Гепатитын В (ГВВ) вирусын эсрэг зарим эмийн эмчилгээний үр дүн, аюулгүй хэрэглээ

С.Чанцалсүрэн[1,2], Д.Нарантунгалаг[1]

[1]АШУҮИС, БАС. Эм судлалын тэнхим
[2]Цэргийн төв эмнэлэг
Цахим хаяг: chantsalsuren.0616@gmail.com, Утас: 88063078

Түлхүүр үг:
Тенофовир дизопроксил фумарат
Гепатит В вирус
Фиброскан
Метавир

Товч утга:
Манай улсад 2017 онд хийсэн судалгаагаар гепатит В вирусын халдвар нийт хүн амын дунд 10.6-11.1% тархалттай, элэгний эст өмөнгийн шалтгааны 35% В вирусын, 14% нь В, С вирусын хавсарсан халдвартай байгааг тогтоосон. Монгол улс вируст гепатитаас сэргийлж, элэгний өвчин, эндэгдлийг бууруулах үйл ажиллагааг эрүүл мэндийн салбараас тэргүүлэх асуудлын нэгд тооцож анхаарал хандуулж байгаатай холбоотой ГВВ халдварын эсрэг Тенофовир эмийн эмчилгээний үр дүнгийн судалгааг хийх шаардлагатай байна. Гепатит В вирусын халдвартай эмчлүүлэгчидэд Тенофавир дизопроксил фумарат (ТДФ) эмийн эмчилгээний өмнөх болон дараах багажийн ба лабораторийн шинжилгээний үзүүлэлт, гаж нөлөөний илрэлд дүгнэлт хийж үр дүнг судлан монгол хүний ГВВ-н эмчилгээнд нотолгоонд суурилсан заавар зөвлөмжөөр хангахад чиглэнэ. Судалгаанд “Хаппи Веритас” оношилгооны төвд 2015-2018 оны хооронд хяналтад орсон ГВВ халдвартай өвчтөнүүдэд судалгаанд хамруулах шалгуурын дагуу сонгогдсон 128 (эрэгтэй 86 (67%), эмэгтэй 42 (33%)) эмчлүүлэгсдэд ТДФ өдөрт 300 мг тунгаар 3 сар уулган биохимийн шинжилгээ, фиброзын хэмжилт, гаж нөлөөний илрэлийг судалсан. Судалгаанд хамрагдсан нийт 128 эмчлүүлэгсэдээс элэгний хатуурлын зэргийн бууралт 74 (57.8%) бол 54 (42.2%) эмчлүүлэгч F4 хэвээр байгаа хэдий ч үнэлгээний тоон үзүүлэлт буурсан байв. Нийт эмчлүүлэгчдийн элэгний эс задралын үзүүлэлт 65.9%, цөс зогсонгошлийн үзүүлэлт 49% буурсан байна. ГВВ халдвартай ТДФ 300мг тунгийн эмчилгээт эмчлүүлэгсдэд хүйсийн ялгаагүйгээр 63%-д үнэмшилтэй, илэрхий гаж нөлөө ажиглагдсанаас ХБС, харшил болон шээс дамжуулах замын гаж нөлөө илүүтэй илэрч байгаа тул цаашид эм хэрэглээнд анхаарах шаардлагатай байна.

Үндэслэл: Дэлхий дээр жил бүр 750.000 хүн ГВВ-н халдварын улмаас эндэж, бага, дунд орлоготой улс орны хүн амын дунд элэгний эст өмөнгийн 45%, элэгний циррозын 35% нь ГВВ-н шалтгаантай байна. ГВВ нь хепатновирусийн омогт хамаарах, хүнд халдварладаг хамгийн жижиг вирусийн нэг бөгөөд өмөн үүсгэгч онкоген вируст тооцогддог. Монгол улс 100,000 хүн амд ногдох элэгний эст өмөнгийн шалтгаант нас баралтаар дэлхийд нэгдүгээр байранд байгаа нь дэлхийн дунжаас 8 дахин их буйг илтгэж байна.

Манай улсад 2017 онд хийсэн судалгаагаар гепатит В вирусын халдвар нийт хүн амын дунд 10,6-11,1% тархалттай, элэгний эст өмөнгийн шалтгааны 35% В вирусын, 14% нь В, С вирусын хавсарсан халдвартай байгааг тогтоосон.

