

# XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN KHÁNG THUỐC CỦA HBV Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN B MẠN TÍNH ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI TRUNG ƯƠNG (1/2014 - 12/2017)

Trịnh Thị Hằng<sup>1</sup>, Nguyễn Vũ Trung<sup>2,3</sup>, Lê Văn Duyệt<sup>3</sup>.

**Mục tiêu:** xác định đột biến kháng thuốc của HBV và mối liên quan với các phác đồ điều trị ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính. **Đối tượng và phương pháp:** những bệnh nhân bị viêm gan B mạn tính, đang điều trị bằng các thuốc kháng virus tương tự nucleotide(s) (NUCs), đến khám và làm xét nghiệm đột biến kháng thuốc của Hepatitis B vi rút (HBV) tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương từ tháng 1 năm 2014 đến tháng 12 năm 2017. Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu. **Kết quả:** trong 70 bệnh nhân làm xét nghiệm gen đột biến kháng thuốc của HBV, có 17 bệnh nhân mang đột biến kháng thuốc, chiếm 24,3%. Tình trạng đột biến xuất hiện ở cả hai dạng kháng đơn thuốc và kháng đa thuốc. Trong đó, tỷ lệ kháng đa thuốc và tỷ lệ kháng đơn thuốc lần lượt là 70,6% và 29,4%. Khi đánh giá đột biến kháng từng thuốc NUCs nói riêng, số bệnh nhân nhiễm các chủng HBV có đột biến kháng LAM, ETV, LdT, ADV, FTC tương ứng là 14/17, 11/17, 9/17, 8/17, 3/17 ca bệnh. Không có bệnh nhân nào nhiễm chủng HBV có đột biến kháng TDF. Kết quả nghiên cứu có 12/17 bệnh nhân nhiễm các chủng HBV có đột biến kháng đa thuốc NUCs. Trong đó, 11/12 bệnh nhân nhiễm các chủng HBV có đột biến kháng ETV, không có bệnh nhân nào nhiễm các chủng HBV có đột biến kháng TDF. Với tình trạng kháng đơn thuốc của HBV, chỉ có hai thuốc bị kháng là ADV và LAM. Trong 24 đối tượng thu thập được số liệu bệnh án, có 15 bệnh nhân điều trị theo phác đồ TDF (1 viên/ngày) (62,5%), 7 bệnh nhân điều trị theo phác đồ ETV (1 viên/ngày) (29,2%), số bệnh nhân điều trị theo phác đồ ETV (2 viên/ngày) và LAM (1 viên/ngày) đều là 1 (4,2%). Sự khác biệt giữa tỷ lệ đột biến và tỷ lệ không có đột biến kháng thuốc của HBV ở các phác đồ điều trị khác nhau có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,01$ . Tỷ lệ đột biến kháng thuốc của HBV ở phác đồ điều trị TDF (1 viên/ngày) thấp hơn không nhiều (0,026 lần) so với phác đồ điều trị ETV (1 viên/ngày) với  $p = 0,01$ , CI 95%. **Kết luận:** thực trạng bệnh nhân nhiễm các chủng HBV có đột biến kháng đa thuốc chiếm đa số. Chưa có bệnh nhân nào nhiễm chủng HBV có đột biến kháng TDF. Thuốc điều trị viêm gan B mạn tính đang được ưu tiên sử dụng hiện nay là TDF, sau đó đến ETV. Sự khác biệt giữa tỷ lệ đột biến và tỷ lệ không có đột biến kháng thuốc của HBV ở các phác đồ điều trị khác nhau có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ đột biến kháng thuốc của HBV ở phác đồ điều trị TDF (1 viên/ngày) thấp hơn không nhiều (0,026 lần) so với phác đồ điều trị ETV (1 viên/ngày).

