

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ “PEG-INTERFERON + RIBAVIRIN + SOFOSBUVIR” TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM GAN VI RÚT C MẠN TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI TRUNG ƯƠNG

Vũ Thị Thu Hương¹, Nguyễn Nguyễn Huyền¹,
Phạm Hồng Quảng¹, Nguyễn Tuấn Thành¹, Phạm Văn Phúc².

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị viêm gan vi rút C mạn bằng phác đồ kết hợp “Peg - Interferon + Ribavirin + Sofosbuvir”. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu trên 75 bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan vi rút C mạn tại Khoa Khám bệnh Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương. **Kết quả và kết luận:** Nam giới chiếm tỷ lệ 68,0% trong các đối tượng nghiên cứu. Bệnh nhân không rõ nguồn lây nhiễm HCV chiếm đến 62,8%. 40% bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng. 10,7% bệnh nhân đã từng thất bại điều trị với phác đồ Peg - interferon (Peg - IFN) + ribavirin (RBV). 55 bệnh nhân được điều trị với phác đồ Peg - IFN a2b + RBV + SOF và 20 bệnh nhân được điều trị với phác đồ Peg - IFN a2a + RBV + SOF. Một số đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị: Chủ yếu là kiểu gen 1 và 6 chiếm 48,0% và 42,7%, các chỉ số ALT, AST, FibroScan, HCV - RNA trung bình lần lượt là 80,2(U/l), 63,2(U/l), 8,7 (kPa), $11,3 \times 10^6$ (cp/ml). Bệnh nhân có tải lượng HCV - RNA < 15UI/ml sau điều trị 4 tuần, 12 tuần là 74/75 (98,7%), 75/75(100%). 100% (75/75) bệnh nhân đạt đáp ứng bền vững ở tuần thứ 12 sau khi kết thúc điều trị (SVR12). Nồng độ ALT giảm có ý nghĩa ngay sau 4 tuần điều trị ($p < 0,001$), chỉ số FibroScan giảm có ý nghĩa sau khi dùng điều trị 12 tuần ($p < 0,05$).

Từ khóa: Viêm gan vi rút C mạn, sofosbuvir, điều trị viêm gan virus C.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo tổ chức Y tế thế giới (WHO), trên thế giới có trên 170 triệu người nhiễm HCV, chiếm khoảng 3% dân số và 500.000 người tử vong mỗi năm do HCV gây ra. Ở các nước phát triển viêm gan vi rút C mạn tính là một trong các nguyên nhân chủ yếu dẫn đến ung thư gan nguyên phát⁽¹⁾. Sự kết hợp của pegylated interferon (PegINF) - α và ribavirin thời gian 24, 48 tuần đã nâng cao được hiệu quả điều trị so với phác đồ trước. Tuy nhiên, thời gian điều trị còn dài, chi phí cao và có nhiều tác dụng không mong muốn⁽²⁾. Sofosbuvir là thuốc kháng vi rút tác động trực

tiếp (direct - acting antivirals - DAAs), ức chế RNA polymerase được kết hợp với PegInterferon và Ribavirin để điều trị viêm gan C mạn tính. Phác đồ này rút ngắn thời gian điều trị, giảm chi phí, ít tác dụng không mong muốn và hiệu quả cao. Hiện nay ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về hiệu quả của phác đồ trên, vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với 2 mục tiêu: (1) Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm đối tượng nghiên cứu. (2) Đánh giá hiệu quả điều trị viêm gan vi rút C mạn tính với phác đồ “Peg - Interferon + Ribavirin + sofosbuvir”.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng: 75 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị viêm gan C mạn từ 01/10/2015 đến 15/06/2016 tại Khoa Khám bệnh Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

- Xét nghiệm HCV - RNA dương tính.
- Xét nghiệm Anti - HCV kéo dài trên 6 tháng.

⁽¹⁾Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương. ⁽²⁾Bộ môn Truyền nhiễm, Trường Đại học Y Hà Nội.

Ngày nhận bài: 04/6/2016.

Ngày phản biện xong: 27/6/2016.

Ngày duyệt đăng: 28/6/2016.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Vũ Thị Thu Hương, Khoa Khám bệnh Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương.

Điện thoại: 0989056106. E-mail: huongvu13@gmail.com

- Xét nghiệm AST, ALT bình thường hoặc tăng.
- + Tuổi ≥ 18 tuổi.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân: Có đồng nhiễm viêm gan B, HIV. Có tiền sử dùng các thuốc gây độc cho gan trước đó. Có chống chỉ định với thuốc điều trị.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Thu thập và xử lý số liệu: Số liệu được xử lý theo các thuật toán thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 16.0.

