

## NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ CỦA POMULIN TRONG CẢI THIỆN TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ CHỨC NĂNG GAN Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN DO RƯỢU

Vũ Minh Thắng\*; Dương Quang Huy\*; Mai Hồng Bằng\*\*

### TÓM TẮT

60 bệnh nhân (BN) xơ gan do rượu, trong đó 35 BN được điều trị liệu pháp bệnh gan cơ sở kết hợp pomulin 1.200 mg/ngày trong 15 ngày so với 25 BN nhóm chứng chỉ sử dụng liệu pháp bệnh gan cơ sở. Kết quả cho thấy: pomulin góp phần làm hết hội chứng cai rượu ở 10/10 BN (100%) và cải thiện tình trạng tổn thương thần kinh ngoại biên ở 20/28 BN (71,42%); các tỷ lệ này so với nhóm chứng là 6/8 BN (75%) và 50% ( $p < 0,05$ ). Pomulin góp phần làm giảm mức độ GGT tới 65,47%, so với nhóm chứng (45,37%) ( $p < 0,001$ ) sau 15 ngày điều trị. Đặc biệt, mức độ giảm TNF- $\alpha$  sau 15 ngày điều trị pomulin đạt 26%, còn nhóm chứng chỉ đạt 16,45%.

\* Từ khóa: Xơ gan do rượu; Chức năng gan; Triệu chứng lâm sàng; Pomulin; Hiệu quả điều trị.

## THE EFFECTIVENESS OF GLUTATHION IN IMPROVEMENT OF CLINICAL FEATURES AND LIVER FUNCTION TESTS IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC CIRRHOSIS

### SUMMARY

Total 60 patients with alcoholic cirrhosis, 35 patients received basis liver therapy combined pomulin 1,200 mg/day for 15 days, compared with 25 control group patients only got therapy for basis liver disease. The results showed that: pomulin has contributed to stop alcohol withdrawal syndrome in 10/10 (100%) patients and improved the condition of peripheral neuropathy in 20/28 (71.42%) patients; the ratio compared with controls was 6/8 (75%) and 50%, corresponding to  $p < 0.05$ . Pomulin has contributed to reduce levels of GGT to 65.47% compared with the control group was 45.37% with  $p < 0.001$  after 15 days of treatment. In particular, TNF- $\alpha$  levels decreased after 15 days of treatment pomulin at 26%, while the control group was only 16.45%.

\* Key words: Alcoholic cirrhosis; Liver function; Clinical symptom; Glutathion; Effectiveness.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ gan là bệnh khá phổ biến trên thế giới, tỷ lệ tử vong do xơ gan theo WHO dao động từ 40 - 70 trường hợp/100.000 dân (số liệu thống kê từ năm 1980 - 2002 ở 41

quốc gia) [1]. BN bị xơ gan liên quan chủ yếu đến nhiễm virus viêm gan B hoặc/và C, lượng rượu tiêu thụ mỗi ngày. Tỷ lệ bệnh xơ gan do rượu ở các nước đang phát triển nói chung và Việt Nam nói riêng đang ngày một gia tăng [8].

\* Bệnh viện 103

\*\* Bệnh viện TWQĐ 108

Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Văn Mùi  
PGS. TS. Trần Việt Tú

Cơ chế tổn thương gan do rượu được cho là hậu quả của quá trình oxy hóa quá mức từ sản xuất dư thừa các gốc tự do chuyển hóa rượu và khả năng chống oxy hóa của gan bị giảm sút [6]. Quá trình oxy hóa quá mức còn kích thích tế bào Kupffer sản sinh ra cytokine tiền viêm (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 và IL-18) làm trung gian cho nhiều khía cạnh của bệnh gan do rượu. Trong đó, TNF- $\alpha$  đóng vai trò trung tâm trong bệnh sinh của bệnh gan do rượu, nồng độ TNF- $\alpha$  cao trong huyết thanh gặp ở những BN bệnh gan do rượu [7].

