

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ SOFOSBUVIR/ VELPATASVIR/RIBAVIRIN TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM GAN C MẠN TÍNH CÓ XƠ GAN TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỐI TRUNG ƯƠNG (01/2020 - 6/2022)

Đình Văn Huy¹, Phạm Ngọc Thạch¹

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị của bệnh nhân viêm gan C mạn tính có xơ gan điều trị bằng phác đồ Sofosbuvir/Velpatasvir phối hợp Ribavirin và các tác dụng không mong muốn của phác đồ này.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi dọc 12 tuần sau khi kết thúc điều trị. 48 bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm gan C mạn tính theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan virus C năm 2016 của Bộ Y tế và theo Quyết định số 2065/QĐ-BYT ban hành cập nhật mới về chẩn đoán và điều trị viêm gan virus C năm 2021. Các bệnh nhân được điều trị phác đồ Sofosbuvir/Velpatasvir và Ribavirin trong 12 hoặc 24 tuần và theo dõi 6 tháng sau khi bắt đầu điều trị.

Kết quả: Có 97,92% bệnh nhân viêm gan C mạn tính có xơ gan đạt đáp ứng virus bền vững SVR12, chỉ có 1 bệnh nhân (2,08%) không đạt SVR12. Giá trị trung vị chỉ số Fibroscan trước điều trị là 33,1 kPa (IQR 14,3 - 75), sau khi kết thúc điều trị 12 tuần giảm còn 20,2 kPa (IQR 6,1 - 75). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Điểm APRI tại các thời điểm T0, T4, T12 và T24 lần lượt là 1,77; 0,56; 0,45 và 0,54. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Một số bất thường trên xét nghiệm xuất hiện sau điều trị nhưng không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị vì bất kỳ tác dụng phụ nghiêm trọng nào.

Kết luận: Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phác đồ phối hợp thuốc đường uống Sofosbuvir/Velpatasvir và Ribavirin có hiệu quả và an toàn trong điều trị bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính có xơ gan.

Từ khóa: Viêm gan C mạn tính, xơ gan, đáp ứng virus bền vững SVR12, Sofosbuvir/Velpatasvir và Ribavirin.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm virus viêm gan C đang ngày càng được cộng đồng y tế thế giới quan tâm do tính nguy hiểm của nó, là một trong những nguyên nhân chính gây nên bệnh lý gan mạn tính¹. Nếu không được điều trị, viêm gan virus C diễn biến thành xơ gan, ung thư gan và có thể tử vong. Tỷ lệ nhiễm virus viêm gan C dẫn đến xơ gan là 15 - 20% sau 20 năm. Tỷ lệ ung thư gan ở bệnh nhân viêm gan virus C chiếm khoảng 1,4 - 3,3% mỗi năm². Ở Việt Nam, tỷ lệ mang Anti-HCV chiếm khoảng 1 - 6% dân số, thay đổi tùy thuộc vào nhóm đối tượng nguy cơ³.

⁽¹⁾ Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Ngày nhận bài: 01/10/2022

Ngày phản biện xong: 12/10/2022

Ngày duyệt đăng: 10/3/2023

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Đình Văn Huy, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Điện thoại: 0986441242. **E-mail:** drhuy.nhtd@gmail.com

Mục tiêu điều trị viêm gan virus C mạn tính là loại trừ virus viêm gan C ra khỏi cơ thể thông qua đáp ứng virus bền vững (SVR). Khi bệnh nhân đạt được đáp ứng virus bền vững ở tuần thứ 12 sau khi kết thúc điều trị (SVR12) đồng nghĩa với việc bệnh nhân được coi là điều trị khỏi bệnh viêm gan virus C.

