

KHẢO SÁT ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ THUỐC KHÁNG VI RÚT TRỰC TIẾP TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM GAN VI RÚT C MẠN KIỂU GEN TÝP 2

Võ Duy Thông^{1,2}, Bùi Thị Thu Vân³

TÓM TẮT

Mở đầu: Khảo sát đáp ứng điều trị của các thuốc kháng vi rút trực tiếp (direct-acting antiviral agents: DAAs) ở bệnh nhân viêm gan vi rút C mạn kiểu gen tít 2 (HCV-2).

Phương pháp: Mô tả cắt ngang hồi cứu trên 101 bệnh nhân HCV-2 đến khám và điều trị ngoại trú tại Phòng khám viêm gan - Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM, thời gian từ tháng 01/2016 đến 10/2020. Bệnh nhân được chỉ định điều trị bằng các phác đồ DAAs và có tái khám sau khi kết thúc điều trị 12 tuần hoặc 24 tuần.

Kết quả: Tuổi trung bình trong nghiên cứu là $56,3 \pm 12,1$, với tỷ lệ nữ nhiều hơn nam và bệnh nhân không xơ gan chiếm tỷ lệ cao, hầu hết bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng. Tỷ lệ đạt SVR cao, sofosbuvir/daclatasvir 97,9%; sofosbuvir/ledipasvir 100%; sofosbuvir/velpatasvir 100%.

Kết luận: Hiệu quả điều trị HCV-2 của các phác đồ disofosbuvir/ daclatasvir, sofosbuvir/ ledipasvir và sofosbuvir/velpatasvir đều đạt tỷ lệ SVR trên 97%. Kết quả SVR đạt được không chỉ

ở bệnh nhân HCV-2 không xơ gan, mà còn ở cả bệnh nhân xơ gan còn bù hoặc mất bù.

Từ khóa: DAA, viêm gan C mạn, genotype 2

SUMMARY

EFFICACY OF DIRECT-ACTING ANTIVIRUS AGENTS FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE 2

Objective: To investigate the efficacy of direct-acting antiviral agents (DAAs) in treatment of patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus.

Methods: A retrospective cross-sectional study was conducted on 84 medical records of patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus at the Liver Clinic for outpatients, University Medical Center from January 2016 to October 2020. Patients were indicated for treatment by DAAs and followed up at 12 or 24 weeks after the end of treatment.

Results: The mean age of patients was 56.3 ± 12.1 , with a higher rate of women than men and patients without cirrhosis account for high rate, most patients were without clinical symptoms. SVR rate was high, 97.9% for sofosbuvir/ daclatasvir, 100% for sofosbuvir/ ledipasvir, 100% for sofosbuvir/ velpatasvir.

Conclusion: The efficacy of treatment for HCV-2 of disofosbuvir/ daclatasvir, sofosbuvir/ledipasvir and sofosbuvir/ velpatasvir regimens all reached SVR rates above 97%. SVR results were obtained not only in HCV-2 patients

¹Bộ môn Nội Tổng quát, Khoa Y, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Khoa Nội Tiêu hoá, Bệnh viện Chợ Rẫy

³Trường Cao đẳng Y Dược Hồng Đức

Chịu trách nhiệm chính: Võ Duy Thông
SĐT: 0932039888

Email: duythong@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 6/2/2023

Ngày phản biện khoa học: 19/4/2023

Ngày duyệt bài: 1/6/2023

without cirrhosis, but also in patients with compensated or decompensated cirrhosis.