Glutathion (biệt dược là pomulin) là một tripeptide, được tổng hợp từ glutamine, cysteine và glycine trong bào tương của tế bào [3], các tế bào gan tổng hợp ra một lượng glutathion cao tới 10 mM so với hầu hết các tế bào khác chỉ 1 - 2 mM [4]. Tác dụng sinh học của glutathion không chỉ trực tiếp chống oxy hóa mà còn giúp phục hồi hoạt động các chất chống oxy hóa khác như vitamin C, E [3]. Glutathion suy giảm trong huyết thanh liên quan đến việc thúc đẩy bệnh gan tiến triển [3], mức độ glutathion tăng trong bệnh gan được phục hồi [2].

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng tỏ việc bổ sung glutathion sẽ giúp hỗ trợ cơ thể chống ung thư, chống độc, điều hòa miễn dịch, cải thiện chức năng các cơ quan trong cơ thể [4, 5]. Mục tiêu của nghiên cứu: *Đánh giá hiệu quả của pomulin trong cải thiện triệu chứng lâm sàng và chức năng gan ở BN xơ gan do rượu.*

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu.

60 BN xơ gan do rượu, điều trị nội trú tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện 103 từ tháng 4 - 2010 đến 12 - 2012.

### \* Tiêu chuẩn chọn BN:

- Lâm sàng và xét nghiệm có 2 hội chứng kinh điển (suy chức năng gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa) và điểm Child-Pugh < 11, có hoặc không có hội chứng cai rượu kèm theo.

- Tiền sử và/hoặc hiện tại uống rượu  $\geq$  300 ml/ngày, liên tục  $\geq$  5 năm.

- Xét nghiệm marker virus viêm gan (B, C) âm tính.

### \* Tiêu chuẩn loại trừ:

BN xơ gan căn nguyên hỗn hợp (cả rượu và virus), xơ gan do rượu kèm ung thư biểu mô tế bào gan.

## 2. Phương pháp nghiên cứu.

Nghiên cứu mô tả, theo dõi dọc có đối chứng.

60 BN xơ gan do rượu, chia làm 2 nhóm ngẫu nhiên:

- Nhóm 1 (nhóm nghiên cứu): 35 BN, được điều trị bằng liệu pháp bệnh gan cơ sở kết hợp glutathion 600 mg (pomulin 600 mg; số giấy phép: VN-9908-10), 2 lọ, tiêm tĩnh mạch chậm sáng và chiều liên tục trong 15 ngày.

- Nhóm 2 (nhóm chứng): 25 BN, được điều trị bằng liệu pháp bệnh gan cơ sở đơn thuần.

Liệu pháp bệnh gan cơ sở bao gồm: chế độ nghỉ ngơi, ăn uống hợp lý, ngưng rượu và điều trị hội chứng cai rượu nếu có, bổ trợ chức năng gan, bảo vệ tế bào gan, chống oxy hóa (silymarin, vitamin E) và vitamin B1.

\* Các chỉ tiêu theo dõi đánh giá trước và sau điều trị:

- Đánh giá chức năng gan theo 3 tiêu chí:

+ Lâm sàng: mệt mỏi, rối loạn tiêu hóa, da niêm mạc vàng, xuất huyết dưới da và niêm mạc, cổ trướng, phù.

+ Các xét nghiệm máu liên quan đến điểm Child-Pugh (albumin, prothrombin, bilirubin toàn phần).

+ Các xét nghiệm về enzym gan (AST, ALT, GGT).

- Định lượng TNF- $\alpha$  theo phương pháp ELISA, kit TNF- $\alpha$  tại Khoa Miễn dịch, Bệnh viện TWQĐ 108.

- Đánh giá 5 rối loạn ngoài gan:

+ Hội chứng cai rượu: mất ngủ, kích động, bồn chồn lo lắng; cường giao cảm (vã mồ hôi, tim đập nhanh); nặng: rối loạn nhận thức, mê sảng, co giật.

