

HIỆU QUẢ ĐÁP ỨNG GIẢM XƠ HÓA GAN QUA CHỈ SỐ APRI TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN SIÊU VI B MẠN BẰNG CHẾ PHẨM DIỆP HẠ CHÂU KẾT HỢP TENOFOVIR

Lý Chung Huy¹, Cao Ngọc Nga², Trần Thùy Linh³, Nguyễn Hoàng Khôi³, Nguyễn Thị Bay¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Điều trị viêm gan siêu vi B (VGSV B) bằng cách sử dụng các thuốc ức chế sự tăng sinh của vi rút như Tenofovir chưa mang lại kết quả mong đợi. Một số bằng chứng cho thấy việc kết hợp với các dược liệu Y học cổ truyền như Diệp hạ châu và các chế phẩm mang lại hiệu quả điều trị cao hơn. Tình trạng xơ hóa gan dựa trên APRI là một tiêu chí đánh giá hiệu quả điều trị lên chức năng gan.

Mục tiêu: Xác định đáp ứng APRI trong điều trị viêm gan siêu vi B mạn bằng chế phẩm Diệp hạ châu (DHC) kết hợp Tenofovir disoproxyl fumarate (TDF) so với TDF đơn thuần.

Đối tượng - phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng trên 200 bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan B mạn; chia làm 2 nhóm: nhóm dùng chế phẩm DHC kết hợp TDF và nhóm dùng TDF đơn thuần.

Kết quả: Chỉ số APRI ở nhóm sử dụng chế phẩm DHC kết hợp TDF thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm TDF đơn thuần ghi nhận tại tháng thứ 3 (0,36 so với 0,46; $p < 0,001$) và tháng thứ 6 (0,33 so với 0,37; $p = 0,017$). Ở nhóm chế phẩm DHC kết hợp TDF, 27 trường hợp APRI >1 trước điều trị đã giảm còn 1 trường hợp APRI >1 tại tháng thứ 3 ứng với giảm 96%. Ở nhóm TDF, 39 trường hợp APRI >1 trước điều trị đã giảm còn 10 trường hợp APRI >1 tại tháng thứ 3 ứng với giảm 74%.

Kết luận: Sử dụng chế phẩm chế phẩm DHC kết hợp TDF có hiệu quả giảm APRI sớm hơn so với TDF đơn thuần.

Từ khóa: Diệp hạ châu, Tenofovir, viêm gan siêu vi B, APRI, xơ hóa gan

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF PHYLLANTHUS URINARIA PRODUCT COMBINED WITH TENOFOVIR ON CIRRHOSIS IMPROVEMENT ASSESSED ON APRI IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS

Ly Chung Huy, Cao Ngọc Nga, Tran Thuy Linh, Nguyen Hoang Khoi, Nguyen Thi Bay

* Ho Chi Minh City Journal of Medicine * Vol. 26 - No 1 - 2022: 147-154

Background: Hepatitis B treatment using inhibit viral drugs such as tenofovir has not achieved expected results. Studies have shown that Phyllanthus urinaria combined treatments have higher therapeutic effects. Liver fibrosis status based on APRI is a criterion to evaluate the effect of treatment on liver function.

Objectives: To determine the effects on APRI of Phyllanthus urinaria product combined with Tenofovir disoproxyl fumarate compared with Tenofovir alone in chronic hepatitis B patients

Methods: Randomized controlled clinical trial on 200 chronic hepatitis B patients and had HBeAg (+); divided into 2 groups: one group used Phyllanthus urinaria – TDF combination and other group used pure TDF.

Results: The APRI in the Phyllanthus urinaria combined with TDF group was significantly lower than that in the TDF group found at the 3rd month (0.36 vs 0.47; $p < 0.001$) and month 6 (0.33 vs. 0.37; $p = 0.016$). In the

¹Bộ môn Nhi Khoa Đông Y - Khoa Y học cổ truyền, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Bộ môn Nhiễm - Khoa Y, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

³Khoa VLTL-PHCN BV Lê Văn Thịnh

Tác giả liên lạc: ThS.BS. Lý Chung Huy ĐT: 0989974868

Email: lychunghuy@ump.edu.vn

group of *Phyllanthus urinaria* products combined with TDF, 27 cases of APRI >1 before treatment were reduced to 1 case of APRI >1 at the 3rd month, corresponding to a decrease of 96%. In the TDF group, 39 cases of APRI >1 before treatment were reduced to 10 cases of APRI >1 at the 3rd month, representing a 74% reduction.

Conclusion: Using *Phyllanthus urinaria* products combined with TDF has effects on APRI earlier than TDF alone.

