

đăng ký điều trị tiếp và phiếu phản hồi kết quả điều trị khi kết thúc điều trị.

Đánh giá kết quả điều trị

Rất cần thiết phải tìm vi khuẩn lao trong đờm bằng soi và nuôi cấy trong giai đoạn điều trị đầu tiên. Trong quá trình điều trị lao phổi, soi và cấy đờm phải được thực hiện ít nhất 1 lần/tháng cho đến khi có liên tiếp 2 lần âm tính. Hầu hết (85%) các trường hợp vi khuẩn lao trong đờm sẽ âm tính sau 2 tháng điều trị đầu tiên. Những người có vi khuẩn lao và tổn thương hang trên X-quang thường phải sử dụng liệu trình ít nhất là 9 tháng.

Khỏi: Người bệnh điều trị đủ thời gian và có kết quả xét nghiệm đờm âm tính ít nhất 02 lần liên tiếp trước khi kết thúc liệu trình.

Hoàn thành điều trị: Người bệnh điều trị đủ thời gian nhưng không xét nghiệm đờm hoặc chỉ có xét nghiệm đờm 01 lần có kết quả âm tính.

Thất bại điều trị: Người bệnh xét nghiệm đờm còn AFB(+) hoặc AFB(+) trở lại từ tháng thứ 5 trở đi.

Bỏ điều trị: Người bệnh bỏ thuốc chống lao liên tục trên 02 tháng trong quá trình điều trị.

Chuyển đi: Người bệnh được chuyển đi nơi khác điều trị và có phiếu phản hồi. Nếu không có phiếu phản hồi coi như người bệnh bỏ điều trị.

Chết: Người bệnh chết vì bất cứ căn nguyên gì trong quá trình điều trị lao.

Không đánh giá: Những người bệnh đã đăng ký điều trị lao nhưng vì lý do nào đó không tiếp tục điều trị cho đến khi kết thúc phác đồ điều trị (ví dụ: Thay đổi chẩn đoán khác).

V. Nguyên tắc quản lý

- Điều trị sớm nhất có thể ngay sau khi xác định chẩn đoán.
- Điều trị phải được theo dõi và giám sát: Kiểm soát việc tuân thủ điều trị của người bệnh, theo dõi kết quả xét nghiệm đờm, theo dõi diễn biến lâm sàng, xử trí kịp thời các biến chứng của bệnh và tác dụng không mong muốn của thuốc.
- Sự tuân thủ của người bệnh là yếu tố quyết định sự thành công của điều trị.
- Người bệnh cần phải được biết lợi ích của việc tuân thủ suốt cả quá trình điều trị.
- Việc thực hiện chế độ điều trị có giám sát trực tiếp (DOT- Directly Observed Therapy) bất kì khi nào có thể sẽ đảm bảo việc tuân thủ điều trị của người bệnh được tốt hơn.
- Khuyến cáo sử dụng các viên thuốc kết hợp 2 hoặc 3 loại thuốc, đảm bảo cho việc tuân thủ điều trị được thuận lợi, đặc biệt trong điều kiện không thể triển khai được chế độ DOT.
- Thầy thuốc phải tư vấn cho người bệnh trước và suốt trong quá trình điều trị để đảm bảo bệnh nhân tuân thủ tốt liệu trình theo qui định.

VI. Phòng bệnh lao

- a. Biện pháp dự phòng quan trọng nhất là “cắt đứt nguồn lây”, có nghĩa là phát hiện sớm những người bệnh lao phổi có vi khuẩn lao trong đờm và điều trị khỏi cho họ. Tuy nhiên bệnh lao là bệnh xã hội, nên các biện pháp dự phòng mang tính cộng đồng là rất quan trọng.
- b. Làm tốt công tác truyền thông giáo dục sức khỏe cho mọi người để ai cũng biết bệnh lao là bệnh lây qua đường hô hấp, có thể phòng và chữa được hoàn toàn. Qua đó có ý thức phòng bệnh bằng cách tăng cường sức khỏe, làm sạch và thông thoáng môi trường sống.
- c. Kiểm soát phòng chống lây nhiễm ở tại các cơ sở y tế hoặc nơi có nguồn bệnh (bệnh viện, trại giam...) bằng cách:
 - Người bệnh phải đeo khẩu trang khi tiếp xúc với người khác. Khi ho, hắt hơi phải che miệng, khạc đờm vào chỗ qui định và được hủy theo đúng phương pháp (đốt).
 - Tận dụng ánh sáng mặt trời càng nhiều càng tốt cho nơi ở và các

vật dụng của người bệnh.

- Tạo điều kiện thông thoáng tốt các phòng ở, nơi sinh hoạt để giảm tập trung mật độ các hạt bụi chứa vi khuẩn lao.

d. Tiêm vắc xin BCG cho tất cả trẻ sơ sinh.

e. Điều trị lao tiềm ẩn, nghĩa là điều trị những người mang vi khuẩn lao từ giai đoạn nhiễm trùng lao tiềm ẩn, nhưng chưa là lao hoạt động bằng các phác đồ có isoniazid (INH), rifampicin theo hướng dẫn quốc gia.

Cập nhật lần cuối: 2021.

PHÒNG BỆNH VIÊM GAN B VÀ SỬ DỤNG HỢP LÝ THUỐC ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B MẠN TÍNH

1. Dự phòng lây nhiễm virus viêm gan B (HBV)

Trên thế giới có khoảng 2 tỷ người nhiễm HBV trong đó có 353 triệu người nhiễm HBV mạn tính và khoảng 25% người nhiễm HBV mạn tính tiến triển thành viêm gan mạn, xơ gan và ung thư tế bào gan. Tỷ lệ nhiễm HBV thay đổi theo từng quốc gia, từng khu vực liên quan đến áp dụng các biện pháp phòng bệnh và nhất là tỷ lệ người dân được tiêm vắc xin phòng viêm gan B.

