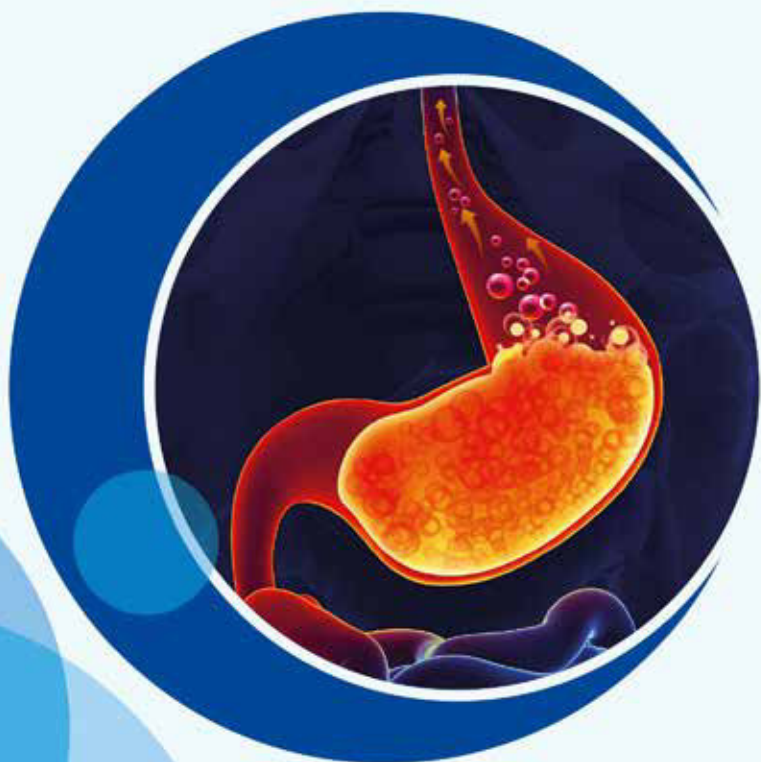




HỘI KHOA HỌC TIÊU HÓA VIỆT NAM
THE VIETNAM ASSOCIATION OF GASTROENTEROLOGY

HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ
BỆNH TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY - THỰC QUẢN
CỦA HỘI KHOA HỌC TIÊU HÓA VIỆT NAM NĂM 2025



Hà Nội, tháng 10/2025



HỘI KHOA HỌC TIÊU HÓA VIỆT NAM
THE VIETNAM ASSOCIATION OF GASTROENTEROLOGY

HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ
BỆNH TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY - THỰC QUẢN
CỦA HỘI KHOA HỌC TIÊU HÓA VIỆT NAM NĂM 2025

Hà Nội, tháng 10/2025

MỤC LỤC

HỘI ĐỒNG CHUYÊN GIA	04
LỜI GIỚI THIỆU	05
LỜI NÓI ĐẦU	06
MỘT SỐ TỪ VIẾT TẮT ĐƯỢC SỬ DỤNG TRONG HƯỚNG DẪN	07
NGUYÊN TẮC XÂY DỰNG HƯỚNG DẪN	09
NỘI DUNG HƯỚNG DẪN	16
CHẨN ĐOÁN BỆNH TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY THỰC QUẢN (GERD)	16
ĐIỀU TRỊ BỆNH TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY THỰC QUẢN (GERD)	36
ĐIỀU TRỊ CHỐNG LẤP GERD VÀ CÁC RỐI LOẠN CHỨC NĂNG KHÁC	53
PHỤ LỤC	56
Bảng 1. Các chỉ số được sử dụng trong đo pH – trở kháng 24 giờ	56
Bảng 2. Bộ câu hỏi FSSG	58
Bảng 3. Bộ câu hỏi GerdQ	59
Bảng 4. Mức độ khuyến cáo các biện pháp thay đổi lối sống, chế độ ăn trong điều trị GERD theo các Hiệp Hội trên thế giới	60
Bảng 5. Liều chuẩn các thuốc nhóm PPI	61
Hình 1. Lưu đồ điều trị GERD mức độ nhẹ-trung bình theo đồng thuận Đông Nam Á năm 2021	62
Hình 2. Hướng dẫn chẩn đoán GERD ngoài thực quản theo hướng dẫn của Trường môn Tiêu hóa Hoa Kỳ (ACG) năm 2022	63
TÀI LIỆU THAM KHẢO	64

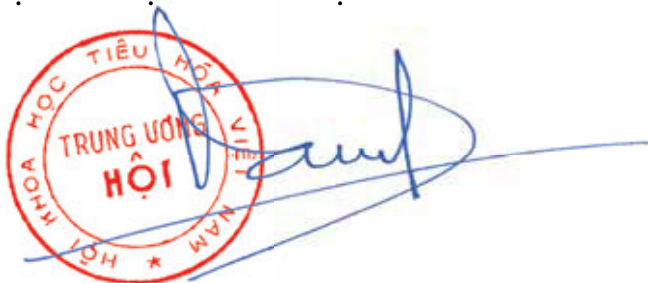
HỘI ĐỒNG CHUYÊN GIA

Chỉ đạo thực hiện:	GS.TS. Mai Hồng Bàng	<i>BV TWQĐ 108</i>
Trưởng ban soạn thảo:	PGS.TS. Đào Việt Hằng	<i>ĐH Y Hà Nội</i>
Hội đồng chuyên gia:	GS.TS. Mai Hồng Bàng	<i>BV TWQĐ 108</i>
	GS.TS. Đào Văn Long	<i>ĐH Y Hà Nội</i>
	GS.TS. Trần Văn Huy	<i>ĐH Y Dược Huế</i>
	BS.CKII. Trần Kiều Miên	<i>ĐH Y Dược TP HCM</i>
	PGS.TS. Quách Trọng Đức	<i>ĐH Y Dược TP HCM</i>
	TS.BS. Vũ Trường Khanh	<i>BV Đa khoa Tâm Anh Hà Nội</i>
	TS.BS. Hồ Đăng Quý Dũng	<i>BV Chợ Rẫy</i>
	PGS.TS. Vũ Văn Khiên	<i>BV TWQĐ 108</i>
	GS.TS. Trần Thiện Trung	<i>ĐH Y Dược TP HCM</i>
	PGS.TS. Phạm Thị Thu Hồ	<i>ĐH Y Hà Nội</i>
	PGS.TS. Trịnh Tuấn Dũng	<i>BV Đa khoa Tâm Anh Hà Nội</i>
	PGS.TS. Nguyễn Thúy Vinh	<i>ĐH Quốc gia Hà Nội</i>
	PGS.TS. Phan Quốc Hoàn	<i>BV TWQĐ 108</i>
	PGS.TS. Nguyễn Quang Duật	<i>Học viện Quân Y</i>
	PGS.TS. Bùi Hữu Hoàng	<i>ĐH Y Dược TP HCM</i>
	PGS.TS. Trần Thị Khánh Tường	<i>ĐH Y khoa Phạm Ngọc Thạch</i>
	PGS.TS. Nguyễn Thị Việt Hà	<i>ĐH Y Hà Nội</i>
	PGS.TS. Nguyễn Thị Vân Hồng	<i>BV Bạch Mai</i>
	PGS.TS. Nguyễn Duy Thắng	<i>Viện NC & ĐT Tiêu hóa gan mật</i>
	PGS.TS. Nguyễn Cảnh Bình	<i>BV TWQĐ 108</i>
	PGS.TS. Võ Duy Thông	<i>ĐH Y Dược TP HCM</i>
	PGS.TS. Đào Việt Hằng	<i>ĐH Y Hà Nội</i>
	TS.BS. Thái Doãn Kỳ	<i>BV TWQĐ 108</i>
	TS.BS. Phan Trung Nam	<i>ĐH Y Dược Huế</i>
	TS.BS. Lê Viết Nho	<i>Trường Y Dược - ĐH Đà Nẵng</i>
	TS.BS. Võ Hồng Minh Công	<i>BV Nhân Dân Gia Định</i>
	TS.BS. Lê Thị Tuyết Phượng	<i>BV Nhân dân 115</i>
	TS.BS. Hồ Tấn Phát	<i>BV Chợ Rẫy</i>
Ban thư ký:	BS. Nguyễn Phúc Bình	<i>Viện NC & ĐT Tiêu hóa gan mật</i>
	BS. Lưu Thị Minh Huế	<i>Viện NC & ĐT Tiêu hóa gan mật</i>
	ThS. Võ Phạm Phương Uyên	<i>ĐH Y Dược TP HCM</i>
	ThS. Cao Thị Hòa	<i>VP Hội Khoa học Tiêu hóa VN</i>

LỜI GIỚI THIỆU

Trà ngược dạ dày – thực quản (GERD) là bệnh lý phổ biến có xu hướng gia tăng trên thế giới cũng như ở khu vực Đông Nam Á trong đó có Việt Nam. Bên cạnh các triệu chứng của đường tiêu hóa, ngày càng nhiều các trường hợp có biểu hiện đa dạng ở các chuyên khoa khác như tai – mũi – họng, hô hấp, tim mạch, răng hàm mặt v.v.. Ngoài các phương pháp tiếp cận truyền thống như khai thác triệu chứng lâm sàng theo bộ câu hỏi, nội soi đường tiêu hóa trên, điều trị thử với thuốc ức chế bơm proton, các phương pháp thăm dò chức năng chuyên sâu như đo pH trở kháng 24 giờ, đo áp lực và nhu động thực quản đã bắt đầu được triển khai và ứng dụng tại Việt Nam. Các hướng dẫn về quản lý bệnh trào ngược dạ dày – thực quản cập nhật trên thế giới và tại khu vực đã nhấn mạnh vai trò của các kĩ thuật thăm dò khác nhau trong chẩn đoán xác định, chẩn đoán phân biệt và chẩn đoán thể bệnh của GERD, đặc biệt với những trường hợp không đáp ứng với điều trị hoặc triệu chứng không điển hình. Trong quản lý GERD, việc tối ưu hóa các phác đồ, phối hợp thuốc hoặc lựa chọn các can thiệp cần được cân nhắc kĩ lưỡng và nên cá thể hóa. Do đó, soạn thảo và ban hành khuyến cáo trong chẩn đoán và điều trị bệnh lý này là điều cần thiết. Hội khoa học Tiêu hóa Việt Nam đã mời 28 thầy cô là các chuyên gia có nhiều kinh nghiệm trong lĩnh vực Nội Tiêu hóa cùng Ban thư ký để tiến hành soạn thảo, đóng góp ý kiến và đi tới đồng thuận cuối cùng để đưa ra “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh trào ngược dạ dày – thực quản năm 2025”. Mong rằng khuyến cáo sẽ trở thành công cụ đắc lực giúp các bác sĩ trong thực hành lâm sàng.

**CHỦ TỊCH
HỘI KHOA HỌC TIÊU HÓA VIỆT NAM**



GS. TS. Mai Hồng Bằng

LỜI NÓI ĐẦU

Theo đồng thuận Montreal, bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD) là tình trạng bệnh lý, trong đó dịch trong dạ dày trào ngược lên thực quản gây triệu chứng khó chịu và/hoặc gây biến chứng. Những báo cáo gần đây cho thấy sự gia tăng rõ ràng tỷ lệ của các triệu chứng GERD ở Đông Nam Á [1-3]. Trong một phân tích hệ thống về gánh nặng toàn cầu, khu vực và quốc gia của GERD ở 195 quốc gia và vùng lãnh thổ giai đoạn 1990 – 2017, số ca mắc GERD của khu vực Đông Nam Á đã tăng từ hơn 29 triệu ca năm 1990 lên hơn 52 triệu ca năm 2017, số ca mắc GERD tại Việt Nam cũng có xu hướng gia tăng giai đoạn 1990 – 2017 [4].

GERD là bệnh lý có cơ chế bệnh sinh phức tạp với triệu chứng lâm sàng điển hình là ợ trớ và ợ nóng. Tuy nhiên, bệnh cũng có thể có các biểu hiện ngoài thực quản khác như ho mạn tính, viêm thanh quản, hen hay bào mòn răng do trào ngược... Chính vì thế, việc chẩn đoán và điều trị GERD trên thực hành lâm sàng đôi khi còn gặp nhiều thách thức.

Các phương tiện chẩn đoán GERD ngày càng phát triển; tuy nhiên, việc ứng dụng vào thực tế lâm sàng còn phụ thuộc vào nguồn lực của khu vực, của cơ sở y tế, cũng như của bệnh nhân. Theo các hướng dẫn hiện hành tại khu vực cũng như trên thế giới, nội soi đường tiêu hóa trên và đo pH thực quản (có hoặc không kèm trở kháng, thời gian đo 24 giờ hoặc kéo dài hơn) là hai phương pháp cung cấp bằng chứng chẩn đoán xác định GERD. Các kỹ thuật khác như đo áp lực và nhu động thực quản độ phân giải cao, phát hiện và định lượng pepsin trong nước bọt, đo điện thế niêm mạc thực quản... cũng có thể cung cấp thêm các bằng chứng ủng hộ chẩn đoán hoặc loại trừ các nguyên nhân khác có biểu hiện giống GERD như co thắt tâm vị.

Điều trị GERD hiện nay vẫn dựa trên nền tảng là các thuốc ức chế bài tiết axit dạ dày, đặc biệt là vai trò của nhóm ức chế bơm proton (PPI). Việc tối ưu điều trị PPI, kết hợp với các nhóm thuốc khác hay cần nhắc chỉ định can thiệp nội soi/phẫu thuật còn tùy thuộc vào cơ chế bệnh sinh, đáp ứng với điều trị của cá thể cũng như các rối loạn chức năng khác đi kèm.

Hướng dẫn thực hành lâm sàng về chẩn đoán và điều trị GERD nhằm cập nhật các vấn đề thực hành cần thiết, lý do, mức độ bằng chứng và mức độ khuyến cáo trong việc điều trị GERD.

MỘT SỐ TỪ VIẾT TẮT ĐƯỢC SỬ DỤNG TRONG HƯỚNG DẪN

Tiếng Việt		
ĐTNMTQ		Điện thể niêm mạc thực quản
NSTHT		Nội soi tiêu hóa trên
KTC		Khoảng tin cậy
TKNMTQ		Trở kháng niêm mạc thực quản
Tiếng Anh		
ACG	American College of Gastroenterology	Trường môn Tiêu hóa Hoa Kỳ
AET	Acid Exposure Time	Thời gian niêm mạc thực quản tiếp xúc axit
AGA	American Gastroenterological Association	Hội Tiêu hoá Hoa Kỳ
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy	Hiệp hội Nội soi Tiêu hóa Hoa Kỳ
ARMS	Anti-reflux Mucosectomy	Phẫu thuật cắt cơ chống trào ngược
AUC	Area Under Curve	Diện tích dưới đường cong
BMI	Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
ESNM/ANMS	European Society for Neurogastroenterology and Motility/ the American Neurogastroenterology and Motility Society	Hội Tiêu hóa thần kinh và nhu động Châu Âu/ Hội Tiêu hóa thần kinh và nhu động Hoa Kỳ
FSSG	Frequency Scale for Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease	Bộ câu hỏi FSSG
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease	Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản
GerdQ	Gastroesophageal reflux disease Questionnaire	Bộ câu hỏi GerdQ

ERD	Erosive Reflux Disease	Bệnh trào ngược có viêm thực quản
HRM	High Resolution Manometry	Đo áp lực và nhu động thực quản độ phân giải cao
LA	Los Angeles	Phân loại Los Angeles
LES	Lower Esophageal Sphincter	Cơ thắt thực quản dưới
LPR	Laryngopharyngeal reflux	Trào ngược họng thanh quản
MNBI	Mean Nocturnal Baseline Impedance	Trở kháng nền về đêm
NERD	Non- Erosive Reflux Disease	Bệnh trào ngược không có viêm thực quản
NNT	Number-needed-to-treat	Số lượng bệnh nhân cần thiết để điều trị
OR	Odds ratio	Tỷ số chênh
PPI	Proton Pump Inhibitor	Thuốc ức chế bơm proton
PSPW	Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave	Sóng nhu động thứ phát sau trào ngược
P-CAB	Potassium Competitive Acid Blockers	Thuốc ức chế axit cạnh tranh với kali
RR	Relative Risk	Nguy cơ tương đối
SAP	Symptom Association Probability	Xác suất liên quan đến triệu chứng
SI	Symptom Index	Chỉ số triệu chứng
TCA	Tricyclic antidepressant	Thuốc chống trầm cảm ba vòng
TCM	Tissue Conductance Measurement	Đo điện thể niêm mạc
TIF	Transoral Incisionless Fundoplication	Cần thiệp tạo van chống trào ngược không cắt cơ qua nội soi
TLESR	Transient lower esophageal sphincter relaxation	Giãn cơ thắt thực quản dưới thoáng qua
WGO	World Gastroenterology Organization	Tổ chức Tiêu hóa thế giới

NGUYÊN TẮC XÂY DỰNG HƯỚNG DẪN

Hướng dẫn này được một nhóm chuyên gia của Hội Tiêu hóa Việt Nam soạn thảo bao gồm các vấn đề liên quan tới chẩn đoán và điều trị bệnh trào ngược dạ dày – thực quản.

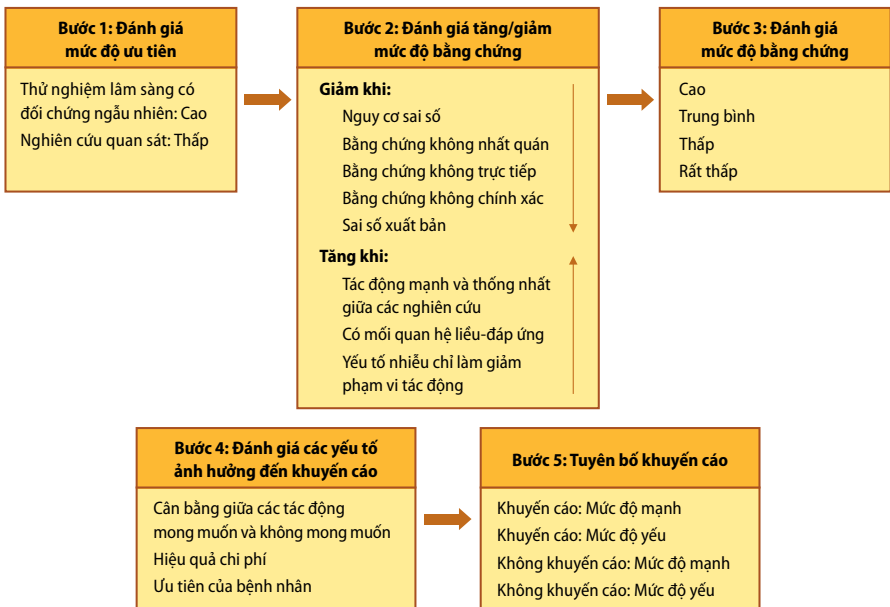
Bản thảo các khuyến cáo của hướng dẫn này cùng với các chứng cứ hỗ trợ được gửi tới tất cả các thành viên trong Hội đồng chuyên gia. Phương pháp Delphi được sử dụng để xây dựng đồng thuận. Tất cả các thành viên trong Hội đồng chuyên gia sẽ tham gia biểu quyết ẩn danh qua hệ thống biểu quyết trực tuyến. Trong quá trình biểu quyết, mỗi thành viên sẽ đánh giá mức độ chứng cứ và mức độ khuyến cáo của tất cả các khuyến cáo dự thảo. Các thành viên cũng có thể đề xuất thêm các chứng cứ được cho là quan trọng để đánh giá mức độ chứng cứ. Về mức độ đồng thuận, mỗi thành viên sẽ được yêu cầu chọn một trong các mức độ đồng ý sau đây: (1) Hoàn toàn đồng ý, (2) Đồng ý với một chút băn khoăn, (3) Đồng ý nhưng còn nhiều điểm băn khoăn, (4) Không đồng ý và có một chút băn khoăn, (5) Không đồng ý với khá nhiều băn khoăn hoặc (6) Rất không đồng ý. Nếu phiếu bầu của thành viên không phải ở mức 1 hoặc 2 thì cần nêu rõ lý do.

Sau vòng biểu quyết đầu tiên, Ban thường trực xây dựng Hướng dẫn sẽ tổng hợp mức độ đồng thuận, chỉnh sửa các tuyên bố của đồng thuận và bổ sung các chứng cứ khoa học (nếu có). Một tuyên bố sẽ được Hội đồng chuyên gia thông qua nếu tổng số phiếu đồng ý ở mức 1 và 2 đạt $\geq 80\%$. Các tuyên bố chưa được thông qua sẽ được xem xét sửa chữa, đưa ra thảo luận và bỏ phiếu đồng thuận lần thứ 2. Kết quả vòng biểu quyết thứ 2 sẽ được tổng hợp và đánh giá tương tự như ở vòng bỏ phiếu đầu tiên. Các khuyến cáo đạt đồng thuận $\geq 80\%$ sau hai vòng biểu quyết sẽ được dùng để xây dựng Bản hướng dẫn chính thức.

Mức độ chứng cứ

1. **Chất lượng cao:** Các nghiên cứu khác hầu như không thể thay đổi sự tin cậy của chúng ta về mức độ tác động của can thiệp.
2. **Chất lượng trung bình:** Các nghiên cứu khác có thể có ảnh hưởng quan trọng lên sự tin cậy của chúng ta về mức độ tác động của can thiệp và có thể thay đổi mức độ tác động.
3. **Chất lượng thấp:** Các nghiên cứu khác rất có thể có ảnh hưởng quan trọng lên sự tin cậy của chúng ta về mức độ tác động của can thiệp và nhiều khả năng thay đổi mức độ tác động.
4. **Chất lượng rất thấp:** Bất kỳ mức độ tác động nào của can thiệp đều rất không chắc chắn.

Mức độ khuyến cáo và chứng cứ được đánh giá trên hệ thống GRADE (hình 1)



Hình 1. Các bước tiến hành đánh giá chất lượng chứng cứ và độ mạnh của khuyến cáo theo hệ thống GRADE

Mức độ khuyến cáo:

Hệ thống GRADE đưa ra 2 mức độ khuyến cáo: “mạnh” và “yếu”.

