

Nghiên cứu đáp ứng về lâm sàng, sinh hóa và virus ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B điều trị bằng entecavir

Đoàn Hiếu Trung¹, Trần Xuân Chương²

(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế, chuyên ngành Nội tiêu hoá

(2) Bộ môn Truyền nhiễm, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu entecavir ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B. Nghiên cứu này nhằm khảo sát đáp ứng về mặt lâm sàng, sinh hóa, virus và mối liên quan giữa đáp ứng virus với một số đáp ứng lâm sàng và sinh hóa ở bệnh nhân xơ gan do HBV được điều trị bằng entecavir. **Đối tượng và phương pháp:** 93 bệnh nhân xơ gan do HBV đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đà Nẵng từ 12/2016 đến 06/2019. Trong đó, có 59 bệnh nhân xơ gan còn bù và 34 xơ gan mất bù. Thuốc: Entecavir (Baraclude[®]), 0,5mg/ngày và 1 mg/ngày (đối với xơ gan mất bù), uống sau ăn sáng 2 giờ, theo dõi trong 12 tháng. **Kết quả:** Điều trị entecavir 12 tháng đem lại sự cải thiện rõ rệt các triệu chứng lâm sàng hay gặp bao gồm chán ăn, mệt mỏi, vàng da mắt ($p < 0,001$) và phù ($p < 0,01$). Giảm có ý nghĩa điểm Child-Pugh ($5,75 \pm 1,06$ so với $6,43 \pm 1,63$ điểm). Tỷ lệ bình thường hóa AST và ALT lần lượt là 67,74% và 78,49%, trong đó nhóm xơ gan còn bù có tỷ lệ cao hơn so với nhóm mất bù (AST: 76,27% vs 52,94%; ALT: 88,14% vs 61,76%). Tỷ lệ bệnh nhân có albumin máu thấp và bilirubin TP cao giảm dần theo thời gian điều trị so với ban đầu, lần lượt là (38,7% vs 55,9%, $p < 0,05$) và (39,8% vs 64,5%, $p < 0,01$). Tuy nhiên, sự thay đổi này chỉ có ý nghĩa ở nhóm xơ gan còn bù. Tỷ lệ đạt HBV DNA dưới ngưỡng tăng dần theo thời gian điều trị sau 6 tháng là 34,4% và sau 12 tháng đạt 76,3% và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Sự cải thiện một số đặc điểm lâm sàng và sinh hóa không có sự khác nhau tại thời điểm kết thúc 12 tháng điều trị giữa 2 nhóm đạt và không đạt tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng khi kết thúc 6 tháng điều trị ($p > 0,05$). Chưa thấy có ảnh hưởng của entecavir lên chức năng thận, chuyển hóa calci và lactate huyết thanh sau 1 năm điều trị entecavir. **Kết luận:** Entecavir là một lựa chọn điều trị hiệu quả và an toàn cho bệnh nhân xơ gan do HBV, đặc biệt là có tác dụng tốt hơn đối với nhóm xơ gan còn bù đưa đến cải thiện tiên lượng ở bệnh nhân xơ gan.

Từ khóa: Entecavir, virus viêm gan B, xơ gan.

Abstract

Clinical, biochemical and virological responses to entecavir in patients with HBV-related cirrhosis

Doan Hieu Trung¹, Tran Xuan Chuong²

(1) PhD students of Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Department of Infectious diseases, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Background: Limited data is available from Vietnam on outcome and efficacy of entecavir in hepatitis B virus (HBV)-related cirrhosis. This study aims to investigate clinical, biochemical and virological responses and association between virological response with some clinical and biochemical responses in patients with HBV cirrhosis treated with entecavir was conducted. **Subjects and methods:** 93 patients with HBV-related cirrhosis were examined and treated at Da Nang Hospital from from Dec. 2016 to June 2019. Of these, 59 patients with compensated cirrhosis and 34 patients with decompensated cirrhosis. Drugs: Entecavir (Baraclude[®]) was given at dose of 0.5 mg and 1 mg per day for compensated and decompensated cirrhosis, respectively, 2 hours after breakfast, monitor for 12 months. **Results:** Entecavir treatment of 12 months resulted in a marked improvement in common clinical symptoms including anorexia, fatigue, jaundice ($p < 0.001$) and edema ($p < 0.01$). Significantly decreased Child-Pugh score (5.75 ± 1.06 compared to 6.43 ± 1.63 points). Normalized rates of AST and ALT were 67.74% and 78.49%, respectively, of which the compensated cirrhotic group had a higher rate than the decompensated group (AST: 76.27% vs 52.94% ; ALT: 88.14% vs 61.76%). The proportion of patients with lower albumin and higher bilirubin TP levels decreased with duration of treatment compared to baseline (38.7% vs 55.9%, $p < 0.05$) and (39.8% vs 64.5%, $p < 0.01$), respectively. However, this change is only significant in the compensated cirrhosis group. The rate of achieving HBV DNA < 20 IU/mL increased

with time of treatment after 6 months was 34.4% and after 12 months reached 76.3% and there was no difference between the two groups. The improvement of some clinical and biochemical characteristics did not differ at the end of 12 months of treatment between 2 groups reached and did not reach the HBV DNA level below the threshold at the end of 6 months of treatment ($p > 0.05$). There is no significant effect of entecavir on renal function and on metabolism of serum calcium and lactate. **Conclusion:** Entecavir is an effective and safe treatment option for patients with HBV-related cirrhosis, especially exerts a better effect on patients with compensated cirrhosis that may improve the prognosis of cirrhotic patients.