Key words: *phyllanthus urinaria* product, tenofovir, hepatitis B virus, APRI, cirrhosis

ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ hoá gan là phản ánh sự thay đổi về cấu trúc và chức năng trong hầu hết các bệnh gan, và là một trong các yếu tố quan trọng để tiên lượng bệnh gan. Mức độ xơ hoá gan liên quan đến nguy cơ hình thành xơ gan và các biến chứng liên quan đến gan trong các bệnh gan mạn do siêu vi và cả không do siêu vi. Bệnh viêm gan siêu vi B (VGSVB) do nhiễm vi-rút viêm gan B (HBV) là một trong những nguyên nhân quan trọng gây xơ gan. Các thống kê cho thấy, nguyên nhân gây xơ gan do VGSV B mạn chiếm 30%⁽¹⁾. Nhiễm HBV là vấn đề sức khỏe quan trọng tại Việt Nam với tỉ lệ nhiễm VGSVB mạn chiếm 8,1% dân số⁽²⁾.

Tình trạng xơ hóa gan là một tiêu chí để quyết định điều trị cũng như đánh giá hiệu quả điều trị lên chức năng gan. Bệnh nhân có dấu hiệu xơ hóa gan được xem xét điều trị kháng vi-rút⁽³⁾. Sinh thiết gan được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá xơ hoá gan, nhưng có những hạn chế gồm xâm lấn, chi phí cao, biến chứng (tuy hiếm gặp nhưng có thể đe dọa tính mạng)⁽⁴⁾. Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo, APRI (Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index -Tỉ số AST/tiểu cầu) là xét nghiệm không xâm lấn được ưu tiên đánh giá xơ hóa gan trong điều kiện nguồn lực hạn chế⁽⁵⁾. Các nghiên cứu công bố từ năm 2017 cho đến gần đây đều cho thấy APRI có giá trị trong theo dõi xơ hoá gan tiến triển và đánh giá hiệu quả cải thiện xơ hoá gan trong điều trị VGSVB mạn⁽⁶⁻⁸⁾.

Hiện nay, các thuốc điều trị viêm gan B vẫn chưa phải là lựa chọn tối ưu vì nguy cơ xuất hiện kháng thuốc khi sử dụng trong thời gian dài và có thể có những tác dụng phụ theo liều lượng⁽⁹⁾. Cùng với Entecavir, Tenofovir disoproxil

fumarate, Tenofovir alafenamide là thuốc hiện nay được Bộ y tế khuyến cáo sử dụng ưu tiên hàng đầu trong điều trị viêm gan siêu vi B mạn⁽³⁾. Trong đó, điều trị Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) có hiệu quả tích cực lên cải thiện mô học trên cả các đột biến kháng Lamivudine và Adefovir, và chi phí vừa phải. Tuy nhiên, TDF có thể tác dụng phụ đến chức năng thận nếu sử dụng lâu dài⁽¹⁰⁾. Vì vậy đối với các trường hợp VGSV B mạn có HBeAg dương, nếu rút ngắn được thời gian điều trị khi có đáp ứng chuyển đổi HBeAg đúng khuyến cáo thì có thể giúp giảm nguy cơ tác dụng phụ lên thận.

Hiệu quả và an toàn của các dược thảo đông y đã được chứng minh và có thể kết hợp hỗ trợ điều trị viêm gan. Diệp hạ châu (DHC) được sử dụng phổ biến trong điều trị VGSVB với các tác dụng kháng vi-rút, điều hòa miễn dịch, giảm hoại tử tế bào gan, giảm men gan⁽¹¹⁾. Xuyên tâm liên, Cỏ mực, Bồ công anh có tác dụng kháng viêm, giảm hoại tử tế bào gan giúp cải thiện men gan^(12,13). Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy kết hợp chế phẩm DHC (gồm Diệp hạ châu 800mg - Xuyên tâm liên 200mg - Cỏ mực 200mg - Bồ công anh 200mg) với TDF trong điều trị VGSVB giúp sớm đạt hiệu quả giảm tải lượng HBV DNA và âm hóa HBeAg hơn so với sử dụng TDF đơn thuần^(14,15). Các thử nghiệm lâm sàng đánh giá men gan ALT, AST, GGT cũng cho thấy nhóm kết hợp chế phẩm DHC với TDF đạt được hiệu quả sớm hơn so với TDF đơn thuần⁽¹⁶⁾. Các đáp ứng về tình trạng xơ hóa gan chưa được đánh giá trong các nghiên cứu này. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu đánh giá hiệu quả đáp ứng giảm chỉ số xơ hóa gan APRI của chế phẩm DHC-TDF trong điều trị VGSVB mạn sau 18 tháng.