Việt Nam nằm trong vùng dịch tễ lưu hành cao của nhiễm HBV với đường lây chủ yếu là từ mẹ truyền sang con. Tỷ lệ người mang kháng nguyên bề mặt của HBV (HBsAg) trong cộng đồng từ 11 - 25% tùy theo từng vùng địa lý. Theo ước tính của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), đến năm 2020, Việt Nam có khoảng 8 triệu người nhiễm HBV và ung thư gan nguyên phát do HBV là nguyên nhân thứ 2 gây tử vong ở nam giới.

Phòng chống nhiễm virus viêm gan B là vấn đề mang tính toàn cầu. Người là ổ chứa virus HBV duy nhất. Viêm gan B có thể lây qua đường máu, đường tình dục và lây truyền từ mẹ sang con. HBV có thể gây viêm gan cấp tính (có hoặc không có biểu hiện lâm sàng). Những người mang kháng nguyên bề mặt của HBV (HBsAg) kéo dài trên 6 tháng là những người nhiễm HBV mạn tính. Hậu quả của nhiễm HBV mạn tính sẽ dẫn đến xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan.

Những nhóm người có nguy cơ nhiễm HBV cao bao gồm:

Lây qua đường máu:

Người bệnh được truyền máu hoặc các sản phẩm máu không sàng lọc HBV (fibrinogen, thrombin, huyết tương đông lạnh, các yếu tố VIII, IX,...). Thời gian ủ bệnh của HBV sau truyền máu khoảng 50 - 150 ngày.

Người dùng chung các dụng cụ xuyên chích qua da không được vô trùng như: bơm kim tiêm (nhóm tiêm chích ma túy), kim xăm trổ, kim châm cứu...

Lây trong các cơ sở y tế: Lây từ bệnh nhân bị viêm gan B sang nhân viên y tế trong quá trình chăm sóc bị phơi nhiễm với HBV (do kim tiêm cho bệnh nhân đâm phải, phơi nhiễm với máu và dịch của bệnh nhân tại khoa lâm sàng hay trong phòng xét nghiệm).

Người được lọc máu nhiều lần, người được ghép tạng.

Người bị đồng lây nhiễm HBV với viêm gan C hoặc HIV.

Lây qua đường tình dục:

Người có quan hệ tình dục không an toàn với người bị viêm gan B, kể cả quan hệ tình dục đồng giới và khác giới. Tình dịch hoặc dịch tiết âm đạo của người có HBsAg có nồng độ HBV rất cao.

Lây truyền từ mẹ sang con:

Mẹ có thể truyền HBV cho con trong quá trình mang thai, khi đẻ và cho con bú, trong đó tỷ lệ lây từ mẹ sang con trong quá trình đẻ

là cao nhất.

Nếu phụ nữ mang thai bị viêm gan B mà có cả HBsAg và HBeAg dương tính thì tỷ lệ truyền HBV cho con từ 85 - 90%.

Nếu phụ nữ mang thai có HBsAg dương tính và HBeAg âm tính thì tỷ lệ truyền HBV cho con khoảng 15 - 20%.

Có tới 90% đứa trẻ bị lây HBV từ mẹ sẽ diễn biến thành viêm gan mạn.

Cho đến nay, tỷ lệ lây HBV qua sữa mẹ là rất thấp nên các chuyên gia khuyến cáo những người mẹ bị viêm gan B vẫn nên cho con bú sữa mẹ.

Các biện pháp phòng bệnh viêm gan B

Kiểm soát nguồn lây và ngăn chặn lây nhiễm viêm gan B

Phòng lây nhiễm qua đường máu:

- Không dùng chung dụng cụ xuyên chích qua da:

Bơm kim tiêm chỉ sử dụng một lần rồi hủy theo quy định.

Phải áp dụng nghiêm ngặt nguyên tắc vô trùng, tiệt trùng đối với các dụng cụ dùng cho người bệnh (dụng cụ phẫu thuật, kim nhổ răng, kim châm cứu,...). Nếu cần sử dụng lại thì cần phải rửa sạch rồi sử dụng nhiệt (hấp khô hoặc hấp ướt) hoặc sử dụng tủ hấp/tủ sấy để khử trùng hoặc ngâm trong dung dịch sát trùng (dung dịch formalin 40% ngâm trong 12 giờ hoặc dung dịch natri hypochlorid 0,5 - 1% ngâm trong 30 phút).

Tránh dùng chung những dụng cụ có thể làm tổn thương da và niêm mạc có thể làm lây HBV như dao cạo râu, bàn chải đánh răng, kim châm cứu, kim xăm da...

- Không tiếp xúc trực tiếp với máu và dịch sinh học của bệnh nhân: Phải đeo găng tay khi tiếp xúc với máu, dịch sinh học (dịch tiết, các bệnh phẩm xét nghiệm có máu).

Sau khi thăm khám người bệnh viêm gan cần phải rửa tay bằng xà phòng hoặc dung dịch sát trùng. Tất cả nhân viên y tế phục vụ người bệnh viêm gan hoặc tiếp xúc với các bệnh phẩm xét nghiệm có máu trong labo cần phải được tiêm vắc xin phòng viêm gan B. Tất cả những người cho máu phải được xét nghiệm sàng lọc kháng nguyên HBsAg. Nếu kết quả dương tính thì không được lấy máu truyền cho người khác.