KẾT QUẢ

Nghiên cứu gồm 75 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn, trong đó Nam chiếm 68,0%, tuổi trung bình là $45,5 \pm 10,7$ (tuổi), thấp nhất là 19, cao nhất là 73 (tuổi). Gần một nửa bệnh nhân (49,4%) không rõ yếu tố nguy cơ lây, 20% có tiền sử tiêm chích ma túy, 14,7% có quan hệ tình dục không an toàn. 8 bệnh nhân đã từng điều trị, 55 bệnh nhân điều trị bằng Peg - Intron + Ribavirin + Sofosbuvir, 20 bệnh nhân điều trị với Pegasys + Ribavirin + Sofosvir.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân viêm gan C mạn

Đặc điểm	n	%
Mệt mỏi	42	56,0
Chán ăn	36	48,0
Đau hạ sườn phải	6	8,0
Vàng mắt	2	2,7
Sẩn ngứa	2	2,7
Không có triệu chứng	30	40,0

Nhận xét: Triệu chứng hay gặp nhất là mệt mỏi (56,0%), chán ăn (48,0%), đau hạ sườn phải (8,0%). Có tới 40,0% bệnh nhân không có triệu chứng.

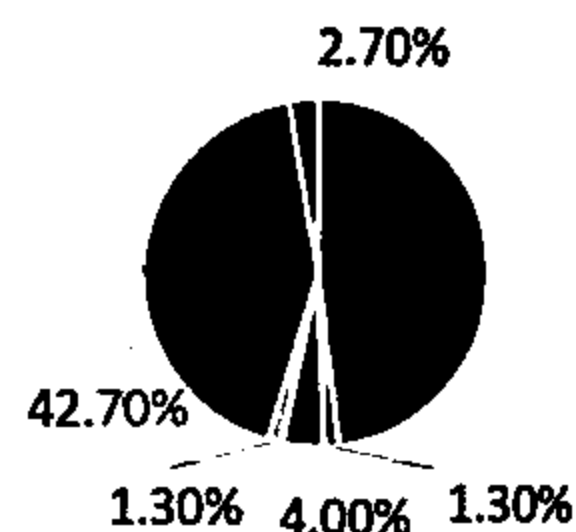
Bảng 2: Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị

Chỉ số	Mean \pm SD	Min	Max
HC (T/l)	$4,9 \pm 0,57$	3,6	6,3
BC (G/l)	$7,1 \pm 2,2$	4,1	16,0
BCTT (G/l)	$3,8 \pm 1,5$	1,6	8,8
TC (G/l)	$213,8 \pm 70,5$	100	618
Hb (g/l)	$148,8 \pm 15,1$	121	180
ALT (U/l)	$80,2 \pm 6,4$	11	292
AST (U/l)	$63,2 \pm 5,3$	18	380
Bil TP ($\mu\text{mol/l}$)	$11,7 \pm 6,2$	3,2	48,4
Bil TT ($\mu\text{mol/l}$)	$4,4 \pm 3,8$	1,5	25,5

Chỉ số	Mean \pm SD	Min	Max
Protein (g/l)	$78,7 \pm 4,5$	72	87
Albumin (g/l)	$47,3 \pm 4,4$	37	56
Prothrombin (%)	$92,8 \pm 13,1$	67,8	131,9
Độ cứng (kPa)	$8,7 \pm 7,6$	2,9	55,1
HCV RNA (cp/ml)	11300000 ± 15020000	1000	80000000

Nhận xét: Trước điều trị các chỉ số BC, BC TT, TC, Hb, Protein, Al, Prothrombin trung bình nằm trong giới hạn bình thường. Nồng độ ALT, AST trung bình tăng ($80,2 \pm 6,4$; $63,2 \pm 5,3$ U/l), độ cứng của gan trung bình tăng ($8,7 \pm 7,6$ kPa), tải lượng HCV - RNA trung bình cao (11300000 ± 15020000 cp/ml).

- Kiểu gen 1
- Kiểu gen 2
- Kiểu gen 3
- Kiểu gen 4
- Kiểu gen 6
- Không xác định



Biểu đồ 1: Phân bố kiểu gen của HCV

Nhận xét: Kiểu gen chủ yếu là 1 (48,0%) và 6 (42,7%), ít gặp kiểu gen 3 (4,0%), kiểu gen 2 và 4 chỉ có 1,3%, không xác định được kiểu gen chiếm 2,7%.

