

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



HỒNG LÀN HIẾNG

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA BÀI THUỐC ĐAN CHI
TIÊU ĐAO TÁN TRONG ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG
TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY THỰC QUẢN**

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



HỒNG LÀN HIẾNG

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA
BÀI THUỐC ĐAN CHI TIÊU ĐAO TÁN TRONG
ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY
THỰC QUẢN**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 872 0115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1.TS. Trần Văn Thanh

2.PGS. TS. Đậu Xuân Cảnh

HÀ NỘI – 2020

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng Việt	Tiếng Anh
GERD	Trào ngược dạ dày thực quản	Gastro Esophageal Reflux Disease
GERD-Q	Bộ câu hỏi đánh giá tình trạng trào ngược dạ dày thực quản	Gastro Esophageal Reflux Disease Questions
HP	Vi khuẩn <i>Helicobacter pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
NĐC	Nhóm đối chứng	
NERD	GERD không viêm trợt, không Barrett	Non erosive reflux disease
NNC	Nhóm nghiên cứu	
PPI	Thuốc ức chế bơm proton H ⁺	Proton Pump Inhibitor
TB	Trung bình	
YHCT	Y học cổ truyền	
YHHĐ	Y học hiện đại	

LỜI CẢM ƠN

Hoàn thành luận văn này, với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được gửi lời cảm ơn đến Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Phòng đào tạo Sau Đại học, các Bộ môn, Khoa phòng Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, là nơi trực tiếp đào tạo và tận tình giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS. TS. Đậu Xuân Cảnh, TS. Trần Văn Thanh - người thầy hướng dẫn luôn theo sát, giúp đỡ cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám đốc, Bệnh viện Tuệ Tĩnh đã quan tâm, tạo điều kiện tốt nhất cho tôi trong việc thu thập, hoàn thiện số liệu và nghiên cứu để hoàn thành đề tài.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn đến các thầy, các cô trong Hội đồng thông qua đề cương luận văn đã cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong quá trình hoàn thiện luận văn này.

Tôi vô cùng biết ơn gia đình, bạn bè, anh chị em đồng nghiệp và tập thể học viên lớp cao học 11 khóa 2018 – 2020 chuyên ngành Y học cổ truyền đã động viên, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận văn.

Xin trân trọng cảm ơn!

Học viên

Hồng Làn Hiếng

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Hồng Làn Hiếng, Học viên Cao học khóa 11 chuyên ngành Y học cổ truyền Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn khoa học của Thầy PGS.TS. Đậu Xuân Cảnh, TS. Trần Văn Thanh
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

Người viết cam đoan

Hồng Làn Hiếng

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Hội chứng trào ngược dạ dày thực quản theo y học hiện đại.....	3
1.1.1. Dịch tễ học trào ngược dạ dày thực quản	3
1.1.2. Giải phẫu thực quản.....	4
1.1.3. Sinh lý thực quản	6
1.1.4. Triệu chứng lâm sàng	7
1.1.5. Nguyên nhân trào ngược dạ dày thực quản.....	8
1.1.6. Bệnh sinh các tổn thương của thực quản do trào ngược	9
1.1.7. Các phương pháp chẩn đoán trào ngược dạ dày thực quản.....	11
1.1.8. Nội soi trong trào ngược dạ dày thực quản	15
1.1.9. Điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản	18
1.2. Hội chứng trào ngược dạ dày thực quản theo y học cổ truyền	21
1.2.1. Bệnh danh	21
1.2.2. Bệnh nguyên bệnh cơ	22
1.2.3. Phân thể lâm sàng và điều trị.....	23
1.3. Bài thuốc “Đan chi tiêu dao tán” sử dụng trong nghiên cứu	24
1.3.1. Xuất xứ	24
1.3.2. Thành phần	24
1.3.3. Công năng chủ trị.....	25
1.3.4. Phân tích bài thuốc.....	25

1.4. Các nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam về hội chứng trào ngược dạ dày thực quản.....	28
1.4.1. Nghiên cứu trên thế giới	28
1.4.2. Nghiên cứu tại Việt Nam.....	29
1.4.3. Điều trị y học cổ truyền trong trào ngược dạ dày thực quản.....	29

Chương 2 CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 31

2.1. Chất liệu nghiên cứu.....	31
2.1.1. Bài thuốc “Đan chi tiêu dao tán”	31
2.1.2. Thuốc đối chứng Omeprazol và Gastropulgite	32
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	32
2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu	32
2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân nghiên cứu	33
2.3. Thời gian và địa điểm tiến hành nghiên cứu.....	33
2.4. Phương pháp nghiên cứu.....	33
2.4.1. Chỉ tiêu theo dõi.....	34
2.4.2. Biến số và chỉ số nghiên cứu	35
2.4.3. Quy trình nghiên cứu	35
2.4.4. Tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả của bài thuốc Đan chi tiêu dao tán	36
2.5. Phương pháp xử lý số liệu.....	37
2.6. Đạo đức nghiên cứu.....	37

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 38

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	38
--	----

3.2. Kết quả điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản bằng Đan chi tiêu dao tán.....	42
3.2.1. Hiệu quả điều trị chung	42
3.2.2. Sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu.	43
3.2.3. Sự thay đổi giá trị trung bình điểm GERD-Q tại các thời điểm....	44
3.3. Tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị	46
3.3.1. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng	46
3.3.2. Sự thay đổi dấu hiệu sinh tồn	46
3.3.3. Sự thay đổi chỉ số công thức máu trước và sau điều trị	47
3.3.4. Sự thay đổi chỉ số sinh hóa máu	47
3.4. Sự ổn định hiệu quả điều trị	47
Chương 4 BÀN LUẬN	48
4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu.....	48
4.1.1. Đặc điểm tuổi của bệnh nhân nghiên cứu	48
4.1.2. Đặc điểm giới tính của bệnh nhân nghiên cứu	48
4.1.3. Thời gian mắc bệnh	49
4.1.4. Phân bố nghề nghiệp.....	50
4.1.5. Thói quen sinh hoạt	50
4.1.6. Phương pháp điều trị đã sử dụng.....	50
4.1.7. Hình ảnh nội soi trước can thiệp.....	52
4.2. Kết quả điều trị trào ngược dạ dày thực quản của bài thuốc Đan chi tiêu dao tán.....	52
4.2.1. Hiệu quả chung.....	52

4.2.2. Sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng.....	53
4.2.3. Sự thay đổi giá trị trung bình điểm GERD-Q.....	53
4.3. Tác dụng không mong muốn của phương pháp can thiệp	57
4.4. Sự duy trì kết quả điều trị sau 7 ngày kết thúc điều trị	58
KẾT LUẬN	59
KIẾN NGHỊ	61
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1. Phân bố nhóm tuổi của bệnh nhân nghiên cứu.....	38
Bảng 3.2. Phân bố thời gian mắc bệnh của bệnh nhân nghiên cứu	40
Bảng 3.3. Phân bố nghề nghiệp của bệnh nhân nghiên cứu	40
Bảng 3.4. Đặc điểm thói quen sinh hoạt của bệnh nhân nghiên cứu	41
Bảng 3.5. Đặc điểm hình ảnh nội soi dạ dày tá tràng	42
Bảng 3.6. Sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng.....	43
Bảng 3.7. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng	46
Bảng 3.8. Sự thay đổi dấu hiệu sinh tồn trước-sau điều trị.....	46
Bảng 3.9. Sự thay đổi chỉ số công thức máu trước và sau điều trị	47
Bảng 3.10. Sự thay đổi chỉ số sinh hóa máu trước và sau điều trị.....	47

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính của bệnh nhân nghiên cứu	38
Biểu đồ 3.2. Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu.....	39
Biểu đồ 3.3. Phân bố chỉ số BMI tại thời điểm nhập viện.....	39
Biểu đồ 3.4. Phân bố phương pháp điều trị đã sử dụng	41
Biểu đồ 3.5. Hiệu quả điều trị chung	42
Biểu đồ 3.6. Sự thay đổi giá trị trung bình điểm GERD-Q tại các thời điểm nghiên cứu	44
Biểu đồ 3.7. Sự thay đổi giá trị trung bình điểm GERD-Q tại các thời điểm nghiên cứu	45

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1. Quy trình nghiên cứu	36
---------------------------------------	----

DANH MỤC HÌNH VẼ

Hình 1.1. Giải phẫu thực quản	4
Hình 1.2. Cấu trúc mô học thực quản vùng biểu mô tuyến và biểu mô vảy.....	5

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản là bệnh phổ biến trên thế giới cũng như Việt Nam, gây ảnh hưởng không nhỏ đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Trào ngược dạ dày - thực quản là tình trạng trào ngược bất thường các chất trong dạ dày, tá tràng lên thực quản gây ra những triệu chứng hoặc biến chứng cho bệnh nhân [51]. Bệnh nhân thường có các triệu chứng như: nóng rát sau xương ức, ợ nóng, ợ trớ, nuốt khó, nuốt vướng, đau ngực, ho kéo dài hoặc biểu hiện như hen phế quản... Nếu không được chẩn đoán và điều trị, bệnh có thể gây nên các biến chứng nguy hiểm như viêm thực quản, loét thực quản, thực quản Barrett, thậm chí là ung thư biểu mô thực quản[52]. Tỷ lệ mắc GERD chung trên toàn thế giới chiếm khoảng 13%, tuy nhiên rất khác nhau giữa các vùng, trong đó khu vực có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất là Nam Á và Đông Nam châu Âu (trên 25%), thấp nhất là khu vực Đông Nam Á, Canada và Pháp (dưới 10%) [49]. Hiện nay có nhiều phương pháp chẩn đoán GERD và các biến chứng của nó, mỗi phương pháp đều có ưu nhược điểm riêng. Các phương pháp thường dùng đó là: các bảng điểm lâm sàng, nội soi đánh giá trực tiếp hình ảnh tổn thương, mô bệnh học và đo pH thực quản 24 giờ [55]. Đối với các bộ câu hỏi, bệnh nhân thường không nhớ rõ thời điểm xuất hiện các triệu chứng, không phân biệt rõ các triệu chứng và dẫn đến sai lệch trong đánh giá mức độ của bệnh. Nội soi là phương pháp cận lâm sàng đầu tiên để đánh giá trực tiếp hình ảnh tổn thương tại thực quản, tuy nhiên có khoảng 50-60% số bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng trào ngược dạ dày thực quản không có tổn thương thực quản trên nội soi, đồng thời với nội soi thông thường, các tổn thương ở giai đoạn sớm rất khó phát hiện [48]. Đo pH thực quản 24 giờ, hay kết hợp đo pH – trở kháng thực quản 24 giờ được

coi là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán GERD, đặc biệt trong những trường hợp có triệu chứng ngoài thực quản hay không đáp ứng với điều trị thử[50].

Theo y học cổ truyền (YHCT), trào ngược dạ dày thực quản thuộc phạm vi chứng “Âu toan”, “Phản vị”, “Hung tý”, “Vị bĩ”, “Mai hạch khí”, “Ách nghịch”, “Khí nghịch”, “Vị quản thống”. Pháp điều trị chủ yếu là giáng khí hóa đàm, hòa trung ích khí, sơ can giải uất, lý khí hòa vị[6],[7]. “Đan chi tiêu dao tán” là bài thuốc cổ phương hiện nay đang được ứng dụng để điều trị các chứng đau trên đường tiêu hóa (hội chứng trào ngược dạ dày thực quản, hội chứng dạ dày tá tràng) mang lại kết quả khá khả quan. Tuy nhiên, tính đến thời điểm hiện tại chưa có một khảo sát hay nghiên cứu nào đánh giá tác dụng của bài thuốc trong điều trị một bệnh hay hội chứng bệnh tiêu hóa cụ thể liên quan.

Xuất phát từ thực tiễn lâm sàng đó, cùng với mong muốn kế thừa và phát triển các bài thuốc, vị thuốc YHCT từ xa xưa, đồng thời đóng góp thêm một phương pháp điều trị cho các bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài **“Đánh giá tác dụng của bài thuốc Đan chi tiêu dao tán trong điều trị hội chứng trào ngược dạ dày thực quản”** với hai mục tiêu:

1. *Đánh giá tác dụng điều trị hội chứng trào ngược dạ dày thực quản của bài thuốc “Đan chi tiêu dao tán”.*
2. *Theo dõi tác dụng không mong muốn của bài thuốc trong quá trình điều trị.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Hội chứng trào ngược dạ dày thực quản theo y học hiện đại

1.1.1. Dịch tễ học trào ngược dạ dày thực quản

1.1.1.1. Trên thế giới

Theo các y văn trên thế giới, từ ba thập kỷ nay trào ngược dạ dày thực quản (GERD) được coi là bệnh lý mang tính toàn cầu vì tỷ lệ bệnh gia tăng nhanh và tính chất rất phong phú của bệnh học. Nếu như trước đây GERD chủ yếu gặp ở các nước phát triển Âu - Mỹ với tần suất 15-30% dân số mắc bệnh, trong những năm gần đây tỷ lệ gặp ở các nước Châu Á cũng tăng lên nhanh dao động 5-15%, các nguyên nhân thường dẫn đến như biến đổi đời sống kinh tế, ăn uống, lối sống...

Bệnh GERD là bệnh lý thường gặp và tỷ lệ mắc ở các nước trên thế giới là khác nhau, đây là bệnh lý phổ biến trên thế giới: ở Mỹ 44%, ở Thụy sĩ 5%, Phần Lan 27%- 30%, Pháp 27,1%, Thụy Điển 25%. Ở Châu Á GERD ít gặp hơn, ở Nhật 16,3% Đài Loan 5%, Ấn Độ 7,5%, Trung Quốc 0,5%, Malaysia 3%, Hàn Quốc và Đài Loan 3,4-9%[49].

Tỷ lệ lưu hành của những triệu chứng trào ngược gia tăng hàng năm trung bình khoảng 5% ở Bắc Mỹ, 27% ở Châu Âu, ở Châu Á một nghiên cứu từ Singapore cho thấy tỉ lệ hiện mắc của GERD đang gia tăng từ 5,5% ở năm 1994 tăng lên 10,5% ở năm 1999, bệnh GERD trước đây không phổ biến ở Châu Á nhưng bây giờ lại trở thành một bệnh quan trọng trong vùng[25].

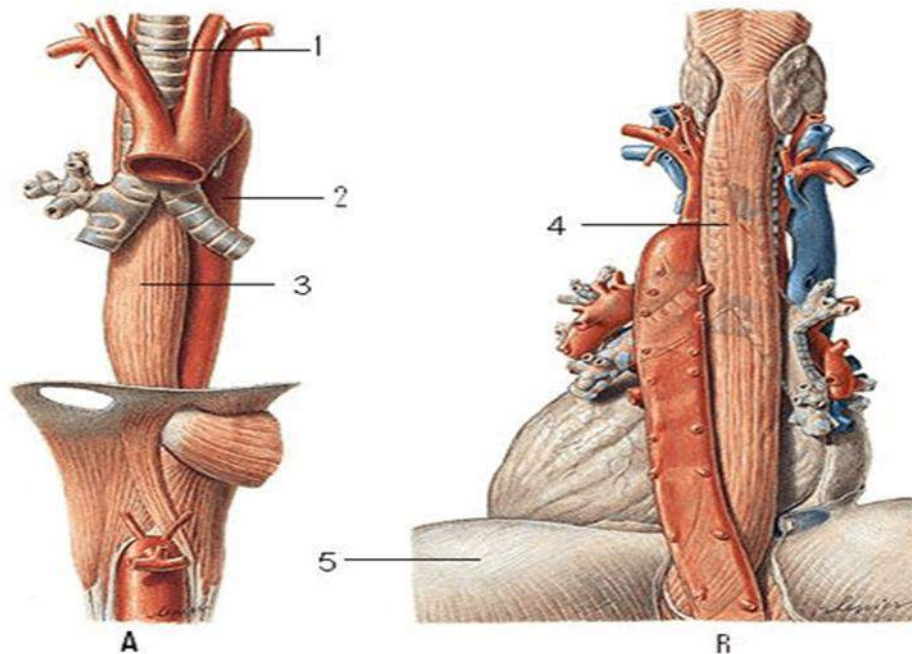
1.1.1.2. Tại Việt Nam

Việt Nam hiện nay theo tác giả Lê Văn Dũng tiến hành tại khoa thăm dò chức năng - Bệnh viện Bạch Mai năm 2001 cho thấy tỉ lệ viêm thực quản do trào ngược khoảng 7,8%. Tuổi và giới: Bệnh hay gặp ở nam nhiều hơn nữ, lứa tuổi gặp nhiều nhất là 40- 49 tuổi. Chế độ sinh hoạt: Hút thuốc lá, uống

rượu, cà phê, dùng các thuốc chống viêm không steroid, các thuốc chẹn kênh canxi,... có thể tạo nên cơ hội dễ nảy sinh GERD. Đặc biệt những người nghiện thuốc, ngoài hiện tượng giảm cơ thắt thực quản còn thấy tình trạng tăng áp lực trong khoang bụng tương ứng với lúc hít mạnh hoặc ho [5].

1.1.2. Giải phẫu thực quản

Thực quản là ống dẫn thức ăn từ hầu đến dạ dày, hình trụ dẹp trước sau, dài khoảng 25cm, phía trên nối với hầu ngang mức đốt sống cổ 6, phía dưới thông dạ dày ở tâm vị, ngang mức đốt sống ngực 10.



Hình 1.1. Giải phẫu thực quản [54]

1. Khí quản 2. Động mạch chủ 3&4. Thực quản 5. Cơ hoành

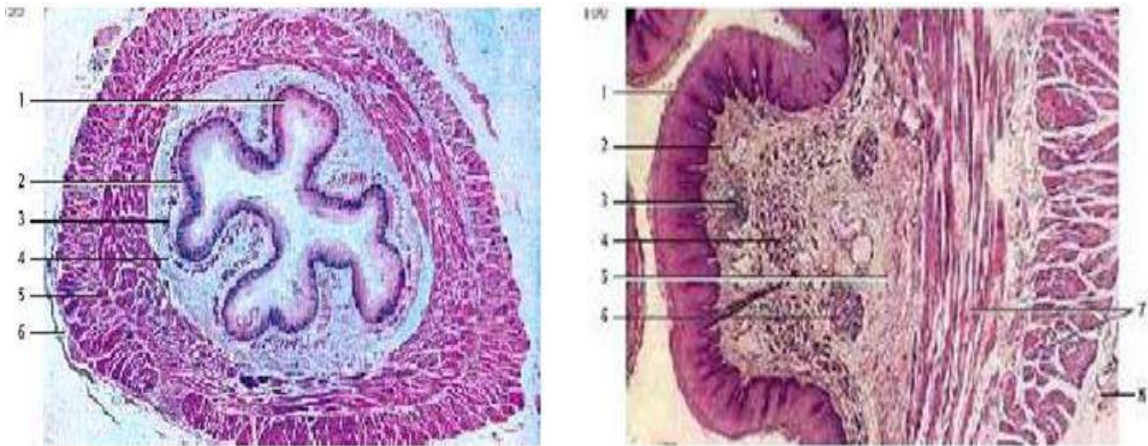
Về phương diện giải phẫu học, thực quản được chia làm 3 đoạn: đoạn cổ dài khoảng 3cm; đoạn ngực dài khoảng 20 cm và đoạn bụng dài khoảng 2 cm. Thực quản tương đối di động, dính với các tạng xung quanh bằng các cấu trúc lỏng lẻo. Ở cổ, thực quản nằm sau khí quản, đi xuống trung thất sau, nằm phía sau tim, trước động mạch chủ ngực; xuyên qua cơ hoành vào ổ bụng, nối với dạ dày.

Lòng thực quản có ba chỗ hẹp:

- Chỗ nối tiếp với hầu, ngang mức sụn nhẫn.
- Ngang mức cung động mạch chủ và phế quản gốc trái.
- Lỗ tâm vị.

Thực quản có cấu tạo từ trong ra ngoài gồm các lớp:

- Lớp niêm mạc là lớp biểu mô lát tầng không sừng.
- Tấm dưới niêm mạc: chứa các tuyến tiết nhầy.
- Lớp cơ gồm tầng vòng ở trong, tầng dọc ở ngoài. Lớp cơ thực quản gồm hai loại là cơ vân ở đoạn 1/3 trên và cơ trơn ở 2/3 dưới.
- Lớp vỏ ngoài là lớp tổ chức liên kết lỏng lẻo ở thực quản đoạn cổ và ngực, lớp phúc mạc ở thực quản đoạn bụng.



Hình 1.2. Cấu trúc mô học thực quản vùng biểu mô tuyến và biểu mô vảy

1. Lớp chất nhầy
2. Lớp tế bào biểu mô trụ
3. Lớp đáy
4. Mô đệm dưới niêm mạc
5. Lớp cơ
6. Thanh mạc

1. Lớp biểu mô vảy
- 2 & 3. Lớp đệm dưới niêm mạc
4. Mô lympho dưới niêm mạc
5. Cơ niêm
6. Tuyến
7. Cơ
8. Thanh mạc

1.1.3. Sinh lý thực quản

Hai chức năng chính của thực quản là vận chuyển thức ăn từ miệng đến dạ dày và ngăn dòng trào ngược của các chất chứa trong dạ dày ruột và thực quản. Chức năng vận chuyển được hoàn thành bởi các co bóp nhu động. Dòng trào ngược được ngăn lại bởi cơ thắt của thực quản, vẫn đóng giữa các lần nuốt.

Sự đóng mở tâm vị phụ thuộc vào cơ thắt thực quản trên, cơ thắt thực quản dưới, van Guabaroff và góc Hiss. Các yếu tố này chống lại sự trào ngược dịch dạ dày lên thực quản [1].

- Cơ thắt thực quản trên: Lúc nghỉ cơ thắt thực quản trên có một trương lực cơ cơ ổn định. Bằng cách đo áp lực người ta thấy vùng này có áp lực cao nhất. Bình thường áp lực ở đây cao hơn áp lực trong thực quản hay trong lồng ngực 40 - 100 mmHg. Chiều dài của vùng này từ 2- 4 cm, tương ứng từ cơ bám sụn họng tới cơ khí họng dưới. Khi bắt đầu nuốt, cơ thắt trên giãn ra hoàn toàn trong vòng 0,2 giây, thời gian áp lực giảm xuống bằng áp lực lồng ngực hoặc trong lòng thực quản khoảng 1giây. Sự giảm áp lực khi nuốt cùng với sự co bóp của họng làm cho thức ăn dễ dàng đi qua. Cơ thắt thực quản trên còn có tác dụng đề phòng trào ngược thực quản họng bằng phản xạ co lại khi dạ dày căng hoặc khi truyền acid vào 1/3 trên thực quản[1].

- Nhu động thực quản: nuốt tạo ra nhu động thực quản thông qua trung tâm nuốt của hành não. Sau đó là một loạt các co bóp từ họng qua thân thực quản rồi xuống cơ thắt thực quản dưới. Có sự phối hợp chặt chẽ giữa vùng hạ họng, sụn nhẫn, cơ thắt trên và cơ vân của thực quản thông qua cung phản xạ của trung tâm nuốt. Động tác nuốt và kích thích dây X tạo nên một loạt các nhu động ở trong cơ tron 2/3 dưới thực quản, các sóng nhu động này lan đi với vận tốc 3-5 cm/giây. Nhu động tiên phát do trung tâm nuốt, còn nhu động thứ phát do căng tại chỗ của thực quản bởi thức ăn, nước uống.

