

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA TOFLOVIR (TENOFIVIR) Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN B MẠN TÍNH HOẠT ĐỘNG

Nguyễn Văn Mùi; Hoàng Vũ Hùng**

TÓM TẮT

Nghiên cứu trên 42 bệnh nhân (BN) viêm gan B mạn tính hoạt động điều trị bằng toflovir (tenofovir) tại Bệnh viện 103 từ tháng 4 đến 12-2008 cho thấy: toflovir có tác dụng làm giảm và hết một số triệu chứng lâm sàng như: mệt mỏi, đau tức vùng gan, rối loạn tiêu hóa, xuất huyết và vàng da, vàng mắt. Thuốc cũng có tác dụng ổn định hoạt độ AST, ALT, bilirubin huyết thanh sau điều trị. Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh là 34/42 BN (80,95%); 6/42 BN (14,29%) có nồng độ ADN - HBV về dưới ngưỡng phát hiện sau điều trị 48 tuần. Chưa thấy có tác dụng không mong muốn nào của toflovir.

* Từ khóa: Viêm gan B mạn tính hoạt động; Virus viêm gan B; Lâm sàng; Cận lâm sàng.

PRELIMINARY EVALUATION ON THE EFFECT OF TOFLOVIR (TENOFIVIR) ON THE PATIENTS WITH CHRONIC ACTIVE HEPATITIS B

SUMMARY

Study of 42 patients with chronic active hepatitis b, treated in 103 Hospitals from April to December, 2008 with toflovir (tenofovir), the results showed that: toflovir reduced and made some clinical symptoms disappeared; the concentration of AST, ALT, bilirubin got stable after the treatment. The rate of seroconversion was 80.95%; the under detective showed concentration of HBV-DNA was 14.29% after the treatment in 48 weeks. Toflovir was safe and had not any side effects.

* *Keys words: Chronic active hepatitis B; HBV; Clinical; Paraclinical.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan B mạn tính hoạt động (VGBMHĐ) là thể bệnh thường gặp của bệnh viêm gan do virus B. VGBMHĐ có thể dẫn đến xơ gan hoặc ung thư tế bào gan, là nguyên nhân đứng hàng thứ 10 trong số các bệnh gây tử vong trên thế giới và được mệnh danh là “Sát thủ thầm lặng”, trong khi đó việc điều trị VGBMHĐ còn gặp nhiều khó khăn [3].

* Học viện Quân y

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

Tenofovir disoproxil fumarate là một nucleotide có tác dụng ức chế men giải mã ngược của HIV và được sử dụng từ năm 2001 để điều trị kháng HIV. Từ năm 2008 tenofovir cũng bắt đầu được dùng điều trị cho BN viêm gan B tại Hoa Kỳ. Tiếp đó, từ năm 2009, Hiệp hội Nghiên cứu Gan châu Âu (EASL) và ấn Độ chính thức coi tenofovir là thuốc đơn trị liệu hàng đầu trong điều trị VGBMHĐ.

Tenofovir disoproxil fumarate là thuốc kháng HBV phổ rộng, có thể ức chế cả các virut thể hoang dại và thể đột biến trước nhân, có thể tác dụng cả với những BN trước đó đã bị kháng với thuốc ức chế virut khác. Cho tới nay người ta chưa phát hiện được tình trạng HBV kháng tenofovir. Thuốc dung nạp tốt và hầu như không có tác dụng không mong muốn.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả của thuốc trong điều trị bệnh nhân VGBMHĐ và theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

42 BN VGBMHĐ, từ 18 đến 54 tuổi, được chẩn đoán, điều trị và theo dõi tại Khoa Truyền nhiễm, Bệnh viện 103 từ 04-2008 đến 12-2008. BN được lựa chọn theo tiêu chuẩn của Bộ môn Truyền nhiễm, Học viện Quân y (2008) kết hợp với tiêu chuẩn của Dienstag (2001) [1, 4].

Tiêu chuẩn loại trừ BN: trẻ em < 16 tuổi và người > 60 tuổi; phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú; BN viêm gan B có đồng thời anti - HCV (+), anti - HIV (+); BN viêm gan có nghiện rượu; viêm gan do nguyên nhân khác và có bệnh khác kết hợp (sỏi mật, viêm đường dẫn mật...).