Mục tiêu

Xác định đáp ứng giảm chỉ số APRI và tỉ lệ giảm phân độ APRI của chế phẩm DHC-TDF và so sánh với TDF đơn thuần sau 3, 6, 9, 12, 15 và 18 tháng.

ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng được thực hiện từ năm 2017 đến 2020 tại bệnh viện Quận 2 (nay là bệnh viện Lê Văn Thịnh), thành phố Hồ Chí Minh. Bệnh nhân viêm gan siêu vi B đáp ứng các tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào nghiên cứu.

Tiêu chí chọn mẫu

Bệnh nhân VGSVB mạn có HBeAg (+) được chẩn đoán theo tiêu chí HBsAg (+) trên 6 tháng, HBeAg (+) và HBV DNA định lượng $>10^5$ copies/ml, ALT >80 UI/L và ≤ 200 UI/L trong ít nhất 2 lần khám liên tiếp trong vòng 6 tháng trong ít nhất 2 lần khám liên tiếp trong vòng 6 tháng. Đồng thời bệnh nhân chọn vào cần thỏa trên 18 tuổi, bệnh nhân tinh tảo, hợp tác.

Tiêu chí loại trừ

Bệnh nhân có một trong các tiêu chí sau được loại ra khỏi nghiên cứu gồm đồng nhiễm HCV, HIV hay các bệnh viêm gan do các nguyên nhân khác, có uống rượu, các bệnh lý nội khoa cấp tính và mãn tính khác như suy tim, suy thận, bệnh ác tính hay bệnh gan tiến triển nặng hay bệnh gan mất bù, phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng.

Cỡ mẫu

Cỡ mẫu tối thiểu được ước tính cho mỗi nhóm là 99 dựa trên công thức ước tính cỡ mẫu so sánh hai tỷ lệ⁽¹⁷⁾ với xác suất sai lầm loại 1 là 5%, xác suất sai lầm loại 2 là 20%; và có 14,7% bệnh nhân dùng TDF có mất HbeAg sau 18 tháng⁽¹⁸⁾, mong muốn 35% bệnh nhân dùng

DHC-TDF mất HBeAg sau 18 tháng. Hai nhóm nghiên cứu được phân bổ ngẫu nhiên dựa trên rút thăm từ hơn 200 phong bì đánh số từ 1 đến hơn 200. Bệnh nhân rút được thăm chẵn sẽ điều trị bằng DHC-TDF và bệnh nhân rút được thăm lẻ còn lại dùng TDF đơn thuần.

Phương tiện nghiên cứu

Thuốc sử dụng trong nghiên cứu gồm 2 loại: Tenofovir disoproxil fumarat (TDF) viên uống với liều 300 mg/ngày (ngày 1 lần) áp dụng cho cả hai nhóm nghiên cứu. Chế phẩm Diệp hạ châu (DHC) (Atiliver) (gồm Diệp hạ châu 800 mg - Xuyên tâm liên 200 mg - Cỏ mực 200 mg - Bồ công anh 200 mg) dùng cho nhóm DHC-TDF với liều 2 viên x 3 lần/ngày. Chế phẩm DHC được bào chế dưới dạng viên nang, được cấp phép của Bộ y tế và được lưu hành trên toàn quốc.

Các biến số chính

Biến số độc lập: Tuổi, giới, các chỉ số đường huyết lúc đói, số lượng bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu, Creatinin, chỉ số ALT, AST, GGT, HBV DNA trước khi điều trị.

Biến số phụ thuộc: Giá trị chỉ số APRI xác định dựa trên công thức sau:

$$APRI = [AST/40]: [số lượng tiểu cầu (K/\mu l)/100]$$

Phân độ APRI được xác định tại các điểm cắt như sau:

- $\leq 0,5$: ít có khả năng bị xơ hóa gan.
- $0,5 - \leq 1$: xơ hóa gan có ý nghĩa chưa xác định, ít có khả năng xơ gan.
- $1 - \leq 1,5$: nhiều khả năng xơ hóa gan, xơ gan chưa xác định.
- $1,5 - \leq 2$: nhiều khả năng xơ hóa gan nhưng xơ gan chưa xác định.
- >2 : xơ hóa gan có ý nghĩa và nhiều khả năng xơ gan.

Phương pháp thống kê

Hiệu quả điều trị được xác định dựa trên biên độ giảm chỉ số APRI và tỉ lệ đáp ứng giảm phân độ APRI tại mỗi thời điểm so với trước

điều trị.

Kiểm định Wilcoxon matched-pairs signed-ranks được sử dụng để kiểm định biên độ giảm APRI nội tại mỗi nhóm theo thời điểm.