Key words: Entecavir, HBV, cirrhosis.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm virus viêm gan B mạn (HBV) là một gánh nặng trong công tác chăm sóc sức khỏe trên toàn cầu và liên quan đến nguy cơ cao về các biến chứng nặng bao gồm xơ gan và ung thư gan [6]. Việt Nam thuộc vùng dịch tễ lưu hành cao nhiễm HBV với tỷ lệ 10 - 20 % [9] và tỷ lệ xơ gan do HBV chiếm khoảng 50% số trường hợp xơ gan [2]. Một khi đã tiến triển đến xơ gan thì tiên lượng xấu nếu không được điều trị kịp thời, với tỷ lệ sống còn 5 năm khoảng 85% đối với xơ gan còn bù và chỉ dưới 15% đối với xơ gan mất bù [3].

Trước đây quan niệm cho rằng ở giai đoạn xơ gan thì virus không còn nhân lên. Tuy nhiên, với sự tiến bộ về sinh học phân tử đã chứng minh ngay cả ở giai đoạn xơ gan vẫn tồn tại sự nhân lên của HBV và đây là yếu tố liên quan thúc đẩy tiến triển của bệnh [15]. Quan trọng hơn, các nghiên cứu gần đây cho thấy điều trị kháng virus ở bệnh nhân xơ gan do HBV có thể cải thiện chức năng gan, giảm các biến chứng và kéo dài sự sống cho bệnh nhân [12],[14]. Tuy nhiên, ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá tính hiệu quả và an toàn của entecavir ở bệnh nhân xơ gan. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm 2 mục tiêu.

- Khảo sát đáp ứng lâm sàng và sinh hóa ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B điều trị bằng entecavir 12 tháng.

- Khảo sát đáp ứng về virus và mối liên quan với một số đáp ứng lâm sàng và sinh hóa.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân > 18 tuổi và ≤ 75 tuổi đến khám và điều trị ở Bệnh viện Đà Nẵng tại khoa Nội tiêu hóa gan mật và phòng khám Nội tiêu hóa, từ 09/2016 đến 07/2019. Có 93 bệnh nhân được chọn, thỏa mãn tiêu chuẩn sau:

* Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Tiêu chuẩn về virus: Bệnh nhân có HBsAg (+) > 6 tháng và/hoặc anti HBs IgG (+) và tải lượng HBV DNA huyết thanh ≥ 2000 IU/mL (đối với xơ gan còn bù) và > 50 IU/mL (đối với xơ gan mất bù).

- Tiêu chuẩn chẩn đoán xơ gan: Dựa theo các nghiên cứu áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán xơ gan trong trường hợp không sinh thiết gan phải có ít nhất 2 trong 4 tiêu chí sau [13].

+ Hình ảnh (siêu âm gan, CT hoặc MRI bụng): dựa vào các dấu hiệu như cấu trúc gan thô hoặc tổn thương dạng nốt, bờ không đều, tĩnh mạch cửa giãn, lách lớn, dịch ổ bụng,...hoặc có giãn tĩnh mạch thực quản và/hoặc dạ dày khi nội soi thực quản dạ dày.

+ Tiểu cầu giảm $< 100 \times 10^9$ /L.

+ INR > 1,3 hoặc albumin máu giảm < 35 g/l.

+ Độ đàn hồi gan (SWV) đo bằng phương pháp ARFI $\geq 1,86$ m/s hoặc chỉ số APRI ≥ 2 .

Bệnh nhân được chia thành 2 nhóm: xơ gan còn bù và xơ gan mất bù.

+ Xơ gan còn bù:

Child-Pugh A (từ 5 - 6 điểm) và chưa có bất kỳ một trong các biến chứng như chảy máu do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản hoặc dạ dày, tràn dịch màng bụng, bệnh não gan và/hoặc vàng da.

+ Xơ gan mất bù:

Child-Pugh ≥ 7 điểm hoặc có bất kỳ ít nhất một trong các biến chứng của tăng áp lực tĩnh mạch cửa như tràn dịch màng bụng, chảy máu do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản hoặc dạ dày hoặc bệnh não gan và/hoặc vàng da.

* Tiêu chuẩn loại trừ: Loại trừ những bệnh nhân có anti HCV(+), anti HIV(+), viêm gan tự miễn, nghiện rượu và ung thư gan.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu

- Các biến số nghiên cứu: AST, ALT, bilirubin, albumin, creatinine, lactate, AFP, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA, INR, tiểu cầu, điểm Child-Pugh.

HBV DNA định lượng: kỹ thuật real-time PCR, định lượng trên máy COBAS AmpliPrep-COBAS TaqMan 48 của hãng Roche (Mỹ). Thực hiện tại khoa Vi sinh, Bệnh viện Đà Nẵng. Ngưỡng phát hiện là 20 UI/ml (100 copies).

- Điểm Child-Pugh: Tính điểm dựa trên sự kết hợp 5 yếu tố: cổ trướng, INR, albumin máu, bilirubine máu, bệnh não gan. Child-Pugh A từ 5-6

điểm, Child-Pugh B từ 7-9 điểm và Child-Pugh C từ 10-15 điểm. Trong đó Child A là xơ gan còn bù, Child B và C là xơ gan mất bù.

- Thuốc: Entecavir của công ty BMS (Baraclude®),

0,5mg/ngày đối với xơ gan còn bù và 1 mg/ngày đối với xơ gan mất bù, uống sau ăn sáng 2 giờ.

