

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VIRUT B MẠN TÍNH BẰNG ADEFOVIR DIPIVOXIL

Nguyễn Thị Bạch Liễu; Đặng Lan Anh**

TÓM TẮT

Nghiên cứu kết quả điều trị 40 bệnh nhân (BN) (29 nam, 11 nữ) viêm gan virus B mạn tính (VGMB) bằng adefovir dipivoxil trong 12 tháng. Tỷ lệ HBeAg (+) 65%, hàm lượng HBV ADN trung bình $5,78 \pm 1,63 (10^4 - 10^{10})$ copies/ml, enzym ALT trung bình $179,8 \pm 142,5$ U/l. Kết quả:

- Tỷ lệ bình thường hóa ALT tại các thời điểm 3, 6, 9, 12 tháng là: 35%, 60%, 67,5% và 77,5%.
- Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh HBeAg tại 3, 6, 9, 12 tháng là: 11,5%; 19,2%; 23% và 34,6%.
- Hàm lượng HBV ADN về dưới ngưỡng phát hiện tại các thời điểm tương ứng là: 7,5%; 17,5%; 32,5% và 42,5%. Kháng lâm sàng chỉ gặp 1 BN. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng.

* Từ khóa: Viêm gan virus B mạn; Adefovir dipivoxil.

RESULTS OF 12 MONTH-TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B BY ADEFOVIR DIPIVOXIL

SUMMARY

We studied the effectiveness of adefovir dipivoxil on 40 patients with chronic hepatitis B (29 males, 11 females) at the 12th month of treatment. 65% of patients had HBeAg positive, mean HBV DNA level was $5.78 \pm 1.63 (10^4 - 10^{10})$ copies/ml, mean ALT: 179.8 ± 142.5 U/l.

Results: After 3, 6, 9 and 12 months, the percentage of ALT normalization were 35%, 60%, 67.5%, 77.5% and HBeAg seroconversion proportion were 11.5%, 19.2%, 23% and 34.6% at month 3, 6, 9 and 12. 7.5%, 17.5%, 32.5% and 42.5% of patients had undetectable HBV DNA level at month 3, 6, 9 and 12 after treatment by adefovir dipivoxil. One patient had clinical resistance at month 12. It was safe with mild adverse events.

* *Key words: Chronic hepatitis B virus; Adefovir dipivoxil.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan virus B mạn tính là một bệnh phổ biến trên thế giới, đặc biệt là khu vực châu Á - Thái Bình Dương và ở Việt Nam. Hiện nay, trên thế giới có nhiều loại thuốc điều trị viêm gan virus B như: interferon, lamivudin, adefovir dipivoxil, entecavir,

tenofovir và telbivudin, mỗi thuốc đều có những ưu, nhược điểm riêng.

Adefovir dipivoxil là một đồng đẳng nucleoside, có công thức tương tự lamivudin, có tác dụng ức chế nhân lên của virus, cải thiện mô học gan, bình thường hoá enzym gan. Thuốc ít tác dụng phụ, hiệu quả điều trị không bị ảnh hưởng bởi các

* *Bệnh viện 103*

Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Văn Mùi

kiểu gen của HBV [2]. Lợi điểm đáng kể nhất là thuốc vẫn có hiệu lực với những BN viêm gan virus B đã kháng với lamivudin [1]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: *Xác định hiệu quả điều trị và nhận xét một số tác dụng phụ của adefovir dipivoxil ở BN VGBM.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

40 BN VGBM, tuổi từ 17 - 65, điều trị ngoại trú từ tháng 3 - 2008 đến 4 - 2010 tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện 103.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn BN:*

- HBsAg (+) kéo dài > 6 tháng.
- HBV ADN (+) $\geq 10^5$ copies/ml với HBeAg (+).
- HBV ADN (+) $\geq 10^4$ copies/ml với HBeAg (-).
- Enzym transaminase $\geq 1,5$ lần so với giá trị bình thường ở mức cao nhất.