**Từ khóa:** Hepatitis B vi rút, thuốc kháng vi rút tương tự nucleotide(s), đột biến kháng thuốc NUCs.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm vi rút viêm gan B (Hepatitis B virus - HBV) có nguy cơ dẫn đến một số biến chứng nguy hiểm như suy gan, xơ gan và ung thư gan. Theo thống kê của Tổ chức Y Tế Thế Giới, tính đến năm 2015 có khoảng 240 triệu người nhiễm HBV (HBsAg dương tính) và số người tử vong liên quan đến nhiễm HBV là 887.000<sup>[1]</sup>. HBV có thể lây

<sup>(1)</sup>Đại học Y - Dược Hải Phòng, <sup>(2)</sup>Đại học Y Hà Nội, <sup>(3)</sup>Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương

Ngày nhận bài: 01/10/2019.

Ngày phản biện xong: 10/10/2019.

Ngày duyệt đăng: 10/01/2020.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Trịnh Thị Hằng, Bộ môn vi sinh, Trường Đại học Y - Dược Hải Phòng.

Điện thoại: 0865689509. E-mail: hangtrinh177@gmail.com

truyền qua tổn thương ở da, niêm mạc có tiếp xúc với máu, dịch của người mang HBV, qua con đường truyền máu, dùng chung bơm kim tiêm, quan hệ tình dục không an toàn. Đặc biệt, lây truyền qua quá trình chu sinh. Mặc dù đã có vắc xin hiệu quả nhưng tỷ lệ người nhiễm HBV vẫn còn cao. Việt Nam cũng là một trong những nước có tỷ lệ nhiễm HBV cao với khoảng 10 - 20% dân số bị nhiễm<sup>[2]</sup>.

Hiện nay, có 2 nhóm thuốc được công nhận trong điều trị viêm gan B mạn là Interferon và các đồng phân Nucleotides. Tuy nhiên, điều trị bằng Interferon có tỷ lệ đáp ứng thấp, dưới 40%<sup>[3]</sup>. Các thuốc là đồng phân nucleotides (NUCs) được xem là những liệu pháp kháng vi rút hiệu quả trong điều trị viêm gan B bởi tác dụng ức chế sự tăng sinh của vi rút trong thời gian dài, với mức độ khác nhau tùy loại thuốc, ít tác dụng phụ, làm chậm diễn biến của bệnh, cải thiện tỷ lệ sống và giảm nguy cơ biến chứng cho bệnh nhân. Tuy nhiên, trong quá trình điều trị bằng thuốc kháng vi rút, dưới áp lực chọn lọc của thuốc, các dòng vi rút có đột biến kháng thuốc sẽ xuất hiện và lan rộng, gây nên tình trạng kháng thuốc, dẫn đến thất bại điều trị. Tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương, trong quá trình theo dõi, quản lý bệnh nhân viêm gan B được điều trị bằng các thuốc kháng vi rút, chúng tôi nhận thấy những trường hợp thất bại điều trị do kháng thuốc đã xuất hiện không ít. Tuy nhiên, cho đến nay vẫn chưa có thống kê đầy đủ về một số đột biến liên quan đến kháng thuốc điều trị viêm gan B. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: xác định tình trạng kháng thuốc NUCs của HBV, các đột biến kháng thuốc và mối liên quan với các phác đồ điều trị.

## **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP**

### **Đối tượng nghiên cứu**

+ *Tiêu chuẩn chọn bệnh*: bệnh nhân bị viêm gan mạn do HBV, đang điều trị thuốc kháng vi rút NUCs, được chỉ định làm xét nghiệm gen kháng thuốc NUCs của HBV.

+ *Tiêu chuẩn loại trừ*: bệnh nhân đồng nhiễm HCV, HIV và bệnh nhân không có kết quả xét nghiệm đột biến kháng thuốc HBV.

### **Địa điểm và thời gian**

+ Khoa vi sinh và sinh học phân tử, Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương;

+ Từ tháng 1 năm 2014 đến tháng 12 năm 2017.

**Thiết kế nghiên cứu**: nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu.

**Cỡ mẫu nghiên cứu**: tất cả bệnh nhân đến khám và làm xét nghiệm đột biến kháng thuốc của HBV tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.