- Xử lý số liệu: bằng phương pháp thống kê y học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0.05$.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Xơ gan còn bù (n=59)	Xơ gan mất bù (n=34)	Chung (N=93)	p
Tuổi (năm)	52,49 ± 11,61	51,59 ± 7,56	52,16 ± 10,28	> 0,05
Giới nam (n,%)	38 (64,4)	17 (50,0)	55 (59,1)	
AST (U/L)	87,19 ± 18,51	88,36 ± 35,80	87,62 ± 26,00	> 0,05
ALT (U/L)	67,35 ± 23,54	60,39 ± 28,03	64,80 ± 25,35	> 0,05
Bilirubin TP (μmol/l)	17,40 (13,3 – 23,7)	38,05 (25,26 – 50,75)	21,90 (15,15 – 31,25)	< 0,001
Albumin (g/l)	36,90 ± 4,01	27,47 ± 5,18	33,46 ± 6,37	< 0,001
Child-Pugh	5,49 ± 0,60	8,06 ± 1,58	6,43 ± 1,63	< 0,001
HBV DNA (x 10 ³ IU/mL)	24,95 (15,4 – 32,05)	16,20 (9,44 – 93,76)	20,57 (13,44 – 16,63)	> 0,05
INR	1,17 ± 0,10	1,43 ± 0,22	1,27 0,20	< 0,001
Tiểu cầu	99,07 ± 29,61	64,79 ± 24,37	86,54 ± 32,27	< 0,001

Nhận xét: Có 93 bệnh nhân xơ gan do HBV đủ tiêu chuẩn chọn bệnh đưa vào nghiên cứu, trong đó có 55 (59,1%) nam và 38 (40,9%) nữ, được chia thành 2 nhóm xơ gan còn bù gồm 59 bệnh nhân và mất bù 34 bệnh nhân. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm về tuổi, giới, hoạt độ AST, ALT và tải lượng HBV DNA. Nồng độ bilirubin toàn phần, INR, điểm Child-Pugh thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm xơ gan còn bù ($p < 0,001$). Ngược lại, nồng độ albumin máu, tiểu cầu ở nhóm xơ gan còn bù cao hơn có ý nghĩa so với nhóm xơ gan mất bù ($p < 0,001$).

3.2. Đáp ứng điều trị

3.2.1. Đáp ứng về lâm sàng sau điều trị

Bảng 2. Đáp ứng về triệu chứng lâm sàng sau điều trị

Thời điểm Tr/c lâm sàng	Ban đầu (n=93) (a)	Sau 6 M (n=93) (b)	Sau 12 M (n=93) (c)	p	
				(a)&(b)	(a)&(c)
Chán ăn (n,%)	86 (92,5)	9 (9,7)	0 (0)	< 0,001	-
Mệt mỏi (n,%)	90 (96,8)	33 (35,5)	13 (14,0)	< 0,001	< 0,001
Mất ngủ (n,%)	16 (17,2)	0 (0)	0 (0)	-	-
Đau HSP (n,%)	36 (38,7)	4 (4,3)	2 (2,2)	< 0,001	< 0,001
Nốt nhện (n,%)	70 (75,3)	67 (72,0)	67 (72,0)	> 0,05	> 0,05
Vàng da, mắt (n,%)	40 (43,0)	19 (20,4)	12 (12,9)	< 0,01	< 0,001
Phù (n,%)	13 (14,0)	3 (3,2)	2 (2,2)	< 0,05	< 0,01
Bảng (n,%)	11 (11,8)	9 (9,7)	7 (7,5)	> 0,05	> 0,05
Tuần hoàn bàng hệ (n,%)	30 (32,3)	29 (31,2)	28 (30,1)	> 0,05	> 0,05
Gan, lách lớn (n,%)	12 (12,9)	12 (12,9)	12 (12,9)	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: Các triệu chứng lâm sàng cải thiện có ý nghĩa theo thời gian điều trị so với ban đầu như chán ăn (từ 92,5% xuống còn 9,7% sau 6 tháng), mệt mỏi (từ 96,8% xuống còn 14% sau 1 năm điều trị), đau tức HSP

(từ 38,7% xuống 2,2% sau 12 tháng), vàng da (từ 43% xuống 12,9% sau 12 tháng), phù (từ 14% xuống 2,2% sau 12 tháng). Các triệu chứng khác như nốt nhện, báng, tuần hoàn bàng hệ và gan lách lớn hầu như không thay đổi hoặc sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3. Đáp ứng điều trị đánh giá theo chỉ số Child-Pugh

Child Pugh (n,%)	M0	M6	M12
Child A	62 (66,7)	73 (78,5)	76 (81,7)
Child B	24 (25,8)	20 (21,5)	17 (18,3)
Child C	7 (7,5)	0	0
Điểm trung bình	6,43 $\pm$ 1,63	5,86 $\pm$ 1,15	5,75 $\pm$ 1,06
p (so với ban đầu 6,43 $\pm$ 1,63)		< 0,01	< 0,001

Nhận xét: Sau 6 tháng điều trị không còn bệnh nhân thuộc Child C. Kết thúc 12 tháng điều trị tăng thêm 14 bệnh nhân Child A và giảm 7 bệnh nhân trong nhóm Child B. Điểm Child-Pugh giảm dần có ý nghĩa theo thời gian điều trị, sau 6 tháng ($p < 0,01$) và sau 12 tháng ($p < 0,001$).

3.2.2. Đáp ứng về sinh hóa

Bảng 4. Đáp ứng sinh hóa (AST, ALT) theo thời gian điều trị

Thời điểm	Số BN theo dõi	XG còn bù (n=59)	XG mất bù (n=34)	Chung (n=93)	p
Tỷ lệ bình thường hóa AST (n, %)					
Sau 6 M	93	42 (71,19)	13 (38,24)	55 (59,14)	< 0,001
Sau 12 M	93	45 (76,27)	18 (52,94)	63 (67,74)	< 0,001
Tỷ lệ bình thường hóa ALT (n, %)					
Sau 6 M 93		49 (83,05)	16 (47,06)	65 (69,89)	< 0,001
Sau 12 M	93	52 (88,14)	21 (61,76)	73 (78,49)	< 0,01

Nhận xét: Tỷ lệ bình thường hóa hoạt độ AST và ALT tăng dần theo thời gian điều trị. Tuy nhiên, tỷ lệ này cao có ý nghĩa ở nhóm xơ gan còn bù so với xơ gan mất bù ở tất cả các thời điểm đánh giá ($p < 0,001$).