- Người được lọc máu nhiều lần, người bệnh dùng thuốc ức chế miễn dịch, hóa trị liệu, ghép tạng phải làm các xét nghiệm sàng lọc nhiễm HBV gồm HBsAg, anti-HBs, anti-HBc và được điều trị dự phòng tái hoạt HBV bằng TDF, TAF hoặc ETV. Điều trị dự phòng bằng thuốc kháng virus khởi đầu càng sớm càng tốt, trước 2 tuần hoặc muộn nhất là cùng lúc với các thuốc ức chế miễn dịch hay hóa trị, tiếp tục duy trì 6 - 12 tháng (tùy trường hợp) sau khi ngưng thuốc ức chế miễn dịch và hóa trị liệu.

Phòng lây nhiễm qua đường tình dục: Khuyến khích sử dụng bao cao su trong quan hệ tình dục.

Phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con: Điều trị dự phòng cho phụ nữ mang thai và tiêm globulin miễn dịch, tiêm vắc xin dự phòng cho con.

Tạo miễn dịch thụ động bằng tiêm globulin miễn dịch phòng viêm gan B (HBIG)

HBIG được bảo chế từ huyết tương người có nồng độ kháng thể anti-HBs cao, có tác dụng miễn dịch tạm thời trong vòng 4 - 5 tuần. Sau khi bị phơi nhiễm HBV do bơm kim tiêm đã dùng cho bệnh nhân đấm phải, nhân viên y tế tiếp xúc trực tiếp với máu và dịch sinh học từ người bệnh... thì tiêm ngay HBIG trong vòng 12 - 24 giờ mới có tác dụng. Liều lượng từ 200 - 500 IU.

Tạo miễn dịch chủ động bằng tiêm vắc xin viêm gan B

Nhờ có chương trình tiêm phòng vắc xin viêm gan B nên tỷ lệ

nhiễm HBV trong cộng đồng nhất là ở trẻ em dưới 10 tuổi có xu hướng giảm nhanh. Những người bị viêm gan B mạn tính, xơ gan hoặc ung thư tế bào gan hiện nay là hậu quả của nhiễm HBV từ nhiều năm trước.

Vắc xin viêm gan B có hiệu lực sau khi tiêm phải tạo ra kháng thể anti-HBs trong huyết thanh. Kháng thể ít nhất phải đạt trên 10 mIU/ml (> 10 IU/lit) trong huyết thanh mới có hiệu lực bảo vệ. Nếu nồng độ kháng thể giảm xuống cần phải tiêm nhắc lại 1 mũi sau 2 - 5 năm.

Các loại vắc xin phòng viêm gan B:

Vắc xin huyết tương, vắc xin thế hệ 1: Vắc xin này được bảo chế từ huyết tương người mang HBsAg mạn tính mà không có tổn thương gan. Vắc xin gồm có các kháng nguyên S, tiền S₁ và tiền S₂. Vắc xin có thể gồm nhiều loại phân typ HBsAg khác nhau đang lưu hành. Vắc xin có tính sinh miễn dịch cao, có tới trên 95% người được tiêm tạo được kháng thể anti-HBs có hiệu lực bảo vệ phòng lây nhiễm HBV.

Vắc xin tái tổ hợp, vắc xin thế hệ 2: Loại vắc xin tái tổ hợp sản xuất từ nấm men (*Saccharomyces*, *Cerevisiae*, *Pastoris*) có chứa kháng nguyên tiền S và kháng nguyên S. Vắc xin này có tính sinh miễn dịch cao, có tới 95% người được tiêm có kháng thể tiền S sau tiêm liều thứ 3.

Vắc xin tái tổ hợp sản xuất trên tế bào trứng chuột đất vàng Trung Quốc, vắc xin Genhevac B chứa 20% protein tiền S₂ có tỷ lệ đáp ứng miễn dịch cao. 100% người được tiêm có anti-HBs và kháng thể tiền S₂ sau mũi tiêm thứ 3.

Vắc xin tái tổ hợp thế hệ 3: Vắc xin này chứa 3 kháng nguyên (S, tiền S₁, tiền S₂) tạo miễn dịch cao. Ngoài tác dụng phòng bệnh, vắc xin này có thể ngăn tiến triển viêm gan B mạn tính nhất là chủng HBV kháng thuốc vì vắc xin sinh anti-HBs nồng độ cao, đáp ứng kháng thể trực tiếp lên tiền S₁, kích thích đáp ứng lympho T đặc hiệu.

Chỉ định tiêm vắc xin dự phòng viêm gan B cho các đối tượng sau:

Tất cả trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 1 tuổi. Mũi 1 cần tiêm ngay trong vòng 24 giờ sau khi sinh. Sau đó tiêm các mũi cơ bản theo chương trình tiêm chủng mở rộng.

Những người có nguy cơ lây nhiễm do nghề nghiệp như các cán bộ y tế chăm sóc bệnh nhân viêm gan B, nhân viên phòng xét nghiệm, nha sĩ, nhân viên phòng mổ, cán bộ y tế trong khoa hồi sức, cấp cứu, thận nhân tạo, nhân viên chăm sóc bệnh nhân tâm thần, chăm sóc bệnh nhân khuyết tật...

Những người trong gia đình có bệnh nhân bị viêm gan B và những người có kháng thể kháng HBs thấp dưới 10 IU/lit.

Người tiêm chích ma túy, quan hệ tình dục đồng giới và khác giới không an toàn.

Các bệnh nhân được truyền máu, lọc máu nhiều lần.

Tân binh và sinh viên y khoa.

