

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON KẾT HỢP PROKINETIC Ở BỆNH NHÂN CÓ TRIỆU CHỨNG TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY THỰC QUẢN KHÁNG TRỊ

Hoàng Mạnh Hùng^{1,2}, Nguyễn Thị Huyền Trang³, Nguyễn Thu Thương³
Đỗ Nhật Phương³, Hoàng Bảo Long^{3,4}, Đào Văn Long^{1,3,5}
và Đào Việt Hằng^{1,3,5,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

³Viện nghiên cứu Tiêu hóa và Gan mật

⁴Đại học VinUniversity

⁵Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu can thiệp ngẫu nhiên đánh giá kết quả điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton kết hợp prokinetic ở bệnh nhân có triệu chứng trào ngược dạ dày thực quản (GERD) kháng trị. Nghiên cứu sử dụng 2 phác đồ điều trị trên 81 bệnh nhân: Esomeprazol liều gấp đôi ($n = 38$) và Esomeprazol 40mg kết hợp Mosaprid ($n = 43$), theo dõi triệu chứng lâm sàng, điểm GERQ, FSSG sau 4 tuần và 8 tuần, đo lại HRM sau 8 tuần. Sau 8 tuần, có sự cải thiện triệu chứng đáng kể thể hiện ở điểm FSSG và FSSG trào ngược giảm trên cả hai nhóm ($p < 0,01$). Tỷ lệ nhịp nuốt thất bại giảm, nhịp nuốt bình thường và áp lực cơ thắt thực quản dưới trên HRM tăng lên sau điều trị đối với bệnh nhân được điều trị Esomeprazol và Mosaprid ($p < 0,05$). Phối hợp PPI và prokinetics cho thấy hiệu quả cải thiện triệu chứng lâm sàng và thông số trên HRM ở bệnh nhân có triệu chứng GERD kháng trị. Không có sự khác biệt về các thông số trên HRM trước và sau điều trị ở nhóm sử dụng PPI liều gấp đôi ($p > 0,05$).

Từ khoá: GERD kháng trị, PPI, Prokinetic, HRM, đáp ứng điều trị.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (Gastroesophageal reflux disease - GERD) một trong những bệnh lý tiêu hóa phổ biến trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Ước tính, có khoảng 10 - 20% dân số phương Tây, khoảng 7,4% dân số Đông Nam Á mắc GERD.¹ Tại Việt Nam, nghiên cứu của Quách Trọng Đức và cộng sự (2021) trên 1947 bệnh nhân có triệu chứng đường tiêu hóa và được nội soi thực quản dạ dày tá tràng, ghi nhận tỷ lệ mắc GERD là 26,2%.² Cho đến nay, thuốc ức chế bơm

proton (PPI) được dùng như là một lựa chọn đầu tiên điều trị GERD. Hiện nay, tiêu chuẩn chẩn đoán GERD kháng trị có sự khác biệt giữa châu Âu và châu Á.³ Theo đồng thuận của Châu Á - Thái Bình Dương năm 2016, bệnh nhân GERD kháng trị là những bệnh nhân có triệu chứng trào ngược vẫn tồn tại sau điều trị PPI liều chuẩn, dùng đúng cách, trong ít nhất 8 tuần.⁴

Cơ chế bệnh sinh của GERD tương đối phức tạp trong đó có vai trò của tình trạng rối loạn vận động thực quản đặc biệt là giảm co bóp hoặc mất hoàn toàn nhu động. Chan và cộng sự (2011) phân tích trên 1081 bệnh nhân GERD phát hiện 22,1% trường hợp có rối loạn nhu động thực quản, trong đó giảm nhu

Tác giả liên hệ: Đào Việt Hằng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: daovietthang@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 16/12/2025

Ngày được chấp nhận: 24/12/2025

động thực quản chiếm 16,4%, mất nhu động hoàn toàn chiếm 3,2% và co thắt tâm vị 2,5%.⁵ Bagherzadeh và cộng sự (2022) nghiên cứu trên 100 bệnh nhân GERD kháng trị, giảm nhu động thực quản (IEM) được ghi nhận ở 50% trường hợp, cho thấy rối loạn nhu động là một đặc điểm thường gặp và có thể đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của GERD kháng trị.⁶ Điều này gợi ý việc sử dụng các thuốc hỗ trợ tăng vận động thực quản có thể là một hướng đi tiềm năng trong quản lý GERD. Phân tích tổng hợp của Jung và cộng sự (2021) nhận thấy, kết hợp PPI và prokinetic tăng 47% khả năng điều trị thành công GERD kháng trị so với PPI đơn thuần.⁷

