

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ BIPHENYL DIMETHYL DICARBOXILATE (FORTEC) TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN

ĐÀO VĂN LONG*, VŨ TRƯỜNG KHANH**, TRẦN NGỌC ÁNH*

*Bộ môn Nội tổng hợp- Trường Đại học Y Hà Nội

**Khoa Tiêu hóa-Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị của BDD (Fortec) dựa trên triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm gan. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến hành từ tháng 05/2008 đến tháng 11/2008 trên 30 bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm gan điều trị nội hay ngoại trú tại khoa tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị theo phác đồ thống nhất 4 viên Fortec/ một ngày chia 2 lần trong 4 tuần. Kết quả điều trị với men gan được chia thành 3 mức độ: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và không đáp ứng. **Kết quả và bàn luận:** BDD- Fortec có tác dụng cải thiện rõ rệt triệu chứng lâm sàng của viêm gan: trước điều trị BN có chán ăn (63,3%), chướng bụng (33,3%), mất ngủ (30%), đau vùng gan (30%); sau điều trị các triệu chứng của hội chứng suy tế bào gan giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0.01$; chán ăn giảm xuống còn (13,3% với $p < 0,01$), chướng bụng (3,3% với $p < 0,01$), mất ngủ (13,3%), đau vùng gan (6,6%). Fortec làm cải thiện đáng kể sự suy giảm chức năng gan và sự hủy hoại tế bào gan: Trước điều trị; ALT / máu trung bình là $281,56 \pm 317,63$ IU/lit và AST/ máu trung bình là $209,94 \pm 188,33$ IU/lit. Sau điều trị; ALT trong máu trung bình là $61,32 \pm 56,76$ IU/lit với $p < 0,01$ và AST trong máu trung bình là $40,03 \pm 20,15$ IU/lit với $p < 0,01$. Fortec còn có tác dụng làm giảm bilirubin máu và cải thiện nồng độ albumin máu. **Kết luận:** Cùng với các biện pháp điều trị đặc hiệu viêm gan, BDD- Fortec có tác dụng cải thiện đáng kể triệu chứng viêm gan và hội chứng hủy hoại tế bào gan

Từ khóa: BDD, lâm sàng, viêm gan

SUMMARY:

Effect of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate (Fortec) in Chronic Hepatitis Patients

Aims: to assess the effect of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate (BDD - Fortec) base on clinical symptoms and laboratory results in hepatitis patient. **Patients and methods:** the study was conducted 30 hepatitis patients at the Gastro-intestinal Department, Bach Mai Hospital and Hospital of Hanoi Medical University from May to November 2008. We used descriptive study. Patients were taken twice per day of four tablets Fortec during 4 weeks. Compliance and side effects were evaluated at the same time. The regular follow up of liver performed. **Results and Discussions:** After 4 weeks treatments of Fortec, the symptoms of hepatitis were

significantly decreased: Symptom before treatment: appetite (63.3%); abdominal floating (33.3%); Sleeplessness (30%); Liver area pain (30%).

Symptom after treatment: appetite (13.3% with $p < 0.01$); abdominal floating (3.3% with $p < 0.01$); Sleeplessness (13.3%); liver area pain (6.6%)

Serum AST, ALT level were also decreased : Before treatment: ALT: 281.56 ± 317.63 IU/liter and AST: 209.94 ± 188.33 IU/liter After treatment: ALT: 61.32 ± 56.76 IU/liter with $p < 0.01$ and AST: 40.03 ± 20.15 IU/liter with $p < 0.01$ Serum albumin, bilirubin were changed. **Conclusions:** Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate (Fortec) was strongly reduced ALT and AST as well as relieved of the clinical symptoms, included appetite, abdominal floating, sleeplessness and liver area pain in hepatitis patients.

