

## Kết quả sau 12 tháng điều trị Adefovir Dipivoxil trên bệnh nhân viêm gan virus B mạn có HBeAg dương tính

Nguyễn Thị Bạch Liễu\*; Đặng Lan Anh\*

### TÓM TẮT

Nghiên cứu 26 bệnh nhân (BN) viêm gan B mạn (VGMB) có HbeAg (+), điều trị tại Bệnh viện 103 từ tháng 3 - 2008 đến 4 - 2010. Cho BN uống 1 viên adefovir/ngày trong 12 tháng, kết quả:

- Tỷ lệ bình thường hóa ALT sau 3, 6, 9, 12 tháng là 33%; 59%; 76,5%; 78,3%.
- Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh tại các thời điểm tương ứng là 11,5%; 19,2%; 23%; 34,6%.
- HBV-ADN về dưới ngưỡng phát hiện là 7,6%; 15,2%; 30,4%; 45,6%.
- 1 BN kháng lâm sàng sau 12 tháng điều trị.

\* Từ khóa: Viêm gan virus B mạn; HBeAg (+); Adefovir dipivoxil.

## Results of 12 month - treatment of adefovir dipivoxil in HBeAg positive chronic hepatitis B patient

### SUMMARY

We performed study on 26 HBeAg positive chronic hepatitis B patients, from March, 2008 to April, 2010 in 103 Hospital. Patients received adefovir 10 mg per day with 12 months follow-up. It resulted in 12 months:

It resulted in ALT normalization as 35%, 59%, 76.5% and 78.3%, HBeAg seroconversion proportion was 11.5%; 19.2%; 23% and 34,6% after 3, 6, 9 and 12 months treatment. 7.6%; 15.2%; 30.4% and 45.6% of patients had undetectable HBV-DNA level at 3, 6, 9 and 12 months in treatment group used adefovir dipivoxil. One patient with clinical resistance at 12 months using adefovir.

\* Key words: Chronic hepatitis B; HBeAg (+); Adefovir dipivoxil.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan virus B mạn tính là bệnh phổ biến ở Việt Nam. Mục đích điều trị VGMB là ức chế virus tới mức dưới ngưỡng phát

hiện, chuyển đảo huyết thanh, cải thiện quá trình viêm và hoại tử ở gan, làm giảm nguy cơ tiến tới xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan. Adefovir dipivoxil là một đồng đẳng nucleoside, có tác dụng giảm lượng virus,

---

\* Bệnh viện 103

Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Văn Mùi

cải thiện mục học gan, bình thường hoá enzym gan, ít tác dụng phụ. Chúng tôi tiến

hành đề tài này nhằm: Đánh giá kết quả điều trị và tác dụng phụ của adefovir dipivoxil

trên BN VGBM có HbeAg (+) thông qua lâm sàng và xét nghiệm.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu.

26 BN VGBM có HbeAg (+), tuổi từ 17 - 65, điều trị tại Bệnh viện 103 từ tháng 3 - 2008 đến 4 - 2010. Tỷ lệ nam/nữ: 2,7/1.

\* Tiêu chuẩn lựa chọn BN:

- HBsAg (+) kéo dài > 6 tháng.
- HBV-ADN (+)  $\geq 10^5$  copies/ml.
- Enzym transaminase  $\geq 1,5$  lần so với giá trị bình thường ở mức cao nhất.

\* Tiêu chuẩn loại trừ:

- BN không hợp tác.
- Trẻ em < 17 tuổi.
- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.
- Có bệnh lý mạn tính kèm theo (tim, phổi, thận, đái đường, goute...).
- BN đã dùng thuốc ức chế miễn dịch trong vòng 6 tháng tr- ớc điều trị.
- Đồng nhiễm HCV, HIV, HDV...

### 2. Phương pháp nghiên cứu.

- Nghiên cứu mô tả, tiến cứu, theo dõi dọc.
- Khám lâm sàng: BN mệt mỏi, đau hạ sườn phải, chán ăn, vàng da niêm mạc, gan to...
- Xét nghiệm:
  - + ALT, AST, ure, creatinin, bilirubin (Khoa Sinh hóa, Bệnh viện 103).

