

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ THUỐC KHÁNG VI RÚT TRỰC TIẾP TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM GAN C MẠN

Bùi Tiến Hoàn¹, Quế Anh Trâm¹, Trần Anh Đào¹.

Mục tiêu: mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm và hiệu quả điều trị thuốc kháng vi rút trực tiếp bệnh nhân viêm gan C mạn. **Phương pháp:** mô tả 67 bệnh nhân nhiễm viêm gan siêu vi C mạn khám và điều trị tại Trung tâm Bệnh Nhiệt đới, Bệnh viện Hữu Nghị đa khoa Nghệ An từ 01/2018 - 09/2020. Thiết kế nghiên cứu: Can thiệp không đối chứng kết hợp tiền cứu và hồi cứu. **Kết quả:** tỷ lệ bệnh nhân có enzyme ALT, AST, GGT trong giới hạn bình thường: 26,9%, 26,9% và 28,3%. Kiểu genotype 1 chiếm ưu thế với 61,2%, kế đến là genotype 6 chiếm tỷ lệ 23,9%, genotype 2: 13,4% và một trường hợp mang genotype 3 (1,5%). Tất cả bệnh nhân đều có HCV - RNA dưới ngưỡng phát hiện sau 4 tuần điều trị, đạt tỷ lệ RVR 100%. Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng siêu vi bền vững sau ngưng điều trị 12 tuần: 98,5%. Đáp ứng siêu vi không khác biệt giữa các genotype và phác đồ điều trị. **Kết luận:** tỉ lệ RVR: 100%. Tỷ lệ SVR: 98,5%. Đáp ứng siêu vi bền vững trong nghiên cứu không có sự khác biệt giữa các genotype và phác đồ điều trị.

Từ khóa: DAA, viêm gan C, RVR, viêm gan vi rút C mạn.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc điều trị khỏi viêm gan siêu vi C về mặt siêu vi không còn khó khăn từ khi thuốc kháng vi rút trực tiếp phát triển. Đáp ứng điều trị đã được nhiều nghiên cứu đánh giá và báo cáo về hiệu quả diệt siêu vi của các phác đồ điều trị và không cần nghiên cứu thêm. Đáp ứng siêu vi cũng được thừa nhận có liên quan với cải thiện về sinh hóa và mô học. Mặc dù vậy, do mục đích điều trị, người ta thường chú ý đến tỉ lệ đạt SVR (Sustained virologic response).

Tại Việt Nam, đã có những nghiên cứu về lâm sàng, cận lâm sàng và đặc điểm của vi rút ở bệnh nhân viêm gan C mạn tính chủ yếu thực hiện ở tuyến Trung ương. Hàng năm Bệnh viện Hữu Nghị đa khoa Nghệ An khám và điều trị hàng nghìn bệnh nhân có bệnh lý về gan vi rút, nhất là bệnh gan liên quan đến vi rút viêm gan B và viêm gan C. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với **mục tiêu:** mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hiệu quả

điều trị thuốc kháng vi rút trực tiếp trên bệnh nhân viêm gan siêu vi C mạn.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng: bệnh nhân nhiễm viêm gan siêu vi C mạn khám và điều trị tại Trung tâm Bệnh Nhiệt đới, Bệnh viện đa khoa Hữu nghị Nghệ An từ 01/2018 - 09/2020.

Cỡ mẫu: toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào danh sách nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu:

- Bệnh nhân trên 18 tuổi.
- Anti HCV dương tính và HCV - RNA trên ngưỡng được phát hiện bằng PCR.
- Khám, theo dõi và điều trị tại Trung tâm Bệnh Nhiệt đới.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân được điều trị không đúng theo phác đồ của Bộ Y tế, bỏ trị.

Thiết kế nghiên cứu: can thiệp không đối chứng kết hợp tiền cứu và hồi cứu.

Biến số nghiên cứu: giới tính, tuổi, các bệnh đồng mắc (THA, ĐTĐ typ II, đồng nhiễm HIV), tình trạng lạm dụng rượu, HCV - RNA, HCV genotype, đáp ứng siêu vi, đáp ứng sinh hóa...

¹Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An

Ngày nhận bài: 24/12/2020.

Ngày phân biệt xong: 30/12/2020.

Ngày duyệt đăng: 03/02/2021.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Bùi Tiến Hoàn, Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An.