Tại Việt Nam, đo áp lực và nhu động thực quản độ phân giải cao (HRM) đã được áp dụng ở một số đơn vị y tế. Những năm gần đây, các nghiên cứu trong nước đã cung cấp thêm nhiều dữ liệu về rối loạn nhu động thực quản ở các bệnh nhân có triệu chứng trào ngược. Nhu động thực quản không hiệu quả (IEM) là rối loạn thường gặp nhất.^{8,9} Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị khi phối hợp điều trị PPI và prokinetics cho nhóm bệnh nhân có triệu chứng GERD, đặc biệt là bệnh nhân GERD kháng trị. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá kết quả điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton kết hợp prokinetic ở bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản kháng trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Các bệnh nhân được chẩn đoán trào ngược dạ dày - thực quản kháng trị khi bệnh nhân có triệu chứng trào ngược vẫn tồn tại sau điều trị PPI liều chuẩn, dùng đúng cách, trong ít nhất 8 tuần theo đồng thuận châu Á - Thái Bình Dương năm 2016.⁴ Nghiên cứu thực hiện trên các bệnh nhân có triệu chứng GERD kháng trị

có chỉ định đo áp lực thực quản độ phân giải cao (HRM) tại Phòng khám Đa khoa Hoàng Long trong thời gian từ tháng 8/2023 đến tháng 10/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân có triệu chứng trào ngược dạ dày - thực quản GERD kháng trị, được chẩn đoán rối loạn giảm nhu động bao gồm nhu động thực quản không hiệu quả (IEM) và mất nhu động hoàn toàn trên đo HRM theo phân loại Chicago 4.0.¹⁰ Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các bệnh nhân có chống chỉ định hoặc không dung nạp với Esomeprazol và Mosaprid. Người bệnh đang sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến nhu động thực quản trong vòng 72 giờ (prokinetics, thuốc chẹn kênh canxi, nitrat, thuốc phiện và thuốc kháng cholinergic). Loại trừ các bệnh nhân có tiền sử co thắt tâm vị (CTTV), tiền sử phẫu thuật dạ dày - thực quản, khối u thực quản, hiện tại có xuất huyết đường tiêu hóa trên và được xác định đau thắt ngực do nguyên nhân tim mạch. Bệnh nhân có rối loạn tăng co bóp thực quản, thuộc nhóm bất thường khả năng giãn vùng nối dạ dày thực quản (tăng IRP4s) theo phân loại Chicago 4.0¹⁰ trên HRM và không tuân thủ điều trị cũng được loại trừ khỏi nghiên cứu. Bệnh nhân được phân loại là không tuân thủ điều trị khi không hoàn thành trên 80% phác đồ điều trị sau 8 tuần.¹¹

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp ngẫu nhiên.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 8/2023 đến tháng 10/2025.

Địa điểm nghiên cứu: Phòng khám Đa khoa Hoàng Long, Viện nghiên cứu và đào tạo Tiêu hóa - Gan mật.

Cỡ mẫu và cách chọn mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu được tính theo công thức thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng của Tổ chức y tế thế giới WHO:

$$n = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \frac{p_1 \cdot (1 - p_1) + p_2 \cdot (1 - p_2)}{(p_1 - p_2)^2}$$

p_1 : Tỷ lệ đáp ứng điều trị của nhóm Esomeprazol 40mg kết hợp Mosaprid, ước tính $p = 0,86$.¹²

p_2 : Tỷ lệ đáp ứng điều trị của nhóm Esomeprazol liều gấp đôi, ước tính $p = 0,6$.¹²

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ với mức ý nghĩa thống kê 95% và $Z_{\beta} = 0,85$ với lực kiểm định 80.

Kết quả tính cỡ mẫu là $n_1 = n_2 = 43$ bệnh nhân. Dự phòng 40% tỷ lệ bệnh nhân mất dấu trong quá trình theo dõi điều trị, cỡ mẫu dự kiến là $n_1 = n_2 = 60$ bệnh nhân.

Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện tất cả các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian nghiên cứu.

Vật liệu nghiên cứu

Thuốc sử dụng:

Gasmotil® (Mosaprid citrat), viên 5mg: số đăng ký VN-22395-19. Nhà sản xuất: Sumitomo Dainippon, nơi sản xuất: Nhật bản.

Nexium Mups® (Esomeprazol), viên 40 mg: số đăng ký VN-19782-16. Nhà sản xuất: AstraZeneca, nơi sản xuất: Thụy Điển.

Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân có triệu chứng GERD, không đáp ứng với điều trị PPI liều chuẩn trong vòng 8 tuần đến khám tại Phòng khám đa khoa Hoàng Long, có chỉ định đo HRM được sàng lọc các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ và mời tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu viên khai thác thông tin triệu chứng lâm sàng, đánh giá thang điểm GERDQ, FSSG, ghi nhận kết quả nội soi và kết quả HRM của bệnh nhân tại thời điểm thu tuyển.^{13,14} BMI của bệnh nhân được

phân loại theo khuyến cáo của WHO cho khu vực châu Á - Thái Bình Dương, kết quả HRM được phân loại theo Chicago 4.0 và kết quả nội soi phân loại viêm thực quản trào ngược theo phân loại Los Angeles.^{10,15,16}

Bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên điều trị bằng 1 trong 2 phác đồ trong 8 tuần:

+ Nhóm 1: Phác đồ 1 Esomeprazol 40mg uống ngày 2 viên trước ăn sáng và tối 30 phút - 1 giờ.

+ Nhóm 2: Phác đồ 2 Esomeprazol liều chuẩn 40mg uống trước ăn sáng 30p - 1h kết hợp Mosaprid ngày uống 3 viên sau ăn sáng-trưa-tối.

Cách phân nhóm ngẫu nhiên

Tạo một hộp kín có khóa bảo vệ bao gồm 120 phiếu, 60 phiếu ghi nhóm 1, 60 phiếu ghi nhóm 2. Với mỗi bệnh nhân thu tuyển vào nghiên cứu, nghiên cứu viên rút ngẫu nhiên 1 lá phiếu trong hộp, điều trị thuốc dựa theo phân nhóm của bệnh nhân.

Người bệnh được theo dõi tuân thủ điều trị và triệu chứng lâm sàng theo bảng điểm GERDQ, FSSG bằng phỏng vấn qua điện thoại tại thời điểm 4 tuần. Tại thời điểm 8 tuần sau điều trị, người bệnh được hẹn khám lại, đánh giá điểm GERDQ, FSSG và đo HRM.

Đánh giá kết quả điều trị

Triệu chứng lâm sàng bệnh nhân được phân loại thành triệu chứng tại thực quản (nóng rát, cảm giác trào ngược), triệu chứng ngoài thực quản (viêm rát họng, khó thở, đau ngực, nuốt nghẹn, nghẹn ở cổ) và các triệu chứng khác (ợ hơi, đau thượng vị, nôn, buồn nôn, đầy bụng, sút cân).

Đánh giá sự thay đổi triệu chứng lâm sàng bằng sự thay đổi điểm lâm sàng (theo thang điểm FSSG, GERDQ) trước và sau 8 tuần điều trị.

So sánh sự thay đổi về các giá trị: áp lực cơ thắt thực quản dưới (LES), áp lực cơ bóp thực quản đoạn xa (DCI), áp lực cơ bóp của vùng nối dạ dày thực quản (EGJ-CI), áp lực tích hợp khi giãn vùng nối dạ dày thực quản trong vòng 4s (IRP 4s), tỷ lệ hình thái các nhịp nuốt (bình thường, nuốt yếu, thất bại, đến sớm, tăng áp lực, ngắt quãng, tăng áp lực dọc lòng thực quản), tỷ lệ nhịp nuốt nhanh (MRS) giảm nhu động (DCI nhịp MRS < 450mmHg.cm.s) trước và sau 8 tuần điều trị. So sánh sự thay đổi về phân loại rối loạn nhu động thực quản theo Chicago 4.0.¹⁰