**Phương pháp tiến hành nghiên cứu**: bệnh nhân tham gia nghiên cứu được đánh giá các thông số lâm sàng, cận lâm sàng, đếm tải lượng HBV, giải trình tự xác định đột biến gen kháng thuốc kháng vi rút NUCs của HBV. Các thông tin, đặc điểm của đối tượng nghiên cứu sẽ được thu thập qua biểu mẫu bệnh án.

### **Phân tích và xử lý số liệu**

+ Tách ADN từ mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân bằng hệ thống máy COBAS® AmpliPrep, làm xét nghiệm xác định HBV - ADN bằng kỹ thuật realtime PCR trên hệ thống máy COBAS® TaqMan® HBV Test của hãng Roche, giải trình tự gen HBV bằng máy giải trình tự gen ABI 3130 sequencer hãng Applied Biosystems - ABI.

+ Thông tin nghiên cứu của đối tượng được thu thập theo mẫu bệnh án có sẵn.

+ Kết quả thu được đã được phân tích trên phần mềm xử lý số liệu SPSS 25.0.

## **KẾT QUẢ**

Từ 1/8/2018 đến 30/7/2019 chúng tôi đã lựa chọn được 70 bệnh nhân có kết quả xét nghiệm đột biến gen kháng thuốc HBV. Trong đó, chỉ có 24 bệnh nhân thu thập được số liệu bệnh án. Trong 70 đối tượng được làm xét nghiệm đột biến kháng thuốc của HBV, bệnh nhân nam giới chiếm đa số với tỷ lệ 62.9 %. Độ tuổi trung bình của 70 bệnh nhân là  $31,23 \pm 14,93$  tuổi, dao động từ 2 đến 69 tuổi, nhóm tuổi gặp nhiều nhất là từ 30 - 39 tuổi (37,5%). Ba kiểu gen của HBV được phát hiện trên nhóm nghiên cứu là A, B, C với tỷ lệ phân bố cao nhất là kiểu gen B (65,7%), tiếp theo là kiểu gen C (32,9%) và thấp nhất là kiểu gen A (1,4%).

**Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n = 24)**

**Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n = 24)**

Năm		Số lượng	%
<b>Phác đồ điều trị</b>		24	
TDF (1viên/ngày)		15	62,5
ETV (1viên/ngày)		7	29,2
ETV (2viên/ngày)		1	4,2
LAM (1viên/ngày)		1	4,2
<b>VL (IU/ml)</b>		24	
< 2000		5	20,8
2000-20000		8	33,4
>20000		11	45,8
<b>HBeAg</b>		24	
Dương tính		18	75,0
Âm tính		6	25,0
<b>AST</b>	Bình thường	10	41,7
	Dưới 2 lần ngưỡng	4	16,6
	Trên 2 lần ngưỡng	10	41,7
<b>ALT</b>	Bình thường	8	33,3
	Dưới 2 lần ngưỡng	3	12,5
	Trên 2 lần ngưỡng	13	54,2

*Nhận xét:* phân tích số liệu của 24 đối tượng nghiên cứu có bệnh án cho thấy hai phác đồ điều trị chủ yếu là TDF (1 viên/ngày) (62,5%) và ETV (1 viên/ngày), ETV (2 viên/ngày) (29,2%); có 45,8% bệnh nhân có tải lượng vi rút lớn hơn 20000IU/ml; 33,3% bệnh nhân có tải lượng vi rút 2000 - 20000IU/ml và 20,8% bệnh nhân có tải lượng vi rút nhỏ hơn 2000IU/ml; 75,0% bệnh nhân có HBeAg dương tính và 25,0% bệnh nhân có HBeAg âm tính; nhóm bệnh nhân có chỉ số AST và ALT cao trên 2 lần ngưỡng lần lượt chiếm 41,7% và 54,2%.