+ Hội chứng Korsakoff: sa sút trí tuệ (nhớ xa và quên gần), thờ ơ và mất tập trung.

+ Co cứng Dupuytren's: co rút các cân cơ dưới da của lòng bàn tay (bất kỳ ngón nào, hay bị những ngón nhỏ) tạo cục lồi lõm.

+ Tổn thương thần kinh ngoại biên: đau mỗi cơ bắp, chuột rút, giảm phản xạ gân xương.

+ Viêm dạ dày thực quản: đau tức thượng vị, ợ nóng, buồn nôn, nôn.

\* Xử lý số liệu: theo chương trình SPSS 15.0 của WHO.

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Bảng 1: Đặc điểm tuổi, giới và triệu chứng lâm sàng trước điều trị.

	NHÓM 1 (n = 35)		NHÓM 2 (n = 25)		p
	n	%	n	%	
Nam/nữ	35	100	25	100	> 0,05
Tuổi trung bình	43,6 $\pm$ 10,5		42,7 $\pm$ 9,6		> 0,05
Mệt/rối loạn tiêu hóa	32/26	91,4/74,3	22/19	88/76	> 0,05
Vàng da, niêm mạc	18	51,4	13	52	> 0,05
Xuất huyết dưới da, niêm mạc	17	48,6	13	52	> 0,05
Phù/cổ trướng	12/10	28,9/28,6	7/7	28/28	> 0,05
Gan to/lách to	30/6	85,7/17,1	20/3	80/12	> 0,05
Tăng GGT <sup>†</sup> (u/l)	35 (420 $\pm$ 64)	100	25 (432 $\pm$ 66)	100	> 0,05
Tăng AST <sup>†</sup> (u/l)	35 (215 $\pm$ 25)	100	25 (195 $\pm$ 23)	100	> 0,05
Tăng ALT <sup>†</sup> (u/l)	11 (61 $\pm$ 15)	31,4	7 (55 $\pm$ 14)	28	> 0,05
Tăng bilirubin toàn phần <sup>†</sup> ( $\mu$ m/l)	20 (33 $\pm$ 8)	57,10	14 (31 $\pm$ 11)	56	> 0,05
Giảm albumin <sup>†</sup> (g/l)	12 (28 $\pm$ 6)	28,60	7 (30 $\pm$ 7)	28	> 0,05
PT (giây kéo dài) <sup>†</sup>	15 (6 $\pm$ 3)	42,90	12 (7 $\pm$ 3)	48	> 0,05
Hội chứng cai rượu	10	33,3	8	32	> 0,05
TNF- $\alpha$	23 (16,55 $\pm$ 5,26)		23 (16,04 $\pm$ 5,68)		> 0,05
Hội chứng Korsakoff	29	29	29	84	> 0,05
Co cứng Dupuytren's	5	14,3	4	16	> 0,05
Tổn thương thần kinh ngoại vi	28	80	20	80	> 0,05
Viêm dạ dày thực quản	32	91,4	23	92	> 0,05

(†: giá trị trung bình và □/□ch chuẩn trong dấu ngoặc đơn)

Không có sự khác biệt về tuổi, giới cũng như các triệu chứng của hội chứng suy chức năng gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa ở 2 nhóm ( $p > 0,05$ ). Triệu chứng lâm sàng tại gan hay gặp nhất là mệt, rối loạn tiêu hóa, vàng da và có khoảng 80% BN gan to. Trong các rối loạn ngoài gan, hay gặp nhất là viêm dạ dày - thực quản (91,4 - 92%), tổn thương thần kinh ngoại vi (80%) và hội chứng Korsakoff (82,9 - 84%). > 32% BN có hội chứng cai rượu. Nghiên cứu của Spahr L và CS (2007) [8] cũng cho kết quả tương tự về các biểu hiện ngoài gan, chủ yếu là bệnh dạ dày thực quản và tổn thương thần kinh ngoại vi.