Bảng 5. Đáp ứng sinh hóa (Albumin, Bilirubin T.P) theo thời gian điều trị

Chỉ số sinh hóa	Số BN theo dõi	XG còn bù	XG mất bù	Chung
Giảm Albumin (g/l)				
Ban đầu ^a	93	21 (35,6)	31 (91,2)	52 (55,9)
Sau 6 M ^b	93	8 (13,6)	28 (82,4)	36 (38,7)
Sau 12 M ^c	93	8 (13,6)	28 (82,4)	36 (38,7)
p	(a)&(b)	< 0,05	> 0,05	< 0,05
	(c)&(a)	< 0,05	> 0,05	< 0,05
Tăng Bilirubin T.P				
Ban đầu ^a	93	30 (50,8)	30 (88,2)	60 (64,5)
Sau 6 M ^b	93	14 (23,7)	29 (85,3)	43 (46,2)
Sau 12 M ^c	93	8 (13,6)	29 (85,3)	37 (39,8)
p	(a)&(b)	< 0,01	> 0,05	< 0,05
	(c)&(a)	< 0,001	> 0,05	< 0,01

Nhận xét: Nhìn chung tỷ lệ bệnh nhân bị giảm albumin máu và tăng bilirubin máu giảm dần theo thời gian điều trị. Tuy nhiên, tỷ lệ giảm này chỉ có ý nghĩa ở nhóm xơ gan còn bù ($p < 0,05$).

3.2.3. Đáp ứng về virus

Bảng 6. Thay đổi HBV DNA theo thời gian điều trị

Thời điểm	Số BN theo dõi	XG còn bù	XG mất bù	Chung	p
Thay đổi HBV DNA trung vị theo thời gian điều trị					
Ban đầu ^a	93	24955 (15400 - 320500)	16200 (9442 - 93758)	20565 (13441 - 166364)	> 0,05
Sau 6 M ^b	93	91 (0 - 259)	136 (17,25 - 1242,2)	100 (0 - 446,5)	> 0,05
Sau 12 M ^c	93	0 (0 - 0)	0 (0 - 27)	0 (0 - 0)	> 0,05
p	(a)&(b)	< 0,001			
	(c)&(a)				
Tỷ lệ HBV DNA dưới ngưỡng theo thời gian điều trị					
Sau 6 M	93	24 (40,7)	8 (23,5)	32 (34,4)	> 0,05
Sau 12 M	93	47 (79,7)	24 (70,59)	71 (76,3)	< 0,001
p		< 0.001			

Nhận xét: Sau 12 tháng điều trị entecavir đưa đến giảm có ý nghĩa thống kê về tải lượng HBV DNA ở cả 2 nhóm xơ gan theo thời gian điều trị ($p < 0,001$) và không có sự khác nhau tại các thời điểm theo dõi giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). Tương tự, tỷ lệ đạt HBV DNA dưới ngưỡng cũng tăng dần theo thời gian điều trị ($p < 0,001$) và không có sự khác nhau giữa 2 nhóm ($p > 0,05$).

3.3. Liên quan giữa đáp ứng virus với một số đặc điểm lâm sàng, sinh hóa

Bảng 7. Mối liên quan giữa đáp ứng virus sớm (tại thời điểm kết thúc 6 tháng điều trị) với một số đáp ứng lâm sàng, sinh hóa khi kết thúc 12 tháng điều trị

Yếu tố	Thời điểm	HBV DNA < 20 IU/mL (n=32)	HBV DNA ≥ 20 IU/mL (n=61)	p
AST	Ban đầu	83,69 ± 22,28	89,68 ± 27,71	-
	Sau 12 M	33,77 ± 10,29	41,21 ± 14,71	-
	Thay đổi	-49,92 ± 24,08	-48,47 ± 29,87	> 0,05
ALT	Ban đầu	63,36 ± 22,26	65,56 ± 26,98	-
	Sau 12 M	32,46 ± 15,53	33,68 ± 11,82	-
	Thay đổi	-30,90 ± 25,04	-31,88 ± 29,25	> 0,05
Albumin	Ban đầu	35,56 ± 5,55	32,35 ± 6,54	-
	Sau 12 M	38,45 ± 6,86	35,75 ± 6,95	-
	Thay đổi	2,89 ± 4,11	3,40 ± 4,72	> 0,05
Bilirubin T.P	Ban đầu	23,33 ± 12,65	29,39 ± 21,18	> 0,05
	Sau 12 M	14,88 ± 7,40	18,34 ± 10,49	
	Thay đổi	-8,46 ± 7,52	-11,06 ± 14,89	
INR	Ban đầu	1,20 ± 0,13	1,30 ± 0,22	-
	Sau 12 M	1,12 ± 0,14	1,20 ± 0,19	-
	Thay đổi	-0,08 ± 0,10	-0,10 ± 0,14	> 0,05
Child-Pugh	Ban đầu	5,97 ± 1,12	6,27 ± 1,80	-
	Sau 12 M	5,56 ± 0,95	5,75 ± 1,11	-
	Thay đổi	-0,45 ± 0,56	-0,42 ± 1,31	> 0,05

Nhận xét: Nhìn chung sự cải thiện một số đặc điểm lâm sàng và sinh hóa không có sự khác nhau sau khi kết thúc 12 tháng điều trị giữa 2 nhóm đạt tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng và trên ngưỡng tại thời điểm kết thúc 6 tháng điều trị ($p > 0,05$).