So sánh sự khác biệt giá trị tại mỗi thời điểm và biên độ giảm APRI sau mỗi thời khoản giữa hai nhóm bằng phép kiểm Mann-Whitney.

Các kiểm định phi tham số Wilcoxon matched-pairs signed-ranks và Mann-Whitney được lựa chọn do APRI không có phân phối bình thường.

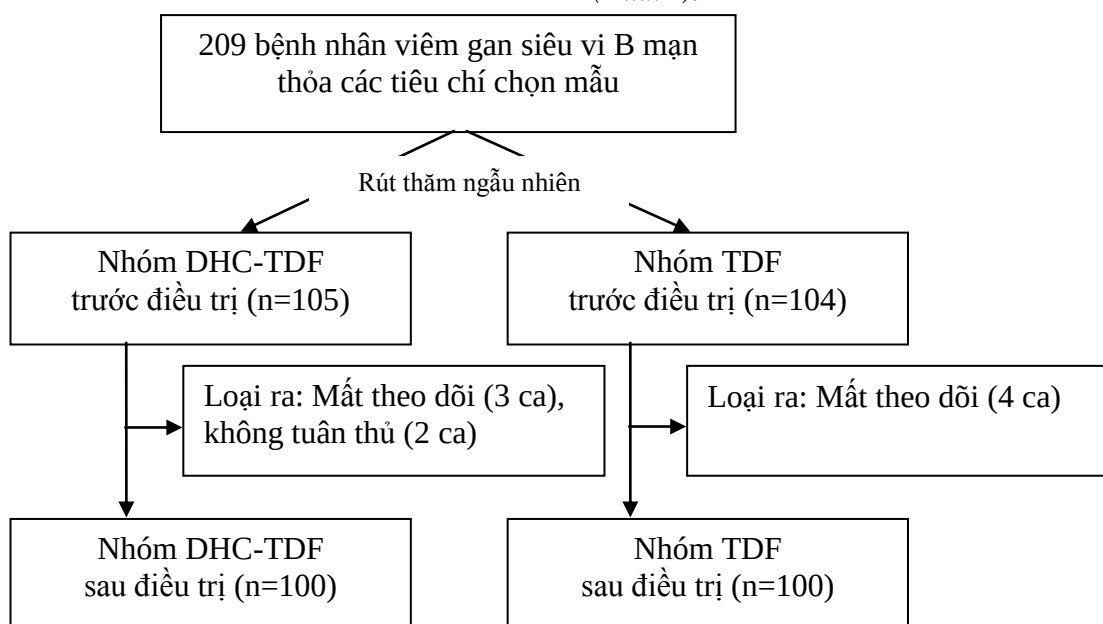
Kiểm định đáp ứng giảm phân độ APRI trong nội tại mỗi nhóm dựa trên phép kiểm Chi bình phương Mc Nemar; và sự khác biệt tỉ lệ đáp ứng giữa hai nhóm xác định qua phép kiểm Fisher's exact. Số liệu được xử lý bằng phần mềm Excel version 15.0 và Stata version 14.0.

Y đức

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, số 343/ĐHYD-HĐ ngày 6/10/2017.

KẾT QUẢ

Nghiên cứu đã chọn vào 209 bệnh nhân thỏa các tiêu chí chọn mẫu và phân bố ngẫu nhiên vào 2 nhóm với cỡ mẫu nhóm DHC-TDF và TDF đơn thuần lần lượt là 105 và 104. Có 3 trường hợp mất theo dõi và 2 trường hợp không sử dụng DHC được loại ra khỏi nhóm DHC-TDF. Ở nhóm TDF đơn thuần có 4 trường hợp được loại ra do mất theo dõi. Phân tích chính thức được thực hiện trên 100 bệnh nhân nhóm DHC-TDF và 100 bệnh nhân ở nhóm TDF đơn thuần (Hình 1).



Hình 1. Lưu đồ nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Biến số	Giá trị	DHC-TDF (n=100)	TDF (n=100)	p
		Tần số (%)	Tần số (%)	
Giới	Nam	56 (56,0)	45 (45,0)	0,157*
	Nữ	44 (44,0)	55 (55,0)	
Nhóm tuổi (năm)	<20	3 (3,0)	1 (1,0)	0,658*
	20-40	50 (50,0)	49 (49,0)	
	>40	47 (47,0)	50 (50,0)	
Men gan (U/L)	ALT	90 (80 – 114)	116 (90 – 147)	0,767 [@]
	AST	79 (64 – 91)	83 (73 – 98)	<0,072 [@]
	GGT	51 (34 – 76)	45 (36 – 68)	0,508 [@]

