

ĐÁNH GIÁ SỰ THAY ĐỔI CÁC ĐẤU ẨN HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN VI RÚT B MẠN TÍNH ĐIỀU TRỊ BẰNG TENOFOVIR TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI TRUNG ƯƠNG

Lê Trung Kiên¹, Trần Văn Giang².

Mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi các dấu ấn huyết thanh của vi rút viêm gan B ở các bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính được điều trị bằng Tenofovir. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu mô tả dọc kết hợp hồi cứu và tiến cứu trên các bệnh nhân trên 18 tuổi được chẩn đoán viêm gan vi rút B mạn tính và có chỉ định điều trị theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan vi rút B Bộ Y tế năm 2019. **Kết quả:** kết quả điều trị sau 12 tháng cho thấy tỷ lệ tải lượng HBV - DNA dưới ngưỡng ở nhóm bệnh nhân có HBeAg(+) được điều trị bằng TAF cao hơn nhóm được điều trị bằng TDF, lần lượt 53,3% và 52%. Tỷ lệ đạt được chuyển đảo huyết thanh ở nhóm bệnh nhân có HBeAg(+) chuyển thành HBeAg(-) nhưng chưa có Anti - HBe(+) sau 6 tháng và 12 tháng điều trị lần lượt là 14,5% và 32,7%. Tỷ lệ này tăng dần theo thời gian điều trị. So sánh giữa hai nhóm được điều trị bằng TAF và TDF, tỷ lệ này cao hơn ở nhóm được điều trị bằng TAF so với nhóm được điều trị bằng TDF, lần lượt là 16,7% so với 12% sau 6 tháng điều trị và 36,7% so với 28,0% sau 12 tháng điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** TAF tác dụng tốt hơn so với TDF về mặt ức chế vi rút.

Từ khóa: Viêm gan B mạn tính, Tenofovir Alafenamide fumarate (TAF), Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF).

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cho đến nay, nhiễm HBV vẫn là một vấn đề y tế công cộng cần được đặc biệt quan tâm do tỷ lệ người nhiễm cao và hậu quả lâu dài của bệnh. Theo báo cáo của tổ chức y tế thế giới (WHO) 2017 ước tính có khoảng 257 triệu người nhiễm HBV mạn tính trên thế giới^[1]. Nhiễm HBV mạn tính có thể dẫn tới viêm gan mạn tiến triển, tiến tới xơ gan và ung thư tế bào gan nguyên phát (HCC). Việt Nam nằm trong số những nước có tỷ lệ nhiễm vi rút cao do động từ 10 đến 25%^[2,3].

Mục đích điều trị của viêm gan vi rút B mạn hướng tới là loại bỏ bền vững sự nhân lên của HBV, xuất hiện chuyển

đảo huyết thanh, cải thiện tình trạng viêm nhiễm tế bào gan, giảm tỷ lệ bệnh nhân chuyển xơ gan và ung thư gan, góp phần giảm sự lây nhiễm của vi rút viêm gan B và giảm tỷ lệ tử vong.

Các thuốc kháng vi rút được chia là 2 nhóm có thể điều trị riêng lẻ hoặc phối hợp. Các nghiên cứu gần đây cho thấy Tenofovir là thuốc kháng vi rút mạnh, đạt hiệu quả điều trị cao, chưa có thông tin về tình trạng kháng thuốc của vi rút viêm gan B. Tenofovir có 2 loại: Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) và Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF). Trong 2 loại thuốc trên, TAF có độ ổn định huyết tương cao hơn TDF và cung cấp khả năng vận chuyển hoạt chất tế bào gan, làm giảm nồng độ TAF toàn thân đồng thời làm giảm tác dụng trên thận và xương^[4,5]. Thuốc được Ủy ban châu Âu phê chuẩn vào tháng 1 năm 2017^[6] và được hướng dẫn của hiệp hội nghiên cứu gan châu Âu (EASL) khuyến cáo sử dụng^[7]. TAF được đưa vào điều trị tại Việt Nam vào cuối năm 2017. Hiện nay, các bác sĩ lâm sàng còn đang phân vân trong việc lựa chọn thuốc

⁽¹⁾Bộ môn Truyền nhiễm Trường Đại học Y Thái Bình. ⁽²⁾Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Ngày nhận bài: 12/11/2020.