- Cơ thắt thực quản dưới: Có vai trò ngăn trào ngược thức ăn và dịch từ dạ dày vào thực quản. Cơ thắt thực quản dưới có tác dụng duy trì một vùng áp lực cao hơn áp lực trong dạ dày từ 15-30 mmHg, áp lực tăng lên sau bữa ăn hoặc khi có tăng áp lực trong ổ bụng. Khi nuốt, cơ thắt dưới giãn ra khoảng 2 giây, kéo dài 3-5 giây, sự giãn ra toàn bộ cơ thắt dưới thực quản cho phép thức ăn đi qua vị trí này một cách dễ dàng. Trương lực cơ cơ phụ thuộc vào cơ chế hoạt động của cơ dọc[6].

- Góc Hiss: Khi phình vị đầy, góc Hiss đóng lại và thực quản tiếp tuyến với thành trong dạ dày, các cột của cơ hoành cũng có vai trò nhưng chỉ ở thì hít vào, thực quản lúc đó bị ép vào trong khe thực quản nên trạng thái này chống lại được cả trào ngược dịch vị và thức ăn.

Ở người bình thường, trào ngược dạ dày thực quản cũng có thể xảy ra sau các bữa ăn. Đây là trào ngược sinh lý có thể nhiều và trong thời gian ngắn nhưng không gây ra các triệu chứng [14].

1.1.4. Triệu chứng lâm sàng

Thuật ngữ trào ngược dạ dày thực quản dùng để chỉ sự trào ngược một phần chất dịch từ trong dạ dày vào thực quản qua lỗ tâm vị. Bình thường đó là một hiện tượng sinh lý xảy ra ở tất cả mọi người nhiều lần trong ngày và gặp mỗi ngày, đặc biệt sau những bữa ăn thịnh soạn, các đợt trào ngược này thường rất ngắn, không gây ra triệu chứng gì và cũng không gây viêm thực quản.

Trào ngược trở thành bệnh lý khi nó xảy ra thường xuyên và kéo dài hơn, gây nên các triệu chứng, ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống, hoặc gây ra các biến chứng được gọi là bệnh trào ngược dạ dày thực quản (Gastro-Esophageal Reflux Disease).

Triệu chứng khó chịu được định nghĩa: Là triệu chứng làm ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh, các triệu chứng nhẹ thường xảy ra

2 hay nhiều ngày trong 1 tuần, các triệu chứng trung bình đến nặng thường xảy ra hơn 1 ngày trong 1 tuần [2],[22],[21]. Nội soi ở những bệnh nhân GERD có thể thấy được hình ảnh viêm thực quản hay không viêm thực quản.

Viêm thực quản ở những bệnh nhân GERD là do sự tấn công của dịch vị acid và pepsin có trong dịch vị vào thực quản làm hoại tử lớp bề mặt của niêm mạc thực quản gây tổn thương (Erosive esophagitis) [27], thường gặp ở đoạn nối thực quản - dạ dày có thể nhận biết qua nội soi

Tuy nhiên hơn 50% những bệnh nhân GERD trên nội soi không thấy viêm loét, không có Barrett's gọi là NERD (Non erosive reflux disease) [2],[28],[29].

Chẩn đoán bệnh dễ khi có tổn thương viêm loét thực quản mà biểu hiện khá đầy đủ các triệu chứng, tuy nhiên 1 một số trường hợp khác như NERD hoặc có lúc các triệu chứng không điển hình thì khó chẩn đoán. GERD thường gây ra các triệu chứng tại thực quản: nóng rát sau xương ức, ợ chua. Song khi dịch trào ngược lên cao tới họng, thanh quản gây nên một số triệu chứng ngoài thực quản như nuốt khó, cảm giác vướng nghẹn, đau ngực không do tim, ho kéo dài, khó thở ban đêm, khàn giọng, cơn hen... làm cho chẩn đoán nhiều khi sai lạc [2],[21],[22].

Viêm loét thực quản trong GERD có thể gây hẹp thực quản, Barrett thực quản là cơ sở cho sự phát triển ung thư thực quản [2],[30],[31].

1.1.5. Nguyên nhân trào ngược dạ dày thực quản

Hiện nay, nguyên nhân gây GERD còn chưa được rõ song người ta tìm thấy những yếu tố nguy cơ sau:

- Tuổi: Thường gặp nhiều ở tuổi > 40 [2],[32],[33].
- Giới: Nam gặp nhiều hơn Nữ [2],[33].
- Chế độ sinh hoạt không điều độ: hút thuốc lá, uống rượu, bia, cà phê, chocolate, những thức ăn có nhiều gia vị và dùng các thuốc chống viêm

không Steroide, theophylline, các thuốc chẹn kênh canxi..., đều ảnh hưởng đến khả năng trào ngược dạ dày thực quản [2],[19],[33].

- Yếu tố giải phẫu: Một số người có thực quản ngắn, thoát vị hoành, u thực quản dễ mắc bệnh này.

- Yếu tố gia đình: Một số gia đình có nhiều người cùng mắc bệnh trào ngược [2], [33].

- Béo phì: dựa vào chỉ số BMI (cân nặng/chiều cao x chiều cao), những người có chỉ số BMI ≥ 25 thường dễ bị GERD [8], ngưỡng cắt BMI chẩn đoán dư cân và béo phì theo các tiêu chuẩn Châu Á năm 2000 [34]:

* Bình thường: 18,5 - 22,9.

* Thừa cân: 23 - 24,9.

* Béo phì: ≥ 25 .

- Bệnh nhân có tăng bài tiết acid ở dạ dày [18],[32].

- Vai trò của *Helicobacter pylori* [32].

1.1.6. Bệnh sinh các tổn thương của thực quản do trào ngược

Trào ngược dạ dày thực quản vốn là một hiện tượng sinh lý bình thường, nhưng khi biểu mô thực quản tiếp xúc quá mức với các chất trào ngược của dạ dày gây ra hoặc tổn thương niêm mạc hoặc những triệu chứng liên quan thì gọi là bệnh trào ngược dạ dày thực quản [19]. Mặc dù các chất như mật và men tụy cũng góp phần gây bệnh ở một số bệnh nhân, nhưng acid và pepsin là 2 chất gây tổn thương nhiều nhất [2],[16],[19].

Sinh lý bệnh của GERD khá phức tạp: Là do sự mất thăng bằng giữa những yếu tố bảo vệ thực quản (bao gồm hàng rào chống trào ngược, đặc biệt là cơ thắt thực quản dưới, thoát vị khe hoành, những cơ chế làm sạch trong lòng thực quản (trọng lượng, nhu động, bicarbonate nước bọt) và sức cản của mô), những yếu tố tấn công từ những thành phần dạ dày (bao gồm dịch dạ dày có tính acid, thể tích dạ dày và những thành phần trong tá tràng) [2],[19],[35].

- Yếu tố bảo vệ thực quản:

+ Giãn cơ thắt thực quản dưới thoáng qua.

+ Giảm áp lực cơ thắt thực quản dưới: cơ thắt thực quản dưới được cấu tạo bên trong là cơ trơn, bên ngoài là cơ vân tạo thành 1 lớp cơ dày khá chắc. Mặt khác, tại đây các lớp niêm mạc dày lên làm cho vùng này có áp lực thường xuyên cao hơn áp lực trong dạ dày, ngăn cản các đợt trào ngược từ dạ dày lên thực quản, khi cơ thắt bị suy, cơ thắt giãn ra trong thời gian dài và không liên quan đến động tác nuốt thì dịch từ dạ dày trào lên thực quản [32].

+ Cơ thắt thực quản dưới ngắn.

+ Thoát vị khe hoành: Lỗ tâm hoành bao quanh $\frac{1}{2}$ dưới của cơ thắt thực quản dưới có tác dụng tăng cường cho cơ thắt dưới như 1 gọng kìm. Khi cơ hoành co thì lỗ tâm hoành khép chặt lại chặt hơn nên có vai trò tăng cường thêm cho cơ thắt dưới, ngăn cản tình trạng trào ngược khi tăng áp lực trong ổ bụng do hoạt động gắng sức sinh lý như ho, hắt hơi. Khi giảm trương lực cơ thắt, tạo điều kiện thoát vị khe hoành và gây túi dịch, do đó thúc đẩy trào ngược dạ dày thực quản, thoát vị khe hoành cũng thường gặp ở viêm GERD thoát vị khe hoành làm tăng khả năng bệnh do giảm chức năng cơ vòng thực quản dưới. Tuy nhiên có thoát vị khe hoành không có nghĩa lúc nào cũng bị GERD [36],[32].

+ Flap valve: Van được hình thành bởi nếp cơ niêm mạc được tạo ra bởi niêm mạc thực quản hướng vào trong dạ dày dọc theo bờ cong nhỏ. Với sự sắp xếp giải phẫu này, sự gia tăng áp lực trong dạ dày hay áp lực trong bụng sẽ làm giảm góc His và chèn ép phần dưới cơ hoành của thực quản vì vậy ngăn cản trào ngược [32].

+ Khả năng thải trừ acid của thực quản bị suy giảm: Gặp ở 30% trường hợp, xảy ra khi có sự suy giảm lượng nước bọt và nhu động thực quản, tư thế ngồi giúp cho các thành phần trào ngược trở lại dạ dày nhanh hơn. Tuy nhiên nhu động của thực quản là khâu quan trọng để làm sạch acid kể cả tư thế nằm,

nhu động tiên phát xuất hiện thông qua động tác nuốt có tác dụng nhanh chóng đưa thức ăn xuống dạ dày, nhu động thứ phát rất quan trọng, nó xảy ra tự nhiên, thường xuyên, không liên quan tới động tác nuốt vì thế khi ta nằm ngủ vẫn có nhu động để làm sạch thực quản.

Vai trò của nước bọt đối với sự trung hoà acid trào ngược: Mặc dù nhu động thực quản nhanh chóng đẩy các chất trào ngược xuống dạ dày nhưng vẫn còn 1 lượng nhỏ acid bám vào thành thực quản, bicarbonate trong nước bọt sẽ trung hoà acid này. Khi nhu động thực quản bị rối loạn và/hoặc lượng nước bọt giảm, dẫn tới sự rối loạn cơ chế thanh thải acid. Dữ kiện lâm sàng cũng cho thấy rằng sự thải acid kéo dài thì tương ứng với mức độ nặng của viêm thực quản và sự hiện diện của dị sản Barrett [18],[32].

- Yếu tố tấn công: chất trong dạ dày

Sự chậm thoát thức ăn tạo điều kiện trào ngược, chiếm 40% các trường hợp, các chất trong dạ dày trào ngược trong đó quan trọng nhất là acid và pepsin. Đã có nhiều công trình nghiên cứu chứng minh acid và pepsin là tác nhân chính gây ra viêm thực quản và tần suất trào ngược. Tổn thương thực quản càng nhiều khi pH càng thấp và thời gian trào ngược kéo dài xuất hiện cả ngày lẫn đêm thì tổn thương thực quản càng nặng [16],[18].

Một số yếu tố có thể làm trào ngược nặng hơn dù không phải lúc nào cũng gặp, đó là các chất trong thức ăn như: Mỡ, sô-cô-la, cà phê, rượu, thuốc lá và một số thuốc [19],[31]. Người lớn tuổi, béo phì, sau tiệt trừ *Helicobacter pylori* cũng có thể làm trào ngược nặng thêm[32].

1.1.7. Các phương pháp chẩn đoán trào ngược dạ dày thực quản

1.1.7.1. Chẩn đoán dựa vào các triệu chứng lâm sàng

Có 2 nhóm triệu chứng lâm sàng chính.

- Triệu chứng tại thực quản (liên quan trực tiếp với hiện tượng trào ngược).

- Triệu chứng ngoài thực quản (những triệu chứng gây ra bởi biến chứng của bệnh trào ngược).

+ Triệu chứng tại thực quản:

Các triệu chứng điển hình:

Nóng rát (Heartburn): Nóng bỏng sau xương ức xuất phát từ dạ dày hoặc vùng ngực dưới hướng lên cổ, họng và đôi khi ra sau lưng, thường xảy ra sau bữa ăn, đặc biệt là sau những bữa ăn thịnh soạn hoặc lúc cúi mình về phía trước hoặc lúc nằm ngửa. Triệu chứng có thể tăng lên khi ăn nhiều mỡ, uống cà phê, rượu..., hoặc về ban đêm khi nằm ngủ, dịu đi khi ăn uống các thuốc chống acid. Nóng rát sau bữa ăn và đêm phải thức dậy nhiều lần làm cho giấc ngủ không trọn vẹn và vì thế làm ảnh hưởng đến công việc ban ngày, thường xảy ra ở những người có viêm thực quản nặng [2],[3],[22].

Chẩn đoán GERD luôn luôn dựa trên sự hiện diện của nóng rát lớn hơn hay bằng 2 ngày trong 1 tuần (vì nóng rát ít nhất 2 lần/tuần đủ để gây ra suy giảm chất lượng cuộc sống). Dĩ nhiên những triệu chứng này ít thường xuyên hơn thì cũng không loại trừ được bệnh, mặc dù triệu chứng này giúp rất nhiều cho chẩn đoán, nhưng tần suất và độ nặng của nóng rát không dự đoán được mức độ tổn thương thực quản [2],[33].

Cơ chế dẫn đến nóng rát ở những bệnh nhân GERD nội soi có viêm thực quản: Nóng rát được gây ra bởi sự kích thích của những đầu tận cùng dây thần kinh cảm giác ở những lớp sâu của biểu mô thực quản. Những đầu dây thần kinh này bình thường được bảo vệ bởi 1 lớp biểu mô ít thấm thấu, nhưng với những thay đổi của biểu mô được gây ra bởi trào ngược, có thể bị kích thích bởi những ion H^+ hoặc những thành phần có chất kích thích [2],[19].

Người ta cho rằng cơ chế dẫn đến nóng rát ở những bệnh nhân GERD nhưng nội soi không có viêm thực quản là do tăng nhạy cảm của thực quản, co thắt thực quản yếu, kháng mô bất thường, tất cả những bất thường này làm

cho ion H^+ khuếch tán ngược vào những khoảng trống gian bào, từ đó kích thích vào đầu tận cùng của dây thần kinh cảm giác [2],[17],[29].

Cũng có khi bệnh trào ngược dạ dày thực quản gây biến chứng hẹp thực quản, Barrett thực quản mà không có triệu chứng nóng rát. Các biến chứng này thường gặp ở những bệnh nhân lớn tuổi, vì chất dịch trào ngược giảm tính acid hoặc sự tiếp nhận đau giảm, nhiều người lớn tuổi khi phát hiện thì đã có những biến chứng của GERD bởi vì bệnh diễn tiến quá lâu mà triệu chứng thì không rõ ràng [19].

Cần phân biệt với nóng rát chức năng: Nóng rát sau xương ức mà không có viêm thực quản lúc nội soi với test pH âm tính và không đáp ứng với điều trị thử PPI [17],[29].

Ợ chua: Bệnh nhân thấy chua trong miệng sau khi ợ, triệu chứng xuất hiện sau ăn, khi nằm, về đêm, khi thay đổi tư thế. Thường ợ chua xảy ra sau khi ợ nóng, sau ăn hoặc khi thay đổi tư thế. Vào ban đêm, có thể có những cơn ho, khó thở rồi ợ chua. Dịch acid trào ngược vào trong hầu họng nhiều gây ra nôn, nôn phản ánh khối lượng lớn dịch trào ngược vào thực quản [31].

Các triệu chứng không điển hình:

Đau ngực không do bệnh lý tim mạch: khi làm test pH thực quản người ta thấy có khoảng 25-50% những bệnh nhân với đau ngực không do tim là có GERD. Đau rát sau xương ức lan ra sau lưng, lên cổ, hàm hoặc cánh tay, thường tăng lên sau những bữa ăn, mất ngủ, stress, tập thể dục nặng, có thể kéo dài nhiều phút đến nhiều giờ, hầu hết những bệnh nhân với GERD gây đau ngực đều có triệu chứng nóng rát do vậy cần làm các thăm dò khác để chẩn đoán loại trừ các bệnh lý mạch vành [22],[33],[37].

Cơ chế đau ngực trong bệnh lý GERD chưa được hiểu rõ: Có thể do nhiều yếu tố liên quan đến nồng độ ion H^+ , thế tích ion H^+ trong suốt thời gian trào ngược acid và co thắt thực quản thứ phát [2],[38].

Nuốt khó: Khá phổ biến, có cảm giác vướng nghẹn khi nuốt thức ăn, do rối loạn nhu động thực quản hoặc niêm mạc thực quản tăng nhạy cảm (do phù nề, co thắt hoặc hẹp thực quản), nếu nuốt khó kèm theo nghẹn thức ăn thì gợi ý có hẹp thực quản [2].

Nuốt đau: Là hiện tượng đau sau xương ức khi nuốt do niêm mạc thực quản dị cảm, thường có kèm viêm thực quản nặng, nhiều bệnh nhân cao tuổi biểu hiện đầu tiên với những biến chứng của GERD bởi vì bệnh kéo dài với các triệu chứng mơ hồ [2],[33].

+ Những triệu chứng ngoài thực quản:

Các triệu chứng tại phổi: Khó thở về đêm do acid dạ dày trào ngược đi vào khí quản gây ra co thắt đường thở. Đây là một triệu chứng đặc biệt xảy ra ở những trường hợp GERD trầm trọng [2],[19].

Các triệu chứng tại họng: Sự rối loạn âm thanh xuất hiện với tần xuất tương đối cao, biểu hiện bởi sự khàn giọng khó phát âm kèm ho do co thắt từng lúc. Viêm họng phát triển tăng tiến theo kiểu mạn tính tái đi tái lại và sự cải thiện âm thanh chậm [19].

Các triệu chứng ở mũi: Các triệu chứng ở mũi chiếm tỷ lệ cao nhất trong các triệu chứng ngoài tiêu hóa. Triệu chứng này được bệnh nhân mô tả như có vật thể lạ mà không lý giải được làm bệnh nhân lo lắng, đòi hỏi sự chăm sóc như là bệnh cảnh Hysteria. Biểu hiện dị cảm của mũi xảy ra khi nuốt nước bọt, mất đi khi ăn. Điều trị chống trào ngược làm giảm triệu chứng hầu hết các trường hợp [33].

* Triệu chứng lâm sàng của GERD có khi rất nhẹ nhưng có khi rất trầm trọng làm ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống người bệnh. Nóng rát sau xương ức và ợ chua là hai triệu chứng thường gặp với tỷ lệ cao, có giá trị gợi ý cho chúng ta về chẩn đoán lâm sàng.

* Chẩn đoán GERD trước đây theo tiêu chuẩn Rome II dựa vào thời gian xuất hiện các triệu chứng ít nhất 12 tuần (không cần liên tục) trong 1 năm và ít nhất 1 lần trong 1 tuần [33]. Nhưng ngày nay thường dựa vào triệu chứng nóng rát xảy ra từ 2 ngày trở lên trong 1 tuần, tuy nhiên nếu những triệu chứng này ít thường xuyên thì cũng không loại trừ được bệnh [2],[19].

* Theo Đồng thuận về GERD ở Châu Á - Thái Bình Dương 2002 trong đó có kết luận: nóng rát và hoặc ợ chua mà xảy ra sau bữa ăn là những triệu chứng có tính đặc hiệu cao cho chẩn đoán GERD [39].

1.1.7.2. Chẩn đoán dựa vào điều trị thử bằng thuốc ức chế bơm proton (PPI)

Điều trị thử bằng PPI chỉ chẩn đoán được GERD nhưng không thể biết được mức độ tổn thương cũng như những biến chứng của GERD.

Test này được sử dụng ở những bệnh nhân có những triệu chứng trào ngược điển hình và những triệu chứng trào ngược không điển hình mà không có những triệu chứng báo động, dùng PPI từ 7-14 ngày [2],[19].

1.1.7.3. Chẩn đoán dựa vào bảng câu hỏi

GERD là một bệnh phổ biến hiện tại chưa có các biện pháp chẩn đoán được coi là tiêu chuẩn vàng, nên hiện nay trên thế giới các thầy thuốc tiêu hoá nhất trí hỏi bệnh được coi là biện pháp quan trọng nhất để chẩn đoán và điều trị bước đầu. Chính vì vậy đã ra đời khá nhiều các bảng câu hỏi khác nhau.

- Bảng GERD Q của Trung Quốc cũng cho độ nhạy 82% và độ đặc hiệu 84% nhưng chỉ được khuyến cáo cho sử dụng nghiên cứu dịch tễ [42].

- Năm 2009 nghiên cứu đa trung tâm Diamond đã đưa ra bảng điểm GERD Q (Phụ lục) trong chẩn đoán, đây là bảng điểm đang được sử dụng phổ biến hiện nay.

1.1.8. Nội soi trong trào ngược dạ dày thực quản

Hiện tại nội soi được xem là chuẩn để chẩn đoán mức độ lan rộng của viêm thực quản và loại trừ những nguyên nhân khác, tuy nhiên chỉ 40-60%

những bệnh nhân với GERD có bằng chứng nội soi là viêm thực quản (được kiểm tra thông qua test pH 24h) [7].

Qua nội soi có thể nhận định được: Nhu động, màu sắc, dịch trào ngược, viêm, loét, u..., đồng thời phát hiện những nguy cơ để trở thành mãn tính. Hơn nữa nội soi còn đưa ra những gợi ý cho công tác điều trị [6].

Xác định tổn thương viêm thực quản tại đoạn nối dạ dày - thực quản:

+ Theo phân loại của Savary-Miller (ở Châu Âu thường dùng cách phân loại này) [2],[6],[33].

Độ 1: Có 1 vài đám xung huyết trợt loét nông nằm riêng rẽ.

Độ 2: Có các đám xung huyết hay trợt loét nông nằm gần nhau nhưng ranh giới còn rõ ràng, không chiếm toàn bộ chu vi của thực quản.

Độ 3: Các đám xung huyết hay trợt nông chiếm toàn bộ chu vi thực quản nhưng không làm teo hẹp thực quản.

Độ 4: Loét thực sự và gây hẹp.

Cách phân loại này cho thấy độ 4 là bao gồm tất cả các biến chứng như loét sâu, hẹp mà không chỉ rõ bản chất của các biến chứng này trong khi yêu cầu xử trí, thái độ theo dõi chúng lại khác nhau.

+ Theo phân loại Los Angeles 1999 được sử dụng khá rộng rãi trên thế giới [2],[33],[19],[21].

Được áp dụng nhiều nhất do có ưu điểm là quan tâm tới những tổn thương nhỏ để dự phòng được các biến chứng.

- Hình ảnh tổn thương thực quản được đánh giá theo phân loại của Los Angeles 1999.

Độ A: Có một hay nhiều tổn thương niêm mạc không dài quá 5mm, không lan rộng giữa 2 đỉnh của 2 nếp niêm mạc.