Liều lượng một số vắc xin viêm gan B

Đối tượng dùng	Engeric B	Recombivax B	Vắc xin thế hệ 1 của Việt Nam
Trẻ sơ sinh (mẹ có HBsAg âm tính)	10 microgam /1 liều	2,5 microgam /1 liều	2,5 microgam /1 liều
Trẻ sơ sinh (mẹ có HBsAg dương tính)	10 microgam /1 liều	5 microgam /1 liều	2,5 microgam /1 liều
Trẻ em < 11 tuổi	10 microgam /1 liều	2,5 microgam /1 liều	10 microgam /1 liều
Trẻ em 11 - 19 tuổi	20 microgam /1 liều	5 microgam /1 liều	20 microgam /1 liều

Người lớn	20 microgam /1 liều	10 microgam /1 liều	20 microgam /1 liều
Người bị suy giảm miễn dịch	40 microgam /1 liều	40 microgam /1 liều	

Vị trí tiêm vắc xin:

Tiêm bắp mặt ngoài cơ đùi là vị trí tiêm thích hợp nhất đối với trẻ em. Đối với người lớn thì tiêm bắp vào cơ delta ở cánh tay. Không được tiêm vào cơ mông vì có nhiều mô mỡ nên khi tiêm, vắc xin ứ đọng ở mô mỡ không thấm vào máu, do đó làm giảm sinh kháng thể kháng HBV.

Lịch tiêm chủng:

Lịch tiêm vắc xin tùy thuộc vào loại vắc xin, thông thường là tiêm 3 mũi vào các tháng 0 - 1 - 6 tháng sẽ sinh kháng thể bảo vệ cơ thể kéo dài, có loại lịch tiêm vào tháng 0 - 1 - 2 tháng sinh miễn dịch nhanh nhưng hiệu quả bảo vệ kém hơn. Hiện nay, lịch tiêm thường ghép vắc xin viêm gan B với các loại vắc xin khác (5 trong 1 hoặc 6 trong 1), theo đó vắc xin viêm gan B được tiêm các mũi lúc sơ sinh, 2 - 3 - 4 tháng. Không nên tiêm vắc xin khi trẻ đang sốt, viêm họng hoặc đang mắc các bệnh cấp tính khác.

Các tác dụng không mong muốn khi tiêm vắc xin: Các phản ứng thông thường bao gồm: sưng tấy nơi tiêm, đau chỗ tiêm, người khó chịu, nhức đầu, đôi khi sốt nhẹ 38 °C. Các tác dụng không mong muốn thường xuất hiện sau tiêm trong vòng 24 giờ và khỏi sau 1 - 2 ngày.

Vắc xin viêm gan B ít có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng (SAE). Các biểu hiện như phát ban, nổi mề đay, phản ứng quá mẫn, sốc phản vệ (tỷ lệ 1/600 000), đôi khi liệt mềm ngoại biên.

Bảo quản vắc xin: Bảo quản vắc xin ở nhiệt độ từ 2 - 8 °C. Không được để vắc xin ở nhiệt độ trên 8 °C và không được để vắc xin đông lạnh.

Phòng lây truyền HBV từ người mẹ có thai nhiễm HBV sang cho trẻ sơ sinh

Tiêm vắc xin phòng viêm gan B ngay cho trẻ sơ sinh trong vòng 24 giờ sau đẻ cho tất cả trẻ sơ sinh. Sau đó thực hiện tiêm tiếp 3 mũi cơ bản cách nhau 1 tháng theo chương trình tiêm chủng mở rộng.

Trẻ sinh ra từ mẹ có HBsAg dương tính: tiêm kháng huyết thanh viêm gan B (HBIG) và vắc xin phòng viêm gan B trong vòng 24 giờ sau sinh. Nên tiêm cùng thời điểm nhưng ở hai vị trí khác nhau. Sau đó tiêm đầy đủ các liều vắc xin viêm gan B cho trẻ theo quy định của chương trình tiêm chủng mở rộng.

Đối với các trường hợp thai phụ có tải lượng HBV DNA > 200 000 IU/ml (> 10⁶ copies/ml) hoặc HBsAg định lượng > 10⁴ IU/ml, tư vấn điều trị dự phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con: Dùng TDF từ tuần 24 - 28 của thai kỳ, nếu muộn hơn thì nên bắt đầu ít nhất 4 tuần trước sinh và liên tục đến 4 - 12 tuần sau sinh.

Theo dõi tình trạng của mẹ gồm triệu chứng lâm sàng, AST, ALT mỗi 4 - 12 tuần, tải lượng HBV DNA trong vòng 24 tuần sau sinh để phát hiện VGVR B bùng phát.

Xét nghiệm HBsAg và anti-HBs cho trẻ > 12 tháng tuổi để đánh giá tình trạng nhiễm HBV.

Không chống chỉ định nuôi con bằng sữa mẹ ở những người mẹ có HBsAg dương tính và mẹ đang sử dụng TDF để điều trị bệnh hoặc điều trị dự phòng.

2. Phương hướng điều trị và sử dụng hợp lý thuốc điều trị viêm gan B

Viêm gan B mạn tính: Khoảng 90 - 95% số người bị viêm gan B cấp tính sẽ tự khỏi bệnh trong vòng 1 - 4 tháng. Chỉ có khoảng 5 - 10% số người bệnh bị viêm gan B cấp chuyển thành viêm gan B mạn tính. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm gan B mạn tính gồm: HBsAg và/hoặc HBV DNA dương tính ≥ 6 tháng, hoặc HBsAg dương tính và anti-HBe IgM âm tính.

