ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ BIẾN ĐỔI SINH HÓA VÀ VIRUT TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN VIÊM GAN VIRUT B MẠN BẰNG TENOFOVIR

*Nguy□n Th□B□ch Li□u**

TÓM TẮT

Nghiên cứu kết quả điều trị tenofovir ở 40 bệnh nhân (BN) (25 nam, 15 nữ) viêm gan virút B mạn tính trong 12 tháng. 60% BN có HBeAg (+), hàm lượng HBV-ADN trung bình 6,97 ± 1,86 (10^4 - 10^{10}) copies/ml, enzym ALT trung bình: 203,5 ± 163,5 U/l. Sau điều trị, kết quả cho thấy:

- Tỷ lệ bình thường hóa ALT tại các thời điểm 3, 6, 9, và 12 tháng là 40%; 62,5%; 72,5% và 82,5%. Tỷ lệ này ở nhóm BN có HBeAg (+) cao hơn nhóm có HBeAg (-).

- Hàm lượng HBV-AND giảm trung bình: 0,85; 1,82; 2,79; 3,16 (Log_{10} copies/ml). Trong đó, tỷ lệ BN có hàm lượng HBV-ADN giảm xuống dưới ngưỡng phát hiện. Tỷ lệ này ở nhóm BN HBeAg (+) cao hơn nhóm có HBeAg (-). Tác dụng thuốc tenofovir trên nhóm HBeAg (+) tốt hơn nhóm HBeAg (-).

* Từ khóa: Viêm gan virut B mạn tính; Biến đổi sinh hóa; Tenofovir.

EVALUATION OF BIOCHEMICAL AND VIRUS CHANGES IN PATIENTS WITH HEPATITIS B VIRUS TREATED BY TENOFOVIR

SUMMARY

The study was conducted on 40 patients with chronic hepatitis B (CHB) treated by tenofovir during 12 months, including 25 males and 15 females. 60% of CHB patients was positive with HBeAg; mean HBV-DNA level was 6.97 ’ 1.86 (10^4 - 10^{10}) copies/ml; mean ALT was 203.5 ’ 163.5 U/l.

The results showed that ALT normalization rates were 39%, 63%, 71.5% and 79.5% at the months 3, 6, 9 and 12. 32.5%, 42.5%, 50% and 72.5% of the patients, who had undetectable HBV-DNA level. This rate in the group with HBeAg (+) was higher than the one with HBeAg (-). In conclusion, tenofovir is useful for the patients with HBeAg (+) rather than the ones with HBeAg (-).

** Key words: Chronic hepatitis B; Biochemical changes; Tenofovir.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan virut B mạn tính (VGBMT) luôn là vấn đề có tính thời sự của y học hiện nay. Viêm gan B mạn làm tăng nguy cơ ung thư gan gấp 60 lần. Cứ 4 người viêm gan B mạn, chỉ có một người tử vong do xơ gan hoặc ung thư gan [4]. Hiện nay, có rất nhiều thuốc điều trị VGBMT, mỗi thuốc có những ưu nhược điểm riêng.

** Bệnh viện 103*

Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Văn Mùi
PGS. TS. Trịnh Thị Xuân Hoà

Tenofovir là acyclic nucleotide ức chế men HBV-ADN polymerase và men sao chép ng- ợc HIV. Thành phần hóa học của nó giống adefovir, nh- ng có khả năng ức chế siêu vi tốt hơn adefovir và có hiệu quả trong tr- ờng hợp kháng lavimudin. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá kết quả điều trị b□ng tenofovir ở BN viêm gan mạn tính do virut B ở 2 nhóm HBeAg (+) và HBeAg (-).*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

40 BN VGBMT, điều trị ngoại trú từ tháng 2 - 2010 đến 4 - 2011 ở Khoa Khám bệnh, Bệnh viện 103.

** Tiêu chuẩn lựa chọn BN:*

- HBeAg (+) > 6 tháng.

- HBV-ADN (+) ≥ 10^5 coppies/ml với HBeAg (+).

- HBV-ADN (+) ≥ 10^4 coppies/ml với HBeAg (-).

- Enzym transaminase ≥ 1,5 lần so với giá trị bỡnh thường ở mức cao nhất.

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN không hợp tác.

- Trẻ em < 17 tuổi.

- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

- Có bệnh lý mạn tính kèm theo ở tim, phổi, thận, đái đường, goute…

- BN đã dùng thuốc ức chế miễn dịch trong vòng 6 tháng trước điều trị.

- Đồng nhiễm HCV, HIV, HDV…

2. Phương pháp nghiên cứu.

** Thiết kế nghiên cứu:*

Mô tả, tiến cứu, theo dõi dọc.

** Các chỉ tiêu nghiên cứu:*

- Lâm sàng: mệt mỏi, đau hạ sườn phải, chán ăn, vàng da niêm mạc, gan to…

- Xét nghiệm:

+ ALT, AST, ure, creatinin, bilirubin làm tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện 103.

+ HBsAg, HBeAg, anti-HBe, HBV-ADN làm tại Trung tâm Nghiên cứu Sinh-Y-Dược học quân sự Học viện Quân y.

Làm các xét nghiệm trước và sau điều trị 3, 6, 9, 12 tháng.

** Vật liệu nghiên cứu:*

- Thuốc tenofovir (biệt dược hepazol), viên nén 300 mg của Công ty Eco.

** Các chỉ tiêu theo dõi, đánh giá kết quả:* đáp ứng sinh hoá, đáp ứng virut.

** Xử lý và phân tích số liệu:* dùng phần mềm Epi.SPSS 17.0 tại Học viện Quân y.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.

** Tuổi và giới:*

- Phân bố BN theo các nhóm tuổi: < 30 tuổi: 13 BN (32,5%); 30 - 45 tuổi: 17 BN (42,5%); 46 - 60 tuổi: 8 BN (20%); > 60 tuổi: 2 BN (5%). Viêm gan B mạn có thể gặp ở mọi lứa tuổi, chủ yếu từ 30 - 45 tuổi (42,5%), thấp nhất 17 tuổi, cao nhất 65 tuổi. Tỷ lệ nam cao hơn nữ.

** Đặc điểm cận lâm sàng:*

- Xét nghiệm sinh hóa máu trước điều trị:

AST: 185,7 ± 132,3 U/l; ALT: 203,5 ± 163,5 U/l; bilirubin toàn phần: 69 ± 11 mol/l; creatinin: 93 ± 15 mol/l; ure: $5,6 \pm 1,3$ mol/l.

Tất cả BN đều tăng enzym gan. AST tăng từ 60 - 698 U/l, ALT tăng 67 - 819 U/l. Bilirubin toàn phần trong máu tăng từ 31 - 79 mol/l (trung bình 58 ± 16 mol/l), phần lớn BN chỉ tăng bilirubin mức độ nhẹ, không gặp trường hợp nào tăng bilirubin quá cao.

** Các dấu ấn virut viêm gan B:*

HBeAg (+), anti-Hbe (-): 24 BN (60%); HBeAg (-), anti-Hbe (+): 16 BN (40%). Trong nhóm HBeAg (-), không BN nào có anti-HBe (-).

Với BN VGBMT HbeAg (-) nhưng ADN (+) thường do hiện tượng đột biến tiền nhân. Virut vẫn nhân lên, nhưng HBeAg không sản xuất được, hay gặp ở các nước vùng Địa Trung Hải và châu Á [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 40% BN có HBeAg (-). Theo Hadziyannis ST [3], BN có đột biến tiền nhân với HBeAg (-) thường không nhạy cảm với thuốc kháng virut.

** Hàm lượng HBV-ADN (n = 40):* 10^4 - 10^6 copies/ml: 10 BN (25%); > 10^6 - 10^9 copies/ml: 20 BN (50%); > 10^9 copies/ml: 10 BN (25%).

Bảng 1: Hàm lượng HBV-ADN theo các nhóm enzym ALT.

HÀM LƯỢNG HBV-ADN (copies/ml)	NỒNG ĐỘ ENZYM ALT			TỔNG
	1,5 - 5 lần bình thường	6 - 10 lần bình thường	> 10 lần bình thường	
10^4 - 10^6	2 (5%)	7 (17,5%)	1 (2,5%)	10 (25%)
> 10^6 - 10^9	4 (10%)	8 (20%)	8 (20%)	20 (50%)
> 10^9	2 (5%)	4 (10%)	4 (10%)	10 (25%)
Tổng	14 (20%)	19 (47,5%)	10 (32,5%)	40 (100%)
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	

Hàm lượng HBV-ADN liên quan với nồng độ ALT (p < 0,05). Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% BN đều có ALT tăng (trung bình 203,5 ± 163,5 U/l) từ 67 - 819 U/l, trong □□ 20% BN có ALT tăng từ 1,5 - 5 lần, 47,5% BN có ALT tăng 6 - 10 lần và 32,5% BN có ALT tăng > 10 lần trị số bình thường.

