

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

Nguyễn Thị Bạch Liễu*

Tóm tắt

Nghiên cứu kết quả điều trị cho 40 bệnh nhân (BN) (29 nam, 11 nữ) bị viêm gan virus B mạn tính bằng adefovir dipivoxil trong 12 tháng. 65% BN có HBeAg(+), 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 cho thấy:

- Tỷ lệ bình thường hóa ALT tại các thời điểm 3, 6, 9 và 12 tháng ở nhóm BN có HBeAg (+) cao hơn nhóm BN có HBeAg (-).

- Hàm lượng HBV - ADN giảm trung bình 0,75; 1,42; 2,49; 2,96 (Log_{10} copies/ml). Trong đó, tỷ lệ BN có hàm lượng HBV - ADN giảm dưới ngưỡng phát hiện 7,5%; 17,5%; 32,5% và 42,5%. Tỷ lệ BN nhóm HBeAg (+) có HBV- ADN dưới ngưỡng phát hiện cao hơn nhóm BN có HBeAg (-).

- Adefovir dipivoxil có tác dụng tốt hơn đối với BN có HBeAg (+) so với HBeAg (-).

* Từ khóa: Viêm gan virus B mạn Adefovir dipivoxil; Thay đổi sinh hoá.

EVALUATION OF SOME CHANGES OF VIRUS AND BIOCHEMICAL IN TREATMENT OF CHRONIC VIRUS HEPATITIS B BY ADEFOVIR DIPIVOXIL

SUMMARY

40 patients, including 29 males and 11 females with chronic hepatitis B were treated by adefovir dipivoxil during a period of 12 months, the results showed that 65% of patients were positive with HBeAg, mean HBV-DNA level: $5.78 \pm 1.63 (10^4 - 10^{10})$ copies/ml, mean ALT: 179.8 ± 142.5 U/l.

The rate of ALT normalization in the group positive with HBeAg was higher than the group negative with HBeAg at the months 3, 6, 9 and 12. 7.5%; 17.5%; 32.5% and 42.5% of patients had undetectable HBV- DNA level at the months 3, 6, 9 and 12.

In conclusion, adefovir dipivoxil is more effective in patients with HBeAg (+) than in the groups with HBeAg (-).

* Key words: Chronic hepatitis B; Adefovir dipivoxil; Biochemical changes.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan virus B mạn tính (VGBMT) là bệnh phổ biến trên thế giới, đặc biệt ở khu vực châu Á - Thái Bình Dương và Việt Nam. Hiện nay, trên thế giới có nhiều loại thuốc điều trị

VGBMT. Mỗi thuốc đều có những ưu và nhược điểm riêng.

Adefovir dipivoxil là một đồng đẳng nucleoside, được FDA công nhận là thuốc điều trị VGBMT từ năm 2002. Thuốc có

* Bệnh viện 103

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

PGS. TS. Trần Việt Tú

tác dụng giảm lượng virut, cải thiện mô học gan, bình thường hoá enzym gan, ít tác dụng phụ và không bị ảnh hưởng bởi các kiểu gen của HBV [4]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài nhằm: *So sánh kết quả điều trị của adefovir dipivoxil trên 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 3 - 2008 đến 4 - 2010 ở Khoa Khám bệnh, Bệnh viện 103.

* Tiêu chuẩn lựa chọn BN:

- HBsAg (+) kéo dài > 6 tháng.
- HBV-ADN (+) $\geq 10^5$ coppies/ml với HBeAg (+).
- HBV-ADN (+) $\geq 10^4$ coppies/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 ở tim, phổi, thận, đái đường, goute...
- BN đã dùng thuốc ức chế miễn dịch trong vòng 6 tháng tr- ớc điều trị.
- Đồng nhiễm HCV, HIV, HDV...

2. Phương pháp nghiên cứu.

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả, tiến cứu, theo dõi dọc.