Điện thoại: 0913734684. E-mail: drbuihoan84@gmail.com

Quy trình tiên hành: bệnh nhân được chẩn đoán VGVC (Viêm gan siêu vi C) mạn đến khám và được điều trị với DAA tại phòng khám viêm gan Trung tâm Bệnh Nhiệt đới, Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An sẽ được thu thập số liệu. Những bệnh nhân này sẽ được giải thích mục tiêu của nghiên cứu và mời tự nguyện tham gia nghiên cứu và được cung cấp thông tin về nghiên cứu.

Xử lý số liệu: nhập và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. IBM. Kết quả được trình bày dưới dạng bảng và biểu đồ. Các biến số liên tục được biểu hiện bằng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn hay trung vị (IQR). Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê. So sánh tỉ lệ các nhóm bằng phép kiểm χ^2 hoặc Fisher's exact test đối với cỡ mẫu nhỏ.

KẾT QUẢ

Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Bệnh nhân nghiên cứu gồm 67 bệnh nhân, nam chiếm ưu thế với 69%, tuổi trung bình là $46,3 \pm 12,8$ (cao nhất là 73 tuổi, thấp nhất là 24 tuổi). Nhóm tuổi 18 - 40 tuổi chiếm đa số với 50,7%. Các bệnh nhân có thói quen sử dụng rượu bia đều là nam và chỉ có 16,4% bệnh nhân uống rượu nhiều.

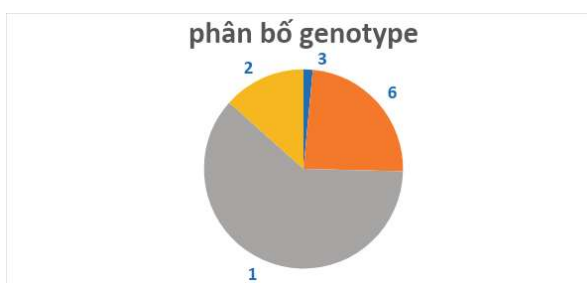
Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu, cơ địa và bệnh nền (n = 67)

Đặc điểm	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Giới nam	46	69
Tuổi (năm) Trung bình: $46,3 \pm 12,8$		
18 - 40	34	50,7
40 - 60	17	25,4
> 60	16	23,9
Bệnh nền (n = 13)		
Tăng huyết áp	7	10,4
Đái tháo đường typ II	3	4,5
Đồng nhiễm HIV	0	0,0
Đồng nhiễm HBV	3	4,5
Sử dụng bia rượu nhiều	11	16,4

Đặc điểm siêu vi và phác đồ điều trị

Trong nghiên cứu, bệnh nhân đều được định genotype. Kết quả cho thấy genotype 1 chiếm đa số với 61,2% kể đến là genotype 6 chiếm 23,9%, genotype 2 chiếm 13,4% và có một trường hợp mang genotype 3 (1,5%).



Biểu đồ 1: Phân bố genotype của HCV (n = 67)

Bảng 2. Phác đồ điều trị theo genotype (n = 67)

Phác đồ	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)	Genotype			
			1	2	3	6
VEL + SOF	47	70,2	30	4	1	12
SOF + RBV	8	11,9	6	1	0	1
LDV + SOF	12	17,9	5	4	0	3

Phác đồ được sử dụng nhiều nhất là VEL + SOF 70,1%, kế tiếp là LDV/SOF 17,9%. Bệnh nhân sử dụng phác đồ có RBV là 11,9%.

Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị

Trong nghiên cứu tỷ lệ bệnh nhân có ALT, AST, GGT trong giới hạn bình thường là 26,9%, 26,9% và 28,3%. Tỷ lệ bệnh nhân có ALT, AST, GGT trong khoảng 1 - 5 ULN lần lượt là 65,6%, 70,1% và 62,7%. Tỷ lệ ALT, AST và GGT tăng trên 5 lần là 7,5%, 2,9% và 9,0%. Không có bệnh nhân có transaminase tăng trên 10 lần.

Trung vị của Albumin là 34,2g/L (31,3 - 39,2), tỷ lệ bệnh nhân có albumin < 35 là 39,7%. Tiểu cầu có trung vị là 165G/L (116 - 233) và có 20,9% bệnh nhân có tiểu cầu dưới 100G/L.