1. **Mạnh:** Khi các tác động mong muốn của can thiệp vượt qua hoặc không vượt qua các tác động không mong muốn một cách rõ ràng, và được hướng dẫn đưa vào danh sách.
2. **Yếu:** Khi việc cân bằng lợi-hại không chắc chắn, do chất lượng chứng cứ thấp hoặc do chứng cứ gợi ý rằng các tác động mong muốn và không mong muốn gần như cân bằng nhau.

TÓM TẮT CÁC KHUYẾN CÁO	Mức độ chứng cứ	Mức độ khuyến cáo
CHẨN ĐOÁN GERD		
Khuyến cáo 1: Triệu chứng của GERD đa dạng, có thể biểu hiện tại thực quản và/ hoặc ngoài thực quản. Cần tiếp cận đa chuyên khoa trong các trường hợp biểu hiện triệu chứng trào ngược không điển hình.	Cao	Mạnh
Khuyến cáo 2: Đánh giá triệu chứng lâm sàng theo các bộ câu hỏi và điều trị thử thuốc ức chế bơm proton (proton pump inhibitor – PPI) không đủ cung cấp các bằng chứng để chẩn đoán xác định GERD.	Trung bình	Mạnh
Khuyến cáo 3: Chỉ định nội soi đường tiêu hoá trên ở bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản được đặt ra khi có triệu chứng báo động hoặc có các triệu chứng trào ngược dai dẳng nhưng không đáp ứng với điều trị thử thuốc ức chế bơm proton, trước khi quyết định can thiệp nội soi hoặc phẫu thuật chống trào ngược.	Cao	Mạnh
Khuyến cáo 4: Căn cứ hình ảnh trên nội soi, bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản được chia thành hai nhóm có và không có tổn thương thực quản; trong đó nhóm không có tổn thương trên nội soi gặp nhiều hơn, đáp ứng với PPI kém hơn. Các biến chứng nặng như xuất huyết tiêu hoá, loét thực quản, hẹp thực quản, ung thư thực quản ít gặp ở Việt Nam.	Cao	Mạnh

Khuyến cáo 5: Đo pH thực quản có/không kèm trở kháng 24 giờ là một phương pháp chẩn đoán xác định GERD, được chỉ định trong các trường hợp bệnh nhân có triệu chứng trào ngược dai dẳng, không đáp ứng với liệu pháp PPI và có kết quả nội soi bình thường hoặc có tổn thương viêm thực quản trào ngược độ A; bệnh nhân được dự kiến can thiệp nội soi/phẫu thuật chống trào ngược.	Cao	Mạnh
Khuyến cáo 6: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định GERD trong các trường hợp: (1) có triệu chứng điển hình và có các tổn thương trên nội soi bao gồm viêm thực quản trào ngược độ B, C, D theo phân loại Los Angeles (LA), Barrett thực quản đã có kết quả mô bệnh học xác định, hoặc hẹp thực quản; (2) Thời gian niêm mạc thực quản tiếp xúc với axit trên 6% khi đo pH thực quản 24 giờ.	Cao	Mạnh
Khuyến cáo 7: Đo áp lực và nhu động thực quản độ phân giải cao (High-Resolution esophageal Manometry – HRM) được chỉ định trong trường hợp bệnh nhân có triệu chứng trào ngược không đáp ứng điều trị kèm theo các triệu chứng liên quan đến rối loạn nuốt (nuốt nghẹn, nuốt khó) hoặc khi bệnh nhân có chỉ định can thiệp nội soi/phẫu thuật chống trào ngược.	Cao	Mạnh
Khuyến cáo 8: Một số thăm dò khác như test nhanh phát hiện pepsin trong nước bọt hoặc đo điện thế đánh giá tính thấm niêm mạc thực quản bước đầu cung cấp một số bằng chứng hỗ trợ chẩn đoán GERD; tuy nhiên, cần thêm dữ liệu lâm sàng.	Trung bình	Yếu

Khuyến cáo 9: Bệnh nhân có các biểu hiện ngoài thực quản không kèm các triệu chứng điển hình cần được phối hợp các phương pháp thăm dò để chẩn đoán GERD trước khi điều trị thử PPI.	Trung bình	Mạnh
Khuyến cáo 10: GERD kháng trị được định nghĩa khi bệnh nhân đang có bằng chứng khách quan chẩn đoán GERD và triệu chứng còn dai dẳng mặc dù đã tối ưu hóa điều trị nội khoa.	Cao	Mạnh
ĐIỀU TRỊ GERD		
Khuyến cáo 11: Điều trị GERD cần được cá thể hóa, bao gồm thay đổi chế độ ăn uống, thói quen sinh hoạt, phối hợp với tối ưu hóa điều trị nội khoa. Chỉ định can thiệp nội soi/phẫu thuật chống trào ngược chỉ được cân nhắc trong một số ít trường hợp đặc biệt.	Cao	Mạnh
Khuyến cáo 12: Thay đổi chế độ ăn uống và thói quen sinh hoạt bao gồm giảm cân và kê cao đầu giường khi ngủ giúp cải thiện các triệu chứng trào ngược.	Trung bình	Mạnh
Khuyến cáo 13: PPI là thuốc nền tảng trong điều trị GERD. Điều trị PPI liều chuẩn trong 8 tuần có hiệu quả trong việc làm lành tổn thương niêm mạc thực quản và giảm triệu chứng ở bệnh nhân GERD có viêm thực quản trên nội soi.	Cao	Mạnh
Khuyến cáo 14: Bệnh nhân GERD mức độ nhẹ - trung bình có thể bắt đầu từ thay đổi chế độ ăn uống sinh hoạt, sau đó sử dụng alginate giúp cải thiện triệu chứng, trường hợp không đáp ứng có thể đổi sang hoặc phối hợp với PPI.	Trung bình	Mạnh

Khuyến cáo 15: Bệnh nhân GERD không có viêm thực quản trên nội soi (NERD) nên sử dụng PPI liều chuẩn trong 4-8 tuần.	Cao	Mạnh
Khuyến cáo 16: Liệu pháp PPI cần được sử dụng ở các bệnh nhân có biểu hiện ngoài thực quản kèm với các triệu chứng trào ngược điển hình. Các bệnh nhân có biểu hiện ngoài thực quản không kèm với các triệu chứng điển hình của GERD nên được tiến hành các thăm dò chức năng để chẩn đoán GERD trước khi điều trị với PPI.	Trung bình	Mạnh
Khuyến cáo 17: Với bệnh nhân GERD kháng trị, cần tối ưu hóa điều trị nội khoa bao gồm thay đổi lối sống, kiểm tra vấn đề tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân, tăng liều PPI, đổi loại PPI, hoặc phối hợp với các nhóm thuốc khác.	Cao	Mạnh
Khuyến cáo 18: Có thể cân nhắc sử dụng thuốc ức chế axit cạnh tranh với kali (P-CAB) để kiểm soát axit trong điều trị GERD.	Trung bình	Yếu
Khuyến cáo 19: Cần cân nhắc kỹ chỉ định can thiệp nội soi hoặc phẫu thuật chống trào ngược trên các đối tượng đã có bằng chứng chẩn đoán xác định GERD và vẫn còn triệu chứng trào ngược điển hình dai dẳng, khó chịu sau khi đã tối ưu hóa điều trị nội khoa.	Trung bình	Mạnh
ĐIỀU TRỊ CHỐNG LẤP GERD VÀ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG KHÁC		
Khuyến cáo 20: Điều trị nhóm bệnh nhân GERD chống lặt rối loạn chức năng khác của đường tiêu hóa cần chú ý phối hợp các nhóm thuốc khác.	Trung bình	Mạnh

CHẨN ĐOÁN BỆNH TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY THỰC QUẢN (GERD)

Khuyến cáo 1: Triệu chứng của GERD đa dạng, có thể biểu hiện tại thực quản và/ hoặc ngoài thực quản. Cần tiếp cận đa chuyên khoa trong các trường hợp biểu hiện triệu chứng trào ngược không điển hình.

- *Mức độ chứng cứ:* Cao
- *Mức độ khuyến cáo:* Mạnh
- *Mức độ đồng thuận:* Hoàn toàn đồng ý (92,9%); Đồng ý với một chút quan ngại (7,1%)

Triệu chứng của GERD rất đa dạng, có thể biểu hiện ở tại thực quản và/ hoặc ngoài thực quản. Theo đồng thuận Montreal và Trường môn Tiêu hóa Hoa Kỳ (ACG), triệu chứng điển hình của GERD bao gồm ợ nóng (nóng rát sau xương ức) và ợ trớ. Đồng thuận Lyon 2.0 năm 2023 bổ sung thêm đau ngực không do tim là một trong ba triệu chứng điển hình của GERD [5-7]. Ợ trớ là sự trào lên dễ dàng của các chất từ dạ dày lên miệng, thường kèm với vị chua hoặc đắng. Ợ nóng hay cảm giác nóng rát sau xương ức được mô tả là cảm giác nóng rát sau xương ức, lan từ vùng thượng vị lên cổ, thường nặng lên sau khi ăn và khi nằm. Ợ nóng và đau ngực sau xương ức có thể đáp ứng với điều trị thuốc ức chế bài tiết axit theo kinh nghiệm giống nhau, đặc biệt khi các nguyên nhân gây đau ngực do tim mạch được loại trừ [7]. Tại Việt Nam, tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng ợ nóng và ợ trớ trong nhóm có triệu chứng đường tiêu hóa trên được tiến hành nội soi lần lượt là 9,2% và 27%, tỷ lệ này cao hơn ở nhóm có chẩn đoán ban đầu là GERD (68,4 - 78,6% và 71,5 - 77,4%) [8-10].

Ngoài triệu chứng điển hình, theo các chuyên gia từ Hội Tiêu hoá Hoa Kỳ (American Gastroenterological Association – AGA), cần cân nhắc phối hợp tiếp cận đa chuyên khoa đối với các triệu chứng không điển hình và triệu chứng ngoài thực quản [11]. Theo các nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ triệu chứng ngoài thực quản dao động từ 7 - 23,1%, trong đó chủ yếu là triệu chứng ở các chuyên khoa hô hấp, răng hàm mặt, tai mũi họng và tim mạch [12, 13]. Các triệu chứng không điển hình hoặc ngoài thực quản thường gặp bao gồm ho mạn tính, mòn răng, đau ngực không do tim, hen suyễn và viêm thanh quản [14]. Một nghiên cứu khảo sát một số triệu chứng ngoài thực quản ở bệnh nhân GERD tại bệnh viện Bạch Mai - Hà Nội ghi nhận ba triệu chứng hay gặp nhất là ho, cảm giác vướng họng và đau ngực với tỷ lệ lần lượt là 49,1%, 46,7% và 45,3%. Hai triệu chứng ngoài thực quản ít gặp hơn là khàn giọng và khô khè chiếm tỷ lệ lần lượt là 9,9% và 9,4% [9]. Một phân tích gộp 28 nghiên cứu đã chỉ ra tỷ lệ mòn răng ở bệnh nhân GERD là 51,5% [15]. Tại Việt Nam, trong một nghiên cứu tại bệnh viện Nguyễn Trãi, Thành phố Hồ Chí Minh trên 169 bệnh nhân GERD, tỷ lệ mòn răng là 78,1%, trong đó mức độ mòn nhẹ, vừa và nặng lần lượt là 50%, 42% và 8% [16]. Có thể thấy, việc chẩn đoán phân biệt GERD với các nguyên nhân khác ở những bệnh nhân có các biểu hiện ngoài thực quản cần được cân nhắc kỹ và đòi hỏi sự phối hợp chặt chẽ giữa các chuyên khoa. Ngoài ra, tần suất trào ngược ghi nhận ở một số nhóm đối tượng đặc biệt như bệnh nhân béo phì, người cao tuổi và phụ nữ có thai có xu hướng tăng cao. Một nghiên cứu trên phụ nữ có thai tại Thành phố Hồ Chí Minh ghi nhận tỷ lệ trào ngược lên tới 92,9% [17]. Các nghiên cứu đa trung tâm ở 14 quốc gia và Hoa Kỳ cho thấy tỷ lệ GERD ở nhóm béo phì ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) chiếm từ 30 - 62,4% [18, 19]. Ở đối tượng người cao tuổi, một nghiên cứu trên 547 bệnh nhân ghi nhận tỷ lệ viêm thực quản trào ngược và Barrett thực quản ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi (trên 65 tuổi) lần lượt là 71,4% và 9,6%, cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân trẻ tuổi (dưới 50 tuổi) [20].

Khuyến cáo 2: Đánh giá triệu chứng lâm sàng theo các bộ câu hỏi và điều trị thử thuốc ức chế bơm proton (proton pump inhibitor – PPI) không đủ cung cấp các bằng chứng để chẩn đoán xác định GERD.

- *Mức độ chứng cứ: Trung bình*
- *Mức độ khuyến cáo: Mạnh*
- *Mức độ đồng thuận: Hoàn toàn đồng ý (78,6%); Đồng ý với một chút quan ngại (14,3%); Đồng ý nhưng còn nhiều điểm quan ngại (7,1%)*

Các bộ câu hỏi lâm sàng như GerdQ (Gastroesophageal reflux disease Questionnaire) hay FSSG (Frequency Scale for Symptoms of GERD) đã được phát triển như là một phương pháp chẩn đoán GERD đơn giản, ít chi phí và không xâm lấn; tuy nhiên, các bộ câu hỏi này có khả năng chẩn đoán tương đối thấp, chủ yếu sử dụng trong sàng lọc cộng đồng. Điểm GerdQ ≥ 8 có giá trị chẩn đoán GERD với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 64,6% và 71,4%; và điểm FSSG ≥ 8 có giá trị chẩn đoán GERD với độ nhạy 62%, độ đặc hiệu 59% [21, 22]. Một nghiên cứu đánh giá giá trị của GerdQ trong chẩn đoán GERD có hội chứng tại thực quản cho thấy điểm cắt của GerdQ để chẩn đoán GERD ở Việt Nam thấp hơn so với phương Tây với điểm GerdQ ≥ 6 có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 70,3% và 72% [23]. Trong một nghiên cứu khác đánh giá kết quả đo pH – trở kháng 24 giờ trên 37 bệnh nhân GERD kháng trị tại Việt Nam, điểm FSSG trung bình cao hơn (19,1) và điểm GerdQ trung bình thấp hơn (8,29) ở nhóm bệnh nhân có thời gian niêm mạc thực quản tiếp xúc với axit bất thường so với nhóm bệnh nhân không có thời gian niêm mạc thực quản tiếp xúc với axit bất thường, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [24].

Đối với các bệnh nhân có các triệu chứng điển hình của GERD hoặc đau ngực không do tim (đã loại trừ nguyên nhân tim mạch), hầu hết các hướng dẫn tại Mỹ khuyến cáo sử dụng liệu pháp điều trị thử thuốc ức chế bơm proton (PPI)

để chẩn đoán GERD vì tính thuận tiện và chi phí thấp [6, 25]. Tuy nhiên, trong một phân tích gộp, liệu pháp PPI không giúp phân biệt rõ nhóm bệnh nhân GERD và không phải GERD với độ nhạy ở mức trung bình 79% và độ đặc hiệu thấp 45% [26]. Một nghiên cứu trên 544 bệnh nhân có triệu chứng GERD điển hình cho độ đặc hiệu của liệu pháp PPI trong chẩn đoán GERD chỉ 36,3% [27]. Nghiên cứu Diamond trên 308 bệnh nhân có triệu chứng đường tiêu hóa trên, khi đối chiếu với kết quả đo pH trở kháng 24 giờ, ghi nhận tình trạng cải thiện triệu chứng khi sử dụng PPI 2 tuần là 35% ở nhóm bệnh nhân không phải GERD và 54% ở nhóm bệnh nhân GERD bệnh lý [28].

Khuyến cáo 3: Chỉ định nội soi đường tiêu hóa trên ở bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản được đặt ra khi có triệu chứng báo động hoặc có các triệu chứng trào ngược dai dẳng nhưng không đáp ứng với điều trị thử thuốc ức chế bơm proton, trước khi quyết định can thiệp nội soi hoặc phẫu thuật chống trào ngược.

- *Mức độ chứng cứ: Cao*
- *Mức độ khuyến cáo: Mạnh*
- *Mức độ đồng thuận: Hoàn toàn đồng ý (82,1%); Đồng ý với một chút quan ngại (17,9%)*

Theo hướng dẫn ACG (2022), nội soi tiêu hóa trên (NSTHT) là thăm dò tiếp cận đầu tiên và rất quan trọng ở bệnh nhân có triệu chứng đường tiêu hóa trên để loại trừ các tổn thương thực thể hoặc bất thường giải phẫu [29]. Theo khuyến cáo của Hiệp hội Nội soi Tiêu hóa Hoa Kỳ (ASGE), cần chỉ định NSTHT ở những bệnh nhân có triệu chứng báo động (khó nuốt, nuốt đau, nôn kéo dài, sụt cân, xuất huyết tiêu hóa, thiếu máu), có dấu hiệu hẹp, loét hoặc u trên hình ảnh học, hoặc có yếu tố nguy cơ của bệnh Barrett thực quản (trên 50 tuổi, triệu chứng trào ngược kéo dài trên 5 năm, tiền sử gia đình bị ung thư thực quản và/hoặc Barrett thực quản, triệu chứng trào ngược về đêm,

thoát vị hoành, thừa cân, hút thuốc lá), hoặc trước khi can thiệp nội soi, phẫu thuật chống trào ngược. Tại Việt Nam, theo một nghiên cứu từ dữ liệu nội soi của 472.744 bệnh nhân có triệu chứng đường tiêu hóa trên, 0,4% bệnh nhân có tổn thương ác tính, trong đó 6,5% trong nhóm này ở độ tuổi dưới 40. Với ngưỡng tuổi tầm soát qua nội soi là 35 tuổi với nữ và 40 tuổi với nam, tỉ lệ tránh bỏ sót tổn thương ác tính đường tiêu hóa lần lượt là 7,1% và 6,6% [30]. Do đó, trong hướng dẫn điều trị *H.pylori* của Hội tiêu hóa Việt Nam (2023) khuyến cáo nữ từ 35 tuổi và nam từ 40 tuổi có triệu chứng khó tiêu có kèm hoặc không kèm các triệu chứng báo động nên tiến hành NSTHT [31].

NSTHT có thể giúp phát hiện các bệnh lý nặng của đường tiêu hóa liên quan đến các triệu chứng cảnh báo như ung thư thực quản, loét thực quản, xuất huyết tiêu hóa, hẹp thực quản [32]. Trong một nghiên cứu hồi cứu đánh giá kết quả nội soi của 30.377 bệnh nhân có triệu chứng khó nuốt, 40,8% bệnh nhân bị hẹp thực quản, 22,1% có loét thực quản, và 0,9% có tổn thương nghi ngờ ác tính [33].

Đối với trào ngược ngoài thực quản, một nghiên cứu cắt ngang tiến hành trên 405 bệnh nhân có triệu chứng ngoài thực quản liên quan đến GERD và 545 bệnh nhân có triệu chứng GERD điển hình cho thấy nhóm bệnh nhân có biểu hiện ngoài thực quản có tỷ lệ tổn thương viêm thực quản trào ngược trên nội soi cao hơn [34]. Tuy nhiên, tổn thương ở các bệnh nhân này chủ yếu ở mức độ nhẹ và có thể không phải là nguyên nhân dẫn đến triệu chứng ngoài thực quản của bệnh nhân. Để chẩn đoán GERD ngoài thực quản, ACG không khuyến cáo chỉ định NSTHT, trong khi AGA khuyến cáo cần kết hợp triệu chứng lâm sàng, đáp ứng điều trị GERD và bằng chứng chẩn đoán xác định GERD trên nội soi hoặc pH trở kháng 24 giờ [6, 11].

NSTHT còn được chỉ định khi các triệu chứng của bệnh nhân kéo dài dai dẳng hoặc tiến triển và không đáp ứng với điều trị PPI [35]. Nhóm chuyên gia quốc tế về phân loại viêm thực quản (International Working Group for

the Classification of Oesophagitis), đồng thuận Hội Tiêu hóa thần kinh và nhu động châu Âu và Hội Tiêu hóa thần kinh và nhu động Hoa Kỳ (ESNM/ANMS) cũng đưa ra khuyến cáo với bệnh nhân có các triệu chứng trào ngược dai dẳng nhưng không đáp ứng điều trị, NSTHT nên được tiến hành để chẩn đoán viêm thực quản trào ngược hoặc các tổn thương liên quan đến trào ngược như thoát vị hoành [36, 37]. Điều trị PPI có thể làm che lấp các tổn thương của trào ngược trên nội soi hoặc các tổn thương điển hình của viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan. Vì vậy, ACG khuyến cáo bệnh nhân nên ngưng điều trị PPI trong vòng 2 - 4 tuần để chẩn đoán được chính xác nhất [6].

Khuyến cáo 4: Căn cứ hình ảnh trên nội soi, bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản được chia thành hai nhóm có và không có tổn thương thực quản; trong đó nhóm không có tổn thương trên nội soi gặp nhiều hơn, đáp ứng với PPI kém hơn. Các biến chứng nặng như xuất huyết tiêu hoá, loét thực quản, hẹp thực quản, ung thư thực quản ít gặp ở Việt Nam.

- *Mức độ chứng cứ: Cao*
- *Mức độ khuyến cáo: Mạnh*
- *Mức độ đồng thuận: Hoàn toàn đồng ý (67,9%); Đồng ý với một chút quan ngại (28,6%); Đồng ý nhưng còn nhiều điểm quan ngại (3,6%)*

NSTHT là một kỹ thuật chẩn đoán quan trọng và hữu ích trong chẩn đoán GERD bệnh lý. Tuy nhiên, không phải tất cả các bệnh nhân GERD bệnh lý đều có tổn thương niêm mạc thực quản trên nội soi như viêm thực quản do trào ngược, Barrett thực quản hoặc biến chứng nặng của GERD. Có thể phân chia nhóm GERD tại thực quản không có biến chứng thành hai dưới nhóm chính là có tổn thương viêm thực quản do trào ngược trên nội soi (Erosive Reflux Disease – ERD) và không có tổn thương viêm thực quản do trào ngược trên nội soi (Non-erosive Reflux Disease – NERD) [7]. Theo một bài báo tổng quan năm 2008, tỷ lệ bệnh nhân NERD dao động từ 50 - 85% tùy theo quần thể [38].