Độ B: Có một hoặc nhiều tổn thương niêm mạc dài quá 5mm, không lan rộng giữa 2 đỉnh của 2 nếp niêm mạc.

Độ C: Có một hoặc nhiều tổn thương niêm mạc nối liền giữa 2 đỉnh của 2 hoặc nhiều nếp niêm mạc nhưng không xâm phạm quá 75% chu vi thực quản.

Độ D: Có một hoặc nhiều tổn thương niêm mạc nối liền giữa 2 đỉnh của 2 hoặc nhiều nếp niêm mạc xâm phạm quá 75% chu vi thực quản [2].

- Xác định tổn thương Barrett thực quản [6]:

Barrett thực quản: chỗ nối của tế bào biểu mô trụ và tế bào vảy đã di chuyển vào thực quản ít nhất là 3cm, sự di chuyển này xảy ra khi biểu mô vảy thực quản bị hư hại bởi trào ngược mạn tính được thay thế bởi biểu mô trụ dị sản.

+ Barrett thực quản đoạn ngắn: có chiều dài (cao) tổn thương <3cm.

+ Barrett thực quản đoạn dài: có chiều dài (cao) tổn thương \geq 3cm.

Theo hình thể tổn thương: hình bao tay, hình lược, hình vòng.

Theo chu vi thực quản: Barge phân loại theo chu vi thực quản.

+ Độ A: Chu vi tổn thương dưới 25%.

+ Độ B: Chu vi tổn thương 25- 49%.

+ Độ C: Chu vi tổn thương 50- 75%.

+ Độ D: Chu vi tổn thương trên 75%.

- Xác định tổn thương thoát vị hoành và một số tổn thương khác: có 3 loại thoát vị khe hoành [6].

+ Thoát vị trượt: gặp khoảng 25% trong đường tiêu hoá trên, hơn 80% trường hợp không có triệu chứng lâm sàng, và nội soi cho thấy không có viêm trào ngược dạ dày thực quản.

+ Thoát vị cạnh thực quản: hiếm, chỉ gặp khoảng hơn 5% trong các loại thoát vị.

+ Thoát vị trượt một phần dạ dày chui qua lỗ hoành lên lồng ngực.

Mặc dù nội soi đánh giá tổn thương thực quản một cách đầy đủ và chính xác, tuy nhiên hơn một nửa số bệnh nhân có bệnh trào ngược điển hình trên nội soi không thấy tổn thương thực quản [19],[43]. Gần đây có rất nhiều

phương pháp chẩn đoán GERD dựa vào triệu chứng trào ngược điển hình, hoặc dựa vào điều trị thử bằng thuốc ức chế bơm proton (PPI), và quyết định điều trị mà không chờ đợi nội soi. Do đó nội soi được khuyến cáo nếu những bệnh nhân có những triệu chứng báo động như: Khó nuốt tiến triển, sụt cân, thiếu máu thiếu sắt hay xuất huyết tiêu hoá, đánh giá những bệnh nhân nghi ngờ có những biểu hiện ngoài thực quản của GERD, nôn ói kéo dài, với những triệu chứng như thế nội soi nên được thực hiện sớm để loại trừ nhiễm trùng, loét, ung thư, lý do quan trọng nhất là phát hiện ra hẹp thực quản do loét, hoặc Barrett thực quản [2].

1.1.9. Điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản

1.1.9.1. Nội khoa

Mục đích của điều trị nội khoa:

- * Làm giảm những triệu chứng trào ngược.
- * Cải thiện chất lượng cuộc sống.
- * Làm lành tổn thương niêm mạc thực quản.
- * Phòng ngừa và chống tái phát viêm thực quản và các biến chứng của bệnh trào ngược dạ dày thực quản.

Phương pháp điều trị có thể giúp kiểm soát ợ nóng bao gồm:

- Không dùng thuốc: thay đổi lối sống, chế độ ăn uống, liệu pháp tư thế.
- Dùng thuốc điều trị.

Thuốc làm giảm acid dạ dày [1],[11],[17].

Thuốc trung hòa trực tiếp acid dạ dày

Các thuốc này có tác dụng làm giảm tạm thời các triệu chứng khó chịu cho bệnh nhân. Nhóm thuốc này thường làm ảnh hưởng tới các thuốc khác trong quá trình trị liệu nên cần phải uống xa các thuốc khác từ 2-3h. Thuốc dạng gel, viên nén, hay viên sủi bọt. Dưới tác dụng của acid dạ dày, alacid kết tủa thành gel nhầy trung tính bao phủ bề mặt niêm mạc dạ dày và đồng

thời làm tăng pH của dịch dạ dày. Do nhẹ nên gel này nằm ở phía trên mặt của các chất chứa trong dạ dày. Lớp gel này làm giảm số lần trào ngược do độ nhớt cao, đồng thời khi trào ngược lớp gel này cũng ít kích thích và bào mòn niêm mạc thực quản hơn.

Thuốc tác động lên sự tiết acid dạ dày

Có 2 nhóm thuốc có tác dụng này.

Một là nhóm đối kháng với thụ thể Histamin H₂: Nhóm thuốc ức chế sự tiết acid bằng cách cạnh tranh một cách chọn lọc tại các thụ thể Histamin H₂ ở màng tế bào viền. Nhóm này là nhóm thuốc đầu tay cho các bệnh nhân trào ngược dạng nhẹ. Tuy nhiên, nhóm thuốc này không nên dùng dài vì tác dụng kháng tiết acid sẽ giảm do sự giảm đáp ứng của cơ thể.

Hai là nhóm thuốc ức chế bơm proton: Cơ chế của nhóm thuốc này là ức chế chọn lọc trên H⁺ /K⁺ ATPase. Bơm này nằm ở tế bào viền giúp cho sự vận chuyển ion H⁺ được tiết ra từ bên trong tế bào đi ra dạ dày để kết hợp với ion Cl⁻ tạo thành acid HCl. Nhóm này gồm các thuốc như Omeprazole, Lanzoprazole, Pantoprazole, Rabeprazole. Bệnh nhân trào ngược cần có liều và thời gian sử dụng các thuốc này cao hơn liều chuẩn trong điều trị loét dạ dày, tá tràng [40].

Thuốc kích thích chức năng vận động thực quản dạ dày [26].

Nhóm thuốc này có tác động kích thích nhu động thực quản, tăng trương lực cơ thắt thực quản dưới, tăng vận động thực quản dạ dày tá tràng và thúc đẩy quá trình làm rỗng dạ dày.

Baclofen (Lioresal), một chất chủ vận trên thụ thể GABA- beta, có tác động tốt trên sự giãn ngắn hạn này. Tuy nhiên thuốc này có tác dụng phụ trên thần kinh trung ương.

Các thuốc kích thích sự vận động của dạ dày ruột như Metoclopramid (Primperan), Domperidon (Motilium) có tác dụng cải thiện các triệu chứng của

trào ngược. Cơ chế kích thích sự vận động của dạ dày ruột cũng như chống nôn và buồn nôn của 2 thuốc này là do tác dụng kháng thụ thể dopamin D2. Tuy nhiên 2 thuốc này cũng đi kèm với một số tác dụng phụ cần phải lưu ý. Do không qua được hàng rào máu não nên Domperidon tương đối an toàn.

Các thuốc đang được nghiên cứu

Bên cạnh những thành công trong điều trị bệnh trào ngược của các thuốc kháng tiết acid do đối kháng thụ thể histamin H2 và ức chế bơm proton, hiện nay vẫn còn những vấn đề điều trị y khoa chưa đạt được đối với bệnh này. Ví dụ như tỷ lệ đáp ứng của thuốc ức chế bơm proton ở liều điều trị trào ngược của bệnh nhân không có bào mòn thực quản là thấp hơn 30% ở bệnh nhân có bào mòn thực quản, và trên hết vẫn còn khoảng 16% vẫn còn các triệu chứng trong khi điều trị với thuốc ức chế bơm proton [26]. Các bệnh nhân thường có các triệu chứng trào ngược là do thuốc ức chế bơm proton không thể làm giảm tiết của các enzym tiêu hóa, muối mật mà các enzym tiêu hóa, muối mật này cũng có khả năng gây các triệu chứng trào ngược. Đồng thời, thuốc chế bơm proton cũng không làm tăng cơ chế bảo vệ trong trào ngược hay cải thiện tình trạng làm rỗng dạ dày.

Cho tới hiện nay chưa có thuốc nào an toàn, hiệu quả và có thể sử dụng lâu dài để điều trị các bất thường cơ năng của cơ vòng dưới thực quản gây ra bệnh trào ngược. Tình trạng yếu kém của cơ vòng dưới thực quản và sự bất thường về chức năng vận động của thực quản, dạ dày là nguyên nhân tìm thấy ở 80% bệnh nhân trào ngược. Thế hệ kế tiếp theo của Cisapride, chất chủ vận trên thụ thể 5-hydroxyltryptamine, đang được nghiên cứu và phát triển có tác dụng trên chức năng cơ năng này như Tegaserod. Thế hệ mới này hy vọng sẽ không có tác dụng phụ trên hệ tim mạch như cisapride. Một số chất có tác dụng cải thiện sự giãn nhất thời của cơ vòng dưới thực quản như các chất chủ vận trên thụ thể cannabinoid (thử nghiệm trên chó), ức chế men nito oxyd

synthase (NOS) cũng mở ra hướng mới cho sàng lọc các thuốc mới điều trị trào ngược proton [38].

Dexloxiglumide, đồng phân dạng D của loxiglumide đang được nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III trên tác dụng tăng trương lực cơ vòng dưới thực quản và tăng tốc độ khám phá mới về thụ thể dopamin D3 và D4 cũng như sự hiện diện của các thụ thể này tập trung trên đường tiêu hóa đã mở ra một hướng mới trên nghiên cứu các thuốc kích thích vận động dạ dày ruột. Nafadotride là một chất kháng thụ thể dopamin D3 có tác dụng tăng cường sự vận động dạ dày ruột, nhanh chóng làm rỗng dạ dày hiện tượng đang trong quá trình nghiên cứu lâm sàng.

Motilin là một hormon tiết bởi ruột non có tác động tăng cường sự vận động dạ dày ruột và kích thích sự sản sinh pepsin. Ngoài ra, thụ thể Motilin có chung 52% DNA với thụ thể kích thích sản sinh hormon tăng trưởng và chất chủ vận trên thụ thể này (là ghrelin) cũng có thể mang lại tác động tương tự như chất chủ vận trên thụ thể Motilin

1.1.9.2. Ngoại khoa

Trào ngược dạ dày thực quản có thể điều trị thông qua thuốc, trong trường hợp thuốc không có hữu ích hoặc muốn tránh sử dụng thuốc lâu dài, khi đó bác sĩ có thể chỉ định phương pháp xâm lấn, chẳng hạn như:

Phẫu thuật để củng cố cơ vòng thực quản dưới;

Phẫu thuật để tạo ra rào cản ngăn chặn sự việc sao lưu của acid dạ dày;

Thủ thuật tạo mô sẹo trong thực quản...

1.2. Hội chứng trào ngược dạ dày thực quản theo y học cổ truyền

1.2.1. Bệnh danh

Hội chứng trào ngược dạ dày thực quản được mô tả trong chứng khí nghịch, ách nghịch, vị quản thống, ẩu toan, phản vị, hung tý, vị bĩ, mai hạch khí của y học cổ truyền[6].

1.2.2. Bệnh nguyên bệnh cơ

Sách nội kinh viết: “Tỳ khai khiếu ra miệng, kinh tỳ đi lên vùng thực quản vì vậy mà thực quản có quan hệ mật thiết với tỳ khi quy về tạng phủ. Tỳ và vị lại có mối quan hệ mật thiết, tỳ chủ thăng vị chủ giáng, tỳ vị là then chốt trong thăng giáng khí cơ. Trong ngũ hành, mộc khắc thổ, tỳ vị hư nhược, can khí dễ thượng thừa hoành nghịch khắc phạm tỳ vị, làm cho tỳ vị càng hư”. Tỳ vị bị tổn thương, tỳ khí uất kết lâu ngày mất đi chức năng phân bố tân dịch, tân dịch tụ lại thành đàm. Hoặc tỳ mất kiện vận, không thể vận hoá được thủy cốc làm thấp trệ trong tỳ thổ mà dẫn tới đàm khí giao trở, trở trệ khí cơ, tỳ vị thăng giáng thất thường nên xuất hiện ợ hơi và ợ chua[7],[43].

“Linh khu - Tứ thời khí thiên” viết: “Tà tại đờm, nghịch tại vị, đờm dịch tiết tắc khẩu khổ, vị khí nghịch tắc ầu khổ”. Điều này chỉ rõ công năng sơ tiết của đờm ảnh hưởng tới sự thông giáng của vị khí, vì thế vị trí bệnh ở tại thực quản, vị và có quan hệ mật thiết với can tỳ đờm. Phát sinh bệnh đa phần nguyên nhân do tình chí bất sướng, ẩm thực bất tiết, hút thuốc uống rượu quá nhiều, bầm tố tỳ vị hư nhược, ngoại cảm thấp nhiệt... dẫn đến trung tiêu khí cơ bị trở trệ, tỳ vị không vận hóa được, tỳ khí bất thăng, vị khí bất giáng, đồng thời can khí uất kết phạm vị, vị khí thượng nghịch dẫn đến ợ chua, ợ hơi, bệnh tình lâu ngày dẫn đến uất mà hóa nhiệt làm thương tân hao khí, hoặc đàm ứ hễ kết [7],[43].

Nguyên nhân do nội nhân (các yếu tố về tinh thần như: lo lắng, suy nghĩ, tức giận quá độ và kéo dài) sẽ ảnh hưởng đến chức năng của tạng tỳ, vị làm tỳ mất vận hóa vị mất chức năng thu nạp dẫn đến khí trệ, huyết ứ dẫn đến đau bụng đầy bụng, chập tiêu, buồn nôn và nôn... Ngoài ra, tức giận nhiều sẽ gây ảnh hưởng đến tạng can, làm can khí uất kết khí cơ mất thông sướng sẽ ảnh hưởng đến chức năng của tạng tỳ, vị, còn được gọi là can mộc khắc tỳ thổ. Can khí phạm vị dẫn đến chức năng của tỳ, vị bị rối loạn. Nếu can khí uất lâu

ngày hóa hỏa, hỏa sẽ thiêu đốt tân dịch làm tổn thương đến vị âm gây lên các chứng: miệng đắng khát nước họng khô, hỏa uất có thể làm tổn thương mạch lạc gây ra xuất huyết dẫn đến nôn ra máu, đi ngoài ra máu. Bệnh lâu ngày nếu điều trị không tốt sẽ làm chính khí suy tổn dẫn đến bệnh ngày càng nặng[7],[43].

Nguyên nhân do ăn uống. Ăn uống không điều độ rất ảnh hưởng nhiều đến tỳ vị: ăn quá no hoặc đói quá đói, ăn quá nhiều đồ béo ngọt, cay nóng, chua, mặn, lạnh đều làm ảnh hưởng đến chức năng thu nạp và kiện vận của tỳ vị, làm khí cơ bị trở trệ, thức ăn nước uống ứ trệ dẫn đến đau.

Tiên thiên bất túc (tương đương với yếu tố gia đình của Y học hiện đại, có hai loại:

- **Do thận khí hư:** khi sinh bảm thụ tiên thiên không đầy đủ, dẫn đến thận dương hư ảnh hưởng đến tỳ dương hư, thận dương hư làm tỳ vị bị hư hàn dẫn đến khí trệ đồ ăn dẫn đến đau bụng, đầy bụng, chậm tiêu.
- **Do tỳ vị hư:** do bẩm tố tiên thiên bất túc, tỳ vị hư nhược nên trung khí không đầy đủ, kèm theo bệnh lâu ngày hoặc do làm việc quá sức làm tỳ dương hư dẫn đến hàn thấp nội sinh càng làm khôn tỳ mà gây ra bệnh

Reference source not found.

1.2.3. Phân thể lâm sàng và điều trị

Thể can vị uất nhiệt:

Pháp trị sơ can tiết nhiệt, hòa vị giáng nghịch.

Phương dược: Sài hồ sơ can tán hợp với Tả kim hoàn [6],[7]

Thể đờm nhiệt phạm vị:

Pháp trị thanh hóa đờm nhiệt, giáng khí hòa vị.

Phương dược: Long đờm tả can thang hợp với Ôn đờm thang [6],[7],[43].

Thể trung hư khí nghịch:

Pháp trị là sơ can lý khí, kiện tỳ hòa vị.

Phương dược: Tứ nghịch tán hợp với Lục quân tử thang[6],[7],[43].

Thể khí uất đàm trở:

Pháp trị là khai uất hóa đàm, giáng khí hòa vị.

Phương dược: Tuyên phúc đại giả thang hợp với Bán hạ hậu phác thang[6],[7],[43].

Thể ứ huyết trở lạc:

Pháp trị là hoạt huyết hóa đàm, hành khí chỉ thống.

Phương dược: Huyết phủ trục ứ thang.[6],[7],[43]

Hoặc phân thể theo biểu hiện triệu chứng chính của bệnh gồm:

Thể can khí phạm vị:

Chia 3 thể nhỏ.

Pháp điều trị là:

- + Sơ can lý khí (thể khí trệ/khí uất). Phương dược: Sài hồ sơ can thang;
- + Sơ can tiết nhiệt (thanh nhiệt lợi thấp, hòa vị khoan trung) (thể hỏa uất). Phương dược: Hóa can tiễn phối hợp Tả kim hoàn;
- + Lương huyết chỉ huyết (chứng thực) hoặc bổ huyết chỉ huyết (chứng hư) (thể huyết ứ). Phương dược: Thất tiêu tán (thực chứng) hoặc Tứ quân tử (hư chứng)[6],[7].

Thể tỳ vị hư hàn: Pháp điều trị là ôn bổ tỳ vị (ôn trung kiện tỳ). Phương dược: Hoàng kỳ kiến trung thang [6],[7].

1.3. Bài thuốc “Đan chi tiêu dao tán” sử dụng trong nghiên cứu

1.3.1. Xuất xứ

“Đan chi tiêu dao tán” có xuất xứ từ cuốn Hòa tễ cục phương (Thái bình huệ dân hòa tễ cục phương) do Cục Thái bình huệ dân đời Tống biên soạn [40].

1.3.2. Thành phần

Bài thuốc “Đan chi tiêu dao tán” gồm các vị [40].

Tên thuốc	Hàm lượng dùng (gam)
Bạc hà	08
Đan bì	08
Sinh khương	08
Bạch linh	08
Đương quy	12
Sơn chi	08
Bạch truật	08
Sài hồ	16
Thược dược	12
Cam thảo	04

1.3.3. Công năng chủ trị

Chủ trị:Can uất huyết hư, Tỳ nhược [40].

Tác dụng:Sơ can giải uất, dưỡng huyết kiện tỳ [40].

1.3.4. Phân tích bài thuốc

1.3.4.1. Theo dược lý học hiện đại

Đối chiếu với tác dụng dược lý học hiện đại, Menthol *Bạc hà* ức chế sự vận động của đường tiêu hóa từ ruột trở xuống, có tác dụng làm giãn mao mạch, kháng vi khuẩn trong thí nghiệm invitro, giảm sự vận động và chống sự co thắt của ruột non. Hoạt chất paeoniflorin trong *Đan bì* có tác dụng chống co thắt, chống viêm, an thần và giảm đau. Thuốc còn có tác dụng dự phòng trên loét dạ dày do stress, gây dẫn, ức chế sự vận động và trương lực cơ trơn của dạ dày, tử cung. Trên thực nghiệm, sinh khương có tác dụng gây giãn mạch và tăng tỷ lệ protein toàn phần, gamma globulin trên động vật thí nghiệm, đồng thời có khả năng ức chế hoạt tính histamine và acetylcholine thể hiện trên sự giảm mức độ co thắt cơ trơn ruột độc lập, do đó có khả năng chống co thắt và chống loét đường tiêu hóa. *Bạch linh* có tác dụng lợi tiểu,

chống nôn, kháng khuẩn. *Đương quy* có tác dụng làm giãn huyết quản ngoại vi, làm dịu co thắt cơ trơn của huyết quản ngoại vi, tăng lưu lượng máu; vì thế mà *Đương quy* có tác dụng giảm đau. Các nghiên cứu đã chỉ ra *Bạch truật* có tác dụng chống loét dạ dày, tăng tiết mật, tăng cường chức năng giải độc của gan và chống viêm. *Thược dược* tác dụng chống co thắt và chống viêm, làm kéo dài thời gian giấc ngủ, ức chế triệu chứng quặn đau ở chuột nhắt trắng thực nghiệm, chống viêm và hạ nhiệt [2],[3],[32].

1.3.4.2. Theo tính vị quy kinh

Bạc hà vị cay, tính mát, quy kinh Phế Can, có tác dụng tán phong nhiệt, ra mồ hôi, giảm uất, thanh lương, chủ trị chứng trúng thử, đau bụng, bụng đầy, chướng, chứng ăn không tiêu [2].

Đan bì có vị cay đắng, tính hơi hàn, quy kinh 4 kinh: Tâm Can Thận và Tâm bào, có tác dụng thanh huyết nhiệt, tán huyết ứ, chủ trị chứng nhiệt nhập doanh phận, phát cuồng kinh giản, thổ huyết, máu cam, lao nhiệt cốt trung, kinh bế[3].

Sinh khương vị cay, tính hơi ôn, quy kinh Phế, Tỳ, Vị có tác dụng ôn trung, trục hàn, hồi dương, thông mạch, chủ trị chứng cảm mạo phong hàn, ho có đờm, nôn mửa, bụng đầy chướng, kích thích tiêu hóa, tăng bài tiết, sát trùng [32].

Bạch linh vị ngọt nhạt, tính bình, quy kinh Tâm, Phế, Thận, Tỳ và Vị, có tác dụng lợi thủy, thẩm thấp, kiện tỳ, định tâm, an thần, trị các chứng tiểu tiện khó khăn, thủy thũng trướng man, tiết tả, hồi hộp mất ngủ[32].

Đương quy vị ngọt cay ôn, quy kinh Can Tâm Tỳ, có tác dụng bổ huyết, hoạt huyết, chỉ huyết. Chủ trị chứng tâm can huyết hư, kinh nguyệt không đều, đau kinh, tắt kinh, các bệnh thai tiền sản hậu, tổn thương do té ngã, đau tê chân tay (tý thống ma mộc), nhọt lở loét (ung thư sang thương), chứng huyết hư trường táo kiêm trị khái suyễn[2].

Son chi có vị đắng, tính hàn, quy kinh Tâm, Phế, Tam tiêu, có tác dụng tả hỏa, trừ phiền, thanh nhiệt, lợi tiểu, hương huyết, giải độc, trị các chứng sốt, bồn chồn khó ngủ, vàng da, huyết nhiệt, tiểu tiện khó khăn, mắt đỏ đau, miệng khát[32].

Bạch truật có vị ngọt đắng, tính ấm, quy kinh Tỳ và vị, có tác dụng kiện tỳ, táo thấp, chỉ tả, hòa trung, lợi thủy, an thai, chủ trị chứng tỳ hư chướng mãn, hung cách phiền muộn, tiết tả, thủy thũng[2],...

