

NGHIÊN CỨU ĐÁP ỨNG VỀ SINH HÓA, VIRUS VÀ XƠ HÓA GAN Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN CÒN BÙ DO VIRUS VIÊM GAN B ĐIỀU TRỊ BẰNG TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE

Trần Văn Huy¹, Nguyễn Phước Bảo Quân²

(1) Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Bệnh viện Trung ương Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Trong khi quan niệm cổ điển cho rằng xơ hóa gan và xơ gan là không thể phục hồi, các nghiên cứu gần đây cho thấy điều trị kháng HBV có thể đem lại đáp ứng cả về mặt mô bệnh học. Ở nước ta xơ gan do viêm gan B còn phổ biến nhưng chưa có nhiều nghiên cứu hiệu quả điều trị trên bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B, nhất là ở giai đoạn xơ gan còn bù. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu khảo sát đáp ứng của xơ hóa gan thông qua biến đổi vận tốc sóng biến dạng (SWV) sau điều trị Tenofovir và các yếu tố liên quan đến đáp ứng này. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 48 bệnh nhân xơ gan còn bù, chẩn đoán bằng đo độ xơ hóa gan bằng kỹ thuật ARFI, được điều trị Tenofovir DF 300 mg/ngày trong 24 tháng. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng men gan ALT và HBV DNA sau 24 tháng lần lượt là 91,7% và 87,5%; tỷ lệ đáp ứng vận tốc sóng biến dạng sau 24 tháng là $1,80 \pm 0,22$ so với trước điều trị là $2,16 \pm 0,28$ m/s. Đặc biệt có 15/48 (31,2%) bệnh nhân có sự giảm mức xơ hóa gan từ F4 xuống $\leq$ F3. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa hoạt độ AST và vận tốc sóng biến dạng trước điều trị với đáp ứng về xơ hóa gan sau điều trị. **Kết luận:** Điều trị Tenofovir DF kéo dài có thể đem lại đáp ứng không chỉ về hóa sinh, virus mà còn về phương diện xơ hóa gan.

Từ khóa: virus viêm gan B, Tenofovir disoproxil fumarate, vận tốc sóng biến dạng, xơ gan còn bù.

Abstract

BIOCHEMICAL, VIROLOGICAL AND THE FIBROSIS RESPONSES TO TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE IN PATIENTS WITH HBV-RELATED COMPENSATED CIRRHOSIS

Tran Van Huy¹, Nguyen Phuoc Bao Quan²

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) Hue Central Hospital

Background: Preliminary studies showed anti HBV nucleoside analogues treatment might improve the histopathology and improve the survival of the cirrhotic patients. Data about efficacy of anti-HBV treatment in Vietnamese cirrhotic patients was still very limited. This study was aimed at assessing the biochemical, virological and the fibrosis responses to Tenofovir disoproxil fumarate (Tenofovir DF) in patients with HBV-related compensated cirrhosis. **Patients and methods:** 48 patients of HBV-related compensated cirrhosis, diagnosed by Acoustic radiation Forced Imaging (ARFI), were enrolled. Tenofovir DF was given at dose of 300 mg per day, followed in 24 months. **Results:** ALT normalization and HBV DNA responses were found in 91.7% and 87.5%, respectively, of all patients. The mean of SWV was significantly improved after 24 months, from 2.16 ± 0.28 m/s down to 1.80 ± 0.22 m/s after 24 months of tenofovir treatment. Especially, 15 patients (31.2%) have obtained a remarkable improvement of fibrosis from F4 down to F3 or even F2. **Conclusion:** Tenofovir treatment in patients with HBV-related compensated cirrhosis may provide not only biochemical and virological responses but also improves in liver fibrosis, especially after long-term treatment.