Keywords: DAA, chronic hepatitis C virus, genotype 2

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan vi rút C (Hepatitis C virus - HCV) có thể gây viêm gan cấp, viêm gan mạn, tiến triển thành xơ gan, suy gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC)^[1]. Tỷ lệ nhiễm HCV ở các khu vực khác thay đổi từ 0,5-1%^[2]. Thời gian ủ bệnh của HCV dao động từ 2 tuần đến 6 tháng. Khoảng 30% người nhiễm bệnh tự loại bỏ vi rút trong vòng 6 tháng sau khi bị nhiễm mà không cần điều trị. Tuy nhiên, có đến 70% người nhiễm HCV cấp tính tiến triển thành HCV mạn tính và tiếp tục gây nguy hiểm cho bệnh nhân. Trong số những người bị nhiễm HCV mạn tính, nguy cơ tiến triển bệnh xơ gan dao động từ 15-30% trong vòng 20 năm. Các hướng dẫn cập nhật năm 2018 của WHO khuyến cáo điều trị HCV mạn bằng các thuốc kháng vi rút trực tiếp (Direct-acting antiviral agents: DAAs). Các DAA như sofosbuvir, velpatasvir, ledipasvir, daclatasvir... có thể chữa khỏi hầu hết những người bị nhiễm HCV và thời gian điều trị là 12-24 tuần. Năm 2016, Bộ Y Tế ban hành Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị HCV với khuyến cáo ưu tiên sử dụng phác đồ có DAA^[3]. HCV kiểu gen típ 2 (HCV-2) có tỉ lệ nhiễm và khả năng điều trị khỏi của mỗi quốc gia khác nhau. Điều trị khỏi. HCV làm giảm khả năng xơ hoá gan, cải thiện tỉ lệ tử vong tại gan và ngoài gan. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài nhằm khảo sát hiệu quả của các thuốc DAA ở bệnh nhân HCV-2 tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang hồi cứu trên bệnh nhân viêm gan vi rút C mạn kiểu gen típ 2.

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu: Hồ sơ bệnh án bệnh nhân bị viêm gan vi rút C mạn kiểu gen 2, >18 tuổi trở lên, được chỉ định điều trị bằng các phác đồ DAA và có tái khám sau khi kết thúc điều trị 12 tuần hoặc 24 tuần tại Phòng khám viêm gan - Khoa khám bệnh - bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM, thời gian từ tháng 01/2016 đến 10/2020.

Tiêu chuẩn loại trừ: Phụ nữ có thai, bệnh nhân không sử dụng phác đồ DAA đủ thời gian quy định và có dữ liệu không đầy đủ hoặc mất để theo dõi.

Cỡ mẫu: Lấy mẫu thuận tiện. Tất cả bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không có tiêu chuẩn loại trừ.

Các bước tiến hành và phân tích số liệu

Số liệu nghiên cứu được thu thập tại phòng khám Viêm gan – bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. Các thông tin được thu thập bao gồm: Thông tin hành chính, bệnh sử, tiền căn và khám lâm sàng từng bệnh nhân. Ghi nhận kết quả cận lâm sàng, các lần tái khám sau khi sử dụng phác đồ DAA được 4 tuần (T4), 8 tuần (T8), 12 tuần (T12) và sau khi kết thúc điều trị 12 tuần (T24) hoặc 24 tuần (T36).

Kiểm soát sai lệch thông tin: Định nghĩa rõ và cụ thể các biến số trong nghiên cứu. Nghiên cứu viên hiểu rõ bản chất dữ liệu và nắm vững phương pháp thu nhập dữ liệu. Đối với mỗi loại thông số, chỉ sử dụng thống nhất 1 thiết bị cân đo. Nhập số liệu, phân tích

và xử lý thống kê bằng phần mềm Minitab 18.

Vấn đề y đức: Nghiên cứu tiến hành đảm bảo tuân thủ các nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu Y học và được Hội đồng nghiên cứu khoa học của trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh thông qua.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu, chúng tôi thu nhận được 101 bệnh nhân viêm gan vi rút C mạn kiểu gen týp 2 được điều trị các thuốc DAA. Đặc điểm dịch tễ học và cận lâm sàng dân số nghiên cứu được thể hiện trong **Bảng 1**.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân HCV-2 trong mẫu nghiên cứu (n = 101)