Sài hồ có vị đắng tính mát, quy kinh: Can, Đờm, Tâm bào và Tam tiêu, có tác dụng phát biểu, hòa lý, thoái nhiệt, thăng dương, giải uất, điều kinh, chủ trị chứng thiếu dương, hàn nhiệt vãng lai (khi nóng, khi lạnh) miệng đắng, tai ù, hoa mắt, đầu vóng, nôn mửa, sốt rét, kinh nguyệt không đều[3].

Thược dược có vị đắng, tính bình, quy kinh Can Tỳ Phế, tác dụng làm mát, hoạt huyết, thông mạch, tan máu ứ tụ, chống viêm, giảm đau, chủ trị các chứng đau bụng, tả lý, lưng ngực đau, kinh nguyệt không đều, tiểu tiện khó[32].

Cam thảo vị ngọt, tính bình, quy kinh Tỳ Vị Phế Tâm, có tác dụng bổ trung ích khí, nhuận phế chỉ khát, hoãn cấp chỉ thống, chủ trị các chứng tỳ vị hư nhược[32].

1.3.4.3. Theo phối ngũ lập phương

Bài này do Tứ nghịch tán gia giảm. Sài hồ sơ can giải uất là chủ dược. Đương quy, bạch thược bổ huyết dưỡng Can, hòa vinh. Bạch linh, bạch truật, cam thảo kiện tỳ bổ trung, Sinh khương hòa chung dùng với đương quy, bạch thược để điều khí hòa huyết. Bạc hà giúp sài hồ sơ can giải uất. Toàn phương có tác dụng sơ can, lý tỳ, hòa vinh dưỡng huyết. Đan bì, chi tử sơ can thanh nhiệt chủ trị Can uất, huyết hư[29],[31],[40].

1.4. Các nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam về hội chứng trào ngược dạ dày thực quản

1.4.1. Nghiên cứu trên thế giới

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản đã được nghiên cứu trên thế giới từ những năm đầu thế kỷ 20. Năm 1906 Tileston đã công bố sự quan sát được bệnh loét thực quản [14], trong một bài viết được đăng trên tờ Asher Winkeltein(1935) đã giới thiệu và lưu ý một thuật ngữ gọi là “viêm thực quản pepsin”: Bài viết này đã mô tả khá rõ về các triệu chứng lâm sàng của nhiều bệnh nhân được nghĩ là viêm thực quản thứ phát do hiện tượng trào ngược của HCl và Pepsin[1].

1946 Allison đã mô tả GERD được coi là đồng nghĩa với “hiện tượng thoát vị khe (hiatal hernia)” gây ra một sự nóng rát gặp ở một số bệnh nhân được phẫu thuật sửa chữa các thương tổn ở cơ hoành[1],[14].

1950 Berenberg và Newhauser mô tả GERD, sinh lý và cơ chế, tuy vai trò của cơ vòng thực quản dưới (LES) còn hiểu biết rất hạn chế[1].

1958 Berstein và Backer dùng X-Quang để chẩn đoán GERD[1].

1962 Người ta bắt đầu áp dụng nội soi mềm trong chẩn đoán GERD[1].

1968 Cherry mô tả về các triệu chứng bên ngoài thực quản do trào ngược [14].

1969 Spencer dùng phương pháp đo độ pH thực quản với thời gian lâu dài để theo dõi bệnh GERD, qua hơn 40 năm hệ thống đo pH đã thay đổi, hoàn thiện hơn và đây vẫn là test tiêu chuẩn để chẩn đoán GERD[1].

1991 Koufman nhận xét các biểu hiện tai mũi họng trong bệnh lý trào ngược [14].

2005 Ford ra danh từ Laryngopharyngeal reflux (LPR) được coi là biến chứng của GERD hay trào ngược ngoài thực quản [15].

1.4.2. Nghiên cứu tại Việt Nam

Ở Việt Nam cũng từ những năm 2000 trở lại đây, GERD thường được nhắc đến: 1999 GS. Võ Tấn đã có phát biểu cảnh tỉnh với các thầy thuốc Tai Mũi Họng về “Hội lưu dạ dày - thực quản” tại Hội nghị khoa học ngành ở Đà Nẵng, BS. Huỳnh Khắc Cường, đã trình bày khá đầy đủ về triệu chứng và điều trị bệnh. Ngô Ngọc Liên trong tạp chí Tai Mũi Họng 2-2000 đã bước đầu tổng kết về GERD ở trẻ em với đề xuất từ mới “Ho ngang” là triệu chứng điển hình bệnh trào ngược dạ dày thực quản ở trẻ em. Tạp chí Tai Mũi Họng 3/2004- Ngô Ngọc Liên và Ngô Thùy Nga nêu 42 trường hợp GERD ở người lớn với đặc điểm chỉ có 14.28% có loét dạ dày tá tràng, có đến 16.6% không có bị viêm loét dạ dày [1],[11].

Nguyễn Tuấn Đức (2008) đã nghiên cứu các biểu hiện lâm sàng và hình ảnh nội soi Tai Mũi Họng trong bệnh GERD ở người lớn [14].

Bồ Kim Phượng (2011) đã đưa ứng dụng bảng GERD Q vào chẩn đoán GERD [2].

Quách Trọng Đức, Hồ Xuân Linh (2012) nói lên được giá trị của bộ câu hỏi GERD Q trong chẩn đoán GERD của lĩnh vực nội tiêu hóa [12].

1.4.3. Điều trị y học cổ truyền trong trào ngược dạ dày thực quản

Y học cổ truyền trải qua hàng nghìn năm kinh nghiệm đã để lại những vị thuốc, bài thuốc hay để điều trị các bệnh về tiêu hóa, kế thừa và phát huy nhiều năm qua đã có nhiều công trình nghiên cứu áp dụng những bài thuốc, vị thuốc để điều trị chứng vị quản thống như:

- Công trình nghiên cứu tác dụng của Chè dây trong điều trị loét hành tá tràng Vũ Nam (1995) cho kết quả như sau: kết quả làm sạch H.P của Chè dây là 42,5%, tác dụng làm liền sẹo ổ loét hành tá tràng 79,55% [36]. Nghiên cứu về cao Dạ cẩm thấy thuốc có tác dụng giảm đau từ từ và sau 7 ngày đã cắt được cơn đau, thuốc có tác dụng tốt đối với thể nhiệt. Nghiên cứu về lá

Khôi trên lâm sàng đối với loét dạ dày tá tràng thấy tác dụng giảm đau nhanh, thuốc có tác dụng đối với thể nhiệt, nghiên cứu thấy lá Khôi dùng đơn độc có thể gây phản ứng xấu với cơ thể.

- Nghiên cứu về thuốc “BV” và lá Khôi chữa một số thể bệnh về viêm loét dạ dày tá tràng (Nguyễn Tuất và cộng sự) thấy thuốc “BV” và lá Khôi có tác dụng tốt đối với các triệu chứng đau, đầy, ợ hơi. Thuốc có tác dụng tốt với thể can khí phạm vị mà không có tác dụng với thể tỳ vị hư hàn [56].

- Nghiên cứu viên thuốc VIFATA điều trị viêm loét dạ dày tá tràng của Phạm Văn Trịnh (1995), thấy thuốc có tác dụng tốt trong cắt cơn đau do loét dạ dày tá tràng đạt tỷ lệ 82,5% [49].

- Nghiên cứu thuốc BNC trong điều trị viêm dạ dày mãn tính Nguyễn Văn Toàn (2001) thấy tác dụng làm hết đau đạt 89,2%, tỷ lệ hết viêm trên nội soi 75,7%, tỷ lệ diệt HP đạt 59,5% [45].

- Nghiên cứu bài thuốc cổ phương Tuyên phúc đại giả thang của Nguyễn Quang Dương trong điều trị bệnh nhân GERD cho kết quả tốt 15,90%, khá 52,40%, trung bình 27 %, kém 4,80%. Tổng hiệu quả điều trị chung là 95,3%.

- Nghiên cứu của Nguyễn Đức Tuấn về tác dụng của bài thuốc Cam thảo bạch thực thang gia giảm trong điều trị hội chứng trào ngược dạ dày thực quản cho kết quả tốt đạt 61,3%; khá đạt 25,8%, không hiệu quả chiếm tỷ lệ 12,9%.

Chương 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

2.1.1. Bài thuốc “Đan chi tiêu dao tán”

Chất liệu nghiên cứu là bài thuốc “Đan chi tiêu dao tán” thành phần gồm các vị thuốc:

Bảng 2.1. Thành phần bài thuốc nghiên cứu[10]

Tên thuốc	Tên khoa học[9],[10]	Hàm lượng dùng (gam)	Tiêu chuẩn đạt
Bạc hà	<i>Herba Menthae</i>	08	Dược điển Việt Nam lần xuất bản thứ năm
Đan bì	<i>Cortex Paeoniae suffruticosae</i>	08	
Sinh khương	<i>Rhizoma Zingiberis recens</i>	08	
Bạch linh	<i>Poria</i>	08	
Đương quy	<i>Radix Angeliace sinensis</i>	12	
Sơn chi	<i>Fructus Gardeniae</i>	08	
Bạch truật	<i>Rhizoma Atractylodis macrocephalae</i>	08	
Sài hồ	<i>Radix Bupleuri</i>	16	
Thược dược	<i>Radix paeoniae Rubra</i>	12	
Cam thảo	<i>Radix Glycyrrhizae</i>	04	

Các vị thuốc được bào chế theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam lần thứ xuất bản thứ năm[9] và tiêu chuẩn cơ sở. Tổng hàm lượng thang thuốc là 92 (gam) dược liệu khô được sắc dưới dạng nước sắc thành 300ml/thang, đóng túi, mỗi túi 150ml tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh. Bệnh nhân chia uống ngày 2 lần, mỗi lần 1 túi (150ml) sau ăn 30 phút.

2.1.2. Thuốc đối chứng Omeprazol và Gastropulgite

- Tên thuốc: Omeprazol 20mg Stada^R

Tên hoạt chất: Omeprazol

Hàm lượng: viên nén 20 mg

Chỉ định: Trào ngược dạ dày thực quản, loét dạ dày tá tràng, hội chứng Zollinger-Ellison.

Cách dùng: Uống ngày 1 viên lúc 21h30.

Ngày sản xuất, hạn sử dụng:

Số lô:

- Tên thuốc: Gastropulgite

Tên hoạt chất: Attapulgite de Mormoiron

Dạng dùng: Bột pha hỗn dịch uống: hộp 30 gói, hộp 60 gói.

Chỉ định: Trào ngược dạ dày thực quản, loét dạ dày tá tràng

Cách dùng: pha trong nửa ly nước, uống trước hoặc sau các bữa ăn hoặc khi có triệu chứng đau, ngày 2 – 4 gói.

Ngày sản xuất, hạn sử dụng: 12/2021

Số lô: 458.902.76

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu

- Bệnh nhân tuổi > 18 tuổi
 - Đồng ý tham gia nghiên cứu
 - Chẩn đoán xác định hội chứng trào ngược dạ dày thực quản(chỉ có hội chứng tại thực quản)
- + Y học hiện đại:

A. Lâm sàng: nóng rát sau xương ức hoặc thượng vị, ợ chua gây khó chịu, có thể có đau ngực, nuốt khó và đau, một số biểu hiện khác ít gặp gồm: khó thở về đêm, viêm họng, khàn giọng, dị cảm mũi. Thời gian xuất hiện các triệu chứng điển hình kéo dài ít nhất 12 tuần trong 6 tháng (không cần liên tục), ít nhất 1 lần trong tuần [51].

B. Nội soi dạ dày tá tràng: có hình ảnh tổn thương niêm mạc thực quản [54].

+ Y học cổ truyền

A. Thể Can vị uất nhiệt: Vùng ngực đau nóng như có lửa đốt, hồi hộp, dễ cáu gắt, miệng khô, đắng, đại tiện táo, lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch huyền hoặc sắc.[6],[7].

B. Thể Can khí phạm vị: thường gặp đau cùng thượng vị hoặc tức nặng 2 bên mạng sườn. Ợ hơi, ợ chua, cồn cào, ăn chậm tiêu, mạch huyền, chất lưỡi hồng nhạt, rêu trắng, thích ẩm.[6],[7].

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân nghiên cứu

- Bệnh nhân suy gan, thận, ung thư.
- Bệnh nhân mắc hội chứng trào ngược dạ dày thực quản có HP (+)
- Phụ nữ có thai và đang cho con bú
- Từ chối tham gia nghiên cứu.

2.3. Thời gian và địa điểm tiến hành nghiên cứu

- Thời gian: Tháng 11/2019 đến hết tháng 6/2020.
- Địa điểm: Bệnh viện Tuệ Tĩnh.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng, có nhóm chứng, thời gian 21 ngày theo dõi và tái khám ngày thứ 28 sau ra viện.

- Cỡ mẫu:

$$n = \frac{Z_{(1-\alpha/2)} \times \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{\beta} \times \sqrt{P_1 \times (1-P_1) + P_2 \times (1-P_2)}}{(P_1 - P_2)^2}$$

- n Số bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản cần cho nghiên cứu
- $Z_{(1-\alpha/2)}$ Với độ tin cậy 95%, $Z = 1,96$
- Z_{β} Với $\beta = 0,2$, $Z = 0,842$.
- p_1 Ước lượng tỷ lệ dự kiến bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản với phác đồ uống Đan chi tiêu dao tán đạt hiệu quả tốt, lấy $p_1 = 0,8$
- p_2 Ước lượng tỷ lệ dự kiến bệnh nhân điều trị với phác đồ uống Omeprazol + Gastropulgite đạt hiệu quả tốt, với $p_2 = 0,5$
- \bar{p} Là giá trị trung bình của p_1 và p_2 . Áp dụng công thức
- $$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2}{2} = \frac{0,8 + 0,5}{2} = 0,65$$
- d Sai số cho phép $d = 0,1$ với p đã ước lượng ở trên
- Vậy ta có $n = 23$

Như vậy, cần thu thập tối thiểu 23 bệnh nhân cho mỗi nhóm cho nghiên cứu này. Thực tế, chúng tôi tiến hành thu thập được mỗi nhóm 30 bệnh nhân, và tổng số bệnh nhân nghiên cứu là 60 bệnh nhân được chẩn đoán xác định trào ngược dạ dày thực quản.

2.4.1. Chỉ tiêu theo dõi

- Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng theo bảng câu hỏi GERD-Q.
- Tác dụng không mong muốn xuất hiện trong quá trình điều trị (đau hiệu sinh tồn, chức năng gan thận).
- Hiệu quả điều trị chung sau 21 ngày.
- Duy trì kết quả ở thời điểm 7 ngày sau ra viện.

2.4.2. *Biến số và chỉ số nghiên cứu*

2.4.2.1. *Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu*

- Tuổi: tuổi trung bình, nhóm tuổi
- Giới: nam, nữ
- Phân bố chỉ số BMI
- Nghề nghiệp: chân tay, trí óc, khác
- Phương pháp điều trị đã sử dụng
- Thời gian phát hiện hội chứng trào ngược dạ dày thực quản
- Hình ảnh nội soi dạ dày thực quản theo phân độ Los Angeles
- Thói quen sinh hoạt

2.4.2.2. *Kết quả điều trị hội chứng trào ngược dạ dày thực quản của bài thuốc*

Đan chỉ tiêu dao tán

- Sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng
- Sự thay đổi điểm GERD-Q trước và sau 21 ngày điều trị, mức độ ổn định ở ngày thứ 28 sau khi ra viện.

2.4.2.3. *Tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị*

- Tác dụng không mong muốn của bài thuốc trên lâm sàng:
 - + Các biểu hiện bất thường khi uống thuốc: buồn nôn, nôn, đau bụng, đi ngoài phân lỏng, sần ngứa...
 - + Sự thay đổi chỉ số dấu hiệu sinh tồn: mạch, huyết áp trung bình
- Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng
 - + Sự thay đổi chỉ số công thức máu: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố
 - + Sự thay đổi chỉ số sinh hóa máu: ure, creatinin, SGOT, SGPT.

2.4.3. *Quy trình nghiên cứu*

Bước 1: Chẩn đoán xác định GERD

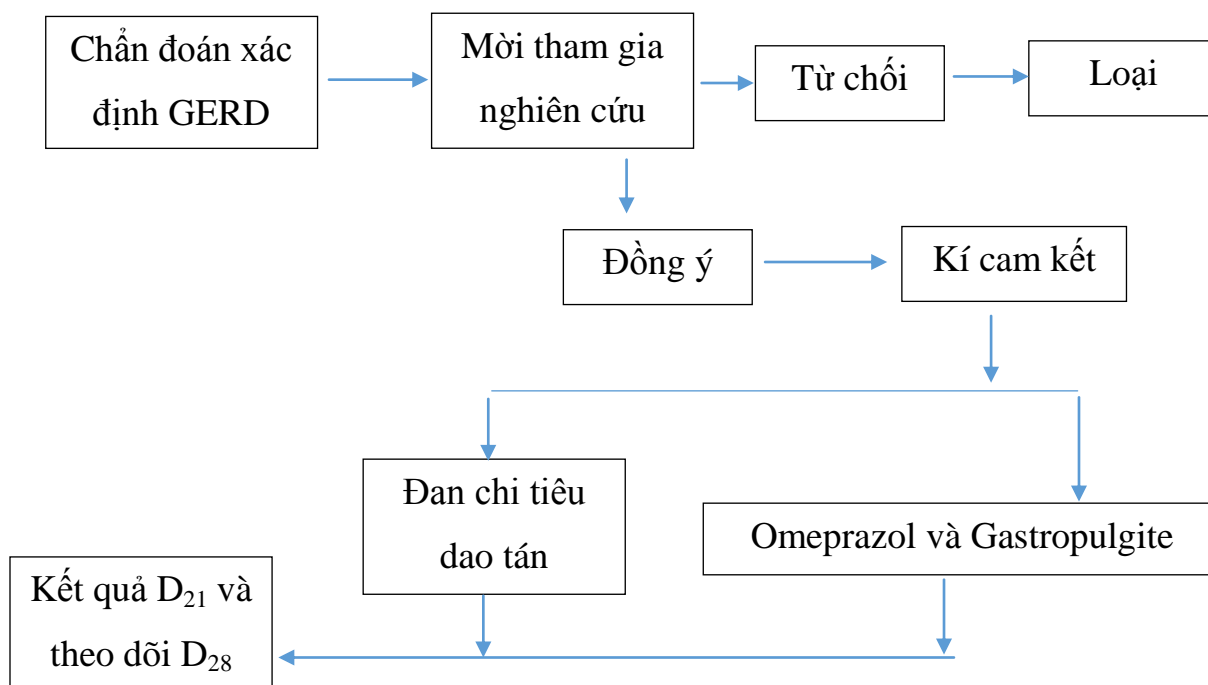
Bước 2: Mời tham gia nghiên cứu, kí cam kết tình nguyện.

Bước 3: Phân nhóm điều trị:

- Nhóm nghiên cứu sử dụng bài thuốc “Đan chi tiêu dao tán” với liều thuốc sắc là 300ml chia 2 lần, mỗi lần 150ml uống sau ăn 30 phút (sáng và trưa) tương ứng với 1 thang thuốc. Liệu trình 21 ngày liên tục

- Nhóm đối chứng dùng Omeprazol liều 20mg uống ngày 1 viên lúc 21h30 phút và Gastropulgit 3 gói/ 3 lần/24h. Liệu trình điều trị là 21 ngày liên tục.

Bước 4: Theo dõi các chỉ tiêu nghiên cứu, ghi chép hồ sơ, báo cáo kết quả.

**Sơ đồ 2.1. Quy trình nghiên cứu****2.4.4. Tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả của bài thuốc Đan chi tiêu dao tán****Bảng 2.2. Đánh giá hiệu quả điều trị bằng bộ câu hỏi GERD-Q**

Tỷ lệ % thay đổi điểm GERD-Q	Đánh giá
$\geq 50\%$	Tốt
25 - < 50%	Khá
< 25%	Không thay đổi

2.5. Phương pháp xử lý số liệu

- Phần mềm sử dụng: SPSS 20.0
- Thuật toán: %, chi-square, T-test
- Ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện nhằm tìm ra thêm một bài thuốc điều trị bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản, ngoài ra không nhằm mục đích nào khác.

Bệnh nhân tình nguyện tham gia và được kí cam kết.

Bệnh nhân có quyền rời khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào và vì bất cứ lý do gì.

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Khoa học và Hội đồng đạo đức của Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam trước khi tiến hành nghiên cứu, được sự chấp thuận và cho phép tiến hành nghiên cứu tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh của Ban lãnh đạo Bệnh viện.

Chương 3

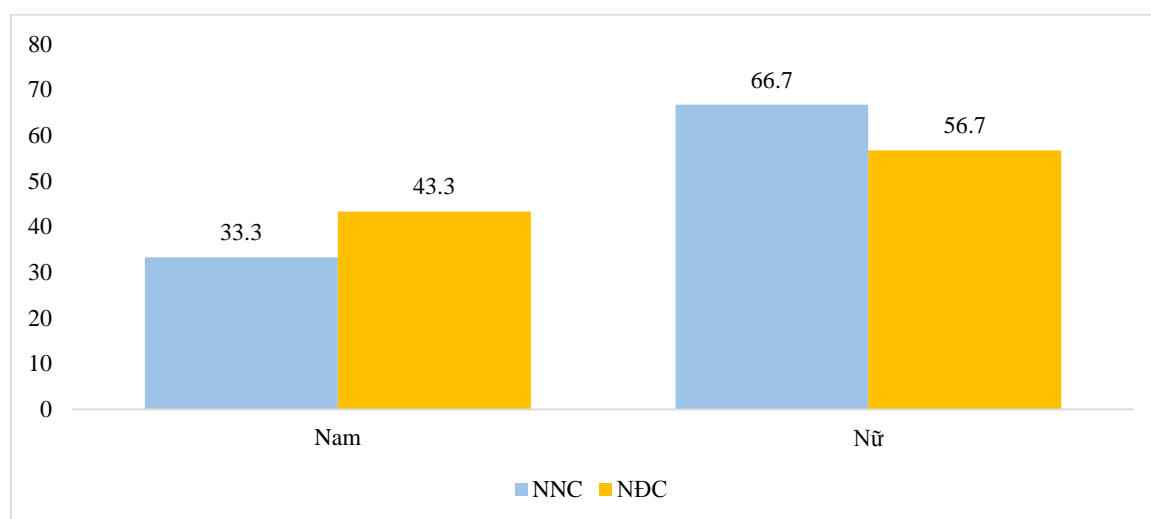
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Phân bố nhóm tuổi của bệnh nhân nghiên cứu

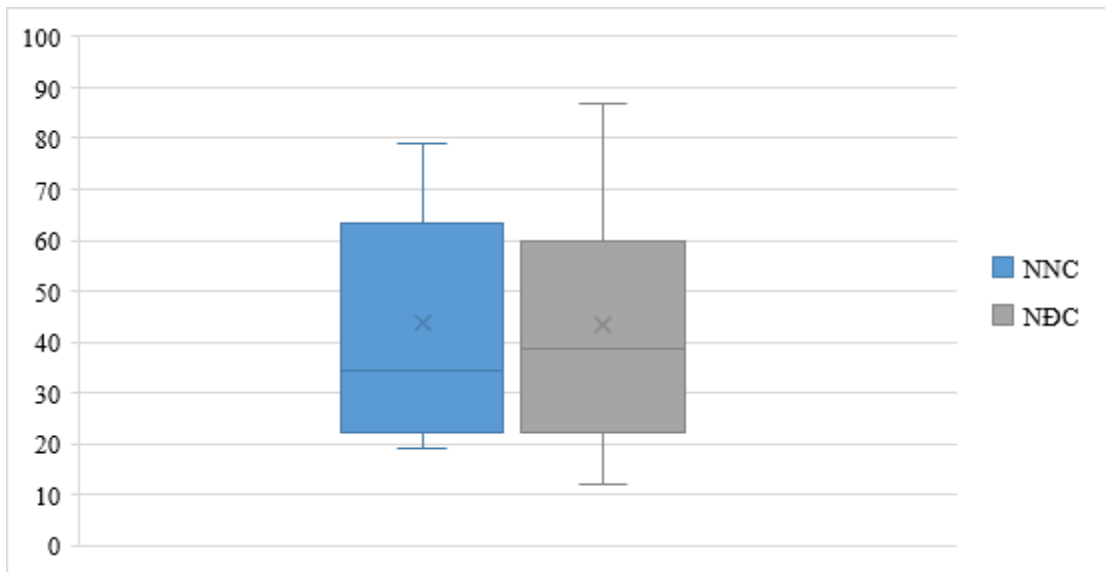
Nhóm tuổi	NNC (n=30)		NĐC (n=30)	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
< 30 tuổi	11	36,7	11	36,7
30 - < 50 tuổi	6	20,0	8	26,6
≥ 50 tuổi	13	43,3	11	36,7

Nhận xét: Phân bố nhóm tuổi cho thấy hai đối tượng thường mắc trào ngược dạ dày nhiều nhất là nhóm tuổi dưới 30 và trên 50 tuổi.



