

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SAU 24H TUẦN ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN VÍU B MẠN TÍNH BẰNG THUỐC TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE

TÓM TẮT

Mục tiêu: Viêm gan mạn tính là một trong bệnh gan phổ biến nhất do virus viêm gan B (HBV) gây ra và thường sử dụng thuốc Tenofovir Disoproxil Fumarate để điều trị. Tuy nhiên, kết quả sau 24 tuần điều trị bệnh nhân nhiễm virus B mạn tính bằng thuốc Tenofovir Disoproxil Fumarate ở tỉnh Thái Bình chưa rõ ràng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá kết quả trên bệnh nhân viêm gan B mạn tính đã được điều trị bằng thuốc Tenofovir Disoproxil Fumarate tại Thái Bình.

Phương pháp nghiên cứu: Tổng cộng 82 bệnh nhân và bệnh án viêm gan B mạn (CHB) đang điều trị thuốc Tenofovir Disoproxil Fumarate đến khám tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình từ tháng 1 năm 2020 đến tháng 6 năm 2022 đã được đưa vào nghiên cứu. Tất cả bệnh nhân đều được khám lâm sàng và cận lâm sàng.

Kết quả: Triệu chứng mệt mỏi, chán ăn và đau hạ sườn phải cải thiện rõ rệt, đặc biệt triệu chứng mệt mỏi còn dưới 10%. Tỷ lệ bệnh nhân đạt HBV DNA dưới ngưỡng sau 12 tuần điều trị đạt kết quả 49,3% và sau 24 tuần điều trị kết quả là 89%.

Từ khóa: Viêm gan mạn, HBV, tenofovir disoproxil, điều trị.

ASSESSMENT OF RESULTS AFTER 24 WEEKS OF TREATMENT IN CHRONIC VIRUS B PATIENTS BY TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE AT THAI BINH GENERAL HOSPITAL FROM 2020 TO 2022

ABSTRACT

Objective: Chronic hepatitis is one of the most common of liver disease causing by hepatitis B virus which was treated by Tenofovir Disoproxil Fumarate. However, the results after 24 weeks - treatment in chronic virus B patients by Tenofovir Disoproxil Fumarate in Thaibinh is still largely unknown. Therefore, we want to contribute by reporting the study for assessment in Tenofovir

Nguyễn Ngọc Anh^{1*}, Trương Thị Minh Diệu¹

Disoproxil Fumarate-experienced chronic hepatitis B virus patients in Thaibinh.

Method: A total of 82 Tenofovir Disoproxil Fumarate-experienced hepatitis B patients who visited Thai Binh General Hospital from January 2020 to June 2022 were enrolled in the study. All patients were checked for clinic and sub-clinic.

Results: Symptoms of fatigue, anorexia, right lower quadrant pain improved markedly, especially symptoms of fatigue were less than 10%. The percentage of patients achieving HBV DNA below the threshold after 12 weeks of treatment, in both groups was 49,3% and after 24 weeks the result was 89%.

Key words: Chronic hepatitis, HBV, tenofovir disoproxil, treatment.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan mạn tính là một trong những bệnh lý thường gặp ở gan do nhiều nguyên nhân gây ra, trong đó hàng đầu là do virus viêm gan B [1]. Nhiễm virus viêm gan B mạn tính (HBV) có thể dẫn tới viêm gan mạn tính tiến triển, tiến tới xơ gan và ung thư tế bào gan. Khoa bệnh gan thường xuyên phải tiếp nhận điều trị nhiều ca bệnh do HBV gây ra như viêm gan cấp, viêm gan mạn, xơ gan, ung thư gan [1,2]. Từ tháng 7/2014 đã tiến hành điều trị thuốc kháng virus cho bệnh nhân viêm gan virus B mạn, đặc biệt dùng Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) tại Khoa Truyền nhiễm Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình. Tuy nhiên để đánh giá sâu hơn kết quả của thuốc Tenofovir Disoproxil Fumarate trên 2 nhóm đối tượng HBeAg (+) và HBeAg (-) ở bệnh nhân CHB, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Đánh giá kết quả sau 24 tuần điều trị ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính bằng thuốc Tenofovir Disoproxil Fumarate tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình từ 2020 – 2022”

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: 82 bệnh nhân và bệnh án được chẩn đoán xác định viêm gan virus B mạn tính theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế (*Ban hành theo*