Tiêu chuẩn các giai đoạn của viêm gan B mạn tính như sau:

Viêm gan B mạn tính: HBsAg (+) ≥ 6 tháng; Tải lượng HBV DNA thay đổi: từ không phát hiện cho đến vài tỷ IU/ml; Có HBeAg (+) hoặc HBeAg (-); Nồng độ ALT/AST bình thường hoặc tăng; Sinh thiết gan có hình ảnh viêm gan mạn với nhiều mức độ hoại tử hoặc/ và xơ hóa gan.

Nhiễm HBV mạn giai đoạn dung nạp miễn dịch: HBsAg (+) ≥ 6 tháng; HBeAg (+); Tải lượng HBV cao (điển hình > 1 triệu IU/ml); ALT hoặc/và AST bình thường hoặc hơi tăng; Không xơ hóa và tình trạng viêm nhẹ trên sinh thiết gan.

Viêm gan virus B (VGVR B) mạn giai đoạn hoạt động: HBsAg (+) ≥ 6 tháng; Tải lượng HBV DNA > 20 000 IU/ml với HBeAg (+) và > 2 000 IU/ml với HBeAg (-); Nồng độ ALT hoặc/và AST tăng dai dẳng hoặc tăng từng đợt; Sinh thiết gan có hình ảnh viêm gan mạn với mức độ viêm từ vừa đến nặng kèm theo có xơ hóa gan hoặc không xơ hóa gan.

VGVR B mạn giai đoạn không hoạt động: HBsAg (+) ≥ 6 tháng; HBeAg (-), anti-HBe (+); HBV DNA < 2 000 IU/ml; Nồng độ ALT hoặc/và AST luôn bình thường; Sinh thiết gan không có tình trạng viêm đáng kể, tuy nhiên, sinh thiết hoặc đánh giá xơ hóa gan bằng các phương pháp không xâm lấn cho thấy có thể có xơ hóa gan ở nhiều mức độ.

Điều trị viêm gan B mạn tính

Mục tiêu điều trị

Ức chế lâu dài sự sao chép của HBV.

Cải thiện chất lượng sống, ngăn ngừa diễn tiến xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan (HCC).

Dự phòng lây truyền HBV cho cộng đồng bao gồm dự phòng lây truyền mẹ con.

Dự phòng đợt bùng phát VGVR B.

Chuẩn bị điều trị

Tư vấn cho người bệnh về các vấn đề sau:

Sự cần thiết, mục tiêu và hiệu quả điều trị với thuốc kháng virus.

Tầm quan trọng của tuân thủ điều trị (cách uống thuốc, uống thuốc đúng giờ, tái khám đúng hẹn...).

Các xét nghiệm cần thiết để chẩn đoán, theo dõi và đánh giá điều trị.

Thời gian điều trị lâu dài, có thể suốt đời (đối với NAs).

Tác dụng không mong muốn của thuốc.

Biến chứng ung thư biểu mô tế bào gan có thể xảy ra, kể cả trong quá trình điều trị kháng virus, đặc biệt các trường hợp có xơ hóa gan F ≥ 3.

Các xét nghiệm cần làm trước khi điều trị:

Tổng phân tích tế bào máu (Công thức máu).

AST, ALT, creatinin huyết thanh.

Các xét nghiệm đánh giá chức năng gan khi cần thiết như bilirubin, albumin, tỷ lệ prothrombin, INR,...

Siêu âm bụng, AFP,...

HBeAg, tải lượng HBV DNA.

Anti - HCV.

Đánh giá giai đoạn xơ hóa gan bằng chỉ số APRI hoặc một trong các kỹ thuật: FibroScan, sinh thiết gan,...

Nếu người bệnh điều trị Peg-IFN cần làm thêm các xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp (TSH, FT3, FT4), điện tâm đồ,...

Các xét nghiệm khác theo chỉ định lâm sàng.

Nguyên tắc điều trị

Lựa chọn ban đầu là các thuốc tương tự nucleosid (Nucleoside Analogues - NAs). Chỉ nên dùng các phác đồ có Peg-IFN đối với một số trường hợp đặc biệt.

Điều trị VGVR B mạn với NAs là điều trị lâu dài, có thể kéo dài suốt đời.

Tuân thủ điều trị.

Thuốc điều trị

Hiện nay có 2 nhóm thuốc chủ yếu để điều trị viêm gan B mạn tính gồm:

Nhóm các thuốc NAs

Lamivudin, adefovir, entecavir, tenofovir disoproxil fumarat (TDF) hoặc tenofovir alafenamid fumarat (TAF), telbuvudin. Tuy nhiên các thuốc lamivudin, adefovir đã bị kháng nên hầu như không dùng trong điều trị nữa.

Thuốc entecavir (ETV): 0,5 mg. Liều người lớn: 0,5 mg/ngày (1 mg/ngày nếu người bệnh từng sử dụng lamivudin hoặc có xơ gan mất bù). Đối với người có suy thận: điều chỉnh liều theo mức lọc cầu thận.

Liều cho trẻ em: Trẻ em ≥ 2 tuổi: tính liều theo cân nặng:

- 10 - 11 kg: 0,15 mg
- > 11 - 14 kg: 0,2 mg
- > 14 - 17 kg: 0,25 mg
- > 17 - 20 kg: 0,3 mg
- > 20 - 23 kg: 0,35 mg
- > 23 - 26 kg: 0,4 mg
- > 26 - 30 kg: 0,45 mg
- > 30 kg: 0,5 mg

Thuốc có thể gây toan lactic.

Thuốc tenofovir disoproxil fumarat (TDF) viên 300 mg.