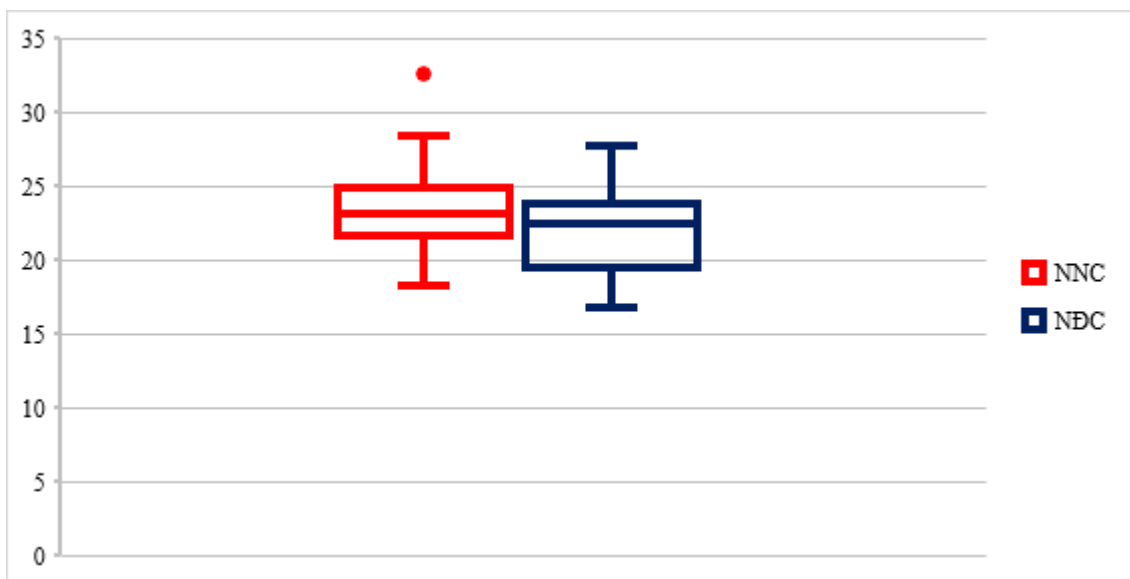
Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính của bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân nữ mắc trào ngược dạ dày thực quản nhiều hơn nam giới ở cả NNC và NĐC.



Biểu đồ 3.2. Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Tuổi trung bình có sự tương đồng giữa NNC và NĐC ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.3. Phân bố chỉ số BMI tại thời điểm nhập viện

Nhận xét: Chỉ số BMI trung bình của bệnh nhân nghiên cứu đều nằm trong giới hạn bình thường.

Bảng 3.2. Phân bố thời gian mắc bệnh của bệnh nhân nghiên cứu

Thời gian	NNC (n=30)		NĐC (n=30)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
< 1 tháng	14	46,7	11	36,7	>0,05
1-< 3 tháng	10	33,3	13	43,3	
3-<6 tháng	5	16,7	6	20,0	
≥ 6 tháng	1	3,3	0	0	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian mắc bệnh từ 1 đến dưới 3 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất. Trong đó, NNC có tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh dưới 1 tháng là 46,7% và NĐC là 36,7%.

Bảng 3.3. Phân bố nghề nghiệp của bệnh nhân nghiên cứu

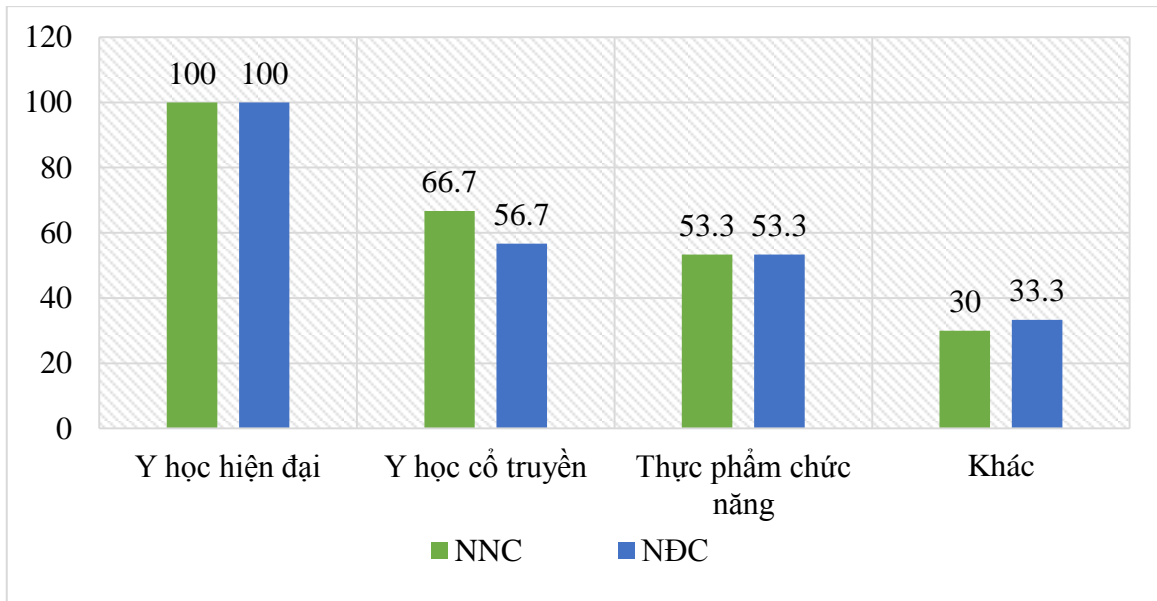
Nghề nghiệp	NNC (n=30)		NĐC (n=30)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Trí óc	21	70,0	19	63,3	>0,05
Chân tay	5	16,7	11	36,7	
Khác	4	13,3	0	0	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân là đối tượng lao động trí óc nhiều hơn lao động chân tay ở cả hai nhóm.

Bảng 3.4. Đặc điểm thói quen sinh hoạt của bệnh nhân nghiên cứu

Thói quen	NNC (n=30)		NĐC (n=30)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Thức khuya	17	56,7	20	66,7	>0,05
Chè/café	19	63,3	10	33,3	
Hút thuốc lá	9	30,0	5	16,7	
Dùng rượu	11	36,7	7	23,3	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có thói quen thức khuya và sử dụng các chất kích thích như chè/café chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm dùng rượu và hút thuốc.

**Biểu đồ 3.4. Phân bố phương pháp điều trị đã sử dụng**

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân đã được điều trị trước khi tham gia nghiên cứu này khá cao, hầu hết bệnh nhân đều đã điều trị bằng nhiều phương pháp (hoặc đơn độc hoặc phối hợp). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa NNC và NĐC ($p > 0,05$).

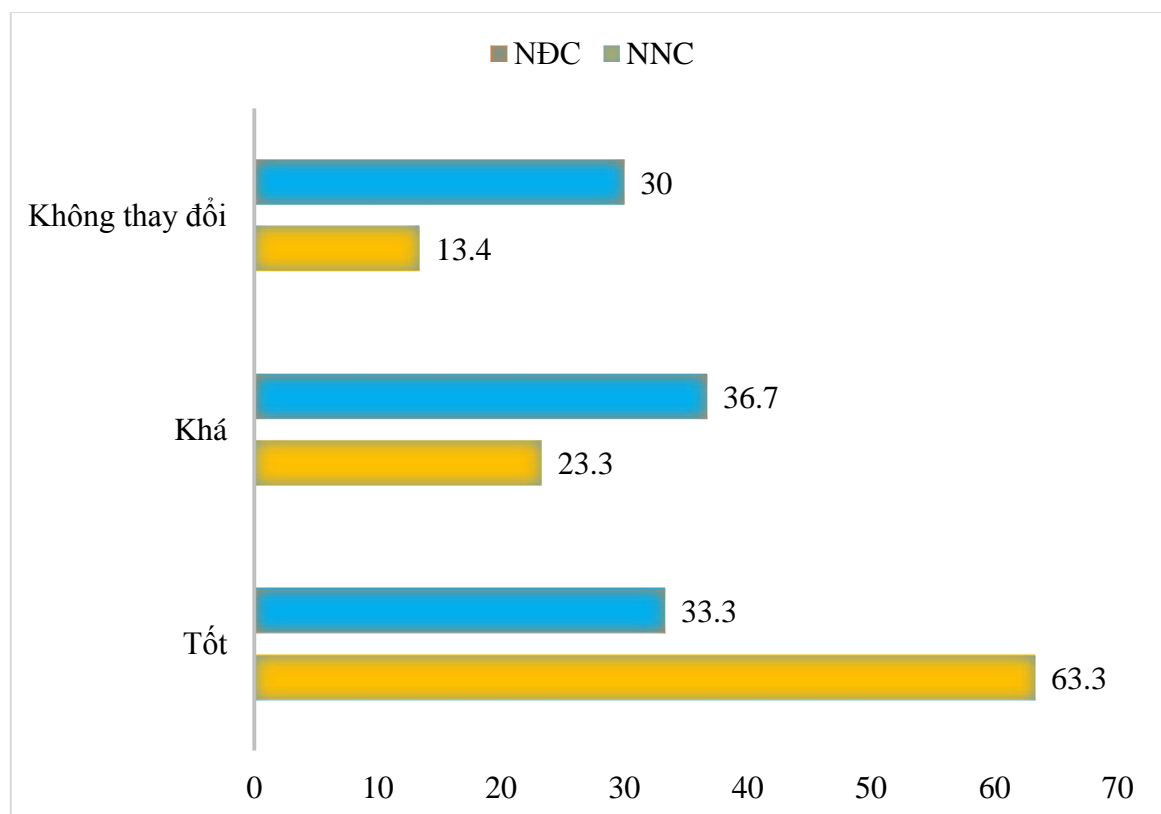
Bảng 3.5. Đặc điểm hình ảnh nội soi dạ dày tá tràng

Đặc điểm	NNC (n=30)		NĐC (n=30)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Độ A	16	53,3	16	53,3	>0,05
Độ B	14	46,7	14	46,7	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có trào ngược độ A (theo phân loại Los Angeles) cao hơn.

3.2. Kết quả điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản bằng Đan chi tiêu dao tán

3.2.1. Hiệu quả điều trị chung

**Biểu đồ 3.5. Hiệu quả điều trị chung**

Nhận xét: Tỷ lệ hiệu quả chung ở NNC đạt tốt hơn NĐC ($p < 0,05$).

3.2.2. Sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

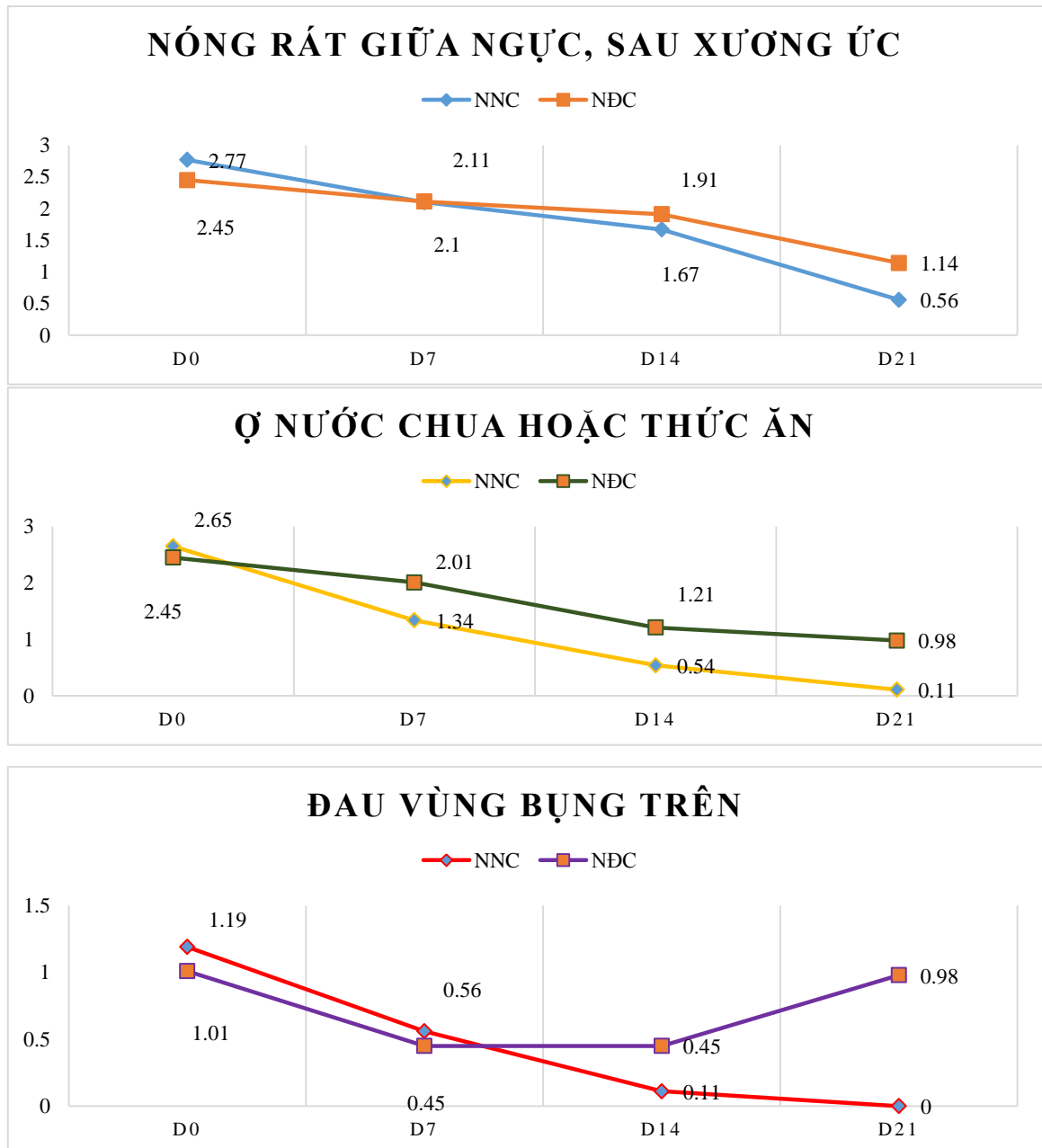
Bảng 3.6. Sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng		NNC (n=30)		NĐC (n=30)		P _{NNC-NĐC}
		n	%	n	%	
Nóng rát giữa ngực, sau xương ức	D ₀	25	83,3	23	76,7	(1)>0,05
	D ₇	18	60,0	20	66,7	(2)>0,05
	D ₁₄	9	30,0	14	46,7	(3)<0,05
	D ₂₁	4	13,3	9	30,0	(4)<0,05
p _{NNC} hoặc p _{NĐC}		(1)<0,05; (2)<0,05; (3)<0,05		(1)<0,05; (2)<0,05; (3)<0,05		
Ợ nước chua hoặc thức ăn	D ₀	19	63,3	19	63,3	(1)>0,05
	D ₇	11	36,7	15	50,0	(2)>0,05
	D ₁₄	5	16,7	10	33,3	(3)<0,05
	D ₂₁	3	10,0	6	20,0	(4)<0,05
p _{NNC} hoặc p _{NĐC}		(1)<0,05; (2)<0,05; (3)<0,05		(1)<0,05; (2)<0,05; (3)<0,05		
Đau vùng bụng trên	D ₀	17	56,7	15	50,0	(1)>0,05
	D ₇	10	33,3	11	36,7	(2)>0,05
	D ₁₄	5	16,7	8	26,7	(3)<0,05
	D ₂₁	0		3	10,0	(4)<0,05
p _{NNC} hoặc p _{NĐC}		(1)<0,05; (2)<0,05; (3)<0,05		(1)<0,05; (2)<0,05; (3)<0,05		
Buồn nôn	D ₀	30	100	30	100	(1)>0,05
	D ₇	24	80,0	21	70,0	(2)>0,05
	D ₁₄	11	36,7	13	43,3	(3)>0,05
	D ₂₁	0	0	0	0	
p _{NNC} hoặc p _{NĐC}		(1)<0,05; (2)<0,05; (3)<0,05		(1)<0,05; (2)<0,05; (3)<0,05		
Khó ngủ ban đêm do nóng rát	D ₀	30	100	30	100	(1)>0,05
	D ₇	13	43,3	18	60,0	(2)<0,05
	D ₁₄	4	13,3	6	20,0	(3)>0,05
	D ₂₁	0	0	0	0	
p _{NNC} hoặc p _{NĐC}		(1)<0,05; (2)<0,05; (3)<0,05		(1)<0,05; (2)<0,05; (3)<0,05		

Chú thích: D₀-D₇ = (5); D₀-D₁₄ = (6); D₀-D₂₁ = (7) và D₀ = (1); D₇ = (2); D₁₄ = (3); D₂₁ = (4)

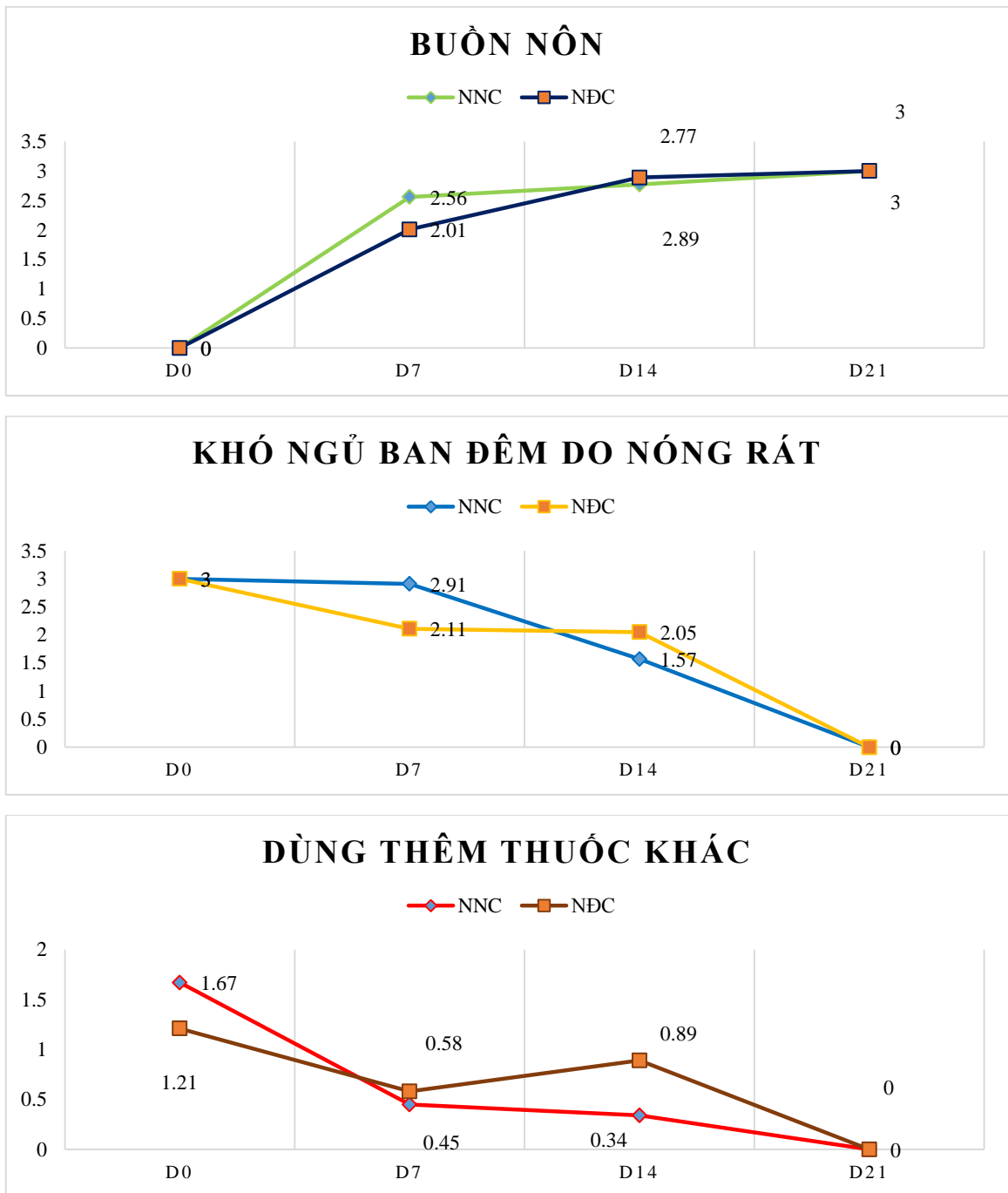
Nhận xét: Các triệu chứng lâm sàng đều được cải thiện tốt sau 21 ngày can thiệp, trong đó NNC cải thiện tốt hơn NĐC.

3.2.3. Sự thay đổi giá trị trung bình điểm GERD-Q tại các thời điểm



Biểu đồ 3.6. Sự thay đổi giá trị trung bình điểm GERD-Q tại các thời điểm nghiên cứu

Nhận xét: Các biểu hiện nóng rát, đau bụng trên hoặc ợ chua đều có sự cải thiện tốt sau điều trị, trong đó NNC tốt hơn NĐC.