1. Trường Đại học Y Dược Thái Bình

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Anh
Email: Ngocanhnguyen2221985@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/08/2023

Ngày phản biện: 17/08/2023

Ngày duyệt bài: 26/08/2023

quyết định số: 3310/QĐ-BYT ngày 29 tháng 7 năm 2019 của bộ trưởng Bộ Y tế) nhập điều trị ngoại trú bằng thuốc Tenofovir Disoproxil Fumarate được chia làm 2 nhóm

- Nhóm 1: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm gan virus B mạn tính có HBeAg (-)

- Nhóm 2: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm gan virus B mạn tính có HBeAg (+)

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Truyền nhiễm, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/2020 đến tháng 06/2022

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp hồi cứu. Theo dõi các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân tại thời điểm trước điều trị và sau điều trị 12 tuần, 24 tuần.

2.2.2. Cách thức tiến hành nghiên cứu

- Bệnh nhân dùng thuốc kháng virus Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg định kỳ hàng tháng và

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm ở bệnh nhân nghiên cứu trước điều trị

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới của bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi Giới	Trung bình	Max	Min	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Nam	55,74	77	25	50	60,9
Nữ	49,69	71	29	32	39,1
Chung	53,6	77	25	82	100

Tổng số hồ sơ bệnh án của bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu 82. Bệnh nhân nhiều tuổi nhất là 77 tuổi và bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 25 tuổi. Tuổi trung bình BN là 53,6 tuổi, trong đó tuổi trung bình của nam là 55,74 và tuổi trung bình của nữ là 49,96

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trước điều trị

Triệu chứng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Mệt mỏi	64	78,05
Ăn kém	48	58,5
Đau hạ sườn phải	13	15,9
Vàng da	12	14,6
Gan to	3	3,6

Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất ở 82 bệnh nhân nghiên cứu là các triệu chứng cơ năng như mệt mỏi, ăn kém (78,05% và 58,5%)

sử dụng 1 viên/ngày uống liên tục hàng ngày và được quản lý bằng bệnh án ngoại trú.

- Bệnh nhân được bác sĩ tham khảo bệnh án, thăm khám lâm sàng, lấy máu làm đầy đủ xét nghiệm phục vụ nghiên cứu.

+ Lâm sàng: bao gồm triệu chứng cơ năng: mệt mỏi, chán ăn, đau hạ sườn phải...và triệu chứng thực thể: vàng da, gan to

+ Xét nghiệm: AST, ALT, Dấu ấn HBeAg, anti HBe, đo tải lượng virus HBV DNA.

2.3. Xử lý số liệu

Các thông tin của bệnh nhân được ghi chép vào bệnh án nghiên cứu.

Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học của phần mềm SPSS 22.0.

2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Được thông qua Hội đồng khoa học trường Đại học Y Dược Thái Bình.

Bảng 3. Phân bố bệnh nhân theo ALT và HBeAg trước điều trị

Chỉ số		Số lượng	Tỷ lệ (%)
ALT	$40 \leq \text{ALT} \leq 80$	11	13,4
	$81 \leq \text{ALT} \leq 200$	43	52,4
	$\text{ALT} > 200$	28	34,2
HBeAg	HBeAg (+)	37	45,1
	HBeAg (-)	45	54,9

Đa số bệnh nhân VGVRB mạn tính có nồng độ ALT từ 81- 200 U/l (52,4%); tiếp đến là nhóm bệnh nhân có ALT > 200 U/l (34,2%). Có 37 bệnh nhân HBeAg(+) (45,1%) và 45 bệnh nhân có HBeAg(-) với 54,9%.

Bảng 4. Tải lượng virus HBV-DNA của bệnh nhân trước điều trị

Tải lượng virus HBV- DNA (copies/ ml)	HBeAg (+)		HBeAg (-)		Tổng	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
$\leq 10^6$	9	24,3	26	57,8	35	42,7
$> 10^6$	28	75,7	19	42,2	47	57,3
Tổng	37	100	45	100	82	100
Trung bình	$8,04 \times 10^6$		$5,6 \times 10^4$		$3,94 \times 10^5$	

Bệnh nhân có tải lượng HBV- DNA > 10^6 (copies/ml) (57,3%) và bệnh nhân có tải lượng HBV- DNA $\leq 10^6$ (copies/ml) (42,7%)