**Đặc điểm của đột biến kháng thuốc**

**Bảng 2. Đặc điểm của đột biến kháng thuốc (n = 70).**

Đặc điểm đột biến KT		Số lượng	%
Tỷ lệ đột biến KT	(n = 70)		
	Không đột biến KT	53	75,7
	Đột biến KT	17	24,3
Dạng đột biến KT	(n = 17)		
	Kháng đơn thuốc	5	29,4
	Kháng đa thuốc	12	70,6

*Nhận xét:* trong 70 mẫu xét nghiệm đột biến kháng thuốc của HBV, số bệnh nhân nhiễm các chủng HBV có đột biến kháng thuốc là 17 (24,3%). Trong đó, số bệnh nhân nhiễm các chủng HBV có đột biến kháng đa thuốc chiếm đa số với 12 ca bệnh.

**Bảng 3. Đột biến kháng đơn thuốc của HBV (n = 5).**

Đột biến kháng đơn thuốc	Số lượng	%
LAM	4	80,0
LdT	0	
FTC	0	
ETV	0	
ADV	1	25,0
TDF	0	

*Nhận xét:* các bệnh nhân nhiễm các chủng HBV có đột biến kháng đơn thuốc gồm có 4 ca bệnh kháng LAM và 1 ca kháng với ADV, không có ca bệnh nào kháng TDF.

**Bảng 4. Đột biến kháng đa thuốc của HBV (n = 12)**

Dạng đột biến kháng đa thuốc	Tần số	LAM	LdT	FTC	ADV	TDF	ETV
LAM-ADV-ETV-FTC	2	10	9	3	7	0	11
LAM-ADV-ETV-LdT	1						
LAM-ADV-ETV	1						
LAM-ADV-FTC- LdT	1						
LAM-ETV- LdT	5						
ADV-ETV- LdT	2						
Tổng	12						

*Nhận xét:* với 12 bệnh nhân kháng đa thuốc điều trị HBV, số bệnh nhân nhiễm các chủng HBV có đột biến kháng ETV, LAM, LdT, ADV, FTC và TDF lần lượt là 11, 10, 9, 7, 3 và 0.

**Mối liên quan giữa đột biến kháng thuốc và phác đồ điều trị**

**Bảng 5. Mối liên quan giữa kháng thuốc với phác đồ điều trị (n = 24).**

Phác đồ ĐT	Có ĐBKT n (%)	Không ĐBKT n (%)	Tổng n (%)	P
TDF (1v/d)	2 (13,3)	13 (86,7)	15 (100,0)	0,01
ETV (1v/d)	6 (85,7)	1 (14,3)	7 (100,0)	
ETV (2v/d)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	
LAM (1v/d)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	
Tổng n (%)	10 (41,7)	14 (58,3)	24 (100,0)	

*Nhận xét:* sự khác biệt về tỷ lệ đột biến kháng thuốc của HBV giữa các phác đồ điều trị có ý nghĩa thống kê với P = 0,01.

**Bảng 6. Mối tương quan về tình trạng đột biến kháng thuốc NUCs giữa 2 phác đồ điều trị TDF (1viên/ngày) và ETV (1 viên/ngày) (n = 22)**

Phác đồ điều trị	Đột biến KT n (%)	Không ĐBKT n (%)	OR	P
TDF (1v/d)	2 (13,3)	13 (86,7)	0,026 (0,002 - 0,341)	0,01
ETV (1v/d)	6 (85,7)	1 (14,3)		

*Nhận xét:* tỷ lệ đột biến kháng thuốc của HBV ở phác đồ điều trị TDF (1 viên/ngày) thấp hơn 0,026 lần phác đồ điều trị ETV (1 viên/ngày) với P = 0,01; CI 95%.