- Về lâm sàng: mệt mỏi, đau hố sườn phải, chán ăn, vàng da niêm mạc, gan to...

- Xét nghiệm:

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

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

Làm các xét nghiệm trên tr- ớc và sau điều trị 3, 6, 9, 12 tháng.

- Vật liệu nghiên cứu:

Thuốc adefovir (biệt d- ợc hepsera), viên nén 10 mg, của công ty Glaxo Smith Kline.

* 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.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.

* Tuổi và giới (n = 40):

< 30 tuổi: 14 BN (35%); 30 - 45 tuổi: 16 BN (40%); 46 - 60 tuổi: 8 BN (20%); > 60 tuổi: 2 BN (5%).

Viêm gan B mạn có thể gặp ở mọi lứa tuổi, nhiều nhất từ 30 - 45 tuổi (40%). Thấp nhất 17 tuổi, cao nhất 65 tuổi. Tỷ lệ nam và nữ là 2,6/1.

* Đặc điểm cận lâm sàng:

Bảng 1: Xét nghiệm sinh hóa máu tr-ớc 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 \pm 11	83 \pm 17	5,7 \pm 1,2

Tất cả BN đều tăng enzym gan. AST tăng từ 60 - 648 U/l (trung bình 165,7 \pm 121,3), enzym ALT tăng 62 - 789 U/l (trung bình 179,8 \pm 142,5), trong đó, 35% BN đều có ALT tăng từ 1,5 - 5 lần, 40% BN có ALT tăng từ 6 - 10 lần và 25% BN có ALT tăng > 10 lần trị số bình th-ờng, tương tự nghiên cứu của Mai Hồng Bàng [1]: tất cả BN đều tăng enzym gan, enzym ALT tăng trung bình 175 \pm 77,6, Trần Văn Huy [2] nghiên cứu thấy tất cả BN đều tăng enzym ALT, trong đó, 55,55% BN có ALT tăng từ 1,5 - 5 lần; 33,33% BN có ALT tăng từ 6 - 10 lần; 11,11% BN có ALT tăng > 10 lần. Đặc biệt, trong nhóm BN có HBeAg (+), ALT tăng > 5 lần bình th-ờng thì hàm l-ợng HBV-ADN ở mức cao và rất cao (> 70%), trong khi đó, nhóm HBeAg (-), hàm l-ợng HBV-ADN thấp hơn, không BN nào có hàm l-ợng HBV-ADN ở mức rất cao. Lai CI và CS [3] gặp hàm l-ợng HBV-ADN trong nhóm nghiên cứu khá cao (7,6 \pm 1,8) (\log_{10} copies/ml), có lẽ một phần do lựa chọn BN.

Bilirubin toàn phần trong máu tăng từ 20 - 69 $\mu\text{mol/l}$ (trung bình 52 \pm 11 $\mu\text{mol/l}$), phần lớn BN chỉ tăng bilirubin mức độ nhẹ, không gặp trường hợp nào tăng bilirubin quá cao.

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

CÁC DẤU ẤN	HBeAg (+)	HBeAg (-)	
	anti-HBe (-)	anti-HBe (+)	anti-HBe (-)

n	26	14	0
%	65	35	0

Nhóm BN có HBeAg (+) cao hơn nhóm có HBeAg (-).

Bảng 3: Hàm l-ợng HBV-ADN.

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

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

Bảng 4: Hàm l-ợng HBV-ADN theo các nhóm enzym ALT.

HÀM LƯỢNG HBV-ADN	NỒNG ĐỘ ENZYM ALT			TỔNG
	1,5 - 5 lần bình th-ờng	6 - 10 lần bình th-ờng	> 10 lần bình th-ờng	
$10^4 - 10^6$ copies/ml	7 (17,5%)	5 (12,5%)	1 (2,5%)	13 (32,5%)
$> 10^6 - 10^9$ copies/ml	6 (15%)	9 (22,5%)	7 (17,5%)	22 (55%)
$> 10^9$ copies/ml	1 (2,5%)	2 (5%)	2 (5%)	5 (12,5%)
Tổng p	14 (35%) < 0,05	16 (40%) < 0,05	10 (25%) < 0,05	40 (100%)

Hàm l-ợng HBV-ADN có liên quan với nồng độ ALT ($p < 0,05$).