Ngày phản biện xong: 25/11/2020.

Ngày duyệt đăng: 03/02/2021.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Lê Trung Kiên, Bộ môn Truyền nhiễm Trường Đại học Y Thái Bình.

Điện thoại: 0968589304. E-mail: letrungkien17121989@gmail.com

đầu tay là TDF hay TAF để điều trị cho bệnh nhân hoặc có quyết định chuyển đổi từ TDF sang TAF hay không khi mà phần lớn các bệnh nhân đã được sử dụng TDF trong nhiều năm qua cũng đạt được ức chế vi rút bền vững và không có tác dụng phụ đáng kể nào. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: đánh giá sự thay đổi các dấu ấn huyết thanh của vi rút viêm gan B ở các bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính được điều trị bằng Tenofovir.

PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu: bệnh nhân trên 18 tuổi được chẩn đoán viêm gan vi rút B mạn tính và có chỉ định điều trị theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan vi rút B Bộ y tế năm 2019^[8], được điều trị liên tục bằng TAF, TDF.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Khoa Khám bệnh Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương. Thời gian nghiên cứu:

+ Thời gian tuyển chọn BN: từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 9 năm 2019.

+ Thời gian nghiên cứu: Tháng 1 năm 2019 đến tháng 9 năm 2020.

+ Thời gian theo dõi: 12 tháng.

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả kết hợp hồi cứu và tiến cứu.

Cỡ mẫu: chọn mẫu toàn bộ, phương pháp chọn mẫu thuận tiện, trên quần thể các bệnh nhân nhập viện.

Phương pháp chọn mẫu: các bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu:

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: bệnh nhân trên 18 tuổi được chẩn đoán viêm gan vi rút B mạn tính và có chỉ định điều trị theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan vi rút B Bộ y tế năm 2019^[8], được điều trị liên tục bằng TAF, TDF.

Tiêu chuẩn loại trừ: loại trừ những bệnh nhân ra khỏi nghiên cứu khi có những đặc điểm sau:

- Đồng nhiễm với vi rút gây viêm gan C, đồng nhiễm HIV.
- Phụ nữ có thai và đang cho con bú.
- Bệnh nhân có tổn thương gan do nhiều nguyên nhân khác như: thuốc, hóa chất, rượu, bệnh gan tự miễn...
- Bệnh nhân đang mắc bệnh cấp tính: nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi...

- Bệnh nhân có chẩn đoán xác định xơ gan, ung thư gan.

Biến số nghiên cứu: các biến số chính được thu thập như: hành chính (tuổi, giới, địa chỉ...) thông tin lâm sàng (tiền sử phát hiện viêm gan B triệu chứng cơ năng, triệu chứng thực thể, các xét nghiệm...).

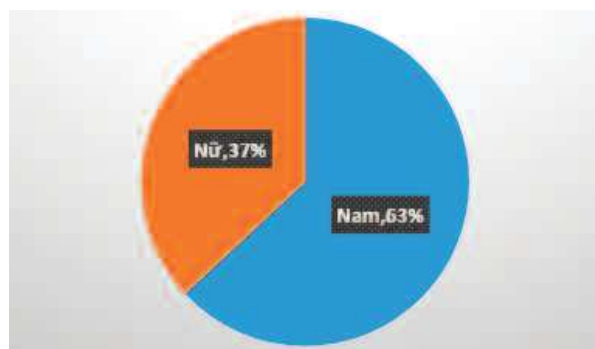
Phương pháp thu thập: thiết lập bệnh án theo mẫu nghiên cứu. Theo dõi các triệu chứng lâm sàng ở các thời điểm trước điều trị, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng sau điều trị. Các biến số chính được thu thập như: hành chính (tuổi, giới, địa chỉ...) thông tin lâm sàng (tiền sử phát hiện HBsAg, triệu chứng cơ năng, triệu chứng thực thể, các xét nghiệm...).

Xử lý và phân tích số liệu: số liệu của nghiên cứu sẽ được quản lý; xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0 và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Tỷ lệ phần trăm, trung bình, trung vị và độ lệch chuẩn của các chỉ số sẽ được tính toán. Để so sánh giữa hai nhóm bệnh HBeAg, mối liên quan giữa tỉ lệ đáp ứng vi rút, chuyển đảo huyết thanh với các yếu tố ALT, HBeAg, tải lượng HBV - DNA ban đầu chúng tôi sử dụng test Wilcoxon Mann - Whiney và test X² (khi bình phương) cho các biến định tính.