**Mối liên quan giữa đột biến kháng thuốc và một số yếu tố khác**

**Bảng 7. Mối liên quan giữa tình trạng đột biến kháng thuốc của HBV với tình trạng HBeAg (n = 24)**

Đột biến KT	HBeAg	(+) n (%)	(-) n (%)	Tổng n (%)	P
LAM	(+)	6 (100.0)	0 (0.0)	6 (100.0)	0,27
	(-)	12 (66.7)	6 (33.3)	18 (100.0)	
ADF	(+)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100.0)	0,7
	(-)	16 (76.2)	5 (23.8)	21 (100.0)	
ETV	(+)	8 (88.9)	1 (11.1)	9 (100.0)	0,2
	(-)	10 (66.7)	5 (33.3)	15 (100.0)	
TLV	(+)	5 (83.3)	1 (16.7)	6 (100.0)	0,6
	(-)	13 (72.2)	5 (27.8)	18 (100.0)	
EMT	(+)	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	1,0
	(-)	16 (72.7)	6 (27.3)	22 (100.0)	

*Nhận xét:* không tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng HBeAg và tỷ lệ đột biến kháng thuốc của HBV.

**Bảng 8. Mối liên quan giữa tình trạng đột biến kháng thuốc của HBV với tải lượng HBV (n = 24)**

Đột biến KT	HBeAg	< 2000 n (%)	2000 - 20000 n (%)	> 20000 n (%)	Tổng n (%)	P
LAM	(+)	2 (33,3)	0 (0,0)	4 (66,7)	6 (100,0)	0,1
	(-)	3 (16,7)	8 (44,4)	7 (38,9)	18 (100,0)	
ADF	(+)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)	3 (100,0)	0,4
	(-)	4 (19,0)	8 (38,1)	9 (42,9)	21 (100,0)	
ETV	(+)	2 (22,2)	1 (11,1)	6 (66,7)	9 (100,0)	0,17
	(-)	3 (20,0)	7 (46,7)	5 (33,3)	15 (100,0)	
TLV	(+)	1 (16,7)	0 (0,0)	5 (83,3)	6 (100,0)	0,075
	(-)	4 (22,2)	8 (44,4)	6 (33,3)	18 (100,0)	
EMT	(+)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	0,4
	(-)	4 (18,2)	8 (36,4)	10 (45,5)	22 (100,0)	

*Nhận xét:* không tìm thấy mối liên quan giữa đột biến kháng thuốc của HBV đối với các loại thuốc kháng virút và tải lượng HBV.

**Bảng 9. Mối liên quan giữa tình trạng đột biến kháng thuốc của HBV với kiểu gen của HBV (n = 24)**

Kiểu gen	Tổng (n = 24)	Đột biến KT n (%)	Không ĐBKT n (%)	P
B	14	7 (50.0)	7 (50.0)	0,3
C	10	3 (30.0)	7 (70.0)	

*Nhận xét:* không tìm thấy mối liên quan giữa tỷ lệ đột biến kháng thuốc của HBV và các kiểu gen B, C của HBV.

## BÀN LUẬN

### Đột biến kháng thuốc của HBV

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, với 70 bệnh nhân làm xét nghiệm gen đột biến kháng thuốc của HBV, có 17 bệnh nhân mang gen đột biến kháng thuốc, chiếm 24,3%. Tình trạng đột biến kháng thuốc xuất hiện ở cả hai dạng kháng đơn thuốc và kháng đa thuốc. Trong đó, tỷ lệ kháng đơn thuốc chiếm ưu thế 70,6%, cao hơn nhiều so với tỷ lệ kháng đa thuốc chỉ có 29,4%. Với tình trạng kháng đơn thuốc của HBV, chỉ có hai thuốc bị kháng là ADV và LAM. Khi đánh giá đột biến kháng từng thuốc NUCs nói riêng, số bệnh nhân nhiễm các chủng HBV có đột biến kháng LAM chiếm ưu thế với 14/17 bệnh nhân. Tiếp đến là ETV, LdT, ADV và FTC với tỷ số tương ứng là 11/17, 9/17, 8/17, 3/17. Không có bệnh nhân nào nhiễm chủng HBV có đột biến kháng TDF. Theo bảng 4, kết quả nghiên cứu có 12/17 bệnh nhân nhiễm các chủng HBV có đột biến kháng đa thuốc NUCs. Trong đó, 11/12 bệnh nhân nhiễm các chủng HBV có đột biến kháng ETV. Không có bệnh nhân

nào nhiễm các chủng HBV có đột biến kháng TDF. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thực trạng bệnh nhân nhiễm các chủng HBV có đột biến kháng đa thuốc chiếm đa số, chưa thấy chủng HBV có đột biến kháng TDF.