Bảng 5: Hàm l-ợng HBV-ADN theo các nhóm ALT trên BN có HBeAg (+) (n = 26).

HÀM LƯỢNG HBV-ADN (copies/ml)	NỒNG ĐỘ ENZYM ALT			TỔNG
	1,5 - 5 lần bình th-ờng	6 - 10 lần bình th-ờng	> 10 lần bình th-ờng	

10 ⁴ - 10 ⁶	3	3	1	7
> 10 ⁶ - 10 ⁹	4	5	5	14
> 10 ⁹	1	2	2	5
Tổng p	8 < 0,05	10 < 0,05	8 < 0,05	26

Trong số 8 BN có nồng độ ALT tăng > 10 lần bình thường, 87% BN có hàm lượng HBV-ADN ở mức cao, rất cao. Như vậy, hàm lượng HBV-ADN và nồng độ ALT liên quan với nhau (p < 0,05).

Bảng 6: Hàm lượng HBV-ADN theo các nhóm ALT trên BN có HBeAg (-) (n = 14).

HÀM LƯỢNG HBV-ADN	NỒNG ĐỘ ENZYM ALT			TỔNG
	1,5 - 5 lần bình thường	6 - 10 lần bình thường	> 10 lần bình thường	
10 ⁴ - 10 ⁶ copies/ml	4	2	0	6
> 10 ⁶ - 10 ⁹ copies/ml	3	4	1	8
> 10 ⁹ copies/ml	0	0	0	0
Tổng	7	6	1	14

Không BN nào có hàm lượng HBV-ADN ở mức rất cao.

2. Kết quả điều trị BN VGBMT bằng adefovir divipoxil.

* *Đáp ứng sinh hóa:*

Bảng 7: Tỷ lệ BN bình thường hóa 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	14 (35%)	24 (60%)	27 (67,5%)	31 (77,5%)
AST trung	0	11	22	25	30

bình (U/L)	(27,5%)	(55%)	(62,5%)	(75%)
------------	---------	-------	---------	-------

Tỷ lệ BN bình thường hóa ALT và AST tăng dần theo thời gian điều trị

Bảng 8: So sánh tỷ lệ BN bình thường hóa enzym ALT tại thời điểm kết thúc điều trị giữa nhóm HBeAg (+) và HBeAg (-).

THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ	3 THÁNG	6 THÁNG	9 THÁNG	12 THÁNG
HBeAg (-)	28,6%	53%	54,1%	67,5%
HBeAg (+)	30,7%	57,7%	74,3%	82,3%

Sau 6 tháng điều trị, tỷ lệ BN bình thường hóa enzym ALT ở nhóm HBeAg (+) tương tự nhóm HBeAg (-) (p > 0,05). Sau 12 tháng, tỷ lệ này ở nhóm HBeAg (+) cao hơn nhiều so với nhóm có HBeAg (-) (p < 0,05).

BN VGBMT HBeAg (-), nồng độ ADN dương tính thường do hiện tượng đột biến tiền nhân. Virus vẫn nhân lên, nồng độ HBeAg không sản xuất được. Những trường hợp này hay gặp ở các nước vùng Địa Trung Hải và châu Á [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số BN có HBeAg (-) chiếm 35%. Theo Hadziyannis ST [4], BN có đột biến tiền nhân với HBeAg (-) thường không nhạy cảm với thuốc kháng virus.

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

Đáp ứng virus là một trong những chỉ tiêu quan trọng nhất đánh giá kết quả của thuốc kháng virus. Hàm lượng HBV-ADN tăng cao là biểu hiện của virus đang sao chép nhân lên và gây bệnh, làm tổn thương gan. Vì vậy, một trong những mục tiêu chính của điều trị viêm gan B mạn là loại trừ virus tối đa ra 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].