+ HBsAg, HBeAg, anti-HBe, HBV-ADN (Trung tâm Nghiên cứu Sinh Y D- ợc học, Học viện Quân y).

Các xét nghiệm đều đ- ợc làm tr- ớc điều trị và sau điều trị 3, 6, 9, 12 tháng.

\* Vật liệu nghiên cứu:

- Thuốc adefovir (biệt d- ợc hepsera), viên nén 10 mg (Công ty Glaxo Smith Kline).

\* Các chỉ tiêu theo dõi, đánh giá kết quả:

- Lâm sàng: tăng, giảm hoặc mất các triệu chứng lâm sàng.

- Cận lâm sàng: đáp ứng sinh hoá, đáp ứng virus, chuyển đảo huyết thanh.

- Kháng lâm sàng adefovir: BN đang điều trị bằng adefovir đột nhiên enzym ALT tăng cao, HBV-ADN tăng cao ít nhất 1 log, HBeAg đã về (-) nay (+) trở lại.

- Chỉ tiêu đánh giá tác dụng ngoại ý của thuốc:

+ Lâm sàng: đau đầu, buồn nôn, dị ứng, rối loạn tiêu hóa.

+ Cận lâm sàng: chức năng thận (ure, creatinin).

\* Phân tích và xử lý số liệu: sử dụng phần mềm Epi-SPSS 17.0.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Đặc điểm tuổi và giới.

< 30 tuổi: 6 BN (23,2%); 30 - 45 tuổi: 10 BN (38,5%); 46 - 60 tuổi: 8 BN (30,5%); > 60 tuổi: 2 BN (7,8%).

Nam: 19 BN (73%), nữ: 7 BN (27%).

### 2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tr- ớc điều trị.

\* Triệu chứng lâm sàng:

Không triệu chứng: 15 BN (57,6%); mệt mỏi: 11 BN (40%); vàng da: 4 BN (15%); chán ăn: 7 BN (25%); đau hạ sườn phải: 7 BN (25%); gan to: 4 BN (15%).

*\* Xét nghiệm sinh hóa máu:*

AST:  $185,7 \pm 131,3$  U/l; ALT:  $198,8 \pm 162,5$  U/l; bilirubin toàn phần:  $52 \pm 17$   $\mu\text{mol/l}$ ; creatinin:  $93 \pm 15$   $\mu\text{mol/l}$ ; ure:  $5,9 \pm 1,4$  mmol/l.

Tất cả BN đều tăng enzym gan. AST tăng từ 86 - 648 U/l, ALT tăng 92 - 789 U/l, bilirubin từ 31 - 69  $\mu\text{mol/l}$ , ure, creatinin trong giới hạn bình thường.

*\* Hàm lượng HBV-ADN:*

$10^5 - 10^6$  copies/ml: 6 BN (23,2%);  $10^7 - 10^8$ : 15 BN (57,6%);  $> 10^9$ : 5 BN (19,2%).

Trung bình  $6,87 \pm 1,84$  ( $10^5 - 10^{10}$ ) copies/ml.

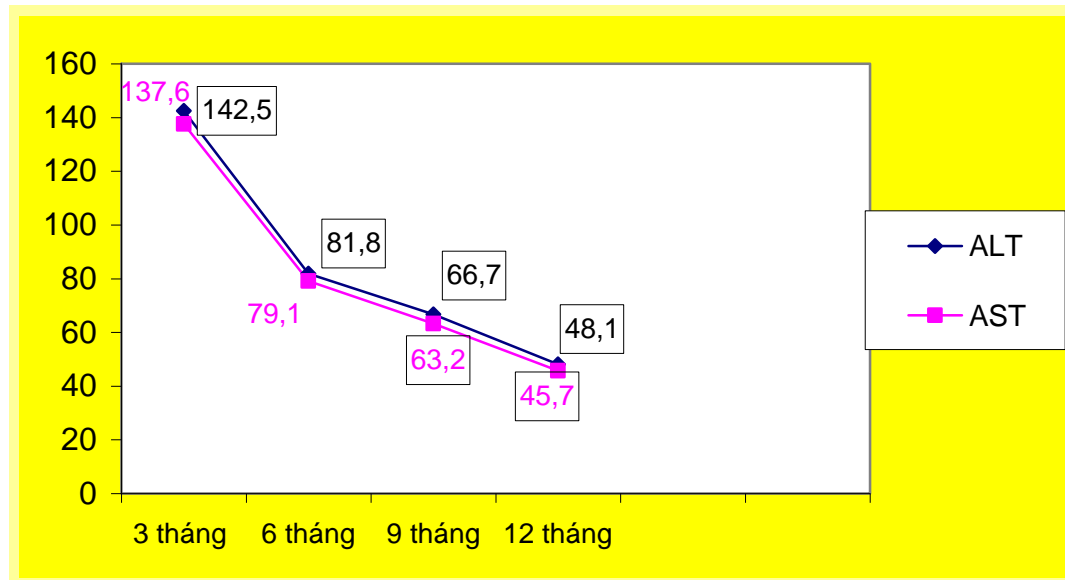
**3. Kết quả điều trị VGBM bằng adefovir.**