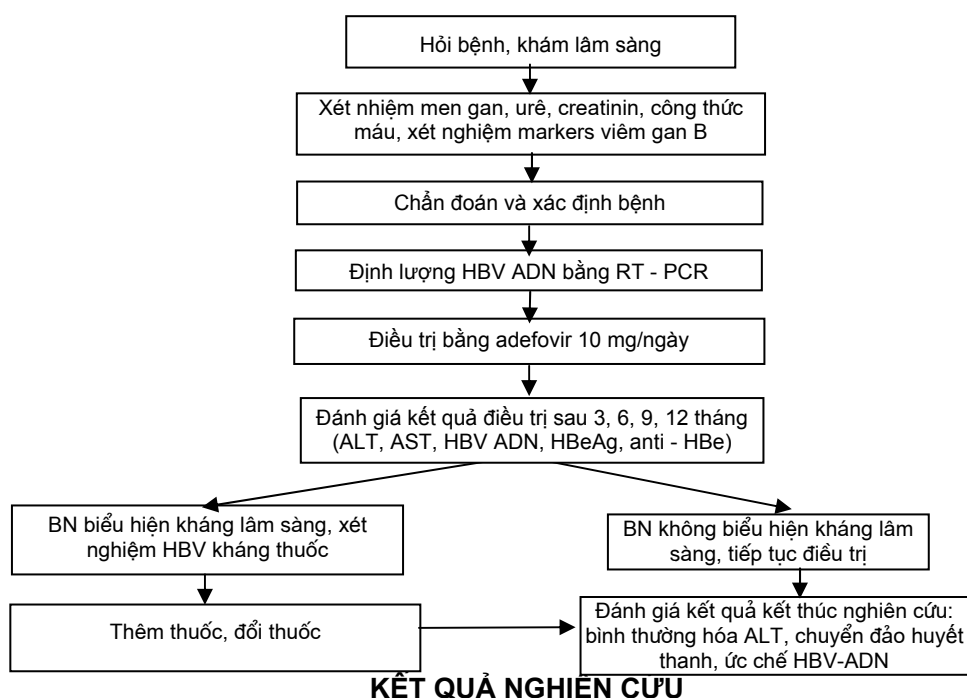
* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN không hợp tác.
- Trẻ em < 17 tuổi.
- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.
- Có bệnh lý mạn tính kèm theo (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.

- Nghiên cứu mô tả, tiến cứu, theo dõi dọc.
- * *Theo dõi tác dụng ngoại ý của thuốc:*
 - Lâm sàng biểu hiện: nôn, ỉa lỏng, đau đầu, dị ứng, chóng mặt, mất ngủ.
 - Cận lâm sàng: tăng urê, creatinin máu.
- * *Kháng lâm sàng adefovir:*
 - BN đang điều trị bằng adefovir mà enzym ALT lại tăng lên, HBV ADN tăng lên ít nhất 1 log, HBeAg đã về (-) nay (+) trở lại.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.

* Phân bố BN theo nhóm tuổi:

< 30 tuổi: 14 BN (35%); 30 - 40 tuổi: 16 BN (40%); 46 - 60 tuổi: 8 BN (20%); > 60 tuổi: 2 BN (5%).

Tuổi mắc bệnh thấp nhất 17, cao nhất 65, trung bình 39 ± 17 tuổi. Lứa tuổi mắc cao nhất từ 30 - 45 tuổi (40%). Nam 29 BN (72,5%), nữ 11 BN (27,5%).

2. Đặc điểm cận lâm sàng của BN trước điều trị.

Bảng 1: Xét nghiệm sinh hóa máu trước điều trị.

CÁC XÉT NGHIỆM	AST (U/l)	ALT (U/l)	BILIRUBIN TOÀN PHẦN ($\mu\text{mol/l}$)	CREATININ ($\mu\text{mol/l}$)	URE (mmol/l)
Chỉ số trung bình	$165,7 \pm 121,3$	$179,8 \pm 142,5$	52 ± 11	83 ± 17	$5,7 \pm 1,2$

Bảng 2: Xét nghiệm các dấu ấn virus viêm gan B.

CÁC DẤU ẤN	HBeAg (+); Anti-HBe (-)	HBeAg (-); Anti-HBe (+)	HBeAg (-); Anti-HBe (-)
n	26	14	0
%	65	35	0

Tỷ lệ BN có HBeAg (+) cao hơn BN có HBeAg (-).

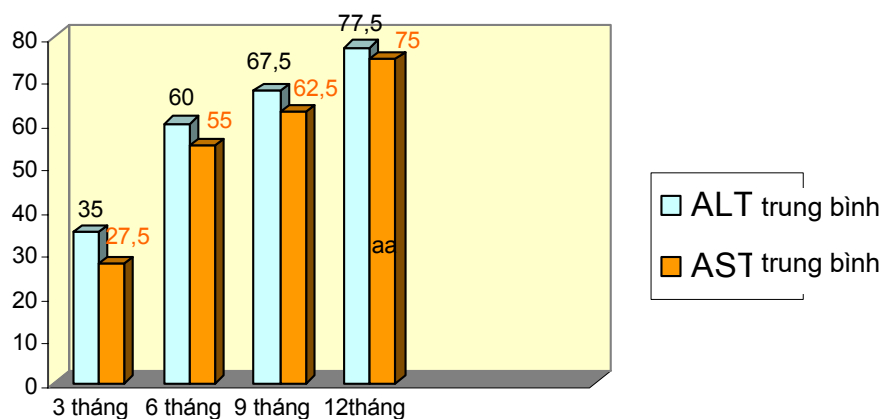
Bảng 3: Hàm lượng HBV ADN.