Одоогоор ГВВ-н эсрэг 7 төрлийн эмийг (ламивудин, адефовир, энтекавир, телбевудин, тенофовир, пегинтерферон) хэрэглэж буй бөгөөд элэгний циррозын даамжиралыг зогсоох, элэгний эст өмөн үүсэлтийг бууруулж, амьдрах хугацаа уртсаж буйг нотолжээ.

Хүснэгт 1. ГВВ-н эсрэг эмчилгээний сонголт

Эмчилгээний сонголт	Нуклеоз(т)идын аналогууд	Пэг-ИНФ
1 дүгээр сонголт	– Тенофовир дисопроксил фумарат – Тенофовир алафенамид	
2 дугаар сонголт	– Энтекавир – Ламивудин – Телбувидин – Адефовир	Пэг-интерферон Альфа 2a/2b

Тенофавир дизопроксил фумарат (ТДФ) нь аденозин монофосфатын цагирагт бус нуклейзид фосфат диэфирийн аналоги юм. ТДФ эсийн ферментээр диэфир гидролизжин тенофовир дифосфат, тенофовир

болон хувирна. Тенофовир дифосфат байгалийн субстрат деоксиаденозин 5’ хамтаар ХДХВ-1 урвуу транскриптазын идэвхийг өрсөлдөн саатуулан ДНХ, ДНХ гинжийн төгсгөлийг нэгтгэнэ. Тенофовир дифосфат сүүн тэжээлтний ДНХ полимераза α,β митохондрын ДНХ полимераза δ зэргийг сул хориглодог.

Монгол улс вируст гепатитаас сэргийлж, элэгний өвчин, эндэгдлийг бууруулах үйл ажиллагааг эрүүл мэндийн салбараас тэргүүлэх асуудлын нэгд тооцож анхаарал хандуулж байгаатай холбоотой ГВВ халдварын эсрэг Тенофовир эмийн эмчилгээний үр дүнгийн судалгааг хийх шаардлагатай байна.

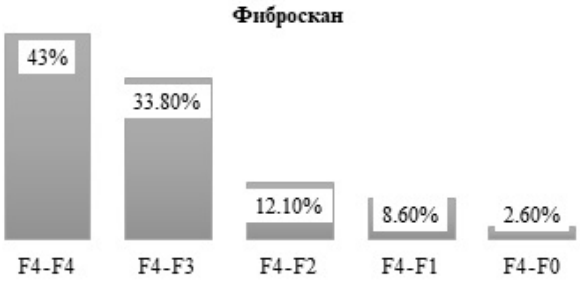
Зорилго: Гепатит В вирусын халдвартай эмчлүүлэгчидэд Тенофавир дизопроксил фумарат (ТДФ) эмийн эмчилгээний өмнөх болон дараах багажийн ба лабораторийн шинжилгээний үзүүлэлт, гаж нөлөөний илрэлд дүгнэлт хийж үр дүнг судлан монгол хүний ГВВ-н эмчилгээнд нотолгоонд суурилсан заавар зөвлөмжөөр хангахад чиглэнэ.

Материал, аргачилал: Судалгаанд “Хаппи Веритас” оношилгооны төвд 2015-2018 оны хооронд хяналтад орсон ГВВ халдвартай өвчтөнүүдэд судалгаанд хамруулах шалгуурын (Хүснэгт 2) дагуу сонгогдсон 128 (эрэгтэй 86 (67%), эмэгтэй 42 (33%)) эмчлүүлэгсдэд ТДФ өдөрт 300 мг тунгаар 3 сар уулган биохимийн шинжилгээ, фиброзын хэмжилтийг Fibroscan (Echo-sens) төхөөрөмжөөр эмчилгээний өмнө, хоёрдох хэмжилтийг 3 сарын дараа METAVIR (F0- фиброзгүй, F1-хөнгөн зэргийн фиброз (<7.1кРа) F2-дунд зэргийн фиброз (7.1-8.8кРа), F3-хүнд хэлбэрийн фиброз (9.5-9.6кРа), F4-циррозын (12.5-14.6кРа)) түвшинг тогтоох, эм хэрэглээт нийт 542 өвчтөний үзлэгийн хуудасд ретроспектив судалгаагаар Наронжогийн горимоор гаж нөлөөний үнэлгээг хийсэн.