Sự ra đời của các thuốc kháng virus trực tiếp (DAAs) từ năm 2011 đã mở ra một cơ hội lớn trong điều trị viêm gan virus C mạn tính với hiệu quả vượt trội, tăng đáng kể tỷ lệ SVR ở tất cả các kiểu gen, kể cả ở những bệnh nhân đã thất bại điều trị trước đó hay bệnh nhân xơ gan. Các thuốc kháng virus trực tiếp an toàn, ít tác dụng phụ, dung nạp tốt. Việt Nam là nước nằm trong vùng dịch tễ lưu hành của virus viêm gan C với tỷ lệ cao. Điều trị viêm gan virus C mạn tính bằng phác đồ phối hợp Sofosbuvir/Velpatasvir và Ribavirin cũng đã được đưa vào phác đồ chính thức của Bộ Y tế từ năm 2016, và hướng dẫn mới nhất được Bộ Y tế ban hành theo Quyết định số 2065/QĐ-BYT ngày 29/04/2021^{4,5}. Mặc dù các phác đồ



điều trị bệnh viêm gan virus C mạn tính đạt hiệu quả cao với tỷ lệ khỏi bệnh (đạt SVR 12) trên 90%. Song nhiều bệnh nhân thất bại điều trị (không đạt SVR12) lại chủ yếu ở nhóm bệnh nhân có xơ gan. Việc lựa chọn phác đồ Sofosbuvir/Velpatasvir/Ribavirin điều trị cho những bệnh nhân viêm gan virus C có xơ gan mang lại hiệu quả khỏi bệnh cao đã được nhiều nghiên cứu trên thế giới công bố, tuy nhiên tại Việt Nam chưa nhiều nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị và mức độ an toàn của phác đồ phối hợp Sofosbuvir 400 mg/Velpatasvir 100 mg/Ribavirin trên bệnh nhân viêm gan C mạn có xơ gan. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả điều trị và các tác dụng không mong muốn của phác đồ Sofosbuvir/Velpatasvir/Ribavirin trên bệnh nhân viêm gan C mạn có xơ gan.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có theo dõi dọc 12 tuần sau thời điểm kết thúc điều trị.

Đối tượng: 48 bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm gan virus C mạn tính có xơ gan điều trị tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương trong thời gian từ tháng 01 năm 2020 đến tháng 6 năm 2022.

Bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu khi có đủ các tiêu chuẩn sau:

- Tuổi ≥ 18 tuổi.

- Mắc viêm gan virus C mạn tính, được chẩn đoán dựa theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan virus C của Bộ Y tế theo Quyết định số 2065/QĐ-BYT ngày 29/4/2021: Bệnh nhân có thời gian nhiễm HCV trên 6 tháng, có hoặc không có biểu hiện lâm sàng kèm theo Anti-HCV dương tính và HCV RNA dương tính.

- Có xơ gan (F4: Fibroscan ≥ 12.5 kPa và/hoặc Child - Pugh B, C).

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Thiếu máu nặng (Hemoglobin < 80 g/L).

- Bệnh nhân đồng nhiễm với các viêm gan khác như viêm gan virus B, E, A... Bệnh nhân đồng nhiễm HIV. Bệnh nhân ung thư gan giai đoạn cuối có tiên lượng tử vong gần. Bệnh nhân mắc các bệnh

lý nội khoa nặng hoặc phẫu thuật gây rối loạn tiêu hóa ảnh hưởng đến khả năng hấp thu của thuốc.

- Bệnh nhân sử dụng lâu dài các thuốc ức chế miễn dịch đường toàn thân.

- Phụ nữ có thai và cho con bú.

Phương pháp nghiên cứu

Đối tượng: Nghiên cứu sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện, lựa chọn tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

Thông tin nghiên cứu của mỗi bệnh nhân sẽ được ghi chép vào mẫu bệnh án nghiên cứu riêng, đầy đủ các mục đáp ứng mục tiêu nghiên cứu. Quá trình theo dõi, điều trị cả bệnh nhân đều theo hướng dẫn của Bộ Y tế. Bệnh nhân tái khám tại các tuần thứ 4, tuần thứ 12 hoặc tuần thứ 24 (nếu bệnh nhân điều trị 24 tuần) của liệu trình điều trị và sau khi ngừng điều trị 12 tuần.