Keywords: Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate

ĐẶT VẤN ĐỀ

Gan là cơ quan đảm nhiệm rất nhiều chức năng quan trọng của cơ thể: tổng hợp, chuyển hóa và đặc biệt là chống độc. Các tác nhân gây hại cho gan có rất nhiều trong đó phải kể đến rượu và viêm gan virus. Viêm gan là bệnh hay gặp trong thực tiễn lâm sàng trên thế giới cũng như tại Việt Nam với hậu quả to lớn là xơ gan, K gan làm giảm chức năng của gan và ảnh hưởng nhiều đến chức năng khác của cơ thể. Các thống kê cho thấy trên thế giới có hơn 350 triệu người mắc viêm gan B và 170 triệu người viêm gan C với tỷ lệ phát triển thành xơ gan và ung thư gan sau 10-15 năm thay đổi từ 85-100%. Ở các nước đã phát triển nguyên nhân chủ yếu là do rượu tiếp sau đó là do viêm gan virus C và B. Ngược lại, 75% các trường hợp viêm gan B là ở các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam với tác nhân gây bệnh hàng đầu là do virus viêm gan B, C rồi mới đến nguyên nhân do rượu. Việc điều trị viêm gan do virus còn gặp rất nhiều khó khăn. Trong khi việc sử dụng các thuốc điều trị đặc hiệu tiêu tốn nhiều tiền mà cũng chỉ mang lại kết quả hạn chế thì các thuốc điều trị hỗ trợ làm giảm các triệu chứng cũng có một vai trò nhất định làm tăng chất lượng cuộc sống của người bệnh. Fortec là một chất tổng hợp tương tự như Schisandrins C. Đây là thành phần được phân lập từ quả ngũ vị tử (Fructus Schisandrae), một loại thuốc cổ truyền của Trung Quốc. Fortec có tác dụng ức chế phân hủy tế bào gan do đó làm giảm triệu chứng cơ năng cũng như biểu hiện trên cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm gan [2]. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả*

điều trị của Fortec đối với các triệu chứng lâm sàng viêm gan và sự cải thiện chức năng gan. Nhận xét về sự dung nạp thuốc và tác dụng phụ của Fortec trong quá trình điều trị

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu : Trong thời gian từ tháng 5/2008 đến tháng 11/2008 chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 30 bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan do: virus viêm gan B, C hoặc do rượu.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Từ 18 tuổi trở lên, tự nguyện tham gia nghiên cứu
- Được chẩn đoán viêm gan do virus hoặc do rượu

- Có ALT \geq 80 IU/L

- Chỉ điều trị đơn thuần bằng forttec

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân viêm gan có bilirubin toàn phần $>100\mu\text{mol}$
- Bệnh nhân ung thư gan
- Bệnh nhân tiền hôn mê gan
- Bệnh nhân có kèm thêm các bệnh nội khoa nặng khác như suy thận, suy tim, ung thư hoặc các bệnh cấp cứu...
- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú

2. Phương pháp nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn được cho uống Fortec 25mg, 4 viên/ngày chia 2 lần sau khi ăn sáng và ăn trưa, trong 4 tuần.

Tiến hành theo dõi:

Đánh giá lâm sàng trước và sau điều trị, bao gồm các triệu chứng cơ năng như: chán ăn, mệt mỏi, mất ngủ, đau vùng gan.

Xét nghiệm sinh hóa máu trước và sau điều trị : Creatinine, bilirubin toàn phần, bilirubin gián tiếp, bilirubin trực tiếp, protid, albumin, prothrombin, AST, ALT.