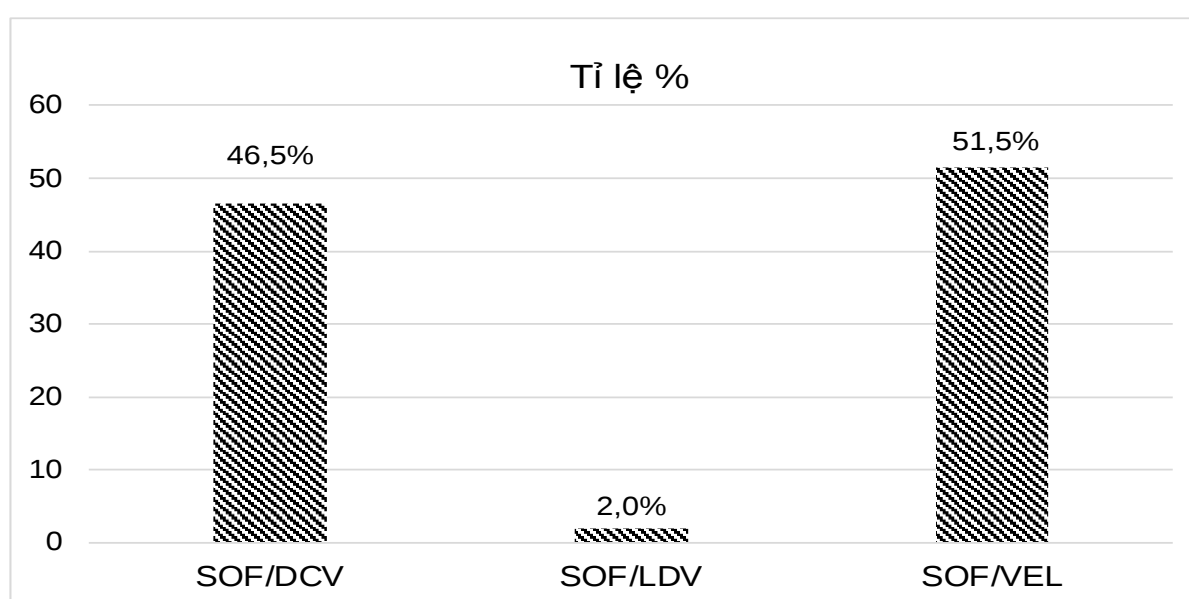
Đặc điểm	Giá trị
Đặc điểm lâm sàng	
Giới tính [n (%)]	
Nam	44 (43,6%)
Nữ	57 (56,4%)
Tuổi (năm) (TB ± ĐLC)	56,3 ± 12,1 (thấp nhất: 24; cao nhất: 89)
<40	13 (10,9%)
40 - 59	49 (48,5%)
≥ 60	39 (38,6%)
Điều trị trước đó [n (%)]	
Có	2 (2,0%)
Không	99 (98,0%)
Triệu chứng lâm sàng [n (%)]	
Không triệu chứng	90 (89,1%)
Mệt	4 (4,0%)
Chán ăn	3 (3,0%)
Vàng da, mắt, nước tiểu	3 (3,0%)
Đau hạ sườn	1 (0,9%)
Đặc điểm cận lâm sàng	
Mức độ xơ gan [n (%)]	
Không xơ gan	81 (80,2%)
Xơ gan còn bù	8
Xơ gan mất bù	2
PLT (G/L) (Trung vị - KTPV)	203,8 (147 - 251)
ALT (U/L) (Trung vị - KTPV)	46 (26 - 80,7)
AST (U/L) (Trung vị - KTPV)	47 (30 - 73,9)
GGT (U/L) (Trung vị - KTPV)	55 (27,7 - 110,4)
PLT (G/L) (Trung vị - KTPV)	206,1 (147 - 251,6)
HCV RNA (log₁₀ IU/ml) (Trung vị - KTPV)	6,01 (5,12 - 6,47)

TB ± ĐLC: Trung bình ± Độ lệch chuẩn; Trung vị - Khoảng tứ phân vị

Phần lớn bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là nữ chiếm tỷ lệ cao hơn nam, với độ tuổi trung bình là $56,3 \pm 12,1$. Có rất ít bệnh nhân đã điều trị trước đó (2,0%) và 80,2% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là không xơ gan. Hầu hết bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng (89,1%). Các triệu chứng như mệt, chán ăn, vàng da và đau hạ sườn chiếm tỉ lệ thấp. Nồng độ ALT, AST và GGT đều có giá trị trung vị cao hơn bình thường.

Các phác đồ DAAs điều trị HCV-2 trong nghiên cứu

Các phác đồ phối hợp thuốc được chỉ định điều trị cho bệnh nhân nhiễm HCV-2 được thể hiện trong biểu đồ 1. Trong đó, bệnh nhân được chỉ định chủ yếu là 2 phác đồ sofosbuvir/ velpatasvir và sofosbuvir/ daclatasvir.



