

HIỆU QUẢ CỦA TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE TRÊN XƠ HÓA GAN Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN B MẠN

Trần Thị Khánh Tường¹, Huỳnh Tấn Tài²

(1) Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, thành phố Hồ Chí Minh

(2) Phòng khám Đa khoa Đại Phước, thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Tổng quan và mục tiêu: Mục tiêu của điều trị viêm gan B mạn nhằm ngăn ngừa biến chứng và giảm nguy cơ tử vong cho bệnh nhân. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) là một trong 2 thuốc kháng virus được chọn lựa đầu tiên dùng trong điều trị viêm gan B mạn. FibroScan và APRI là các phương pháp đánh giá xơ hóa gan không xâm nhập được khuyến cáo thực hiện trên bệnh nhân viêm gan B mạn để chỉ định điều trị và theo dõi điều trị. Nghiên cứu này thực hiện trên bệnh nhân viêm gan B mạn nhằm mục tiêu đánh giá hiệu quả điều trị của TDF trên xơ hóa gan ở thời điểm sau 24 tuần điều trị. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu này thực hiện trên 40 bệnh nhân viêm gan B mạn có chỉ định điều trị kháng virus. Tất cả bệnh nhân được điều trị bằng TDF, được đánh giá xơ hóa gan bằng APRI và Fibroscan trước điều trị và sau 24 tuần. **Kết quả:** Ở tuần 24, tỷ lệ bình thường hóa ALT 67,51%; đáp ứng virus là 89,96% và HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện là 65,0%. Xơ hóa gan đánh giá bằng APRI trước so với sau 24 tuần điều trị là $0,87 \pm 0,36$ so với $0,31 \pm 0,12$; đánh giá bằng Fibroscan là $6,35 \pm 1,65$ kPa so với $3,67 \pm 1,21$ ($p < 0,001$). Đáp ứng xơ hóa gan sau 24 tuần điều trị đánh giá bằng APRI phối hợp FibroScan là 20%. **Kết luận:** TDF cải thiện xơ hóa gan, đánh giá bằng kết hợp APRI với FibroScan, 20% bệnh nhân viêm gan B mạn sau 24 tuần điều trị

Từ khóa: APRI, Fibroscan, viêm gan B mạn, Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), xơ hóa gan

Abstract

EFFICACY OF TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE ON LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

Tran Thi Khanh Tuong¹, Huynh Tan Tai²

(1) Pham Ngoc Thach Medical University, Ho Chi Minh city

(2) Dai Phuoc Clinic, Ho Chi Minh city

Background/Objectives: The goal of chronic hepatitis B treatment is to prevent complications and reduce the risk of death. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is one of the first optimal choices to be used in the treatment of chronic hepatitis B. FibroScan and APRI are non-invasive methods to assess liver FibroScan, recommended in patients with chronic hepatitis B for treatment and follow-up. This study was performed on chronic hepatitis B patients in order to evaluate the therapeutic effect of TDF on fibrosis via combining APRI with FibroScan at 24 weeks after treatment. **Patients and Methods:** This study was conducted in 40 chronic hepatitis B patients who had the indication of antiviral therapy. All patients treated with TDF were evaluated for fibrosis with APRI and FibroScan before treatment and after 24 weeks of treatment. **Results:** At 24 weeks, normalization of ALT 67.51%, viral response of 89.96%, HBV DNA below the detection level was 65.0%. Liver fibrosis evaluated by APRI and FibroScan before and after 24 weeks treatment were 0.87 ± 0.36 , and 0.31 ± 0.12 evaluated by APRI; 6.35 ± 1.65 kPa, and 3.67 ± 1.21 kPa evaluated by FibroScan. Improved liver fibrosis after 24 weeks post-treatment was 20% via combining APRI with FibroScan. **Conclusions:** TDF was effective for 20% of patients after 24 weeks of treatment on liver fibrosis assessed by combination of APRI and FibroScan in chronic hepatitis B patients.