Đạo đức nghiên cứu: những thông tin thu thập được chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Bảo đảm tính bí mật về thông tin.

KẾT QUẢ

Kết quả nghiên cứu thu thập được 103 bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm gan vi rút B mạn tính có chỉ định điều trị thuốc kháng vi rút.



Hình 1. Phân bố trường hợp mắc viêm gan B mạn tính mạn tính điều trị Tenofovir tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương (n = 103) theo giới, 2018 - 2020

Nhận xét: bệnh nhân HBV mạn tính xuất hiện ở cả 2 giới nhưng tỷ lệ nam giới có tỷ lệ cao hơn nữ giới (63,1% và 36,9%). 103 trường hợp HBV mạn tính trong 3 năm từ 2018 đến 2020, các độ tuổi mắc hầu như có tỷ lệ tương đương nhau (Hình 2).



Hình 2. Phân bố trường hợp mắc viêm gan B mạn tính điều trị Tenofovir tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương theo nhóm tuổi, 2018 - 2020

Bệnh nhân nam ở nhóm tuổi > 50 chiếm tỷ lệ 27,7% cao nhất trong nhóm nhưng thấp hơn so với bệnh nhân nữ cùng nhóm tuổi (31,6%). Ở nhóm bệnh nhân nữ, nhóm tuổi 31 - 40 chiếm tỷ lệ 50% cao nhất trong các nhóm và cũng cao hơn so với bệnh nhân nam cùng nhóm tuổi (24,6%).

Nhận xét: nồng độ creatinin trung bình không thay đổi sau 3, 6, 9 và 12 tháng điều trị. Tuy nhiên, trong nhóm điều trị bằng TDF có 5 bệnh nhân có tăng chỉ số creatinin.

BÀN LUẬN

TAF, tương tự như TDF, là tiền chất muối phốt pho của tenofovir (TFV), được nghiên cứu để có thể nâng cao khả năng chống lại vi rút và giảm các độc tính của thuốc trên thận và xương liên quan đến TDF.

Nghiên cứu, phân tích cho thấy 103 bệnh nhân, được điều trị bằng TAF với liều 25 mg 1 viên/1 ngày hoặc TDF 300mg uống liên tục hàng ngày. Theo dõi các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng ở các thời điểm trước điều trị, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng sau điều trị. Kết quả sau điều trị cho thấy điều trị bằng TAF và TDF đạt được hiệu quả điều trị thể hiện qua các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng.

Đa phần bệnh nhân nghiên cứu là nam giới, với 65 bệnh nhân, chiếm 63,1%, bệnh nhân nữ có 38 bệnh nhân, chiếm 36,9%. Tỷ lệ bệnh nhân nam nữ tương tự như so với tác giả Buti và CS với nam chiếm 61%, nữ chiếm 39% trên nhóm bệnh nhân có HBeAg(-), và so với tác giả Chan và cộng sự với nam chiếm 64,5%, nữ chiếm 35,5% khi nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân HBeAg(+).

Trong nghiên cứu này, độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $41,9 \pm 11,9$ tuổi. Bệnh nhân nhỏ tuổi

Bảng 1. Liên quan giữa đáp ứng vi rút hoàn toàn với tải lượng HBV - DNA ban đầu sau 12 tháng điều trị

		Nhóm HBeAg(+) (n = 55)	Nhóm HBeAg(-) (n = 48)	Trung bình	P
HBV - DNA giảm (logcopies/ml)		-7,2 ± 1,4	-6,6 ± 1,4	-6,9 ± 1,6	< 0,01
Giảm dưới ngưỡng	TAF	21 (70,0%)	27 (94,6%)		
	TDF	18 (72,0%)	19 (95,0%)		
	Mean	39 (70,9%)	46 (95,85%)	83,4%	> 0,05
Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh	TAF	11 (36,7%)	NA		
	TDF	7 (28,0%)	NA		
	Mean	18 (32,7%)	NA		

Tỷ lệ HBeAg âm tính sau sáu tháng điều trị là 3,1%, nhưng sau 12 tháng điều trị tỷ lệ này tăng lên 5,1%. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh sau 12 tháng điều trị tăng cao hơn sau 6 tháng điều trị, 2% so với 1%.