Biến số	Giá trị	DHC-TDF (n=100)	TDF (n=100)	p
		Tần số (%)	Tần số (%)	
HBV DNA (copies/ml)	$>10^5 - 10^6$	20 (20,0)	16 (16,0)	0,167*
	$>10^6 - 10^7$	32 (32,0)	22 (22,0)	
	$>10^7 - 10^8$	17 (17,0)	28 (28,0)	
	$>10^8 - 10^9$	31 (31,0)	34 (34,0)	
Công thức máu	Bạch cầu (K/UL)	6,5 (5,7 – 7,5)	6,8 (5,8 – 7,9)	0,230 [@]
(TV (TPV))	Hồng cầu (M/UL)	4,7 (4,4 – 5,0)	4,6 (4,3 – 4,9)	0,321 [@]
	Tiểu cầu (K/UL)	235 (204 – 282)	230 (199 – 270)	0,446 [@]
APRI		0,80 (0,66-1,03)	0,91 (0,70-1,17)	0,141 [@]

* Kiểm định Fisher's exact

@ Kiểm định Mann-Whitney so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm

Phân bố ngẫu nhiên đã đảm bảo không có sự khác biệt về mặt thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về tuổi, giới, nồng độ ALT, AST, GGT, HBV DNA, các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu ($p > 0,05$). Chỉ số APRI không có sự khác biệt giữa nhóm DHC-TDF so với nhóm TDF tại thời điểm trước điều trị ($p=0,141$).

Đáp ứng giảm chỉ số APRI có ý nghĩa thống kê so với trị số nền xuất hiện sau 3 tháng điều trị

ở cả nhóm DHC-TDF và nhóm TDF đơn thuần ($p < 0,001$). Chỉ số APRI ở nhóm DHC-TDF thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm TDF đơn thuần (0,36 so với 0,46; $p < 0,001$). Tuy nhiên, mức độ giảm của hai nhóm là không khác biệt có ý nghĩa (0,44 so với 0,39; $p=0,088$). Bắt đầu từ tháng thứ 6, tốc độ giảm chỉ số APRI thấp hơn nhiều so với tháng thứ 3 can thiệp. Từ tháng thứ 9 của can thiệp, chỉ số APRI của hai nhóm khác nhau không ý nghĩa ($p > 0,05$) (Bảng 2).

Bảng 2. Mức độ APRI ở nhóm DHC kết hợp TDF so với TDF đơn thuần

Tháng	APRI (UI/II)						p ₂	p ₃
	Nhóm DHC-TDF (n=100)			Nhóm TDF (n=100)				
	TV (TPV)	Δ	p ₁	TV (TPV)	Δ	p ₁		
0	0,80 (0,66-1,03)		#	0,91 (0,70-1,17)		#	0,141	#
3	0,36 (0,28-0,47)	0,44 (0,28-0,62)	<0,001	0,46 (0,35-0,63)	0,39 (0,19-0,57)	<0,001	<0,001	0,088
6	0,33 (0,26-0,41)	0,47 (0,33-0,71)	<0,001	0,37 (0,29-0,50)	0,48 (0,30-0,7)	<0,001	0,017	0,664
9	0,31 (0,26-0,37)	0,50 (0,33-0,70)	<0,001	0,35 (0,27-0,40)	0,52 (0,35-0,75)	<0,001	0,094	0,789
12	0,28 (0,24-0,33)	0,51 (0,36-0,75)	<0,001	0,30 (0,25-0,39)	0,55 (0,33-0,79)	<0,001	0,075	0,853
15	0,27(0,23-0,33)	0,53 (0,37-0,77)	<0,001	0,28 (0,24-0,35)	0,56 (0,38-0,82)	<0,001	0,058	0,598
18	0,26 (0,22-0,31)	0,54 (0,41-0,75)	<0,001	0,27 (0,23-0,34)	0,56 (0,42-0,85)	<0,001	0,240	0,539

Δ: Mức độ thay đổi trong mỗi nhóm theo thời điểm so với T0

p₁: Kiểm định Wilcoxon matched-pairs signed-rank so sánh sự thay đổi trong mỗi nhóm theo thời điểm so với T0

p₂: Kiểm định Mann-Whitney so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm tại từng thời điểm

p₃: Kiểm định Mann-Whitney so sánh mức độ thay đổi (Δ) giữa 2 nhóm tại từng thời điểm

