

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ CỦA TENOFOVIR TRÊN BỆNH NHÂN XƠ GAN DO VIRUS VIÊM GAN B

Trần Văn Huy, Nguyễn Thị Huyền Thương
Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Một số nghiên cứu cho thấy điều trị bằng thuốc kháng virus ở bệnh nhân xơ gan không chỉ có cải thiện về mặt lâm sàng, sinh hóa và virus học mà còn cải thiện về mô bệnh học. Ở Việt Nam còn ít nghiên cứu về tác dụng của tenofovir và chưa có công bố nào về hiệu quả của tenofovir trên bệnh nhân xơ gan, vì vậy chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài với 2 mục tiêu chính: 1. Đánh giá kết quả điều trị bằng tenofovir về phương diện lâm sàng, sinh hóa, virus, chỉ số Child Pugh sau 3, 6, 9 tháng; 2. Khảo sát một số tác dụng phụ của thuốc. **Phương pháp nghiên cứu:** 40 bệnh nhân xơ gan HBsAg (+), điều trị bằng Tenofovir disoproxil fumarate. Theo dõi về lâm sàng, hóa sinh, virus và chỉ số Child-Pugh sau 3, 6 và 9 tháng. **Kết quả:** Các triệu chứng chán ăn, phù và báng cải thiện rõ. HBV DNA giảm dưới ngưỡng là 77,5%; 97,5% và 100% sau 3, 6 và 9 tháng. Chỉ số Child Pugh giảm có ý nghĩa thống kê từ $7,47 \pm 0,28$ xuống còn $5,94 \pm 0,22$ sau 9 tháng. Tác dụng phụ ít, chủ yếu buồn nôn, nôn. Không có bệnh nhân nào tăng Creatinine máu. **Kết luận:** Tenofovir tỏ ra khá hiệu quả và an toàn ở các bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B.

Từ khóa: xơ gan, tenofovir, HBV.

Abstract:

EFFICACY OF TENOFOVIR IN PATIENTS OF HBV-RELATED CIRRHOSIS

Tran Van Huy, Nguyen Thi Huyen Thuong
Hue University of Medicine and Pharmacy - Hue University

Background: Data about efficacy of Tenofovir in patients of HBV –related cirrhosis in Vietnam was still limited. This study is aimed at:- evaluating the clinical, biochemical, virological and Child-Pugh score responses 3,6,9 months after Tenofovir therapy ; - assessing possible side effects of tenofovir. **Patients and methods:** 40 patients with HBV-related cirrhosis were enrolled. All has received Tenofovir disoproxil fumarate 300mg/day. Follow-up after 3,6 and 9 months. **Results:** Anorexia, oedema and ascites were significantly improved after treatment. HBV DNA became undetectable in 92.5%, 94.55 and 100% after 3,6 and 9 months, respectively. Child- Pugh score was improved after treatment (5.94 ± 0.22 after treatment vs 7.47 ± 0.28 before treatment). Side effects were minors (nausea, vomiting). No case of increase in serum creatinine was found. **Conclusion:** Tenofovir showed effective and safe in patients of HBV-related cirrhosis.

Key words: Cirrhosis, tenofovir, HBV.

1.ĐẶT VẤN ĐỀ

Quan niệm xơ gan là không thể hồi phục hiện nay không còn chính xác. Một số nghiên cứu cho

thấy điều trị bằng thuốc kháng virus viêm gan B (kháng HBV) ở bệnh nhân xơ gan không chỉ có cải thiện về mặt lâm sàng, sinh hóa và virus học mà còn cải thiện về mô bệnh học [8][12]. Ở Việt

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

DOI: 10.34071/jmp.2016.2.4

- Ngày nhận bài: 18/3/2016 *Ngày đồng ý đăng: 25/4/2016 * Ngày xuất bản: 10/5/2016

Nam còn ít nghiên cứu về tác dụng của tenofovir và chưa có công bố nào về hiệu quả của tenofovir trên bệnh nhân xơ gan, vì vậy chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài với 2 mục tiêu chính:

1. *Đánh giá kết quả điều trị bằng tenofovir về phương diện lâm sàng, sinh hóa, virus, chỉ số Child Pugh sau 3, 6, 9 tháng;*

2. *Khảo sát một số tác dụng phụ của thuốc.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm các bệnh nhân xơ gan khám, điều trị nội trú và ngoại trú tại bệnh viện trường Đại Học Y Dược Huế từ tháng 6/2013

đến 6/2015, đủ tiêu chuẩn:

- Tuổi >18
- Chẩn đoán xơ gan dựa vào hội chứng tăng áp cửa và suy tế bào gan trên lâm sàng và cận lâm sàng.
- HBsAg dương tính (xét nghiệm Elisa).
- HBV DNA $\geq 10^4$ copies/mL.
- Chưa dùng thuốc kháng virus trước đó 6 tháng.
- + số bệnh nhân: 40 người