3.4. Một số ảnh hưởng của điều trị entecavir lên chức năng thận, calci và lactate huyết thanh

Bảng 8. Ảnh hưởng của điều trị entecavir lên chức năng thận, calci và lactate huyết thanh

Chỉ số	Ban đầu	Sau 12 M	Thay đổi	p
Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	67,49 $\pm$ 13,45	68,40 $\pm$ 14,09	0,91 $\pm$ 9,59	> 0,05
GRF ($\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$)	105,84 $\pm$ 22,53	102,72 $\pm$ 21,77	-3,12 $\pm$ 17,76	> 0,05
Lactate (mmol/L)	2,59 $\pm$ 0,52	2,69 $\pm$ 0,57	0,10 $\pm$ 0,58	> 0,05
Calci ion hóa (mmol/L)	1,16 $\pm$ 0,05	1,15 $\pm$ 0,05	-0,01 $\pm$ 0,05	> 0,05

Nhận xét: Nhìn chung sau 12 tháng điều trị entecavir có sự tăng nhẹ nồng độ creatinin huyết thanh (tăng trung bình 0,91 $\pm$ 9,59 $\mu\text{mol/L}$) và giảm độ lọc cầu thận (giảm trung bình GRF: -3,12 $\pm$ 17,76 $\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$). Tương tự, có sự tăng nhẹ nồng độ lactate và giảm nhẹ nồng độ calci. Tuy nhiên, tất cả sự thay đổi này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

4. BÀN LUẬN

HBV là nguyên nhân phổ biến nhất ở những bệnh nhân viêm gan mạn. Trong đó, có 10 - 20% đưa đến xơ gan [4]. Việc điều trị ức chế bền vững sự nhân lên của HBV được xem như là nền tảng của điều trị xơ gan do HBV [5]. Nghiên cứu gần đây cho thấy điều trị kháng virus có thể cải thiện được các hậu quả lâm sàng và giảm tỷ lệ mắc HCC ở bệnh nhân xơ gan do HBV [6],[13]. Entecavir đã được khuyến cáo là một trong những thuốc ưu tiên trong điều trị viêm gan B mạn [4] và gần đây các nghiên cứu cho thấy entecavir khá an toàn và hiệu quả ở những bệnh nhân xơ gan do HBV [1],[5],[6],[8].

Tồn tại sự nhân lên của HBV ở bệnh nhân xơ gan được xem là yếu tố quan trọng thúc đẩy diễn tiến của bệnh. Vì vậy, việc điều trị ức chế bền vững sự nhân lên của HBV càng sớm càng tốt sẽ ngăn chặn hoặc làm giảm tiến triển của bệnh đến tình trạng mất bù gan và HCC [14]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sau 12 tháng điều trị entecavir đưa đến giảm tải lượng HBV DNA có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm xơ gan theo thời gian điều trị ($p < 0,001$) và không có sự khác nhau tại các thời điểm theo dõi giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). Tương tự, tỷ lệ đạt HBV DNA dưới ngưỡng cũng tăng dần theo thời gian điều trị ($p < 0,001$) nhưng sau 12 tháng tỷ lệ đạt HBV DNA dưới ngưỡng ở nhóm xơ gan còn bù cao hơn nhóm xơ gan mất bù (79,7% vs 70,59%, $p < 0,001$). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với Trần Văn Huy và cs (2016) điều trị tenofovir ở bệnh nhân xơ gan còn bù do HBV, sau 12 tháng tỷ lệ HBV DNA dưới ngưỡng đạt 81,3% trường hợp [1]. Theo Gai và cs (2017) nghiên cứu entecavir ở bệnh nhân xơ gan do HBV cho thấy ở nhóm xơ gan còn bù có sự giảm nhanh về tải lượng HBV DNA chỉ sau 24 tuần điều trị. Trong khi đó, đối với nhóm xơ gan mất bù sự giảm

này chỉ có ý nghĩa sau 96 tuần điều trị và tỷ lệ đạt HBV DNA dưới ngưỡng ở nhóm xơ gan còn bù cũng cao hơn nhóm mất bù, lần lượt là 78,2% và 47,1% ($p < 0,01$) [5].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy điều trị entecavir 12 tháng đem lại cải thiện rõ về các triệu chứng lâm sàng hay gặp như chán ăn (từ 92,5% xuống 0%), mệt mỏi (96,8% xuống còn 14%), phù (từ 14% xuống 2,2%), đau hạ sườn phải (từ 38,7% xuống 2,2%), vàng da mắt (từ 43% xuống 12,9%),... Tuy nhiên, không có sự cải thiện tỷ lệ các dấu hiệu như nốt nhện, tuần hoàn bàng hệ, gan lách lớn ($p > 0,05$). Kết quả này cũng tương tự của Trần Văn Huy, Nguyễn Thị Huyền Thương (2016) [2] đánh giá hiệu quả của tenofovir cũng trên đối tượng bệnh nhân xơ gan do HBV. Kết quả cho thấy có 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 ($p < 0,05$). Triệu chứng gan lớn và nốt nhện gần như không thay đổi sau điều trị.