Biểu đồ 3.7. Sự thay đổi giá trị trung bình điểm GERD-Q tại các thời điểm nghiên cứu

Nhận xét: Sự cải thiện các nhóm triệu chứng buồn nôn hay khó ngủ cũng cải thiện tốt ở NNC so với NĐC. Trong số này, 100% bệnh nhân không cần dùng thêm thuốc bọc/tráng niêm mạc dạ dày tại thời điểm ngày thứ 21 sau điều trị.

3.3. Tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị

3.3.1. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Bảng 3.7. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Tác dụng không mong muốn	D ₀ (n= 30)	D ₁₀ (n= 30)	D ₂₁ (n=30)
Buồn nôn	0	0	0
Nôn	0	0	0
Sản ngứa	0	0	0
Dị ứng	0	0	0
Đau bụng	0	0	0
Đi ngoài phân lỏng	0	0	0

Nhận xét: Trong quá trình 21 ngày liên tục, không ghi nhận được tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.

3.3.2. Sự thay đổi dấu hiệu sinh tồn

Bảng 3.8. Sự thay đổi dấu hiệu sinh tồn trước-sau điều trị

Dấu hiệu sinh tồn ($\bar{X} \pm SD$)	D ₀ (n= 30)	D ₂₁ (n= 30)	p _{D0-D21}
Mạch (lần/phút)	78,90 ± 4,67	77,72 ± 3,43	>0,05
Huyết áp tâm thu (mmHg)	109,80 ± 15,67	110,07 ± 10,78	>0,05
Huyết áp tâm trương (mmHg)	69,90 ± 11,56	68,67 ± 13,16	>0,05
Huyết áp TB (mmHg)	77,45 ± 8,78	78,56 ± 6,32	>0,05

Nhận xét: Dấu hiệu sinh tồn (mạch, huyết áp) trước và sau 21 ngày điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

3.3.3. Sự thay đổi chỉ số công thức máu trước và sau điều trị

Bảng 3.9. Sự thay đổi chỉ số công thức máu trước và sau điều trị

Chỉ số ($\bar{X} \pm SD$)	D ₀ (n= 30)	D ₂₁ (n= 30)	p _{D0-D21}
Hồng cầu (T/l)	4,00 ± 0,56	3,89 ± 0,76	>0,05
Bạch cầu (G/l)	5,06 ± 1,89	5,99 ± 1,43	>0,05
Tiểu cầu (G/l)	200,09 ± 21,90	189,90 ± 13,44	>0,05
Huyết sắc tố (g/l)	138,90 ± 12,34	135,87 ± 9,66	>0,05
Hematocrit (l/l)	0,369 ± 0,003	0,410 ± 0,034	>0,05

Nhận xét: Các chỉ số công thức máu (hồng cầu, bạch cầu, huyết sắc tố, hematocrit) của bệnh nhân trước và sau điều trị đều nằm trong giới hạn bình thường.

3.3.4. Sự thay đổi chỉ số sinh hóa máu

Bảng 3.10. Sự thay đổi chỉ số sinh hóa máu trước và sau điều trị

Chỉ số sinh hóa ($\bar{X} \pm SD$)	D ₀ (n= 30)	D ₂₁ (n= 30)	p _{D0-D21}
Ure (mmol/l)	3,77 ± 0,58	3,65 ± 0,32	>0,05
Creatinin (μmol/l)	78,90 ± 3,41	80,01 ± 2,66	>0,05
SGOT (U/l)	21,45 ± 0,99	20,00 ± 1,76	>0,05
SGPT (U/l)	19,09 ± 2,05	20,89 ± 3,44	>0,05

Nhận xét: Chỉ số chức năng gan (SGOT, SGPT) và thận (ure, creatinine) của bệnh nhân đều nằm trong giới hạn bình thường trước và sau điều trị.

3.4. Sự ổn định hiệu quả điều trị

Tại thời điểm ngày thứ 28 hẹn tái khám, có 30 bệnh nhân NNC tới khám lại và có 27 bệnh nhân NĐC tới khám lại. 100% bệnh nhân đều duy trì được kết quả điều trị tương đương thời điểm ngày thứ 21 khi ra viện, không bệnh nhân nào có biểu hiện nặng lên hoặc có diễn biến bất thường trong thời điểm 1 tuần sau ra viện.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm tuổi của bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 43,67 tuổi (NNC) và 43,43 tuổi (NĐC). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi có sự phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Quang Dương (2017) khi tuổi TB của tác giả là $43,78 \pm 15,70$ (tuổi), trong đó tập trung nhiều nhất ở nhóm tuổi dưới 29 và thấp nhất ở nhóm tuổi 30 đến 39 và 50 đến 59 tuổi [15], Trịnh Tuấn Dũng (nhóm tuổi thường gặp là 40 đến 49 tuổi), Bồ Kim Phương (tuổi TB là $40,8 \pm 11,2$ (tuổi), nhóm tuổi thường gặp nhất là 30 đến 50 tuổi [39], Nguyễn Văn Vinh (tuổi TB là $43,57 \pm 1,65$ (tuổi), lớn nhất là 90 tuổi và nhỏ nhất là 19 tuổi) [46], Quách Trọng Đức (tuổi TB là $39,4 \pm 11,0$ tuổi)[45], Trần Việt Hùng năm 2008 tuổi trung bình là $43,04 \pm 13,22$ [14], Tạ Long và Đào Văn Long năm 2008 đã ghi nhận thông tin tuổi trung bình là 44 ± 14 [24]. Kết quả này cũng cao hơn một số nghiên cứu của Đoàn Thị Hoài năm 2006, tuổi trung bình bệnh nhân trào ngược thực quản là $40 \pm 10,40$ [20], Nguyễn Cảnh Bình và cộng sự năm 2009 tuổi trung bình là $42,75 \pm 11,07$ [5].

Nguyên nhân gây nên trào ngược dạ dày thực quản thường do ăn uống thất thường hoặc do yếu tố tâm lý làm cho thay đổi môi trường dịch vị dạ dày. Độ tuổi 40 là giai đoạn công việc thuận lợi, tiến triển tốt, nên con người bận rộn hơn, từ đó chế độ ăn uống và nghỉ ngơi không hợp lý gây nên bệnh.

4.1.2. Đặc điểm giới tính của bệnh nhân nghiên cứu

Phân bố giới tính cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nữ mắc bệnh cao hơn nam giới. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Quang Dương, tỷ lệ nữ: nam = 2:1 [15], Trịnh Tuấn Dũng (nữ nhiều hơn nam), Bồ Kim Phương (tỷ lệ nam:nữ = 0,62) [39] nhưng lại có sự khác

biệt với nghiên cứu của Nguyễn Văn Vinh (nam nhiều hơn nữ) [46] hay Nguyễn Đức Tuấn: tỷ lệ bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản là khá tương đương ở hai giới.

Nữ giới thường nhạy cảm, hay lo nghĩ dẫn đến stress nhiều hơn nam giới trong các vấn đề tình cảm, xã hội, công việc... khi lo lắng quá làm hại đến tỳ, tỳ tổn thương làm chức năng thăng giáng không giữ được thể quân bình dẫn đến khí nghịch lên mà gây ợ hơi.

4.1.3. Thời gian mắc bệnh

Trong nghiên cứu này, do chủ động chọn nhóm đối tượng đích là các bệnh nhân được chẩn đoán xác định trào ngược dạ dày thực quản tại thời điểm đến nhập viện và được thăm khám trực tiếp bởi nghiên cứu viên, do đó, hầu hết bệnh nhân của chúng tôi có thời gian mắc bệnh gần (không quá 1 năm), với thời gian trung bình ở NNC là khoảng 4 tháng và ở NĐC là 3,5 tháng. Điều này một phần nào cũng tác động đến kết quả điều trị và hiệu quả cải thiện các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu. Thời gian mắc bệnh không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa NNC và NĐC.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với Nguyễn Đức Tuấn: bệnh nhân nghiên cứu có thời gian mắc trào ngược dạ dày thực quản TB là $7,55 \pm 1,23$ (tháng), NĐC có thời gian mắc bệnh TB là $7,68 \pm 2,00$ (tháng). Ở NNC: Bệnh nhân được chẩn đoán mới trào ngược dạ dày thực quản chiếm tỷ lệ lớn nhất với 54,8%; sau đó là nhóm bệnh nhân có tiền sử trên 1 năm mắc bệnh; tỷ lệ bệnh nhân có thời gian mắc bệnh dưới 3 tháng là 12,9%; thấp nhất ở nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh từ 6 đến 12 tháng (3,2%) và từ 3 đến dưới 6 tháng (6,5%). Ở NĐC: bệnh nhân được chẩn đoán mới chiếm tỷ lệ cao nhất với 35,5%; tiếp theo là nhóm bệnh nhân bị bệnh dưới 3 tháng (25,7%), trên 1 năm (19,4%). Tỷ lệ thấp nhất là ở nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh từ 3 đến dưới 6 tháng và từ 6 đến 12 tháng (đều

bằng nhau và bằng 9,7%). Kết quả sự phân bố về thời gian mắc bệnh ở NNC và NĐC khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thời gian mắc trào ngược dạ dày thực quản TB của bệnh nhân NNC và NĐC khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hay của Nguyễn Quang Dương: Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu có thời gian mắc bệnh > 3 năm chiếm 52,40%, 47,60% bệnh nhân có thời gian bị bệnh ≤ 3 năm.

4.1.4. Phân bố nghề nghiệp

Đối tượng lao động trí óc cao hơn lao động chân tay trong nghiên cứu của chúng tôi. Lý giải cho điều này, chúng tôi cho rằng một phần do đối tượng bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh hầu hết đều là cán bộ hưu trí, có thời gian làm việc công sở hoặc là công chức nhà nước nhiều năm, về hưu, bên cạnh đó là nhóm đối tượng được bảo hiểm tại viện hầu hết đều là cán bộ giảng dạy của các đơn vị lân cận gần khu vực và học sinh, sinh viên của các trường Đại học, cao đẳng thuộc quận Hà Đông. Do vậy, phân bố này có sự thiên lệch khá rõ và chưa thực sự đại diện cho quần thể bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản.

4.1.5. Thói quen sinh hoạt

Các nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy, chế độ sinh hoạt có ảnh hưởng khá lớn đến nguy cơ xuất hiện trào ngược dạ dày thực quản. Một trong những yếu tố thúc đẩy trào ngược xuất hiện hoặc diễn biến nặng hơn là thói quen sử dụng các chất kích thích (hút thuốc lá, uống rượu, cafe) [51].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ này là khá cao ở cả NNC và NĐC. Đây cũng có thể là một trong những yếu tố nguy cơ tác động gây nặng hơn tình trạng trào ngược ở bệnh nhân nghiên cứu.

4.1.6. Phương pháp điều trị đã sử dụng

Thực tế nghiên cứu và cập nhật điều trị trào ngược dạ dày thực quản những năm gần đây cho thấy: Bên cạnh những thành công trong điều trị bệnh

trào ngược của các thuốc kháng tiết acid do đối kháng thụ thể histamin H₂ và ức chế bơm proton, hiện nay vẫn còn những vấn đề điều trị y khoa chưa đạt được đối với bệnh này. Đơn cử như tỷ lệ đáp ứng của thuốc ức chế bơm proton ở liều điều trị trào ngược của bệnh nhân không có bào mòn thực quản là thấp hơn 30% ở bệnh nhân có bào mòn thực quản, và trên hết vẫn còn khoảng 16% vẫn còn các triệu chứng trong khi điều trị với thuốc ức chế bơm proton [26]. Các bệnh nhân thường có các triệu chứng trào ngược là do thuốc ức chế bơm proton không thể làm giảm tiết của các enzym tiêu hóa, muối mật mà các enzym tiêu hóa, muối mật này cũng có khả năng gây các triệu chứng trào ngược. Đồng thời, thuốc chế bơm proton cũng không làm tăng cơ chế bảo vệ trong trào ngược hay cải thiện tình trạng làm rỗng dạ dày [50],[51].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù thời gian phát hiện trào ngược dạ dày thực quản là không dài, so với một số các nghiên cứu khác, tuy nhiên, hầu hết bệnh nhân đều đã sử dụng cả y học hiện đại, y học cổ truyền, thực phẩm chức năng... trong điều trị. Điều này một phần có thể do đối tượng nghiên cứu phần lớn là lao động trí óc, do đó, ý thức về việc điều trị sớm và kịp thời bệnh cũng cao hơn so với các nghiên cứu khác. Bệnh nhân cũng đã sử dụng nhiều phương pháp can thiệp trong điều trị nhưng một là hiệu quả chưa cao, hai là bệnh nhân thường có tâm lý không điều trị tiếp tục khi một hoặc một trong nhiều triệu chứng khó chịu không có sự cải thiện đáng kể, do đó, lại tiếp tục tìm đến một phương pháp khác, hoặc thường kết hợp nhiều phương pháp mong cải thiện triệu chứng. Về mặt lý thuyết, điều này có thể gây ảnh hưởng không thuận chiều đến kết quả điều trị (xấu đi hoặc tốt lên, phụ thuộc từng cơ địa bệnh nhân), hoặc làm nhiều sự cải thiện triệu chứng cả lâm sàng và cận lâm sàng. Tuy nhiên, thực tế cho thấy với việc sử dụng quá nhiều liệu pháp can thiệp và phối hợp nhiều liệu pháp can thiệp chưa thực sự mang lại hiệu quả đáng kể cho nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.7. Hình ảnh nội soi trước can thiệp

Do việc thử nghiệm được tiến hành với liệu trình 21 ngày liên tục, nên chúng tôi chủ động lựa chọn những bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản mức độ A và mức độ B là mức độ nhẹ và trung bình để đánh giá. Thực tế cho thấy, không phải bệnh nhân nào trào ngược dạ dày thực quản cũng xuất hiện hình ảnh tổn thương trên nội soi, do đó Rome IV ra đời đã thay đổi khoảng 70% NERD ở Rome III, tuy nhiên, vẫn còn nhiều tranh luận [50]. Để đảm bảo chẩn đoán khu trú và tập trung trên một nhóm bệnh nhân ưu tiên, chúng tôi đã quyết định đưa tiêu chí nội soi làm tiêu chí đánh giá và chẩn đoán đầu vào, do trong điều kiện kỹ thuật giới hạn, chúng tôi chưa có điều kiện thực hiện các liệu pháp đo pH 24 giờ trên tất cả các bệnh nhân nghiên cứu.

4.2. Kết quả điều trị trào ngược dạ dày thực quản của bài thuốc Đan chi tiêu dao tán

4.2.1. Hiệu quả chung

Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 21 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có hiệu quả điều trị tốt ở NNC cao hơn NĐC khá rõ ràng (63,3% so với 33,3% - biểu đồ 3.5). Tỷ lệ không hiệu quả trong NNC của chúng tôi cũng thấp hơn với 13,4% so với 30% ở NĐC.

Trong nghiên cứu này, để điều trị hội chứng trào ngược dạ dày thực quản cho nhóm đối chứng, chúng tôi lựa chọn phác đồ Omeprazole và Gastropulgite phác đồ kinh điển được Hội đồng đề cương chấp nhận cho sử dụng – đồng thời cũng đảm bảo việc cải thiện triệu chứng cho tất cả các bệnh nhân – so với NNC chỉ dùng đơn độc bài thuốc Đan chi tiêu dao tán. Mặc dù liệu trình can thiệp đánh giá chỉ là 3 tuần, tuy nhiên, những hiệu quả rõ ràng và vượt trội của thuốc nghiên cứu so với thuốc chứng đã phần nào tự lý giải. Điều này được khẳng định không chỉ qua hiệu quả chung mà còn được chứng minh qua sự cải thiện của từng triệu chứng lâm sàng cụ thể.

So sánh với một số tác giả khác, chúng tôi thấy kết quả như sau: Nguyễn Đức Tuấn: Cam thảo bạch thực thang gia giảm sau 21 ngày điều trị, hiệu quả tốt đạt 61,3%; khá đạt 25,8%, không hiệu quả chiếm tỷ lệ 12,9%; cải thiện hình ảnh nội soi dạ dày tá tràng theo hướng tăng độ A, giảm độ B theo phân loại Los Angeles. Nguyễn Quang Dương: Tuyên phúc đại giả thang làm giảm rõ rệt các triệu chứng lâm sàng hay gặp ở bệnh nhân GERD như nóng rát ợ chua, khó ngủ ban đêm và phải dùng thêm các thuốc bọc niêm mạc dạ dày. Đồng thời, cải thiện mức độ tổn thương trên hình ảnh nội soi thực quản sau điều trị 21 ngày. Kết quả chung sau điều trị: Kết quả điều trị tốt 15,90%, khá 52,40%, trung bình 27 %, kém 4,80%. Tổng hiệu quả điều trị chung là 95,3%.

4.2.2. Sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng

Biểu hiện triệu chứng lâm sàng được cải thiện rõ rệt chính là một trong những tiêu chí quan trọng để bệnh nhân tiếp tục điều trị. Đây đồng thời cũng là một trong những tiêu chí để đánh giá hiệu quả điều trị chung. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng bộ câu hỏi GERD-Q để đánh giá sự thay đổi các triệu chứng cơ năng thông qua bảng hỏi. Mức đánh giá được xếp thành bảng phân loại và bảng điểm trung bình. Để thuận tiện cho việc bàn luận kết quả nghiên cứu, phần này sẽ được thống nhất báo cáo kết quả ở mục 4.2.3 giữa sự thay đổi điểm trung bình và thay đổi phân loại.

4.2.3. Sự thay đổi giá trị trung bình điểm GERD-Q

Triệu chứng nóng rát giữa ngực và sau xương ức được đánh giá với mức tối đa là 3 điểm cho biểu hiện khó chịu nhất và 0 điểm với mức không triệu chứng. Đối với biểu hiện này, lâm sàng thường là triệu chứng khiến bệnh nhân bắt buộc phải đi khám, đồng thời cũng là triệu chứng kéo theo nhiều biểu hiện khác về giấc ngủ, ăn uống hay cảm giác mệt mỏi, khó chịu. Với mức điểm trung bình vào các thời điểm đánh giá là ngày D₀; ngày D₇; D₁₄

và D₂₁ khi kết thúc điều trị, chúng tôi nhận thấy điểm trung bình trước và sau can thiệp có sự cải thiện rõ rệt ở NNC và NĐC, tuy nhiên NNC có sự cải thiện tốt hơn ($p < 0,05$ tại thời điểm ngày thứ 21). Về mức độ nóng rát, các biểu hiện đều giảm dần theo thời gian theo dõi (bảng 3.6).

Với biểu hiện ợ chua hoặc thức ăn, khảo sát này cho thấy đây cũng là biểu hiện thường gặp ở bệnh nhân, nhưng cảm giác khó chịu xuất hiện thường là ợ chua kèm ợ nóng. Chính cảm giác nóng rát này khiến bệnh nhân thường xuyên mất ngủ và bức bối. Luồng nước chua trào lên miệng cũng làm buổi sáng bệnh nhân thường có cảm giác đắng miệng và ăn không ngon miệng hay không muốn ăn. Tuy nhiên, so với NNC chỉ dùng đơn thuần Đan chi tiêu dao tán, hiệu quả cải thiện của NĐC cũng chưa thực sự rõ nét (dùng Omeprazole và Gastropulgite), sự cải thiện ở NNC theo phân loại và cả điểm trung bình tỏ ra có ưu thế hơn hẳn (NNC TB là $0,11 \pm 0,04$ và NĐC là $0,98 \pm 0,11$).

Đau bụng hay đau thượng vị thường xuất hiện sau biểu hiện nóng rát hay ợ chua/thức ăn. Đối với một số bệnh nhân, biểu hiện này rõ ràng thành từng cơn đau quặn khiến bệnh nhân không ăn uống được bởi đau xuất hiện có thể lúc no (ngay sau ăn) hay lúc đói hoặc không liên quan đến bữa ăn. Đối với bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản và đối với bệnh nhân của chúng tôi, biểu hiện này không thực sự rõ ràng và cũng không xuất hiện ở toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu. Do đó, sự cải thiện triệu chứng cũng như hiệu quả có thể chưa đánh giá chính xác được tác dụng của thuốc. Biểu đồ 3.6 thể hiện kết quả khác biệt khá rõ ràng giữa NNC và NĐC khi tần suất đau ở NNC về 0 bệnh nhân ngày D₂₁ và điểm TB là $0,98 \pm 0,56$ ở NĐC ($p < 0,01$).

Với biểu hiện buồn nôn, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 100% bệnh nhân đều nhập viện đều có triệu chứng. Tuy nhiên, đến thời điểm ngày ra viện (D₂₁), con số này chỉ còn là 0 bệnh nhân. Buồn nôn là một trong những triệu chứng được cải thiện tốt nhất trong khảo sát này.

Đau, nóng rát, buồn nôn, ợ chua góp phần tác động làm chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân giảm sút rõ rệt do triệu chứng khó chịu gây ra. Do đó, nếu cải thiện được các triệu chứng kể trên, giấc ngủ của bệnh nhân sẽ được cải thiện cả về chất và lượng. Trong quá trình thu thập dữ liệu khảo sát, nghiên cứu viên bên cạnh việc thu thập các thông tin về số giờ ngủ, thời gian ngủ liên tục không tỉnh giấc, cảm giác dễ chịu sau khi ngủ dậy, số lần thức dậy đêm, số lần ngủ lại ngay hay số lần khó ngủ..., chúng tôi còn đặc biệt quan tâm đến việc bệnh nhân đi vào giấc ngủ vào thời điểm bắt đầu lên giường. Điều này có ý nghĩa khá quan trọng, bởi nó không chỉ phản ánh sự tin tưởng của bệnh nhân trong điều trị mà nó còn thể hiện sự cải thiện của các triệu chứng chính khiến bệnh nhân nhập viện và chấp nhận việc theo dõi điều trị. Sự cải thiện điểm số trung bình theo điểm GERD-Q và tình trạng giấc ngủ hoàn toàn tốt vào ngày thứ 21 ở cả NNC và NĐC đã cho thấy hiệu quả điều trị của cả Đan chi tiêu dao tán và liệu pháp phối hợp thuốc bọc niêm mạc + giảm tiết acid ở NĐC. Điều này đồng thời cũng chứng minh hiệu quả tương đương của Đan chi tiêu dao so với thuốc y học hiện đại – bằng 1 bài thuốc, và 1 lần uống thay vì dùng 2 loại thuốc.

Với nhóm bệnh nhân được chẩn đoán mới hay có thời gian mắc bệnh dưới 6 tháng, hiệu quả điều trị thường tốt hơn nhóm bệnh nhân có thời gian mắc GERD lâu hơn. Một trong những hạn chế của nghiên cứu này là chúng tôi không tiến hành nội soi lại cho bệnh nhân tại thời điểm ngày thứ 21 khi kết thúc can thiệp, do muốn đánh giá sự ổn định của việc cải thiện triệu chứng hơn là hình ảnh nội soi. Bên cạnh đó, cũng cần khẳng định rằng, mục tiêu của điều trị là giảm triệu chứng khó chịu cho bệnh nhân để nâng cao chất lượng cuộc sống là quan trọng hơn cả. Việc thuyết phục và tư vấn để bệnh nhân chấp nhận nội soi lại lần 2 sau 21 ngày điều trị cũng gặp không ít khó khăn, tuy nhiên, kết quả sự cải thiện triệu chứng lâm sàng cũng phần nào đã chứng

minh hiệu quả ban đầu của Đan chi tiêu dao tán trong điều trị bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản.

