843.
62. Guerrero F.A. and Medina G.M. (2017). Effect of a medicinal plant (*Passiflora incarnata* L) on sleep, *Sleep Sci*, 10(3), 96–100.
63. Mã Chí Thành, Trần Hùng (2014), Phân lập và xác định các alkaloid kém phân cực trong loài *Stephania cambodica* Gagnep. Menispermaceae, *Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh*, 8(2), 481.
64. Liu Y.-Y., Wang T.-X., Zhou J.-C., et al. (2019). Dopamine D1 and D2 receptors mediate analgesic and hypnotic effects of l-tetrahydropalmatine in a mouse neuropathic pain model. *Psychopharmacology (Berl)*, 236(11), 3169–3182.
65. Du Q., Meng X., and Wang S. (2022). A Comprehensive Review on the Chemical Properties, Plant Sources, Pharmacological Activities, Pharmacokinetic and Toxicological Characteristics of Tetrahydropalmatine. *Front Pharmacol*, 13.
66. Chu H.-B., Tan Y.-D., Li Y.-J., et al. (2019). Anxiolytic and anti-depressant effects of hydroalcoholic extract from *Erythrina variegata* and its possible mechanism of action. *Afr Health Sci*, 19(3), 2526–2536.
67. Kumar A., Lingadurai S., Jain A., et al. (2010). *Erythrina variegata* Linn: A review on morphology, phytochemistry, and pharmacological aspects. *Pharmacogn Rev*, 4(8), 147–152.

68. Díaz L., Gil A.C., Marttens A.V., et al. (2025). The clinical efficacy of intravascular laser irradiation of blood (ILIB): A narrative review of randomized controlled trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 53, 104618.
69. Tamimi R., Benisi S.Z., Boroujeni M.E., et al. (2025). Review on the molecular mechanisms of low-level laser therapy: gene expression and signaling pathways. *Lasers Med Sci*, 40(1), 160.
70. Filler K., Lyon D., Bennett J., et al. (2014). Association of Mitochondrial Dysfunction and Fatigue: A Review of the Literature. *BBA Clin*, 1, 12–23.

PHỤ LỤC
PHỤ LỤC 1
CHỈ SỐ CHẤT LƯỢNG GIẤC NGỦ PITTSBURGH (PSQI)

Họ tên người bệnh: Tuổi.....Giới:.....

Lần khám:.....Ngày khám:.....Mức độ:.....

1. Yếu tố 1: Chất lượng giấc ngủ theo đánh giá chủ quan (trong tháng qua):

Rất tốt

Tương đối tốt

Kém

Rất kém

Điểm yếu tố 1:

2. Yếu tố 2: Giai đoạn ngủ gà:

Trong tháng qua mỗi đêm mất khoảng bao nhiêu phút mới ngủ được (sau khi đã nằm lên giường)?

- Số phút là:

Ít hơn 15 phút

16- 30 phút

31- 60 phút

> 60 phút

- Không thể chợp mắt được trong vòng 30 phút:

Không

Ít hơn 1 lần /tuần

1-2 lần /tuần

> 3 lần/tuần

Điểm yếu tố 2:

3. Yếu tố 3: Trong tháng qua mỗi đêm ngủ được mấy tiếng?

> 7 giờ

6-7 giờ

5-6 giờ

< 5 giờ

Điểm yếu tố 3:

4. Yếu tố 4: Thời lượng giấc ngủ

- Trong tháng qua đi ngủ lúc mấy giờ:

- Trong tháng qua thức dậy lúc mấy giờ:

- Trong tháng qua mỗi đêm ngủ được mấy tiếng:

- Số giờ nằm trên giường = Giờ thức dậy- giờ đi ngủ.

- Hiệu quả của thói quen đi ngủ (%): Số giờ ngủ/số giờ nằm trên giường x 100 %

> 80%

75- 84%

65-74%

< 65%

Điểm yếu tố 4:

5. Yếu tố 5: Rối loạn giấc ngủ:

Trong tháng qua có thường gặp các vấn đề gây mất ngủ sau đây không?

Các vấn đề	Không	Ít hơn 1 lần/tuần	1-2 lần/tuần	Hơn 3 lần/tuần
Không thể chợp mắt được trong vòng 30 phút				
Tỉnh dậy lúc nửa đêm hoặc dậy quá sớm lúc buổi sáng				
Phải thức dậy để tắm				
Khó thở				
Ho hoặc ngứa to				
Cảm thấy rất lạnh				
Cảm thấy rất nóng				
Có ác mộng				

Thấy đau				
Các lý do khác				

Điểm yếu tố 5:

6. Yếu tố 6: Tự sử dụng thuốc ngủ:

Trong tháng qua có thường xuyên sử dụng thuốc ngủ không?

Không

Ít hơn 1 lần /tuần

1-2 lần /tuần

> 3 lần/tuần

7. Yếu tố 7: Rối loạn trong ngày:

Trong tháng qua có thường gặp khó khăn trong việc giữ tỉnh táo khi lái xe, lúc ăn hay lúc tham gia các hoạt động xã hội hay không?

Không

Ít hơn 1 lần /tuần

1-2 lần /tuần

> 3 lần/tuần

Trong tháng vừa qua việc duy trì sự nhiệt tình để hoàn thành công việc có gây khó khăn gì không?

Không khó khăn gì

Chỉ gây khó khăn nhỏ

Trong chừng mực nào đó cũng gây khó khăn

Gây khó khăn lớn

Điểm yếu tố 7:

Tổng điểm của 7 yếu tố:

PHỤ LỤC 2

THANG ĐÁNH GIÁ TRẦM CẢM BECK (BDI)

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

Địa chỉ:.....Chẩn đoán:.....Ngày làm.....

Trong bảng này gồm 21 đề mục được đánh số từ 1 đến 21, ở mỗi đề mục có ghi một số câu phát biểu. Trong mỗi một đề mục hãy chọn ra một câu mô tả gần giống nhất tình trạng mà bạn cảm thấy trong 1 tuần trở lại đây, kể cả ngày hôm nay. Khoanh tròn vào con số bên trái câu phát biểu mà bạn đã chọn. Hãy đừng bỏ sót đề mục nào!

Đề mục 1: -----

điểm đạt:

0 : Tôi không cảm thấy buồn.

1 : Nhiều lúc tôi cảm thấy chán hoặc buồn.

2 : Lúc nào tôi cũng cảm thấy chán hoặc buồn và tôi 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 không 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 đã 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 ưa 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 tôi luôn cảm thấy trên thực tế 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 khiến 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 nghĩ 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 cảm thấy gia đình tôi sẽ tốt hơn nếu tôi chết.

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, tôi 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 bòn chôn và căng thẳng hơn thường lệ.

0 : Hiện nay tôi không 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.

2 : Tôi luôn luôn cảm thấy dễ phát cáu.

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 ít quan tâm đến mọi người, mọi việc xung quanh hơn trước.

2 : Tôi mất hầu hết sự quan tâm đến mọi người, mọi việc xung quanh và ít có 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 gì được 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 lực để làm được nhiều việc nữa.

2 : Tôi phải cố gắng hết sức để làm 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 được.

Đề mục 17: -----

điểm đạt:

- 0 : Tôi không dễ cáu kỉnh và bực bội hơn trước.
- 0 : Tôi làm việc không mệt hơn trước một chút nào.
- 1 : Tôi dễ cáu kỉnh và bực bội hơn trước.
- 1 : 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 tôi 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 như 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 cân trên 2 Kg.
- 2 : Tôi thấy khó tập trung chú ý lâu được vào bất kỳ điều gì.

2 : Tôi bị sút cân trên 4 kg.

3 : Tôi thấy mình không thể tập trung chú ý được vào bất kỳ điều gì nữa.

3 : Tôi bị sút cân trên 6 kg.

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 tôi rất khó suy nghĩ gì thêm 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: 63 điểm.

- 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 E Không biểu hiện trầm cảm.
 - + Nghiệm pháp BECK: từ 14->19 điểm E Trầm cảm nhẹ.
 - + Nghiệm pháp BECK: từ 20->29 điểm E Trầm cảm vừa.
 - + Nghiệm pháp BECK: > 30 điểm E Trầm cảm nặng.

PHỤ LỤC 3

ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Đề tài: Đánh giá tác dụng của viên nén Ích khí an thần -HVY–HVY kết hợp laser nội mạch trong điều trị mất ngủ không thực tổn

Tôi (ghi rõ họ và tên)

Tuổi.....Giới.....

Địa chỉ.....

Là người bệnh đang điều trị tại khoa Nội tổng hợp - Bệnh viện Y dược cổ truyền và Phục hồi chức năng Phú Thọ.

Ngày vào viện.....

Tôi đã được giải thích về đề tài nghiên cứu và các thủ tục đăng kí tham gia nghiên cứu. Tôi biết rằng:

1. Tôi được cung cấp đầy đủ thông tin về nội dung nghiên cứu, lợi ích và nghĩa vụ của người tham gia nghiên cứu, những nguy cơ, tai biến có thể xảy ra trong quá trình nghiên cứu.
2. Việc tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện, không bị ép buộc và có quyền tự ý rút khỏi nghiên cứu ở bất kỳ thời điểm nào, với bất kỳ lí do nào mà không bị phân biệt đối xử.
3. Được bảo vệ, chăm sóc trong suốt quá trình nghiên cứu, không phải trả chi phí trong quá trình tham gia nghiên cứu.
4. Các thông tin bí mật, riêng tư của người tham gia nghiên cứu được đảm bảo, các số liệu và kết quả nghiên cứu chỉ phục vụ cho mục đích khoa học.
6. Trong thời gian tham gia nghiên cứu, nếu có xảy ra tai biến do nghiên cứu đối với người tình nguyện tham gia nghiên cứu, nhóm nghiên cứu sẽ hoàn toàn chịu trách nhiệm xử lý.

Ngày tháng năm

(Ký và ghi rõ họ tên)

C1. Hoàn cảnh gia đình:

- 1. Sống 1 mình:
- 2. Sống cùng gia đình:
- 3. Các hoàn cảnh khác:

C2. Thời gian xuất hiện:

+ Đã mất ngủ bao nhiêu lâu (năm, tháng):.....

- C3. Tính chất xuất hiện:** 1. Đột ngột:
- 2. Từ từ:

C4. Yếu tố thuận lợi: Stress:

- 1. Người thân chết:
- 2. Vợ (chồng) bỏ:
- 3. Con cái:
- 4. Biến đổi gia đình:
- 5. Thiệt hại kinh tế:
- 6. Công việc:
- 7. Thiên tai:
- 8. Yếu tố khác:

C5. Chất lượng giấc ngủ theo đánh giá chủ quan (trong tháng qua):

- 1. Tốt
- 2. Khá
- 3. Trung bình
- 4. Kém

C6. Sử dụng thuốc ngủ: Trong tháng qua có thường xuyên sử dụng thuốc ngủ không?