Xử lý số liệu

Số liệu được nhập bằng Epidata, xử lý và phân tích bằng phần mềm STATA 17.0. Các biến phân loại được biểu diễn dưới dạng số đếm (n, %). Các biến định lượng trình bày dưới dạng trung bình (độ lệch chuẩn), trung vị (khoảng tứ phân vị). Sử dụng kiểm định chi-bình phương, t-test, Bowker's test để so sánh tỷ lệ, trung bình. Kiểm định Friedman được sử dụng để so sánh sự thay đổi triệu chứng lâm sàng tại các thời điểm khác nhau. Trong tất cả các kiểm định, mức có ý nghĩa thống kê được chọn là $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng

đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội theo Quyết định số 958/GCN-HĐĐNCYSH-ĐHYHN ngày 17/7/2023. Bệnh nhân được giải thích về mục tiêu, quy trình nghiên cứu, lợi ích và nguy cơ trước khi tham gia nghiên cứu. Toàn bộ thông tin của bệnh nhân được bảo mật, các dữ liệu thu thập chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu. Người tham gia nghiên cứu có quyền dừng tham gia nghiên cứu tại bất cứ thời điểm nào.

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu, 120 bệnh nhân có triệu chứng GERD kháng trị theo đồng thuận Châu Á - Thái Bình Dương có rối loạn giảm nhu động thực quản được thu tuyển và phân ngẫu nhiên mỗi nhóm 60 bệnh nhân. Có 07 bệnh nhân ở nhóm sử dụng PPI gấp đôi bị mất dấu vì không liên lạc được qua điện thoại sau 4 tuần, 33 bệnh nhân (17 bệnh nhân nhóm PPI gấp đôi, 16 bệnh nhân nhóm PPI + Prokinetic) không tái khám sau 8 tuần điều trị, 01 bệnh nhân nhóm 2 không tuân thủ điều trị (dừng thuốc và tái khám trước khi kết thúc điều trị 13 ngày). Cuối cùng, 81 bệnh nhân được đưa vào đánh giá đáp ứng điều trị. Trong đó, 30,9% bệnh nhân là nam giới, với tuổi trung bình $47,4 \pm 13,8$ tuổi. Triệu chứng thường gặp nhất trong nhóm đối tượng nghiên cứu là cảm giác trào ngược (97,5%), ợ hơi (86,4%) và nóng rát sau xương ức (70,4%). Không có sự khác biệt về các đặc điểm nhân khẩu học, tiền sử bệnh lý và triệu chứng giữa 2 nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$) (Bảng 1).

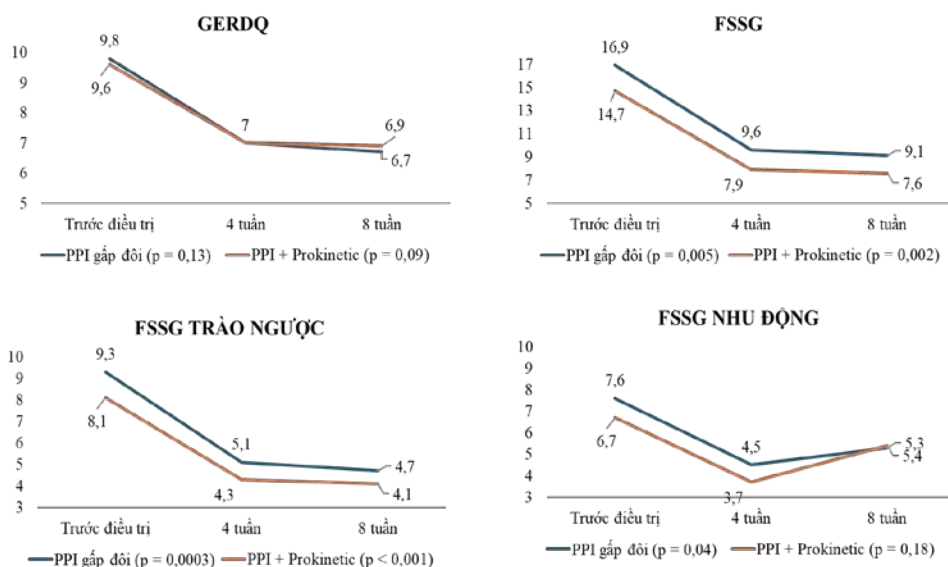
Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n = 81)