Kết quả điều trị viêm gan siêu vi C với DAA

Về đáp ứng siêu vi

Bảng 3. Đáp ứng siêu vi nhanh (n = 67)

Thời điểm	Đáp ứng siêu vi	(n)	(%)
4 tuần	Không	0	0,0
	Có	67	100
EOT + 12 tuần	Không	1	1,5
	Có	66	98,5
EOT + 36 - 48 tuần (n = 66)	Không	2	3,1
	Có	64	96,9
EOT + 72 tuần (n = 17)	Không	0	0,0
	Có	17	100

Nhận xét: sau 4 tuần điều trị, trong tổng số 67 bệnh nhân điều trị đều được làm HCV RNA và tất cả đều có HCV RNA dưới ngưỡng phát hiện, tỷ lệ bệnh nhân có RVR là 100% (Bảng 3).

Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng siêu vi bền vững sau ngưng điều trị 12 tuần là 98,5% (66/67 bệnh nhân).

Tại thời điểm 36 - 48 tuần sau ngưng điều trị tất cả 66 bệnh nhân đều được làm HCV RNA, trong đó có 2 bệnh nhân HCV - RNA dương tính, 2 bệnh nhân này đều đạt được SVR12. Như vậy tỷ lệ SVR36 - 48 là 97,0%. Nếu tính bệnh nhân thất bại điều trị trước đó thì có 3 bệnh nhân thất bại điều trị. Tỷ lệ SVR36 - 48 là 95,5%.

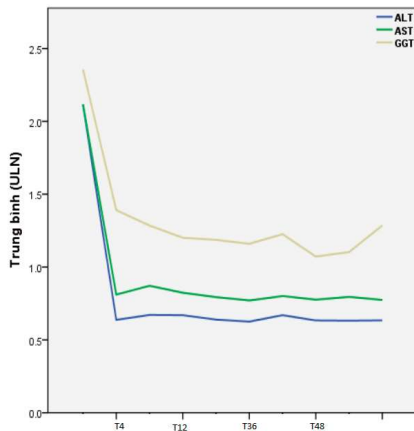
Sau 72 tuần, có 17 bệnh nhân được làm HCV - RNA và tất cả đều dưới ngưỡng phát hiện. Tỷ lệ SVR72 là 100%.

Bảng 4. Đáp ứng siêu vi theo genotype (n = 67)

Đáp ứng siêu vi	Toàn mẫu nghiên cứu	Genotype			
		1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	6 n (%)
RVR	67 (100)	41 (100)	9 (100)	1 (100)	16 (100)
SVR12	66 (98,5)	40 (97,6)	9 (100)	1 (100)	16 (100)
SVR36 - 48	64 (97,0)	39 (95,1)	9 (100)	1 (100)	15 (93,8)
Thất bại điều trị	3 (4,5)	02 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	01 (33,3)

Nhận xét: kết quả thể hiện đáp ứng siêu vi theo genotype và theo phác đồ điều trị. Tỷ lệ đạt SVR của các phác đồ đều cao, chỉ có 3 trường hợp thất bại điều trị, một với phác đồ LDV/SOF và hai với phác đồ SOF + RBV.

Đáp ứng sinh hóa



Biểu đồ 1. Diễn tiến trung bình của enzyme AST, ALT, GGT theo thời gian điều trị

Quan sát diễn tiến trung bình của AST, ALT, và GGT đều giảm nhanh sau 4 tuần điều trị. Diễn tiến của cả 3 loại men gan duy trì khá ổn định sau khi được điều trị đặc hiệu.

Một số kết quả khác

Bùng phát viêm gan siêu vi B mạn: trong số 2 ca đồng nhiễm HBV/HCV, không phát hiện trường hợp nào bùng

phát viêm gan siêu vi B trong thời gian điều trị và sau ngưng điều trị 12 tuần.

Xuất hiện HCC: trong và sau quá trình điều trị, không phát hiện trường hợp nào xuất hiện HCC.

Các yếu tố liên quan đến RVR và SVR. Trong nghiên cứu 100% bệnh nhân đạt RVR, chỉ có 3 bệnh nhân thất bại về mặt siêu vi. Vì vậy nghiên cứu không khảo sát các yếu tố liên quan đến RVR và SVR.

BÀN LUẬN

Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Trong bệnh nhân nghiên cứu, nam giới chiếm ưu thế với 69% trường hợp. Kết quả này cũng tương tự với một số nghiên cứu tại Việt Nam như nghiên cứu của P.K.N.Oanh, N.T.Dũng và một số khác cho tỉ lệ nam ưu thế hơn nữ.

Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là 46,3 ± 12,8, cao nhất là 73 tuổi, thấp nhất là 24 tuổi, nhóm tuổi 18 - 40 tuổi chiếm đa số. Một nghiên cứu gần đây của Pariente cho thấy tuổi không ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng điều trị ở bệnh nhân điều trị với DAA.