Tại các lần tái khám bệnh nhân được kiểm tra công thức máu, đông máu, xét nghiệm sinh hóa: transaminase (AST, ALT), GGT, bilirubin toàn phần, albumin, urê, creatinin, glucose. Xét nghiệm định lượng ARN HCV được đánh giá lại vào tuần thứ 12 sau kết thúc điều trị. Siêu âm gan mật đánh giá cấu trúc và các tổn thương của gan và phân loại Child - Pugh, Fibroscan được đánh giá ở tuần thứ 12 và sau kết thúc điều trị 12 tuần.

Xử lý số liệu: Toàn bộ số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm STATA 16.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

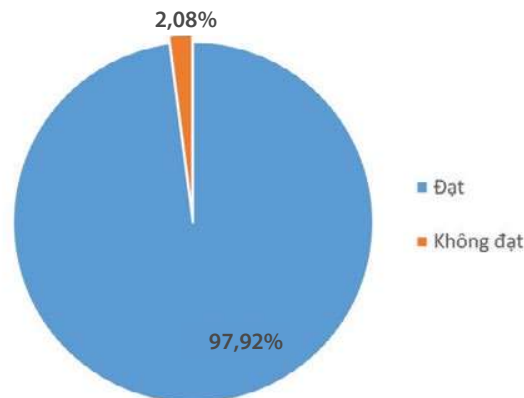
48 bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính có xơ gan, tuân thủ đủ thời gian điều trị, bao gồm 44 bệnh nhân (91,67%) điều trị 12 tuần và 4 bệnh nhân (8,33%) điều trị 24 tuần theo phác đồ hướng dẫn chẩn đoán và điều trị VGVR C của Bộ Y tế, được thu tuyển vào nghiên cứu.

Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 52,3 ± 11,0. Bệnh nhân ít tuổi nhất là 29 và lớn tuổi nhất là 79, trong đó nhóm tuổi từ 41 đến 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (68,75%). Trong nhóm nghiên cứu, có 9 bệnh nhân đã từng điều trị viêm gan C bằng thuốc uống trong đó 4 bệnh nhân dùng Sofosbuvir/Ledipasvir, 4 bệnh nhân Sofosbuvir/Velpatasvir và 1 bệnh nhân dùng Sofosbuvir/Daclatasvir (Xem Bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu trước điều trị

Biến số		n = 48
Tuổi (trung bình ± SD)		52,3 ± 11,0
Giới	Nam (n, %)	36 (75%)
	Nữ (n, %)	12 (25%)
Tiền sử điều trị VGC	Sofosbuvir/Ledipasvir	4 (8,33%)
	Sofosbuvir + Daclatasvir	1 (2,08%)
	Sofosbuvir/Velpatasvir	4 (8,33%)
	Chưa từng điều trị	39 (81,25%)
Billirubin toàn phần > 17 µmol/L		23 (47,92%)
Alanine Aminotransferase > 40 (U/l-37°C)		44 (91,67%)
Hb < 120 g/L		5 (10,42%)
Tiểu cầu x 10 ⁹ /L		
- 100 G/l ≤ TC < 150 g/L		12 (25%)
- 50 G/l ≤ TC < 100 g/L		12 (25%)
- TC < 50 G/l		2 (4,17%)
Tải lượng HCV RNA (IU/mL) (Trung bình ± SD)		3390214 ± 5580158

Đánh giá hiệu quả điều trị viêm gan C mạn tính thông qua đáp ứng virus bền vững (SVR). Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đạt SVR12 là 97,92% (Biểu đồ 1).