Bảng 2. Nồng độ Creatinin sau 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng điều trị

	Trước điều trị	3 tháng	6 tháng	12 tháng
Creatinin	81,3 ± 17,7	81,3 ± 17,7	84,3 ± 19,6	82,4 ± 16,8

nhất là 18 tuổi, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 70 tuổi. Ở nhóm bệnh nhân nam, tỉ lệ bệnh nhân ở các nhóm tuổi là tương đương, từ 23,1% đến 27,7%; ở nhóm bệnh nhân nữ, tỉ lệ bệnh nhân ở nhóm tuổi 31 - 40 và trên 50 chiếm ưu thế, lần lượt là 50% và 31,6%. Tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm tuổi 31 - 40 chiếm đa số với 36,8%. Tỉ lệ mắc phân theo độ tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các tác giả khác. Nghiên cứu của Văn Đình Huy⁽⁹⁾, độ tuổi trung bình của các đối tượng tham gia nghiên cứu là $38,2 \pm 10,9$, nhóm tuổi 31 - 40 chiếm tỉ lệ cao nhất với 35,8%⁽⁹⁾.

Kết quả sau 12 tháng điều trị

Tỉ lệ giảm của nồng độ HBV - DNA về dưới 2 log-copies/ml trung bình là 94,3%. Tỉ lệ này cao hơn ở nhóm được điều trị bằng TAF so với nhóm điều trị bằng TDF, lần lượt là 96,1% và 92,5%.

Tỉ lệ giảm của HBV - DNA dưới ngưỡng phát hiện ở cả hai nhóm (HBeAg(+)) và HBeAg(-) điều trị đạt 83,4 %. Trong nghiên cứu của Hoàng Công Long, nồng độ HBV - DNA giảm dưới ngưỡng phát hiện đạt tỉ lệ 87,3%, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. So với tác giả Byrne và cộng sự, tỉ lệ này là 85,7%. Đánh giá theo thuốc điều trị của từng nhóm, với nhóm HBeAg(+)) được điều trị bằng TAF là 70,0%, TDF là 72,0%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$; với nhóm HBeAg(-) được điều trị bằng TAF là 94,6%, TDF là 95%.

Nồng độ trung bình HBV - DNA giảm $-6,9 \pm 1,6$ log-copies/ml, giảm hơn so với sau 6 tháng điều trị. Nhóm có HBeAg(+)) có tỉ lệ giảm nhiều hơn so với nhóm có HBeAg(-), lần lượt là $-7,2 \pm 1,4$ logcopies/ml và $-6,6 \pm 1,4$ logcopies/ml. Tỉ lệ giảm dưới ngưỡng trung bình là $85/10^3$ (83,4%) sau 12 tháng điều trị. Trong đó nhóm HBeAg(+)) có tỉ lệ giảm dưới ngưỡng là 70,9%, thấp hơn nhóm HBeAg(-) có tỉ lệ là 95,85%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

So sánh mức giảm dưới ngưỡng giữa hai nhóm điều trị bằng TAF và TDF cho thấy: Nhóm HBeAg(+)) có tỉ lệ giảm tương đương nhau (70,0% ở nhóm TAF và 72,0% ở nhóm TDF); Nhóm HBeAg(-) thì tỉ lệ giảm ở nhóm được điều trị bằng TAF thấp hơn so với nhóm được điều trị bằng TDF (94,6% so với 95,0%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Tỉ lệ chuyển đảo HBeAg(+)) thành HBeAg(-) là 32,7%, trong đó nhóm điều trị bằng TAF có tỉ lệ chuyển đảo cao hơn, 36,7% so với 28,0%. Tỉ lệ này cao hơn so với tác giả Byrne và CS. Tỉ lệ này tăng gấp hơn 2 lần so với sau 6 tháng điều trị.