Liều người lớn: 300 mg/ngày. Đối với người có suy thận: điều chỉnh liều theo mức lọc cầu thận.

Liều trẻ em: ≥ 12 tuổi và cân nặng ≥ 35 kg: liều lượng như người lớn. TDF có thể được chỉ định điều trị cho phụ nữ mang thai, trẻ ≥ 3 tuổi và đồng nhiễm HBV/HIV, liều dùng theo liều lượng khuyến cáo dành cho trẻ nhiễm HIV.

Tác dụng phụ: Viêm ống thận, hội chứng Fanconi, hội chứng loãng xương, nhiễm toan lactic.

Thuốc tenofovir alafenamid (TAF) viên 25 mg. Liều người lớn: 25 mg/ngày, trẻ ≥ 12 tuổi: liều như người lớn. Không cần giảm liều đối với các trường hợp suy thận nhẹ, vừa và nặng hoặc chạy thận. Thuốc có thể gây toan lactic, không chỉ định cho trường hợp xơ gan mất bù.

TAF chưa khuyến cáo cho phụ nữ mang thai, được lựa chọn ưu tiên trong các trường hợp: người bệnh > 60 tuổi, loãng xương, suy thận với $Cl_{cr} \geq 15$ ml/phút, chạy thận nhân tạo với $Cl_{cr} < 15$ ml/phút.

Thuốc telbuvudin viên 600 mg. Người lớn 600 mg/ngày. Thuốc có thể gây toan lactic.

Nhóm thuốc interferon alpha và pegylated interferon alpha

Peg-IFN-alpha-2a (người lớn); IFN-alpha-2b (trẻ em). Liều người lớn: 180 microgam/tuần. Liều trẻ em: Trẻ ≥ 1 tuổi: 6 triệu đơn vị/ $m^2 \times 3$ lần/tuần. Nhóm này có thể xem xét chỉ định cho người bệnh muốn điều trị trong thời gian ngắn hạn, người bệnh đồng nhiễm HDV, hoặc người bệnh có tải lượng virus thấp và ALT tăng cao không muốn điều trị dài hạn bằng NAs. Thuốc có nhiều tác dụng phụ nên phải theo dõi sát chức năng gan thận và các biểu hiện lâm sàng. Đối với Peg-IFN, thời gian điều trị là 48 tuần.

Chỉ định điều trị thuốc kháng virus

Đối với trường hợp xơ gan còn bù hoặc mất bù: Điều trị khi tải lượng HBV DNA trên ngưỡng bất kể nồng độ ALT và tình trạng HBeAg.

Đối với trường hợp không xơ gan: Điều trị viêm gan B mạn cho người bệnh khi đáp ứng cả 2 tiêu chuẩn:

Có tổn thương tế bào gan (AST, ALT > 2 lần ULN) và/hoặc xơ hóa gan $F \geq 2$;

Virus đang tăng sinh:

HBV DNA $\geq 20\,000$ IU/ml ($\geq 10^5$ copies/ml) nếu HBeAg dương tính. HBV DNA > 2 000 IU/ml ($\geq 10^4$ copies/ml) nếu HBeAg âm tính.

Đối với các trường hợp chưa đáp ứng hai tiêu chuẩn trên, chỉ định

điều trị khi có một trong các tiêu chuẩn sau:

- Trên 30 tuổi với mức ALT cao hơn ULN kéo dài (ghi nhận ít nhất 3 lần trong khoảng 24 - 48 tuần) và HBV DNA > 20 000 IU/ml, bất kể tình trạng HBeAg.

- Tiền sử gia đình có người bị HCC hoặc xơ gan.

- Có các biểu hiện ngoài gan như viêm cầu thận, viêm đa khớp, cryoglobulin huyết, viêm đa nút động mạch...

- Tái phát sau khi ngưng điều trị thuốc kháng HBV.

Thời gian điều trị

Thời gian điều trị với thuốc NAs kéo dài, có thể suốt đời.

Người bệnh xơ gan phải điều trị suốt đời.

Người bệnh chưa xơ gan: điều trị lâu dài, có thể xem xét ngưng điều trị trong các trường hợp sau đây:

- VGVR B mạn với HBeAg dương tính: có thể ngưng điều trị sau khi đã điều trị thêm 12 tháng kể từ khi có chuyển đổi huyết thanh HBeAg (HBeAg âm tính, anti-HBe dương tính và tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng) hoặc mất HBsAg.

- VGVR B mạn với HBeAg âm tính: có thể ngưng điều trị khi tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng và mất HBsAg.

- Nếu không thể đo tải lượng HBV DNA, có thể cân nhắc ngưng thuốc kháng virus khi mất HBsAg kéo dài ít nhất 12 tháng trước khi ngưng điều trị (bất kể tình trạng HBeAg).

- HBcrAg âm tính.

Chỉ ngưng điều trị khi người bệnh có điều kiện theo dõi định kỳ trong thời gian dài để đánh giá khả năng tái hoạt HBV sau khi ngưng thuốc. Giải thích và tư vấn cho người bệnh nguy cơ bùng phát VGVR B, bệnh gan mất bù và ung thư gan sau khi ngưng điều trị.

Đồng nhiễm HBV/HCV

Xét nghiệm anti-HCV cho tất cả người nhiễm HBV. Nếu anti-HCV dương tính, đo tải lượng HCV RNA hoặc kháng nguyên HCVcAg để chẩn đoán viêm gan virus C (VGVR C) mạn.

Chỉ định điều trị HCV khi người bệnh được chẩn đoán VGVR C mạn.