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu theo phương pháp nghiên cứu tiến cứu

Đánh giá dựa trên lâm sàng, sinh hóa, virus, chỉ số Child Pugh sau 3,6,9 tháng và một số tác dụng phụ của thuốc nếu có

3. KẾT QUẢ

3.1. Đáp ứng lâm sàng sau điều trị

Bảng 1. Đáp ứng lâm sàng sau điều trị

Đặc điểm lâm sàng	Trước điều trị		Sau điều trị		P
	N	%	n	%	
Chán ăn	31	77,5	3	7,7	p<0,01
Tiêu chảy	7	17,5	0	0,0	p>0,05
Vàng da, mắt	28	70,0	17	43,6	p>0,05
Phù	17	42,5	3	7,5	p<0,01
Gan lớn	3	7,5	3	7,5	p>0,05
Báng	25	62,5	6	15,0	p<0,05
Xuất huyết tiêu hóa	0	0,0	1	2,5	p>0,05
Nốt nhện	20	50,0	20	50,0	p>0,05

Sự cải thiện rõ rệt nhất là ở các triệu chứng: chán ăn (từ 77,5% xuống 7,7%); phù (từ 42,5% xuống 7,5%); báng (từ 62,5% xuống 15%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p<0,01).

Các triệu chứng khác có cải thiện nhưng không có sự khác biệt đáng kể: tiêu chảy, vàng da, mắt (p>0,05). Triệu chứng gan lớn và nốt nhện gần như không thay đổi sau điều trị. Có 1 trường hợp có biến chứng xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản.

3.2. Đáp ứng về tải lượng virus

Bảng 2. Đáp ứng về tải lượng virus

Thời gian	M0	M3	M6	M9
$\geq 10^4$ copies/mL	40	9 (22,5%)	1 (2,6%)	0
Dưới ngưỡng phát hiện		31 (77,5%)	37 (97,4%)	37

Sau 3 tháng điều trị, nồng độ HBV DNA giảm không nhiều, vẫn còn 9 bệnh nhân có nồng độ dương tính (chiếm 22,5%).

Sau 6 tháng nồng độ HBV DNA có xu hướng giảm nhiều: 8 trong 9 bệnh nhân dương trở về âm sau

6 tháng và không còn bệnh nhân dương tính sau 9 tháng điều trị.

3.3. Đáp ứng về sinh hóa

Bảng 3. Đáp ứng về sinh hóa

Thời gian	M0	M3	M6	M9
ALT trung bình	78,70±11,23	50,81±5,81	34,39±1,84	29,55±1,55
p	p<0,01			
AST trung bình	59,94±5,50	49,53±3,09	41,22±2,33	37,32±2,16
p	p<0,01			

ALT và AST trung bình giảm khá nhanh sau 3 tháng điều trị, giảm chậm hơn sau 6-9 tháng. Sau 9 tháng điều trị ALT trung bình còn 29,55±1,55 UI/L; AST còn 37,32±2,16 U/L. Sự thay đổi này có sự khác biệt giữa các tháng theo dõi và có ý nghĩa thống kê (p<0,01).

+ Đáp ứng ALT theo tải lượng HBV DNA

Bảng 4. Đáp ứng ALT giữa 2 nhóm HBV DNA

ALT HBV DNA	M0	M3	M6	M9
10 ⁴ -10 ⁶ copies/mL	61,71±27,30	43,58±24,62	32,56±8,15	28,93±5,80
>10 ⁶ copies/mL	187,40±138,39	97,58±58,91	46,16±20,33	33,60±7,95
p	p<0,05			

Nồng độ ALT giảm nhanh sau 3 tháng đối với nhóm HBV DNA >10⁶ copies/mL, từ 187,40±138,39 U/L xuống còn 97,58±58,91 U/L. Sau 9 tháng nồng độ còn 33,60±7,95 U/L.

Trong nhóm HBV DNA từ 10⁴-10⁶ copies/mL, nồng độ ALT có giảm nhưng không nhiều như nhóm HBV DNA >10⁶ copies/mL, sau 9 tháng nồng độ ALT còn 28,93±5,80 U/L. Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê (<0,05).

3.4. Biến đổi chỉ số Child Pugh sau điều trị

Bảng 5. Biến đổi theo chỉ số Child Pugh

Child Pugh	M0	M3	M6	M9
Child A	13 (32,5%)	19 (47,5%)	23 (60,5%)	22 (60,5%)
Child B	19 (47,5%)	20 (50%)	15 (39,5%)	15 (39,5%)
Child C	8 (20%)	1 (2,5%)	0	0
Điểm trung bình	7,47±0,28	6,52±0,17	6,10±0,17	5,94±0,22

Sau 3 tháng điều trị có 7 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu từ Child C giảm xuống Child B, 6 bệnh nhân từ Child B giảm xuống Child A.