- 1. Không
- 2. Ít hơn 1 lần/1 tuần
- 3. 1-2 lần/tuần
- 4. Hơn 3 lần/tuần

C7. Điều trị

C7.1. Có được điều trị không: Có: Không:

C7.2. Phương pháp:

- 1. Dùng thuốc:
- Không dùng thuốc:
- Thuốc đông y:

C7.3. Thời gian điều trị:

C7.4. Từng đợt hay liên tục:

+ Thời gian mỗi đợt:.....ngày

+ Tổng cộng bao nhiêu đợt

D. TIỀN SỬ:

D.1. Bản thân:

D.2. Gia đình:

D.3. Thói quen liên quan tới mất ngủ: 1. Có 2. Không

TT		Mã	Thời gian	TT		Mã	Dị nguyên
T							

01	Thuốc lá			04	Dị ứng		
02	Rượu, bia			05	Khác		
03	Ma túy						

E. KHÁM Y HỌC HIỆN ĐẠI

E.1. Giai đoạn thức - ngủ:

Thời lượng vào giấc ngủ		D ₀	D ₃	D ₁₀
Thời gian				
Ít hơn 15 phút				
Khoảng 16-30 phút				
Khoảng 31-60 phút				
Hơn 60 phút				
Không thể chớp mắt được trong vòng 30 phút	Không			
	1 lần/tuần			
	2 – 3 lần/tuần			
	> 3 lần/tuần			
Giờ đi ngủ				
Giờ thức giấc				
Thời gian ngủ (h)				
Số giờ nằm trên giường = (Giờ thức dậy - Giờ đi ngủ)				
Hiệu quả giấc ngủ % : (Số giờ ngủ/số giờ nằm trên giường x 100%)				
Rối loạn trong giấc ngủ (Tỉnh dậy lúc nửa đêm hoặc dậy quá sớm lúc buổi sáng)	Không			
	1 lần/tuần			
	2 lần/tuần			
	3 lần/tuần			

		> 3 lần/tuần			
Rối loạn trong ngày	Khó khăn trong giữ tỉnh táo khi làm việc	Không			
		1 lần/tuần			
		2 lần/tuần			
		3 lần/tuần			
		> 3 lần/tuần			
	Khó khăn trong hoàn thành công việc	Không			
		Khó khăn nhỏ			
		Khó khăn			
		Khó khăn lớn			
		Không để ý			
Các triệu chứng cơ thể kèm theo	Mệt mỏi				
	Giảm tập trung chú ý				
	Lo lắng, sợ hãi không ngủ được				
	Hay quên				
	Cáu gắt bực tức				
	Sút cân				
	Hoa mắt, chóng mặt				

E.2. Thực thể:

Chiều cao:

Cân nặng

BMI:

Thời điểm	Khám lần 1	Khám lần 2	Khám lần 3
Nội dung	D₀	D₃	D₁₀
Mạch			
Huyết áp			
Tuần hoàn			

Hô hấp			
Tiêu hóa			
Tiết niệu			
Điểm Pittsburg			
Điểm Beck			
Điểm Zung			

E.3. Các xét nghiệm cần thiết:

Thời điểm Nội dung	XN lần 1 D₀	XN lần 1 D₁₀
Công thức máu		
Hồng cầu		
Hb		
Bạch cầu		
N (%)		
L (%)		
Tiểu cầu		
Sinh hóa máu		
Glucose		
Ure		
Creatinin		
AST		
ALT		

F. KHÁM Y HỌC CỔ TRUYỀN:

NỘI DUNG	Khám lần 1 1 D₀	Khám lần 2 2 D₃	Khám lần 3 D₁₀

a. Vọng chân			
- Thân: 1. Tỉnh táo 2. Mệt 3. Rất mệt			
- Sắc: 1. Nhợt 2. Vàng			
- Hình thái: 1. Gầy 2. Trung bình 3. Béo			
- Chất lưỡi: 1. Bệu nhợt 2. Hồng, đầu lưỡi đỏ			
- Rêu lưỡi: 1. Trắng 2. Không rêu			
b. Văn chân			
- Tiếng nói: 1. Nhỏ, thường			
c. Vấn chân			
- Sợ gió, sợ lạnh, thích ấm: 1. Có 2. Không			
- Ăn: 1. Kém, không muốn ăn. 2. Bình thường 3. Thích ăn đồ ấm nóng 4. Thích ăn đồ mát lạnh			
- Uống: 1. Ít 2. Bình thường 3. Thích uống nước ấm 4. Thích uống nước mát			
- Mồ hôi: 1. Tự hãn 2. Đạo hãn 3. Ít ra mồ hôi 4. Không ra mồ hôi			
- Ngủ: 1. Mất ngủ 2. Ngủ được 3. Ngủ mê, ko sâu			

4.Ko mê,sâu giấc.			
-Hoa mắt, chóng mặt: 1. Có 2. Không			
-Đại tiện: 1. Táo 2.Nát 3. Bình thường			
- Tiêu tiện: 1.Trong dài 2. Ngắn vàng.			
d. Thiết chẩn			
- Mạch:1. Tế nhược 2. Tế sắc 3. Hữu lực			

I. CHẨN ĐOÁN

-YHHĐ:

- YHCT: Chẩn đoán bệnh danh:

K. ĐIỀU TRỊ:

K.1. Phác đồ điều trị: “Ích khí an thần -HVY” kết hợp laser nội mạch

K.2. Ngày bắt đầu điều trị:.....

L. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

1. Nhức đầu, khó chịu 2.Buồn nôn, khô miệng

3. Đau bụng, chán ăn 4. Sản ngứa

Mô tả tác dụng

phụ:.....

H. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ:

.....

Ngày....tháng....năm 2025

Nghiên cứu viên

PHỤ LỤC 5
DANH SÁCH NGƯỜI BỆNH THAM GIA NGHIÊN CỨU

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

ĐỀ TÀI: “Đánh giá tác dụng của viên nén ích khí an thần – HVY kết hợp laser nội mạch trong điều trị mất ngủ không thực tổn”

TT	Mã BA	Họ và tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ	Ngày vào viện
BỆNH NHÂN NHÓM NGHIÊN CỨU						
1	02029	Hoàng Thị Q	80	Nữ	Phù Ninh-Phú Thọ	25/04/2025
2	4796	Nguyễn Thị Thu H	58	Nữ	Nông trang-Phú Thọ	07/08/2025
3	3954	Nguyễn Ngọc T	67	Nam	Thọ sơn-Phú Thọ	08/07/2025
4	3909	Phạm Thị T	78	Nữ	Hùng sơn-Phú Thọ	07/07/2025
5	3229	Nguyễn Thị V	68	Nữ	Trung vương-Phú Thọ	12/06/2025
6	158	Trần Thị T	78	Nữ	Việt tri-Phú Thọ	06/08/2025
7	5375	Nguyễn Duy N	76	Nam	Xuân lăng-Phú Thọ	19/08/2025
8	5175	Nguyễn Thị Y	79	Nữ	Nông trang-Phú Thọ	20/08/2025
9	1560	Phạm Thị Kim L	78	Nữ	Kim đức- Phú Thọ	14/04/2025
10	5170	Đào Hồng S	62	Nam	Bản nguyên-Phú Thọ	21/08/2025
11	5266	Vũ Thị Kim D	65	Nữ	Thanh miếu –Phú Thọ	25/08/2025
12	3688	Đặng Thị D	78	Nữ	Việt Tri-Phú Thọ	30/06/2025
13	4520	Vũ Thị L	75	Nữ	Việt tri-Phú thọ	28/10/2025
14	2030	Nguyễn Thị Y	89	Nữ	Hà thạch-Phú Thọ	26/04/2025
15	2031	Nguyễn Thị Đ	82	Nữ	Việt Tri-Phú Thọ	26/04/2025
16	4059	Nguyễn Thị M	75	Nữ	Việt Tri-Phú Thọ	14/07/2025
17	5519	Lê Thị N	61	Nữ	Việt tri-Phú Thọ	08/09/2025
18	5377	Hoàng Thị T	67	Nữ	Thanh miếu-Phú Thọ	04/09/2025
19	4852	Lê Thị T	93	Nữ	Việt Tri-Phú Thọ	10/08/2025
20	4879	Phùng Thị T	62	Nữ	Việt Tri-Phú Thọ	20/08/2025
21	4760	Nguyễn Thị U	89	Nữ	Thanh miếu- Phú Thọ	06/08/2025
22	4074	Nguyễn Thị M	72	Nữ	Hiền lung-Phú Thọ	14/07/2025
23	4078	Đặng Thị Ngọc T	56	Nữ	Việt Tri-Phú Thọ	14/07/2025
24	5916	Trương Thị H	57	Nữ	Nông trang-Phú Thọ	11/9/2025
25	5136	Nguyễn Xuân B	62	Nam	Xuân lăng-Phú Thọ	19/08/2025
26	5268	Nguyễn Thị U	89	Nữ	Thanh miếu-Phú Thọ	25/08/2025
27	5200	Nguyễn Thị N	87	Nữ	Việt Tri-Phú Thọ	21/08/2025
28	1514	Trần Long B	35	Nam	Phù Ninh-Phú Thọ	08/04/2025
29	1584	Nguyễn Thị Thu H	57	Nữ	Lâm thao-Phú Thọ	09/04/2025
30	1505	Lê Thị Kim L	74	Nữ	Việt Tri-Phú Thọ	08/04/2025
31	4241	Nguyễn Văn H	57	Nam	Kim đức-Phú Thọ	18/07/2025

TT	Mã BA	Họ và tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ	Ngày vào Viện
32	4310	Chu Văn C	68	Nam	Đắc Lắc-Gia lai	21/07/2025
33	5020	Nguyễn Văn N	30	Nam	Quảng yên-Phú Thọ	14/08/2025
34	5248	Vũ Thị M	50	Nữ	Việt Trì-Phú Thọ	25/08/2025
35	4436	Lê Đức K	71	Nam	Việt trì-Phú Thọ	25/07/2025
36	4535	Nguyễn Trọng T	64	Nam	Thanh miếu-Phú Thọ	29/07/2025
37	4603	Hà Thị L	78	Nữ	Tam nông-Phú Thọ	31/07/2025
38	3404	Đỗ Đình K	54	Nam	Hiền đa-Phú Thọ	17/06/2025
39	3653	Nguyễn Thị V	59	Nữ	An lạc-Phú Thọ	27/06/2025
40	3666	Nguyễn Thị T	72	Nữ	Thọ sơn-Phú Thọ	30/06/2025
41	3687	Hoàng Văn T	79	Nam	Việt trì-Phú Thọ	30/06/2025
42	3701	Nguyễn Thị H	60	Nữ	Việt trì-Phú Thọ	30/06/2025
43	3716	Hồ Thị Thu T	60	Nữ	Minh phương-Phú Thọ	30/06/2025
44	2701	Nguyễn Văn S	86	Nam	Hùng lô-Phú Thọ	24/05/2025
45	2808	Nguyễn Văn Á	75	Nam	Minh phương-Phú Thọ	28/05/2025

XÁC NHẬN CỦA
PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP

BS/CKII. NguyễnCAC Phi

Phú Thọ ngày Tháng Năm 2025

XÁC NHẬN CỦA
LÃNH ĐẠO BỆNH VIỆN



PHÓ GIÁM ĐỐC
BSCKI. Nguyễn Thị Đông

PHỤ LỤC 6

TÍNH AN TOÀN CỦA VIÊN NÉN ÍCH KHÍ AN THẦN – HVY

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỘ MÔN DƯỢC LÝ

**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU
ĐỘC TÍNH CẤP VÀ BÁN TRƯỜNG
DIỄN CỦA VIÊN NÉN “ ÍCH KHÍ AN
THẦN- HVY” TRÊN THỰC NGHIỆM**

Nơi tiến hành nghiên cứu: Bộ môn Dược lý
Trường Đại học Y Hà Nội

Cán bộ tham gia nghiên cứu: BSKII. Phạm Thủy Phương
PGS.TS. Phạm Quốc Bình
PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh
BS CKI. Phạm Minh Tuấn
Tập thể nhóm nghiên cứu

A. ĐỘC TÍNH CẤP

1. Nguyên liệu và đối tượng nghiên cứu

1.1. Nguyên liệu nghiên cứu

Thuốc nghiên cứu:

Viên nén bao film Ích khí an thần- HVY được sản xuất bởi Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam. Thuốc thử đạt tiêu chuẩn cơ sở.