*\* Biến đổi lâm sàng:*

**Bảng 1:** So sánh triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị.

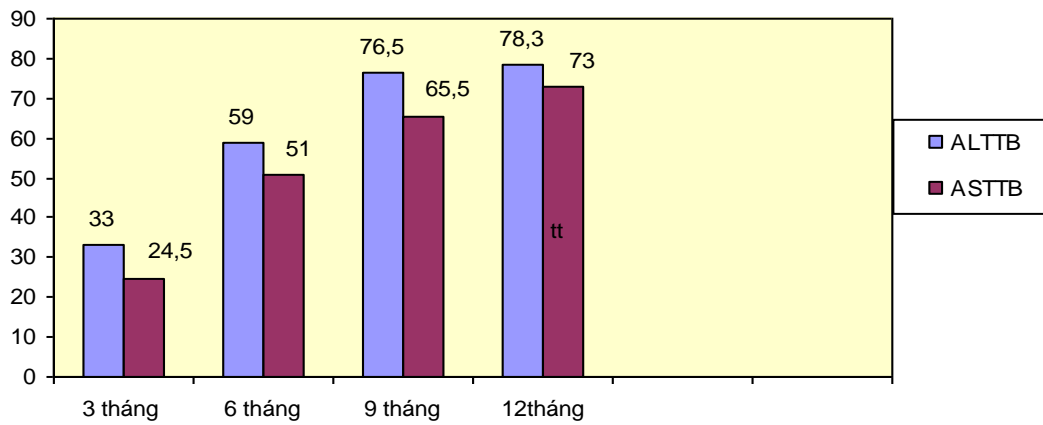
TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG	TRƯỚC ĐIỀU TRỊ		SAU ĐIỀU TRỊ 12 THÁNG		p
	n	%	n	%	
Không triệu chứng	15	57,6	18	80	< 0,05
Mệt mỏi	11	40	5	17,5	< 0,01
Vàng da	4	15	1	3,8	< 0,05
Chán ăn	7	25	1	3,8	< 0,01
Đau hạ sườn phải	7	25	1	3,8	< 0,01
Gan to	4	15	3	11,4	< 0,05

*\* Đáp ứng sinh hóa:*



**Biểu đồ 1:** Giảm ALT, AST trung bình theo thời gian.

Sau 3, 6, 9, 12 tháng, AST giảm tương ứng 137,6; 79,1; 63,2; 45,7; ALT giảm 142,5; 81,8; 66,7; 48,1.



Biểu đồ 2: Tỷ lệ % BN có ALT, AST về bình thường theo thời gian điều trị.

Tỷ lệ % BN có ALT, AST về bình thường tăng dần theo thời gian điều trị.

\* Chuyển đảo huyết thanh HBeAg trong thời gian điều trị: tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh tăng dần theo thời gian: 3 tháng: 3 BN (11,5%); 6 tháng: 5 BN (19,2%); 9 tháng: 6 BN (23%); 12 tháng: 9 BN (34,6).