Tại khu vực Châu Á – Thái Bình Dương, NERD là phân nhóm GERD hay gặp nhất với tỷ lệ từ 78 - 93% [1]. Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu đánh giá hình ảnh nội soi của bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản tại Thành phố Hồ Chí Minh, Đà Nẵng, và Hà Nội [23, 39, 40]. Kết quả cho thấy tỷ lệ bệnh nhân NERD dao động từ 19,6% đến 62,6% và phần lớn bệnh nhân ERD có viêm thực quản mức độ nhẹ.

Về đáp ứng điều trị PPI, bệnh nhân NERD có đáp ứng kém hơn so với nhóm ERD [41]. Trong một tổng quan hệ thống gồm 7 thử nghiệm lâm sàng trên nhóm bệnh nhân có biểu hiện ợ nóng, tỷ lệ đáp ứng với điều trị PPI trong vòng 4 tuần ở nhóm bệnh nhân NERD thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân ERD (37% so với 56%, $p < 0,001$) [42]. Vì vậy, cần phải kết hợp các kỹ thuật thăm dò khác như đo pH có/không kèm trở kháng thực quản 24 giờ để chẩn đoán xác định và xem xét sinh thiết niêm mạc thực quản trong một số trường hợp nghi ngờ viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan để chẩn đoán phân biệt ở nhóm bệnh nhân này.

Xuất huyết tiêu hóa, loét thực quản, hẹp thực quản là các biến chứng nặng của GERD. Tỷ lệ hẹp thực quản ở bệnh nhân có triệu chứng trào ngược dạ dày thực quản có thể lên tới 10%, trong khi tỷ lệ loét thực quản dao động từ 2 - 7% [43, 44]. Tuy nhiên, tỷ lệ gặp trên quần thể người Châu Á khá thấp, dao động từ 0,08 - 4,8% [1]. Một nghiên cứu tại Đài Loan báo cáo tỷ lệ hẹp thực quản và xuất huyết tiêu hóa đều là 3% ở bệnh nhân GERD, trong khi tỷ lệ hẹp thực quản là 0,08% theo một nghiên cứu tại Hồng Kông [45, 46]. Tại Nhật Bản, tỷ lệ biến chứng ở nhóm ERD là 4,8% đối với xuất huyết tiêu hóa và 2,6% đối với hẹp thực quản [47]. Tại Việt Nam, hiện tại một số nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ các biến chứng của GERD như Barrett thực quản, xuất huyết tiêu hóa, loét thực quản và hẹp thực quản là rất thấp. Một nghiên cứu cắt ngang tại bệnh viện Đại học Y Dược - Thành phố Hồ Chí Minh trên 1.947 bệnh nhân được NSTHT cho thấy trong số 262 trường hợp có tổn thương niêm mạc thực quản trên nội soi, tỉ lệ viêm thực quản do trào ngược và

Barrett thực quản lần lượt là 86,2% và 17,5%, hầu hết tổn thương ở mức độ nhẹ. Viêm thực quản độ A, B theo phân loại Los Angeles chiếm 99,6% tổn thương viêm thực quản. Đối với Barrett thực quản, 97,8% tổn thương dạng $COM \leq 2$ (theo phân loại Prague), chỉ có 3,2% trường hợp kèm loạn sản độ thấp và 2,2% tổn thương dạng C5M5 [48]. Nghiên cứu tại Bệnh viện 199 - Đà Nẵng báo cáo tỷ lệ loét thực quản là 5% [39]. Nghiên cứu tại Bệnh viện Việt Tiệp - Hà Nội báo cáo tỷ lệ loét thực quản và xuất huyết thực quản lần lượt là 1,3% và 0,4% [10].

Khuyến cáo 5: Đo pH thực quản có/không kèm trở kháng 24 giờ là một phương pháp chẩn đoán xác định GERD, được chỉ định trong các trường hợp bệnh nhân có triệu chứng trào ngược dai dẳng, không đáp ứng với liệu pháp PPI và có kết quả nội soi bình thường hoặc có tổn thương viêm thực quản trào ngược độ A; bệnh nhân được dự kiến can thiệp nội soi/phẫu thuật chống trào ngược.

- *Mức độ chứng cứ: Cao*
- *Mức độ khuyến cáo: Mạnh*
- *Mức độ đồng thuận: Hoàn toàn đồng ý (75%); Đồng ý với một chút quan ngại (21,4%); Đồng ý nhưng còn nhiều điểm quan ngại (3,6%)*

Đo pH thực quản có/không kèm trở kháng 24 giờ là một phương pháp chẩn đoán xác định GERD dựa trên thời gian niêm mạc thực quản tiếp xúc với axit (acid exposure time - AET). Kỹ thuật này có thể thực hiện khi đang sử dụng hoặc không sử dụng PPI tùy từng trường hợp. Đồng thuận của Nhóm chuyên gia quốc tế về phân loại viêm thực quản năm 2024 khuyến cáo bệnh nhân có triệu chứng giống với trào ngược kháng trị nên được đo pH thực quản kèm trở kháng 24 giờ sau khi ngưng sử dụng PPI để chẩn đoán xác định GERD hoặc khi đang sử dụng PPI để xác định tình trạng trào ngược axit hay không axit dai dẳng [36]. Theo ACG 2022 và đồng thuận Lyon 2.0, kỹ thuật này nên

được chỉ định sau khi ngưng sử dụng PPI trong 7 ngày ở các bệnh nhân có triệu chứng trào ngược dai dẳng và chưa có bằng chứng khách quan chẩn đoán xác định GERD (viêm thực quản trào ngược độ B, C, D theo phân loại Los Angeles, hẹp thực quản, Barrett thực quản đã có kết quả mô bệnh học xác định hoặc thời gian niêm mạc thực quản tiếp xúc với axit bất thường khi đo pH) hoặc cần can thiệp phẫu thuật/can thiệp nội soi [6, 7].

Về đo pH thực quản không dây, đồng thuận Lyon 2.0 và hướng dẫn của AGA 2022 đã cập nhật những tiến bộ trong đo pH thực quản, trong đó có kỹ thuật đo pH không dây với thời gian đo kéo dài lên tới 96 giờ có thể mang lại hiệu quả chẩn đoán GERD tối ưu nhất [7, 11]. Một nghiên cứu trên 132 bệnh nhân không đáp ứng PPI được đo pH không dây trong 96 giờ sau khi ngừng PPI 3 tuần cho thấy khả năng dự đoán ngừng PPI của đo pH không dây trong 72 - 96 giờ cao hơn đáng kể so với 48 giờ (diện tích dưới đường cong AUC 0,63 khi đo 96 giờ so với AUC 0,57 khi đo 48 giờ, $p = 0,01$) [49]. Tuy nhiên, theo đồng thuận Lyon 2.0, phương pháp đo pH không dây hiện chưa sẵn có tại nhiều cơ sở y tế, chưa khả thi và phù hợp ở nhiều quốc gia đặc biệt là các quốc gia có nguồn lực còn hạn chế [7].

Mặc dù đo pH thực quản có/không kèm trở kháng 24 giờ có thể được coi là một kỹ thuật chẩn đoán quan trọng trong chẩn đoán GERD, theo đồng thuận về điều trị GERD ở khu vực Đông Nam Á (đồng thuận SEA), kỹ thuật này không được chỉ định thường quy ở khu vực Đông Nam Á, trong đó có Việt Nam và không được khuyến cáo ở nhóm trào ngược dạ dày thực quản mức độ nhẹ đến trung bình [50]. Một khảo sát về điều trị GERD ở các bệnh viện thuộc 8 nước châu Á cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có viêm thực quản trào ngược chỉ từ 15 - 46% [51]. Theo các nghiên cứu tại Việt Nam, tỷ lệ viêm thực quản trào ngược trên nội soi ở các bệnh nhân có biểu hiện GERD chỉ khoảng 34,5 - 52,6% [50, 52]. Vì vậy, đo pH thực quản có/không kèm trở kháng 24 giờ tại Việt Nam cần được cân nhắc kỹ lưỡng và chỉ nên được thực hiện tại các cơ sở y tế chuyên sâu với chỉ định phù hợp để tránh lãng phí nguồn lực.

Khuyến cáo 6: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định GERD trong các trường hợp: (1) có triệu chứng điển hình và có các tổn thương trên nội soi bao gồm viêm thực quản trào ngược độ B, C, D theo phân loại Los Angeles (LA), Barrett thực quản đã có kết quả mô bệnh học xác định, hoặc hẹp thực quản; (2) Thời gian niêm mạc thực quản tiếp xúc với axit trên 6% khi đo pH thực quản 24 giờ.

- *Mức độ chứng cứ: Cao*
- *Mức độ khuyến cáo: Mạnh*
- *Mức độ đồng thuận: Hoàn toàn đồng ý (92,9%); Đồng ý với một chút quan ngại (7,1%)*

NSTHT và đo pH thực quản 24 giờ là hai phương pháp cho phép chẩn đoán xác định GERD. Theo đồng thuận Lyon 1.0 (năm 2018), dựa trên kết quả NSTHT, bệnh nhân được chẩn đoán xác định GERD nếu bệnh nhân có viêm thực quản trào ngược mức độ nặng (mức độ C-D theo phân loại Los Angeles), Barrett thực quản có kết quả xác định trên mô bệnh học hoặc chít hẹp thực quản [53]. Tổn thương viêm thực quản trào ngược là tổn thương điển hình và thường gặp nhất của GERD trên NSTHT. Một nghiên cứu trong số liệu sổ bộ quốc gia tại Mỹ trên 32.981 bệnh nhân được chẩn đoán xác định GERD chỉ dựa vào triệu chứng trào ngược điển hình ghi nhận tỷ lệ viêm thực quản là 27,8%, Barrett thực quản 9,1% và chít hẹp thực quản 3,7% [54]. Các nghiên cứu tại Việt Nam trên đối tượng bệnh nhân đi khám có biểu hiện nghi ngờ GERD được tiến hành nội soi cho thấy viêm thực quản trào ngược chiếm tỷ lệ cao từ 32,8 - 52,6% [50, 55, 56], trong đó chủ yếu là viêm thực quản trào ngược độ A theo phân loại Los Angeles. Hướng dẫn của ACG 2022 và đồng thuận Lyon 2.0 đều thống nhất mở rộng đưa viêm thực quản trào ngược độ B trên nội soi vào tiêu chuẩn chẩn đoán GERD; tuy nhiên ACG 2022 vẫn yêu cầu có thêm tiêu chuẩn lâm sàng là các triệu chứng điển hình của GERD [6, 7]. Vì PPI có hiệu quả làm lành tốt tổn thương niêm mạc thực quản,

nên thực hiện NSTHT sau khi ngưng điều trị PPI giúp phát hiện được tổn thương trào ngược trên nội soi [6, 57-59]. Kỹ thuật đo pH thực quản có/ không kèm trở kháng 24 giờ cung cấp bằng chứng trực tiếp về sự xuất hiện của cơn trào ngược từ dạ dày lên thực quản, số lượng và tính chất của cơn trào ngược (axit/ axit yếu/kiềm, dịch/ khí/ hỗn hợp dịch-khí); từ đó, hỗ trợ chẩn đoán xác định và giúp tối ưu hoá điều trị GERD. Đồng thuận Porto 2017, đồng thuận Lyon 2018 và 2024 đều thống nhất AET > 6% là ngưỡng để chẩn đoán xác định GERD trên đo pH 24 giờ hoặc đo pH không dây [7, 53, 60]. Trong một tổng quan hệ thống và phân tích gộp 68 nghiên cứu, ngưỡng giới hạn trên bình thường của AET trên dân số Châu Á thấp hơn dân số Châu Âu với tỷ lệ lần lượt là 3,2% (KTC 95% 2,7 - 3,9) và 8,2% (KTC 95% 6,7 - 9,9) [61]. Vì thế, AET $\geq$ 4% có thể được xem là ngưỡng bất thường, áp dụng trên dân số Châu Á, trong đó có Việt Nam dù ngưỡng này chưa đủ gây ra triệu chứng trào ngược [62, 63]. Ngoài ra, một số bằng chứng ủng hộ GERD trên đo pH trở kháng 24 giờ bao gồm số cơn trào ngược > 80, trở kháng nền trung bình về đêm (MNBI) và sóng nhu động thứ phát sau trào ngược (Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave - PSPW) thấp, có mối liên quan giữa triệu chứng với cơn trào ngược [7]. MNBI thường thấp hơn ở nhóm ERD kéo dài so với nhóm ERD đã lành và thấp hơn ở nhóm NERD đáp ứng với PPI so với nhóm kháng trị [64, 65]. Một nghiên cứu khác trên 149 bệnh nhân Việt Nam có triệu chứng trào ngược và người khỏe mạnh chỉ ra nhóm bệnh nhân được chẩn đoán GERD trên đo pH có chỉ số MNBI và PSPW thấp hơn đáng kể so với nhóm không có GERD (lần lượt là 24,43% và 1001,72 Ω so với 34,76% và 2331 Ω , $p < 0,05$) [66]. PSPW thấp hơn ở nhóm NERD so với nhóm nóng rát chức năng, thấp hơn ở nhóm NERD đáp ứng với điều trị PPI so với nhóm không đáp ứng với điều trị [67]. Theo đồng thuận Lyon cập nhật, MNBI < 1500 Ω là bằng chứng ủng hộ chẩn đoán GERD (giá trị ngưỡng này đã thay đổi so với hướng dẫn trước đó của đồng thuận năm 2018), trong khi đó MNBI > 2500 Ω có giá trị trong loại trừ chẩn đoán GERD [7].

Việc đánh giá mối liên quan giữa triệu chứng với cơn trào ngược qua các chỉ số triệu chứng (Symptom Index – SI) và xác suất liên quan đến triệu chứng (Symptom Association Probability – SAP) cho phép phân nhóm GERD bệnh lý với các nhóm bệnh khác bao gồm thực quản tăng nhạy cảm (AET bình thường và có mối liên quan giữa triệu chứng với cơn trào ngược) và nóng rát chức năng (AET bình thường và không có mối liên quan giữa triệu chứng với cơn trào ngược) trên đo pH trở kháng 24 giờ [60].

Các chỉ số trên đo pH có/không kèm trở kháng 24 giờ và giá trị bình thường được liệt kê chi tiết tại bảng 1 phần phụ lục.

Khuyến cáo 7: Đo áp lực và nhu động thực quản độ phân giải cao (High-Resolution esophageal Manometry – HRM) được chỉ định trong trường hợp bệnh nhân có triệu chứng trào ngược không đáp ứng điều trị, kèm theo các triệu chứng liên quan đến rối loạn nuốt (nuốt nghẹn, nuốt khó) hoặc khi bệnh nhân có chỉ định can thiệp nội soi/phẫu thuật chống trào ngược.

- *Mức độ chứng cứ: Cao*
- *Mức độ khuyến cáo: Mạnh*
- *Mức độ đồng thuận: Hoàn toàn đồng ý (82,1%); Đồng ý với một chút quan ngại (14,3%); Đồng ý nhưng còn nhiều điểm quan ngại (3,6%)*

Đo áp lực và nhu động thực quản độ phân giải cao (HRM) được chỉ định ở những bệnh nhân có triệu chứng nghi ngờ các rối loạn nuốt (nuốt nghẹn, nuốt vướng) để loại trừ co thắt tâm vị, tắc nghẽn ở vùng nối dạ dày-thực quản hoặc các rối loạn nhu động thực quản khác. Đồng thuận ESNM/ANMS năm 2020 cũng như đồng thuận gần đây của Nhóm chuyên gia quốc tế về phân loại viêm thực quản năm 2024 đã khuyến cáo HRM cần được thực hiện ở những bệnh nhân có triệu chứng trào ngược dai dẳng để loại trừ các rối loạn

vận động thực quản nặng, hội chứng nhai lại (rumination syndrome) và phát hiện các bất thường ở vùng nối dạ dày – thực quản và vận động thực quản có liên quan đến GERD [36, 37]. Một nghiên cứu chỉ ra rằng ở bệnh nhân co thắt tâm vị, 13,2 – 68% bệnh nhân có triệu chứng ợ nóng và 64 – 75,9% bệnh nhân có triệu chứng ợ trớ [68]. Tại Việt Nam, trong số các bệnh nhân co thắt tâm vị, có khoảng 7,1 – 32,1% bệnh nhân có ợ nóng và 75,7 – 85,7% bệnh nhân có ợ trớ [69, 70]. Đo HRM giúp chẩn đoán phân biệt GERD với co thắt tâm vị, đặc biệt những trường hợp ở giai đoạn sớm hoặc không điển hình.

Bên cạnh đó, kỹ thuật HRM sử dụng catheter có kết hợp kênh trở kháng (HRIM) còn được sử dụng để đánh giá các yếu tố đã được chứng minh là cơ chế của trào ngược bao gồm sự bất thường của hàng rào chống trào ngược như giãn cơ thắt thực quản dưới thoáng qua (transient lower esophageal sphincter relaxation - TLESR), áp lực cơ thắt thực quản dưới thấp và sự giảm khả năng làm sạch (thanh thải) của thực quản do rối loạn giảm nhu động thực quản [71-73]. Theo đồng thuận Lyon 2023, HRM cung cấp bằng chứng ủng hộ chẩn đoán GERD bao gồm giảm áp lực vùng nối dạ dày thực quản, thoát vị hoành, giảm nhu động thực quản (nhu động thực quản không hiệu quả/ mất nhu động hoàn toàn) [7]. Một nghiên cứu tại Việt Nam trên 217 bệnh nhân có triệu chứng trào ngược cho thấy 46,5% bệnh nhân có rối loạn giảm nhu động thực quản, 56,2% bệnh nhân có giảm trương lực cơ thắt thực quản dưới (Lower Esophageal Sphincter – LES), trong đó áp lực LES thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm giảm nhu động thực quản so với nhóm bình thường ($p < 0,05$) [74]. Các nghiên cứu tại Viện Nghiên cứu và Đào tạo Tiêu hoá, Gan mật trên bệnh nhân được chẩn đoán mất nhu động hoàn toàn trên HRM đã chỉ ra các chỉ số về áp lực LES trung bình (áp lực khi nghỉ của LES và IRP4s) thấp hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân có viêm thực quản trên nội soi và yếu tố này làm gia tăng nguy cơ viêm thực quản trào ngược lên 2,21 lần [75, 76]. Một nghiên cứu khác tại Việt Nam cũng ghi nhận nhóm bệnh nhân giảm nhu động thực quản nặng và mất nhu động

hoàn toàn có tỷ lệ viêm thực quản độ B – D theo phân loại Los Angeles lần lượt là 4,4%, 7% và tỷ lệ Barrett thực quản đoạn ngắn lần lượt là 5,6%, 6,3%, cao hơn đáng kể so với nhóm có nhu động thực quản bình thường với tỷ lệ viêm thực quản và Barrett thực quản lần lượt là 2,6% và 3,5% ($p < 0,05$) [77]. Ngoài ra, theo hướng dẫn lâm sàng của Tổ chức Tiêu hóa thế giới (WGO) năm 2015 và hướng dẫn của ACG 2022, đối với bệnh nhân có triệu chứng GERD, HRM được chỉ định trong trường hợp cần xác định vị trí cơ thắt thực quản dưới trước khi đo pH trở kháng 24 giờ, và đánh giá rối loạn vận động thực quản, đặc biệt là co thắt tâm vị trước khi nội soi/phẫu thuật chống trào ngược [6, 78].

Khuyến cáo 8: Một số thăm dò khác như test nhanh phát hiện pepsin trong nước bọt hoặc đo điện thế đánh giá tính thấm niêm mạc thực quản bước đầu cung cấp một số bằng chứng hỗ trợ chẩn đoán GERD; tuy nhiên, cần thêm dữ liệu lâm sàng.

- *Mức độ chứng cứ: Trung bình*
- *Mức độ khuyến cáo: Yếu*
- *Mức độ đồng thuận: Hoàn toàn đồng ý (50%); Đồng ý với một chút quan ngại (35,7%); Đồng ý nhưng còn nhiều điểm quan ngại (14,3%)*

Các hướng dẫn trên thế giới và khu vực đã nhấn mạnh các phương pháp chẩn đoán xác định GERD như đo pH trở kháng 24 giờ và NSTHT. Tuy nhiên, do tính chất xâm lấn, chi phí cao và không phải lúc nào cũng tiếp cận được ở khu vực Đông Nam Á, các phương pháp không xâm lấn như xét nghiệm phát hiện pepsin trong nước bọt hoặc có thể phối hợp ngay trong quá trình nội soi như kỹ thuật đánh giá tính thấm niêm mạc thực quản được kì vọng giúp tối ưu hoá chẩn đoán cho bệnh nhân.