Đối với các trường hợp đạt tiêu chuẩn điều trị viêm gan B mạn tính nên điều trị kháng virus ngay.

Các trường hợp đồng nhiễm HBV/HCV chưa đủ tiêu chuẩn để điều trị viêm gan B, khi điều trị viêm gan C bằng thuốc kháng virus trực tiếp (Direct acting antiviral-DAAs) cần theo dõi chặt chẽ AST, ALT và tải lượng HBV DNA mỗi 4 - 8 tuần trong quá trình điều trị và 12 tuần sau khi ngưng DAAs. Khởi động điều trị kháng HBV khi tải lượng HBV DNA tăng hơn 10 lần hoặc HBV DNA trên 1 000 IU/ml nếu trước đó chưa phát hiện hoặc không xác định được.

Đồng nhiễm HBV/HIV

Các trường hợp đồng nhiễm HBV/HIV nên được điều trị thuốc kháng HIV (ARV) với phác đồ có TDF hoặc TAF, không phụ thuộc số lượng CD4 và giai đoạn lâm sàng nhiễm HIV. TDF có thể được sử dụng điều trị cho trẻ ≥ 3 tuổi đồng nhiễm HIV/HBV.

Đồng nhiễm HBV/HDV

Xét nghiệm anti-HDV cho các trường hợp có HBsAg dương tính trong các tình huống sau:

Tải lượng HBV DNA thấp và nồng độ ALT cao.

Nhóm đối tượng nguy cơ cao (nhiễm HIV, tiêm chích ma túy, quan hệ đồng tính nam, mắc bệnh lây truyền qua đường tình dục).

Người bệnh VGVR B mạn có anti-HDV dương tính cần được xét nghiệm tải lượng HBV DNA và HDV RNA định kỳ.

Tải lượng HDV RNA cao và nồng độ ALT cao: điều trị Peg-IFN trong 48 tuần. Xét nghiệm HDV RNA sau điều trị nếu ALT tăng để theo dõi sự tái phát HDV.

Điều trị phối hợp thuốc kháng virus B: entecavir hoặc tenofovir (TAF, TDF) nếu tải lượng HBV DNA tăng.

Phụ nữ mang thai

Đối với phụ nữ mang thai có HBsAg dương tính và chưa điều trị kháng virus, cần đánh giá các tiêu chuẩn điều trị. Nếu đủ tiêu chuẩn: điều trị bằng TDF. Nếu không đủ tiêu chuẩn: theo dõi và điều trị dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con.

Đối với phụ nữ đang điều trị viêm gan B mạn muốn có thai, nếu đang điều trị bằng thuốc không phải TDF thì chuyển sang TDF trước khi dự kiến có thai ít nhất 2 tháng.

Đối với phụ nữ mới phát hiện có thai trong khi đang điều trị kháng virus, tiếp tục điều trị TDF, nếu đang điều trị thuốc không phải TDF thì chuyển sang TDF.

Trẻ em

Chỉ định điều trị viêm gan B mạn ở trẻ em cần được xem xét cẩn thận và loại trừ các nguyên nhân khác gây tổn thương gan, bao gồm các bệnh gan di truyền (ví dụ bệnh Wilson...). Nếu trẻ có HBeAg (+) trên 6 tháng, HBV DNA > 20 000 IU/ml, xơ hóa gan nhẹ (F0 - F1) và gia đình có người bị HCC thì xem xét điều trị bằng NAs. Nếu trẻ có HBeAg (-) trên 12 tháng, HBV DNA > 2 000 IU/ml, xơ hóa gan > F2 thì cho điều trị ngay bằng NAs.

Không chỉ định điều trị ở trẻ < 12 tháng tuổi.

Người bệnh bị ung thư biểu mô tế bào gan

Điều trị lâu dài bằng ETV hoặc TDF ngay trước, trong và sau khi điều trị HCC.

Người bệnh dùng thuốc ức chế miễn dịch, hóa trị liệu, ghép tạng

Các trường hợp chuẩn bị ghép tạng, dùng thuốc ức chế miễn dịch, hóa trị liệu phải làm các xét nghiệm sàng lọc nhiễm HBV gồm HBsAg, anti-HBs, anti-HBc. Thuốc điều trị dự phòng tái hoạt HBV gồm TDF, TAF hoặc ETV.

Các trường hợp dùng thuốc ức chế miễn dịch, hóa trị liệu:

Điều trị dự phòng bằng thuốc kháng virus khởi đầu càng sớm càng tốt, trước 2 tuần hoặc muộn nhất là cùng lúc với các thuốc ức chế miễn dịch hay hóa trị, tiếp tục duy trì sau khi ngưng thuốc ức chế miễn dịch và hóa trị liệu: 6 tháng với người bệnh có HBsAg dương tính hoặc âm tính nhưng anti-HBc dương tính dùng thuốc ức chế TNF-cx (như etanercept, adalimumab, certolizumb, infliximab), hoặc dùng thuốc ức chế cytokin hoặc integrin khác (như abatacept, ustekinumab, natalizumb, vedolizumab), hoặc thuốc ức chế tyrosin kinase (như imatinib, nilotinib), hoặc dùng dẫn xuất anthracyclin (như doxorubicin, epirubicin) hoặc corticosteroid (như prednisolon) hàng ngày kéo dài hơn 4 tuần; 12 tháng với người bệnh dùng thuốc làm suy giảm tế bào B (như rituximab, ofatumumab) có HBsAg dương tính hoặc âm tính nhưng anti-HBc dương tính.

Trường hợp ghép tạng: dự phòng theo chỉ định ghép tạng.