Tỷ lệ bệnh nhân có thói quen sử dụng rượu bia nhiều là 16,4% và đều là nam. Sử dụng rượu bia có liên quan đến các bệnh gan do chuyển hóa, viêm gan, gan nhiễm mỡ ảnh hưởng đến việc đánh giá đáp ứng điều trị VGSV C. Do số lượng mẫu trong nghiên cứu này thấp, do đó chúng tôi không tìm thấy được liên quan giữa sử dụng rượu bia và đáp ứng điều trị.

Đặc điểm siêu vi

Genotype 1, 2, 6 là 3 genotype chính tại Việt Nam chiếm tỷ lệ trong bệnh nhân nghiên cứu là 61,2%, 13,4% và 23,9%. Nghiên cứu ghi nhận một trường hợp Genotype 3 rất hiếm gặp tại Việt Nam. Tỷ lệ này giống với nghiên cứu của L.T.K.Dung với tỷ lệ 1, 2, 6 lần lượt là 51,77%, 17,38% và 26,6%.

Cận lâm sàng trước điều trị

Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu có ALT, AST và GGT tăng từ 1 - 5 lần ngưỡng trên bình thường (dưới 200IU/mL) với tỷ lệ lần lượt là 65,6%, 70,1% và 62,7%. Tỷ lệ men gan cao hơn ngưỡng trên bình thường trong nghiên cứu giống như trong nghiên cứu của V.M.Quang với tỉ lệ tăng AST, ALT, GGT là 84%, 78% và 70% và cao hơn trong nghiên cứu của L.T.K.Dung với tỉ lệ tăng ALT chỉ là 51,47% và N.A.Thế với tỉ lệ tăng AST, ALT lần lượt

là 41,11% và 62,22%, nghiên cứu của Deterding với tỉ lệ ALT < 2ULN, 2 - 5 ULN, > 5 ULN lần lượt là 59%, 35% và 6%. Như vậy rất ít trường hợp men gan cao hơn 5 lần.

Tỉ số AST/ALT trên 1 trước khi bắt đầu điều trị chiếm 49,3%. ALT là một men nằm trong tế bào chất trong khi AST là một men nằm trong cả tế bào chất ti thể tế bào gan. Tỉ lệ AST/ALT trên 1 thể hiện một tình trạng viêm gan mạn tính, tổn thương đến ti thể, đặc biệt khi có xơ hóa gan, xơ gan đáng kể hiện diện. Trong viêm gan vi rút C mạn tính, tỉ lệ này có liên quan đến độ xơ hóa gan. Tỉ lệ này cũng tương đương với tình trạng xơ hóa gan trước khi bắt đầu điều trị.

Đáp ứng điều trị

Đáp ứng siêu vi nhanh

Trong số 67 bệnh nhân trong dẫn số nghiên cứu đều được làm tải lượng vi rút vào tuần thứ 4 sau điều trị, tất cả đều HCV - RNA âm tính, tỉ lệ RVR là 100%.

RVR trước đây được cho là có liên quan đến SVR ở những bệnh nhân điều trị với Peg - IFN. Các phác đồ hiện tại với tỉ lệ SVR cao như trong nghiên cứu này, do đó khó thấy được mối liên quan này.

Đáp ứng siêu vi bền vững

Có 66 bệnh nhân HCV - RNA âm tính vào tuần thứ 12 sau ngưng điều trị (98,5%), có một bệnh nhân không đáp ứng với DAA trước đó. Bệnh nhân duy nhất không đạt SVR12 có genotype 1 với HCV - RNA dưới 2×10^6 IU/mL, đạt RVR sau điều trị và HCV - RNA tăng trở lại vào sau tuần 12 ngưng điều trị. Như vậy tỉ lệ đạt SVR12 của các genotype là 100% trừ genotype 1 là 97,6%. Trong nghiên cứu của L.T.K.Dung với tỉ lệ SVR12 là 98,5%, tỉ lệ đạt SVR12 của các genotype 1, 2, 6 là 98,6%, 100%, và 97,3%.

Thất bại điều trị

Có 3 bệnh nhân thất bại điều trị với tỉ lệ 4,5%. Một bệnh nhân có genotype 6 điều trị phác đồ LDV/SOF và hai bệnh nhân có genotype 1 điều trị phác đồ SOF + RBV. Ba bệnh nhân đều có độ xơ hóa gan trên F3 và HCV - RNA dưới 2×10^6 IU/mL. ALT tăng nhẹ lúc ban đầu, có đáp ứng sinh hóa vào tuần thứ 4 và ALT tăng lại vào lúc chẩn đoán thất bại điều trị. Như vậy những bệnh nhân có ALT tăng trở lại trong quá trình điều trị nên chú ý thất bại điều trị.