Key words: APRI, FibroScan, chronic hepatitis B, Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), liver fibrosis.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Virus viêm gan B (HBV) là nguyên nhân của khoảng 45% trường hợp ung thư tế bào gan và 30% xơ gan, Tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm HBV từ 16 - 20%

dân số [1], [10], [11]. Mục đích của điều trị viêm gan B mạn tính nhằm ngăn ngừa biến chứng và giảm nguy cơ tử vong cho bệnh nhân. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) là một trong 2 thuốc kháng virus

được chọn lựa đầu tiên dùng trong điều trị viêm gan B mạn. Để chỉ định cũng như theo dõi điều trị, người ta thường dựa vào tải lượng HBV DNA trong máu, ALT, hoạt độ viêm và xơ hóa gan [3]. Đã có khá nhiều nghiên cứu trong nước và quốc tế đánh giá điều trị của các thuốc nucleot(s)ide analogue đặc biệt là TDF trên bệnh nhân (BN) bị viêm gan B mạn, chủ yếu dựa vào các thông số như tải lượng HBV DNA, ALT nhưng lại rất ít theo dõi đáp ứng xơ hóa gan [6], [7]. Hiện nay APRI và đo đàn hồi gan thông qua với máy FibroScan là các phương pháp đánh giá xơ hóa gan không xâm nhập được khuyến cáo sử dụng trên BN viêm gan B mạn. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Hiệu quả điều trị của Tenofovir trên xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan B mạn” với các mục tiêu sau:

- *Xác định tỷ lệ đáp ứng sinh hóa và virus sau 24 tuần điều trị bằng TDF sau 24 tuần điều trị ở bệnh nhân viêm gan B mạn*

- *Xác định tỷ lệ đáp ứng xơ hóa gan đánh giá bằng kết hợp APRI với FibroScan sau 24 tuần điều trị bằng TDF ở bệnh nhân viêm gan B mạn.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân viêm gan B mạn điều trị tại Phòng khám đa khoa Đại Phước Thành phố Hồ Chí Minh (TP. Hồ Chí Minh).

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Tuổi từ 18 trở lên
- Thời gian phát hiện nhiễm HBV từ 6 tháng trở lên: HBsAg dương trên 6 tháng
- Có chỉ định điều trị viêm gan B mạn:
 - + Xơ gan còn bù hay mất bù (APRI $\geq$ 2, FibroScan $\geq$ 11kPa), bất kể ALT, HBeAg hay ngưỡng HBV DNA.
 - + Không xơ gan: Nếu > 30 tuổi và có ALT bất thường kéo dài, HBV DNA >20.000 IU/mL (bất kể HBeAg) hay ALT bình thường kéo dài, HBV DNA cao và HBeAg (+). Nếu < 30 tuổi có đầy đủ các tiêu chuẩn về HBeAg, HBV DNA và ALT hay xơ hóa gan.
 - + Tiền căn gia đình ung thư gan hay xơ gan có biểu hiện ngoài gan.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Xơ gan mất bù khi có một trong các triệu chứng vàng da, bụng bệu, xuất huyết tiêu hóa do vỡ dẫn

tĩnh mạch thực quản và bệnh não gan.

- Đợt cấp của viêm gan B mạn: khi ALT tăng đột ngột trên 5 lần giới hạn trên bình thường (ULN)

- Bệnh nhân có những vấn đề sức khỏe khác: đồng nhiễm HCV, HIV; bệnh gan do rượu; bệnh lý gây suy giảm miễn dịch hay dùng thuốc ức chế miễn dịch; có bệnh lý gây giảm tiểu cầu khác, sung huyết gan do bệnh tim hay phổi.

- Kết quả FibroScan không đáng tin cậy: IQR/med > 30% hoặc Success Rate < 60%.

Tất cả các BN thỏa tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu. Tất cả BN được đánh giá xơ hóa gan trước điều trị và sau 6 tháng điều trị với TDF (Tenofovir stada 300mg/ngày) bằng chỉ số APRI và Fibroscan tại phòng khám đa khoa Đại Phước

Cách tính chỉ số APRI:

$$APRI = \frac{\frac{AST}{ULN}}{\text{Tiểu cầu } (10^9/L)} \times 100$$

ULN tại phòng xét nghiệm của phòng khám là 32 IU/ml.