Pepsin là enzym phân giải protein của pepsinogen được giải phóng bởi các tế bào niêm mạc dạ dày, do đó sự có mặt của enzym này trong

thực quản hoặc xa hơn (hầu họng/ đường thở) gợi ý tình trạng trào ngược. Tuy nhiên, theo hướng dẫn của ACG 2022, xét nghiệm phát hiện pepsin trong nước bọt (Peptest) chưa được khuyến cáo để đánh giá bệnh nhân có triệu chứng trào ngược ngoài thực quản do khó phân biệt bệnh nhân có triệu chứng thanh quản và người khỏe mạnh [6]. Một phân tích gộp gồm 5 nghiên cứu cho thấy pepsin trong nước bọt có giá trị trung bình trong chẩn đoán GERD. Cụ thể, độ đặc hiệu gộp là 0,71 (KTC 95% 0,51 – 0,86), độ nhạy gộp là 0,6 (KTC 95% 0,41 – 0,76) với diện tích đường cong ROC là 0,7 (KTC 95% 0,66 – 0,74) [79]. Tương tự vậy, một tổng quan hệ thống và phân tích gộp khác bao gồm 16 bài báo cũng cho kết quả PepTest có giá trị chẩn đoán bệnh trào ngược họng thanh quản (LPRD) và GERD trung bình, với độ nhạy gộp và độ đặc hiệu gộp lần lượt là 62% (KTC 95% 49% – 73%) và 74% (KTC 95% 50% – 90%), diện tích dưới đường cong ROC là 0,7 (KTC 95% 0,66 – 0,74) [80]. Sự không đồng nhất cao đã được tìm thấy giữa các nghiên cứu do khác biệt về các “tiêu chuẩn vàng” trong chẩn đoán GERD (đo pH trở kháng 24 giờ, đo pH 48 giờ, bộ câu hỏi GerdQ, chỉ số triệu chứng trào ngược RSI), ngưỡng nồng độ pepsin (từ 16 - 216 ng/mL), số lượng mẫu nước bọt và thời điểm lấy mẫu. Tại Việt Nam, một nghiên cứu tại Viện Nghiên cứu và Đào tạo Tiêu hóa, Gan mật trên 30 bệnh nhân có triệu chứng trào ngược được thực hiện PepTest và định lượng nồng độ pepsin trong nước bọt đã cho kết quả không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ dương tính của Peptest và nồng độ pepsin giữa nhóm có và không có tổn thương viêm thực quản trên nội soi và mô bệnh học ($p > 0,05$) [81]. Nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn trên 149 người tham gia bao gồm 99 người có triệu chứng trào ngược ngoài thực quản và 50 người khỏe mạnh cho kết quả định tính PepTest dương tính có tỷ lệ cao hơn ở nhóm GERD (chẩn đoán trên đo pH trở kháng 24 giờ) so với nhóm không phải GERD và nhóm người khỏe mạnh. Về kết quả định lượng nồng độ pepsin, ngưỡng 34,3 ng/mL có độ đặc hiệu chỉ 29% để phân biệt nhóm GERD và nhóm không phải GERD; và ngưỡng

31,4 ng/mL có độ đặc hiệu ở mức trung bình 66% để phân biệt nhóm GERD và người khỏe mạnh [66].

Kỹ thuật đánh giá tính thấm niêm mạc thực quản là một kỹ thuật mới trong hỗ trợ chẩn đoán GERD dựa trên hiện tượng thay đổi tính thấm của niêm mạc thực quản, từ đó dẫn đến thay đổi khả năng dẫn điện của niêm mạc [82]. Kỹ thuật này có hai hướng tiếp cận chính là đo trở kháng niêm mạc thực quản (TKNMTQ) và đo điện thế niêm mạc thực quản (ĐTNMTQ). Đo TKNMTQ là kỹ thuật đánh giá khả năng cản trở dòng điện của niêm mạc. Các kết quả bước đầu cho thấy TKNMTQ của bệnh nhân GERD và viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan thấp hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân không phải GERD và TKNMTQ của bệnh nhân GERD có xu hướng tăng dần từ dưới lên trên dọc theo thực quản [83, 84]. Các nghiên cứu tiếp theo cũng cho kết quả tương tự với ba biểu đồ trở kháng khác nhau cho ba nhóm bệnh nhân trên, cho thấy tiềm năng của đo TKNMTQ trong phân biệt bệnh nhân GERD, viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan, và bệnh nhân không phải GERD [85]. Bên cạnh trở kháng niêm mạc, chỉ số điện thế niêm mạc (nghịch đảo của trở kháng) cũng đã được sử dụng để đánh giá tính thấm niêm mạc thực quản. Một nghiên cứu tại Nhật Bản trên 33 bệnh nhân có nóng rát kháng trị với PPI cũng cho thấy trung vị ĐTNMTQ ở bệnh nhân trào ngược cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân nóng rát chức năng, gợi ý khả năng phân biệt hai bệnh lý này của ĐTNMTQ dưới hướng dẫn của nội soi [86]. Tại Việt Nam, nghiên cứu trên 92 bệnh nhân có triệu chứng trào ngược cho thấy mô hình tích hợp ĐTNMTQ có độ chính xác ở mức độ vừa trong chẩn đoán GERD với diện tích dưới đường cong là 0,704 [40]. Theo số liệu của đề tài cấp nhà nước số 1846 năm 2019 về đánh giá các rối loạn nhu động và bài tiết trong một số bệnh lý đường tiêu hóa trên, giá trị điểm cắt 45,2 của ĐTNMTQ tại vị trí trên đường Z 5cm có độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán GERD (theo đồng thuận Lyon) lần lượt là 74% và 78%, còn điểm cắt 66,8 có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 37% và 89%. Đối với vị trí trên đường Z 15cm, điểm cắt 34,8 có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là

89% và 64%, còn điểm cắt 69,3 có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 32% và 89%. Các kết quả này gợi ý rằng kỹ thuật đo DTNMTQ có thể có ích trong hỗ trợ chẩn đoán GERD.

Khuyến cáo 9: Bệnh nhân có các biểu hiện ngoài thực quản không kèm các triệu chứng điển hình cần được phối hợp các phương pháp thăm dò để chẩn đoán GERD trước khi điều trị thử PPI.

- *Mức độ chứng cứ: Trung bình*
- *Mức độ khuyến cáo: Mạnh*
- *Mức độ đồng thuận: Hoàn toàn đồng ý (67,9%); Đồng ý với một chút quan ngại (25%); Đồng ý nhưng còn nhiều điểm quan ngại (7,1%)*

Ngoài triệu chứng điển hình, theo các chuyên gia từ AGA, cần cân nhắc tiếp cận đa chuyên khoa đối với GERD có các biểu hiện ngoài thực quản [11]. Theo các nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ triệu chứng ngoài thực quản dao động từ 7 - 23,1%, trong đó chủ yếu là triệu chứng ở các chuyên khoa tai mũi họng, hô hấp, răng hàm mặt, tim mạch [12, 13]. Các biểu hiện ngoài thực quản của GERD có thể bao gồm các triệu chứng tại hầu họng thanh quản như khô khè, khàn giọng, ho mạn tính, viêm thanh quản; triệu chứng tại phổi như hen, xơ hóa phổi; các triệu chứng khác như viêm xoang, bào mòn răng, viêm tai giữa... Các triệu chứng ngoài thực quản có thể là hậu quả của tình trạng trào ngược hoặc cũng có thể do các rối loạn khác không phải GERD gây ra; do đó, việc chẩn đoán chính xác trên nhóm bệnh nhân này còn gặp nhiều khó khăn, đặc biệt là các bệnh nhân có biểu hiện ngoài thực quản nhưng không kèm các triệu chứng điển hình của GERD.

Đồng thuận IFOS (2023) và đồng thuận San Diego (2025) đề cập đến các phương pháp tiếp cận chẩn đoán bệnh trào ngược họng thanh quản bao gồm biểu hiện lâm sàng, nội soi thanh quản, NSTHT, đo HRM, và đo pH-trở kháng hạ họng - thực quản. Chẩn đoán trào ngược họng-thanh quản được

đặt ra khi có triệu chứng hợng-thanh quản khó chịu (ho, ợ trớ, đau hợng, tăng hắng, khàn tiếng, vướng đàm) và có bằng chứng khách quan ủng hộ mối liên quan giữa triệu chứng và tình trạng trào ngược dạ dày thực quản (có triệu chứng trào ngược điển hình tại thực quản đáp ứng với PPI hoặc bằng chứng chẩn đoán GERD trên NSTHT, đo pH thực quản khi ngưng PPI) [87, 88].

Nội soi thanh quản cũng là một trong những thăm dò thường xuyên được áp dụng trên lâm sàng khi bệnh nhân có các biểu hiện tại hợng-thanh quản. Các tổn thương có thể liên quan đến trào ngược trên nội soi thanh quản bao gồm phì đại mép thanh quản, viêm thanh quản, phù nề dây thanh âm... Tuy nhiên, kết quả của tổng quan hệ thống trên 53 nghiên cứu cho thấy các đặc điểm gợi ý LPR trên nội soi thanh quản có độ đặc hiệu thấp trong chẩn đoán bệnh kể cả khi kết hợp nhiều đặc điểm [89, 90]. Các đặc điểm liên quan đến trào ngược trên nội soi thanh quản thậm chí còn gặp nhiều ở nhóm bình thường, không triệu chứng lâm sàng [91, 92]. Nghiên cứu trên 41 bệnh nhân có triệu chứng thanh-khí quản trong ít nhất 3 tháng liên tục trong năm vừa qua và có chẩn đoán LPR trên nội soi thanh quản cho thấy trên đo pH-trở kháng thực quản 24 giờ, chỉ có 5 bệnh nhân (12,2%) được chẩn đoán GERD bệnh lý [93]. Một nghiên cứu tại Việt Nam (năm 2023) trên 99 bệnh nhân có biểu hiện trào ngược ngoài thực quản cũng cho thấy chỉ có 30/99 (30,3%) bệnh nhân được chẩn đoán GERD bệnh lý trên đo pH-trở kháng thực quản 24 giờ [66]. Do đó, LPR không được chẩn đoán chỉ dựa trên nội soi thanh quản, tuy nhiên phương pháp này có giá trị trong đánh giá các tổn thương khác không liên quan đến trào ngược như bệnh lý ác tính.

Vai trò của NSTHT trong đánh giá các triệu chứng ngoài thực quản nghi ngờ do GERD còn chưa rõ ràng. Tỷ lệ viêm thực quản trào ngược trên nội soi ở các bệnh nhân có triệu chứng GERD ngoài thực quản cao hơn nhóm có triệu chứng GERD điển hình (52,3% so với 38,4%, $p < 0,05$) [94]. Tuy tổn thương viêm thực quản trào ngược có thể khẳng định chẩn đoán GERD,

nhưng chưa thể xác định GERD là nguyên nhân của các biểu hiện ngoài thực quản. NSTHT nên được thực hiện ở bệnh nhân có triệu chứng GERD ngoài thực quản nhưng không đáp ứng với điều trị thử PPI hoặc kèm triệu chứng báo động như nuốt khó nặng, nôn máu, sụt cân, tiền căn gia đình có người bị ung thư đường tiêu hóa trên [87]. Đo pH thực quản qua catheter và đo pH thực quản không dây thường được khuyến cáo áp dụng để chẩn đoán xác định GERD ở nhóm bệnh nhân có biểu hiện ngoài thực quản nghi ngờ do GERD trước khi bắt đầu điều trị với liệu pháp PPI, đặc biệt là ở nhóm không kèm các triệu chứng điển hình của GERD. Tuy nhiên, phương pháp đo pH thực quản qua catheter có một số hạn chế trong chẩn đoán LPR do các cơn trào ngược có thể không lên tới vị trí hạ họng và sự xuất hiện của cơn trào ngược gần vị trí cơ thắt thực quản trên có thể bị thay đổi với hoạt động nuốt nước bọt [87]. Đo pH họng - thanh quản kèm trở kháng cũng là một trong những phương pháp để chẩn đoán LPR tuy nhiên cần nhiều dữ liệu nghiên cứu hơn trong tương lai.

Để chẩn đoán GERD ngoài thực quản, ACG không khuyến cáo chỉ định NSTHT, trong khi AGA khuyến cáo cần kết hợp triệu chứng lâm sàng, đáp ứng điều trị GERD và bằng chứng chẩn đoán xác định GERD trên nội soi hoặc pH thực quản kèm trở kháng 24 giờ [6, 11].

Khuyến cáo 10: GERD kháng trị được định nghĩa khi bệnh nhân đang có bằng chứng khách quan chẩn đoán GERD và triệu chứng còn dai dẳng mặc dù đã tối ưu hóa điều trị nội khoa.

- *Mức độ chứng cứ:* Cao
- *Mức độ khuyến cáo:* Mạnh
- *Mức độ đồng thuận:* Hoàn toàn đồng ý (82,1%); Đồng ý với một chút quan ngại (7,1%); Đồng ý nhưng còn nhiều điểm quan ngại (3,6%); Rất không đồng ý (7,1%)

Tiêu chuẩn GERD kháng trị cũng có sự khác biệt trong các khuyến cáo giữa các khu vực. Theo ACG hay AGA, định nghĩa GERD kháng trị khi các triệu chứng còn dai dẳng dù đã điều trị PPI liều gấp đôi trong ít nhất 8 tuần [95]; trong khi đó, đồng thuận tại khu vực châu Á – Thái Bình Dương định nghĩa triệu chứng GERD kháng trị khi triệu chứng còn dai dẳng, không đáp ứng với điều trị PPI liều chuẩn trong ít nhất 8 tuần [96]. Gần đây, đồng thuận của Hội Tiêu hóa thần kinh và nhu động châu Âu và Hội Tiêu hóa thần kinh và nhu động Hoa Kỳ (ESNM/ANMS) năm 2020 đã thống nhất lại các định nghĩa về GERD kháng trị, theo đó cần phân biệt rõ ba khái niệm “GERD kháng trị”, “triệu chứng trào ngược dai dẳng” và “triệu chứng giống trào ngược dai dẳng” [37]:

GERD kháng trị được định nghĩa khi bệnh nhân đang có bằng chứng khách quan chẩn đoán GERD (viêm thực quản trào ngược độ B, C, D theo phân loại Los Angeles, Barrett thực quản đoạn dài, hẹp thực quản trên nội soi, hoặc thời gian niêm mạc thực quản tiếp xúc với axit > 6% và/hoặc số cơn trào ngược > 80 trên đo pH thực quản 24 giờ khi đang dùng PPI) và triệu chứng còn dai dẳng mặc dù đã tối ưu hóa điều trị nội khoa (PPI liều gấp đôi).

Triệu chứng trào ngược dai dẳng được định nghĩa khi bệnh nhân đã có bằng chứng khách quan chẩn đoán GERD (bất thường trên nội soi hoặc đo pH thực quản 24 giờ khi không dùng PPI) và không đáp ứng hoặc chỉ đáp ứng một phần với PPI liều gấp đôi trong ít nhất 8 tuần.

Triệu chứng giống trào ngược dai dẳng là nhóm triệu chứng trào ngược không điển hình dai dẳng như đau ngực, ho, khò khè, hen, húng hắng...

Do đó, với bệnh nhân có triệu chứng trào ngược dai dẳng sau khi đã tối ưu thay đổi lối sống và điều trị nội khoa, cần tiến hành các thăm dò chuyên sâu để khẳng định chẩn đoán GERD kháng trị. Tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về GERD kháng trị. Do vậy, các tiêu chuẩn đánh giá và theo dõi chưa được thống nhất.

ĐIỀU TRỊ BỆNH TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY THỰC QUẢN (GERD)

Khuyến cáo 11: Điều trị GERD cần được cá thể hóa, bao gồm thay đổi chế độ ăn uống, thói quen sinh hoạt, phối hợp với tối ưu hóa điều trị nội khoa. Chỉ định can thiệp nội soi/phẫu thuật chống trào ngược chỉ được cân nhắc trong một số ít trường hợp đặc biệt.

- *Mức độ chứng cứ:* Cao
- *Mức độ khuyến cáo:* Mạnh
- *Mức độ đồng thuận:* Hoàn toàn đồng ý (92,9%); Đồng ý nhưng còn nhiều điểm quan ngại (7,1%)

Tiếp cận điều trị GERD cần xem xét nhiều yếu tố từ triệu chứng lâm sàng, tổn thương trên nội soi, đến các bất thường về cơ chế sinh bệnh học với mục tiêu chính là giảm triệu chứng, làm lành tổn thương niêm mạc thực quản, giảm tái phát, điều trị và ngăn ngừa các biến chứng, và cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [6, 50, 59, 78]. Các biện pháp điều trị GERD bao gồm phối hợp giữa thay đổi chế độ ăn và thói quen sinh hoạt với tối ưu hóa liệu pháp dùng thuốc ức chế bài tiết axit và chỉ cân nhắc can thiệp nội soi/phẫu thuật chống trào ngược trong một số ít trường hợp đặc biệt.

Giảm cân ở người thừa cân/béo phì, hạn chế hút thuốc lá và sử dụng rượu bia, thay đổi chế độ ăn hợp lý là các biện pháp không dùng thuốc quan trọng trong điều trị GERD. Đối với một số bệnh nhân có các biểu hiện GERD về đêm, kê cao đầu giường có thể giúp giảm triệu chứng và cải thiện chất lượng giấc ngủ [50].

Liệu pháp ức chế bài tiết axit với PPI là điều trị nền tảng ở bệnh nhân GERD; tuy nhiên, cần được cá thể hóa và tối ưu hóa để hạn chế việc lạm dụng PPI, gia tăng gánh nặng kinh tế khi sử dụng kéo dài [97]. Liều khởi đầu và thời gian sử dụng PPI nên được cân nhắc dựa trên tần suất, mức độ nặng của triệu chứng lâm sàng, các biểu hiện ngoài thực quản nghi ngờ do trào ngược, mức độ nặng của tổn thương niêm mạc thực quản hoặc bất thường cấu trúc trên nội soi, cũng như cân nhắc

đến đáp ứng của bệnh nhân với điều trị trước đó [6, 25, 50]. Việc phối hợp PPI với các nhóm thuốc khác trong điều trị GERD như thuốc trung hòa axit, alginate, thuốc hỗ trợ nhu động thực quản hay các nhóm thuốc điều hòa thần kinh cần dựa trên nhiều yếu tố như triệu chứng lâm sàng, cơ chế bệnh sinh, sự chống lặp với các rối loạn tiêu hóa chức năng khác và các bệnh lý đi kèm [6, 37, 50, 98].

Chỉ định can thiệp qua nội soi hay các phẫu thuật chống trào ngược chỉ nên cân nhắc trên các đối tượng bệnh nhân đã có các bằng chứng chẩn đoán xác định GERD và triệu chứng trào ngược điển hình không đáp ứng với các điều trị nội khoa tối ưu trước đó hoặc bệnh nhân không dung nạp được với thuốc [37]. Do đó, việc tiếp cận đánh giá đáp ứng điều trị, chỉ định các xét nghiệm thăm dò hợp lý có thể giảm chỉ định can thiệp nội soi/phẫu thuật chống trào ngược không cần thiết, tránh những tai biến do can thiệp/thủ thuật gây ra. Phương pháp Nissen và các phương pháp được phát triển từ phương pháp Nissen (Toupet, Watson, Dor...) là phẫu thuật chống trào ngược ra đời từ sớm và vẫn được áp dụng trên thực hành lâm sàng do hiệu quả trong kiểm soát triệu chứng GERD kéo dài [99-101]. Ngày nay, nhiều can thiệp xâm lấn tối thiểu qua ngã nội soi được ứng dụng trong thực hành lâm sàng như cắt niêm mạc qua nội soi điều trị chống trào ngược (Anti-reflux mucosectomy – ARMS), can thiệp tạo van chống trào ngược không cắt cơ qua nội soi (Transoral incisionless fundoplication – TIF)...Tuy nhiên, bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng về hiệu quả lâu dài của các phương pháp này trên bệnh nhân tại Việt Nam còn hạn chế.

Khuyến cáo 12: Thay đổi chế độ ăn uống và thói quen sinh hoạt bao gồm giảm cân và kê cao đầu giường khi ngủ giúp cải thiện các triệu chứng trào ngược.

- *Mức độ chứng cứ: Trung bình*
- *Mức độ khuyến cáo: Mạnh*
- *Mức độ đồng thuận: Hoàn toàn đồng ý (71,4%); Đồng ý với một chút quan ngại (21,4%); Đồng ý nhưng còn nhiều điểm quan ngại (7,1%)*

Các yếu tố liên quan tới chế độ ăn và lối sống được chứng minh là những yếu tố nguy cơ của bệnh GERD bao gồm cân nặng, thuốc lá, rượu bia, chế độ ăn uống, sinh hoạt, hoạt động thể chất... [102, 103]. Vì vậy, các can thiệp thay đổi lối sống liên quan đến các yếu tố này được đề xuất thường bao gồm giảm cân ở nhóm thừa cân hoặc béo phì, cai thuốc lá, cai rượu bia, thay đổi chế độ ăn, kê cao đầu giường khi ngủ...

Giảm cân

Các bằng chứng hiện nay cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa béo phì và GERD [104, 105]. Béo phì làm tăng nguy cơ mắc các triệu chứng GERD, viêm thực quản, Barrett thực quản và ung thư biểu mô tuyến thực quản do làm tăng áp lực lên vùng nối dạ dày-thực quản [18]. Một số nghiên cứu thuần tập với cỡ mẫu lớn đã chứng minh hiệu quả của biện pháp giảm cân trong cải thiện triệu chứng GERD trên nhóm bệnh nhân béo phì. Một nghiên cứu hồi cứu lớn trên 15.295 bệnh nhân có triệu chứng GERD cho thấy việc giảm cân hoặc giảm vòng eo giúp cải thiện các triệu chứng GERD chỉ ở những đối tượng béo phì hoặc béo bụng [106]. Một nghiên cứu thuần tập tiến cứu khác trên 29.610 bệnh nhân (nghiên cứu HUNT) cũng chỉ ra mối liên quan phụ thuộc liều giữa giảm cân với cải thiện các triệu chứng trào ngược dạ dày thực quản và tăng khả năng điều trị thành công với các thuốc chống trào ngược. Theo đó, khi bệnh nhân giảm BMI từ 3,5 trở lên, các triệu chứng GERD giảm được 40% so với nhóm chứng, giảm 1,98 lần (KTC 95% 1,45 - 2,72) khi không/ có dùng thuốc chống trào ngược ít hơn một tuần và giảm 3,95 lần (KTC 95% 2,03 - 7,65) khi dùng thuốc từ một tuần trở lên [107]. Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp 15 nghiên cứu đánh giá vai trò của can thiệp lối sống ở bệnh nhân GERD cho thấy giảm cân giúp giảm thời gian niêm mạc thực quản tiếp xúc với axit từ 5,6% xuống 3,7% và 8,0% xuống 5,5% tương ứng trong 2 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, và giảm các triệu chứng trào ngược trong các nghiên cứu quan sát tiến cứu. Nghiên cứu cũng đưa ra khuyến nghị cần giảm cân ở nhóm bệnh nhân GERD bị béo phì [108].