Kết quả nghiên cứu của XianghuaGuo và cộng sự<sup>[4]</sup> đã cho biết tỷ lệ đột biến kháng thuốc của HBV là 35,9%, so với kết quả nghiên cứu chúng tôi: 24,3%, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Khi xem xét tỷ lệ đột biến kháng thuốc với từng loại NUCs, EASL clinical practice guidelines đã ghi nhận tỷ lệ đột biến với các thuốc LAM, LdT, ADV tăng lên theo thời gian, mức độ đột biến kháng LAM luôn đứng đầu. Trong khi đó, tỷ lệ đột biến với ETV luôn là nhỏ nhất (1,2%) và không biến động theo thời gian. ETV cùng với TDF được xem là hai thuốc có hàng rào ngăn cản đột biến lớn. Nguyễn Thị Nhã Đoan và cộng sự năm 2010 đã tiến hành nghiên cứu 60 bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc NUCs từ 1 năm trở lên tại Phòng khám viêm gan, Bệnh viện Bệnh nhiệt đới<sup>[5]</sup>. Kết quả cho thấy, có 32,75% trường hợp kháng LAM, 6% trường hợp đột biến kháng ADV, không ghi nhận trường hợp nào bị đột biến kháng ETV và TDF. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Xianghua Guo và cộng sự<sup>[4]</sup>, tỷ lệ đột biến kháng ETV đã tăng lên đáng kể, chiếm 17,1% năm 2016, tần số bệnh nhân nhiễm các chủng HBV có đột biến kháng LAM tích lũy trong cộng đồng lớn được cho là nguyên nhân dẫn đến tình trạng này. Như vậy, tình hình đột biến kháng thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có sự tương đồng khi cho thấy tỷ lệ đột biến kháng ETV đã tăng lên rõ rệt. Với 9/12 bệnh nhân chứa đột biến kháng thuốc với cả LAM và ETV, thực trạng tăng cao đột biến ETV này có thể liên quan đến đột biến chéo với LAM, sự tích lũy đột biến kháng LAM trong cộng đồng cộng với tình hình ưu tiên sử dụng ETV cho điều trị viêm gan B mạn.

Tuy đột biến kháng ETV đang tăng lên, nhưng TDF vẫn còn cho kết quả điều trị tốt và chưa xuất hiện đột biến kháng thuốc. Trong nghiên cứu này, chưa có ca bệnh nào nhiễm các chủng HBV có đột biến kháng TDF được ghi nhận. Nghiên cứu của Andrea Snow - Lampart theo dõi đánh giá bệnh nhân tiếp nhận TDF đơn trị liệu sau 144 tuần cũng cho kết quả tương tự<sup>[6]</sup>. Corsa AC cùng đồng nghiệp cũng đã báo cáo không có đột biến kháng TDF nào trên các bệnh nhân viêm gan B mạn đã có đột biến kháng LAM sau 96 tuần điều trị<sup>[7]</sup>.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thể

được đánh giá là có những điểm tương đồng với xu hướng đột biến nói chung. Do các đột biến kháng thuốc xuất hiện là những đột biến thay thế nucleotides tích lũy theo thời gian, cùng với tỷ lệ nhiễm HBV cao, tỷ lệ đột biến kháng thuốc NUCs sẽ ngày càng tăng lên. Đặc biệt, các đối tượng đã bị lây nhiễm các chủng HBV có gen đột biến kháng thuốc sẵn có từ trước, khi tiếp nhận liệu pháp đơn trị liệu, đột biến kháng thuốc có thể xuất hiện dưới các dạng, hoặc là đột biến kháng chéo với thuốc điều trị khác, hoặc là cộng hợp với đột biến bổ sung dẫn đến đột biến kháng thuốc mới. Đây là những lý do vì sao trong nghiên cứu này, tỷ lệ đột biến kháng thuốc ETV và tình trạng đột biến kháng đa thuốc đang diễn biến tăng lên đáng kể.