\* Đáp ứng virut trong thời gian điều trị:

Mệt mỏi: 2 BN (7,6%); nhức đầu: 2 BN (7,6%); nôn: 0 BN; ã lỏng: 3 BN (11,4%); mất ngủ: 1 BN (3,8%); chóng mặt: 2 BN (7,6%); dị ứng: 0 BN; tăng creatinin máu trong 10 ngày: 1 BN (3,8%).

Bảng 2:

THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ	TRƯỚC ĐIỀU TRỊ	SAU ĐIỀU TRỊ			
		3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng
HBV-ADN d-ới ng-ững phát hiện	0	2 (7,6)	4 (15,2)	8 (30/4)	12 (45,6)
p		< 0,01	< 0,01	< 0,001	< 0,0001

Hàm l-ợng HBV-ADN về d-ới ng-ững phát hiện tăng dần theo thời gian điều trị.

\* Kháng thuốc: sau 12 tháng điều trị, 1 BN có biểu hiện triệu chứng lâm sàng không giảm, ALT tăng nhẹ, HBV-ADN giảm 1 log.

\* Tác dụng ngoại ý của adefovir dipivoxil:

## BÀN LUẬN

Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị: 57,6% BN không có triệu chứng lâm sàng, nhiều trường hợp bệnh được phát hiện tình cờ khi kiểm tra sức khỏe định kỳ. Một số BN có triệu chứng lâm sàng rõ, hay gặp mệt mỏi, chán ăn, đau tức hạ sườn phải, rối loạn tiêu hóa, gan to, vàng da mức độ nhẹ. Tất cả BN đều có tăng ALT, bilirubin chỉ tăng mức độ nhẹ, không trường hợp nào tăng bilirubin quá cao. Hàm l-ợng HBV-ADN ở mức cao từ  $10^4$  -  $10^{10}$  copies/ml (trung bình  $6,87 \pm 1,84$ ), tương đương với ALT tăng cao (92 - 789 U/l) (trung bình  $198,8 \pm 162,5$ ), biểu hiện đợt viêm có tổn thương gan tiến triển.

Sau điều trị, các triệu chứng lâm sàng như mệt mỏi, chán ăn, đau hạ sườn phải giảm đáng kể hoặc hết trong 3 tháng đầu. Nhiều BN hết hẳn triệu chứng rối loạn tiêu hóa, vàng da giảm rõ rệt hoặc hết, tiếp tục điều trị sau 6, 9, 12 tháng, các triệu chứng giảm dần hoặc hết hẳn. Triệu chứng lâm sàng cũng giảm tương ứng với enzym ALT và giảm hàm lượng HBV-ADN trong huyết thanh. Tuy nhiên, 1 BN không giảm triệu chứng suốt quá trình điều trị, mặc dù hàm lượng HBV-ADN có giảm, nhưng chậm. Chứng tỏ BN không đáp ứng với điều trị hoặc có biểu hiện kháng lâm sàng với adefovir dipivoxil.

Tỷ lệ bình thường hóa enzym gan khá cao: 59% sau 6 tháng và 78,3% sau 12 tháng, điều đó nói lên tình trạng viêm tiến triển đã ổn định. So với Trần Văn Huy [1]: tỷ lệ bình thường hóa enzym gan là 50% sau 6 tháng điều trị, 66,6% sau 12 tháng và 69,44% sau 24 tháng. Theo Marcellin [3], tỷ lệ bình thường hóa enzym gan sau 12 tháng là 48%, Hadziyannis [2] là 72%. Như vậy, adefovir dipivoxil có hiệu quả khá cao trong việc làm bình thường hóa enzym gan, kết quả tốt hơn khi kéo dài điều trị đến tháng thứ 24.

Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh sau 3, 6, 9, 12 tháng là 11,5%; 19,2%; 23%; 34,6%. Tỷ lệ này sau 3 tháng điều trị thấp, vì thời gian điều trị ngắn, giai đoạn đáp ứng miễn dịch đang hình thành, cơ thể chưa sản xuất được kháng thể chống HBeAg nên HBeAg vẫn tồn tại, tỷ lệ này tăng dần theo thời gian. Trần Văn Huy [1] chỉ đạt tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh sau 12 tháng là 27,7% và 52,77% sau 24 tháng. Còn của Marcellin [4], tỷ lệ này là 12%. Kết quả này khác biệt

so với các tác giả trong nước, có lẽ do cách chọn lựa BN khác nhau.