SỐ LƯỢNG VIRUT (copies/ml)	$10^4 - 10^6$	$10^7 - 10^9$	$> 10^9$	TỔNG
n	13	22	5	40
%	32,5	55	12,5	100

Hàm lượng HBV ADN trung bình $5,78 \pm 1,63$ ($10^4 - 10^{10}$) copies/ml.

3. Kết quả điều trị BN VGBM bằng adefovir divipoxil.

* Đáp ứng sinh hóa:



Biểu đồ 1: Tỷ lệ % BN có ALT, AST về bình thường theo thời gian điều trị.

Tỷ lệ % BN có ALT và AST về bình thường tăng dần theo thời gian điều trị.

* Chuyển đảo huyết thanh HBeAg trong thời gian điều trị (n = 26):

3 tháng: 3 BN (11,5%); 6 tháng: 5 BN (19,2%); 9 tháng: 6 BN (23%); 12 tháng: 9 BN (34,6%).

Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh tăng dần theo thời gian.

* Đáp ứng virus trong thời gian điều trị:

Bảng 4:

THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ (tháng)	0	3	6	9	12
HBV ADN dưới ngưỡng phát hiện (%) p	0	3 (7,5) < 0,01	7 (17,5) < 0,01	13 (32,5) < 0,001	17 (42,5) < 0,0001

Hàm lượng HBV ADN về dưới ngưỡng phát hiện tăng dần theo thời gian điều trị.

4. Kháng thuốc.

- Sau 12 tháng điều trị, 1 BN kháng lâm sàng adefovir dipivoxil, biểu hiện: ALT không thay đổi, HBV ADN giảm 1 log.

5. Tác dụng ngoại ý của adefovir dipivoxil.

Mệt mỏi: 4 BN (10%); nhức đầu: 4 BN (10%); nôn: 0 BN; ã lỏng: 3 BN (7,5%); mất ngủ: 1 BN (2,5%); chóng mặt: 2 BN (5%); dị ứng: 0 BN; tăng creatinin: 1 BN (2,5%).

Tác dụng ngoại ý hay gặp là mệt mỏi, đau đầu, ã lỏng, trong đó có 1 BN tăng creatinin máu trong 10 ngày.

BÀN LUẬN

VGBM gặp ở mọi lứa tuổi, tỷ lệ mắc ở nam cao hơn nữ.

Những thay đổi về xét nghiệm sinh hóa biểu hiện tổn thương và rối loạn chức năng gan ở BN VGBM thể hiện rất rõ, đặc biệt là enzym transaminase (ALT, AST). Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% BN đều có ALT tăng trung bình $179,8 \pm 142,5$ U/l (từ 62 - 789 U/l). Tương tự, Mai Hồng Bằng [1]: ALT tăng trung bình $175 \pm 77,6$ U/l, Trịnh Thị Ngọc [4]: ALT trung bình $156,6 \pm 129,7$ U/l (từ 35 - 40 U/l).

Tỷ lệ HBeAg (-) 35%, HBeAg (+) 65%, tương tự các tác giả trong và ngoài nước: HBeAg (+) > 60% và HBeAg (-) < 40% [1].

Hàm lượng HBV ADN tăng tương đương với ALT, biểu hiện đợt viêm có tổn thương gan tiến triển. Bilirubin toàn phần trong máu tăng nhẹ, không gặp trường hợp nào tăng quá cao.

Trong nghiên cứu này, hiệu quả điều trị kháng trên BN VGBM được khảo sát theo các tiêu chí về đáp ứng sinh hóa, chuyển đảo huyết thanh và đáp ứng virus.

Tỷ lệ bình thường hóa ALT trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao: 60% sau 6 tháng, 77,5% sau 12 tháng, điều đó nói lên tình trạng viêm tiến triển ổn định. Tương tự, nghiên cứu của Trịnh Thị Ngọc [4] sau 12 tháng điều trị có 63% BN bình thường hóa enzym gan. Theo

Marcellin [8], tỷ lệ bình thường hóa enzym gan sau 12 tháng là 48%, Hadziyannis [6] là 72%. Như vậy, adefovir có hiệu quả khá cao trong việc làm bình thường hóa enzym gan.