Lý giải về kết quả thu được, chúng tôi nhận thấy rằng:

Thứ nhất, về bài thuốc Đan chi tiêu dao tán:

Các phân tích về dược lý học lâm sàng và phối ngũ lập phương đã nói ở trên đều cho thấy bài thuốc có tác dụng tốt trong việc điều trị các chứng can khí uất, ứ huyết.

+ Sài hồ sơ can giải uất là chủ dược.

+ Đương qui, Bạch thược bổ huyết dưỡng can, hòa vinh.

+ Bạch linh, Bạch truật, Cam thảo kiện tỳ bổ trung.

+ Sinh khương dùng với Quy Thược để điều hòa khí huyết, Bạc hà có tác dụng thanh phát nên giúp khí cơ thông xướng hỗ trợ Sài hồ sơ can giải uất.

Tổng thể bài thuốc hợp lại dùng thành một bài có tác dụng sơ can lý tỳ, hòa vinh dưỡng huyết, có tác dụng tốt trong điều trị trào ngược dạ dày thực quản.

Thứ hai, về thuốc đối chứng là Omeprazole và Gastropulgite:

+ Omeprazol ức chế sự bài tiết acid của dạ dày do ức chế có hồi phục hệ enzym hydro - kali adenosin triphosphatase (bơm proton) ở tế bào viền của dạ dày. Tác dụng nhanh, kéo dài nhưng hồi phục được. Đạt tác dụng tối đa sau khi uống thuốc 4 ngày. PPI là các tiền thuốc. Sau khi uống, thuốc được chuyển từ dạng không có hoạt tính trở thành dạng có hoạt tính. PPI không bền trong môi trường acid nên được bào chế ở dạng bao tan trong ruột để bảo vệ thuốc. Sau khi đi qua dạ dày, màng bao sẽ tan rã tại ruột non, PPI được hấp thu vào máu nơi chúng có thời gian bán thải tương đối ngắn, khoảng 1-1,5 giờ. Hiệu quả của PPI kéo dài hơn nhiều khoảng thời gian này, do chất chuyển hóa có hoạt tính liên kết không thuận nghịch với bơm proton H⁺/K⁺-ATPase ở tế bào viền, ngăn cản sự bài xuất của các ion H⁺ vào dịch vị trong 10-14 giờ. Tác dụng ức chế tiết acid của PPI cần ít nhất sau 5 ngày để đạt hiệu

quả cao nhất. Tuy nhiên, đây là tác dụng không hoàn toàn; khoảng 1/4 số bơm proton trong mỗi tế bào viền vẫn hoạt động ngay cả khi dùng liều cao PPI. Gastrin là hormon kích thích tế bào viền tiết acid dịch vị. Khi PPI ức chế sản xuất acid dịch vị, gastrin sẽ được giải phóng nhiều hơn để chống lại sự giảm acid của dạ dày, từ đó mà giảm triệu chứng.

+ Gastropulgate: Với khả năng đệm trung hòa, Gastropulgate có tác dụng kháng acide không hồi ứng. Nhờ khả năng bao phủ đồng đều, Gastropulgate tạo một màng bảo vệ và dễ liên sẹo trên niêm mạc thực quản và dạ dày. Ngoài ra Gastropulgate còn có tác dụng cầm máu tại chỗ, chống loét và sinh chất nhầy. Tất cả tính chất này đóng góp vào việc bảo vệ và hồi phục niêm mạc dạ dày.

Hai thuốc này khi phối hợp với nhau làm tăng tác dụng cộng gộp, từ đó mà có tác dụng cải thiện tốt triệu chứng lâm sàng.

Thứ ba, về phương pháp thực hiện chế độ ăn, chế độ sinh hoạt phối hợp:

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh vai trò của ăn uống và chế độ sinh hoạt đối với bệnh lý dạ dày nói chung và trào ngược dạ dày nói riêng. Giảm sử dụng các chất kích thích, tăng cường ăn rau xanh, hoa quả, nghỉ ngơi sớm, tránh căng thẳng chính là những biện pháp hữu hiệu giúp góp phần nâng cao hiệu quả điều trị cũng như cải thiện một cách tốt nhất các triệu chứng.

4.3. Tác dụng không mong muốn của phương pháp can thiệp

Trong quá trình diễn ra nghiên cứu này (21 ngày liên tục), NNC không ghi nhận được tác dụng không mong muốn nào trên lâm sàng. Bệnh nhân ăn ngủ, đại tiểu tiện bình thường, không bệnh nhân nào có biểu hiện dị ứng, sản ngứa hoặc đau bụng khi dùng thuốc.

Sau 21 ngày điều trị, chỉ số mạch và huyết áp của bệnh nhân đều nằm trong giới hạn bình thường. Sự thay đổi trước và sau điều trị theo hướng ổn định dần các chỉ số này ($p > 0,05$).

Các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê trước và sau điều trị ($p > 0,05$)

Chức năng gan thận của bệnh nhân thay đổi trước và sau điều trị theo hướng ổn định xung quanh giá trị bình thường ($p > 0,05$).

Như vậy, sau 21 ngày điều trị liên tục bằng bài thuốc Đan chi tiêu dao tán trên nhóm đối tượng trào ngược dạ dày thực quản, chúng tôi không ghi nhận bất cứ biểu hiện lâm sàng bất thường nào trên bệnh nhân, các chỉ số cận lâm sàng (chức năng gan, thận) đều nằm trong giới hạn bình thường ở các thời điểm trước, trong và sau khi dùng thuốc.

4.4. Sự duy trì kết quả điều trị sau 7 ngày kết thúc điều trị

Tại thời điểm ngày thứ 28 hẹn tái khám, có 30 bệnh nhân NNC tới khám lại và có 27 bệnh nhân NĐC tới khám lại. 100% bệnh nhân đều duy trì được kết quả điều trị tương đương thời điểm ngày thứ 21 khi ra viện, không bệnh nhân nào có biểu hiện nặng lên hoặc có diễn biến bất thường trong thời điểm 1 tuần sau ra viện.

Kết quả này đã phần nào chứng minh hiệu quả của y học cổ truyền trong điều trị nhóm bệnh lý tiêu hóa khá “dai dẳng” này. Tuy nhiên, trong quá trình thực hiện nghiên cứu, bên cạnh việc dùng thuốc, chúng tôi cũng hướng dẫn bệnh nhân chế độ ăn uống và nghỉ ngơi, sinh hoạt điều độ và uống thuốc đúng giờ, do đó, hiệu quả của thuốc tốt và kết quả được duy trì khá ổn định.

KẾT LUẬN

Qua thời gian 21 ngày điều trị với thiết kế nghiên cứu can thiệp lâm sàng có đối chứng trên 60 bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản được chia thành hai nhóm tương đồng về tuổi, giới, nghề nghiệp và thời gian mắc bệnh, một nhóm dùng Đan chi tiêu dao tán, một nhóm dùng Omeprazole và Gastropulgite cho chúng tôi hai kết luận sau:

1. Kết quả điều trị trào ngược dạ dày thực quản bằng bài thuốc Đan chi tiêu dao tán

- Hiệu quả chung: Tốt đạt 63,3%; khá là 23,3%; có 13,4% bệnh nhân không cải thiện. Khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

- Sự cải thiện triệu chứng lâm sàng: Cải thiện tốt các biểu hiện lâm sàng của hội chứng trào ngược dạ dày thực quản:

+ Nóng rát giữa ngực, sau xương ức cải thiện tốt, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm đối chứng ($p < 0,05$)

+ Ợ nước chua hoặc thức ăn cải thiện tương đương ở NNC và NĐC

+ Đau vùng bụng trên cải thiện tốt hơn ở NNC.

+ Buồn nôn cải thiện tốt, tương đương giữa NNC và NĐC

+ Khó ngủ ban đêm cải thiện tương đương giữa NNC và NĐC

+ 100% bệnh nhân NNC và NĐC không phải dùng thêm thuốc bọc/tráng niêm mạc dạ dày.

- Điểm GERD-Q của từng hạng mục triệu chứng đều cải thiện tốt tại thời điểm ngày thứ 21.

2. Tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị

Trong thời gian 21 ngày dùng thuốc, không ghi nhận được tác dụng không mong muốn của thuốc, bệnh nhân ăn ngủ tốt, dấu hiệu sinh tồn ổn định, chỉ số công thức máu và sinh hóa máu trong giới hạn bình thường.

Tại thời điểm ngày thứ 28 tái khám, 100% bệnh nhân không có biểu hiện bất thường hoặc nặng lên. Kết quả được duy trì tốt tại thời điểm sau 7 ngày kết thúc điều trị.

KIẾN NGHỊ

Từ những kết quả thu được ở trên về hiệu quả của bài thuốc Đan chi tiêu dao tán, chúng tôi xin kiến nghị về việc có thêm những nghiên cứu sâu hơn, với số lượng bệnh nhân lớn hơn, thời gian dài hơn nhằm có được những đánh giá sâu hơn về sự cải thiện không chỉ triệu chứng lâm sàng mà còn cải thiện mức độ bệnh và tình trạng bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. **Nguyễn Hòa Bình** (1996), Góp phần nghiên cứu vấn đề nhiễm Helicobacter Pylori trong viêm loét dạ dày tá tràng mãn tính, *Nội khoa*, II, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 28, 32.
2. **Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương và cộng sự** (2004). *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, tập I, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, 634.
3. **Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương và cộng sự** (2004). *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, tập II, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, 850.
4. **Bộ môn mô học và phôi thai học Trường Đại học Y Hà Nội** (2014). *Bài giảng giải phẫu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 400 - 402.
5. **Bộ môn Ngoại Trường Đại học Y Hà Nội** (2009), *Bệnh học ngoại khoa*, I, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 21- 34.
6. **Bộ môn Nội y học cổ truyền Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam** (2015). *Bài giảng Bệnh học Nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 91 - 95.
7. **Bộ môn Nội y học cổ truyền Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam** (2015). *Bài giảng Điều trị học Nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 56 - 58.
8. **Bộ Y tế** (2017). *Dược thư quốc gia Việt Nam*, II, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 747-748
9. **Bộ Y tế** (2018). *Dược điển Việt Nam, lần xuất bản thứ năm*, 2, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 1076, 1083, 1095-1096, 1194, 1243, 1264.

10. **Bộ Y tế** (2015). *Thông tư số 05/2015/TT-BYT Ban hành danh mục thuốc đông y, thuốc từ dược liệu và vị thuốc y học cổ truyền thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế*, ngày 17 tháng 3 năm 2015.
11. **Hoàng Bảo Châu** (1999). *Nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, 95 - 100.
12. **Nguyễn Ngọc Chức, Nguyễn Khánh Trạch, Trần Văn Hợp** (2000). Nghiên cứu mối liên hệ giữa tỷ lệ viêm dạ dày, viêm tá tràng mãn tính và nhiễm *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân loét hành tá tràng, *Tạp chí Nội khoa (chuyên đề tiêu hóa)*, 1, 48-52.
13. **Phạm Quang Cử** (2010). *Bệnh các cơ quan tiêu hóa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 92- 101.
14. **Đỗ Thị Cương, Nguyễn Thị Oanh** (1995). Nhận định về tác dụng của Famotidin (biệt dược Quanmatel) trong điều trị loét dạ dày tá tràng, *Báo cáo hội nghị khoa học Bệnh viện E*, 5- 6.
15. **Nguyễn Quang Dương** (2017). *Bước đầu đánh giá tác dụng của bài thuốc “Tuyên phúc đại giả thang” trong điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
16. **Nguyễn Ngọc Hàm, Nguyễn Thị Tân, Nguyễn Khánh Trạch và cộng sự** (1991). Cimetidin điều trị loét hành tá tràng tại Việt Nam, *Báo cáo hội nghị Tiêu hóa – gan mật Toàn quốc*, 45 – 47.
17. **Đoàn Hồng Hạnh, Nguyễn Ngọc Hàm** (1991). Sự kết hợp H.P với viêm loét dạ dày tá tràng qua kết quả xét nghiệm vi sinh vật từ bệnh phẩm sinh thiết niêm mạc dạ dày, *Hội thảo điều trị loét hành tá tràng ở Việt Nam trong tương lai*, 56 - 57.
18. **Lê Thị Hồng Hoa** (1994). *Bước đầu đánh giá tác dụng của viên VIFATA trong điều trị viêm loét dạ dày tá tràng*, Luận văn tốt nghiệp Bác Sĩ chuyên khoa II, Trường Đại Học Y Hà Nội.

19. **Học viện Quân y** (2007). *Sinh lý học*, tập I, Nhà xuất bản Hà Nội, 253-266.
20. **Trần Văn Hợp, Tạ Long, Võ Minh Đạo** (1994). Mô bệnh học niêm mạc dạ dày ở bệnh nhân loét tá tràng trước và sau điều trị Trymo kết hợp với Amoxicilin và Metronidazol, *Hội nghị tiêu hóa Việt Nam - Hà Nội*, 90 – 92.
21. **Nguyễn Xuân Hương** (2008). *Các phương pháp bào chế đông dược*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 250.
22. **Nguyễn Xuân Huyền** (1993). Tác dụng giảm đau và chống toan của Alusi trong điều trị loét hành tá tràng, *Báo cáo đề tài nghiên cứu khoa học cấp Bộ*, 78 – 79.
23. **Nguyễn Phước Bửu Kim** (1993). Sinh lý bệnh của loét dạ dày tá tràng, *Y học thực hành*, 2, 5-10.
24. **Nguyễn Nhược Kim** (2009). *Phương tế học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 53- 54.
25. **Khoa tiêu hóa - Bệnh Viện Bạch Mai** (2008). *Nội soi tiêu hóa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 68 - 69.
26. **Phạm Khuê** (1978). Tình hình bệnh nội khoa ở miền Bắc qua điều tra trên 107.398 người, *Chương trình nghiên cứu khoa học Y dược*, 82.
27. **Đặng Ngọc Ký** (1991). Thoái hóa niêm mạc dạ dày, *Bách khoa thư bệnh học I*, Trung tâm quốc gia biên soạn từ điển bách khoa Việt Nam, 265-268.
28. **Trần Văn Kỳ** (1997). *Đông y điều trị tiêu hóa gan mật*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 23 - 33.
29. **Trần Văn Kỳ** (2005). *Dược học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 92, 397, 491, 702, 709, 759, 781.

30. **Nguyễn Tuyết Lan** (1999). *Đánh giá tác dụng điều trị loét hành tá tràng có Helicobacter Pylori của nhóm thuốc AMA*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
31. **Đỗ Tất Lợi** (2005). *Cây thuốc vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 44 - 47, 55 - 58, 65 - 66, 222 - 223, 366 - 368, 481- 482, 595 - 598, 633 - 634, 863 - 868.
32. **Đỗ Tất Lợi** (2015). *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
33. **Hoàng Gia Lợi** (1994). Vấn đề dùng kháng sinh điều trị bệnh dạ dày tá tràng, *Tạp chí Nội khoa*, 2, 17, 20.
34. **Tạ Long** (1992). Một vài đặc điểm dịch tễ học của bệnh loét dạ dày trong quân đội, *Tạp chí Nội khoa*, 1 - 5.
35. **Nguyễn Hoài Nam** (1995). Nhận định tác dụng của Cimetidin trong điều trị loét hành tá tràng, *Báo cáo hội nghị khoa học bệnh viện E*, 7-9.
36. **Nguyễn Thiện Nguyên** (1991). Helicobacter Pylori đóng vai trò gì trong bệnh loét dạ dày tá tràng, *Hội thảo về điều trị loét hành tá tràng ở Việt Nam trong tương lai*.
37. **Nguyễn Thị Oanh** (1993). Đánh giá tác dụng giảm đau chống toan của Gastropulgite điều trị loét dạ dày tá tràng ở Việt Nam, *Hội thảo về loét dạ dày tá tràng*.
38. **Nguyễn Thị Oanh** (1995). Bước đầu đánh giá kết quả điều trị loét dạ dày tá tràng bằng Omeprazol kết hợp với Amoxicilin, *Báo cáo hội nghị bệnh viện E*, 9-11.
39. **Bồ Kim Phương** (2012). Nghiên cứu ứng dụng bảng GERD-Q trong chẩn đoán và theo dõi đáp ứng điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản, *Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 16(3), 44 – 49.

40. **Hoàng Duy Tân, Hoàng Anh Tuấn** (2009). *Phương tế học*, Nhà xuất bản Thuận Hóa, 165 - 168.
41. **Phạm Lan Thanh, Nguyễn Thị Nhuận** (1987). Nghiên cứu tác dụng hạ toan của thuốc “Ô kim” trên 82 bệnh nhân loét hành tá tràng đa toan, *Công trình Nghiên cứu Khoa học viện Y học cổ truyền*.
42. **Nguyễn Văn Toàn** (2001). *Nghiên cứu tác dụng điều trị phối hợp thuốc y học cổ truyền BNC trong điều trị viêm loét dạ dày mãn tính có HP*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
43. **Hải Thượng Lãn Ông - Lê Hữu Trác** (1997). *Hải Thượng y tông tâm lĩnh*, II, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 482 - 492.
44. **Phạm Nhật Vinh, Bùi Hữu Hoàng** (2011). Đặc điểm lâm sàng, nội soi và các yếu tố liên quan của bệnh trào ngược dạ dày thực quản, *Tạp chí Nghiên cứu Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 15(2), 71 – 77.
45. **Nguyễn Đức Tuấn** (2018). *Đánh giá tác dụng của bài thuốc Cam thảo bạch thược gia giảm trong điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
46. **Nguyễn Văn Vinh** (2017). Nghiên cứu hình ảnh nội soi đường tiêu hóa và đặc điểm lâm sàng bệnh trào ngược dạ dày thực quản tại Bệnh viện Quân Y 121, *Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học*, Bệnh viện Quân Y 121, 67 - 77.
47. **Viện Dược liệu** (2004). *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, I, II, Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật, Hà Nội, 158, 210, 326, 383.

TIẾNG ANH

48. **Hosseinkhani A, Lankarani KB, Mohagheghzadeh A et al** (2017). An Evidence-based Review of Medicinal Herbs for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD), *Curr Drug Discov Technol*, 15(4), 305–314.

49. **Murdani Abdullah, Dadang Makmun, Ari Fahrial Syam et al** (2016). Prevalence, Risk Factors and Socio-epidemiological Study of Gastroesophageal Reflux Disease: An Urban Population Based Study in Indonesia, *Asian Journal of Epidemiology*, 9, 18-23
50. **Leonardo Frazzoni, Marzio Frazzoni, Nicola de Bortoli et al** (2018). Critical appraisal of Rome IV criteria: hypersensitive esophagus does belong to gastroesophageal reflux disease spectrum, *Ann Gastroenterol*, 31(1), 1–7.
51. **Randa Mostafa** (2008). Rome III: The functional gastrointestinal disorders, third edition, 2006, *World J Gastroenterol*, 14(13), 2124–2125.
52. **Salehi M, Karegar-Borzi H, Karimi Met al** (2017). Medicinal Plants for Management of Gastroesophageal Reflux Disease: A Review of Animal and Human Studies, *J Altern Complement Med*, 23(2), 82-95.
53. **Kenneth R., De Vaul** (2005). Update guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease, *Americal journal of Gastroenterology*. 100, 190-200.
54. **Klaus F.R Schiller, Roy Kockel, Richard H.Hunt et al** (2002). *Atlas of Gastrointestinal Endoscopy and Related Pathology*, 2nd edition, Wiley-Blackwell, USA, 790.
55. **Fujiwara Y, Higuchi K** (2005). Prevalence of gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease symptoms in Japan, *Juornal of gastroenterlogy and hepatology*, 20, 26-29.

Phụ lục 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Bộ Y tế

ID:.....

Bệnh viện Tuệ Tĩnh

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

A. Thông tin chung hành chính

- Tuổi:..... Giới:.....
- Nghề:..... → Phân loại: Chân tay Trí óc

B. Thông tin chung về bệnh

- Thời gian mắc bệnh:.....tháng hoặc.....năm
- Thói quen sinh hoạt: Thức khuya (sau 22h) Chè/cafe
 Hút thuốc lá Dùng rượu/chè/cà phê
- Đã điều trị: YHHD YHCT TPCN Khác.....
- Thể bệnh YHCT: Can vị uất nhiệt Can khí phạm vị

C. Hỏi bệnh: Điểm GERD-Q

1. Nóng rát giữa ngực, sau xương ức (ngày/tuần)

- D₀ Điểm (ngày (điểm)) 0 (0) 1 (1) 2 hoặc 3 (2) 4 – 7 (3)
D₁₀ Điểm (ngày (điểm)) 0 (0) 1 (1) 2 hoặc 3 (2) 4 – 7 (3)
D₂₁ Điểm (ngày (điểm)) 0 (0) 1 (1) 2 hoặc 3 (2) 4 – 7 (3)

2. Ở nước chua hoặc thức ăn từ dạ dày lên cổ họng/miệng (ngày/tuần)

- D₀ Điểm (ngày (điểm)) 0 (0) 1 (1) 2 hoặc 3 (2) 4 – 7 (3)
D₁₀ Điểm (ngày (điểm)) 0 (0) 1 (1) 2 hoặc 3 (2) 4 – 7 (3)
D₂₁ Điểm (ngày (điểm)) 0 (0) 1 (1) 2 hoặc 3 (2) 4 – 7 (3)

3. Đau vùng bụng trên (ngày/tuần)

- D₀ Điểm (ngày (điểm)) 0 (3) 1 (2) 2 hoặc 3 (1) 4 – 7 (0)
D₁₀ Điểm (ngày (điểm)) 0 (3) 1 (2) 2 hoặc 3 (1) 4 – 7 (0)
D₂₁ Điểm (ngày (điểm)) 0 (3) 1 (2) 2 hoặc 3 (1) 4 – 7 (0)

4. Buồn nôn (ngày/tuần)

D₀ Điểm (ngày (điểm)) □ 0 (3) □ 1 (2) □ 2 hoặc 3 (1) □ 4 – 7 (0)

D₁₀ Điểm (ngày (điểm)) □ 0 (3) □ 1 (2) □ 2 hoặc 3 (1) □ 4 – 7 (0)

D₂₁ Điểm (ngày (điểm)) □ 0 (3) □ 1 (2) □ 2 hoặc 3 (1) □ 4 – 7 (0)

5. Khó ngủ ban đêm do nóng rất sau xương ức và/hoặc (ngày/tuần)

D₀ Điểm (ngày (điểm)) □ 0 (0) □ 1 (1) □ 2 hoặc 3 (2) □ 4 – 7 (3)

D₁₀ Điểm (ngày (điểm)) □ 0 (0) □ 1 (1) □ 2 hoặc 3 (2) □ 4 – 7 (3)

D₂₁ Điểm (ngày (điểm)) □ 0 (0) □ 1 (1) □ 2 hoặc 3 (2) □ 4 – 7 (3)

6. Dùng thêm thuốc khác (ngày/tuần)

D₀ Điểm (ngày (điểm)) □ 0 (0) □ 1 (1) □ 2 hoặc 3 (2) □ 4 – 7 (3)

D₁₀ Điểm (ngày (điểm)) □ 0 (0) □ 1 (1) □ 2 hoặc 3 (2) □ 4 – 7 (3)

D₂₁ Điểm (ngày (điểm)) □ 0 (0) □ 1 (1) □ 2 hoặc 3 (2) □ 4 – 7 (3)

D. Nội soi

- Ngày D₀..... Ngày D₂₁.....