Liều dùng dự kiến trên người 6 viên/ngày.

Công thức cho 1 viên nén Ích khí an thần- HVY 703 mg cao khô dược liệu tương ứng:

Đinh lăng	163 mg
Lạc tiên	147 mg
Bình vôi	81 mg
Ba kích nam	167 mg
Vông nem	145 mg
Tá dược vừa đủ	1200mg

- Chuẩn bị mẫu làm nghiên cứu:

Lấy 30 viên, nghiền trong cối sứ, thêm 25 ml nước cất thu được 60 ml vừa đủ. Đây là dung dịch đậm đặc nhất có thể cho chuột nhất trắng uống bằng kim chuyên dụng. Dung dịch đậm đặc này dùng để nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của viên Ích khí an thần- HVY.

1.1.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhất trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 – 22g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.

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

1.2. Máy móc phục vụ nghiên cứu

- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.
- Kim đầu tù cho chuột uống.
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.

1.3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu độc tính cấp của viên Ích khí an thần- HVY theo đường uống trên chuột nhắt trắng

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của viên Ích khí an thần – HVY trên chuột nhắt trắng theo đường uống [1], [2].

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

Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống viên Ích khí an thần – HVY với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột). Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD₅₀ của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống viên Ích khí an thần- HVY.

1.4. Xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý thống kê theo thuật toán thống kê T-test Student bằng phần mềm Microsoft Excel.

2. Kết quả nghiên cứu

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

Kết quả được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1: Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên Ích khí an thần- HVY

Lô chuột	n	Liều (ml/kg)	Liều (g/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	30	10,55	0	Không
Lô 2	10	45	15,82	0	Không
Lô 3	10	60	21,10	0	Không
Lô 4	10	75	26,36	0	Không

Kết quả bảng 1 cho thấy: các lô chuột uống viên Ích khí an thần- HVY ở liều từ 21,10g/kg đến liều tối đa 26,36g/kg không có biểu hiện độc tính cấp. Từ bảng 1 tính được liều dung nạp tối đa (Luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của viên Ích khí an thần- HVY là: 26,36g/kg.

3. Kết luận:

- Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng của viên Ích khí an thần – HVY trên đường uống.

- Viên Ích khí an thần- HVY không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 26,36g/kg.

- Viên Ích khí an thần- HVY ở liều gấp 25,04 lần liều trên người nhưng không có độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống (Tính người lớn trưởng thành 50 kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12, liều tối đa 06 viên/ngày/người).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gerhard Vogel H.** (2016), *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer.
2. **World Health Organization (2013)**, *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.

B. ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG ĐIỂN

1. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1.1. Chất liệu nghiên cứu

1.1.1. Thuốc nghiên cứu

- Ích khí an thần- HVY : dạng viên nén bao film do Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam sản xuất.

Công thức cho 1 viên nén Ích khí an thần- HVY 703 mg cao khô dược liệu tương ứng:

Đinh lăng	163 mg
Lạc tiên	147 mg
Bình vôi	81 mg
Ba kích nam	167 mg
Vông nem	145 mg

Tá dược vừa đủ 1200mg

- Liều dùng trên người: 6 viên/người/ngày.

1.1.2. Dụng cụ, hóa chất nghiên cứu

- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu : ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, creatinin của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy Screen master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy).

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

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

1.2. Đối tượng nghiên cứu

- Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, khỏe mạnh, thuần chủng, trọng lượng 180 ± 20 g do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng - Hà Nội cung cấp.

- Động vật thí nghiệm được nuôi trong điều kiện đầy đủ thức ăn và nước uống tại phòng thí nghiệm Bộ môn Dược lý, Trường đại học Y Hà Nội từ 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu.

1.3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nén Ích khí an thần- HVY

Chuột cống trắng, cả 2 giống, được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô chứng: uống nước cất 0,1 mL/100 g/ngày.

- Lô trị 1: Uống Ích khí an thần- HVY liều 0,51 g/kg/ngày (tương đương liều điều trị dự kiến trên người, hệ số ngoại suy trên chuột cống là 6), uống 1 mL/100 g/ngày.

- Lô trị 2: Uống Ích khí an thần- HVY liều 1,52 g/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương liều điều trị dự kiến trên người), uống 1 mL/100 g/ngày.

Chuột được uống nước và thuốc thử liên tục trong 4 tuần, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:

- Tình trạng chung, thể trọng của chuột.

- Đánh giá chức phận tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

- Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số chất chuyển hoá trong máu: bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.

- Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym trong máu: ALT, AST.

- Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc, sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc.

- Mô bệnh học:

Sau 4 tuần uống thuốc, chuột được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột ở mỗi lô.

1.4. Xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học theo T test-Student và test trước-sau (Avant-après). Kết quả được trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

II. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

2.1. Tình trạng chung

- Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.

2.2. Sự thay đổi trọng lượng chuột

Bảng 2.1. Ảnh hưởng của Ích khí an thần- HVY đến trọng lượng chuột

Thời gian	Trọng lượng (g)			p (so với chứng)
	$(\bar{X} \pm SD)$			
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	154,0 ± 11,7	158,0 ± 16,2	148,0 ± 17,5	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	152,2 ± 23,9	166,0 ± 31,0	162,2 ± 18,1	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	165,0 ± 28,8	164,5 ± 39,8	162,2 ± 24,4	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở bảng 2.1 cho thấy:

Sau 2 tuần và 4 tuần uống Ích khí an thần- HVY, trọng lượng chuột ở cả 3 lô đều có xu hướng tăng so với trước nghiên cứu, tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trước nghiên cứu, sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc, trọng lượng chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

2.3. Đánh giá chức phận tạo máu

Bảng 2.2. Ảnh hưởng của Ích khí an thần- HVY đến số lượng hồng cầu

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/L)			p (so với chứng)
	$(\bar{X} \pm SD)$			
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	8,74 ± 0,82	8,15 ± 0,94	8,72 ± 0,52	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	8,56 ± 1,29	8,76 ± 0,74	9,11 ± 1,89	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	8,96 ± 0,55	8,88 ± 0,61	8,58 ± 0,67	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở bảng 2.2 cho thấy:

Sau 2 tuần và 4 tuần uống Ích khí an thần- HVY, xét nghiệm đánh giá số lượng hồng cầu ở cả lô trị 1 (uống Ích khí an thần – HVY liều 0,51 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Ích khí an thần – HVY liều 1,52g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so giữa 2 thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 2.3. Ảnh hưởng của Ích khí an thần- HVY đến số lượng huyết sắc tố

Thời gian	Số lượng huyết sắc tố (g/dL)			p (so với chứng)
	$(\bar{X} \pm SD)$			
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	12,32 ± 0,93	11,74 ± 1,49	12,37 ± 0,94	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	11,82 ± 1,89	12,32 ± 1,18	12,52 ± 2,25	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	11,73 ± 0,77	12,20 ± 0,72	11,57 ± 0,83	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở bảng 2.3 cho thấy:

Sau 2 tuần và 4 tuần uống Ích khí an thần- HVY, xét nghiệm đánh giá hàm lượng huyết sắc tố ở cả lô trị 1 (uống Ích khí an thần- HVY liều 0,51 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Ích khí an thần – HVY liều 1,52 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so giữa 2 thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 2.4. Ảnh hưởng của Ích khí an thần- HVY đến hematocrit

Thời gian	Hematocrit (%)			p (so với chứng)
	$(\bar{X} \pm SD)$			
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	45,42 ± 4,51	42,32 ± 5,55	44,92 ± 2,93	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	42,96 ± 7,01	44,31 ± 4,30	45,30 ± 8,46	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 10,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	43,95 ± 2,71	44,90 ± 2,78	42,83 ± 3,19	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở bảng 2.4 cho thấy:

Sau 2 tuần và 4 tuần uống Ích khí an thần- HVY, xét nghiệm đánh giá hematocrit ở cả lô trị 1 (uống Ích khí an thần- HVY liều 0,51 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Ích khí an thần – HVY liều 1,52 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so giữa 2 thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 2.5. Ảnh hưởng của Ích khí an thần – HVY đến thể tích trung bình hồng cầu

Thời gian	Thể tích trung bình hồng cầu (fL) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chúng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	47,39 ± 14,35	52,00 ± 2,45	51,50 ± 2,64	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	49,90 ± 1,73	50,70 ± 2,95	50,10 ± 1,79	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	49,10 ± 1,29	50,10 ± 2,69	49,80 ± 1,81	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở bảng 2.5 cho thấy:

Sau 2 tuần và 4 tuần uống Ích khí an thần- HVY, xét nghiệm đánh giá thể tích trung bình hồng cầu ở cả lô trị 1 (uống Ích khí an thần- HVY liều 0,51 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Ích khí an thần – HVY liều 1,52 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so giữa 2 thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 2.6. Ảnh hưởng của Ích khí an thần- HVY đến số lượng bạch cầu

Thời gian	Số lượng bạch cầu (G/L) ($\bar{X} \pm SD$)			P (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	13,11 ± 2,16	13,25 ± 3,07	13,11 ± 3,50	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	14,29 ± 2,79	11,92 ± 2,33	11,62 ± 3,37	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	13,03 ± 2,00	12,65 ± 1,37	11,14 ± 2,14	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở bảng 2.6 cho thấy:

Sau 2 tuần và 4 tuần uống Ích khí an thần- HVY, xét nghiệm đánh giá số lượng bạch cầu ở cả lô trị 1 (uống Ích khí an thần – HVY liều 0,51 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Ích khí an thần – HVY liều 1,52 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so giữa 2 thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 2.7. Ảnh hưởng của Ích khí an thần- HVY đến công thức bạch cầu

Thời gian	Công thức bạch cầu ($\bar{X} \pm SD$)									p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)			Lô trị 1 (n = 10)			Lô trị 2 (n = 10)			
	Lympho (%)	Trung tính (%)	Mono (%)	Lympho (%)	Trung tính (%)	Mono (%)	Lympho (%)	Trung tính (%)	Mono (%)	
Trước bôi thuốc	82,4 ± 3,8	6,5 ± 1,0	11,1 ± 3,5	80,01 ± 8,38	6,08 ± 3,91	13,91 ± 4,68	79,80 ± 4,89	6,11 ± 1,96	14,09 ± 3,41	> 0,05
Sau 2 tuần bôi thuốc	76,3 ± 8,5	9,0 ± 3,6	14,8 ± 6,0	80,98 ± 6,01	6,02 ± 3,25	13,00 ± 3,09	80,15 ± 6,99	6,12 ± 2,89	14,07 ± 4,29	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần bôi thuốc	79,1 ± 3,3	7,0 ± 1,8	13,1 ± 2,7	75,22 ± 4,78	8,96 ± 2,32	15,82 ± 3,37	79,78 ± 5,83	6,28 ± 2,70	13,94 ± 3,39	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở bảng 2.7 cho thấy:

Sau 2 tuần và 4 tuần uống Ích khí an thần- HVY, xét nghiệm đánh giá công thức bạch cầu ở cả lô trị 1 (uống Ích khí an thần – HVY liều 0,51 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Ích khí an thần- HVY liều 1,52 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so giữa 2 thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 2.8. Ảnh hưởng của Ích khí an thần- HVY đến số lượng tiểu cầu

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/L)			p (so với chứng)
	$(\bar{X} \pm SD)$			
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	548,90 ± 86,21	567,10 ± 68,43	552,00 ± 96,40	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	481,70 ± 97,12	563,80 ± 81,79	600,70 ± 151,94	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	564,50 ± 25,01	632,67 ± 132,79	583,78 ± 118,78	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở bảng 2.8 cho thấy:

Sau 2 tuần và 4 tuần uống Ích khí an thần- HVY, xét nghiệm đánh giá số lượng tiểu cầu ở cả lô trị 1 (uống Ích khí an thần- HVY liều 0,51 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Ích khí an thần- HVY liều 1,52 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so giữa 2 thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

2.4. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan

Bảng 2.9. Ảnh hưởng của Ích khí an thần- HVY đến hoạt độ AST

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/L)			p (so với chứng)
	$(\bar{X} \pm SD)$			
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	79,50 ± 8,07	71,70 ± 9,87	95,00 ± 24,14	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	79,00 ± 18,87	70,60 ± 15,90	86,60 ± 20,96	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	83,70 ± 15,90	76,50 ± 10,64	87,40 ± 27,77	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở các bảng 2.9 cho thấy:

Sau 2 tuần và 4 tuần uống Ích khí an thần- HVY, hoạt độ AST trong máu chuột cả lô trị 1 (uống Ích khí an thần- HVY liều 0,51 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Ích khí an thần- HVY liều 1,52 g/kg/ngày) không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 2.10. Ảnh hưởng của Ích khí an thần- HVY đến hoạt độ ALT

Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	37,80 ± 4,39	33,60 ± 5,54	33,20 ± 5,87	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	42,70 ± 6,82	37,9 ± 5,04	46,90 ± 9,86	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	38,00 ± 7,15	46,40 ± 7,37	39,00 ± 9,83	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở bảng 2.10 cho thấy:

Sau 2 tuần và 4 tuần uống Ích khí an thần- HVY, hoạt độ ALT trong máu chuột cả lô trị 1 (uống Ích khí an thần – HVY liều 0,51 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Ích khí an thần- HVY liều 1,52 g/kg/ngày) không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

2.5. Đánh giá chức năng gan

Bảng 2.11. Ảnh hưởng của Ích khí an thần- HVY đến nồng độ bilirubin toàn phần

Thời gian	Nồng độ bilirubin toàn phần (mmol/L)			p (so với chứng)
	$(\bar{X} \pm SD)$			
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	13,30 ± 0,63	13,54 ± 0,43	13,37 ± 0,44	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	13,51 ± 0,35	13,53 ± 0,39	13,47 ± 0,38	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	13,42 ± 0,33	13,43 ± 0,35	13,55 ± 0,28	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở các bảng 2.11 cho thấy:

Sau 2 tuần và 4 tuần uống Ích khí an thần- HVY, nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột cả lô trị 1 (uống Ích khí an thần- HVY liều 0,51 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Ích khí an thần – HVY liều 1,52 g/kg/ngày) không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 2.12. Ảnh hưởng của Ích khí an thần- HVY đến nồng độ albumin

Thời gian	Nồng độ albumin (g/dL)			p (so với chứng)
	$(\bar{X} \pm SD)$			
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	3,16 ± 0,19	3,17 ± 0,34	3,29 ± 0,34	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	3,07 ± 0,28	3,32 ± 0,25	3,39 ± 0,40	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	3,01 ± 0,16	3,12 ± 0,19	3,22 ± 0,31	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở các bảng 2.12 cho thấy:

Sau 2 tuần và 4 tuần uống Ích khí an thần- HVY, nồng độ albumin trong máu chuột cả lô trị 1 (uống Ích khí an thần- HVY liều 0,51 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Ích khí an thần- HVY liều 1,52g/kg/ngày) không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 2.13. Ảnh hưởng của Ích khí an thần- HVY đến nồng độ cholesterol toàn phần

Thời gian	Nồng độ cholesterol toàn phần (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	1,85 ± 0,40	1,86 ± 0,34	1,90 ± 0,32	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	1,45 ± 0,34	1,58 ± 0,28	1,67 ± 0,39	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	1,84 ± 0,73	1,91 ± 0,14	1,83 ± 0,15	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở bảng 2.13 cho thấy:

Sau 2 tuần và 4 tuần uống Ích khí an thần- HVY, nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột ở cả lô trị 1 (uống Ích khí an thần- HVY liều 0,51g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Ích khí an thần - HVY liều 1,52 g/kg/ngày) không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so giữa 2 thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

2.6. Đánh giá chức năng thận

Bảng 2.14. Ảnh hưởng của Ích khí an thần - HVY đến nồng độ creatinin

Thời gian	Nồng độ creatinin (mg/dL)			p (so với chứng)
	$(\bar{X} \pm SD)$			
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	0,75 ± 0,13	0,77 ± 0,18	0,76 ± 0,14	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	0,86 ± 0,13	0,82 ± 0,15	0,75 ± 0,15	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	0,82 ± 0,13	0,83 ± 0,14	0,81 ± 0,17	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở bảng 2.14 cho thấy:

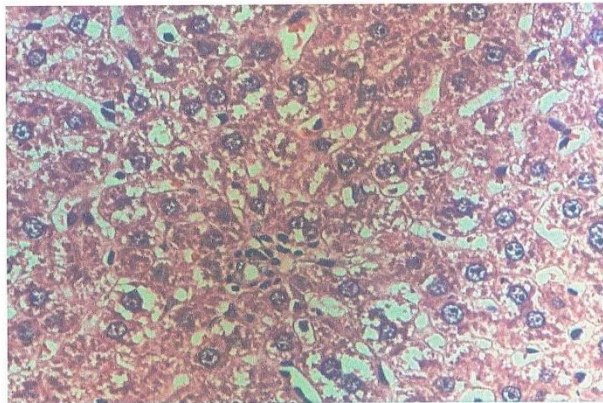
Sau 2 tuần và 4 tuần uống Ích khí an thần- HVY , ở cả lô trị 1 (uống Ích khí an thần - HVY liều 0,51 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Ích khí an thần- HVY liều 1,52g/kg/ngày), nồng độ creatinin trong máu chuột không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

2.7. Đánh giá hình thái và cấu trúc vi thể gan, thận của chuột

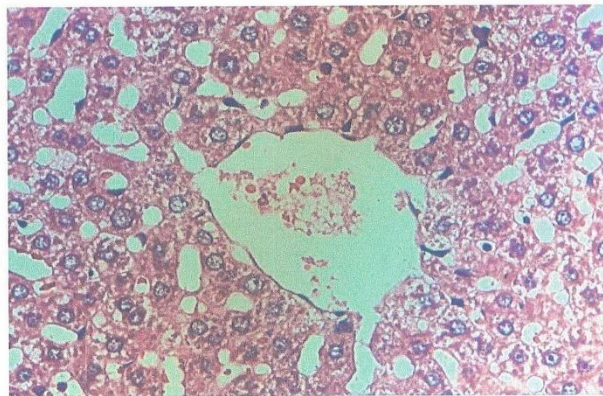
» **Hình thái đại thể của gan và thận:** Trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của gan và thận.

» **Hình thái vi thể của gan và thận:**

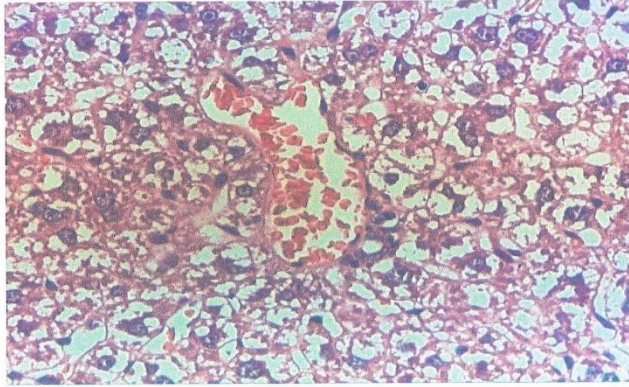
- **Giải phẫu vi thể gan:**



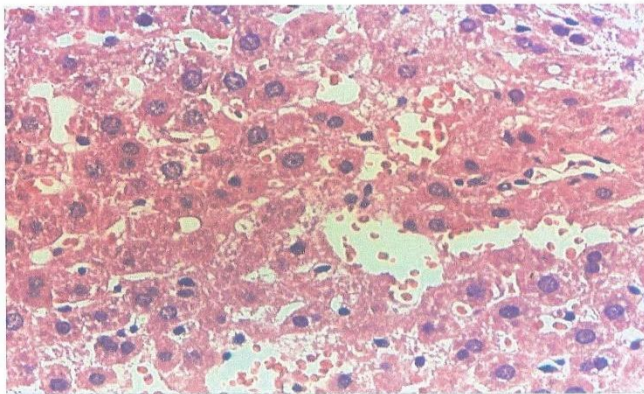
**Ảnh 2.1. Hình thái vi thể gan ở chuột lô chứng (chuột số 4)
(HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần)**



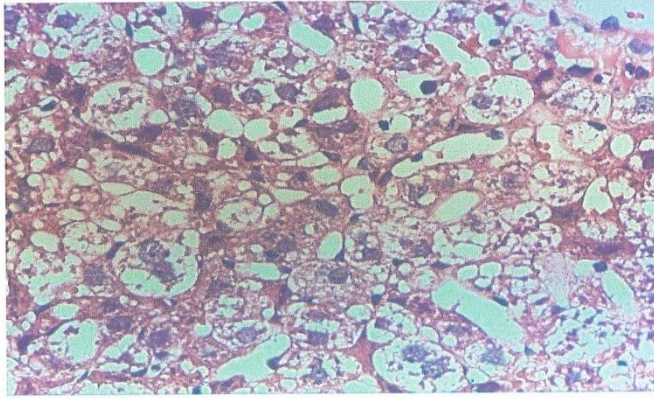
**Ảnh 2.2. Hình thái vi thể gan ở chuột lô chứng
(chuột số 7) (HE x 40)**



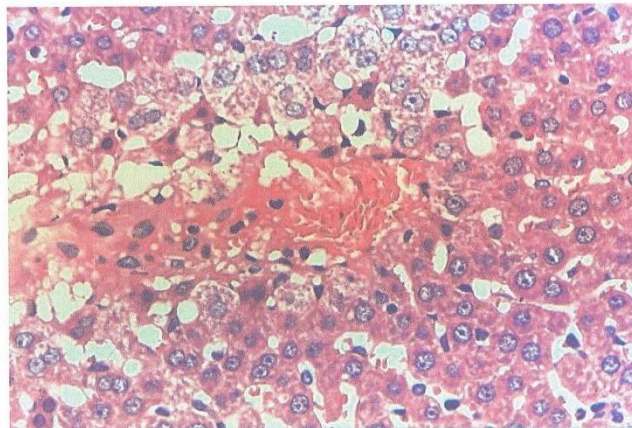
Ảnh 2.3. Hình thái vi thể gan ở chuột lô chứng
(chuột số 10) (HE x 400)



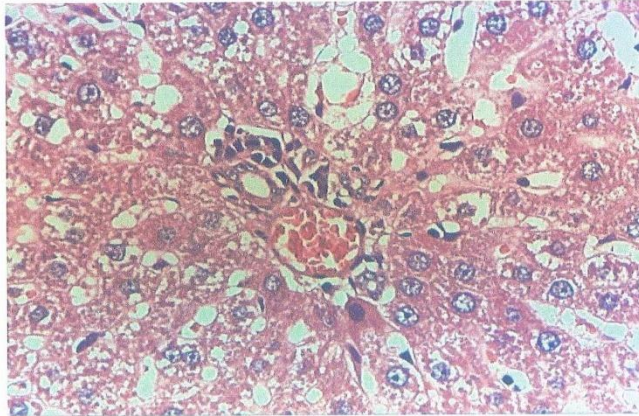
Ảnh 2.4. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 sau 4 tuần uống thuốc thử
(chuột số 11)(HE x 400)