Key words: HBV, Tenofovir disoproxil fumarate, compensated cirrhosis, ARFI

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Một số khá lớn bệnh nhân viêm gan virus B (HBV) phát hiện bệnh khá muộn, xơ hóa gan nặng thậm chí xơ gan. Trước kia các tài liệu trong y văn thường cho rằng

xơ hóa gan và nhất là xơ gan thì không thể hồi phục, điều trị xơ gan chỉ có thể là điều trị triệu chứng. Tuy nhiên, một số nghiên cứu gần đây cho thấy điều trị các thuốc kháng HBV vẫn có thể đem lại sự cải thiện đáng

- Địa chỉ liên hệ: Trần Văn Huy, email: bstranvanhuy@gmail.com

- Ngày nhận bài: 15/7/2016; Ngày đồng ý đăng: 12/9/2016; Ngày xuất bản: 20/9/2016

DOI: 10.34071/jmp.2016.4.2

kể về mô bệnh học ở các bệnh nhân xơ hóa gan và xơ gan, nhất là xơ gan còn bù [3,5]. Điều trị kháng HBV ở giai đoạn này còn có ý nghĩa rất quan trọng nhằm hạn chế tiến triển sang giai đoạn mất bù, thậm chí ung thư tế bào gan. Trong khi đó, ở nước ta các nghiên cứu về hiệu quả của các thuốc kháng HBV ở bệnh nhân xơ gan, nhất là xơ gan còn bù, còn rất ít. Nghiên cứu này nhằm khảo sát đáp ứng điều trị tenofovir disoproxil fumarate (Tenofovir DF) ở các bệnh nhân xơ gan mất bù về hóa sinh, virus và nhất là chỉ số xơ hóa gan.

Mục tiêu nghiên cứu:

- Khảo sát đáp ứng hóa sinh, virus ở các bệnh nhân xơ gan còn bù khi điều trị Tenofovir DF trong 24 tháng.

- Tìm hiểu mối liên quan giữa đáp ứng hóa sinh, virus với đáp ứng về chỉ số xơ hóa gan ở nhóm bệnh nhân này.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Các bệnh nhân đến khám và điều trị ở Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ 6/2012- 5/2014.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Xơ gan còn bù chẩn đoán bằng kỹ thuật ghi hình xung lực truyền âm (ARFI) có vận tốc sóng biến dạng từ ≥ 1.86 m/s.

- HBsAg dương tính.
- HBV DNA $> 10^4$ copies/ml.
- Không nghiện rượu.
- Các xét nghiệm Anti HCV, anti HIV, kháng thể kháng nhân đều âm tính.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Mập phì.
 - Gan nhiễm mỡ kèm theo.
- Số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu: n=48.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu

2.2.2. Phương pháp thu thập số liệu

Các thông số nghiên cứu chính:

- Lâm sàng.
- HBV DNA trước điều trị.
- Đặc điểm Siêu âm gan.
- Vận tốc sóng biến dạng (SWV) đo bằng kỹ thuật ARFI.
- Biến đổi lâm sàng, HBV DNA, SWV sau điều trị.
- Các yếu tố liên quan đáp ứng SWV: tuổi, giới, HBV DNA và ALT, AST trước điều trị, đáp ứng HBV DNA và AST, ALT sau điều trị...

Kỹ thuật tiến hành:

Đánh giá xơ hóa gan bằng kỹ thuật ARFI: trên máy Siemen Acuson S 2000.

Đo từ 5-10 lần, kết quả vận tốc sóng biến dạng là trung bình cộng của tất cả các lần đo.

Giá trị điểm cắt là:

- $<1,23$ m/s: bình thường (F0)
- $1,23- <1,34$ m/s: xơ hóa gan nhẹ (F1)
- $1,34- <1,55$ m/s: xơ hóa gan đáng kể (F2)
- $1,55- 1,86$ m/s: xơ hóa nặng (F3)
- $\geq 1,86$ m/s: xơ gan (F4)

+ Tiêu chí giảm mức độ xơ hóa gan sau điều trị: giảm xuống bằng hoặc dưới mức F3.

+ Định lượng HBV DNA : kỹ thuật Real time PCR, làm trên máy Stratagene (USA), sử dụng bộ kit của Công ty Việt Á, thực hiện tại Bộ môn Vi sinh, Trường Đại học Y Dược Huế.

- Ngưỡng phát hiện: 300 copies/ml.

+ Các thăm dò hóa sinh và huyết học khác được thực hiện ở labo trung tâm, bộ môn Huyết học, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế.