Biểu đồ 1. Phác đồ điều trị bệnh nhân nhiễm HCV-2 (n = 101)

SOF/DCV: sofosbuvir/daclatasvir SOF/LDV: sofosbuvir/ledipasvir;

SOF/VEL: sofosbuvir/velpatasvir

Liều dùng, thời gian dùng các phác đồ DAAs phụ thuộc vào mức độ xơ gan thể hiện trong bảng 2.

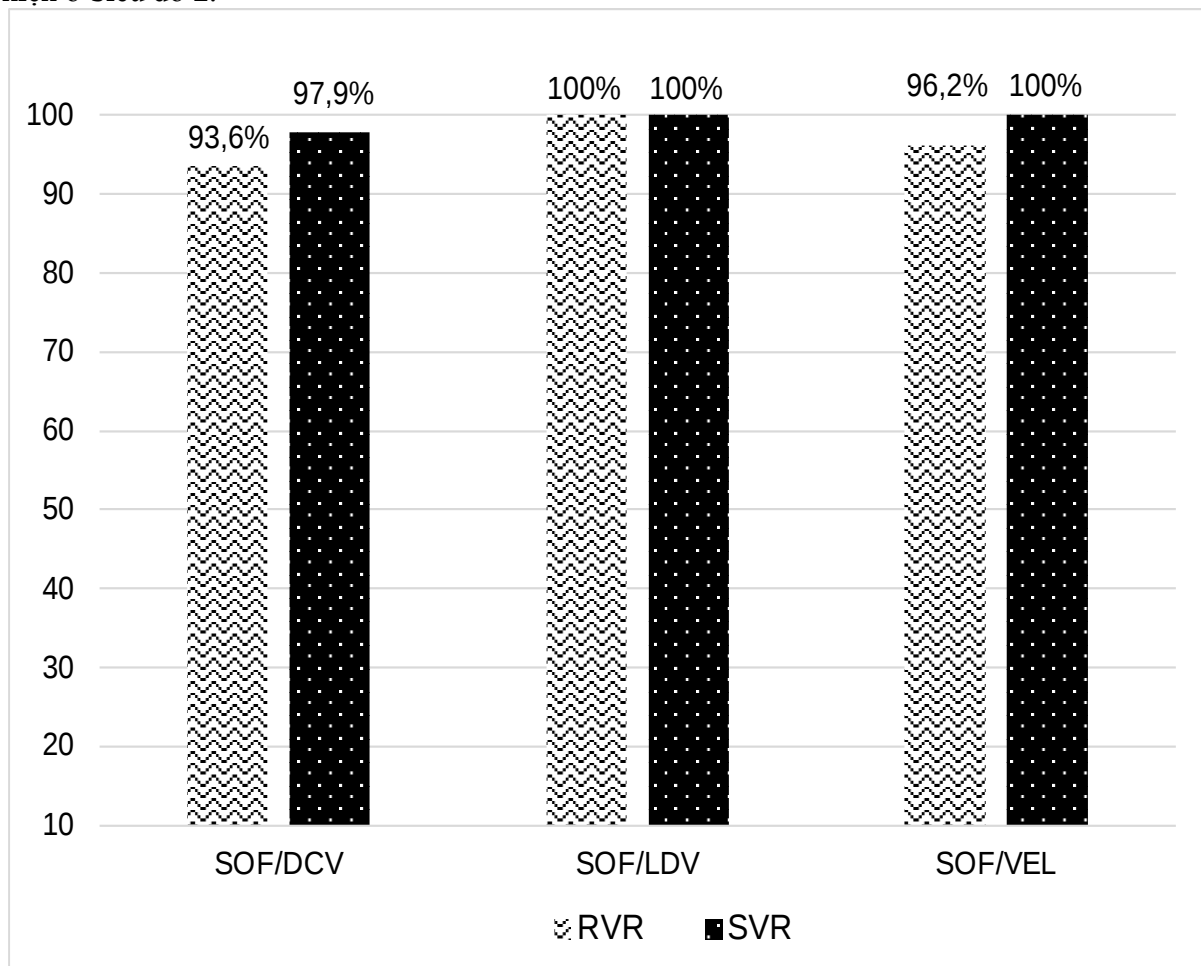
Bảng 2. Liều dùng và thời gian dùng DAAs cho bệnh nhân HCV-2