Bảng 3 cho thấy tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh sau 6 tháng là 19,2%, sau 12 tháng là 34,6%. So với Trịnh Thị Ngọc, tỷ lệ mất HBeAg sau 6 tháng và 12 tháng điều trị là 36% và 50%. Trần Văn Huy [3] chỉ đạt tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh sau 12 tháng là 27,7% và 52,77% sau 24 tháng. Marcellin [8] và Dienstag [5] đều có tỷ lệ này là 12%. Tuy nhiên, kết quả này khác biệt so với các tác giả trong nước, có lẽ một phần do cách chọn BN khác nhau.

Tỷ lệ BN có hàm lượng HBV ADN dưới ngưỡng phát hiện sau 3, 6, 9 và 12 tháng điều trị là 7,5%; 17,5%; 32,5%, 42,5%. Nghiên cứu của Trần Văn Huy [3], hàm lượng HBV ADN về dưới ngưỡng phát hiện sau 3, 6, 12 tháng điều trị là 11,1%; 22,2%; 25%. Dienstag [5] cho kết quả giảm HBV ADN dưới ngưỡng phát hiện là 21% sau 12 tháng. Tuy nhiên, các tác giả cho rằng kết quả đạt được cao hay thấp phụ thuộc vào hàm lượng HBV ADN từ đầu, BN có HBeAg (+) hay HBeAg (-).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 1 BN (2,5%) kháng lâm sàng, tương tự như Lok [7] là 2% sau 2 năm, Marcellin [8] là 6% sau 3 năm. Như vậy, tỷ lệ kháng adefovir dipivoxil thấp.

Bảng 4 cho thấy một số tác dụng ngoại ý như: mệt mỏi, mất ngủ, đau đầu, ỉa lỏng, chóng mặt, không gặp BN nào có biểu hiện dị ứng ngoài da, các tác dụng ngoại ý này tự khỏi trong tháng đầu tiên, không phải giảm liều hoặc ngừng điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 1 BN tăng creatinin máu mức độ nhẹ, nhưng về hoàn toàn bình thường sau 10 ngày. Hadziyannis [6] cũng ghi nhận rất ít tác dụng phụ khi dùng adefovir, điều trị 5 năm chỉ gặp 3% có tăng nhẹ creatinin.

KẾT LUẬN

1. Adefovir dipivoxil (hepsera) là thuốc kháng virus có tác dụng tốt đối với BN VGMB:

- Tỷ lệ bình thường hóa ALT sau 3, 6, 9, và 12 tháng là 35%; 60%; 67,5% và 77,5%.
- Tỷ lệ mất HBeAg tại các thời điểm tương ứng là 11,5%; 19,2%; 23% và 34,6%.
- Hàm lượng HBV ADN xuống dưới ngưỡng phát hiện là 7,5%; 17,5%; 32,5% và 42,5%.
- Tỷ lệ kháng lâm sàng sau 12 tháng rất thấp: 1 BN (2,5%).

2. Một số tác dụng phụ có thể gặp như: mệt mỏi, nhức đầu, mất ngủ, ỉa lỏng, chóng mặt, 1 BN tăng creatinin máu 10 ngày, các tác dụng ngoại ý của thuốc đều tự khỏi trong tháng đầu tiên, không cần giảm liều hoặc ngưng thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Mai Hồng Bằng*. Nghiên cứu điều trị VGMB bằng adefovir dipivoxil (hepsera). Tạp chí Gan mật Việt Nam. 2007, số 3, tr.29-34.

2. *Trần Xuân Chương*. Kiểu gen B, C và bệnh viêm gan virus B cấp. Tạp chí Y học Việt Nam. 12 - 2006, tr.52-58.

3. *Trần Văn Huy*. Nghiên cứu kết quả điều trị adefovir trên các BN VGMB HBeAg (+). Tạp chí Nghiên cứu Y học. 2 - 2007, tr.74-78.

4. *Trịnh Thị Ngọc, Nguyễn Thị Liên Hương.* Đánh giá kết quả bước đầu sử dụng adefovir để điều trị VGBM. Tạp chí Y học Việt Nam. 12 - 2006, tr.76-80.

5. *Dienstag J.L., Wei L.J., Xu D., Kreter B.* Cross - study analysis of the relative efficacies of oral antiviral therapies for chronic hepatitis B infection in nucleoside - naive patients. Clin DrugInvesti. 2007, 27 (1), pp.35-49.

6. *Hadziyannis S.J., Tassopoulos N.C., Heathcote E.J., Chang T.T., 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.

7. *Lok AFS.* Navigating the maze of hepatitis B treatment. Gastroenterology. 2007, 132, pp.1586-1594.

8. *Patric Marcellin et al.* Adefovir dipivoxil for treatment of hepatitis B antigen positive chronic hepatitis B. The New England Journal of Medecine. 2003, 9, pp.808-816.