2. Phương pháp nghiên cứu.

** Điều trị bằng toflovir:*

BN được điều trị cơ sở (bằng các thuốc glucose, vitamin nhóm B, C) kết hợp với dùng toflovir viên 300 mg, uống 1 viên/ngày sau ăn/liên tục 48 tuần [2].

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

BN được khám lâm sàng hàng ngày, 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 khi vào viện và ra viện tại Khoa Huyết học và Khoa Sinh hoá, Bệnh viện 103.

- Thực hiện các xét nghiệm marker của HBV tại Trung tâm Y Sinh - Dược học Quân sự (Học viện Quân y) trước và sau điều trị 1 năm.

** Đánh giá kết quả:*

- Về lâm sàng: theo dõi diễn biến lâm sàng hàng ngày và đánh giá thời gian hết các biểu hiện như: mệt mỏi, chán ăn, vàng da, vàng mắt, nước tiểu vàng, ỉa lỏng, đau tức vùng gan, nôn và buồn nôn, đau khớp, ngứa ngoài da, gan to, lách to, sao mạch...

- Về xét nghiệm: đánh giá mức độ hồi phục, AST, ALT, bilirubin máu sau điều trị. Theo dõi diễn biến các marker HBV trước và sau điều trị 48 tuần, qua đó đánh giá tình trạng chuyển đảo huyết thanh và thay đổi nồng độ AND - 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. Đặc điểm tuổi, giới và tiền sử phát hiện bệnh của BN trước khi điều trị.

** Phân bố BN theo tuổi và giới:*

TUỔI	NAM	NỮ	TỔNG SỐ
18 - 29	6	4	10
30 - 39	10	5	15
40 - 49	11	3	14
≥ 50	3	0	3
Cộng	30	12	42

* Tiền sử phát hiện bệnh:

Bị bệnh lần đầu: 5 BN (11,90%); ≤ 1 năm: 12 BN (28,58%); > 1 năm - 2 năm: 16 BN (38,10%); > 2 năm: 9 BN (21,42%).

Như vậy, trong nghiên cứu này nam nhiều hơn nữ (tỷ lệ 3/1), tuổi chủ yếu từ 18 - 50, 59,52% có tiền sử phát hiện bệnh > 1 năm.

2. Kết quả điều trị.

Bảng 1: Biến đổi các triệu chứng lâm sàng.

TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG	TRƯỚC ĐIỀU TRỊ n	TỶ LỆ %	SAU ĐIỀU TRỊ n	TỶ LỆ %	p
- Mệt	28	66,67	2	4,76	< 0,001
- Đau tức vùng gan	22	52,38	1	2,38	-
- Rối loạn tiêu hóa	4	9,52	0	0	-
- Xuất huyết tự nhiên	2	4,76	0	0	-
- Vàng da, vàng mắt	4	9,52	0	0	-
- Gan to	37	88,09	23	54,76	< 0.01

So sánh trước và sau điều trị, các triệu chứng lâm sàng chủ yếu như mệt mỏi, đau tức vùng gan, rối loạn tiêu hóa, xuất huyết và vàng da, vàng mắt đều giảm rõ rệt hoặc hết ($p < 0,001$). Riêng biểu hiện gan to vẫn còn 54,76% BN, tuy nhiên sự khác nhau vẫn có ý nghĩa ($p < 0,01$).

Bảng 2: Biến đổi các xét nghiệm sinh hóa.

XÉT NGHIỆM	TRƯỚC ĐIỀU TRỊ n	TỶ LỆ %	SAU ĐIỀU TRỊ n	TỶ LỆ %	p
Hoạt độ enzym (AST, ALT)					
- Không tăng	0	0	40	95,24	< 0,001
- Tăng > 2 - 3 lần	28	66,67	2	4,76	-
- Tăng > 3 - 5 lần	12	28,57	0	0	-
- Tăng > 5 lần	2	4,76	0	0	> 0,05

Bilirubin máu					
- Không tăng	32	76,19	42	100	< 0,05
- Tăng	10	23,81	0	0	-

Phần lớn BN trong nghiên cứu có biểu hiện tăng hoạt độ AST, ALT ở mức độ nhẹ: tăng < 5 lần so với bình thường (95,24%). Sau điều trị, chỉ còn 2 BN (4,76%) tăng trong khoảng > 2 - 3 lần ($p < 0,001$). 10/42 BN có tăng bilirubin máu cũng đã trở về bình thường sau điều trị ($p < 0,05$).