Đặc điểm	Tất cả bệnh nhân (n = 81)	Nhóm chứng PPI gấp đôi (n = 38)	Nhóm can thiệp PPI + Prokinetic (n = 43)	p
Tuổi, TB $\pm$ ĐLC	47,4 $\pm$ 13,8	47,6 $\pm$ 14,6	47,3 $\pm$ 13,2	0,94**
Giới tính, nam	25 (30,9)	12 (48)	13 (52)	0,89*
BMI, TB $\pm$ ĐLC	21,5 $\pm$ 2,1	21,9 $\pm$ 2,3	21,1 $\pm$ 1,8	0,09**

Đặc điểm	Tất cả bệnh nhân (n = 81)	Nhóm chứng PPI gấp đôi (n = 38)	Nhóm can thiệp PPI + Prokinetic (n = 43)	p
Nhẹ cân < 18,5	6 (7,6)	4 (66,7)	2 (33,3)	0,11*
Bình thường:18,5 - 22,9	55 (69,6)	23 (41,8)	32 (58,2)	
Thừa cân: 23 - 24,9	14 (17,7)	6 (42,9)	8 (57,1)	
Béo phì độ I: 25 - 29,9	4 (5,1)	4 (100)	0 (0)	
Triệu chứng lâm sàng				
Triệu chứng điển hình				
Nóng rát sau xương ức	57 (70,4)	30 (52,6)	27 (47,4)	0,11*
Cảm giác trào ngược	79 (97,5)	37 (46,8)	42 (53,2)	0,93*
Triệu chứng ngoài thực quản				
Ho kéo dài	19 (23,5)	9 (47,4)	10 (52,6)	0,96*
Viêm rát họng	11 (13,6)	8 (72,7)	3 (27,3)	0,07*
Khó thở	7 (8,6)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,82*
Đau ngực	4 (4,9)	3 (75)	1 (25)	0,25*
Nuốt nghẹn	15 (18,5)	6 (40)	9 (60)	0,55*
Nghẹn ở cổ	7 (8,6)	2 (28,6)	5 (71,4)	0,31*
Triệu chứng khác				
Ợ hơi	70 (86,4)	33 (47,1)	37 (52,9)	0,92*
Đau thượng vị	30 (37,0)	16 (53,3)	14 (46,7)	0,38*
Nôn	5 (6,2)	2 (40)	3 (60)	0,75*
Buồn nôn	19 (23,5)	11 (57,9)	8 (42,1)	0,27*
Đầy bụng	25 (30,9)	13 (52)	12 (48)	0,54*
Sút cân	3 (3,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	0,49*
Kết quả nội soi				
Trào ngược dạ dày thực quản				
Bình thường	32 (39,5)	17 (53,1)	15 (46,9)	0,46*
Độ A	46 (56,8)	19 (41,3)	27 (58,7)	
Độ B-D	3 (3,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	
Barret thực quản	2 (2,5)	0 (0)	2 (100)	0,18*
Thoát vị hoành	4 (4,9)	3 (75)	1 (25)	0,25*

(*Kiểm định Chi-bình phương; **Kiểm định t-test; TB: Trung bình; DLC: độ lệch chuẩn)

*Kiểm định Friedman



*Kiểm định Friedman

Biểu đồ 1. So sánh điểm GERDQ, FSSG trước và sau điều trị 4 tuần, 8 tuần (n = 81)

Không có sự khác biệt điểm triệu chứng lâm sàng (GERDQ, FSSG, FSSG trào ngược và FSSG nhu động) giữa hai nhóm tại các thời điểm theo dõi ($p > 0,05$). Điểm trung bình FSSG và FSSG trào ngược của nhóm PPI gấp đôi và

nhóm PPI + Prokinetic giảm đáng kể tại các thời điểm theo dõi ($p < 0,05$ khác biệt có ý nghĩa thống kê). Sau điều trị, điểm GERDQ ở cả hai nhóm không cải thiện ($p > 0,05$) (Biểu đồ 1).