Bảng 3. Tỷ lệ phân độ APRI của nhóm DHC kết hợp TDF so với TDF đơn thuần

Tháng	Đáp ứng thay đổi phân loại APRI												p ^s
	Nhóm DHC-TDF						Nhóm TDF						
	≤0,5	>0,5-1	>1-1,5	>1,5-2	>2	p ^{&}	≤0,5	>0,5-1	>1-1,5	>1,5-2	>2	p ^{&}	
0	8	65	18	8	1		6	55	30	8	1	0,527	0,334
3	78	21	0	1	0	<0,001	58	32	8	1	1	<0,001	0,001
6	89	9	2	0	0	<0,001	76	20	4	0	0	<0,001	0,059
9	90	10	0	0	0	<0,001	88	9	3	0	0	<0,001	0,356
12	94	4	2	0	0	<0,001	90	8	2	0	0	<0,001	0,191
15	96	4	0	0	0	<0,001	93	6	1	0	0	<0,001	0,537
18	100	0	0	0	0	<0,001	94	6	0	0	0	<0,001	0,014

[§] Kiểm định Fisher's exact so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm tại mỗi thời điểm

[®] Kiểm định Chi bình phương Mc Nemar so sánh ở mỗi nhóm theo thời điểm so với T0

Đáp ứng thay đổi phân loại APRI đạt ý nghĩa thống kê sau 3 tháng điều trị ở nhóm DHC-TDF ($p < 0,001$) và sau 6 tháng điều trị ở nhóm TDF đơn thuần ($p < 0,001$). Phân loại APRI ở nhóm DHC-TDF thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm TDF đơn thuần tại tháng thứ 3 ($p < 0,001$) (Bảng 3).

BÀN LUẬN

Tổng cộng 209 bệnh nhân đã được chọn và phân bố về 2 nhóm nghiên cứu. Sau quá trình theo dõi, tỉ lệ mất mẫu ghi nhận 4,8% ở nhóm DHC-TDF và 3,8% ở nhóm TDF đơn thuần. Tuổi, giới, nồng độ men ALT, các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu đều tương đồng giữa 2 nhóm. Riêng AST và GGT ở nhóm TDF đơn thuần cao hơn so với nhóm DHC-TDF. Tuy nhiên, chỉ số APRI được tính dựa trên AST và tiểu cầu cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu. Phân bố ngẫu nhiên và tỉ lệ mất mẫu trong quá trình theo dõi thấp đảm bảo sự tương đồng giữa hai nhóm nghiên cứu và cho phép so sánh hiệu quả điều trị giữa hai nhóm.

Nghiên cứu trước đây cho thấy APRI là chỉ số tin cậy để đánh giá xơ hóa gan⁽⁶⁻⁸⁾. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã ghi nhận cải thiện chỉ số APRI đáng kể ở cả hai nhóm nghiên cứu. Ở nhóm TDF, trung vị APRI đã giảm từ 0,91 xuống còn 0,27 sau 18 tháng. Phát hiện đáp ứng giảm đáng kể APRI ở nhóm TDF tương đồng với các nghiên cứu điều trị VGSVB mạn với thuốc kháng vi rút. Trong đó nghiên cứu của tác giả Yalaki S ghi nhận trung vị APRI giảm từ 0,68 xuống còn 0,25 sau 5 năm⁽¹⁹⁾. Nghiên cứu của Li Q ghi nhận trung vị APRI giảm từ 0,45 xuống còn 0,24 sau 3 năm⁽⁴⁾. Nghiên cứu của Tenggara IR ghi nhận trung vị APRI giảm từ 1,13 xuống còn 0,42 sau 1 năm⁽⁸⁾. Như vậy, với thời gian theo dõi 18 tháng, chúng tôi cũng ghi nhận hiệu quả của điều trị TDF đơn thuần trên bệnh nhân VGSVB tương tự các nghiên cứu trước đây.

Các kết quả ghi nhận trên nhóm DHC-TDF

tích cực hơn so với nhóm TDF đơn thuần. Tại thời điểm trước điều trị, chỉ số APRI không có sự khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm nghiên cứu. Đến tháng thứ 3 và thứ 6 đã ghi nhận chỉ số APRI ở nhóm DHC-TDF thấp hơn đáng kể so với nhóm TDF đơn thuần. Lượng giảm APRI ở nhóm DHC-TDF tại tháng 3 và 6 nhiều hơn so với nhóm TDF đơn thuần. Các phân tích dựa trên phân độ APRI cũng cho thấy kết quả giảm APRI ở nhóm DHC-TDF so với nhóm TDF đơn thuần. Xu hướng ghi nhận chung ở cả hai nhóm nghiên cứu là nhiều trường hợp APRI >1 trước điều trị đã giảm xuống APRI ≤ 1 ngay tại tháng thứ 3. Ở nhóm DHC-TDF, 27 trường hợp APRI >1 trước điều trị đã giảm còn 1 trường hợp APRI >1 tại tháng thứ 3 ứng với giảm 96%. Ở nhóm TDF, 39 trường hợp APRI >1 trước điều trị đã giảm còn 10 trường hợp APRI >1 tại tháng thứ 3 ứng với giảm 74%. Như vậy, sự cải thiện mức độ xơ hoá gan dưới tác dụng của điều trị của nhóm DHC-TDF bắt đầu sớm hơn nhóm TDF đơn thuần.