Phác đồ	Mức độ xơ gan	Thời gian điều trị	Tần số	Tỷ lệ (%)
Sofosbuvir/ledipasvir (400/90 mg) n = 2	Không xơ gan n = 2	12 tuần	2	100
Sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg) n = 52	Không xơ gan n = 47	12 tuần	46	97,9
		24 tuần	1	2,1
	Xơ gan còn bù n = 5	12 tuần	4	80,0
		24 tuần	1	20,0

Sofosbuvir/daclatasvir (400/60 mg) n = 47	Không xơ gan n = 44	12 tuần	43	97,7
		24 tuần	1	2,3
	Xơ gan còn bù n = 2	12 tuần	1	50,0
		24 tuần	1	50,0
	Xơ gan mất bù n = 1	24 tuần	1	100
Chung n = 101	Không xơ gan n = 83	12 tuần	82	98,9
		24 tuần	1	1,1
	Xơ gan còn bù n = 7	12 tuần	4	57,1
		24 tuần	3	42,9
	Xơ gan mất bù n = 1	24 tuần	1	100

Hiệu quả điều trị của các phác đồ DAAs ở bệnh nhân HCV-2

Tỷ lệ đạt RVR và SVR khi điều trị các phác đồ DAAs điều trị nhiễm HCV-2 được thể hiện ở biểu đồ 2.



Biểu đồ 2. Tỷ lệ đáp ứng vi rút của các phác đồ điều trị HCV-2 (n = 101)

SOF/DCV: sofosbuvir/ daclatasvir
SOF/LDV: sofosbuvir/ ledipasvir;

SOF/VEL: sofosbuvir/ velpatasvir

Đáp ứng vi rút nhanh (RVR): Trong 101 bệnh nhân nhiễm HCV-2, chúng tôi ghi nhận tải lượng vi rút HCV RNA dưới ngưỡng phát hiện tuần điều trị thứ 4 có tỷ lệ theo từng phác đồ DAAs: sofosbuvir/ daclatasvir 93,6% (44/47); sofosbuvir/ ledipasvir 100% (2/2); sofosbuvir/ velpatasvir 96,2% (50/52). Sự khác biệt về tỷ lệ đạt RVR giữa 3 phác đồ DAAs không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Đáp ứng vi rút bền vững (SVR): Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tải lượng vi rút HCV RNA dưới ngưỡng phát hiện sau khi kết thúc điều trị 12 tuần hoặc 24 tuần có tỷ lệ theo từng phác đồ DAAs: sofosbuvir/ daclatasvir 97,9% (46/47); sofosbuvir/ ledipasvir 100% (2/2); sofosbuvir/ velpatasvir 100% (52/52). Sự khác biệt về tỷ lệ đạt SVR giữa 3 phác đồ DAAs không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Nhiều hướng dẫn và các nghiên cứu đều cho thấy điều trị bệnh viêm gan vi rút C mạn là cần thiết để ngăn ngừa diễn tiến của bệnh. Việc lựa chọn phác đồ DAAs đối với HCV-2 nhằm đạt được SVR là điều quan trọng. Trước đây, không có phương pháp điều trị tối ưu nào dành cho bệnh nhân HCV-2 với các DAAs thế hệ đầu tiên, tuy nhiên, hiện nay 2 phác đồ được khuyến cáo là sofosbuvir/ daclatasvir và sofosbuvir/ velpatasvir^[3]. Theo Ahmed H. (2018), phác đồ sofosbuvir/ velpatasvir có hiệu quả cao với bệnh nhân nhiễm HCV ở tất cả các kiểu gen (ngoại trừ gen týp 3), do đó, bệnh nhân nhiễm gen týp 2, đồng nhiễm gen týp 2,6 hoặc không xác định kiểu gen đa số được chỉ

định dùng phác đồ này^[4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi đã thu nhận được 101 hồ sơ bệnh án bệnh nhân HCV-2 và được chỉ định dùng 1 trong 3 phác đồ DAAs. Nhiều nghiên cứu cho thấy kết quả SVR khi điều trị HCV-2 ở mỗi quốc gia khác nhau có kết quả khác nhau. Mặc dù tỉ lệ HCV-2 tương đối thấp ở dân số Việt Nam, nghiên cứu của chúng tôi góp phần về hiệu quả điều trị ở bệnh nhân HCV-2 trên thế giới. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là $56,3 \pm 12,1$, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Lệ Thanh (2018)^[5]. Đa phần bệnh nhân HCV-2 thường không có triệu chứng trên lâm sàng và có tỉ lệ nữ giới 56,4%. Tỉ lệ bệnh nhân HCV-2 có xơ gan tương đối thấp, có tổng cộng 8 bệnh nhân trong đó có 1 bệnh nhân xơ gan mất bù.