Bảng 2. So sánh các đặc điểm trên đo HRM trước và sau điều trị 8 tuần (n = 81)

Đặc điểm	Nhóm PPI (n = 38)			Nhóm PPI + Prokinetic (n = 43)		
	Trước điều trị	Sau điều trị 8 tuần	p	Trước điều trị	Sau điều trị 8 tuần	p
*Kết quả đo HRM theo Chicago 4.0						
Bình thường n (%)	0 (0)	2 (5,3)	0,36	0 (0)	4 (9,3)	0,1
IEM, n (%)	34 (89,5)	32 (84,2)		39 (90,7)	32 (74,4)	
Mất nhu động hoàn toàn, n (%)	4 (10,5)	3 (7,9)		4 (9,3)	5 (11,6)	
DES, n (%)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	2 (4,7)	
CTTV, n (%)	0 (0)	1 (2,63)		0 (0)	0 (0)	

Đặc điểm	Nhóm PPI (n = 38)			Nhóm PPI + Prokinetic (n = 43)		
	Trước điều trị	Sau điều trị 8 tuần	p	Trước điều trị	Sau điều trị 8 tuần	p
Tỷ lệ các nhịp nuốt						
Bình thường (%), TV (TPV)	10 [0 - 20]	0 [0 - 20]	0,67	0 [0 - 10]	10 [0 - 20]	0,01
Yếu (%), TV (TPV)	30 [10 - 50]	25 [10 - 50]	0,65	20 [10 - 30]	10 [10 - 30]	0,02
Thất bại (%), TV (TPV)	60 [30 - 70]	60 [40 - 80]	0,56	70 [50 - 90]	70 [40 - 90]	0,53
EGJ-CI, TV (TPV)	33 [19 - 57]	42 [19 - 66]	0,08	35 [14 - 55]	44 [19 - 68]	0,17
Áp lực khi nghỉ của LES (mmHg), TV (TPV)	17,1 [12,1 - 28,9]	16,5 [11,4 - 32]	0,23	16,1 [11,8 - 25,9]	20,5 [12,7 - 33,5]	0,04
Áp lực LES thấp < 10mmHg, n (%)	4 (10,5)	5 (13,2)	0,71	8 (18,6)	4 (9,3)	0,1
DCI trung bình (nhịp nuốt) (mmHg), TV (TPV)	252,5 [139 - 383]	235,5 [139 - 397]	0,78	212 [122 - 410]	264 [137 - 576]	0,06
Tỷ lệ giảm độ mạnh co bóp MRS (< 450mmHg.cm.s), n (%)	30 (45,5)	31 (53,5)	0,56	36 (54,6)	27 (46,6)	0,59
DCI MRS (mmHg), TV (TPV)	233,5 [0 - 505]	116,5 [0 - 423]	0,32	236 [55 - 579]	137 [0 - 541]	0,11

(Chú thích: *: Kiểm định Bowker's Test; TV: Trung vị; TPV: Tứ phân vị)

Sau điều trị 8 tuần, tỷ lệ nhịp nuốt bình thường và áp lực LES khi nghỉ của bệnh nhân nhóm can thiệp tăng lên, tỷ lệ nhịp nuốt yếu giảm ($p < 0,05$). Sự cải thiện các giá trị HRM trên bệnh nhân điều trị PPI liều gấp đôi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (Bảng 2).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu cho thấy cả hai nhóm bệnh nhân đều có sự cải thiện về triệu chứng lâm sàng khi đánh giá qua thang điểm FSSG trước và sau điều trị. Kết quả này tương đồng với các đồng thuận trên thế giới về tối ưu hóa điều trị PPI ở bệnh nhân GERD kháng trị bằng cách tăng

liều hoặc bổ sung thêm prokinetics.^{3,4,17} Phân tích gộp từ 9 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên của Nishizawa và cộng sự vào năm 2020 cho thấy phối hợp mosapride với PPI cải thiện điểm triệu chứng nhiều hơn đáng kể so với PPI đơn trị.¹⁸ Mặc dù có sự cải thiện về điểm triệu chứng lâm sàng khi đánh giá bằng FSSG, điểm GERQ của hai nhóm không có sự khác biệt. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ thực hiện đo HRM mà không khẳng định GERD trên đo pH24 giờ. Với những bệnh nhân GERD kháng trị, cơ chế bệnh sinh phức tạp liên quan đến nhiều yếu tố như quá mẫn, chướng lấp các rối loạn chức năng đường tiêu hóa trên, việc đánh giá kết quả điều trị dựa trên các thang điểm sàng lọc đơn giản như GERDQ dường như không hiệu quả hoặc không phản ánh được hết bản chất của sự thay đổi triệu chứng.