Đánh giá mức độ đáp ứng của ALT:

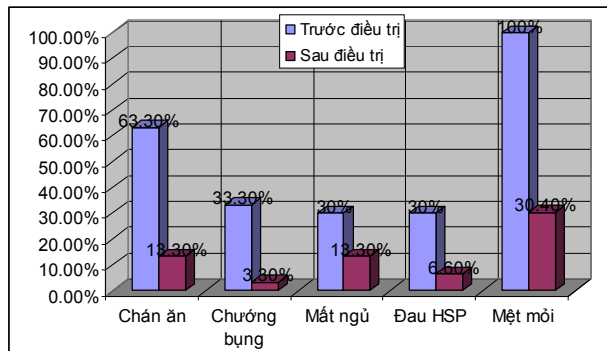
- Đáp ứng hoàn toàn: là khi ALT trở về bình thường hoặc giảm được $>75\%$
- Đáp ứng một phần: là khi ALT giảm từ 50-70%
- Không đáp ứng là khi ALT giảm ít hơn 50%

3. Xử lý số liệu bằng phương pháp thống kê y học với phần mềm SPSS version 10.0

KẾT QUẢ

Tổng số bệnh nhân đáp ứng theo đúng tiêu chuẩn của nghiên cứu là 30 bao gồm 21 nam và 9 nữ, tỷ lệ nam/nữ là 2,3/1. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 43.03 ± 14.94 (22-70 tuổi).

1. Hiệu quả trên triệu chứng lâm sàng của viêm gan: Chúng tôi thu nhận được 30 BN viêm gan trong đó có 18 BN viêm gan B, 8 BN viêm gan do rượu, 2 BN viêm gan C, 2 BN viêm gan B và rượu. Trước khi điều trị: 100% có triệu chứng mệt mỏi, 63,3% bệnh nhân có cảm giác chán ăn, 33% chướng bụng, 30% mất ngủ và 30% bệnh nhân có cảm giác đau vùng gan.



Biểu đồ 1: Triệu chứng lâm sàng viêm gan trước và sau điều trị Fortec ở nhóm BN nghiên cứu

Nhận xét: Sau điều trị Fortec 4 tuần, triệu chứng mệt mỏi, chán ăn và chướng bụng được cải thiện có ý nghĩa thống kê với $p < 0.01$. Triệu chứng đau hạ sườn phải giảm đi có ý nghĩa với $p < 0.05$. Fortec làm giảm triệu chứng mất ngủ của BN viêm gan, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

2. Hiệu quả điều trị trên xét nghiệm sinh hóa:

2.1. Hiệu quả trên nồng độ AST và ALT.

Trước điều trị tất cả các BN của chúng tôi đều có tăng men gan với mức độ khác nhau: ALT trung bình trước điều trị là $281,56 \pm 317,63$ IU/L và AST là $209,94 \pm 188,33$ IU/L.

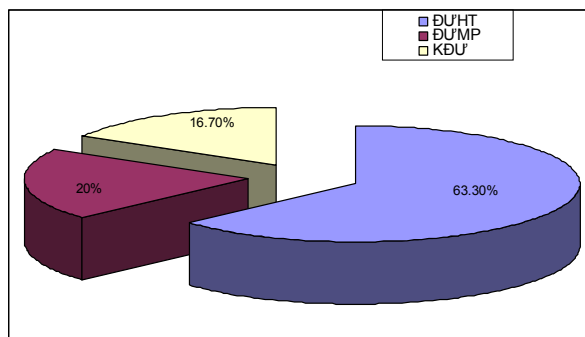
Bảng 1. Thay đổi AST; ALT trước và sau khi điều trị bằng Fortec 4 tuần

Xét nghiệm máu	Trước điều trị	Sau điều trị	P
AST (IU/L)	$209,94 \pm 188,33$	$61,32 \pm 56,76$	$P < 0,01$
ALT (IU/L)	$281,56 \pm 317,63$	$40,03 \pm 20,15$	$P < 0,01$

Nhận xét: Fortec với liều 100mg trong 4 tuần có tác dụng làm giảm rõ rệt men gan AST, ALT. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$

Bảng 2: Mức độ giảm của ALT

Số lượng BN	Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng một phần	Không đáp ứng
n	16	9	5
Tỉ lệ %	63,3	20	16,7



Biểu đồ 2: Mức độ đáp ứng qua men ALT sau điều trị Fortec 4 tuần

Nhận xét: 63% số bệnh nhân sau khi điều trị có ALT trở về bình thường hoặc giảm >75%, 20% bệnh nhân có ALT giảm 50-70% và 16,7% có ALT giảm <50%.