Bảng 3. Đáp ứng vi rút

Thời điểm	Số bệnh nhân có HCV - RNA < 37,5 (cp/ml)	%
Trước điều trị (T0)	0	0,0
Điều trị 4 tuần (T4)	74	98,7
Điều trị 12 tuần (T12)	75	100,0
Dừng điều trị 12 tuần (SVR12) (TK)	75	100,0

Nhận xét: Sau 4 tuần điều trị có tới 98,7% (74/75) bệnh nhân có tải lượng HCV - RNA < 37,5 (cp/ml), sau 12 tuần là 100%. Số lượng bệnh nhân đạt được SVR12 là 100%.

Bảng 4: Đáp ứng sinh hóa

Chỉ số	Mean ± SD (U/l)	Paired samples Test
ALT (T0)	81,54 ± 65,2	
ALT (T4)	33,4 ± 33,0	P0 - 4 < 0,001
ALT (T8)	27,8 ± 14,9	P0 - 8 < 0,001
ALT (T12)	32,4 ± 34,6	P0 - 12 < 0,001
ALT (TK)	22,9 ± 18,8	P0 - K < 0,001

Nhận xét: Nồng độ ALT giảm có ý nghĩa so với trước điều trị sau ngay 4 tuần điều trị với $P < 0,001$, sau khi dừng điều trị 12 tuần nồng độ ALT trung bình vẫn giữ ở mức độ cho phép ($22,9 \pm 18,8$ U/l) và giảm có ý nghĩa so với trước điều trị với $P < 0,001$.

Bảng 5. Thay đổi kết quả FibroScan (độ cứng của gan)

Chỉ số	Mean ± SD (kPa)	Paired samples Test
Độ cứng (T0)	8,5 ± 8,0	
Độ cứng (T12)	7,8 ± 7,0	P0 - 12 = 0,56 > 0,05
Độ cứng (TK)	7,0 ± 5,5	P0 - K = 0,001 < 0,05

Nhận xét: Khi đánh giá độ đàn hồi của gan bằng chỉ số FibroScan cho thấy: Sau 12 tuần điều trị độ cứng trung bình của gan có giảm so với trước điều trị nhưng chưa có ý nghĩa, sau 12 tuần dùng thuốc chỉ số này giảm so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $P = 0,001 < 0,05$.

Bảng 6. Một số tác dụng không mong muốn

Triệu chứng	n	%
Mệt mỏi	54	72,0
Chán ăn	41	54,7
Sút cân	21	28,0
Rụng tóc	15	20,0
Sốt	13	17,3
Đau cơ, khớp	10	13,3
Đau đầu	9	12,0
Phản ứng tại chỗ tiêm	7	9,3
Mất ngủ	3	4,0
Sẩn ngứa toàn thân	3	4,0
Kích thích	1	1,3
Giảm bạch cầu trung tính	2	2,7
Giảm Hb	13	17,3
Giảm tiểu cầu	4	5,3

Nhận xét: Một số tác dụng phụ hay gặp là mệt mỏi

(72,0%), chán ăn (54,7%), sút cân (28,0%), rụng tóc (20,0%), sốt (17,3%), đau cơ, khớp (13,3%), giảm Hb (17,3%). Không có bệnh nhân nào phải dừng thuốc do tác dụng phụ.

BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu có 75 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu. Tỷ lệ bệnh nhân Nam cao hơn bệnh nhân Nữ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ tương tự kết quả của Nguyễn Thùy Dung^[2], Nguyễn Thị Thu Hương^[3]. Tỷ lệ bệnh nhân không xác định được yếu tố nguy cơ (49,9%), cao hơn so với các nghiên cứu trước đây (của Nguyễn Thùy Dung là 21%, Nguyễn Thị Thu Hương là 17,6%), còn tỷ lệ tiêm chích ma túy và quan hệ tình dục không an toàn lại thấp hơn. Điều này cho thấy hiểu biết về viêm gan C đã được mở rộng ở cả thầy thuốc và bệnh nhân.

Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân tương đối nghèo nàn, chủ yếu là mệt mỏi (56,0%), chán ăn (48,0%), có đến 40,0% bệnh nhân không có triệu chứng. Kiểu gen chủ yếu là 1 (48,0%) và 6 (42,7%), nồng độ ALT, AST, độ cứng của gan trung bình là $80,2 \pm 6,4$ U/l; $63,2 \pm 5,3$ U/l; $8,7 \pm 7,6$ kPa, tải lượng HCV - RNA trung bình cao $1,13 \times 10^7 \pm 1,50 \times 10^7$ cp/ml. Kết quả này tương tự kết quả của Nguyễn Thùy Dung và Nguyễn Thị Thu Hương.