Nghiên cứu ghi nhận sự thay đổi các thông số về nhu động trên HRM ở nhóm bệnh nhân kết hợp PPI và prokinetic, sau điều trị ghi nhận thêm 02 trường hợp có kết luận co thắt thực quản đoạn xa. Việc kết hợp Mosaprid giúp cải thiện khả năng co bóp thực quản và giảm áp lực trong lòng thực quản, tăng áp lực co bóp thực quản ở đoạn xa thực quản ở bệnh nhân GERD.¹⁹ Chúng tôi ghi nhận 01 bệnh nhân nghi ngờ CTTV trên đo HRM sau điều trị PPI liều gấp đôi, tuy nhiên triệu chứng lâm sàng, nội soi và chụp Baryt của bệnh nhân không phù hợp, vì vậy bệnh nhân không được chẩn đoán xác định và không can thiệp theo hướng CTTV. Kết quả nghiên cứu gợi ý rằng phối hợp PPI và prokinetic ở bệnh nhân GERD kháng trị có bất thường giảm nhu động trên HRM trong thực hành lâm sàng có thể có ý nghĩa hơn việc tăng liều PPI.

Đây là thử nghiệm lâm sàng đầu tiên tại Việt Nam về đánh giá hiệu quả của liệu pháp phối hợp PPI và prokinetic trong điều trị bệnh nhân có triệu chứng GERD kháng trị. Nghiên cứu

đơn trung tâm với cỡ mẫu nhỏ, trong quá trình theo dõi ghi nhận tỷ lệ mất dấu lớn làm giảm khả năng khái quát hóa cho quần thể bệnh nhân. Nghiên cứu thực hiện đánh giá kết quả điều trị thông qua các thang điểm triệu chứng lâm sàng tự báo cáo (GERDQ, FSSG), do vậy kết quả có thể bị ảnh hưởng bởi kỳ vọng điều trị và cảm nhận cá nhân của bệnh nhân. Vì đối tượng nghiên cứu không có khẳng định chẩn đoán GERD trên đo pH trở kháng 24 giờ, chúng tôi chưa đủ bằng chứng xác định được rõ ràng nhóm bệnh nhân nào có khả năng hưởng lợi nhiều nhất từ phối hợp PPI và Mosaprid.

V. KẾT LUẬN

Tăng liều PPI hoặc PPI phối hợp Prokinetic đều giúp cải thiện triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân có triệu chứng trào ngược dạ dày thực quản kháng trị. Phác đồ PPI kết hợp với Prokinetic giúp cải thiện các thông số HRM so với trước điều trị. Không có sự khác biệt về các thông số trên HRM trước và sau điều trị ở nhóm sử dụng PPI liều gấp đôi. Ưu tiên phối hợp PPI với prokinetic trong điều trị đối với các bệnh nhân GERD kháng trị có rối loạn giảm nhu động thực quản.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Goh KL, Lee YY, Leelakusolvong S, et al. Consensus statements and recommendations on the management of mild-to-moderate gastroesophageal reflux disease in the Southeast Asian region. *JGH Open*. Aug 2021; 5(8): 855-863. doi:10.1002/jgh3.12602.
2. Quach DT, Pham QTT, Tran TLT, et al. Clinical characteristics and risk factors of gastroesophageal reflux disease in Vietnamese patients with upper gastrointestinal symptoms undergoing esophagogastroduodenoscopy. *JGH Open*. May 2021; 5(5): 580-584. doi:10.1002/jgh3.12536.