**Bảng 2:** Triệu chứng lâm sàng sau điều trị.

	NHÓM 1		NHÓM 2		p
	n	%	n	%	
Mệt	2/32	6,3	6/22	27,3	< 0,05
Rối loạn tiêu hóa	0/26	0	2	9,1	< 0,05
Vàng da, niêm mạc	8/18	44,4	8/13	61,5	< 0,05
Xuất huyết dưới da, niêm mạc mới	3/17	17,6	5/13	38,5	< 0,05
Phù	0/12	0	0/12	0	> 0,05
Cổ trướng	3/10	30	2/7	28,6	> 0,05

Sau 15 ngày điều trị, các triệu chứng lâm sàng được cải thiện ở cả 2 nhóm, nhưng rõ hơn ở nhóm điều trị kết hợp pomulin: các triệu chứng mệt, rối loạn tiêu hóa, nhất là triệu chứng vàng da, xuất huyết ở nhóm 1 giảm rõ so với nhóm 2 ( $p < 0,05$ ), tương tự như kết quả nghiên cứu của Cook và CS (1965) [2].

**Bảng 3:** Kết quả xét nghiệm sinh hóa huyết thanh 2 nhóm sau điều trị.

	NHÓM 1		NHÓM 2	
	n	%	n	%
Giảm bilirubin toàn phần <sup>†</sup> ( $\mu\text{mol/l}$ )	14/20 (20 $\pm$ 15)	70,0	9/14 (25 $\pm$ 17)	64,28
Tăng albumin <sup>†</sup> (g/l)	11/12 (34)	91,7	7/7 (35)	100,0
PT (giây kéo dài) <sup>†</sup>	10/15 (4 $\pm$ 2)	66,7	7/12 (5 $\pm$ 2)	58,33
Giảm ALT <sup>†</sup> (u/l)	11/11 (45)	100,0	23/25 (42)	92,00
Giảm AST <sup>†</sup> (u/l)	35/35 (86)	100,0	25/25 (90)	100,0
Giảm GGT <sup>†</sup> (u/l)	34/35 (145 $\pm$ 41)	97,14	23/25 (236 $\pm$ 39)	92,00
TNF- $\alpha$	12,24 $\pm$ 3,66		13,4 $\pm$ 4,63	

*†*: giá trị trung bình nằm trong dấu ngoặc đơn

Các chỉ số đánh giá chức năng gan (bilirubin toàn phần, PT và albumin) và men gan (GGT, AST và ALT) của đa số BN (50 - 100%) cả 2 nhóm đã cải thiện rõ rệt sau điều trị. Đặc biệt, nồng độ TNF- $\alpha$  giảm rõ rệt ở cả 2 nhóm ( $p < 0,001$ ), tuy nhiên, mức độ giảm ở nhóm pomulin (26%) cao hơn nhóm chứng (16,45%). Mức độ giảm bilirubin, AST và ALT, cũng như mức độ tăng của albumin và rút ngắn thời gian prothrombin của 2 nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Mặc dù số BN cả 2 nhóm có GGT giảm không khác biệt (97,14% ở nhóm pomulin so với 92% ở nhóm chứng) ( $p > 0,05$ ), nhưng mức độ giảm GGT của nhóm pomulin là

65,47%, nhiều hơn so với nhóm chứng (45,37%) ( $p < 0,001$ ). Kết quả này phù hợp với kết luận của Spahr và CS [8]: GGT tăng cao (trước điều trị) là một dấu hiệu oxy hóa quá mức và kết hợp với bệnh gan do rượu tiến triển nhanh hơn. Glutathion vừa có tác dụng chống oxy hóa trực tiếp, vừa phục hồi hoạt động chống oxy hóa của vitamin C và E, là những chất luôn thiếu ở người bệnh xơ gan; từ đó glutathion góp phần làm giảm GGT nhanh chóng. Ngoài ra, Forman và CS [4] cho rằng, glutathion có khả năng ức chế GGT, trong bệnh gan do rượu, các tế bào gan luôn sản xuất quá mức GGT hoặc do tổn thương tế bào gan gây ra [6].