Bảng 2: Hàm lượng HBV-ADN theo các nhóm ALT trên BN có HBeAg (+) (n = 24).

HÀM LƯỢNG HBV-ADN (copies/ml)	NỒNG ĐỘ ENZYM ALT			TỔNG
	1,5 - 5 lần bình thường	6 - 10 lần bình thường	> 10 lần bình thường	
10^4 - 10^6	1 (4,2%)	3 (12,6%)	1 (4,2%)	5 (21%)
10^7 - 10^9	4 (16,8)	5 (21%)	5 (21%)	14 (58,8%)
> 10^9	1 (4,2%)	2 (8,4%)	2 (8.4%)	5 (21%)
Tổng	6 (25,2%)	10 (42%)	8 (33,6%)	24 (100%)
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	

18/24 BN có nồng độ ALT tăng ≥ 10 lần bình thường, với hàm lượng HBV-ADN ở mức cao, rất cao chiếm 75%. Như vậy, hàm lượng HBV-ADN và nồng độ ALT liên quan với nhau (p < 0,05).

Bảng 3: Hàm lượng HBV-ADN theo các nhóm ALT trên BN có HBeAg (-) (n = 16).

HÀM LƯỢNG HBV-ADN (copies/ml)	NỒNG ĐỘ ENZYM ALT			TỔNG
	1,5 - 5 lần bình thường	6 - 10 lần bình thường	> 10 lần bình thường	
10^4 - 10^6	4	2	0	6
> 10^6 - 10^9	3	4	1	8
> 10^9	0	1	1	2
Tổng	7	7	2	16

Trong nhóm HBeAg (-), hàm lượng HBV-ADN thấp hơn, chỉ có 2 BN có hàm lượng HBV-ADN ở mức rất cao (ALT tăng > 10 lần trị số bình thường).

2. Kết quả điều trị BN VGBMT bằng tenofovir.

Mục tiêu điều trị VGBMT có HBeAg (+) là đạt được chuyển đảo huyết thanh, viêm gan B mạn có HBeAg (-) ức chế kéo dài nhân bản của virut đến mức không phát hiện được và bình thường hóa ALT. Đáp ứng với điều trị đầu tiên là đáp ứng sinh hóa.

** Đáp ứng sinh hóa:*

Bảng 4: Tỷ lệ bỡnh thường hoá enzym ALT và AST theo thời gian điều trị.

THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ (tháng)	0	3	6	9	12
ALT trung bình (U/l)	0	16 (40%)	25 (62,5%)	29 (72,5%)	33 (82,5%)
AST trung bình (U/l)	0	10 ((25%)	23 (57,5%)	27 (67,5%)	31 (77,5%)
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Tỷ lệ bỡnh thường hoá ALT và AST tăng dần theo thời gian điều trị.

Bảng 5: So sánh bình thường hóa enzym ALT tại thời điểm kết thúc điều trị giữa nhóm BN có HBeAg (+) và HBeAg (-).

THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ	3 THÁNG	6 THÁNG	9 THÁNG	12 THÁNG
HBeAg (-)	5 (29,5%)	8 (54%)	9 (56,1%)	11 (69,5%)
HBeAg (+)	7 (31,8%)	14 (58,6%)	18 (77,1 %)	20 (82,5%)

So sánh đáp ứng sinh hóa của hai nhóm BN có HBeAg (+) và HBeAg (-). Kết quả cho thấy nhóm BN có HBeAg (-), tỷ lệ bình thường hóa enzym ALT sau 3, 6, 9, 12 tháng thấp hơn nhóm BN có HBeAg (+). Như vậy, sau 6 tháng điều trị, tỷ lệ phần trăm BN bình thường hóa enzym ALT ở nhóm BN có HBeAg (+) tương tự như nhóm BN có HBeAg (-), nhưng sau 12 tháng điều trị, tỷ lệ này ở nhóm BN có HBeAg (+) cao hơn nhóm BN có HBeAg (-).