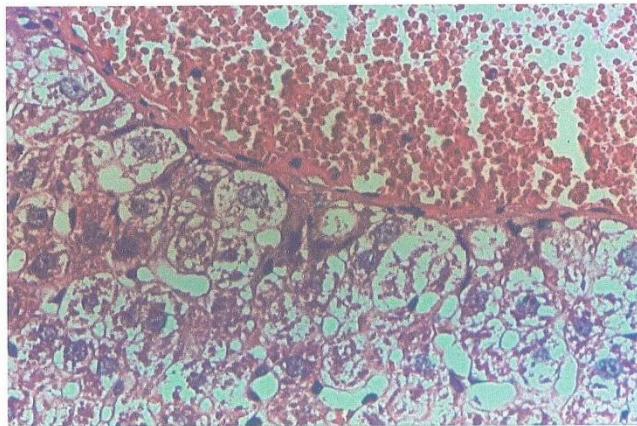
Ảnh 2.5. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 sau 4 tuần uống thuốc thử (chuột số 15)(HE x 400)



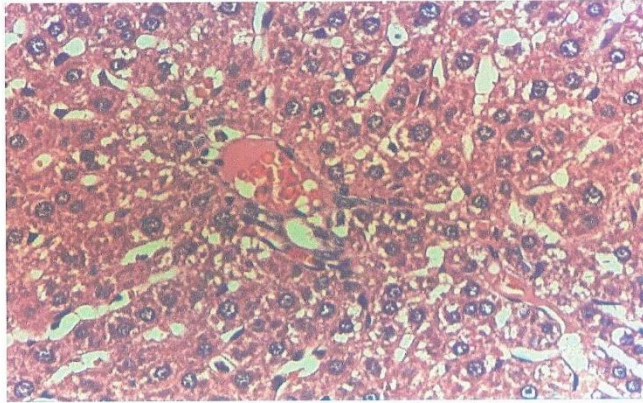
Ảnh 2.6. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 sau 4 tuần uống thuốc thử (chuột số 16)(HE x 400)



Ảnh 2.7. Hình thái vi thể gan ở chuột lô trị 2
(chuột số 21) (HE x 400)



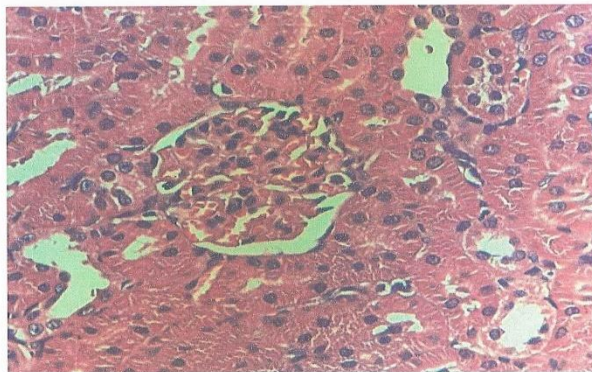
Ảnh 2.8. Hình thái vi thể gan ở chuột lô trị 2
(chuột số 23) (HE x 400)



Ảnh 2.9. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2
(chuột số 25)(HE x 400)

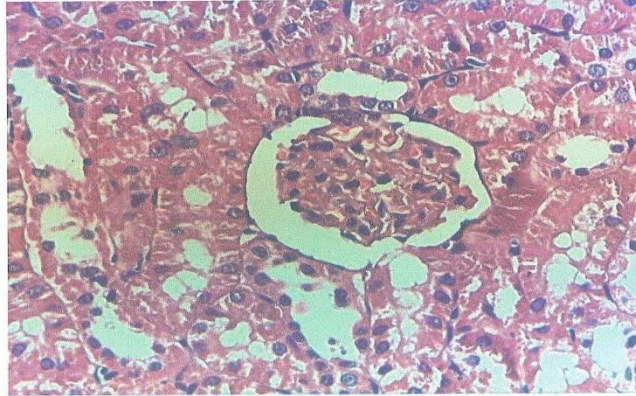
- *Giải phẫu vi thể thận:*

Ở cả 3 lô nghiên cứu, cấu trúc vi thể thận bình thường.



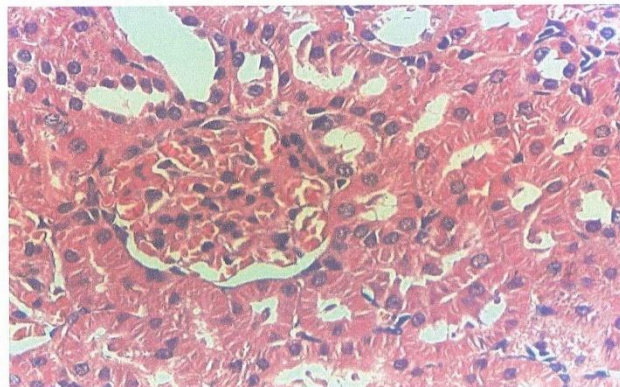
Ảnh 2.10: Hình thái vi thể thận chuột lô chứng
(chuột số 4)(HE x 400)

Thận bình thường



Ảnh 2.11: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1
(chuột số 11)(HE x 400)

Thận bình thường



Ảnh 2.12: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 sau 4 tuần uống thuốc thử
(chuột số 21)(HE x 400)

Thận bình thường

Nhận xét về kết quả giải phẫu bệnh: cấu trúc vi thể gan của cả 3 lô có hình ảnh thoái hóa tế bào gan, không có sự khác biệt rõ rệt giữa lô trị 1, 2 so với lô chứng sinh học. Cấu trúc vi thể thận của cả 3 lô đều bình thường, không có hình ảnh thoái hóa.

III. NHẬN XÉT

Viên nén Ích khí an thân- HVY khi dùng đường uống trong 4 tuần liên tục với 2 mức liều 0,51g/kg/ngày (tương đương liều điều trị dự kiến trên người) và 1,52g/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương liều điều trị dự kiến trên người) không ảnh hưởng đến tình trạng chung, thể trọng, số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu, mức độ hủy hoại tế bào gan (thông qua hoạt độ AST và ALT), chức năng gan (thông qua nồng độ bilirubin toàn phần, nồng độ albumin, nồng độ cholesterol toàn phần) và chức năng thận chuột cống (thông qua nồng độ creatinin).

Cấu trúc vi thể gan và thận của lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt so với lô chứng sinh học.

KẾT LUẬN

Viên nén Ích khí an thân- HVY khi dùng đường uống trong 4 tuần liên tục với 2 mức liều 0,51 g/kg/ngày (tương đương liều điều trị dự kiến trên người) và 1,52g/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương liều điều trị dự kiến trên người) không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

3. **Gerhard Vogel H.** (2016), *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer.
4. **World Health Organization (2013)**, *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.

Hà Nội, ngày 10 tháng 10 năm 2019
Đại diện nhóm nghiên cứu

PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh

Trường Đại học Y Hà Nội xác nhận

Chữ ký trên của PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh là đúng.

KT. Trưởng phòng Tổ chức Cán bộ

TRƯỜNG
ĐẠI HỌC Y
HÀ NỘI
KT. TRƯỞNG PHÒNG
PHÒNG TỔ CHỨC CÁN BỘ
Nguyễn Ngọc Diệp

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỘ MÔN DƯỢC LÝ

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG
AN THẦN VÀ CHỐNG CO GIẬT CỦA
“ÍCH KHÍ AN THẦN -HVY” TRÊN THỰC NGHIỆM

Nơi tiến hành nghiên cứu: Bộ môn Dược lý

Trường Đại học Y Hà Nội

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỘ MÔN DƯỢC LÝ

**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG
AN THẦN VÀ CHỐNG CO GIẬT CỦA
“ÍCH KHÍ AN THẦN -HVY” TRÊN THỰC NGHIỆM**

Nơi tiến hành nghiên cứu: Bộ môn Dược lý- Trường Đại học Y Hà Nội
Cán bộ tham gia nghiên cứu: BSKH. Phạm Thủy Phương
PGS.TS. Phạm Quốc Bình
PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh
BS. Nguyễn Đức Nhân
Tập thể nhóm nghiên cứu

1. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

1.1.1. Thuốc và hoá chất nghiên cứu

1.1.1.1. Thuốc nghiên cứu

- Thuốc nghiên cứu:

Viên nén bao film Ích khí an thần - HVY được sản xuất bởi Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam. Thuốc thử đạt tiêu chuẩn cơ sở.

Liều dùng dự kiến trên người 6 viên/ngày.

Công thức cho 1 viên nén Ích khí an thần- HVY 703mg cao khô dược liệu:

Đinh lăng	163 mg
Lạc tiên	147 mg
Bình vôi	81 mg
Ba kích nam	167 mg
Vông nem	145 mg

Tá dược vừa đủ 1200mg

- Thuốc chứng dương dùng trong nghiên cứu: Diazepam 5mg dạng viên nén, biệt dược Seduxen[®] của Công ty Gedeon Richter.

1.1.1.2. Máy móc và hóa chất phục vụ nghiên cứu

- Nikethamid dạng ống pha tiêm 25%;
- Trục quay Rotarod của Hãng Ugo-Basile (Italy);
- Máy đo hoạt động ký Activity cage của Hãng Ugo-Basile (Italy);
- Mô hình Dấu cộng nâng cao;
- Bông, cồn 70% để vệ sinh máy móc sau mỗi lần đo;
- Đồng hồ bấm giây.

1.1.2. Động vật thực nghiệm

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống khỏe mạnh, trọng lượng 22 ± 2 g do Viện sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Động vật thí nghiệm được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

1.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1.2.1. Nghiên cứu ảnh hưởng của Ích khí an thần- HVY lên sức bám của chuột

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

- Lô 1 (n=10) (chúng sinh học): uống nước cất 20 ml/kg/ngày

- Lô 2 (n=10): uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày

- Lô 3 (n=10): uống Ích khí an thần- HVY liều 1 g/kg/ngày (*liều tương đương liều dự kiến dùng trên lâm sàng, hệ số ngoại suy 12*)

- Lô 4 (n=10): uống Ích khí an thần - HVY liều 3,04g /kg/ngày (*liều gấp 3 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng*)

Chuột nhắt trắng được uống nước cất/chúng dương/thuốc thử vào buổi sáng trong 7 ngày liên tục. Theo dõi các chỉ tiêu nghiên cứu ở 2 thời điểm: trước uống thuốc thử và 1 giờ sau khi uống thuốc thử lần cuối vào ngày thứ 7. Tại mỗi thời điểm xác định thời gian bám của chuột trên trục quay Rotarod. Thời gian bám của chuột được tính từ khi đặt chuột lên trục quay cho tới khi chuột rơi khỏi trục quay [1]. Chuột được luyện tập 2 ngày trước khi tiến hành xác định thời gian bám của chuột tại 2 thời điểm nghiên cứu.

Chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:

- Thời gian bám trên trục quay của chuột.

1.2.2. Nghiên cứu ảnh hưởng của Ích khí an thần- HVY trên mô hình đo hoạt động ký

Mô hình đo hoạt động ký gồm một lồng kính hình hộp kích thước 40cm x 40cm x 30cm, bộ cảm biến di chuyển và thiết bị ghi lại số lần các hoạt động của chuột. Chuột nhắt trắng được chia lô như mục 1.2.1, uống nước cất/chúng dương/thuốc thử vào buổi sáng trong 7 ngày liên tục. Theo dõi các chỉ tiêu nghiên cứu ở 2 thời điểm: trước uống thuốc thử và 1 giờ sau khi uống thuốc thử lần cuối vào ngày thứ 7. Tại mỗi thời điểm: chuột được đặt nhẹ nhàng vào trong lồng hoạt động ký theo dõi trong 2 phút. Khi chuột di chuyển thì sẽ được thiết bị điện tử ghi lại và sau khi hết 2 phút số liệu được ghi lại. Sau mỗi

thử nghiệm, lồng hoạt động ký được lau sạch với cồn 70% [2]. Chuột được luyện tập 2 ngày trước khi tiến hành thí nghiệm.

Chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:

- Số lần chuột di chuyển theo chiều ngang;
- Số lần chuột di chuyển theo chiều dọc.

1.2.3. Nghiên cứu tác dụng của Ích khí an thần- HVY trên mô hình đau cộng nâng cao

Mô hình đau cộng nâng cao gồm các nhánh mở và nhánh đóng được đặt trên cao. Chuột nhất trắng được chia lô như mục 1.2.1, uống nước cất/chúng dương/thuốc thử vào buổi sáng trong 7 ngày liên tục. Theo dõi các chỉ tiêu ở 2 thời điểm: trước uống thuốc thử và 1 giờ sau khi uống thuốc thử lần cuối vào ngày thứ 7. Tại mỗi thời điểm: chuột được đặt nhẹ nhàng vào vùng trung tâm của mô hình hướng đầu vào nhánh mở, theo dõi trong 5 phút. Chuột được tính vào các nhánh khi cả 4 chân chuột đặt vào nhánh đó. Sau mỗi thử nghiệm, mô hình được lau bằng cồn 70% [2]. Chuột được luyện tập 2 ngày trước khi tiến hành thí nghiệm.

Chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:

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

1.2.4. Nghiên cứu tác dụng của Ích khí an thần- HVY trên mô hình gây co giật bằng nikethamid

Chuột nhất trắng được chia lô như mục 1.2.1. Chuột nhất trắng được uống nước cất/chúng dương/thuốc thử vào buổi sáng trong 7 ngày liên tục. Tại thời điểm ngày thứ 7 sau khi uống thuốc thử 1 giờ, chuột được tiêm nikethamid liều 400 mg/kg. Chuột được theo dõi 30 phút sau khi tiêm [4].

Chỉ tiêu theo dõi trong nghiên cứu:

- Thời gian khởi phát cơn co giật;
- Thời gian chuột chết sau khi tiêm nikethamid.

1.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU

Các số liệu nghiên cứu được xử lý thống kê theo phương pháp t-test Student và test trước - sau (Avant-après).

Số liệu được biểu diễn dưới dạng: $\bar{X} \pm SD$.

Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

1.4. ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành tại phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

2.1. Đánh giá ảnh hưởng của Ích khí an thần - HVY lên sức bám của chuột

Bảng 2.1. Ảnh hưởng của Ích khí an thần- HVY đến thời gian bám của chuột

Lô chuột	n	Thời gian bám (giây)		P _{trước-sau}
		Trước uống thuốc	Sau 7 ngày uống thuốc	
Lô 1: Chứng sinh học	10	108,60 ± 29,50	121,10 ± 39,32	> 0,05
Lô 2: Diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày	10	117,10 ± 37,45	78,50 ± 25,26	< 0,001
p so với lô 1		> 0,05	< 0,01	
Lô 3: Ích khí an thần- HVY liều 1 g/kg/ngày	10	112,60 ± 30,09	85,40 ± 28,04	< 0,05
p so với lô 1		> 0,05	< 0,05	
p so với lô 2		> 0,05	> 0,05	
Lô 4: Ích khí an thần - HVY liều 3,04g/kg/ngày	10	104,90 ± 31,87	78,90 ± 25,86	< 0,05
p so với lô 1		> 0,05	< 0,05	
p so với lô 2		> 0,05	> 0,05	

Kết quả bảng 2.1 cho thấy:

Sau 7 ngày uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày và Ích khí an thần - HVY liều 1g /kg/ngày và liều 3,04g/kg/ngày, thời gian bám của chuột trên trục quay Rotarod rút ngắn so hơn với thời điểm trước dùng thuốc thử và so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tác dụng của Ích khí an thần cả 2 mức liều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày ($p > 0,05$).

2.2. Đánh giá ảnh hưởng của Ích khí an thần - HVY trên mô hình đo hoạt động ký

Bảng 2.2. Ảnh hưởng của Ích khí an thần - HVY đến hoạt động di chuyển theo chiều dọc của chuột

Lô chuột	n	Số lần di chuyển theo chiều dọc		P _{trước-sau}
		Trước uống thuốc	Sau 7 ngày uống thuốc	
Lô 1: Chúng sinh học	10	20,20 ± 6,37	19,20 ± 5,96	> 0,05
Lô 2: Diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày	10	19,60 ± 6,48	8,90 ± 2,81	< 0,001
p so với lô 1		> 0,05	< 0,001	
Lô 3: Ích khí an thần - HVY liều 1g/kg/ngày	10	20,70 ± 5,96	8,50 ± 2,55	< 0,001
p so với lô 1		> 0,05	< 0,001	
p so với lô 2		> 0,05	> 0,05	
Lô 4: Ích khí an thần - HVY liều 3,04g/kg/ngày	10	22,30 ± 6,65	9,30 ± 3,06	< 0,001
p so với lô 1		> 0,05	< 0,001	
p so với lô 2		> 0,05	> 0,05	

Kết quả bảng 2.2 cho thấy:

Sau 7 ngày uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày và Ích khí an thần - HVY liều 1g/kg/ngày và liều 3,04g/kg/ngày, số lần di chuyển theo chiều dọc của chuột giảm hơn so với thời điểm trước dùng thuốc thử và so với lô chúng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tác dụng của Ích khí an thần - HVY cả 2 mức liều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày ($p > 0,05$).

Bảng 2.3. Ảnh hưởng của Ích khí an thần- HVY đến hoạt động di chuyển theo chiều ngang của chuột

Lô chuột	n	Số lần di chuyển theo chiều ngang		P _{trước-sau}
		Trước uống thuốc	Sau 7 ngày uống thuốc	
Lô 1: Chúng sinh học	10	236,80 ± 59,50	243,10 ± 54,32	> 0,05
Lô 2: Diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày	10	245,80 ± 59,88	174,40 ± 43,19	< 0,001
p so với lô 1		> 0,05	< 0,01	
Lô 3: Ích khí an thần - HVYliều 1g/kg/ngày	10	259,40 ± 58,47	160,20 ± 51,66	< 0,001
p so với lô 1		> 0,05	< 0,01	
p so với lô 2		> 0,05	> 0,05	
Lô 4: Ích khí an thần - HVliều 3,04g/kg/ngày	10	268,90 ± 47,43	169,60 ± 46,21	< 0,001
p so với lô 1		> 0,05	< 0,01	
p so với lô 2		> 0,05	> 0,05	

Kết quả bảng 2.3 cho thấy:

Sau 7 ngày uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày và Ích khí an thần - HVY liều 1g/kg/ngày và liều 3,04g/kg/ngày, số lần di chuyển theo chiều ngang của chuột giảm hơn so với thời điểm trước dùng thuốc thử và so với lô chúng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tác dụng của Ích khí an thần - HVY cả 2 mức liều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày ($p > 0,05$).

2.3. Đánh giá tác dụng của Ích khí an thần - HVY trên mô hình đau cộng nâng cao

Bảng 2.4. Ảnh hưởng của Ích khí an thần - HVY đến số lần và thời gian chuột vào nhánh đóng

Lô chuột	n	Số lần chuột vào nhánh đóng		Thời gian chuột vào nhánh đóng (giây)	
		Trước uống thuốc	Sau 7 ngày uống thuốc	Trước uống thuốc	Sau 7 ngày uống thuốc
Lô 1: Chứng sinh học	10	11,10 ± 2,56	10,50 ± 2,80	176,70 ± 33,77	182,10 ± 36,27
Lô 2: Diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày	10	11,50 ± 2,32	6,40 ± 2,07	173,70 ± 36,50	121,20 ± 27,18
p so với lô 1		> 0,05	< 0,01	> 0,05	< 0,01
Lô 3: Ích khí an thần - HVY liều 1g/kg/ngày	10	10,30 ± 3,71	6,90 ± 2,23	181,80 ± 37,53	131,10 ± 34,42
p so với lô 1		> 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,01
p so với lô 2		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Lô 4: Ích khí an thần- HVY liều 3,04g/kg/ngày	10	10,60 ± 3,10	6,60 ± 2,17	179,70 ± 37,51	123,30 ± 41,10
p so với lô 1		> 0,05	< 0,01	> 0,05	< 0,01
p so với lô 2		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kết quả bảng 2.4 cho thấy:

Sau 7 ngày uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày và Ích khí an thần- HVY liều 1g/kg/ngày và liều 3,04g/kg/ngày, số lần và thời gian chuột vào nhánh đóng giảm hơn so với thời điểm trước dùng thuốc thử và so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tác dụng của Ích khí an thần - HVY cả 2 mức liều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày ($p > 0,05$).

Bảng 2.5. Ảnh hưởng của Ích khí an thần - HVY đến số lần và thời gian chuột vào nhánh mở

Lô chuột	n	Số lần chuột vào nhánh mở		Thời gian chuột vào nhánh mở (giây)	
		Trước uống thuốc	Sau 7 ngày uống thuốc	Trước uống thuốc	Sau 7 ngày uống thuốc
Lô 1: Chúng sinh học	10	3,90 ± 1,20	3,70 ± 1,06	84,50 ± 24,66	80,40 ± 26,73
Lô 2: Diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày	10	4,30 ± 1,42	6,90 ± 2,33	90,40 ± 29,51	150,10 ± 26,36
p so với lô 1		> 0,05	< 0,001	> 0,05	< 0,001
Lô 3: Ích khí an thần- HVY liều 1g/kg/ngày	10	4,50 ± 1,35	6,20 ± 2,04	92,50 ± 31,18	139,90 ± 33,81
p so với lô 1		> 0,05	< 0,01	> 0,05	< 0,01
p so với lô 2		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Lô 4: Ích khí an thần- HVY liều 3,04g/kg/ngày	10	4,10 ± 1,29	6,60 ± 1,78	93,20 ± 27,76	145,10 ± 34,92
p so với lô 1		> 0,05	< 0,001	> 0,05	< 0,001
p so với lô 2		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kết quả bảng 2.5 cho thấy:

Sau 7 ngày uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày và Ích khí an thần- HVY liều 1g/kg/ngày và liều 3,04g/kg/ngày, số lần và thời gian chuột vào nhánh mở tăng hơn so với thời điểm trước dùng thuốc thử và so với lô chúng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tác dụng của Ích khí an thần cả 2 mức liều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày ($p > 0,05$).

Bảng 2.6. Ảnh hưởng của Ích khí an thần- HVY đến tỷ lệ né tránh nhánh mở của chuột

Lô chuột	n	Tỷ lệ né tránh nhánh mở		P _{trước-sau}
		Trước uống thuốc	Sau 7 ngày uống thuốc	
Lô 1: Chúng sinh học	10	70,47 ± 7,55	71,37 ± 7,75	> 0,05
Lô 2: Diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày	10	69,21 ± 8,88	46,37 ± 9,21	< 0,0001
p so với lô 1		> 0,05	< 0,0001	
Lô 3: Ích khí an thần- HVY liều 1g/kg/ngày	10	67,33 ± 9,71	50,34 ± 8,77	< 0,001
p so với lô 1		> 0,05	< 0,0001	
p so với lô 2		> 0,05	> 0,05	
Lô 4: Ích khí an thần - HVY liều 3,04g/kg/ngày	10	68,57 ± 7,64	47,57 ± 8,39	< 0,001
p so với lô 1		> 0,05	< 0,0001	
p so với lô 2		> 0,05	> 0,05	

Kết quả bảng 2.6 cho thấy:

Sau 7 ngày uống diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày và Ích khí an thần - HVY liều 1g/kg/ngày và liều 3,04g/kg/ngày, tỷ lệ né tránh nhánh mở của chuột giảm hơn so với thời điểm trước dùng thuốc thử và so với lô chúng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Tác dụng của Ích khí an thần - HVY cả 2 mức liều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày ($p > 0,05$).