*Bảng 4: Các triệu chứng ngoài gan sau điều trị.*

CÁC DỮ LIỆU	NHÓM 1		NHÓM 2		p
	n	%	n	%	
Hội chứng cai rượu	0/10	0	2/8	25	< 0,05
Hội chứng Korsakoff	25/29	86,2	19/21	90,5	> 0,05
Cơ cứng Dupuytren's	5/5	100	4/4	100	> 0,05
Tổn thương thần kinh ngoại vi	8/28	28,6	10/20	50	< 0,05
Viêm dạ dày thực quản	0/32	0	0/23	0	

Nhóm pomulin có cải thiện và hết hội chứng cai rượu (100% so với 75%,  $p < 0,05$ ) và cải thiện tình trạng tổn thương thần kinh ngoại biên (71,42% so với 50%,  $p < 0,05$ ) tốt hơn nhóm chứng. Ngoài ra, pomulin góp phần cải thiện hội chứng Korsakoff, nhưng không ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

### KẾT LUẬN

Trong 60 BN xơ gan do rượu, 35 BN được điều trị liệu pháp bệnh gan cơ sở kết hợp pomulin 1.200 mg/ngày trong 15 ngày so với 25 BN nhóm chứng chỉ sử dụng liệu pháp bệnh gan cơ sở. Kết quả cho thấy:

- Pomulin góp phần làm hết hội chứng cai rượu ở 10/10 BN (100%) và cải thiện tình trạng tổn thương thần kinh ngoại biên ở 20/28 BN (71,42%); các tỷ lệ này so với nhóm chứng là 6/8 BN (75%) và 50% ( $p < 0,05$ ).

- Pomulin góp phần làm giảm mức độ GGT tới 65,47%, còn nhóm chứng là 45,37% sau 15 ngày điều trị.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Bosetti C et al.* Worldwide Mortality from Cirrhosis: An update to 2002. *J Hepatol.* 2007, 46 (5), pp.827-839. PMID: 17336419.
2. *Cook GC, Sherlock S.* Results of a controlled clinical trial of glutathione in cases of hepatic cirrhosis. *Gut.* 1965, Oct, 6 (5), pp.472-476. PMID: 5321464.
3. *Fernández-Checa CJ, García-Ruiz C.* Glutathione, in *Textbook of Hepatology: from basic science to clinical practice (Vol 1, 3rd ed)*, ed. J. Rodés et al. Massachusetts, USA; Oxford, UK; Victoria, Australia. Blackwell. 2007, pp.199-207.
4. *Forman HJ, Zhang H, Rinna A.* Glutathione: overview of its protective roles, measurement and biosynthesis. *Mol Aspects Med.* 2009, 30 (1-2), pp.1-12. PMID: 18796312.
5. *Javitt NB.* Glutathione: role in conjugation in the liver. *Am J Med.* 1961, 30, pp.341-344. PMID: 13789669.
6. *Meagher EA et al.* Alcohol-induced generation of lipid peroxidation products in humans. *J Clin Invest.* 1999, 104, pp.805-813. PMID: 10491416.
7. *McClain CJ, Barve S, Deaciuc I, Kugelmas M, Hill D.* Cytokines in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis.* 1999, 19, pp.205-219. PMID: 10422201.
8. *Spahr L, Hadengue A.* Alcoholic liver disease: natural history, diagnosis, clinical features, evaluation, prognosis and management, in *Textbook of Hepatology: from basic science to clinical practice (Vol 2)*, ed. J. Rodés et al. Massachusetts, USA; Oxford, UK; Victoria, Australia. Blackwell. 2007, pp.1157-1178.