Kê cao đầu giường

Hiện tượng trào ngược xảy ra thường xuyên hơn ở tư thế nằm ngửa so với tư thế thẳng đứng do cơ chế trọng lực [102]. Vì vậy, biện pháp kê cao đầu giường được khuyến cáo cho bệnh nhân có các triệu chứng GERD về đêm. Tuy nhiên, bằng chứng liên quan đến khuyến cáo này còn khá hạn chế [102]. Có sự khác biệt lớn về cách thức kê cao đầu giường (head of bed elevation) giữa các nghiên cứu như sử dụng nệm chống trào ngược (wedge), hoặc nâng/kê cao đầu giường bằng các khối (bed block) nhưng hầu hết đều cho thấy hiệu quả nhất định của biện pháp này trong việc giảm các triệu chứng GERD và cải thiện pH thực quản [109]. Một nghiên cứu trên 204 bệnh nhân có triệu chứng trào ngược về đêm đã cho thấy tác dụng của việc kê cao đầu giường 20 cm làm giảm thời gian niêm mạc thực quản tiếp xúc với axit. Tuy nhiên, việc cải thiện các triệu chứng GERD và rối loạn giấc ngủ khó đánh giá do cỡ mẫu nhỏ và không có nhóm chứng [110]. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đơn, có nhóm chứng gần đây trên 39 bệnh nhân GERD được điều trị ngoại trú với PPI đã ghi nhận nhóm can thiệp (kê cao đầu giường 20 cm trong 6 tuần) giảm các triệu chứng trào ngược và triệu chứng vào ban đêm có ý nghĩa so với nhóm chứng (không kê cao đầu giường khi ngủ) (RR 2,08; KTC 95% 1,19 - 3,61) [111].

Cai thuốc lá

Các nghiên cứu dịch tễ học ghi nhận thuốc lá là một yếu tố nguy cơ của GERD [102]. Vì vậy, cai thuốc lá cũng là biện pháp được đề cập đến trong nhiều nghiên cứu; tuy nhiên, kết quả còn chưa có sự thống nhất. Một nghiên cứu thuần tập tiến cứu lớn (nghiên cứu HUNT) trên 29.610 bệnh nhân đã cho thấy so với việc hút thuốc lá hàng ngày, cai thuốc lá giúp giảm các triệu chứng trào ngược nặng ở các bệnh nhân có cân nặng bình thường được điều trị bằng thuốc chống trào ngược ít nhất một lần trong tuần (OR 5,67, KTC 95% 1,36 – 23,64), nhưng lại không tìm thấy mối liên quan tương tự ở nhóm bệnh nhân thừa cân, béo phì [112]. Một nghiên cứu khác với cỡ mẫu nhỏ hơn

(191 bệnh nhân) cũng cho thấy lợi ích của việc cai thuốc lá giúp cải thiện các triệu chứng GERD, trong đó tỷ lệ giảm triệu chứng GERD ở nhóm ngưng hút thuốc lá trong một năm và nhóm tiếp tục hút thuốc lá lần lượt là 43,9% và 18,2% ($p < 0,05$) [113].

Chế độ ăn uống

Một nghiên cứu khảo sát trên 4.400 người dân Việt Nam cho thấy một số yếu tố liên quan có ý nghĩa đến triệu chứng trào ngược dạ dày thực quản là ăn quá no, mặc quần áo chật, căng thẳng và mất ngủ. Một số thức ăn, đồ uống kích thích phổ biến nhất ghi nhận được bao gồm thức ăn nhiều dầu mỡ, súp chua/cay và trái cây họ cam quýt; đồ uống (nước ngọt có ga, bia và nước cam) [114]. Tuy nhiên, các bằng chứng về mối liên quan giữa các thức ăn, đồ uống cụ thể với GERD còn chưa có sự thống nhất [115-120]. Khoảng cách giữa các bữa ăn ngắn hơn 3 giờ và ăn tối muộn trước khi đi ngủ 2-3 giờ làm tăng các triệu chứng trào ngược và nhu cầu dùng thuốc ở bệnh nhân GERD [108].

Khuyến cáo 13: PPI là thuốc nền tảng trong điều trị GERD. Điều trị PPI liều chuẩn trong 8 tuần có hiệu quả trong việc làm lành tổn thương niêm mạc thực quản và giảm triệu chứng ở bệnh nhân GERD có viêm thực quản trên nội soi.

- *Mức độ chứng cứ:* Cao
- *Mức độ khuyến cáo:* Mạnh
- *Mức độ đồng thuận:* Hoàn toàn đồng ý (100%)

Các bằng chứng về hiệu quả của PPI khá thống nhất, cho thấy PPI liều chuẩn có hiệu quả vượt trội trong việc làm lành tổn thương niêm mạc thực quản và giảm các triệu chứng của GERD. Do vậy, các khuyến cáo hiện nay đều đồng thuận về vai trò nền tảng của PPI trong điều trị GERD, đặc biệt ở các bệnh nhân có viêm thực quản trên nội soi (ERD) [6, 59]. Trong một phân

tích gộp gồm 43 nghiên cứu trên 7.635 bệnh nhân ERD được dùng đơn trị liệu, tỷ lệ lành tổn thương niêm mạc thực quản ở các bệnh nhân sử dụng PPI mỗi ngày một lần là 65% sau 4 tuần, 80% sau 8 tuần và 84% sau 12 tuần [121]. Bệnh nhân có mức độ ERD thấp hơn có khả năng lành tổn thương sớm hơn và do đó thời gian điều trị 4 tuần tương đối đủ. Điều này đặc biệt có ý nghĩa quan trọng trong bối cảnh châu Á vì tỷ lệ bệnh nhân châu Á có viêm thực quản trào ngược mức độ nặng (Los Angeles độ C, D) tương đối thấp hơn các bệnh nhân ở châu Âu [122]. Hai phân tích gộp với số lượng nghiên cứu lớn cho thấy PPI liều chuẩn có hiệu quả hơn thuốc ức chế thụ thể H2 trong việc làm lành viêm thực quản ở tất cả các mức độ (RR 0,51; KTC 95% 0,44 - 0,59). Nếu triệu chứng hoặc tình trạng viêm thực quản không cải thiện với PPI liều chuẩn, có thể xem xét tăng liều PPI gấp đôi. Tuy nhiên, cần cân nhắc kỹ lưỡng giữa lợi ích và gánh nặng kinh tế khi quyết định tăng liều điều trị [123, 124].

Không nên chỉ định thường quy NSTHT kiểm tra sau điều trị PPI ở những bệnh nhân đã có tổn thương viêm thực quản trên nội soi trước đó. Trong một nghiên cứu trên 964 bệnh nhân có viêm thực quản do trào ngược mức độ nặng được lập lại NSTHT, tỉ lệ phát hiện tổn thương mới trên mô bệnh học, hẹp thực quản, loạn sản, ung thư thực quản và Barrett thực quản lần lượt là 13,2%, 2,3%, 0,5%, 0,3% và 10,1%. Nếu tính chung bệnh nhân có tổn thương viêm thực quản do trào ngược, tỉ lệ Barrett thực quản ở lần nội soi kiểm tra sau điều trị PPI được ghi nhận khoảng 12% [125]. Tuy nhiên, hình ảnh Barrett thực quản phần lớn bị che lấp bởi tổn thương viêm thực quản trào ngược mức độ nặng (độ C, D theo phân loại Los Angeles) [126]. Vì thế, các hướng dẫn trên thế giới đều khuyến cáo NSTHT cần được cân nhắc lặp lại sau đợt điều trị PPI ít nhất 6 - 8 tuần ở bệnh nhân có viêm thực quản trào ngược mức độ nặng để kiểm tra tình trạng lành tổn thương và nguy cơ xuất hiện biến chứng (hẹp thực quản, Barrett thực quản, ung thư thực quản) [6, 35, 127, 128].

Khuyến cáo 14: Điều trị GERD mức độ nhẹ - trung bình nên bắt đầu bằng việc thay đổi chế độ ăn uống sinh hoạt, sau đó sử dụng alginate giúp cải thiện triệu chứng. Nếu không đáp ứng điều trị, có thể đổi sang hoặc phối hợp alginate với PPI.

- *Mức độ chứng cứ: Trung bình*
- *Mức độ khuyến cáo: Mạnh*
- *Mức độ đồng thuận: Hoàn toàn đồng ý (75%); Đồng ý với một chút quan ngại (25%)*

Mặc dù tỷ lệ GERD có xu hướng tăng lên ở các nước châu Á; tuy nhiên, phần lớn bệnh nhân biểu hiện GERD mức độ nhẹ [129]. Đồng thuận Đông Nam Á (SEA) năm 2021 định nghĩa GERD mức độ nhẹ và trung bình dựa trên các triệu chứng. Theo đó, bệnh nhân GERD mức độ nhẹ khi có các triệu chứng trào ngược nhưng chịu đựng được dễ dàng và GERD mức độ trung bình khi có triệu chứng trào ngược gây khó chịu, ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày nhưng vẫn chịu được [50]. Thay đổi lối sống là biện pháp đầu tiên áp dụng cho tất cả bệnh nhân GERD.

Cơ chế bệnh sinh của GERD phức tạp, bao gồm nhiều yếu tố, trong đó có vai trò của túi axit hình thành sau ăn [130]. Alginate là nhóm thuốc có cơ chế ngăn cản sự trào ngược của các chất từ túi axit và dạ dày lên thực quản nên đã được khuyến cáo là bước tiếp theo trong điều trị GERD mức độ nhẹ và trung bình khi không đáp ứng với các liệu pháp không dùng thuốc [131, 132]. Khuyến cáo điều trị GERD mức độ nhẹ đến trung bình theo đồng thuận Đông Nam Á được trình bày tại phụ lục (Hình 1). Alginate có ưu điểm về thời gian khởi phát tác dụng nhanh (trong vòng 1 giờ sau khi dùng) so với các nhóm thuốc PPI hoặc ức chế thụ thể H₂ [133].

Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp gồm 14 nghiên cứu trên 2.095 bệnh nhân GERD đã cho thấy các phác đồ có kết hợp với alginate có hiệu quả

cao hơn trong việc điều trị các triệu chứng GERD so với giả dược hoặc thuốc trung hòa axit (OR 4,42; KTC 95% 2,45 – 7,97). Tuy alginate có hiệu quả kém hơn so với PPI hoặc ức chế thụ thể H2 nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (OR 0,58; KTC 95% 0,27 – 1,22) [134]. Một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi được thực hiện trên 278 bệnh nhân GERD mức độ trung bình (2 - 6 ngày trong tuần có đợt ợ nóng) và không có triệu chứng báo động nhằm so sánh hiệu quả của alginate và omeprazol trong việc giảm triệu chứng GERD. Kết quả cho thấy alginate không thua kém omeprazol trong việc cải thiện hoàn toàn triệu chứng ợ nóng trong 24 giờ, và có thể là một lựa chọn thay thế hiệu quả trong điều trị GERD mức độ trung bình ở các cơ sở chăm sóc ban đầu [135]. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên khác trên 76 bệnh nhân NERD tại Nhật Bản cho thấy bệnh nhân cải thiện rõ rệt triệu chứng khi kết hợp alginat với PPI. Trong đó, khi so sánh nhóm dùng alginate và PPI với nhóm dùng đơn trị liệu PPI, tỷ lệ hết ợ nóng trong 7 ngày liên tiếp lần lượt là 56,7% và 25,7% ($p < 0,05$), tỷ lệ những ngày không bị ợ nóng trong 28 ngày lần lượt là 54,9% và 35,9% ($p < 0,05$) [136].

Khuyến cáo 15: Bệnh nhân GERD không có viêm thực quản trên nội soi (NERD) nên sử dụng PPI liều chuẩn trong 4-8 tuần.

- *Mức độ chứng cứ:* Cao
- *Mức độ khuyến cáo:* Mạnh
- *Mức độ đồng thuận:* Hoàn toàn đồng ý (82,1%); Đồng ý với một chút quan ngại (17,9%)

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản không có tổn thương viêm trên nội soi (NERD) chiếm đa số trong nhóm GERD [38]. Tại khu vực châu Á Thái Bình Dương, tỷ lệ NERD theo các nghiên cứu dao động từ 78 - 93% [1, 96, 129]. Tại Việt Nam, tỷ lệ này cũng được ghi nhận khoảng gần 50% trong các bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng [48, 137].

Tương tự trường hợp có tổn thương viêm thực quản trên nội soi, PPI cũng có hiệu quả giảm triệu chứng vượt trội hơn so với ức chế thụ thể H2 trên nhóm bệnh nhân NERD [42, 138-141]. Hầu hết các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của PPI trên bệnh nhân NERD thường kéo dài trong 4 tuần [42, 142]. Do đó, thời gian dùng PPI tối thiểu được các hướng dẫn khuyến nghị cũng là 4 tuần. Tuy nhiên, một số bằng chứng hiện nay cho thấy hiệu quả làm giảm triệu chứng của PPI ở bệnh nhân NERD có thể ở mức thấp hơn so với bệnh nhân ERD [143]. Một phân tích gộp 7 nghiên cứu được thực hiện để đánh giá hiệu quả của PPI trên bệnh nhân NERD. Kết quả ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân kiểm soát được triệu chứng ợ nóng dao động 30 - 35% và tỷ lệ gộp bệnh nhân đáp ứng với PPI sau 4 tuần điều trị ở nhóm ERD cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm NERD (56% so với 37%, $p < 0,0001$). Điều này gợi ý có thể thời gian 4 tuần chưa đủ để đánh giá hiệu quả của điều trị PPI trên bệnh nhân NERD [42].

Trên nhóm bệnh nhân NERD sau khi đạt được đáp ứng điều trị, nhiều bằng chứng hiện nay ủng hộ việc sử dụng PPI theo nhu cầu khi xuất hiện lại triệu chứng dựa trên các khía cạnh như hiệu quả điều trị, mức độ giảm triệu chứng, mức độ chấp nhận/hài lòng và chi phí phí điều trị [144-146]. Các bằng chứng so sánh hiệu quả của liệu pháp PPI liên tục với liệu pháp theo nhu cầu trên nhóm NERD trong thực hành lâm sàng còn có nhiều điểm chưa thống nhất [145-148]. Trong một tổng quan hệ thống và phân tích gộp trên 4.574 bệnh nhân, kết quả phân tích dưới nhóm ở bệnh nhân NERD cho thấy việc điều trị PPI theo nhu cầu có hiệu quả vượt trội hơn giả dược với tỷ lệ ngừng điều trị sớm lần lượt là 12,3% và 39,8% (OR gộp 0,22; KTC 95% 0,13 - 0,36) và cùng cho thấy hiệu quả tốt hơn điều trị PPI hàng ngày với tỷ lệ ngừng điều trị sớm lần lượt là 5,7% và 12,1% (OR gộp 0,44; KTC 95% 0,29 - 0,66) [145]. Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp trên 11 thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên, có đối chứng đã cho thấy điều trị PPI theo nhu cầu có hiệu quả tương tự như

điều trị PPI liên tục về kết quả thất bại điều trị, giảm triệu chứng và sự hài lòng ở bệnh nhân GERD, đặc biệt ở bệnh nhân NERD, ERD nhẹ và bệnh nhân châu Á [146].

Khuyến cáo 16: Liệu pháp PPI cần được sử dụng ở các bệnh nhân có biểu hiện ngoài thực quản kèm với các triệu chứng trào ngược điển hình. Các bệnh nhân có biểu hiện ngoài thực quản không kèm với các triệu chứng điển hình của GERD nên được tiến hành các thăm dò chức năng để chẩn đoán GERD trước khi điều trị với PPI.

- *Mức độ chứng cứ: Trung bình*
- *Mức độ khuyến cáo: Mạnh*
- *Mức độ đồng thuận: Hoàn toàn đồng ý (78,6%); Đồng ý với một chút quan ngại (17,9%); Đồng ý nhưng còn nhiều điểm quan ngại (3,6%)*

Các nghiên cứu cho thấy 50 - 60% bệnh nhân biểu hiện nghi ngờ trào ngược ngoài thực quản không có bằng chứng chẩn đoán xác định GERD và không đáp ứng với điều trị ức chế bài tiết axit [149, 150]. Do đó, đo pH thực quản hoặc đo pH hầu họng – thực quản được khuyến cáo sử dụng trên các bệnh nhân có biểu hiện ngoài thực quản nghi ngờ do trào ngược để chẩn đoán xác định GERD trước khi điều trị với PPI [6]. Mặc dù là thuốc nền tảng trong điều trị GERD nhưng hiệu quả của PPI trong điều trị các triệu chứng ngoài thực quản còn chưa rõ ràng. Một phân tích gộp trên 8 thử nghiệm lâm sàng cho thấy điều trị PPI không hiệu quả hơn so với giả dược trong điều trị viêm thanh quản mạn tính nghi ngờ do GERD (RR 1,28; KTC 95% 0,94 – 1,74) [151]. Phân tích gộp khác bao gồm 11 nghiên cứu có nhóm đối chứng cho thấy điều trị PPI ở nhóm bệnh nhân hen không có hiệu quả lâm sàng đáng kể so với nhóm chứng [152].

PPI được khuyến cáo điều trị GERD ngoài thực quản ở các bệnh nhân có kèm biểu hiện trào ngược dạ dày – thực quản điển hình hoặc các bệnh nhân

đã có bằng chứng khách quan chẩn đoán xác định GERD trên các kĩ thuật thăm dò khác. Thời gian điều trị PPI được khuyến cáo từ 8 – 12 tuần và liều có thể tăng đến 2 lần/ngày [6]. Đồng thuận San Diego (2025) khuyến cáo liệu pháp điều trị thử PPI 2 lần/ngày trong thời gian 3 tháng, có hoặc không kết hợp với alginate đủ để xác định tình trạng cải thiện triệu chứng trào ngược hợng thanh quản [88]. Các nghiên cứu cho thấy việc sử dụng PPI 2 lần/ngày có hiệu quả hơn sử dụng 1 lần/ngày trong kiểm soát axit dạ dày và kiểm soát các triệu chứng ngoài thực quản. Một nghiên cứu thuần tập cũng cho thấy hơn 50% bệnh nhân có triệu chứng trào ngược ngoài thực quản không đáp ứng với điều trị PPI 1 lần/ngày trong 8 tuần có cải thiện triệu chứng sau khi tiếp tục điều trị PPI 2 lần/ngày [150].

Khuyến cáo 17: Với bệnh nhân GERD kháng trị, cần tối ưu hóa điều trị nội khoa bao gồm thay đổi lối sống, kiểm tra vấn đề tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân, tăng liều PPI, đổi loại PPI, hoặc phối hợp với các nhóm thuốc khác.

- *Mức độ chứng cứ:* Cao
- *Mức độ khuyến cáo:* Mạnh
- *Mức độ đồng thuận:* Hoàn toàn đồng ý (82,1%); Đồng ý với một chút quan ngại (10,7%); Đồng ý nhưng còn nhiều điểm quan ngại (7,1%)

GERD kháng trị được điều trị khởi đầu bằng tiếp tục thay đổi lối sống, kiểm tra vấn đề tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân và tối ưu hóa điều trị PPI (tăng liều, đổi sang PPI khác), nếu không đáp ứng hoặc đáp ứng không hoàn toàn có thể cân nhắc điều trị bổ sung thuốc ức chế thụ thể H2 về đêm, baclofen, alginate và các thuốc bảo vệ niêm mạc tại chỗ, và cuối cùng là cân nhắc các can thiệp nội soi/phẫu thuật chống trào ngược. Đồng thuận của Nhóm quốc tế về phân loại viêm thực quản năm 2024 khuyến cáo không tăng liều PPI,

không bổ sung nhóm thuốc ức chế giãn thoáng qua cơ thắt thực quản dưới, thuốc gắn axit mật (bile acid sequestrant) với các bệnh nhân có triệu chứng trào ngược kháng trị với liệu pháp PPI trong 8 tuần mà chưa có bằng chứng khách quan chẩn đoán GERD [36].

Kiểm tra vấn đề tuân thủ điều trị

Tuân thủ điều trị là một trong những yếu tố quan trọng trong kiểm soát triệu chứng trào ngược và ngăn chặn biến chứng của GERD. Việc không tuân thủ điều trị có thể liên quan đến nhiều yếu tố như văn hóa xã hội, hiểu biết của bệnh nhân về bệnh, trình độ học vấn, tác dụng không mong muốn của thuốc cũng như thiếu tương tác giữa bác sĩ – bệnh nhân [153]. Tỷ lệ không tuân thủ điều trị ở bệnh nhân GERD khá cao, có thể từ 20-50% [154]. Do đó, trước khi thay đổi liệu pháp điều trị ở nhóm bệnh nhân chưa đáp ứng với điều trị nội khoa, cần cân nhắc kiểm tra việc tuân thủ thay đổi lối sống cũng như điều trị dùng thuốc của bệnh nhân.

Sử dụng PPI 2 lần/ngày

Sử dụng PPI 2 lần/ngày làm tăng hiệu quả kiểm soát pH của dịch dạ dày trên 4 tốt hơn so với phác đồ PPI liều chuẩn 1 lần/ngày [155-157]. Kết quả các nghiên cứu cho thấy sử dụng PPI 2 lần/ngày trên nhóm bệnh nhân có triệu chứng GERD kháng trị cải thiện đáng kể tần suất triệu chứng liên quan đến trào ngược, giảm được các triệu chứng về đêm, tăng tỷ lệ làm lành tổn thương trên nội soi và tăng tỷ lệ không tái phát tổn thương sau điều trị [158, 159].

Đổi sang PPI khác

Phần lớn các PPI chuyển hóa chính qua men CYP2C19, trong đó rabeprazole ít bị ảnh hưởng nhất [160]. Khi bệnh nhân sử dụng PPI chuyển hóa qua con đường CYP2C19, các genotype với tốc độ chuyển hóa khác nhau làm thay đổi

nồng độ thuốc trong huyết thanh. Nhóm chuyển hóa nhanh có thể làm nồng độ PPI huyết thanh thấp hơn và giảm hiệu quả ức chế bài tiết axit của thuốc. Do đó, việc chuyển từ sử dụng PPI lệ thuộc CYP2C19 sang PPI khác ít lệ thuộc CYP2C19 có thể hiệu quả ở nhóm bệnh nhân không đáp ứng hoặc đáp ứng một phần với điều trị PPI trước đó [95].