Thang điểm Child-Pugh được xem như là 1 hệ thống điểm hữu ích để đánh giá chức năng gan và tiên lượng lâm sàng ở bệnh nhân xơ gan [14]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sau 6 tháng điều trị không còn bệnh nhân nào thuộc Child C (ban đầu có 7 bệnh nhân Child C). Kết thúc 12 tháng điều trị tăng thêm 14 bệnh nhân Child A (từ 62 lên 76 bệnh nhân) và giảm 7 bệnh nhân Child B (từ 24 ban đầu xuống còn 17 bệnh nhân). Điểm Child-Pugh thay đổi có ý nghĩa theo thời gian điều trị so với ban đầu, sau 6 tháng (5,86 $\pm$ 1,15 vs 6,43 $\pm$ 1,63 điểm, $p < 0,01$) và sau 12 tháng (5,75 $\pm$ 1,06 vs 6,43 $\pm$ 1,63 điểm, $p < 0,001$). Theo nghiên cứu của Trần Văn Huy, Nguyễn Thị Huyền Thương (2016) [2] cũng cho thấy có sự cải thiện có ý nghĩa điểm Child-Pugh sau khi điều

trị kháng virus ở bệnh nhân xơ gan do HBV: 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 chỉ số Child Pugh trung bình còn lại là $5,94 \pm 0,22$. Sự cải thiện này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Theo Gai và cs (2017) [5] nghiên cứu hiệu quả của entecavir cũng trên bệnh nhân xơ gan do HBV. Kết quả cho thấy điểm Child-Pugh giảm có ý nghĩa ở nhóm xơ gan còn bù theo thời gian điều trị và đối với nhóm xơ gan mất bù sự giảm có ý nghĩa chỉ từ 48 tuần điều trị so với ban đầu. Cũng theo tác giả này, điểm Child-Pugh cải thiện hoặc ổn định ở tất cả bệnh nhân xơ gan còn bù tại thời điểm kết thúc 96 tuần điều trị. Tuy nhiên, ở nhóm xơ gan mất bù, có 11 bệnh nhân có điểm Child-Pugh xấu đi khi kết thúc điều trị. Từ những bằng chứng này gợi ý rằng điều trị lâu dài với entecavir có thể cải thiện chức năng gan, làm chậm triển triển của xơ gan và giảm các biến chứng liên quan đến xơ gan.

Tỷ lệ bình thường hóa hoạt độ AST và ALT tăng dần theo thời gian điều trị, kết thúc 12 tháng điều trị lần lượt là 67,74% và 78,49%. Tuy nhiên, tỷ lệ này cao có ý nghĩa ở nhóm xơ gan còn bù so với xơ gan mất bù ở tất cả các thời điểm đánh giá ($p < 0,001$). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với một số nghiên cứu trong và ngoài nước [1],[5],[8]. Theo Trần Văn Huy và Nguyễn Phước Bảo Quân (2016) nghiên cứu hiệu quả của tenofovir ở bệnh nhân xơ gan do HBV còn bù cho thấy tỷ lệ bình thường hóa ASL và ALT tại thời điểm 12 tháng điều trị lần lượt là 91,7% và 87,5% [1]. Theo Gai và cs (2017) tỷ lệ bình thường hóa ALT sau 48 tuần điều trị entecavir ở nhóm xơ gan còn bù (76,1%) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm xơ gan mất bù (51%) [5]. Theo Miquel và cs (2013) tỷ lệ đạt bình thường hóa ALT sau 12 tháng điều trị entecavir ở nhóm xơ gan còn bù (80,6%) cao hơn so với xơ gan mất bù (71,4%) [8]. Từ những kết quả này cho thấy tỷ lệ bình thường hóa AST, ALT cao hơn ở những bệnh nhân xơ gan còn bù so với xơ gan mất bù. Điều này có thể lý giải khả năng cải thiện xơ hóa gan tốt hơn ở giai đoạn xơ gan còn bù.

Nồng độ albumin huyết thanh cũng là chỉ điểm quan trọng để đánh giá chức năng gan. Các nghiên cứu đã ghi nhận điều trị entecavir có thể làm tăng nồng độ albumin huyết thanh ở bệnh nhân viêm gan B mạn hoặc xơ gan [5],[11]. Kết quả của chúng tôi cho thấy giảm dần tỷ lệ bệnh nhân xơ gan có nồng độ albumin máu thấp theo thời gian điều trị entecavir (sau 12 tháng là 38,7% so với 55,9% ban đầu, $p < 0,05$). Tuy nhiên, sự giảm này chỉ có ý nghĩa ở nhóm xơ gan còn bù ($p < 0,05$). Kết quả của chúng tôi có xu hướng tương tự với nghiên cứu của Gai và cs (2017)

điều trị entecavir ở bệnh nhân xơ gan do HBV cho thấy nồng độ albumin huyết thanh tăng dần theo thời gian điều trị và có ý nghĩa ở nhóm xơ gan còn bù ngay sau 6 tháng điều trị (ban đầu là $35,8 \pm 7,1$, sau 24 tuần $39,2 \pm 6,3$, sau 48 tuần $41,3 \pm 5,5$ g/l). Trong khi đó, ở nhóm xơ gan mất bù sự tăng nồng độ albumin huyết thanh chỉ có ý nghĩa sau 96 tuần điều trị [5]. Theo Yang và cs (2014) nghiên cứu hiệu quả của telbuvudine ở bệnh nhân xơ gan do HBV. Kết quả cho thấy nồng độ albumin tăng dần theo thời gian điều trị ở cả 2 nhóm xơ gan còn bù và mất bù. Tuy nhiên, ở nhóm còn bù nồng độ albumin tăng cao hơn nhiều sau 24 tuần điều trị ($39,9 \pm 5,1$ vs $35,1 \pm 6,2$, $p < 0,01$) và tiếp tục tăng cao hơn có ý nghĩa sau 48 và 96 tuần so với ban đầu ($p < 0,01$). Trong khi đó, đối với xơ gan mất bù sự cải thiện nồng độ albumin xảy ra chậm hơn, với tăng nhẹ sau 6 tháng điều trị so với ban đầu ($p > 0,05$) và bắt đầu tăng cao hơn có ý nghĩa sau 48 tuần ($33,7 \pm 3,8$ vs $29,8 \pm 3,7$ g/l, $p < 0,05$) và tiếp tục tăng cao hơn sau 96 tuần ($p < 0,01$) [14]. Từ những kết quả này cho thấy điều trị kháng virus ở bệnh nhân xơ gan do HBV sẽ đem lại cải thiện nồng độ albumin máu ngay cả xơ gan mất bù. Tuy nhiên, cần phải điều trị kéo dài.

