

# **ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA TENOFOVIR Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN VI RÚT B MẠN TÍNH ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ TẠI KHOA TRUYỀN NHIỄM BỆNH VIỆN 103**

**NGUYỄN ĐỨC MẠNH - Học viện Quân y**  
**ĐỖ TUẤN ANH - Khoa truyền nhiễm Bệnh viện 103**

## **TÓM TẮT**

Nghiên cứu 41 bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính được điều trị bằng Tenofovir trong 48 tuần tại khoa Truyền nhiễm Bệnh viện 103 chúng tôi nhận thấy: Tenofovir có tác dụng làm giảm và hết hầu hết các triệu chứng lâm sàng theo thời gian điều trị. Tỷ lệ bình thường hóa ALT sau 12 tháng là 61%, chuyển đảo huyết thanh HBeAg 62,1% và có tới 80,4% bệnh nhân có tải lượng vi rút về dưới ngưỡng phát hiện, tuy nhiên không có bệnh nhân nào mất HBsAg và Tenofovir rất ít tác dụng không mong muốn, chủ yếu là: mất ngủ, đau đầu và rối loạn tiêu hóa.

**Từ khóa:** Viêm gan vi rút B mạn tính, Tenofovir.

## **SUMMARY**

Studying on 41 patients with chronic hepatitis B treated by tenofovir for 48 weeks at the Department of Infectious Diseases of Hospital 103 we found that: Tenofovir reduced the effects of most of the clinical symptoms over duration of treatment. Rate of ALT normalization after 12 months was 61%, HBeAg seroconversion up to 62.1% and 80.4% of patients with undetectable serum HBV DNA, but no patient having loss of HBsAg and Tenofovir had very few adverse effects, mainly: insomnia, headaches and digestive disorders.

**Keywords:** Chronic Hepatitis B, Tenofovir.

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Theo số liệu của TCYTGG có khoảng 350 – 400 triệu người đang mang vi rút viêm gan B mạn tính với khoảng 1-2 triệu trường hợp tử vong vì các bệnh có liên quan đến nhiễm vi rút viêm gan B mạn tính (xơ gan, ung thư gan). Trong số đó có khoảng 25% cần được điều trị bằng thuốc đặc hiệu.

Cho đến nay đã có nhiều loại thuốc kháng vi rút được nghiên cứu, ứng dụng vào điều trị trong đó có: Lamivudine (1998), Adefovir (2002), Entecavir (2005), Telbivudine (2006) và năm 2008, Tenofovir đã được Mỹ và EU đưa vào để điều trị viêm gan B mạn tính cho hiệu quả tương đối tốt.

Tenofovir là thuốc kháng vi rút viêm gan B phổ rộng, có thể ức chế cả vi rút thể hoang dại và thể đột biến và thuốc đã được sử dụng ở Việt Nam nhưng vẫn còn ít các công trình nghiên cứu đánh giá về loại thuốc này. Vì vậy chúng tôi nghiên cứu nhằm mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị bằng Tenofovir trên bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính và đánh giá tác dụng không mong muốn của Tenofovir.

## **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **1. Đối tượng**

41 bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn được khám, theo dõi, điều trị bằng Tenofovir tại Khoa Truyền nhiễm Bệnh viện 103 từ tháng 8/2011 đến 12/2012.

### **Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân**

Các bệnh nhân được chẩn đoán là viêm gan vi rút B mạn tính theo các tiêu chuẩn chính sau:

HBsAg (+) > 6 tháng.

HBV-DNA trong huyết thanh

+  $\geq 10^5$  bản sao/ml nếu HBeAg (+);

+  $\geq 10^4$  bản sao/ml nếu HBeAg (-)

ALT/AST gia tăng từng đợt hay kéo dài.

Sinh thiết gan có hình ảnh viêm gan mạn tính.

**Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân**

Trẻ em <18 tuổi.

Phụ nữ có thai, cho con bú.

Dị ứng thuốc.

Đồng nhiễm vi rút viêm gan khác hoặc HIV.

Bệnh nhân viêm gan do nguyên nhân khác.

Đã điều trị bằng thuốc kháng vi rút trước đó.

Bệnh nhân không tuân thủ liệu trình điều trị.

Không hợp tác trong quá trình nghiên cứu.

## **2. Phương pháp nghiên cứu.**

**\* Điều trị bằng Tenofovir:**

BN được điều trị bằng Tenofovir viên 300 mg, uống 1 viên/ngày trong bữa ăn liên tục 48 tuần.

**\* Theo dõi về lâm sàng và xét nghiệm:**

- BN được khám lâm sàng, theo dõi thời gian phục hồi các triệu chứng lâm sàng và phát hiện những biểu hiện bất thường (tác dụng không mong muốn). Ghi chép, thống kê số liệu theo một mẫu thống nhất.

- Làm các xét nghiệm máu thường quy, chức năng gan, thận trước khi điều trị và theo thời gian 3, 6, 12 tháng tại Khoa Huyết học và Khoa Sinh hoá, Bệnh viện 103.