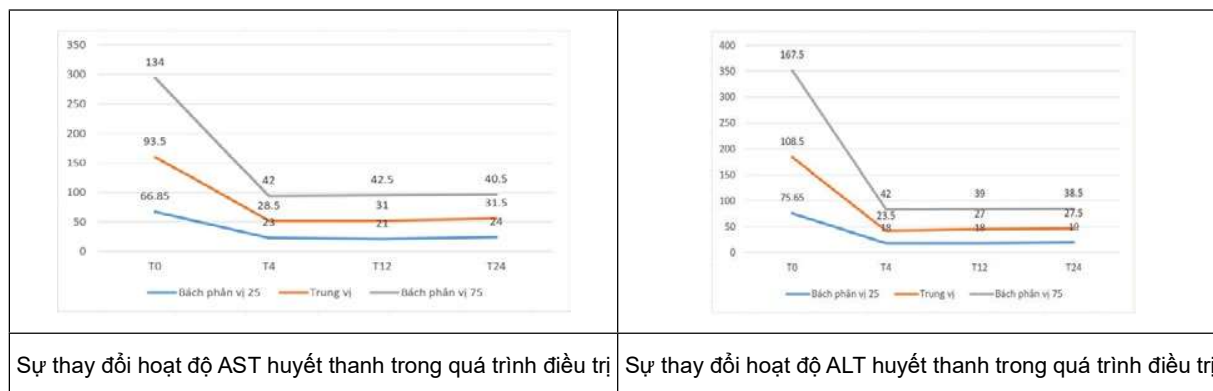


Biểu đồ 1. Tỷ lệ đạt SVR12



Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả M.P.Curry và cộng sự tiến hành nghiên cứu trên 87 bệnh nhân viêm gan C có xơ gan mất bù cho tỷ lệ SVR12 là 94%⁶. Tác giả Tetsuo Takehara và cộng sự nghiên cứu trên 51 bệnh nhân viêm gan C mạn tính có xơ gan mất bù điều trị Sofosbuvir/Velpatasvir + Ribavirin trong 12 tuần cho thấy tỷ lệ đạt SVR12 là 92% (CI 81 - 98)⁹. Kết quả của các nghiên cứu này khẳng định rằng phác đồ SOF/VEL thêm Ribavirin điều trị cho những bệnh nhân VGVR C mạn tính có xơ gan mất bù không những rút ngắn thời gian điều trị mà còn tăng tỷ lệ đạt SVR¹². Trong nghiên cứu của chúng tôi có 4 bệnh nhân phải điều trị phác đồ Sofosbuvir/Velpatasvir + Ribavirin 24 tuần là do các bệnh nhân này đều thất bại điều trị với Sofosbuvir/Velpatasvir cho kết quả đều đạt SVR12. Trong nghiên cứu này chỉ có duy nhất 1 bệnh nhân đã thất bại điều trị (không đạt SVR12 chiếm 2,18%) mặc dù có đáp ứng nhanh sau 4 tuần điều trị (đạt RVR). Tìm hiểu về bệnh nhân này chúng tôi thấy đây là trường hợp bệnh nhân nam 58 tuổi có bệnh nền là đái tháo đường nhiều năm và đang bị ung thư gan trên nền xơ gan Child B, chưa được phẫu thuật, tải lượng virus HCV RNA trước điều trị là 6,57 x 10⁵ UI/mL, genotype 1a, bệnh nhân đã tuân thủ điều trị tốt, sau điều trị tình trạng sức khỏe cải thiện tốt hơn.

Sau đó chúng tôi đã tiến hành điều trị tiếp phác đồ SOF/VEL + RBV 24 tuần cho bệnh nhân này. Về sự thay đổi chỉ số transaminase, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hoạt độ các enzym đều trở về mức bình thường sau 4 tuần điều trị (T4) và duy trì ổn định cho đến khi kết thúc điều trị (T12) và sau 12 tuần kết thúc điều trị (T24). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các thời điểm T0-T4 và T0-T24 với p < 0,001. Điều trị viêm gan C mạn tính giúp đạt được SVR sẽ cải thiện được tình trạng tăng transaminase huyết thanh. Theo tác giả Vũ Thị Thu Hương sau điều trị 4 tuần nồng độ ALT đã về bình thường và giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với p < 0,001 (33,4 ± 33,0 UI/mL với 81,54 ± 65,2 UI/mL), sau khi nghỉ 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 ± 18,8 UI/mL với 81,54 ± 65,2 UI/mL)¹¹. Giảm hoạt độ transaminase của gan phản ánh sự cải thiện tình trạng viêm và hoại tử tế bào gan do đó có thể là một yếu tố giúp tiên lượng sự cải thiện mức độ xơ hóa gan sau điều trị bên cạnh đáp ứng về tải lượng virus. Sự giảm có ý nghĩa các chỉ số enzym của gan đặc biệt là ALT tại thời điểm trước và sau khi kết thúc điều trị được cho là có mối liên quan với sự giảm mức độ xơ hóa gan khi đánh giá qua Fibroscan.