Bilirubin huyết thanh cũng là một chỉ điểm quan trọng trong tiên lượng bệnh nhân xơ gan. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy có sự giảm dần tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ bilirubin huyết thanh cao theo thời gian điều trị (39,8% so với ban đầu là 64,5%, $p < 0,01$). Tuy nhiên, sự thay đổi này chỉ có ý nghĩa ở nhóm xơ gan còn bù ($p < 0,001$). Điều này có lẽ thời gian điều trị chưa đủ dài để cải thiện có ý nghĩa ở nhóm mất bù. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy có sự cải thiện rõ nồng độ bilirubin huyết thanh. Theo nghiên cứu của Trần Văn Huy, Nguyễn Thị Huyền Thương (2016) nồng độ bilirubin máu toàn phần giảm nhanh sau 3 tháng điều trị tenofovir ở bệnh nhân xơ gan do HBV, từ $58,68 \pm 16,55$ xuống $30,21 \pm 7,24$; và giảm duy trì sau 9 tháng. Nồng độ trung bình sau 9 tháng là $13,22 \pm 0,89$ mg/dL. Sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [2]. Theo Shin và cs (2015) nghiên cứu hiệu quả của entecavir cũng trên đối tượng bệnh nhân xơ gan do HBV sau 2 năm điều trị. Kết quả cho thấy giảm rõ nồng độ bilirubin huyết thanh từ $1,9 \pm 2,6$ xuống $1,3 \pm 1,0$ mg/dL, $p = 0,004$) [12].

Mặc dù tải lượng HBV DNA giảm đáng kể sau 6 tháng điều trị entecavir (100 IU/mL so với ban đầu là 20565 IU/mL, $p < 0,001$). Tức là sau 6 tháng điều trị vẫn còn hiện diện nhưng ở mức rất thấp tải lượng HBV DNA. Nhiều nghiên cứu cho thấy sự đáp ứng của virus sớm (tại thời điểm sau 6 tháng điều trị) là yếu tố để tiên đoán của một số đáp ứng khác

bao gồm lâm sàng, sinh hóa, xơ hóa gan,...khi điều trị lâu dài. Tuy nhiên, kết quả phân tích của chúng tôi cho thấy không có sự khác nhau về đáp ứng của một số đặc điểm lâm sàng và sinh hóa tại thời điểm kết thúc 12 tháng điều trị entecavir giữa 2 nhóm có đáp ứng virus hoàn toàn (HBV DNA < 20 IU/mL) và không hoàn toàn (HBV DNA ≥ 20 IU/mL) ở thời điểm kết thúc 6 tháng điều trị. Tương tự, theo Shin và cs (2015) phân tích sự cải thiện về chức năng gan và các chỉ điểm xơ hóa gan theo 2 nhóm có hoặc không phát hiện được HBV DNA sau 2 năm điều trị entecavir [12]. Kết quả cho thấy cũng không có sự thay đổi khác nhau của điểm Child-Pugh và điểm MELD sau 2 năm so với ban đầu giữa 2 nhóm này. Từ những bằng chứng này gợi ý rằng không cần thiết phải thay đổi điều trị entecavir bằng một thuốc khác để đạt được một sự ức chế virus hoàn toàn ở những bệnh nhân còn phát hiện HBV DNA ở mức thấp.

Tính an toàn của entecavir ở bệnh nhân xơ gan: Nghiên cứu của chúng tôi sau 12 tháng điều trị entecavir cho thấy có sự tăng nhẹ nồng độ creatinine so với ban đầu (tăng trung bình là $0,91 \pm 9,59 \mu\text{mol/L}$) đồng thời có sự giảm mức lọc cầu thận (GRF: $-3,12 \pm 17,76 \text{ mL/phút/1,73m}^2$). Tuy vậy, những thay đổi này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này cũng tương tự với một số kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước [2],[10]. Theo Trần Văn Huy và cs (2016) cho thấy sau 9 tháng điều trị tenofovir không có sự thay đổi về nồng độ creatinine huyết thanh [2], theo Park và cs (2017) cũng không thấy sự ảnh hưởng bất lợi nào của entecavir và tenofovir lên chức năng thận sau 2 năm điều trị [10]. Mặc dù vậy, một số nghiên cứu khác ghi nhận có một tỷ lệ thấp bệnh nhân có tăng nồng độ creatinine huyết thanh khi điều trị kéo dài entecavir (36 tháng có 1,11% trường hợp) và tenofovir (45 tháng có 5,45% trường hợp). Từ những bằng chứng này cho thấy khi điều trị các thuốc NA lâu dài cần theo dõi định kỳ chức năng thận, đặc biệt ở những bệnh nhân có suy giảm độ lọc cầu thận, bệnh ĐTĐ phối hợp và sử dụng thuốc lợi tiểu [10]. Ngoài ra, có sự giảm nhẹ nồng độ calci huyết thanh, nhưng sự thay đổi này cũng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Park và cs (2017) không có sự

thay đổi có ý nghĩa nồng độ calci huyết thanh sau 96 tuần điều trị entecavir [10]. Tương tự, sự thay đổi nồng độ lactate huyết thanh cũng không có ý nghĩa trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy có một tỷ lệ thấp bệnh nhân có tình trạng nhiễm acid lactic, đặc biệt ở bệnh nhân bị suy chức năng gan nặng. Theo nghiên cứu của Lange và cs (2009) khi điều trị entecavir ở bệnh nhân xơ gan cho thấy có 5/16 trường hợp bị nhiễm acid lactic và các trường hợp này đều có điểm MELD ≥ 20 điểm. Ngược lại, ở những bệnh nhân có MELD < 18 điểm thì không có trường hợp nào bị tăng nồng độ lactate máu [7]. Các bằng chứng này gợi ý cần theo dõi sát tình trạng nhiễm acid lactic ở những bệnh nhân có suy chức năng gan và điểm MELD ≥ 20 điểm khi điều trị bằng các thuốc kháng virus đường uống.