E. Tác dụng không mong muốn

- Biểu hiện.....Ngày giờ xuất hiện.....

Hướng xử trí.....Ngày giờ hết triệu chứng.....

- Công thức máu: Hồng cầu D₀.....D₂₁.....

Bạch cầu D₀.....D₂₁.....

Tiểu cầu D₀.....D₂₁.....

- Sinh hóa máu: Ure D₀.....D₂₁..... Creatinin D₀.....D₂₁.....

AST D₀.....D₂₁..... ALT D₀.....D₂₁.....

- Mạch: D₀.....D₂₁.....

- Huyết áp: D₀.....D₂₁.....

Hà Nội, ngày tháng năm 2018

Cán bộ hướng dẫn/giám sát nghiên cứu

Nghiên cứu viên

PGS.TS.Đậu Xuân Cảnh

TS. Trần Văn Thanh

Bs. Hồng Làn Hiêng

Phụ lục 2

CAM KẾT TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên tôi là:.....Tuổi.....Giới.....

Địa chỉ:.....

Sau khi được bác sỹ Hồng Làn Hiếng cung cấp thông tin về nghiên cứu và các quyền lợi, trách nhiệm và nghĩa vụ của người tình nguyện tham gia thử nghiệm *Đánh giá tác dụng của bài thuốc Đan chi tiêu dao tán trong điều trị hội chứng trào ngược dạ dày thực quản* được thực hiện tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh, đã được sự chấp thuận của Hội đồng Đạo đức Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, tôi nhận thấy mình có thể tham gia nghiên cứu.

Do vậy, **TÔI TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU** này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2019

Người tình nguyện tham gia

(ký, ghi rõ họ tên)

Phụ lục 3
BỘ CÂU HỎI GERD-Q

1. Bạn có triệu chứng nóng rát giữa ngực, sau xương ức mấy ngày trong tuần?			
A, 0 ngày (0 điểm)	B, 1 ngày (1 điểm)	C, 2 hoặc 3 ngày (2 điểm)	D, 4 đến 7 ngày (3 điểm)
2. Bạn có triệu chứng ợ nước chua hoặc thức ăn từ dạ dày lên cổ họng hoặc miệng mấy ngày trong tuần?			
A, 0 ngày (0 điểm)	B, 1 ngày (1 điểm)	C, 2 hoặc 3 ngày (2 điểm)	D, 4 đến 7 ngày (3 điểm)
3. Bạn có triệu chứng đau ở vùng bụng trên mấy ngày trong tuần?			
A, 0 ngày (3 điểm)	B, 1 ngày (2 điểm)	C, 2 hoặc 3 ngày (1 điểm)	D, 4 đến 7 ngày (0 điểm)
4. Bạn có triệu chứng buồn nôn mấy ngày trong tuần?			
A, 0 ngày (3 điểm)	B, 1 ngày (2 điểm)	C, 2 hoặc 3 ngày (1 điểm)	D, 4 đến 7 ngày (0 điểm)
5. Bạn thấy khó ngủ vào ban đêm do cảm giác nóng rát sau xương ức và/hoặc ợ mấy ngày trong tuần?			
A, 0 ngày (0 điểm)	B, 1 ngày (1 điểm)	C, 2 hoặc 3 ngày (2 điểm)	D, 4 đến 7 ngày (3 điểm)
6. Ngoài các thuốc trong đơn bác sĩ kê, bạn phải uống thêm một số loại thuốc khác như Phosphalugel, Maalox... mấy ngày trong tuần?			
A, 0 ngày (0 điểm)	B, 1 ngày (1 điểm)	C, 2 hoặc 3 ngày (2 điểm)	D, 4 đến 7 ngày (3 điểm)

DANH SÁCH BỆNH NHÂN

TT	Họ và tên	Giới tính	Năm sinh	Địa chỉ	Mã bệnh án
1	Phạm Xuân Th.	Nam	1953	Mộ Lao - Quận Hà Đông - Hà Nội	0000132033
2	Vũ Thị Mỹ H.	Nữ	1995	Cty TNHH công nghệ NIW	0000173450
3	Đình Công C.	Nam	1985	Bệnh viện Tuệ Tĩnh	0000145398
4	Vũ Thị T.	Nữ	1987	Cty TNHH Bình Yên	0000179948
5	Đặng Đức B.	Nam	1940	Nam Từ Liêm - Hà Nội	0000142696
6	Đường Công Đ.	Nam	1995	Hoàng Mai - Hà Nội	0000162783
7	Nguyễn Thị T.	Nữ	1942	Quận Thanh Xuân - Hà Nội	0000149048
8	Vũ Thị Th.	Nữ	1966	Hoàng Mai - Hà Nội	0000132269
9	Nguyễn Thị V.	Nữ	1956	Tân Triều - Thanh Trì - Hà Nội	0000146503
10	Nguyễn Văn H.	Nam	1966	TCT Phát triển hạ tầng CP	0000135433
11	Đào Thị Th.	Nữ	1988	Quận Hà Đông - Hà Nội	0000161406
12	Cao Thị Á.	Nữ	1942	Nam Từ Liêm - Hà Nội	0000142693
13	Trần Thị Thùy L.	Nữ	1998	Hoàng Mai - Hà Nội	0000133066
14	Lã Kiều Tr.	Nữ	1997	Hoàng Mai - Hà Nội	0000139145
15	Ngô Thị B.	Nữ	1941	Ứng Hòa - Hà Nội	0000137371
16	Nguyễn Thị Ng.	Nữ	1988	Hoàng Mai - Hà Nội	0000139708
17	Nguyễn Văn C.	Nam	1957	Nam Từ Liêm - Hà Nội	0000131723
18	Đình Thị H.	Nữ	1995	HV YDHCT Việt Nam	0000137996
19	Hà Thị Minh Ph.	Nữ	1971	BHYT HGD Phường Văn Quán	0000144198
20	Trần Thị T.	Nữ	1998	HV YDHCT Việt Nam	0000134183
21	Hà Văn B.	Nam	1955	Quận Hà Đông - Hà Nội	0000142483
22	Nguyễn T. Thanh G.	Nữ	1947	Tân Triều - Thanh Trì - Hà Nội	0000150206
23	Nguyễn Văn T.	Nam	1965	Công ty TNHH MTV IEC-1	0000136815
24	Nguyễn Ngọc H.	Nam	1997	HV Công nghệ Bưu chính VT	0000159005
25	Lê Kiều Tr.	Nữ	1997	HV YDHCT Việt Nam	0000139145
26	Nguyễn Thị Nh.	Nữ	1958	BHYT HGD Phường Phú La	0000148826
27	Hoàng Thùy L.	Nữ	2000	Huyện Văn Yên - Yên Bái	0000178145

28	Nguyễn Thị Mỹ L.	Nữ	2000	Huyện Tân Yên - Bắc Giang	0000180920
29	Đỗ Ngọc L.	Nam	1997	HV Công nghệ Bưu chính VT	0000174624
30	Nguyễn Hồng Nh.	Nữ	1984	Bệnh Viện Tuệ Tĩnh	0000174080
31	Nguyễn Thị S.	Nữ	1945	Quận Hà Đông - Hà Nội	0000130860
32	Nguyễn Thị Bạch T.	Nữ	1938	Nam Từ Liêm - Hà Nội	0000146609
33	Hoàng Lâm B.	Nam	1940	Quận Thanh Xuân – Hà Nội	0000044112
34	Phạm Văn M.	Nam	1995	Công ty Tiến Tới Phát	0000181023
35	Phan Sơn T.	Nam	2007	Dương Nội, Hà Đông, Hà Nội	0000181118
36	Nguyễn Thị H.	Nữ	1982	Quận Hà Đông - Hà Nội	0000159615
37	Nguyễn Thị D.	Nữ	1960	BHYT HGĐ Phường Đồng Mai	0000181165
38	Lê Hoàng N.	Nam	1995	Quận Hà Đông - Hà Nội	0000173530
39	Nguyễn Thị Kiều O.	Nữ	1998	HV YDHCT Việt Nam	0000137075
40	Lê Thị L.	Nữ	1966	BHYT HGĐ Phường Đồng Mai	0000137945
41	Đặng Đình H.	Nam	1976	Phú Lương - Hà Đông	0000164317
42	Vũ Thị H.	Nữ	1982	Cty TNHH Cường Lợi	0000202994
43	Nguyễn Văn L.	Nam	1979	Quận Hà Đông - Hà Nội	0000202724
44	Phùng Ngọc B.	Nữ	1998	Văn Quán - Hà Đông - Hà Nội	0000203051
45	Ngô Quốc C.	Nam	1997	HV Công Nghệ Bưu Chính VT	0000196638
46	Tạ Thị Bích Ng.	Nữ	2000	ĐH Công nghệ Giao thông vận tải	0000203077
47	Nguyễn Thị N.	Nữ	1957	BHYT HGĐ Phường Văn Quán	0000203179
48	Nguyễn Tiến D.	Nam	1997	Học viện An ninh Nhân dân	0000154752
49	Phạm Hồng D.	Nam	1997	Mộ Lao - Quận Hà Đông - Hà Nội	0000192769
50	Nguyễn Thanh H.	Nữ	1964	Hai Bà Trưng - Hà Nội	0000150659
51	Nguyễn Thị Đ.	Nữ	1960	Tam Hiệp - Phúc Thọ - Hà Nội	0000156611
52	Nguyễn Văn Kh.	Nam	1978	Quận Hà Đông - Hà Nội	0000156599
53	Hoàng Thanh Th.	Nữ	1972	Mộ Lao - Quận Hà Đông - Hà Nội	0000197056
54	Nguyễn Thị Q.	Nữ	1988	Công Ty CP CÚC PHƯƠNG	0000185972
55	Lê Thị N.	Nữ	1940	Văn Quán - Hà Đông - Hà Nội	0000145070
56	Lê Hải Đ.	Nam	1998	HV Công Nghệ Bưu Chính VT	0000160594
57	Cao Thị Á.	Nữ	1942	Nam Từ Liêm - Hà Nội	0000142693

58	Lê Xuân Q.	Nam	1984	CTy CP Tư Vấn Đô Thị Việt Nam	0000150382
59	Nguyễn Thị Ng.	Nữ	1932	Quận Hà Đông - Hà Nội	0000154131
60	Vũ Nhật Th.	Nam	2000	Hai Bà Trưng - Hà Nội	0000187630

Hà Nội ngày 16 tháng 8 năm 2020

Xác nhận của phòng kế hoạch tổng hợp

Bệnh viện Tuệ Tĩnh



BS CKII

Vũ Thị Thuận

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT		
[1]	1.	Nguyễn Hòa Bình (1996), Góp phần nghiên cứu vấn đề nhiễm Helicobacter Pylori trong viêm loét dạ dày tá tràng mãn tính, <i>Nội khoa</i> , II, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 28, 32.
[2]	2.	Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương và cộng sự (2004). <i>Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam</i> , tập I, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, 634.
[3]	3.	Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương và cộng sự (2004). <i>Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam</i> , tập II, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, 850.
[4]	4.	Bộ môn mô học và phôi thai học Trường Đại học Y Hà Nội (2014). <i>Bài giảng giải phẫu</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 400 - 402.
[5]	5.	Bộ môn Ngoại Trường Đại học Y Hà Nội (2009), <i>Bệnh học ngoại khoa</i> , I, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 21- 34.
[6]	6.	Bộ môn Nội y học cổ truyền Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam (2015). <i>Bài giảng Bệnh học Nội khoa y học cổ truyền</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 91 - 95.
[7]	7.	Bộ môn Nội y học cổ truyền Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam (2015). <i>Bài giảng Điều trị học Nội khoa y học cổ truyền</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 56 - 58.
[8]	8.	Bộ Y tế (2017). <i>Dược thư quốc gia Việt Nam</i> , II, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 747-748
[9]	9.	Bộ Y tế (2018). <i>Dược điển Việt Nam, lần xuất bản thứ năm</i> , 2, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 1076, 1083, 1095-1096, 1194, 1243, 1264.

[10]	10.	Bộ Y tế (2015). <i>Thông tư số 05/2015/TT-BYT Ban hành danh mục thuốc đông y, thuốc từ dược liệu và vị thuốc y học cổ truyền thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế</i> , ngày 17 tháng 3 năm 2015.
[11]	11.	Hoàng Bảo Châu (1999). <i>Nội khoa y học cổ truyền</i> , Nhà xuất bản Y học, 95 - 100.
[12]	12.	Nguyễn Ngọc Chức, Nguyễn Khánh Trạch, Trần Văn Hợp (2000). Nghiên cứu mối liên hệ giữa tỷ lệ viêm dạ dày, viêm tá tràng mãn tính và nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> ở bệnh nhân loét hành tá tràng, <i>Tạp chí Nội khoa (chuyên đề tiêu hóa)</i> , 1, 48-52.
[13]	13.	Phạm Quang Cử (2010). <i>Bệnh các cơ quan tiêu hóa</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 92- 101.
[14]	14.	Đỗ Thị Cương, Nguyễn Thị Oanh (1995). Nhận định về tác dụng của Famotidin (biệt dược Quanmatel) trong điều trị loét dạ dày tá tràng, <i>Báo cáo hội nghị khoa học Bệnh viện E</i> , 5- 6.
[15]	15	Nguyễn Quang Dương (2017). <i>Bước đầu đánh giá tác dụng của bài thuốc “Tuyên phúc đại giả thang” trong điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản</i> , Luận văn Thạc sỹ Y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
[16]	16.	Nguyễn Ngọc Hàm, Nguyễn Thị Tân, Nguyễn Khánh Trạch và cộng sự (1991). Cimetidin điều trị loét hành tá tràng tại Việt Nam, <i>Báo cáo hội nghị Tiêu hóa – gan mật Toàn quốc</i> , 45 – 47.
[17]	17.	Đoàn Hồng Hạnh, Nguyễn Ngọc Hàm (1991). Sự kết hợp H.P với viêm loét dạ dày tá tràng qua kết quả xét nghiệm vi sinh vật từ bệnh phẩm sinh thiết niêm mạc dạ dày, <i>Hội thảo điều trị loét hành tá tràng ở Việt Nam trong tương lai</i> , 56 - 57.
[18]	18.	Lê Thị Hồng Hoa (1994). <i>Bước đầu đánh giá tác dụng của</i>

		<i>viênVIFATA trong điều trị viêm loét dạ dày tá tràng</i> , Luận văn tốt nghiệp Bác Sĩ chuyên khoa II, Trường Đại Học Y Hà Nội.
[19]	19.	Học viện Quân y (2007). <i>Sinh lý học</i> , tập I, Nhà xuất bản Hà Nội, 253-266.
[20]	20.	Trần Văn Hợp, Tạ Long, Võ Minh Đạo (1994). Mô bệnh học niêm mạc dạ dày ở bệnh nhân loét tá tràng trước và sau điều trị Trymo kết hợp với Amoxicilin và Metronidazol, <i>Hội nghị tiêu hóa Việt Nam - Hà Nội</i> , 90 – 92.
[21]	21.	Nguyễn Xuân Hương (2008). <i>Các phương pháp bào chế đông dược</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 250.
[22]	22.	Nguyễn Xuân Huyền (1993). Tác dụng giảm đau và chống toan của Alusi trong điều trị loét hành tá tràng, <i>Báo cáo đề tài nghiên cứu khoa học cấp Bộ</i> , 78 – 79.
[23]	23.	Nguyễn Phước Bửu Kim (1993). Sinh lý bệnh của loét dạ dày tá tràng, <i>Y học thực hành</i> , 2, 5-10.
[24]	24.	Nguyễn Nhược Kim (2009). <i>Phương tế học</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 53- 54.
[25]	25.	Khoa tiêu hóa - Bệnh Viện Bạch Mai (2008). <i>Nội soi tiêu hóa</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 68 - 69.
[26]	26.	Phạm Khuê (1978). Tình hình bệnh nội khoa ở miền Bắc qua điều tra trên 107.398 người, <i>Chương trình nghiên cứu khoa học Y dược</i> , 82.
[27]	27.	Đặng Ngọc Ký (1991). Thoái hóa niêm mạc dạ dày, <i>Bách khoa thư bệnh học I</i> , Trung tâm quốc gia biên soạn từ điển bách khoa Việt Nam, 265-268.
[28]	28.	Trần Văn Kỳ (1997). <i>Đông y điều trị tiêu hóa gan mật</i> . Nhà xuất

		bản Y học, Hà Nội, 23 - 33.
[29]	29.	Trần Văn Kỳ (2005). <i>Dược học cổ truyền</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 92, 397, 491, 702, 709, 759, 781.
[30]	30.	Nguyễn Tuyết Lan (1999). <i>Đánh giá tác dụng điều trị loét hành tá tràng có Helicobacter Pylori của nhóm thuốc AMA</i> , Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
[31]	31.	Đỗ Tất Lợi (2005). <i>Cây thuốc vị thuốc Việt Nam</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 44 - 47, 55 - 58, 65 - 66, 222 - 223, 366 - 368, 481-482, 595 - 598, 633 - 634, 863 - 868.
[32]	32.	Đỗ Tất Lợi (2015). <i>Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
[33]	33.	Hoàng Gia Lợi (1994). Vấn đề dùng kháng sinh điều trị bệnh dạ dày tá tràng, <i>Tạp chí Nội khoa</i> , 2, 17, 20.
[34]	34.	Tạ Long (1992). Một vài đặc điểm dịch tễ học của bệnh loét dạ dày trong quân đội, <i>Tạp chí Nội khoa</i> , 1 - 5.
[35]	35.	Nguyễn Hoài Nam (1995). Nhận định tác dụng của Cimetidin trong điều trị loét hành tá tràng, <i>Báo cáo hội nghị khoa học bệnh viện E</i> , 7-9.
[36]	36.	Nguyễn Thiện Nguyên (1991). Helicobacter Pylori đóng vai trò gì trong bệnh loét dạ dày tá tràng, <i>Hội thảo về điều trị loét hành tá tràng ở Việt Nam trong tương lai</i> .
[37]	37.	Nguyễn Thị Oanh (1993). Đánh giá tác dụng giảm đau chống toan của Gastropulgite điều trị loét dạ dày tá tràng ở Việt Nam, <i>Hội thảo về loét dạ dày tá tràng</i> .
[38]	38.	Nguyễn Thị Oanh (1995). Bước đầu đánh giá kết quả điều trị loét dạ dày tá tràng bằng Omeprazol kết hợp với Amoxicilin, <i>Báo cáo</i>

		<i>hội nghị bệnh viện E, 9-11.</i>
[39]	39.	Bồ Kim Phương (2012). Nghiên cứu ứng dụng bảng GERD-Q trong chẩn đoán và theo dõi đáp ứng điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản, <i>Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh</i> , 16(3), 44 – 49.
[40]	40.	Hoàng Duy Tân, Hoàng Anh Tuấn (2009). <i>Phương tế học</i> , Nhà xuất bản Thuận Hóa, 165 - 168.
[41]	41.	Phạm Lan Thanh, Nguyễn Thị Nhuận (1987). Nghiên cứu tác dụng hạ toan của thuốc “Ô kim” trên 82 bệnh nhân loét hành tá tràng đa toan, <i>Công trình Nghiên cứu Khoa học viện Y học cổ truyền</i> .
[42]	42.	Nguyễn Văn Toàn (2001). <i>Nghiên cứu tác dụng điều trị phối hợp thuốc y học cổ truyền BNC trong điều trị viêm loét dạ dày mãn tính có HP</i> , Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
[43]	43.	Hải Thượng Lãn Ông - Lê Hữu Trác (1997). <i>Hải Thượng y tông tâm lĩnh</i> , II, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 482 - 492.
[44]	44.	Phạm Nhật Vinh, Bùi Hữu Hoàng (2011). Đặc điểm lâm sàng, nội soi và các yếu tố liên quan của bệnh trào ngược dạ dày thực quản, <i>Tạp chí Nghiên cứu Y học Thành phố Hồ Chí Minh</i> , 15(2), 71 – 77.
[45]	45.	Nguyễn Đức Tuấn (2018). <i>Đánh giá tác dụng của bài thuốc Cam thảo bạch thược gia giảm trong điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản</i> , Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
[46]	46.	Nguyễn Văn Vinh (2017). Nghiên cứu hình ảnh nội soi đường tiêu hóa và đặc điểm lâm sàng bệnh trào ngược dạ dày thực quản tại Bệnh viện Quân Y 121, <i>Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học</i> , Bệnh viện Quân Y 121, 67 - 77.

[47]	47.	Viện Dược liệu (2004). <i>Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam</i> , I, II, Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật, Hà Nội, 158, 210, 326, 383.
TIẾNG ANH		
[48]	48.	Hosseinkhani A, Lankarani KB, Mohagheghzadeh A et al (2017). An Evidence-based Review of Medicinal Herbs for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD), <i>Curr Drug Discov Technol</i> , 15(4), 305–314.
[49]	49.	Murdani Abdullah, Dadang Makmun, Ari Fahrial Syam et al (2016). Prevalence, Risk Factors and Socio-epidemiological Study of Gastroesophageal Reflux Disease: An Urban Population Based Study in Indonesia, <i>Asian Journal of Epidemiology</i> , 9, 18-23
[50]	50.	Leonardo Frazzoni, Marzio Frazzoni, Nicola de Bortoli et al (2018). Critical appraisal of Rome IV criteria: hypersensitive esophagus does belong to gastroesophageal reflux disease spectrum, <i>Ann Gastroenterol</i> , 31(1), 1–7.
[51]	51.	Randa Mostafa (2008). Rome III: The functional gastrointestinal disorders, third edition, 2006, <i>World J Gastroenterol</i> , 14(13), 2124–2125.
[52]	52.	Salehi M, Karegar-Borzi H, Karimi Met al (2017). Medicinal Plants for Management of Gastroesophageal Reflux Disease: A Review of Animal and Human Studies, <i>J Altern Complement Med</i> , 23(2), 82-95.
[53]	53.	Kenneth R., De Vaul (2005). Update guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease, <i>Americal journal of Gastroenterology</i> . 100, 190-200.

[54]	54.	Klaus F.R Schiller, Roy Kockel, Richard H.Hunt et al (2002). <i>Atlas of Gastrointestinal Endoscopy and Related Pathology</i> , 2 nd edition, Wiley-Blackwell, USA, 790.
[55]	55.	Fujiwara Y, Higuchi K (2005). Prevalence of gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease symptoms in Japan, <i>Juornal of gastroenterlogy and hepatology</i> , 20, 26-29.