2.3. Xử lý số liệu: Thống kê y học, phần mềm SPSS 18.0

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Tuổi	45 $\pm$ 26
ALT (UI/I)	67 $\pm$ 34
AST (UI/I)	58 $\pm$ 23
HBV DNA	18,526 $\pm$ 3,456 copies/ml
Tiểu cầu	135,560 $\pm$ 35,550
Vận tốc sóng biến dạng (SWV)	2,16 $\pm$ 0,28 m/s

Nhận xét: Giá trị trung bình tiểu cầu thấp hơn so với trị bình thường nói chung, vận tốc sóng biến dạng trung bình là $2,16 \pm 0,28$ m/s.

3.1.2. Đặc điểm chỉ số xơ hóa gan trước điều trị

Bảng 3.2. Một số đặc điểm siêu âm và nội soi

Đặc điểm	n	Tỷ lệ (%)
Bờ gan không đều	42	87,5
TM cửa > 13 mm	16	33,3
Tái thẩm tĩnh mạch rốn	12	25,0
Lách lớn	40	83,3
Báng nhẹ	4	8,3
Giãn tĩnh mạch thực quản $\geq$ độ 2	8	16,7
Bệnh lý dạ dày tăng áp cửa	12	25

Nhận xét: Bờ gan không đều và lách lớn được ghi nhận nhiều nhất trên siêu âm của nhóm bệnh nhân xơ gan mất bù.

3.2. Đáp ứng điều trị về mặt virus và hóa sinh

Bảng 3.3. Đáp ứng hóa sinh và virus sau điều trị

Thông số	Sau 3 tháng		Sau 6 tháng		Sau 12 tháng		Sau 24 tháng	
	n	%	n	%	N	%	n	%
ALT về bình thường	14	29,2	42	87,5	44	91,7	44	91,7
AST về bình thường	12	25	38	79,2	42	87,5	45	93,8
HBV DNA dưới ngưỡng	6	12,5	24	50,0	39	81,3	42	87,5

Nhận xét: Trên 90% bệnh nhân có đáp ứng hóa sinh, tỷ lệ bệnh nhân có HBV DNA giảm xuống dưới ngưỡng là 87,5% sau 24 tháng điều trị.

3.3. Đáp ứng chỉ số xơ hóa gan (ARFI)

Bảng 3.4. Đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị

Thông số	Sau 3 tháng		Sau 6 tháng		Sau 12 tháng		Sau 24 tháng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Giảm cấp xơ hóa ≤ F3	0	0	1	2,1	5	10,4	15	31,2
SWV (X ± SD) (m/s)	2,15 ± 0,24		2,16 ± 0,23		1,84 ± 0,42		1,80 ± 0,22	
P (so với trước điều trị là X ± SD: 2,16 ± 0,28)	>0,05		>0,05		>0,05		<0,05	

Nhận xét: Vận tốc sóng biến dạng giảm có ý nghĩa thống kê sau 24 tháng điều trị Tenofovir DF. Có đến 15 bệnh nhân (31,2%) có vận tốc sóng biến dạng xuống dưới ngưỡng F4, tức là thấp hơn giới hạn của xơ gan còn bù, sau 24 tháng điều trị.

3.4. Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng xơ hóa gan sau 24 tháng điều trị

Bảng 3.5. Các yếu tố liên quan đến đáp ứng xơ hóa gan

Yếu tố	Giá trị	Có đáp ứng xơ hóa gan	Không đáp ứng xơ hóa gan	p
Tuổi	>40	12	23	p>0,05
	≤ 40	3	10	
ALT trước điều trị	> 2 GHTBT	9	22	p>0,05
	≤ 2 GHTBT	6	11	
AST trước điều trị	> 2 GHTBT	13	8	P<0,05
	≤ 2 GHTBT	2	25	
HBV DNA trước điều trị (copies/ml)	>10 ⁶	11	10	p>0,05
	≤ 10 ⁶	4	23	
SWV	>2	1	28	P<0,05
	≤2	14	5	

Nhận xét: Hoạt độ AST cao trước điều trị và vận tốc sóng biến dạng < 2 m/s là 2 yếu tố có liên quan đến đáp ứng xơ hóa sau điều trị.