### **Mối liên quan giữa đột biến kháng thuốc của HBV và phác đồ điều trị, một số yếu tố khác**

Trong 24 đối tượng được làm xét nghiệm đột biến kháng thuốc HBV, có 15 bệnh nhân điều trị theo phác đồ TDF (1 viên/ngày) (62,5%), 7 bệnh nhân điều trị theo phác đồ ETV (1 viên/ngày) (29,2%). Như vậy, thuốc điều trị viêm gan B mạn tính đang được ưu tiên sử dụng hiện nay là TDF, sau đó đến ETV. Theo bảng 5 và bảng 6, sự khác biệt giữa tỷ lệ đột biến và tỷ lệ không có đột biến kháng thuốc của HBV ở các phác đồ điều trị khác nhau có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,01$ . Tỷ lệ đột biến kháng thuốc của HBV ở phác đồ điều trị TDF (1 viên/ngày) thấp hơn không nhiều (0,026 lần) so với phác đồ điều trị ETV (1 viên/ngày) với  $p = 0,01$ , CI 95%. Tuy nhiên, trong các chủng HBV kháng thuốc tìm được ở các bệnh nhân điều trị bằng TDF, không có chủng HBV nào kháng với TDF. Trong các chủng HBV kháng thuốc tìm được ở các bệnh nhân điều trị bằng ETV (1 viên/ngày), có 4/6 chủng HBV kháng với ETV.

Điều trị bằng ETV thuận lợi hơn so với các NUCs khác ngoài TDF, do vì nó có hàng rào di truyền cao hơn đối với sự kháng thuốc với hơn ba vị trí cần thiết để kháng thuốc có thể phát triển. Ngoài ra, hiệu quả của ETV không tệ hơn TDF. Do đó, ETV hiện được khuyến nghị là lựa chọn đầu tiên cho bệnh nhân viêm gan B mạn tính theo hầu hết các hướng dẫn quốc tế<sup>[8]</sup>. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, kết quả cho thấy khi điều trị bằng ETV, số bệnh nhân nhiễm các chủng HBV có đột biến kháng thuốc khá cao so với các thuốc điều trị NUCs khác (Bảng 4).

Nghiên cứu hiệu quả của liệu pháp đơn trị liệu TDF và liệu pháp phối hợp dựa trên TDF về mặt ức chế vi rút ở



bệnh nhân nhiễm HBV kháng đa thuốc cho thấy khi điều trị lâu dài ở bệnh nhân viêm gan B mạn có kháng đa thuốc, đơn trị liệu TDF không thua kém liệu pháp phối hợp TDF trong nghiên cứu lớn<sup>[8]</sup>. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy rằng với 15 bệnh nhân điều trị bằng TDF, không có bệnh nhân nào bị đột biến kháng TDF, chỉ có 2 bệnh nhân nhiễm các chủng vi rút có đột biến kháng LAM - ADV - LdT - FTC, LAM - ETV - LdT.

Thời gian điều trị thuốc kháng vi rút lâu dài cũng được xem là yếu tố chọn lọc đột biến kháng thuốc của HBV. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa khả năng xuất hiện đột biến kháng thuốc và thời gian điều trị khi phân tích các nhóm đối tượng điều trị theo các phác đồ khác nhau. Cần có nhiều nghiên cứu khác với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi bệnh nhân dài liên tục để nhận định lại mối liên quan này.

## KẾT LUẬN

Tỷ lệ đột biến kháng thuốc chung là 24,3%, có 5 bệnh nhân có đột biến kháng đơn thuốc (29,4%), 12 bệnh nhân có đột biến kháng đa thuốc (70,6%). Không có bệnh nhân nào chứa đột biến kháng TDF.