- Thực hiện các xét nghiệm markers (HBsAg, HbeAg, Anti HBe) tại viện 103. Xét nghiệm định lượng vi rút tại bệnh viện Medlatec.

**\* Đánh giá kết quả:**

- Về lâm sàng: theo dõi diễn biến lâm sàng trước điều trị, sau điều trị 3, 6 và 12 tháng và đánh giá thời gian hết các biểu hiện như: mệt mỏi, chán ăn, vàng da, vàng mắt, nước tiểu vàng, rối loạn tiêu hóa, đau tức vùng gan, gan to...

- Về xét nghiệm: đánh giá mức độ hồi phục ALT, bilirubin máu theo thời gian điều trị. Theo dõi diễn biến các markers của HBV trước và sau điều trị 48 tuần, qua đó đánh giá tình trạng chuyển đảo huyết thanh và thay đổi nồng độ DNA-HBV.

- Theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc: sốt, đau đầu, mất ngủ, rối loạn tiêu hoá...

Xử lý số liệu nghiên cứu theo các thuật toán thống kê.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

### 1. Phân bố BN theo nhóm tuổi.

Tuổi	18-30	31-45	45-60	Tổng
n	7	29	5	41
TL%	17,07 %	70,73 %	12,20%	100,00%
Tuổi TB	37,4 ± 7			

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của những người mắc viêm gan vi rút B mạn tính là 37,4 ± 7. Trong đó lứa tuổi mắc cao nhất là nhóm tuổi từ 31 đến 45 tuổi chiếm 70,73%, các nhóm tuổi còn lại chỉ chiếm tỉ lệ 17,07% và 12,2%.

### 2. Kết quả nghiên cứu:

- Biến đổi về lâm sàng

Biểu hiện LS	T0	T3	T6	T12
Mệt	95,1%	36,6%	29,3%	7,3%
Sốt	17,1%	0%	0%	0%
Vàng da	41,5%	36,6%	24,4%	0%
RLTH	53,7%	34,1%	14,6%	0%
Tiểu vàng	73,2%	48,8%	39%	0%
Đau hạ sườn phải	17,1%	14,6%	7,3%	0%
Gan to	36,6%	36,6%	36,6%	31,7%
Xuất huyết	4,9%	0%	0%	0%
Phù	4,9%	2,4%	0%	0%
Không triệu chứng	2,4%	14,6%	24,4%	63,4%

Hầu hết các triệu chứng của viêm gan đều giảm dần theo thời gian điều trị, đặc biệt hết các triệu chứng về sốt, vàng da, rối loạn tiêu hóa, tiểu vàng và đau hạ sườn phải... biểu hiện mệt mỏi chỉ còn lại ở 7,3% bệnh nhân và tỷ lệ gan thu nhỏ lại không đáng kể từ 36,6% xuống còn 31,7%.

- Tỷ lệ bình thường hóa ALT theo thời gian điều trị

Chỉ số	T0	T3	T6	T12
Số BN có ALT bình thường	7	17	23	25
Tỷ lệ	17,1%	41,5%	56,1%	61%

Phần lớn các bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính đều có tăng ALT trước khi điều trị, chỉ có 17,1% số bệnh nhân có chỉ số ALT ở mức độ bình thường. Sau điều trị tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số ALT trở về bình thường tăng dần theo thời gian và sau 12 tháng có 61% số bệnh nhân có chỉ số ALT bình thường. Nghiên cứu của Gloria Woo và cs cũng có kết quả tương tự (tỷ lệ enzyme ALT bình thường hóa là 66%).

- Biến đổi về HBsAg

Chỉ số	T0		T12	
	n	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ
HBsAg (+)	41	100%	41	100%

Nhận xét:

Trong nghiên cứu này, không có bệnh nhân nào mất HBsAg sau điều trị bằng Tenofovir 12 tháng. Theo nghiên cứu của Laura Reynaud et al tỷ lệ mất HBsAg trên cả hai nhóm đối tượng có HBeAg (+) và HBeAg (-) là 3,2% còn Hiệp hội Nghiên cứu về gan của Châu Âu cho tỷ lệ 3%.

- Biến đổi về tải lượng vi rút

HBV DNA	T0	T3	T6	T12
---------	----	----	----	-----

(copies/ml)	N	TL%	n	TL%	n	TL%	n	TL%
≥ 10 <sup>4</sup>	41	100	1	2,4%	0	0%	0	0%
< 10 <sup>4</sup>	0	0	11	26,8%	9	22%	8	19,6%
DNPH	0	0	29	70,8%	32	78%	33	80,4%
Tổng	41	100%	41	100%	41	100%	41	100%

Số bệnh nhân có tải lượng vi rút dưới ngưỡng phát hiện tăng dần theo thời gian điều trị và sau 12 tháng tỷ lệ này tăng lên đến 80,4%. Những bệnh nhân còn lại đều có tải lượng vi rút < 10<sup>4</sup> copies/ml. Kết quả này tương đối phù hợp với kết quả nghiên cứu lần lượt của Gloria Woo và cs, Trịnh Thị Ngọc, Lampertico et al và của Dogan là 88%, 85,1%, 89% và 72,3% bệnh nhân có tải lượng HBV DNA về dưới ngưỡng phát hiện khi điều trị bằng Tenofovir 48 tuần.