Hàm lượng HBV-ADN trung bình của BN trước điều trị là  $6,78 \pm 1,84$  ( $10^4 - 10^{10}$  copies/ml). Sau điều trị 12 tháng, hàm lượng HBV-ADN về dưới ngưỡng phát hiện 145,6%. Nghiên cứu của Trần Văn Huy [1]: tỷ lệ BN VGBM HBeAg (+) có hàm lượng HBV-ADN dưới ngưỡng phát hiện sau 12 tháng điều trị là 25%, sau 24 tháng là 50%. Như vậy, adefovir dipivoxil có tác dụng tốt với BN VGBM mạn có HBeAg (+). Tỷ lệ này cao hơn có ý nghĩa thống kê khi kéo dài thời gian điều trị. Hadziyannis [2] theo dõi trong 5 năm thấy HBV-ADN xuống < 1.000 copies/ml lên đến 67%.

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, 1 BN (3,8%) kháng lâm sàng biểu hiện HBV-ADN giảm được 1 log, men ALT tăng nhẹ. BN này được tiếp tục điều trị bằng adefovir dipivoxil kết hợp với lamivudin 100 mg/ngày. Kết quả này tương tự của Tilmann (2007) [4]: tỷ lệ kháng thuốc đối với adefovir khoảng 3% sau 2 năm và 9% sau 3 năm, Marcellin [3]: 6% sau 3 năm.

Một số tác dụng ngoại ý có thể gặp như: mệt mỏi, mất ngủ, đau đầu, ỉa lỏng, chóng mặt, không BN nào có biểu hiện dị ứng ngoài da. Có 1 BN (3,8%) tăng creatinin máu mức độ nhẹ nhưng hoàn toàn bình thường sau 10 ngày. Hadziyannis [3] thấy rất ít tác dụng phụ khi dùng adefovir dipivoxil, theo dõi trong 5 năm chỉ gặp 3 BN có tăng nhẹ creatinin. Như vậy, adefovir dipivoxil dung nạp tốt, có độc tính thấp và khá an toàn trong sử dụng điều trị.

## KẾT LUẬN

Adefovir dipivoxil (hepsera) là thuốc kháng viut có tác dụng tốt trong điều trị BN VGBM có HBeAg (+):

- Các triệu chứng lâm sàng giảm nhanh như: chán ăn, mệt mỏi, đau hạ s- ờn phải.

- Tỷ lệ bình th- ờng hóa ALT sau 3, 6, 9, 12 tháng điều trị là 33%; 59%; 76,5%; 78,3%.

- Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh tại các thời điểm t- ờng ứng là 11,5%; 19,2%; 23% và 34,6%.

- HBV-ADN giảm d- ới ng- ỡng phát hiện 7,6%; 15,2%; 30,4% và 45,6%.

- Tỷ lệ kháng lâm sàng sau 12 tháng rất thấp: 1 BN (3,8%).

Một số tác dụng phụ có thể gặp nh- : mệt mỏi, nhức đầu, mất ngủ, ỉa lỏng, chóng mặt, 1 BN tăng creatinin máu 10 ngày. Các tác dụng ngoại ý của thuốc đều tự khỏi trong

tháng đầu tiên sau điều trị, không cần giảm liều hoặc ng- ng thuốc.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. *Trần Văn Huy*. Nghiên cứu kết quả điều trị adefovir dipivixil trên BN VGBM HBeAg (+). Tạp chí Nghiên cứu Y học. 2 - 2007, tr.74-78.

2. *Hadziyannis S.J, Tassopoulos N.C, Heathcote E.J, Chang T.T, Kitis G, Rizzetto M, et al*. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg - negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006, 131, pp.1743-1751.

3. *Patric Marcellin, et al*. Adefovir dipivoxil for treatment of hepatitis B antigen possitive chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medecine*. 2003, 9, pp.808-816.

4. *Tillmann H.L*. Antiviral therapy and resistance with hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol*. 2007, 7, 13 (1), pp.125-140.