Đáp ứng sinh hóa khi ALT < ULN, đáp ứng virus khi tải lượng HBV DNA giảm > 2log ở tuần 24 sau điều trị. Đáp ứng xơ hóa khi APRI giảm (kết quả APRI làm tròn 2 chữ số thập phân) và kết quả đo độ cứng gan bằng FibroScan giảm (làm tròn 1 chữ số thập phân) hơn so với trước điều trị

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu trước sau
- Cỡ mẫu cho nghiên cứu trước sau:
 - s: 9.3 Kpa (9,3 - 10,2) (13), d: 4 (xơ hoá gan cải thiện 4 kPa đối với BN không xơ gan, 6 kPa đối với xơ gan sau 6 tháng [13]; 6.3 Kpa sau 1 năm (4), -->ES: 0,43
 - r: hệ số tương quan (0,6 - 0,8) --> 0,6. C: hằng số 7,85 -->, N = 34
- Số liệu được quản lý và xử lý bằng phần mềm Stata 12.

3. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu từ 7/2017- 6/2018. Chúng tôi thu thập được 40 BN thỏa tiêu chuẩn, nam chiếm đa số (62,5%)

Bảng 1: Đặc điểm dân số nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị
Tuổi	42,1 $\pm$ 11,6
Giới nam	25 (62,5%)
ALT (U/l)	62,28 $\pm$ 38,07
AST (U/l)	45,52 $\pm$ 30,91
Bilirubin (mg/dl)	0,86 $\pm$ 0,53

INR	0,92 ± 0,06
HBV DNA (log 10IU/ml)	4,8 ± 1,6
HBeAg (+)	17 (42,5%)
Xơ gan	4 (10%)

Đáp ứng sinh hóa và virus

Bảng 2. Đáp ứng sinh hóa sau 6 tháng

HBeAg	n	Tỷ lệ %	p
Âm (23)	17	73,91	< 0,001
Dương (17)	10	58,82	
Tổng	27	67,5	

Tỷ lệ đáp ứng sinh hóa 67,5%, nhóm HBeAg (-) có tỷ lệ đáp ứng sinh hóa cao hơn nhóm HBeAg (+).

Bảng 3. Đáp ứng virus sau 24 tuần

HBeAg	Giảm > 2 log (n,%)	Dưới ngưỡng (n,%)
Âm (23)	16 (94,11)	20 (86,96)
Dương (17)	20 (86,96)	6 (35,29)
Tổng	36 (90)	26 (65)

Tỷ lệ đáp ứng virus 90%, tỷ lệ HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện 65%

Đáp ứng xơ hóa gan

Bảng 4. Xơ hóa gan trước và sau điều trị 24 tuần

	Trước điều trị	Sau 6 tháng	p
APRI	0,87 ± 0,36	0,31 ± 0,12	< 0,001
Fibroscan (kPa)	6,4 ± 1,7	3,7 ± 1,2	< 0,001

Trung bình APRI và kết quả đo FibroScan giảm có ý nghĩa sau điều trị 24 tuần

Bảng 5. Đáp ứng xơ hóa gan sau 24 tuần

Đáp ứng xơ hóa	Có n, (%)	Không n, (%)	Tổng n, (%)
APRI giảm	20 (50)	20 (50)	40 (100)
FibroScan giảm	14 (35)	26 (65)	40 (100)
APRI giảm hay FibroScan giảm	26 (65)	13 (35)	40 (100)
APRI giảm và FibroScan giảm	08 (20)	32 (80)	40 (100)

Đáp ứng xơ hóa gan (cả APRI và FibroScan đều giảm) chiếm tỷ lệ 20%. Trong khi nếu chỉ dựa vào APRI hay FibroScan để đánh giá đáp ứng xơ hóa chiếm đến 65%.

4. BÀN LUẬN

Diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV qua 4 giai đoạn. Ở giai đoạn dung nạp miễn dịch không có chỉ định điều trị thường < 30 tuổi, vì vậy đa số BN có chỉ định kháng virus > 30 tuổi. Tuổi TB bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của tác giả Trần Văn Huy và cộng sự (2012) [12] thực hiện trên 75 bệnh nhân tại Bệnh viện Đại học Y Dược Huế, ghi nhận tuổi trung bình 42 ± 17 (năm)

đối với nam và 44 ± 13 (năm) đối với nữ. Tuy nhiên tác giả Nguyễn Thị Hoa và cộng sự (2014) [8] nghiên cứu trên 60 bệnh nhân viêm gan vi-rút B mạn tính tại khoa khám bệnh Bệnh viện Bạch Mai có tuổi trung bình là 36 ± 12,5 (năm). Nam giới chiếm đa số (25/40 trường hợp, tương đương 62,5%). Trong hầu hết các nghiên cứu của các tác giả khác nam giới luôn chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới, như nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Phương (2012) là 55,56% [6], Trần Văn Huy (2012) là 61,3% [12], Nguyễn Thị Hoa và cộng sự (2014) là 60,0% [8].