- Biến đổi về HBeAg (+) thành HBeAg (-) theo thời gian điều trị

Chỉ số	T0		T3		T6		T12	
	N	TL%	n	TL%	n	TL%	n	TL%
HBeAg (+)	29	100%	19	65,5%	14	48,3%	11	37,9%
HBeAg (-)	0	0%	10	34,5%	15	51,7%	18	62,1%

Tỷ lệ bệnh nhân có HBeAg (+) giảm dần theo thời gian điều trị từ 29 BN (100%) ở thời điểm T0 đã giảm xuống còn 11 BN (37,9%) sau 12 tháng. Tỷ lệ bệnh nhân chuyển từ HBeAg (+) sang thành HBeAg (-) sau 12 tháng điều trị là 62,1% cao hơn các nghiên cứu của Yun-Fan Liaw và cs (21,4%) và Hiệp hội nghiên cứu các bệnh gan của Hoa Kỳ (21%).

- Tác dụng không mong muốn của Tenofovir trên lâm sàng

Biểu hiện LS	T3		T6		T12	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Rối loạn tiêu hóa	1	2,4%	0	0%	0	0%
Nổi sẩn ngứa	0	0%	0	0%	0	0%
Đau đầu	3	7,3%	0	0%	0	0%
Mất ngủ	5	12,2%	0	0%	0	0%
Tổng số	9	21,9%	0	0%	0	0%

Các tác dụng không mong muốn của Tenofovir trên lâm sàng chủ yếu là mất ngủ, đau đầu và rối loạn tiêu hóa. Những tác dụng không mong muốn này trên nhóm nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận xét của Fraser và Trịnh Thị Ngọc.

### KẾT LUẬN

- Tenofovir là một loại thuốc kháng vi rút có tác dụng tốt đối với bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính, nó làm giảm và hết hầu hết các triệu chứng lâm sàng như rối loạn tiêu hóa, đau vùng hạ sườn phải, vàng da và ngứa mắt. Làm tăng tỷ lệ bình thường hóa ALT ở 61% bệnh nhân. Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh HBeAg tăng dần theo thời gian 3, 6 lần lượt là 34,5%, 51,7% và sau 12 tháng là 62,1%. Sau điều trị số bệnh nhân có tải lượng vi rút dưới ngưỡng phát hiện tăng dần theo thời gian điều trị ở các thời điểm 3, 6 và 12 tháng lần lượt với tỷ lệ 70,8%, 78% và 80,4%. Tuy nhiên, Tenofovir trong nghiên cứu của chúng tôi không làm mất HBsAg sau 12 tháng điều trị.

- Tenofovir tương đối an toàn, rất ít có tác dụng không mong muốn, chủ yếu là mất ngủ, đau đầu và rối loạn tiêu hóa nhưng với tỷ lệ rất thấp (12,3%, 7,3% và 2,4%).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Truyền nhiễm - Học viện Quân y (2008), *Bệnh học Truyền nhiễm và Nhiệt đới*. Nhà xuất bản Y học.
2. Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương I. (2008). *Hướng dẫn sử dụng thuốc viên nén Toflovir (Tenofovir)*.
3. Trịnh Thị Ngọc, Nguyễn Văn Dũng (2011), "Hiệu quả của Tenofovir trong điều trị bệnh viêm gan vi rút B mạn tính". *Hội nghị khoa học chuyên ngành Truyền nhiễm 2011*.
4. AASLD (2012). *Tenofovir Safe and Effective for Long-term Hepatitis B Treatment with Little Bone Loss*, <http://www.hivandhepatitis.com/hepatitis-b/hepatitis-b-topics>.
5. Dogan Ümit Bilge (2012), "Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B", *Turk J Gastroenterol* 2012; 23 (3), pages 247-252.
6. EASL (2009), "Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B", *Journal of Hepatology*. Volume 50, pages 3-12.
7. Gilead Sciences (2008), *Tenofovir (Viread®) for the treatment of chronic hepatitis B*, Gilead Sciences, pages 1-210.
8. Lampertico Pietro et al (2010), *Effectiveness and safety of Tenofovir disoproxil fumarate in field practice: a multicenter European cohort study of 737 patients with chronic hepatitis B*. AASLD, The Liver Meeting® 2010.
9. Liaw Yun-Fan et al (2011), "Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Emtricitabine/TDF, and Entecavir in Patients with Decompensated Chronic Hepatitis B Liver Disease", *Hepatology*, Vol. 53, (No. 1), pages 62-72.
10. Woo Gloria et al (2010), "Tenofovir and Entecavir Are the Most Effective Antiviral Agents for Chronic Hepatitis B: A Systematic Review and Bayesian Meta-analyses", *Gastroenterology*, Volume 139 (Issue 4), pages 1218-1229.
11. Reynaud Laura , Maria Aurora Carleo, Maria Talamo, and Guglielmo Borgia (2009), "Tenofovir and its potential in the treatment of hepatitis B virus", *The Clin Risk Manag*, Vol 5, Pages: 177-185