2.4. Đánh giá tác dụng chống co giật của của Ích khí an thần - HVY

Bảng 2.7. Ảnh hưởng của Ích khí an thần- HVY đến thời gian khởi phát cơn co giật và thời gian chuột chết sau khi tiêm nikethamid

Lô chuột	n	Thời gian khởi phát cơn co giật (phút)	Thời gian chuột chết sau khi tiêm nikethamid (phút)
Lô 1: Mô hình	10	1,37 ± 0,36	8,31 ± 2,41
Lô 2: Diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày	10	2,08 ± 0,55	14,91 ± 3,67
p so với lô 1		< 0,01	< 0,001
Lô 3: Ích khí an thần - HVY liều 1g/kg/ngày	10	1,48 ± 0,47	9,01 ± 2,92
p so với lô 1		> 0,05	> 0,05
Lô 4: Ích khí an thần- HVY liều 3,04g/kg/ngày	10	1,84 ± 0,41	11,41 ± 3,58
p so với lô 1		< 0,05	< 0,05

Kết quả bảng 2.7 cho thấy:

Diazepam liều 2,4 mg/kg/ngày có tác dụng kéo dài thời gian khởi phát cơn co giật và thời gian chuột chết sau khi tiêm nikethamid có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,01$).

Ích khí an thần- HVY liều 1g /kg/ngày có xu hướng kéo dài thời gian khởi phát cơn co giật và thời gian chuột chết sau khi tiêm nikethamid so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Ích khí an thần - HVY liều 3,04g/kg/ngày có tác dụng kéo dài thời gian khởi phát cơn co giật và thời gian chuột chết sau khi tiêm nikethamid có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

3. KẾT LUẬN

Viên nén Ích khí an thần - HVY giao cho Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội yêu cầu thử tác dụng an thần, chống co giật trên động vật thực nghiệm, kết quả nghiên cứu cho thấy:

Ích khí an thần - HVY liều 1g/kg/ngày và liều 3,04g/kg/ngày làm rút ngắn thời gian bám của chuột nhắt trắng trên trục quay Rotarod và giảm hoạt động di chuyển của chuột trên mô hình đo hoạt động ký so với thời điểm trước dùng thuốc thử và so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trên mô hình dấu cộng nâng cao, Ích khí an thần- HVY ở cả 2 mức liều đều làm giảm rõ rệt số lần và thời gian chuột vào nhánh đóng, tăng số lần và thời gian chuột vào nhánh mở và làm giảm tỷ lệ né tránh nhánh mở của chuột so với thời điểm trước dùng thuốc thử và so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Như vậy, Ích khí an thần - HVY liều 1g/kg/ngày và liều 3,04g/kg/ngày có tác dụng an thần trên chuột nhắt trắng.

Ích khí an thần - HVY liều 1g/kg/ngày không có tác dụng chống co giật trên mô hình gây co giật bằng nikethamid. Ích khí an thần - HVY liều 3,04g/kg/ngày có tác dụng chống co giật trên mô hình gây co giật bằng nikethamid.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Robert M.J. Deacon** (2013). Measuring Motor Coordination in Mice. *Journal of Visualized Experiments*, 75, 2609.
2. **Mill J., Galsworthy M.J., Paya-Cano J.L.** (2002). Home-cage activity in heterogeneous stock (HS) mice as a model of baseline activity. *Genes, Brain and Behavior*, 1(3), 166-173.
3. **Olayiwola G, Ukponmwan O. và Olawode D.** (2013). Sedative and anxiolytic effects of the extracts of the leaves of *Stachytarpheta cayennensis* in mice. *African Journal of of Traditional, Complementary and Alternative medicines*, 10(6), 568-579.
4. **Wu XY1, Zhao JL, Zhang M et al.** (2011). Sedative, hypnotic and anticonvulsant activities of the ethanol fraction from *Rhizoma Pinelliae Praeparatum*. *J Ethnopharmacol.*, 135(2), 325-329.

Hà Nội, ngày 11 tháng 11 năm 2019

Trưởng nhóm nghiên cứu



PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh

Trường Đại học Y Hà Nội xác nhận

Chữ ký trên của PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh là đúng

KT. Trưởng phòng Tổ chức Cán bộ



KT. TRƯỞNG PHÒNG
PHÓ TRƯỞNG PHÒNG

Nguyễn Ngọc Diệp

PHỤ LỤC 7

QUY TRÌNH SẢN XUẤT

VIỆN NGHIÊN CỨU Y DƯỢC CỔ TRUYỀN
BÁCH THẢO DƯỢC

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

I. THÀNH PHẦN VÀ ĐẶC ĐIỂM NGUYÊN LIỆU :

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

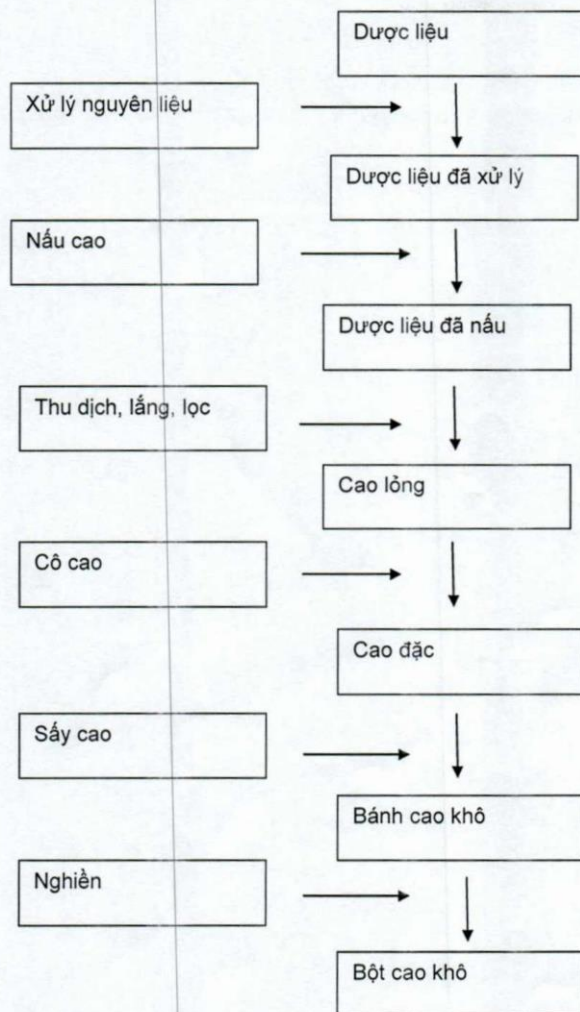
Tất cả các nguyên liệu được kiểm tra tại phòng kiểm nghiệm của công ty theo tiêu chuẩn của dược điển Việt Nam IV. Yêu cầu phải đạt trước khi đưa vào sản xuất.

II. CÔNG THỨC SẢN XUẤT :

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

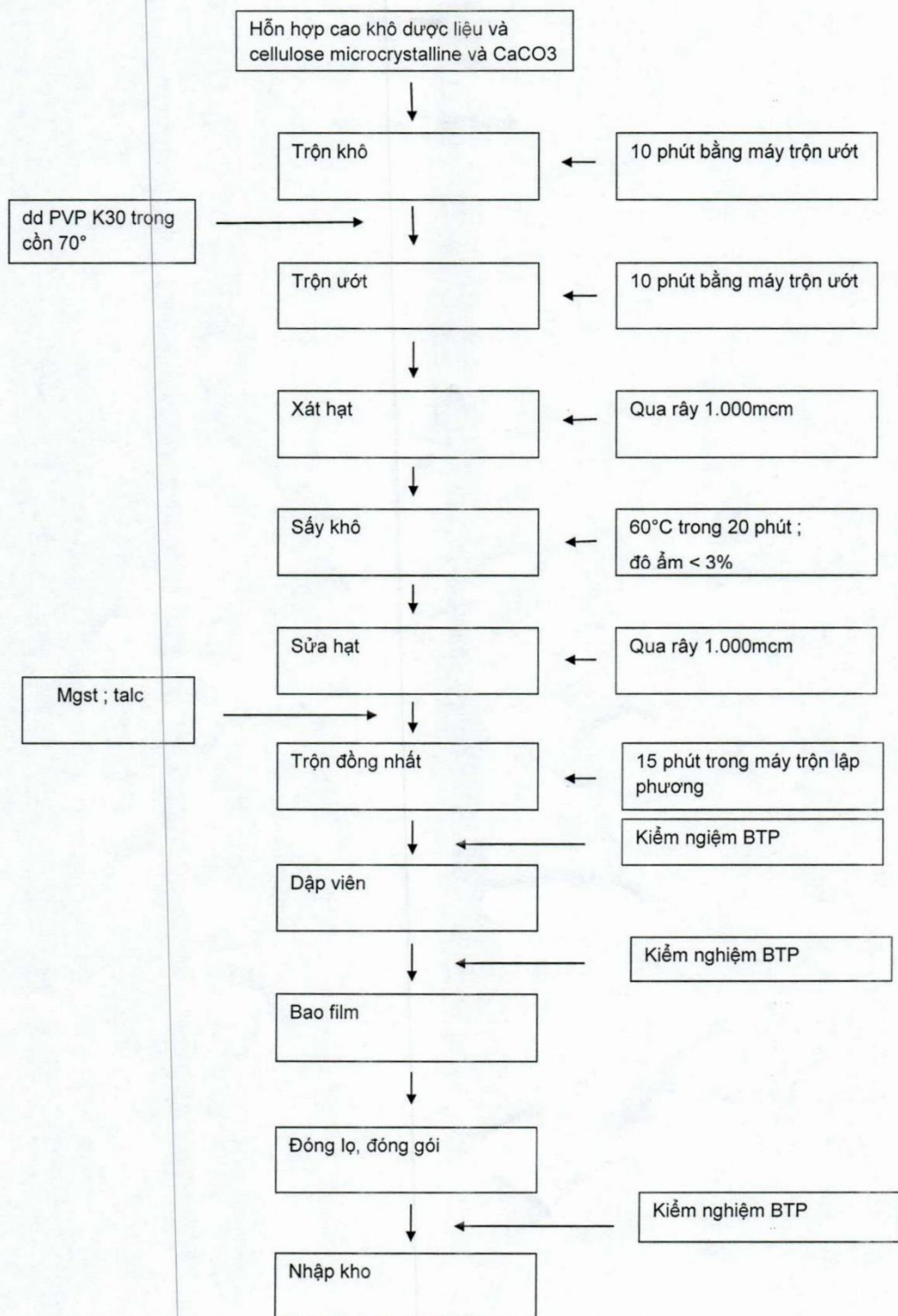
III. XỬ LÝ NGUYÊN LIỆU :

1. Bào chế, chế biến :
Các nguyên liệu dược liệu được xử lý, chế biến theo dược điển Việt Nam IV.
2. Chiết xuất cao đặc :
 - 2.1. Phương pháp chiết xuất
phương pháp chiết nước
 - 2.2. Điều kiện chiết xuất
 - Số lần chiết : 2
 - Tỷ lệ dung môi : dược liệu = 7:1
 - Nhiệt độ chiết : 100°C
 - Thời gian chiết : 3h cho lần 1 và 2h cho lần 2
 - Để lắng và lọc trước khi cô cao
 - 2.3. Cô cao
 - Phương pháp cô : cô hờ, áp suất thường
 - Nhiệt độ cô : 100°C
 - Độ ẩm cao : cô về cao có độ ẩm 15 – 20%
3. Làm cao khô :
Cao đặc còn nóng được đổ mỏng ra khay lót nilon chống dính.
Sấy ở 80°C đến khô (62h) ; cao khô độ ẩm 1,7%.
Bánh cao khô được bẻ vỡ rồi nghiền thành bột mịn.
Tỷ lệ cao tổng khô thu được đạt 9,4% so với tổng dược liệu.
4. Sơ đồ mô tả :



IV. QUY TRÌNH SẢN XUẤT :

1. Sơ đồ sản xuất :



2. Mô tả quy trình sản xuất :

2.1. chuẩn bị :

- Kiểm tra dọn quang dây chuyền theo SOP.
- Công nhân phải được trang bị đầy đủ dụng cụ bảo hộ lao động, vệ sinh sạch sẽ, đeo găng tay khi thao tác công việc theo đúng quy trình thao tác chuẩn.