Sau 9 tháng tính theo chỉ số Child Pugh trung bình còn lại là 5,94±0,22.

Sự cải thiện này có ý nghĩa về mặt thống kê (p<0,05).

+ Đáp ứng Child Pugh theo tải lượng HBV DNA

Bảng 6. Đáp ứng Child Pugh giữa 2 nhóm có HBV DNA khác nhau

Child Pugh HBV DNA	M0	M3	M6	M9
10 ⁴ -10 ⁶ copies/mL	7,36±1,71	6,48±1,06	6,06±1,08	5,88±1,40
>10 ⁶ copies/mL	8,20±2,16	6,80±1,09	6,40±0,89	6,40±0,89

p	
---	--

Chỉ số Child Pugh giảm nhiều ở nhóm HBV DNA 10^4 - 10^6 copies/mL hơn nhóm HBV DNA $>10^6$ copies/mL. Sau 9 tháng chỉ số Child Pugh còn lại tương ứng là $5,88 \pm 1,40$ và $6,40 \pm 0,89$. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.5. Tác dụng phụ của thuốc

Tác dụng phụ	N	%
Buồn nôn, nôn	11	35,5
Chóng mặt	7	22,6
Rối loạn tiêu hóa	3	9,7
Dị ứng	0	0

Tác dụng phụ thường gặp là buồn nôn và nôn thoáng qua trong mấy tháng đầu, chiếm tỷ lệ 35,5%. Không có bệnh nhân nào dị ứng với tenofovir.

Tác dụng phụ lên chức năng thận

Nồng độ creatinin trung bình ($\mu\text{mol/L}$)	Sau 9 tháng
Nam	$79,70 \pm 1,83$
Nữ	$73,44 \pm 3,13$
Chung	$78,04 \pm 9,52$

Trong 9 tháng theo dõi sử dụng tenofovir không có bệnh nhân nào tăng nồng độ creatinin trong nhóm nghiên cứu.

4. BÀN LUẬN

Quan niệm xơ gan là hoàn thể không thể hồi phục và do đó việc điều trị nguyên nhân ở bệnh nhân xơ gan không được đặt ra hiện nay đã không còn chính xác. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy việc điều trị các thuốc kháng HBV ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B đã cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa không chỉ về đáp ứng virus, hóa sinh mà còn cả về chức năng gan và mô bệnh học.

Về lâm sàng, trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy sự cải thiện rõ rệt nhất là ở các triệu chứng: chán ăn (từ 77,5% xuống 7,7%); phù (từ 42,5% xuống 7,5%); bụng (từ 62,5% xuống 15%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Các triệu chứng khác có cải thiện nhưng không có sự khác biệt đáng kể: tiêu chảy, vàng da, mắt

($p > 0,05$). Triệu chứng gan lớn và nốt nhện gan như không thay đổi sau điều trị. Có 1 trường hợp có biến chứng xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản.

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Mùi và Hoàng Vũ Hùng (2008) cho thấy tenofovir 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, mắt [1].

Về đáp ứng virus học, sau 3 tháng điều trị, nồng độ HBV DNA giảm không nhiều, vẫn còn 9 bệnh nhân có nồng độ dương tính (chiếm 22,5%).

Sau 6 tháng nồng độ HBV DNA có xu hướng giảm nhiều: 8 trong 9 bệnh nhân dương trở về âm sau 6 tháng và không còn bệnh nhân dương tính sau 9 tháng điều trị.

Nồng độ HBV DNA có liên quan đến tiến triển xơ gan do HBV, và việc giảm tải lượng virus có thể giảm nguy cơ diễn tiến xơ gan nặng hơn, ung thư gan hay tử vong [5].

Câu hỏi đặt ra là liệu đáp ứng virus trên bệnh nhân đã bị xơ gan có ý nghĩa lâm sàng nào hay không? Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 3 tháng điều trị có 7 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu từ Child C giảm xuống Child B, 6 bệnh nhân từ Child B giảm xuống Child A. Sau 9 tháng tính theo chỉ số Child Pugh trung bình còn lại là $5,94 \pm 0,22$. Sự cải thiện này có ý nghĩa về mặt thống kê ($p < 0,05$).