Trong 75 bệnh nhân nghiên cứu có 8 bệnh nhân đã từng điều trị (vi rút tái phát hoặc thất bại điều trị), 55 bệnh nhân điều trị bằng Peg - Intron + Ribavirin + Sofosbuvir, 20 bệnh nhân điều trị với Pegasys + Ribavirin + Sofosbuvir, kết quả điều trị như sau: Đáp ứng vi rút: có 98,7% bệnh nhân có đáp ứng vi rút nhanh (RVR), 1 bệnh nhân không đạt RVR là bệnh nhân Nữ, chưa từng điều trị và không có xơ gan, khai thác thông tin thì thấy rằng bệnh nhân làm quán bar nên dùng thuốc không đúng giờ và đôi khi quên thuốc, sau khi tư vấn kỹ lại tầm quan trọng của vấn đề tuân thủ điều trị, bệnh nhân dùng thuốc đều đặn đúng giờ, bệnh nhân đã đạt được ETR và SVR12. Có 100% bệnh nhân đáp ứng vi rút khi kết thúc điều trị (ETR) và 100% bệnh nhân có đáp ứng vi rút bền vững sau khi dùng thuốc 12 tuần (SVR12), Kết quả này cao hơn kết quả của các tác giả khác, theo Nguyễn Thị Thu Hương, tỷ lệ bệnh nhân có RVR 93,8%, ETR 93,8%, theo Scott A. McDonald tỷ lệ SVR là 55%^[4], tác giả T. E. Wang tỷ lệ bệnh nhân đạt SVR là 66%^[5], đặc biệt tác giả P. Marcellin nghiên cứu trên những bệnh nhân đã từng

thất bại điều trị thấy rằng tỷ lệ bệnh nhân đạt SVR chỉ có 8,7%^[6]. Việc 100% bệnh nhân đạt SVR12 đồng nghĩa với 100% khỏi bệnh, điều này còn cho thấy điều trị bằng Peg - Interferon α 2a hay Peg - Interferon α 2b kết hợp với RBV và SOF, bệnh nhân chưa từng điều trị hoặc đã từng điều trị, bệnh nhân có xơ gan hay không có xơ gan đều đạt SVR 100%. Đáp ứng sinh hóa: ngay sau 4 tuần điều trị nồng độ ALT đã giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với $p < 0,001$ ($33,4 \pm 33,0U/l$ với $81,54 \pm 65,2U/l$), sau khi dừng thuốc 12 tuần chỉ số này vẫn ổn định và vẫn giảm có ý nghĩa so với trước điều trị với $p < 0,001$ ($22,9 \pm 18,8U/l$ với $81,54 \pm 65,2U/l$). Thay đổi độ đàn hồi của gan: độ cứng của gan đã giảm sau 12 tuần điều trị (kết thúc điều trị) nhưng chưa có ý nghĩa so với trước điều trị ($7,8 \pm 7,0kPa$ với $8,5 \pm 8,0kPa$), sau khi dừng thuốc 12 tuần chỉ số này giảm có ý nghĩa so với trước điều trị ($p < 0,05$) ($7,0 \pm 5,5kPa$ với $8,5 \pm 8,0kPa$). Như vậy, với phác đồ kết hợp này, thời gian điều trị ngắn nhưng hiệu quả điều trị cao.

Một số tác dụng không mong muốn: Mệt mỏi (72,0%), chán ăn (54,7%), sút cân (28,0%), rụng tóc (20,0%), sốt (17,3%), đau cơ, khớp (13,3), giảm Hb (17,3%). Không có bệnh nhân nào phải dừng thuốc do tác dụng phụ, kết quả này tương tự kết quả của Nguyễn Thị Thu Hương^[3]. Tuy nhiên, do thời gian điều trị ngắn

nên quá trình phải chịu tác dụng phụ của bệnh nhân cũng được rút ngắn hơn so với các phác đồ trước đây.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 75 bệnh nhân viêm gan C mạn được điều trị bằng phác đồ kết hợp "Peg - interferon + Ribavirin + sofosbuvir" tại Khoa Khám bệnh Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương chúng tôi có một số kết luận sau:

- Bệnh nhân viêm gan C mạn có triệu chứng lâm sàng nghèo nàn, chủ yếu là mệt mỏi 56,0%, chán ăn (48,0%), có tới 40,0% bệnh nhân không có triệu chứng gì.