Đáp ứng sinh hóa

Tại tuần thứ 4 giá trị trung vị của ALT, AST và GGT lần lượt là 0,5ULN, 0,65ULN và 0,83ULN và duy trì cho đến 3 - 24 tháng sau ngưng điều trị. Sau 4 tuần mức trung bình của ALT và AST đã giảm về dưới ngưỡng trên bình thường (0,6 ULN, 0,74ULN), riêng GGT có xu hướng dao động trên ngưỡng trên bình thường (1,2ULN).

Theo y văn có tới 80% bệnh nhân có viêm siêu vi C mạn tính có gan nhiễm mỡ. Theo kết quả nghiên cứu, tỉ lệ bệnh nhân còn tăng GGT tại tuần thứ 4 có thể do việc cải thiện gan nhiễm mỡ diễn ra chậm hoặc có một bệnh gan khác làm tăng GGT. Với ALT và AST thì tỉ lệ bình thường hóa cao sau 4 tuần.

KẾT LUẬN

Tỉ lệ RVR là 100%. Tỉ lệ SVR là 98,5%. Đáp ứng siêu vi bền vững trong nghiên cứu không có sự khác biệt giữa các genotype và phác đồ điều trị đã chọn.

Diễn tiến sinh hóa ổn định sau 4 tuần điều trị. Diễn tiến của cả 3 loại enzyme gan duy trì khá ổn định sau khi được điều trị đặc hiệu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Organization, W.H., *Global hepatitis report 2017: World Health Organization*. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2017.
2. Terrault, N. A., Lok, A. S., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M.... & Wong, J. B. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*.
3. Phạm Kiều Nguyệt Oanh, Nguyễn Hữu Chí, *Các yếu tố tiên lượng đáp ứng điều trị trên bệnh nhân viêm gan siêu vi C mạn*. Tạp chí Y Học Tp. Hồ Chí Minh, 2013. 17: p. 204-209.
4. Nguyễn Thành Dũng, *Báo cáo khoa học bệnh viện: Hiệu quả điều trị viêm gan C bằng các thuốc kháng vi rút trực tiếp tại bệnh viện Nhiệt Đới*. 2017.
5. Ngô Anh Thế, *Đánh giá kết quả điều trị của peginterferon alpha-2b kết hợp ribavirin ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính và giá trị của Fibroscan trong chẩn đoán xơ hóa gan*. Luận án tiến sĩ y học, Đại Học Y Hà Nội, 2017.
6. Lý Thị Kim Dung, *Khảo sát tình hình sử dụng và hiệu quả điều trị viêm gan siêu vi C mạn của thuốc kháng virus trực tiếp tại bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM*. Tạp chí Y Học Tp. Hồ Chí Minh, 2018. 22: p. 89-95.
7. Võ Minh Quang, Đặng Trần Khiêm, *Các yếu tố dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm gan siêu vi C điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới TP.HCM năm 2006-2007*. Tạp chí Y Học Tp. Hồ Chí Minh, 2009. 13: p. 267-273.
8. European Association for The Study of The Liver. (2018). *EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018*. *Journal of hepatology*.

EVALUTATION OF EFFECTING THE DIRECT-ACTING ANTIVIRAL TREATMENT FOR PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS

Summary

Objective: Describe clinical, subclinical and therapeutic effects of direct-acting antiviral in patients with chronic hepatitis C. **Subjects and method:** Describe 67 chronic hepatitis C infected patients who were examined and treated at the Tropical Disease Center, Nghean General Hospital from 01/2018 - 09/2020. Reseach design: Non - controlled intervention (defined by prospective combined with retrospective). **Results and conclusions:** The percentages of patients with enzyme ALT, AST, GGT within

the normal range were 26.9%, 26.9% and 28.3%. Genotype 1 dominated (61.2%), followed by genotype 6 had 23.9%, genotype 2 had 13.4% and a case with genotype 3 (1.5%). All patients had HCV RNA below the detection after 4 weeks of treatment, achieving RVR rate of 100%. The patients with a sustained viral response after 12 weeks of treatment discontinuation was 98.5%. Viral response did not differ between genotypes and treatment regimens.

Key words: DAA, RVR, Chronic hepatitis.