Thuốc ức chế thụ thể H2

Các thuốc ức chế thụ thể H2 có thể được sử dụng trên các bệnh nhân có triệu chứng ợ nóng về đêm hoặc các rối loạn giấc ngủ liên quan đến GERD [161-163].

Các thuốc bảo vệ niêm mạc tại chỗ

Bệnh nhân GERD kháng trị có thể kết hợp liệu pháp PPI với alginate và các thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày. Alginate có thể được sử dụng điều trị khởi đầu với bệnh nhân GERD mức độ nhẹ - trung bình hoặc kết hợp với PPI khi triệu chứng không đáp ứng hoặc chỉ đáp ứng một phần [50].

Baclofen

Baclofen là thuốc đối kháng thụ thể GABA, từ đó ức chế phản xạ giãn thoát qua của cơ thắt thực quản dưới. Có thể cân nhắc chỉ định baclofen trên các bệnh nhân GERD kháng trị, biểu hiện chủ yếu triệu chứng ợ trớ và có xác suất trào ngược liên quan đến triệu chứng (SAP) dương tính trên đo pH thực quản có kèm trở kháng do làm giảm ngắn hạn số cơn trào ngược, giảm thời gian trung bình của cơn trào ngược và tần suất xuất hiện tình trạng giãn thoát qua của cơ thắt thực quản dưới [37, 164, 165]. Tuy nhiên, cần lưu ý bắt đầu điều trị từ liều thấp và tăng dần, thận trọng trên nhóm bệnh nhân suy thận và có bệnh lý tâm thần kinh do các tác dụng không mong muốn như chóng mặt, mệt mỏi, đau đầu, buồn nôn...đặc biệt khi dùng liều cao, kéo dài [165, 166].

Khuyến cáo 18: Có thể cân nhắc sử dụng thuốc ức chế axit cạnh tranh với kali (P-CAB) để kiểm soát axit trong điều trị GERD.

- *Mức độ chứng cứ: Trung bình*
- *Mức độ khuyến cáo: Mạnh*
- *Mức độ đồng thuận: Hoàn toàn đồng ý (60,7%); Đồng ý với một chút quan ngại (32,1%); Đồng ý nhưng còn nhiều điểm quan ngại (7,1%)*

Thuốc ức chế cạnh tranh với kali (P-CAB) hoạt động theo cơ chế ức chế H⁺/K⁺ -adenosine triphosphatase (ATPase) thông qua cạnh tranh, ngăn cản trao đổi K⁺ với H⁺ dẫn đến ức chế bài tiết axit dạ dày. Do đặc điểm ổn định trong môi trường axit nên có ưu điểm sử dụng một lần trong ngày và không phụ thuộc vào bữa ăn. Các đại diện của nhóm này bao gồm vonoprazan, tegoprazan, zastaprazan, fexuprazan, revaprazan, linaprazan, keverprazan [167].

Các thử nghiệm lâm sàng được thiết kế nhằm so sánh hiệu quả và an toàn của P-CAB so với PPI (lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol liều chuẩn) dựa trên tỷ lệ lành viêm thực quản trên nội soi. Một số tổng quan hệ thống và phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả của vonoprazan và PPI cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ lành tổn thương viêm thực quản trào ngược trên nội soi giữa 2 nhóm nhưng P-CAB có thể có ưu thế hơn ở nhóm viêm mức độ nặng và đạt hiệu quả nhanh hơn. Dữ liệu về tính an toàn giữa hai nhóm tương tự nhau [168-173]. Các thử nghiệm lâm sàng hiện nay vẫn đang tiếp tục được thực hiện với đại diện mới của nhóm P-CAB như zastaprazan, fexuprazan [174, 175].

Hiện nay, hai đại diện là vonoprazan (được phê duyệt trong điều trị ERD tại Nhật Bản) và tegoprazan (được phê duyệt trong điều trị ERD và NERD tại Hàn Quốc) cũng đã được đưa vào khuyến cáo trong một số hướng dẫn điều trị hiện nay tại khu vực châu Á về sử dụng P-CAB trong điều trị GERD [59, 63]. Trong hướng dẫn của Nhật Bản (2021), vonoprazan 20 mg được chỉ định

điều trị khởi đầu viêm thực quản trào ngược mức độ nặng trong 4 tuần. Nếu đáp ứng, tiếp tục điều trị duy trì vonoprazan 10 mg hoặc 20 mg đơn độc hoặc phối hợp với các phương pháp khác để ngừa biến chứng. Trong trường hợp kiểm soát tốt với liều duy trì vonoprazan 10 mg, có thể tiếp tục điều trị duy trì bằng cách đổi sang điều trị PPI liều tối thiểu. Trong trường hợp không đáp ứng với điều trị ban đầu, có thể tiếp tục vonoprazan 20 mg trong tối đa 8 tuần hoặc bắt đầu liệu pháp phối hợp. Trong trường hợp GERD nhẹ, vai trò của P-CAB tương tự PPI với liều khởi đầu vonoprazan 20mg 1 lần/ngày hoặc PPI liều chuẩn và trong trường hợp GERD kháng PPI, có thể điều trị vonoprazan 20 mg 1 lần/ngày hoặc PPI liều gấp đôi [59]. Đồng thuận của Hàn Quốc (2021) cũng khẳng định hiệu quả của P-CAB tương đương với PPI; do đó, P-CAB được khuyến cáo là phương pháp điều trị ban đầu cho bệnh nhân GERD [63].

Vì cần có thêm bằng chứng về hiệu quả duy trì, an toàn lâu dài, giá thành và tính sẵn có của P-CAB, có thể cân nhắc lựa chọn P-CAB thay thế cho PPI trong một số trường hợp điều trị viêm thực quản trào ngược mức độ nặng (GERD độ C hoặc D theo phân loại Los Angeles) hoặc GERD đã được chẩn đoán xác định dựa vào bằng chứng khách quan nhưng không đáp ứng với PPI liều gấp đôi [167].

Khuyến cáo 19: Cần cân nhắc kỹ chỉ định can thiệp nội soi hoặc phẫu thuật chống trào ngược trên các đối tượng đã có bằng chứng chẩn đoán xác định GERD và vẫn còn triệu chứng trào ngược điển hình dai dẳng, khó chịu sau khi đã tối ưu hóa điều trị nội khoa.

- *Mức độ chứng cứ:* Thấp
- *Mức độ khuyến cáo:* Mạnh
- *Mức độ đồng thuận:* Hoàn toàn đồng ý (64,3%); Đồng ý với một chút quan ngại (14,3%); Đồng ý nhưng còn nhiều điểm quan ngại (10,7%); Không đồng ý và có một chút quan ngại (3,6%); Không đồng ý với khá nhiều quan ngại (7,1%)

Các can thiệp nội soi hay phẫu thuật chống trào ngược tác động vào giải phẫu vùng nối dạ dày-thực quản nhằm tăng cường hàng rào bảo vệ. Tuy nhiên, các can thiệp nội soi/phẫu thuật chống trào ngược chỉ nên được cân nhắc trên các đối tượng đã có bằng chứng chẩn đoán xác định GERD và triệu chứng trào ngược điển hình vẫn còn dai dẳng dù đã tối ưu hóa điều trị nội khoa hoặc kèm với thoát vị hoành lớn [176]. Trước khi tiến hành các can thiệp nội soi/phẫu thuật chống trào ngược, bệnh nhân cần được đánh giá kỹ lưỡng các rối loạn nhu động thực quản như co thắt thực quản đoạn xa, tắc nghẽn vùng nối thực quản dạ dày và loại trừ co thắt tâm vị, mất nhu động thực quản hoàn toàn dựa vào triệu chứng tắc nghẽn như nuốt khó và/hoặc đau ngực, nội soi tiêu hóa trên, chụp baryt thực quản, đo áp lực và nhu động thực quản có độ phân giải cao và đo pH thực quản khi ngưng PPI [6, 177]. Việc lựa chọn phương pháp can thiệp chống trào ngược nên dựa vào các bất thường giải phẫu, kinh nghiệm của bác sĩ can thiệp, sự sẵn có của cơ sở y tế và lựa chọn của bệnh nhân.

Phẫu thuật Nissen và các phương pháp được phát triển từ phương pháp Nissen (Toupet, Watson, Dor...) là phẫu thuật chống trào ngược ra đời từ sớm và vẫn được áp dụng trên thực hành lâm sàng do hiệu quả trong kiểm soát triệu chứng GERD kéo dài [99]. Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp so sánh hiệu quả của can thiệp phẫu thuật chống trào ngược với liệu pháp PPI cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng ợ trớ và ợ nóng thấp hơn ở nhóm điều trị can thiệp [100]. Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên khác so sánh hiệu quả giữa điều trị nội khoa tích cực (omeprazol và baclofen, kết hợp với desipramine tùy vào biểu hiện lâm sàng), điều trị nội khoa duy trì (omeprazol và giả dược) và phẫu thuật Nissen được thực hiện trên nhóm bệnh nhân biểu hiện ợ nóng liên quan đến trào ngược và kháng trị với PPI. Với tỷ lệ điều trị thành công ở nhóm phẫu thuật cao hơn so với hai nhóm điều trị nội khoa (67% so với 28% và 12%, $p < 0,001$), nghiên cứu cho thấy phẫu thuật chống trào ngược ưu thế hơn điều trị nội khoa ở nhóm đối tượng đặc biệt này [101].

Mặc dù đã có nhiều cải tiến trong phương thức thực hiện để giảm mức độ xâm lấn như can thiệp qua nội soi ổ bụng, can thiệp qua nội soi đường miệng; tuy nhiên, đây vẫn là can thiệp xâm lấn. Một nghiên cứu trên hơn 2.600 bệnh nhân tiến hành phẫu thuật chống trào ngược qua nội soi ổ bụng cho thấy tỷ lệ biến chứng như nhiễm trùng, chảy máu, rò thực quản và tử vong trong vòng 30 ngày sau phẫu thuật là khoảng 4%, và tỷ lệ biến chứng nuốt khó thấp (0,5%) sau can thiệp cần phải tiến hành can thiệp nong lại qua nội soi sau 5,1 năm theo dõi [178].

Cắt niêm mạc qua nội soi điều trị chống trào ngược (Anti-reflux mucosectomy – ARMS) là một phương pháp can thiệp xâm lấn tối thiểu nhằm tăng cường hàng rào chống trào ngược ở vùng nối dạ dày thực quản thông qua cơ chế xơ hóa lớp dưới niêm tại vùng nối sau cắt cơ [179]. Một số tác giả ứng dụng các kỹ thuật khác như cắt cơ kết hợp với tạo nếp vùng cơ thắt thực quản dưới và tâm vị (resection and plication – RAP), đốt điện niêm mạc (antireflux mucosal ablation – ARMA), thắt vòng và cắt niêm mạc (antireflux mucosectomy band – ARM-b)...[180]. Tổng quan hệ thống và phân tích gộp đánh giá hiệu quả của ARMS trong điều trị GERD kháng trị (năm 2022) cho thấy ARMS là thủ thuật an toàn và hiệu quả với tỷ lệ đáp ứng lâm sàng cao và cải thiện chất lượng cuộc sống tốt [179]. ARMS cũng cho thấy hiệu quả lâu dài trên gần 70% bệnh nhân GERD kháng trị và 42% bệnh nhân không còn cần điều trị với PPI [181].

Can thiệp tạo van chống trào ngược không cắt cơ qua nội soi (Transoral incisionless fundoplication – TIF) là can thiệp nội soi nhằm tạo nếp gấp ở vùng đáy vị, quanh vùng nối dạ dày – thực quản, từ đó làm tăng trương lực cơ, giảm hiện tượng giãn thoáng qua cơ thắt thực quản dưới, và tăng cường cơ chế chống trào ngược của “van” dạ dày - thực quản [182]. Phân tích gộp trên 18 nghiên cứu với 963 bệnh nhân cho thấy TIF có hiệu quả đáng kể trong giảm thời gian niêm mạc thực quản tiếp xúc với axit bất thường, giảm số cơn trào

ngược, cải thiện tỷ lệ bệnh nhân có thể ngừng hoặc giảm liều PPI, và tỷ lệ đáp ứng lâm sàng của TIF cao hơn so với sử dụng PPI (RR 2,44, KTC 95% 1,25 – 4,79, $p = 0,0009$) [183-186]. Một số tổng quan hệ thống và phân tích gộp báo cáo tỷ lệ biến chứng của TIF khoảng 2 - 2,5% (thủng thực quản, tràn dịch – tràn khí màng phổi, rách niêm mạc, chảy máu, áp xe, rò thực quản ...) [183, 187]. Tuy nhiên, hiện tại Việt Nam chưa có các báo cáo về ứng dụng những kỹ thuật mới này.

ĐIỀU TRỊ CHỐNG LẤP GERD VÀ CÁC RỐI LOẠN CHỨC NĂNG KHÁC

Khuyến cáo 20: Điều trị nhóm bệnh nhân GERD chống lầy rối loạn chức năng khác của đường tiêu hóa cần chú ý phối hợp các nhóm thuốc khác.

- *Mức độ chứng cứ: Trung bình*
- *Mức độ khuyến cáo: Mạnh*
- *Mức độ đồng thuận: Hoàn toàn đồng ý (75%); Đồng ý với một chút quan ngại (14,3%); Đồng ý nhưng còn nhiều điểm quan ngại (3,6%); Không đồng ý với khá nhiều quan ngại (3,6%); Rất không đồng ý (3,6%)*

Cơ chế của các rối loạn tiêu hóa chức năng thường phức tạp, phối hợp nhiều yếu tố bao gồm tăng nhạy cảm tạng, thay đổi tính thấm niêm mạc chức năng hệ miễn dịch, và thay đổi trục não ruột [188]. Một tổng quan hệ thống cho thấy tỷ lệ các triệu chứng của khó tiêu chức năng trong nhóm bệnh nhân GERD là 41,15% (KTC 95% 29,46 – 53,93) [98]. Nghiên cứu khác tại Nhật Bản trên 2.680 đối tượng tham gia cho thấy tỷ lệ khó tiêu chức năng và hội chứng ruột kích thích trên nhóm bệnh nhân GERD có tỷ lệ lần lượt là 31,4% và 29,5% [189]. Tại Việt Nam, một nghiên cứu trên 439 bệnh nhân có triệu chứng trào ngược điển hình ít nhất 2 lần/tuần hoặc được chẩn đoán khó tiêu chức năng theo tiêu chuẩn ROME IV cũng cho thấy tỷ lệ chống lầy GERD và khó tiêu chức năng là 51,3% [190].

Với cơ chế bệnh sinh liên quan đến rối loạn nhu động dạ dày và ruột ở nhóm chống lắp, thuốc trợ vận động (prokinetics) hiện nay được khuyến cáo sử dụng trong điều trị các rối loạn tiêu hóa chức năng. Hướng dẫn điều trị khó tiêu của Thái Lan năm 2018 [191], Hàn Quốc năm 2020 [192] và hướng dẫn chẩn đoán và điều trị khó tiêu chức năng của Hội Khoa học Tiêu hóa Việt Nam năm 2022 [193] thống nhất khuyến cáo điều trị PPI phối hợp cùng thuốc prokinetic ở bệnh nhân khó tiêu chức năng, đặc biệt thể PDS (postprandial distress syndrome). Hướng dẫn của Hội tiêu hóa Anh (BSG) cũng như Hoa Kỳ - Canada (ACG và CAG) năm 2017 khuyến cáo cân nhắc sử dụng một số prokinetics bên cạnh liệu pháp ức chế bài tiết axit ở bệnh nhân khó tiêu chức năng [194, 195].

Các nghiên cứu cho thấy nhóm chống lắp giữa GERD và các rối loạn tiêu hóa chức năng khác thường có biểu hiện triệu chứng nặng hơn, chất lượng cuộc sống thấp hơn và tỷ lệ các rối loạn tâm - thần kinh như lo âu, trầm cảm cao hơn nhóm GERD đơn thuần. Một nghiên cứu cắt ngang tại Mỹ báo cáo tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng khó chịu và cực kỳ khó chịu tăng theo số lượng bệnh chống lắp, cao nhất ở nhóm GERD – khó tiêu chức năng – hội chứng ruột kích thích thể táo bón (73,5%), kế đến ở nhóm hội chứng ruột kích thích thể táo bón – GERD (65,7%), nhóm GERD – khó tiêu chức năng (53,5%) và thấp ở nhóm GERD đơn thuần (28,3%) [196]. Nghiên cứu trên 111 bệnh nhân GERD ở Đài Loan cho thấy nhóm GERD chống lắp với khó tiêu chức năng có điểm chất lượng cuộc sống thấp hơn ở cả điểm sức khỏe tinh thần và thể chất so với nhóm GERD đơn thuần [197]. Tương tự nhóm GERD chống lắp hội chứng ruột kích thích cũng có chất lượng giấc ngủ kém hơn và mức độ trầm cảm nặng hơn so với nhóm GERD đơn thuần ($p < 0,0001$) [197, 198]. Do đó, nhiều hướng dẫn hiện nay khuyến cáo sử dụng nhóm chống trầm cảm ba vòng (TCA) ở bệnh nhân có khó tiêu chức năng sau điều trị khởi đầu không đáp ứng [191, 194, 195], cũng như ở bệnh nhân IBS [199-201].

Do đó, từ cơ chế bệnh sinh, cần chú ý tới vai trò của nhóm thuốc điều hòa thần kinh và nhóm trợ vận động trong điều trị bệnh nhân có chồng lấp các rối loạn tiêu hóa chức năng. Tuy nhiên, nên điều trị nhóm thuốc này theo nguyên tắc khởi đầu với liều thấp, tăng liều dần dần để đạt hiệu quả điều trị tối ưu và hạn chế các tác dụng không mong muốn.

PHỤ LỤC

Bảng 1. Các chỉ số được sử dụng trong đo pH – trở kháng 24 giờ [202]

Các chỉ số	Định nghĩa	Giá trị bình thường	Chẩn đoán GERD bệnh lý theo Lyon 2018	Chẩn đoán GERD bệnh lý theo Lyon 2023 (ngưng sử dụng PPI)
Thời gian niêm mạc thực quản tiếp xúc với axit (acid exposure time; AET) - %	Thời gian niêm mạc thực quản tiếp xúc với axit so với tổng thời gian đo, cho biết mức độ niêm mạc thực quản phải tiếp xúc với môi trường có pH < 4.	< 4%	> 6%: chẩn đoán xác định GERD 4 - 6%: không chắc chắn chẩn đoán GERD < 4%: loại trừ GERD	> 6% trên đo pH có/không kèm trở kháng 24 giờ, > 6% trong ≥ 2 ngày trên đo pH không dây: chẩn đoán xác định GERD 4 - 6% trên đo pH có/không kèm trở kháng 24 giờ, 4 - 6% trong ≥ 2 ngày trên đo pH không dây: không chắc chắn chẩn đoán GERD < 4% ở tất cả các ngày trên đo pH không dây: loại trừ GERD
Chỉ số DeMeester	Là điểm tổng hợp thời gian tiếp xúc axit trong quá trình đo pH – trở kháng 24 giờ.	< 14,72		

Sóng nhu động thứ phát do nuốt xuống sau trào ngược (Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave; PSPW) - %	Sóng nhu động thứ phát do nuốt xuống sau trào ngược, phản ánh khả năng tổng xuất dịch trào ngược và có liên quan tới quá trình lành của niêm mạc thực quản.	> 61%	≤ 61%: ủng hộ GERD	
Trở kháng nền trung bình ban đêm (Mean Nocturnal Baseline Impedance; MNBI) - Ohm	Trở kháng nền trung bình ban đêm được tính bằng cách lấy trung bình trở kháng trong 10 phút ổn định nhất (không có các cơn trào ngược hoặc nuốt) lúc 1,2 và 3 giờ sáng (khoảng thời gian bệnh nhân đã đi ngủ)	≥ 2292 Ohm	< 2292 Ohm: ủng hộ GERD	< 1500 Ohm: ủng hộ GERD
Chỉ số triệu chứng (Symptom Index; SI) - %	Phần trăm các triệu chứng liên quan đến các cơn trào ngược so với tổng các triệu chứng trong thời gian thực hiện kỹ thuật	< 50%	≥ 50%: ủng hộ GERD	≥ 50%: ủng hộ GERD
Xác suất trào ngược liên quan đến triệu chứng (Symptom Association Probability; SAP) - %	Dữ liệu 24 giờ đo pH – trở kháng được chia thành các đoạn dữ liệu nhỏ dài 2 phút. Phần mềm phân tích sẽ đánh giá các đoạn dữ liệu này để xem bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng, có hay không liên quan tới cơn trào ngược.	≤ 95%	> 95%: ủng hộ GERD	> 95%: ủng hộ GERD

Bảng 2. Bộ câu hỏi FSSG

Câu hỏi	Không bao giờ	Hiếm khi	Thỉnh thoảng	Thường xuyên	Luôn luôn
Bạn có cảm thấy nóng rát?	0	1	2	3	4
Bạn có cảm thấy dạ dày đầy hơi?	0	1	2	3	4
Bạn có cảm thấy nặng bụng sau bữa ăn?	0	1	2	3	4
Bạn có phải dùng tay xoa vào ngực một cách vô thức?	0	1	2	3	4
Bạn có cảm thấy mệt, khó chịu sau bữa ăn?	0	1	2	3	4
Bạn có cảm thấy nóng rát sau bữa ăn?	0	1	2	3	4
Bạn có cảm thấy khác thường ở họng?	0	1	2	3	4
Bạn có cảm thấy no trong lúc ăn?	0	1	2	3	4
Bạn có cảm thấy nghẹn khi nuốt không?	0	1	2	3	4
Bạn có thấy dịch đắng trào lên họng không?	0	1	2	3	4
Bạn có bị ợ nhiều không?	0	1	2	3	4
Bạn có cảm giác nóng rát khi cúi xuống không?	0	1	2	3	4

Điểm FSSG ≥ 8 có giá trị chẩn đoán GERD với độ nhạy 62%, độ đặc hiệu 59% [22].