Bảng 3: Biến đổi các marker của HBV.

Markers	TRƯỚC ĐIỀU TRỊ n	TỶ LỆ %	SAU ĐIỀU TRỊ n	TỶ LỆ %	p
Anti HBc IgG (+)	42	100	42	100	< 0,001
HBeAg (+)	31	73,79	2	4,76	-
HBeAg (-)	11	26,21	40	95,24	-
Anti HBe (+)	2	4,76	36	85,71	-
Anti HBe (-)	40	95,24	6	14,29	-
Chuyển đảo huyết thanh	0	0	34	80,95	-
AND - HBV					
- $10^4 - 10^5$ (copies/ml)	11	26,21	36	85,71	< 0,001
- $> 10^5 - 10^7$	19	45,22	0	0	-
- $> 10^7$	12	28,57	0	0	-
- Dưới ngưỡng phát hiện	0	0	6	14,29	-

29/31 BN có HBeAg (+) sau điều trị đã mất HBeAg và xuất hiện anti- HBe. 80,95% BN có chuyển đảo huyết thanh sau 48 tuần điều trị. So sánh nồng độ AND - HBV trước và sau điều trị thấy: 6 BN đã có nồng độ AND - HBV trở về dưới ngưỡng phát hiện, 31 BN (73,79%) có nồng độ AND - HBV $> 10^5$ giảm xuống còn $< 10^5$ (các giá trị p đều $< 0,001$).

Như vậy, tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh và thay đổi nồng độ AND - HBV sau điều trị toflovir khá cao. Tuy nhiên, nghiên cứu của Jules Levin [5] cho kết quả cao hơn: 93% AND - HBV < 400 copies/ml và 3,2% mất HBsAg sau 48 tuần điều trị. Hiện tại, chưa phát hiện tình trạng kháng thuốc. Điều này hoàn toàn phù hợp với i toflovir mới được sử dụng trong điều trị VGBMHD.

3. Theo dõi tác dụng không mong muốn của toflovir.

Trong số 42 BN được điều trị bằng toflovir không thấy có tác dụng phụ nào (như sốt, đau đầu, mất ngủ, khó chịu, đau tức vùng thượng vị, buồn nôn, nôn...). Các nghiên cứu của Hiệp hội Nghiên cứu Gan châu Âu (EASL) và Mỹ (AASLD) cũng cho kết quả tương tự [3, 5].

KẾT LUẬN

Bước đầu nghiên cứu sử dụng toflovir điều trị cho 42 BN VGBMHD chúng tôi rút ra một số nhận xét:

1. Toflovir có tác dụng làm giảm và hết một số triệu chứng lâm sàng như: mệt mỏi, đau tức vùng gan, rối loạn tiêu hóa, xuất huyết và vàng da, vàng mắt. Thuốc cũng có tác dụng ổn định hoạt độ AST, ALT, bilirubin huyết thanh sau điều trị. Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh là 34/42 BN (80,95%); 6/42 BN (14,29%) có nồng độ AND - HBV về dưới ngưỡng sau điều trị 48 tuần.

2. Chưa ghi nhận tác dụng không mong muốn nào của toflovir.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Bộ môn Truyền nhiễm. HVQY. Bệnh học truyền nhiễm và nhiệt đới. Nhà xuất bản Y học. 2008, 102-33.*
2. *Hướng dẫn sử dụng thuốc viên nén bao phim toflovir. Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương I - Pharbaco.*
3. *EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B. Journal of Hepatology. 2009, 50, pp.3-12.*
4. *Jules L. Dienstag, Kurt J. Iseelbacher, Knodell-Ishak. Chronic hepatitis. Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc Graw Hill. 2001, pp.1742-1752.*
5. *Jules Levin. A Randomized, double-blind, comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB): Study GS-US-174-0102. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of liver diseases (AASLD). November 2-6, 2007, Boston, MA*