3. Jung HK, Tae CH, Song KH, et al. 2020 Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* Oct 30 2021; 27(4): 453-481. doi:10.5056/jnm21077.
4. Fock KM, Talley N, Goh KL, 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.* Sep 2016; 65(9): 1402-15. doi:10.1136/gutjnl-2016-311715.
5. Chan WW, Haroian LR, Gyawali CP. Value of preoperative esophageal function studies before laparoscopic antireflux surgery. *Surgical endoscopy.* Sep 2011; 25(9): 2943-9. doi:10.1007/s00464-011-1646-9.
6. Bagherzadeh A, abdi s, zali m, Mohammadi S. Assessment of Esophageal Motility Disorders in Patients With Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Acta medica Iranica.* 07/17 2022; 60: 616-621. doi:10.18502/acta.v60i10.11552.
7. Jung DH, Huh CW, Lee SK, Park JC, Shin SK, Lee YC. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Control Trials: Combination Treatment With Proton Pump Inhibitor Plus Prokinetic for Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* Apr 30 2021; 27(2): 165-175. doi:10.5056/jnm20161.
8. Đào Việt Hằng, Lưu Thị Minh Huệ, Nguyễn Duy Thắng. Đặc điểm các rối loạn nhu động thực quản ở bệnh nhân có triệu chứng đường tiêu hóa trên theo phân loại Chicago 4.0. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 10/14 2024; 543(1) doi:10.51298/vmj.v543i1.11297.
9. Việt Hằng Đào, Thị Thu Trang Trần, Thị Minh Huệ Lưu. Đặc điểm cơ thắt thực quản trên ở nhóm bệnh nhân có triệu chứng trào ngược hợng thanh quản và trào ngược dạ dày thực quản điển hình. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 07/21 2021; 501(2). doi:10.51298/vmj.v501i2.519.
10. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0((c)). *Neurogastroenterol Motil.* Jan 2021; 33(1): e14058. doi:10.1111/nmo.14058.
11. Kim SE, Kim N, Oh S, et al. Predictive factors of response to proton pump inhibitors in korean patients with gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil.* Jan 1 2015; 21(1): 69-77. doi:10.5056/jnm14078.
12. Ren LH, Chen WX, Qian LJ, Li S, Gu M, Shi RH. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* Mar 7 2014; 20(9): 2412-9. doi:10.3748/wjg.v20.i9.2412.
13. Jones R, Junghard O, Dent J, et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther.* Nov 15 2009; 30(10): 1030-8. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x.
14. Kusano M, Shimoyama Y, Sugimoto S, et al. Development and evaluation of FSSG: frequency scale for the symptoms of GERD. *J Gastroenterol.* Sep 2004; 39(9): 888-91. doi:10.1007/s00535-004-1417-7.
15. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* Jan 10 2004; 363(9403): 157-63. doi:10.1016/S0140-6736(03)15268-3.
16. Sami S, Ragunath K. The Los Angeles classification of gastroesophageal reflux disease. *Video journal and Encyclopedia of GI Endoscopy.* 2013; 1(1): 103-104.
17. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux

Disease. *Am J Gastroenterol*. Jan 1 2022; 117(1): 27-56. doi:10.14309/ajg.0000000000001538.

18. Nishizawa T, Mori K, Yoshida S, Ebinuma H, Toyoshima O, Suzuki H. Additional Mosapride to Proton Pump Inhibitor for Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. Aug 21 2020; 9(9). doi:10.3390/jcm9092705.

19. Cho YK, Choi MG, Park EY, et al. Effect of mosapride combined with esomeprazole improves esophageal peristaltic function in patients with gastroesophageal reflux disease: a study using high resolution manometry. *Dig Dis Sci*. Apr 2013; 58(4): 1035-41. doi:10.1007/s10620-012-2430-y.

Summary

EFFICACY OF PROTON PUMP INHIBITOR-PROKINETIC COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH REFRACTORY GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE SYMPTOMS

This randomized clinical trial evaluated the treatment outcomes of proton pump inhibitor (PPI) therapy combined with a prokinetic agent in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms (GERD). The study enrolled 81 patients who were allocated to two treatment regimens: double-dose esomeprazole (n = 38) and esomeprazole 40 mg combined with mosapride (n = 43). Clinical symptoms, GERQ score, and FSSG score were assessed at baseline, 4 weeks and 8 weeks, and high-resolution manometry (HRM) was performed at baseline and after 8 weeks. After 8 weeks of treatment, there was a significant improvement in symptoms, demonstrated by reductions in FSSG total and reflux scores in both groups ($p < 0.01$). In the group treated with Esomeprazole and Mosapride, the proportion of failed swallows decreased, and the proportion of normal swallows and lower esophageal sphincter pressure on HRM increased after treatment ($p < 0.05$). The combination of a PPI and prokinetic showed efficacy in improving clinical symptoms and HRM parameters in patients with refractory GERD. Changes in HRM parameters after treatment were not significant in the high-dose PPI group ($p < 0.05$).

Keywords: Refractory GERD, PPI, Prokinetic, HRM, Treatment response.