** Đáp ứng virut trong thời gian điều trị:*

Đáp ứng virut là một trong những chỉ tiêu quan trọng nhất đánh giá kết quả thuốc kháng virut. Hàm lượng HBV-ADN tăng cao là biểu hiện của virut đang sao chép nhân lên và gây bệnh, làm tổn thương gan. Vì vậy, một trong những mục tiêu chính của điều trị VGBMT là loại trừ virut tối đa khỏi máu. Điều đó đồng nghĩa với việc hạ hàm lượng HBV-ADN tới mức thấp nhất; tốt nhất là dưới ngưỡng phát hiện [1, 2].

Tỷ lệ BN có hàm lượng HBV-ADN dưới ngưỡng phát hiện tăng dần theo thời gian điều trị. 3 tháng: 6 BN (15%); 6 tháng: 9 BN (22.5%); 9 tháng: 17 BN (42,56%); 12 tháng: 25 BN (62,5%). Nhiều tác giả cho rằng, kết quả cao hay thấp phụ thuộc vào hàm lượng HBV-ADN từ đầu và BN có HBeAg (+) hay HBeAg (-).

Bảng 6: Tỷ lệ BN có hàm lượng HBV-ADN dưới ngưỡng phát hiện (< 500 copies/ml).

THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ	6 THÁNG	9 THÁNG	12 THÁNG
HBeAg (-)	3 (16,3%)	4 (21,7%)	5 (29,6%)
HBeAg (+)	7 (27,2%)	10 (43,5%)	16 68,3%
p	< 0,01	< 0,01	< 0,01

So sánh hiệu quả ức chế nồng độ HBV-ADN ở 2 nhóm có HBeAg (+) và HBeAg (-), kết quả cho thấy: nhóm BN HBeAg (-) hàm lượng HBV-ADN giảm sau 3, 6, 9, 12 tháng điều trị thấp hơn nhóm có HBeAg (+).

Như vậy, tenofovir có tác dụng tốt với cả 2 nhóm BN, nhưng có tác dụng tốt hơn rõ rệt với nhóm BN có HBeAg (+). Tuy nhiên, khi thời gian điều trị kéo dài, tỷ lệ này cao hơn có ý nghĩa thống kê. Hadziyannis [4]

theo dõi điều trị đến 5 năm, kết quả HBV-ADN < 1.000 copies/ml tăng 67%.

KẾT LUẬN

Tenofovir là loại thuốc kháng virut có tác dụng tốt đối với VGBMT, kết quả nghiên cứu cho thấy:

- Tỷ lệ bình thường hóa ALT tại các thời điểm 3, 6, 9, và 12 tháng là 40%; 62,5%; 72,5% và 82,5%. Tỷ lệ bình thường hóa ALT ở nhóm BN có HBeAg (+) cao hơn nhóm BN có HBeAg (-).

- Tỷ lệ BN có hàm lượng HBV-ADN giảm dưới ngưỡng phát hiện là 15%; 22,5%; 42,5% và 62,5%. Tỷ lệ này ở nhóm BN HBeAg (+) cao hơn nhóm BN có HBeAg (-).

- Tenofovir có tác dụng tốt hơn với BN có HBeAg (+) so với BN có HBeAg (-).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dr. Nancy Leung. Update on treatment of chronic B hepatitis. Especially in south East Asia. Tạp chí Y học Việt Nam. Tháng 12/2006, tr.65-70.

2. Amarapurka DN. Telbivudin: A new treatment for chronic hepatitis B. World Journal of Gastroenterology. 2007, 13 (46), pp.6150-6155.

3. Deniz B, Buti M, Lasado M.A. et al. Cost-effectiveness simulation analysis of tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir), lavimudin, adefovir dipivoxil (adefovir) and entecavir of HBeAg negative patients with chronic hepatitis B in Spain. Journal of Hepatology. Abstract of the 43rd Annual Meeting of EASL. 2008, April, S209.

*4. Hadziyannis SJ, Tasspoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al***.** Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg - negative chronic hepatitis B for up to 5 years. Gastroenterology. 2006, 131, pp.1743-1751.

.