Biểu đồ 2. Diễn biến transaminases trong quá trình điều trị

Tình trạng xơ gan kéo dài sẽ tăng nguy cơ ung thư gan, bệnh gan giai đoạn cuối dẫn đến tử vong vì vậy cải thiện tình trạng xơ hóa gan, xơ gan mất bù cũng là một trong những mục tiêu trong điều trị viêm gan C mạn tính. Rất ít dữ liệu nghiên cứu về cải thiện độ xơ hóa gan trên bệnh nhân viêm gan C mạn tính có xơ gan điều trị phác đồ Sofosbuvir/Velpatasvir + Ribavirin hiện nay. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung vị của kết quả Fibroscan trước điều trị là 33,1 kPa (khoảng dao động 14,3 - 75) và sau kết thúc điều trị 12 tuần, giá trị trung vị của Fibroscan là 20,2 kPa (khoảng dao động 6,1 - 75). Sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (xem Bảng 2). Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Vũ Thị Thu Hương cũng cho thấy rõ sự cải thiện độ xơ hóa gan sau kết thúc điều trị 12 tuần, độ cứng của gan đã giảm có ý nghĩa so với trước điều trị ($7,0 \pm 5,5$ kPa với $8,5 \pm 8,0$ kPa) ($p < 0,05$)¹¹.

Tính điểm APRI là một phương pháp đơn giản hơn được sử dụng để đánh giá tình trạng xơ hóa gan. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung vị của điểm APRI trước điều trị, ở thời điểm sau 4 tuần điều trị, kết thúc điều trị và sau khi kết thúc điều trị 12 tuần lần lượt là 1,77 (khoảng dao động 1,12 - 3,43); 0,56 (khoảng dao động 0,28 - 0,96); 0,45 (khoảng dao động 0,31 - 0,99) và 0,54 (khoảng dao động 0,31 - 1,12). Điểm APRI ở thời điểm sau 4 tuần điều trị; sau kết thúc điều trị và ở thời điểm kết thúc điều trị 12 tuần thấp hơn so với thời điểm trước điều trị, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (xem Bảng 2). Một nghiên cứu thuần tập tại Mỹ cũng cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự cải thiện điểm APRI với đáp ứng virus bền vững, việc duy trì điểm APRI thấp trong 10 năm sau điều trị sẽ cải thiện về độ xơ hóa gan¹⁰.

Bảng 2. Thay đổi kết quả FibroScan và điểm APRI trước và sau điều trị

Biến số	Thời điểm điều trị	Trung vị (kPa)	IQR	p
Fibroscan	Trước điều trị (T0)	33,1	14,3 - 75	0,00
	Sau kết thúc điều trị 12 tuần (T24)	20,2	6,1 - 75	
Điểm APRI	Trước điều trị (T0)	1,77	1,12 - 3,43	< 0,05
	Sau 4 tuần điều trị (T4)	0,56	0,28 - 0,96	
	Kết thúc điều trị (T12)	0,45	0,31 - 0,99	< 0,05 (T0 - T12)
	Sau kết thúc điều trị 12 tuần (T24)	0,54	0,31 - 1,12	< 0,05 (T0 - T24)