Хүснэгт 2. Шалгуур үзүүлэлт

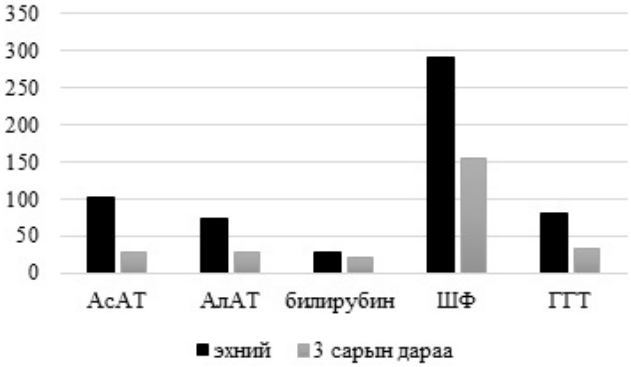
Хамрагдах шалгуур	Хасах шалгуур
– 18-70 нас – 6 сар түүнээс дээш хугацаанд ГВВ-н гадаргуугийн антиген (HBsAg) эерэг гэж бүртгэгдсэн – ГВВ ДНХ 100,000 хуулбар/мл-с (>20,000ОУН/мл) дээш – ГВВ, ГДВ эрэг эмийн (ламивудин, адефовир, энтекавир, телбевудин, тенофовир, пегинтерферон) эмчилгээ хийлгээгүй – Креатинин ≤ 2,0мг/мл – Ялтас эсийн тоо ≥50,00мм^3	– Жирэмсэн, хөхүүл, бага болон өсвөр насны хүүхэд (18-с доош насны) – Гепатит С вирусын РНХ эерэг – Гепатит А вирусын иммуноглобулин М эерэг бие эерэг – АлАТ түвшин >1,000 ОУН/л – Бусад шалтгаант элэгний араг өвчинтэй – Бөөр хордуулах бэлдмэлийн хэрэглээт – Элэгний вирусын эсрэг бусад эмийн хэрэглээ – Хорт хавдарын эсрэг эс хордуулах эмчилгээт – Чайлд-Фью С ангилалын цирроз – Альфа-фетопротейны хэвийн дээд үзүүлэлт 3 дахин ихэссэн.

Үр дүн: METAVIR үнэлгээ хийхэд судалгаанд хамрагдсан бүх өвчтөний элэгний хатуурлын зэрэг 43% F4-F4, 33.8% F4-F3, 12.1% F4-F2, 8.6% F4-F1, 2.6% F4-F0 зэрэглэл буурсан байна (Зураг 1).



Зураг 1. Фиброскан шинжилгээний МЕТАВИР үнэлгээний фиброзын түвшин бууралт

Биохимийн шинжилгээнд эмчилгээний эхэнд АсАТ 102±10.09ммоль/л, АлАТ 73.6±8.57ммоль/л, билирубин 27.79±5.27ммоль/л, ШФ 291±17.05ОУН/л, ГГТ 81.5±9.02ОУН/л байсан бол 3 сарын дараа АсАТ 29.4±5.4ммоль/л, АлАТ 29.8±5.45ммоль/л, билирубин 21±4.58ммоль/л, ШФ 156±12.05ОУН/л, ГГТ 33±5.75ОУН/л буюу АсАТ 71.7%, АлАТ 59.5%, билирубин 24.4%, ШФ 46.2%, ГГТ 59.5% буурсан үзүүлэлттэй байна (Зураг 2).



Зураг 2. Биохимид элэгний үйл ажиллагааны зарим үзүүлэлтүүд

Эм хэрэглээний үед илрэх гаж нөлөөний судалгааны дүнд нийт 542 өвчтнүүдэд үнэмшилтэй, илэрхий гаж нөлөө 63,3% (n=343), байж болох 36,7% (n=199) илэрснээс эрэгтэйд 53,3%, эмэгтэйд 46,7% ажиглагдсан. Илэрч буй гаж нөлөөг эрхтэн системээр ангилахад ХБС, харшлын гаралтай 44%, бөөрний хөнгөн, дунд зэргийн эмгэг үүсэлт 40,5%, биеийн жин буурах, астени 15,5% тус тус илэрсэн. Эдгээрээс маш түгээмэл илэрсэн шинж тэмдэгүүдэд анорекси, диспепси, нуруу өвдөх, бөөрний завсрын эдийн үрэвсэл, полиури, сувганцрын цочмог үрэвсэл байв.

Дүгнэлт:

1. Судалгаанд хамрагдсан нийт 128 эмчлүүлэгсэдээс элэгний хатуурлын зэргийн бууралт 74 (57.8%) бол 54 (42.2%) эмчлүүлэгч F4 хэвээр байгаа хэдий ч үнэлгээний тоон үзүүлэлт буурсан байв.
2. Нийт эмчлүүлэгчдийн элэгний эс задралын үзүүлэлт 65.9%, цөс зогсонгошлийн үзүүлэлт 49% буурсан байна.
3. ГВВ халдвартай ТДФ 300мг тунгийн эмчилгээт эмчлүүлэгсдэд хүйсийн ялгаагүйгээр 63%-д үнэмшилтэй, илэрхий гаж нөлөө ажиглагдсанаас ХБС, харшил болон шээс дамжуулах замын

гаж нөлөө илүүтэй илэрч байгаа тул цаашид эм хэрэглээнд анхаарах шаардлагатай байна.