Đáp ứng giảm APRI đạt được sớm hơn ở nhóm DHC-TDF có thể do tác dụng giảm AST. Bằng chứng cho thấy sử dụng DHC-TDF giúp giảm AST sớm hơn so với sử dụng TDF đơn thuần⁽¹⁶⁾. Các nghiên cứu trước đây cũng chỉ ra kết hợp chế phẩm DHC trong điều trị VGSVB có hiệu quả giảm ALT, GGT, HBeAg, HBV DNA^(14,15,16). Cơ chế bảo vệ tế bào gan của DHC đã được chứng minh trong các nghiên cứu in vitro và in vivo. DHC có tác dụng ức chế giải phóng các cytokine tiền viêm, ức chế các gốc oxy hoá tự do, ức chế COX-2, IL-6, PGE2, TNF- α , IL-1 β ⁽²⁰⁾. Chiết xuất etanolic từ DHC có thể ngăn chặn sự bài tiết HBsAg, giảm biểu hiện mRNA và ức chế sự nhân lên của HBV^(21,22) cả ở những nhóm vi rút kháng lamivudine⁽²³⁾. Ngoài ra các thành phần bổ sung trong chế phẩm DHC cũng có những tác dụng có lợi cho tế bào gan. Chiết xuất Xuyên tâm liên và andrographolide cho thấy một số hoạt động chống viêm và bảo vệ tế bào gan như ức chế biểu hiện phân tử bám dính

IDM-, ức chế men synthetase nitric cảm ứng (iNOS), ức chế biểu hiện COX-2, giảm sự phosphoryl hóa ERK1/2 và ức chế sản xuất IFN- γ , và IL-2, TNF- α và GM-CSF⁽²⁴⁾. Chiết xuất nước từ lá Cỏ mực giúp bình thường hoá AST, ALT trong viêm gan do làm giảm phản ứng viêm và apoptosis tế bào gan⁽²⁵⁾.

Như vậy, thông qua các cơ chế kháng vi rút và bảo vệ tế bào gan, kết hợp chế phẩm DHC với TDF trong điều trị đã cho thấy hiệu quả cải thiện xơ hóa gan sớm hơn thông qua giảm chỉ số APRI. Chỉ số APRI được khuyến cáo để đánh giá xơ hóa gan trong điều kiện nguồn lực hạn chế⁽⁵⁾. Tuy nhiên, APRI không phải là tiêu chuẩn vàng để đánh giá xơ hóa gan. Hiện nay, sinh thiết gan vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá xơ hóa gan⁽⁴⁾. Do đó, trong điều kiện nguồn lực phù hợp, các nghiên cứu trong tương lai cần sinh thiết gan để tăng độ chính xác cho các kết luận.

KẾT LUẬN

Chỉ số APRI ở nhóm DHC-TDF thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm TDF đơn thuần ghi nhận tại tháng thứ 3 (0,36 so với 0,46; $p < 0,001$) và tháng thứ 6 (0,33 so với 0,37; $p = 0,017$). Ở nhóm DHC-TDF, 27 trường hợp APRI > 1 trước điều trị đã giảm còn 1 trường hợp APRI > 1 tại tháng thứ 3 ứng với giảm 96%. Ở nhóm TDF, 39 trường hợp APRI > 1 trước điều trị đã giảm còn 10 trường hợp APRI > 1 tại tháng thứ 3 ứng với giảm 74%. Sử dụng chế phẩm DHC-TDF có hiệu quả giảm APRI sớm hơn so với TDF đơn thuần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al (2012). Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*, 30(12): 2212-2219.
- Van Nguyen TT, et al (2018). P1-011: Estimates and projection of disease burden and economic analysis for hepatitis B in Viet Nam. *Journal of Viral Hepatitis*, 25(S2):38-38.
- Bộ Y Tế (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan virus B. Quyết định số: 3310/QĐ-BYT.
- Li Q, Ren X, Lu C, Li W, et al (2017). Evaluation of APRI and FIB-4 for noninvasive assessment of significant fibrosis and cirrhosis in HBeAg-negative CHB patients with ALT ≤ 2 ULN: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 96(12): e6336.
- WHO (2015). Guidelines for the prevention care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. WHO,

<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549059>.