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên bệnh nhân viêm gan virus C mạn có xơ gan nên 100% bệnh nhân trước điều trị đều có độ xơ gan F4. Sau kết thúc điều trị 12 tuần cho thấy còn 37 bệnh nhân (77,08%) ở nhóm F4, có 6 bệnh nhân (chiếm 12,5%) sau điều trị có cải thiện độ cứng của gan từ nhóm F4 về nhóm F3, tiếp đến có 5 bệnh nhân (chiếm 10,42%) cải thiện độ xơ hóa gan từ nhóm F4 về nhóm F2 (xem Bảng 3). Nghiên cứu của tác giả Ngô Anh Thế cho thấy nhóm F0 - F1 chỉ có 2/9 bệnh nhân cải thiện xơ hóa, nhóm F2 có 1/4 bệnh nhân giảm điểm Metavir. Ở nhóm F3 và F4 có 4/17 và 2/20 bệnh nhân cải thiện mức độ xơ hóa gan xuống F0 - F2. Tuy nhiên, ở nhóm bệnh nhân có mức độ xơ hóa cao



F3 - F4 dù đạt SVR vẫn có thể diễn biến sang xơ gan, ung thư gan với nguy cơ dao động 1,3 - 5,5%⁸. Vì vậy, dù đạt được đáp ứng virus bền vững, các bệnh nhân viêm gan C mạn có xơ gan vẫn cần được theo dõi định kỳ để phát hiện sớm các biến chứng như xơ gan, ung thư gan. Điều này cho thấy tầm quan trọng của việc quản lý và điều trị sớm bệnh viêm gan C mạn tính để tránh các biến chứng xảy ra.

Bảng 3. Thay đổi mức độ xơ hóa gan trước và sau điều trị

	Trước điều trị		Sau điều trị	
	n	%	n	%
F0-F1	0	0	0	0
F2	0	0	5	10,42
F3	0	0	6	12,50
F4	48	100	37	77,08
Tổng	48	100	48	100

Tất cả các bệnh nhân đều điều trị đủ phác đồ 12 tuần hoặc 24 tuần, không có bệnh nhân nào phải dừng điều trị thuốc trong quá trình điều trị vì các tác dụng không mong muốn, một số triệu chứng khó chịu cũng giảm dần tự nhiên trong thời gian điều trị. Các tác dụng phụ thường gặp của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm mệt mỏi (39,58%), buồn nôn và nôn (22,92%), mất ngủ (18,75%), đau đầu (14,58%), đau cơ (4,17%) (xem bảng 4). Các tác dụng phụ này cũng gặp tương tự trong các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới. Trong nghiên cứu của tác giả Curry và cộng sự, các tác dụng không mong muốn khi điều trị phác đồ Sofosbuvir/Velpatasvir + Ribavirin cho 87 bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính có xơ gan mất bù gặp phải là mệt mỏi (39%), buồn nôn và nôn (25%), đau đầu (21%), mất ngủ (14%), đau cơ (11%), tiêu chảy (21%) và thiếu máu (31%)⁶.

Bảng 4. Các tác dụng không mong muốn

	n = 48	%
Số bệnh nhân có tác dụng không mong muốn	38	79
Tác dụng phụ nghiêm trọng buộc phải dừng điều trị	0	0
Tử vong	0	0
Mệt mỏi	19	39,58
Buồn nôn, nôn	11	22,92
Đau đầu	7	14,58
Mất ngủ	9	18,75
Đau cơ	2	4,17
Glucose máu > 6,4 mmol/L	5	10,4
Bilirubin tp máu > 17 µmol/L	3	6,25
1,5 g/L < Bạch cầu < 4 g/L	3	6,25
100 ≤ Hemoglobin < 120 g/L	7	14,6

Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng trong quá trình điều trị là các xét nghiệm bất thường gây bất lợi cho bệnh nhân trong quá trình sử dụng thuốc, mà trước khi điều trị, các chỉ số này nằm trong giới hạn bình thường hoặc vẫn đủ tiêu chuẩn để bệnh nhân thực hiện điều trị bệnh theo phác đồ được nghiên cứu. Chúng tôi theo dõi 48 bệnh nhân viêm gan C mạn tính có xơ gan được điều trị Sofosbuvir/Velpatasvir + Ribavirin trong 12 tuần hoặc 24 tuần tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, chúng tôi ghi nhận sau 4 tuần điều trị đã có 5 trường hợp tăng đường máu (chiếm 10,4%); 3 trường hợp tăng bilirubin máu (6,25%), 3 trường hợp giảm 1,5 g/L < bạch cầu < 4 g/L (chiếm 6,25%), 7 trường hợp giảm $100 \text{ g/L} \leq \text{hemoglobin máu} < 120 \text{ g/L}$ (chiếm 14,6%) và không có trường hợp nào giảm hemoglobin < 100 g/L; giảm bạch cầu < 1,5 g/L. Các tác dụng phụ về cận lâm sàng chúng tôi ghi nhận trong quá trình điều trị cũng xuất hiện trong một số nghiên cứu của các tác giả trên thế giới nhưng ít nghiêm trọng hơn. Theo nghiên cứu của tác giả Edward J.Gane trong quá trình điều trị bệnh nhân viêm gan virus C bằng phác đồ Sofosbuvir/Velpatasvir cộng thêm Ribavirin đã ghi nhận xuất hiện những tác dụng phụ như có 2 trường hợp (3%) tăng đường máu, 4 trường hợp (6%) tăng bilirubin toàn phần huyết thanh hơn 2,5 lần giá trị bình thường cao, thiếu máu nghiêm trọng khi hemoglobin giảm < 100 g/L gặp 4 bệnh nhân (6%)⁷.

Trong nghiên cứu của chúng tôi khi điều trị cho 48 bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính có xơ

gan mất bù bằng phác đồ Sofosbuvir/Velpatasvir/Ribavirin đã không ghi nhận bệnh nhân nào có tác dụng phụ nghiêm trọng ảnh hưởng đến tế bào máu ngoại vi dẫn đến giảm hemoglobin < 100 g/L, giảm bạch cầu < 1,5 g/L, giảm tiểu cầu < 50 g/L. Chúng tôi ghi nhận trong quá trình điều trị có 6 bệnh nhân (12,5%) có giảm $1,5 \text{ g/L} < \text{bạch cầu} < 4 \text{ g/L}$ và 9 bệnh nhân (18%) giảm $100 \leq \text{hemoglobin} < 120 \text{ g/L}$ sau kết thúc điều trị. Ngay sau 4 tuần điều trị chúng tôi đã thấy có 7 bệnh nhân có giảm nhẹ $100 \leq \text{hemoglobin} < 120 \text{ g/L}$ nhưng không phải điều chỉnh liều Ribavirin, tác dụng phụ ảnh hưởng đến giảm tế bào máu ngoại vi như giảm bạch cầu, giảm hemoglobin được theo dõi quản lý thành công trong suốt quá trình điều trị mà không cần giảm liều hoặc ngừng điều trị Ribavirin. Nghiên cứu của chúng tôi gặp tác dụng phụ liên quan đến độc tính Ribavirin ít nghiêm trọng hơn so với một số nghiên cứu của tác giả khác có lẽ do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là bệnh nhân ở mức xơ gan Child Pugh B (91,67%) khi chức năng gan còn tốt hơn những bệnh nhân đã bị xơ gan ở mức Child Pugh C.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phác đồ phối hợp thuốc đường uống Sofosbuvir/Velpatasvir và Ribavirin có hiệu quả và an toàn trong điều trị bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính có xơ gan. Cho đến nay, đây vẫn là phác đồ tối ưu trong điều trị bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính có xơ gan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. European-Association-for-the-Study-of-the-Liver.EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Journal of hepatology.Aug 2018.69(2):46151Doi:10.1016/j.jhep.2018.03.026.
2. WHO. Hepatitis C. 2018.
3. Viet L, Lan N. T, Ty P. X, et al. Prevalence of hepatitis B & hepatitis C virus infections in potential blood donors in rural Vietnam. The Indian journal of medical research. Jul 2012. 136(1):74-81.
4. Bộ Y tế. Quyết định về việc ban hành hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan virus C. 2016.
5. Bộ Y Tế. Quyết định số 2065 về việc ban hành cập nhật mới về hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan virus C. 29/4/2021.



6. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. The New England journal of medicine. Dec 31 2015. 373(27):2618-2628. Doi:10.1056/NEJMoa1512614.
7. Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, et al. Sofosbuvir-Velpatasvir With Ribavirin for 24 Weeks in HCV Patients Previously Treated With a Direct-Acting Antiviral Regimen. Hepatology. 2017.
8. Ngô Anh Thế, Bùi Vũ Huy, Trịnh Thị Ngọc và cộng sự. Tiến triển xơ hóa gan theo kết quả Fibroscan ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính điều trị bằng thuốc kháng virus. Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam. 2016. Số đặc biệt:38-41.
9. Takehara T, Sakamoto N, Nishiguchi S, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial. Journal of gastroenterology. Jan 2019. 54(1):87-95. Doi:10.1007/s00535-018-1503-x.
10. Tarik Asselah SB, Stephen Pianko et al. Sofosbuvir/velpatasvir in patients with hepatitis C virus genotype 1-6 and compensated cirrhosis or advanced fibrosis. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2018. 38:443-450.
11. Vũ Thị Thu Hương, Nguyễn Nguyên Huyền, Phạm Hồng Quảng. Hiệu quả điều trị phác đồ Peg-interferon + Ribavirin + Sofosbuvir trên bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương. Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam. 2016. Số đặc biệt(1):33-52.

ASSESSMENT OF TREATMENT RESULTS OF SOFOSBUVIR/VELPATASVIR/ RIBAVIRIN THERAPY IN CIRRHOSIS PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Objectives: We aimed to evaluate the results of the treatment of cirrhosis patients with chronic hepatitis C with Sofosbuvir/Velpatasvir and Ribavirin regimen and the adverse effects of this regimen.

Subjects and research methods: A cross-sectional descriptive study with a follow-up 12 weeks after the end of treatment. 48 patients confirmed diagnosis of chronic hepatitis C according to the Guidelines for diagnosis and treatment of hepatitis C virus of Ministry of Health 2016 and Decision 2065/QĐ-BYT a new update on the diagnosis and treatment of hepatitis virus C in 2021. Patients were treated with Sofosbuvir/Velpatasvir and Ribavirin regimens for 12 or 24 weeks and followed up for 6 months after starting treatment.

Results: There were 97.92% of chronic hepatitis C patients with cirrhosis achieved sustained virological response SVR12, and only 1 patient (2.08%) did not achieve SVR12. The median value of the Fibroscan index before treatment was 33.1 kPa (IQR 14.3 - 75), after 12 weeks of treatment it decreased to 20.2 kPa (IQR 6.1 - 75). The difference was statistically significant with $p > 0.05$. APRI score at time T0, T4, T12, and T24 was 1.77, respectively; 0.56; 0.45, and 0.54. There was a statistically significant difference with $p < 0.05$. Some patients complained of some symptoms such as fatigue, nausea, headache, aches, and muscle pain - which appeared after treatment with Sofosbuvir/Velpatasvir and Ribavirin. Some abnormal tests appeared after receiving treatment, however, no patient had to discontinue the treatment regimen because of any serious adverse events.

Conclusions: Our study shows that the oral combination regimen Sofosbuvir/Velpatasvir and Ribavirin is effective and safe in the treatment of chronic hepatitis C patients with cirrhosis.

Key words: Chronic hepatitis C; Cirrhosis; Sustainable Viral Response SVR12; Sofosbuvir/Velpatasvir and Ribavirin.