Bảng 3. Bộ câu hỏi GerdQ

Câu hỏi		Điểm số tương ứng với số ngày xuất hiện triệu chứng trong tuần qua			
		Không có	1 ngày	2-3 ngày	4-7 ngày
S+	Cảm giác nóng rát sau xương ức (ợ nóng)	0	1	2	3
S+	Cảm thấy chất lỏng hoặc thức ăn trong dạ dày trào lên họng hoặc miệng (ợ trớ)	0	1	2	3
S-	Đau ở vùng thượng vị (giữa vùng bụng trên)	3	2	1	0
S-	Buồn nôn	3	2	1	0
I+	Ngủ không ngon vì cảm giác nóng rát sau xương ức và/hoặc cảm giác trào ngược	0	1	2	3
I+	Phải dùng thêm thuốc để điều trị nóng rát/trào ngược ngoài những thuốc bác sĩ kê toa? (Vd thuốc trung hòa axit như Maalox)	0	1	2	3

S+: Triệu chứng dương tính

S-: Triệu chứng âm tính

I+: Tác động

Điểm GerdQ ≥ 8 có giá trị chẩn đoán GERD với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 64,6% và 71,4% [21].

Bảng 4. Mức độ khuyến cáo các biện pháp thay đổi lối sống, chế độ ăn trong điều trị GERD theo các Hiệp Hội trên thế giới

Các biện pháp thay đổi chế độ ăn, lối sống khuyến cáo	Mức độ bằng chứng			Mức độ khuyến cáo		
	ACG 2022 [6]	SEA (2021) [50]	Đồng thuận châu Á Thái Bình Dương (2008) [203]	ACG 2022 [6]	SEA (2021) [50]	Đồng thuận châu Á Thái Bình Dương (2008) [203]
Giảm cân	++	+++	++	++	++	++
Kê cao đầu	+	++	N/A	+	++	N/A
Cai thuốc lá	+	++	N/A	+	++	N/A
Giảm uống rượu	N/A	++	N/A	N/A	++	N/A
Chế độ ăn uống	+	++	N/A	+	++	N/A

Chú thích:

Mức độ bằng chứng: Cao (+++), Trung bình (++) ,Thấp (+)

Mức độ khuyến cáo: Mạnh (++), Có điều kiện/Yếu (+)

N/A: Không có thông tin

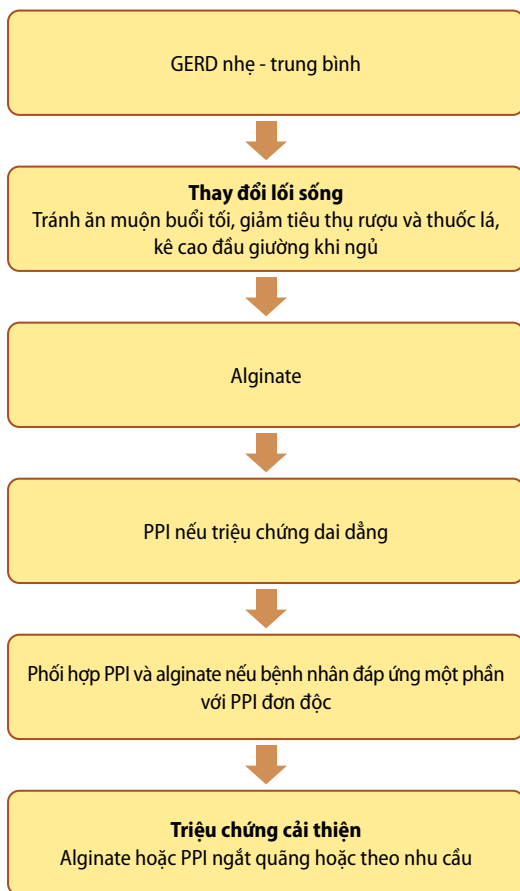
ACG (American College of Gastroenterology): Trường môn Tiêu hoá Hoa Kỳ

SEA: Đồng thuận Đông Nam Á

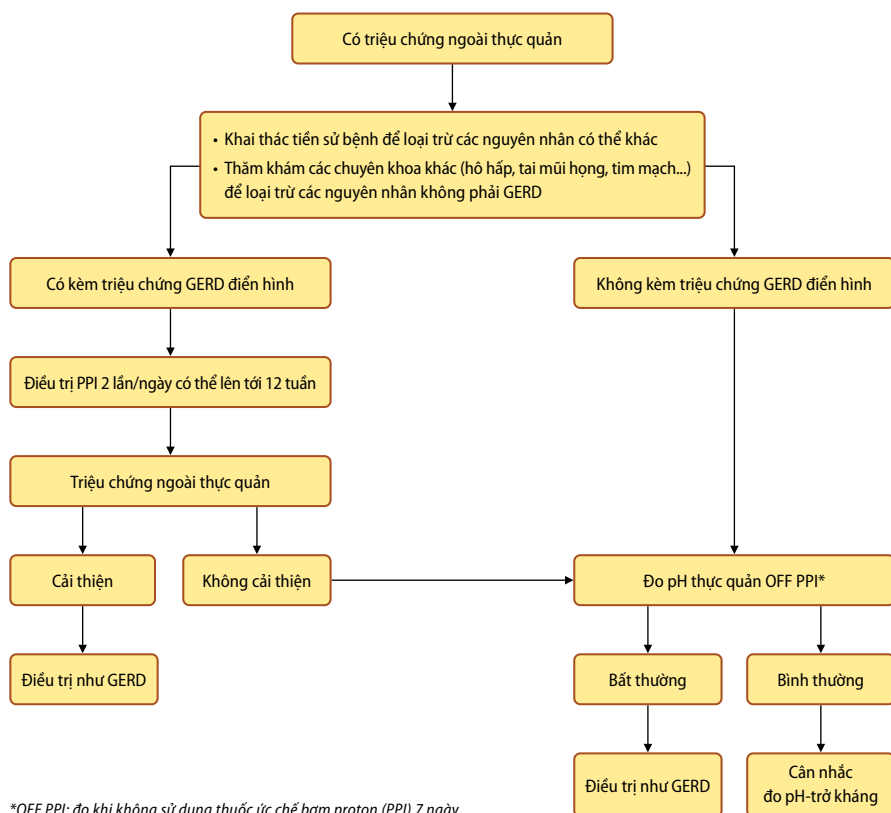
Bảng 5. Liều chuẩn các thuốc nhóm PPI

Thuốc PPI	Liều chuẩn
Omeprazol	20 mg
Pantoprazol	40 mg
Lansoprazol	30 mg
Dexlansoprazol	30mg
Esomeprazol	40 mg
Rabeprazol	20 mg

Việc lựa chọn liều và thời gian sử dụng PPI phụ thuộc vào từng trường hợp. Thời điểm dùng: nên trước ăn 30 - 60 phút để tối ưu hoá hiệu quả điều trị, ngoại trừ dexlansoprazole do tác dụng không phụ thuộc bữa ăn.



**Hình 1. Lưu đồ điều trị GERD mức độ nhẹ-trung bình theo đồng thuận
Đông Nam Á năm 2021 [50]**



Hình 2. Hướng dẫn chẩn đoán GERD ngoài thực quản theo hướng dẫn của Trường môn Tiêu hóa Hoa Kỳ (ACG) năm 2022 [6]

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Goh, K.L., *Gastroesophageal reflux disease in Asia: A historical perspective and present challenges*. J Gastroenterol Hepatol, 2011. **26 Suppl 1**: p. 2-10.
- El-Serag, H.B., et al., *Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review*. Gut, 2014. **63**(6): p. 871-80.
- Lim, S.L., et al., *Changing prevalence of gastroesophageal reflux with changing time: longitudinal study in an Asian population*. J Gastroenterol Hepatol, 2005. **20**(7): p. 995-1001.
- The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020. **5**(6): p. 561-581.
- Vakil, N., et al., *The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(8): p. 1900-20; quiz 1943.
- Katz, P.O., et al., *ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease*. Am J Gastroenterol, 2022. **117**(1): p. 27-56.
- Gyawali, C.P., et al., *Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0*. Gut, 2024. **73**(2): p. 361-371.
- Quach, D.T., et al., *Clinical characteristics and risk factors of gastroesophageal reflux disease in Vietnamese patients with upper gastrointestinal symptoms undergoing esophagogastroduodenoscopy*. JGH Open, 2021. **5**(5): p. 580-584.
- Đỗ Thị Trang và Nguyễn Công Long, *Khảo sát một số triệu chứng ngoài thực quản ở bệnh nhân trào ngược dạ dày - thực quản*. Tạp chí Y học Việt Nam, 2022. **518**(2).
- Vũ Thị Thu Trang và Phạm Văn Linh, *Đối chiếu đặc điểm lâm sàng với tổn thương thực quản qua nội soi ở bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản tại bệnh viện hữu nghị việt tiếp năm 2021*. Tạp Chí Y học Việt Nam, 2022. **515**(Số đặc biệt): p. 249-254.
- Chen, J.W., et al., *AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Extraesophageal Gastroesophageal Reflux Disease: Expert Review*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023. **21**(6): p. 1414-1421.e3.
- Jaspersen, D., et al., *Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study*. Aliment Pharmacol Ther, 2003. **17**(12): p. 1515-20.
- Locke, G.R., 3rd, et al., *Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota*. Gastroenterology, 1997. **112**(5): p. 1448-56.
- Durazzo, M., et al., *Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update*. J Clin Med, 2020. **9**(8).
- Yanushevich, O.O., et al. *Prevalence and Risk of Dental Erosion in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis*. Dentistry Journal, 2022. **10**, DOI: 10.3390/dj10070126.
- Nguyễn Thị Diễm và cs, *Mòn ngót răng do acid ở bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản tại Bệnh viện Nguyễn Trãi Thành phố Hồ Chí Minh*.
- Le, Y.L.T., et al., *Prevalence and characteristics of gastroesophageal reflux disease in pregnant women*. Revista de Gastroenterología de México (English Edition), 2022.
- Xie, M., et al., *Obesity is associated with higher prevalence of gastroesophageal reflux disease and reflux related complications: A global healthcare database study*. Neurogastroenterol Motil, 2024. **36**(4): p. e14750.
- Sharara, A.I., et al., *Prevalence of gastroesophageal reflux and risk factors for erosive esophagitis in obese patients considered for bariatric surgery*. Dig Liver Dis, 2019. **51**(10): p. 1375-1379.
- Adanir, H., et al., *Endoscopic Findings of Gastro-Esophageal Reflux Disease in Elderly and Younger Age Groups*. Front Med (Lausanne), 2021. **8**: p. 606205.
- Jones, R., et al., *Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care*. Aliment Pharmacol Ther, 2009. **30**(10): p. 1030-8.

22. Kusano, M., et al., *Development and evaluation of FSSG: frequency scale for the symptoms of GERD*. J Gastroenterol, 2004. **39**(9): p. 888-91.
23. Quách Trọng Đức và Hồ Xuân Linh, *Giá trị của bộ câu hỏi GERDQ trong chẩn đoán các trường hợp bệnh trào ngược dạ dày thực quản có hội chứng thực quản*. Y học TP. Hồ Chí Minh, 2012. **15**(1): p. 15-22.
24. Đào Việt Hằng và Hoàng Bảo Long, *Bước đầu đánh giá kết quả đo pH - trở kháng 24 giờ ở bệnh nhân trào ngược dạ dày - thực quản kháng trị*. Tạp chí Nghiên cứu y học, 2019. **119** (3): p. 33-40.
25. Yadlapati, R., et al., *AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022. **20**(5): p. 984-994 e1.
26. Ghoneim, S., et al., *Diagnostic Accuracy of the Proton Pump Inhibitor Test in Gastroesophageal Reflux Disease and Noncardiac Chest Pain: A Systematic Review and Meta-analysis*. J Clin Gastroenterol, 2023. **57**(4): p. 380-388.
27. de Leone, A., et al., *The proton pump inhibitor test for gastroesophageal reflux disease: optimal cut-off value and duration*. Dig Liver Dis, 2010. **42**(11): p. 785-90.
28. Dent, J., et al., *Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study*. Gut, 2010. **59**(6): p. 714-21.
29. Gyawali, C.P., et al., *ACG Clinical Guidelines: Clinical Use of Esophageal Physiologic Testing*. Am J Gastroenterol, 2020. **115**(9): p. 1412-1428.
30. Quach, D.T., et al., *Age Cutoff and Yield of Prompt Esophagogastroduodenoscopy to Detect Malignancy in Vietnamese with Upper Gastrointestinal Symptoms: An Endoscopic Database Review of 472,744 Patients from 2014 to 2019*. Can J Gastroenterol Hepatol, 2021. **2021**: p. 1184848.
31. Quach, D.T., et al., *Vietnam Association of Gastroenterology (VNAGE) consensus on the management of Helicobacter pylori infection*. Front Med (Lausanne), 2022. **9**: p. 1065045.
32. Shaheen, N.J., et al., *Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians*. Ann Intern Med, 2012. **157**(11): p. 808-16.
33. Krishnamurthy, C., et al., *Endoscopic findings in patients presenting with dysphagia: analysis of a national endoscopy database*. Dysphagia, 2012. **27**(1): p. 101-5.
34. Poelmans, J., et al., *The Yield of Upper Gastrointestinal Endoscopy in Patients with Suspected Reflux-Related Chronic Ear, Nose, and Throat Symptoms*. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG, 2004. **99**(8): p. 1419-1426.
35. Committee, A.S.o.P., et al., *The role of endoscopy in the management of GERD*. Gastrointest Endosc, 2015. **81**(6): p. 1305-10.
36. Armstrong, D., et al., *Management of Patients With Refractory Reflux-Like Symptoms Despite Proton Pump Inhibitor Therapy: Evidence-Based Consensus Statements*. Aliment Pharmacol Ther, 2024.
37. Zerbib, F., et al., *ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease*. Neurogastroenterol Motil, 2021. **33**(4): p. e14075.
38. El-Serag, H.B., *Epidemiology of non-erosive reflux disease*. Digestion, 2008. **78 Suppl 1**: p. 6-10.
39. Trần Quốc Khánh và Nguyễn Thị Tâm, *Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô hình học bệnh trào ngược dạ dày - thực quản tại Bệnh viện 199*. Tạp Chí Y học Việt Nam, 2023. **532**(1B): p. 291-295.
40. Dao, H.V., et al., *Esophageal Mucosal Admittance: A New Technique to Diagnose Gastroesophageal Reflux Disease - Is It Feasible?* Clin Exp Gastroenterol, 2023. **16**: p. 45-54.
41. Bytzer, P., et al., *Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(12): p. 1360-6.
42. Dean, B.B., et al., *Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. **2**(8): p. 656-64.
43. Higuchi, D., et al., *Etiology, treatment, and outcome of esophageal ulcers: a 10-year experience in an urban emergency hospital*. J Gastrointest Surg, 2003. **7**(7): p. 836-42.
44. Pisegna, J., et al., *Review article: oesophageal complications and consequences of persistent gastro-oesophageal reflux disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2004. **20 Suppl 9**(Suppl 9): p. 47-56.
45. Yeh, C., et al., *Erosive esophagitis and Barrett's esophagus in Taiwan: a higher frequency than expected*. Dig Dis Sci, 1997. **42**(4): p. 702-6.

46. Wong, W.M., et al., *Long-term prospective follow-up of endoscopic oesophagitis in southern Chinese--prevalence and spectrum of the disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2002. **16**(12): p. 2037-42.
47. Sakaguchi, M., et al., *Factors associated with complicated erosive esophagitis: A Japanese multicenter, prospective, cross-sectional study*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(2): p. 318-327.
48. Quach, D., et al., *Clinical characteristics and risk factors of gastroesophageal reflux disease in Vietnamese patients with upper gastrointestinal symptoms undergoing esophagogastroduodenoscopy*. JGH Open, 2021. **5**.
49. Yadlapati, R., et al., *Optimal Wireless Reflux Monitoring Metrics to Predict Discontinuation of Proton Pump Inhibitor Therapy*. Am J Gastroenterol, 2022. **117**(10): p. 1573-1582.
50. Goh, K.L., et al., *Consensus statements and recommendations on the management of mild-to-moderate gastroesophageal reflux disease in the Southeast Asian region*. JGH Open, 2021. **5**(8): p. 855-863.
51. Hojo, M., et al., *Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Asian Countries: Results of a Questionnaire Survey*. Digestion, 2020. **101**(1): p. 66-79.
52. Quach, D.T. and B.T. Phan, *A Long Duration of Reflux Symptoms is the Predominant Risk Factor for Depression in Vietnamese Patients with Gastroesophageal Reflux Disease*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2022. **18**: p. 2141-2150.
53. Gyawali, C.P., et al., *Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus*. Gut, 2018. **67**(7): p. 1351-1362.
54. Dickman, R., et al., *Prevalence of upper gastrointestinal tract findings in patients with noncardiac chest pain versus those with gastroesophageal reflux disease (GERD)-related symptoms: results from a national endoscopic database*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(6): p. 1173-9.
55. Thạch Hoàng Sơn và Quách Trọng Đức, *Tần suất và các đặc điểm của triệu chứng ngoài thực quản ở bệnh nhân trào ngược dạ dày - thực quản*. Y học TP.Hồ Chí Minh, 2019. **23**(1).
56. Đào Việt Hằng và cs, *Đánh giá tình trạng rối loạn nhu động thực quản và thay đổi áp lực cơ thắt thực quản dưới ở bệnh nhân có triệu chứng của bệnh trào ngược dạ dày - thực quản*. Tạp chí Nghiên cứu Y học 2018. **115**(6).
57. Gaddam, S., et al., *The impact of pre-endoscopy proton pump inhibitor use on the classification of non-erosive reflux disease and erosive oesophagitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2010. **32**(10): p. 1266-74.
58. Odiase, E., et al., *New Eosinophilic Esophagitis Concepts Call for Change in Proton Pump Inhibitor Management Before Diagnostic Endoscopy*. Gastroenterology, 2018. **154**(5): p. 1217-1221 e3.
59. Iwakiri, K., et al., *Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021*. J Gastroenterol, 2022. **57**(4): p. 267-285.
60. Roman, S., et al., *Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group*. Neurogastroenterol Motil, 2017. **29**(10): p. 1-15.
61. Kim, S.Y., H.K. Jung, and H.A. Lee, *Normal acid exposure time in esophageal pH monitoring in Asian and Western populations: A systematic review and meta-analysis*. Neurogastroenterol Motil, 2021. **33**(4): p. e14029.
62. Lin, Y., et al., *Acid Exposure Time > 6% Might Not Improve the Therapeutic Outcome in Chinese Gastroesophageal Reflux Disease Patients*. J Neurogastroenterol Motil, 2021. **27**(1): p. 55-62.
63. Jung, H.K., et al., *2020 Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease*. J Neurogastroenterol Motil, 2021. **27**(4): p. 453-481.
64. Martinucci, I., et al., *Esophageal baseline impedance levels in patients with pathophysiological characteristics of functional heartburn*. Neurogastroenterol Motil, 2014. **26**(4): p. 546-55.
65. Frazzoni, M., et al., *The added diagnostic value of postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance in refractory reflux disease studied with on-therapy impedance-pH monitoring*. Neurogastroenterol Motil, 2017. **29**(3).
66. Nguyen, L.T., et al., *Threshold level of Peptest in diagnosing gastroesophageal reflux disease with extraesophageal symptoms: Evidence from Vietnam*. JGH Open, 2023. **7**(12): p. 916-922.
67. Wang, Y., et al., *Esophageal Nocturnal Baseline Impedance and Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index in Identifying Proton Pump Inhibitor-refractory Non-erosive Reflux Disease*. J Neurogastroenterol Motil, 2021. **27**(4): p. 525-532.
68. Jung, D.H. and H. Park, *Is Gastroesophageal Reflux Disease and Achalasia Coincident or Not?* J Neurogastroenterol Motil, 2017. **23**(1): p. 5-8.