3.2. Đáp ứng sau 12, 24 tuần điều trị

Bảng 5. Đáp ứng về triệu chứng lâm sàng sau 12 và 24 tuần điều trị

Triệu chứng	Trước điều trị		Sau 12 tuần điều trị		Sau 24 tuần điều trị	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Mệt mỏi	64	78,05	10	15,62	5	7,81
Ăn kém	48	58,5	8	16,67	5	10,42
Đau hạ sườn phải	13	15,9	6	46,15	3	23,08
Vàng da	12	14,6	5	38,46	2	15,38
Gan to	3	3,6	3	3,65	3	3,65

Sau điều trị bằng thuốc Tenofovir phần lớn các triệu chứng lâm sàng đều cải thiện sau khi dùng thuốc, sau 24 tuần, các triệu chứng mệt mỏi, ăn kém của bệnh nhân giảm nhiều (7,81% và 10,42%)

Bảng 6. Đáp ứng về hóa sinh sau 12 và 24 tuần điều trị ở hai nhóm HBeAg

Tuổi	Sau 12 tuần điều trị				p	Sau 24 tuần điều trị				p
	HBeAg(+)		HBeAg(-)			HBeAg(+)		HBeAg(-)		
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
≤ 40	19	51,3	28	62,2	0,182	22	59,5	32	71,1	0,191
> 40	18	48,7	17	37,8	0,310	15	40,5	13	28,9	0,350
Tổng	37	100	45	100		37	100	45	100	

Tỷ lệ đáp ứng ALT ≤ 40 U/l sau điều trị 24 tuần ở nhóm HBeAg (+) thấp hơn nhóm HBeAg (-), (59,5% và 7,1%), khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 7. Đáp ứng virus sau 12 và 24 tuần điều trị ở hai nhóm HBeAg

	Sau 12 tuần điều trị				p	Sau 24 tuần điều trị				p
	HBeAg(+)		HBeAg(-)			HBeAg(+)		HBeAg(-)		
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Dưới ngưỡng phát hiện	7	18,9	29	64,4	0,045	31	83,8	42	93,3	0,287
Trên ngưỡng phát hiện	30	81,1	16	35,6	0,154	6	16,2	3	6,7	0,154
Tổng	37	100	45	100		37	100	45	100	

Tỷ lệ đạt được HBV- DNA giảm dưới ngưỡng phát hiện trong nhóm HBeAg (-) là 64,4% cao hơn so với nhóm HBeAg (+) là 18,9%, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên ở Thái Bình nghiên cứu đầy đủ về đáp ứng lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân CHB sau 6 tháng điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân nhiều tuổi nhất là 77 tuổi và bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 25 tuổi. Tuổi trung bình bệnh nhân là 53,6 tuổi, trong đó tuổi trung bình của nam là 55,74 và tuổi trung bình của nữ là 49,96. Bên cạnh đó, tỷ lệ bệnh nhân nam (60,9%) cao hơn tỷ lệ bệnh nhân nữ (39,1%). So sánh với một số tác giả khác thấy kết quả khá tương đồng: Trong nghiên cứu của tác giả Trịnh Thị Ngọc và Nguyễn Văn Dũng tỷ lệ nam là 82%, nữ 18% [1], tương tự theo nghiên cứu của Hoàng Tiến Tuyên (2009) nam chiếm 76,7% [2].

Về biểu hiện lâm sàng, dấu hiệu mệt mỏi, chán ăn chiếm đa số 78,05% và 58,5%; tiếp đến là triệu chứng đau tức vùng hạ sườn phải (15,9%) triệu chứng vàng da vàng mắt cũng gặp với tỷ lệ 14,6%; gan to chắc 3,6%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả khác: Theo tác giả Trịnh Thị Ngọc, Nguyễn Văn Dũng [1] các triệu chứng trên cũng gặp với tỷ lệ cao như mệt mỏi (90%), chán ăn (81%); Lê Hữu Song, Nguyễn Trọng Chính (2012) các triệu chứng như mệt mỏi, chán ăn, đau hạ sườn phải, đầy bụng, tiểu vàng đều gặp với tỷ lệ cao >85% [3].