Chỉ số Child Pugh giảm nhiều ở nhóm HBV DNA 10^4 - 10^6 copies/mL hơn nhóm HBV DNA $>10^6$ copies/mL. Sau 9 tháng chỉ số Child Pugh còn lại tương ứng là $5,88 \pm 1,40$ và $6,40 \pm 0,89$. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Tuy đây chỉ mới là kết quả ban đầu nhưng rất có ý nghĩa lâm sàng, đem lại hy vọng cải thiện chức năng gan và từ đó hạn chế các biến chứng ở bệnh nhân xơ gan, kể cả xơ gan mất bù. Nghiên cứu của Shin và cộng sự cho thấy sau 2 năm điều trị kháng virus, tỷ lệ xơ gan child C giảm từ 4,3% xuống chỉ còn 0,8% [13].

Về tác dụng phụ của Tenofovir trên đối tượng xơ gan:

Tác dụng phụ thường gặp là buồn nôn và nôn thoáng qua trong mấy tháng đầu, chiếm tỷ lệ 35,5%. Không có bệnh nhân nào dị ứng với

tenofovir.

Điều đáng chú ý là trong suốt 9 tháng theo dõi sử dụng tenofovir không có bệnh nhân nào tăng nồng độ creatinin trong nhóm nghiên cứu.

Trong nghiên cứu mới nhất của Grace L.H và cộng sự (2015) cũng cho thấy các thuốc kháng virus kéo dài không ảnh hưởng đến chức năng thận [3]. Như vậy, tenofovir tỏ ra an toàn khi sử dụng kéo dài cho cả các bệnh nhân xơ gan, kể cả xơ gan mất bù.

5. KẾT LUẬN

Sau 9 tháng điều trị bằng tenofovir ở 40 bệnh nhân xơ gan do HBV chúng tôi thu được một số kết luận sau:

- Sự cải thiện rõ rệt nhất là ở các triệu chứng: chán ăn còn 7,7%; phù (7,5%) và báng (15%). Sự

cải thiện này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

- HBV DNA giảm dưới ngưỡng sau 3 tháng là 77,5%; sau 6 tháng là 97,5%; sau 9 tháng điều trị tất cả các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có HBV DNA giảm xuống dưới ngưỡng phát hiện.

- ALT giảm khá nhanh sau 3 tháng điều trị, sau 9 tháng ALT còn $29,55 \pm 1,55$ UI/L, ALT giảm nhanh và nhiều hơn trong nhóm HBV DNA $> 10^6$ copies/mL.

- Chỉ số Child Pugh giảm có ý nghĩa thống kê, sau 3 tháng điều trị từ $7,47 \pm 0,28$ xuống còn $6,52 \pm 0,17$; sau 9 tháng tính theo chỉ số Child Pugh trung bình còn lại là $5,94 \pm 0,22$. Chỉ số Child Pugh giảm nhiều hơn ở nhóm HBV DNA từ 10^4 - 10^6 copies/mL.

- Tác dụng phụ thường gặp là buồn nôn và nôn thoáng qua trong mấy tháng đầu chiếm 35,5%.

Chưa có bệnh nhân nào trong nhóm nghiên cứu có tăng creatinin sau điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Mùi, Hoàng Vũ Hùng (2010), “Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị của Toflovir (Tenofovir) ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính hoạt động”, *Tạp chí Y Dược Quân sự*, số 5-2010, tr16-21
2. Phạm Thiện Ngọc (2007), “Hóa sinh gan”, Giáo trình Hóa sinh trường Đại Học Y Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, tr.285-286
3. Goyal S.K et al (2015), “Prolonged use of tenofovir and entecavir in hepatitis B virus-related cirrhosis”, *Indian J Gastroenterol*, 2015 Aug 6
4. Guan R, Hock F.L (2011), “Treatment of Hepatitis B in Decompensated Liver Cirrhosis”, *International Journal of Hepatology*, Volume 2011, pp. 2-10
5. Marcellin P, Asselah (2013), “Long-term therapy for chronic hepatitis B: HBV DNA suppression leading to cirrhosis reversal”, *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun;28(6), pp.912-23
6. Papatheodoridis G.V et al (2015), “Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy”, *Journal of Hepatology*, vol. 62, pp.956–967
7. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet- Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/ TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology*. 2011;53(1):62–72.
8. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52(3):886–93.
9. Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Krastev Z, Flisiak R, Germanidis G, et al. Five years of treatment with TenofovirDF (TDF) for Chronic Hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *AASLD*. 2011
10. C.M. Chu, Y.F. Liaw; Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment, *Semin Liver Dis*, 26 (2006), pp. 142–152
11. K. Das, S. Datta, S. Pal, J.R. Hembram, G.K. Dhali, A. Santra, et al; Course of disease and survival after onset of decompensation in hepatitis B virus-related cirrhosis; *Liver Int*, 30 (2010), pp. 1033–1042
12. Marcellin P et al (2013), Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013 Feb 9;381(9865):468-75.
13. Shin SK et al (2015), Improvement of liver function and non-invasive fibrosis markers in hepatitis B virus-associated cirrhosis: 2 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol*.