Đợt bùng phát của viêm gan virus B mạn tính

Điều trị thuốc kháng virus ngay đối với đợt bùng phát VGVR B mạn do có thể dẫn đến bệnh gan mất bù và tử vong. Tư vấn cho người bệnh có thể ghép gan.

Biểu hiện lâm sàng của đợt bùng phát VGVR B mạn rất thay đổi, có thể từ không triệu chứng cho đến có triệu chứng tương tự viêm gan cấp.

Chẩn đoán đợt bùng phát viêm gan B mạn tính khi đột ngột tăng ALT > 3 lần mức tăng ban đầu hoặc > 5 lần ULN không do các nguyên nhân khác như rượu, thuốc... ở người bệnh có HBsAg dương tính. Lưu ý tải lượng HBV DNA có thể không tăng thậm chí có thể giảm so với trước.

Đợt bùng phát VGVR B mạn có thể xảy ra tự phát hoặc khi có yếu tố thuận lợi:

- Điều trị với các thuốc ức chế miễn dịch hay hóa trị liệu.
- Ngưng thuốc kháng HBV.

- Có bệnh đi kèm gây tổn thương gan và suy yếu hệ miễn dịch.

Theo dõi điều trị

Với người bệnh chưa có chỉ định điều trị thuốc kháng virus:

Khám lâm sàng, xét nghiệm công thức máu, AST, ALT mỗi 12 - 24 tuần; HBeAg và đánh giá xơ hóa gan mỗi 24 - 48 tuần; xem xét đo tải lượng HBV DNA mỗi 24 - 48 tuần và xét nghiệm phát hiện sớm HCC mỗi 12 - 24 tuần (AFP và/hoặc AFP-L3, PIVKA-II (DCP) và siêu âm bụng (siêu âm gan và/hoặc fibroscan).

Với người bệnh đang điều trị thuốc kháng virus:

Sau tháng điều trị đầu tiên, theo dõi lâm sàng, AST, ALT, creatinin huyết thanh mỗi 2 - 4 tuần tùy theo diễn tiến bệnh.

Khi bệnh đã ổn định (không có triệu chứng lâm sàng, AST, ALT < 2 lần ULN và có đáp ứng virus ban đầu): tái khám mỗi 12 tuần và làm các xét nghiệm công thức máu, AST, ALT, creatinin huyết thanh, HBeAg (nếu HBeAg còn dương tính), anti-HBe (khi đã mất HBeAg); đánh giá xơ hóa gan mỗi 24 - 48 tuần.

Tải lượng HBV DNA thực hiện ở tuần điều trị thứ 12, 24 và 48, sau đó thực hiện mỗi 24 - 48 tuần hoặc khi ALT tăng không rõ nguyên nhân để đánh giá đáp ứng điều trị và khả năng tái phát HBV hoặc khi người bệnh không tuân thủ điều trị.

Định lượng HBsAg (hoặc định tính nếu không làm được định lượng) mỗi 24 - 48 tuần để đánh giá khả năng mất HBsAg khi tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng và HBeAg âm tính.

Nếu điều trị bằng IFN hoặc Peg-IFN: theo dõi công thức máu, glucose huyết, urê huyết, creatinin huyết, chức năng tuyến giáp mỗi 4 tuần để phát hiện các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Với người bệnh đã ngưng điều trị thuốc kháng virus:

Khám định kỳ để theo dõi các triệu chứng lâm sàng.

Xét nghiệm mỗi 12 tuần trong ít nhất 1 năm đầu sau khi ngưng thuốc để đánh giá tái phát bao gồm AST, ALT, công thức máu, tải lượng HBV DNA. Sau đó, tiếp tục theo dõi AST, ALT mỗi 12 - 24 tuần và tải lượng HBV DNA mỗi 24 - 48 tuần. Xét nghiệm sàng lọc HCC sớm mỗi 12 - 24 tuần.

Trường hợp sau khi ngưng điều trị Peg-IFN: theo dõi đáp ứng virus muộn bằng HBeAg nếu trước đó HBeAg dương tính, định lượng (hoặc định tính) HBsAg và tải lượng HBV DNA mỗi 12 tuần trong thời gian ít nhất 48 tuần sau khi ngưng thuốc, sau đó mỗi 12 - 24 tuần trong 5 năm tiếp theo.

Sàng lọc xơ gan và ung thư gan cho tất cả người bệnh nhiễm HBV mạn chưa điều trị, đang điều trị và đã ngưng điều trị thuốc kháng virus, đặc biệt ở người có xơ hóa gan F ≥ 3.

Thực hiện các xét nghiệm công thức máu, AST, ALT và các xét nghiệm đánh giá chức năng gan, xơ hóa gan nếu cần.

Xét nghiệm phát hiện sớm ung thư gan: AFP và/hoặc AFP-L3, PIVKA-II (DCP) và siêu âm bụng mỗi 12 - 24 tuần.

Nếu nghi ngờ u gan trên siêu âm hoặc bất thường về xét nghiệm phát hiện sớm ung thư gan hoặc AFP tăng liên tục trong 12 tuần thì chụp cắt lớp vi tính bụng có chất cản quang hoặc cộng hưởng từ gan.

Cập nhật lần cuối: 2020.

PHÒNG NGỪA VÀ XỬ TRÍ PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (ADR)**Định nghĩa ADR**

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), phản ứng có hại của thuốc (ADR) là các phản ứng gây hại và không định trước khi sử dụng thuốc ở liều thường dùng cho người với mục đích phòng bệnh, chẩn đoán, điều trị bệnh hoặc làm thay đổi chức năng sinh lý của cơ thể.