Tổ trưởng, IPC phải kiểm tra việc thực hiện tốt công việc này theo SOP đã phê duyệt.

2.2. tiến hành sản xuất :

a. Nhào trộn

Pha chế tá dược dính :

- Ngâm và hòa tan PVP K30 trong ethanol 70°

Thiết bị: Máy trộn ướt tạo hạt JP300

- Cài đặt thông số máy:

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

- Tiến hành: cho hỗn hợp cao dược liệu và cellulose microcrystalline và CaCO₃ vào máy trộn, trộn khô 10 phút cho đều rồi đổ từ từ dung dịch PVP K30 trong cồn 70° lên khối bột. Bật máy, thời gian trộn là 10 phút.

- Sau khi hết thời gian trộn. xả khối bột ẩm vào các xô có lồng túi PE.

b. Xát hạt

- Nguyên liệu: Hỗn hợp bột ẩm ở trên.

- Thiết bị: rây xát hạt, cỡ lưới 1.000 mcm,

- Côm sau khi xát, cho vào thuyền sấy của máy sấy tầng sôi để sấy khô.

c. Sấy khô

- Nguyên liệu: Hạt côm còn ẩm từ giai đoạn trên.

- Thiết bị: Máy sấy tầng sôi tự động FG-120 Cài đặt thông số:

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

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

d. Sửa hạt

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

- Thiết bị: rây 1.000mcm

- Tiến hành:

- Rây cốm đã sấy khô qua rây 1.000mcm.

+ Cân tổng khối lượng cốm thu được.

+ Ghi nhãn.

e. Trộn đồng nhất

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

- Thiết bị: máy trộn lập phương

- Cài đặt thông số:

+ Vận tốc trộn: 20 vòng/phút

+ Thời gian trộn: 15 phút

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

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

+ Nhập kho bán thành phẩm cốm.

+ Lấy mẫu kiểm tra bán thành phẩm cốm:

f. dập viên :

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

- nguyên liệu : bán thành phẩm cốm trên

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

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

g. bao film :

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

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

h. đóng lọ :

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

i. đóng gói :

- quy cách đóng gói theo lệnh sản xuất.

k. kiểm tra thành phẩm, đạt nhập kho

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

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



Viện trưởng

DM
Lê Thị Kim Loan

PHỤ LỤC 8
TIÊU CHUẨN CƠ SỞ

CÔNG TY CỔ PHẦN NHÀ MÁY BÁCH THẢO DƯỢC

TIÊU CHUẨN CƠ SỞ
Sản phẩm nghiên cứu
ÍCH KHÍ AN THẦN HVY

Nhà sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN NHÀ MÁY BÁCH THẢO DƯỢC

Địa chỉ: Lô Q-6, Khu công nghiệp Trảng Duệ, thuộc khu Kinh tế Đình Vũ – Cát Hải, phường An Hòa, quận An Dương, thành phố Hải Phòng, Việt Nam.

Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Số tiêu chuẩn: TCCS NC/HVY01-1:2025/BTD

Hải Phòng – 2025

CÔNG TY CỔ PHẦN NHÀ MÁY BÁCH THẢO DƯỢC	TIÊU CHUẨN CƠ SỞ Sản phẩm nghiên cứu ÍCH KHÍ AN THẦN HVY	Số tiêu chuẩn: TCCS NC/HVY01-1:2025/BTD
		Có hiệu lực kể từ ngày ký

MỤC LỤC

MỤC LỤC.....	1
MỞ ĐẦU	2
THEO DÕI SỬA ĐỔI.....	2
TIÊU CHUẨN SẢN PHẨM	3
1. Tên sản phẩm:	3
2. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất.....	3
3. Trạng thái sản phẩm	3
4. Thành phần cấu tạo:	3
5. Chỉ tiêu chất lượng chủ yếu:	3
6. Chỉ tiêu an toàn.....	3
6.1 Giới hạn về vi sinh vật	3
6.2 Giới hạn về kim loại nặng.....	4
7. Hướng dẫn sử dụng.....	4
8. Chất liệu bao bì và quy cách đóng gói:.....	4
9. Thời hạn sử dụng:.....	4
10. Hướng dẫn bảo quản:	4

CÔNG TY CỔ PHẦN NHÀ MÁY BÁCH THẢO DƯỢC	TIÊU CHUẨN CƠ SỞ Sản phẩm nghiên cứu ÍCH KHÍ AN THẦN HVY	Số tiêu chuẩn: TCCS NC/HVY01-1:2025/BTD
		Có hiệu lực kể từ ngày ký

MỞ ĐẦU

Tiêu chuẩn này áp dụng cho sản phẩm nghiên cứu ÍCH KHÍ AN THẦN HVY thực hiện tại nhà máy CÔNG TY CỔ PHẦN NHÀ MÁY BÁCH THẢO DƯỢC, địa chỉ: Lô Q-6, Khu công nghiệp Trảng Duệ, thuộc khu kinh tế Đình Vũ – Cát Hải, phường An Hoà, quận An Dương, thành phố Hải Phòng, Việt Nam.

THEO DÕI SỬA ĐỔI

STT	Số tiêu chuẩn	Ngày ban hành	Nội dung
1	TCCS NC/HVY01-1:2025/BTD	12/03/2025	Ban hành lần đầu

N
C
C
H
T
H

CÔNG TY CỔ PHẦN NHÀ MÁY BÁCH THẢO DƯỢC	TIÊU CHUẨN CƠ SỞ Sản phẩm nghiên cứu ÍCH KHÍ AN THẦN HVY	Số tiêu chuẩn: TCCS NC/HVY01-1:2025/BTD
		Có hiệu lực kể từ ngày ký

TIÊU CHUẨN SẢN PHẨM

1. Tên sản phẩm: Sản phẩm nghiên cứu ÍCH KHÍ AN THẦN HVY

2. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất

CÔNG TY CỔ PHẦN NHÀ MÁY BÁCH THẢO DƯỢC

Địa chỉ: Lô Q-6, Khu công nghiệp Trảng Duệ, thuộc khu kinh tế Đình Vũ – Cát Hải, phường An Hoà, quận An Dương, thành phố Hải Phòng, Việt Nam.

3. Trạng thái sản phẩm

- Dạng bào chế: Viên nén bao phim
- Màu sắc: màu nâu
- Mùi vị: Không có mùi vị lạ, không ôi mốc
- Khối lượng trung bình viên: 1200mg ± 7,5%
- Độ tan rã: Không quá 60 phút

4. Thành phần cấu tạo:

Trong mỗi viên nén bao phim có chứa:

703mg hỗn hợp cao khô tương đương 7501 mg thảo mộc thô:

[Rễ Đinh lăng (<i>Polyscias fruticosa</i>):	1667mg
Phần trên mặt đất Lạc tiên (<i>Passiflora foetida</i>):	1667mg
Rễ Ba kích (<i>Morinda officinalis</i>):	1667mg
Lá Vông nem (<i>Erythrina variegata</i>):	1667mg
Củ Bình vôi (<i>Stephania glabra</i>):	833mg]

Phụ liệu: chất chống đông vón (calcium carbonate, magnesium stearate, talc), chất ổn định [polyvinyl pyrrolidone (PVP K30), hydroxypropyl methyl cellulose], chất làm bóng (polyethylene glycol 6000), chất tạo màu tổng hợp (titanium dioxide, brown HT, iron oxide black), chất bảo quản (sodium benzoate), chất độn (microcrystalline cellulose).

5. Chỉ tiêu chất lượng chủ yếu:

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức công bố
1	Phần trên mặt đất Lạc tiên (<i>Passiflora foetida</i>)	Định tính	Dương tính
2	Lá Vông nem (<i>Erythrina variegata</i>)	Định tính	Dương tính
3	Củ Bình vôi (<i>Stephania glabra</i>)	Định tính	Dương tính

6. Chỉ tiêu an toàn

6.1 Giới hạn về vi sinh vật

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức tối đa
1	Tổng số vi sinh vật hiếu khí	CFU/g	10000
2	<i>Coliforms</i>	CFU/g	10

CÔNG TY CỔ PHẦN NHÀ MÁY BÁCH THẢO DƯỢC	TIÊU CHUẨN CƠ SỞ Sản phẩm nghiên cứu ÍCH KHÍ AN THẦN HVY	Số tiêu chuẩn: TCCS NC/HVY01-1:2025/BTD
		Có hiệu lực kể từ ngày ký

3	<i>Cl.perfringens</i>	CFU/g	10
4	<i>E.coli</i>	CFU/g	10
5	Tổng số nấm men nấm mốc	CFU/g	100

6.2 Giới hạn về kim loại nặng

STT	Tên kim loại nặng	Đơn vị tính	Mức tối đa
1	Chì (Pb)	ppm	3
2	Cadimi (Cd)	ppm	1
3	Thủy ngân (Hg)	ppm	0,1

7. Hướng dẫn sử dụng

Công dụng, đối tượng sử dụng, cách dùng, lưu ý: Xem thông tin trên nhãn sản phẩm.

8. Chất liệu bao bì và quy cách đóng gói:

- **Chất liệu bao bì:** Sản phẩm được đóng trong vỉ Alu/Alu, Alu/PVC, lọ nhựa PP/HDPE/PET hoặc lọ thủy tinh, nắp nhựa hoặc nắp nhôm; bên ngoài là bao bì hộp giấy đảm bảo đủ điều kiện an toàn vệ sinh thực phẩm theo quy định của Bộ Y tế.

- **Quy cách đóng gói:**

Hộp 1, 2, 3 lọ. Lọ 10 viên, 15 viên, 20 viên, 30 viên, 50 viên, 60 viên, 90 viên, 100 viên, 120 viên.

Hộp 1 vỉ, 2 vỉ, 3 vỉ, 4 vỉ, 5 vỉ, 6 vỉ, 7 vỉ, 8 vỉ, 9 vỉ, 10 vỉ, 12 vỉ x Vỉ 5 viên, 10 viên

- **Dạng bào chế:** Viên nén bao phim

- **Khối lượng trung bình viên:** 1200mg ± 7,5%

9. Thời hạn sử dụng:

36 tháng kể từ ngày sản xuất. Ngày sản xuất và hạn sử dụng được ghi trên bao bì sản phẩm.

10. Hướng dẫn bảo quản:

Bảo quản nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh nắng trực tiếp, nhiệt độ dưới 30°C. Để xa tầm tay trẻ em.



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Phùng Văn Thảo