2.2. Hiệu quả điều trị trên Bilirubin máu, albumin huyết thanh và tỷ lệ Prothrombin

Bảng 3: Xét nghiệm chức năng gan trước và sau điều trị Fortec

Xét nghiệm máu	Trước điều trị	Sau điều trị	P
Creatinine (μmol/l)	74,79 ± 17,54	78,69 ± 16,4	P > 0,05
Bilirubin toàn phần (μmol/l)	32,66 ± 58,48	15,32 ± 8,71	P > 0,05
Bilirubin gián tiếp (μmol/l)	17,6 ± 31,02	8,78 ± 4,38	P > 0,05
Bilirubin trực tiếp (μmol/l)	15,01 ± 28,78	6,54 ± 6,95	P > 0,05
Protid (g/L)	74,33 ± 15,30	79,84 ± 6,61	P > 0,05
Albumin (g/l)	42,17 ± 5,38	43,52 ± 5,37	P > 0,05
Prothombin (%)	101,76 ± 27,06	105,79 ± 20,94	P > 0,05

Nhận xét:

-Trước và sau điều trị giá trị của creatinine thay đổi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với P>0,05.

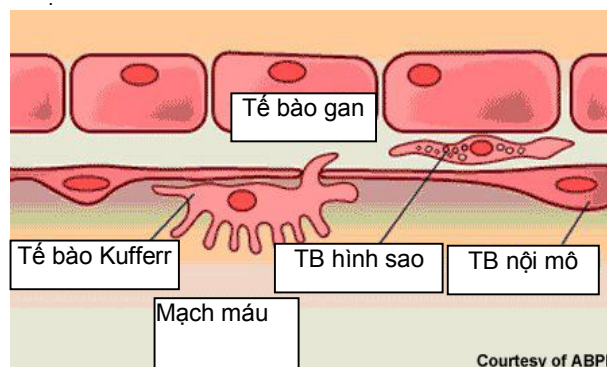
-Sau điều trị Fortec 4 tuần, các BN có giảm bilirubin máu tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê,

-Chúng tôi không nhận thấy có sự khác biệt về protid, albumine, tỉ lệ prothrombine trước và sau điều trị

BÀN LUẬN

Như chúng ta đã biết hoại tử tế bào gan do bất kỳ nguyên nhân gì đều ít nhiều làm suy giảm chức năng gan gây những triệu chứng cơ năng quan trọng ảnh hưởng đến khả năng lao động của người bệnh. Tại Việt Nam theo thống kê của Bộ y tế với gần 16 triệu người viêm gan B cùng với những trường hợp viêm gan do rượu càng ngày càng gia tăng đã đặt ra một vấn đề lớn cho sức khỏe cộng đồng và cho ngành y tế. Vấn đề điều trị viêm gan rất phức tạp và cần phải có sự thấu hiểu giữa thầy thuốc và bệnh nhân. Việc điều trị bệnh nguyên là yếu tố chính để ngăn ngừa các tổn thương gan mạn cùng với hậu quả lâu dài là xơ gan và ung thư gan. Tuy nhiên trên thực tế lâm sàng, yếu tố làm cho bệnh nhân lo lắng nhiều nhất chính là xét nghiệm men gan. Vì vậy cùng với các biện pháp điều trị đặc hiệu viêm gan virus hay ngừng rượu rõ ràng các thuốc bảo vệ tế bào gan và chống oxy hóa đã giải quyết được một thực tiễn lâm sàng là làm cải thiện các triệu chứng cơ năng của viêm gan và đưa các xét nghiệm sinh hóa trở về bình thường, nhanh chóng tạo lòng tin cho bệnh nhân đối với BS trong quá trình điều trị. Các thuốc bảo vệ tế bào gan đã xuất hiện từ lâu và có tác dụng khác nhau trong quá trình điều trị viêm gan: Từ những bài thuốc dân gian, actiso, cây chó đẻ răng cưa, các biệt dược bảo vệ tế bào gan nhanh chóng đáp ứng mục tiêu điều trị

viêm gan. Fortec với thành phần chính là Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate có tác dụng ức chế sự hủy hoại tế bào gan, cải thiện sự suy giảm chức năng gan và các triệu chứng viêm gan, làm giảm nhanh men gan. Fortec còn làm bền vững màng tế bào gan, bảo vệ tế bào gan khỏi các tổn thương do chất độc, tăng cường chức năng khử độc của gan.