69. Thuy, L.N., et al., *Evaluation of clinical characteristics and lower esophageal sphincter pressure on high resolution manometry in achalasia patients after treatment*. Vietnam Journal of Science, Technology and Engineering, 2021. **63**(1): p. 42-46.
70. Đào Việt Hằng và cs, *Giá trị của các phương pháp nội soi, chụp Xquang Baryt thực quản, đo áp lực và nhu động thực quản độ phân giải cao trong chẩn đoán cơ thắt tâm vị*. Tạp chí Y học Việt Nam, 2024. **536**(1).
71. Tack, J. and J.E. Pandolfino, *Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease*. Gastroenterology, 2018. **154**(2): p. 277-288.
72. Gyawali, C.P., et al., *Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group*. Neurogastroenterol Motil, 2017. **29**(12).
73. Keller, J., *What Is the Impact of High-Resolution Manometry in the Functional Diagnostic Workup of Gastroesophageal Reflux Disease*. Visceral Medicine, 2018. **34**(2): p. 101-108.
74. Đào Việt Hằng và cs, *Đánh giá tình trạng rối loạn nhu động thực quản và thay đổi áp lực cơ thắt thực quản dưới ở bệnh nhân có triệu chứng của bệnh trào ngược dạ dày - thực quản* Tạp chí Nghiên cứu y học, 2018. **115** (6): p. 118-125.
75. Dao, H.V., et al., *Clinical symptoms, endoscopic findings, and lower esophageal sphincter characteristics in patients with absent contractility*. Medicine (Baltimore), 2022. **101**(43): p. e31428.
76. Đào Việt Hằng và cs, *Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và áp lực cơ thắt thực quản dưới ở bệnh nhân có rối loạn mất nhu động thực quản hoàn toàn*. Tạp chí Nghiên cứu y học, 2020. **133**(9): p. 1331-138.
77. Dao, H.V., et al., *Impact of ineffective esophageal motility on chemical clearance in patients with gastroesophageal reflux symptoms*. Dis Esophagus, 2020. **33**(9).
78. Hunt, R., et al., *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease*. J Clin Gastroenterol, 2017. **51**(6): p. 467-478.
79. Guo, Z., et al., *Pepsin in Saliva as a Diagnostic Marker for Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis*. Med Sci Monit, 2018. **24**: p. 9509-9516.
80. Guo, Z., et al., *Salivary pepsin test for laryngopharyngeal reflux and gastroesophageal reflux disease: A systemic review and meta-analysis*. Medicine, 2021. **100**(32): p. e26756.
81. Đào Việt Hằng và cs, *Liên quan giữa nồng độ Pepsin trong nước bọt với kết quả nội soi và mô bệnh học ở bệnh nhân có triệu chứng trào ngược dạ dày thực quản*. Tạp chí nghiên cứu Y học, 2021. **140**(4): p. 108-18.
82. Matsumura, T., et al., *Evaluation of Esophageal Mucosal Integrity in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease*. Digestion, 2018. **97**(1): p. 31-37.
83. Saritas Yuksel, E., et al., *Use of direct, endoscopic-guided measurements of mucosal impedance in diagnosis of gastroesophageal reflux disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(10): p. 1110-6.
84. Ates, F., et al., *Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions*. Gastroenterology, 2015. **148**(2): p. 334-43.
85. Patel, D.A., et al., *Development and Validation of a Mucosal Impedance Contour Analysis System to Distinguish Esophageal Disorders*. Gastroenterology, 2019. **156**(6): p. 1617-1626 e1.
86. Matsumura, T., et al., *Endoscopic-Guided Measurement of Mucosal Admittance can Discriminate Gastroesophageal Reflux Disease from Functional Heartburn*. Clinical and Translational Gastroenterology, 2017. **8**(6): p. e94.
87. Lechien, J.R., et al., *The Dubai Definition and Diagnostic Criteria of Laryngopharyngeal Reflux: The IFOS Consensus*. Laryngoscope, 2024. **134**(4): p. 1614-1624.
88. Yadlapati, R., et al., *The San Diego Consensus for Laryngopharyngeal Symptoms and Laryngopharyngeal Reflux Disease*. Am J Gastroenterol, 2025.
89. Lechien, J.R., et al., *Instruments evaluating the clinical findings of laryngopharyngeal reflux: A systematic review*. Laryngoscope, 2019. **129**(3): p. 720-736.
90. Branski, R.C., N. Bhattacharyya, and J. Shapiro, *The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease*. Laryngoscope, 2002. **112**(6): p. 1019-24.
91. Hicks, D.M., et al., *The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers*. J Voice, 2002. **16**(4): p. 564-79.

92. Milstein, C.F., et al., *Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope)*. Laryngoscope, 2005. **115**(12): p. 2256-61.
93. de Bortoli, N., et al., *How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related?* World J Gastroenterol, 2012. **18**(32): p. 4363-70.
94. Sadiku, E., et al., *Extra-esophageal symptoms in individuals with and without erosive esophagitis: a case-control study in Albania*. BMC Gastroenterol, 2021. **21**(1): p. 76.
95. Yadlapati, R. and K. DeLay, *Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease*. Med Clin North Am, 2019. **103**(1): p. 15-27.
96. Fock, K.M., et al., *Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus*. Gut, 2016. **65**(9): p. 1402-15.
97. Heidelbaugh, J.J., et al., *Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know*. Therap Adv Gastroenterol, 2012. **5**(4): p. 219-32.
98. Geeraerts, A., et al., *Gastroesophageal Reflux Disease-Functional Dyspepsia Overlap: Do Birds of a Feather Flock Together?* Am J Gastroenterol, 2020. **115**(8): p. 1167-1182.
99. DeMeester, T.R., L. Bonavina, and M. Albertucci, *Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients*. Ann Surg, 1986. **204**(1): p. 9-20.
100. Rickenbacher, N., et al., *Fundoplication versus medical management of gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis*. Surg Endosc, 2014. **28**(1): p. 143-55.
101. Spechler, S.J., et al., *Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn*. N Engl J Med, 2019. **381**(16): p. 1513-1523.
102. Kang, J.H. and J.Y. Kang, *Lifestyle measures in the management of gastro-oesophageal reflux disease: clinical and pathophysiological considerations*. Ther Adv Chronic Dis, 2015. **6**(2): p. 51-64.
103. Yuan, L.Z., et al., *Lifestyle intervention for gastroesophageal reflux disease: a national multicenter survey of lifestyle factor effects on gastroesophageal reflux disease in China*. Therap Adv Gastroenterol, 2019. **12**: p. 1756284819877788.
104. Kang, M.S., et al., *Abdominal obesity is an independent risk factor for erosive esophagitis in a Korean population*. J Gastroenterol Hepatol, 2007. **22**(10): p. 1656-61.
105. Ma, X.Q., et al., *Prevalence of, and factors associated with, gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Shanghai, China*. Dis Esophagus, 2009. **22**(4): p. 317-22.
106. Park, S.K., et al., *Weight loss and waist reduction is associated with improvement in gastroesophageal disease reflux symptoms: A longitudinal study of 15 295 subjects undergoing health checkups*. Neurogastroenterol Motil, 2017. **29**(5).
107. Ness-Jensen, E., et al., *Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study*. Am J Gastroenterol, 2013. **108**(3): p. 376-82.
108. Ness-Jensen, E., et al., *Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016. **14**(2): p. 175-82.e1-3.
109. Albarqouni, L., et al., *Head of bed elevation to relieve gastroesophageal reflux symptoms: a systematic review*. BMC Family Practice, 2021. **22**(1): p. 24.
110. Khan, B.A., et al., *Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux*. J Gastroenterol Hepatol, 2012. **27**(6): p. 1078-82.
111. Villamil Morales, I.M., D.M. Gallego Ospina, and W.A. Otero Regino, *Impact of head of bed elevation in symptoms of patients with gastroesophageal reflux disease: a randomized single-blind study (IBELGA)*. Gastroenterol Hepatol, 2020. **43**(6): p. 310-321.
112. Ness-Jensen, E., et al., *Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a prospective population-based cohort study: the HUNT study*. Am J Gastroenterol, 2014. **109**(2): p. 171-7.
113. Kohata, Y., et al., *Long-Term Benefits of Smoking Cessation on Gastroesophageal Reflux Disease and Health-Related Quality of Life*. PLoS One, 2016. **11**(2): p. e0147860.
114. Quach, D.T., et al., *Dietary and lifestyle factors associated with troublesome gastroesophageal reflux symptoms in Vietnamese adults*. Frontiers in Nutrition, 2023. **10**.

115. El-Serag, H.B., J.A. Satia, and L. Rabeneck, *Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers*. Gut, 2005. **54**(1): p. 11.
116. Newberry, C. and K. Lynch, *The role of diet in the development and management of gastroesophageal reflux disease: why we feel the burn*. J Thorac Dis, 2019. **11**(Suppl 12): p. S1594-s1601.
117. Sethi, S. and J.E. Richter, *Diet and gastroesophageal reflux disease: role in pathogenesis and management*. Curr Opin Gastroenterol, 2017. **33**(2): p. 107-111.
118. Johnson, T., et al., *Systematic review: the effects of carbonated beverages on gastro-oesophageal reflux disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2010. **31**(6): p. 607-14.
119. Kim, J., et al., *Association between coffee intake and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis*. Dis Esophagus, 2014. **27**(4): p. 311-7.
120. Mehta, R.S., et al., *Association Between Beverage Intake and Incidence of Gastroesophageal Reflux Symptoms*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020. **18**(10): p. 2226-2233.e4.
121. Chiba, N., et al., *Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis*. Gastroenterology, 1997. **112**(6): p. 1798-810.
122. Wong, B.C. and Y. Kinoshita, *Systematic review on epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(4): p. 398-407.
123. Wang, W.H., et al., *Head-to-head comparison of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors in the treatment of erosive esophagitis: a meta-analysis*. World J Gastroenterol, 2005. **11**(26): p. 4067-77.
124. Khan, M., et al., *Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(2): p. Cd003244.
125. Grant, R.K., et al., *Tailoring follow-up endoscopy in patients with severe oesophagitis*. Frontline Gastroenterol, 2024. **15**(2): p. 117-123.
126. Frazzoni, L., L. Fuccio, and R.M. Zagari, *Management of gastro-esophageal reflux disease: Practice-oriented answers to clinical questions*. World J Gastroenterol, 2023. **29**(5): p. 773-779.
127. Rodríguez-de-Santiago, E., et al., *Digestive findings that do not require endoscopic surveillance - Reducing the burden of care: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement*. Endoscopy, 2020. **52**(6): p. 491-497.
128. Beg, S., et al., *Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: a position statement of the British Society of Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS)*. Gut, 2017. **66**(11): p. 1886-1899.
129. Goh, K.L., *Changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease in the Asian-Pacific region: an overview*. J Gastroenterol Hepatol, 2004. **19** Suppl 3: p. S22-5.
130. Clarke, A.T., et al., *Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket*. Gut, 2008. **57**(3): p. 292-7.
131. Bor, S., et al., *Alginates: From the ocean to gastroesophageal reflux disease treatment*. Turk J Gastroenterol, 2019. **30**(Suppl2): p. 109-136.
132. Sweis, R., et al., *Post-prandial reflux suppression by a raft-forming alginate (Gaviscon Advance) compared to a simple antacid documented by magnetic resonance imaging and pH-impedance monitoring: mechanistic assessment in healthy volunteers and randomised, controlled, double-blind study in reflux patients*. Aliment Pharmacol Ther, 2013. **37**(11): p. 1093-102.
133. Dettmar, P.W., et al., *Rapid onset of effect of sodium alginate on gastro-oesophageal reflux compared with ranitidine and omeprazole, and relationship between symptoms and reflux episodes*. Int J Clin Pract, 2006. **60**(3): p. 275-83.
134. Leiman, D.A., et al., *Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis*. Dis Esophagus, 2017. **30**(5): p. 1-9.
135. Pouchain, D., et al., *Gaviscon® vs. omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux. a direct comparative randomised trial*. BMC Gastroenterol, 2012. **12**: p. 18.
136. Manabe, N., et al., *Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial*. Dis Esophagus, 2012. **25**(5): p. 373-80.

137. Đào Việt Hằng và cs, *Đánh giá thang điểm FSSG ở bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản và mô tả một số yếu tố liên quan*. Tạp chí điều dưỡng Việt nam, 2019. **29**: p. 28-32.
138. Richter, J.E., et al., *Lansoprazole compared with ranitidine for the treatment of nonerosive gastroesophageal reflux disease*. Arch Intern Med, 2000. **160**(12): p. 1803-9.
139. Fujiwara, Y., et al., *Famotidine vs. omeprazole: a prospective randomized multicentre trial to determine efficacy in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2005. **21 Suppl 2**: p. 10-8.
140. Zhang, J.X., et al., *Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(45): p. 8408-19.
141. Sigterman, K.E., et al., *Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **2013**(5): p. Cd002095.
142. Fock, K.M., et al., *Rabeprazole vs esomeprazole in non-erosive gastro-esophageal reflux disease: a randomized, double-blind study in urban Asia*. World J Gastroenterol, 2005. **11**(20): p. 3091-8.
143. Gardner, J.D., et al., *The basis for the decreased response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease patients without erosive oesophagitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2003. **18**(9): p. 891-905.
144. Pace, F., et al., *Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'*. Aliment Pharmacol Ther, 2007. **26**(2): p. 195-204.
145. Khan, Z., et al., *On-Demand Therapy with Proton Pump Inhibitors for Maintenance Treatment of Nonerosive Reflux Disease or Mild Erosive Esophagitis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Gastroenterol Res Pract, 2018. **2018**: p. 6417526.
146. Kang, S.J., et al., *On-demand Versus Continuous Maintenance Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease With Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis*. J Neurogastroenterol Motil, 2022. **28**(1): p. 5-14.
147. Nagahara, A., et al., *A randomized prospective study comparing the efficacy of on-demand therapy versus continuous therapy for 6 months for long-term maintenance with omeprazole 20 mg in patients with gastroesophageal reflux disease in Japan*. Scand J Gastroenterol, 2014. **49**(4): p. 409-17.
148. Tsai, H.H., et al., *Esomeprazole 20 mg on-demand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux patients: the COMMAND Study*. Aliment Pharmacol Ther, 2004. **20**(6): p. 657-65.
149. Carroll, T.L., et al., *Rethinking the laryngopharyngeal reflux treatment algorithm: Evaluating an alternate empiric dosing regimen and considering up-front, pH-impedance, and manometry testing to minimize cost in treating suspect laryngopharyngeal reflux disease*. Laryngoscope, 2017. **127 Suppl 6**: p. S1-S13.
150. Park, W., et al., *Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response*. Laryngoscope, 2005. **115**(7): p. 1230-8.
151. Qadeer, M.A., et al., *Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(11): p. 2646-54.
152. Chan, W.W., et al., *The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis*. Arch Intern Med, 2011. **171**(7): p. 620-9.
153. Mari, A., et al., *Comparison in Adherence to Treatment between Patients with Mild-Moderate and Severe Reflux Esophagitis: A Prospective Study*. J Clin Med, 2022. **11**(11).
154. Domingues, G. and J.P. Moraes-Filho, *Noncompliance is an impact factor in the treatment of gastroesophageal reflux disease*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2014. **8**(7): p. 761-5.
155. Graham, D.Y. and A. Tansel, *Interchangeable Use of Proton Pump Inhibitors Based on Relative Potency*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018. **16**(6): p. 800-808.e7.
156. Shimatani, T., et al., *Rabeprazole 10 mg twice daily is superior to 20 mg once daily for night-time gastric acid suppression*. Aliment Pharmacol Ther, 2004. **19**(1): p. 113-22.
157. Khalaf, M., M. Abdul-Hussein, and D. Castell, *Are Twice Daily Proton Pump Inhibitors Better Than Once Daily in Suspected GERD?*. 2016. **111**: p. S192.
158. Fujiwara, Y., et al., *Sleep disturbances and refractory gastroesophageal reflux disease symptoms in patients*

receiving once-daily proton pump inhibitors and efficacy of twice-daily rabeprazole treatment. *Digestion*, 2013. **88**(3): p. 145-52.

159. Kinoshita, Y., et al., *Efficacy and safety of twice-daily rabeprazole maintenance therapy for patients with reflux esophagitis refractory to standard once-daily proton pump inhibitor: the Japan-based EXTEND study*. *J Gastroenterol*, 2018. **53**(7): p. 834-844.
160. Scott, S., A. Owusu Obeng, and J.-S. Hulot, *Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors*. Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 2013. **10**.
161. Hillman, L., et al., *A review of medical therapy for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease*. *Dis Esophagus*, 2017. **30**(9): p. 1-15.
162. Rackoff, A., et al., *Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastroesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy*. *Dis Esophagus*, 2005. **18**(6): p. 370-3.
163. Xue, S., et al., *Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001. **15**(9): p. 1351-6.
164. Li, S., et al., *The effects of baclofen for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Gastroenterol Res Pract*, 2014. **2014**: p. 307805.
165. Arabpour, E., et al., *Baclofen as a therapeutic option for gastroesophageal reflux disease: A systematic review of clinical trials*. *Front Med (Lausanne)*, 2023. **10**: p. 997440.
166. Ertsgaard, P., C. Campo, and A. Calabrese, *Efficacy and safety of oral baclofen in the management of spasticity: A rationale for intrathecal baclofen*. *J Rehabil Med*, 2017. **49**(3): p. 193-203.
167. Patel, A., et al., *AGA Clinical Practice Update on Integrating Potassium-Competitive Acid Blockers Into Clinical Practice: Expert Review*. *Gastroenterology*, 2024. **167**(6): p. 1228-1238.
168. Xiao, Y., et al., *Phase III, randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis*. *Gut*, 2020. **69**(2): p. 224-230.
169. Oshima, T., et al., *Network Meta-analysis Comparing Vonoprazan and Proton Pump Inhibitors for Heartburn Symptoms in Erosive Esophagitis*. *J Clin Gastroenterol*, 2022. **56**(6): p. 493-504.
170. Simadibrata, D.M., A.F. Syam, and Y.Y. Lee, *A comparison of efficacy and safety of potassium-competitive acid blocker and proton pump inhibitor in gastric acid-related diseases: A systematic review and meta-analysis*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022. **37**(12): p. 2217-2228.
171. Chandan, S., et al., *Vonoprazan versus lansoprazole in erosive esophagitis - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Indian J Gastroenterol*, 2023. **42**(4): p. 475-484.
172. Cheng, Y., et al., *Direct Comparison of the Efficacy and Safety of Vonoprazan Versus Proton-Pump Inhibitors for Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Dig Dis Sci*, 2021. **66**(1): p. 19-28.
173. Laine, L., et al., *Vonoprazan Versus Lansoprazole for Healing and Maintenance of Healing of Erosive Esophagitis: A Randomized Trial*. *Gastroenterology*, 2023. **164**(1): p. 61-71.
174. Lee, K.N., et al., *Randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of fexuprazan compared with esomeprazole in erosive esophagitis*. *World J Gastroenterol*, 2022. **28**(44): p. 6294-6309.
175. Cho, Y.K. *Randomised, double-blind, active-controlled phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of zastaprazan compared with esomeprazole in erosive oesophagitis [zastaprazan erosive reflux oesophagitis-1 study (ZERO-1)]*. in *UEG Week*. 2023.
176. Desai, M., et al., *American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the diagnosis and management of GERD: summary and recommendations*. *Gastrointest Endosc*, 2025. **101**(2): p. 267-284.
177. Salvador, R., et al., *The Role of High-Resolution Manometry Before and Following Antireflux Surgery: The Padova Consensus*. *Ann Surg*, 2025. **281**(1): p. 124-135.
178. Maret-Ouda, J., et al., *Association Between Laparoscopic Antireflux Surgery and Recurrence of Gastroesophageal Reflux*. *Jama*, 2017. **318**(10): p. 939-946.
179. Garg, R., et al., *Anti-reflux mucosectomy for refractory gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis*. *Endosc Int Open*, 2022. **10**(6): p. E854-e864.
180. Zhu, X. and J. Shen, *Anti-reflux mucosectomy (ARMS) for refractory gastroesophageal reflux disease*. *European Journal of Medical Research*, 2024. **29**(1): p. 185.

181. Sumi, K., et al., *Long-term efficacy of antireflux mucosectomy in patients with refractory gastroesophageal reflux disease*. Dig Endosc, 2024. **36**(3): p. 305-313.
182. Chang, K.J. and R. Bell, *Transoral Incisionless Fundoplication*. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2020. **30**(2): p. 267-289.
183. Huang, X., et al., *Efficacy of transoral incisionless fundoplication (TIF) for the treatment of GERD: a systematic review with meta-analysis*. Surg Endosc, 2017. **31**(3): p. 1032-1044.
184. Testoni, P.A., et al., *Long-term efficacy of transoral incisionless fundoplication with Esophyx (Tif 2.0) and factors affecting outcomes in GERD patients followed for up to 6 years: a prospective single-center study*. Surg Endosc, 2015. **29**(9): p. 2770-80.
185. Testoni, S., et al., *Long-term outcomes of transoral incisionless fundoplication for gastro-esophageal reflux disease: systematic-review and meta-analysis*. Endosc Int Open, 2021. **9**(2): p. E239-e246.
186. Shen, S., et al., *The long-term efficacy of transoral incisionless fundoplication with Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler (MUSE) for gastroesophageal reflux disease*. Esophagus, 2023. **20**(3): p. 581-586.
187. McCarty, T.R., et al., *Efficacy of transoral incisionless fundoplication for refractory gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis*. Endoscopy, 2018. **50**(7): p. 708-725.
188. Lee, S.W. and C.S. Chang, *Impact of Overlapping Functional Gastrointestinal Disorders on the Quality of Life in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease*. J Neurogastroenterol Motil, 2021. **27**(2): p. 176-184.
189. Kaji, M., et al., *Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life*. J Gastroenterol Hepatol, 2010. **25**(6): p. 1151-6.
190. Quach, D.T., et al., *Overlap of Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Dyspepsia and Yield of Esophagogastroduodenoscopy in Patients Clinically Fulfilling the Rome IV Criteria for Functional Dyspepsia*. Front Med (Lausanne), 2022. **9**: p. 910929.
191. Pittayanon, R., et al., *Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018*. J Neurogastroenterol Motil, 2019. **25**(1): p. 15-26.
192. Oh, J.H., et al., *Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea*. J Neurogastroenterol Motil, 2020. **26**(1): p. 29-50.
193. Tran, K.T., et al., *Vietnam Association of Gastroenterology consensus for the diagnosis and treatment of functional dyspepsia*. Clin Ter, 2024. **175**(5): p. 307-317.
194. Black, C.J., et al., *British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia*. Gut, 2022. **71**(9): p. 1697-1723.
195. Moayyedi, P., et al., *ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia*. Am J Gastroenterol, 2017. **112**(7): p. 988-1013.
196. Vakil, N., et al., *Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population*. United European Gastroenterol J, 2016. **4**(3): p. 413-22.
197. Lee, S.Y., et al., *Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study*. Digestion, 2009. **79**(3): p. 196-201.
198. Hsu, C.S., et al., *Clinical, metabolic, and psychological characteristics in patients with gastroesophageal reflux disease overlap with irritable bowel syndrome*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015. **27**(5): p. 516-22.
199. Vasant, D.H., et al., *British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome*. Gut, 2021. **70**(7): p. 1214-1240.
200. Choi, Y., et al., *2025 Seoul Consensus on Clinical Practice Guidelines for Irritable Bowel Syndrome*. J Neurogastroenterol Motil, 2025. **31**(2): p. 133-169.
201. Lacy, B.E., et al., *ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome*. Am J Gastroenterol, 2021. **116**(1): p. 17-44.
202. PGS. TS. Đào Việt Hằng, *Thăm dò vận động và bài tiết ống tiêu hoá 2023: Nhà xuất bản Y học*.
203. Fock, K.M., et al., *Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update*. J Gastroenterol Hepatol, 2008. **23**(1): p. 8-22.

**HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ
BỆNH TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY - THỰC QUẢN
CỦA HỘI KHOA HỌC TIÊU HÓA VIỆT NAM NĂM 2025**