Ном зүй:

1. *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, WHO, March 2016*
2. *D.Davaalkham Hepatitis delta virus infection in Mongolia. Analyses of geographic distribution, risk factors and disease severity "The American journal of Tropical medicine and hdiene 75(2):365-9 AUG 2006"*
3. *Ц.Оюунсүрэн. Мүнгүл хүн амын дунд тархсан гепатит В, С, делта вирусын молекул генетикийн онцлог. 2011 он, Улаанбаатар*
4. *AASLD 2017, Recommendation for testing, managing and treating hepatitis B*
5. *APASL 2017, Consensus statement and recommendation on treatment of hepatitis B*
6. *National program on prevention and reduction of morbidity and mortality and mortality from viral hepatitis. Government resolution of Mongolia 2015*
7. *A.Jasag et al.Status Guo of chronic Liver Disease including Hepatocellular Carcinoma in Mongolia. Korean J Inern Med, 2012*
8. *R.Samduijav et al. HCC in Mongolia APASL 2008 Abstract, Hepatology international 2008, p278*
9. *B.Tsatsralt-Od et al. High prevalence of dual or triple infection of hepatitis B.C and delta viruses among patient with chronic liver disease in Mongolia. J Med Virol.2005 Dec;77(4):491-9*
10. *Dashtseren B. et al. Endemic prevalence of hepatitis B and C in Mongolia: A nationwide survey amongst Mongolia adults. J Viral Hepat.2007 Feb17.*

Assessment of safety therapeutic treatment of Tenofovir against HBV

S.Chantsalsuren[1], D.Narantungalag[1]

[1]MNUMS, Bio-Medical School

E-mail: chantsalsuren.0616@gmail.com Tel: 88063078

Intriduction: Mongolia is ranked the first with the highest risk of death because of liver cancer per 100,000 populations, which shows 8 times higher than the world average. HBV infection is acute, chronic, non-symptomatic or from light condition to severe condition, and is rarely seen in the form of electrical (fulminant). Acute HBV infections often cause acute hepatitis and liver necrosis. HBsAg is considered as a chronic HBV infection in the blood for 6 months or more in regardless of active or passive viral form, liver cell damage and inflammation. 8 genotypes of HBV have been identified, and C and F genotypes tend to cause liver cancer comparing to B and D genotypes.

Currently, the following three drugs are approved as first-line therapeutic options for CHB: entecavir (ETV), tenofovir disoproxilfumarate (TDF), and pegylated interferon α-2a.

Aim: The aim of this study was to investigate the incidence of pre- and post-laboratory tests and drug side effects of the patients who are infected by Hepatitis B, to evaluate the performance of TDF.

Material and method: One hundred twenty eighty CHB patients were treated with a 300-mg once-daily dose of TDF for more than 3 months. The patients were tested with biochemical analysis and fibrosis measurements by the Fibroscan (Echosens) device measurement for METAVIR was taken after 3 months (F0- fibrosis, F1-mild fibrosis (<7.1кPa) F2-moderate fibrosis (7.1-8.8кPa), F3-severe fibrosis (9.5-9.6кPa), F4 –cirrhosis (12.5-14.6 kPa)). A retrospective study of 542 patients using the medication, a side effect assessment using the Naranjo scale.

Result: Evaluation of METAVIR showed that the degree of cirrhosis was decreased by 43% F4-F4, 33.8% F4-F3, 12.1% F4-F2, 8.6% F4-F1, and 2.6% F4-F0 among all patients in the survey. At the biochemical analysis was ASAT 71.7%, ALAT 59.5%, bilirubin 24.4%, ALP 46.2%, GGT 59.5% decreased.

In 63% of cases with HBV 300 mg TDF treated patients observed probable and possible side effects no differences gender. Further use of the drug should be considered as more severe side effects of GI tracts, allergies, and urinary tract infections are present.

Conclusion: In patients with chronic hepatitis B virus, the treatment of tenofovir disoproxilfumarate (TDF) is particularly effective.

Key words: HBB, TDF, fibroscan, Naranjo scale, METAVIR score