Fortec

-Bền vững màng TB gan do ức chế Peroxyd hóa Lipit, hủy các gốc tự do và mối liên kết cộng hóa trị giữa chất độc với gan và microsom gan

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 30 BN viêm gan điều trị Fortec trong 4 tuần cho kết quả rất khả quan : các triệu chứng mệt mỏi, chán ăn, chướng bụng, đau vùng gan giảm một cách rõ rệt. Trước điều trị 63,3% bệnh nhân có chán ăn, sau điều trị chỉ còn 13,3%. Trước điều trị 33,3% bệnh nhân có chướng bụng, sau điều trị chỉ 3,3 % còn các triệu chứng này. Chỉ có 6,6% số bệnh nhân có đau vùng gan sau khi điều trị so với 30% bệnh nhân có triệu chứng này trước khi điều trị. Trước khi điều trị 30% số bệnh nhân bị mất ngủ, sau khi điều trị chỉ còn 13,3%. Điều này đóng góp rất lớn cho quá trình điều trị làm giảm lo lắng cho bệnh nhân về tình trạng bệnh. Như vậy cùng với thuốc điều trị đặc hiệu, Fortec có tác dụng nâng cao chất lượng cuộc sống bệnh nhân viêm gan, triệu chứng mệt mỏi và chán ăn được cải thiện rõ rệt ở hầu hết các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi. Một số nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị Fortec, các tác giả nhận thấy, sau điều trị các tổn thương gan mạn được cải thiện phần nào: tổn thương thoái hóa ưa axit, các thể ưa axit và những tổn thương hoại tử tế bào gan cũng giảm bớt. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy sau điều trị với Fortec, tỷ lệ BN có ALT trở về bình thường sau 1,2,3 tháng tương ứng là 79.8%, 81.8%, 85% trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm chứng là 17%, 18% và 15%. Sự khác nhau giữa nhóm dùng Fortec và nhóm chứng có ý nghĩa rất lớn về thống kê [trích 4]. Nghiên cứu của chúng tôi không có điều kiện để tiến hành sinh thiết gan trước và sau điều trị tuy nhiên các xét nghiệm đánh giá chức năng gan cho kết quả rất rõ rệt của Fortec với các chỉ số đánh giá chức năng gan

Tất cả bệnh nhân sau điều trị có giảm ALT và

AST một cách đáng kể. Nồng độ AST và ALT giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0.01$ (Bảng 1). Nhận xét về đáp ứng của ALT sau điều trị Fortec 1 tháng chúng tôi nhận thấy: 63,3% số bệnh nhân sau khi điều trị có ALT trở về bình thường hoặc giảm $>75\%$ và 20% số bệnh nhân có giảm từ 50-75% (Bảng 2, biểu đồ 2). Nghiên cứu của Jung, Choi và cộng sự trên 46 BN viêm gan, các tác giả nhận thấy mức độ giảm ALT là 61% ở tháng thứ nhất, 65% ở tháng thứ 2, 83-97% ở tháng thứ 3 và thứ 4 [trích 2]. Một nghiên cứu khác tại Hàn Quốc trên 95 BN viêm gan, các tác giả cũng đạt được 63.6% BN viêm gan giảm ALT có ý nghĩa thống kê ở tháng thứ nhất và 80.8% ở tháng thứ 2 [trích 4]. Nghiên cứu của Quách Thanh Lâm trên 42 trường hợp viêm gan mạn dùng Nissel tác giả đạt được tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn chúng tôi 81.8%, đáp ứng một phần 50% và 9% không đáp ứng [1]. Mức độ đáp ứng hoàn toàn của chúng tôi thấp hơn so với tác giả Quách Thanh Lâm và cộng sự. Sự khác biệt này có thể là do trước khi điều trị ALT ở bệnh nhân của chúng tôi là $281,56 \pm 317,63$ cao hơn so với ALT ở bệnh nhân của Quách Thanh Lâm là $198,46 \pm 124,06$. Nghiên cứu của Lee trên 66 BN viêm gan mạn cũng nhận thấy có sự cải thiện rõ rệt của BDD trên triệu chứng lâm sàng và AST, ALT [3].