Đáp ứng sinh hóa và virus

Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bình thường hóa men ALT tuần 24 là 67,50% (27 trên 40 trường hợp) cho

toàn bộ mẫu nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu tương tự với nghiên cứu nước ngoài và trong nước đánh giá sau tháng điều trị TDF của tác giả Trần Văn Huy và cộng sự (2012) là 77,3% [12], tác giả Lê Thanh Phương và cộng sự (2012) là 63,4% [6], tác giả Manns M và cộng sự (2008) là 74-78%. Như vậy, TDF là thuốc kháng virus có hiệu quả cao trong đáp ứng sinh hóa sau tuần 24 điều trị.

Đáp ứng virus là một mục tiêu quan trọng trong điều trị viêm gan B mạn nhằm giảm tần suất xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan [5]. Tỷ lệ đáp ứng virus (tải lượng HBV DNA) ở tuần 24 của toàn bộ mẫu nghiên cứu là 90%. Trong đó, tỷ lệ đáp ứng virus dưới ngưỡng là 65%. Tỷ lệ này khá tương đồng với tác giả Nguyễn Viết Thịnh và cộng sự (2014) [9] khảo sát trên 75 bệnh nhân ở Viện Pasteur TP.HCM với tỷ lệ đáp ứng dưới ngưỡng ở tháng thứ 6 là 54,7%. Trong đó, nhóm có HBeAg (-) có đáp ứng virus nhiều hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm có HBeAg âm.

Đáp ứng xơ hóa gan

Mức độ nặng của bệnh gan mạn nói chung và viêm gan B mạn nói riêng tùy thuộc chủ yếu vào mức độ xơ hóa gan. Xơ hóa gan nặng (F3) hay xơ gan (F4) có nguy cơ cao ung thư tế bào gan và suy gan mất bù. Do vậy, điều trị giảm xơ hóa gan là một chiến lược cực kỳ quan trọng trong điều trị bệnh gan mạn. Hiện nay, chưa có phương pháp nào có thể tác động trực tiếp trên quá trình xơ hóa (anti-fibrosis) được áp dụng trên lâm sàng, ngoại trừ can thiệp nguyên nhân gây viêm gan mạn và xơ hóa gan. Vì vậy, đối với viêm gan B mạn, điều trị kháng virus là phương pháp duy nhất hiện nay để ngăn ngừa xơ hóa gan tiến triển và cải thiện tình trạng xơ hóa.

Đánh giá xơ hóa gan không xâm nhập như APRI, FibroScan giúp người thầy thuốc có thể theo dõi đáp ứng xơ hóa trong quá trình điều trị mỗi 6-12 tháng mà không cần phải sinh thiết gan như trước

đây mỗi 5 năm. Vừa rút ngắn thời gian theo dõi tình trạng xơ hóa, vừa đơn giản, không xâm nhập và chi phí không cao là ưu điểm nổi bật của những phương pháp này.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận APRI trung bình ở tuần 24 sau điều trị là $0,31 \pm 0,12$ giảm có ý nghĩa so với trước điều trị là $0,87 \pm 0,36$ ($p < 0,001$). Tương tự, độ đàn hồi gan đánh giá bằng FibroScan trung bình ở tuần 24 sau điều trị ($3,67 \pm 1,21$ kPa) giảm có ý nghĩa so với độ đàn hồi gan trước điều trị ($6,35 \pm 1,65$ kPa) ($p < 0,001$).

Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng xơ hóa nếu chỉ đánh giá bằng FibroScan ở tuần thứ 24 là 35% thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Viết Thịnh và cộng sự (2014) là 53,3% [9]. Tuy nhiên nếu đánh giá đáp ứng xơ hóa gan bằng 1 trong 2 phương pháp (APRI hay FibroScan), tỷ lệ đáp ứng xơ hóa trong nghiên cứu của chúng tôi lên đến 65%. Tuy nhiên khi phối hợp cả 2 phương pháp không xâm lấn APRI và FibroScan để đánh giá xơ hóa gan, tỷ lệ đáp ứng xơ hóa chỉ 20% sau điều trị TDF 24 tuần. Mỗi phương pháp đánh giá xơ hóa gan đều có những ưu nhược điểm riêng. Do vậy phối hợp 2 phương pháp có thể hạn chế nhược điểm và tăng độ đặc hiệu trong đánh giá xơ hóa gan. Khi phối hợp cả 2 phương pháp APRI và FibroScan sẽ cho độ đặc hiệu trong đánh giá xơ hóa đạt 100%, nên có thể xem là tiêu chuẩn vàng thay thế sinh thiết gan [2]. Vì vậy, chúng tôi kết hợp cả 2 phương pháp này để đánh giá sự cải thiện xơ hóa gan sau điều trị để có kết quả chính xác hơn khi đánh giá bằng 1 phương pháp không xâm lấn.

5. KẾT LUẬN

Tenofovir disoproxil fumarate có cải thiện xơ hóa gan 20% sau 24 tuần điều trị khi đánh giá xơ hóa gan bằng phối hợp APRI với Fibroscan ở bệnh nhân viêm gan B mạn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cao Ngọc Nga, Phạm Thị Lệ Hoa, Nguyễn Đỗ Nguyên. Nhiễm virus viêm gan B ở người đi chủng ngừa tại Thành phố Hồ Chí Minh năm 2001-2002. *Y học Thực hành*, 2003;2(442+443):tr. 111-3.
2. Crisan D RC, Lupsor M. Two or more synchronous combination of noninvasive tests to increase accuracy of liver fibrosis assesment in chronic hepatitis C; results from a cohort of 446 patients. *Hepatitis monthly*. 2012;12(3):177-84. Epub 2012/05/03.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017.
4. Keisuke Osakabe ea. Reduction of liver stiffness by antiviral therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol*. 2011;46:1324-34
5. Lai C-L, Yuen M-F. The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points. *Annals of Internal Medicine*. 2007;147(1):58-61.
6. Lê Thanh Phương, Lê Mạnh Hùng, Cao Ngọc Nga. Hiệu quả của Tenofovir trong điều trị viêm gan B mạn. *Y học TP Hồ Chí Minh*. 2012;16(1):107-13.
7. Nguyễn Phương, Lê Thành Lý. Nghiên cứu sơ bộ giá trị của chỉ số AST-Tiểu cầu cải tiến trong chẩn đoán mức

độ xơ hóa gan của bệnh lý chủ mô gan mạn tính. *Y học TP Hồ Chí Minh*. 2010;14(2):tr. 474-8.

8. Nguyễn Thị Hoa, Trần Ngọc Ánh. Sự thay đổi nồng độ HBsAg huyết thanh trong dự báo đáp ứng virus ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính được điều trị bằng tenofovir. *Tạp chí Nghiên cứu y học*. 2014;89(4):tr. 55-61.

9. Nguyễn Viết Thịnh, Trần Văn Huy. Nghiên cứu đáp ứng sinh hóa, virus và độ đàn hồi gan ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn sau 12 tháng điều trị entecavir. *Tạp chí Y Dược học*, 2014;4(6):tr. 36.

10. Phạm Văn Linh, Trần Thị Minh Diễm, Trần Đình Hậu và cộng sự. Nghiên cứu tình hình nhiễm virus viêm gan B

tỉnh Thừa Thiên Huế. *Y học thực hành*, 2006; 3(536):tr. 82-5.

11. Trần Thị Khánh Tường. Nghiên cứu giá trị chẩn đoán xơ hóa gan bằng phối hợp kỹ thuật ARFI với APRI ở các bệnh nhân viêm gan mạn [Luận án Tiến sĩ Y học]: Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế; 2015.

12. Trần Văn Huy, Nguyễn Hoài Phong. Nghiên cứu đáp ứng lâm sàng, sinh hóa và virus sau 12 tháng điều trị tenofovir trên bệnh nhân viêm gan B mạn. *Tạp chí Y Dược học* 2012;11:tr. 15-21.

13. Xu Li ea. Changes in liver stiffness and its associated factors during oral antiviral therapy in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Exp Ther Med*. 2017;13(3):1169-75.