5. KẾT LUẬN

Qua theo dõi điều trị bằng entecavir 12 tháng trên 93 bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

- Cải thiện rõ rệt các triệu chứng lâm sàng hay gặp bao gồm chán ăn, mệt mỏi, vàng da mắt ($p < 0.001$) và phù ($p < 0,01$). Giảm có ý nghĩa điểm Child-Pugh ($5,75 \pm 1,06$ so với $6,43 \pm 1,63$ điểm).

- Tỷ lệ đạt tải lượng HBV DNA < 20 IU/mL là 76,3%, trong đó nhóm xơ gan còn bù đạt tỷ lệ cao hơn nhóm xơ gan mất bù (79,7% vs 70,59%, $p < 0,001$).

- Tỷ lệ bình thường hóa AST, ALT lần lượt là 67,74% và 78,49%, trong đó nhóm xơ gan còn bù có tỷ lệ cao hơn xơ gan mất bù.

- Tỷ lệ bệnh nhân bị giảm albumin và tăng bilirubin máu toàn phần giảm rõ sau 12 tháng điều trị so với ban đầu, lần lượt là (38,7% so với 55,9%, $p < 0,05$) và (39,8% so với 64,5%, $p < 0,05$). Tuy nhiên, sự thay đổi này chỉ có ý nghĩa ở nhóm xơ gan còn bù.

- Đáp ứng về lâm sàng và sinh hóa không khác nhau sau 12 tháng điều trị ở 2 nhóm có đáp ứng virus hoàn toàn và không hoàn toàn tại thời điểm sau 6 tháng.

- Không có ảnh hưởng có ý nghĩa lên chức năng thận cũng như chuyển hóa calci và lactate máu sau 12 tháng điều trị bằng entecavir.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Huy, Nguyễn Phước Bảo Quân (2016), “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”, *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*; 6(4):14-18.

2. Trần Văn Huy, Nguyễn Thị Huyền Thương (2016),

“Nghiên cứu hiệu quả của tenofovir trên bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B”, *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*; 32: 25-29.

3. De Jongh FE, Janssen HL, De Man RA, et al (1992), “Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver”, *Gastroenterology-baltimore then philadelphia*;103:1630-1630.

4. European Association for the study of liver (2017), “EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection”, *J Hepatol*.

5. Gai X-D and Wu W-F (2017), “Effect of entecavir in the treatment of patients with hepatitis B virus-related compensated and decompensated cirrhosis”, *Exp Ther Med*;14(4): 3908-3914.

6. Goyal S.K, Dixit V.K, Shukla S.K, Ghosh J, Tripathi M et al (2015), “Prolonged use of tenofovir and entecavir in hepatitis B virus-related cirrhosis”, *Indian J Gastroenterol*; 34(4):286-91.

7. Lange C.M, Bojunga J.O, Hofmann W.P, Wunder K, Mihm U et al (2009), “Severe Lactic Acidosis During Treatment of Chronic Hepatitis B with Entecavir in Patients with Impaired Liver Function”, *Hepatology*;50: 2001-2006.

8. Miquel M, Núñez Ó, Trapero-Marugán M, Diaz-Sanchez A, Jimenez M et al (2013), “Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice”, *Annals of Hepatology*; 12(2): 205-212.

9. Nguyen VTT (2012), “Hepatitis B infection in Vietnam: Current Issues and Future Challenges”, *Asia-Pacific Journal of Public Health*; 24(2): 361-373.

10. Park J, Jung K.S, Lee H.W, Kim B.K, Kim S.U et al (2017), “Effects of Entecavir and Tenofovir on Renal Function in Patients with Hepatitis B Virus-Related Compensated and Decompensated Cirrhosis”, *Gut and Liver*; 11(6): 828-834.

11. Saito M, Seo Y, Yano Y, Momose K, Hirano H et al (2013), “Serum albumin and prothrombin time before entecavir treatment in chronic hepatitis B or cirrhosis are related to amelioration of liver function after treatment”, *Eur J Gastroenterol Hepatol*;25:1369–1376.

12. Shin S.K, Kim J.H, Park H, Kwon O.S, Lee H.J et al (2015), “Improvement of liver function and non-invasive fibrosis markers in hepatitis B virus-associated cirrhosis: 2years of entecavir treatment”, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*; 30:1775-1781.

13. Wu X, Zhou J, Xia W, Chen G et al (2019), “Entecavir monotherapy versus de novo combination of lamivudine and adefovir for compensated hepatitis B virus-related cirrhosis: a real-world prospective multicenter cohort study”, *Infection and Drug Resistance*;12: 745–757.

14. Yang X, Li J, Zhou L, Liu J, Wang J et al (2014), “Comparison of telbivudine efficacy in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related compensated and decompensated cirrhosis in 96 weeks”, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*;26(4): 396-403.

15. Yuan H.-J, Yuen M.-F, Wong D. Ka-Ho, Sablon E and C.-L. Lai (2004), “The relationship between HBV-DNA levels and cirrhosis-related complications in Chinese with chronic hepatitis B”, *Journal of Viral Hepatitis*;12: 373–379.