Hàm lượng HBV-ADN dưới ngưỡng phát hiện trong thời gian điều trị: 3 tháng: 3 BN (7,5%); 6 tháng: 7 BN (17,5%); 9 tháng: 13 BN (32,5%); 12 tháng: 17 BN (42,5%).

Tỷ lệ BN có hàm lượng HBV-ADN dưới ngưỡng phát hiện tăng dần theo thời gian. Nghiên cứu của Trần Văn Huy cho kết quả hàm lượng HBV-ADN về dưới ngưỡng phát hiện sau 3, 6, 12 tháng điều trị là 11,1%; 22,2%; 25%. Tuy nhiên, các tác giả cho rằng, kết quả cao hay thấp phụ thuộc vào hàm lượng HBV-ADN từ đầu, BN có HBeAg (+) hay HBeAg (-).

Bảng 10: Tỷ lệ BN có hàm lượng HBV-ADN dưới ngưỡng phát hiện.

THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ	6 THÁNG	9 THÁNG	12 THÁNG
HBeAg (-)	14,3%	19,7%	27,1%
HBeAg (+)	21,2%	32,5%	48,3%
p	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Ở nhóm BN HBeAg (-), hàm lượng HBV-ADN giảm sau 3, 6, 9, 12 tháng điều trị, thấp hơn nhóm BN có HBeAg (+), khác biệt có ý nghĩa thống kê) $p < 0,01$).

Nh- vậy, adefovir dipivoxil có tác dụng tốt với cả BN có HBeAg (+) cũng nh- HBeAg (-), nh- ng với nhóm BN có HBeAg (+), adefovir có hiệu quả rõ rệt hơn so với nhóm có HBeAg (-). Tuy nhiên, khi kéo dài thời gian điều trị, tỷ lệ này cao hơn có ý nghĩa thống kê. Hadziyannis [4] theo dõi sau 5 năm điều trị, 67% BN có kết quả HBV-ADN xuống dưới 1.000 copies/ml.

KẾT LUẬN

Adefovir dipivoxil (hepsera) là loại thuốc kháng virus có tác dụng tốt đối với BN VGBMT:

- Tỷ lệ bình thường hóa ALT tại các thời điểm 3, 6, 9, và 12 tháng ở nhóm BN có HBeAg (+) cao hơn nhóm BN có HBeAg (-).
- Hàm lượng HBV-ADN giảm trung bình 0,75; 1,42; 2,49; 2,96 (\log_{10} copies/ml). Trong đó, tỷ lệ BN có hàm lượng HBV-ADN giảm xuống dưới ngưỡng phát hiện là 7,5%; 17,5%; 32,5% và 42,5%. Tỷ lệ này ở nhóm BN HBeAg (+) cao hơn nhóm BN có HBeAg (-).
- Tác dụng của adefovir dipivoxil với BN có HBeAg (+) rõ rệt hơn BN có HBeAg (-).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Mai Hồng Bằng.* Nghiên cứu điều trị VGBMT bằng adefovir dipivoxil (hepsera). Tạp chí Gan mật Việt Nam. 2007, số 3, tr.29- 34.
2. *Trần Văn Huy.* Nghiên cứu kết quả điều trị adefovir dipivoxil trên các BN VGBMT HBeAg (+). Tạp chí Nghiên cứu Y học. 2007, tháng 2, tr.74-78.
3. *Ching - Lung Lai, Daniel Shouval, Anna S. Lok, et al.* Entecavir versus lamivudin for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. The New England Journal of Medicine. 2006, 354 (10), pp.1011-1020.
4. *Hadziyannis SJ, Tassopoulos 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.

Ngày nhận bài: 30/12/2011

Ngày giao phản biện: 5/6/2012

Ngày giao bản thảo in: 26/7/2012