Đặc điểm cận lâm sàng trong nghiên cứu, trung bình nồng độ ALT của 82 BN trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao là 172,7 U/l. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu trên 99 bệnh nhân VGVRB mạn của tác giả Trịnh Thị

Ngọc, Nguyễn Văn Dũng với ALT có giá trị 108,1. Tiếp tục tiến hành đo tải lượng virus, nhóm bệnh nhân có HBeAg(+) có tải lượng HBV- DNA trung bình rất cao $8,04 \times 10^6$ copies/ml, cao hơn so với nhóm bệnh nhân có HBeAg (-) là $5,6 \times 10^4$ copies/ml. Tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả trước đây Kuo A nghiên cứu trên 213 bệnh nhân có tải lượng HBV- DNA $>10^5$ copies/ml trong đó 178 (83,6%) bệnh nhân có HBeAg(+), 16,4% bệnh nhân có HBeAg (-) [4].

Sau thời gian điều trị bằng thuốc Tenofovir Disoproxil Fumarate r thu được kết quả, các triệu chứng lâm sàng được cải thiện tốt sau 12 tuần và 24 tuần điều trị triệu chứng mệt mỏi, chán ăn, đau hạ sườn phải cải thiện rõ rệt, đặc biệt triệu chứng mệt mỏi còn dưới 10%. Bên cạnh đó, thuốc dung nạp tốt, tác dụng phụ không đáng kể, không có trường hợp nào trong nghiên cứu phải dừng điều trị. Đáp ứng về mặt hóa sinh, men ALT giảm khá nhanh và về ngưỡng bình thường đạt 65,9%. Tương tự kết quả nghiên cứu tác giả Abdoul H (2008) nghiên cứu ở 2 nhóm bệnh nhân có HBeAg(+) và HBeAg (-), cho thấy sau 6 tháng tỷ lệ bình thường hóa ALT lần lượt là 68% và 76% [5].

Đáp ứng về ức chế virus các nghiên cứu cho thấy rằng nồng độ virus giảm nhanh và sớm sau 12 tuần, được xem như là một yếu tố dự báo đáp ứng điều trị tốt của các thuốc ức chế virus. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân đạt được HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện sau 12 tuần điều trị, ở cả hai nhóm đạt 49.3% và tỷ lệ bệnh nhân đạt

được nồng độ HBV- DNA dưới ngưỡng phát hiện sau 24 tuần điều trị là 89%. Kết quả nghiên cứu này cao hơn so với kết quả cứu của Leung N và cộng sự [6], thì nồng độ HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện sau 24 tuần điều trị là 45%. Điều này có thể giải thích do cách thức và đối tượng nghiên cứu khác nhau nên có kết quả khác nhau.

V. KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

Nghiên cứu của chúng tôi đưa ra tác dụng của thuốc Tenofovir Disoproxil Fumarate trong điều trị viêm gan virus B mạn tính tại tỉnh Thái Bình. Thuốc có hiệu quả cao trong việc điều trị viêm gan virus B mạn tính sau 12, 24 tuần điều trị. Nên áp dụng thuốc cho phác đồ điều trị đầu tay ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trịnh Thị Ngọc, Dũng Nguyễn Văn Dũng,** Nhận xét bước đầu hiệu quả của tenofovir trong điều trị viêm gan vi rút B mạn tính, Tạp chí y học thực hành, 781, 2011, tr14-18.
2. **Hoàng Tiến Tuyên,** Nghiên cứu mô bệnh học viêm gan B mạn tính bằng thang điểm Knodell, Tạp chí gan mật Việt Nam số 9, 2009, tr 44-52.
3. **Lê Hữu Song, Nguyễn Trọng Chính,** Hiệu quả bước đầu của Tenofovir trong điều trị viêm gan B mạn tính, Tạp chí gan mật Việt Nam, 21, 2012, tr75.
4. **Kuo A, Dienstag JL, Chung RT,** Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B, Clin Gastroenterol Hepatol, 79 2009 AASLD Guidelines, Hepatology (in press), 2004, 2:266-72.
5. **Abdoul H, M.V, Pol S, Fontanet A,** Serum Alpha Fetoprotein Predicts Treatment Outcome in Chronic Hepatitis C Patients Regardless of HCV Genotype. PLoS ONE 3(6), 2008, p. e2391
6. **Leung NP.C, Hann HW, Sollano J et al,** Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. Hepatology. 39, 2004, p. 857-61