Trường hợp bệnh nhân có HBeAg(+)), tỉ lệ bệnh nhân có HBeAg(+)) chuyển thành HBeAg(-), nhưng chưa có Anti - HBe dương tính đạt tỉ lệ 46,7%.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu cho thấy TAF và TDF đều có hiệu quả cao trong điều trị bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính, các chỉ số về hóa sinh, vi rút và huyết thanh học đều được cải thiện. Tỷ lệ nam mắc bệnh cao hơn nữ (63,1% so với 36,9%). Tỉ lệ đạt được chuyển đảo huyết thanh ở nhóm bệnh nhân có HBeAg(+)) chuyển thành HBeAg(-) nhưng chưa có Anti - HBe(+)) sau 6 tháng và 12 tháng điều trị lần lượt là 14,5% và 32,7%. Tỉ lệ này tăng dần theo thời gian điều trị. So sánh giữa hai nhóm được điều trị bằng TAF và TDF, tỉ lệ này ở nhóm được điều trị bằng TAF cao hơn so với nhóm được điều trị bằng TDF, lần lượt là 16,7% so với 12% ở tháng điều trị thứ 6 và 36,7% so với 28,0% ở tháng điều trị thứ 12, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Lời cảm ơn: nhóm nghiên cứu xin gửi lời cảm ơn chân thành và sâu sắc tới tập thể lãnh đạo và cán bộ Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World health organization, hepatitis B: fact sheet, July 2017.
2. Nguyễn Thu Vân, Hoàng Thủy Nguyên & cs (1992), Tình hình nhiễm các loại virus viêm gan A, B, C, D trong nhóm người khác nhau và việc nghiên cứu ứng dụng sản xuất vaccine viêm gan B tại Việt Nam, *Tạp chí vệ sinh phòng dịch tập II*, 1, tr , 1-16 .
3. Trịnh Thị Ngọc (2001), *Tình trạng nhiễm các virus viêm gan A, B, C, D, E ở các bệnh nhân viêm gan virus tại một số tỉnh phía Bắc Việt Nam*, Luận án tiến sỹ y học.
4. Chan HLY, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B virus infection: a randomized, double - blind, phase 3, non - inferiority trial. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2016; 185-195.
5. Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B virus infection: a randomized, double - blind, phase 3, non - inferiority trial. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2016; 196-206.
6. Gliead (2017). *European Commission grants marketing authorization for Gliead's Vemlidy (tenofovir alafenamide, TAF) for the treatment of chronic hepatitis B virus infection*, January 2017 6. 7. 8.
7. European Association for the study of the liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Aug; 67 (2): 370.
8. Bộ y tế Việt Nam (2019), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan vi rút B*, quyết định số 3310 / QĐ - BYT ngày 29/07/2019.
9. Văn Đình Huy (2012), *Đánh giá kết quả điều trị của tenofovir trên bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính tại bệnh viện nhiệt đới trung ương* Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại Học Y Hà Nội, Hà Nội.

ASSESSMENT OF CHANGES IN SEROLOGICAL INDEXES IN CHRONIC HEPATITIS B VIRUS PATIENTS TREATING TENOFOVIR IN NATIONAL HOSPITAL OF TROPICAL DISEASES

Summary

Objective: Assessment of changes in serological indexes in chronic hepatitis B virus patients treating tenofovir. **Subjects and methods:** A descriptive study combines retrospective and prospective studies in patients over 18 years of age diagnosed as having a chronic infection with the hepatitis B virus. The patients were indicated for the treatment according to the Vietnamese Ministry of Health guidelines in 2019 for the diagnosis and treatment of the hepatitis B virus and continuously treated with TAF, TDF. **Results and conclusions:** The results showed that the majority of study patients were male, accounting for 63.1%. In the male group, the proportion of patients in all age groups was similar; otherwise, the proportion of patients in the group 31 - 40 and above 50 years old was dominated in females. Treatment results in the month of 12th

showed that the percentage of HBV - DNA load below the threshold in the HBeAg(+) patients treated with TAF was higher than in the TDF - treated group, 53.3% and 52%, respectively. The prevalence of seroconversion achieved in the group of patients with HBeAg(+) converted to HBeAg(-) but without Anti - HBe(+) after 6 months and 12 months of treatment were 14.5% and 32.7% respectively. This increases according to treatment time. In comparison between two treatment groups, the proportion was slightly higher in the TAF - treated group than in the TDF - treated group, 16.7% versus 12% at month of treatment, respectively at 6th month of treatment and 36.7% compared with 28.0% at the 12th month of treatment. The difference was statistically.

Key words: Chronic hepatitis B virus, Tenofovir Alafenamide fumarate.