3.5. Tác dụng phụ của điều trị

Bảng 3.6. Một số tác dụng phụ của điều trị

Tác dụng phụ	n	Tỷ lệ (%)
Tăng creatinine huyết thanh	0	0
Đau xương	2	4,2
Tiêu chảy	3	6,3
Chóng mặt	4	8,4
Nhức đầu	5	10,4
Mất ngủ	5	10,4

Nhận xét: Các tác dụng phụ của Tenofovir ở nhóm bệnh nhân xơ gan còn bù không nhiều và nhẹ, không có bệnh nhân nào bị tăng nồng độ Creatinine huyết thanh sau điều trị.

4. BÀN LUẬN

Xơ gan là một bệnh lý phổ biến ở nước ta, trong đó nguyên nhân đứng hàng đầu vẫn là virus viêm gan B [1]. Trong một thời gian dài, quan niệm xơ gan là không thể đảo ngược và do đó điều trị các bệnh nhân xơ gan đã rất hạn chế trong khuôn khổ điều trị triệu chứng. Gần đây, với các tiến bộ về vi sinh, sinh học phân tử và dược lý học, nhiều nghiên cứu đã chứng minh các chỉ điểm của sự nhân lên của virus viêm gan B vẫn còn hiện diện phổ biến ở các bệnh nhân xơ gan [4,10], và điều quan trọng hơn là điều trị ức chế virus viêm gan B sẽ giúp thoái triển xơ gan, ngăn ngừa biến chứng, trì hoãn nhu cầu ghép gan và kéo dài thời gian sống [7, 9].

Nhiều nghiên cứu khác nhau cho thấy có đến 30-70% bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B vẫn còn các chỉ điểm của sự nhân lên của virus viêm gan B như HBeAg hay tải lượng HNB DNA cao trong máu [8].

Trong nghiên cứu này, 87,5% sau 6 tháng, 91,7% sau 12 tháng và 24 tháng. Tỷ lệ giảm khá sớm và tương đương với nhóm bệnh nhân viêm gan B mạn chưa bị xơ gan [6,8].

Cũng trong nghiên cứu này, sau thời gian điều trị 24 tháng, chúng tôi thu được tỷ lệ đáp ứng về HBV DNA giảm xuống dưới ngưỡng phát hiện là 50% sau 6 tháng, 81,3% sau 12 tháng và 87,5% sau 24 tháng. Kết quả cho thấy ngay trong nhóm bệnh nhân xơ gan còn bù vẫn còn sự nhân lên đáng kể của virus viêm gan B và sự nhân lên này giảm rất rõ sau điều trị 12 tháng và 24 tháng.

Đáp ứng điều trị về HBV DNA thực ra là dễ dự đoán do cơ chế tác dụng ức chế sự nhân lên của HBV

DNA của các chất tương tự nucleoside và nucleotide, bao gồm cả Tenofovir DF. Tuy nhiên câu hỏi các nhà lâm sàng quan tâm nhất là liệu các đáp ứng hóa sinh và virus có tương đồng với sự cải thiện về mô bệnh học hay ít nhất là chỉ số xơ hóa gan hay không?

Trong nghiên cứu của chúng tôi, vận tốc sóng biến dạng sau 6 tháng là $2,16 \pm 20,23$, sau 12 tháng là $1,84 \pm 0,42$, và sau 24 tháng là $1,80 \pm 0,22$ m/s. Sau 6 và 12 tháng, vận tốc sóng biến dạng chưa giảm có ý nghĩa có ý nghĩa thống kê, sự biến đổi chỉ có ý nghĩa sau 24 tháng ($1,80 \pm 0,22$ m/s vs $2,16 \pm 0,28$ m/s, $p < 0,05$). Kết quả này cho thấy điều trị Tenofovir DF có thể mang lại đáp ứng cả về phương diện xơ hóa gan, tuy nhiên cần phải điều trị lâu dài.