Với HCV-2, tỷ lệ đạt RVR nói chung của 3 phác đồ DAAs (sofosbuvir/ ledipasvir, sofosbuvir/ daclatasvir và sofosbuvir/ velpatasvir) là 96,6% và không có sự khác biệt về tỷ lệ đạt RVR giữa các phác đồ. Nguyễn Thị Lệ Thanh (2018) báo cáo tỷ lệ đạt RVR của 4 phác đồ DAAs (sofosbuvir/ ledipasvir, sofosbuvir/ daclatasvir, sofosbuvir/ velpatasvir và grazoprevir/ elbasvir) là 81,4% và không có sự khác biệt về tỷ lệ đạt RVR giữa các phác đồ^[5], thấp hơn nghiên cứu do trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Lệ Thanh mỗi phác đồ có ít bệnh nhân sử dụng nên chưa đánh giá chính xác được. Theo Abozeid (2018) báo cáo trên 971 bệnh nhân được dùng 1 trong 2 phác đồ sofosbuvir/ ledipasvir và sofosbuvir/ daclatasvir, không phụ thuộc kiểu gen, tỷ lệ đạt RVR chung là 90,2%^[6], khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.

Tỷ lệ đạt SVR ở bệnh nhân HCV-2 nói chung của 3 phác đồ DAAs (sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir/daclatasvir và sofosbuvir/velpatasvir) là 99,3% và không có sự khác biệt về tỷ lệ đạt SVR giữa các phác đồ. Nghiên cứu của Tsai (2020) trên 47 bệnh nhân nhiễm HCV-2 dùng phác đồ sofosbuvir/daclatasvir cho thấy tỷ lệ đạt SVR là 95,7%^[7], tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi (97,9%). Mặc dù sự khác biệt kết quả điều trị giữa 3 thuốc DAAs ở bệnh nhân HCV-2 không có ý nghĩa về mặt thống kê, nhưng hiệu quả của 2 thuốc sofosbuvir/ledipasvir và sofosbuvir/velpatasvir đạt 100%.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ đáp ứng vi rút bền vững (SVR) cao ở bệnh nhân HCV-2 sau khi kết thúc điều trị 12 tuần hoặc 24 tuần. Hiệu quả của các phác đồ điều trị sofosbuvir/daclatasvir, sofosbuvir/ledipasvir và sofosbuvir/velpatasvir đều đạt tỷ lệ SVR trên 97%, có hiệu quả điều trị không chỉ ở bệnh nhân không xơ gan, mà còn ở cả bệnh nhân xơ gan còn bù hoặc mất bù.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y Tế.** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan vi rút C (Ban hành kèm theo Quyết định số 5012/QĐ-BYT ngày 20/09/2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế). 2016
2. **Caroline S. Zeind, Michael G. Carvalho.** Applied Therapeutics, The Clinical Use of Drugs. 2017; 4335-4356.
3. **Charatcharoenwittaya P.** Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir and nonstructural protein 5A inhibitors for chronic hepatitis C genotype 1, 2, 3, 4, or 6: a multicentre cohort study. BMC gastroenterology, 20(1), 47.2020
4. **Ahmed H. et al..** Safety and efficacy of sofosbuvir plus velpatasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. Journal of infection and public health, 11(2), 156–164. 2018
5. **Nguyễn Thị Lệ Thanh.** Khảo sát tình hình sử dụng thuốc kháng virus trực tiếp trong điều trị và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân viêm gan virus C tại bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới. Luận văn thạc sĩ dược học, Trường Đại Học Y Dược TP.HCM. 2018
6. **Abozeid M. et al. .** High efficacy of generic and brand direct acting antivirals in treatment of chronic hepatitis C. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases, 75, 109–114. 2018
7. **Tsai W. L. et al..** Sofosbuvir-based regimen for genotype 2 HCV infected patients in Taiwan: A real world experience. PloS one, 15(1), e0227424. 2020.