- Kiểu gen hay gặp là 1 (48,0%) và 6(42,7%), nồng độ ALT, AST, độ cứng của gan và tải lượng HCV - RNA trung bình trước điều trị là: là $80,2 \pm 6,4U/l$; $63,2 \pm 5,3U/l$; $8,7 \pm 7,6kPa$, $1,13 \times 10^7 \pm 1,50 \times 10^7cp/ml$.

- Đáp ứng vi rút: tỷ lệ bệnh nhân đạt RVR, ETR, SVR12 là 98,7%, 100%, 100%. Nồng độ ALT trung bình giảm có ý nghĩa ngay sau 4 tuần điều trị với $p < 0,001$, độ cứng của gan giảm có ý nghĩa so với trước điều trị sau khi dừng điều trị 3 tháng với $p < 0,01$.

- Một số tác dụng không mong muốn là: mệt mỏi (72,0%), chán ăn (54,7%), sút cân (28,0%), rụng tóc (20,0%), sốt (17,3%), đau cơ, khớp (13,3), giảm Hb (17,3%), nhưng không có bệnh nhân nào phải dừng thuốc do tác dụng không mong muốn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brend Kupfer (2015). HCV virology, "Hepatology a clinic textbook". 6 (6), pp 96 - 97.
2. Nguyễn Thùy Dung (2011). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và bước đầu đánh giá một số chỉ số APRI và fibroscan ở bệnh nhân viêm gan mạn do vi rút viêm gan C. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú, Đại học Y Hà Nội.
3. Nguyễn Thị Thu Hương (2008). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nhận xét bước đầu tác dụng của Peg - Intron và Ribavirin trong điều trị bệnh viêm gan C mạn tính. Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
4. Scott A. McDald et al, (2015). What is the impact of a country - wide scale - up in antiviral therapy on the characteristics and sustained viral response rates of patients treated of hepatitis C. Journal of hepatology, vol 62, No 2, p 262 - 268.
5. T. E. Wang, S.C. Liou et al, (2009). The result of Antiviral Therapy in Elder Patients with Chronic Hepatitis C. Hepatology Int, Vol 3, No1. p174.
6. P. Marcellin, A. Craxi et al, (2009). In the repeat study 72 weeks of treatment with Peginterferon Alpha - 2a plus ribavirin demonstrates a Favorable risk - benefit ratio in previous non - responders to Pegylated interferon alpha - 2b plus ribavirin. Hepatology Int, Vol 3, No1, p 47 - 49.

**TREATMENT EFFECTIVENESS OF "PEG - INTERFERON + RIBAVIRIN + SOFOSBUVIR"
REGIMEN ON PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS
AT NATIONAL HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES**

Summary

Objectives: To assess the effectiveness of chronic hepatitis C virus treatment by combination therapy "Peg - Interferon + Ribavirin + Sofosbuvir". **Subjects and Methods:** Study retrospectively on 75 patients diagnosed with chronic hepatitis C virus at the Outpatient Department of the National Hospital of Tropical Diseases. **Results and conclusions:** Males accounted for 68.0% percentage in the study pool. Patients with unknown HCV infection source rated 62.8%. 40% of patients had no clinical symptoms. 10.7% of patients used to have failed treatment with Peg - interferon regimens (PegIFN) + ribavirin (RBV). 55 patients were treated with regimens PegIFN a2b + RBV + SOF and 20 patients were treated with regimens PegIFN

a2a + RBV + SOF. Some pretreatment diagnosed tests results: Genotype 1 and 6 were mainly, accounted for 48.0% and 42.7% respectively. Results of ALT, AST, FibroScan, average HCV - RNA sequentially 80.2 (U/l), 63.2 (U/l), 8.7 (kPa), 11.3×10^6 (cp/ml). Patients with HCV - RNA load < 15IU/ml after 4 weeks of treatment were 74/75 (98.7%), after 12 weeks of treatment were 75/75 (100%). 100% (75/75) of patients achieved sustained response at the 12 week after the end of treatment (SVR12). ALT concentration level decreased significantly right after 4 weeks of treatment ($p < 0.001$), FibroScan index reduced significantly after 12 weeks of treatment discontinuation ($p < 0.05$).

Key words: Chronic hepatitis C virus, Sofosbuvir, hepatitis C treatment.