- Li Q, Chen L, Zhou Y (2018). "Changes of FibroScan, APRI, and FIB-4 in chronic hepatitis B patients with significant liver histological changes receiving 3-year entecavir therapy". *Clinical and Experimental Medicine*, 18(2):273-282.
- Liu R, Guo J, Lu Y, et al (2019). Changes in APRI and FIB-4 in HBeAg-negative treatment-naïve chronic hepatitis B patients with significant liver histological lesions receiving 5-year entecavir therapy. *Clin Exp Med*, 19(3):309-320.
- Tenggara IR, Lesmana CR, Gani RA (2017). Treatment Response Monitoring of Chronic Hepatitis B Patients using Transient Elastography and Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI). *Acta Med Indones*, 49(3):220-226.
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 67(4):1560-1599.
- Ke W, Liu L, Zhang C, et al (2014). Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 9(6):e98865.
- Chan HY, Sung JY, Fong, et al (2003). Double-blinded placebo-controlled study of Phyllanthus urinaris for the treatment of chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 18(3):339-345.
- Thyagarajan S, Jayaram S, Gopalakrishnan V, Hari R, Jeyakumar P, et al (2002). Herbal medicines for liver diseases in Indian. *Gastroenterol Hepatol*, pp.370-376.
- Hossain MD, Urbi Z, Sule A, et al (2014). Andrographis paniculata (Burm. f.) Wall. ex Nees: a review of ethnobotany, phytochemistry, and pharmacology". *Scientific World Journal*, pp.274905-274905.
- Lý Chung Huy, Lê Trung Nam, Cao Ngọc Nga, et al (2014). "Đánh giá khả năng chuyển đổi huyết thanh HBeAg của chế phẩm Diệp hạ châu (diệp hạ châu-xuyên tâm liên-cỏ mực-bồ công anh) kết hợp tenofovir trên bệnh nhân viêm gan B mạn đã điều trị có HBV-DNA âm tính, HBeAg còn dương tính". *Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 18(1):366-371.
- Lý Chung Huy, Cao Ngọc Nga, Nguyễn Thị Bay (2020). Hiệu quả đáp ứng tải lượng vi rút và chuyển đổi HBeAg của chế phẩm Diệp hạ châu trong điều trị viêm gan siêu vi B mạn sau 12 tháng. *Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 4(24):224-231.
- Lý Chung Huy, Cao Ngọc Nga, Nguyễn Thị Bay (2020). Hiệu quả đáp ứng men gan trong điều trị viêm gan siêu vi B mạn bằng chế phẩm Diệp hạ châu kết hợp Tenofovir. *Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 24(4):275-284.
- Chow SC, Shao J, Wang H, Lokhnygina Y (2018) Sample Size Calculations in Clinical Research. *CRC Press*, pp.77.
- Marcellin P, Ahn SH, Ma X, et al (2016). "Combination of tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon α -2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B". *Gastroenterology*, 150(1):134-144.
- Yalaki S, Yalcin MS (2020). "Does regression in treatment-induced liver fibrosis reflect noninvasive tests? Assessing treatment results of hepatitis B patients who took potent antiviral drugs for 5 years". *Niger J Clin Pract*, 23(2):226-231.

20. Jantan I, Haque MD, Ilangkovan M, et al (2019) "An insight into the modulatory effects and mechanisms of action of phyllanthus species and their bioactive metabolites on the immune system". *Frontiers in pharmacology*, 10:878.
21. Wu Y, Lu Y, Li SY, et al (2015) "Extract from Phyllanthus urinaria L. inhibits hepatitis B virus replication and expression in hepatitis B virus transfection model in vitro". *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 21(12):938-943.
22. Hong M, Li S, Tan HY, et al (2015). Current Status of Herbal Medicines in Chronic Liver Disease Therapy: The Biological Effects, Molecular Targets and Future Prospects. *Int J Mol Sci*, 16(12):28705-45.
23. Jung J, Kim NK, Park S, et al (2015). Inhibitory effect of Phyllanthus urinaria L. extract on the replication of lamivudine-resistant hepatitis B virus in vitro. *BMC Complement Altern Med*, 15:255.
24. Hossain MDS, Urbi Z, Sule A, et al (2014). "Andrographis paniculata (Burm. f.) Wall. ex Nees: a review of ethnobotany, phytochemistry, and pharmacology". *Scientific World Journal*, pp.274905-274905.
25. Feng L, Zhai YY, Xu J, et al (2019). A review on traditional uses, phytochemistry and pharmacology of Eclipta prostrata (L.) L. *Journal of Ethnopharmacology*, pp.112109.

Ngày nhận bài báo: 07/12/2021

Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo: 10/02/2022

Ngày bài báo được đăng: 15/03/2022