Có sự khác biệt về tỷ lệ đột biến kháng NUCs của HBV giữa các phác đồ điều trị với  $p = 0,01$ . Tỷ lệ đột biến kháng thuốc của HBV ở phác đồ điều trị TDF thấp hơn 0,026 lần phác đồ điều trị ETV, với  $P = 0,01$ , CI 95%.

Không tìm thấy mối liên quan giữa tỷ lệ đột biến kháng thuốc của HBV với thời gian điều trị, kiểu gen của HBV, tình trạng HBeAg và tải lượng vi rút.

---

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO (2017). Fact sheet Hepatitis B April.
2. Nguyễn Hữu Chí. Bệnh viêm gan siêu vi. NXB thành phố Hồ Chí Minh, 16-22.
3. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K et al (1993). Effects of alpha - interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993, 199, 312-323.
4. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K et al (1993). Effects of alpha - interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993, 199, 312-323.
5. Xianghua Guo, Jushan Wu, Feili Wei et al. Trends in hepatitis B virus resistance to nucleoside/nucleotide analogues in North China from 2009 - 2016: A retrospective study. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 52, 201-209.
6. Nguyễn Thị Nhã Đoan, Bùi Hữu Hoàng, Phạm Hùng Vân. Đột biến kháng thuốc trên bệnh nhân viêm gan Vi rút B mạn đang điều trị bằng các thuốc tương tự Nucleos(t)ide. *Y Học thành phố Hồ Chí Minh*, Tập 15, Phụ bản của Số 2, 2011.
7. Snow - Lampart A, Chappell B, Curtis M, et al. No Resistance to Tenofovir Disoproxil Fumarate Detected After up to 144 Weeks of Therapy in Patients Monoinfected With Chronic Hepatitis B Virus. *Hepatology* 2011 Mar;53(3):763-73.
8. Corsa AC, Liu Y, Flaherty JF, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate through 96 weeks of treatment in patients with lamivudine - resistant chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Dec;12(12):2106-12.e1.

**IDENTIFICATION OF RESISTANT GEN MUTATIONS  
IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS TREATED  
IN THE NATIONAL HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES (2014 -2017)**

**Summary**

*Objectives:* Identification of HBV resistance mutations and their association with treatment regimens in chronic hepatitis B patients. *Subjects and methods:* Patients with chronic hepatitis B, who were being treated with nucleotide - analogue antiviral drugs (NUCs), examined and tested for resistance mutations of the Hepatitis B virus (HBV) at the National Hospital for Tropical Diseases from January 2014 to December 2017. The study was conducted according to the method of cross - sectional descriptive, retrospective research. *Results:* The prevalence of drug resistance was 24.3%. Mutation status was determined in both forms of single - drug resistance and multi - drug resistance, in which, the rates of multi-drug resistance and the single - drug resistance were 70.6% and 29.4% respectively. No patients infected with the HBV strains had TDF resistance mutations. Among multi - drug resistant HBV strains, there were 11/12 strains had ETV resistance mutations. Out of 24 patients who collected

medical data, 15 patients were treated with TDF (1 tablet/day) (62.5%), 7 patients were treated with ETV (1 tablet/day) (29.2%) , the number of patients treated with ETV (2 tablets/day) and LAM (1 tablet/day) were 1 (4.2%). The difference between the prevalence of resistance mutation and no resistance mutation of HBV in different treatment regimens was statistically significant with  $p = 0.01$ . The rate of HBV resistance mutations in TDF treatment regimen (1 tablet/day) is not much lower (0.026 times) compared to ETV (1 tablet/day) with  $p = 0.01$ , 95% CI. *Conclusion:* The majority of patients infected with HBV strains that had MDR - mutations; none of the HBV strains had TDF - resistant mutations. The current preferred treatment for chronic hepatitis B was TDF, then to ETV. The difference between the rate of resistance mutation and no resistance mutation of HBV in different treatment regimens is statistically significant.

**Key words:** Hepatitis B virus, nucleotide(s) analogue antiviral drug, NUCs resistance mutation.