Trong nghiên cứu của Marcellin và cộng sự, theo dõi điều trị Tenofovir DF trên nhóm bệnh nhân xơ gan do HBV trong thời gian khá dài, trung bình là 5 năm, các tác giả nhận thấy tỷ lệ có đáp ứng về mức độ xơ hóa gan là 51%. Đặc biệt, trong nhóm bệnh nhân xơ gan có chỉ số Ishak lúc đầu từ 5-6, sau điều trị Tenofovir có đến 74% bệnh nhân không còn mô bệnh học của xơ gan trên sinh thiết. Đây thực sự là một kết quả rất khích lệ.

Một nghiên cứu khác của Chang và cộng sự (2010) theo dõi điều trị Entecavir lâu dài cũng cho thấy trong nhóm bệnh nhân viêm gan B mạn, tỷ lệ cải thiện chỉ số xơ hóa gan Ishak sau điều trị là 88%, bao gồm cả 10/10 bệnh nhân xơ gan [2].

Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy Tenofovir DF được dung nạp tốt ở nhóm bệnh nhân xơ gan, các tác dụng phụ thường gặp là nhức đầu, mất ngủ, chóng mặt, tiêu chảy...hầu hết đều nhẹ và thoáng qua. Không có trường hợp nào phải ngưng điều trị do tác dụng phụ.

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi đã góp thêm một chứng cứ về tính an toàn và hiệu quả của Tenofovir ở nhóm các bệnh nhân xơ gan còn bù do

virus viêm gan B, góp phần cải thiện tiên lượng và làm giảm tỷ lệ chuyển sang giai đoạn mất bù và ngăn ngừa ung thư tế bào gan.

5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Qua theo dõi điều trị bằng Tenofovir DF 24 tháng trên 48 bệnh nhân xơ gan còn bù do virus viêm gan B, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

- Tỷ lệ đáp ứng ALT và HBV DNA sau 24 tháng điều trị lần lượt là 91,7% và 87,5%.
- Có 15/48 bệnh nhân có sự giảm mức độ xơ hóa xuống F3 và thấp hơn (31,2%) trung bình vận tốc

sóng biến dạng sau điều trị 24 tháng là $1,80 \pm 0,22$ m/s, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị $2,16 \pm 0,28$ m/s.

- Hoạt độ AST cao trước điều trị và vận tốc sóng biến dạng < 2 m/s là 2 yếu tố có liên quan đến đáp ứng xơ hóa sau điều trị.

- Tác dụng phụ ít và nhẹ, không có trường hợp nào tăng creatinine máu.

Kiến nghị

Cần nhiều nghiên cứu theo dõi thời gian lâu hơn để đánh giá hiệu quả cải thiện xơ hóa gan của Tenofovir DF ở các bệnh nhân xơ gan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Huy (2003), Nghiên cứu các chỉ điểm của các virus viêm gan B, C ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. Luận án tiến sĩ Y học 2003.
2. Chang TT et al (2010), Long-Term Entecavir Therapy Results in the Reversal of Fibrosis/Cirrhosis and Continued Histological Improvement in Patients with Chronic Hepatitis B, Hepatology, vol 52, No3.
3. Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Rakhshani N, et al. Reversibility of cirrhosis in chronic hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2:344–347.
4. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Hepatology. 2008;48:750–758.
5. Marcellin P, Gane E, Butti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet. 2013;381:468–475.
6. Nikolaos Papachrysos,a Prodromos Hytioglou,b

- Lavrentios Papalavrentios,a Emmanouil Sinakos,a Ioannis Kouvelis,a and Evangelos Akriviadis; Antiviral therapy leads to histological improvement of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients, Ann Gastroenterol. 2015 Jul-Sep; 28(3): 374–378
7. Schiff ER, Samuel S. Lee, You–Chen Chao, Seung Kew Yoon et al (2011); Long-Term Treatment With Entecavir Induces Reversal of Advanced Fibrosis or Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis B. clinical gastroenterology and hepatology; 9: 274-276
8. Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D et al (2015); Hepatic fibrosis: concept to treatment; 62: 15-24.
9. Wanless I, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis: morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:1599–1607.
10. Wong LH (2014), Prediction of fibrosis progression in chronic hepatitis B, Clinical and molecular Hepatology, 20: 228-236.