Chúng tôi không nhận thấy có sự thay đổi về Protit, albumin máu và tỷ lệ Prothrombin ở nhóm BN dùng Fortec 100mg/ngày* 4 tuần. Nồng độ Bilirubin huyết thanh có giảm tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Một số nghiên cứu lại cho thấy dùng Fortec đạt được 80% BN có nồng độ Bilirubin máu cao trở về giới hạn bình thường, 5% có cải thiện và 15% không đáp ứng sau điều trị [trích 5]. Nghiên cứu của Quách Thanh Lâm cũng nhận thấy: các chỉ số khác về sinh hóa như Bilirubin huyết thanh, Albumin, globulin các chỉ số Hồng cầu, Bạch cầu và Tiểu cầu đều không có sự thay đổi sau điều trị [1]. Jung cũng nhận xét: Protein, Albumin máu và

Bilirubin không thay đổi sau điều trị BDD [trích 2].

Chúng tôi không nhận thấy tác dụng phụ có ý nghĩa nào trong quá trình điều trị Fortec, 2 BN xuất hiện chóng mặt buồn nôn nhưng tác dụng phụ này mất đi nhanh chóng. Nghiên cứu của Quách Thanh Lâm và các tác giả Hàn Quốc cũng đưa ra nhận xét tương tự [1.2.3]. Nghiên cứu trên 328 BN dùng Fortec, các tác giả nhận thấy không phát hiện tác dụng phụ nào, trừ một vài trường hợp buồn nôn nhẹ [trích 5]

KẾT LUẬN:

4 tuần điều trị bằng fortect ở bệnh nhân viêm gan cho thấy thuốc có tác dụng làm giảm các triệu chứng cơ năng như: Mệt mỏi, chán ăn, đầy chướng bụng, mất ngủ và đau vùng gan, đồng thời thuốc có tác dụng làm giảm mạnh ALT và AST trong máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Quách Thanh Lâm và cộng sự (2004): Điều trị viêm gan siêu vi mạn tính với Nissel kết quả theo dõi sau 1 năm. *Y học thành phố Hồ Chí Minh tập 8 phụ bản số 1. trang 23-30.*
2. Abdel-Salam OM, Sleem AA, Morsy FA et al (2007). Effects of biphenyldimethyl-dicarboxylate administration alone or combined with silymarin in the CCL4 model of liver fibrosis in rats. *Scientific World Journal.*;7:1242-55
3. Hyo-Suk Lee., Yong Tae Kim, Hyun Chae Jung et al (1991), Prospective, randomized, control trial with Diphenyl dimethyl dicarboxylate in chronic active liver diseases: The effect on lowering serum, alanine aminotransferase level. *The Korean journal of Internal Medicine, Vol 40, No 2, 1991,172-178.*
4. Sawy SA, Shafey AM, Bahrawy HA et al (2002). Effect of dimethyl diphenyl bicarboxylate on normal and chemically-injured liver. *East Mediterr Health J.8(1):95-104.*
5. Gao M, Zhang J, Liu G et al (2005). Effect of diphenyl dimethyl bicarboxylate on concanavalin A-induced liver injury in mice. *Liver Int. 25(4):904-12*